

桃红四物汤联合曲美他嗪治疗 2 型糖尿病心肌病变 阴虚血瘀证 30 例临床研究

于一江¹ 周冬梅² 李 伟²

(1.徐州医学院,江苏徐州 221002; 2.徐州医学院附属医院,江苏徐州 221002)

摘要 目的:观察桃红四物汤联合曲美他嗪对 2 型糖尿病阴虚血瘀证患者心肌病变及脂联素、TNF- α 及 TGF- β 1 的影响。方法:选择 60 例患者,随机分为 2 组,2 组患者均进行生活方式干预及常规降糖药物治疗。对照组 30 例,单纯予曲美他嗪口服;治疗组 30 例,在对照组治疗基础上加用桃红四物汤口服。2 组均以 4 周为 1 个疗程,治疗 5 个疗程后观察并比较临床疗效、FBG、HbA1c、炎性细胞因子脂联素、TNF- α 及 TGF- β 1 水平的变化。结果:治疗组总有效率 83.3%,明显高于对照组的 50.0%;治疗组较对照组更能显著降低 FBG、HbA1c;治疗组较对照组能显著升高血清脂联素水平及降低血清 TNF- α 以及 TGF- β 1 水平。结论:桃红四物汤联合曲美他嗪可以显著改善 2 型糖尿病阴虚血瘀证的临床表现和心电图变化,其作用机制除了与血糖控制有关外,还可能与调节炎性细胞因子脂联素、TNF- α 及 TGF- β 1 水平的表达有关。

关键词 桃红四物汤 2 型糖尿病 心肌病变 炎性细胞因子 阴虚血瘀 曲美他嗪

中图分类号 R587.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2015)09-0032-03

糖尿病心肌病变(DCM)是在 1972 年由 Rubler 等首次提出,是由于糖尿病而引起的心肌组织代谢和结构紊乱,而非由于冠状动脉的供血障碍所导致,与血管及瓣膜的病理改变无关,是一种独立的糖尿病并发症^[1],且与糖尿病患者心血管疾病的高发生率和高死亡率密切相关。目前认为 DCM 的发病可能包括以下几个方面:如心肌细胞的代谢障

碍、心肌细胞凋亡以及功能的变化、小血管病变、自主神经功能异常、胰岛素抵抗及细胞因子异常等。由于该病机理尚未完全阐明,临床缺少有效的治疗药物,给治疗带来诸多困难。本研究采用经典名方桃红四物汤联合曲美他嗪治疗 2 型糖尿病患者 30 例,重点观察对心肌病变的影响并探讨其可能的作用机制,旨在为糖尿病心肌病变的临床治疗探索一

笔者在多年临床实践中发现,心衰病人因活动受限、乏力、年高等客观因素影响,伴有大便困难者占有很大的比率。依据上述理论,对心衰病兼有便秘症状的患者以通腑泄浊法通利下焦为治则进行临床研究,取得了良好的效果。通腑泄浊方以厚朴三物汤为主方,厚朴、枳实、大黄三味药组成,加入槟榔助厚朴行气导滞、瓜蒌助枳实通下泄浊,加之麦芽消食除满、郁李仁润肠利水。诸药相合,使气滞通畅,实积消除,大便通而小便自利,二便通则腑气通,腑气通则三焦畅,从而令肿消气平,有效改善心衰症状。气虚便秘者大肠传导无力,加黄芪、党参以助益气通便之功;阳虚便秘者凝阴固结,大便不通,加附子、肉苁蓉以助温阳填精通便之功;阴虚者津血亏虚,大肠失荣,加玄参、生地、麦冬以助养阴生津之功。在临床应用时随证加减,严格掌握通利达标标准,则邪实可去,正气兼顾,进而验证了心

衰病心气(阳)虚衰、三焦壅塞、水气运行不畅而发病的相关理论的正确性及科学性。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南. 中华心血管杂志, 2007,35:1076
- [2] 方秀才. 中国慢性便秘的诊治指南(2007,扬州). 中华消化杂志, 2007,27(9):620
- [3] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014. 中华心血管杂志, 2014,42(2):98
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京:中国医药科技出版社, 2002

第一作者:付达(1982—),男,医学硕士,主治医师,从事中西医结合治疗心血管疾病临床研究。
fuda21@126.com

收稿日期:2015-04-14

编辑:王沁凯 岐 轩

条新途径,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择淮安市中医院 2013 年 7 月至 2014 年 7 月收治的 2 型糖尿病患者,共 60 例,随机分为 2 组。治疗组 30 例:男 18 例,女 12 例;年龄 39~73 岁,平均年龄(56.4±6.1)岁;糖尿病病程 4~26 年,平均病程(11.3±3.7)年;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准:I 级 6 例,II 级 15 例,III 级 9 例,IV 级 0 例。对照组 30 例:男 17 例,女 13 例;年龄 35~75 岁,平均年龄(57.2±4.8)岁;糖尿病病程 3~24 年,平均病程(10.7±3.6)年;NYHA 分级:I 级 5 例,II 级 14 例,III 级 11 例,IV 级 0 例。2 组患者一般资料比较,无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 2 型糖尿病诊断标准参照文献[2]制定。中医阴虚血瘀证参照文献[3]中相关诊断标准制定。主症:心悸;口渴欲饮;胸闷刺痛。次症:心烦失眠;唇甲青紫;倦怠乏力;大便干结。舌脉:舌质紫暗,或有瘀点、瘀斑,苔薄黄;脉细涩或细数。主症 1 项+次症 2 项,结合舌脉即可确诊。

1.3 排除标准 (1)年龄<30 岁或>75 岁患者,妊娠或哺乳期妇女,对本药过敏者;(2)进行心血管相关检查(例如冠状动脉造影、冠脉 CTA 等)明确糖尿病合并冠心病者;(3)甲状腺疾病、严重肝肾功能异常者,严重心脏瓣膜病、高血压性心脏病、各种特发性心肌病及脑血管疾病者;(4)近 1 个月内糖尿病酮症酸中毒及呼吸、泌尿及皮肤等系统感染者;(5)近 1 个月内血糖控制不满意者($\text{FBG} \geq 7.8 \text{ mmol/L}$ 或 $\text{PBG} \geq 11.1 \text{ mmol/L}$);血压控制不良者(收缩压 $\geq 160 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 95 \text{ mmHg}$)。

2 治疗方法

2 组患者均进行生活方式干预,包括饮食控制、有规律的运动及西医常规降糖药物治疗。

2.1 对照组 给予单用盐酸曲美他嗪片[万爽力,施维雅(天津)制药有限公司生产,国药准字 H20055465,规格:20mg]口服。20mg/次,3 次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用桃红四物汤口服。方药组成:桃仁 10g,红花 10g,当归 10g,赤芍 10g,生地 10g,川芎 10g。每日 1 剂,水煎取 400mL,分早晚 2 次温服。

2 组均以 4 周为 1 个疗程。治疗 5 个疗程后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 疗效指标 (1)血液指标检测:于治疗前后取

患者清晨空腹静脉血检测。①空腹血糖(FBG),应用葡萄糖激酶法检测;②糖化血红蛋白(HbA1c),采用免疫比浊法;③细胞炎性因子:肿瘤坏死因子(TNF- α)、脂联素、转化生长因子- β (TGF- β 1),采用 ELISA 法。(2)临床症状改善情况:参照《中药新药临床研究指导原则》[3]中相关中医证候,于治疗前后进行观察比较。(3)心电图变化:于治疗前后分别观察心电图 ST 段及 T 波改变情况。

3.2 疗效评定标准 临床疗效参照《中药新药临床研究指导原则》制定。显效:胸闷、心悸、口渴、倦怠乏力等症状消失或基本消失,心电图恢复至“大致正常心电图”;有效:胸闷、心悸、口渴、倦怠乏力等症状明显减轻,降低的 ST 段治疗后回升 0.05mv 以上,但未达到正常水平,在主要导联倒置 T 波改变变浅(达 25%以上者),或 T 波由平坦变直立,房室或室内传导阻滞改善者;无效:胸闷、心悸、口渴、倦怠乏力等症状及心电图与治疗前相同。

3.3 统计学方法 本研究所有数据均采用 SPSS17.0 软件包进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组临床疗效比较 治疗组 30 例中,显效 14 例,有效 11 例,无效 5 例,总有效率 83.3%;对照组 30 例中,显效 6 例,有效 9 例,无效 15 例,总有效率 50.0%。2 组总有效率比较具有显著性差异($P<0.01$),治疗组临床疗效明显优于对照组。

3.4.2 2 组 FBG 及 HbA1c 结果比较 见表 1。

表 1 治疗组与对照组治疗前后 FBG 及 HbA1c 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
治疗组	30	治疗前	9.6±1.7	7.9±1.5
		治疗后	6.8±1.0 [▲]	7.0±1.3 [▲]
对照组	30	治疗前	9.4±1.7	7.8±1.3
		治疗后	7.5±1.1 [*]	7.4±1.3 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,▲ $P<0.05$ 。

3.4.3 2 组细胞炎性因子比较 见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后细胞炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	脂联素(mg/L)	TNF- α (ng/mL)	TGF- β 1(mg/L)
治疗组	30	治疗前	5.4±0.8	438.1±38.0	532.6±46.0
		治疗后	10.3±1.4 [▲]	313.1±14.7 [▲]	328.1±19.6 [▲]
对照组	30	治疗前	5.2±1.0	426.4±35.7	528.6±37.7
		治疗后	5.4±1.2	423.3±28.5	518.1±39.8

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,▲ $P<0.05$ 。

4 讨论

糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病最常见的心血管并发症之一,该病独立于冠状动脉病变、微血管病变和自主神经病变之外,由于心肌结构改变和功能失调,导致心肌组织细胞在病理上发生一系列的改变,如心肌细胞肥大、坏死,细胞外基质堆积、间质纤维化等。早期主要表现为心肌的舒张功能不全,包括心肌顺应性降低和舒张期充盈障碍,晚期则以收缩功能不全为主,从而使得充血性心力衰竭的发生几率增加。有研究证实,曲美他嗪可以显著改善对冠心病慢性心力衰竭患者的心功能^[4]。中医学认为,气阴两虚、痰瘀互结、心脉痹阻是导致 DCM 的基本病机所在,在治疗方面应坚持益气养阴、化痰祛瘀、活血通络的方法。本研究采用经典名方桃红四物汤联合曲美他嗪治疗 2 型糖尿病阴虚血瘀证患者,结果显示:治疗组治疗 20 周后随访有效率显著高于常规单用曲美他嗪对照组,证实桃红四物汤联合曲美他嗪可以更加显著改善患者胸闷、心悸、口渴、倦怠乏力等临床症状及心电图缺血等异常表现。

目前,导致糖尿病心肌病变的机制尚不十分明确,可能包含代谢紊乱、心肌纤维化、心脏自主神经病变等多种因素。脂联素、TNF- α 以及 TGF- β 1 均属于炎症细胞因子,在机体的各种炎症反应中起到十分重要的作用。脂联素是一种蛋白质或内源性生物活性多肽,主要由脂肪细胞分泌,也可由心肌细胞分泌,在心血管组织中亦有重要的生物学意义,具有抗感染、抗动脉粥样硬化以及调节胰岛素分泌等作用。研究发现,脂联素可能通过拮抗炎症反应减轻胰岛素抵抗,从而使得糖尿病动脉粥样硬化的发生减缓^[5]。TNF- α 主要由巨噬细胞产生,心脏既是 TNF- α 产生的主要场所,同时又是 TNF- α 作用的靶器官,DCM 患者体内的 TNF- α 水平明显增高,能够减少心肌细胞利用葡萄糖,心肌细胞 ATP 缺乏,心肌细胞的舒缩功能受到影响;此外,TNF- α 还能够使诱生型氧化亚氮合酶(iNOS)过度表达,从而产生大量的 NO,心肌的正常收缩功能受到影响。血糖增高时可使得 TGF- β 1 的表达增多,可导致心肌纤维化的发生。本研究中,治疗组治疗后能显著升高血清脂联素水平及降低血清 TNF- α 以及 TGF- β 1 水平,说明桃红四物汤可能通过降低血糖、拮抗炎症反应而对糖尿病心肌病产生保护作用。

桃红四物汤源自清朝吴谦的《医宗金鉴》,由桃

仁、红花、当归、赤芍、生地黄、川芎等中药组成,具有活血化瘀、养血补血的功效,为中医活血化瘀的经典方剂之一。现代药理研究表明,方中桃仁能够抑制炎症渗出,降低毛细血管的通透性以及炎症介质的释放,具有解热、镇静、镇痛、抗炎抗病原体的功效;红花能够抑制炎症介质血小板活化因子(platelet activating factor,PAF)活性的作用,使机体的炎症反应得到缓解;川芎可以抑制内皮-1 的表达与释放、抑制血小板聚集、增加溶酶体膜的稳定性、改善血流状态、增加脏器血流量并且有着较强的抗氧化损伤作用;当归具有抗炎、镇静、镇痛及抗菌的功效;赤芍能够使脂联素的活性受到抑制,并有效的改善微循环、清除氧自由基、抑制血栓的形成以及抗炎等;生地能够抗炎、抑制细胞因子释放、抑制炎症介质释放和抗氧化等。诸药合用,能够起到明显的抗炎、补气养血、活血化瘀、抗氧化损伤等作用。

综上所述,桃红四物汤联合曲美他嗪治疗可以显著改善糖尿病阴虚血瘀证的临床表现和心电图变化,其机制除了与血糖控制有关外,还可能与调节炎症细胞因子脂联素、TNF- α 及 TGF- β 1 的表达有关,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] Rubler S,Dlugash J,Yuceoglu YZ,et al.New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis.Am J Cardiol,1972,30:595
- [2] Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R,et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management.World J Diabetes,2013,4(5):177
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002:215
- [4] 邵波,王炳银,陈润祥,等.曲美他嗪对冠心病慢性心力衰竭患者心功能及心率震荡的影响.中国康复理论与实践,2014,20(4):382
- [5] Li J,Su S,Zong X.Analysis of the association between adiponectin, adiponectin receptor 1 and diabetic cardiomyopathy.Med,2014,7(4):1023

第一作者:于一江(1980—),男,医学硕士,淮安市中医院主治医师,主要从事糖尿病慢性并发症的治疗研究。

通讯作者:李伟,教授,硕士研究生导师。
hazxyjh@163.com

收稿日期:2015-03-02

编辑:傅如海 岐 轩