

脉管复康片对糖尿病下肢动脉闭塞症患者内皮细胞功能影响的临床研究

刘春梅 周涛 吴鹏 孙强 郭亚南

【摘要】 目的 观察糖尿病下肢动脉闭塞症(DAO)患者血管内皮细胞功能的变化及脉管复康片干预的作用机制。**方法** 66例DAO患者按随机表法分为治疗组与对照组,每组33例,分别服用脉管复康片4片/次,3次/d;或通塞脉片4片/次,3次/d,疗程均为8周。观察两组患者治疗后临床症状、体征、光电血流描记、踝/肱比指数以及血液流变学、内皮细胞因子等指标。**结果** 治疗组在改善临床症状方面优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组血黏度、纤维蛋白原均有降低,治疗组比对照组更为显著($P < 0.01$);治疗后在血浆一氧化氮、内皮素-1水平变化方面,治疗组效果优于对照组,有显著性差异($P < 0.01$)。**结论** 脉管复康片可改善DAO患者临床症状,主要是通过调节血管内皮细胞功能,降低血黏度发挥作用。

【关键词】 脉管复康片;内皮细胞功能;糖尿病下肢动脉闭塞症

Effects of Maiguan Fukang tablets on endothelial cell function in patients with diabetic arterial occlusion of lower extremities Liu Chunmei*, Zhou Tao, Wu Peng, Sun Qiang, Guo Yanan.

* Department of Peripheral Vascular Diseases, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Corresponding author: Zhou Tao, Email: doctorzhou6677@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects and mechanisms of Maiguan Fukang tablets on the function of vascular endothelial cells in patients with diabetic arterial occlusion of lower extremities (DAO). **Methods** Sixty-six patients with DAO were divided into treatment group and control group by random table method, with 33 patients in each group. Four pieces of Maiguan Fukang tablets or Tongsaimai tablets three times a day were prescribed to the patients for 8 weeks. The clinical symptoms and signs, photoelectric flow tracings, ankle brachial index, hemorheology, markers of endothelial cell function were assessed after treatment. **Results** Clinical symptoms were improved in treatment group compared with control group ($P < 0.05$). Blood viscosity and fibrinogen level were reduced in both groups, but were more evident in treatment group ($P < 0.01$). Plasma nitric oxide and endothelin-1 level in treatment group were also improved significantly compared with those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Maiguan Fukang tablets can improve the clinical symptoms for patients with DAO, which may act through regulating vascular endothelial function and decreasing blood viscosity.

【Key words】 Maiguan Fukang tablets; Endothelial cell function; Diabetic arterial occlusion of lower extremities

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:418-421)

糖尿病下肢动脉闭塞症(DAO)是糖尿病常见的慢性并发症。多种因素如内皮细胞损伤,血液高凝状态,组织缺血、缺氧,均可导致血管病变。运用

脉管复康片治疗DAO患者,其临床症状、体征显著好转,且内皮细胞损伤减轻,肢端血液循环改善。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 对象及分组 选取2010年1月—2012年12月在山东大学第二医院周围血管科就诊的门诊及住院患者66例。其中住院患者40例,门诊患者26例,按随机表法分为脉管复康片组(治疗组)和通塞脉片组(对照组),各33例。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.06.016

作者单位:250014 济南,山东中医药大学附属医院周围血管病科(刘春梅);250033 济南,山东大学第二医院周围血管病科(周涛,吴鹏,孙强,郭亚南)

通信作者:周涛,Email:doctorzhou6677@hotmail.com

1.2 诊断及纳入标准

1.2.1 诊断标准 DAO 的诊断根据 2002 年 12 月中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制订的 DAO 诊断标准^[1]。血瘀证候诊断参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》中的血瘀证辨证标准^[2]。

1.2.2 纳入标准 (1)符合上述 DAO 的诊断标准。(2)2 型糖尿病。(3)年龄 40 ~ 70 岁。(4)符合中医辨证血瘀证证候标准者。(5)患者同意参加观察并签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 (1)有严重心、脑血管、肝、肾、视网膜等并发症者。(2)有出血倾向、出血性疾病或难以控制的凝血机制障碍者。(3)2 周内服用过血管活性或(和)中药活血化瘀药物者。(4)病情严重,肢体坏死,无法完成观察者。

1.3 治疗方法 治疗组:口服脉管复康片(规格:0.6 g/片,批号:990036,由天津同仁堂股份有限公司生产),4 片/次,3 次/d;对照组:口服通塞脉片(规格:0.35 g/片,批号:130304,由江苏南星药业有限公司生产),4 片/次,3 次/d。患者确诊入组后,即开始治疗,无需住院者门诊治疗,疗程为 8 周。伴有糖尿病其他并发症者分别根据不同情况对症治疗,伴有感染者应用抗生素抗感染治疗,伴有肢端溃疡创面者,予以清创换药。

1.4 观察指标 以治疗前与治疗 8 周后比较,分析判定临床症状与体征。观察肢体疼痛、麻木、间歇性跛行和皮色、皮温、踝/肱比指数等变化情况。疗效根据 2012 年 12 月中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制定的标准判定,将肢体疼痛、麻木、间歇性跛行、皮色(苍白色)、皮温,以及光电血流描记、踝/肱比指数变化等情况分等级而记分,以治疗后与治疗前的分数比值大小评定疗效:显效≥3 分,良好≥2 分,有效≥1 分,无效 0 ~ 0.9 分^[1]。

测定治疗前、后血液流变学各指标改变,试剂由希森美康医用电子上海有限公司提供。测定治疗前、后患者血浆内皮素-1、血栓素 B₂、6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})含量,试剂由解放军总医院科技开发中心放射免疫所提供。测定治疗前、后一氧化氮含量,试剂盒由南京建成生物研究所提供。

1.5 统计学处理 所有数据应用SPSS16.0统计软件包进行分析处理,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对计量资料用 *t* 检验方法分析,等级资料采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 两组患者的性别、平均年龄、糖尿病病程、空腹血糖水平及病情程度(临床症状、体征积分)等,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 总疗效 两组患者治疗后的临床病情程度均较治疗前有所改善,治疗组总有效率为 90.1%,对照组为 72.7%,两组有显著性差异(*P* < 0.05)。

2.3 症状与体征 治疗后,两组患者肢体疼痛、麻木、间歇性跛行和皮色、皮温等均有改善,但治疗组更为明显,两组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

2.4 光电血流描记与踝/肱比指数 治疗组治疗 8 周后踝/肱比指数升高,与治疗前比较差异有统计学意义(*P* < 0.01);对照组治疗 8 周后踝/肱比指数亦有所升高,与治疗前比较差异亦有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗组治疗 8 周后流入时间、波峰高度及踝/肱比指数的改善优于对照组,两组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01),见表 2。

2.5 血液流变学变化 各组治疗后全血比高切黏度、低切黏度、血浆比黏度、血沉、纤维蛋白原等指标的变化均有统计学意义(*P* 均 < 0.05);治疗后,治疗组高切黏度、低切黏度、血浆比黏度、血沉、纤维蛋白原等指标的改善,优于对照组(*P* < 0.05),见表 3。

表 1 两组治疗后症状与体征变化比较

症状与体征	例数 (<i>n</i>)	治疗组(<i>n</i> = 33)				例数 (<i>n</i>)	对照组(<i>n</i> = 33)			
		消失	改善	无变化	总有效率		消失	改善	无变化	总有效率
肢体疼痛	26	16	9	1	96.15% ^a	28	12	13	3	89.28%
肢体麻木	31	22	8	1	96.77% ^a	23	9	8	6	73.91%
皮色变化	20	10	7	3	85.00%	22	7	10	5	77.27%
皮温变化	32	12	17	3	90.63% ^a	30	10	12	8	73.33%
间歇性跛行	33	10	16	7	78.79% ^a	33	8	15	10	69.70%

注:治疗组与对照组相比,^a*P* < 0.05

表 2 两组治疗前、后光电血流描记及踝/肱比指数的变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组($n=33$)		对照组($n=33$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
流入时间(s)	0.29 ± 0.11	0.22 ± 0.08 ^{bd}	0.28 ± 0.12	0.26 ± 0.06
收缩波幅(mm)	73.21 ± 51.03	60.82 ± 9.38 ^b	72.19 ± 63.11	68.94 ± 57.83 ^c
点数流入角(α^0)	48.67 ± 22.36	57.89 ± 8.16 ^{bd}	47.03 ± 22.33	52.17 ± 21.45 ^c
顶峰角(γ^0)	95.17 ± 37.98	63.62 ± 16.81 ^{bd}	95.09 ± 39.56	78.16 ± 37.33 ^d
踝/肱指数	0.73 ± 0.12	0.94 ± 0.11 ^{bd}	0.76 ± 0.14	0.84 ± 0.17 ^d

注:与对照组相比,^b $P < 0.01$;与治疗前相比,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

表 3 两组治疗前、后血液流变学指标的变化($\bar{x} \pm s$)

血液流变学指标	治疗组($n=33$)		对照组($n=33$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
全血比高切黏度(mpa·s)	6.81 ± 0.75	5.43 ± 0.70 ^{ad}	6.46 ± 0.85	5.76 ± 0.80 ^c
全血比低切黏度(mpa·s)	9.53 ± 2.10	7.81 ± 0.84 ^{ac}	8.47 ± 2.17	7.13 ± 0.76 ^c
全血还原高切黏度(mpa·s)	12.81 ± 1.76	10.18 ± 1.06 ^{ac}	12.61 ± 1.81	11.72 ± 1.08 ^c
全血还原低切黏度(mpa·s)	18.16 ± 3.31	14.65 ± 1.51 ^{ac}	18.35 ± 3.21	16.78 ± 1.94 ^c
血浆比粘度(mpa·s)	1.71 ± 0.11	1.52 ± 0.11 ^{ac}	1.72 ± 0.12	1.68 ± 0.10 ^c
红细胞压积(%)	45.43 ± 5.28	40.18 ± 2.27 ^{ac}	45.10 ± 4.36	42.37 ± 1.75 ^c
血沉(mm/h)	22.46 ± 14.33	17.47 ± 1.66 ^{ac}	21.86 ± 14.51	18.73 ± 1.72 ^c
纤维蛋白原(g/L)	5.06 ± 1.46	3.26 ± 1.18 ^{ac}	4.86 ± 1.75	3.88 ± 1.20 ^c

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与治疗前相比,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

表 4 两组治疗前、后内皮细胞因子的变化($\bar{x} \pm s$)

内皮细胞因子	治疗组($n=33$)		对照组($n=33$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血栓素 B ₂ (pg/ml)	687.32 ± 126.37	481.33 ± 102.45 ^{bc}	652.48 ± 138.51	575.21 ± 99.32 ^c
6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)	72.69 ± 18.94	103.25 ± 27.33 ^{ac}	67.49 ± 20.87	89.62 ± 26.23 ^c
内皮素-1(ng/L)	24.37 ± 1.35	20.63 ± 0.91 ^{bc}	25.01 ± 2.03	22.34 ± 0.69 ^c
一氧化氮(μmol/L)	3.96 ± 0.77	5.12 ± 0.68 ^{bc}	3.82 ± 0.56	4.03 ± 0.37 ^c

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与治疗前相比,^c $P < 0.01$

2.6 内皮细胞因子变化 治疗组治疗后血浆 6-Ke-to-PGF_{1α}及一氧化氮水平升高($P < 0.05$),内皮素-1及血栓素 B₂水平降低($P < 0.05$)。对照组治疗后血浆一氧化氮水平升高($P < 0.05$),而内皮素-1水平降低($P < 0.05$),但血浆血栓素 B₂、6-Keto-PGF_{1α}水平无显著变化($P > 0.05$)。治疗后两组间比较,血浆一氧化氮、内皮素-1水平差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

DAO 是糖尿病慢性并发症之一,糖尿病病程 5 年以上者好发。由于 DAO 好先发于股腘动脉以远,常因肢体远端缺血而出现症状,严重时可发生肢体

坏疽而合并感染,截肢率和死亡率均较高。近年来西方学者努力在手术方面进行研究与探讨,而在我国中西医结合治疗尤其是中医药对本病有突出效果^[3,4]。

DAO 患者下肢发凉、麻木、疼痛、间歇跛行,皮色苍白潮红等症状与体征,属于中医辨证血瘀证范畴,应用中医活血化瘀治疗有很好疗效。有研究显示,脉管复康片具有通经活络,软化血管,促进患处组织修复以及改善血液循环,提高机体对缺氧的耐受能力的作用^[5]。本药是由丹参、鸡血藤、郁金、乳香和没药等多味中药组成的复方制剂。有研究报道丹参具有降低血小板聚集性,抗凝血、抑制纤维细胞

增殖的作用;鸡血藤可补血、活血,通经活络;郁金乃血中之气药,行气活血而止痛;乳香、没药可破血逐瘀、剔除络脉之瘀滞^[6]。

糖尿病患者体内血小板的活化功能明显增强,表现为血小板释放、黏附、聚集能力均增加,活化的血小板黏附并聚集于血管内皮损伤部位,释放生长因子,促进平滑肌细胞增殖,致使血管内血栓形成及血管壁粥样硬化等血管病变,导致血管腔狭窄和闭塞^[7]。同时,血液流变学的异常可通过影响内皮细胞切变应力,增加血液黏滞度,加强血小板、白细胞黏附,降低红细胞变形能力,直接或间接引起内皮细胞损伤直至内皮细胞功能障碍^[8]。而内皮细胞功能障碍可导致血管平滑肌细胞增殖,分泌合成内皮素增加,可促使血栓素 A_2 、纤维蛋白原凝血因子含量增加,血小板活化功能增强,一氧化氮合成减少,6-Keto-PGF_{1 α} 水平降低,反过来加重内皮细胞损伤,形成了一种恶性循环,加速了血管病变的发生^[9]。本研究结果证实脉管复康片通过抗血小板聚集、黏附,有效地降低全血黏度,增加红细胞变形能力,从而促进血液循环,减轻下肢缺血程度,改善临床症状体征。另外脉管复康片能使 DAO 患者血浆一氧化氮、6-Keto-PGF_{1 α} 水平升高,血浆内皮素-1、血栓素 B_2 水平降低,从而调节 DAO 患者的内皮功能,促进血管内皮细胞修复,减轻血管病变。笔者认为脉管复康片具有抗血小板聚集,降低血液黏度,扩张血管,改善血液循环等作用,可以抑制血管平滑肌细胞增殖,促进血管内皮细胞修复,调节血管内皮细胞功能,从而改善血管张力因素,减轻糖尿病患者血管病变程度^[10]。

综上所述,脉管复康片治疗 DAO 临床效果显著,可有效改善患者血液流变学状况,并通过调节 DAO 患者的内皮细胞功能,减轻下肢缺血症状。说明脉管复康片具有的补血活血、通经活络作用,也完全适合于 DAO 患者的治疗,且其价格低廉,服用方便,安全可靠,可在临床上广泛应用。

参考文献

- [1] 崔公让. 糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准(草案)[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(6): 352.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002, 84.
- [3] Faglia E. Characteristics of peripheral arterial disease and its relevance to the diabetic population. Int J Low Extrem Wounds, 2011, 10(3): 152-166.
- [4] 于方举, 侯玉芬. 糖尿病肢体动脉闭塞症中医药治疗进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009, 15(5): 566-567.
- [5] 于海燕, 陈大江. 脉管复康片中丹参酮的含量测定[J]. 黑龙江医药, 2004, 17(4): 245-246.
- [6] 朱明娟, 何一心, 王红星, 等. 通脉灵对小鼠组织缺血缺氧的保护作用[J]. 天津中医, 1986, 3(2): 35-38.
- [7] Mafici A, Proietti R. Atherothrombosis in patients with type 2 diabetes mellitus: an overview of pathophysiology. G Ital Cardiol (Rome), 2010, 11(6): 467-477.
- [8] Ruiter MS, van Golde JM, Schaper NC, et al. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. Clin Sci (Lond), 2010, 119(6): 225-238.
- [9] Weiss N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome[J]. Semin Dial, 2012, 25(2): 220-227.
- [10] 陈柏楠, 秦红松, 刘政. 糖尿病肢体动脉闭塞症血管张力因素的变化特点[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9): 798-800.

(收稿日期: 2014-05-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对参考文献著录的要求

本刊参考文献著录格式基本执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。尽量避免引用摘要作为参考文献。引用文献(包括文字和表达的原意)务请作者与原文核对无误。日汉文字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人者,全部著录;超过 3 人者,可以只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前,名字在后,国外作者的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用逗号隔开,不用“和”、“and”等连词。外文期刊名称用缩写,以《Index Medicus》中的格式为准;中文期刊使用刊名全称。每条参考文献均须著录起止页。自 2014 年起,文献题名项后用中括号增加标注文献类型标志项目和期号。

示例如下:

- [1] 卢绮萍, 裘法祖, 吴在德, 等. 不同肝缺血时限肝硬变及非肝硬变肝组织基因差异表达及其意义[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(1): 50-53.
- [2] Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients[J]. N Engl J Med, 2002, 347(4): 284-287.
- [3] Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al. Medical microbiology[M]. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.
- [4] 褚骏仁. 昏厥与休克//董承琅, 陶寿淇, 陈灏珠. 实用心脏病学[M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 561-585.
- [5] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济[N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-3-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.

本刊编辑部