

参松养心胶囊对气阴两虚型糖尿病心血管自主神经病变患者血液流变学和心血管功能的影响[△]

蔡晖娟^{1*}, 谢海洋¹, 黄兰薰²(1. 南通大学附属海安医院内分泌科, 江苏 海安 226600; 2. 南通瑞慈医院内分泌科, 江苏 南通 226010)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1349-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.015



摘要 目的:探讨参松养心胶囊对气阴两虚型糖尿病心血管自主神经病变患者血液流变学和心血管功能的影响。方法:采用随机数字表法将2018年7月至2020年3月南通大学附属海安医院收治的气阴两虚型糖尿病心血管自主神经病变患者130例分为对照组和观察组,每组65例。对照组患者给予糖尿病基础和营养治疗,观察组患者加用参松养心胶囊治疗。观察两组患者临床疗效,血液流变学、心血管功能和症状评分指标变化,以及心血管不良事件和药品不良反应发生情况。结果:治疗12周后,观察组患者纤维蛋白原和D-二聚体水平,自主神经症状量表、复合自主神经症状评分-31均较治疗前和对照组显著降低,QT离散度和Valsalva动作指数较治疗前和对照组显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗12周后,观察组患者的治疗总有效率为95.38%(62/65),高于对照组的83.08%(54/65),差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访6个月,观察组患者心血管不良事件发生率为6.15%(4/65),低于对照组的12.31%(8/65),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:采用参松养心胶囊辅助治疗气阴两虚型糖尿病心血管自主神经病变患者,能改善其血液流变学,提高心血管功能,缓解临床症状,改善疾病预后,用药安全性较高。

关键词 糖尿病心血管自主神经病变;气阴两虚型;参松养心胶囊;血液流变学;心血管功能

Effects of Shensong Yangxin Capsules on Hemorheology and Cardiovascular Function in Patients with Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy of Qi and Yin Deficiency[△]

CAI Huijuan¹, XIE Haiyang¹, HUANG Lanxun² (1. Dept. of Endocrinology, Hai'an Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Hai'an 226600, China; 2. Dept. of Endocrinology, Nantong Ruici Hospital, Jiangsu Nantong 226010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of Shensong Yangxin capsules on hemorheology and cardiovascular function in patients with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy of Qi and Yin deficiency. **METHODS:** A total of 130 patients with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy of Qi and Yin deficiency admitted into Hai'an Hospital Affiliated to Nantong University from Jul. 2018 to Mar. 2020 were selected to be divided into control group and observation group by random number table method, with 65 cases in each group. The control group was given basic and nutritional treatment of diabetes, while the observation group was treated with Shensong Yangxin capsules. The clinical efficacy, changes of indicators of hemorheology, cardiovascular function and symptom scores, incidences of adverse cardiovascular events and adverse drug reactions of two groups were observed. **RESULTS:** After 12 weeks of treatment, the fibrinogen and D-dimer levels, the autonomic symptoms scale and composite autonomic symptoms score-31 in the observation group were significantly lower than those before treatment and in the control group, the QT dispersion and Valsalva action index in the observation group were significantly higher than those before treatment and in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was 95.38% (62/65), which was higher than that of control group (83.08%, 54/65), with statistically significant difference ($P < 0.05$). After 6 months of follow-up, the incidences of cardiovascular adverse events of the observation group was 6.15% (4/65), lower than 12.31% (8/65) of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** The application of Shensong Yangxin capsules on patients with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy of Qi and Yin deficiency can improve patients' hemorheology, promote cardiovascular function, relieve clinical symptoms, improve prognosis, with higher medication safety.

△ 基金项目:南通市2019年度市级科技计划项目(No. MSZ19032)

* 主治医师。研究方向:内分泌疾病的诊治。E-mail: cainantong189@163.com

糖尿病心血管自主神经病变(diabeticcardiac autonomic neuropathy, DCAN)是2型糖尿病(T2DM)最严重的慢性并发症之一,是心脑血管不良事件的高危因素^[1]。DCAN具有明显的不典型性、隐匿性和渐进性等特点,可在糖尿病患者出现症状和体征时同时存在或出现之前就可发生DCAN;DCAN表现为持续性窦性心动过速、无症状的心肌缺血甚至心肌梗死、QT间期延迟、体位性低血压和运动功能下降等,甚至可引发恶性心律失常、心源性猝死等心血管不良事件,是T2DM患者死亡率升高的重要原因,严重影响T2DM患者的身心健康和生命安全^[2]。临床在三级预防措施的基础上,一般采用改善血管内皮功能和营养神经等药物治疗DCAN。中医认为,DCAN是因糖尿病久治不愈,脏腑功能失调,导致气血亏虚,心失濡养、痰瘀内阻,神志不能安宁而心悸,营血运行不畅而怔忡,治疗宜益气安神、养阴清热、活血化瘀,施以中西医结合的标本兼治方可收得实效^[3]。本研究对气阴两虚型DCAN患者在控制血糖和营养神经的基础上加用参松养心胶囊治疗,观察对患者血液流变学和心血管功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取南通大学附属海安医院(以下简称“我院”)2018年

7月至2020年3月收治的DCAN患者130例作为研究对象。西医诊断标准:根据患者的T2DM病史,Ewing试验提示Valsalva动作指数<1.10、深呼吸心率<10次/min、卧立位血压变化>30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、握力实验血压变化<10 mmHg、卧立位心率变化<1.0次/min,满足上述指标中的2项及以上,符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[4]中T2DM和DCAN的诊断标准。中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中消渴辨证标准,具有心悸怔忡、胸闷胸痛、倦怠乏力、口渴喜饮、舌红脉细、腰膝酸软、自汗盗汗、头晕失眠、肢体麻木等症状,符合气阴两虚型的辨证标准^[6]。纳入标准:符合T2DM和DCAN的诊断标准,年龄为61~80岁;首次治疗,病历资料完整;患方知情同意,经过医学伦理学审批(海人医学伦理号20180165)。排除标准:酮症酸中毒、急性全身性感染等急性并发症者;T2DM慢性并发症者;严重的心脑血管和神经系统疾病、重要脏器功能不全者;凝血功能障碍者;有药物应用禁忌证者。剔除标准:病历资料不全,精神、认知等功能障碍,依从性差不能配合研究者。脱落标准:失访,中途退出研究等患者。使用计算机的SAS统计软件,通过随机数字表法将患者分为观察组和对照组,各65例。两组患者的一般资料具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别(男性/女性)/例	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	T2DM病程($\bar{x}\pm s$,年)	DCAN病程($\bar{x}\pm s$,年)	糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)	合并症(高血压/冠心病)/例
观察组(n=65)	35/30	68.27±4.58	9.08±3.54	1.42±0.59	9.26±1.34	37/18
对照组(n=65)	34/31	68.15±4.53	9.02±3.49	1.39±0.61	9.23±1.35	38/17
χ^2	0.286	0.179	0.362	0.741	0.376	0.243
P	0.742	0.683	0.759	0.365	0.748	0.732

1.2 方法

两组患者均给予健康宣教、生活指导、饮食和运动干预,根据血糖水平和个体差异给予控制血糖、血压和调节血脂等治疗,控制糖尿病的高危因素等糖尿病基础治疗和3级预防措施。同时,对照组患者给予依帕司他片(规格:50 mg)50 mg,餐前口服,1日3次;甲钴胺片(规格:0.5 mg)0.5 mg,餐后口服,1日3次,疗程为12周。观察组患者在对照组的基础上加用参松养心胶囊(规格:每粒装0.4 g)1.2 g,餐后口服,1日3次,疗程为12周。

1.3 观察指标

(1)血液流变学指标:治疗前和治疗12周时,清晨采集患者静脉血,预处理后采用全自动凝血仪检测纤维蛋白原(FIB)和D-二聚体(D-D)水平。(2)心血管功能指标:治疗前和治疗12周时,采用12导联动态心电图仪和HOLTER分析系统,检测QT离散度(QTd)和Valsalva动作指数等指标。QTd为各导联连续测量3个QT间期的平均值,将不同导联最长QT间期减去最短QT间期的数值。(3)症状评分指标:治疗前和治疗12周时,采用自主神经症状量表(SCOPA-AUT)和复合自主神经症状评分-31(COMPASS-31)进行症状评分。SCOPA-AUT主要内容为起立时和站立头晕、胸闷、心悸、晕厥及

静息性心动过速等6项,每项0—3个维度,总分0~18分,得分越高表示症状越严重^[7]。COMPASS-31包括直立不耐受、血管舒缩、分泌、胃肠道道、膀胱和瞳孔运动功能等6个领域31个条目,总分0~100分,得分越高表示自主神经病变程度越严重^[8]。(4)心血管不良事件:随访6个月,观察恶性心律失常、心绞痛、心肌梗死和猝死等发生率。(5)药品不良反应:监测和处理药品不良反应。

1.4 疗效评定标准

治疗12周后,根据中医证候积分进行疗效评价,包括心悸怔忡、胸闷胸痛、倦怠乏力、口渴喜饮、舌红脉细、腰膝酸软、自汗盗汗、头晕失眠和肢体麻木等,每项0—3个维度,总分0~27分,得分越高表示症状越严重^[5]。临床症状基本缓解,中医证候积分降低>15分为显效;症状较前缓解,中医证候积分降低5~15分为有效;症状无缓解,中医证候积分降低<5分为无效;总有效率=显效率+有效率^[9]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料如血液流变学指标用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行t检验;计数资料如临床疗效用率(%)表示,进行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液流变学指标变化比较

治疗前,两组患者 FIB 和 D-D 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,两组患者上述指标水平均较治疗前降低,且观察组患者降低幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 心血管功能指标变化比较

治疗前,两组患者 QTd 和 Valsalva 动作指数的差异均无统

表 2 两组患者治疗前后血液流变学指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of changes of hemorheological indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	FIB/(g/L)				D-D/(mg/L)			
	治疗前	治疗 12 周后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 12 周后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> =65)	6.25±0.81	4.21±0.58	9.792	0.000	1.87±0.35	0.87±0.24	10.826	0.000
对照组(<i>n</i> =65)	6.19±0.83	4.75±0.71	8.347	0.000	1.89±0.37	1.18±0.31	9.037	0.000
<i>t</i>	0.847	7.769			0.904	8.174		
<i>P</i>	0.618	0.000			0.756	0.000		

表 3 两组患者治疗前后心血管功能指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of changes of cardiovascular function indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	QTd/ms				Valsalva 动作指数			
	治疗前	治疗 12 周后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 12 周后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> =65)	33.72±5.09	38.19±5.80	8.375	0.000	0.86±0.28	1.19±0.42	9.205	0.000
对照组(<i>n</i> =65)	33.56±5.04	35.63±5.48	6.409	0.005	0.84±0.29	0.98±0.35	7.146	0.002
<i>t</i>	0.429	7.825			0.946	8.461		
<i>P</i>	0.251	0.000			0.815	0.000		

表 4 两组患者治疗前后症状评分变化比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 4 Comparison of changes of symptom scores between two groups ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	SCOPA-AUT 评分				COMPASS-31 评分			
	治疗前	治疗 12 周后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 12 周后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> =65)	11.36±2.57	6.45±1.13	14.628	0.000	24.36±5.18	18.27±3.94	9.158	0.000
对照组(<i>n</i> =65)	11.28±2.61	8.37±1.59	11.317	0.000	24.21±5.23	21.56±4.63	7.895	0.000
<i>t</i>	0.549	8.625			0.507	8.034		
<i>P</i>	0.417	0.000			0.316	0.000		

2.4 临床疗效比较

治疗 12 周后,观察组患者的治疗总有效率为 95.38% (62/65),高于对照组的 83.08% (54/65),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(<i>n</i> =65)	28 (43.08)	34 (52.31)	3 (4.62)	62 (95.38)
对照组(<i>n</i> =65)	25 (38.46)	29 (44.62)	11 (16.92)	54 (83.08)
χ^2	0.726	0.915	4.529	4.265
<i>P</i>	0.418	0.267	0.034	0.037

2.5 心血管不良事件比较

随访 6 个月,观察组患者心血管不良事件发生率为 6.15% (4/65),低于对照组的 12.31% (8/65),差异有统计学意义($\chi^2=0.165, P=0.047<0.05$),见表 6。

表 6 两组患者心血管不良事件比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of incidences of cardiovascular adverse events between two groups [cases (%)]

组别	恶性心律失常	心绞痛	心肌梗死	猝死	合计
观察组(<i>n</i> =65)	2 (3.08)	1 (1.54)	1 (1.54)	0 (0)	4 (6.15)
对照组(<i>n</i> =65)	3 (4.62)	2 (3.08)	2 (3.08)	1 (1.54)	8 (12.31)

计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,两组患者上述指标水平均较治疗前升高,且观察组患者升高幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 症状评分变化比较

治疗前,两组患者 SCOPA-AUT 和 COMPASS-31 评分的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,两组患者上述评分均较治疗前降低,且观察组患者降低幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.6 药品不良反应比较

两组患者均出现数例胃肠道反应和轻微的局部皮疹,经处理后缓解;无药物过敏、肝肾功能损害、低血糖反应和出血倾向等严重反应。观察组患者发生药品不良反应 5 例(7.69%),对照组为 4 例(6.15%);两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2=1.253, P=0.287$)。

3 讨论

DCAN 为长期高血糖状态导致脂质代谢、多元醇代谢和蛋白糖化产物异常增加,引发氧化应激反应,全身血管内皮功能损害,血管结构重塑改变,血管腔狭窄和不同程度阻塞,舒张功能下降和血液流变学异常,神经元细胞和神经轴突内膜缺血缺氧引起变性和萎缩,神经传导功能降低,导致心血管自主神经病变,出现异常电生理活动,显著增加了心血管不良事件的发生^[2]。依帕司他能可逆性抑制糖代谢的多元醇通路,降低红细胞中山梨醇水平,减轻其对神经元细胞的损害,并能改善神经轴突的血流灌注和轴突流异常,提高神经的传导功能;甲钴胺能促进核酸和蛋白质的合成,加快神经轴索再生和减少轴突变性,改善神经元的传导功能^[10]。但目前临床上单纯采用控制血糖、调节脂质代谢和营养神经等西医治疗,疗效不甚满意,不能有效控制 DCAN 的进展。

中医学将 DCAM 归于“消渴”“胸痹”“心悸”和“怔忡”等范畴,发病机制为饮食不节、过食肥甘、劳倦过度、中气过耗,导致脾气亏虚而胃热炽盛、生津不足,消渴日久后心气不足、心神失养而心悸怔忡、胸痹胸痛,肾阴亏虚、津液不足而腰膝酸软、消瘦盗汗,气血两虚、血瘀内阻而倦怠乏力、失眠多梦;治疗宜补气健脾、滋阴养心、活血祛瘀、通络止痛^[3]。参松养心胶囊的主要成分人参、麦冬和山茱萸能补脾益肺、养阴益气、生津止渴,丹参、赤芍和土鳖虫能活血祛瘀、清热凉血、通经止痛,炒酸枣仁、南五味子能补肾益气、宁心安神,黄连、龙骨和甘松能清热解毒、燥湿泻火、通络止痛,整方具有益气养阴、活血通络、清心安神的功效,多用于气阴两虚、心络瘀阻导致的心悸怔忡、胸痹胸痛等症^[11]。

DCAM 的发病机制为长期的高血糖状态诱发机体的氧化应激和炎症反应,糖基化蛋白生成过多导致血小板糖基化后聚集力和黏附力增强,沉积于血管壁促使动脉硬化形成,微血管管腔变窄和闭塞,使机体处于高凝和高渗状态,易致微血栓形成^[12]。本研究中,观察组患者治疗 12 周后的 FIB 和 D-D 水平较治疗前和对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),血液流变学和微循环得到了显著改善。有研究结果证实,参松养心胶囊中的丹参能抑制 ADP、凝血酶和花生四烯酸诱导的血小板聚集力和黏附力;赤芍苷类能改善红细胞的通透性和稳定红细胞膜功能;土鳖虫提取液能降低红细胞压积和聚集性,增强其变形能力和沉降率,从而延长凝血时间,降低血液黏度,改善血液流变学和减少微血栓形成^[13]。毛启芹等^[14]对快速性心律失常患者采用胺碘酮联合参松养心胶囊治疗,发挥养阴复脉、益气活血的作用,血浆黏度(PV)、FIB 和血细胞比容水平明显降低,改善了血液流变学指标,提高了左心室收缩期内径及左心室舒张期内径,与本研究结果一致。

DCAM 的过氧化应激、糖基化蛋白和微血栓形成导致血管内皮细胞功能损害,引起心血管结构改变和生理功能降低,神经元缺血缺氧导致神经细胞能力代谢异常、基因表达和信号传导异常^[15]。本研究中,观察组患者的 QTd 和 Valsalva 动作指数较治疗前和对照组升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),心脏功能得到了改善;观察组患者恶性心律失常、心绞痛、心肌梗死和猝死等心血管不良事件发生率低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),疾病预后得到了改善。有研究结果证实,参松养心胶囊中的人参皂苷能提高心脏的兴奋性和收缩力,促进磷脂蛋白酶活化和生物合成,抑制动脉粥样硬化;麦冬多糖能抑制丙二醛的生成,降低钙电流,保护缺血的心肌细胞;丹参酮能通过阻断钙通道抑制心肌细胞内钙超载和降低钙离子浓度,通过抑制钾通道延长动作电位时程,保护血管内皮和线粒体功能,抑制泡沫细胞形成和平滑肌细胞增生;甘松萜类通过影响环磷腺苷/蛋白激酶 A 传导通路,改善心肌细胞的节律性紊乱,发挥抗心律失常的作用^[16]。梁莹等^[17]对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者在溶栓基础上加用参松养心胶囊,抑制了机体氧化应激反应,降低了全血高切黏度和全血低切黏度、PV、FIB 及 D-D 等血液流变学指标水平,以及心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶和 N 末端 B 型利钠肽原等心脏生物标志物水平,保护心功能,降低了主要不良心脏事件发生率;陈浩等^[18]对 DCAM 患者采用丹红注射液治疗,患者心血管自觉症状评分显

著降低,Valsalva 动作指数、深呼吸心率差及心率变异性相关指标显著改善,均与本研究结果一致。

现代药理学研究结果证实,参松养心胶囊中的甘松萜类可增加大脑的多巴胺、去甲肾上腺素等单胺类神经递质水平,延长惊厥的潜伏期、减少发作频率,具有抗惊厥和抗焦虑抑郁作用,可改善神经功能损伤和认知功能障碍;酸枣仁酸类和五味子醇类具有镇静催眠和抗惊厥作用,可抑制苯丙胺引起的中枢兴奋,延长慢波睡眠阶段,改善睡眠质量和记忆功能;龙骨中的镁离子可减少神经末梢乙酰胆碱释放,降低神经肌肉应激性,抑制神经冲动的传递,调节中枢神经功能^[19]。本研究中,观察组患者的 SCOPA-AUT 和 COMPASS-31 评分较治疗前和对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组患者心血管功能和生活质量显著提高。王温等^[20]对冠心病室性期前收缩患者采用参松养心胶囊联合美托洛尔治疗,患者室性期前收缩指数显著升高,室性期前收缩频率降低,中医证候积分显著降低,心脏功能和生活质量得到了改善,与本研究结果一致。本研究中,治疗 12 周后根据两组患者的中医证候积分进行疗效评价,观察组患者的治疗总有效率为 95.38%,高于对照组(83.08%),差异有统计学意义($P<0.05$),提示观察组方案有效提高了临床治疗效果。本研究中,两组仅有数例患者发生轻微的胃肠道不适和皮疹等药品不良反应,经处理后缓解,均未发生严重不良反应,两组患者药品不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),显示出较高的用药安全性。田瑜等^[21]的 Meta 分析结果显示,胺碘酮联合参松养心胶囊治疗心力衰竭合并心律失常患者的不良反应发生率与胺碘酮相当,与本研究结果一致。

综上所述,对 DCAM 患者在控制血糖和营养神经等治疗的基础上加用参松养心胶囊治疗,能改善血液流变学指标,提高心脏功能和生活质量,减少心血管不良事件,改善疾病预后,临床用药安全性较高。

参考文献

- [1] 陈楚晖,王维敏,金洁雯,等. 2 型糖尿病患者心血管自主神经病变与夜间心律失常的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(12): 783-787.
- [2] 曾圣强,肖春庆,朱敏,等. 糖尿病心血管自主神经病变机制及心血管结局[J]. 重庆医学, 2018, 47(17): 2333-2336.
- [3] 马燕云,唐红,杨华. 2 型糖尿病心脏自主神经病变的中医药研究进展[J]. 世界临床药物, 2020, 41(6): 416-421.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [6] 刘敏,何清湖,莫小书. 糖肾康胶囊治疗气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5316-5319.
- [7] 郑能韬,田书娟,李慎军,等. 多发性硬化患者神经系统损害程度与自主神经症状量表评分和交感神经皮肤反应异常率的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(2): 143-145.
- [8] 张知音,马瑜瑾,付留俊,等. 复合自主神经症状评分-31 在糖尿病心血管自主神经病变中的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(2): 229-234.

(下转第 1356 页)