

复方丹参滴丸对新诊断2型糖尿病患者 动脉内膜中层厚度的影响

刘丹 唐菊英 严励 文艳玲 肖辉盛 黎锋 程桦

摘要 **目的** 探讨复方丹参滴丸对新诊断2型糖尿病患者动脉内膜中层厚度 (IMT) 的影响。**方法** 将108例新诊断2型糖尿病患者随机分为阿司匹林、维生素E和丹参滴丸3组 (各36例), 在降糖、降压、调脂的基础上分别予以口服阿司匹林 (0.1g/次, 1次/日)、维生素E (0.1g/次, 2次/日) 和复方丹参滴丸 (10丸/次, 3次/日) 治疗18个月, 观察治疗后血糖、血脂谱和胰岛素抵抗指数的变化及颈、髂、股动脉IMT的变化。**结果** 治疗后与治疗前比较, 丹参滴丸组糖化血红蛋白水平下降 ($P<0.01$), 总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平降低 ($P<0.01$), 胰岛素抵抗指数改善 ($P<0.05$); 颈、髂和股动脉IMT无明显增厚 ($P>0.05$)。治疗后丹参滴丸组颈动脉IMT增厚幅度低于阿司匹林组 ($P<0.05$), 股动脉IMT增厚幅度低于阿司匹林和维生素E组 ($P<0.05$)。**结论** 对新诊断2型糖尿病患者加用复方丹参滴丸治疗, 可协助血糖、血脂的调控, 延缓动脉内膜增生。

关键词 复方丹参滴丸; 动脉内膜中层厚度; 新诊断2型糖尿病

Effect of Compound Danshen Dripping Pill on Arterial Intima-media Thickness in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Dan, TANG Ju-ying, YAN Li, et al *Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of SUN YAN-SEN University, Guangzhou (510120)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of compound Danshen Dripping Pill (CDDP) on peripheral arterial intima-media thickness (IMT) in patients newly diagnosed as type 2 diabetes mellitus. **Methods** One hundred and eight patients were equally randomized into 3 groups, in addition to the basic hypoglycemic, hypotensive and lipid-regulation treatment, they were administered orally with aspirin (0.1g, once daily), vitamin E (0.1g, twice daily) and CDDP (10 pills, thrice daily) for 18 months, respectively. The conventional cardiovascular risk factors, such as hyperglycemia, lipids profile, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) as well as ultrasound measurement of peripheral arterial IMT before and after treatment were compared. **Results** In the group treated with CDDP after treatment, the levels of HbA1c, serum total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly lower (all $P<0.01$), HOMA-IR was higher than those in the other two groups; while IMTs of carotid, iliac and femoral arteries were insignificantly different among them ($P>0.05$); however, the increment of carotid IMT in the CDDP treated group was less than that in the aspirin treated group ($P<0.05$), and that of femoral IMT was less than both the aspirin and vitamin E treated groups ($P<0.05$). **Conclusion** For the patients with newly diagnosed type 2 diabetes, additional administration of CDDP to the conventional treatment could exert beneficial effects on blood glucose controlling, and lipid profile improvement and delay of arterial intima-media proliferation.

KEYWORDS Compound Danshen Dripping Pill; intima-media thickness; newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

众多研究表明, 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者心血管疾病发生率明显增高; 心血管疾病是T2DM患者的主要致死原因。对T2DM患者的治疗策略是进行降糖、降压、调脂等综合管理, 强化干预多重危险因素以降低其心脑血管和微血管的

发生率。超声检测动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 与心血管疾病危险因子和临床终点有很好的相关性, 已成为预测心血管疾病的临床标志之一^[1]。复方丹参滴丸不仅具有抗凝、抗血小板聚集的功效, 还是一种有效的氧自由基清除剂, 有保护血管内皮的功能, 已被广泛用于冠心病和糖尿病微血管并发症的预防和治疗。本研究在对新诊断T2DM患者进行降糖、降压、调脂等综合治疗的基础上, 观察了复方丹参滴丸与阿司匹林、维生素E对新诊断T2DM患者动脉IMT的影响。

基金项目: 国家“十一五”攻关课题资助项目 (No. 2006BAI02B08)

作者单位: 中山大学附属第二医院内分泌科 (广州 510120)

通讯作者: 程桦, Tel: 020-81332286, E-mail: hcheng4374@21cn.com

资料与方法

1 诊断标准 T2DM按美国ADA 1997年标准诊断。

2 纳入标准 (1)符合T2DM诊断标准;(2)年龄35~70岁,病程<1年;(3)体重指数(BMI)>19 kg/m²。(4)获中山大学附属第二医院伦理委员会批准;(5)所有患者均签署知情同意书。

3 排除标准 (1)肝、肾功能异常;(2)大血管病变、心肌缺血及近3个月内有糖尿病酮症酸中毒史;(3)颈、髂、股动脉内膜中层厚度>1 mm者。

4 一般资料 2002年5月—2003年5月,108例患者为本院内分泌科门诊收集的病程在1年以内的T2DM患者,其中男性52例,女性56例;年龄35~68岁,随机分为3组,即阿司匹林组(36例)、维生素E组(36例)及丹参滴丸组(36例)。3组基线资料(表1)比较,差异无统计学意义。

5 强化治疗方案 所有患者均由内分泌专科医生予二甲双胍、格列吡嗪控制血糖,卡托普利、硝苯地平缓释片降压,辛伐他汀调脂治疗。患者每月复诊1次;每3个月监测糖基化血红蛋白(HbA1c);每6个月监测血脂谱,包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG)。强化治疗的目标值为:HbA1c≤7.0%;血压≤130/85 mm Hg;TC≤4.66 mmol/L,LDL-C≤2.59 mmol/L,TG≤1.70 mmol/L。若患者经治疗仍不能达标,可由专科随诊医生调整用药剂量、加用或换用其他药物进行个体化治疗。

6 用药方法 3组患者在接受上述强化降糖、降压和调脂治疗的基础上分别予以口服阿司匹林、维生素E和复方丹参滴丸治疗18个月。阿司匹林(每片50mg,湖南正雅制药有限公司),0.1g/次,1次/日;维生素E(每片500mg,北京双鹤药业经营有限公司),0.1g/次,2次/日;复方丹参滴丸(组成:丹参、三七、冰片;有效成分:丹参素、原儿茶醛、丹酚酸B等;27 mg/丸;每丸丹参素含量不低于0.15mg;天津天士力制药股份有限公司,批号:100304),10丸/次,3次/日。

7 观察项目及检测方法

7.1 测量血压、身高、体重、腰围、臀围,计算

腰臀围比值(WHR);BMI按体重(kg)/身高(m)²计算。

7.2 血脂谱(TC、HDL-C、LDL-C、TG)和空腹血浆葡萄糖(FPG)水平由生化室检测(日立7600全自动生化仪);HbA1c用高效液相色谱法检测(美国Bio-Rad公司D10高效液相色谱仪)。空腹血清胰岛素水平采用免疫化学发光法检测(SIEMEMS公司IMMULITE2000化学发光仪)。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5^[2]。

7.3 动脉IMT测定 用美国GE-LOGIQ700高分辨力多功能彩色多普勒超声诊断仪,探头频率7.0~9.0MHz,分别测定颈、髂和股动脉IMT。颈总动脉主干IMT测量位置为距颈动脉球部膨大起始处10 mm内最厚处;髂总动脉IMT测量位置为距腹主动脉分叉远端10 mm内最厚处;股动脉IMT测量位置为距股深、股浅动脉分叉处近心端10 mm内最厚处。由经过培训的同一检查者进行超声诊断。

8 统计学方法 所有资料均用SPSS 13.0完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;HOMA-IR因呈非正态分布以中位数(内四分位间距)表示,并予Log转换后统计。参数3组间差异分析用单向ANOVA方法,多组间两两比较使用SNK检验;非参数3组间差异分析用Kruskal-Wallis H方法。治疗前后比较采用配对t检验。治疗后指标的变化幅度以治疗后的增幅与治疗前值之比来表示,两组间变化幅度的比较采用Mann-Whitney检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 3组治疗前后代谢相关指标比较(表2) 治疗前和治疗后3组患者FPG、HbA1c、血脂谱、HOMA-IR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗18个月后与本组治疗前比较,阿司匹林组患者LDL-C水平明显改善($P<0.01$);维生素E组患者FPG下降($P<0.01$),TC和LDL-C水平明显改善($P<0.01$);丹参滴丸组HbA1c水平下降($P<0.01$),TC和LDL-C水平降低($P<0.01$);HOMA-IR明显改善($P<0.05$)。治疗18个月后,丹参滴丸组分别与阿司匹林组和维生素E组比较,其FPG、HbA1c、血脂谱、HOMA-IR变化幅度差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 3组患者基线资料比较

组别	例数	性别(%)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 (%)	体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	腰臀比 ($\bar{x} \pm s$)	收缩压		舒张压	
		男	女					(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)		(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	
阿司匹林	36	58.33	41.67	49.17 ± 5.80	24.14	24.10 ± 2.32	0.89 ± 0.05	122.03 ± 10.79		77.28 ± 7.74	
维生素E	36	41.67	58.33	50.02 ± 7.98	33.33	23.65 ± 3.02	0.88 ± 0.06	121.75 ± 13.38		77.39 ± 10.39	
丹参滴丸	36	44.44	55.56	50.06 ± 7.74	38.46	25.28 ± 3.30	0.91 ± 0.06	115.44 ± 14.45		76.31 ± 9.29	

表2 3组治疗前后代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间 (月)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC	HDL-C	LDL-C	TG	HOMA-IR
					(mmol/L)				
阿司匹林	36	0	6.82 ± 1.37	6.27 ± 1.41	4.63 ± 0.94	1.30 ± 0.33	2.97 ± 0.77	1.44 ± 0.60	1.08(0.71-2.35)
		18	6.18 ± 0.80	5.88 ± 0.64	4.26 ± 0.91	1.31 ± 0.30	2.50 ± 0.74**	1.64 ± 2.41	1.77(1.12-2.40)
维生素E	36	0	7.05 ± 1.52	6.31 ± 1.35	4.90 ± 0.71	1.32 ± 0.18	3.12 ± 0.75	1.41 ± 0.69	1.63(0.79-2.08)
		18	6.20 ± 0.89**	6.13 ± 1.47	3.96 ± 0.76**	1.40 ± 0.32	2.13 ± 0.64**	1.24 ± 0.76	1.68(1.31-2.55)
丹参滴丸	36	0	7.10 ± 1.81	6.57 ± 1.56	4.73 ± 0.74	1.29 ± 0.20	2.95 ± 0.60	1.41 ± 0.57	1.67(1.12-2.93)
		18	6.38 ± 0.98	6.01 ± 0.68**	4.16 ± 0.92**	1.34 ± 0.26	2.38 ± 0.82**	1.32 ± 0.61	1.56(1.22-2.13)*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2 3组治疗前后颈、髂和股动脉IMT比较 (表3) 治疗前3组患者颈、髂和股动脉IMT比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 阿司匹林组颈动脉IMT明显增厚 ($P < 0.05$) ; 维生素E组髂动脉和股动脉IMT明显增厚 (均 $P < 0.05$) ; 丹参滴丸组其颈、髂和股动脉IMT均无明显增厚 ($P > 0.05$)。治疗后3组患者颈、髂和股动脉IMT比较, 差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。3组颈动脉 Δ IMT (%) 分别为[(治疗后IMT-治疗前IMT)/治疗前IMT $\times 100\%$]14.62、13.15、1.39, 与丹参滴丸组比较, 阿司匹林组及维生素E组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 3组髂动脉 Δ IMT分别为10.52、11.87、11.93, 组间比较, 差异无统计学意义; 3组股动脉 Δ IMT分别为22.96、14.24、2.54, 与丹参滴丸组比较, 阿司匹林组及维生素E组差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表3 3组治疗前后颈、髂和股动脉IMT比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间 (月)	IMT		
			颈动脉	髂动脉	股动脉
阿司匹林	36	0	0.73 ± 0.16	0.80 ± 0.13	0.65 ± 0.21
		18	0.80 ± 0.16*	0.88 ± 0.21	0.73 ± 0.18
维生素E	36	0	0.70 ± 0.12	0.82 ± 0.14	0.62 ± 0.13
		18	0.77 ± 0.18	0.91 ± 0.22*	0.70 ± 0.16*
丹参滴丸	36	0	0.75 ± 0.12	0.83 ± 0.13	0.65 ± 0.12
		18	0.76 ± 0.17	0.91 ± 0.22	0.65 ± 0.12

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

糖尿病患者存在着“代谢记忆”效应^[3], 即由于其糖、脂代谢紊乱促发一系列氧化应激反应, 损伤血管内皮, 从而导致了糖尿病血管并发症的发生和发展。UKPDS研究表明^[4], 早期强化控制血糖, 可改善“代谢记忆”效应, 纠正其血管毒性作用, 延缓糖尿病大血管和微血管并发症的发生和发展。因此, 对新诊断糖尿病患者, 早期强化控制血糖、干预其多重危险因素至关重要。

糖尿病并发症相关危险因素的干预除控制血糖和血压、调脂治疗外, 还包括生活方式的干预如控制体重、运动、戒烟等。由于2型糖尿病、胰岛素抵抗和心血管疾病有共同的病理生理基础, 表现为血小板功能失

调、微炎症状态、血栓形成倾向等, 常集簇发病, 故对此组疾病还推荐抗炎、抗血小板凝集治疗^[5]。阿司匹林由于其抗炎、抗血小板凝集特性, 已被推荐为糖尿病患者心血管疾病的一级预防用药^[6]。但目前尚无资料表明单用阿司匹林能否减少动脉内膜增生、逆转动脉粥样斑块形成。维生素E是一抗氧化剂, 尽管流行病学研究提示补充维生素E可降低心血管事件的发生, 但有研究证实, 即使补充高剂量的维生素E仍不能阻止动脉粥样硬化的进程^[7]。复方丹参滴丸是由丹参、三七及冰片组成的纯中药制剂。实验研究证实, 复方丹参滴丸具有抗氧化、抗炎、保护血管内皮功能、抑制动脉粥样斑块形成及内膜增生的作用^[8]。本研究也表明, 对新诊断2型糖尿病患者, 在控制血糖、血压及调脂治疗的基础上联合使用复方丹参滴丸, 可延缓动脉内膜增生的进程; 其疗效优于阿司匹林和维生素E。

血脂异常, 尤其是LDL-C水平升高, 是动脉粥样硬化和冠心病的致病因子及危险预测因子; 降低总胆固醇和LDL-C水平可使粥样病变消退或进展减慢。降低LDL-C至目标水平是糖尿病患者调脂治疗以防治心脑血管并发症的重要靶目标。复方丹参滴丸可通过抑制钙内流降低血清脂质过氧化物, 提高肝脏超氧化物歧化酶活性, 影响血脂的转化和清除, 从而具有降低甘油三酯、总胆固醇、LDL-C及增加HDL的作用^[8]。本研究也表明, 在对糖尿病患者进行综合治疗的基础上联合复方丹参滴丸, 可更有效地降低总胆固醇和LDL-C水平。2型糖尿病患者的血脂异常谱是以甘油三酯升高和HDL降低为主, 本研究未观察到联合复方丹参滴丸治疗后这两项指标的改变, 推测其原因可能是: (1) 这两项指标的实测值仍在治疗达标值范围内; (2) 随着病程的进展, 患者血脂异常的加重掩盖了复方丹参滴丸的疗效。(3) HDL又据其密度大小分为HDL2和HDL3两个亚型。在HDL2和HDL3的亚型互变过程中, HDL的分子数量不发生改变, 但是其携带和转运胆固醇的能力可发生改变。复方丹参滴丸可能通过改变HDL2和HDL3的比例来发挥其心血管保护作用, 这一推论仍需进一步研究证实。

胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 是临床上用于评估

胰岛素抵抗状态、预测心血管疾病风险的有效指标。本研究表明,联合复方丹参滴丸治疗不仅能更好地控制患者的血糖水平,也改善了患者的胰岛素抵抗状态。由于本研究中胰岛素抵抗指数的中位数值仍在正常范围内,复方丹参滴丸治疗降低胰岛素抵抗指数的临床意义仍有待进一步探讨。

总之,复方丹参滴丸是一个具有多种药理机制、多个作用靶点的中药制剂。在对新诊断2型糖尿病患者进行降糖、降压和调脂等综合治疗的基础上联合使用复方丹参滴丸,不仅有益于其血糖、血脂的进一步调控,而且可减慢动脉内膜增生的进程,从而防止了糖尿病血管并发症的发生和进展,有较高的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam study[J]. Eur Heart J, 2002, 23 (12): 934-940.
- [2] Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study[J]. Diabetes Care, 1997, 20 (7): 1087-1092.
- [3] Ilnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes[J]. Diabet Med, 2007, 24 (6): 582-586.
- [4] Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75)[J]. Diabetologia, 2006, 49 (8): 1761-1769.
- [5] Manrique C, Lastra G, Plamer J, et al. Aspirin and diabetes mellitus: revisiting an old player[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2008, 2 (1): 37-42.
- [6] 李小鹰. 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的作用[J]. 中华医学杂志, 2005, 85 (13): 889-891.
Li XY. Aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases [J]. Nat Med J China, 2005, 85 (13): 889-891.
- [7] Magliano D, McNeil J, Branley P, et al. The Melbourne atherosclerosis vitamin E trial (MAVET): a study of high dose vitamin E in smokers[J]. Eur Cardiovasc Prev Rehabil, 2006, 13 (3): 341-347.
- [8] 袁如玉, 李广平. 复方丹参滴丸在心血管疾病防治中的多靶点作用[J]. 中国新药杂志, 2009, 18 (5): 377-380.
Yuan RY, Li GP. Multi-target effects of compound Danshen Dripping Pill in prevention and treatment of cardiovascular disease[J]. Chin J New Drugs, 2009, 18 (5): 377-380.

(收稿: 2010-08-24 修回: 2010-09-13)

《中国骨伤》2011年征订启事

《中国骨伤》杂志是中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的专业性学术期刊 (ISSN 1003-0034, CN 11-2483, 邮发代号 82-393, 国外代号 M587)。《中国骨伤》杂志是中国期刊方阵双奖期刊, 是美国《医学索引》(IM/MEDLINE)等国内外数据库收录期刊。

《中国骨伤》杂志的办刊宗旨是坚持中西医并重原则, 突出中西医结合特色, 执行理论与实践、普及与提高相结合的方针。主要报道中医、西医和中西医结合在骨伤科领域的科研成果、理论探讨和临床诊疗经验, 反映我国骨伤科在医疗、科研工作中的进展, 以促进国内外骨伤科的学术交流。

《中国骨伤》杂志设有专家述评、临床研究、基础研究、骨伤论坛、经验交流、影像分析、诊治失误、手法介绍、临床病例报告、文献综述、继续教育园地、科研思路与方法、国内外骨伤科医学动态以及医学书刊评价等栏目。

《中国骨伤》杂志为月刊, 每月25日出版, 期刊内页采用80g亚光铜版纸, 国际通用16开大版本, 88页, 单价20.00元, 全年价240.00元。国内外公开发售, 全国各地邮局订阅, 邮发代号: 82-393。如错过征订机会, 杂志社亦可代办补订 (请直接汇款至杂志社), 国内订户我们将负责免费邮寄。凡订阅《中国骨伤》杂志并参加继续教育园地试题答题者可获继续教育 I 类学分。

地址: 北京市东城区东直门内南小街甲16号《中国骨伤》杂志社, 邮政编码: 100700; 电话: 010-84020925, 64014411-2693; 传真: 010-54036581; E-mail: zggszz@sina.com; 网址: <http://www.zggszz.com>。