

丹红注射液对 2 型糖尿病血瘀证患者 胰岛素抵抗的影响

杨丽鸣 邵文妍 赵蓓俊 齐慧娟 孙丹萍 冯继明

(上海市黄浦区中西医结合医院内分泌科,上海,200010)

摘要 目的:观察丹红注射液对 2 型糖尿病血瘀证患者胰岛素抵抗的影响。方法:选取 2015 年 7 月至 2017 年 12 月 2 月上海市黄浦区中西医结合医院内分泌科收治的 2 型糖尿病血瘀证患者 60 例,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组 30 例。2 组均予拜阿司匹林治疗,观察组在此基础上予丹红注射液治疗,分别对 2 组内治疗前后和 2 组组间治疗后的血黏度、空腹血糖、空腹胰岛素、IR、胰岛素敏感指数进行比较。结果:与治疗前比较,2 组治疗后血黏度、空腹血糖、IR 与治疗前比较均明显下降($P < 0.01$),2 组治疗后空腹胰岛素、胰岛素敏感指数均明显增高($P < 0.01$);2 组治疗后血黏度、胰岛素敏感指数差值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:丹红注射液能降低 2 型糖尿病血瘀证患者血黏度,改善胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性。

关键词 2 型糖尿病血瘀证;胰岛素抵抗;丹红注射液;拜阿司匹林;血黏度;空腹血糖;空腹胰岛素;IR;胰岛素敏感指数

Effects of Danhong Injection on Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients with Blood Stasis Syndrome

Yang Liming, Shao Wenyan, Zhao Beijun, Qi Huijuan, Sun Danping, Feng Jiming

(Department of Endocrinology, Shanghai Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai 200010, China)

Abstract Objective: To observe of the effects of Danhong Injection on insulin resistance in patients with type 2 diabetes and blood stasis syndrome. **Methods:** A total of 60 cases of type 2 diabetes with blood stasis syndrome in Shanghai Chinese and Western Medicine Hospital from July 2015 to December 2, 2017 were divided into 30 cases in the treatment group and the control group. The two groups were treated with aspirin. The treatment group was treated with Danhong Injection on the basis of this. Blood viscosity, fasting blood glucose, fasting insulin, insulin resistance index and insulin sensitivity index were compared between the two groups before and after treatment, and between the 2 groups. **Results:** The blood viscosity, fasting blood glucose and insulin resistance index of the 2 groups was significantly decreased in the group before and after the treatment ($P < 0.01$). Fasting insulin and insulin sensitivity index of the two groups were significantly increased in the group before and after the treatment ($P < 0.01$). The difference of blood viscosity and insulin sensitivity index between the two groups after treatment was compared. Their differences were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Danhong injection can reduce blood viscosity, improve insulin resistance and increase insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes and blood stasis syndrome.

Key Words Type 2 diabetes and blood stasis syndrome; Insulin resistance; Danhong Injection; Aspirin; Blood viscosity; Fasting blood glucose; Fasting insulin; Insulin resistance index; Insulin sensitivity index

中图分类号:R255.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.037

我国糖尿病发病率近几十年来显著增长,根据 2013 国际糖尿病联盟(International Diabetic Federation)的糖尿病地图,中国糖尿病患者人数已达 9840 万,为糖尿病世界第一大国^[1]。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要特征之一,研究^[2]证明胰岛素抵抗在 2 型糖尿病发病过程中起重要作用。随着 2 型糖尿病病程的延长,会出现慢性血管和神经病变,如四肢麻木疼痛、心前区刺痛、妇女闭经或经量稀少,舌边有瘀点或瘀斑、头痛、视物昏花、肌肤甲错、

口唇紫暗、皮下瘀血等血瘀证临床表现^[3]。近年来,诸多中医学者与临床工作者亦获得共识:血瘀证在消渴病中具有普遍性,而 2 型糖尿病患者一旦进入并发症期,其血瘀证候几乎 100% 存在^[4]。本研究旨在对 2 型糖尿病血瘀证患者,在西医基础治疗的前提下加用丹红注射液活血化瘀治疗,观察患者胰岛素抵抗和胰岛素敏感性的变化,从而探讨丹红注射液治疗 2 型糖尿病血瘀证的机制。现报道如下。

基金项目:上海市第三批中医临床优势专科建设项目(ZYSNXD-YL-YSZK033)

作者简介:杨丽鸣(1975.07—),女,本科,主治医师,研究方向:内分泌,E-mail:13917610776@139.com

通信作者:冯继明(1953.04—),男,本科,主任医师,研究方向:内分泌,E-mail:fengjiming53@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年7月至2017年12月2月上海市黄浦区中西医结合医院内分泌科收治的糖尿病血瘀证患者60例,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组30例。观察组中男16例,女14例;年龄55~78岁,平均年龄(69.8±14.2)岁;病程5~15年,平均病程(10.0±2.3)年;体质指数(BMI)21.2~28.4,平均BMI(23.3±5.4);糖化血红蛋白(HbA1c)5.1%~7.2%,平均HbA1c(6.0%±0.9%)。对照组中男13例,女17例;年龄56~79岁,平均年龄(70.3±14.3)岁;病程4~16年,平均病程(10.5±2.5)年;BMI 22.1~27.9,平均BMI(23.8±5.2);HbA1c 5.5%~7.1%,平均HbA1c(6.1%±0.8%)。2组患者间性别、年龄、病程、BMI、空腹血糖(FPG)、HbA1c比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 糖尿病诊断标准参照2013年版中国2型糖尿病防治指南制定的2型糖尿病诊断标准^[5]。

1.2.2 中医诊断标准 中医血瘀证诊断标准根据2002《中药新药临床研究指导原则》^[6]血瘀证诊断,同时参照国家技术监督局发布《中医临床诊疗术语》国家标准GB/T 16751.2-1997)

1.3 纳入标准 1)凡符合西医诊断标准者;2)符合2型糖尿病诊断标准和中医血瘀证诊断标准者;3)对本研究知情并同意者。

1.4 排除标准 1)肝肾功能不全者;2)有出血倾向者包括消化道溃疡出血,脑出血,血小板减少症,眼底出血者等;3)年龄<40和>80岁患者;4)妊娠期和哺乳期妇女;5)近2周内用过活血化瘀药、抗凝药、抗血小板药者;6)感染等急性并发症者;7)已应用外源性胰岛素患者;8)1型糖尿病,其他类型糖尿病和妊娠期糖尿病患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)出现任何不良事件处理后无法消失者;2)出现感染或急性并发症者;3)口服降糖药控制血糖效果不佳,需改用外源性胰岛素治疗者;4)患者出现重要脏器衰竭如肝肾功能衰竭或心力衰竭者。

1.6 治疗方法 2组患者均给予糖尿病基本治疗,包括:实施糖尿病宣传教育和控制饮食,口服 α 糖苷酶抑制剂拜糖平(拜耳医药保健有限公司,国药准字H19990205)50 mg,3次/d,口服。FPG控制在6~8 mmol/L、餐后2 h血糖控制在8~10 mmol/L。2组

均给予拜阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20171021)100 mg,1次/d,口服。观察组在此基础上给予丹红注射液(山东丹红制药有限公司,生产批号15061012,国药准字Z20026866),30 mL加入0.9% NS250 mL,静脉点注,1次/d。共治疗4周。

1.7 观察指标

1.7.1 FPG 运用贝克曼全自动生化分析仪, BECKMAN COULTER DXC800(美国), BECKMAN COULTER的试剂,检测方法是酶电极法。

1.7.2 空腹血浆胰岛素(FINS) 运用罗氏全自动化学发光仪Cobas e411(德国),Roche公司的试剂,检测方法为电化学发光法。

1.7.3 血黏度 运用北京赛科希德全自动血流变仪SA-6000(国产),运用锥板旋转式检测原理检测。

1.7.4 胰岛素抵抗指数(IR) 采用自身稳态模型评估法(home-ostasis 模型评估:HOMA)计算 $IR = (FPG \times \text{空腹胰岛素})/22.5^{[7]}$ 。

1.7.5 胰岛素敏感指数(ISI) $ISI = 1/(FPG \times FINS)^{[8]}$ 。

1.7.6 不良反应 试验期间如实填写不良反应记录表,记录发生时间、严重程度、持续时间、采取的有效措施和转归,处理后无法消失应退出实验。

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内组间均数比较采用 t 检验,ISI统计时取其自然对数。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前后血黏度指标比较 2组血浆黏度值、全血低切还原黏度、全血高切还原黏度治疗前后比较均明显下降,差异有统计学意义(均 $P<0.01$);2组组间治疗后血浆黏度值、全血低切还原黏度、全血高切还原黏度差值比较,差异均有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表1。

表1 2组血黏度指标比较($\bar{x} \pm s, \text{mPa} \cdot \text{s}$)

组别	血浆黏度值	全血低切还原黏度	全血高切还原黏度
对照组($n=30$)			
治疗前	1.50±0.24	38.12±10.45	4.98±1.13
治疗后	1.38±0.20**	36.59±10.11**	4.68±1.14**
差值	0.11±0.09	1.53±0.93	0.30±0.21
观察组($n=30$)			
治疗前	1.53±0.21	37.81±9.29	4.74±0.58
治疗后	1.35±0.19**	35.20±8.91**	4.17±0.66**
差值	0.17±0.07 Δ	2.60±2.05 Δ	0.57±0.27 $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组比较, $\Delta P<0.05, \Delta\Delta P<0.01$

表 2 2 组治疗前后 FPG、FINS、IR、ISI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)	FINS (Uu/mL)	IR	ISI
对照组 ($n = 30$)				
治疗前	7.74 ± 1.22	8.92 ± 3.57	3.03 ± 1.24	-4.12 ± 0.46
治疗后	6.72 ± 1.04 **	9.35 ± 3.42 **	2.76 ± 1.04 **	-4.05 ± 0.41 **
差值	1.02 ± 0.73	0.42 ± 0.35	0.26 ± 0.44	0.07 ± 0.12
观察组 ($n = 30$)				
治疗前	7.58 ± 0.93	8.59 ± 2.10	2.87 ± 0.69	-4.14 ± 0.23
治疗后	6.20 ± 0.83 **	8.79 ± 1.91 **	2.40 ± 0.53 **	-3.96 ± 0.22 **
差值	1.38 ± 0.65	0.20 ± 0.53	0.46 ± 0.38	0.17 ± 0.12 ^{△△}

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较,^{△△} $P < 0.01$

2.2 2 组治疗前后 FPG、FINS、IR、ISI 比较 2 组 FPG、IR 治疗前后比较明显下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);2 组 FINS、ISI 治疗前后比较明显升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。2 组 FPG、FINS、IR 组间治疗后差值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),2 组 ISI 组间治疗后差值比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 2 组不良反应比较:2 组患者依从性好,在用药过程中,均未发现不良反应事件。

3 讨论

糖尿病与血瘀证之间有着互为因果的关系。糖尿病导致血瘀,瘀血加重糖尿病。瘀血是糖尿病病理产物,也是糖尿病及其并发症出现及加重的原因^[9-10]。糖尿病并发症主要包括大血管及微血管病变。血瘀证是血管病变的临床证候表现,而血管病变则是血瘀证的具体病理基础^[11]。2 型糖尿病血瘀证从现代病理上表现为患者的微循环障碍、血液处于高凝状态、血液流变学异常、微血管病变和动脉硬化,所以活血化瘀是治疗糖尿病并发症的重要手段,应贯穿于治疗的全过程^[12]。

丹红注射液由丹参及红花组成。丹参始载于《神农本草经》,列为上品,《本草汇言》:“丹参,善治血分,去滞生新,调经顺脉之药也”。现代药理学研究^[13]证实具有抑制磷酸二酯酶,促进前列环素 2 生成,有效清除自由基,抑制脂质过氧化,稳定细胞膜,防止低密度脂蛋白氧化,保护血管内皮功能。《纲目》中记载红花:“活血,润燥,止痛,散肿,通经”。现代药理学研究证实丹红具有抑制血小板聚集、改善微循环、增加红细胞变形能力,降低血黏度、降低血脂、延缓动脉斑块^[14]。丹参和红花作为相须相使的经典配伍,常运用于活血化瘀的治疗中。

本研究结果显示,丹红注射液运用于 2 型糖尿病血瘀证患者,能明显降低患者血黏度,且效果比对照组好,虽然对照组治疗后的血黏度比治疗前也明

显下降,但 2 组血浆黏度值、全血低切还原黏度、全血高切还原黏度治疗后组间差值比较,差异有统计学意义。2 组治疗后 FPG、IR 明显下降,FINS、ISI 均明显增高,考虑可能与患者口服拜糖平后,血糖得到了有效控制有关。治疗后 2 组组间 FPG、FINS、IR 差值比较,虽然无统计学意义,但是观察组 IR 均值较对照组明显下降,且组间 ISI 差值比较,差异有统计学意义,在组间 FPG、FINS 差值比较无明显差异的情况下,也就是排除了 IR 的下降和 ISI 的增高是因口服拜糖平后 FPG 下降引起的。而且拜糖平是 α 糖苷酶抑制剂,其本身没有减少胰岛素抵抗和增加胰岛素分泌的作用,观察组 ISI 差值比对照组明显增高,更说明丹红注射液起了一定的作用,提示丹红注射液能降低 2 型糖尿病血瘀证患者 IR,提高 ISI。

2 型糖尿病血瘀证患者往往出现微循环障碍甚至衰竭。微循环障碍会减弱血糖的利用,使机体处于高血糖状态,加重胰岛 β 细胞功能的减退。胰腺的微循环障碍,也不利于胰岛 β 细胞的生长发育,为了代偿增加胰岛功能负荷,胰岛微循环出现高灌注,使胰岛微循环高压和内皮细胞损伤,最终导致胰岛功能的失代偿^[15]。故 2 型糖尿病血瘀证患者比非血瘀证患者的胰岛 β 细胞功能减退得更快。而胰岛 β 细胞功能减退,又会引起高血糖,加重微循环障碍。丹红注射液能通过降低血小板 P 选择素(CD62P)的表达水平,减少血小板膜糖蛋白(GP II b/III a)受体的激活,兴奋前列环素(PGI₂)合成酶活性,改善全身和周围组织的微循环^[16-17],保护胰岛 β 细胞功能,促进了外周组织细胞对葡萄糖的摄取、促进糖原合成,抑制糖原分解,增加外周组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗^[18]。梁丹等^[19]研究发现,丹红注射液可明显改善 2 型糖尿病患者血液流变学指标、血脂指标和胰岛功能。

微循环障碍导致血黏度增高,血小板聚集功能

亢进,使血小板表面的胰岛素受体的敏感性减弱。也使血管内皮细胞功能受损,影响胰岛素与受体之间的结合,引起胰岛素抵抗。而丹红注射液能抑制血小板聚集,降低血黏度,对血液流变学各项指标均有改善作用,可以有效降低患者血清血浆内皮素-1(ET-1)的表达水平,升高一氧化氮(NO)的水平,改善血管内皮功能保护血管内皮细胞^[16-17],从而增加胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗。动物实验^[20]表明,丹红注射液可明显降低血瘀模型大鼠全血黏度,降低红细胞聚集程度,促进血液流变学平衡,随着糖尿病患者病程延长,体内抗氧化能力减弱,能产生大量自由基,而丹红注射液能清除大量自由基,从而抑制自由基对胰岛β细胞功能的损伤,保护胰岛素分泌功能。

肿瘤坏死因子能使胰岛素的生物学效应减低,产生胰岛素抵抗。陆灏等^[21]观察活血化瘀法对实验大鼠胰岛素抵抗的影响并探讨其作用机理,结果发现活血化瘀法可明显改善实验大鼠的胰岛素抵抗,其作用机制可能与抑制肿瘤坏死因子的分泌,降低游离脂肪酸水平有关。对丹红注射液主要活性成分的研究发现,其体内和体外均能降低白细胞介素-1、肿瘤坏死因子-α、MDA的含量,增加白细胞介素-10和SOD的活性^[22],抑制肿瘤坏死因子的分泌,改善胰岛素抵抗。

综上所述,丹红注射液能降低2型糖尿病血瘀证患者血黏度,保护胰岛素分泌功能,增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗。但由于丹红注射液是针剂,临床上不宜长期应用,而且应用起来不如口服药方便,是丹红注射液的局限性。2型糖尿病患者随着病程的延长和病情的加重,患者会出现如动脉硬化,微循环病变等血瘀证的临床表现,随着血瘀证的加重,患者胰岛素抵抗也逐渐加重。本次研究结果发现,丹红注射液治疗可以影响患者胰岛素功能,改善胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性,安全性好,治疗2型糖尿病血瘀证患者能进一步提高疗效,在临床上值得推广。

参考文献

[1] 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志(连续型电子期刊),2015,7(3):26-89.
[2] 宁光. 内分泌学高级教程[M]. 北京:人民军医出版社,2011:306-309.

[3] 张海文. 2型糖尿病血瘀证的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2006.
[4] 李翠云. 周国英教授从血瘀论治消渴经验[J]. 中医药通报,2012,4(11):28-30.
[5] 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.
[6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
[7] 郭乃刚,施毕,成兴波. 2型糖尿病辨证分型与胰岛素抵抗及胰岛B细胞功能关系探讨[J]. 实用中医内科杂志,2004,18(5)405-406.
[8] 李永璧,金玉才. 中西医结合治疗对T2DM胰岛素抵抗的疗效观察[J]. 实用糖尿病杂志,2010,7(3):50-51.
[9] 施赛珠等. II型糖尿病的瘀血症和益气活血预防血管病变疗效观察[J]. 中医杂志,1989,30(6):21-23.
[10] 祝湛予,郭赛珊,梁晓春. 对糖尿病中医标准及施治方药的探讨[J]. 上海中医药杂志,1982,16(6):5.
[11] 施赛珠,陈剑秋,张茂华,等. 糖尿病血瘀证与血栓前状态分子标志物关系的研究[J]. 中医研究,1996,9(2):2.
[12] 高彦彬. 古今糖尿病医论医案选[J]. 北京:人民军医出版社,2005:64-65.
[13] 蔡熙,缪利娅,李晔. 丹红注射液的临床应用[J]. 医药前沿杂志,2015,26(5):315-316.
[14] 蔺虹,张媛华. 丹红注射液对脑梗死患者血脂及血液流变学的影响[J]. 云南中医中药杂志,2007,28(6):20-21.
[15] 王思轩,邵明晶,徐远,等. 活血化瘀在治疗胰岛素抵抗方面的应用[C]. 海口:第十次全国中西医结合血瘀证及活血化瘀研究学术大会论文集,2013:240-241.
[16] 李素桃,孙俪明,张海潮. 丹红注射液联合硫酸辛注射液治疗糖尿病肾病微量蛋白尿的疗效观察[J]. 中国实用医药,2013,8(26):188-190.
[17] 欧阳兴廷,陈慧琴. 丹红注射液治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2012,20(10):1685-1686.
[18] 王家琳,陶存武,冀舒文,等. 2型糖尿病胰岛素抵抗的中医药治疗与研究[J]. 中医药临床杂志,2010,22(1):28-31.
[19] 梁丹,汪锦飘,梁莉君,等. 丹红注射液对2型糖尿病患者胰岛功能、血流变学及血脂的影响[J]. 中药材,2014,37(11):2125-2126.
[20] 艾进超,何昱,杨荣兵,等. 丹红注射液中主要有效成分在脑缺血大鼠体内药动学研究[J]. 中草药,2015,46(20):3039-3044.
[21] 陆灏,叶伟成,丁学屏. 活血化瘀法防治胰岛素抵抗的实验研究[J]. 中华现代中西医结合杂志,2004,1(3):146-148.
[22] Guan Y, Yin Y, Zhu YR, et al. Dissection of mechanisms of a Chinese medicinal formula; danhong injection therapy for myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2013,2013:972370.

(2018-12-31 收稿 责任编辑:杨觉雄)