

冠心病患者胰岛素抵抗与中医辨证分型及纤溶系统活性的相关性研究

张继东 乔云 武传龙 孙巍巍 胡连海

摘要 **目的** 观察冠心病(CAD)患者胰岛素抵抗(IR)与中医辨证分型及纤溶系统活性的关系。**方法** 将 112 例冠心病患者辨证分为心血瘀阻、痰阻心脉、气虚血瘀、气阴两虚 4 型,测定 4 型患者的空腹血糖(FBG)、空腹血胰岛素(FIns),计算胰岛素敏感指数(ISI),并与 30 名健康对照组的相应指标进行比较;选择 90 例患者测定组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)活性和纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)含量,对 FIns 水平和 ISI 与 t-PA 活性、PAI-1 含量进行直线相关分析。**结果** CAD 组 FBG、FIns 水平较健康对照组升高,差异有显著性($P < 0.01$),ISI 较健康对照组降低($P < 0.01$);中医 4 证型 ISI 均低于健康对照组($P < 0.01$),IR 在 4 证型均存在,其程度表现为心血瘀阻型和痰阻心脉型较气虚血瘀型和气阴两虚型为重;90 例 CAD 患者 t-PA 活性、PAI-1 含量与 IR 有相关性($P < 0.01$)。**结论** CAD 常伴有 IR,中医各证型 IR 程度不同;CAD 患者 IR 与纤溶系统活性异常有关。

关键词 冠心病;胰岛素抵抗;中医辨证分型;纤溶系统

Study on Correlation of Insulin Resistance with TCM Syndrome Type and Activity of Fibrinolytic System in Patients with Coronary Arterial Disease ZHANG Ji-dong, QIAO Yun, WU Chuan-long, et al *Qilu Hospital of Shandong University, Jinan (250012)*

Objective To study the correlation of insulin resistance (IR) with TCM syndrome type and activity of fibrinolytic system in patients with coronary arterial disease (CAD). **Methods** One hundred and twelve CAD patients were classified according to TCM Syndrome into 4 types, the Xin-blood stasis (XBS) type, the phlegm blocking Xin-channel (PBXC) type, the Qi-insufficiency with blood stasis (QIBS) type and the both Qi-Yin deficiency (QYD) type. Patients' fasting blood glucose (FBG), fasting blood insulin (FIns) were measured, the insulin sensitive index (ISI) calculated. Data were compared between various types, also with those obtained from 30 healthy persons in the control group respectively. Moreover, activity of tissue plasminogen activator (t-PA) and content of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were determined in 90 patients selected from the 112 to conduct linear correlation analysis of IR with t-PA activity and PAI-1 content. **Results** FBG and FIns levels in the CAD patients were higher than those in the healthy control significantly ($P < 0.01$); ISI in the 4 syndrome type of CAD patients were all lower than that in the control ($P < 0.01$). IR existed in all the 4 types, but the level in the XBS type and the PBXC type was more severe than in the other two types. Correlation analysis showed that IR was correlated with t-PA activity and PAI-1 content ($P < 0.01$). **Conclusion** IR often exists in CAD patients, the severity of IR varies in patients of different TCM syndrome types, and IR is correlated with the abnormality of fibrinolytic system activity.

Key words coronary arterial disease; insulin resistance; TCM syndrome differentiation; fibrinolytic system

国内外大量研究证实,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是冠心病(coronary arterial disease, CAD)发病的一个独立危险因素,与 CAD 发生关系密切。而以

IR 为基础的 IR 综合征^[1]更是近年来临床关注的热点。本研究旨在观察 IR 与 CAD 不同中医证型间的关系,并探讨 IR 与纤溶系统活性的相关性,力求为 CAD 的中医辨证客观化寻求新的依据,为 CAD 中西医结合辨证施治提供新的思路和方法。

作者单位:山东大学齐鲁医院中医科(济南 250012)

通讯作者:张继东, Tel: 0531 - 8381899, E-mail: drzhangjiedong@

163.com

资料与方法

1 临床资料 2002 年 9 月—2003 年 9 月间本院住院的 CAD 患者 112 例,男 62 例,女 50 例,年龄 42~80 岁,平均 (59.94 ± 7.58) 岁,均符合 WHO/ISEC1979 年制定的《缺血性心脏病的命名和诊断标准》。所有病例均无糖尿病、胰岛 β 细胞瘤、恶性肿瘤及其他明显的肝、肾、脑等疾病。其中急性心肌梗死患者 32 例,不同类型心绞痛患者 45 例,陈旧性心肌梗死患者 35 例。健康对照组 30 名,均系本院健康查体者,男 16 名,女 14 名;年龄 41~69 岁,平均 (56.80 ± 8.58) 岁。CAD 患者与健康对照组年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)比较差异无显著性 ($P>0.05$)。

根据卫生部 2002 年制定的《中药新药临床研究指导原则》将 112 例 CAD 患者进行中医辨证分型,其中心血瘀阻型 26 例,男 17 例,女 9 例,年龄 (59.81 ± 8.10) 岁;痰阻心脉型 29 例,男 17 例,女 12 例,年龄 (58.34 ± 6.92) 岁;气虚血瘀型 30 例,男 15 例,女 15 例,年龄 (61.23 ± 9.21) 岁;气阴两虚型 27 例,男 13 例,女 14 例,年龄 (60.33 ± 5.56) 岁。4 证型间及 4 证型与健康对照组间在年龄、性别上具有可比性 ($P>0.05$)。

2 观察方法 所有研究对象均空腹 12h 后于清晨抽取外周静脉血 3ml,测定空腹血糖 (FBG) 和空腹血胰岛素 (FIns),FBG 测定采用葡萄糖氧化酶法,试剂盒由上海长征—康仁医学科学有限公司提供,FIns 测定采用时间分辨荧光免疫法,仪器采用芬兰 Wallac 公司 1235 自动免疫分析仪。在受试对象中随机抽取 90 例,另采血 2ml,置于含有 1/10 体积 0.109mol/ml 枸橼酸钠抗凝液的硅化玻璃管中,测定组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 活性和纤溶酶原激活剂抑制剂-1 (PAI-1) 含量,t-PA 活性测定采用发色底物法,PAI-1 含量测定采用 ELISA 法,药盒均购自上海太阳生物技术公司。胰岛素敏感性指数 (ISI) 采用李光伟的方法计算^[2], $ISI = 1 / (FIns \times FBG)$,计算时取其自然对数,ISI 越小,IR 越明显。

BMI 计算按公式: $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})$

3 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用 t 检验、方差分析和 q 检验,相关性观察采用直线相关分析,计数资料经 χ^2 检验,全部数据采用 SPSS 10 统计软件进行处理。

结 果

1 各组 BMI、FBG、FIns、ISI 水平比较 见表 1。

CAD 组 FBG、FIns 水平均较健康对照组升高,差异有显著性 (均 $P<0.01$),ISI 水平较健康对照组降低 ($P<0.01$)。中医 4 证型 ISI 均低于健康对照组 ($P<0.01$),其 ISI 水平心血瘀阻型和痰阻心脉型较气虚血瘀型和气阴两虚型低,说明心血瘀阻型和痰阻心脉型 IR 程度较气虚血瘀型和气阴两虚型为重。

表 1 CAD 组及中医 4 证型与健康对照组 BMI、FBG、FIns、ISI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI(kg/m ²)	FBG(mmol/L)	FIns(mIU/L)	ISI
健康对照	30	23.78 ± 2.20 [△]	4.81 ± 0.61	7.49 ± 3.78	3.48 ± 0.42
CAD	112	24.93 ± 3.16	5.19 ± 0.56**	11.67 ± 4.27**	4.04 ± 0.37**
心血瘀阻	26	24.14 ± 3.18 [△]	5.06 ± 0.54	13.08 ± 4.21**	4.12 ± 0.38**
痰阻心脉	29	27.27 ± 3.99	5.20 ± 0.51	13.17 ± 5.45**	4.15 ± 0.39**
气虚血瘀	30	24.43 ± 2.81 [△]	5.30 ± 0.70**	10.33 ± 2.63*	3.93 ± 0.28** ^{△▲}
气阴两虚	27	23.76 ± 3.39 [△]	5.19 ± 0.48	10.21 ± 3.49*	3.91 ± 0.38** ^{△▲}

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与痰阻心脉型比较,[△] $P<0.05$;与心血瘀阻型比较,[▲] $P<0.05$

2 90 例 CAD 患者 FIns、ISI 水平与 t-PA 活性、PAI-1 含量的相关性 CAD 患者 FIns 水平 [(12.01 ± 4.32)mIU/L] 与 t-PA 活性 [(0.32 ± 0.12)mIU/L] 呈负相关 ($r = -0.3154, P<0.01$),与 PAI-1 含量 [(42.24 ± 9.60)μg/L] 呈正相关 ($r = 0.5837, P<0.01$);ISI 水平 (-4.02 ± 0.36) 与 t-PA 活性呈正相关 ($r = 0.3570, P<0.01$),与 PAI-1 含量呈负相关 ($r = 0.6378, P<0.01$)。

讨 论

IR 是指 Ins 在促进葡萄糖摄取和利用方面受损,机体为维持血糖的正常水平,代偿性分泌胰岛素导致高胰岛素血症(hyperinsulin, HI),而 HI 又引起一系列病理过程即胰岛素抵抗综合征。1988 年,Reaven 等^[1]首次提出 X 综合征即胰岛素抵抗综合征,包括高血压、高脂血症、肥胖、葡萄糖耐量减低或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)等常合并存在,其共同病因可能是 IR,而这些疾病均为冠心病的危险因素。1995 年 Stern^[3]提出“共同土壤假说”(common soil hypthesis),认为糖尿病、动脉粥样硬化、高血压和冠心病都是从 IR 及其继发的代谢异常这一共同土壤中生长出来的。IR 已被普遍看作是冠心病的独立危险因素。本研究 112 例冠心病患者 FIns、ISI 水平与健康对照组比较差异均有显著性 ($P<0.01$)。

按中医辨证分型标准将 CAD 分为 4 个证型后,本研究检测结果显示,冠心病各证型空腹血胰岛素水平显著高于健康对照组,胰岛素敏感性指数显著低于健康对照组,说明冠心病各证型同健康对照组比较存在不同程度的胰岛素抵抗。从不同中医证型来看亦存在

差异,其 IR 程度表现为心血瘀阻型和痰阻心脉型较气虚血瘀型和气阴两虚型为重。大量流行病学调查表明,肥胖者存在着明显的胰岛素抵抗。过度肥胖和腰/臀比值增高可直接影响血胰岛素浓度^[4]。本研究痰阻心脉型 IR 较为显著,但因本型患者 BMI 与其他证型患者比较差异有显著性($P < 0.05$),故不能排除其 IR 是由于肥胖所致。李俊等^[5]对 109 例确诊为冠心病的患者行冠状动脉造影,并进行中医辨证分型,结果显示冠脉造影异常组以血瘀型为主,血瘀型所占比例明显高于冠脉正常组,提示血瘀可能是导致冠状动脉粥样硬化斑块形成并最终出现冠脉狭窄的病理基础。有资料表明^[6],IR 与冠状动脉狭窄的病变程度呈显著正相关($P < 0.01$),所以,血瘀证出现 IR 与冠状动脉狭窄程度是一致的。冠心病患者 IR 中医证型各具特点,其发生机制尚需进一步的研究。

近年来发现,冠心病患者存在血栓倾向,并认为是纤溶系统活性异常的结果^[7]。血浆纤溶酶原激活物(PA)及其抑制物(PAI)相互制约调整和维护了正常的纤溶活性。PAI-1 的高表达,t-PA 的低表达或二者同时存在导致纤溶活性下降,促进血栓形成。Henry 等^[8]的研究结果表明,健康人群中血浆 PAI-1 水平的首要决定因素是 IR 综合征。梁伟等^[9]研究 67 例老年冠心病患者血浆纤溶系统活性与胰岛素抵抗的关系,相关分析显示 PAI-1 与 FIns 呈正相关以及与 ISI 之间呈负相关,表明血浆纤溶系统活性异常与高胰岛素血症、IR 存在密切关系。本研究测定 t-PA 活性及与 PAI-1 活性有良好相关性的 PAI-1 含量,结果显示, FIns 与 t-PA 活性呈负相关($P < 0.01$),与 PAI-1 含量呈正相关($P < 0.01$);ISI 与 t-PA 活性呈正相关($P < 0.01$),与 PAI-1 含量呈负相关($P < 0.01$)。

综上所述,冠心病患者存在 IR,在冠心病的不同中医证型中,IR 的程度不同,其发生机制亟待深入研究,以更好指导临床治疗。冠心病患者的纤溶系统活性异常与 IR 有关,两者间作用关系及它们在冠心病发病中的协同机制需进一步研究。

参 考 文 献

1 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Dia-

betes 1988;37:1595—1607.

2 李光伟,潘孝仁,Stephen Lillioja,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—660.

Li GW, Pan XR, Stephen Lillioja, et al. A new index of the insulin sensitivity in the human being. Chin J Intern Med 1993;32(10):656—660.

3 Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease, the “Common soil” hypothesis. Diabetes 1995;44:369—374.

4 Pool PE. The case for metabolic hypertension: Is it time re-structure the hypertension paradigm? Prog Cardiol Dis 1993; 36:1.

5 李俊,李晓敏,刘映峰,等.冠心病冠状动脉造影结果与中医证型及血脂、脂蛋白关系的研究.中国中医急症 2000;9(3):123—124.

Li J, Li XM, Liu YF, et al. Study on relationship between coronary angiography result and TCM Syndrome, blood-lipid and lipoprotein with coronary arterial disease. J Emerg Syndrome Tradit Chin Med 2000;9(3):123—124.

6 蔡琳,刘汉雄,燕纯伯,等.胰岛素抵抗与冠状动脉狭窄严重程度关系.中华心血管病杂志 2001;29(9):538—541.

Cai L, Liu HX, Yan CB, et al. Relationship between insulin resistance and severity of coronary artery stenosis. Chin J Cardiol 2001;29(9):538—541.

7 Mehta J. Readduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. Am Heart J 1988;116:1201.

8 Henry M, Tregouet DA, Alessi MC, et al. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphism in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations: a family study with part of the stanislaus cohort. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18(1):84—91.

9 梁伟,焦洁茹,胡翊群,等.老年冠心病患者血浆纤溶活性与胰岛素抵抗的关系.临床心血管病杂志 2002;18(6): 278—279.

Liang W, Jiao JR, Hu YQ, et al. Relationship between the activities of fibrinolytic system and insulin resistance in the elderly patients with coronary arterial disease. J Clin Cardiol 2002;18(6):278—279.

(收稿:2003-11-14 修回:2004-02-12)