

# 糖心舒合剂对糖尿病性心脏自主神经病变心率变异性的影响

张宁宁 牟淑敏 尹承娥 周黎丽 管琳 魏希进

**摘要** 目的:观察糖心舒合剂对糖尿病性心脏自主神经病变患者的治疗作用。方法:60 例患者在口服达美康同时,治疗组(30 例)加服中药糖心舒合剂,对照组(30 例)加维生素和弥可保治疗,疗程 12 周。观察两组治疗前后血糖、血脂、心率变异性(HRV)指标的变化。结果:总有效率治疗组为 90.0%,对照组为 66.7%,两组比较差异有显著性( $P < 0.05$ );治疗组在降低空腹血糖、餐后 2h 血糖、血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平及提高高密度脂蛋白胆固醇含量、HRV 指标方面均优于对照组( $P < 0.05$ )。结论:糖心舒合剂可有效控制血糖,改善微循环障碍,对糖尿病性心脏自主神经病变有一定的疗效。

**关键词** 糖心舒合剂 糖尿病性心脏自主神经病变 心率变异性分析 血糖 血脂

**Effect of Tangxinshu Mixture on Heart Rate Variability in Patients with Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy** ZHANG Ning-ning, MU Shu-min, YIN Cheng'e, et al *Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan (250011)*

**Objective:** To observe the therapeutic effect of Tangxinshu Mixture (TXS) in treating diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (DCAN). **Methods:** Based on Diamicon treatment, 30 patients in the treated group were treated with TXS and the other 30 in the control group were treated with western medicine (vitamin and Methycobal), the therapeutic course for both groups was 12 weeks. The changes of blood glucose, blood lipid, heart rate variability (HRV) were observed before and after treatment. **Results:** The total effective rate in the treated group was 90.0%, while that in the control group was 66.7%, comparison between them showed significant difference ( $P < 0.05$ ). The effect of treatment in the treated group in terms of lowering blood glucose (either fasting or 2 hrs after meal), serum total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein, and increasing high density lipoprotein content and HRV were all better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** TXS could effectively control the blood glucose level, improve the microcirculatory disturbance, and definite therapeutic effect in treating DCAN was shown.

**Key words** Tangxinshu Mixture, diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, heart rate variability analysis, blood glucose, blood lipids

糖尿病性自主神经病(diabetic autonomic neuropathy, DAN)是糖尿病常见的神经病变并发症之一,已成为糖尿病研究的重点。有研究证明心率变异性(heart rate variability, HRV)分析是判断自主神经系统损害最准确、最敏感的指标,在 DAN 鉴定中的价值也得到普遍认同<sup>[1]</sup>。1999 年 8 月—2002 年 6 月,我们采用 HRV 分析方法观察中药复方糖心舒合剂对气阴两虚型糖尿病性心脏自主神经病变的治疗作用,并探讨其作用机理,现总结如下。

## 临床资料

1 纳入病例 (1)符合 WHO 提出的 2 型糖尿病诊断标准<sup>[2]</sup> (2)符合中医消渴病的诊断标准<sup>[3]</sup>,辨证属于气阴两虚型 (3)合并冠心病及外周血管病变者; (4)定量自主神经功能检查:深呼吸心率差 $\leq 10$  次/min,立卧位心率差 $\leq 15$  次/min,乏氏动作前后 RR 间期比值(乏氏指数) $\leq 1.2$ ,卧立位血压差:SBP $\geq 4.0$  kPa, DBP $\geq 2.6$  kPa,泌汗轴突反射及体温控制性发汗试验阳性,上述检查中有 2 项异常者。(5)HRV 分析各参数均较健康人显著降低( $P < 0.05$ )。(6)排除:严重心、肺、肾功能衰竭病史;无高血压及脑血管意外病史。

2 一般资料 选择本院内分泌门诊及住院患者

山东中医药大学附属医院(济南 250011)

通讯作者:张宁宁, Tel 0531-2950414 转 6570, 0531-5262488; E-

mail: winstar@public.jn.sd.cn

万方数据

60 例,采用数字表法随机分为两组,治疗组 30 例,男 16 例,女 14 例,年龄 32~70 岁,平均(61.45±13.12)岁,病程 2~20 年,平均(9.35±5.42)年;合并症情况:冠心病 19 例,糖尿病肾病 4 例,周围神经病变 17 例,眼病 8 例。对照组 30 例,男 17 例,女 13 例,年龄 35~78 岁,平均(60.36±10.01)岁;病程 1~25 年,平均(10.62±6.17)年;合并症情况:冠心病 18 例,糖尿病肾病 5 例,周围神经病变 19 例,眼病 7 例。两组患者资料经统计学处理,差异无显著性( $P<0.05$ ),具有可比性。另选 30 例健康人为正常对照组,男女各 15 名,年龄(58.98±14.50)岁,均经 75g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)排除糖尿病。

## 方 法

1 治疗方法 所有患者均控制饮食,适当运动;口服达美康(由天津华津治药厂生产)80mg,每日 2 次,有合并症者配合相应药物治疗。治疗组同时加服糖心舒合剂(主要药物组成:人参、麦冬、五味子、酸枣仁、生地、葛根、丹参、川芎等,由本院药剂科生产),每次 30ml(含生药 15g),每日 3 次。对照组同时加服维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub> 各 20mg,每日 3 次;维生素 B<sub>12</sub> 500μg 隔日 1 次肌肉注射,弥可保(日本卫材株式会社生产)500μg 隔日 1 次肌肉注射。两组均 4 周为 1 个疗程,共观察 3 个疗程。

## 2 观察项目

2.1 血糖、血脂测定 葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(PBG)。采用酶法测定血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

2.2 HRV 分析指标 按照 1998 年中华医学会全国心率变异性协作组规定的统一方法<sup>[1]</sup>,采用动态心电图及 HRV 分析软件,时域指标:24h RR 间期标准差(standard deviation of all RR intervals, SDNN)、相邻 RR 间期的均方差(the root mean square of successive differences between adjacent cycles, RMSSD)、RR 间期差值大于 50ms 所占百分比(percent of RR50 in the total number of RR intervals, PNN50)、频域指标:

极低频功率(vigorously low frequency, VLF)、低频功率(low frequency, LF)、高频功率(high frequency, HF)、LF/HF 比值。

3 统计学方法 计量资料采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 结 果

1 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定,显效:临床症状明显减轻或消失,FBG≤7.2mmol/L,2h PBG≤8.3mmol/L,或血糖下降 30% 以上;自主神经功能全部恢复正常,HRV 指标明显改善。有效:临床症状有所减轻,FBG≤8.3mmol/L,2h PBG≤10mmol/L,或血糖下降 10% 以上;自主神经功能及 HRV 指标有改善。无效:临床症状无改善,血糖下降未达标准,自主神经功能试验及 HRV 指标无改善。

2 疗效 治疗组显效 10 例(33.3%),有效 17 例(56.7%),无效 3 例(10.0%),总有效率为 90.0%;对照组显效 4 例(13.3%),有效 16 例(53.3%),无效 10 例(33.3%),总有效率为 66.7%;治疗组疗效优于对照组( $P<0.05$ )。

3 两组患者治疗前后血糖、血脂检测结果比较 见表 1。两组治疗后 FBG、PBG 均较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),且治疗组优于对照组( $P<0.05$ );治疗组 TC、TG、LDL-C 治疗后比治疗前均明显降低( $P<0.05$ ),HDL-C 明显增高( $P<0.05$ ),且均优于对照组( $P<0.05$ )。对照组的血脂治疗前后比较差异无显著性。

4 两组患者治疗前后 HRV 分析 见表 2。治疗组治疗后时域及频域指标均较治疗前明显增高( $P<0.05$ );对照组治疗后 SDNN、LF、HF 较治疗前增高( $P<0.05$ ),RMSSD、PNN50、VLF、LF/HF 治疗前后比较差异无显著性( $P>0.05$ )。两组治疗后比较除 SDNN 差异无显著性外,余 HRV 指标差异均有显著性( $P<0.05$ )。

5 不良反应 两组患者治疗后血尿常规、肝肾功能检查,均未见异常变化。

表 1 两组患者治疗前后血糖、血脂检测结果比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FBG	PBG	TC	TG	LDL-C	HDL-C
治疗	30	治疗前	10.29±1.95	15.06±3.43	6.77±1.73	2.84±1.61	3.24±1.34
		治疗后	7.67±1.41*△	10.15±2.56*△	4.86±1.17*△	1.46±1.49*△	2.47±1.06*△
对照	30	治疗前	10.32±2.10	14.13±2.06	6.31±1.54	2.41±1.52	3.01±1.03
		治疗后	8.67±1.65*	11.62±1.97*	5.48±0.99	1.82±1.35	2.89±1.10

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

万方数据

表 2 两组患者治疗前后 HRV 分析比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

组别例数	SDNN	RMSSD	PNN50	VLF	LF	HF	LF/HF
	(ms)	(ms)	(%)		(ms <sup>2</sup> )		(比值)
健康人 30	126.57±22.79	43.45±26.75	7.34±6.02	1850.28±573.45	233.66±160.67	316.96±174.53	1.91±1.38
治疗 30	80.25±10.82	21.18±10.20	2.43±2.29	803.68±488.94	108.86±79.50	114.95±82.43	0.92±1.25
治疗前	94.32±9.11*	26.71±11.12*△	4.81±4.56*△	1311.42±473.46*△	190.22±92.94*△	175.05±86.13*△	1.65±1.11*△
治疗后	80.77±11.93	21.21±10.85	2.56±2.35	863.76±489.49	103.33±87.93	100.42±89.47	0.89±1.32
对照 30	92.85±11.82*	24.78±10.71	3.92±3.67	1072.06±638.79	157.63±98.10*	148.37±96.05*	0.98±1.29

注 :与本组治疗前比较 ,\*  $P<0.05$  ;与对照组治疗后比较 ,△  $P<0.05$

讨 论

糖尿病性自主神经病变的特征是交感和副交感神经束小神经纤维早期、广泛的神经元变性 ,当神经病变累及支配心脏的自主神经通路时 ,临床表现为静息心动过速、体位性低血压、无痛性心肌梗死及恶性心律失常发生<sup>[4]</sup>。现已证实 HRV 指标中 SDNN、RMSSD、PNN50 及 HF 是反应迷走神经活性 ,VLF、LF 是反应交感神经作用 ,两者平衡情况与 LF/HF 比值有关<sup>[1]</sup>。本研究结果显示 ,糖尿病患者 HRV 时域各参数显著低于健康人组 ,频域带低频段和高频段的能量都不同程度减少。站立状态下 LF 与 HF 之比 $<1$  ,结果与文献一致<sup>[5]</sup> ,提示本组患者自主神经功能降低 ,交感和迷走神经通路均受到了严重损坏。

糖尿病性心脏自主神经病变属于中医学“消渴”、“心悸”、“胸痹”等病的范畴 ,常以阴虚燥热开始 ,病情日久而形成阴阳两虚或以阳虚为主之重症。我们通过对大量患者中医辨证研究发现 ,气阴两虚型占绝大多数 ,本病的病机特点是以气阴两虚为本 ,瘀血阻络为标。本研究采用在口服降糖药的基础上配以具有益气养阴、活血化瘀作用的糖心舒合剂 ,方中人参、生地用于补气健脾 ,滋肾养心 ;麦冬、葛根生津止渴 ,清心除烦 ,药理证实 :人参总皂甙能促进葡萄糖的有氧氧化 ,增加琥珀酸脱氢酶的活性 ,对胰岛素释放有一定的促进作用 ;生地通过促进胰腺外的敏感性改善糖代谢 ;麦冬水提物能抑制四氧嘧啶对动物胰岛  $\beta$  细胞破坏作用 ,增加肝糖原的合成 ,葛根黄酮能对抗肾上腺素引起的高血糖作用<sup>[6]</sup>。治疗结果表明糖心舒合剂加小剂量达美康合用能有效控制血糖。

糖尿病无痛性心肌梗死发生的主要原因与糖尿病慢性持续性高血糖所致神经微循环障碍、心脏自主神经损伤、心肌感觉传入神经受累有关<sup>[7]</sup>。有研究表明 ,瘀血痹阻心脉贯穿糖尿病心脏自主神经损伤的始终 ,瘀血的产生 ,往往使病情反复难愈<sup>[8]</sup>。丹参、川芎、葛根均有活血化瘀、行脉通络作用 ,主要表现在微动脉流态改善 ,流速加快 ,红细胞聚集程度减轻或延缓 ,改善血液高凝状态 ,并能通过抑制环腺苷酸二酯酶的活力

或增加环腺苷酸水平而降低高脂血症<sup>[6]</sup>。治疗组用药后脂质代谢水平明显改善 ,提示糖心舒合剂的活血化瘀作用与改善微循环障碍等作用有关。通过使用糖心舒合剂治疗前后的 HRV 观察 ,发现治疗后时域和频域指标均较用药前有明显提高 ,立位 LF/HF 比值由 $<1$  转为 $>1$ 。说明本组患者交感及迷走神经张力均有不同程度提高 ,两者平衡关系有明显改善。神经细胞学研究表明 ,人参皂甙能使神经细胞的胆碱酯酶活性显著增强 ,神经节甙脂的含量增加 1.5 倍左右 ,对受损神经的轴索再生起着重要的作用<sup>[9]</sup>。且生地滋阴补肾调节体液和细胞免疫功能 ,增加机体抗氧化能力 ,有利于对细胞结构的恢复<sup>[10]</sup>。另外五味子、酸枣仁生津敛汗、宁心安神具有双相调节植物神经功能作用。全方合用能使局部血流供应增多和营养增加 ,促进神经细胞修复和再生 ,加快自主神经系统的恢复。

参 考 文 献

1 中华心血管杂志编委会心率变异性对策专题组. 心率变异性检测临床应用的建议. 中华心血管杂志 1998 26( 4 ):252.

2 World Health Organization Diabetes mellitus: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series 1985 ; 727:1—104.

3 王净净 ,龙俊杰主编. 中医临床病症诊断疗效标准. 长沙 :湖南科学技术出版社 ,1992:337—339.

4 江一清 ,刘朝中 ,朱国英主编. 现代冠心病学. 北京 :人民军医出版社 ,2001:272.

5 周建华 ,袁战军 ,马 芸 ,等. 心率变异性分析对糖尿病合并自主神经病变的诊断价值. 中国糖尿病杂志 1998 8( 1 ):22.

6 黄泰康主编. 常用中药成分与药理手册. 北京 :中医药科学技术出版社 ,1994:72—74 ,957—958.

7 秦明照 ,王国宏 ,袁申无 ,等. 急性心肌梗死患者并糖尿病的预后分析. 实用糖尿病杂志 1997 5( 1 ):31.

8 程汉桥 ,高 蕊 ,卫兰香 ,等. 糖尿病患者中医证型与血流变学的相关性研究. 中国中西医结合杂志 1998 18( 1 ):11.

9 雷载权 ,张廷模主编. 中华临床中医学. 北京 :人民卫生出版社 ,1998:434.

10 谢明智. 中药抗糖尿病的药理作用. 中国中西医结合杂志 2001 21( 4 ):319—321.