

软坚通脉颗粒对 DLAO 患者部分炎症因子的影响

徐丽英¹, 曹焯民¹, 李土明², 钟萍², 杨建飞¹

摘要 目的: 探讨软坚通脉颗粒对痰湿证 DLAO 患者的临床疗效及其部分炎症的影响。**方法:** 选取 69 例 DLAO 一期或二期的痰湿证患者, 随机分为治疗组和对照组。对照组 ($n=35$) 给予标准抗凝、稳定斑块、扩血管等治疗; 治疗组 ($n=34$) 在对照组基础上加服软坚通脉颗粒, 疗程为 4 周。观察两组治疗前后血清 APN、CysC、hs-CRP、IL-6、PCT 水平, 评价两组治疗前后中医证候评分、临床症状积分的疗效。**结果:** 治疗后治疗组中医证候评分 (97% vs 51%, $P<0.01$) 及临床症状评分 (97% vs 80%, $P<0.05$) 有效率均明显高于对照组。治疗组治疗前后血清 APN 分别为 (4.77 ± 0.41) $\mu\text{g/mL}$ 和 (5.16 ± 0.48) $\mu\text{g/mL}$; CysC 分别为 (1.33 ± 0.45) mg/L 和 (1.02 ± 0.26) mg/L ; hs-CRP 分别为 (6.71 ± 4.31) mg/L 和 (3.43 ± 2.77) mg/L ; IL-6 分别为 (12.14 ± 8.53) pg/mL 和 (6.21 ± 4.83) pg/mL ; 治疗组较对照组的血清 APN 显著升高 ($P<0.05$), 血清 CysC、hs-CRP、IL-6 显著降低 ($P<0.05$); 两组血清 PCT 在治疗后无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论:** 软坚通脉颗粒可上调痰湿证 DLAO 患者的血清 APN 水平, 抑制血清 CysC 水平、hs-CRP、IL-6 水平, 具有一定的抗炎、抗动脉粥样硬化作用。

关键词: 糖尿病肢体动脉闭塞症; 软坚通脉颗粒; 痰湿证; 炎症因子

中图分类号: R285.5; 654.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-6948(2019)05-0775-04

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.05.026

Effect of Ruanjian Tongmai Granule on Some Inflammatory Factors in Diabetic Limb Arterial Occlusion XU Li-ying, CAO Ye-min, LI Tu-ming, et al. *Department of Circulatory, Shanghai TCM-Integrated Hospital, Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai (20082), China*

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Ruanjian Tongmai Granule on DLAO patients with phlegm-dampness syndrome and its inflammatory mechanism. **Methods** Sixty-nine DLAO patients with phlegm-dampness syndrome were randomly divided into treatment group and control group. The patients in control group ($n=35$) were given standard anticoagulation, stable plaque, vasodilation and other treatments; the patients in treatment group ($n=34$) were given Ruanjian Tongmai Granule on the basis of the control group, and the course of treatment was four weeks. The levels of serum APN, CysC, hs-CRP, IL-6 and PCT were observed before and after treatment in two groups. The scores of TCM syndromes and clinical symptoms were evaluated before and after treatment. **Results** After treatment, the effective rates of TCM syndrome score (97% vs 51%, $P<0.01$) and clinical symptom score (97% vs 80%, $P<0.05$) in the treatment group were significantly higher than those in the control group. The serum APN of the treatment group before and after treatment was (4.77 ± 0.41) $\mu\text{g/mL}$ and (5.16 ± 0.48) $\mu\text{g/mL}$, CysC was (1.33 ± 0.45) mg/L and (1.02 ± 0.26) mg/L , hs-CRP was (6.71 ± 4.31) mg/L and (3.43 ± 2.77) mg/L , and IL-6 was (12.14 ± 8.53) pg/mL and (6.21 ± 4.83) pg/mL . The serum APN levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), the serum CysC, hs-CRP and IL-6 levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and the serum PCT levels were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Ruanjian Tongmai Granule can up-regulate serum APN levels, inhibit serum CysC, hs-CRP and IL-6 levels in DLAO patients with phlegm-dampness syndrome, and has certain anti-inflammatory and anti-atherosclerosis effects.

Key words: Diabetic limb arterial occlusion; Ruanjian Tongmai Granule; phlegm-dampness syndrome; inflammatory factor

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (17401933200)

上海中医药大学附属上海市中西医结合医院 1. 脉管科; 2. 脑病科 (上海 200082)

通信作者: 曹焯民; 邮箱 dr-cao@163.com

随着糖尿病发病率逐年上升,其常见血管方面并发症之一——糖尿病肢体动脉闭塞症(diabetic limb arterial occlusion,DLAO)也随之上升,是糖尿病足发生三大病因之一。DLAO的主要病理变化是动脉粥样硬化,其形成的过程中炎症反应、内皮功能损伤、胰岛素抵抗等都对其发生、发展起到了重要作用^[1]。因此,抑制其炎症反应,改善肢体血供,是治疗DLAO的一个重要方向。在常规治疗的基础上,奚九一教授采用软坚通脉颗粒治疗^[2-3],可显著降低下肢动脉硬化患者的血清胆固醇、甘油三酯,改善下肢血供。本研究选取2017年1月—2018年3月我院符合DLAO一期或二期痰湿证诊断的患者,观察其对炎症因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究69例患者按随机数字表分为治疗组和对照组。治疗组34例,男22例,女12例;对照组35例,男24例,女11例;两组性别、年龄、糖尿病程、体重指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1C)、血脂基线资料均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。见表1。

纳入标准:符合DLAO一期、二期诊断标准^[4]。中医诊断标准符合痰湿证型,参照2012年《中医病症诊断疗效标准》自拟主要条件:(1)舌苔腻;(2)脉滑。次要条件:(1)眩晕嗜睡;(2)头身困重;(3)四肢倦怠;(4)胸脘腹胀;(5)纳呆呕恶;(6)大便溏薄。凡具备主要条件一项及以上和次要条件中两项及以上两项者,均可诊断为痰湿证。该研究通过伦理委员会批准并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别		平均年龄(岁)	平均糖尿病病程(年)	BMI(kg/m ²)	HbA1C(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
		男	女						
治疗组	34	22	12	70.35±9.03	14.98±9.27	24.92±1.39	8.96±1.29	4.13±1.16	1.48±0.75
对照组	35	24	11	69.66±9.74	12.64±7.61	24.63±1.61	9.03±1.48	4.09±1.04	1.40±0.70
χ^2/t		1.0		0.31	1.15	0.82	0.22	0.16	0.47
P		0.73		0.76	0.26	0.42	0.83	0.88	0.64

注:两组一般资料比较均无显著差异, $P>0.05$

排除标准:(1)年龄<50岁或>85岁,对本药中已知成分过敏;(2)严重心、肝、肾功能不全,血液疾病及肿瘤患者;(3)合并有感染、发热者;(4)有精神疾患或意识障碍;(5)糖尿病足已溃者;(6)急性下肢动脉栓塞或血栓形成;(7)急性心脑血管意外。

1.2 治疗方法 对照组予以标准降血糖、抗血小板凝聚、稳定斑块、扩血管治疗^[1]。治疗组在对照组基础治疗同时,口服软坚通脉颗粒(上海练塘药业有限公司,批准文号沪药制字Z05050817,5.5g/袋),2次/d,每次1袋,加100mL温水饭后冲服。两组疗程均为4周。

1.3 观察指标 采用ELISA法,检测两组治疗前后的血清脂联素(adiponectin,APN)、胱抑素C(cystatin C,CysC)、hs-CRP、IL-6、PCT的水平变化。

1.4 疗效评价 临床疗效参照文献标准^[4],从皮肤温度、疼痛、皮肤色泽、跛行指数四个临床症状进行评价,上述临床症状任意一项项目改善度为4时,整个项目改善度为显效;任一项目改善度未达到4时,则各个项目累加总分除以项目数所得

结果进行评价。评分分为显效、有效、无效,分值越低说明病情越严重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

中医疗效评价根据中医痰湿证证候量表,总分为8分,分值越高说明病情越严重,疗效以《中药新药临床研究指导原则》为参考标准评定。计算公式:[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分]×100%。临床痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%;显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%;无效:临床症状、体征均无明显改善,证候积分减少<30%。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计方法 采用SPSS21软件统计分析数据,进行双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。两组间比较符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。若不满足正态性及方差齐性,则采用非参数秩和检验。计数资料采用卡方检验。

2 结果

2.1 临床疗效 两组疗效有统计学差异($P<0.05$), 治疗组临床症状改善总有效率显著优于对照组, 见表 2。

2.2 中医证候疗效 两组中医证候总有效率有统计学差异($P<0.01$), 治疗组总有效率明显高于对照组, 见表 3。

2.3 APN、CysC 水平 两组治疗后血清 APN

较治疗前均升高($P<0.05$), 血清 CysC 均下降($P<0.05$); 治疗组在升高血清 APN、降低 CysC 水平的表达上优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 炎症因子 两组血清 hs-CRP、IL-6 较治疗前显著降低($P<0.05$), 且治疗组显著低于对照组($P<0.05$), 见表 5。两组治疗对血清 PCT 的表达有影响, 但无差别($P>0.05$)。

表 2 两组患者临床症状积分疗效结果比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率	χ^2	P
治疗组	34	4	29	1	97% ^a	4.89	0.027
对照组	35	0	28	7	80%		

注: ^a治疗组较对照组有显著性差异, $P<0.05$

表 3 两组患者中医证候评分疗效结果

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率	χ^2	P
治疗组	34	4	10	19	1	97% ^a	16.33	0.0005
对照组	35	0	1	17	17	51%		

注: ^a治疗组较对照组有显著性差异, $P<0.05$

表 4 两组患者血清 APN 及 CysC 治疗前后比较

组别	例数 (n)	APN($\mu\text{g/mL}$)		CysC(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	34	4.77 ± 0.41	5.16 ± 0.48 ^{ab}	1.33 ± 0.45	1.02 ± 0.26 ^{ab}
对照组	35	4.75 ± 0.62	4.91 ± 0.47 ^a	1.37 ± 0.39	1.21 ± 0.27 ^a
t		0.17	2.11	0.34	3.01
P		0.87	0.045	0.73	0.004

注: ^a与本组治疗前比较, $P<0.05$; ^b与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表 5 两组患者血清 hs-CRP、IL-6 治疗前后比较

组别	例数 (n)	hs-CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	34	6.71 ± 4.31	3.43 ± 2.77 ^{ab}	12.14 ± 8.53	6.21 ± 4.83 ^{ab}
对照组	35	7.00 ± 4.79	4.89 ± 2.96 ^a	12.41 ± 8.91	9.24 ± 5.73 ^a
t		0.27	2.11	0.13	2.38
P		0.79	0.039	0.90	0.02

注: ^a与本组治疗前比较, $P<0.05$; ^b与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.5 不良反应 两组在治疗过程中均无严重肝、肾功能损伤等不良反应发生。

3 讨论

DLAO 是指糖尿病患者出现的以肢体动脉粥样硬化和微血管病变为主要病理改变, 并出现缺血性表现的一种慢性病症^[5]。现在研究认为, 炎症是 2 型糖尿病和动脉粥样硬化共同的发病基础^[1]。糖尿病在其动脉粥样硬化形成过程中, 各种炎症因子都参与内皮细胞损伤、血小板聚集、

泡沫细胞的形成等斑块形成的重要过程^[6], APN 和 CysC 都参与其中。APN 是一类具有调节糖脂代谢脂肪因子, 可通过活化腺苷酸活化蛋白激酶等信号通路, 作用于内皮细胞、巨噬细胞等, 同时激发抗炎细胞因子白介素-10 的表达, 阻止炎症反应信号通路下传。研究表明, APN 水平与 hs-CRP 曾显著负相关, 其参与抗炎、抗动脉粥样硬化^[7-8], 且与 2 型糖尿病大、小血管并发症的发生发展相关^[9]。CysC 是一种低分子量碱性非糖化蛋白

质,除了影响粒细胞的吞噬与趋化功能参与炎症反应^[10]外,还参与了同型半胱氨酸作用的可能涉及氧化应激损伤以及长期存在的慢性炎症反应^[11],影响了糖尿病的大、微血管病变。目前研究^[12]表明,血清 CysC 水平的升高预示着 2 型糖尿病患者下肢血管病变的程度。本研究发现,两组治疗后皆出现了 APN 的水平升高及血清 CysC 水平的降低,可能与所有研究对象均给予稳定斑块药物治疗有关,与既往研究结果一致^[13-14]。

炎症因子中,hs-CRP 是预测周围血管病疾病风险的一个有力指标,可作为早期糖尿病合并血管病变者病变病情及预后的一个早期判断指标^[15]。国外研究发现,高水平的 hs-CRP 表达与糖尿病足致病因素的微血管病变及炎症机制有关^[16]。IL-6 是一种由单核巨噬细胞等产生的细胞因子,参与炎症反应及血管损伤。血清 PCT 的水平反应了系统炎症反应的程度,其在动脉粥样硬化性疾病患者的局部的炎症反应作用也引起了大家的关注^[17]。本研究在设计时,提出假说——血清 PCT 水平与 DLAO 患者的病变程度有关。治疗组治疗后,可抑制炎症反应,可使 PCT 水平表达下降。但结果表明,虽两组治疗后均有一定下降趋势,但组间无显著性差异($P>0.05$),推测可能由于样本量较少,疗程偏短,造成数据表达的差距不明显。

DLAO 继发于消渴病,在中医属于“脉痹”“脱疽”范畴。痹“在于脉,则血凝,而不流”。脉痹是血脉闭阻不通之意,最早出自《素问·痹论》的阐述^[18]。在《内经》中讲到脱疽:“发于足指,名曰脱疽。其状赤黑……不则死矣”。奚九一教授认为,此病多为消渴日久,燥热耗气,加之老年脾肾不足,气阴两虚,气虚则运行无力,留而化为痰浊水湿;阴虚津亏液少,灼液成痰。痰湿内生,凝滞脉络而致气血闭阻。其外在表现虽为瘀之征象,而致瘀之因实乃痰湿之邪。欲祛其瘀,当先治“痰”。纵观软坚通脉颗粒全方,海藻、牡蛎性咸寒,具有软坚化痰功效,为方中君药;豨莶草、虎杖、泽泻具有祛湿通络功效;山楂、蒲黄行气散瘀;五灵脂具有散瘀止痛功效。诸药同用具有软坚化痰,祛湿通络之功效。现代药理学证明,海藻、牡蛎、虎杖有抗血小板凝聚、抗血栓、抑制动脉粥样硬化作用,豨莶草、蒲黄、山楂、泽泻具有降低血脂、抗炎等作用,五灵脂具有抗炎、解痉等作用^[19]。此方 8 味药合用,协同具有抗动脉粥样硬化及抑制炎症反应的作用。

由此可见,软坚通脉颗粒可上调痰湿证 DLAO 患者的血清 APN 水平,抑制血清 CysC、hs-CRP、IL-6 水平,具有一定的抗炎、抗动脉粥样硬化作用。软坚通脉颗粒治疗痰湿证 DLAO 患者的中医证候改善明显,临床症状疗效显著,在临床应用上安全可靠。由于本研究采用随机空白对照,样本量较少,有一定局限性,需进一步开展多中心、大样本的 RCT 研究。

参考文献:

- [1] 沈卫峰,宁光.糖尿病与心血管疾病基础和临床[M].上海:上海科技教育出版社,2006:38-39.
- [2] 吴伟达,李厚铨,冯宇暄.软坚通脉冲剂治疗肢体动脉硬化性闭塞症 50 例临床观察[J].贵阳中医学院学报,1999,21(4):13-14.
- [3] 赵诚,曹焯民.软坚通脉颗粒治疗动脉硬化性闭塞症临床研究[J].山东中医杂志,2014,33(10):807-809.
- [4] 糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准(草案)[J].中国中西医结合杂志,2003,9(2):150-151.
- [5] 中华医学外科学分会血管外科学组.下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J].中华普通外科学文献(电子版),2016,10(1):1-18.
- [6] 邓晨,杨颖,高凌.2 型糖尿病患者血清抵抗素、脂联素与下肢动脉病变的关系[J].中国糖尿病杂志,2012,20(9):660-662.
- [7] Ebrahimi-Mamaeghani M,Mohammadi S,Arefhosseini SR, et al.Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease[J].Vasc Health Risk Manag,2015,11:55-70.
- [8] Katsiki N,Mantzoros C,Mikhailidis DP.Adiponectin, lipids and atherosclerosis[J].Curr Opin Lipidol,2017,28(4):347-354.
- [9] 邢建东,李兴.血清脂联素和炎症因子对 2 型肥胖糖尿病患者视网膜病变的影响[J].中国药物与临床,2017,17(6):895-897.
- [10] Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease[J].Front Biosci, 2008, 13: 5780-5786.
- [11] 区苑清,赵凡,李粮,等.同型半胱氨酸和胱抑素 C 与糖尿病微血管病变的相关性分析[J].深圳中西医结合杂志,2017,27(6):9-11.
- [12] 许艳玲.血清胱抑素 C(CysC)与 2 型糖尿病下肢血管病变的关系分析[J].中国医药指南,2017,15(6):125-126.
- [13] 李桂平,李延兵,彭娜,等.阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者血清脂联素水平及颈动脉内膜中层厚度的影响[J].疑难病杂志,2009,8(6):335-337.
- [14] 吴娟,杨朋康,张家豪.阿托伐他汀对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清脂联素、肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J].安徽医药,2015,19(12):2406-2408.
- [15] 胡永葵,张建德,宋超,等.C 反应蛋白和尿酸与老年男性糖尿病下肢血管病变的相关性研究[J].华夏医学,2017,30(5):7-11.
- [16] Antonino Tuttolomondo, Carlo Maida, Antonio Pinto.Diabetic Foot Syndrome as a Possible Cardiovascular Marker in Diabetic Patients[J].J Diabetes Res,2015,3:268390.
- [17] 苏燕,梁伟娟.降钙素原、游离脂肪酸、同型半胱氨酸等相关检测与 2 型糖尿病并发症的相关性[J].包头医学,2017,41(3):19-21.
- [18] 李颖,王玉兴.《内经》脉痹演变规律探讨[J].江西中医学院学报,2008,20(2):13-14.
- [19] 彭成.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,2016:188-228.

(收稿:2018-10-25 发表:2019-09-30)