

葛根素对糖尿病合并颈动脉硬化患者氧化应激和血液流变学的影响

郭 华¹ 王旭玲²

(1 北京中医医院顺义医院内分泌科,北京,101300; 2 黑龙江省中医医院内分泌科,哈尔滨,150000)

摘要 目的:研究葛根素对糖尿病合并颈动脉硬化患者氧化应激和血液流变学的影响。方法:选取2015年10月至2017年2月北京中医医院顺义医院收治的糖尿病合并颈动脉硬化患者114例,随机分为对照组和观察组,每组57例。对照组采用胰岛素及格列本脲治疗,并控制饮食;观察组在对照组基础上加用葛根素治疗,2组均连续治疗1个月。统计2组患者临床疗效;比较2组患者治疗前后氧化应激指标、血管内皮素水平及血液流变学指标。结果:治疗后观察组的总有效率为92.98%,显著高于对照组的84.21% ($P < 0.05$);对照组治疗前后各氧化应激及血流变指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),与治疗前比较,治疗后观察组血清超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)水平均显著升高,丙二醛(MDA)及血管内皮素-1(ET-1)水平显著下降,2组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗后观察组患者全血高切、低切黏度,血浆黏度,红细胞聚集指数等均显著下降,且明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论:葛根素治疗糖尿病合并颈动脉硬化可有效缓解患者氧化应激异常状态,降低脂质过氧化物MDA水平,同时改善其血液流变学,抑制颈动脉硬化,提高临床疗效。

关键词 糖尿病;颈动脉硬化;葛根素;氧化应激;血液流变学

Effects of Puerarin on Oxidative Stress and Hemorheology of Patients with Diabetes Mellitus Combined with Carotid Atherosclerosis

Guo Hua¹, Wang Xuling²

(1 Department of Endocrinology, Beijing Hospital Traditional Chinese Medicine Shunyi Hospital, Beijing 101300, China;

2 Department of Endocrinology, Traditional Chinese Medicine Hospital in Helongjiao Province, Ha'Erbin 150000, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Puerarin on oxidative stress and hemorheology of patients with diabetes mellitus combined with carotid atherosclerosis. **Methods:** A total of 114 cases of diabetes mellitus combined with carotid atherosclerosis patients in Beijing Hospital Traditional Chinese Medicine Shunyi Hospital from October 2015 to February 2017 were selected and randomly divided into observation group and control group with 57 cases in each group. The control group was treated with insulin and glibenclamide, and the patient's diet was controlled while observation group was treated with puerarin on the basic of control group. And 2 groups were treated for 1 month continuously. The clinical efficacy of 2 groups was recorded by statistic. The oxidative stress indexes, endothelin level and hemorheology in 2 groups before and after treatment were compared. **Results:** The total effective rate was 92.98% in the observation group, which was significantly higher than 84.21% in the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the indexes of oxidative stress and hemorheology before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). The result of the comparison with before treatment showed that the levels of serum SOD, NO in observation group after treatment increased significantly, the MDA and ET-1 levels decreased significantly and there were significant differences between 2 groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with before treatment, the high blood viscosity, low shear viscosity, plasma viscosity, red cell aggregation index in observation group after treatment decreased significantly, and these data of observation group were significantly lower than the data of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Puerarin in the treatment of diabetes mellitus combined with carotid atherosclerosis can significantly relieve the oxidative stress abnormal state of patients and reduce the levels of lipid peroxidation product MDA and improve the hemorheology, which will in turn inhibit the carotid atherosclerosis, improve clinical efficacy.

Key Words Diabetes mellitus; Carotid atherosclerosis; Puerarin; Oxidative stress; Hemorheology

中图分类号:R289.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.040

糖尿病大血管并发症是导致糖尿病患者致残、致死的主要原因,其中动脉硬化是糖尿病大血管病变的病理生理基础,颈动脉作为最易受累的大血管之一,极易发生血管壁僵硬、脂质沉积、斑块形成及

基金项目:哈尔滨科技创新人才(2017RAXQJ069)

作者简介:郭华(1981.07—),女,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合内分泌及代谢病的诊断和治疗,E-mail:100040203@qq.com

通信作者:王旭玲(1977.03—),女,硕士,主任,副主任医师,研究方向:中西医结合内分泌及代谢病的诊断和治疗,E-mail:mujunji@163.com

管腔狭窄等症状^[1-2]。目前西医治疗该疾病主要以降糖、调脂、降压药物为主,虽在一定程度上减少了糖尿病患者的心血管事件风险,但联合用药的方式不适于长期用药,且患者的经济负担大^[3-4]。中医将糖尿病归属于“消渴”范畴,在多年的实践中积累了丰富的治疗经验。近年来,有学者应用葛根素治疗糖尿病及其并发症,取得了较好的疗效^[5]。本研究探讨葛根素对糖尿病合并颈动脉硬化患者氧化应激和血液流变学的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年10月至2017年2月本院收治的糖尿病合并颈动脉硬化患者114例,将所有患者随机分为观察组与对照组,每组57例。观察组中男30例,女27例;年龄37~66岁,平均年龄(52.18±8.35)岁;体重指数20~24 kg/m²,平均体重指数(22.05±2.49) kg/m²;糖尿病病程1~8年,平均病程(4.26±3.58)年。对照组中男29例,女28例;年龄39~70岁,平均年龄(55.25±8.40)岁;体重指数21~24 kg/m²,平均体重指数(22.11±2.29) kg/m²;病程1~9年,平均病程(4.59±3.64)年。2组间年龄、性别、体重指数及病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过我院医学伦理委员会审批。

1.2 诊断标准 西医诊断参照WHO制定的糖尿病诊断标准^[6];中医诊断参照中国中医药学会消渴病专业委员会制定的《消渴病(糖尿病)中医分期辨证疗效评定标准》^[7]。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;颈动脉彩超检测显示为颈动脉硬化,如颈动脉内膜中层厚度(IMT)>1.50 mm或存在斑块者;单用胰岛素进行治疗,近1个月内未服用维生素C、维生素E及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂等抗氧化药者;自愿加入本研究并签署知情同意书等。

1.4 排除标准 合并糖尿病急性并发症、血液疾病、肿瘤、感染性疾病者;心、肝、肾等重要器官功能异常者;甲状腺功能减退者;对研究所用药物过敏者;妊娠期或哺乳期妇女等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗过程中发生严重不良反应者;治疗中途主动退出者;未能严格遵照医嘱进行治疗者;依从性较差者;临床资料不齐全者等。

1.6 治疗方法 对照组采用胰岛素、格列本脲及阿伐他汀等治疗,并控制饮食,使患者空腹血糖维持在4.4~7.0 mmol/L,血压维持在80~130 mmHg;观察组在对照组基础上加用葛根素(北京赛升药业股份

有限公司,国药准字H20060036)治疗,100 mg/支,使用时将400 mg葛根素加入250 mL生理盐水中,充分溶解后,静脉滴注,保持适宜滴速,1次/d,5次/周,休息期间未中断西药治疗,2组均连续治疗1个月。

1.7 观察指标 1)比较2组患者临床疗效;2)分别于治疗前后采集2组患者空腹静脉血5 mL,分离血清后,采用分光光度法及硝酸还原酶法分别测定超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及一氧化氮(NO)等氧化应激指标,采用放射免疫法检测血管内皮素-1(ET-1)水平;3)分别于治疗前后用全自动黏度快速检测仪检测2组全血高切、低切黏度,血浆黏度,红细胞聚集指数等血液流变学指标。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]评估2组患者临床疗效,治愈:颈动脉粥样斑块全部消失,IMT<1.00 mm;显效:颈动脉粥样斑块大部分消失,IMT显著下降,但仍>1.00 mm;有效:颈动脉粥样斑块未继续扩大,IMT呈下降趋势;无效:颈动脉粥样斑块呈扩大化,IMT未下降甚至升高。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件对上述数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗后观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较

组别	治愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效 [例(%)]
观察组($n=57$)	28	15	10	4	53(92.98)*
对照组($n=57$)	16	23	9	9	48(84.21)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2组氧化应激指标及ET-1水平比较 对照组治疗前后氧化应激指标及ET-1差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后观察组血清SOD、NO水平均显著升高,MDA及ET-1水平显著下降,且2组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 2组血液流变学比较 对照组治疗前后血液流变学比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与治疗前比较,治疗后观察组患者全血高切、低切黏度,血浆黏度,红细胞聚集指数等均显著下降,且明显低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表2 2组氧化应激指标及 ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mL)	MDA(nmol/L)	NO($\mu\text{mol/L}$)	ET-1(ng/L)
观察组($n=57$)				
治疗前	69.85 \pm 8.19	6.21 \pm 0.84	54.83 \pm 8.69	81.59 \pm 9.04
治疗后	74.62 \pm 8.20 * Δ	5.82 \pm 0.85 * Δ	67.64 \pm 5.65 * Δ	74.38 \pm 9.36 * Δ
对照组($n=57$)				
治疗前	70.14 \pm 8.13	6.24 \pm 0.81	55.12 \pm 8.57	82.06 \pm 8.94
治疗后	69.96 \pm 7.93	6.20 \pm 0.83	56.07 \pm 8.23	81.87 \pm 8.75

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组血液流变学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度(mPa·s)	红细胞聚集指数
	高切	低切		
观察组($n=57$)				
治疗前	4.68 \pm 0.81	9.66 \pm 1.23	1.56 \pm 0.64	3.69 \pm 0.44
治疗后	3.73 \pm 0.34 * Δ	8.04 \pm 0.72 * Δ	1.10 \pm 0.65 * Δ	2.21 \pm 0.27 * Δ
对照组($n=57$)				
治疗前	4.71 \pm 0.79	9.63 \pm 1.25	1.58 \pm 0.61	3.67 \pm 0.46
治疗后	4.65 \pm 0.83	9.55 \pm 1.21	1.51 \pm 0.54	3.54 \pm 0.39

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

中医将糖尿病归属于“消渴病”范畴,其并发症-颈动脉硬化则归为“血瘀证”,认为其病因多为寒邪、情志、体虚引起血行不畅、脉络不通、心胸痹阻等,主要临床症状为瘀斑、气虚等^[9-10]。因此中医治疗消渴病合并血瘀证时秉承生津、升发脾胃清气的治疗原则,如张锡纯在《医学衷中参西录》中主张应用玉液汤,即用葛根治疗消渴病合并血瘀证^[11]。本研究采用的葛根素是从豆科植物野葛及甘葛藤的干燥根中提取的异黄酮类化合物,《神农本草经》称其“味甘平,主消渴、热、呕吐,清痹、起阴气、解消毒”等^[12]。本研究结果中,治疗后观察组的总有效率显著高于对照组,表明葛根素在糖尿病合并颈动脉硬化的治疗中拥有独特优势,疗效显著。

目前认为,动脉硬化与糖尿病大血管病变密切相关,其中由高血糖诱导的氧化应激异常所导致的血管内皮功能障碍是动脉硬化的重要诱因^[13]。SOD水平与机体消除自由基、抗氧化能力成正比;NO作为一种重要的神经递质,具有舒张脑血管,抑制血小板聚集的作用;MDA水平则与脂质过氧化中自由基对细胞的损伤程度成正比;ET-1是一类主要由内皮细胞分泌的血管活性多肽,可强缩血管,促进血管平滑肌细胞增殖、迁移,从而引起血管结构重塑和管壁增厚,导致动脉硬化^[14]。基于上述机制,临床常以氧化应激指标的变化评价糖尿病合并颈动脉硬化患者的疗效。有研究表明,葛根素具有较强的

抗氧化作用,其作用机制为:提供质子直接破坏过氧化氢,减少其对细胞的损伤;提高细胞内源性抗氧化酶活性,如SOD活性,从而提高细胞自身抗氧化能力;可能直接参与修复受损DNA而保护细胞等^[15]。本研究结果中,与治疗前比较,治疗后观察组血清SOD、NO水平均显著升高,MDA及ET-1水平显著下降,提示葛根素治疗糖尿病合并颈动脉硬化可通过提高血清SOD、NO的水平,降低MDA及ET-1的水平,显著改善患者的氧化应激状态,有利于病情的控制及预后。

中医在临床研究发现,糖尿病合并血瘀证常伴有浓、黏、凝、聚的血液流变学异常现象^[16],因此患者血液流变学指标变化可判定血瘀证治疗的临床疗效。葛根素能显著降低糖尿病患者血糖及血脂水平,改善其血液流变学,这可能与葛根素有效保护内皮细胞功能,从而保证其稳定释放t-PA、PAI等生物活性物质,参与机体凝血及纤溶平衡等作用有关^[17-18]。本研究结果显示,与治疗前比较,观察组患者全血高切、低切黏度,血浆黏度,红细胞聚集指数等均显著下降,且明显低于对照组,提示葛根素明显改善糖尿病合并颈动脉硬化患者的血液流变学及微循环,从而阻止血管病变,达到防治或延缓动脉硬化的治疗目的。

综上所述,葛根素有效解除糖尿病合并颈动脉硬化患者的氧化应激异常状态,并降低过氧化有害产物MDA水平,同时保护内皮细胞功能,从而改善其血液流变学状况,降低血管阻塞风险,提升整体疗效。

参考文献

- [1] 王佩军,艾悦海,魏永传,等.葛根芩连汤加减对颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[J].中国医学创新,2014,11(28):19-21.
- [2] Ghadirpour A, Tarzammi MK, Naghavi-Behzad M, et al. Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy [J]. Med Ultrason, 2014, 16(2): 95-99.
- [3] 史丽,李明霞,王立坤,等.复方丹参滴丸联合阿托伐他汀钙治疗2型糖尿病合并颈动脉硬化的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,32(6):489-491.
- [4] 方朝晖,赵进东,牛云飞,等.阿托伐他汀20 mg 辅治对2型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者疗效及安全性的系统评价[J].疑难病杂志,2014,13(7):732-735.
- [5] 刘松岩,杜梁,王镁.糖尿病下肢动脉硬化闭塞症的中医证型分布规律浅探[J].世界中医药,2014,9(5):642-645.
- [6] 陈名道. WHO 和 IDF 联合技术制定组关于糖尿病和“中间高血糖”的定义和诊断的评议报告正式公布[J].中华内分泌代谢杂志,2006,22(6):522-522.
- [7] 吕仁和. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证疗效评定标准[C].北京:第五次全国中医药防治糖尿病学术会议,1999.
- [8] 国家药品管理局. 中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [9] 傅玲玲,吴敏.从“治未病”探讨2型糖尿病合并颈动脉粥样硬化的防治[J].浙江中医药大学学报,2014,38(1):103-106.
- [10] 于涛,杨海玉,李筱颖,等.益气活血法对高血压合并糖尿病前期患者颈动脉粥样硬化的影响[J].广州中医药大学学报,

- 2014,31(3):348-352.
- [11] 于永敏.张锡纯临证用药:《医学衷中参西录》药物选[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,2013.
- [12] 史军杰.云南产葛根药材的化学成分研究[D].昆明:云南中医学院,2016.
- [13] Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? [J]. Periodontol, 2000, 2014, 64(1):139-139.
- [14] 郭红玲,徐凤娟,茅彩萍,等.西格列汀对2型糖尿病合并颈动脉硬化患者氧化应激指标和内皮素的影响[J].江苏大学学报:医学版,2014,24(5):416-419.
- [15] 李文平,石京山,陈修平.葛根素对糖尿病及其并发症的治疗作用和机制研究进展[J].山东医药,2015,55(15):90-92.
- [16] 俞浩,张孝林,熊友谊,等.滁菊总黄酮和白背三七总黄酮配伍对糖尿病血瘀证大鼠血糖及血液流变学的影响[J].中成药,2014,36(4):830-834.
- [17] Bao MH, Zhang YW, Lou XY, et al. Puerarin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein induced injuries via the suppression of LOX-1 and induction of eNOS [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2014, 92(4):299-306.
- [18] 高培国,强辉,凌鸣.葛根素对过氧化氢诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用[J].西安交通大学学报:医学版,2012,33(2):245-248,260.

(2018-07-07 收稿 责任编辑:杨觉雄)

《世界中医药》杂志中药研究栏目征稿通知

《世界中医药》杂志(CN 11-5529/R;ISSN 1673-7202)由国家中医药管理局主管,世界中医药学会联合会主办,创刊于2006年,是中国第一本面向国内外公开发行的中医药类综合性学术期刊,月刊。2009年被国家科技部收录为“中国科技核心期刊”。杂志全文收录在《中国期刊全文数据库》《中文科技期刊数据库》《中国核心期刊数据库》《中文科技期刊综合评价数据库》《美国乌利希期刊指南收录期刊数据库》《美国化学文摘CA收录期刊数据库》等一系列检索系统。《世界中医药》杂志为世界中医药学会联合会的会刊,目前,该会已经成立了26个中药相关专业(如中药、中药新剂型、中药药剂、中药分析、中药化学、中药药理、药材资源、中药鉴定、方剂、中药饮片等)委员会,这些专业委员会在各自的学科建设、学术交流、人才培养等方面都发挥着重要的作用,本杂志与各专业委员会联手,产、学、研、用、政结合,优化学科建设,解决中药领域面临的实际困难,实现“学术、创新、转化、共赢”为目的,共同推动学科的发展,在中药领域的推广应用等方面做出了突出贡献。

本杂志近几年稳步发展,办刊质量逐步提升,影响不断

扩大,2016年度科技核心期刊的各项指标统计数据,《世界中医药》杂志(中文刊)核心影响因子为0.697,在同类期刊中上升至第4名,自2009年9月进入统计源期刊以来,连续第9年被评定为中国科技核心期刊。杂志设置“中药研究”栏目,陆续宣传展示国内外中药学研究进展和最新动态,是中药研究高学术水平的交流平台。如果您致力于中药领域的研究,请将您在新药研发、中药资源与鉴定、中药分析、药剂学、中药化学、药理、不良反应等方向的新成果、新技术、新方法与新思路撰写成有创新性的文章或综述,在本杂志上发表,内容以8500字符以上为宜,稿件一经录用,优先安排发表。

欢迎您踊跃投稿!

投稿请通过《世界中医药》杂志社官方网站:www.sjzyyz.com,“在线投稿”入口注册投稿,并注明“中药征稿”字样。

联系电话:0086-10-58650023,58239055。

传真:0086-10-58650236;E-mail:sjzyyz@vip.126.com