

复方丹参滴丸对 2 型糖尿病患者颈动脉内中膜的影响

马荣炜^{1,2} 邹大进¹ 王奇金¹ 丁长花¹ 王鸿燕¹ 高从容¹
李 慧¹ 冯正康¹ 鲁 瑾¹ 徐茂锦¹ 黄 勤¹

摘要 目的 观察复方丹参滴丸对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者大血管病变的影响。方法 130 例 (T2DM) 患者, 随机分为 4 组: A 组血糖和血压控制组 (简称对照组, 32 例), B 组血糖、血压和血脂控制组 (32 例), C 组血糖、血压、血脂控制加维生素 E 组 (32 例) 和 D 组血糖、血压、血脂控制加复方丹参滴丸组 (34 例)。其中 D 组按中医辨证分为阴虚热盛证 8 例、气阴两虚证 5 例、阴阳两虚证 8 例及血瘀气滞证 13 例。定期检测空腹血糖 (FBG)、血脂、血压 (BP), 治疗前及治疗后 1、3、5 年时均行超声检查颈动脉内中膜厚度 (IMT), 以动态观察颈动脉 IMT 及斑块形成情况, 并分析与 FBG、血脂和 BP 等关系。结果 共有 105 例患者完成了 5 年随访。4 组患者总胆固醇 (TC) 水平呈降低趋势, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平呈升高之势, C 组和 D 组略优于 B 组, 但明显优于 A 组; 5 年间, 各组患者 FBG 和糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平波动不明显。病程中 4 组患者颈动脉 IMT 均逐渐增厚, 且斑块数量逐渐增多, 各组内及组间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 但 D 组增厚的程度明显小于其他 3 组 (均 $P < 0.01$)。糖尿病患者 IMT 与 HbA1c、HDL-C、LDL-C、TC 和 TG 密切相关, 尤其是 D 组。结论 复方丹参滴丸治疗有延缓糖尿病大血管病变的发生及发展的作用。

关键词 2 型糖尿病; 复方丹参滴丸; 颈动脉内中膜厚度

Effect of Compound Danshen Dripping Pill on Carotid Arterial Intima-media in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus MA Rong-wei, ZOU Da-jin, WANG Qi-jin, et al *Department of Endocrinology, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai (200433)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of compound Danshen Dripping Pill (DSP) on carotid arterial intima-media thickness (IMT) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** One hundred and thirty T2DM patients were assigned to four groups, 32 in the Group A, the control group treated with blood glucose (BG) and blood pressure (BP) controlling; 32 in the Group B, with BG, BP and blood lipid (BL) controlling, 32 in Group C with BG, BP, BL controlling and vitamin E administration, and 34 in Group D with BG, BP, BL controlling and DSP administration. Patients in Group D were subdivided by Chinese medicine syndrome differentiation into four types, 8 of Yin-deficiency with flourishing heat type (YDFH), 5 of both qi-yin deficient type (BQYD), 8 of both yin-yang deficient type (BYD) and 13 of blood-stasis and qi-stagnant type (BSQS). Fasting blood glucose (FBG), BP and BL in patients were observed periodically, and IMT in them were measured by ultrasonography before treatment, as well as at the end of the 1st, 3rd, and 5th year of treatment to dynamically observe the changes of IMT and condition of plaque formation, and analyze the relation between them with FBG, BP and BL. **Results** The 5-year follow-up was performed in 105 patients. In the observation period, level of total cholesterol (TC) showed a decreasing trend and level of high density cholesterol (HDL-C) showed an increasing trend in all the 4 groups, the improvements in Group C and D were slightly better than those in Group B, while significantly superior to those in Group A; the changes of FBG and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were insignificant in the 4 groups. IMT and numbers of atheroma plaque increased gradually in all groups in the observation period, however, the changes in Group D were lesser than those in other groups, showing significant difference ($P < 0.01$). It was showed that the increasing of cervical carotid IMT in T2DM patients was correlated with levels of HbA1c, HDL-C, LDL-C, triglyceride and TC, especially in Group D. **Conclusion** DSP might delay the occur-

基金项目: 国家科技部“十五”攻关课题 (No. 2004BA702B01)

作者单位: 1. 第二军医大学长海医院内分泌科 (上海 200433); 2. 武警河北总队医院内一科

通讯作者: 黄 勤, Tel: 021-81873279, E-mail: qinhuang20@yahoo.com.cn

rence and development of diabetic macro-vascular disease.

KEYWORDS type 2 diabetes mellitus; compound Danshen Dripping Pill; carotid intima-media thickness

糖尿病已成为一种全球流行性疾病,不仅患病率逐年增高,而且呈年轻化趋势,是继肿瘤和心脑血管疾病后对人类健康威胁最大的疾病之一^[1]。而慢性并发症,特别是心脑血管等大血管并发症已成为糖尿病患者的主要死亡原因^[2,3],也是糖尿病防治工作的重点。研究表明严格控制血糖能有效降低微血管并发症的发生发展,但短期内无法延缓大血管病变的进程^[4,5]。故本研究在综合治疗糖尿病大血管病变高危因素的基础上,观察复方丹参滴丸对大血管病变是否有保护作用。

资料与方法

1 2 型糖尿病的诊断标准 依据 1999 年 WHO 糖尿病专家委员会正式公布的糖尿病诊断标准^[6]:有或无糖尿病症状加 2 次重复测量任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L 和(或)空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L 和(或)75 g 无水葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 即可诊断为糖尿病。中医辨证分型参考《中医内科学》^[7],分为阴虚热盛证、气阴两虚证、阴阳两虚证和血瘀气滞证 4 型。

2 纳入标准 (1)符合糖尿病诊断标准;(2)纳入前均未应用过降糖药物;(3)年龄 40~69 岁;(4)病程 3 个月~1 年;(5)原来服用维生素 E 胶丸或复方丹参制剂或其他活血化瘀药物治疗者已停药 4 周以上;(6)超声检查患者颈动脉内中膜厚度均在正常范围;(7)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)0.5 年内发生酮症及严重心脑血管疾病等重大不良事件;(2)有严重肝脏和肾脏疾病;(3)0.5 年内有外伤及手术等应激因素存在者;(4)患各种严重疾病或后遗症需长期卧床者,均排除在外。

4 临床资料 130 例均为 2002 年 4—8 月第二军医大学长海医院内分泌科门诊患者,其中男 86 例,女 44 例。所有患者按随机数字表法分为 4 组:血糖、血压控制组(A 组,32 例),血糖、血压及血脂控制组(B 组,32 例),血糖、血压、血脂控制加维生素 E 组(C 组,32 例)及血糖、血压、血脂控制加复方丹参滴丸组(D 组,34 例)。其中 D 组按中医辨证又分为阴虚热盛证(8 例)、气阴两虚证(5 例)、阴阳两虚证(8 例)及血瘀气滞证(13 例)4 组。患者基线资料(表 1)比较,差异无统计学意义。

表 1 4 组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别/例	A 组(32 例)	B 组(32 例)	C 组(32 例)	D 组(34 例)
男/女(%)	68.42/31.58	67.59/32.41	68.35/31.65	69.01/30.99
年龄(岁)	54.32 $\pm$ 7.92	55.11 $\pm$ 7.23	54.07 $\pm$ 8.62	54.90 $\pm$ 8.60
BMI(kg/m ²)	25.22 $\pm$ 2.72	25.63 $\pm$ 2.59	25.66 $\pm$ 3.67	25.67 $\pm$ 2.66
病程(月)	0.57 $\pm$ 0.03	0.56 $\pm$ 0.03	0.61 $\pm$ 0.05	0.60 $\pm$ 0.04
FINS(IU/mL)	14.62 $\pm$ 8.79	14.47 $\pm$ 8.31	14.68 $\pm$ 10.13	14.33 $\pm$ 9.64
FBG(mmol/L)	6.45 $\pm$ 1.20	7.02 $\pm$ 1.85	7.08 $\pm$ 1.42	6.59 $\pm$ 1.47
HbA1c(%)	6.92 $\pm$ 1.05	7.20 $\pm$ 1.57	7.01 $\pm$ 1.24	7.29 $\pm$ 1.76
TC(mmol/L)	5.15 $\pm$ 0.62	5.43 $\pm$ 0.75	5.47 $\pm$ 1.12	5.38 $\pm$ 1.95
TC(mmol/L)	1.21 $\pm$ 0.63	1.62 $\pm$ 1.08	1.63 $\pm$ 1.24	1.71 $\pm$ 2.09
HDL-C(mmol/L)	1.11 $\pm$ 0.47	1.19 $\pm$ 0.43	1.08 $\pm$ 0.31	1.17 $\pm$ 0.31
LDL-C(mmol/L)	3.25 $\pm$ 0.71	3.14 $\pm$ 0.93	3.13 $\pm$ 0.75	3.11 $\pm$ 0.94
颈动脉 ITM(cm)	0.67 $\pm$ 0.12	0.69 $\pm$ 0.15	0.65 $\pm$ 0.12	0.64 $\pm$ 0.13
收缩压(mm Hg)	127.00 $\pm$ 12.62	120.56 $\pm$ 13.51	126.81 $\pm$ 15.34	126.35 $\pm$ 17.26
舒张压(mm Hg)	81.23 $\pm$ 8.72	78.17 $\pm$ 9.23	79.39 $\pm$ 11.45	80.52 $\pm$ 9.67
W/H	0.93 $\pm$ 0.04	0.94 $\pm$ 0.05	0.92 $\pm$ 0.05	0.94 $\pm$ 0.06
HOMA-IR	3.66 $\pm$ 1.90	4.40 $\pm$ 2.63	4.58 $\pm$ 3.07	4.13 $\pm$ 2.97
HOMA-IS	102.58 $\pm$ 64.67	102.68 $\pm$ 72.96	107.28 $\pm$ 73.21	103.68 $\pm$ 65.90

5 治疗方法

A 组为血糖、血压控制组, B 组在 A 组基础上加用血脂治疗, C 组和 D 组在 B 组基础上分别加用维生素 E 和复方丹参滴丸治疗。

5.1 降糖治疗 多数患者初始降糖药物为二甲双胍(最大剂量 1 500 mg/d)、阿卡波糖(最大剂量 300 mg/d)或磺脲类药物(格列齐特最大剂量 320 mg/d;格列吡嗪最大剂量 30 mg/d)单药治疗,血糖不能达标者改用口服药物联合治疗或加用胰岛素治疗;少数患者初始即为 2 种降糖药物联合治疗,血糖仍控制不佳者加用或改用胰岛素治疗。血糖控制标准为空腹血糖 < 7.0 mmol/L,多数患者约治疗 5 周后达标。

5.2 降压治疗 多数患者初始降压药物为血管紧张素转换酶抑制剂或钙离子拮抗剂单药治疗,控制不佳者改为上述两药联合治疗或加用利尿剂治疗。血压控制标准为 $< 130/85$ mm Hg。

5.3 降脂治疗 根据不同的高脂血症类型分别选用贝特类或其他汀类药物,他汀类药物主要选用辛伐他汀,每天口服 10~20 mg。血脂控制目标为总胆固醇(TC) < 5.2 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) > 1.0 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) < 4.9 mmol/L,甘油三酯(TG) < 1.7 mmol/L。

5.4 维生素 E (北京双鹤药业股份有限公司提供) 基础治疗 5 周后加用维生素 E 治疗,剂量为每日 200 mg,分 2 次服用。

5.5 复方丹参滴丸 (主要成分是丹参、三七和冰片,天津天士力联合制药公司提供) 基础治疗 5 周后加用复方丹参滴丸,每日 3 次,每次口服 10 粒。

5.6 阿司匹林肠溶片 4 组患者均同时服用肠

溶阿司匹林 75 mg, 1 次/晚。5 年间有 3 例患者因活动性消化道溃疡停用。

6 监测观测指标 所有患者每 4 周来院 1 次, 每次均测量血压及检测空腹血糖; 每 0.5 年空腹测体重、腰围、臀围及复查胰岛素水平、TC、HDL-C、LDL-C、TG 和糖化血红蛋白(HbA1c); 每年复查肝功能和肾功能及尿微量白蛋白, 行心电图和眼底检查, 超声检测右侧颈总动脉内中膜厚度(IMT)及斑块形成情况。

6.1 空腹血糖和胰岛素 应用日本 7600 型全自动生化分析仪检测血浆葡萄糖, 不达标者每 2 周检测血糖(应用胰岛素治疗者每周检测), 以及时调整降糖治疗方案。应用放射免疫法检测血胰岛素水平(试剂盒购自中国核研究所), 应用 Bio-Rod 仪器检测 HbA1c 水平。根据血糖和胰岛素水平计算胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-IS)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

6.2 血压 检测前患者静坐 10~15 min, 偏高者休息 15 min 后再次测量, 仍升高者调整降压药物, 并在 2 周后复诊。

6.3 血脂 应用日本 7600 型全自动生化分析仪检测。除 A 组患者外, 其他患者初次治疗后 4 周复查, 若 TG、TC、HDL-C 及 LDL-C 中有 1 项不达标, 则调整降脂治疗, 并每隔 4 周复查, 直至达标。血脂达标患者每 0.5 年复查 1 次。

6.4 颈动脉 IMT、颈动脉壁内中膜厚度及斑块形成情况 采用美国 GE 公司 LOG-D700 彩色多普勒超声诊断仪检测, 由同一名超声科医生完成历次检查。IMT 是以颈动脉球部及其近端和远端各 1 cm 处为测

量点, 取其平均值作为平均 IMT 值。血管内膜增厚的标准为 $IMT \geq 1.0$ mm; 动脉斑块诊断标准为: 局部隆起、增厚, 向管腔突出最大处 > 1.2 mm。

6.5 不良反应 每次随访均(1)询问并记录患者有无严重心脑血管等不良事件发生; (2)有无恶心、呕吐、眩晕、头痛、视力模糊、皮肤皴裂、唇炎、口角炎、腹泻等不适症状; (3)检查是否有皮下淤血等出血倾向; (4)是否有血栓性静脉炎或栓塞形成; (5)有无肝功能严重受损; (6)有无肾功能不全。

7 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件进行统计处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 多个样本比较采用方差分析, 各因素间关系比较采用相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 随访情况 3 例因消化道溃疡停药阿司匹林, 但未退出; 5 例(A 组 1 例、B 组和 D 组各 2 例)因患冠心病心绞痛或心功能不全 3 级以上而退出; 3 例(A 组 2 例、B 组 1 例)患脑梗死退出; 17 例失访(A 组 10 例, B 组 1 例, C 组 5 例, D 组 1 例)。故共有 105 例患者完成了 5 年随访(A 组 19 例, B 组 28 例, C 组 27 例和 D 组 31 例)。

2 各组患者治疗前后各项代谢指标变化比较(表 2) 4 组患者 TC 水平均呈降低趋势, 除 A 组外, 其他 3 组与本组治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$); HDL-C 水平 4 组也均呈升高之势, 与本组治疗前及治疗后第 1 年比较, 差异有统计

表 2 各组患者治疗前后各项代谢指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HbA1c (%)	FBG	TC	HDL-C	LDL-C	TG	收缩压	舒张压
					(mmol/L)			(mm Hg)	
A 治疗前 (19)	治疗前	6.61 $\pm$ 1.27	6.69 $\pm$ 1.53	5.04 $\pm$ 0.73	1.17 $\pm$ 0.40	3.03 $\pm$ 0.59	1.16 $\pm$ 0.59	126.01 $\pm$ 8.84	80.95 $\pm$ 8.93
	治疗 1 年	6.68 $\pm$ 1.09	6.74 $\pm$ 2.43	4.47 $\pm$ 0.76	1.22 $\pm$ 0.35	2.75 $\pm$ 0.57	1.22 $\pm$ 1.15	122.68 $\pm$ 6.42	80.30 $\pm$ 4.64
	3 年	6.39 $\pm$ 0.73	6.58 $\pm$ 1.81	4.79 $\pm$ 0.80	1.47 $\pm$ 0.47 [*] Δ	2.79 $\pm$ 0.53	1.75 $\pm$ 1.79	122.72 $\pm$ 6.65	77.79 $\pm$ 8.81
	5 年	6.65 $\pm$ 1.16	6.86 $\pm$ 1.78	4.52 $\pm$ 1.49	1.39 $\pm$ 0.34	3.25 $\pm$ 0.69 Δ	2.03 $\pm$ 2.02	126.11 $\pm$ 8.84	81.67 $\pm$ 8.22
B 治疗前 (28)	治疗前	7.19 $\pm$ 1.54	7.41 $\pm$ 2.00	5.36 $\pm$ 0.83	1.17 $\pm$ 0.35	3.02 $\pm$ 0.88	1.68 $\pm$ 1.18	122.32 $\pm$ 14.64	79.61 $\pm$ 9.30
	治疗 1 年	6.63 $\pm$ 1.32	8.13 $\pm$ 4.33	4.45 $\pm$ 0.69 ^{**}	1.14 $\pm$ 0.27	2.73 $\pm$ 0.60	1.30 $\pm$ 0.71	121.36 $\pm$ 15.60	76.95 $\pm$ 5.68
	3 年	7.36 $\pm$ 2.44	7.27 $\pm$ 1.97	4.75 $\pm$ 1.09 [*]	1.39 $\pm$ 0.37 Δ	2.67 $\pm$ 0.82	1.67 $\pm$ 1.20	120.64 $\pm$ 14.96	77.68 $\pm$ 5.00
	5 年	7.45 $\pm$ 1.27	7.08 $\pm$ 2.03	4.65 $\pm$ 0.89 ^{**}	1.29 $\pm$ 0.33	2.92 $\pm$ 0.81	1.71 $\pm$ 1.26	125.21 $\pm$ 13.14	80.95 $\pm$ 8.93
C 治疗前 (27)	治疗前	6.86 $\pm$ 1.38	7.00 $\pm$ 1.50	5.42 $\pm$ 1.18	1.11 $\pm$ 0.27	3.20 $\pm$ 0.84	1.70 $\pm$ 1.30	125.74 $\pm$ 16.21	80.44 $\pm$ 1.60
	治疗 1 年	6.83 $\pm$ 0.76	6.68 $\pm$ 1.64	4.47 $\pm$ 1.11 ^{**}	1.14 $\pm$ 0.23	2.79 $\pm$ 0.99	1.40 $\pm$ 1.31	124.06 $\pm$ 15.73	84.13 $\pm$ 9.33
	3 年	6.68 $\pm$ 0.83	7.60 $\pm$ 2.38	4.74 $\pm$ 0.94 [*]	1.14 $\pm$ 0.24 [●]	2.84 $\pm$ 0.86	1.78 $\pm$ 0.71	124.12 $\pm$ 11.87	81.35 $\pm$ 7.14
	5 年	6.65 $\pm$ 1.00	6.46 $\pm$ 1.69	4.99 $\pm$ 0.99	1.33 $\pm$ 0.29 ^{**$\Delta$$\Delta$}	3.30 $\pm$ 0.86 Δ	1.49 $\pm$ 0.70	128.67 $\pm$ 19.13	81.19 $\pm$ 9.11
D 治疗前 (31)	治疗前	7.32 $\pm$ 1.82	6.68 $\pm$ 1.60	5.44 $\pm$ 1.47	1.22 $\pm$ 0.30	3.07 $\pm$ 0.88	1.69 $\pm$ 2.14	125.88 $\pm$ 14.08	81.61 $\pm$ 8.70
	治疗 1 年	6.46 $\pm$ 0.76	6.97 $\pm$ 1.35	4.30 $\pm$ 1.06 ^{**}	1.20 $\pm$ 0.26 [○]	2.39 $\pm$ 0.81 ^{*Δ}	1.20 $\pm$ 0.71 ^{**}	121.25 $\pm$ 12.72	77.28 $\pm$ 9.66
	3 年	6.80 $\pm$ 1.01	7.40 $\pm$ 1.54	4.46 $\pm$ 0.80 ^{**}	1.47 $\pm$ 0.29 ^{**$\Delta$$\Delta$}	2.48 $\pm$ 0.76 ^{**}	1.67 $\pm$ 0.86	120.34 $\pm$ 10.26	79.97 $\pm$ 5.31
	5 年	6.69 $\pm$ 0.97	6.94 $\pm$ 1.54	4.76 $\pm$ 0.98 ^{**}	1.41 $\pm$ 0.39 ^{*Δ}	2.94 $\pm$ 0.84 Δ	1.67 $\pm$ 1.07	125.19 $\pm$ 11.31	80.56 $\pm$ 9.74

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与本组治疗 1 年比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$; 与本组治疗 3 年比较, Δ° $P < 0.05$, $\Delta\Delta^{\circ}$ $P < 0.01$; 与 A 组同期比较, $\circ$ $P < 0.05$, $\circ\circ$ $P < 0.01$; 与 B 组同期比较, $\bullet$ $P < 0.05$, $\bullet\bullet$ $P < 0.01$; 与 C 组同期比较, $\ominus$ $P < 0.05$, $\ominus\ominus$ $P < 0.01$; () 内数据为例数

表 3 各组患者治疗前后胰岛 β 细胞功能及胰岛素敏感性比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FINS (IU/ mL)	HOMA-IR	HOMA-IS	W/H
A	19	治疗前	13.35 ± 7.57	3.65 ± 1.96	112.60 ± 91.61	0.93 ± 0.05
		治疗 1 年	19.19 ± 10.20	5.91 ± 3.06	108.72 ± 63.64	0.92 ± 0.09
		3 年	12.20 ± 16.39	4.75 ± 1.19	89.09 ± 54.24	0.91 ± 0.08
		5 年	17.92 ± 19.40	5.36 ± 6.61	110.23 ± 95.22	0.93 ± 0.06
B	28	治疗前	18.43 ± 7.80	4.28 ± 3.16	124.24 ± 154.57	0.95 ± 0.05
		治疗 1 年	17.96 ± 8.15	5.93 ± 3.83	127.53 ± 85.37	0.92 ± 0.11
		3 年	10.67 ± 6.27*	4.14 ± 3.00	104.74 ± 138.62	0.90 ± 0.05
		5 年	18.79 ± 18.93	5.29 ± 3.14	132.97 ± 161.73	0.91 ± 0.05
C	27	治疗前	14.95 ± 9.94	4.62 ± 3.24	102.30 ± 72.16	0.92 ± 0.05
		治疗 1 年	15.95 ± 8.22	6.22 ± 4.32	98.69 ± 73.20	0.91 ± 0.07
		3 年	10.78 ± 10.92*	2.93 ± 2.59* ^{△△}	59.42 ± 68.69*	0.92 ± 0.06
		5 年	10.32 ± 6.85* [△]	3.30 ± 2.68*	82.60 ± 70.56*	0.90 ± 0.06
D	31	治疗前	14.26 ± 9.28	5.45 ± 3.85	139.29 ± 126.77	0.94 ± 0.05
		治疗 1 年	24.01 ± 23.25*	4.78 ± 3.12	140.99 ± 116.99	0.93 ± 0.04
		3 年	14.98 ± 24.30	3.97 ± 2.69	71.99 ± 81.64	0.90 ± 0.06
		5 年	15.88 ± 10.90	5.24 ± 3.69 [△]	104.63 ± 76.24	0.91 ± 0.06

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与 B 组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 C 组同期比较, $\Delta^{\Delta}P < 0.05$

学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),C 组和 D 组略好于 B 组;D 组 LDL-C 水平呈明显降低趋势,与本组治疗前及 C 组同期比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);TG 水平 A 组逐渐升高,其余各组除 D 组治疗后 1 年明显降低外,其余无明显变化。5 年间,各组患者空腹血糖和 HbA1c 水平波动不明显,但与治疗前比较,C 组和 D 组的 HbA1c 水平逐渐下降。

3 各组患者治疗前后胰岛 β 细胞功能及胰岛素敏感性比较(表 3) 与治疗前比较,5 年间各组患者空腹胰岛素水平略有波动,C 组呈降低趋势;HOMA-β 细胞功能指数随病程延长而减退,以 C 组减退尤为明显(治疗第 3、5 年时与本组治疗前比较,均 $P < 0.05$)。HOMA-IR 与治疗前比较,C 组胰岛素抵抗状态逐渐减轻,而其他 3 组波动较大。除 A 组外,3 组患者腰/臀比(W/H)均呈降低趋势,但差异无统计学意义。

4 各组患者治疗前后颈动脉 IMT 比较(表 4) 与治疗前比较,各组患者颈动脉 IMT 均逐渐增厚(均 $P < 0.05$),但 B 组、C 组和 D 组的增厚速度明显慢于 A 组。至第 5 年时,A 组平均 IMT 明显大于其他 3 组,且 D 组又明显小于 B 组和 C 组。

表 4 各组患者治疗前后颈动脉 IMT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IMT (cm)			
		治疗前	治疗 1 年	3 年	5 年
A	19	0.69 ± 0.13	0.67 ± 0.09	0.69 ± 0.07	0.90 ± 0.25**
B	28	0.66 ± 0.13	0.70 ± 0.14	0.73 ± 0.13*	0.83 ± 0.12** [△]
C	27	0.63 ± 0.14	0.68 ± 0.14	0.67 ± 0.11	0.84 ± 0.17** ^{△△}
D	31	0.62 ± 0.11	0.61 ± 0.10	0.62 ± 0.09	0.66 ± 0.08* ^{△△△}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 A 组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 B 组同期比较, $\Delta^{\Delta}P < 0.05$;与 C 组同期比较, $\Delta^{\Delta\Delta}P < 0.05$

5 各组患者治疗前后颈动脉内中膜斑块形成情况比较(表 5) 各组患者随病程进展,病变程度均逐渐加重,差异均有统计学意义(A 组 $\chi^2 = 10.69$,B 组 $\chi^2 = 9.37$,C 组 $\chi^2 = 8.94$,D 组 $\chi^2 = 6.74$,均 $P < 0.01$)。4 组间斑块的发生率第 3 年与第 5 年比较,差异亦有统计学意义(3 年时 $\chi^2 = 4.19$,5 年时 $\chi^2 = 4.14$, $\chi^2 = 3.91$, $\chi^2 = 3.86$,均 $P < 0.05$)。但是,D 组颈动脉内中膜异常及斑块的发生率仍明显低于其他各组。

表 5 各组患者治疗前后颈动脉内中膜斑块形成情况比较 [个(%)]

组别	例数	颈动脉内中膜斑块			
		治疗前	1 年	3 年	5 年
A	19	1(5.26)	2(10.53)	3(15.79)	8(42.11) [†]
B	28	0	6(21.43)	9(32.14)	10(35.71) [†]
C	27	0	4(14.81)	5(18.52)	7(25.93) ^{†△}
D	31	2(6.45)	3(9.68)	5(16.13) [△]	5(16.13) ^{†△△°}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与 A 组同期比较, $\Delta P < 0.05$;与 B 组同期比较, $\Delta^{\Delta}P < 0.05$;与 C 组同期比较, $\Delta^{\Delta\Delta}P < 0.05$

6 相关分析 各组糖尿病患者颈动脉 IMT 增加分别与 HbA1c(A 组: $r = 0.21$;B 组: $r = -0.48$;C 组: $r = -0.39$;D 组: $r = -0.27$)、HDL-C(B 组: $r = 0.16$,C 组: $r = -0.24$,D 组: $r = 0.25$)、LDL-C(D 组: $r = 0.20$)、TG(B 组: $r = -0.48$,C 组: $r = -0.24$,D 组: $r = 0.27$)及 TC(A 组: $r = 0.16$,B 组: $r = -0.29$,D 组: $r = 0.42$)密切相关(均 $P < 0.01$)。

讨 论

颈动脉内中膜厚度是目前公认的能反映大血管病

变的简单易行的检测指标之一,本研究观察显示复方丹参滴丸的早期干预治疗能明显延缓糖尿病患者大血管病变的发生和发展。

英国前瞻性糖尿病研究表明,与大血管病变相关的危险因素有 LDL-C、血压、HbA1c、HDL-C 及吸烟等^[8]。本研究观察病程 < 1 年的糖尿病患者,经过 5 年随访发现在血糖控制无明显差异的状态下,复方丹参滴丸能明显抑制糖尿病患者颈动脉内中膜的增厚,并能显著减少颈动脉内斑块的数量。

复方丹参滴丸已广泛应用于心脑血管疾病,其主要成分是丹参素、三七和冰片。丹参具有肝素样作用,研究已证实,血管内皮细胞表面有肝素结合位点,有类肝素样的复方丹参滴丸口服吸收进入血液循环后,立即被血管内皮细胞摄取,通过增强内皮细胞内的成纤维细胞生长因子的活性,促进受损的血管内皮细胞的修复,减少血管内皮细胞的损伤。另一有效成分三七,可扩张血管,增加组织灌注,改善微循环,使内皮细胞的供氧增加,代谢改善,损伤减轻。同时能显著降低血小板表面活性、抑制血小板粘附、聚集,还可以减少氧自由基生成,增加氧自由基清除,减轻对内皮细胞的损害作用^[9,10]。还有研究表明复方丹参滴丸能有效调控并改善冠心病患者内源性纤溶活性及血管内皮功能^[11]。

血脂异常在糖尿病患者中较为常见,主要表现为血 TG 水平升高、TC 水平升高, HDL-C 水平降低,及(或)LDL-C 水平升高。Krentz AJ^[12] 研究显示 LDL-C 水平升高和 HDL-C 水平降低可以预测糖尿病患者心血管疾病的发生风险。也有报道复方丹参滴丸对初诊糖尿病患者的大血管具有保护作用,其机制可能是通过调节 HDL-C 来抑制或延缓动脉粥样硬化的形成,这种保护作用在动脉粥样硬化形成的早期尤为明显^[13]。本研究中 D 组患者在第 5 年时血 HDL-C 水平较入组时明显升高(均 $P < 0.05$),而 TG 水平在第 5 年时 C 组和 D 组患者较入组时明显降低,也明显低于同期 A 组患者的水平。尽管 C 组和 D 组患者 TG 水平的下降程度相似,但是,服用复方丹参滴丸患者的颈动脉内中膜厚度的增速明显慢于包括 C 组在内的其他 3 组,因而可以推测复方丹参滴丸对糖尿病大血管病变有直接的保护作用。

参 考 文 献

[1] Van Dieren S, Beulens JW, Van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17(Suppl 1):S3-S8.

- [2] Tarride JE, Hopkins R, Blackhouse G, et al. A review of methods used in long-term cost-effectiveness models of diabetes mellitus treatment[J]. *Pharmacoeconomics*, 2010, 28(4):255-277.
- [3] Mellbin LG, Anselmino M, Rydén L. Diabetes, prediabetes and cardiovascular[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17(Suppl 1):S9-S14.
- [4] Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, et al. Advance Collaborative Group. The Framingham and UK prospective diabetes study(UK-PDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes; the action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicon-MR controlled evaluation(ADVANCE) study[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(5):821-831.
- [5] Cheng AY, Leiter LA. Glucose lowering and cardiovascular disease: what do we know and what should we do[J]? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17(Suppl 1):S25-S31.
- [6] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004:797-789.
Ye RG, Lu ZY, editors. *Internal medicine* [M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004:797-789.
- [7] 王永炎, 李明富, 戴锡孟等主编. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1994:301-306.
Wang YY, Li MF, Dai XM, editors. *Chinese internal medicine* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1994:301-306.
- [8] Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Mehta R, et al. UKPDS risk engine, decode and diabetes PHD models for the estimation of cardiovascular risk in patients with diabetes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2010, 6(1):1-8.
- [9] 李晓梅, 张文生. 复方丹参滴丸中三七皂苷 R1 含量测定[J]. *天津药学*, 2005, 17(5):8-10.
Li XM, Zhang WS. *The determination of the amount of sanchinoside R1 in Compound Danshen Dripping Pill* [J]. *Tianjin Pharm*, 2005, 17(5):8-10.
- [10] 方卓, 陈宏勃, 刘斌, 等. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(8):1710-1711.
Fang Z, Chen HB, Liu B, et al. *Compound Danshen Dripping Pill in treatment of coronary heart disease angina pectoris* [J]. *Chin J Misdiagn*, 2007, 7(8):1710-1711.
- [11] 唐湘宇, 李柏完, 王岳林, 等. 复方丹参滴丸对冠心病患者纤溶系统 t-PA PAI-1 含量与活性的调控[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2008, 6(2):84-86.
Tang XY, Li BW, Wang YL, et al. *Compound Danshen Dripping Pill fibrinolytic system in patients with coronary heart disease t-PA PAI-1 levels and activity of regulation* [J]. *Chin J Cardiovasc Rev*, 2008, 6(2):84-86.
- [12] Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5(Suppl 1):19-22.
- [13] 蒋蕾, 孙晓明, 迟家敏, 等. 复方丹参滴丸对初诊 2 型糖尿病病人动脉内中膜厚度的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 6(5):514-516.
Jiang L, Sun XM, Chi JM, et al. *Effect of compound Danshen Dripping Pill on artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus* [J]. *Chin J Integr Med Cardio-cerebrovasc Dis*, 2008, 6(5):514-516.

(收稿:2008-11-26 修回:2010-06-08)