

葛根素干预冠心病患者胰岛素抵抗的研究

史卫国 渠 莉 王津文 丁灵芝 孙学玉
马立学 胡敏青 高玉玲

内容提要 **目的:**探讨葛根素对冠心病(CHD)患者胰岛素抵抗(IR)及与其存在密切相关性的血脂、纤溶活性异常的影响。**方法:**76例CHD患者随机分为常规治疗组(36例)和葛根素治疗组(40例)。葛根素治疗组于常规治疗基础上加用葛根素500mg静脉滴注,每日1次,3周为1个疗程。均于治疗前及治疗结束时检测血糖、血脂、胰岛素、纤溶指标,计算胰岛素敏感性指数(ISI),并行静脉闭塞试验(VOT)。选择30名健康人作为对照组。**结果:**(1)与对照组比较,CHD患者血浆胰岛素(FINS)浓度增高,ISI降低,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)增高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低,VOT前及VOT时组织型纤溶酶原激活物(tPA)活性降低,纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)活性升高。FINS、ISI与血脂、纤溶指标存在高度线性相关意义。(2)葛根素治疗组治疗后FINS、TC、TG、LDL-C、PAI-1明显下降($P<0.05$, $P<0.01$),ISI、HDL-C、VOT前及VOT时tPA明显增高($P<0.05$, $P<0.01$)。葛根素治疗组治疗后FINS与TC、TG、LDL-C、PAI-1呈显著正相关,而与HDL-C、VOT前及VOT时tPA呈显著负相关;ISI与TC、TG、LDL-C、PAI-1呈显著负相关,与HDL-C、VOT时tPA呈显著正相关。**结论:**葛根素能够改善冠心病患者的IR及与IR密切相关的血脂、纤溶异常。

关键词 冠心病 葛根素 胰岛素抵抗 血脂 纤溶

Study on Interventing Effect of Puerarin on Insulin Resistance in Patients with Coronary Heart Disease SHI Wei-guo, QU Li, WANG Jin-wen, et al *Department of Cardiology, The Eighth People's Hospital of Qingdao, Shandong (266100)*

Objective: To explore the effect of puerarin in improving the insulin resistance (IR) and its closely related abnormal lipid and fibrinolytic activity in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** Seventy-six patients with CHD were randomly divided into two groups, 40 in the puerarin group and 36 in the routine treated group. Puerarin 500 mg was given to the former in addition to routine therapy by adding to 250 ml of normal saline for intravenous dripping once a day with a therapeutic course of 3 weeks. The changes of fasting blood glucose (FBG), fasting plasma insulin (FINS), plasma total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low and high density lipoprotein cholesterol (LDL-C & HDL-C) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity were measured before and after treatment, and the insulin sensitivity index (ISI) calculated. At the same time, tissue plasminogen activator (tPA) activity before and during venous occlusion test (VOT) was tested. Besides, 30 healthy subjects were taken as control. **Results:** In CHD patients, FINS, TC, TG, LDL-C and PAI-1 levels were higher and ISI, HDL-C and tPA before and during VOT were lower than those in the healthy controls. FINS and ISI correlated well with lipids and fibrinolytic abnormality. After puerarin treatment, FINS level lowered and ISI increased significantly ($P<0.01$), while comparing with the routine group, TC, TG, LDL-C and PAI-1 were lower but HDL-C and tPA activity before and during VOT were higher in the puerarin group ($P<0.05$, $P<0.01$). Correlation analysis showed that FINS was positively correlated with TC, TG, LDL-C and PAI-1 and negatively correlated with HDL-C, tPA before and during VOT; ISI was negatively correlated with TC, TG, LDL-C and PAI-1 and positively correlated with HDL-C and tPA before and during VOT in the puerarin group. **Conclusion:** Puerarin could improve the IR, IR related lipid and fibrinolytic activity abnormality in CHD patients.

Key words coronary heart disease, puerarin, insulin resistance, blood lipid, fibrinolysis

目前认为胰岛素抵抗(IR)可能是一独立的心血管危险因素,在冠心病(CHD)的发生、发展中具有重要作用^[1,2]。高胰岛素血症(HIS)及 IR 导致的体内生化、代谢改变和纤溶活性改变,可能引发血栓形成倾向,加重冠状动脉粥样硬化并导致急性缺血事件的发生率增加。改善 IR 可能是减缓 CHD 病程进展的有效途径之一。本研究探讨葛根素改善 CHD 患者 IR,及提高胰岛素敏感性对血脂异常、纤溶机制紊乱的影响。

资料与方法

1 研究对象

1.1 CHD 组 依据 1979 年国际心脏病学会和协会及世界卫生组织(ISFC/WHO)制定的缺血性心脏病的诊断标准,选自 1999 年 1 月~2001 年 1 月间门诊及住院的 CHD 患者共 76 例,随机平行分为常规治疗组(常规组)和葛根素治疗组(葛根素组)。常规组 36 例,男 26 例,女 10 例;年龄 46~75 岁,平均 (54.8 ± 13.8) 岁;体重指数(BMI, 24.22 ± 1.79) kg/m^2 ;其中陈旧性心肌梗死 19 例,不稳定性心绞痛 17 例;病程 3~11 年,平均 (9.0 ± 5.8) 年。葛根素组 40 例,男 28 例,女 12 例;年龄 45~73 岁,平均 (55.5 ± 14.6) 岁;BMI (24.45 ± 1.85) kg/m^2 ;其中陈旧性心肌梗死 27 例,不稳定性心绞痛 13 例;病程 3~12 年,平均 (8.5 ± 6.2) 年。上述病例中陈旧性心肌梗死为发病后 3 个月以上,心绞痛为发病后 1 个月以上。所有病例均除外高血压病、糖尿病、内分泌疾病及肝肾功能障碍者。两组患者性别、年龄、BMI、冠心病类型及病程均有可比性。

1.2 对照组 与冠心病组年龄、性别相匹配的健康查体者 30 名,男 22 名,女 8 名,年龄 46~74 岁,平均 (53.8 ± 15.3) 岁;BMI (24.18 ± 1.74) kg/m^2 。经病史询问、查体、血压、心电图、超声心动图、血糖检测均排除器质性心脏病、高血压病、糖尿病。

2 方法

2.1 治疗方法 常规组使用美托洛尔(商品名:倍他乐克,阿斯特拉无锡制药有限公司生产,批号 326201)25mg 口服,每日 2 次;单硝酸异山梨酯缓释片(商品名:索尼特,天津赫素制药有限公司生产,批号 X-230-2)60mg 口服,每日 1 次;阿司匹林肠溶片(吉林白城万连药业有限公司生产,批号 520426)100mg 口服,每日 1 次。疗程均为 3 周。葛根素组则在常规组治疗基础上加用葛根素(广东燕塘生物化学药业有限

公司生产,批号 161006)500mg 加入生理盐水 250ml,每日静脉滴注 1 次,疗程为 3 周。

2.2 检测指标及方法 CHD 组均在治疗前及治疗结束后,于清晨空腹采取肘静脉血。对照组择期采集空腹肘静脉血样。

2.2.1 血糖、血脂测定 均应用全自动生化分析仪,使用德国宝灵曼公司试剂盒。空腹血糖(FBG)测定采用葡萄糖氧化酶法。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均采用酶法。变异系数 $< 5\%$ 。因本研究中病例 TG 均小于 4.50mmol/L ,故低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用 Friedwald 公式计算: $\text{LDL-C}(\text{mmol/L}) = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2.2^{[3]}$ 。

2.2.2 血浆胰岛素测定 采用放射免疫法,使用中国人民解放军放免中心试剂盒,严格按照试剂盒说明书操作。批内变异系数 8.8% ,批间变异系数 11.5% 。胰岛素敏感性指数(ISI)为空腹血糖与空腹胰岛素乘积的倒数^[4]。

2.2.3 组织型纤溶酶原激活物(tPA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)活性测定 采用发色底物法,试剂盒由福建太阳生物技术公司提供,其批内变异系数为 5.5% ,批间变异系数为 11% 。获得基础血样后,做静脉闭塞试验(VOT),袖带于上臂充气压力至 100mmHg ,持续 10min 再次采血测定 tPA 活性,以反映内皮纤溶储备功能^[5]。

3 统计学处理 各项数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及治疗前后均数的比较均采用 t 检验。因 ISI 呈偏态分布,故取其自然对数使之正态化后进行分析。CHD 患者以及葛根素组治疗后 FINS、ISI 与血脂、纤溶指标的关系采用直线回归法分析。

结 果

1 对照组与 CHD 组各项指标测定值比较 见表 1、2。两组 FBG 差异无显著性($P > 0.05$),FINS、ISI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、VOT 前及 VOT 时 tPA、PAI-1 差异均有显著性($P < 0.01$)。

表 1 对照组和冠心病组血糖、胰岛素及 ISI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG(mmol/L)	FINS(mmol/L)	ISI
对照	30	4.71 ± 0.63	10.11 ± 3.74	3.77 ± 0.41
CHD	76	4.74 ± 0.65	$15.26 \pm 4.61^*$	$-4.22 \pm 0.33^*$

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

2 CHD 组患者 FINS、ISI 与血脂、纤溶指标的相关回归分析结果 FINS 与 TC、TG、LDL-C、PAI-1 呈

表 2 对照组与冠心病组的血脂及纤溶指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C	tPA 活性(IU/ml)		PAI-1 活性 (AU/ml)
						VOT 前	VOT 时	
对照	30	4.73 ± 0.49	1.34 ± 0.27	3.06 ± 0.51	1.26 ± 0.20	0.52 ± 0.07	0.86 ± 0.12	0.61 ± 0.12
CHD	76	5.39 ± 0.88*	1.71 ± 0.63*	4.04 ± 1.22*	0.91 ± 0.13*	0.37 ± 0.10*	0.61 ± 0.11*	0.81 ± 0.21*

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

显著正相关($r = 0.497, 0.426, 0.252, 0.346, P < 0.01, P < 0.05$),与 HDL-C、VOT 时 tPA 呈显著负相关($r = -0.263, -0.321, P < 0.01, P < 0.05$),与 VOT 前 tPA 无显著相关;ISI 与 TC、TG、LDL-C、PAI-1 呈显著负相关($r = -0.422, -0.419, -0.228, -0.296, P < 0.01, P < 0.05$),与 HDL-C、VOT 时 tPA 呈显著正相关($r = 0.296, 0.298, P < 0.01$),与 VOT 前 tPA 无显著相关。

3 葛根素组和常规组治疗前后各项指标测定值比较 见表 3、4。两组治疗前比较,各指标差异无显著性($P > 0.05$)。葛根素组治疗后,FBG 无明显改变($P > 0.05$),而 FINS 显著降低,ISI 显著增高($P < 0.01$),与常规组治疗后比较,差异有显著性($P < 0.01$);TC、TG、LDL-C 降低($P < 0.05, P < 0.01$),HDL-C 增高($P < 0.01$),但与常规组治疗后比较,TC、TG 均无统计学差异,LDL-C、HDL-C 则差异有显著性($P < 0.05$);VOT 前及 VOT 时 tPA 活性均较治疗前增高($P < 0.05, P < 0.01$),PAI-1 活性下降($P < 0.01$),与常规组治疗后比较差异有显著性($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 3 常规组和葛根素组治疗前后血糖、胰岛素及 ISI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG(mmol/L)	FINS(mmol/L)	ISI
常规 治疗前	36	4.73 ± 0.66	15.25 ± 4.67	-4.24 ± 0.36
治疗后	36	4.71 ± 0.64	15.27 ± 4.87	-4.26 ± 0.33
葛根素 治疗前	40	4.75 ± 0.74	15.27 ± 4.60	-4.21 ± 0.32
治疗后	40	4.69 ± 0.62	12.21 ± 4.15*△	-4.07 ± 0.32*△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与常规组治疗后比较,△ $P < 0.01$

4 葛根素组治疗后 FINS、ISI 与血脂、纤溶指标的相关回归分析结果 FINS 与 TC、TG、LDL-C、PAI-1 呈显著正相关($r = 0.572, 0.444, 0.391, 0.524, P < 0.01, P < 0.05$),与 HDL-C、VOT 前及 VOT 时 tPA

呈显著负相关($r = -0.355, -0.328, -0.594, P < 0.01, P < 0.05$);ISI 与 TC、TG、LDL-C、PAI-1 呈显著负相关($r = -0.411, -0.388, -0.366, -0.457, P < 0.01, P < 0.05$),与 HDL-C、VOT 前及 VOT 时 tPA 呈显著正相关($r = 0.407, 0.335, 0.490, P < 0.01, P < 0.05$)。

讨 论

IR 与 CHD 的密切关系已被大多数学者所认同^[6,7]。研究表明,IR 可能在 CHD 的发生中起重要作用,并发现 IR 患者同时存在脂质代谢及纤溶机制异常,这可能是发生急性缺血性事件的重要因素。本研究表明 CHD 患者存在 HIS 和 IR,而且伴有血脂异常和纤溶活性降低,FINS、ISI 与血脂和纤溶指标间存在高度相关性,提示 HIS 和 IR 在上述危险因素中处于中心位置。应用葛根素治疗后,FINS 明显降低,ISI 明显增高,表明葛根素可改善 CHD 患者的 IR。

IR 是导致脂肪代谢紊乱的中心环节,且常先于脂质代谢异常发生^[8]。其复杂机制尚不完全清楚。本研究显示,IR 与血脂异常存在着高度相关性,而且 IR 越严重,血脂异常的发生率越高。葛根素治疗后,TC、TG、LDL-C 降低,HDL-C 增高。表明葛根素可能通过改善 CHD 患者胰岛素敏感性而对血脂代谢产生影响,从而发挥调脂作用,血脂异常随着 IR 的改善而改善,但与常规组治疗后比较,仅 LDL-C、HDL-C 具有统计学意义($P < 0.05$),TC、TG 虽有下降趋势,但未达统计学意义,可能与样本较小、用药时间短以及 IR 所影响的部位不同有关。

血液纤溶活性降低在缺血性心血管事件的发生中发挥了重要作用。IR 患者同时存在 PAI-1 增高,纤溶机制异常^[7]。目前已将 tPA、PAI-1 活性变化导致的纤

表 4 常规组与葛根素组治疗前后血脂及纤溶指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C	tPA 活性(IU/ml)		PAI-1 活性 (AU/ml)
						VOT 前	VOT 时	
常规 治疗前	36	5.38 ± 0.82	1.72 ± 0.63	4.03 ± 1.26	0.91 ± 0.13	0.37 ± 0.11	0.60 ± 0.13	0.83 ± 0.23
治疗后	36	5.39 ± 0.80	1.69 ± 0.61	4.02 ± 1.22	0.93 ± 0.12	0.38 ± 0.10	0.62 ± 0.14	0.81 ± 0.17
葛根素 治疗前	40	5.36 ± 0.96	1.71 ± 0.65	4.04 ± 1.21	0.92 ± 0.14	0.39 ± 0.09	0.61 ± 0.11	0.82 ± 0.22
治疗后	40	5.21 ± 0.84*	1.64 ± 0.68*	3.41 ± 0.91**△	0.97 ± 0.11**△	0.43 ± 0.12*△	0.71 ± 0.15**△△	0.70 ± 0.18**△△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与常规组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

本研究初步显示, CHD 患者的血脂、纤溶活性异常可能均源于 IR 的存在, 三者之间相互作用, 协同增加了心血管事件发生的危险性。葛根素治疗后, 胰岛素分泌量减少, 胰岛素敏感性提高, 这对防止 HIS 和 IR 的发生是非常有意义的。而且直线回归分析也反映了血脂、纤溶活性及内皮 tPA 储备异常随着 IR 的改善而改善, 表明葛根素改善 IR 的作用在 CHD 治疗中具有重要意义。葛根素改善胰岛素敏感性的机理尚需进一步研究。

1. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, et al. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. *Circulation* 1998; 98:398—404.
2. Young MH, Jeng C, Sheu WH, et al. Insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:458—460.
3. 中华心血管病杂志编委会. 血脂异常防治建议. *中华心血管病杂志* 1997;25(3):169—172.
4. 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. *中华内科杂志* 1993;32(10):656—659.
5. Francis RB, Kawanishi D, Baruch T, et al. Impaired fibrinolysis in coronary artery disease. *Am Heart J* 1988; 115:776—780.
6. 罗义, 郭南山, 李广镰, 等. 冠状动脉病变程度与胰岛素敏感性的关系. *中华心血管病杂志* 2000;28(4):273—276.
7. Negri M, Sheiban I, Arigliano PL, et al. Interrelation between angiographic severity of coronary artery disease and plasma levels of insulin, C-peptide and plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Cardiol* 1993;72:397—401.
8. 胡兆霆, 杨钧国, 何勇, 等. 冠心病患者胰岛素抵抗与血脂、载脂蛋白异常的关系. *临床心血管病杂志* 2000;16(9):387—389.
9. 罗助荣, 盖晓波, 郑卫星, 等. 葛根素治疗不稳定性心绞痛及对凝血纤溶活性和内皮功能的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2000;7(2):105—106.

(收稿:2001-07-30 修回:2001-09-20)

名誉总编辑	朴钟翼	肖培根	陈维养(常务)	尚天裕	王永炎	侯灿	王佩	王恩
总编辑	陈可冀	辛育龄	关幼波	王宁生	王阶	王学美	王耕陶	王宝枋
副总编辑	沈自尹	王一涛	王书臣	王载祥	刘干中	刘建勋	刘恩成	刘猷卿
顾问	吴咸中	王雪苔	尹光耀	吕维柏	齐清会	孙鸣真	李顺康	李恩宽
编辑委员	马必生	匡玉光	朱连达	李国贤	李国栋	陈香美	吴伟家	李陆付
	王仁海	杨秀伟	时毓民	陈野玺	陈冬燕	张荣华	张益强	张梓荆
	危大金	张之南	张永瑞	张国玺	张亭俊	周霭祥	金秦生	赵伟康
	李任民	林志彬	林瑞赛	周文泉	周晓春	曹小磊	葛秦家	谢宗福
	杨大钊	顾振福	郭曾晓	梁定芳	黄正学	黎		廖
	张求诚							
	林由之							
	唐竹藩							
	谢瑞鸿							