

# 丹参注射液对 2 型糖尿病 下肢血管病变患者 CRP, IL-6 水平的影响

王明乐\*

(河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471003)

**[摘要]** **目的:**探讨丹参注射液对 2 型糖尿病下肢血管病变患者炎症指标的影响。**方法:**回顾性分析我院 2006 年 1 月至 2011 年 12 月收治入院的糖尿病下肢血管病变 80 例临床资料,采用随机、双盲、双模拟、阳性药物平行对照方法,按 1:1 比例随机分为治疗组和对照组各 40 例,对照组给与常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用丹参注射液,观察两组治疗前后血清炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)水平的变化,并选择我院同期收治无下肢血管病变的 2 型糖尿病患者 40 例(非治疗组)进行对比。**结果:**糖尿病下肢血管病变患者血清 CRP, IL-6 水平明显高于糖尿病无下肢血管病变患者,治疗组治疗后血清 CRP, IL-6 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**2 型糖尿病下肢血管病变患者炎症指标明显升高,丹参注射液对炎症因子的干预效果显著。

**[关键词]** 糖尿病; 下肢血管病变; C 反应蛋白; 白细胞介素-6

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0323-03

## Influence of Danshen Injection on CRP, IL-6 Levels in Patients of Type 2 Diabetes with Lower Extremities Vascular Lesion

WANG Ming-le\*

(The First Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate influence of Danshen injection (DI) on inflammatory indexes in patients of type 2 diabetes with vascular lesions of lower extremities. **Method:** Retrospective analysis was carried out for 80 patients admitted to our hospital from January 2006 to December 2011 with diabetic vascular lesion of lower limbs. Randomized, double-blind, double-dummy, positive drug parallel control method were used. According to the ratio of 1:1 the patients were randomly divided into treatment group and control group with 40 cases in each group. The control group was given conventional therapy, while the treatment group was given DI combined with conventional therapy. Serum inflammatory factor C reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) levels in the two groups before and after treatment were analyzed. Meanwhile, another 40 cases of type 2 diabetics without lower extremity vascular disease as the non-treatment group were compared. **Result:** Serum CRP, IL-6 levels in patients of diabetes mellitus with vascular lesions in the lower extremities were significantly higher than those in diabetic patients without vascular lesions. Serum CRP, IL-6 levels after treatment were significantly lower than those in the treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Inflammatory indexes in patients of type 2 diabetes with vascular lesions in lower extremities were increased significantly. DI intervention is effective for lowering the inflammatory indexes.

**[Key words]** diabetes; lower extremity vascular disease; CRP; IL-6

**[收稿日期]** 20121025(576)

**[通讯作者]** \*王明乐, 本科, 主管药师, 从事药学研究, E-mail: zgyynzb@163.com

近年发现 2 型糖尿病和其下肢血管病变是一种自身免疫介导的炎症性疾病,其血清炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、血清白细胞介素-6(IL-6)水平明显高于正常,可能为血管病变的危险因素<sup>[1]</sup>。复方丹

参滴丸是一种新型的丹参复合制剂,临床已广泛用于治疗心脑血管循环功能障碍等疾病。丹参的药理作用是多方面的,其中包括抗凝和促进血液微循环的作用<sup>[2]</sup>。我科对近 5 年来收治入院的糖尿病下肢血管病变 80 例炎症学指标进行分析,并观察丹参注射液干预后患者炎症指标的变化。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 80 例均为 1996 年 1 月至 2011 年 12 月我院收治的糖尿病下肢血管病变患者,采用随机、双盲、双模拟、阳性药物平行对照方法,按 1:1 比例随机分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组男 19 例,女 21 例,年龄 36~78 岁,平均(57.7±5.9)岁,糖尿病病程 5~33 年,平均(8.7±2.2)年,糖尿病下肢血管病变病程 15 d~3 个月,平均(1.8±1.1)个月。入院时血糖 13.5~31.1 mmol·L<sup>-1</sup>,平均血糖(17.88±3.24)mmol·L<sup>-1</sup>。对照组男 17 例,女 23 例,年龄 33~80 岁,平均(55.6±6.2)岁,糖尿病病程 4~34 年,平均(6.9±18)年,入院时血糖:13.8~33.3 mmol·L<sup>-1</sup>,平均(16.5±3.35)mmol·L<sup>-1</sup>。选择我院同期收治无下肢血管病变的 2 型糖尿病患者 40 例(非治疗组),其中男 20 例,女 20 例,年龄 37~78 岁,平均(58.4±3.1)岁,糖尿病病程 4~30 年,平均(7.1±3.2)年,入院时血糖:13.7~32.4 mmol·L<sup>-1</sup>,平均(16.8±3.19)mmol·L<sup>-1</sup>。3 组患者性别、年龄、糖尿病病程等无显著性差异。有可比性。

**1.2 诊断标准** 患者均符合美国糖尿病协会(ADA)制定 2 型糖尿病和糖尿病下肢血管病变的诊断标准<sup>[3]</sup>。

**1.3 纳入标准** 出现下肢静息痛或间歇跛行及其他下肢缺血症状和体征;经彩色多普勒超声检查或造影证实;年龄 33~80 岁;患者对实验知情同意;踝/肱指数(ABI)<0.9。

**1.4 排除标准** 伴有严重心、肝、肾及血液系统疾病;过敏体质;糖尿病足溃疡或坏疽不能行走;严重糖尿病并发症如增殖性眼底病变、大量蛋白尿、下肢明显水肿者;ABI<0.4,需要血管外科或介入干预治疗者。

**1.5 治疗方法** 两组患者均采取饮食疗法和药物疗法维持血压、血糖在正常范围。治疗组予以常规治疗并加用丹参注射液 30 mL,1 次/d,静脉输注,疗程 15 d。对照组采用常规治疗。疗程 20 d。用药期间所有患者不合并应用其他任何抗凝剂及扩血管药。

## 1.6 检测指标

**1.6.1 血清白细胞介素-6(IL-6)水平** 抽静脉血 2 mL 置干燥管,离心后得血清,用 ELISA 双抗体夹心法检测。IL-6 ELISA 药盒购自法国国际免疫试剂公司。实验时将试剂盒复温至 20~25℃,用双蒸水将浓缩洗涤液稀释 20 倍后,稀释血清样本成 1:1 000。将 10 μL 对照品和 10 μL 稀释后的血清样品依次加入 96 孔酶标板。每孔加入 40 μL Anti IL-6 Biotin 和 40 μL Anti IL-6 POD,轻摇 30 s 使之混匀,并封住板孔,于 20~25℃温育 45 min 后。采用洗涤液洗涤反应板反复 5 次,然后每孔加入 100 μL 显色液,轻摇 10 s 使之混匀,于 20~25℃温育 20 min 后再加入反应终止液 100 μL,轻摇 30 s 使之混匀,并在 30 min 内测量各孔在 450 nm 处吸光度(A),制作标准曲线,计算样本的 IL-6。

**1.6.2 血清 C 反应蛋白(CRP)水平** 用 Orion Diagnostica 生产的 Quik Read CRP 分析仪,加 25 μL 血标本或对照品到含有稀释液的试管中,盖紧试管并有力度地混匀达 10 s。加入 25 μL 稀释的血样本或稀释的对照品于预定的反应孔。使稀释的样本浸湿卡片 15 s。加 50 μL 结合物于试验孔。让结合物浸湿卡片 25 s。加 1 滴洗涤液到试验孔。使溶液浸湿卡片,在读结果前使颜色稳定 20 s。在 5 min 内读取结果。

**1.7 疗效评定标准<sup>[4]</sup>** 显效:明显改善(静息痛、冷感或麻木感明显减轻或消失,间歇性跛行的行走距离较治疗前增加≥2 倍);有效:部分改善(静息痛、冷感或麻木感部分减轻,间歇性跛行的行走距离较治疗前增加≥1 倍);无效:治疗前后无变化者;恶化:症状加重(静息痛、冷感或麻木感加重,间歇性跛行的行走距离较治疗前缩短)。

总有效率=(显效+有效)/总例数×100%

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,双侧检验  $P < 0.05$  作为统计学显著标准。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 两组治疗后总有效率比较有统计学差异( $P < 0.01$ ),治疗组优于对照组。见表 1。

**2.2 3 组血清 CRP,IL-6 水平比较** 两组治疗前血清 CRP,IL-2 水平明显高于非治疗组( $P < 0.05$ ),治疗组治疗后血清 CRP,IL-2 水平明显低于对照组

( $P < 0.05$ ),见表2。

表1 两组患者临床疗效比较( $n = 40$ )

组别	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
治疗	11	27	2	0	95.0
对照	5	17	10	8	55.0

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

表2 各组CRP,IL-6表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	时间	CRP	IL-6
治疗	治疗前	$9.55 \pm 1.74^{1)}$	$125.82 \pm 28.04^{1)}$
	治疗后	$5.25 \pm 4.11^{2,4)}$	$90.12 \pm 12.07^{3,4)}$
对照	治疗前	$9.87 \pm 1.27^{1)}$	$124.97 \pm 35.25^{1)}$
	治疗后	$8.22 \pm 2.18^{2)}$	$98.64 \pm 16.62^{3)}$
非治疗		$3.26 \pm 0.43$	$86.92 \pm 23.16$

注:与非治疗组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与同组治疗前比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>4)</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

糖尿病下肢血管病变是糖尿病慢性合并症之一。糖尿病并发大血管和微血管病变,这种病变是糖尿病肢体血管病变的主要病理变化。近年随着分子生物学研究进展,证实了CRP,IL-6参与了糖尿病微血管并发症糖尿病肾病的发生与发展。CRP是一种急性时相反应蛋白。其在各种急性炎症、损伤等疾病发作后数小时迅速升高。随着病变好转,其水平迅速降至正常。并具有免疫识别特性及免疫调节功能,与其他炎症因子密切相关,在炎症反应中起着积极作用,使人体具有非特异性抵抗力<sup>[5]</sup>,是亚临床系统感染的一个敏感性指标。IL-6的主要生物学活性有:促使活化的B细胞分化,刺激T细胞、胸腺细胞和骨髓造血干细胞增殖,诱导肝细胞产生某些急性期蛋白(如血浆纤维蛋白原)。IL-6可刺激系膜细胞增殖、促进系膜细胞产生IV型胶原。慢性炎症诱导IL-6生物合成增加与糖尿病血管病变的发生有关。而且其水平与疾病的发展有关。IL-6可刺激系膜细胞增殖、促进系膜细胞产生IV型胶原;增加IV型胶原信使核糖核酸(mRNA)表达,可促进系膜细胞增殖及细胞外基质分泌。结果造成微血管

通透性增加,基底膜增厚、血流瘀滞,甚则微血管闭塞而发生糖尿病血管病变。

丹参作为传统中药在我国已有千余年的历史,而丹参药物是我国近十几年来发展较快的一种纯中药制剂。其剂型较多<sup>[6]</sup>。丹参注射液具有改善血液流变性作用。相关研究表明丹参注射液具有降低高脂血症模型大鼠高、低切变率下的全血黏度、全血还原黏度、血小板聚集率和血栓指数;体外试验可增加家兔血小板膜流动性,降低微黏度,抑制炎症反应,抑制血小板聚集,阻止血栓形成<sup>[7]</sup>。本研究结果表明糖尿病下肢血管病变患者血清CRP,IL-6水平明显高于糖尿病无下肢血管病变患者,治疗组治疗后血清CRP,IL-6水平明显低于对照组。提示2型糖尿病下肢血管病变患者炎症学指标明显升高。丹参注射液有明确的改善微循环作用,而且对炎症因子的干预治疗效果也非常显著。

### [参考文献]

- [1] Suchanek H, My'sliwska J, Siebert J, et al. High serum interleukin-18 concentrations in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus [J]. Eur Cytokine Netw, 2005,16(3): 177.
- [2] Jiang Y, Huang S, Fu X, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China [J]. Wound Repair, Regen, 2011,19(2):181.
- [3] 朱禧星.现代糖尿病学[M].上海:上海医科大学出版社,2000:348.
- [4] 姜鹏,许樟荣.糖尿病足溃疡合并感染的抗生素治疗进展[J].中华糖尿病杂志,2012,4(2):123.
- [5] 冉兴无.加强对糖尿病足的临床和基础研究,进一步提高对糖尿病足的诊治水平[J].西部医学,2011,23(7):1201.
- [6] 王爱红,赵滢,李强,等.中国部分省市糖尿病足调查及医学经济学分析[J].中华内分泌代谢杂志,2005,21(6):496.
- [7] 张东萍,奚九一.糖尿病足发病机理研究进展[J].中华实用中西医杂志,2005,18(2):234.

[责任编辑 何伟]