

糖尿病性心脏病的中西医研究进展*

李小粤¹ 李赛美²

糖尿病性心脏病(Diabetic Cardiopathy, 简称 DC)是糖尿病心血管并发症之一,也是近年提出的新概念,但中医学对本病的症状早有记载,将之归属于消渴、胸痹、真心痛、心悸等范畴。它是指糖尿病并发或伴发的心脏病,包括冠心病、糖尿病性心肌病变及糖尿病自主神经病变,尤其以冠心病为多。近几年来医学界对糖尿病性心脏病进行了大量的研究,现将其中、西医研究进展综述如下。

西医研究进展

1 病理改变 与非糖尿病患者相同,主要为冠状动脉粥样硬化、心肌微小血管病变,但均较非糖尿病患者严重。王瑞萍等⁽¹⁾回顾性总结 1984~1993 年老年糖尿病和非糖尿病老人心脏的临床及尸检材料,结果表明,糖尿病组的冠状动脉病变严重,累及支数也多,心肌内小冠状动脉壁增厚亦明显增多,冠心病及心肌梗塞的患病率及心力衰竭的发生率均高于非糖尿病组;且糖尿病组冠心病的发病年龄较非糖尿病组早 5 年。姚依群等⁽²⁾尸检研究结果表明,糖尿病患者的**心肌毛细血管数量、毛细血管数/肌纤维数与对照组比较明显减少($P < 0.01$),基底膜明显增厚($P < 0.01$),认为这些病变可能会增加心肌对缺血缺氧的易损性,也可能是糖尿病患者心肌病变危险性的基础。

2 病因及发病机制研究

2.1 遗传因素 糖尿病是一个多基因-多因子的遗传性疾病,近年来随着分子生物学和遗传学的发展,对 DC 的研究,也已渐渐深入到分子遗传、基因水平。

2.1.1 血管紧张素转换酶(ACE)基因多态性 肾素-血管紧张素系统(RAS)对水电解质平衡及血压调节起重要作用,而且通过旁分泌、自分泌及传统内分泌方式调节局部血管的紧张性并影响局部组织功能,ACE 是 RAS 的关键酶,其可使血管紧张素 II 水平增加,进而使血管收缩、血管平滑肌及心肌细胞肥厚增生,从而引起冠状动脉狭窄、心肌供血不足,故其与糖尿病血管并发症的关系成为研究的新焦点,相关

的研究较多,但因种族及生存环境差异,报道结果不一。ACE 水平 44% 受 ACE 基因控制,ACE 基因的 16 内含子插入或缺失使 ACE 基因存在 3 种基因型即 II、DD、DI。DD 型 ACE 水平最高,且心肌组织中的 ACE 水平在 DD 基因型中最高。刘莉等⁽³⁾的研究证实 ACE 基因插入/缺失多态性是女性 2 型糖尿病患者合并冠心病的独立危险因素。李英等⁽⁴⁾的研究也发现 DD 型及 D 型等位基因频率,糖尿病冠心病组显著高于非糖尿病组($P < 0.01$)。许玲等⁽⁵⁾的检测结果也表明携带 D 型等位基因的 2 型糖尿病患者有冠心病易感性。

2.1.2 载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性 ApoE 是血浆中乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)、中等密度脂蛋白(IDL)和部分高密度脂蛋白(HDL)的重要组成部分。ApoE 作为配基通过与 ApoE 受体或低密度脂蛋白(LDL)受体结合调节脂代谢成为影响血脂水平的重要因素,ApoE 基因决定 ApoE 的表现型及 ApoE 代谢,并由此影响与血脂异常有关疾病的发生发展。近几年来就其与糖尿病心血管并发症的关系进行了不少研究。郑以漫等⁽⁶⁾的研究表明 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带者冠心病发病率明显增高。何以光等⁽⁷⁾的研究也证实 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因增高了 2 型糖尿病患者并发血管病变尤其是冠状动脉粥样硬化的危险性。

2.1.3 胰岛素抵抗、脂蛋白(a)对氧磷脂酶基因(poN 基因)等相关基因也有不少研究,这里不作叙述。

2.2 代谢因素 DC 的病理特点就是存在动脉粥样硬化。粥样斑块的脂质来自于血浆,主要含胆固醇和胆固醇酯。LDL 不仅含较多的胆固醇和胆固醇酯,而且还与动脉壁的蛋白多糖结合产生不溶性沉淀,促进粥样斑块的形成,而脂蛋白中的 HDL 可将胆固醇送到肝分解、抑制细胞摄入 LDL 和抑制平滑肌细胞的增生,具有抗动脉粥样硬化的作用。窦敬芳等⁽⁸⁾对 2 型糖尿病患者并发冠心病的研究结果显示,糖尿病患者普遍存在着脂代谢紊乱和高胰岛素血症,尤以并发冠心病组最为明显,脂代谢紊乱主要表现为血甘油三酯(TG)、总胆固醇(T-ch)、LDL 和载脂蛋白 B(apo B)的升高,LDL 和脂蛋白 A(apo A)的降低。且血糖的控制有助于上述指标的改善。谢秦芳⁽⁹⁾对 61

* 广东省中医药管理局课题资助(No.98332)

1. 广州中医药大学第一临床医学院(广州 510405) 2. 广州中医药大学伤寒教研室
万方数据

例 2 型糖尿病患者与 60 例健康老年人进行血脂、apoA₁ 与 apoB 测定, 结果发现糖尿病患者血脂升高, 表现为血清 TG 显著升高, HDL 明显降低, LDL 明显升高。这些研究均提示脂蛋白代谢紊乱在糖尿病并发冠心病、动脉硬化的发生中起了重要作用。

2.3 内皮细胞损伤及血小板活化 正常血液中血小板处于“静息”状态, 糖尿病患者糖与脂质代谢的异常刺激使血小板活化, 其空间构型改变, 发生粘附聚集, 再加之长期的高糖状态使内皮细胞受损, 有利于脂质沉积和血小板的粘附聚集, 导致动脉粥样硬化的发生。刘红等^[10]在采用放免法测定血浆内皮素(ET)降钙素基因相关肽水平时, 发现糖尿病患者在临床尚未出现血管病变时即已有血管内皮功能损害。张哲^[11]检测糖尿病冠心病患者的血浆 ET、因子Ⅷ相关抗原含量显著高于正常组($P < 0.01$), 提示存在血管内皮损伤及血流高凝状态。

2.4 其他因素 谢金华等^[12]用 logistic 回归模型对 2 型糖尿病并发心脏病患者的体重指数、心理评分、舒张压、血脂进行分析发现, 体重指数较大、心理评分较高、舒张压较高者, 其发生心脏病的风险增高, 反之, 则风险降低。赵是等^[13]对亚临床期糖尿病性心脏病的相关因素进行单因素和多因素分析, 结果显示, 年龄、病程、体质指数(BMI)、代谢控制不良及糖尿病其他微血管并发症是亚临床期 DC 的危险因素, 对这些因素进行有效的控制, 将可能预防和延缓 DC 的发生。

3 治疗进展 其治疗仍以饮食治疗和合适的体育锻炼为基础, 视具体情况予药物治疗。近年来糖尿病的临床药理学获得迅速发展, 各类新药相继问世, 不仅出现了新的磺脲类降糖药, 而且也出现了其他提高胰岛素生物学效能的胰岛素增敏剂和不同作用方式、不同剂型的新型人胰岛素。控制血糖的同时, 还应注意控制血压、血脂, 降低氧化应激, 改善异常的血液流变学。降压药物首选 ACEI 类, 但必要时, 应联合应用其他降压药。降脂药则各类均可选用^[14]。

4 实验研究 李赛美等^[15]采用链脲佐菌素加高热量饲料复制糖尿病大鼠模型, 观察卡托普利阻断糖尿病大鼠高糖、高脂、胰岛素抵抗的作用, 发现卡托普利能降低 TG、血清胰岛素, 阻止 HDL 下降, 提高胰岛素敏感指数, 是防治 2 型糖尿病及其并发症颇具潜质的药物。唐扬章^[16]观察地奥心血康对糖尿病伴无症状心肌缺血(SMI)的治疗作用, 证实地奥心血康能改善心肌缺血程度、耗氧量、血脂及血小板聚集, 减轻糖尿病伴发的 SMI, 对预防糖尿病心血管并发症起重要作用。万方数据

中医研究进展

1 临床研究

1.1 病因病机 糖尿病患者久病, 本已存在气阴两虚, 再者多体质肥胖, 虽形盛而气已衰, 水津不布, 停为痰浊, 气虚推动乏力, 阴虚血脉涩滞, 痰瘀互结, 瘀阻心脉而见胸前区憋闷、疼痛, 舌质紫暗或有瘀阻等临床特征。眭书魁^[17]、施赛珠^[18]研究发现血瘀证的发生率为 77.3%、52%。陈剑秋^[19]对 170 例糖尿病患者进行研究时发现血瘀发生率为 61.77%, 且伴有气虚时患病率增高($P < 0.001$), 而与脾虚关系不大($P > 0.05$)。这与中医之“久病必虚, 久虚必瘀”理论相符, 现代研究亦通过血小板功能测定、甲皱微循环及血液流变学指标的测定, 证实了因虚致瘀、瘀血内停的病机, 但气阴两虚之病机还缺乏客观指标。屠伯言等^[20]认为本病与体质因素、情绪紧张、过食肥甘之品有关, 其病位以心脾肾为主, 基本病机是心脾阳虚, 日久痰瘀交阻不化, 阴虚火旺导致壮火食气, 气衰血必瘀, 其中痰瘀交阻尤为重要。魏执真^[21]认为消渴病心病是因消渴病不及时治疗而致病情进一步发展, 其病位在心, 涉及肺、脾、胃、肝、肾等脏腑, 病机是心气阴两虚, 郁瘀阻脉, 或心脾两虚, 痰气阻脉。进一步发展可致心气衰微, 水饮停聚, 甚或阴竭阳绝, 阴阳离绝或阴阳猝离绝而致厥证。祝谌予^[22]认为本病属本虚标实之证, 以气阴两伤、脾肾阳虚、心血亏损、阴阳两虚为本, 瘀血阻络痰浊不化, 水湿泛滥为标。林兰^[23]认为本病在糖尿病阻虚为本的基础上, 兼痰浊、血瘀、寒凝, 而因虚致实, 虚实夹杂。其中冠心病者偏于痰瘀交阻, 心肌病者偏于心气虚, 自主神经病变偏于心阴虚, 但心气虚与心阴虚兼夹血瘀为糖尿病心脏病三者共同的病理基础。由上可见, 中医对本病的病因病机认识趋于一致。

1.2 辨证论治 本病病情复杂, 目前关于本病的中医药治疗方面的分型论治的研究报道为数不多, 多以专方论治为主。

1.2.1 分型论治 屠伯言^[20]将本病分为两型论治 (1) 心脾阴虚型, 治以益气健脾、化痰通脉, 主方为清炙黄芪、党参、白术、茯苓、淮山药、川桂枝、丹参、降香、山楂 (2) 阴虚火旺型, 治以滋阴降火、活血养心, 主方: 生地、知母、黄柏、当归、赤白芍、麦冬、五味子。均加服止消膏。总有效率达 70%。林兰^[23]认为糖尿病冠心病可分 3 型治疗 (1) 痰瘀互阻型: 以燥湿化痰、活血止痛为主, 方用温胆汤合失笑散加减; (2) 寒凝血瘀型以通阳宣痹, 化瘀止痛为主, 方用瓜蒌薤白桂枝汤加味 (3) 肾阳虚衰型以温阳利水为主, 方用真武汤加减。糖尿病自主神经紊乱则以阴虚血瘀

为主,治以益气养阴,方用生脉饮合麦味地黄汤加减。糖尿病心肌病则分为气虚血瘀型,予归脾汤加减以益气通络;气阴两虚型,予生脉散加减以益气养阴。

1.2.2 专方论治 祝谌予⁽²²⁾以益气养阴、活血通络为治则,方用降糖生脉方,症见心痛频作或心痛彻背者,加冠心Ⅱ方,或加菖蒲配郁金,羌活配菊花两组对药;心气不足,心血亏损而见心悸、怔忡、脉律不整、脉或结或代、或数或迟者,加生脉散,其有效率达 76%。沈国强⁽²⁴⁾用自拟方辨治 DC 68 例,心肌缺血的改善有效率达 31.37%,抗心率失常的有效率为 56%。熊曼琪⁽²⁵⁾以加味桃核承气汤治疗糖尿病及其慢性并发症,疗效显著,总有效率达到 79%。王灿勋等⁽²⁶⁾以自拟保元肾气汤治疗 2 型糖尿病合并无症状心肌缺血,显效率明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

2 实验研究 广州中医药大学伤寒教研室采用链脉佐菌素加高热量饲料的方法,初步建立了 DC 大鼠动物模型,并以桃核承气汤拆方为基础进行中医不同治法系列研究。根据中医辨证论治,用不同造模法复制 1 型和 2 型糖尿病大鼠⁽²⁷⁾,观察中医不同治法对不同模型心肌病变形阻碍作用,发现不同造模法心脏病变存在差异,中药效应也 随之有别,证实中医辨证论治非常必要,证型改变,则治法各显其优势:1 型模型以胰岛素缺乏为主,阴虚燥热较显著,泻热通下、益气养阴对心脏的保护作用尤佳,治疗当重在扶正祛邪,而 2 型则以胰岛素抵抗、胰岛素相对缺乏为主,燥热血瘀明显,对心脏的保护作用则是活血化瘀、泻热通下为胜,治疗重在祛邪。李赛美等⁽²⁸⁾还在此基础上,复加冠状动脉结扎建立了 DC 大鼠模型,观察中医不同治法对模型心肌缺血面积、心电图异律率、T 波、2h 存活率影响,结果显示各治法组均有效,尤以综合组改善显著,表明益气养阴、泻热通下、活血化瘀是糖尿病冠心病防治的有效方法。朴元林等⁽²⁹⁾用四氧嘧啶诱导雄性 Wistar 大鼠制成 DC 模型,以六味地黄汤治疗进行研究,发现其可明显降低血糖、清除心肌中自由基,抑制心肌中脂质过氧化,且此作用并不通过提高过氧化氢酶活性来达到。孙红梅等⁽³⁰⁾报道糖心宁对实验性糖尿病大鼠心脏超微结构的影响,结果显示中药糖心宁有一定降低血糖作用,也可减少糖尿病大鼠心肌内脂质的沉积,缓解或抑制糖尿病性冠状动脉粥样硬化及微血管病变的发生、改善心脏功能。

总结与展望

自胰岛素和抗生素问世应用后,对糖尿病患者威胁较大的已不再是昏迷和感染,代之以心血管并发症,约 80% 的糖尿病患者死于心血管疾病。DC 为糖

尿病较为严重的慢性并发症之一,随着分子生物学及遗传学的发展,西医对其发病机制及影响因素有了一定认识,并已深入到分子基因层次,在治疗方面,西药对血糖的控制有确切的疗效,但对本病的预防和症状缓解收功甚微。中医学对糖尿病的治疗方面有较大发展前景,尤其是辨证论治基础上的灵活处方用药是中医药的优势所在,临床收效颇丰,不仅患者客观症状得以缓解,而且理化检查血液流变学指标、微循环障碍均得以改善。更可喜的是中医在证的实质方面与分子基因相联系的研究已逐渐开展起来,初步建立了动物模型,并进行了一定的研究,但目前的研究不够系统,相关机制的本质尚未阐明。还有待进一步的完善和发展。

参 考 文 献

1. 王瑞萍,钱贻简,陈曼丽,等.老年人糖尿病心脏病的临床及病理改变.中华内科杂志 1998;37(10):677—679.
2. 姚依群,田玉旺,刘光,等.糖尿病心肌微血管的病理变化.中华内分泌代谢杂志 1999;15(1):41—43.
3. 刘莉,林洪丽,李昌臣,等.血管紧张素转换酶基因与女性Ⅱ型糖尿病患者冠心病的关系探讨.中国实用内科杂志 1999;19(8):461—463.
4. 李英,张艳玲,张进贵,等.河北地区非胰岛素依赖型糖尿病患者冠心病与血管紧张素转换酶基因多态性的关系.河北医科大学学报 1999;20(1):21—23.
5. 许玲,任建民,马玉燕,等.ACE 基因与Ⅱ型糖尿病冠心病相关性研究.山东医药 1998;38(12):11.
6. 郑以漫,孙荣,李小英,等.ApoE 基因多态性与中国人 2 型糖尿病及其心血管并发症的关系.中华内分泌代谢杂志 1998;14(1):11—14.
7. 何以光,夏邦顺,刘玉春,等.NIDDM 患者 ApoE 基因型与大、微血管病变关系的研究.中国糖尿病杂志 1999;7(4):203—205.
8. 窦敬芳,翁孝刚,杨培备,等.NIDDM 患者并发冠心病的危险因素分析.新乡医学院学报 1998;15(3):256—259.
9. 谢秦芳.非胰岛素依赖性糖尿病患者血脂、脂蛋白 A₁ 与 B 测定结果分析.中国现代医学杂志 1998;8(3):21—22.
10. 刘红,王乃尊,黄瑞衡,等.糖尿病大血管病变与血浆内皮素、降钙素基因相关肽的关系研究.广西医科大学学报 1999;16(3):272—274.
11. 张哲,张楷,尹柏元.糖尿病合并冠心病血浆内皮素、因子Ⅷ相关抗原水平改变初探.标记免疫分析与临床 1999;6(1):3—5.
12. 谢金华,陈冠民,陈华.Ⅱ型糖尿病并发心脏病危险因素的 logistic 回归分析.医学新知杂志 1999;9(3):124—125.
13. 赵是,黄友镐,毛红.亚临床期糖尿病性心脏病及相关因素的初探.中华内分泌代谢杂志 1998;14(6):365—368.
14. 傅祖植,傅茂.努力提高糖尿病的临床研究和防治水平.

- 实用医学杂志 2000 ;16(4):259—261.
15. 李赛美,熊曼琪,林安钟,等.卡托普利阻断糖尿病大鼠高糖、高脂、胰岛素抵抗的观察.实用医学杂志 2000 ;16(4):272—273.
16. 唐扬章.地奥心血康治疗糖尿病无症状性心肌缺血 38 例临床研究.中西医结合实用临床急救 1997 ;4(5):193—194.
17. 睦书魁.从瘀论治糖尿病 57 例临床观察.中国中西医结合杂志 1992 ;12(1):42.
18. 施赛珠,陈剑秋,石志芸.Ⅱ型糖尿病中的瘀血证和益气活血药预防其血管病变的疗效观察.中医杂志 1989 ;30(6):21—24.
19. 陈剑秋,施赛珠,林果为,等.糖尿病血瘀证的临床特点及易患因素探讨.中医杂志 1994 ;35(2):106—108.
20. 屠伯言,顾仁樾,吴圣农,等.糖尿病兼有冠心病的辨证分型与治疗.山东中医杂志 1983 (2):11—12.
21. 吕仁和主编.糖尿病及其并发症中西医诊治学.北京:人民卫生出版社,1997:304—317.
22. 董振华主编.祝谌予经验集.北京:人民卫生出版社,1999:42—43.
23. 林兰主编.中西医结合糖尿病研究进展.北京:海洋出版万方数据
- 社,2000:358—361.
24. 沈国强,杜廷海.中医药辨治糖尿病性心脏病 68 例.中医研究 1998 ;11(2):25—26.
25. 熊曼琪,梁柳文,林安钟,等.加味桃核承气汤治疗Ⅱ型糖尿病的临床与实验研究.中国中西医结合杂志 1992 ;12(2):74.
26. 王灿勋.自拟保元肾气汤治疗Ⅱ型糖尿病合并无症状心肌缺血 38 例.安徽中医临床杂志 1997 ;9(5):227—228.
27. 李赛美,熊曼琪,林安钟,等.不同造模法糖尿病大鼠心电图观察及中药效应的影响.中国中医基础医学杂志 2000 ;6(6):14—15.
28. 李赛美,熊曼琪,林安钟,等.中医不同治法对糖尿病大鼠冠状动脉结扎致心肌缺血预防作用对比观察.中国中西医结合杂志 2000 ;20(6):438—440.
29. 朴元林.六味地黄汤对实验性糖尿病大鼠心、肝、肾组织中过氧化氢酶活性和过氧化脂质含量的影响.延边大学学报 1998 ;21(3):156—160.
30. 孙红梅.糖心宁对实验性糖尿病大鼠心脏超微结构的影响.中国中医基础医学杂志 1998 ;4(1):25—27.

(收稿 2000-06-05 修回 2000-10-31)