

活血解毒降糖方对糖尿病急性冠脉综合征 非血运重建患者促炎 / 抗炎因子平衡的影响

符显昭 许靖 李春燕 黄文华 李星婵 邱石源

(右江民族医学院附属医院中医科, 广西壮族自治区 百色 533000)

【摘要】目的 探讨活血解毒降糖方对糖尿病急性冠脉综合征(DACS)非血运重建患者促炎 / 抗炎平衡的影响,并分析其可能的机制。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择广西右江民族医学院附属医院心血管内科和中医科 2014 年 8 月至 2015 年 7 月收治的因各种原因未能行血运重建治疗的 DACS 患者 67 例,按随机数字表法分为对照组(33 例)和观察组(34 例),对照组给予单纯的西医标准化治疗,观察组在标准化西医治疗基础上加用活血解毒降糖方(人参 10 g、黄芪 15 g、麦冬 15 g、山茱萸 10 g、生地黄 15 g、大黄 5 g、鳖甲 15 g、桃仁 10 g、牡丹皮 10 g、黄连 8 g、丹参 10 g、山药 15 g、五味子 10 g),每日 1 剂,水煎约 300 mL,每次 100 mL 分早、中、晚 3 次温服;两组疗程均为 2 个月。观察两组中医临床证候胸闷、胸痛发作频率和持续时间、心悸、气短、乏力、自汗及证候总评分的变化,记录心电图;检测两组治疗前后促炎症因子[C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]与抗炎因子[IL-10、脂联素(ADPN)],并观察不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比较,两组治疗后胸闷胸痛发作频率评分均降低;且观察组胸闷胸痛持续时间、疲乏及证候总评分均较对照组明显降低(分: 0.6 ± 0.3 比 1.2 ± 0.8 , 1.2 ± 0.4 比 1.5 ± 0.6 , 7.2 ± 3.2 比 14.1 ± 6.8 , 均 $P < 0.05$);两组治疗后心电图 ST 段下移导联数、T 波低平导联数、T 波倒置导联数均较治疗前明显降低,且以观察组的降低更显著[ST 段下移导联数(次): 2.8 ± 0.6 比 4.7 ± 0.7 , T 波低平导联数(次): 2.1 ± 0.9 比 2.5 ± 1.0 , T 波倒置导联数(次): 2.0 ± 0.8 比 2.3 ± 1.5];与治疗前比较,两组治疗后血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低,IL-10、ADPN 水平均显著升高,且以观察组的变化更为显著[CRP(mg/L): 2.82 ± 0.37 比 4.11 ± 0.52 , IL-6(ng/L): 126.36 ± 28.37 比 165.57 ± 33.75 , TNF- α (ng/L): 27.56 ± 8.92 比 46.85 ± 11.79 , IL-10(ng/L): 45.86 ± 10.21 比 30.45 ± 10.85 , ADPN(mg/L): 15.15 ± 3.22 比 8.43 ± 2.38 , 均 $P < 0.05$]。两组服药期间均未发现其他不良反应。**结论** 活血解毒降糖方能明显降低 DACS 非血运重建患者血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平,升高 IL-10、ADPN 水平,提示活血解毒降糖方对 DACS 患者的治疗作用部分来自调节促炎与抗炎因子的平衡机制。

【关键词】 活血解毒降糖方; 糖尿病急性冠脉综合征; 非血运重建; 促炎因子; 抗炎因子

Effects of Huoxue Jiedu Jiangtang formulation on the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in non-revascularization patients with diabetic acute coronary syndrome Fu Xianzhao, Xu Jing, Li Chunyan, Huang Wenhua, Li Xingchan, Qiu Shiyan. Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Youjiang National Medical College, Baise 533000, Guangxi, China
Corresponding author: Li Chunyan, Email: 937813686@qq.com

【Abstract】Objective To explore the effects of Huoxue Jiedu Jiangtang formulation (HJJF) on the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in un-revascularization patients with diabetic acute coronary syndrome (DACS) and analyze its possible therapeutic mechanisms. **Methods** A prospective study was conducted, 67 DACS patients admitted to Departments of Cardiology or Traditional Chinese Medicine (TCM) in Affiliated Hospital of Youjiang National Medical College from August 2014 to July 2015 without undergoing any revascularization therapy for various reasons were enrolled, and they were randomly divided into control group (33 cases) and observation group (34 cases). Both control and observation groups received the routine Western medical treatment, and in observation group, additionally the patients were treated with HJJF [ginseng 10 g, astragalus 15 g, radix ophiopogonis 15 g, cornus 10 g, radix rehmanniae 15 g, rhubarb 5 g, turtle shell 15 g, peach kernel 10 g, cortex moutan 10 g, rhizome coptidis 8 g, salvia miltiorrhiza 10 g, yam 15 g, magnoliaceae 10 g] decocted with water into 300 mL, warmly taken 100 mL, 3 times a day (in the morning, at noon and in the evening daily). The therapeutic course for all the patients was 2 months. Before and after treatment the changes of total score of traditional Chinese medicine (TCM) clinical symptoms such as chest tightness, chest pain and their frequency and duration of onset, palpitation, shortness of breath, fatigue spontaneous perspiration and total symptom score were observed, and the changes of electrocardiogram (ECG) were recorded; the serum levels of pro-inflammatory cytokines [C-reactive protein (CRP), interleukins-6 (IL-6), tumor

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.003

基金项目: 国家自然科学基金地区资助项目(81460698); 广西自然科学基金资助项目(2015GXNSFAA139221); 广西中医药民族医药传承创新专项(GZLC16-62); 广西中医药民族医药自筹经费科研项目(GZZC14-62); 广西壮族自治区百色市科技开发项目(百科计字[2014]9号)

通讯作者: 李春燕, Email: 937813686@qq.com

necrosis factor- α (TNF- α) and anti-inflammatory cytokines [interleukins-10 (IL-10), adiponectin (ADPN)] were studied, and their adverse reactions were observed in two groups. **Results** Compared with those before treatment, the frequencies and scores of chest tightness and pain after treatment in two groups were decreased; the duration of chest tightness and pain, fatigue and the total symptom score in observation group were obviously lower than those in control group (0.6 ± 0.3 vs. 1.2 ± 0.8 , 1.2 ± 0.4 vs. 1.5 ± 0.6 , 7.2 ± 3.2 vs. 14.1 ± 6.8 , respectively, all $P < 0.05$). After treatment, in the ECG of two groups, the numbers of ST segment falling, T wave depression and inversion were lowered more obviously than those before treatment, and the degree of lowering in observation group was more significant (ST falling number: 2.8 ± 0.6 vs. 4.7 ± 0.7 , T wave depression number: 2.1 ± 0.9 vs. 2.5 ± 1.0 , T wave inversion number: 2.0 ± 0.8 vs. 2.3 ± 1.5). Compared with those before treatment, the serum levels of CRP, IL-6 and TNF- α were obviously decreased, and the levels of IL-10, ADPN in the two groups were markedly elevated, and the changes were more significant in the observation group [CRP (mg/L): 2.82 ± 0.37 vs. 4.11 ± 0.52 , IL-6 (ng/L): 126.36 ± 28.37 vs. 165.57 ± 33.75 , TNF- α (ng/L): 27.56 ± 8.92 vs. 46.85 ± 11.79 , IL-10 (ng/L): 45.86 ± 10.21 vs. 30.45 ± 10.85 , ADPN (mg/L): 15.15 ± 3.22 vs. 8.43 ± 2.38 , all $P < 0.05$]. No other adverse reactions were found in the course of treatment in the two groups. **Conclusions** HJJF can obviously reduce the serum levels of pro-inflammatory cytokines (CRP, IL-6 and TNF- α) and increase the levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10 and ADPN), indicating that the therapeutic effects of HJJF on DACS patients might be partially due to regulating the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines.

【Key words】 Huoxue Jiedu Jiangtang formulation; Diabetic acute coronary syndrome; Non-revascularization; Pro-inflammatory cytokines; Anti-inflammatory cytokines

急性冠脉综合征(ACS)进行经皮冠脉介入术(PCI)后血运重建,可明显降低住院病死率,如在西药规范治疗基础上配合中药,可起到整体调理、改善预后、提高生活质量的作用^[1]。但糖尿病冠心病由于起病较隐匿,临床表现特异,以致患者就诊时间延迟,有部分以 ACS 表现为首发,错过了血运重建治疗的最佳时间窗,而且其冠状动脉(冠脉)一般呈多支、弥漫性病变,血运重建困难,能够接受血运重建治疗的机会少;目前大部分边远地区县级医院还不具备开展血运重建的治疗条件,因此,近 50% 的 ACS 患者未行血运重建治疗^[2];而单纯西药治疗糖尿病 ACS 效果欠佳,应对糖尿病 ACS(DACS)患者的二级预防治疗给予高度重视^[3]。炎症反应是导致动脉粥样硬化斑块不稳定从而引发心血管事件的主要原因,促炎与抗炎因子平衡失调在冠心病发病中起着重要的作用^[4]。糖尿病冠心病属于中医消渴并胸痹范畴,气阴两虚、瘀毒内蕴是消渴并胸痹的主要病机^[5]。本研究采用具有滋阴益气、活血解毒、软坚消积作用的活血解毒降糖方,观察其对未行血运重建治疗的 DACS 患者促炎与抗炎因子平衡的调节作用,寻求中西医结合优势互补治疗 DACS 的方法,提高临床防治 DACS 的水平。

1 资料与方法

1.1 病例诊断、纳入、排除、剔除与脱落标准

1.1.1 西医诊断标准:符合中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)诊断标准^[6], ACS 诊断参照《不稳定型心绞痛和急性非 ST 段抬高心肌梗死诊断指南》(2007 年版)^[7]和《急性 ST 段抬高心肌梗死诊断指

南》(2010 年版)^[8]。

1.1.2 中医诊断标准:消渴并胸痹气阴两虚、痰瘀阻滞型诊断参考《中药新药临床研究指导原则》^[9]。

1.1.3 纳入标准:因各种原因未能行 PCI 血运重建治疗的 DACS 患者,中医诊断符合气阴两虚、痰瘀内阻证,年龄 30~75 岁,经医院伦理委员会批准,取得受试者同意并签署知情同意书。

1.1.4 排除标准:急诊拟行血运重建治疗的 ACS 者;非糖尿病患者;非气阴两虚、痰瘀阻滞患者;有严重的心脏瓣膜病、心肌病、心力衰竭[纽约心脏学会(NYHA)分级 IV 级]者;有严重肝功能不全、慢性肾功能不全者。

1.1.5 剔除与脱落标准:中途自行退出不愿继续治疗、失访或依从性差者;资料不全影响疗效及安全性判断者;因其他原因使病情恶化有生命危险者。

1.2 病例选择:选择 2014 年 8 月至 2015 年 7 月在本院中医科和心血管病内科住院且符合纳入标准的 67 例患者,按随机数字表法分为对照组(33 例)和观察组(34 例)。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组:按照西药标准化方案进行治疗,糖尿病治疗按照中国 2 型糖尿病防治指南^[6]进行;心血管用药参照文献[7-8]:抗血小板治疗[口服阿司匹林:首次负荷剂量 300 mg(嚼服),维持剂量 75~100 mg;口服氯吡格雷:首次负荷剂量 300 mg,维持剂量 75 mg];抗凝治疗(低分子肝素钠 5 kU 皮下注射,每日 2 次,视情况使用 2~8 d);血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),有禁忌者选用血管紧张

素受体拮抗剂(ARB); β 受体阻滞剂(根据血压、心率和心功能情况调节剂量);调脂药物(辛伐他汀 20 mg,饭后睡前服用);硝酸酯类(硝酸异山梨酯 10 mg,每日 2 次)。疗程为 2 个月。

1.3.2 观察组:在上述西医标准化治疗基础上给予活血解毒降糖方(由人参 10 g、黄芪 15 g、麦冬 15 g、山茱萸 10 g、生地黄 15 g、大黄 5 g、鳖甲 15 g、桃仁 10 g、牡丹皮 10 g、黄连 8 g、丹参 10 g、山药 15 g、五味子 10 g 等组成),每日 1 剂,水煎约 300 mL,分早、中、晚 3 次温服。治疗期间,禁止使用其他益气养阴、活血化瘀类中药。疗程为 2 个月。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 中医临床证候评分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[9],①胸痛:无为 0 分;每周发作 2~6 次,每次疼痛持续 ≤ 5 min,每周服硝酸甘油 1~4 片为 2 分;每日发作 1~3 次,每次疼痛持续 6~9 min,每周服硝酸甘油用量 5~9 片为 4 分;每日发作 4 次以上,每次疼痛持续 ≥ 10 min,每周服硝酸甘油用量 10 片为 6 分;②胸闷:无为 0 分;偶觉胸闷,休息可缓解为 2 分;胸闷发生较频繁,但能正常生活和工作为 4 分;胸闷持续不解,影响正常生活和工作为 6 分;③心悸:无为 0 分;偶发心悸,可自行缓解为 1 分;心悸发作频繁,但能够坚持工作为 2 分;心悸持续不解以至影响正常生活和工作为 3 分;④气短:无为 0 分;活动后气短为 1 分;轻微活动即气促为 2 分;不活动也气促为 3 分。⑤乏力:无为 0 分;偶觉乏力,可自行缓解为 1 分;常觉乏力,但能坚持工作为 2 分;乏力持续不解以致影响正常生活和工作为 3 分。

1.4.2 心电图疗效^[9]:观察两组治疗前后心电图 ST 段下移、T 波低平及 T 波倒置导联数。

1.4.3 促炎及抗炎因子的检测:入院当日及出院日早晨抽取空腹静脉血 5 mL,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管,离心取上清液, -80℃ 下冻存备检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及脂联素(ADPN)水平,试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供,操作按试剂盒说明书步骤进行。

1.4.4 不良反应:观察两组治疗过程中血、尿、粪常规及肝肾功能的变化。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本的 t 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料:两组基线资料均衡,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),有可比性。

2.2 两组治疗前后中医临床证候评分比较(表 2):治疗后两组胸闷、胸痛及其发作频率评分均较治疗前明显降低,观察组治疗后胸闷痛持续时间、疲乏症候评分和证候总评分明显低于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后心电图比较(表 3):治疗后两组 ST 段下移导联数、T 波低平和倒置导联数均较治疗前减少($P<0.05$);但观察组和对照组治疗后上述指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	糖尿病病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	并发冠心病病 程(月, $\bar{x}\pm s$)	合并高血压 [例(%)]	诊断构成[例(%)]			陈旧性心梗 [例(%)]	心功能级别 (例, $\bar{x}\pm s$)
		男性	女性					UAP	STEAMA	NSTEAMI		
对照组	33	19	14	65.43 $\pm$ 12.87	12.35 $\pm$ 5.85	36.21 $\pm$ 15.25	17(51.5)	17(51.5)	7(21.2)	9(27.2)	2(6.06)	2.02 $\pm$ 0.88
观察组	34	20	14	67.48 $\pm$ 11.85	13.21 $\pm$ 6.21	35.85 $\pm$ 16.68	18(52.9)	17(50.0)	8(23.5)	9(26.4)	3(8.82)	2.04 $\pm$ 0.92

注:UAP 为不稳定心绞痛,STEAMA 为 ST 抬高心肌梗死,NSTEAMI 为非 ST 抬高心肌梗死

表 2 治疗前后两组中医临床证候评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数 (例)	胸闷 (分)	胸痛 (分)	胸闷痛持续 时间(分)	胸闷痛发作 频率(分)	心悸 (分)	气短 (分)	疲乏 (分)	自汗 (分)	证候总 评分(分)
对照组	治疗前	33	4.7 $\pm$ 1.5	4.6 $\pm$ 1.4	4.5 $\pm$ 1.7	3.7 $\pm$ 1.4	1.6 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.5	24.7 $\pm$ 4.8
	治疗后	33	1.6 $\pm$ 1.1 ^a	1.2 $\pm$ 0.6 ^a	1.2 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.5 ^a	1.2 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.4	14.1 $\pm$ 6.8
观察组	治疗前	34	4.6 $\pm$ 1.4	4.7 $\pm$ 1.5	4.6 $\pm$ 1.7	3.8 $\pm$ 1.5	1.7 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.8	1.2 $\pm$ 0.6	25.2 $\pm$ 4.6
	治疗后	34	1.1 $\pm$ 0.6 ^a	0.6 $\pm$ 0.4 ^a	0.6 $\pm$ 0.3 ^b	0.7 $\pm$ 0.6 ^a	0.7 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.4 ^b	0.8 $\pm$ 0.4	7.2 $\pm$ 3.2 ^b

注:与治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表 3 两组治疗前后心电图、血清促炎症因子、抗炎症因子及脂联素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	ST 段下移 导联数(次)	T 波低平 导联数(次)	T 波倒置 导联数(次)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	ADPN (mg/L)	IL-10 (ng/L)
对照组	治疗前	33	4.5 $\pm$ 0.6	2.4 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 1.2	3.96 $\pm$ 0.46	162.49 $\pm$ 33.48	46.63 $\pm$ 12.11	8.35 $\pm$ 2.56	32.85 $\pm$ 12.95
	治疗后	33	3.1 $\pm$ 0.5 ^a	2.2 $\pm$ 0.7 ^a	2.0 $\pm$ 0.9 ^a	3.21 $\pm$ 0.54 ^a	143.28 $\pm$ 35.33 ^a	35.28 $\pm$ 12.92 ^a	11.95 $\pm$ 3.48 ^a	43.83 $\pm$ 10.45 ^a
观察组	治疗前	34	4.7 $\pm$ 0.7	2.5 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 1.5	4.11 $\pm$ 0.52	165.57 $\pm$ 33.75	46.85 $\pm$ 11.79	8.43 $\pm$ 2.38	30.45 $\pm$ 10.85
	治疗后	34	2.8 $\pm$ 0.6 ^a	2.1 $\pm$ 0.9 ^a	2.0 $\pm$ 0.8 ^a	2.82 $\pm$ 0.37 ^{bc}	126.36 $\pm$ 28.37 ^{bc}	27.56 $\pm$ 8.92 ^{bc}	15.15 $\pm$ 3.22 ^{bc}	45.86 $\pm$ 10.21 ^{bc}

注：与治疗前比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ ；与对照组比较，^c $P<0.05$

2.4 两组治疗前后促炎因子 CRP、IL-6、TNF- α 变化比较(表 3)：两组治疗后 CRP、IL-6、TNF- α 水平较治疗前明显降低，且观察组上述指标的降低程度较对照组更显著(均 $P<0.05$)。

2.5 两组治疗前后抗炎因子 ADPN 和 IL-10 变化比较(表 3)：两组治疗后血清 ADPN 及 IL-10 水平均较治疗前明显升高，且以观察组的升高更显著(均 $P<0.05$)。

2.6 不良反应：两组治疗前后血、尿、粪常规检测，肝、肾功能检测均无明显异常，服药期间均未见其他不良反应发生。

3 讨论

1999 年，Ross^[10]就明确指出，“动脉粥样硬化症是一种炎症反应”，炎症及炎性血清标志物在动脉硬化的发生发展过程中及动脉硬化斑块由稳定向不稳定发展方面起重要作用。促炎因子主要通过损伤内皮、诱导单核细胞与内皮的黏附及向内膜下迁移等环节促进动脉粥样硬化(AS)的形成，还可通过促进细胞外基质(ECM)降解和抑制其修复，增加斑块的不稳定性。

2001 年，Brownlee^[11]在 *Nature* 杂志提出了糖尿病并发症的统一机制学说，认为高糖引起线粒体内超氧阴离子(O_2^-)生成过多，引发组织细胞发生氧化应激，并最终导致糖尿病各种并发症的发生。

2003 年 10 月全球 50 多位著名心血管病学者在 *Circulation* 杂志对冠心病共同提出应从强调“易损斑块”转移到重视“易损患者”方面来^[12-13]。“易损患者”是基于“易损斑块”、“易损血液”、“易损血管”方面，从整体上预测一个患者发生急性心血管事件的可能性。冠心病患者冠脉病变程度与多种危险因素有关，其中 2 型糖尿病和高血压是最显著的独立危险因素^[14-15]。因此，糖尿病是冠心病的易损患者，在发生 ACS 时，病理改变涉及血管内皮损伤、过度氧化应激、炎症反应等方面，机制比非糖尿病复杂，并具有代谢记忆效应，与合并的心血管危

险因素有协同作用和乘积效应，对大血管、微血管及心肌都有明显影响，对心脏危害更大^[16-17]。

AS 可以看作是损伤(促炎)和修复保护(抗炎)机制之间平衡的失调，平衡失调则产生破坏性炎症效应，促进 AS 发生发展，促炎/抗炎平衡则有利于动脉血管壁的修复^[16]。

促炎因子主要通过损伤血管内皮、诱导循环中的单核细胞与内皮黏附并向内膜迁移，促进 AS 形成，并使 ECM 降解，增加斑块的不稳定性。CRP 可以诱发组织因子产生，引发凝血过程；另外，CRP 作为纤维蛋白原(Fib)的一种趋化因子，介导巨噬细胞与血管内皮黏附，从而移植到血管内膜^[18]。血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞均可产生 IL-6，与炎症反应、组织损伤关系密切，IL-6 为预测 ACS 早期基础病变及严重并发症的指标，血清 IL-6 水平越高，其发生严重冠心病的风险越高^[19]。TNF- α 与冠脉斑块的稳定性有关，TNF- α 能直接损伤血管内皮细胞，引起炎症性病理损伤，并激活粥样斑块中的巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶(MMPs)从而破坏斑块的稳定性^[20]。

抗炎因子在促炎力量与抗炎力量之间建立一种平衡，调节冠心病 ACS 的发生发展，促炎因子与抗炎因子的比值关系能更全面反映机体的炎性反应情况^[16, 18]。Mallat 等^[21]研究表明，IL-10 作为抗炎因子，能通过抑制单核细胞的黏附，抑制血管平滑肌细胞增殖，拮抗促炎因子的炎症活性，下调炎症反应，具有稳定 AS 斑块的作用。IL-10 在 ACS 时受炎症反应而被激活，但其与炎症反应程度不平衡而无法拮抗炎症反应的损伤^[22]。ADPN 作为另一种炎症抑制因子，可抑制巨噬细胞对胆固醇酯的摄取；减少巨噬细胞 A 类清道夫受体基因的表达，抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转化；减少单核/巨噬细胞分泌 TNF- α ，并抑制其介导的炎症反应，ADPN 在冠心病患者体内表达水平明显降低，直接影响 AS 的发生发展^[23]。

尽管中医治疗心血管疾病的研究很多,如王静等^[24]在基础治疗的同时加用温阳益气、活血化瘀、滋阴清热、温阳益气合滋阴等法,能有效调节神经-细胞因子的活性,抑制炎症因子激活,提高临床疗效,但不免还存在个体差异,特别是针对糖尿病冠心病群体。

中医理论认为,气阴两虚,躁热内蕴是糖尿病 ACS 的基本病机,气虚致瘀,阴虚加剧内热,热瘀内蕴可化毒,痰瘀互结日久可成积^[25],因此,糖尿病 ACS 与中医“积病”形成的机制相符。同时,因为炎症反应是 AS 发生发展及造成斑块不稳定引发急性心血管事件的主要原因,炎性反应引起炎症细胞浸润及炎性介质的释放,与热毒的本性特点相似,提示清热解毒药物可通过抗炎起到潜在的稳定斑块作用,因此,糖尿病合并 AS 斑块形成的基本病机是“气阴两虚,瘀毒内蕴,蕴结成积”,“益气养阴,活血解毒,软坚消积”是其主要治疗方法^[5],治法更应强调活血解毒、软坚散结,以阻止 AS 斑块(癥积)的形成和发展。

我们创新性提出了“益气养阴,活血解毒,软坚消积”的治疗原则,与积病的治法同属“异病同治”,并且自拟活血解毒降糖方。该方中,人参、麦冬、五味子具有滋阴、益气、生津、养心作用;地黄(熟地改为生地,取其凉血之功效)、山茱萸、山药具有滋肾填阴,育阴潜阳之功效;大黄、鳖甲、桃仁、牡丹皮原用于治疗“癥积”、“疔母”,疗效确切,用于糖尿病 AS 斑块治疗属“异病同治”。

本研究发现,糖尿病 ACS 非血运重建患者在西药常规治疗基础上加用活血解毒降糖方,能明显降低促炎因子 CRP、IL-6、TNF- α 水平,提高抗炎因子 IL-10、ADPN 的表达,调节抗炎/促炎平衡,有效抑制糖尿病 ACS 非血运重建患者炎症反应,改善患者胸痛、胸闷、心悸、乏力、气短等中医临床症状。这表明活血解毒降糖方对糖尿病 ACS 的治疗作用是通过调节促炎/抗炎平衡来实现的。由于本试验样本含量较少,有待以后的工作中不断深入研究。

参考文献

- [1] 李军,张振鹏,王阶.急性 ST 段抬高型心肌梗死的中西医结合治疗策略[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):103-104.
- [2] 苑飞,宋现涛,吕树铮.中国内地 2008 年经皮冠状动脉介入治疗调查注册研究分析[J].中华心血管病杂志,2010,38(7):629-632.
- [3] 急性冠状动脉综合征非血运重建患者的抗血小板治疗的中国专家共识组.急性冠状动脉综合征非血运重建患者的抗血小板治疗的中国专家共识(修订案)[J].中国医刊,2011,46(5):

- 79-85
- [4] 吴敏,王阶.促炎因子与抗炎因子在冠心病研究中的应用[J].中国中西医结合杂志,2010,30(1):87-90.
- [5] 符显昭,许靖,黄文华,等.糖尿病冠心病活化解毒疗法思路的构建[J].中国中医急症,2014,23(11):2024-2027.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中国医学前沿杂志,2015,7(3):26-89.
- [7] 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.不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [8] 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.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690.
- [9] 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,2002:68-73.
- [10] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [11] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. Nature, 2001, 414(6865): 813-820.
- [12] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [J]. Circulation, 2003, 108(14): 1664-1672.
- [13] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II [J]. Circulation, 2003, 108(15): 1772-1778.
- [14] 高扬,吕滨,侯志辉,等.冠心病合并代谢综合征患者冠状动脉粥样硬化的特性[J].中华心血管病杂志,2013,41(11):935-939.
- [15] 肖健勇,张赫男,曹路,等.天津地区冠状动脉病变程度与冠心病患者心血管疾病的多因素分析[J].中华危重病急救医学,2013,25(11):650-654.
- [16] Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Losordo DW, et al. Atherosclerosis 2005: recent discoveries and novel hypotheses [J]. Circulation, 2005, 112(21): 3348-3353.
- [17] 彭晓初,赵艳芳,邹大进,等.糖尿病在急性心肌梗死危险评估中地位的探讨[J].中华危重病急救医学,2011,23(6):322-327.
- [18] Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis [J]. Atherosclerosis, 2002, 162(1): 217-219.
- [19] Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases [J]. Jpn Heart J, 2004, 45(2): 183-193.
- [20] Barath P, Fishbein MC, Cao J, et al. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma [J]. Am J Cardiol, 1990, 65(5): 297-302.
- [21] Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis [J]. Circ Res, 1999, 85(8): e17-24.
- [22] 陈志斌,梁艳冰,唐皓,等.步进法筛选心绞痛患者血清炎症因子建立判别函数的研究[J].中华危重病急救医学,2012,24(12):713-716.
- [23] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. Circulation, 2001, 103(8): 1057-1063.
- [24] 王静,吴时达,闫亚非,等.不同治法对阳虚型慢性心力衰竭患者心功能及红细胞体积分布宽度的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):59-63.
- [25] 谢冠群,范永升.热毒血瘀证探析[J].中华中医药杂志,2013,28(12):3472-3474.

(收稿日期:2015-10-30)
(本文编辑:邱美仙 李银平)