

降糖通脉胶囊辅助治疗2型糖尿病大血管病变73例

蒲蔚荣*, 刘香春, 都增强, 苏文博, 任丽曼, 王文娟, 杨晓琴, 李志悦
(青海省中医院, 西宁 810000)

[摘要] **目的:**观察降糖通脉胶囊治疗2型糖尿病大血管病变的疗效及对炎症反应和微循环的影响。**方法:**将144例患者随机按数字表法分为观察组73和对照组71例;给予糖尿病常规干预,控制血糖和血压到目标水平,并口服辛伐他汀片,40 mg/次,1次/d,和拜阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用降糖通脉胶囊,3粒/次,3次/d。两组疗程均为4个月。采用彩色多普勒超声诊断仪测量治疗前后颈动脉内膜中层厚度和斑块大小;检测治疗前后空腹血糖(FBG),餐后2h血糖(PBG),糖化血清蛋白(GSP),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),高敏C-反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6(IL-6),脂联素(APN),纤维蛋白原(FIB),血小板聚集率(MPAR)和D-二聚体(D-D)水平。**结果:**治疗后观察组颈动脉内膜中层增厚例数和斑块检出例数少于对照组,颈动脉内膜中层厚度和颈动脉斑面积也小于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组GSP水平低于对照组($P < 0.01$),治疗后两组间FBG,PBG水平差异无统计学意义;治疗后观察组TNF- α ,hs-CRP和IL-6水平低于对照组($P < 0.01$),APN水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组D-D,FIB和MPAR水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**降糖通脉胶囊用于2型糖尿病大血管病变的治疗,能减少大血管病变的发生,减轻发生程度,其作用机制可能与减轻低度炎症反应,改善微循环有关。

[关键词] 2型糖尿病;大血管病变;降糖通脉胶囊;炎症因子;微循环

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0182-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130182

Effect of Jiangtang Tongmai Capsules on Macroangiopathy in Treating 73 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus PU Wei-rong*, LIU Xiang-chun, DU Zeng-qiang, SU Wen-bo, REN Li-man, WANG Wen-juan, YANG Xiao-qin, LI Zhi-yue (Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Jiangtang Tongmai capsules in treating macroangiopathy of type 2 diabetes mellitus, and to investigate its influence on inflammatory response and microcirculation. **Method:** One hundred and forty-four patients were randomly divided into the control group (71 cases) and the observation group (73 cases) by a random number table. Patients in the control group received conventional glucose and blood pressure control, and took 40 mg simvastatin tablets and 100 mg aspirin enteric-coated tablets once daily. On the basis of the control group, patients in the observation group added 3 Jiangtang Tongmai capsules thrice daily. All patients in both two groups received 4 months of treatment. Before and after treatment, the carotid intermedium thickness and size of plaque were detected by color Doppler ultrasound. Levels of fasting blood-glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (PBG), glycated serum protein (GSP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), adiponectin (APN), fibrinogen (FIB), platelet maximum aggregation rate (MPAR) and D-dimer (D-D) were detected. **Result:** After treatment, cases of thicken of carotid intermedium thickness and size of plaque in the observation group were lower, carotid intermedium thickness and size of plaque were smaller than those in the control group ($P < 0.01$). Level of GSP in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.01$), and there was no statistically significant difference for the levels of FBG and PBG between two groups. Levels of TNF- α , hs-CRP, IL-6, D-D, FIB and MPAR in the observation group were lower ($P < 0.01$), and level of APN was higher than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Jiangtang Tongmai capsules could reduce the incidence

[收稿日期] 20150126(128)

[基金项目] 国家中医药管理局项目(201007004)

[通讯作者] *蒲蔚荣,医学硕士,副主任医师,从事中西医结合内分泌临床研究,Tel:13897218640,E-mail:puweirong123@163.com

rate of macroangiopathy of type 2 diabetes mellitus, and its mechanism of action may be related to reducing the symptoms of low rank inflammatory reaction and ameliorating microcirculation.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; macroangiopathy; Jiangtang Tongmai capsules; inflammatory factor; microcirculation

糖尿病大血管病变是糖尿病(DM)最常见的慢性并发症之一,以动脉粥样硬化为病理基础,好发部位包括心、脑和周围大血管病变,累及主动脉、冠状动脉、脑动脉、下肢动脉、肾动脉等,其发生率高,病变程度重^[1]。本病具有较高的致残率和致死率,严重危害到患者的生命健康,造成较大的社会危害。其发病机制较复杂,可能与内皮损伤、葡萄糖毒性作用、脂肪毒性作用、细胞炎症因子、氧化应激、低密度脂蛋白、凝血机制障碍、高纤维蛋白原血症等有关,往往是由多种因素综合作用的结果^[2]。现代医学采用胰岛素能将血糖和急性并发症进行有效控制,但对于糖尿病大血管病变等慢性并发症的防治仍然无良好的对策。

糖尿病中医称为“消渴”,其基本病机阴虚燥热,日久燥热耗气,致气阴两伤,水液、血液代谢失常,水留化为痰湿,血滞为瘀,痰浊瘀血阻于脉络而成为本病。因此临床多治以益气养阴,化浊消瘀之法。近年来的研究显示中药通过改善炎症反应和炎症因子的表达,改善糖脂代谢异常和保护血管内皮功能,调控信号通路和调节基因等方面发挥治疗糖尿病大血管病变的作用^[3]。降糖通脉胶囊具有益气养阴,活血化瘀,通经活络之功,前期临床观察显示本品能改善微循环和组织缺氧对疗糖尿病合并末梢神经炎有较好的疗效^[4]。本研究笔者探讨了降糖通脉胶囊糖尿病大血管病变疗效,并从炎症反应和微循环方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 符合研究条件的患者共150例,均来源于青海省中医院糖尿病科2012年9月—2014年6月,除去脱落、失访共有144例患者完成研究。采取随机按数字表法分为对照组71例和观察组73例。对照组男40例,女31例;年龄46~68岁,平均(52.4±10.2)岁;糖尿病病程为4~21年,平均(9.8±5.8)年;观察组男42例,女32例;年龄45~66岁,平均(53.3±9.6)岁;病程5~18年,平均(10.1±6.1)年。两组患者性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 2型糖尿病诊断参照中国2型糖尿病防治指南^[5],有下列情况之一可诊断为糖尿病

大血管病变:①冠心病(心绞痛、心肌梗死);②脑梗死;③总动脉内膜-中层厚度 ≥ 1.2 mm;④B超检查下肢动脉广泛性不规则狭窄或节段性闭塞。气阴两虚兼血瘀证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》。

1.3 纳入标准 ①2型糖尿病,有大血管病变的证据。②辨证为气阴两虚兼血瘀证;③年龄40~70岁;④取得患者知情同意书。

1.4 排除标准 ①近一个月内有糖尿病急性并发症者;②合并严重心、肝、肾功能不全、急性冠脉综合征、急性脑血管意外者;③近1个月有严重感染者;④过敏体质、肿瘤、精神病患者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 对照组给予糖尿病常规干预,将空腹血糖(FBG) ≤ 7.8 mmol·L⁻¹,餐后2h血糖(PBG) ≤ 10 mmol·L⁻¹;控制血压 $\leq 140/90$ mmHg;调脂、改善循环,辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20090001),40 mg/次,1次/d,晚餐后服用;拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078),100 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用降糖通脉胶囊(青海鲁抗大地药业有限公司,国药准字Z20025125),3粒/次,3次/d。两组疗程均为4个月。

1.6 观察指标 ①颈动脉内膜中层厚度和斑块大小,采用彩色多普勒超声诊断仪检测,均由同一名医生进行操作,治疗前后各测量1次。②检测FBG, PBG和糖化血清蛋白(GSP),治疗前后各检测1次。③检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α),高敏C-反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6(IL-6),脂联素(APN),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均购于南京建成生物公司,治疗前后各检测1次。④检测纤维蛋白原(FIB),血小板聚集率(MPAR)和D-二聚体(D-D),治疗前后各检测1次。

1.7 统计学处理 采用SPSS 18.0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后颈动脉内膜中层和斑块变化比

较 治疗后两组颈动脉内膜中层增厚例数和斑块检出例数均比治疗前减少 ($P < 0.01$), 颈动脉内膜中层厚度和颈动脉斑面积均比治疗前缩小 ($P < 0.01$); 治疗后观察组颈动脉内膜中层增厚例数和斑块检出例数少于对照组, 颈动脉内膜中层厚度和颈动脉斑面积也小于对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组治疗前后颈动脉内膜中层和斑块变化比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of carotid intermedium thickness and size of plaque in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	颈动脉内膜中层		颈动脉斑块/cm ³	
			增厚 /例	厚度 /mm	检出 /例	面积 /cm ³
对照	治疗前	71	60	1.67 ± 0.42	63	4.77 ± 0.68
	治疗后		47 ¹⁾	1.48 ± 0.31 ¹⁾	45 ¹⁾	3.35 ± 0.54 ¹⁾
观察	治疗前	73	59	1.65 ± 0.38	65	4.82 ± 0.76
	治疗后		25 ¹⁾	1.19 ± 0.29 ^{1,2)}	21 ¹⁾	2.69 ± 0.63 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 4 同)。

2.2 两组治疗前后 FBG, PBG 和 GSP 变化情况比较 治疗后两组 FBG, PBG 和 GSP 均比治疗前下降

表 3 两组治疗前后 TNF- α , hs-CRP, APN, IL-6 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of changes of levels of TNF- α , hs-CRP, APN and IL-6 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TNF- α /ng·L ⁻¹	hs-CRP/mg·L ⁻¹	APN/mg·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹
治疗	治疗前	71	94.7 ± 20.9	6.85 ± 1.06	3.14 ± 0.96	17.2 ± 3.6
	治疗后		70.6 ± 17.3 ¹⁾	6.02 ± 0.83 ¹⁾	4.27 ± 1.18 ¹⁾	14.5 ± 3.1 ¹⁾
观察	治疗前	73	98.1 ± 21.4	6.87 ± 1.11	3.06 ± 0.88	16.8 ± 4.0
	治疗后		53.2 ± 15.8 ^{1,2)}	5.14 ± 0.89 ^{1,2)}	5.63 ± 1.46 ^{1,2)}	10.1 ± 3.6 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后 D-D, FIB 和 MPA 水平比较 两组治疗后 D-D, FIB 和 MPA 均比治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 D-D, FIB 和 MPA 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组治疗前后 D-D, FIB 和 MPA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of levels of D-D, FIB and MPA in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	D-D	FIB	MPA
			/g·mL ⁻¹	/g·L ⁻¹	/%
对照	治疗前	71	2.63 ± 0.85	5.26 ± 0.96	77.1 ± 13.5
	治疗后		1.72 ± 0.68 ¹⁾	4.15 ± 0.83 ¹⁾	66.6 ± 10.5 ¹⁾
观察	治疗前	73	2.66 ± 0.79	5.31 ± 1.02	78.8 ± 12.9
	治疗后		1.36 ± 0.61 ^{1,2)}	3.29 ± 0.87 ^{1,2)}	59.3 ± 11.2 ^{1,2)}

3 讨论

糖尿病已经成为最主要的慢性病之一, 在我国以 2 型糖尿病为主, 后者是动脉粥样硬化性血管疾

($P < 0.05$), 治疗后观察组 GSP 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 治疗后两组间 FBG, PBG 水平差异无统计学意义, 见表 2。

表 2 两组治疗前后 FBG, PBG 和 GSP 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of change of levels of FBG, PBG and GSP in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG	PBG	GSP
对照	治疗前	71	8.17 ± 1.53	9.43 ± 1.78	2.95 ± 0.58
	治疗后		7.76 ± 1.25 ¹⁾	8.27 ± 1.59 ¹⁾	2.63 ± 0.51 ¹⁾
观察	治疗前	73	8.11 ± 1.47	9.28 ± 1.71	2.93 ± 0.62
	治疗后		7.55 ± 1.32 ¹⁾	8.12 ± 1.60 ¹⁾	2.35 ± 0.47 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后 TNF- α , hs-CRP, APN, IL-6 水平变化的比较 治疗后两组 TNF- α , hs-CRP 和 IL-6 水平均比治疗前下降, APN 比治疗前升高 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 TNF- α , hs-CRP 和 IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), APN 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

病的重要危险因素, 心血管疾病是 2 型糖尿病患者的主要致死原因。糖尿病患者的糖、脂代谢紊乱, 产生相应的炎症因子, 引起血管内皮功能障碍, 导致动脉粥样硬化 (AS), 后者是心、脑等大血管病变的病理基础。多项大规模临床试验显示强化血糖控制并不能减少 2 型糖尿病患者的死亡率, 甚至会可增加死亡率。主要是因为强化血糖控制不能有效预防大血管病变^[6-7], 而调脂治疗能显著降低糖尿病患者的心脏病、卒中的发生率和死亡率^[8]。

研究认为炎症反应在糖尿病及大血管病变的发生、发展中具有重要作用。AS 是一种炎症性疾病, 糖尿病也是一种炎症性疾病, 这种炎症是一种低度的炎症反应。hs-CRP 可以刺激中性粒细胞分泌黏附因子、组织因子, 并吸引单核细胞向血管壁浸润, 也可直接作用于血管内, 并促进早期动脉粥样硬化反应; 同时还可引起凝血系统功能异常及补体系统激活^[9]。IL-6 是体内炎症反应的重要介质, 能损伤

β 细胞的功能,抑制胰岛素分泌;能作用于血管内皮细胞,诱导其表达黏附因子和促凝血因子,黏附炎症细胞,促进血管内血栓形成^[10]。TNF- α 能促进黏附因子的表达,促进炎症细胞激活和迁移,促进基质金属蛋白酶的激活,增加环氧化酶的活性,促进机体进入高凝状态^[11]。APN则是一种抗炎因子,可抑制内皮细胞和内皮细胞间黏附分子-1的表达,能抑制白细胞集落的形成,降低巨噬细胞分泌TNF- α ,并可减弱TNF- α 诱导的表皮生长因子的内皮细胞表达^[12]。

降糖通脉胶囊由黄芪、太子参、天冬、麦冬、黄精、地黄、玄参、赤芍、苍术、葛根、黄连、丹参、益母草、水蛭、川牛膝、甘草等组成。方中以黄芪、太子参为君,补中益气,健脾益肺,有“治血先治气,气行则血行”之意,且黄芪、太子参、党参用量较大,此即“大气一转,其结乃散”之理;天冬、麦冬、黄精、地黄、玄参养阴生津,和营降火,水蛭、丹参、赤芍、地龙、益母草、川牛膝宣通气血、化瘀通络,合为臣药,养阴与活血并行,促使经脉血流通畅。葛根升清阳,鼓舞胃气上行,又能生津液,苍术燥湿健脾,黄连解毒、消肿为佐药;甘草补脾胃、扶正气而为使药。全方攻补兼施,标本兼顾,具有益气养阴、活血化瘀、通经活络之功。

颈动脉内膜中层厚度和斑块面积是评价AS的重要指标,作为中间替代指标评价大血管病变,且安全、无创,易为患者接受^[13]。本研究显示降糖通脉胶囊治疗后能减少颈动脉内膜中层增厚例数和斑块检出例数,降低颈动脉内膜中层厚度和缩小颈动脉斑块面积,提示了其延缓糖尿病大血管病变的发生、发展具有防治作用。

治疗后观察组TNF- α 、hs-CRP和IL-6水平低于对照组,APN水平高于对照组,提示了降糖通脉胶囊减轻了2型糖尿病大血管病变患者的低度炎症状态,抑制了AS的发生、发展,这将有利于防治糖尿病大血管病变。

同时治疗后观察组D-D、FIB和MPAR水平低于对照组,说明了降糖通脉胶囊能抑制2型糖尿病大血管病变患者血小板的聚集和血小板活性,改善微循环,减轻了患者血液高凝状态,改善了微循环,于防止血栓的形成,从而可防治糖尿病大血管病变。

综上,降糖通脉胶囊用于2型糖尿病大血管病

变的治理,能减少大血管病变的发生,减轻发生程度,其作用机制可能与减轻低度炎症反应,改善微循环有关,值得进一步的深入研究。

[参考文献]

- [1] 李增英,李惠林,渠昕,等.活血降糖饮对2型糖尿病大血管病变的影响[J].中国医药科学,2012,2(21):16-18.
- [2] 杨启悦,张帅,谢春光,等.参芪复方防治糖尿病大血管病变机制研究[J].中草药,2014,45(8):1179-1183.
- [3] 张元琛,苏红光,党毓起,等.中医药防治糖尿病大血管病变机制研究进展[J].内蒙古中医药,2014,33(30):137-138.
- [4] 都增强,王文娟,杨晓琴,等.降糖通脉胶囊配合西药治疗糖尿病合并末梢神经炎疗效观察[J].陕西中医,2014,35(8):962-964.
- [5] 中华医学会糖尿病分会.中国2型糖尿病防治指南[J].中华医学杂志,2008,88(18):1227-1244.
- [6] 祝之明.强化血糖控制与减少心血管事件带来的困惑和启示[J].中国糖尿病杂志,2009,17(2):85-87.
- [7] 刘宽芝,李静波,吕海莉,等.黄芪、三七总皂苷对2型糖尿病大血管病变患者MMP-9的影响[J].中国中药杂志,2004,29(3):264-266.
- [8] 舒道,董京文,杨海峰,等.通腑清胰方辅助重症胰腺炎的疗效及对肠黏膜屏障功能的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(21):280-284.
- [9] 黄晓敏,夏晓英,林占,等.超敏C-反应蛋白与2型糖尿病大血管病变的关系[J].航空航天医学杂志,2014,25(7):908-910.
- [10] 刘英晓,王立,休双玲,等.IL-6与2型糖尿病大血管病变的相关性[J].中国老年学杂志,2010,30(17):2513-2515.
- [11] 朱震宏,蒋晓真,顾哲.2型糖尿病大血管病变与血糖波动和炎症因子相关分析[J].实用糖尿病杂志,2012,8(2):55-56.
- [12] 徐琳,谢璇,赵魁彦,等.脂联素与2型糖尿病大血管并发症的关系探讨[J].陕西医学杂志,2012,41(2):198-200.
- [13] 孔文文,吴学苏,余江毅,等.六味地黄丸合银杏叶片对2型糖尿病早期大血管病变及炎症因子的影响[J].浙江中医药大学学报,2011,35(6):846-848.

[责任编辑 何希荣]