

荷丹片对冠心病合并2型糖尿病患者血脂、炎症因子及氧化应激水平的影响

陶志敏^{1*}, 王丹萍^{2#}, 张素贞¹, 孔蕊¹(1.漯河市中心医院药学部, 河南漯河 462000; 2.漯河市中心医院内分泌代谢科, 河南漯河 462000)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3244-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.21

摘要 目的:探究荷丹片对冠心病合并2型糖尿病患者血脂、炎症因子及氧化应激水平的影响及安全性。方法:收集2013年7月—2015年11月我院收治的冠心病合并2型糖尿病患者118例,按随机数字表法分为观察组(63例)和对照组(55例)。对照组患者给予控制血糖、调节血脂、扩张血管、抗凝等常规治疗;观察组患者在对照组基础上餐前口服荷丹片1.46 g, tid。两组患者均连续治疗6个月。比较两组患者治疗前后血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、血清炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素10(IL-10)、IL-6、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]、血清氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)]水平及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者血脂、炎症因子及氧化应激指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者TC、TG、LDL-C、TNF- α 、IL-6、hs-CRP、MDA水平显著降低,IL-10、SOD、NO水平显著升高,且观察组上述指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:荷丹片能有效改善冠心病合并2型糖尿病患者血脂及血清炎症因子水平,减轻炎症损伤,降低氧自由基水平,增强机体抗氧化能力,减轻氧化应激损伤,且安全性较高。

关键词 荷丹片;冠心病;2型糖尿病;炎症因子;氧化应激;血脂

Effects of Hedan Tablets on the Levels of Blood Lipid, Inflammatory Factors and Oxidative Stress in Coronary Heart Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

TAO Zhimin¹, WANG Danping², ZHANG Suzhen¹, KONG Rui¹(1. Dept. of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China; 2. Dept. of Endocrinology, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects and safety of Hedan tablets on the levels of blood lipid, inflammatory factors and oxidative stress in coronary heart disease (CHD) patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). **METHODS:** A total of 118 patients diagnosed as CHD with DM2 were collected from our hospital during Jul. 2013–Nov. 2015, and then divided into observation group (63 cases) and control group (55 cases) according to random number table. Control group received conventional treatment such as controlling blood glucose, regulating blood lipid, vasodilator, anticoagulant. Observation group additionally received Hedan tablets 1.46 g before meal, tid, on the basis of control group. Both groups received treatment for 6 months. The levels of blood lipid (TC, TG, LDL-C, HDL-C), serum inflammatory factors (TNF- α , IL-10, IL-6, hs-CRP) and oxidative stress indexes (MDA, SOD, NO) before and after treatment as well as the occurrence of ADR were compared in 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in levels of blood lipid, serum inflammatory factors or oxidative stress indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the serum levels of TC, TG, LDL-C, TNF- α , IL-6, hs-CRP and MDA in 2 groups were decreased significantly, while those of IL-10, SOD and NO were increased significantly; the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Hedan tablets can effectively improve the level of blood lipid, reduce the level of inflammatory factors, relieve inflammatory injury, reduce the level of oxygen free radical, strengthen antioxidant capacity and lighten oxidative stress injury with good safety.

KEYWORDS Hedan tablets; Coronary heart disease; Type 2 diabetes mellitus; Inflammatory factor; Oxidative stress; Blood lipid

冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称“冠心病”)和糖尿病均为影响人类健康的主要慢性疾病。近年来,随着我国居民生活水平的提高,冠心病和糖尿病的发病

率逐年上升^[1]。这两种疾病的发病密切相关,祝小霞等^[2]通过多因素 Logistic 回归分析发现,糖尿病是冠心病的独立危险因素,与冠状动脉的狭窄程度存在显著的相关性。冠心病合并糖尿病患者的冠状动脉病变通常严重而呈弥散性,且累及远端较严重,显著增加了患者的猝死风险,影响患者预后。既往研究发现,冠心病和糖尿病存在较多的共同致病因素,如高血脂、炎症及氧化应

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0395-3356385。E-mail: 16356606@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:糖尿病的发病机制与防治。电话:0395-3330768。E-mail: 282583451@qq.com

激均是胰岛素抵抗的重要发生机制,同时亦参与冠状动脉粥样斑块增大、破裂及继发完全和不完全性血栓形成的过程^[3-4]。荷丹片是由荷叶、丹参、山楂、番泻叶和补骨脂等组成的中成药,近年来被广泛应用于颈动脉粥样硬化性脑梗死、高脂血症、糖尿病和不稳定型心绞痛等疾病的治疗^[5-6]。本研究通过探究荷丹片对冠心病合并2型糖尿病患者的血脂、炎症因子及氧化应激水平的影响,旨在为此类疾病的临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合中华医学会心血管病学分会参照美国心脏病学会和美国心脏协会(ACC/AHA)相关指南制定的《中国心血管病预防指南》中冠心病诊断标准^[7];(2)符合美国糖尿病学会(ADA)制定的2型糖尿病诊断标准^[8]。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x} \pm s$),岁	BMI($\bar{x} \pm s$), kg/m ²	冠心病病程($\bar{x} \pm s$),年	糖尿病病程($\bar{x} \pm s$),年	冠心病分型,例			吸烟史,例	饮酒史,例
		男	女					心绞痛	陈旧性心梗	缺血性心脏病		
观察组	63	43	20	60.50 ± 12.40	60.50 ± 12.40	5.52 ± 2.20	9.21 ± 2.50	30	24	9	20	12
对照组	55	33	22	61.31 ± 13.80	55.31 ± 12.80	5.03 ± 1.90	8.93 ± 3.30	28	20	7	12	15

1.3 治疗方法

对照组患者通过饮食控制、口服降糖药或注射胰岛素调节血糖水平,维持空腹血糖 < 7.0 mmol/L、餐后血糖 < 10.0 mmol/L;每晚睡前口服瑞舒伐他汀钙片(Astrazeneca UK Limited,批准文号:国药准字J20120006,规格:10 mg)10 mg, qd,调节血脂;给予硝酸异山梨酯片(广东金葫芦制药有限公司,批准文号:国药准字H44023182,规格:5 mg)5 mg, tid,扩张血管;给予阿司匹林肠溶片(江苏平光制药有限责任公司,批准文号:国药准字H32025901,规格:50 mg)50 mg, qd,抗凝;并对存在的合并症给予对症处理。观察组患者在对照组的基础上餐前加服荷丹片(南昌济顺制药有限公司,批准文号:国药准字Z20023129,规格:0.73 g/片)1.46 g, tid。两组患者均连续治疗6个月。

1.4 观察指标

(1)利用日立7600-020全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平。(2)检测两组患者治疗前后血清炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素10(IL-10)、

排除标准:(1)1型糖尿病、妊娠期糖尿病及其他特殊类型糖尿病患者;(2)肝/肾功能不全者;(3)合并急/慢性感染,如糖尿病足患者;(4)合并恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病患者;(5)近期服用过糖皮质激素或免疫抑制剂者;(6)服用荷丹片严重过敏者;(7)中途因转院等原因退出本研究者。

1.2 研究对象

选取2013年7月—2015年11月我院收治的冠心病合并2型糖尿病患者118例,按照随机数字表法分为观察组(63例)和对照组(55例)。两组患者的年龄、性别、体质量指数(BMI)、冠心病/糖尿病病程、冠心病分型、吸烟饮酒史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

IL-6、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]水平。所有试剂盒均由上海荣盛生物药业有限公司提供,严格按照其说明书方法操作。(3)检测两组患者治疗前后血清氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)]水平。所有试剂盒由上海格敏生物科技有限公司提供,严格按照其说明书方法操作。(4)记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,两组患者TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者TC、TG、LDL-C水平显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但两组患者治疗前后HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

2.2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

表2 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 2 Comparison of blood lipid levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	6.23 ± 1.62	4.06 ± 1.57**	2.03 ± 0.58	1.41 ± 0.52**	3.39 ± 0.74	2.23 ± 0.68**	1.06 ± 0.82	1.26 ± 0.87
对照组	55	6.47 ± 1.34	5.20 ± 1.15*	2.09 ± 0.62	1.79 ± 0.57*	3.46 ± 0.65	2.85 ± 0.70*	1.10 ± 0.75	1.18 ± 0.79

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

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

治疗前,两组患者 TNF- α 、IL-10、IL-6、hs-CRP 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平显著降低,IL-10 水平显著升高,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of inflammatory factor levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α , ng/L		IL-10, ng/L		IL-6, ng/L		hs-CRP, mg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	23.78 \pm 5.27	13.26 \pm 4.78**	16.68 \pm 4.15	21.78 \pm 4.33**	22.42 \pm 6.17	12.42 \pm 5.93**	13.95 \pm 3.32	9.58 \pm 3.16**
对照组	55	25.05 \pm 5.15	18.85 \pm 5.06*	15.45 \pm 4.09	18.54 \pm 4.41*	23.30 \pm 5.76	17.68 \pm 5.43*	15.08 \pm 3.45	12.14 \pm 3.28*

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

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of oxidant stress indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD, U/mL		MDA, nmol/mL		NO, μ mol/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	41.32 \pm 7.46	53.26 \pm 6.63**	13.05 \pm 2.21	8.78 \pm 1.93**	32.50 \pm 4.08	43.87 \pm 5.93**
对照组	55	40.07 \pm 6.85	47.24 \pm 7.15*	12.82 \pm 2.08	10.54 \pm 2.36*	33.64 \pm 5.33	37.75 \pm 6.40*

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

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗过程中均未发现严重的药品不良反应,肝/肾功能未出现明显异常。观察组患者有3例出现轻度恶心、胃胀症状,将荷兰片服药时间改为餐后服用即好转;1例出现皮疹,给予抗过敏处理后好转,总不良反应发生率为6.35%(4/63)。对照组患者有3例出现轻度头痛,2例出现轻度腹泻,1例出现失眠,未予特殊处理,自行好转,总不良反应发生率为10.91%(6/55)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近年来研究认为,冠心病和糖尿病可能为同一病理基础下平行发展的两种疾病,炎症反应和氧化应激相互作用,共同促进其病情进展^[3-4]。炎症因子通过作用于葡萄糖转运体4(GLUT4)、胰岛素受体底物1(IRS-1)抑制G蛋白水平,进而间接诱发胰岛素抵抗(IR),通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B),促进胰岛B细胞的损伤和凋亡^[9-10]。炎症因子同样可直接损伤血管内皮细胞,诱导炎症细胞内移,促进泡沫细胞形成,加快粥样斑块的形成和破裂。糖尿病患者血清氧自由基和糖基化终末产物(AEG)水平增高,两者可通过损伤胰岛B细胞、增强IR,促进糖尿病的病情进展^[11]。大量的氧自由基同样可损伤冠状动脉内皮细胞,促进氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)形成,而ox-LDL在粥样斑块的形成和破裂过程中发挥着重要的作用。

荷兰片作为具有化痰降浊、活血化瘀功效的中药复方,可通过提高卵磷脂胆固醇脂酰基转移酶(LCAT)的活性来调节血脂水平。本研究结果显示,观察组患者治疗后TC、TG、LDL-C水平明显低于对照组,这说明荷兰片可增强瑞舒伐他汀的降脂效果。hs-CRP作为肝合成急性反应时相蛋白之一,在反映机体炎症水平及心脑血管

2.3 两组患者治疗前后氧化应激指标比较

治疗前,两组患者SOD、MDA、NO水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者MDA水平显著降低,SOD、NO水平显著升高,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

管疾病进展中具有较高敏感性和特异性^[12]。TNF- α 和IL-6是机体重要的促炎因子,两者在促进炎症细胞的趋化、黏附,损伤冠状动脉内皮细胞,加速冠心病合并糖尿病的病情进展方面发挥着重要的作用^[12]。IL-10是机体重要的抑炎因子,可通过抑制TNF- α 、IL-10、IL-6等炎症因子的释放而下调炎症反应,减轻组织器官的炎症损伤^[12]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平显著低于对照组,血清IL-10水平显著高于对照组,这说明荷兰片可通过降低促炎因子水平、提高抑炎因子水平以减轻患者炎症损伤,此效应可能与其君药荷叶的主要成分荷叶碱有关。NO可通过刺激鸟苷酸环化酶提高平滑肌细胞内钙离子浓度、调节细胞活性,具有舒张血管、保护血管内皮的作用。SOD是细胞内清除氧自由基的关键酶,可减轻机体的氧化应激损伤,反映机体的抗氧化能力。MDA是脂质过氧化代谢的毒性终产物,其在血清中的水平可反映机体清除氧自由基的能力和体内脂质过氧化的速率和强度^[13]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清SOD、NO水平均明显高于对照组,MDA水平明显低于对照组,这说明荷兰片可通过增强机体抗氧化能力、降低氧自由基水平而减轻组织/器官的氧化应激损伤。

综上所述,荷兰片能有效改善冠心病合并2型糖尿病患者的血脂水平,降低炎症因子水平,减轻炎症损伤,降低氧自由基水平,增强机体抗氧化能力,减轻氧化应激损伤,且安全性较高。然而,本研究样本量较小,且未对患者进行长期随访,此外,荷兰片的具体作用机制及有效成分也有待于进一步探究。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病患者动

利伐沙班与低分子肝素钙预防全髋关节置换术后深静脉血栓的效果比较

邢贞武*,余德涛,邢祯全,王 雷(三亚市人民医院脊柱关节外科,海南 三亚 572000)

中图分类号 R816.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3247-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.22

摘要 目的:比较利伐沙班与低分子肝素钙预防全髋关节置换术(THA)后深静脉血栓(DVT)的临床效果及安全性。方法:收集我院骨科收治的100例行THA的患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者皮下注射低分子肝素钙注射液0.4 mL,qd;观察组患者口服利伐沙班片10 mg,qd。两组患者均从术后第1天开始治疗,连续治疗10 d。观察两组患者治疗前后凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)]、视觉模拟评分法(VAS)评分及术后深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)发生率,比较两组患者术后出血量及血肿、胃肠道出血等不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者凝血指标及VAS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PT、APTT、TT、D-D水平及VAS评分均显著降低,Fib水平显著升高,且观察组患者VAS评分显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者凝血指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者DVT、PE发生率分别为8.00%、7.50%,与对照组的12.00%、4.00%比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者术后出血量为(298.31±52.18)mL,显著低于对照组的(327.40±54.20)mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血肿及胃肠道出血的不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:利伐沙班与低分子肝素钙均能够明显改善患者凝血状态,预防THA后DVT的形成;利伐沙班还能缩短患者疼痛时间,且不会增加不良反应的发生风险。

关键词 利伐沙班;低分子肝素钙;全髋关节置换术;深静脉血栓;凝血功能

Effects Comparison of Rivaroxaban and Low Molecular Weight Heparin Calcium on Deep Venous Thrombosis after Total Hip Arthroplasty

XING Zhenwu, YU Detao, XING Zhenquan, WANG Lei (Dept. of Spinal Surgery, Sanya People's Hospital, Hainan Sanya 572000, China)

- 脉粥样硬化性心脑血管疾病分级预防指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(7):540-545.
- [2] 祝小霞,丁昂东,曾胜煌,等. 冠状动脉狭窄程度与冠心病危险因素的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(3):267-270.
- [3] Wong MC, Zhang DX, Wang HH. Rapid emergence of atherosclerosis in Asia: a systematic review of coronary atherosclerotic heart disease epidemiology and implications for prevention and control strategies[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(4):257-269.
- [4] Taggart DP. Off-pump coronary artery bypass graft in patients with type 2 diabetes: pushing the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Type 2 Diabetes trial too far[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(2):416-418.
- [5] 赵立波,谢代鑫,孙后超,等. 瑞舒伐他汀联合荷丹片治疗老年脑梗死患者颈动脉中重度狭窄的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(11):1140-1142.
- [6] 冯丹,鲁启洪. 荷丹片对老年冠心病伴高脂血症患者血脂及炎性因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(7):926-927.
- [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. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1):3-22.
- [8] 徐向进,潘长玉,田慧,等. WHO及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人中应用的分析和评估[J]. 中华内分泌代谢杂志,2002,18(5):357-361.
- [9] Grauballe MB, Ostergaard JA, Schou S, et al. Effects of TNF-alpha blocking on experimental periodontitis and type 2 diabetes in obese diabetic Zucker rats[J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(9):807-816.
- [10] von Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, et al. Markers of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and progression of coronary calcification in type 2 diabetic patients with microalbuminuria[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(2):248-255.
- [11] 李晓林,李晓梅,陆艳娟,等. 成年糖尿病大鼠重要器官组织SOD、MDA含量变化[J]. 中国老年学杂志,2005,25(4):412-413.
- [12] 赵伟,李婷婷,李莹. 冠心病患者炎性因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(2):207-208.
- [13] 梁伟,赵雅洁,崔佩菁,等. 氧化应激系统对冠心病患者肾功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(5):482-484.

* 主治医师。研究方向:骨科疾病。电话:0898-88273806。E-mail:13307570066@163.com

(收稿日期:2016-10-10 修回日期:2017-05-25)
(编辑:黄 欢)