

· 临床论著 ·

益肾活血化痰方对 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者的影响

陈小英 郑关毅 林侃 傅开龙 陈秀英

摘要 目的 观察益肾活血化痰方对 2 型糖尿病(T2DM)合并颈动脉粥样硬化(CAS)患者的影响。
方法 将 T2DM 合并 CAS 的患者随机分为治疗组 132 例,对照组 136 例。最终纳入病例数为治疗组 124 例,对照组 133 例。对照组予西药基础治疗;治疗组在对照组治疗基础上予中药益肾活血化痰方。两组均观察用药 12 周。进行中医证候疗效判断,观察颈动脉内中膜厚度(IMT)、颈动脉斑块数目、颈动脉血流速度[颈总动脉舒张期最小血流速度(Vmin)、收缩期最大血流速度(Vmax)和阻力指数(RD)]及血生化指标[空腹血糖(FBG)、糖基化血红蛋白(HbA1c)、TC、LDL-C、TG]。
结果 治疗后,对照组中医证候疗效总有效率为 54.14%(72/133),治疗组为 65.32%(81/124),治疗组高于对照组($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗后 TC、TG、LDL、FBG 及 HbA1c 水平降低,治疗组颈动脉 IMT、斑块数目、RD 及对照组斑块数目均减少,治疗组 Vmax、Vmin 增加($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后颈动脉 IMT、斑块数目及 RD 减少,Vmax 增加($P < 0.05$)。
结论 益肾活血化痰方对 T2DM 合并 CAS 患者的临床生化指标、中医证候及颈动脉内中膜厚度、斑块数目、血流速度、血流阻力等方面有一定疗效。

关键词 益肾活血化痰方; 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化

Effect of Yishen Huoxue Huatan Recipe on Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Atherosclerosis CHEN Xiao-ying, ZHENG Guan-yi, LIN Kan, FU Kai-long, and CHEN Xiu-ying Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou (350001)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of Yishen Huoxue Huatan Recipe (YHHR) on type 2 diabetes mellitus (T2DM) and carotid atherosclerosis (CAS). **Methods** The patients with T2DM and CAS were randomly assigned to the treatment group (132 cases) and the control group (136 cases). The final cases included 124 cases in the treatment group and 133 cases in the control group. Patients in the control group were treated with Western medicine, while the treatment group was treated with YHHR on the basis of the treatment in the control group. After the administration of the two groups for 12 weeks, Chinese Medicine (CM) syndrome curative effect was conducted. The intima-media thickness (IMT) of carotid artery, number of carotid plaque, blood flow velocity of carotid artery [including diastolic minimum velocity of arteria carotis communis (Vmin), systolic maximum velocity (Vmax), resistance index (RD)] and serum biochemical indexes [including fasting blood-glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL-C), triglycerides (TG)] were detected. **Results** After treatment, total effective rate of TCM syndrome was 54.14% (72/133) for the control group, 65.32% (81/124) for the treatment group, total effective rate in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with that before treatment, the level of TC, TG, LDL, FBG and HbA1c after treatment in the two groups decreased, and the IMT of carotid artery, number of carotid plaque, RD in the treatment group and the number of carotid plaque in control group decreased. While Vmax and Vmin in the treatment group increased ($P < 0.05$). Compared with that in the same period of the

作者单位: 福建医科大学附属协和医院中医科(福州 350001)

通讯作者: 郑关毅, Tel: 0591-86218050, E-mail: ycyz99@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171018.391

control group, the IMT of carotid artery, number of carotid plaque, RD in the treatment group decreased, and Vmax in the treatment group increased ($P < 0.05$). Conclusion YHHR may be effective on patients with T2DM and CAS in aspects of clinical biochemical indexes, CM syndrome, IMT of carotid artery, number of carotid plaque, blood flow velocity, blood flow resistance index and etc.

KEYWORDS Yishen Huoxue Huatan Recipe; type 2 diabetes mellitus; carotid atherosclerosis

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者除了常见心—脑—肾等重要脏器并发症外,其中微小血管病变、大中动脉硬化也是其常见并发症。有研究认为糖尿病性动脉硬化发生发展的主要原因之一与糖代谢异常和长期高糖状态有关^[1]。其中,颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 是最易累及的动脉硬化之一,作为全身大血管病变的窗口,由于它位置表浅,检测方便且经济,临床学者常通过研究它来了解全身大动脉病变情况。中医学中无 CAS 的病名,有学者根据其病理特点,认为动脉粥样硬化病机系以“痰浊”、“瘀血”为标,肾虚精血不足为本^[2]。针对上述中医学发病机制,本研究在西药基础治疗上加用益肾活血化痰方以观察其对 T2DM 合并 CAS 患者临床相关指标的影响。

资料与方法

1 诊断标准 T2DM 诊断标准:参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[3],CAS 诊断标准:(1)颈动脉内中膜厚度 (carotid intima media thickness, IMT) ≥ 1.0 mm;(2)CAS 斑块形成:IMT ≥ 1.5 mm,且向管腔内突出^[4],斑块形态多不规则,可以是局限性或弥漫性分布。检查中发现颈动脉内中膜增厚和(或)斑块符合上述标准则定为颈动脉粥样硬化。

中医证候辨证标准:参照《中医证候鉴别诊断学》^[5],肾虚血瘀痰阻证:主症:腰膝酸软、健忘、口干、乏力、多尿。次症:胸闷、眩晕、唇暗。舌脉:舌暗淡,或有淤点淤斑,苔少或苔白腻,脉沉弦或脉沉涩。其中具备两项主症,一项次症,即可确诊。

2 纳入标准 (1)符合 T2DM 及 CAS 的西医诊断标准;(2)符合中医肾虚血瘀痰阻证标准;(3)年龄 40~75 岁;(4)空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 在 7~18 mmol/L;(5)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)颈动脉狭窄 $>70\%$ 的严重患者;(2)患有严重肝、肾、血液、心脑血管等疾病的患者;(3)有精神病家族史及患有精神病患者;(4)合并急性感染及急性并发症者。

4 一般资料 纳入符合上述标准的 268 例 2013 年 9 月—2016 年 9 月在福建医科大学附属协和

医院中医科及内分泌科住院的 T2DM 合并 CAS 患者,其中男性 128 例,平均年龄 (59.35 \pm 6.12) 岁;女性 140 例,平均年龄 (56.42 \pm 7.82) 岁。将上述病例按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 132 例,对照组 136 例。两组患者性别、年龄、糖尿病病程、治疗前 FBG 水平、CAS 病程及合并疾病比较 (表 1),差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究方案经福建医科大学附属协和医院伦理委员会审核同意 (No. 2013KY022)。

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组(132例)	对照组(136例)
性别(男/女)	63/69	65/71
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.5 \pm 12.8	63.8 \pm 13.6
糖尿病病程(年, $\bar{x} \pm s$)	10.6 \pm 5.5	11.3 \pm 4.8
治疗前 FBG 水平 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.6 \pm 4.5	11.6 \pm 3.8
CAS 病程(年, $\bar{x} \pm s$)	3.5 \pm 1.3	4.2 \pm 1.8
合并疾病(例)		
高血压病	30	35
稳定型冠心病	12	11
慢性胃炎	9	12
腔隙性脑梗塞	23	26
脂肪肝	14	16
其他	7	5

5 治疗方法 所有患者接受健康教育、适当的运动锻炼和合理的饮食控制。对照组常规口服降糖药物,严格控制血糖,根据病情使用调脂药与抗血小板药,不使用其他具有降糖作用的中成药,合并高血压可常规选择合适的降压药,不能使用利尿剂,其他合并症相应予对症治疗。治疗组在对照组治疗上加益肾活血化痰方 (组成:熟地 20 g 枸杞 15 g 山茱萸 12 g 菟丝子 12 g 山药 12 g 赤芍 15 g 牛膝 15 g 丹皮 9 g 陈皮 6 g 半夏 9 g),水煎服,日 1 剂,煎至 400 mL,分 2 次温服。两组均观察用药 12 周。治疗期间每月电话或门诊随访 1~2 次。

6 中医证候疗效判定 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6],根据证候轻、中、重积分,腰膝酸软、健忘、乏力等主症分别计 2 分、4 分、6 分,胸闷、眩晕、唇暗等次症分别计 1 分、2 分、3 分,无症状各计 0 分。治疗后症状平均积分值与治疗前比较:显效: $\geq 2/3$;有效:在 1/3~2/3 间;无效:症状积分值

比 $\leq 1/3$ 。总有效率(%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

7 IMT、颈动脉斑块数目及颈动脉血流参数检测使用彩色超声仪(德国西门子 2000)和变频 7.0 ~ 10.0 MHz 探头检测。探头频率 7.5 mHz, 专人操作观察 IMT、颈动脉斑块总数(斑块数目是记录双侧颈总动脉分叉下 4 cm、颈内动脉 2 cm 及颈外动脉 2 cm 范围内的斑块总数);分别测定颈总动脉舒张期最小血流速度(diastolic minimum velocity, Vmin)、收缩期最大血流速度(systolic maximum velocity, Vmax)和阻力指数(resistance index, RD)。

8 血生化检测 所有患者抽取清晨静脉血前必须空腹 12 h, 由专人统一送检, 采用全自动生化分析仪测定 FBG、糖化血红蛋白 A1c (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)、甘油三酯(triglycerides, TG)。

9 统计学方法 使用统计学软件 SPSS 19.0, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料用率(%)表示, 采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用独立样本非参数检验进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况及不良反应 治疗组 2 例因出国退出, 3 例自购降糖茶后, 拒绝服用中药而退出, 2 例无法继续坚持服中药而终止试验, 1 例出现腹胀、恶心而退出, 共计 8 例。对照组 2 例出现肝功能异常退出, 1 例长期出差未能随访而退出, 共计 3 例。

2 两组中医证候疗效比较(表 2) 与对照组比较, 治疗组治疗后总有效率升高($P < 0.05$)。

3 两组治疗前后颈动脉 IMT、颈动脉斑块数目及颈动脉血流参数比较(表 3) 与本组治疗前比较, 治

表 2 两组中医证候疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
对照	133	22	50	61	54.14
治疗	124	29	52	43	65.32*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

疗组治疗后颈动脉 IMT、斑块数目、RD 及对照组斑块数目均减少, 且治疗组 Vmax、Vmin 增加($P < 0.05$)。与对照组同期比较, 治疗组治疗后颈动脉 IMT、斑块数目及 RD 减少, Vmax 增加($P < 0.05$)。

4 两组治疗前后血生化指标比较(表 4) 与本组治疗前比较, 两组治疗后 TC、TG、LDL-C、FBG 及 HbA1c 水平降低($P < 0.05$)。治疗后, 两组各指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

动脉粥样硬化是冠心病、脑梗死、外周血管病的主要原因, 脂质代谢障碍是其病变基础。其特点是受累动脉病变从内膜开始, 先是复合糖类和脂质的积聚、出血和血栓形成, 进而纤维组织增生, 钙质沉积等变化, 逐渐导致动脉内膜增厚, 甚至斑块形成, 以大中动脉易累及^[7]。T2DM 因其高糖加速了蛋白质糖化, 随之终末产物的形成, 堆积血管, 引起血管平滑肌增生, 血管壁增厚; 另一方面, 脂质代谢紊乱能使脂质沉积于血管内膜, 引起内膜增厚, 甚至斑块形成, 引起内膜狭窄、闭塞^[8]。因此, T2DM 患者动脉粥样硬化发生率较健康人高, 硬化程度较重。

CAS 是心脑血管疾病的高危因素, 西医常规予他汀类药物降脂, 稳定斑块以达到抗动脉硬化的目的, 由于长期服用他汀类药物常可出现肌酶、肝功能异常等不良反应。近年诸多报道他汀类药物有升高血糖风险。譬如, 蒋泽等^[9]研究发现长时间服用高剂量他汀类药

表 3 两组颈动脉 IMT、颈动脉斑块数目及颈动脉血流参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IMT(mm)	斑块数目(个)	Vmax(cm/s)	Vmin(cm/s)	RD
对照	133	治疗前	1.34 \pm 0.32	215 \pm 36.42	58.45 \pm 12.14	15.32 \pm 1.45	0.81 \pm 0.06
		治疗后	0.64 \pm 0.24	106 \pm 24.45*	62.56 \pm 13.18	16.27 \pm 1.26	0.78 \pm 0.05
治疗	124	治疗前	1.35 \pm 0.34	223 \pm 43.24	59.22 \pm 10.57	14.87 \pm 1.67	0.82 \pm 0.08
		治疗后	0.53 \pm 0.22* Δ	81 \pm 32.53* Δ	68.47 \pm 14.35* Δ	17.28 \pm 2.15*	0.67 \pm 0.07* Δ

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

表 4 两组治疗前后血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照	133	治疗前	6.35 \pm 0.12	2.13 \pm 1.45	4.82 \pm 0.57	8.12 \pm 2.34	7.56 \pm 1.24
		治疗后	3.76 \pm 0.34*	1.23 \pm 0.34*	2.76 \pm 0.85*	5.79 \pm 1.24*	5.12 \pm 1.34*
治疗	124	治疗前	6.41 \pm 0.23	2.26 \pm 1.38	4.78 \pm 0.69	8.65 \pm 2.56	6.89 \pm 1.54
		治疗后	3.86 \pm 0.42*	1.28 \pm 0.48*	2.87 \pm 0.78*	5.35 \pm 1.46*	5.32 \pm 1.12*

物治疗会影响患者机体胰岛素的分泌,导致患者血糖升高,增加新发糖尿病风险。丁宗君^[10]对 1 800 例受试者进行分组,治疗组予他汀类药物,随访 1 年后发现,长期使用他汀类药物可增加新发糖尿病的风险。母光妍等^[11]发现非糖尿病患者使用高剂量他汀类较低剂量他汀类新发糖尿病风险增加。2012 年,美国食品和药物管理局(Food and Drugs Administration, FDA)发表声明,要求在他汀类降脂药物的标签中增加风险警示,提示患者服用他汀类药物可能有升高血糖水平、导致记忆力下降等风险^[12]。中药因其相对毒性小且多靶点作用,治疗过程中可辨证施治,在西药治疗基础上通过辨证加用中药治疗有一定的帮助。

T2DM 属于中医学中“消渴”范畴,主要病机为阴津亏损、燥热偏盛、阴虚燥热,伤津耗液,炼液成痰,痰阻脉道,则血行不畅而成瘀。高脂血症、高凝状态的实质是痰液的积聚,而高脂血症是动脉粥样硬化的独立危险因素;现代研究中还发现,异常血液流变学,血小板活化和血管内皮损伤实质是血瘀阻滞^[13]。动脉粥样硬化与中医学中的痰瘀病理产物有关,动脉硬化为果,痰瘀为标,系本虚标实表现^[14]。李洁等^[15]认为: CAS 的重要病机是肾虚血瘀痰凝。T2DM 合并 CAS 病程往往较长,久之肾精耗伤,其本为肾虚,阴虚亦常见,多见口干、喜饮、多尿;另一方面,痰浊、血瘀等病理产物滞留体内,阻滞脉道,则见胸闷、胸痛、头晕等症状。根据四诊合参辨证,用益肾活血化痰方加减治疗 T2DM 并 CAS 患者,发现其对中医症候有改善作用,本研究也证实了这点。在改善中医症候方面,对照组中医证候疗效总有效率为 54.14% (72/133),治疗组为 65.32% (81/124),治疗组明显优于对照组。益肾活血化痰方主要使用左归丸加活血化痰中药,主要包括山药、熟地、枸杞、山茱萸、菟丝子、赤芍、牛膝、丹皮、陈皮、半夏等。方中熟地、枸杞、山茱萸、菟丝子、山药滋补肾阴,赤芍、牛膝、丹皮凉血活血化痰,陈皮、半夏燥湿化痰,防凉血不利气机畅通之弊。全方共奏益肾活血化痰之效,正切病机。研究中笔者还发现,与对照组同期比较,治疗组对 T2DM 合并 CAS 的颈动脉 IMT、斑块数目等具有较好疗效;治疗组较对照组对颈动脉血流速度有更好的作用。陈文强等^[16]在研究中也发现,补肾活血化痰法对颈动脉粥样硬化患者的血流情况、血管顺应性和血脂等生化指标均有较好的改善,这可能与所用的中药具有抗氧化作用有关。如有研究发现枸杞具有抗氧化、抗衰老作用^[17]。熟地对血管平滑肌细胞增殖、动脉硬化有抑制作用,明显降低血脂作用^[18]。

综上,本研究表明益肾活血化痰方对 T2DM 合并 CAS 患者的中医证候、血生化指标及颈动脉 IMT 及颈部斑块、血流等方面都有一定的改善作用。但本研究病例数较少,在今后临床应大样本、深入研究。

参 考 文 献

- [1] 乔洁. 健康教育对糖尿病心血管病变的干预[J]. 基层医学论坛, 2011, 15 (1): 51 - 52.
- [2] 王敏毓, 张琪. 中药治疗颈动脉粥样硬化临床研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2007, 23(5): 334 - 335.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30 (10): 899 - 907.
- [4] 华扬主编. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 142 - 207.
- [5] 姚乃礼主编. 中医证候鉴别诊断学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 235 - 238.
- [6] 郑筱萸主编. 中医新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 46 - 49.
- [7] 叶任高, 陆再英主编. 内科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 271.
- [8] 陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1359.
- [9] 蒋泽, 史爱梅, 戚文群, 等. 不同剂量他汀类药物治疗与新发糖尿病风险的相关性研究[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(18): 10 - 11.
- [10] 丁宗君. 他汀治疗, 谨防血糖影响[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(11): 46 - 47.
- [11] 母光妍, 周颖, 向倩, 等. 他汀类引起新发糖尿病风险的回顾性研究[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(21): 2569 - 2573.
- [12] FDA 警示他汀类药物可能升高血糖水平[J]. 中国处方药, 2012, 10(1): 25.
- [13] 张睿, 梁东辉, 君炳生, 等. 冠心病痰瘀辨证分型与血清脂蛋白动态平衡关系的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15 (1): 9 - 12.
- [14] 韩学杰, 沈绍功. 高脂血症(痰瘀互结证)是冠心病心绞痛的始动和诱发因素[J]. 中华综合临床医学杂志, 2003, 5(8): 46 - 47.
- [15] 李洁, 安佰海, 韩磊. 补肾活血化痰法治疗颈动脉粥样硬化[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 30(3): 105 - 106.
- [16] 陈文强, 黄小波, 王宁群, 等. 补肾活血化痰法干预颈动脉硬化斑块的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3211 - 3214.
- [17] 李晶, 欧芹, 孙洁. 枸杞多糖对衰老大鼠蛋白质氧化损伤影响的实验研究[J]. 中华老年医学杂志, 2007, 27 (24): 2384 - 2385.
- [18] 黄小波, 李宗信, 陈文强, 等. 脑动脉硬化中医证型与脂代谢的相关性分析[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23 (3): 222 - 224.

(收稿: 2017 - 02 - 15 修回: 2017 - 10 - 10)

责任编辑: 汤 静