

· 临床论著 ·

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

衡先培¹ 杨柳清¹ 黄苏萍² 李亮¹ 潘旭东¹ 林青¹ 何卫东¹ 翁苓¹ 谢瑜¹ 郭芳¹

摘要 目的 研究痰瘀同治丹瓜护脉口服液对 2 型糖尿病心血管高危患者炎症标志物及心血管预后的影响。**方法** 按 1:1 随机将纳入 2 型糖尿病患者分为试验组和对照组各 70 例。两组均按临床需要,在饮食控制及运动基础上,予常规降糖、降压、降脂及抗血小板等治疗;试验组在此基础上加用丹瓜护脉口服液。每个疗程 8 周,治疗 3 个疗程,随访 3 年。观测体重指数、腰臀比、血浆总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、收缩压、舒张压、吸烟情况、高敏 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)水平。比较两组治疗后中医证候疗效。记录随访中患者冠心病、终点事件及低血糖反应发生情况。**结果** 3 个疗程结束时两组各有 69 例患者获得治疗后评估。与本组治疗前比较,试验组 CRP 水平降低,对照组 TNF- α 水平升高($P < 0.05$)。与对照组比较,试验组治疗后 TC、LDL-C 水平升高,TNF- α 、CRP 及 IL-6 水平降低($P < 0.05$);试验组第 2 个疗程 HbA1c 及第 3 个疗程 PBG、HbA1c 水平均降低($P < 0.05$)。治疗后试验组胰岛素用量为(28 ± 6)IU,低于对照组[(36 ± 9)IU, $P < 0.05$]。与对照组比较,试验组冠心病发病率、全部终点事件发生率、低血糖反应总次数降低($\chi^2 = 4.538, 5.966, 4.577, P < 0.05$),中医证候疗效的有效率升高($\chi^2 = 4.835, P < 0.05$)。**结论** 初步观察到痰瘀同治丹瓜护脉口服液在降低 2 型糖尿病心血管高危患者血清炎症标志物,改善心血管预后的影响。

关键词 痰瘀同治; 糖尿病; 心血管疾病; 丹瓜护脉口服液; 临床研究

A Clinical Study of Dangua Humai Oral Liquid on Cardiovascular Risk Factors among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus HENG Xian-pei¹, YANG Liu-qing¹, HUANG Su-ping², LI Liang¹, PAN Xu-dong¹, LIN Qing¹, HE Wei-dong¹, WENG Ling¹, XIE Yu¹, and GUO Fang¹ Department of Endocrinology, The People's Hospital Affiliated to Fujian Traditional Chinese Medicine University, Fuzhou (350004); 2 Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Fujian Traditional Chinese Medicine University, Fuzhou(350004)

ABSTRACT Objective To study the influence of Dangua Humai Oral Liquid on inflammatory markers and cardiovascular prognosis among patients with high cardiovascular risks of type 2 diabetes mellitus. **Methods** A sample of 70 participants were randomly assigned to an experimental group(35 cases) and a control group(35 cases). Participants in both groups received routine therapy of conventional diet, exercise, hypoglycemic agents, antihypertensive agents, hypolipidemic and antiplatelet agents. Participants in the experimental group received Dangua Humai Oral Liquid additionally. Participants in both groups were treated for three courses and each course lasted for eight weeks. Outcomes were compared before and after treatment in the two groups including the changes of body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR), serum total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, smoking, and high

基金项目:福建省教育厅科技项目基金资助(No. JA05275);福建省中医临床研究基地重点专科(专病)项目(No. Zlcnfm02);福建省卫生厅青年项目(No. 2013-2-58)

作者单位:1. 福建中医药大学附属人民医院,福建省人民医院内分泌科(福州 350004);2. 福建中医药大学中西医结合研究院(福州 350004)

通讯作者:衡先培, Tel: 13067366157, E-mail: hengxianpei@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20190224. 079

sensitive C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) interleukin 6 (IL-6), homocysteine (Hcy), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG) and postprandial blood glucose (PBG). The efficacy of Chinese medical syndromes after treatment was compared between the two groups. The incidence of coronary heart disease, endpoint events and hypoglycemia in the patients during follow-up were recorded. Results At the end of the 3 treatment stages, 69 patients in each group were evaluated. Compared with before treatment, the CRP level in the experimental group was decreased, and the TNF- α level in the control group was increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of TC and LDL-C were increased in the experimental group, and the levels of TNF- α , CRP and IL-6 were decreased ($P < 0.05$). In the experimental group, HbA1c in the second stage and PBG and HbA1c in the third stage were decreased ($P < 0.05$) after treatment. The insulin dosage in the experimental group was (28 ± 6) IU, which was lower than that in the control group [(36 ± 9) IU, $P < 0.05$] after treatment. Incidences of the newly diagnosed coronary heart disease, the total endpoint events, and the total number of hypoglycemia reactions in the experimental group were lower than those in the control group ($\chi^2 = 4.538, 5.966, 4.577, P < 0.05$). Conclusion It has been preliminarily observed that Dangua Humai Oral Liquid for reducing the serum inflammatory markers and improving prognosis participants with high cardiovascular risks of type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS treating both phlegm and blood stasis; diabetes mellitus; angiocardopathy; Dangua Humai Oral Liquid; clinical study

2 型糖尿病是心血管病变的独立危险因素。三分之二以上的 2 型糖尿病患者最终死于心血管疾病。糖尿病患者重要的心血管危险因素包括高血糖、脂代谢紊乱、高血压病、吸烟、肥胖、胰岛素抵抗等可逆因素,及性别、年龄等不可逆因素。研究表明血管炎症相关因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、高敏 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 以及同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 在糖尿病心血管疾病发生发展中具有重要作用^[1-4]。2005 年中国中西医结合学会制定的“中西医结合糖尿病诊疗标准”,把痰瘀证确定为糖尿病的基本证候^[5]。笔者观察发现,临床三分之二以上的 2 型糖尿病患者具有痰瘀互结的基本特征。基于痰瘀同治法则的丹瓜方已经被实验及临床研究证实具有确切的抗高糖毒性^[6]、抗炎抗自由基^[7]和保护内皮细胞^[8]之功效。现将丹瓜方加工制成丹瓜护脉口服液,而本试验研究丹瓜护脉口服液对 2 型糖尿病患者心血管风险的干预效果,对改善糖尿病患者的长期心血管预后具有重要意义。

材料与方

1 诊断标准及中医辨证分型标准 (1) 患者既往有明确的糖尿病史及治疗经历符合 1999 年 WHO 的 2 型糖尿病诊断标准^[9],糖尿病自身抗体阴性且口服降糖药有效。(2) 冠心病按“国际心脏病学会和协会及世界卫生组织 (ISFC/WHO) 临床命名标准化联合专题组的报告 (1979)”^[10]确定。(3) 中医辨证符合中国中西

医结合学会糖尿病专业委员会 2005 年“中西医结合糖尿病诊疗标准”^[5]中的痰瘀互结证表现。主症:心胸室闷、头晕目眩、肢沉体胖、舌暗边有齿痕、苔浊腻、脉弦滑。次症:嗜睡、痰多口黏、胸闷气短、肢体酸痛。并按照该标准中“中医症状分级标准”^[5]对症状进行评分。三主症(心胸室闷、头晕目眩、肢沉体胖)积分 ≥ 6 分,再加上舌苔脉象符合标准即属痰瘀证。

2 纳入标准 (1) 符合上述糖尿病及中医证型标准,在福建省人民医院内分泌专科随诊 3 次以上。(2) 心电图或彩色多普勒超声心动图无心肌缺血或疑似心肌缺血的表现。可疑者加做运动平板心电图结果为阴性。(3) 糖尿病史 ≥ 6 年。(4) 收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 至少 2 次 ≥ 160 mmHg 且 < 180 mmHg,或已使用至少 1 种降压药;(5) 总胆固醇 (total cholesterol, TC) ≥ 5.7 mmol/L 或 (和) 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) ≥ 3.36 mmol/L;(6) 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin) A1c (HbA1c) 水平 $\geq 7.5\%$;(7) 体重指数 (BMI) ≥ 23.5 (女) 或 24 (男) kg/m^2 ;(8) 年龄 ≥ 55 岁。(9) 患者知情同意。

3 排除标准 (1) 1 个月以内糖尿病酮症酸中毒或高渗状态;(2) 有 3 次以上糖尿病昏迷史,尤其是频繁或最近发生过严重低血糖事件(需要他人帮助);(3) 严重的肾功能损害 (血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dL 或 $133 \mu\text{mol/L}$);(4) 单纯性脂肪肝,血清谷丙转氨酶 (serum glutamate pyruvate transaminase, SGPT) 或血清谷草转氨酶 (serum glutamic-oxaloacetic

transaminase, SGOT) \geq 正常上限 3 倍, 或其他原因引起的任何程度肝损伤。(5) 按上述冠心病诊断标准已经能诊断冠心病者及其他心脏疾病患者。(6) 有明确或可疑中风史。(7) 肿瘤、免疫系统、造血系统疾病;(8) 严重的消化系统疾病、消化性溃疡史;(9) 感染、活动性炎症;(10) 妊娠及哺乳期妇女;(11) 对所用药物过敏或不能耐受;(12) 神志不清、痴呆、精神病。

4 脱落标准 试验过程中由于各种原因不能完成试验规定的全部流程而提前退出者。包括因与试验用药有关或无关的因素而主动退出或被研究者视为不适合继续者, 以及失访、死亡者。

5 一般资料 所有研究对象来源于 2007 年 5 月—2011 年 8 月在福建省人民医院内分泌科诊治的 2 型糖尿病患者。根据电脑按 1:1 的固定比例取随机数(0,1) 随机纳入对照组或试验组。试验组 70 例, 男性 38 例, 女性 32 例, 对照组 70 例, 男性 36 例, 女性 34 例, 经 χ^2 检验两组性别构成差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。年龄属正态分布, 总体平均年龄为 (63.87 \pm 10.87) 岁, 其中治疗组为 (63.81 \pm 11.10) 岁, 对照组为 (63.94 \pm 10.53) 岁。病程属非正态分布, 病程中位数(四分位间距) 治疗组为 15.3(12) 年, 对照组为 15.2(12) 年。以上资料两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经福建中医药大学附属人民医院医学伦理委员会审查通过(No. 2013-028-02)。

6 治疗方法 两组均按照糖尿病治疗常规^[10], 予以饮食治疗、运动治疗及糖尿病宣教。同时根据病情需要, 选择磺脲类(达美康)、二甲双胍、噻唑烷二酮类(比格列酮)、糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)、格列奈类(瑞格列奈)等任何一种或多种口服降糖药, 也可单独使用胰岛素治疗, 或者胰岛素与口服降糖药联合应用。降压药依次选用或加用血管紧张素转化酶抑制剂(洛汀新)或血管紧张素转化酶受体抑制剂(替米沙坦)、钙拮抗剂(氨氯地平)、呋塞咪或(和)美托洛尔、螺内酯等。根据血脂水平选用常规剂量的他汀类(辛伐他汀)或贝特类(苯扎贝特)。没有禁忌症者均使用拜阿司匹林(拜耳医药保健有限公司, 100 mg/片) 100 mg 每日 1 次。这些药物都可根据临床实际需要进行调整。所有患者均戒烟、戒酒。有其他合并情况者, 可对应处理。试验组在常规治疗基础上, 加用丹瓜护脉口服液(规格: 10 mL/支, 福建中医药大学附属人民医院制剂室制, 批号 131206, 131210, 131216), 由丹参、栝蒌、川芎、郁金、薤白、法半夏按等比组成。每次 1 支, 每日 2 次分早晚服。以 8 周为 1 个疗程, 每例患者观察治疗 3 个疗程。

7 随访与脱落 门诊时每 1~2 周复诊 1 次, 并

在纳入后的第 1 个疗程内每两周末对患者进行一次电话随访, 及时了解患者情况。之后每 8 周进行一次电话随访, 了解患者的生存情况并记录, 直到 3 年随访期结束。询问患者的病情及对药物的反应, 记录患者前一个随访间期的主诉。对于失访者, 如果纳入尚未完成 1 个疗程, 则另外随机纳入 1 例代之, 并重新计算疗程; 如失访者纳入已经达到或超过 1 个疗程, 则计入疗效统计。

8 观测指标及方法

8.1 常规基础指标 每个疗程结束时记录 1 次空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 小时血糖(postprandial blood glucose, PBG) 及 HbA1c。HbA1c 用高效液相色谱法, 以日本京都糖化血红蛋白测定仪及配套试剂测定。治疗前后检测 TC、甘油三酯(cholesterol, TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C), 用美国贝克曼公司的 DXC 800 型自动生化仪检测, 试剂盒为原装美国贝克曼公司产品。测量患者身高与体重, 统计时用电脑自动计算 BMI。

8.2 炎症相关因子 治疗前后检测炎症相关因子, 包括 CRP、TNF- α 、Hcy、IL-6。均于早晨空腹采血 3 mL, 静置 1 h, 离心取上层血清。CRP 测定用散射比浊法, 使用仪器为 Array 360 特定蛋白仪, 美国贝克曼公司生产, 测定用试剂盒由美国贝克曼-库尔特公司原装进口。TNF- α 、IL-6 测定用 ELISA 法, 用日本博乐公司生产 BIORAO 550 型酶标仪, 试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供, 分别为美国 Abcam 和 Abzyme 公司产品。Hcy 测定用循环酶法, 用美国贝克曼公司的 DXC 800 自动生化仪检测, 试剂盒购于北京九强公司, 为美国 FDA 注册产品。所有检测指标均由福建省人民医院中心实验室专人操作完成。

8.3 用药情况 比较两组治疗前后胰岛素及口服用药情况。

8.4 不良反应 记录患者任何不适主诉。并于每次复诊时都仔细询问患者是否有异常反应或不适, 如跌倒、胸闷、胸痛、失眠、恶心或呕吐、腹痛、腹泻、心情不快等。根据需要决定是否做相关检查。仔细询问可疑的低血糖反应及血糖检测的情况。低血糖反应是指有头昏眼花、饥饿、心慌、出冷汗、心悸等表现, 进食后可缓解。如同时进行了血糖检测, 并证实血糖 ≤ 3.9 mmol/L, 则称为低血糖症。

9 中医证候疗效判定标准 参考尼莫地平法^[11]。计算公式: [(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$ 。(1) 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 90\%$ 。(2) 显效: 中

医临床症状、体征明显改善,70% ≤ 证候积分减少 < 90%。(3)有效:中医临床症状、体征均有好转,30% ≤ 证候积分减少 < 70%。(4)无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 < 30%。

10 终点事件 (1)主要终点:新诊为冠心病。(2)次要终点:①心血管病死亡;②全因死亡:包括任何原因导致的死亡。

11 统计学方法 用 SPSS 17.0 软件进行数据处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用 *t* 检验。计数资料用例 (%) 表示,数据比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 试验组第 2 疗程时失访 1 例(旧城改造家庭搬迁),对照组第 3 个疗程时因非心血管手术死亡 1 例。3 个疗程结束时两组各有 69 例患者获得治疗后评估。

2 两组治疗前后 BMI 及腰臀比、血脂、血压、吸烟率及炎症相关因子比较(表 1) 对照组治疗前后吸烟患者为 14 例(20.0%)、11 例(15.7%),试验组为 15 例(21.4%)、11 例(15.9%),两组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与本组治疗前比较,试验组 CRP

水平降低,对照组 TNF- α 水平升高(*P* < 0.05)。与对照组比较,试验组治疗后 TC、LDL-C 水平升高,TNF- α 、CRP 及 IL-6 水平降低(*P* < 0.05)。其余指标比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

3 两组各时间点 FBG、PBG 及 HbA1c 水平比较(表 2) 与对照组比较,试验组第 2 个疗程 HbA1c 及第 3 个疗程 PBG、HbA1c 水平均降低(*P* < 0.05)。

表 2 两组各时间点 FBG、PBG、HbA1c 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG(mmol/L)	PBG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照	治疗前	70	9.8 ± 3.8	15.1 ± 5.3	8.5 ± 1.2
	第 1 疗程	70	8.8 ± 2.8	12.7 ± 5.1	7.6 ± 1.0
	第 2 疗程	70	7.7 ± 2.3	12.1 ± 5.2	7.2 ± 1.0
	第 3 疗程	69	7.8 ± 2.5	12.3 ± 4.9	7.2 ± 1.1
试验	治疗前	70	9.8 ± 3.9	15.8 ± 5.5	8.4 ± 1.2
	第 1 疗程	70	8.3 ± 2.8	12.2 ± 4.8	7.4 ± 1.1
	第 2 疗程	69	7.4 ± 2.2	10.3 ± 4.5	6.8 ± 1.0*
	第 3 疗程	69	7.1 ± 2.3	10.1 ± 3.4*	6.5 ± 0.9*

注:与对照组同期比较,**P* < 0.05

4 两组治疗前后用药情况比较(表 3) 两组各药使用基线值比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。经 3 个疗程治疗后,在使用了胰岛素治疗的患者中,试验组胰岛素用量为(28 ± 6)IU,对照组为(36 ± 9)IU,试验组用量低于对照组(*P* < 0.05)。其余药物组间比较均差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 1 两组治疗前后 BMI 及腰臀比、血脂、血压、吸烟率及炎症相关因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BMI(kg/m ²)	腰臀比	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)
试验	治疗前	70	24.43 ± 1.32	0.93 ± 0.06	5.90 ± 0.56	3.48 ± 0.34	1.42 ± 0.16	1.77 ± 0.33
	治疗后	69	24.29 ± 1.35	0.91 ± 0.06	4.35 ± 0.34 [△]	2.51 ± 0.14 [△]	1.47 ± 0.15	1.37 ± 0.31
对照	治疗前	70	24.44 ± 1.41	0.93 ± 0.07	5.89 ± 0.55	3.46 ± 0.36	1.44 ± 0.16	1.76 ± 0.32
	治疗后	69	24.46 ± 1.31	0.92 ± 0.06	4.10 ± 0.34	2.21 ± 0.20	1.44 ± 0.17	1.37 ± 0.30

组别	时间	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TNF- α (ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/mL)	Hcy(μ mol/L)
试验	治疗前	70	163.00 ± 7.60	75.2 ± 10.2	6.93 ± 2.41	2.92 ± 1.15	2.85 ± 1.53	13.23 ± 5.86
	治疗后	69	141.00 ± 6.40	73.2 ± 9.60	6.25 ± 2.21 [△]	2.46 ± 1.12* [△]	2.80 ± 1.30 [△]	13.44 ± 5.98
对照	治疗前	70	162.00 ± 7.70	75.2 ± 10.1	6.90 ± 2.42	2.87 ± 1.16	2.88 ± 1.52	12.66 ± 5.88
	治疗后	69	143.00 ± 6.50	73.0 ± 10.2	7.36 ± 2.55*	3.11 ± 1.10	3.79 ± 1.26	12.12 ± 6.71

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组同期比较,[△]*P* < 0.05

表 3 两组治疗前后口服用药情况比较 [例(%)]

组别	时间	例数	二甲双胍	磺脲类	糖苷酶抑制剂	格列奈类	噻唑烷二酮类	阿司匹林	他汀类
试验	治疗前	70	48(68.6)	41(58.6)	33(47.1)	15(21.4)	18(25.7)	34(48.6)	36(51.4)
	治疗后	69	60(87.0)	45(65.2)	42(60.9)	16(23.2)	33(47.8)	51(73.9)	69(100.0)
对照	治疗前	70	50(71.4)	50(71.4)	31(44.3)	14(20.0)	19(27.1)	35(50.0)	37(52.9)
	治疗后	69	62(88.6)	62(88.6)	42(60.0)	21(30.0)	35(50.0)	51(72.9)	69(100.0)

组别	时间	例数	血管紧张素转化酶抑制剂	血管紧张素转化酶受体抑制剂	钙拮抗剂	β 受体阻滞剂	呋塞米	螺内酯	
试验	治疗前	70	8(11.4)	27(38.6)	29(41.4)	21(30.0)	21(30.0)	18(25.7)	3(4.3)
	治疗后	69	17(24.6)	38(55.1)	25(36.2)	42(60.9)	28(40.6)	30(43.4)	8(11.6)
对照	治疗前	70	9(12.9)	29(41.4)	28(40.0)	21(30.0)	20(28.6)	18(25.7)	3(4.3)
	治疗后	69	17(24.3)	37(52.9)	25(35.7)	44(62.9)	28(40.0)	29(41.4)	10(14.3)

5 两组中医证候疗效比较(表 4) 试验组中医证候总有效率高于对照组($\chi^2 = 4.835, P < 0.05$)。

表 4 两组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验	69	12(17.4)	50(72.5)	7(10.1)	62(89.9)*
对照	69	8(11.9)	28(40.6)	33(47.8)	36(52.2)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

6 两组终点事件比较(表 5) 经过 6 个月的干预及延续随访至 3 年结束时,试验组新诊冠心病发病率低于对照组($\chi^2 = 4.538, P < 0.05$)。将试验组失访 1 例视为终点事件,试验组全部终点事件发生率低于对照组($\chi^2 = 5.966, P < 0.05$)。

表 5 两组终点事件比较 [例(%)]

组别	例数	新诊 冠心病	心血管 死亡	全因 死亡	失访	全部终 点事件
试验	70	5(7.1)*	1(1.4)	3(4.3)	1(1.4)	9(12.9)*
对照	70	15(21.4)	3(4.3)	7(10.0)	0(0.0)	22(31.4)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

7 不良反应

7.1 两组低血糖事件比较(表 6) 由于患者有失访、中途死亡等情况,这些患者后续的低血糖情况的资料就不复存在了。由于发生这些事件的时间都是不确定的,不可能对任何时间的低血糖发生率进行准确的统计。为了在统计学上说明问题,这里将纳入的全部病例都视为完成了全程低血糖观察进行统计。试验组随访全程中低血糖反应总次数低于对照组($\chi^2 = 4.577, P < 0.05$)。

7.2 其他情况 在观察期间试验组有 2 例发生轻微腹痛,2 例发生每天 3 次以内的轻度腹泻。对照组有 1 例明显头昏,2 例轻度腹泻,2 例胸闷。均作密切随访,都未用药物治疗而自动恢复。以上反应经组间 χ^2 检验比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

糖尿病发生心血管损害的原因大体上可归纳为两个方面,一是高糖急性毒性所带来的慢性损害,二是高糖慢性作用所导致的正常生理过程的异常变化。前者

可导致基因表达异常、信号传导诱变及细胞凋亡,而发生这些变化大多与自由基导致的氧化损伤及由此而导致的急性炎症慢性存在密切相关,这种变化发生在心脏则逐渐发展成为心肌病^[12],发生在血管则首先导致内皮细胞损伤,从而启动动脉粥样硬化进程^[13]。后者包括蛋白质的非酶糖基化、蛋白激酶 C 活化、多元醇代谢旁路及己糖胺代谢通路的激活等,如糖尿病性周围神经病变、糖尿病引起的白内障等。然而在所有的病变中,这两类变化都是相互影响和分主次同时存在的。并且这两类变化有时可通过相同的途径引起血管损害,如 TNF 及其梯状配体和受体激活、细胞的凋亡和异常增生等,其中炎症状态及炎症相关因子扮演着重要角色。

糖尿病患者主要的可逆性心血管危险因素是血脂、血压、血糖水平。炎症相关因子作为代谢紊乱的产物,也可能在糖尿病血管病变的发生发展中起着一定的作用。国内外研究证实,糖尿病患者血清 TNF- α 、CRP 均升高^[14,15];2 型糖尿病合并大血管病变者血浆 Hcy 水平高于没有大血管病变者,并且颈动脉内-中膜厚度与 Hcy 水平呈正相关^[16];但也有研究发现,在老年 2 型糖尿病患者中,合并心脑血管病变者 CRP 水平高于没有血管病变者,CRP 尚与增龄相关,但 IL-6 和 TNF- α 水平与大血管病没有相关性^[17]。高糖刺激细胞产生氧或氮自由基。自由基激活核因子 kB,并进攻线粒体呼吸链,从而破坏线粒体功能而释放细胞死亡诱导因子。无论是自由基对蛋白质的直接损害还是细胞死亡,都可引起炎症反应。后者可释放促炎症因子如 TNF- α 、IL-6、Hcy,及炎症因子如 CRP 等。因此,这些炎症相关因子多是扮演着代谢紊乱的病理产物角色。糖尿病的治疗在首先控制血压、血脂、血糖主要心血管危险因素的前提下,进一步调控这些炎症相关因子,可能增加控制主要糖尿病心血管危险因素带来的益处。本文试验组治疗后 HbA1c、TC、LDL-C 水平较对照组治疗后控制更好,这为试验组获得更好的治疗效果提供了前提。同时,该研究结果还表明,丹瓜护脉口服液可显著降低 2 型糖尿病患者血清 TNF- α 、IL-6 及 CRP,这既提示试验组有更多的治疗获益,也为丹瓜护脉口服液抗高糖急性毒性提供了支持。笔者

表 6 两组低血糖发生次数比较 (例次)

组别	例数	第 1 疗程		第 2 疗程		第 3 疗程		随访全程	
		低血糖反应	低血糖症	低血糖反应	低血糖症	低血糖反应	低血糖症	低血糖反应	低血糖症
试验	70	8	3	5	2	1	0	38*	11
对照	70	8	4	6	2	3	1	59	16

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$

前期实验研究结果已经证实,丹瓜方显著降低高糖培养内皮细胞内 ROS 含量^[18],逆转高糖的内皮细胞毒性,并且对抗秋水仙碱对内皮细胞骨架蛋白的抑制^[12],都说明丹瓜方对高糖的急性作用具有显著益处。

在这四种炎症相关因子中, TNF 起着中心作用。糖尿病 PKC 的激活介导巨噬细胞增殖^[19],与蛋白质的糖基化反应都可导致动脉粥样硬化或微血管损害。TNF 及 CRP 等炎症相关介质在其中具有重要作用。TNF- α 促白细胞黏附作用^[20],并且通过肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体受体 1 (tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand receptor 1, TRAIL-R1) 和 2 (TRA IL-R2), 促进细胞凋亡^[19]。这种作用对内皮细胞造成损伤,有利于脂质的沉积和巨噬细胞的黏附。同时 TNF- α 还可通过 TRA IL- R4 来抑制血管平滑肌的凋亡^[21]。因 TNF- α 既有促炎作用也有促增殖作用^[22],从而导致和推进动脉粥样硬化形成及微血管损害。Hirota T 等^[3]证实 2 型糖尿病患者血清 TNF- α 与动脉粥样硬化、冠状动脉钙化程度呈正相关,与肾小球滤过率呈负相关。糖尿病合并冠脉狭窄者 TNF- α 、CRP 都显著高于无冠心病的糖尿病者及正常对照^[23]。Pu LJ 等^[24]发现经冠状动脉造影证实伴冠心病的糖尿病患者,血清 TNF- α 明显高于非冠心病的糖尿病患者。Myśliwiec M 等^[2]发现,1 型糖尿病者血清 VEGF、TNF- α 明显高于正常对照,且伴糖尿病性视网膜病变者更高。TNF- α 升高可能代表了一种持续存在和演进的病变。Kopp HP 等^[25]研究发现,在肥胖者中,CRP、IL-6、TNF- α 与 IR 显著相关 ($r = 0.48, P < 0.05; r = 0.56, P < 0.01; r = 0.35, P < 0.05$)。在经胃肠道手术的减肥治疗后,CRP、IL-6 浓度显著下降,但 TNF- α 浓度在减重前后没有明显改变。这可能说明经手术减肥后心血管的危险因素得到部分纠正,但已经存在的血管病损仍然在持续。丹瓜护脉口服液干预不但降低了 IL-6、CRP,也降低了 TNF- α 。说明由高糖急性慢性机制所导致的血管持续炎症状态得到了抑制,从“共同土壤”机制击中了疾病发生发展的关键环节。UKPDS 30 年的研究结果,肯定了强化降糖对糖尿病患者心血管得益,但它没有回答“血糖不达标的患者,如何控制其心血管风险?”^[26] 本文的研究结果对这一问题给出一定的回答。

痰瘀同治法在心脑血管疾病治疗中的疗效已经被广泛证实,如治疗急性脑梗塞^[27]、冠心病心绞痛^[28,29]、左心室肥厚^[30]等疾病中。并且已有的研究表明,痰瘀同法同时对 2 型糖尿病^[31] 及高脂血

症^[32] 也有治疗效果。表明痰瘀同治法对糖尿病血管病变疾病^[33] 具有标本兼治作用。本文进一步验证了痰瘀同治法对糖尿病血管病变的疗效,表明该痰瘀同治法抗炎、抗氧化应激可能是高糖无害化治疗策略的疗效机制之一。但是本试验结果仅为初步观察,且病例数较少,仍需进一步验证。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Shai I, Stampfer MJ, Ma J, et al. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 177(2): 375-381.
- [2] Myśliwiec M, Balcerska A, Zorena K, et al. The assessment of the correlation between vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6), glycaemic control (HbA1c) and the development of the diabetic retinopathy in children with diabetes mellitus type 1 [J]. *Klin Oczna*, 2007, 109(4-6): 150-154.
- [3] Hirota T, Suzuki E, Ito I, et al. Coronary artery calcification, arterial stiffness and renal insufficiency associate with serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Japanese type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(1): 58-65.
- [4] Waldman WJ, Williams MV Jr, Lemshow S, et al. Epstein-Barr virus-encoded dUTPase enhances proinflammatory cytokine production by macrophages in contact with endothelial cells: evidence for depression-induced atherosclerotic risk [J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(2): 215-223.
- [5] 中国中西医结合学会糖尿病专业委员会. 中西医结合糖尿病诊疗标准(草案) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(1): 94-95.
- [6] Heng XP, Chen KJ, Hong ZF, et al. Glucose endothelial cytotoxicity and protection by Dan Gua-Fang, a Chinese herb prescription in huVEC in hyperglycemia medium [J]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(5): 297-303.
- [7] 杨柳清, 李亮, 衡先培, 等. 丹瓜方对糖尿病动脉粥样硬化大鼠炎症标志物及内皮细胞功能的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(6): 692-698.
- [8] Heng XP, Chen KJ, Hong ZF, et al. Toxicity features of high glucose on endothelial cell cycle and protection by Dan Gua-Fang in ECV-304 in high

- glucose medium[J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(8): 596-602.
- [9] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 5-6.
- [10] 叶任高主编. 内科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 310, 798-820.
- [11] 王健, 李方莲. 脑力宝改善肝肾阴虚证老年人记忆障碍的随机对照观察[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(3): 163-166.
- [12] 蔡露. 糖尿病心肌病的发病机制及预防[N]. *中国医学论坛报*, 2008-07-31(C5).
- [13] 衡先培. 中西医结合防治糖尿病动脉粥样硬化的思路与方法[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(8): 679-680.
- [14] 沈泓, 刘超, 卜瑞芳, 等. 2 型糖尿病患者 T 细胞亚群、TNF- α 及 IL-10 的相关性研究[J]. *天津医药*, 2007, 35(11): 823-825.
- [15] Bogdanski P, Pupek-Musialik D, Dytfeld J, et al. Influence of insulin therapy on expression of chemokine receptor CCR5 and selected inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007, 45(10): 563-567.
- [16] 张蕊, 何建秋, 葛晓春, 等. 颈动脉内-中膜厚度和血浆同型半胱氨酸与 2 型糖尿病大血管并发症的关系[J]. *新疆医科大学学报*, 2018, 41(11): 1380-1383.
- [17] 洪旭, 陈海平, 于恒池. 老年 2 型糖尿病患者血清炎症因子水平及其与大血管病变的相关性[J]. *中国糖尿病杂志*, 2011, 19(8): 571-574.
- [18] 衡先培, 陈可冀, 洪振丰, 等. 高糖培养 ECV304 内 ROS 含量变化及丹瓜方影响的研究[J]. *光明中医*, 2008, 23(5): 551-555.
- [19] 梁文昌, 李连喜, 杨志红, 等. 高糖对 THP-1 细胞及平滑肌细胞肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 4 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(5): 852-855.
- [20] Secchiero P, Corallini F, di lasio MG, et al. TRAIL counteracts the proadhesive activity of inflammatory cytokines in endothelial cells by down-modulating CCL8 and CXCL10 chemokine expression and release[J]. *Blood*, 2005, 105(9): 3413-3419.
- [21] Falschlehner C, Emmerich CH, Gerlach B, et al. TRAIL signalling: decisions between life and death[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(7-8): 1462-1475.
- [22] Antoniades C, Tousoulis D, Marinou K, et al. Effects of insulin dependence on inflammatory process, thrombotic mechanisms and endothelial function, in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary atherosclerosis[J]. *Clin Cardiol*, 2007, 30(6): 295-300.
- [23] Lu L, Pu LJ, Xu XW, et al. Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(11): 810-816.
- [24] Pu LJ, Lu L, Shen WF, et al. Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients[J]. *Circ J*, 2007, 71(7): 1067-1073.
- [25] Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(6): 1042-1047.
- [26] Heng XP, Yang LQ, Chen ML, et al. Paradox of using intensive lowering of blood glucose in diabetics and strategies to overcome it and decrease cardiovascular risks[J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(9): 425-434.
- [27] 卢峰, 吴松鹰, 王永. 化痰活血汤对急性脑梗塞痰瘀络型患者 D-D、FIB 指标的影响[J]. *福建中医药*, 2009, 40(5): 1-2.
- [28] 韩学杰. 痰瘀同治方对冠心病心绞痛血管内皮损伤保护作用的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2003, 18(1): 18-21.
- [29] 周红梅. 活血化痰通络法治疗冠心病心绞痛痰阻心脉型的临床观察[J]. *北京中医药*, 2008, 27(4): 277-278.
- [30] 朱智德, 卢健棋. 化痰活血益心方对高血压左心室肥厚影响的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(7): 1170-1171.
- [31] 冯建华, 姜国胜, 徐云生, 等. 化痰活血法改善 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗的作用机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(8): 1014-1019.
- [32] 林晨. 补肾健脾化痰祛瘀法治疗 II 型糖尿病高脂血症 40 例[J]. *福建中医药*, 2008, 39(2): 40-41.
- [33] 董志, 刘云芹, 刘国树, 等. 化痰散结、活血化痰治疗 2 型糖尿病血管病变[J]. *光明中医*, 2008, 23(3): 269-272.

(收稿: 2017-10-07 在线: 2019-03-07)

责任编辑: 汤静