

益气养阴活血法对早期糖尿病心肌病 hs-CRP、BNP、D-D 的影响

张艳 齐峰 张英泽 张桂玲

【摘要】 目的 观察益气养阴活血法对早期糖尿病心肌病超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、D-二聚体(D-dimer, D-D)的影响。**方法** 将 80 例早期糖尿病心肌病患者随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。两组均采用基础治疗,对照组给予基本降糖治疗的同时口服阿托伐他汀钙片;治疗组在对照组的基础上采取益气养阴活血的治疗方法,加用益气养阴活血方。两组均治疗 12 周。观察治疗前后两组患者的空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、hs-CRP、BNP、D-D、餐后 2 小时血糖(2 hours blood glucose, 2h PG)、左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)、E 峰/A 峰比值(E/A)及中医证候疗效变化情况。**结果** 与对照组相比,治疗组患者的 FBG、HbA1c、2hPG、hs-CRP、BNP、D-D 均明显降低,对 LVEF、E/A 改善作用明显,且对中医证候疗效明显改善。两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 益气养阴活血法具有降低 hs-CRP、BNP、D-D 的作用,临床中运用益气养阴活血法干预治疗早期糖尿病心肌病有一定疗效。

【关键词】 糖尿病心肌病; 益气养阴活血法; 超敏 C 反应蛋白; 脑钠肽; D-二聚体

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.10.024

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种由糖尿病导致心肌原发性代谢紊乱和微血管病变所引起的心脏疾病^[1],是常见的糖尿病慢性并发症之一^[2]。DCM 早期表现为心肌顺应性降低和舒张期充盈受阻为主的舒张功能不全,晚期以收缩功能不全为主,易发生充血性心力衰竭^[3]。糖尿病在中医学中属“消渴”范畴,大部分学者认为其基本病机是气阴亏虚、瘀血阻滞。血瘀可贯穿于消渴病整个病程的始终,同时也是导致糖尿病并发症的主要原因^[4]。笔者运用益气养阴活血法治疗早期 DCM,观察超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)的变化情况,现总结报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在本院内分泌科就诊早期 DCM 患者 80 例,随机分为两组,每组 40 例。治疗组:男 22 例,女 18 例;年龄(49.07±9.15)岁;糖尿病

病程(7.45±3.49)年;体重指数(body mass index, BMI)(25.91±3.12) kg/m²;对照组:男 24 例,女 16 例;年龄(48.63±9.88)岁;糖尿病病程(8.16±3.97)年;BMI(25.26±3.41) kg/m²。两组患者性别、年龄、BMI、病程等基线资料比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准

符合 1999 年 WHO 关于 2 型糖尿病诊断标准。排除高血压、冠心病等引起心肌病变性疾病,2 周内未发生过感染、未服用 β-受体阻滞剂、阿托品、洋地黄类药物;无严重肝肾脑疾病及糖尿病急性并发症;依据早期 DCM 临床特征为心室舒张功能受损,超声心动图可以在症状出现前发现异常,左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)及舒张早期峰值速度 E 峰/舒张晚期峰值速度 A 峰(E/A)有助于舒张功能不全的诊断^[5]这一理论。选取 LVEF≥50%, E/A<1 患者入组。

中医诊断标准:按照《中药新药临床研究指导原则》中治疗消渴病的有关标准^[6],参考中国中医药出版社出版的第 2 版中医内科学中消渴及胸痹的诊断标准,中医诊断证属气阴两虚兼血瘀证者,表现为偶有少气懒言、神疲乏力,活动后明显,或五心烦热,或自汗盗汗,面色无华或晦暗,唇甲淡暗或青紫,舌质淡暗或有瘀斑,脉细或涩。

1.3 治疗方法

两组均采用基础治疗,嘱患者糖尿病饮食,并进行适度运动。所有患者均每天早晚餐前皮下注射门冬胰岛素 30 注射液(批号:J20100037,丹麦诺和诺德公司)控制血糖,根据

作者单位:071000 保定市第一中医院内分泌科(张艳、齐峰、张英泽、张桂玲)

作者简介:张艳(1980-),女,硕士,主治医师。研究方向:中医药防治糖尿病。E-mail:bingshen2016@126.com

通讯作者:张桂玲(1975-),女,硕士,副主任医师。研究方向:糖尿病临床研究。E-mail:zgl1975@126.com

血糖高低调整胰岛素剂量。血糖控制目标:空腹血糖在 4.0~7.0 mmol/L 之间,餐后 2 小时血糖在 6.0~11.1 mmol/L 之间。

对照组给予基本降糖治疗的同时口服阿托伐他汀钙片(批号:H20051408,辉瑞制药有限公司)20 mg 1 次/晚降脂治疗;治疗组在对照组治疗的基础上,采取益气养阴活血的治疗方法,加用益气养阴活血方(河北省保定市第一中医院中药房提供水煎剂),方药组成:黄芪 30 g、葛根 20 g、丹参 20 g、牡丹皮 12 g、五味子 9 g,每天早、晚餐后 1 小时口服。两组均治疗 12 周。

1.4 观察指标

(1)生化指标:空腹 12 小时后次晨采静脉血测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、hs-CRP、BNP、D-D、餐后 2 小时血糖(2 hours blood glucose, 2h PG);(2)超声心动图指标:LVEF、E/A;(3)中医证候疗效评价。

1.5 评价标准

中医证候疗效评价标准参照《中药新药临床研究指导原则》制定。痊愈:主要临床症状、体征消失或基本消失;显效:主要症状、体征显著减轻,但未恢复到发作前水平;有效:主要临床症状、体征有减轻,但程度不显著;无效:主要症状、体征无改善,甚至加重。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,采用卡方检验。以 *P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后生化指标比较

两组患者在治疗后,FBG、2h PG、HbA1c、hs-CRP、BNP、D-D 数值均有所降低,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗组与对照组相比,FBG、2h PG、HbA1c、hs-CRP、BNP、D-D 降低作用明显,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1、表 2。

2.2 两组患者治疗后超声心动图指标比较

治疗后两组患者超声心动图指标 LVEF、E/A 均有改善作用,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗组与对照组相比,LVEF、E/A 改善作用明显,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 两组患者治疗后血糖比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)	HbA1c (%)
对照组	40			
治疗前		8.97±1.59	13.4±2.2	7.70±1.36
治疗后		6.52±0.89 ^a	9.43±1.17 ^a	6.23±0.72 ^a
治疗组	40			
治疗前		9.01±1.62	12.8±2.7	7.68±1.35
治疗后		6.06±1.03 ^{ab}	8.85±1.04 ^{ab}	5.86±0.79 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组比较,^b*P*<0.05。

表 2 治疗前后两组 hs-CRP、BNP、D-D 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	hs-CRP (mg/L)	BNP (pg/mL)	D-D (mg/L)
对照组	40			
治疗前		1.62±0.56	55.74±11.29	0.66±0.21
治疗后		1.41±0.36 ^a	50.92±10.08 ^a	0.56±0.18 ^a
治疗组	40			
治疗前		1.60±0.52	54.38±10.16	0.65±0.22
治疗后		1.27±0.25 ^{ab}	45.61±9.75 ^{ab}	0.47±0.15

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组比较,^b*P*<0.05。

表 3 治疗前后两组超声心动图指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVEF(%)	E/A
对照组	40		
治疗前		58.5±4.1	0.79±0.16
治疗后		60.3±3.7 ^a	0.86±0.13 ^a
治疗组	40		
治疗前		59.1±3.9	0.78±0.18
治疗后		62.7±5.1 ^{ab}	0.93±0.14 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组比较,^b*P*<0.05。

2.3 两组患者治疗后中医证候疗效比较

治疗组改善中医证候疗效优于对照组,两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 治疗前后两组中医证候疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	40	6	9	12	13	67.5%
治疗组	40	14	17	5	4	90% ^a

注:与对照组比较,^a*P*<0.05。

3 讨论

hs-CRP 为常见的急性时相反应蛋白,容易伴随机体炎症的加重而具备较高浓度^[7]。该因子是一种敏感的炎症和组织损伤标志物,其水平可以反映炎症反应的强度^[8]。CRP 的生物学特性是对影响炎症进行识别、对防御物质进行激活,并且刺激补体的经典途径,加快炎症介质整体释放速度,确保靶细胞在短时间内溶解,从而促使细胞凋亡^[9]。有研究发现^[10],早期冠心病患者处于慢性炎症反应状态,hs-CRP 在冠心病早期发生、发展过程中起着重要作用,是一个独立的心血管疾病危险因素,它与冠心病严重程度呈正相关,是该病诊断的常规指标^[11]。

BNP 属于一种血管活性多肽类化合物,由 32 个氨基酸构成,最早由日本学者于 20 世纪 80 年代从猪脑中提取^[12]。BNP 主要由心室肌细胞分泌,广泛分布于心、脑、肺、肾等组织,具有扩张血管、利尿、利钠,抑制肾素—血管紧张素系统等广泛的心血管作用,并特异地调节心室的收缩功能和压力负荷。BNP 是多种心脏疾病诊治的重要参考指标,可作为判断早期糖尿病心肌病的参考指标^[13],是反映 DCM 患者早期

心功能受损的情况的因素之一^[14]。近年来的研究发现糖尿病患者血 BNP 水平升高,并且其与糖尿病心肌病的发生、发展有关^[15]。糖尿病心肌病患者在收缩功能正常无心肌肥厚时,已发生舒张早期功能障碍,患者的血浆 BNP 水平在单纯舒张功能不全早期已升高,且水平随着心脏舒张功能障碍程度的加重而逐渐升高,与 E/A 及 LVEF 等有很好的相关性^[12]。

D-D 属于特异性交联纤维蛋白降解产物,它的升高反映继发性纤溶活性的增强和凝血酶生成增多,标志着凝血和纤溶系统的激活,是反映纤溶亢进及高凝状态的重要标志物^[16],也是反映体内存在高凝状态和继发性纤溶活性增强的有效的指标,它的增加反映了体内凝血和纤溶系统的激活,是心脑血管病的独立危险因素^[17]。早期针对患者的血浆 D-D 水平检测,能反应患者高凝状态的程度,从而可以采取有效的手段预防和治疗微血管病变^[18]。

DCM 是指糖尿病患者,除外冠心病和高血压及其他可能引起心肌病的疾病,有明确的心肌结构和功能改变的疾病^[19]。早期临床症状不典型,晚期主要表现为充血性心力衰竭、心律失常及心源性休克等。中医根据 DCM 的症状体征将其归属为“消渴”“胸痹”等病证范畴。中医理论认为胸痹属本虚标实,可在心气、心血、心阴、心阳不足或肝、肾、脾失调的基础上,兼有痰浊、血瘀、气滞、寒凝等病变,终导致本病的发生。目前多数医家认为气虚血瘀为胸痹的常见证型^[20]。临床观察显示,气虚血瘀主要出现在糖尿病心肌病的早期,治疗上以化瘀为主,兼以益气、养阴、通络、利水、化痰之法,不仅能改善患者的糖尿病症状,改善糖、脂肪代谢紊乱,而且能阻止和延缓糖尿病心肌病的发生发展^[21]。气阴两虚血瘀证是糖尿病发生发展过程中的一个重要阶段,益气养阴活血法是针对气阴两虚血瘀证而提出的有效治法^[22]。益气养阴活血中药对 2 型糖尿病心血管损伤有保护作用,体现在改善胰岛素抵抗;改善糖、脂代谢;保护血管内皮细胞及改善心脏功能;抗炎、抗凝作用等方面^[23]。

本文研究结果显示,运用益气养阴活血法治疗早期 DCM,可以显著降低患者的 FBG、2h PG、HbA1c、hs-CRP、BNP、D-D 水平,改善心脏 LVEF、E/A 及中医证候疗效。某种程度上体现了益气养阴活血法具有降低 hs-CRP、BNP、D-D 的作用,因此,临床中运用益气养阴活血的方法干预治疗早期糖尿病心肌病有一定疗效。

参 考 文 献

[1] 李雯琦,刘书雷,徐明彤,等. miRNA-1 与糖尿病心肌病心肌细胞肥大相关性的初步探讨[J]. 中山大学学报(医学科学版),2013,34(2):170-175.

[2] 严晓磊,刘彤. 从瘀毒论述糖尿病心肌病病因病机浅析[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(1):30-31.

[3] Goyal B, Mehta A. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction [J]. Hum Exp Toxicol, 2013,32(6):571-590.

[4] 肖小惠,李惠林,刘德亮,等. 益气养阴活血法治疗 2 型糖尿

病的临床疗效观察[J]. 世界中医药,2015,10(3):363-366.

[5] 杨跃进,王红,宋光远. 糖尿病心肌病[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(10):794-796.

[6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 1 辑. 北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.

[7] 张丽红,王宏斌. 检测 DM2 患者血清 CRP、fBS 和血浆 Fb、HbA1c 水平对预测视网膜病变的临床价值[J]. 放射免疫学杂志,2012,25(4):455-457.

[8] James S, Jhanji S, Smith A, et al. Comparison of the prognostic accuracy of scoring systems, cardiopulmonary exercise testing, and plasma biomarkers: a single-centre observational pilot study [J]. Br Anaesth, 2014, 112(3):491-497.

[9] 徐文新. 血清 B 型脑利钠肽、超敏 C 反应蛋白在不同分级心力衰竭患者中的检测价值[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(1):11-12.

[10] Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease [J]. Clin Chem, 2001, 47(3):403-411.

[11] Zhang H, Mo X, Hao Y, et al. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: a meta-analysis [J]. BMC Med Genet, 2012, (13):13-40.

[12] 魏进,韩玉亭,高明殿. 脑钠肽对糖尿病心肌病诊断价值及丹红注射液对其的干预作用分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(3):290-291.

[13] 孙晓慧,牟艳玲. 糖尿病心肌病血清标志物的研究进展[J]. 山东医药,2015,55(41):96-98.

[14] 张群雄. 糖尿病心肌病患者血浆 B 型脑钠肽水平的变化[J]. 中外医学研究,2011,9(21):43-44.

[15] McKenna K, Smith D, Tormey W, et al. Acute hyperglycaemia causes elevation in plasma atrial natriuretic peptide concentrations in Type 1 diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2000, 17(7):512.

[16] Kalani A, Kamat PK, Tyagi SC, et al. Synergy of homocysteine, Micro RNA, and epigenetics: a novel therapeutic approach for stroke [J]. Mol Neurobiol, 2013, 48(1):157-168.

[17] Spada RS, Toscano G. Ischemic stroke and fibrinogen in the elderly [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2004, 9(SI):403-406.

[18] 薛晔霞,张柱,任丽珏,等. 糖尿病视网膜病变患者血浆血检调节蛋白和 D-二聚体水平的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(3):224-226.

[19] Goyal BR, Mehta AA. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction [J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32(6):571-590.

[20] 翟颖,刘淑荣,张晓华. 益气养阴活血法治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(2):71-72.

[21] 金锋,储全根,李敏. 从“瘀”论治糖尿病心肌病[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(1):6-8.

[22] 许成群,张永亮. 益气养阴活血法治疗糖尿病的研究概况[J]. 陕西中医学院学报, 2013, 36(3):119-121.

[23] 王明星,张军. 益气养阴活血中药对改善 2 型糖尿病患者心血管损伤的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(17):1953-1955.

(收稿日期:2016-05-23)

(本文编辑:韩虹娟)