

通心络胶囊对原发性高血压伴糖尿病患者血小板活化因子和炎症因子及内皮功能的影响

陈章强 洪浪 王洪 尹秋林 赖珩莉 陆林祥

摘要 目的 探讨通心络胶囊对原发性高血压(essential hypertension, EH)合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者血小板活化和血管炎症因子以及内皮功能的影响。方法 100例EH合并DM患者分为超微粉通心络胶囊治疗组(简称通心络组50例)和常规治疗组(简称常规组50例),两组病例在入院后次日凌晨分别抽空腹肘静脉血,采用乳胶免疫增强比浊法测定血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平;采用散射比浊法测定血浆纤维蛋白原(FIB-C)水平;采用流式细胞仪检测血小板活化指标CD62p及糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体复合物的表达水平;采用放射免疫测定法测定血浆内皮素-1(ET-1)的表达水平;采用酶法测定血浆一氧化氮(NO)的含量。同时选取健康体检者50名作为对照检测上述指标。并于治疗8周后复查上述指标与对照组进行比较。结果 EH合并DM患者血清hs-CRP和血浆FIB-C、CD62p及GPⅡb/Ⅲa较对照组明显增高(均 $P < 0.01$);治疗8周后通心络组和常规组收缩压和舒张压均降低($P < 0.05$),hs-CRP、FIB-C、CD62p、GPⅡb/Ⅲa以及ET-1均有显著下降(均 $P < 0.01$),而且通心络组较常规组降低更明显(均 $P < 0.05$),NO升高更明显($P < 0.05$)。结论 通心络胶囊可以抑制EH合并DM患者血小板激活和血管炎症反应,改善血管内皮功能,对防治EH合并DM引起血栓性疾病的并发症具有一定作用。

关键词 通心络胶囊;原发性高血压合并糖尿病;炎症反应;血小板活化;血管内皮功能

Effects of Tongxinluo Capsule on Platelet Activating and Inflammation Factors as well as Vascular Endothelial Function in Patients with Essential Hypertension Complicated with Diabetes Mellitus CHEN Zhang-qiang, HONG Lang, WANG Hong, et al *Department of Cardiology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang (330006)*

ABSTRACT **Objective** To explore the effects of Tongxinluo Capsule (TXLC) on platelet activating factor, vascular inflammation factor and vascular endothelial function in patients with essential hypertension (EH) complicated with diabetes mellitus (DM). **Methods** One hundred patients of EH with DM were equally assigned to the TXLC group (treated by TXLC) and the control group (treated with the conventional therapy). Their fasting blood drawn from the cubital vein on the next morning of hospitalization was taken for determining serum level of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) by emulsion immunoenhancement turbidimetry; plasmal fibrinogen C (FIB-C) by diffusive turbidimetry; platelet activating indices, CD62p and glucose protein (GP) Ⅱ b/Ⅲ a receptor complex by flow cytometry; endothelin-1 (ET-1) by radioimmunoassay and nitrogen oxide (NO) content by enzyme method. The outcomes were compared with those of 50 healthy persons. After patients were treated for 8 weeks, all the above-mentioned indices were reexamined and compared between groups. **Results** Blood levels of hs-CRP, FIB-C, CD62p, GP Ⅱ b/Ⅲ a and ET-1 in patients were significantly higher than those in healthy persons (all $P < 0.01$). All the indices as well as the blood pressure (both systolic and diastolic) reduced in patients of both groups significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but the reducing was more significant in the TXLC group than in the control group. Besides, level of NO significantly increased in the TXLC group ($P < 0.05$). **Conclusion** TXLC can inhibit the platelet activation and vascular inflammation response, also improve the vascular endothelial function in patients with EH complicated with DM. It may play a certain role in preventing and treatment of the occurrence of thrombotic complications in them.

基金项目:江西省中医药管理局科技计划项目资助(No. 2007A054)

作者单位:江西省人民医院心内科(南昌 330006)

通讯作者:陈章强, Tel: 0791-6896212, 13870882760, E-mail: chenzq888@163.com

KEYWORDS Tongxinluo Capsule; essential hypertension complicated with diabetes mellitus; inflammation response; platelet activation; endothelial function

研究发现,高血压病患者存在着内皮功能损害、血小板激活及炎症因子表达增加^[1,2]。修复内皮功能、抑制血小板激活和血管内炎症反应可以减少或防止继发性心血管事件的发生。通心络胶囊能够改善冠心病患者的内皮功能和抑制血小板活化,并有很好的疗效^[3-5],但通心络胶囊对原发性高血压病(essential hypertension, EH)合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者内皮功能、血小板活化以及血管内炎症因子的研究未见报道。本研究通过对通心络胶囊治疗 50 例 EH 伴 DM 患者检测治疗前后血清 P 选择素(CD62p)、糖蛋白(glucose protein, GP) II b/III a 受体复合物、高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)以及血浆内皮素-1(endothelium 1, ET-1)和一氧化氮(nitrogen oxide, NO)的含量,旨在探讨通心络胶囊对 EH 伴 DM 患者血小板活化因子和炎症因子以及内皮功能的影响。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 EH 诊断标准 参照 2005 年《中国高血压防治指南》^[6]的相关诊断标准,收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg,并除外继发性高血压。

1.2 糖尿病诊断标准 参照 2005 年《中国糖尿病防治指南》^[7]的相关诊断标准,具备以下三项之一:(1)糖尿病症状+任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L;(2)空腹血浆葡萄糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L;(3)OGTT 试验中,2 h 血浆葡萄糖(PG) ≥ 11.1 mmol/L。

1.3 纳入标准 (1)年龄 18 ~ 75 岁,本院门诊或住院的患者;(2)符合高血压病和糖尿病的诊断标准;(3)能按照医生的要求积极配合治疗,定时用药;(4)患者愿意签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)继发性高血压;(2)高血压危象和高血压脑病;(3)甲状腺疾病、胰腺炎、肝肾功能不全;(4)恶性肿瘤;(5)不能按时服药者。

2 临床资料 选择我院 2007 年 2 月—2008 年 12 月门诊和住院 EH 伴 DM 患者 100 例,均符合纳入标准,其中门诊 55 例,住院患者 45 例。按随机数字表分成常规治疗组(常规组)和通心络胶囊治疗组(通心络组),常规组 50 例中,男 20 例,女 30 例;年龄 60 ~ 75 岁,平均(68.5 \pm 6.4)岁;病程 5 ~ 15 年,平均(13.6

\pm 6.5)年;通心络组 50 例中,男 28 例,女 22 例;年龄 62 ~ 74 岁,平均(69.3 \pm 7.1)岁;病程 4 ~ 16 年,平均(14.9 \pm 6.8)年。两组在年龄、性别和病程方面的构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。另选 50 名在我院体检的健康人员作为对照组,其中男 23 名,女 27 名;年龄 61 ~ 73 岁,平均(67.7 \pm 8.5)岁。

3 用药方法 常规组给予一线口服降血压药物(氨氯地平 5 ~ 10 mg,每天 1 ~ 2 次;盐酸苯那普利 10 ~ 20 mg,每天 1 ~ 2 次;氢氯噻嗪 12.5 mg,每天 1 次)和降血糖药物(阿长波糖 50 mg,每天 3 次,二甲双胍 0.5 g,每天 2 次,或加上达美康 80 mg,每天 2 次,或加上预混胰岛素 6 ~ 10 IU 皮下注射,12 h 1 次,控制血糖达标为止)。通心络组在常规治疗的基础上,加用超微粉通心络胶囊(主要成分为全蝎、蜈蚣、水蛭、土鳖虫、蝉蜕、人参、冰片、赤芍等药物,每粒含生药 0.26 g,河北以岭药业股份有限公司产品),每次 4 粒,每天 3 次,两组均以 8 周为 1 个疗程,治疗 8 周后两组检测 hs-CRP、FIB-C、CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物、ET-1 及 NO 的表达水平。

4 观察指标及检测方法

4.1 血小板活化指标测定 标本采取批量测定,采用流式细胞仪(美国 MK-3 公司)检测血小板表面活性标志蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物的表达水平(试剂盒购自上海太阳生物技术公司,批内变异 3%,批间变异 5%),计算其阳性表达率(%)。

4.2 hs-CRP 测定 常规采空腹静脉血,采用免疫散射比浊法测定血清 hs-CRP 的水平(试剂盒购自美国德灵公司,按说明书方法操作)。

4.3 FIB-C 测定 常规采空腹静脉血,枸橼酸钠抗凝,分离血浆,采用散射比浊法测定血浆 FIB-C 的水平(试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司,按说明书方法操作)。

4.4 ET-1 及 NO 测定 采用放射免疫测定法测定血浆 ET-1 表达水平(ET 放射免疫盒购自解放军总医院,按说明书操作);采用酶法测定血浆 NO 的含量(按晶美生物工程技术有限公司提供的试剂盒说明书操作)。

4.5 血压、血糖、血脂及肾功能测定 血压的测量采取平卧位,用汞柱式血压计标准袖带间接测量法测量右上肢肱动脉血压;抽取空腹静脉血常规方法测定血糖、血脂及肾功能。

5 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件包处理,所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,3 组以上采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 通心络胶囊对 EH 伴 DM 患者血压、血糖、肾功能及血脂的影响(表 1) 两组治疗前血压、血糖、肾功能及血脂差异无统计学意义;治疗后两组 SBP 和 DBP 均有降低(均 $P < 0.01$),与常规组比较,通心络组血压下降更明显($P < 0.05$)。

2 通心络胶囊对 EH 伴 DM 患者血浆 hs-CRP、FIB-C、CD62p、GP II b/III a 受体复合物、ET-1 和 NO 表达水平的影响(表 2) EH 伴 DM 患者血浆 hs-CRP、FIB-C、CD62p、GP II b/III a 受体复合物以及 ET-1 的表达水平较对照组明显增高(均 $P < 0.01$),NO 水平下降($P < 0.01$)。通心络组和常规组治疗 8 周后,其血浆 hs-CRP、FIB-C、CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物以及 ET-1 的表达水平均有下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),NO 升高($P < 0.01$),但与常规组比较,通心络组血浆 hs-CRP、FIB-C、CD62p 和 GP II b/III a 受体复合物以及 ET-1 的表达水平降幅更大(均 $P < 0.05$),NO 的升高幅度也更大($P < 0.05$)。

讨 论

自 1996 年以来欧美等国家已经开展多次前瞻性研究,认为 hs-CRP 不仅是体内重要的炎症介质,也是血脂紊乱、高血压病和糖尿病的独立危险因素^[1,8]。hs-CRP 是细胞因子白细胞介素(IL)6 诱导肝脏合成的急性时相蛋白,在炎症和组织损伤发生后 2~12 h 血中浓度明显增高,hs-CRP 参与血栓的形成,而血栓是心肌梗死、

脑卒中和其他血栓性疾病的主要原因。高血压病尤其合并糖尿病患者,其血管内皮损伤,血小板激活或高凝状态导致血浆中 hs-CRP 水平显著升高,并为 CRP 参与血栓形成和诱发动脉粥样硬化等血管病变提供可能。有文献报道,高血压患者血浆 hs-CRP 较正常对照组明显升高^[1,2]。本研究结果表明,EH 伴 DM 患者血浆 hs-CRP 水平较对照组明显升高,与文献报道一致。这表明 EH 合并 DM 患者血管壁存在炎症反应。

血小板活化是血栓前状态的重要指标。CD62p 为活化血小板膜糖蛋白,是反映血小板活化的特征性标志物,GP II b/III a 可更直接反映血小板的活化状态;纤维蛋白原属于 II 类肝脏急性相蛋白,是肝脏合成的血浆糖蛋白,在凝血酶作用下变成纤维蛋白,GP II b/III a 与纤维蛋白原结合是多种因素引起血小板聚集的最后共同通路。因此检测这些指标可了解血小板活化程度。有研究表明,高血压病患者存在血小板活化因子表达水平升高^[1]。本组研究表明,EH 合并 DM 患者血小板膜糖蛋白 CD62p 和 GP II b/III a 以及 FIB-C 水平明显增加。

ET-1 是血管内皮细胞合成的主要缩血管因子,一氧化氮(NO)是血管内皮细胞合成的主要血管舒张因子。血管内皮功能损伤时 ET-1 升高,NO 下降,两者比例失调将导致血管舒缩功能异常。本组患者血浆 ET-1 高于对照组,NO 低于对照组,与文献报道一致^[1]。表明 ET-1/NO 比例的失调可能是高血压病发病机制及心血管事件的重要原因。

超微粉通心络胶囊是以岭药业应用现代高技术制药工艺——超微粉技术应用于通心络处方中,可明显提高疗效,减少不良反应,其主要成分为全蝎、蜈蚣、水蛭、土鳖虫、蝉蜕等五种虫类,加上人参、冰片、赤芍等

表 1 通心络胶囊对 EH 合并 DM 患者血压、血糖、肾功能及血脂的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SBP	DBP	FPG	BUN	Cr	TG	TC	HDL-C	LDL-C
			(mmHg)	(mmHg)	(mmol/L)	(mmol/L)	(μ mol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)
对照	50		125 ± 8	75 ± 6	4.8 ± 0.6	5.8 ± 1.0	87.6 ± 13.8	1.2 ± 0.3	4.3 ± 0.6	1.3 ± 0.2	2.7 ± 0.6
常规	50	治疗前	167 ± 8	96 ± 6	12.5 ± 0.5	7.5 ± 1.2	110.7 ± 14.3	1.8 ± 0.2	5.4 ± 0.5	1.1 ± 0.1	3.1 ± 0.5
		治疗 8 周	135 ± 6*	75 ± 7*	5.7 ± 0.7	6.3 ± 1.4	89.5 ± 16.5	1.5 ± 0.2	4.4 ± 0.5	1.2 ± 0.2	2.8 ± 0.7
通心络	50	治疗前	164 ± 7	98 ± 6	12.9 ± 0.7	7.7 ± 1.3	107.7 ± 12.5	1.7 ± 0.3	5.5 ± 0.4	1.0 ± 0.2	3.2 ± 0.6
		治疗 8 周	128 ± 6* ^Δ	69 ± 6* ^Δ	5.5 ± 0.4	5.9 ± 1.6	88.7 ± 14.5	1.2 ± 0.2	4.0 ± 0.3	1.2 ± 0.4	2.5 ± 0.4

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与常规组治疗 8 周后比较,^Δ $P < 0.05$

表 2 通心络胶囊对 EH 合并 DM 患者 hs-CRP、FIB-C、CD62p、GP II b/III a、ET-1 及 NO 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	hs-CRP(mg/L)	FIB-C(g/L)	CD62p (%)	GP II b/III a (%)	ET-1 (ng/L)	NO(μ mol/L)
对照	50		2.5 ± 0.5	0.9 ± 0.4	4.7 ± 1.8	10.9 ± 2.5	45.0 ± 6.4	63.6 ± 9.7
常规	50	治疗前	4.9 ± 1.3 ^Δ	3.8 ± 0.5 ^Δ	12.6 ± 7.2 ^Δ	38.7 ± 8.5 ^Δ	98.0 ± 9.5 ^Δ	42.1 ± 10.2 ^Δ
		治疗 8 周	3.7 ± 1.2*	2.8 ± 0.6*	9.5 ± 4.6*	28.3 ± 8.4**	72.5 ± 3.8**	60.5 ± 12.1**
通心络	50	治疗前	4.6 ± 1.4 ^Δ	3.4 ± 0.5 ^Δ	12.9 ± 8.2 ^Δ	38.1 ± 9.6 ^Δ	102.0 ± 9.9 ^Δ	45.2 ± 10.5 ^Δ
		治疗 8 周	2.7 ± 0.8** [▲]	1.8 ± 0.4** [▲]	6.7 ± 5.4** [▲]	18.9 ± 5.6** [▲]	52.6 ± 6.7** [▲]	72.5 ± 10.3** [▲]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较,^Δ $P < 0.01$;与常规组治疗 8 周后比较,[▲] $P < 0.05$

药物。临床研究表明具有纠正内皮紊乱,改善血管内皮功能^[3,4]。现代药理学研究显示,通心络胶囊所含水蛭、全蝎、蜈蚣、土鳖虫等虫类物质,具有类水蛭素作用,可直接抑制凝血酶,抑制细胞外基质合成和分泌,以及炎性细胞聚集,具有抗血小板聚集和抗血栓形成的作用^[9]。人参皂苷能促进乳鼠心肌 DNA 合成,改善心肌细胞能量代谢,抗氧化、抗血小板聚集和抑制血栓素形成等作用。赤芍具有抑制血小板聚集及平滑肌增生,升高 NO 和降低 ET-1 的水平,从而改善血管内皮功能等作用。冰片能提高其他药物的血药浓度,促进胃肠道吸收。诸药合用可起到标本兼治的目的。

参 考 文 献

- [1] 袁洪,李轶男,张梦玺.老年高血压病患者血管内皮损伤、血小板活化及炎症因子的改变[J].中国动脉硬化杂志,2001,9(3):255-256.
Yuan H, Li YN, Zhang MX. The change of vascular endothelial injury, platelet activation and inflammatory factors in elderly hypertensive patients[J]. Chin J Arterioscler, 2001, 9(3):255-256.
- [2] 骆杰伟,陈慧,吴小盈,等.高血压病瘀证患者高敏 C 反应蛋白的临床分析[J].中国中西医结合杂志,2006,26(7):648-650.
Luo JW, Chen H, Wu XY, et al. Clinical analysis on high-sensitivity C-reactive protein in hypertensive patients with blood stasis syndrome[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2006, 26(7):648-650.
- [3] 肖文良,戴华,姜志安,等.通心络胶囊对不稳定性心绞痛患者血管内皮细胞保护作用的研究[J].中华心血管病杂志,2002,30(5):268-268.
Xiao WL, Dai H, Jiang ZA, et al. Research of Tongxinluo Capsule on vascular endothelial cell protection in patients with unstable angina[J]. Chin J Cardiovasc Dis, 2002, 30(5):268-268.
- [4] 钱孝贤,陈燕铭,刘勇,等.通心络治疗稳定性心绞痛的临床疗效及对内皮功能的影响[J].中国病理生理学报,2006,22(9):1698-1701.
Qian XX, Chen YM, Liu Y, et al. Effect of Tongxinluo Capsule on endothelial function in stable angina pectoris patients[J]. Chin J Pathophysiol, 2006, 22(9):1698-1701.
- [5] 陈章强,洪浪,王洪,等.通心络胶囊对急性冠状动脉综合征患者介入术前血小板活化及血管内皮功能的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2007,9(7):460-463.
Chen ZQ, Hong L, Wang H, et al. The effects of Tongxinluo Capsule on platelet activity and vascular endothelium function in patients with ACS after PCI[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2007, 9(7):460-463.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(实用本)[J].中华心血管病杂志,2004,32(12):1060-1064.
Chinese hypertension prevention guidelines revision committee. Chinese Hypertension prevention guide (utility version)[J]. Chin J cardiol, 2004, 32(12):1060-1064.
- [7] 卫生部疾病控制司,中华医学会糖尿病分会.中国糖尿病防治指南[J].中国慢性病预防与控制,2004,12(4):283-285.
Disease control division of health ministry, the diabetes branch of the Chinese medical Association. Chinese diabetes prevention guide[J]. Chin J Prevent Control Chronic No-common Dis, 2004, 12(4):283-285.
- [8] Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease[J]. J Am Osteopath Assoc, 2005, 105(9):409-416.
- [9] 梁日欣,黄璐琦,刘菊福,等.川芎和赤芍对高脂血症大鼠降脂、抗氧化及血管内皮细胞功能的实验观察[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(1):43-45.
Liang RX, Huang LQ, Liu JF, et al. Experimental study of compatible application of *Rhizoma Chuanxiong* and *Radix Paeoniae rubra* on regulation of lipid metabolism, scavenging of free radicals and protection of vascular endothelium in hyperlipidemia rat[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2002, 8(1):43-45.
(收稿:2009-08-21 修回:2009-12-25)

第十次全国中西医结合耳鼻喉科学术会议征文通知

中国中西医结合学会耳鼻喉科专业委员会拟于2010年8月6—8日在山东省烟台市召开“第十次全国中西医结合耳鼻喉科学术会议”。现将征文事宜通知如下。

征文内容 中西医结合耳鼻喉科临床、基础、技术与方法、病例报道、研究阶段性成果、综述等。耳鼻喉科临床与基础、新技术、新方法、病例介绍和讨论、综述等。

征文要求 (1)尚未公开发表的论文;(2)来稿请寄全文和400~800字中文摘要,稿件中务必注明作者姓名、单位、联系电话、通信地址和邮政编码;(3)来稿请使用Word文档格式;(4)欢迎网上投稿,投稿邮箱:dingxiuyong@sohu.com,请务必在邮件主题栏注明“中西医结合会议投稿”字样和第一作者姓名,以免和垃圾邮件混淆。也可将纸质稿件及电子版寄至:北京市宣武区永安路95号(邮编100050)北京友谊医院耳鼻喉科,李明玉收。信封请注明“中西医结合会议征文”字样(注意:只使用一种投稿方式即可,不用重复投稿)。(5)截稿日期:2010年7月15日。

联系方式 电话:13910280673(丁秀勇);E-mail:dingxiuyong@sohu.com。