

临床研究

保元活血颗粒治疗老年 2 型糖尿病 气虚血瘀证 30 例临床观察

杨明会^{*} 路军章^{*} 窦永起^{*} 刘 毅^{*}

摘要 目的:探讨中药保元活血颗粒对老年 2 型糖尿病气虚血瘀证的作用及对血小板颗粒膜糖蛋白 p-选择素(CD62p)、纤维蛋白原受体(PAC-1)表达率的影响。方法:选择气虚血瘀证的老年 2 型糖尿病患者 60 例,随机分为两组,单纯西药对照组 30 例,进行常规基础治疗,试验组 30 例,在常规降糖西药治疗的基础上加用保元活血颗粒,共治疗 2 个月,观察两组患者临床疗效及治疗前后 CD62p、PAC-1 表达率的变化。结果:试验组显效 12 例(40%),有效 15 例(50%),无效 3 例(10%),总有效率 90%;对照组显效 3 例(10%),有效 12 例(40%),无效 15 例(50%),总有效率为 50%;两组总有效率比较差异有显著性($P < 0.01$),试验组 CD62p、PAC-1 表达率较治疗前明显下降($P < 0.05$)。结论:保元活血颗粒能改善糖尿病患者的气虚血瘀证候,并能降低 CD62p、PAC-1 的表达率。

主题词 糖尿病, II 型/中医药疗法 气虚血瘀/中医药疗法 @ 保元活血颗粒

Clinical Observation on 30 Cases of Senile Type 2 Diabetes with Qi-Deficiency and Blood Stasis Treated with Baoyuan Huoxue Granule

Yang Minghui, Lu Junzhang, Dou Yongqi, et al.

(TCM Department, General Hospital of PLA, Beijing 100853)

Objective: To explore effects of Baoyuan Huoxue Granule on senile type 2 diabetes with Qi-deficiency and blood stasis, and expression rates of membrane glucoprotein selectin P(CD62p) and fibrin receptor(PAC-1) in the granule of platelet. **Methods:** 60 cases of senile type 2 diabetes with Qi deficiency and blood stasis were randomly divided into two groups, a simple western medicine control group($n=30$) and a test group($n=30$) treated by routine western medicine and Baoyuan Huoxue Granule. The treatment was given 2 months. Their clinical therapeutic effects, and the expression rates of CD62p and PAC-1 before and after treatment were investigated. **Results:** In the test group, 12 cases (40%) were markedly effective, 15 cases(50%) effective, 3 cases (10%) ineffective, with an effective rate of 90%; In the control group, 3 cases (10%) were markedly effective, 12 (40%) effective, 15 (50%) ineffective, the effective rate being 50%, with significant difference between the two groups in total effective rate($P < 0.01$). The expression rates of CD62p and PAC-1 in the test group after treatment decreased significantly($P < 0.01$).

Conclusion: Baoyuan Huoxue Granule can improve syndromes of Qi-deficiency and blood stasis, and reduce the expression rates of CD62p and PAC-1 in the diabetic patient.

Key Words Diabetes, type II /TCM therapy; Qi-deficiency and blood stasis; @ Baoyuan Huoxue Granule

根据中医理论和临床实践,气虚血瘀证是老年糖尿病主要的病理基础,而且与高凝倾向密切相关。我们采用保元活血颗粒对老年 2 型糖尿病气虚血瘀证患者进行临床观察,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:入选病例共 60 例,均为 2004 年 9 月~2005 年 2 月解放军总医院门诊患者,随机(用数字表法)分为两组,试验组 30 例,男 21 例,女 9 例;年

龄 55~78 岁,平均(68.35±9.86)岁;病程 1.5~30 年,平均(11.04±5.99)年;合并有冠心病 11 例,高血压 8 例。对照组 30 例,男 23 例,女 7 例;年龄 57~76 岁,平均(66.32±7.93)岁;病程 2~25 年,平均(9.84±6.15)年;合并有冠心病 13 例,高血压病 6 例。两组患者性别、年龄、病程、病情、合并症等资料经统计学均衡性检验,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 中医辨证标准:气虚证、血瘀证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]。气虚症状:主症:气短、乏力、神疲、脉虚。次症:自汗、懒言、舌淡。具备主症 2 项及次症 1 项即可诊断。血瘀症状:主症:刺痛、痛有定处、拒按,脉络瘀血(诸如口唇、齿龈、爪甲紫暗,肤表赤

基金项目:国家中医药管理局中医药科学技术研究专项基金课题(02-03LL17)

^{*} 中国人民解放军总医院中医科,北京市复兴路 28 号(100853)

收稿日期:2005-01-27;修回日期:2005-06-08

缕,或腹部青筋外露),皮下瘀斑,离经之血,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,舌脉粗张,脉涩、无脉或沉弦、弦迟。次症:肌肤甲错,肤体麻木或偏瘫。血瘀证主症 2 项,或主症 1 项、次症 2 项即可诊断。

1.3 西医诊断标准:根据 1999 年 WHO 标准,参照《中药新药临床研究指导原则》^[1],糖尿病诊断标准:空腹血糖(FPG)≥7.0mmol/L(126mg/dl);或糖耐量试验(OGTT)中服糖后 2 小时血糖(2hPG)≥11.1mmol/L(200mg/dl);随机血糖≥11.1mmol/L(200mg/dl)。

1.4 纳入标准:年龄 55~80 岁,中医辨证属气虚血瘀证,同时符合 2 型糖尿病诊断标准者,病程 1 年以上,经过口服达美康 80mg,每日 2 次;联合二甲双胍 0.25g,每日 3 次治疗,血糖仍未控制在正常范围者, FPG≥6.2mmol/L;和(或)餐后 2 小时血糖(P2hPG)≥9.0mmol/L;未使用胰岛素注射者;除外急性心肌梗死、脑梗死者;肝、肾功能基本正常;自愿参加本研究,并签署知情同意书,依从性好。

1.5 排除标准:处于脑血管疾病急性期,或参加试验前 3 个月内发生过心肌梗死者;合并严重感染者;患有恶性肿瘤或精神病者;患有严重消化不良,或胃肠道梗阻以及能影响药物吸收的其它胃肠道疾病者;参加试验前 1 个月内服用阿司匹林、潘生丁等抗凝药物者;凡不符合纳入标准、未按规定用药、资料不全无法判断疗效,治疗期间发生严重不良反应而被迫终止者不作疗效统计,但纳入不良反应统计。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组患者均进行常规的基础治疗,包括糖尿病教育、定量饮食控制、运动疗法,并继续给予原降糖药治疗,即选用二甲双胍片 0.25g,每日 3 次,达美康 80mg,每日 2 次治疗;试验组在原基础治疗上加用保元活血颗粒(由生黄芪、丹参、鬼箭羽、肉苁蓉、水蛭、女贞子、黄精按 3:2:2:2:1:1:1 比例组成,解放军总医院制剂室水提喷雾干燥制粒,批号 20040816,每袋 12g,相当于生药 30g),每次 2 袋,每日 2 次。对照组继续用原方案治疗。2 周随访 1 次,2 个月为 1 个疗程。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 临床症状:主要观察口渴、多饮、多尿、乏力、气短、自汗、肢体麻木、舌质紫暗或瘀点、瘀斑等,按临床证候轻重计分。0 分:临床证候从未出现;1 分:临床证候偶尔出现,程度较轻;2 分:临床证候经常出现,程度中等;3 分:临床证候频繁出现,程度严重。将所有临床证候计分相加得出总积分,进行统计。每两周记录 1 次,两个月后统计疗效。

2.2.2 实验室指标:FPG、P2hPG、肝功能、肾功能使用宝灵曼公司的检测试剂盒及日立 747 型全自动生化分析仪,抽取晨起空腹静脉血(餐后 2 小时血糖抽取餐后 2 小时静脉血)后室温下静置 30~35 分钟(最多不超过 3 小时),以 1500 转/分钟离心 10 分钟后吸出血清,对各指标采用酶法测定 p-选择素(CD62p)、纤维蛋白原受体(PAC-1),采用真空采血管在患者肘部静脉取血 2.7ml,350×g 离心 10 分钟,取上层 75%的富血小板血浆,用乏血小板血浆调整富血小板血浆血小板浓度为 $3 \times 10^6/\mu\text{l}$,进行血小板激活、染色后用流式细胞仪(型号 FACSsort Calibur,美国 Becton Dickinson 公司)测定,结果以 PAC-1 阳性血小板、CD62p 阳性的血小板占总血小板的百分率来表示。以上指标的检测均由专人负责。

2.3 统计学方法:采用 Stata 4.0 统计软件处理,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。所有实验指标中的计数资料均表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$)。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]。显效:气虚血瘀的临床症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%;FPG 及 P2hPG 下降至正常范围,或下降幅度超过 30%。有效:气虚血瘀的临床症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%;FPG 及 P2hPG 下降超过 20%。无效:气虚血瘀的临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%;FPG 及 P2hPG 无下降,或下降幅度不足 20%。计算公式为(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。

3.2 两组患者疗效比较:试验组 30 例中,显效 12 例

表 1 两组患者治疗前后主要症状改善情况比较

主症	组别	治疗前 (例)	治疗后			
			症状消失 (例)	好转 (例)	无变化 (例)	改善率 (%)
乏力	治疗组	30	17	11	2	93.33*
	对照组	30	3	7	20	33.33
气短	治疗组	26	13	10	3	88.46*
	对照组	23	2	5	16	30.43
口渴	治疗组	21	7	10	1	80.95**
	对照组	18	1	11	6	66.67
夜尿频数	治疗组	26	3	12	11	57.69**
	对照组	24	2	7	15	37.50
自汗	治疗组	16	5	8	3	81.25*
	对照组	17	0	9	8	52.94
盗汗	治疗组	9	1	4	4	55.56
	对照组	11	2	3	6	45.45
肢体麻木	治疗组	15	9	4	2	87.50**
	对照组	14	3	6	5	64.29
舌质紫暗	治疗组	26	14	9	3	88.46*
	对照组	27	0	7	20	35.00

与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表2 两组患者治疗前后临床症状积分、血糖及CD62p、PAC-1表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	症状积分(分)	FPG(mmol/L)	P2hPG(mmol/L)	CD62p	PAC-1
试验组	治疗前	30	12.38±4.85	7.21±1.85	10.22±1.97	0.37±0.15	0.43±0.32
	治疗后	30	5.21±1.96*	6.19±2.08**	8.76±1.84*	0.13±0.19*	0.16±0.24*
对照组	治疗前	30	12.13±3.97	7.03±2.47	10.17±2.01	0.42±0.16	0.41±0.28
	治疗后	30	10.76±3.80	6.87±2.11	9.95±1.77	0.39±0.18	0.40±0.23

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

(40%),有效15例(50%),无效3例(10%),总有效率90%。对照组30例中,显效3例(10%),有效12例(40%),无效15例(50%),总有效率50%。两组总有效率比较,试验组明显优于对照组,差异有显著性($P < 0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后主要症状改善情况比较:表1示,两组治疗后比较,除对盗汗的改善作用组间差异无显著性($P > 0.05$)外,对其它所列症状的改善组间差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),试验组对症状的改善作用优于对照组,其中乏力、气短、肢体麻木、舌质紫暗等症状的改善尤为明显,试验组有50%以上的症状消失,而对照组的改善并不理想。

3.4 两组患者治疗前后临床症状积分、血糖及CD62p、PAC-1表达情况比较:表2示,试验组治疗前后的症状综合积分、FPG、P2hPG、CD62p、PAC-1均有明显下降,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而对照组以上各项指标治疗后下降均不明显($P > 0.05$)。

3.5 保元活血颗粒的安全性检测:30例患者服用保元活血颗粒期间均未出现不良反应;所有病例均检测其用药前后肝、肾功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)、SCr],外周血白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)含量、血小板(PLT)计数均在正常范围内;尿常规未见异常变化;提示该药具有较高安全性。

4 讨论

糖尿病并发各种血管性疾病,尤其是心、脑及其周围血管病变,已成为其最主要的致死或致残原因。近年来大量研究发现,血小板活化在糖尿病血管病变的发病机制中起着重要作用,表现为血小板黏附、聚集及释放反应均增强。CD62p、PAC-1是活化血小板的新型特异性标志^[2,3],是检测血小板活化的有效手段^[4]。中医认为,老年人2型糖尿病的主要病理是气虚血瘀。“气行则血行”,气虚运化无力则血行不畅,日久致血瘀而使载气无力,故气虚与血瘀常互为因果。糖尿病血瘀证患者血小板活化水平升高,它是血瘀证的重要分子学基础^[5]。保元活血颗粒是我们根据多年的临床经验,结合现代药理研究成果而自行研制的中药复方制剂,临

床用治各种老年病气虚血瘀证显示了一定的效果。方中以黄芪为君,水蛭、丹参、鬼箭羽为臣,“气为血帅”,温阳益气药与活血祛瘀通络药相伍为用,有“气行则血行”之功;且两者有相得益彰的功效,即益气有助于活血化瘀,瘀去有益于气行。黄芪伍水蛭,补中有行;补而不壅,攻而不伤正。药理学研究表明,黄芪^[6]含黄芪多糖、葡萄糖醛、多种氨基酸、黄芪苷等,黄芪提取物可显著降低家兔血糖,扩张血管,进而改善血液流变性,提高组织细胞的摄氧,并能使血小板聚集性降低。水蛭素^[7]能阻止凝血酶对纤维蛋白原的作用,阻碍血液凝固;水蛭还可分泌一种组胺样物质,对毛细血管具有直接的扩张作用,可扩张血管,解除小动脉痉挛,活化纤溶酶,抑制胶原合成,从而降低血黏度,改善血液流变性。鬼箭羽^[8]能显著降低四氧嘧啶所致糖尿病小鼠的血糖水平。此4味药也是治疗糖尿病气虚血瘀证的报道中出现频率较高并具有一定代表性的中药,但以这4味联合组方治疗糖尿病者少见报道。本方以此4味作为主要药物,侧重益气活血,同时用女贞子、肉苁蓉、黄精为佐,补益肝肾,使气血双补,阴阳兼顾,诸脏虚损得平。全方益气活血补肾,抗凝改善微循环,既切中老年糖尿病气虚血瘀兼肾虚的中医传统病机,又符合老年糖尿病高凝状态的现代病理基础。

参考文献

- 1 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社, 2002;236,379,383.
- 2 朱亦堃,李兴,赵宝珍,等. 2型糖尿病血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa、GMP-140及血小板聚集率的改变及其临床意义. 中国综合临床, 2002,18(7):626~628.
- 3 邓新立,从玉隆,殷宗健,等. 不同浓度血小板激活剂激活血小板微粒膜表达PAC-1、CD62p的比较. 临床检验杂志, 2004,22(3):181~182.
- 4 汪大望,郑景晨,沈飞霞,等. 2型糖尿病患者血小板膜糖蛋白表达初步研究. 中国现代医学杂志, 2003,13(2):7~8.
- 5 姜兆顺,张胜兰,寇天芹,等. 2型糖尿病血瘀证患者血小板CD62p、CD63测定意义探讨. 中国中西医结合杂志, 1999,19(9):527~528.
- 6 吴发宝,陈希元. 黄芪药理作用研究综述. 中药材, 2004,27(3):232~234.
- 7 郭旭玲,王颖. 水蛭素的药理与临床应用研究进展. 中国海洋药物, 2004,(4):50~52.
- 8 郎素梅,朱丹妮,余伯阳,等. 中药鬼箭羽降糖有效部位的药效学和化学研究. 中国药科大学学报, 2003,34(2):128~131.