

降糖舒心方对糖尿病合并慢性心力衰竭的影响： 一项前瞻性随机对照研究

符显昭 黄月凤 王清礼 农合鑫 班富度 谭琪琪 韦凤薇 闭红函 邱石源

533099 广西百色, 右江民族医学院临床医学院

通讯作者: 黄月凤, Email: 569192254@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.004

【摘要】 目的 评价降糖舒心方治疗糖尿病合并慢性心力衰竭(CHF)的有效性及其安全性,并探讨可能的作用机制。方法 采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2015 年 10 月至 2016 年 9 月广西右江民族医学院附属医院中医科和心内科收治的 80 例糖尿病合并纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 II ~ III 级 CHF 患者,按计算机产生的随机数字分为观察组和对照组,最终 77 例患者完成试验,观察组 39 例,对照组 38 例。对照组给予西医标准化治疗;观察组在标准化治疗基础上加用降糖舒心方(黄芪 15 g、人参 10 g、麦冬 15 g、生地黄 15 g、山茱萸 10 g、黄连 8 g、桃仁 10 g、丹参 10 g、五味子 10 g、山药 15 g),疗程均为 2 个月。观察两组治疗前后 6 min 步行距离(6MWD)的变化;计算中医症状积分。采用心脏彩色超声检测左室舒张期末容积(LVEDV)、左室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)、心排血量(CO)、二尖瓣快速充盈期与心房收缩期血流速度比值(E/A)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清糖化血红蛋白(HbA1c)、血管紧张素 II(Ang II)、血浆 B 型脑钠肽(BNP)水平;观察总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDH-C)等血脂水平的变化。结果 与对照组比较,观察组治疗后心悸、乏力积分和症状总积分均明显降低[心悸积分(分): 0.9 ± 0.4 比 1.2 ± 0.8 , 乏力积分(分): 1.1 ± 0.7 比 1.7 ± 0.8 , 症状总积分(分): 4.8 ± 1.2 比 8.1 ± 1.8 , 均 $P < 0.05$]; LVEDV、HbA1c、Ang II 及 BNP 水平也明显降低[LVEDV(mL): 136.28 ± 17.52 比 158.82 ± 19.03 , HbA1c(%): 6.11 ± 0.36 比 6.89 ± 0.32 , Ang II (ng/L): 66.48 ± 17.64 比 84.55 ± 20.39 , BNP($\mu\text{g/L}$): 138.45 ± 87.55 比 219.14 ± 88.83 , 均 $P < 0.05$]; 6MWD 明显延长(m: 470.47 ± 79.66 比 428.46 ± 88.56 , $P < 0.05$); LVEF、SV、CO、E/A 比值均明显升高[LVEF: 0.51 ± 0.05 比 0.46 ± 0.04 , SV(mL): 55.36 ± 2.88 比 50.32 ± 2.76 , CO(L/min): 5.74 ± 0.91 比 4.92 ± 0.74 , E/A 比值: 1.18 ± 0.27 比 0.83 ± 0.28 , 均 $P < 0.05$]。观察组 TC、TG、LDH-C 的下降程度及 HDL-C 升高程度均优于对照组,但两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 降糖舒心方对糖尿病 NYHA 分级 II ~ III 级的 CHF 患者具有很好的疗效,且安全性良好,其作用机制可能与控制血糖(调节 HbA1c)、纠正脂质代谢紊乱、改善心肌能量供给、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)的激活及 BNP 的分泌有关。

【关键词】 滋阴益气; 活血解毒; 降糖舒心方; 糖尿病; 慢性心力衰竭

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(81460698); 广西自然科学基金项目(2015GXNSFAA139221); 广西高校科研项目(YB2014303); 广西中医药民族医药传承创新专项课题(GZLC16-51); 广西中医药民族医药自筹经费科研项目(GZZC14-62); 广西大学生创新创业训练计划项目(201510599021); 广西百色市科技开发计划项目(百科计字[2014]9号)

Effect of Jiangtang Shuxin decoction on diabetic patients with chronic heart failure: a prospective randomized controlled study Fu Xianzhao, Huang Yuefeng, Wang Qingli, Nong Hexin, Ban fudu, Tan Qiqi, Wei fengwei, Bi Honghan, Qiu Shiyuan

Clinic Medical College of Guangxi Youjiang Medical National College, Baise 533099, Guangxi, China

Corresponding author: Huang Yuefeng, Email: 569192254@qq.com

【Abstract】 **Objective** To assess the clinical therapeutic effects and safety of Jiangtang Shuxin decoction (JTSXD) on diabetic patients complicated with chronic heart failure (CHF), and to search for its possible function mechanisms. **Methods** A prospective randomized controlled study was conducted, 80 diabetic patients complicated with CHF [New York Heart Association (NYHA) functional class II - III] admitted into the Department of Traditional Chinese Medicine (TCM) or of Cardiology in Affiliated Hospital of Guangxi Youjiang National Medical College from October 2015 to September 2016 were enrolled, they were assigned to an observation group and a control group by randomized method with a computer, and finally 77 patients (39 cases in observation group and 38 cases in control group) completed this trial. The patients in control group received standardized routine western medical treatment, while the observation group was additionally administered JTSXD (including ingredients: astragalus 15 g, ginseng 10 g, radix ophiopogonis 15 g, radix rehmanniae 15 g, cornus 10 g, rhizome coptidis 8 g, peach kernel 10 g, salvia miltiorrhiza 10 g, magnoliaceae 10 g, yam 15 g) on the basis of conventional therapy. The therapeutic course for all the patients in both groups was 2 months. Before and after treatment, the 6-minute walking distance (6MWD) was assessed; the TCM syndrome accumulated scores of the two groups were calculated; the left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), the left ventricle ejection fraction (LVEF), the stroke volume (SV), the cardiac output (CO), and the maximum blood flow velocity of early diastolic/atrium late diastolic (E/A) were detected by echocardiography. The serum levels of glycosylated

hemoglobin (HbA1c), angiotensin II (Ang II) and plasma B type brain natriuretic peptide (BNP) were tested with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); the level changes of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were observed. **Results** Compared with the control group, after treatment in the observed group, the TCM syndrome score of palpitation, fatigue and the total accumulated score were all obviously decreased (palpitation score: 0.9 ± 0.4 vs. 1.2 ± 0.8 , fatigue score: 1.1 ± 0.7 vs. 1.7 ± 0.8 , total accumulated score: 4.8 ± 1.2 vs. 8.1 ± 1.8 , all $P < 0.05$); the LVEDV, the serum levels of HbA1c, Ang II and BNP were also obviously decreased in the observed group [LVEDV (mL): 136.28 ± 17.52 vs. 158.82 ± 19.03 , HbA1c (%): 6.11 ± 0.36 vs. 6.89 ± 0.32 , Ang II (ng/L): 66.48 ± 17.64 vs. 84.55 ± 20.39 , BNP ($\mu\text{g/L}$): 138.45 ± 87.55 vs. 219.14 ± 88.83 , all $P < 0.05$]; The 6MWD, LVEF, SV, CO and E/A were all increased plainly in the observed group [6MWD (m): 470.47 ± 79.66 vs. 428.46 ± 88.56 , LVEF: 0.51 ± 0.05 vs. 0.46 ± 0.04 , SV (mL): 55.36 ± 2.88 vs. 50.32 ± 2.76 , CO (L/min): 5.74 ± 0.91 vs. 4.92 ± 0.74 , E/A: 1.18 ± 0.27 vs. 0.83 ± 0.28 , all $P < 0.05$]. The degrees of decreased levels in TC, TG, LDL-C and the degrees of increased levels of HDL-C in observed group were superior to those of the control group, but there were no statistical significant differences (all $P > 0.05$). **Conclusion** JTSXD shows good therapeutic effect and safety for treatment of diabetic patients accompanied by CHF (NYHA functional class II-III), and its mechanisms may be related to its regulation of glucose (reduction of HbA1c level), correction of lipid metabolism disorders, improvement of myocardial energy supply, inhibition of the activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the secretion of BNP.

【Key words】 Nourishing yin and supplementing qi; Activating blood circulation and detoxification; Jiangtang Shuxin decoction; Diabetes mellitus; Chronic heart failure

慢性心力衰竭(CHF)是各种心脏病的严重阶段,5年存活率与恶性肿瘤相似。由于人口老龄化进程的加快,糖尿病的发病率逐年增加,伴随而来的是糖尿病合并冠心病、心肌病、心脏自主神经病变及高血压,导致糖尿病 CHF 的患病率增加,且合并糖尿病的冠心病患者冠状动脉(冠脉)多支血管病变发生率明显高于非糖尿病者,故更易发生心力衰竭(心衰)^[1]。心衰也是糖尿病的独立危险因素,心衰发生后可激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),加剧了胰岛素抵抗,研究发现,约 15%~35% 的非糖尿病心衰患者可发展为糖尿病,从而导致新发糖尿病 CHF 的增加^[2]。与非糖尿病病相比,糖尿病存在更多的心血管病危险因素,可导致心衰恶化,预后差^[3],单纯西医治疗面临着挑战。

中医认为糖尿病属于消渴病范畴,气阴两虚、燥热内蕴是消渴病的基本病机,气虚致瘀,阴虚加剧内热,热瘀内蕴可化毒,因此气阴两虚并痰瘀内蕴化毒是糖尿病 CHF 的主要病机^[4],滋阴益气结合活血化瘀解毒是防治糖尿病 CHF 的主要方法。本课题组前期的动物研究结果表明,以滋阴益气活血化瘀解毒组方的降糖舒心方具有降糖、调脂和抗炎的作用,能减轻由内质网应激引发的心肌细胞凋亡,逆转心肌重构^[5]。本研究从临床方面探讨降糖舒心方对糖尿病 CHF 患者的疗效,为寻求理想的防治和降低糖尿病病死率的方法提供有意义的资料。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准:糖尿病诊断参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[6]标准,心力衰竭诊

断参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2014)》^[7]标准,心功能分级参照纽约心脏学会(NYHA)标准。

1.1.2 中医诊断标准:参照王永炎等^[8]的《实用中医内科学》(第 2 版),以消渴症状多饮、多食、多尿,或多饮、多尿并见,日久不愈,伴胸痛或胸闷、心悸、怔忡、气短乏力,活动后加重,不能平卧,或出现水肿,自汗、心烦、失眠、大便干结,舌质红而少津,舌苔薄白或黄燥,脉弦细数无力为气阴两虚、痰瘀内阻消渴合并心脏病的中医诊断标准。

1.2 纳入、排除和剔除标准

1.2.1 纳入标准:年龄 40~75 岁,符合糖尿病诊断标准, NYHA 心功能分级为 II~III 级,符合气阴两虚、痰瘀内阻的中医辨证标准。

1.2.2 排除标准:① 非糖尿病者;② 心功能达到 NYHA 分级 IV 级者;③ 近期发生心肌梗死,已行经皮冠脉介入治疗(PCI)等血运重建术,或血压 $> 160/100$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)者;④ 有严重肝肾功能损害者;⑤ 非气阴两虚、痰瘀阻滞者;⑥ 妊娠、哺乳期女性和有妊娠计划者;⑦ 有精神疾病者。

1.2.3 剔除与脱落标准:① 误诊或误纳入者;② 未使用试验用药,依从性差或失访者;③ 试验中病情加重或恶化者;④ 不宜继续接受试验而中途退出者。

1.2.4 伦理学:本研究符合医学伦理标准,并经医院医学伦理委员会批准,取得受试者同意并签署知情同意书。

1.3 一般资料:采用前瞻性研究方法,收集广西右江民族医学院附属医院 2015 年 10 月至 2016 年 9 月心内科及中医科住院及门诊的糖尿病合并

NYHA 心功能分级 II ~ III 级 CHF 患者 80 例,按计算机产生的随机数字分为观察组和对照组,每组 40 例。最终 77 例患者完成试验,观察组 39 例,对照组 38 例。两组性别、年龄、体质量指数(BMI)、糖尿病病程、合并冠心病病程、心率、收缩压、舒张压及心功能级别等方面的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

1.4 治疗方法: 两组患者治疗均按《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[6]控制血糖,按《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2014)》^[7]治疗心衰。心衰用药方法: ① 利尿剂氢氯噻嗪(广东三才石岐制药股份有限公司)25 mg,每日 1 次; ② β -受体阻滞剂酒石酸美托洛尔(阿斯利康制药有限公司)12.5 mg,每日 2 次; ③ 血管紧张素转换酶抑制剂依那普利(石药集团欧意药业有限公司)口服 10 mg,每日 2 次,可根据患者具体情况,适当加减剂量,或使用降脂药物。观察组在常规治疗基础上加服降糖舒心方(黄芪 15 g、人参 10 g、麦冬 15 g、生地黄 15 g、山茱萸 10 g、黄连 8 g、桃仁 10 g、丹参 10 g、五味子 10 g、山药 15 g),每日 1 剂,水煎约 300 mL,分早、中、晚 3 次温服。疗程为 2 个月,治疗期间,可根据情况对其他伴发疾病给予适当处理,如合并感染进行抗感染治疗等,但禁止使用其他益气养阴、活血化瘀类中药。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 中医临床症状积分: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]: ① 胸痛或胸闷: 无为 0 分; 偶觉胸痛或胸闷,休息可缓解为 2 分; 发生较频繁,但不影响正常生活和工作为 4 分; 持续不解,影响正常生活和工作为 6 分。② 心悸: 无为 0 分; 偶发心悸,可自行缓解为 2 分; 心悸发作频繁,但能坚持工作为 4 分; 心悸持续不解以至影响正常生活和工作为 6 分。③ 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。④ 乏力: 无为 0 分; 偶觉乏力,可自行缓解为 1 分; 常感觉乏力,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。

1.5.2 6 min 步行距离(6MWD): 克服了 NYHA 分级仅凭患者主观感觉而陈述的缺点,能较为准确地

评价 CHF 患者的运动耐量和心功能^[10]。方法: 测定患者在 6 min 内行走的最长距离,速度由自己决定,检测人员在旁观察患者,如出现气促、胸闷或胸痛等不适,不能坚持行走时,可暂停或中止试验,6 min 结束后计算患者的步行距离。

1.5.3 心脏彩色超声指标: 治疗前及治疗后 2 个月采用超声心动图(采用美国 GE LOGIQ400 心脏彩色超声仪,探头频率 3.0 MHz)检测左室舒张期末容积(LVEDV)、左室射分数(LVEF)、每搏量(SV)、心排量(CO)、二尖瓣快速充盈期与心房收缩期血流速度比值(E/A)。

1.5.4 血脂、糖化血红蛋白(HbA1c)、血管紧张素 II(Ang II)、血浆 B 型脑钠肽(BNP)的检测: 入院当日及出院时早晨,取两组患者空腹静脉血 5 mL,置于含乙二胺四乙酸(EDTA)的抗凝管,离心取上清液, -80 °C 保存备检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 HbA1c、Ang II 水平,试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供; 用 Triage 检测仪(美国 Biosite 公司提供)采用免疫荧光法测定血浆 BNP 水平,试剂盒由北京中西远大科技有限公司提供。所有操作步骤均严格按试剂盒说明书进行。血糖和血脂由本院临床检验中心检测。

1.5.5 药物安全性及不良反应: 观察两组药物的安全性和用药过程中的不良反应发生情况。

1.6 统计学方法: 使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后组内数据比较采用配对 t 检验,组间数据比较采用两独立样本的 t 检验; 计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医临床症状积分和 6 MWD 比较(表 2): 两组治疗后胸痛胸闷、心悸、气短、乏力积分和症状总积分均较治疗前降低,且治疗后观察组心悸、乏力积分和症状总积分均明显低于对照组(均 $P < 0.05$); 两组治疗后 6MWD 均较治疗前明显增加,且观察组的增加程度较对照组更加显著(均 $P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后心脏彩色超声指标比较(表 3):

表 1 糖尿病合并 CHF 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	合并冠心病 病程(年, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	心功能[例(%)]	
		男性	女性								II 级	III 级
对照组	38	24	14	63.72 \pm 10.82	25.94 \pm 0.47	11.25 \pm 5.46	10.26 \pm 3.23	80 \pm 18	132 \pm 19	79 \pm 16	13(34.21)	25(65.79)
观察组	39	24	15	64.17 \pm 11.15	26.15 \pm 0.36	10.95 \pm 4.92	10.55 \pm 3.85	81 \pm 17	133 \pm 17	80 \pm 13	13(32.33)	26(66.67)

表 2 两组治疗前后中医临床症状积分和 6MWD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	胸痛胸闷积分(分)	心悸积分(分)	气短积分(分)	乏力积分(分)	症状总积分(分)	6MWD(m)
对照组	治疗前	38	4.7±1.5	4.4±1.6	3.8±1.5	4.6±1.6	18.7±2.8	368.56±76.87
	治疗后	38	1.3±0.6 ^a	1.2±0.8 ^a	1.2±0.5 ^a	1.7±0.8 ^a	8.1±1.8 ^a	428.46±88.56 ^a
观察组	治疗前	39	4.8±1.6	4.5±1.7	3.9±1.4	4.7±1.8	19.2±3.1	373.00±84.46
	治疗后	39	0.8±0.5 ^a	0.9±0.4 ^{ab}	0.8±0.6 ^a	1.1±0.7 ^{ab}	4.8±1.2 ^{ab}	470.47±79.66 ^{ab}

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

表 3 两组治疗前后心脏彩色超声指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	LVEDV(mL)	LVEF	SV(mL)	CO(L/min)	E/A
对照组	治疗前	38	166.87±18.18	0.36±0.03	37.75±4.25	3.75±0.68	0.71±0.31
	治疗后	38	158.82±19.03 ^a	0.46±0.04 ^a	50.32±2.76 ^a	4.92±0.74 ^a	0.83±0.28 ^a
观察组	治疗前	39	168.35±18.44	0.36±0.03	38.25±4.75	3.88±0.52	0.68±0.35
	治疗后	39	136.28±17.52 ^{ac}	0.51±0.05 ^{bc}	55.36±2.88 ^{ac}	5.74±0.91 ^{ac}	1.18±0.27 ^{ac}

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

表 4 两组治疗前后血脂和血清 HbA1c、Ang II 及血浆 BNP 水平的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDH-C (mmol/L)	HbA1c (%)	Ang II (ng/L)	BNP (μg/L)
对照组	治疗前	38	5.68±0.85	2.75±0.75	0.89±0.19	3.45±1.08	9.32±1.56	107.87±22.85	655.54±108.25
	治疗后	38	5.20±0.93 ^a	1.84±0.59 ^a	1.08±0.21 ^a	2.08±0.69 ^a	6.89±0.32 ^a	84.55±20.39 ^a	219.14±88.83 ^a
观察组	治疗前	39	5.97±0.88	2.84±0.76	0.91±0.22	3.52±1.07	9.87±1.44	108.78±27.48	646.12±105.41
	治疗后	39	4.87±0.73 ^a	1.69±0.61 ^a	1.12±0.17 ^a	2.02±0.76 ^a	6.11±0.36 ^{ab}	66.48±17.64 ^{ab}	138.45±87.55 ^{ab}

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

两组治疗后 LVEDV 较治疗前降低, LVEF、SV、CO、E/A 比值均较治疗前升高,且观察组上述指标的变化较对照组更显著(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后血脂和血清 HbA1c、Ang II 及血浆 BNP 水平的变化比较(表 4):两组治疗后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HbA1c、Ang II 及 BNP 均较治疗前降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较治疗前升高;且观察组 HbA1c、Ang II 和 BNP 的下降程度较对照组更显著(均 $P < 0.05$);两组血脂水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 两组药物安全性及不良反应:两组患者治疗过程中均未出现任何不良反应,血压均维持在 140/90 mmHg 以下,血常规、肝肾功能、电解质均未出现异常,显示试验过程安全。

3 讨论

心血管疾病的发生及预后与多种危险因素有关,其中糖尿病是最显著的独立危险因素^[11]。胰岛素抵抗和高糖基化产物可导致血管内皮功能障碍,引发氧化应激,促进炎症反应发生,加速动脉粥样硬化和微血管病变;代谢紊乱及微血管病变可导致心肌缺血缺氧、心肌细胞凋亡或坏死、纤维组织增生、糖基化产物在心肌间质沉积,使心脏顺应性下降,舒张与收缩功能降低^[12]。伴随高血糖的胰岛素相对缺乏可导致心肌葡萄糖转运、糖酵解和氧

化障碍,糖原沉积,胶原增生,加重心肌重构;另外,高血糖引发的氧化应激还可增强炎症反应,调节一氧化氮代谢,激活细胞凋亡信号系统,损害心脏^[13]。HbA1c 的形成存在于红细胞的整个生命周期中,与红细胞寿命和该时期体内血糖的平均浓度有关,能反映 2~3 个月以来的平均血糖水平^[14],是糖尿病心血管疾病的独立危险因素,研究发现,经年龄和性别校正后, HbA1c 每升高 1%,心衰的危险性就会增加 15%^[2, 15]。由于胰岛素抵抗,糖尿病出现脂质代谢紊乱主要表现在 TC 和 LDH-C 水平增高,而 HDL-C 下降,心肌细胞对脂质氧化供能依赖明显增加,导致 TG 和游离脂肪酸在心肌细胞内积聚,升高的游离脂肪酸和 TG 对心肌组织具有脂毒性作用,可减弱线粒体氧化能力,抑制乳酸脱氢酶活性,使心肌组织丙酮酸代谢不完全,导致心肌能量障碍^[16]。而糖尿病时,无论在静息或负荷状态下,心肌耗氧量均明显增加,心肌能量需求均明显增加^[17],因此与心肌组织出现能量代谢不完全、产能减少的情况相矛盾,从而加重了能量供需不平衡。心衰也可激活交感神经系统和 RAAS,使循环血及心脏局部去甲肾上腺素和 Ang II 水平增加,循环中 Ang II 增加,可引起外周血管收缩,阻力增加,心脏前后负荷增加;心肌组织中 Ang II 过表达和醛固酮生成过多,可促进心肌胶原合成增加,加速心肌纤维化形成。心衰亦是 2 型糖尿病的独立危险因素,心衰引发交

感神经系统和 RASS 的激活,又加剧了胰岛素抵抗,可使血糖升高,导致新发糖尿病 CHF 的增加^[18]。

BNP 是由 32 个氨基酸残基构成的多肽类激素,心室为其主要储存和释放部位,其分泌量随心肌缺血、缺氧及心室负荷加重而升高,可调节患者肾脏、血管及内分泌系统功能,产生利尿钠效应,进而调节血容量^[19];还可拮抗交感神经系统,扩张外周动脉,降低外周阻力和血压,减轻心脏后负荷;并可抑制 RAAS 及促肾上腺皮质激素释放,因此,BNP 能特异性调节心室功能和压力负荷,被称为“心脏负荷救援激素”。BNP 升高是机体进行自身调节的一种保护性机制,也是反映心功能受损的重要指标,美国已经将 BNP 作为诊断 CHF 的黄金标准之一,用于评估心衰的治疗效果^[20]。糖尿病患者心脏储备功能降低,冠脉病变以多支、弥漫性及小血管更多见,常伴动脉内皮功能障碍,因此冠脉储备也降低,故糖尿病患者发生缺血性心脏病较非糖尿病患者常见且严重,BNP 分泌水平也较非糖尿病患者高^[21]。

20 世纪 80 年代以来,随着人们对心血管疾病危险因素的了解和积极控制,普通人群中的心血管疾病预防取得一定的进展。然而,糖尿病人群中心血管疾病的患病率和病死率却日益增加,糖尿病可使并存的心脏病恶化,这不得不迫使我们在中医中药方面寻求更多的路径。《素问·痹病篇》载有“心痹者,脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘,啞干,善噫”,首次论述了心脉痹阻是胸痹的发病机制。张仲景在《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》将胸痹病机概括为“阳微阴弦”,开创了胸痹心痛辨证论治的先河。清代医家王清任创气血合脉和痹证有瘀血学说,用血府逐瘀汤治疗胸中血瘀证,开创了活血逐瘀法治疗胸痹之先河。后世医家在此基础上不断完善和补充,提出很多防治胸痹心痛的思路和方法,但大多从活血、益气、豁痰、扶阳益阴入手。其实,普通人群 CHF 的证候分布以气阴两虚、瘀血内阻多见,因此在西医规范治疗基础上,配合中医益气活血治疗,均可改善心功能,提高运动耐量^[22]。但糖尿病合并 CHF 在病机上存在着以消渴病阴虚燥热为基础病机的转化规律,消渴病经长期演变,气虚失运痰饮水湿可内停,阴虚还可加剧燥热,燥热内蕴可炼液成痰,气虚可致血瘀,痰瘀阻滞过久可化毒,因此气阴两虚并痰瘀内蕴化毒是消渴并心病的主要病机^[4]。确立“滋阴益气活血化痰解毒”疗法,从解毒、滋阴、益气、活血和化痰中药相配伍的方案寻求治疗思路,这是本研究创新点。

降糖舒心方由人参、麦冬、五味子、黄芪、生地、黄、山药、山茱萸、大黄、丹参、黄连等中药组成,方中人参、麦冬、生地黄益气养阴清热,重在益气固本为君药;大黄、黄连清热解毒,燥湿以祛痰浊,丹参活血化瘀,养心血,三药合用为臣药;黄芪益气扶正解毒为佐药;山药、山茱萸补脾益肾,五味子养心安神共为使药。全方攻补兼施、扶正祛邪,合用共具滋阴益气、活血化瘀解毒功效。在动物实验方面,研究发现,降糖舒心方具有降糖、降脂的作用,能降低内质网应激(ERS)标志性分子葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)和 C/EBP 同源蛋白(CHOP)的 mRNA 及其功能蛋白表达,抑制 ERS 的 CHOP 凋亡通路,减少心肌细胞凋亡,减轻心肌纤维化,逆转心肌重构^[5]。在临床试验方面,我们先进行活血解毒降糖方(降糖舒心方+大黄、鳖甲)对糖尿病急性冠脉综合征(ACS)的临床试验,因为尽管滋阴益气活血化瘀解毒是治疗糖尿病心脏病的方法,但活血解毒有轻重之分,ACS 发病时瘀毒最强,因此用活血解毒降糖方进行试验。研究发现,活血解毒降糖方能明显降低糖尿病 ACS 非血运重建患者促炎因子 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,提高抗炎因子 IL-10、脂联素的表达,调节抗炎/促炎平衡,改善患者胸痛、胸闷、心悸、乏力、气短等中医临床症状^[23];并可减轻糖尿病 ACS 血运重建后患者氧化应激引发的炎症反应,抑制心肌缺血所激活的 RASS 系统,从而逆转心肌重构,改善心功能^[24]。本研究结果显示,降糖舒心方联合常规治疗能降低心室充盈压,缩小形态学指标 LVEDV,从而使心室分泌 BNP 减少,SV、CO、LVEF、E/A 等升高,心功能改善(增加 6MWD),其作用机制为:有效减轻糖尿病 CHF 患者的胰岛素抵抗,控制血糖,纠正脂质代谢紊乱,调节心肌能量代谢和改善心肌重构;抑制心衰激活的 RASS 系统对心脏的损害(降低 Ang II 水平)以及减少心室分泌 BNP,从而改善心功能。但仍需以后开展多中心、大样本、前瞻性临床对照试验加以证实。

参考文献

- [1] 褚晓波. 冠心病合并糖耐量异常患者冠状动脉病变的特点分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(12): 1013-1014.
- [2] Michaelael TJ, Aristidis V. 糖尿病与心血管疾病[M]. 孙丰雷,译. 济南: 山东科学技术出版社, 2008: 447-460.
- [3] 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): 322-328.
- [4] 符显昭,许靖,黄文华,等. 糖尿病冠心病活血解毒疗法思路的构建[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2024-2027.
- [5] 符显昭,喻嵘,成细华,等. 降糖舒心方对 MKR 糖尿病鼠内质网应激 CHOP 凋亡信号及心肌重构的影响[J]. 中华中医药杂

志, 2014, 29(6): 1994-1997.

[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]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.

[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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

[8] 王永炎, 严世芸. 实用中医内科学 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 215-229, 511-514.

[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] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure [J]. Heart, 2007, 93(9): 1137-1146.

[11] 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因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(11): 650-654.

[12] From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time [J]. Am J Cardiol, 2009, 103(10): 1463-1466.

[13] Cohen-Solal A, Beauvais F, Logeart D. Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association [J]. J Card Fail, 2008, 14(7): 615-625.

[14] 沈霞. 糖尿病诊断和监测的金标准 -HbA1c [J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(1): 1-4.

[15] Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(5): 422-428.

[16] Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited [J]. Circulation, 2007, 115(25): 3213-3223.

[17] How OJ, Aasum E, Severson DL, et al. Increased myocardial oxygen consumption reduces cardiac efficiency in diabetic mice [J]. Diabetes, 2006, 55(2): 466-473.

[18] Giles TD, Sander GE. Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations [J]. Cardiol Clin, 2004, 22(4): 553-568.

[19] 刘金红. 不同类型冠心病患者血浆脑钠肽检测的临床意义分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(3): 149-151.

[20] 王霖. 慢性心力衰竭患者血浆脑钠肽水平与心功能相关性临床研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17): 2557-2558.

[21] 王德琴, 周永华, 丁宏胜, 等. B 型脑钠肽和可溶性血管细胞黏附分子 1 在 2 型糖尿病合并冠心病事件危险分层中的价值 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(9): 778-780.

[22] 薛金贵, 王肖龙, 许勇, 等. 心肺隆注射液治疗慢性心力衰竭 (气阳两虚、瘀血内阻证) 的多中心随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 796-800.

[23] 符显昭, 许靖, 李春燕, 等. 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 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(1): 6-10.

[24] 符显昭, 许靖, 李春燕, 等. 活血解毒降糖方对糖尿病急性冠脉综合征经皮冠脉介入术后心脏重构的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(2): 117-121.

(收稿日期: 2016-12-25)

• 书讯 •

《热射病防治技术手册》由人民军医出版社发行

中国人民解放军第四〇一医院重症医学科李海玲教授组织主编的《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 25.0 元 / 本。

《热射病防治技术手册》是一部热射病防治方面的工具书, 共 11 章约 17 万字。详细阐述了热射病的流行病学特点、发病原因、病理生理机制、临床表现、辅助检查、诊断、监测技术、现场急救与后送、治疗方案、预防与健康宣教、护理、预后及管理策略等。内容简明实用, 指导性强, 可作为基层部队卫生预防宣教、急救后送指导教材, 以供二、三线医院救治热射病参考。

《腹部心肺复苏学》由人民军医出版社出版发行

武警总医院急救医学中心主任王立祥教授主编的《腹部心肺复苏学》由人民军医出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 198.0 元 / 本, 购书服务电话: 4006-120-160。

《腹部心肺复苏学》是国内外第一部系统阐述腹部心肺复苏 (CPR) 的大型专著。第一篇全面论述了腹部心肺复苏 CPR 的概念、范畴、特征与途径, 深度解析了腹部 CPR 的解剖生理基础以及“腹泵”等参与复苏的“多泵机制”原理, 着重诠释了腹部提压 CPR 的研究与转化。第二篇系统归纳总结了腹部 CPR 的实验研究结果与临床实践案例。第三篇深刻揭示了 CPR 研究的现状、技术及趋势, 从整合医学的全新理念出发, 揭示腹部心肺复苏的内在规律。本书内容翔实, 科学性强, 对于从事临床医学与基础医学的医界同仁具有重要的阅读价值。

《急诊内科手册》第 2 版由人民卫生出版社出版发行

南方医科大学附属深圳宝安医院急诊医学科张文武教授组织主编的《急诊内科手册》第 2 版由人民卫生出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 53.0 元 / 本。

《急诊内科手册》是一部急诊内科学方面的工具书, 共 16 章约 83 万字。分别叙述了常见内科急症症状的诊断思路与处理原则, 休克、多器官功能障碍综合征、急性中毒、水电解质与酸碱平衡失调, 内科各系统疾病急诊的诊断与治疗措施等, 并较详细地介绍了内科常用急救诊疗技术。内容丰富, 资料新颖, 实用性强, 是急诊医师、内科医师和社区医师必备的工具书, 并可作为急诊医学教学和进修的参考读物。

