

· 临床 ·

玉泉丸合桃红四物汤加减对气阴两虚证2型糖尿病心血管主要危险因素的影响

李艳红, 黎艳, 王亚兰, 郑丽, 李莉*

(武汉市武昌医院(武汉科技大学附属武昌医院), 武汉 430063)

[摘要] 目的:观察玉泉丸合桃红四物汤加减对气阴两虚证2型糖尿病(T2DM)心血管主要危险因素的影响及对炎症因子和血管内皮功能的作用。方法:将160例患者随机分为对照组和观察组各80例。两组均口服拜阿司匹林肠溶片,0.1 g/次,1次/d;注射用胰岛素或口服降糖药;口服辛伐他汀片,20 mg/次,1次/d;厄贝沙坦片,150 mg/次,1次/d。对照组加用天芪降糖胶囊,5粒/次,3次/d。观察组内服玉泉丸合桃红四物汤加减,1剂/d。两组患者均连续治疗24周,再进行48周随访。监测血糖、血脂和血压,空腹血糖(FPG),餐后2 h血糖(2 h PG),糖化血红蛋白(HbA1c),观察组收缩压(SBP),舒张压(DBP),每8周评价1次,记录治疗后8,16,24周的FPG,HbA1c,LDL-C,SBP和DBP的达标情况及三者联合达标情况,并比较不同时点血糖、血脂和血压水平;记录治疗期间和随访期间共72周内心血管事件、脑卒中事件、周围血管事件和微血管并发症的发生情况;检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α),同型半胱氨酸(Hcy),白细胞介素-6(IL-6),超敏C反应蛋白(hs-CRP),内皮素(ET-1)和一氧化氮(NO);记录治疗后8,16,24周体质质量指数(BMI)达标率。结果:在治疗后24周,观察组HbA1c达标率为81.16%(56/69),高于对照组的64.71%(44/68)($\chi^2=4.701, P<0.05$),观察组SBP达标率为94.2%(65/69),高于对照组的82.36%(56/68)($\chi^2=4.662, P<0.05$);在治疗后16,24周观察组LDL-C达标率分别为79.71%(55/69),88.41%(61/69),高于同期对照组的63.24%(43/68),70.59%(48/68)($\chi^2=4.5642, \chi^2=5.108, P<0.05$);在16周时,观察组综合达标率(血糖、血压、血脂)为59.42%,高于对照组的41.18%(28/68)($\chi^2=4.559, P<0.05$);在24周时,观察组综合达标率69.57%(48/69),高于对照组的51.47%(35/68)($\chi^2=4.695, P<0.05$);在16周时,观察组BMI达标率为60.87%(42/69),高于对照组的39.71%(27/68)($\chi^2=6.136, P<0.05$);在24周时,观察组BMI达标率为72.46%(56/69),高于对照组的52.94%(36/68)($\chi^2=5.585, P<0.05$);在治疗后16周,观察组2 h PG和HbA1c水平低于对照组($P<0.05$);在治疗后24周,观察组FPG,2 h PG,HbA1c,SBP和DBP水平均低于对照组($P<0.05$);观察组TNF- α ,Hcy,IL-6和hs-CRP水平均低于对照组($P<0.01$);观察组NO高于对照组($P<0.01$),ET-1均低于对照组($P<0.01$);在72周的观察期间,观察组不良血管事件的发生为13.04%(9/69),低于对照组的30.88%(21/68)($\chi^2=5.957, P<0.05$)。结论:在常规西医治疗的基础上,玉泉丸合桃红四物汤内服可进一步控制T2DM患者心血管主要危险因素,改善T2DM患者血管内皮功能,抑制促炎因子的表达,降低不良血管事件的发生。

[关键词] 2型糖尿病;心血管高危因素;血管事件;玉泉丸;桃红四物汤;炎症因子;血管内皮功能

[中图分类号] R287;R22;R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)19-0177-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200233

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191126.0923.001.html>

[网络出版日期] 2019-11-26 09:35

Effect of Modified Yuquanwan Combined with Taohong Siwutang on Major Cardiovascular Risk Factors of Patients with Type 2 Diabetes

LI Yan-hong, LI Yan, WANG Ya-lan, ZHEN Li, LI Li*

(Wuchang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430063, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of modified Yuquanwan combined with Taohong

[收稿日期] 20191029(006)

[基金项目] 武汉市卫生和计划生育委员会科技项目(WX17D22)

[第一作者] 李艳红,主治医师,从事糖尿病的临床及科研工作,E-mail:532231395@qq.com

[通信作者] *李莉,副主任医师,从事内分泌和代谢性疾病的临床及科研工作,E-mail:10592372@qq.com

Siwutang on major cardiovascular risk factors of type 2 diabetes and its effect on inflammatory factors and endothelial function. **Method:** One hundred and sixty patients were randomly divided into control group (80 cases) and observation group (80 cases) by random number table. The control group was given Tianqi Jiangtang capsule 5 tablets/time, 3 times/day. Both groups were taken orally. aspirin enteric-coated tablets, 0.1 g/time, 1 time/day, insulin for injection or oral antidiabetic, simvastatin tablets, 20 mg/time, 1 time/day, and irbesartan tablets, 150 mg/time, 1 time/day. patients in observation group were added with modified Yuquanwan combined with Taohong Siwutang for 24 weeks, 1 dose/day, and a 48-week follow-up visit were paid. Blood glucose, lipid, blood pressure, fasting plasma glucose (FPG), blood sugar 2 h after meal (2 h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), systolic (SBP) and diastolic pressure (DBP) were detected for every 8 weeks, and at the 8th, 16th, and 24th week after treatment, up-to-standard HbA1c, LDL-C, SBP, DBP and all of those indexes were recorded, and levels of blood glucose, lipids and blood pressure were compared at different time points. During the treatment and within the 72-week follow-up, cardiovascular events, stroke events, peripheral vascular events and microvascular complications were recorded. And levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), homocysteine (Hcy), interleukin-6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), endothelin (ET-1) and nitric oxide (NO) were detected, and at the 8th, 16th and 24th week after treatment, body mass index (BMI) was recorded. **Result:** At the 24th week after treatment, the compliance rate of HbA1c in observation group was 81.16% (56/69), which was higher than 64.71% (44/68) in control group ($\chi^2=4.701$, $P<0.05$), and the compliance rate of SBP was 94.2% (65/69), which was higher than 82.36% (56/68) in control group ($\chi^2=4.662$, $P<0.05$). At the 16th week and 24th week after treatment, the compliance rate of LDL-C were 79.71% (55/69) and 88.41% (61/69), which were higher than 63.24% (43/68) and 70.59% (48/68) in control group ($\chi^2=4.5642$, $\chi^2=5.108$, $P<0.05$). At the 16th week, the comprehensive compliance rate (blood glucose, blood pressure, blood lipid) in observation group was 59.42% (41/69), which was higher than 41.18% (28/68) in control group ($\chi^2=4.559$, $P<0.05$). At the 24th week, the comprehensive compliance rate in observation group was 69.57% (48/69), which was higher than 51.47% (36/68) in control group ($\chi^2=4.695$, $P<0.05$). At the 16th week, the compliance rate of BMI was 60.87% (42/69), which was higher than 39.71% (27/68) in control group ($\chi^2=6.136$, $P<0.05$). At the 24th week, the compliance rate of BMI was 72.46% (50/69), which was higher than 52.94% (36/68) in control group ($\chi^2=5.585$, $P<0.05$). At the 16th week after treatment, levels of 2 h PG and HbA1c in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). At the 24th week after treatment, levels of FPG, 2 hPG, HbA1c, SBP and DBP were lower than those in control group ($P<0.05$). Levels of TNF- α , Hcy, IL-6, hs-CRP and ET-1 were lower than those in control group ($P<0.01$), while level of NO was higher than that in control group ($P<0.01$). During 72 weeks of observation period, the rate of adverse vascular events in observation group was 13.04% (9/69), which was lower than 30.88% (21/68) in control group ($\chi^2=5.957$, $P<0.05$). **Conclusion:** In addition to the conventional western medicine therapy, modified Yuquanwan combined with Taohong Siwutang can further control the main cardiovascular risk factors of patients with T2DM, improve the endothelial function of T2DM patients, inhibit the expression of pro-inflammatory factors, and reduce the incidence of adverse vascular events.

[Key words] type 2 diabetes; cardiovascular risk factors; vascular events; Yuquanwan; Taohong Siwutang; inflammatory factors; vascular endothelial function

我国成人2型糖尿病(T2DM)患病率为10.2%,患病率显著增加,其中肥胖人群糖尿病患病率升高了2倍,而未诊断糖尿病的成为危险人群健康的非传染性慢性疾病^[1]。心血管疾病是T2DM患者死亡主要原因^[2],因此采取积极治疗T2DM心血管疾病

的主要风险因素,对于改善T2DM的预后具有重要的临床意义,但我国患者对血糖、血压和血脂等高危因素的控制率较低和阿司匹林的应用率低有关,控制现状不容乐观^[1]。多个国外观察显示积极干预主要心血管疾病风险因素,可减少T2DM心血管终点

事件的发生,包括推迟心血管事件发生的时间,降低其发生率等^[3-4]。庄宁等^[5]长期调查显示血糖、血压和血脂联合达标率 ≥ 3 次患者的死亡和心血管事件发生率均明显降低。

中医学者对T2DM患者以气阴两虚为本,痰浊血瘀为标的虚实夹杂病机特点形成了共识^[6]。陈可冀院士等^[7]认为气阴两伤所致的脉络瘀阻是消渴后期血管并发症的基本病机,其内涵包括了血流变性、血流动力学和血液成分异常为表现的“血的异常”以及血管功能紊乱和血管狭窄为表现的“脉的异常”,因此以益气养阴,活血化瘀通脉之法。玉泉丸源于《杂病源流犀浊》,能益气养阴,是中医治疗消渴气阴两虚的代表方之一,试验研究显示玉泉丸可改善胰岛素敏感性,可通过调节血脂代谢改善糖尿病患者大血管病变以及微血管病变^[8]。桃红四物汤载于《医宗金鉴》,具有活血养血、化瘀通络止痛之功,现代研究证实有抗疲劳、抗缺氧、抗氧化损伤、抗炎、改善微循环、神经保护等药理作用^[9]。笔者针对消渴及其心血管变证的病机特点,以益气通脉立法,采用玉泉丸合桃红四物汤加减,对T2DM心血管主要危险因素的干预起到了明显效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经武汉市武昌医院伦理委员会审查批准(批号WCKY2017Z22-02),共纳入160例患者作为观察对象,均来源于2017年4月至2018年12月内分泌科门诊和住院部。根据就诊先后依据随机按数字表法,以1:1分为对照组和观察组各80例,对照组男性43例,女性37例;年龄42~70岁,平均(57.69 \pm 6.48)岁;病程5~13年,平均(8.25 \pm 0.89)年,体质指数(BMI)(26.75 \pm 2.81) kg \cdot m⁻²;收缩压(136.85 \pm 10.41) mmHg(1 mmHg \approx 0.133 kPa),舒张压(84.42 \pm 5.74) mmHg;研究期间有9例患者脱落,3例患者剔除,最终完成68例。观察组男性46例,女性34例;年龄40~69岁,平均(58.92 \pm 7.76)岁;病程5.5~15年,平均(8.34 \pm 0.98)年,BMI(26.82 \pm 2.87) kg \cdot m⁻²;收缩压(137.73 \pm 10.82) mmHg,舒张压(85.42 \pm 6.74) mmHg;研究期间有10例患者脱落、1例患者剔除,最终完成69例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①T2DM诊断标准,参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[10]制定标准。随机血糖检测 ≥ 11.1 mmol \cdot L⁻¹;空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol \cdot L⁻¹;或葡萄糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol \cdot L⁻¹。②气阴两虚证兼血瘀证诊断标准,参照《糖尿病中医诊疗标

准》^[11]制定标准。

1.3 纳入标准 ①明确诊断为T2DM,且在本院糖尿病慢性管理门诊就诊3次以上,接受门诊随访3个月以上;②T2DM病史 ≥ 5 年;③符合气阴两虚兼血瘀证诊断标准;④糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 7.5\%$;⑤BMI ≥ 24 kg \cdot m⁻²,年龄40~70岁,性别不限;⑥无冠心病诊断证据,无周围血管和脑血管事件史;⑦患者同意进行随访,并取得其签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①近2个月内有T2DM急性并发症发生者;②检查证实合并T2DM微血管并发症者;③近2个月有严重低血糖发生者;④合并肝、肾、心、肺功能不全,肿瘤及精神病患者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥对本研究已知药物过敏或有用药禁忌或不能耐受者;⑦本身已患有心脑血管疾病的患者。

1.5 治疗方法 对照组口服拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20080078),0.1 g/次,1次/d;以血糖达标为目的,空腹血糖(FPG) < 7.0 mmol \cdot L⁻¹为达标,HbA1c $< 7.0\%$ 为达标,采用注射用胰岛素或口服降糖药(二甲双胍);高脂血症,以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达标为目的,LDL-C < 2.6 mmol \cdot L⁻¹为达标,采用辛伐他汀片(默沙东澳大利亚有限公司,国药准字J2009000),20 mg/次,1次/d;高血压,控制SBP < 130 mmHg,DBP < 80 mmHg为达标(老年患者为150/90 mmHg),厄贝沙坦片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,国药准字J20130049),150 mg/次,1次/d。观察组西医治疗同对照组,并采用玉泉丸合桃红四物汤加减内服,天花粉15 g,葛根10 g,麦冬10 g,西洋参片15 g,茯苓15 g,黄芪30 g,桃仁10 g,红花5 g,当归10 g,白芍15 g,熟地黄30 g,川芎10 g,法半夏10 g,炒山楂15 g,甘草片5g;随证加减,形体肥胖,腹部胀大者加苍术10 g,荷叶20 g,枳实10 g;倦怠乏力者重用黄芪至50 g;腹部胀满、肢体沉重者加枳实、苍术、陈皮各10 g。饮片由医院中药房提供,采用煎药机煎煮2次,分早、晚2次服用,连续治疗24周。两组疗程均为门诊每2周随访1次,疗程结束后随访48周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①监测血糖、血脂和血压,空腹血糖(FPG),餐后2 h血糖(2 h PG),糖化血红蛋白(HbA1c),收缩压(SBP),舒张压(DBP),每8周评价1次,记录治疗后8,16,24周的FPG,HbA1c,LDL-C,SBP和DBP的达标情况及三者联合达标情况,并比较不同时点血糖、血脂和血压水平。②记录治疗

和随访期间共72周内心血管事件、脑卒中事件、周围血管事件和微血管并发症的发生情况。心血管事件包括各冠心病和心力衰竭等,脑卒中包括脑梗死、脑出血、一过性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血等;周围血管事件下肢慢性溃疡、血管重建、血管紧急溶栓等,微血管并发症包括出现早期糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等。

1.6.2 次要疗效指标 ①炎症因子检测,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),同型半胱氨酸(Hcy),白细胞介素-6(IL-6)和超敏C反应蛋白(hs-CRP),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(齐一生物科技有限公司,批号分别为20161041,201611026,20160937,20170149);于治疗前后各检测1次。②血管内皮功能检测,内皮素(ET-1)采用放射免疫法检测,一氧化氮(NO)采用比色法测定,试剂盒(上海基免实业有限公司,批号分别为201607424,201607906);于治疗前后各检测1次。③BMI达标率,BMI<24 kg·m⁻²为

达标,记录治疗后8,16,24周BMI达标率。

1.7 统计学处理 数据管理采用SPSS 22.0统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者FPG,HbA1c,LDL-C,SBP和DBP达标情况比较 两组治疗后8,16和24周者FPG,HbA1c,LDL-C,SBP和DBP的达标率均较治疗前逐渐升高($P<0.01$);在治疗后24周,观察组HbA1c达标率为81.16%(56/69),高于对照组的64.71%(44/68)($\chi^2=4.701, P<0.05$),观察组SBP达标率为94.20%(65/69),高于对照组的82.36%(56/68)($\chi^2=4.662, P<0.05$);在治疗后16周和24周观察组LDL-C达标率分别为79.71%(55/69),88.41%(61/69),高于同期对照组的63.24%(43/68),70.59%(48/68)($\chi^2=4.564, \chi^2=5.108, P<0.05$),见表1。

表1 两组患者FPG,HbA1c,LDL-C,SBP和DBP达标情况比较

Table 1 Comparison of compliance rate of FPG, HbA1c, LDL-C, SBP and DBP between two groups							例(%)
组别	例数	时间	FPG	HbA1c	LDL-C	SBP	DBP
对照	68	基线	36(52.94)	31(45.59)	27(39.71)	38(55.88)	42(61.76)
		8周	42(61.76) ¹⁾	38(55.88) ¹⁾	35(51.47)	49(72.06) ¹⁾	52(76.47) ¹⁾
		16周	49(72.06) ¹⁾	42(61.76) ¹⁾	43(63.24)	53(77.94) ¹⁾	58(85.29) ¹⁾
		24周	58(85.29) ¹⁾	44(64.71) ¹⁾	48(70.59)	56(82.36) ¹⁾	63(92.65) ¹⁾
观察	69	基线	35(50.72)	30(43.48)	28(40.58)	37(53.62)	44(63.77)
		8周	45(65.22) ¹⁾	44(63.77) ¹⁾	40(57.97) ¹⁾	53(76.81) ¹⁾	57(82.61) ¹⁾
		16周	55(79.71) ¹⁾	51(73.91) ¹⁾	55(79.71) ^{1,2)}	59(85.51) ¹⁾	63(91.30) ¹⁾
		24周	63(91.30) ¹⁾	56(81.16) ^{1,2)}	61(88.41) ^{1,2)}	65(94.20) ^{1,2)}	67(97.10) ¹⁾

注:与基线比较¹⁾ $P<0.05$;与同期对照组比较²⁾ $P<0.05$ (表2同)。

2.2 两组患者综合达标情况和BMI达标率比较 两组患者治疗后8,16和24周后综合达标情况和BMI达标率均较治疗前逐渐升高($P<0.05$);在16周时,观察组综合达标率(血糖、血压、血脂)为59.42%(41/69),高于对照组的41.18%(28/68)($\chi^2=4.559, P<0.05$);在24周时,观察组综合达标率为69.57%(48/69),高于对照组的51.47%(36/68)($\chi^2=4.695, P<0.05$);在16周时,观察组BMI达标率为60.87%(42/69),高于对照组的39.71%(27/68)($\chi^2=6.136, P<0.05$);在24周时,观察组BMI达标率为72.46%(50/69),高于对照组的52.94%(36/68)($\chi^2=5.585, P<0.05$)。

2.3 两组患者FPG,2 hPG,HbA1c,SBP和DBP水平变化情况比较 两组患者治疗后8,16和24周后

FPG,2 hPG,HbA1c,SBP和DBP水平较治疗前基线下降($P<0.05$);治疗后16周,观察组2 hPG和HbA1c水平低于对照组($P<0.05$);治疗后24周,观察组FPG,2 hPG,HbA1c,SBP和DBP水平均低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者TNF- α ,Hcy,IL-6和hs-CRP水平均明显下降($P<0.01$);治疗后观察上述炎症因子水平低于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.01$),见表3。

2.5 两组患者治疗前后NO和ET-1水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者NO水平上升,ET-1水平下降($P<0.01$);治疗后观察组NO高于对照组,ET-1低于对照组($P<0.01$),见表4。

表2 两组患者FPG, 2 hPG, HbA1c, SBP和DBP水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of changes of FPG, 2 hPG, HbA1c, SBP and DBP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FPG/mm \cdot L ⁻¹	2 hPG/mm \cdot L ⁻¹	HbA1c/%	SBP/mmHg	DBP/mmHg
对照	68	基线	8.86 \pm 1.07	11.62 \pm 1.87	9.16 \pm 1.17	136.85 \pm 10.41	84.42 \pm 5.74
		8周	7.42 \pm 0.93 ¹⁾	10.35 \pm 1.54 ¹⁾	8.03 \pm 0.96 ¹⁾	130.41 \pm 7.64 ¹⁾	80.15 \pm 4.19 ¹⁾
		16周	7.07 \pm 0.86 ¹⁾	9.75 \pm 1.26 ¹⁾	7.44 \pm 0.82 ¹⁾	129.87 \pm 7.27 ¹⁾	79.34 \pm 4.46 ¹⁾
		24周	6.92 \pm 0.75 ¹⁾	9.61 \pm 1.14 ¹⁾	7.11 \pm 0.67 ¹⁾	128.35 \pm 7.75 ¹⁾	78.25 \pm 4.37 ¹⁾
观察	69	基线	8.91 \pm 1.13	11.71 \pm 1.79	9.24 \pm 1.19	137.73 \pm 10.82	85.42 \pm 6.74
		8周	7.03 \pm 0.75 ¹⁾	10.14 \pm 1.37 ¹⁾	7.95 \pm 0.91 ¹⁾	130.28 \pm 7.93 ¹⁾	79.37 \pm 4.26 ¹⁾
		16周	6.64 \pm 0.68 ¹⁾	9.12 \pm 1.08 ^{1,2)}	6.87 \pm 0.72 ^{1,2)}	126.94 \pm 7.42 ¹⁾	78.52 \pm 4.63 ¹⁾
		24周	6.42 \pm 0.65 ^{1,2)}	8.89 \pm 0.92 ^{1,2)}	6.74 \pm 0.60 ^{1,2)}	124.81 \pm 6.91 ^{1,2)}	73.79 \pm 4.72 ^{1,2)}

注: 1 mmHg \approx 0.133 kPa。

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes of inflammatory cytokines between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α /ng \cdot L ⁻¹	hs-CRP/ng \cdot L ⁻¹	Hcy/ μ mol \cdot L ⁻¹	IL-6/ng \cdot L ⁻¹
对照	68	治疗前	35.81 \pm 4.92	17.35 \pm 2.64	21.48 \pm 3.57	29.65 \pm 3.73
		治疗后	26.27 \pm 3.63 ¹⁾	9.76 \pm 1.53 ¹⁾	15.52 \pm 2.77 ¹⁾	20.38 \pm 2.65 ¹⁾
观察	69	治疗前	34.94 \pm 5.15	17.63 \pm 2.71	21.26 \pm 3.51	30.71 \pm 3.86
		治疗后	20.27 \pm 3.39 ^{1,2)}	7.05 \pm 1.13 ^{1,2)}	12.87 \pm 2.19 ^{1,2)}	17.74 \pm 2.25 ^{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4同)。

表4 两组患者治疗前后NO和ET-1水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes of levels of NO and ET-1 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO/ μ mol \cdot L ⁻¹	ET-1/ng \cdot L ⁻¹
对照	68	治疗前	47.81 \pm 6.13	89.75 \pm 8.91
		治疗后	56.62 \pm 7.55 ¹⁾	77.16 \pm 7.83 ¹⁾
观察	69	治疗前	46.72 \pm 6.04	90.28 \pm 9.11
		治疗后	65.37 \pm 7.46 ^{1,2)}	65.72 \pm 7.25 ^{1,2)}

2.6 两组患者不良心血管事件比较 在72周的观察期间, 两组不良心血管事件发生率分别为13.04%(9/69)和30.88%(21/68), 观察组低于对照组, 比较差异有统计学意义($\chi^2=5.957, P<0.05$), 见表5。

表5 两组患者不良心血管事件比较

Table 5 Comparison of vascular events between two groups

组别	例数	例(%)				合计
		心血管	脑血管	周围血管	微血管并发症	
对照	68	5(7.35)	4(5.88)	5(5.88)	6(8.82)	20(30.30)
观察	69	2(2.90)	2(2.90)	2(2.90)	3(4.35)	9(13.04) ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾P<0.05。

3 讨论

T2DM除糖代谢紊乱外, 常常伴有血脂紊乱、血流变学异常、高血压、高凝等多种导致动脉粥样

化(AS)的因素, 使发生心血管疾病风险大大增加, 并与患者寿命缩短、死亡密切相连^[12]。T2DM患者心血管危险因素包括性别、年龄、血糖、血脂、血压、吸烟、肥胖、胰岛素抵抗等, 是多种危险因素共同作用的结果, 有些危险因素是可控可逆的^[13]。可见对多重危险因素的综合控制具有重要的临床意义。

对于T2DM心血管病变, 属中医“消渴变证”, 消渴日久耗伤气阴, 无以推动血液, 形成瘀血或阴亏液少, 血为之凝涩, 也可成瘀, 而气虚脾失运化, 湿聚为痰, 痰浊瘀血搏结, 有形实邪阻碍血脉通畅, 血液运行不畅, 日久必然伤及血管, 血管本身发生病变^[14]。可见正虚(气阴亏虚)是变证出现的根本病因, 痰瘀浊邪等病理产物是心血管病变发生的直接诱因, 因此治以益气养阴化痰通脉之法^[6-7, 14]。

玉泉丸合桃红四物汤加减, 正是基于其此法而设, 方中西洋参补气养阴、清热生津, 黄芪补气升阳、生津养血、行滞消痹, 天花粉、葛根生津止渴, 麦冬滋阴润燥, 茯苓健脾化湿浊, 法半夏燥湿化痰, 炒山楂消食健胃、行气散瘀, 化浊降脂, 桃仁、红花散瘀通络, 当归、白芍、熟地黄养血活血, 甘草片调和诸药; 全方共奏益气养阴, 消痰化瘀, 活血通络之功。本组资料显示, 在24周的治疗期间, 两组患者的血压、血脂、血糖的达标率及三者的综合达标率和BMI达标率是逐渐升高的, 在治疗后16和24周, 观察组LDL-C达标率、综合达标率和BMI达标率均

高于对照组,在治疗后24周,观察组HbA1c和SBP达标率均高于对照组;在治疗后16周,观察组2hPG和HbA1c水平低于对照组,治疗后24周,观察组FPG,2hPG,HbA1c,SBP和DBP水平均低于对照组。可见,在常规西医综合治疗的基础上,玉泉丸合桃红四物汤内服可调节糖、脂代谢,降低血压水平,进一步控制T2DM患者心血管主要危险因素,从而起到预防不良心血管事件的效果。

炎症相关因子与糖、脂代谢导致的AS密切相关,在T2DM心血管病变的发生发展中起着重要作用^[13]。TNF- α 能够刺激内皮细胞释放血小板生长因子,IL-6能够作用于血管壁,造成血管的损伤,二者参与了AS形成,诱导血管病变的发生^[15]。高hs-CRP水平参与了T2DM慢性炎症过程,是T2DM患者颈动脉内膜中层厚度(CIMT)增厚的危险因素;Hcy是一种反映血管损伤的氨基酸,是AS发生危险因素,Hcy与CIMT呈正相关,hs-CRP和Hcy均参与了糖尿病血管病变的发生、发展^[13,16]。内皮功能受损也是T2DM的特征之一,血管内皮功能的异常先于血管病变的发生,而血管内皮功能受损加剧了AS^[17]。NO和ET-1是体内舒张和收缩重要因子,NO降低,ET-1升高,失去动态平衡,是血管功能受损的标志。本组资料显示,治疗后观察组TNF- α ,Hcy,IL-6和hs-CRP水平均低于对照组,NO高于对照组,ET-1低于对照组,提示了玉泉丸合桃红四物汤内服改善了T2DM患者血管内皮功能,抑制促炎因子的表达,从而有利于防治心血管病变的发生和发展。

同时经过72周的随访观察也显示,观察组不良血管事件的发生为13.04%,低于对照组的30.88%,结果表明了玉泉丸合桃红四物汤内服降低了T2DM患者不良血管事件发生,但限于观察时间较短(72周),用药周期也只有24周,并且为单中心的观察,这些结果还需要更长时间观察和多中心数据的验证。

综上,在常规西医综合干预的基础上,玉泉丸合桃红四物汤内服用于T2DM的可进一步控制了T2DM患者心血管主要危险因素,改善T2DM患者血管内皮功能,抑制促炎因子的表达,降低不良血管事件的发生,值得临床进一步的研究。

[参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
[2] 方偃鹏,赵雪惠,刘晓可,等. 糖尿病心血管病变危险因素与伏邪探析[J]. 中医学报, 2018, 33(12): 2313-

2315.
[3] GAEDE P, LUND-ANDERSEN H, PARVING H H. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type II diabetes [J]. J Vasc Surg, 2008, 47(6): 580-591.
[4] JOEP V D L, BEULENS J W J, VAN DIEREN S, et al. Novel biomarkers to improve the prediction of cardiovascular event risk in type 2 diabetes mellitus [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(6): e003048.
[5] 庄宁,张建东,万钢,等. 2型糖尿病管理八年联合达标对心血管事件及全因死亡的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(25): 3109-3116.
[6] 王勇,阴永辉. 芪归药对防治糖尿病血管病变的理论探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 967-969.
[7] 王景尚,殷惠军,陈可冀. 活血化瘀法防治糖尿病血管病变作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(11): 1397-1400.
[8] 傅大莉,张娅莉,唐大轩,等. 玉泉丸防治糖尿病慢性并发症的作用机理研究[J]. 四川生理科学杂志, 2013, 35(1): 7-9.
[9] 聂欣,成颜芬,王琳,等. 桃红四物汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 20(4): 226-234.
[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 30(8): 893-942.
[11] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 540-547.
[12] 高薇,刘开翔,谢席胜,等. 社区2型糖尿病合并脑卒中患病率及相关因素调查分析[J]. 西部医学, 2019, 31(4): 540-543.
[13] 衡先培,杨柳清,黄苏萍,等. 丹瓜护脉口服液干预2型糖尿病患者主要心血管危险因素的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 275-281.
[14] 张愿,谢红艳,谢春光. 益气健脾升阳化浊法防治糖尿病血管病变[J]. 光明中医, 2017, 32(16): 2330-2331.
[15] 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.
[16] 黄漓莉,苏珂,于健,等. 2型糖尿病患者大血管病变与Hcy, CysC, hs-CRP的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(10): 1518-1520.
[17] THETHI T K, BAJWA M A, GHANIM H, et al. Effect of paricalcitol on endothelial function and inflammation in type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(3): 433-437.

[责任编辑 何希荣]