

银丹心脑血管软胶囊对 2 型糖尿病氧化应激及血管内皮功能的影响*

刘 强¹, 邓华聪^{2△}, 李永玲³, 何 辉¹, 代 薇¹, 林小琴¹

(1. 成都市第七人民医院内分泌科 610041; 2. 重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016;

3. 四川省人民医院内分泌科, 成都 610072)

[摘要] **目的** 研究银丹心脑血管软胶囊对 2 型糖尿病氧化应激及血管内皮功能的影响。**方法** 86 例 2 型糖尿病患者按照随机数字表法分成常规降糖治疗组(常规组, $n=40$)和银丹心脑血管软胶囊治疗组(银丹心脑血管组, $n=46$)。常规组患者在控制饮食、运动等基础上给予降糖治疗使血糖连续达标 12 周, 银丹心脑血管组在常规治疗血糖达标基础上加用银丹心脑血管软胶囊(每次 1.2 g, 每日 3 次)连续治疗 12 周。检测两组患者治疗前后血脂、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)等相关因素变化, 应用超声检测肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能(FMD)和非内皮依赖性血管舒张功能(NMD)。**结果** 治疗 12 周后两组患者血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、MDA、ET 较治疗前均有明显下降, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、SOD、NO、FMD 则较治疗前升高($P<0.05$); 而且银丹心脑血管组治疗后上述各项指标与常规组治疗后比较也有显著变化($P<0.05$)。**结论** 银丹心脑血管软胶囊可下调 2 型糖尿病氧化应激, 调节糖尿病脂代谢异常, 明显改善损伤的血管内皮功能。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 氧化应激; 血管内皮功能; 银丹心脑血管软胶囊**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)14-1888-03

Effects of Yindan Xinnaotong Soft Capsule on oxidative stress and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus*

Liu Qiang¹, Deng Huacong^{2△}, Li Yongling³, He Hui¹, Dai Wei¹, Lin Xiaoqin¹

(1. Department of Endocrinology, Chengdu Municipal Seventh People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

3. Department of Endocrinology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Yindan Xinnaotong Soft Capsule on oxidative stress and vascular endothelial function in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of 86 patients with T2DM were randomly divided into the routine glucose-reducing group(routine group, 40 cases) and the Yindan Xinnaotong Soft Capsule group(Yindan Xinnaotong group, 46 cases). On the basis of diet control and exercise, the routine group was given the glucose-reducing therapy for blood glucose reaching the standard for 12 successive weeks, while on the basis of blood glucose reaching the standard by the routine therapy, the Yindan Xinnaotong group was added with Yindan Xinnaotong Soft Capsule, 1.2 g per time, 3 times daily for 12 successive weeks. The changes of blood lipids, MDA, SOD, NO and ET were determined before treatment and after 12-week treatment. The flow mediated endothelium-dependent diastolic function (FMD) and non-flow mediated endothelium-dependent diastolic function (NMD) in brachial artery were simultaneously detected using ultrasonography. **Results** After 12 weeks of treatment, the levels of TC, TG, LDL-C, MDA and ET in the two group were obviously decreased compared with before treatment, the levels of HDL-C, SOD, NO and FMD in both groups were increased ($P<0.05$); moreover the above indexes after treatment in the Yindan Xinnaotong group had significant changes compared with the routine group ($P<0.05$). **Conclusion** Yindan Xinnaotong Soft Capsule can down-regulate oxidative stress and regulate the lipid metabolic abnormality and obviously improve the injured vascular endothelial function in T2DM.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; oxidative stress; endothelial function; Yindan Xinnaotong Soft Capsule

血管内皮细胞功能障碍是糖尿病血管并发症的始动因素和中心环节, 其损伤机制可能与内皮细胞糖代谢异常、胰岛素抵抗、炎症反应和氧化应激等因素有关^[1]。目前的研究认为氧化应激状态是糖尿病并发症发生、发展的“共同土壤”。因此, 改善糖尿病患者氧化应激可能是保护血管内皮功能、预防糖尿病并发症的有效措施之一^[2]。银丹心脑血管软胶囊具有活血化淤、行气止痛、消食化滞等功能, 通过多种途径保护血管内皮细胞, 对心脑血管有很好的保护作用^[3]。本研究拟从抗氧化应激

的角度探讨银丹心脑血管软胶囊对糖尿病血管内皮细胞功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2013 年 11 月在成都市第七人民医院内分泌科门诊就医的 86 例 2 型糖尿病患者, 随机分成常规降糖治疗组(常规组, $n=40$, 男 21 例, 女 19 例)和银丹心脑血管软胶囊治疗组(银丹心脑血管组, $n=46$, 男 24 例, 女 22 例), 病程 2~10 年。该试验一共观察患者 86 例, 其中常规

组有 2 例脱落,有效病例 38 例;银丹心脑通组有 3 例脱落,有效病例 43 例。两组患者治疗前年龄、性别构成、病程、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.1 诊断标准 根据 1999 年 WHO 公布的糖尿病诊断标准和分型标准(满足任一标准):(1)糖尿病症状(多饮、多食、多尿、体质量下降)+任意时间点血浆葡萄糖大于或等于 11.1 mmol/L;(2)空腹葡萄糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L;(3)口服葡萄糖耐量试验(OGTT),2 h 血浆葡萄糖(2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L。

1.1.2 纳入标准 (1)18.0 kg/m²<BMI<25.0 kg/m²;(2)无吸烟史和长期大量饮酒史;(3)心肝肾功能正常,无其他严重器质性病变及糖尿病急性并发症。

1.1.3 排除标准 (1)近期有急慢性感染;(2)妊娠、哺乳期妇女;(3)近 3 个月服用可能影响糖脂代谢药物(如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂、烟酸等)和维生素 E 等抗氧化药物及保健品;(4)1 型糖尿病、甲状腺疾病、高血压及冠心病等疾病。

1.1.4 病例脱落及终止试验的标准 脱落病例为试验过程中出现病情迅速恶化或严重并发症不宜继续接受试验者;发生严重的不良事件(如与试验用药无关的死亡);自行退出或未能完成整个疗程者;试验过程中出现严重的肝肾功能损害或者心力衰竭者终止试验。

1.2 治疗方法 常规组患者在控制饮食、糖尿病知识教育、运动等基础上给予口服降糖药物(具体药物不限),使血糖持续达标 12 周(目标 FPG ≤ 7.0 mmol/L,2 h PG ≤ 11.1 mmol/L);银丹心脑通组在常规降糖治疗基础上加用银丹心脑通软胶囊(贵州百灵制药股份有限公司,批准文号:国药准字 Z20027144),每次 1.2 g,每日 3 次,连续服用 12 周。

1.3 观察指标

1.3.1 一般临床资料 由专人负责测定两组患者身高、体质量、SBP、DBP,并计算 BMI,BMI=体质量(kg)/身高(m²)。

1.3.2 血脂的测定 所有患者分别在治疗前、治疗后抽取肘前静脉空腹血(禁食 8 h、弃去前混有组织液的 2 mL 血液)置于促凝管中充分混匀后静置 20 min,血样送医院实验室,全自动生化仪(日立 7020 型)检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.3.3 丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)的测定 另留取 5 mL 空腹静脉血,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min,收集上层血浆 1 mL 备用。采用比色法检测,检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。采用放射免疫法检测,试剂盒购自解放军总医院科技开发中心。

1.3.4 彩色多普勒超声仪测定血管内皮舒张功能 按照 Cel-

ermajer 等^[4]的方法,使用西门子(X300 型)彩超仪,探头频率 7 MHz 线阵探头,测定血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(FMD)和硝酸甘油介导的非内皮依赖性血管舒张功能(NMD)。具体方法:停用血管扩张剂 24 h 以上,清晨、空腹,嘱患者安静仰卧 10 min 后,取右肘上 10 cm 水平,肘动脉纵向长轴扫查,使血管前后壁内膜显示最清楚,舒张末期(以心电图 R 波为准)血管内径最大切面测其内径(D₀),测量 3 个周期取其平均数。然后用血压计袖带充气加压至 SBP>50 mm Hg,维持 4~5 min,60 s 之后再次测肱动脉内径(D₁)。休息 10~15 min 使血管恢复测试之前状态,予舌下含服硝酸甘油 0.5 mg,4 min 后再次测量肱动脉内径(D₂)。测量过程中,探头始终固定位置和角度,血管内径测量取同一部位。用反应性充血和含硝酸甘油前后肱动脉内径变化率分别表示 FMD 和 NMD。计算方法:FMD=(D₁-D₀)/D₀×100%,NMD=(D₂-D₀)/D₀×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的组间比较采用 *t* 检验,试验组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后血脂变化情况 两组患者治疗后 TC、TG、LDL-C 较治疗前均明显下降,HDL-C 则明显升高($P<0.05$)。且银丹心脑通组患者治疗后 TC、TG、HDL-C、LDL-C 较常规组治疗后也有明显改变($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血糖、血脂变化情况 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
常规组	38				
治疗前		4.72±0.45	2.40±0.78	1.09±0.18	3.47±0.13
治疗后		3.55±0.5 ^a	2.04±0.29 ^a	1.42±0.16 ^a	2.78±0.32 ^a
银丹心脑通组	43				
治疗前		4.89±0.43	2.26±0.95	1.10±0.22	3.53±0.26
治疗后		3.30±0.33 ^{ab}	1.53±0.37 ^{ab}	1.64±0.17 ^{ab}	2.39±0.24 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与常规组治疗后比较。

2.2 两组患者治疗前后氧化应激及血管舒张功能指标比较 两组患者治疗后 MDA、ET 较治疗前明显下降,而 SOD、NO 及 FMD 则较治疗前显著升高($P<0.05$)。银丹心脑通组治疗后 MDA、ET 与常规组治疗后比较下降更显著,而 SOD、NO、FMD 则升高更明显($P<0.05$)。NMD 在两组患者治疗前后及两组间比较变化不显著($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后氧化应激及血管舒张功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MDA(nmol/L)	SOD(U/mL)	NO(μ mol/L)	ET(ng/L)	FMD(%)	NMD(%)
常规组	38						
治疗前		3.84±0.58	103.06±6.69	41.45±5.98	112.54±10.01	3.95±0.87	12.82±4.94
治疗后		3.46±0.43 ^a	114.08±26.33 ^a	52.20±6.80 ^a	91.17±7.52 ^a	6.24±1.06 ^a	13.02±3.92
银丹心脑通组	43						
治疗前		3.98±0.71	104.64±8.09	42.60±4.68	115.03±12.3	3.75±0.74	13.20±4.13
治疗后		3.19±0.34 ^{ab}	129.93±14.04 ^{ab}	59.70±8.47 ^{ab}	83.69±9.58 ^{ab}	6.86±1.22 ^{ab}	14.45±3.26

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与常规组治疗后比较。

3 讨 论

现代中医药理学研究证实银丹心脑血管通软胶囊具有抗动脉粥样硬化、扩张心脑血管、抗血小板聚集、清除自由基、抗脂质过氧化损伤、显著提高 SOD 活力等功效^[3-5]。本课题组前期研究发现随着 2 型糖尿病患者病情的发展,体内氧化应激代谢产物 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、MDA 逐渐升高,SOD 活性逐渐下降,提示 2 型糖尿病患者体内的氧化应激水平高于健康人群^[6]。本研究结果显示,糖尿病患者通过控制饮食和降糖等常规治疗使血糖持续达标 12 周后,氧化应激指标 MDA 明显下降,SOD 活性显著提高($P < 0.05$)。加用银丹心脑血管通软胶囊治疗,上述氧化应激指标与常规组治疗后比较变化更显著($P < 0.05$)。同时 TC、TG、LDL-C、HDL-C 较常规组治疗后比较也有显著变化($P < 0.05$)。提示银丹心脑血管通软胶囊可进一步改善患者氧化应激及脂质代谢异常。

糖尿病患者体内过高的氧化应激通过多种途径参与了血管内皮功能障碍的病理生理全过程,是糖尿病血管并发症发生、发展的基础^[7]。NO 与 ET 是一对与血管内皮功能密切相关的生物活性物质,NO 具有强力的扩张血管作用,并能控制血小板黏附和聚集,ET 是一种强缩血管因子,两者在体内保持动态平衡共同维护血管张力。2 型糖尿病患者体内较高水平的氧化应激引起 NO 水平的下调、ET 表达和释放,最终导致 NO/ET 比例动态失衡,是引起血管内皮功能障碍的主要致病机制^[8]。临床研究中,彩色多普勒超声检测肱动脉血管内皮功能是目前国内外公认的检查早期血管内皮功能失调的无创性技术,通过反应性充血刺激血管内皮细胞产生并释放 NO 增多,由此导致血管舒张的程度来评价血流介导的 FMD,舌下含服硝酸甘油,通过提供外源性 NO 促进血管舒张来评价 NMD。作者通过观察两组糖尿病患者治疗前后血浆 NO 与 ET 水平和血管舒张功能等指标发现,两组患者 NO 水平和 FMD 变化率在治疗后均较治疗前明显升高,ET 水平则显著下降($P < 0.05$),NMD 变化不显著($P > 0.05$)。银丹心脑血管通软治疗后 NO 与 ET 水平的变化及 FMD 改善率差异与常规组治疗后比较还有进一步改善($P < 0.05$),上述结果表明糖尿病患者仅通过严格控制血糖不能完全改善内皮细胞功能障碍,达到完全预防其心血管事件的发生。如果在控制血糖同时针对血管内皮功能障碍给予适当的干预,可能会进一步延缓或阻止血管并发症的进程。

糖尿病在中医学中属于“消渴病”范畴,其发生、发展均与血瘀有关,血瘀证贯穿疾病始终。传统中医学理论认为脉道通利是血液运行的重要条件。当脉受到某些因素影响而闭塞不通或损伤破裂,必然会造成血在脉中循环不畅或淤塞不流。虽然中医之“脉”与西医之“血管内皮”不能完全等同,但传统中医学的血瘀证与现代西医学中血管功能障碍之间有很大的相关性。现代中西医结合病证诊疗模式也认为,2 型糖尿病早期以热盛为主,兼伤阴液,中期热盛耗伤气血津液,变为气阴两虚,晚期气损运化,阴损及阳成为阴阳两虚,同时痰湿、血瘀夹杂整个病变过程^[9]。近年来,许多中医学者从血管内皮细胞功能为切入点进行大量的研究证实血瘀证与糖尿病及其血管并发症密切相关,血管内皮功能的损伤可能是血瘀证的实质^[10-12]。

这与西医研究中关于血管内皮细胞功能异常可能在一系列疾病的发病机制中起着核心作用的观点一致^[13]。本研究结果也提示,2 型糖尿病患者在常规控制血糖基础上,早期针对血管内皮功能异常使用活血化瘀及相关药物,可能会更有效地改善糖尿病血管内皮功能,延缓疾病的发展。

参考文献

- [1] Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction-a major mediator of diabetic vascular disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12): 2216-2231.
- [2] Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2012, 12(1): 5-18.
- [3] 郑莉. 银丹心脑血管通软胶囊的临床应用分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(2): 248-250.
- [4] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 340(8828): 1111-1115.
- [5] 张文康. 中西医结合医学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2000: 75-80.
- [6] 李永玲, 邓华聪, 糜公仆, 等. 不同糖耐量个体氧化应激水平与胰岛 β 细胞第一时相分泌功能的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(3): 210-212.
- [7] Pitocco D, Tesouro M, Alessandro RA, et al. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 21525-21550.
- [8] Montezano AC, Touyz RM. Reactive Oxygen species and endothelial function-role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(1): 87-94.
- [9] 魏军平, 刘恒亮, 吴瑞. 病证结合诊疗模式下的糖尿病辨证论治[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(12): 1697-1699.
- [10] 葛芳芳, 江泳, 徐蓉娟. 2 型糖尿病血瘀证与血管内皮功能关系的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2008, 42(3): 31-33.
- [11] 杨丽平, 李平, 杜金行, 等. 350 例 2 型糖尿病肾病患者中医证候分布及其与实验室指标的相关分析[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(5): 686-689.
- [12] 黄琛, 钱海凌, 李丽, 等. 活血利水中药复方对颈动脉粥样硬化并血瘀证患者血管内皮功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(7): 795-797.
- [13] Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(10): 1057-1069.

(收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-02-28)