

· 临床论著 ·

通瘀 I 号方改善老年糖尿病患者 血栓前状态的临床研究^{*}

朱良争¹ 宋菊敏² 何颂华¹ 钟家宝¹ 徐蓉娟¹
庞惠芳² 卜建宏¹ 廖 茵² 王丽芬²

内容提要 目的 探讨中药通瘀 I 号方改善老年糖尿病血栓前状态的作用机理。方法 选择有血栓前状态伴有瘀血证的老年糖尿病患者 62 例,随机分为两组,在常规基础治疗上分别加用通瘀 I 号方(中药组 32 例)和肠溶阿司匹林(对照组 30 例)治疗 2 个月,并观察两组患者症候疗效及治疗前后的相关指标。结果:中药组显效 14 例,有效 16 例,无效 2 例,总有效率为 93.8%;对照组分别为 6 例、14 例、10 例和 66.7%;两组总有效率比较,差异有显著性($P < 0.01$)。中药组血栓素 B_2 下降程度与对照组相似,中药组的血小板颗粒膜蛋白(GMP-140)空腹血糖水平较治疗前明显下降($P < 0.01$),治疗后两组比较,差异均有显著性($P < 0.05$)。结论 通瘀 I 号方能改善糖尿病的血栓前状态和糖尿病瘀血证候。其主要作用机理可能与改善 GMP-140 的含量等有关。

关键词 通瘀 I 号方 老年糖尿病 血栓前状态 瘀血证 血小板颗粒膜蛋白

Clinical Study on Effect of Tongyu No. I in Improving Prethrombotic State of Senile Diabetes Mellitus ZHU Liang-zheng, SONG Ju-min, HE Song-hua, et al *Affiliated Longhua Hospital of Shanghai TCM University, Shanghai (200032)*

Objective: To explore the therapeutic mechanism of Tongyu No. I (TY-1) in improving prethrombotic state of senile diabetes mellitus. **Methods:** Sixty-two patients of diabetes mellitus with prethrombotic state and blood-stasis Syndrome were selected and divided randomly into two groups, 32 in the treated group and 30 in the control group. The two groups were treated by conventional therapy, combined with additional TY-1 (treated group) and aspirin (control group) respectively for 2 months. And the clinical effect as well as relevant criteria in both groups before and after treatment were observed. **Results:** In the treated group, treatment showed markedly effective in 14 cases, effective in 16 and ineffective in 2, the total effective rate being 93.8%. In the control group, the corresponding values were 6, 14, 10 and 66.7% respectively. Comparison of the total effective rate in the two groups showed significant difference ($P < 0.01$). After treatment, the treated group showed lowering in plasma TXB_2 similar to that in the control group, while the decrease of GMP-140 and fasting blood glucose levels was significant as compared with before treatment ($P < 0.01$) and the difference was significant between the two groups ($P < 0.05$) after treatment. **Conclusion:** TY-1 could improve the prethrombotic state and blood-stasis Syndrome in patients of diabetes mellitus, the main therapeutic mechanism might be correlated to the lowering of GMP-140 content.

Key words Tongyu No. I, senile diabetes mellitus, prethrombotic state, blood-stasis Syndrome, platelet granular membrane protein

血栓前状态又称血栓前期(prethrombotic state),指血液有形或无形成分的生化发生某些变化,形成

有利于血栓发生,但又不一定会发生的病理状态。糖尿病血栓前状态在糖尿病患者中广泛存在,并且与糖尿病血管病变的发生与发展密切相关。1997 年 9 月~2000 年 9 月,我们采用以活血化瘀为主的中药组成的通瘀 I 号方,对老年糖尿病血栓前状态进行临床

^{*} 上海市卫生局资助课题(No. 974L04)

1. 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032); 2. 上海中医药大学基础医学院

观察,现报告如下。

临床资料

1 病例选择 全部病例均为我院老年科与内分泌专科门诊和住院患者,按 WHO(1985 年)标准确诊的 2 型糖尿病患者,并空腹抽静脉血检测血小板颗粒膜蛋白(GMP-140)、血栓素 B₂(TXB₂)和(或)组织纤溶酶原激活物/组织纤溶酶原激活物抑制剂(TPA/PAI)异常者。中医辨证参照 1993 年《中药新药治疗消渴病(糖尿病)临床研究指导原则》^[1]。血瘀证诊断按 1989 年血瘀证研究国际会议的血瘀证诊断参考标准^[2]。(1)瘀血证表现:面色晦暗,消瘦乏力,胸中闷痛,肢体麻木或刺痛,夜间加重,唇紫舌暗或有瘀斑,或舌下青筋紫暗,苔薄白或少苔,脉弦或沉涩等者列为观察对象。(2)年龄>60 岁,经心电图、CT 检查除外冠心病心肌梗死、脑梗塞者。

2 一般资料 62 例患者按随机原则(用数字表法)分为两组,中药组 32 例,男 16 例,女 16 例;年龄 60~73 岁,平均(63.5±3.6)岁;病程 6 个月~20 年,平均 7.1 年;合并有冠心病 13 例。对照组 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 60~78 岁,平均(65.5±5.3)岁;病程 5 个月~22 年,平均 7.4 年;合并有冠心病 11 例。两组资料比较,差异无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 两组患者均进行常规的基础治疗,包括糖尿病的教育、定量饮食控制、有规律的运动,并给予少量降糖药治疗,即选用甲苯磺丁脲片(每片含量 0.5g,上海信谊药厂生产),每次 0.5g,每天 3 次。中药组在原基础治疗上加用通瘀 I 号方(由水蛭、桃仁、红花、大黄组成,按本院协定方,制成口服袋装剂,每袋 100ml 含生药总量 12.5g,龙华医院中药房提供生药),每次 100ml,每天 2 次。对照组在原基础治疗上加用肠溶阿司匹林(每片 25mg,上海信谊药厂生产),每次 25mg,每天 1 次。2 周随访 1 次,2 个月后复查。

2 观察项目

2.1 临床证候 口渴、多饮、多尿、乏力头晕、头胸疼痛、肢体麻木、口唇紫暗、面色晦暗、舌紫有瘀、舌下静脉曲张等)按临床证候轻重记分,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。把所有临床证候记得的分加起来得出总积分,进行统计。每 2 周记录 1 次。

2.2 实验室有关指标 空腹血糖(FPG)用葡萄

糖氧化酶法,糖化血红蛋白(HbA_{1c})用微柱法(药盒购自 Bio-Rad 公司);TXB₂、6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})用放射免疫法(药盒来自北京东亚免疫技术研究所);GMP-140、TPA、PAI 用发色底物法(药盒购自上海太阳生物技术公司)。

3 统计学方法 采用 SPSS 软件处理, *t* 检验。

结 果

1 疗效评定 采用临床症候综合评分法,显效:临床症候积分值下降>2/3;有效:临床症候积分值下降>1/3 而<2/3;无效:临床症候积分值下降<1/3。

2 两组疗效 中药组 32 例,显效 14 例(43.8%),有效 16 例(50.0%),无效 2 例(6.2%),总有效率 93.8%。对照组 30 例,显效 6 例(20.0%),有效 14 例(46.7%),无效 10 例(33.3%),总有效率为 66.7%。两组总有效率比较差异有显著性($\chi^2 = 7.2764, P < 0.01$)。

3 两组患者治疗前后临床症候综合积分(分)情况 中药组治疗前为 11.38±3.85,治疗后为 4.03±1.96($P < 0.01$);对照组治疗前为 8.13±2.97,治疗后为 4.76±2.80($P < 0.01$)。两组治疗前后积分的差值比较差异有显著性($P < 0.01$)。

4 两组患者治疗前后 FPG、血浆 HbA_{1c} 和 GMP-140 测定结果 见表 1。上述 3 项指标中药组治疗后较治疗前均下降($P < 0.01$),且均优于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗后仅 HbA_{1c} 一项较治疗前下降($P < 0.05$),余两项治疗前后比较,差异无显著性。

5 两组患者治疗前后血浆 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α} 及其比值测定结果 见表 2。TXB₂ 两组治疗后均较治疗前显著下降($P < 0.01$),余两项治疗前后比较,差异无显著性。

6 两组患者治疗前后 TPA、PAI 及其比值测定结果 见表 3。TPA 中药组治疗后较治疗前上升($P < 0.05$);对照组治疗前后比较差异无显著性。余两项两组治疗前后比较,差异均无显著性。

表 1 两组患者治疗前后 FPG、血浆 HbA_{1c} 和 GMP-140 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		FPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	GMP-140 (μg/L)
中药	32	治疗前	9.39±2.51	8.82±2.00	27.76±13.92
		治疗后	7.74±1.72 **△	7.56±1.29 **△	19.16±9.48 **△
对照	30	治疗前	9.40±2.81	9.33±2.70	28.13±19.6
		治疗后	9.17±3.37	8.30±1.49 *	24.81±13.16

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1α}及其比值测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TXB ₂ (ng/L)	6-keto-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ / 6-keto-PGF _{1α}
中药	32 治疗前	172.24 ± 69.02	66.89 ± 22.91	2.85 ± 1.63
	治疗后	131.31 ± 38.78*	78.08 ± 33.34	2.06 ± 1.25
对照	30 治疗前	182.20 ± 91.14	71.90 ± 30.73	2.85 ± 1.74
	治疗后	133.05 ± 45.26*	74.58 ± 35.00	2.20 ± 1.42

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗前后血浆 TPA、PAI 及其比值测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TPA (IU/ml)	PAI (AU/ml)	TPA/PAI
中药	32 治疗前	0.15 ± 0.11	0.80 ± 0.25	0.24 ± 0.34
	治疗后	0.25 ± 0.25*	0.83 ± 0.14	0.30 ± 0.29
对照	30 治疗前	0.19 ± 0.11	0.76 ± 0.27	0.32 ± 0.31
	治疗后	0.17 ± 0.13	0.77 ± 0.23	0.35 ± 0.68

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

讨 论

糖尿病患者的血栓前状态血液可呈“浓、粘、凝、聚”的一种状态,即“高粘滞血”状态,其发生的机理涉及到多种因素与环节,我们认为:高血糖状态是启动因素,高血小板活性是最关键因素,血管内皮细胞受损是重要因素,凝血——纤溶系统、血液流变学的改变是整体体现。血栓前状态对糖尿病大血管及微血管病变的发生与发展都有促进作用,如能及早阻断并逆转这种状态,对防治糖尿病血管并发症的发生与发展大有裨益。

糖尿病血栓前状态,在中医学中没有相应的病名,但根据其表现与特点,与消渴病瘀血证相接近。一般认为,消渴病的基本病机为阴虚燥热。然而,瘀血在糖尿病血管合并症的发生发展过程中,起着重要作用,并贯穿在其整个病程中。早期:燥热伤阴,津液受灼,导致血液粘滞,血行不畅;中期:阴虚日久耗伤正气,导致气阴两虚,气虚则无力,加重血瘀;晚期:阴损及阳,阳虚则寒凝,寒凝又可致瘀。总之,糖尿病存在燥热致瘀,阴虚致瘀,气虚致瘀,寒凝致瘀。病程愈久,血瘀表现愈重。这符合久病多瘀、久病入络的规律。在老年糖尿病各分型证群中夹杂的瘀血者的比例更多。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^[3]。

血栓前状态和“瘀血”其基本的特点是血循环或微循环障碍。我们检测 GMP-140,能以分子水平反映血小板活化功能,并能反映体内血小板活化的程度及血栓形成倾向^[4]。通过测定 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α} 的活

性,来反映机体调节血小板功能,保护血管内皮细胞功能状况,通过测定 TPA、PAI 来反映机体内凝血——纤溶紊乱的状况。这些指标都能反映糖尿病患者微循环及微血栓形成状况,也能反映其瘀血证的严重状况。本研究显示,老年糖尿病患者用通瘀 I 号方能改善临床瘀血证候,降低血糖,改善糖尿病血栓前状态,显著降低血浆 GMP-140 含量,优于用肠溶阿司匹林的糖尿病患者,能调节 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 之间的平衡,与对照组比较相近。

通瘀 I 号方是根据张仲景《伤寒论》中的抵当汤为基础,去虻虫加红花组成,其中水蛭、咸、苦、平,为本方的君药,属破血攻瘀的猛剂,是治疗陈旧性瘀血的要药,适宜于久有瘀血之证;桃仁、咸、甘、平,为臣药,有活血化瘀、推陈致新的作用;红花、辛、温,活血化瘀,善通利经脉;水蛭得桃仁、红花活血力量倍增,使瘀血的“凝、浓、粘、聚”得以改善。大黄、苦、寒,泻火、祛瘀、通便,与桃仁相配能增加活血化瘀、推陈致新的作用。从其主要成分来看,水蛭含有水蛭素、抗血栓素、类肝素等多种与抗凝相关的生物活性物质,具有很强的溶解纤维蛋白原及抗血栓的作用;桃仁有抑制血小板聚集和增强纤维蛋白溶解作用;大黄有利于改善糖尿病患者的糖和脂肪代谢。综合其用,我们所用的该方主要取其活血攻坚、清热通腑泄浊的作用。对糖尿病伴有瘀血或兼有燥热者最为适宜,经临床观察,该方对糖尿病伴有瘀血症者,如面色晦暗,肢体麻木,头身疼痛,舌质紫暗等有较好疗效,除了少数患者有大便次数增多外,无不良副作用。

本研究初步提示,通瘀 I 号方能够改善糖尿病患者体内的血小板高活化状态,抑制血小板聚集,减少或延缓血栓形成,有利于早期预防或阻止糖尿病合并血管阻塞性疾病的发生与发展,其远期效果还需进一步观察。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗消渴病(糖尿病)临床研究指导原则. 第 1 辑. 1993:82—85.
2. 血瘀证诊断参考标准. 血瘀证研究国际会议. 中西医结合杂志 1989;2(2):111—112.
3. 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.
4. 周 鹏,杜同信. 2 型糖尿病患者颗粒膜蛋白测定的临床价值. 中华内分泌代谢杂志 1998;14(1):15—17.

(收稿 2001-03-05 修回 2001-07-25)