

复方丹参滴丸对早期糖尿病视网膜病变患者 血管内皮功能的影响

杨丕坚*, 李舒敏, 吕以培, 黄中莹, 黄虹

(广西壮族自治区钦州市第二人民医院内分泌科, 广西 钦州 535000)

【摘要】 目的:探讨早期糖尿病视网膜病变患者血管内皮功能变化及复方丹参滴丸的干预治疗作用。方法:选择早期糖尿病视网膜病变患者 65 例,分为常规治疗组、丹参滴丸治疗组,常规治疗组予胰岛素治疗,丹参滴丸治疗组在使用胰岛素的基础上服用复方丹参滴丸,10 丸/次,3 次/d,共服用 8 周;对照组 31 例,检测早期糖尿病视网膜病变患者治疗前后及对照组空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及血内皮素-1(ET-1)水平,利用超声检测肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(FMD);同时观察早期糖尿病视网膜病变患者治疗前后荧光血管造影变化。**结果:**早期糖尿病视网膜病变患者组 FBG,TC,TG,HbA1c,hs-CRP,ICAM-1 及 ET-1 均高于对照组($P < 0.05$);早期糖尿病视网膜病变患者组 FMD 较对照组降低($P < 0.05$);丹参滴丸治疗组治疗后视网膜血管造影较治疗前明显改善,外周血 hs-CRP,ICAM-1,ET-1 [$(8.76 \pm 1.26) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $(407.82 \pm 87.45) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(96.68 \pm 10.69) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$]较常规治疗组 [$(18.78 \pm 2.42) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $(597.79 \pm 60.74) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(184.5 \pm 10.78) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$]下降更明显,FMD 升高更明显 [$(11.88 \pm 3.57)\%$ vs $(9.17 \pm 0.54)\%$],且差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**复方丹参滴丸能有效的降低早期糖尿病视网膜病变患者炎症反应,并改善血管内皮功能。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 内皮功能障碍; 炎症; 复方丹参滴丸

【中图分类号】 R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2013)08-0340-04

【doi】 10.11653/syfy2013080340

【收稿日期】 20121025(022)

【通讯作者】 * 杨丕坚,主治医师,硕士,从事 2 型糖尿病慢性并发症发病机制及治疗研究, Tel: 13471717133, E-mail: ypj0106@yahoo.com.cn

能,进而调节机体机能,方中当归补血行血,生地清热凉血、益阴生津,红花活血通经,桃仁活血祛瘀,抗血凝,川芎具有改善心肌微循环、减轻心室重塑、扩张血管、减轻组织瘀血的作用,黄芪具有调节免疫、减轻心肌炎症反应、增加心排血量、扩张血管、改善血管通透性、减轻肺瘀血的作用,诸药合用,共奏益气温阳、活血化瘀之功效,同时增加冠脉血流量,扩张外周血管,明显改善冠状动脉血流量,增加心肌供血,减小心肌梗死范围,降低 BNP 的表达,明显改善症状。

综上所述,中西医结合治疗,改善心功能,降低血浆 BNP 水平,治疗冠心病疗效明显,优于单纯西药治疗,值得临床推广。

【参考文献】

[1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77.
[2] 张瑜, 张会永, 杨美林. BNP 诊断与中医证型的相关性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10

(6): 125.

[3] 全国冠心病辨证论治研究座谈会. 冠心病、心绞痛心肌梗死中医辨证试行标准 [J]. 中医杂志, 1980, 21(8): 46.
[4] 陈伟强, 赵华云, 王文会, 等. 益气舒心丸对慢性心衰疗效的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(6): 15.
[5] 雷健, 吴勇宏, 陈烈. 冠心通脉胶囊对冠心病患者动脉粥样硬化相关细胞因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 210.
[6] 钟森, 史若飞. 心房颤动患者血清 BNP, hsCRP, CK-MB 的变化及意义 [J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(8): 710.
[7] 杨蕊琳, 翟海英, 郭蕾. 参附舒心汤对老年心衰患者血清中脑利钠肽的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 249.
[8] 张红, 蒋利, 吴朝光, 等. 房颤患者血浆 BNP 水平的变化及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(1): 113.

【责任编辑 邹晓翠】

Effect of Compound Danshen Droppills on Vascular Endothelial Function in Early Diabetic Retinopathy Patients

YANG Pi-jian*, LI Shu-min, LV Yi-pei, HUANG Zhong-ying, HUANG Hong

(Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the changes of vascular endothelial function in early diabetic retinopathy patients and the effect of compound Danshen droppills on intervention. **Method:** Fifty-five patients with early diabetic retinopathy were selected and divided into two groups (routine group and Danshen droppills group). routine group was treated with insulin; the Danshen droppills group was treated with Compound Danshen droppills (10# Tid) combined with insulin. 31 healthy as control group. After 8 weeks treatment, the endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) of brachial artery was determined with ultrasound, and the levels of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), cholesterol (TC), triglyceride (TG), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and endothelin-1 (ET-1) in three groups were measured respectively before and after treatment. The change of fluorescein angiography in early diabetic retinopathy patients were observed before and after treatment. **Result:** All patients with early diabetic retinopathy showed that the FBG, HbA1c, TC, TG, hs-CRP, ICAM-1 and ET-1 was higher than that of the controlled group ($P < 0.05$), the FMD was lower than the controlled group ($P < 0.05$). After treatment fundus fluorescence angiography in Danshen droppills group was obviously improved than before therapy, the hs-CRP, ICAM-1, ET-1 in the Danshen droppills group [$(8.76 \pm 1.26) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $(407.82 \pm 87.45) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(96.68 \pm 10.69) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$] was decreased more significantly than routine group [$(18.78 \pm 2.42) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $(597.79 \pm 60.74) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $(184.5 \pm 10.78) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$] ($P < 0.05$). After treatment the FMD in the Danshen droppills group was increased more significantly than routine group [$(11.88 \pm 3.57)\%$ vs $(9.17 \pm 0.54)\%$] ($P < 0.05$). **Conclusion:** The compound Danshen droppills can effectively reduce the body's inflammation recovery and recovery vascular endothelial function in patients with early diabetic retinopathy.

[Key words] diabetic retinopathy; endothelial dysfunction; inflammation; compound Danshen droppills

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病最常见的微血管并发症和成年人后天性失明的主要原因。研究表明视网膜血管内皮功能障碍是糖尿病视网膜病变发生、发展的一个关键因素^[1],而中成药对血管内皮功能独特的调节作用^[2]。复方丹参滴丸是有丹参、三七和冰片组成的复方中药制剂,已经广泛应用于心血管疾病、肝纤维化、眼底血管病的防治。本研究观察了复方丹参滴丸对早期糖尿病视网膜病变患者血管内皮功能的变化影响,旨在探讨其对早期糖尿病视网膜病变患者血管内皮功能的保护作用及可能的机制,为临床治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2010年7月-2012年2月在我院内分泌科就诊的DR患者65例,糖尿病诊断符合1999年WHO制定的标准,DR诊断符合1985年

中华医学会眼科分会制定的标准,均为DR I期患者。排除标准:排除全身感染性疾病、高血压、免疫系统疾病、酮症酸中毒、急慢性肾炎、高渗综合征和严重屈光间质浑浊等疾病。患者分为丹参滴丸治疗组33例[男17例,女16例,年龄 (55.4 ± 12.1) 岁],常规治疗组32例[男16例,女16例,年龄 (54.2 ± 10.8) 岁],两组患者性别、年龄、糖尿病病程等有可比性;另选取同期在我院门诊体检的健康者31例作为对照组[男15例,女16例,年龄 (52.5 ± 11.6) 岁]。3组性别、年龄无统计学差异。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 DR患者两组均给予胰岛素治疗使血糖控制达标后纳入实验,同时丹参滴丸组在胰岛素治疗的基础上给予复方丹参滴丸(天津天士

力制药有限公司生产) 10 丸, 3 次/d。

1.2.2 血标本采集及测定 所有患者采集治疗前后空腹静脉血标本, 由本院生化实验室用 Olympus 400 全自动生化仪测定空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG); 免疫透射比浊法测定超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平; 糖化血红蛋白 (HbA1c) 使用挪威产的多功能全定量金标检测仪测定; 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及血内皮素-1 (ET-1) 采用 ELISA 法检测, ICAM-1 检测试剂盒购自上海锐聪科技发展有限公司, ET-1 检测试剂盒购自解放军东亚免疫技术研究所, 均按说明书进行。

1.2.3 动脉血流介导的内皮依赖性舒张 (FMD) 功能的检测 参照向光大等^[3]所用的方法测定 FMD。应用美国 GE 公司 LOGIQ-500 彩色超声和 7.0 线阵探头, 探测深度 4 cm, 同步记录心电图。每次分别测 3 个心动周期取其平均值。受试者测试前休息 15 min, 在测定基础值 (D_0) 后进行反应性充血试验, 将血压计袖带置于肘下充气加压 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 4 ~ 5 min 后迅速将袖带放气减压, 放气后 90 s 内测肱动脉内径 (D_1)。FMD 的变化用百分比表示, $FMD = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。当 $FMD < 10\%$ 时定义为内皮损害。

1.2.4 疗效判定 眼底荧光血管造影判定标准: 眼底荧光素血管造影显示原有视网膜毛细血管无灌注区面积减小为治疗有效, 否则为无效。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件处理,

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DR 患者治疗前与对照组各项指标比较 DR 患者治疗前 FBG, TC, TG, hs-CRP, ICAM-1 及 ET-1 均高于对照组, FMD 较对照组降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 DR 患者治疗前与正常对照组各项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	DR 组 ($n = 65$)	正常对照组 ($n = 31$)
FBG/mm \cdot L ⁻¹	6.88 \pm 3.22 ¹⁾	4.26 \pm 2.13
HbA1c/%	7.63 \pm 2.31 ¹⁾	5.90 \pm 3.52
Tc/mm \cdot L ⁻¹	5.62 \pm 1.90 ¹⁾	4.13 \pm 1.24
TG/mm \cdot L ⁻¹	2.32 \pm 0.26 ¹⁾	1.22 \pm 0.25
hs-CRP/mg \cdot L ⁻¹	18.79 \pm 5.32 ¹⁾	7.65 \pm 3.21
ICAM-1/ μ g \cdot L ⁻¹	592.43 \pm 102.49 ¹⁾	332.27 \pm 50.32
ET-1/ng \cdot L ⁻¹	196.67 \pm 13.85 ¹⁾	63.10 \pm 8.17
FMD/%	7.63 \pm 1.42 ¹⁾	12.24 \pm 1.32

注: 与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两治疗组治疗前后各项指标的比较 DR 患者常规治疗组治疗前与丹参滴丸治疗组治疗前的 FBG, TC, TG, hs-CRP, ICAM-1, ET-1 及 FMD 差异无统计学意义, 丹参滴丸治疗组治疗后 hs-CRP, ICAM-1 及 ET-1 较治疗前下降, FMD 较治疗前升高 ($P < 0.05$), 同时 hs-CRP, ICAM-1 及 ET-1 较常规治疗组下降更明显, FMD 升高更明显 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组治疗前后参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	丹参滴丸治疗组 ($n = 33$)			常规治疗组 ($n = 32$)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
FBG/mm \cdot L ⁻¹	6.92 \pm 2.76	7.16 \pm 2.14	0.18 \pm 0.21	6.78 \pm 3.09	7.09 \pm 1.87	0.24 \pm 1.20
HbA1c/%	7.54 \pm 2.24	7.39 \pm 2.26	-0.26 \pm 0.25	7.76 \pm 1.88	7.51 \pm 1.32	-0.12 \pm 0.14
Tc/mm \cdot L ⁻¹	5.29 \pm 1.75	4.57 \pm 1.79	-0.62 \pm 0.17	5.79 \pm 2.01	6.01 \pm 2.16	0.25 \pm 0.11
TG/mm \cdot L ⁻¹	2.44 \pm 0.41	2.12 \pm 0.14	-0.27 \pm 0.23	2.29 \pm 0.23	2.46 \pm 0.37	0.10 \pm 0.18
hs-CRP/mg \cdot L ⁻¹	19.24 \pm 6.65	8.76 \pm 1.26 ^{1,2)}	-10.78 \pm 3.33 ³⁾	17.89 \pm 4.29	18.78 \pm 2.42	3.19 \pm 1.87
ICAM-1/ μ g \cdot L ⁻¹	610.63 \pm 98.47	407.82 \pm 87.45 ^{1,2)}	-200.48 \pm 46.53 ³⁾	584.83 \pm 108.12	597.79 \pm 60.74	20.56 \pm 6.23
ET-1/ng \cdot L ⁻¹	208.67 \pm 14.58	96.68 \pm 10.69 ^{1,2)}	-106.41 \pm 10.28 ³⁾	181.19 \pm 12.73	184.50 \pm 10.78	10.72 \pm 6.43
FMD/%	7.55 \pm 1.24	11.88 \pm 3.57 ^{1,2)}	4.65 \pm 1.24 ³⁾	7.78 \pm 1.27	9.17 \pm 0.54	1.45 \pm 0.78

注: 与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$; 与常规组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$; 两组治疗前后差值比较³⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两治疗组治疗后眼底荧光素血管造影比较 丹参滴丸治疗组治疗后视网膜毛细血管无灌注区面积减小 ($P < 0.05$) (表 3)。

3 讨论

DR 是一组以视网膜缺血为特征的慢性进展性

疾病^[4]。目前认为糖尿病患者存在明显血管内皮细胞结构和功能损伤, 并认为其可能是微血管病变发生、发展的主要原因^[5], 研究亦表明糖尿病患者视网膜微血管在糖尿病视网膜病变早期甚至在尚未明确诊断时即已受损^[6], 提示视网膜血管内皮功能

表3 两治疗组治疗前后眼底荧光素血管造影比较 例(%)

组别	眼数/只	有效	无效
丹参滴丸治疗	48	36(75) ¹⁾	12(25)
常规治疗	43	20(46.51)	23(53.49)

注:与常规治疗组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

障碍是糖尿病视网膜病变发生、发展的一个关键因素^[1]。本研究结果表明早期糖尿病视网膜病变患者的hs-CRP、ICAM-1及ET-1均高于对照组,FMD较对照组降低,提示早期糖尿病视网膜病变患者存在血管内皮功能障碍,其发生于高血糖、炎症有关。糖尿病持续的高血糖状态引起的生理生化变化造成血管内皮细胞的损伤、炎症反应与DR的发生发展密切相关^[7]。一方面长时间高血糖易引起视网膜毛细血管损害,使内皮细胞释放大量的内皮素,高血糖致血浆内皮素含量随着糖尿病病程的延长而升高,而内皮素具有强烈的血管收缩作用,并刺激血管平滑肌增殖,形成恶性循环,进而影响视网膜血管内皮功能,加重视网膜血管的损伤。另一方面DR是一种慢性微量的炎症反应,它与炎症介导的血管内皮细胞损伤有关^[8],CRP是血管炎性反应的重要标志物,CRP可通过与脂蛋白结合激活补体的经典途径,释放炎性递质,并且能引起内皮细胞黏附因子的表达和激活,引起和加重动脉粥样硬化^[9],同时CRP可显著降低内皮细胞内皮型一氧化氮合酶的表达和增加内皮细胞ICAM-1的表达并增加ET-1的分泌^[10],进而导致血管内皮功能障碍。而肱动脉的FMD具有内皮依赖性,测定肱动脉可间接反映视网膜血管的内皮功能^[11]。

复方丹参滴丸是由丹参、三七和冰片组成的复方中药制剂。丹参,味苦性微寒,专入血分,清而兼补。古人有:“丹参一味,功同四物”之说。的确,丹参的活血祛瘀作用十分广泛。三七,味苦甘而温,具有良好的止血、止痛作用,并有活血化瘀的功效,有止血不留瘀的特点,尤宜于瘀滞出血和各种瘀滞疼痛。冰片,辛香走窜,性寒凉,善于开窍醒神、清热止痛^[12]。三药合用,相辅相成,使活血化瘀、理气止痛之力倍增^[13]。本研究表明,复方丹参滴丸治疗后,眼底荧光素血管造影显示原有视网膜毛细血管无灌注区面积减小,外周血hs-CRP、ICAM-1及ET-1分别较前降低,治疗前后比较有显著性差异,且与FMD的改善趋于一致,说明复方丹参滴丸可能通过抑制炎症反应,选择性抑制内皮细胞产生ET-1,减少内皮细胞表达ICAM-1,进而减轻病变血管的收缩

和痉挛,增加缺血区的血液供应,改善血管内皮功能,达到临床治疗的目的。

综上所述,糖尿病视网膜病变与内皮功能障碍之间有着密切的关系,复方丹参滴丸可以作为糖尿病视网膜病变的一种有效辅助治疗药物,对于改善糖尿病视网膜病变的预后具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Malecki M T, Osmenda G, Walus-Miarka M, et al. Retinopathy in type 2 diabetes mellitus is associated with increased intima-media thickness and endothelial dysfunction[J]. Eur J Clin Invest, 2008,38(12):925.
- [2] 夏成霞,陆曙.中药改善高血压病血管内皮功能的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2008,28(4):378.
- [3] Guangda X, Linshuang Z, Jie H, et al. Apo e4 allele is associated with endothelium-dependent arterial dilation in women with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006,72(2):155.
- [4] Frank R N. Diabetic retinopathy[J]. N Engl J Med, 2004,350(1):48.
- [5] 黄敬泽,张珍,王健.外周血循环内皮细胞、血浆内皮素与糖尿病视网膜病变的关系[J].中华眼底病杂志,2000,3(16):1662.
- [6] Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, et al. Impaired retinal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus: retinal laser doppler velocimetry study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010,51:6729.
- [7] Li J, Wang J J, Yu Q, et al. Endoplasmic reticulum stress is implicated in retinal inflammation and diabetic retinopathy[J]. FEBS Lett, 2009,583(9):1521.
- [8] 赵江波,赵蕤,王莹.超敏C反应蛋白及血同型半胱氨酸与2型糖尿病视网膜病变的关系[J].眼科新进展,2011,31(1):55.
- [9] Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH[J]. J Gastroenterol, 2007,42(7):573.
- [10] Wang C H, Li S H, Weisel R D, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle[J]. Circulation, 2003,107(13):1783.
- [11] Sogawa K, Nagaoka T, Tanano I, et al. Association between diabetic retinopathy and flow-mediated vasodilation in type 2 DM[J]. Curr Eye Res, 2012,37(5):446.
- [12] 杨莉,蔡卫民.复方丹参滴丸的药理与临床研究[J].中国医院用药评价与分析,2005,5(4):254.
- [13] 柳占彪,许放,张少卓,等.复方丹参滴丸对大鼠肝纤维化治疗作用的组织病理学影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):246.

[责任编辑 邹晓翠]