

参附芪蒡汤加减联合恩格列净治疗 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭急性加重患者的临床效果及对心功能、血管内皮功能的影响[△]

刘颖*,张军#,毕菲菲,孙辰莹,王昊,王军媛,刘学文,张毅,崔文硕(唐山市中医医院内分泌一科,河北唐山 063000)

中图分类号 R932;R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-0953-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.013



摘要 目的:探讨参附芪蒡汤加减联合恩格列净治疗 2 型糖尿病(T2DM)合并慢性心力衰竭(CHF)急性加重患者的临床效果及对心功能、血管内皮功能的影响。方法:选取 2020 年 9 月至 2022 年 9 月该院诊治的 T2DM 合并 CHF 急性加重患者 120 例,根据随机数字表法分为对照组和观察组。两组患者均给予常规降糖、抗心力衰竭治疗,对照组 60 例患者加用恩格列净,观察组 60 例患者加用参附芪蒡汤加减联合恩格列净。治疗 3 周后,统计两组患者的血糖控制情况、心功能疗效和中医证候疗效;治疗前、治疗 3 周后评价患者的中医证候积分,检测血糖、心功能及血管内皮损伤相关指标;统计两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率为 91.67%(55/60),高于对照组的 76.67%(46/60),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者各项中医证候积分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hBG)水平低于治疗前,且观察组患者低于对照组;治疗后,两组患者左心室射血分数(LVEF)、舒张早期/舒张晚期血流充盈峰速度比值高于治疗前,且观察组患者 LVEF 水平高于对照组;治疗后,两组患者一氧化氮(NO)/内皮素-1(ET-1)、NO、反应性充血动脉内径增加程度和硝酸甘油介导的非内皮依赖性舒张功能高于治疗前,且观察组患者高于对照组;治疗后,两组患者 ET-1 水平低于治疗前,且观察组患者低于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者直立性低血压、低血糖、尿路感染和心动过缓的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:参附芪蒡汤加减联合恩格列净可有效提高 T2DM 合并 CHF 急性加重患者的降糖效果,改善心功能,促进症状缓解,减轻血管内皮损伤,安全、有效。

关键词 参附芪蒡汤加减;恩格列净;2 型糖尿病;慢性心力衰竭急性加重

Clinical Efficacy of Modified Shenfu Qili Decoction Combined with Empagliflozin in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure and Its Effects on Cardiac Function Indicators and Vascular Endothelial Function[△]

LIU Ying, ZHANG Jun, BI Feifei, SUN Chenying, WANG Hao, WANG Junyuan, LIU Xuewen, ZHANG Yi, CUI Wenshuo (Dept. of Endocrinology, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of modified Shenfu Qili decoction combined with empagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with acute exacerbation of chronic heart failure (CHF) and its effects on cardiac function indicators and vascular endothelial function. **METHODS:** A total of 120 patients with T2DM complicated with acute exacerbation of CHF admitted into the hospital from Sept. 2020 to Sept. 2022 were extracted to be divided into the control group and observation group via the random number table method. Both groups were given conventional hypoglycemic and anti-heart failure treatment, 60 cases in the control group were additionally treated with empagliflozin, and 60 cases in the observation group were additionally given modified Shenfu Qili decoction and empagliflozin. After 3 weeks of treatment, the control of blood glucose, the efficacy of cardiac function and traditional Chinese medicine syndromes of two groups were analyzed. Traditional

△ 基金项目:河北省中医药管理局项目(No. 2022288)

* 副主任医师。研究方向:糖尿病及其并发症的中西医结合治疗。E-mail:lying002@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:糖尿病及其并发症的中西医结合治疗。E-mail:tszhangj9@126.com

Chinese medicine syndrome scores of patients were evaluated before treatment and after treatment of 3 weeks. Blood glucose, cardiac function and related indicators of vascular endothelial injury were detected. The incidence of adverse drug reactions in two groups was counted. RESULTS: The total effective rate of the observation group was 91.67% (55/60), higher than 76.67% (46/60) of control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, traditional Chinese medicine syndrome scores in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the fasting blood glucose (FBG) and 2 h postprandial blood glucose (2 hBG) of two groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group; after treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF) and the ratio of early diastolic/anaphase diastolic blood flow velocity (E/A) in two groups were higher than those before treatment, and the LVEF in the observation group was higher than that in the control group; after treatment, nitric oxide (NO)/endothelin-1 (ET-1), NO, flow-mediated dilatation (FMD) and nitroglycerin-mediated dilatation (NMD) in two groups were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group; after treatment, the ET-1 levels in both groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of orthostatic hypotension, hypoglycemia, urinary tract infection and bradycardia between two groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Modified Shenfu Qili decoction combined with empagliflozin can effectively improve the hypoglycemic effect of patients with T2DM complicated with acute exacerbation of CHF, improve cardiac function, promote symptom relief, and reduce vascular endothelial injury, and with higher safety.

KEYWORDS Modified Shenfu Qili decoction; Empagliflozin; Type 2 diabetes mellitus; Acute exacerbation of chronic heart failure

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)为临床常见慢性疾病,与心血管疾病的发生、进展密切相关^[1]。《慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022》^[2]中指出, T2DM 为慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)急性加重的高危因素之一,及时识别高危人群,加强管理成为改善患者预后的关键。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂可抑制钠-葡萄糖共转运蛋白 2,降低肾糖阈,增加尿葡萄糖排泄,从而发挥降糖效果^[3-4]。恩格列净为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂,其主要通过增强胰岛素敏感性和降低肝脏糖原合成而实现降糖效果,同时兼具控制体重、降尿酸、调节血脂和心肾保护等多重作用,成为 T2DM 合并 CHF 治疗的重要药物^[5-6]。T2DM 属中医“消渴”范畴,CHF 急性加重属“怔忡”“心悸”“胸痹”和“喘证”等范畴,二者均以气阴两虚为主要证型。本研究自拟的参附芪蒺汤由人参、制附子、黄芪和炒葶苈子等组成,益气养阴之功效恰合 T2DM 合并 CHF 急性加重的病机,现从中医证候、血糖、心功能及血管内皮保护等方面将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2020 年 9 月至 2022 年 9 月我院诊治的 T2DM 合并 CHF 急性加重患者 120 例为研究对象。诊断标准:(1) T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[7]中相关诊断标准,空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 hBG) ≥ 11.1 mmol/L。(2) CHF 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[8]中相关标准;急性加重符合《急性心力衰竭诊断和治疗指南》^[9]中有关标准,出现以下任一项可判定为急性加重,

①突发严重呼吸困难,②突发焦躁不安并有恐惧感,③左心室较之前增大,④闻及奔马律,基础心率较之前加快 15~20 次/min,⑤双肺可闻及干湿性啰音或哮鸣音。(3)符合《中药新药临床研究指导原则》^[10]中气阴两虚证相关诊断标准。纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)纽约心脏病协会(NYHA)分级 \geq II 级;(3)患者或家属知情本研究方案,并自愿签署同意书。排除标准:(1)合并脑血管疾病者;(2)急性冠脉综合征者;(3)严重心脏瓣膜疾病者;(4)恶性心律失常者;(5)合并恶性肿瘤者;(6)存在糖尿病并发症者;(7)存在本研究药物禁忌证者;(8)依从性差,未如期完成研究者。本研究经我院医学伦理委员会审批通过(批号:ts20208023)。

将 120 例患者根据随机数字表法分为两组。观察组 60 例患者,年龄 54~78 岁;T2DM 病程 3~12 年;CHF 病程 2~14 年;急性加重至入院时间 1~12 d。对照组 60 例患者,年龄 55~79 岁;T2DM 病程 2~15 年;CHF 病程 3~15 年;急性加重至入院时间 1~11 d。两组患者一般资料具有可比性,见表 1。

1.2 方法

两组患者均给予常规降糖、抗心力衰竭治疗,包括吸氧、卧床休息和减少盐脂摄入,口服盐酸二甲双胍缓释片降糖,根据情况确定是否要皮下注射胰岛素,口服贝那普利、酒石酸美托洛尔、螺内酯和地高辛缓解心力衰竭症状。(1)对照组患者给予恩格列净片(规格:10 mg),早晨口服 10 mg,1 日 1 次,空腹或进食后给药。(2)观察组患者给予参附芪蒺汤加减和恩格列净。恩格列净的用法与用量同对照组。参附芪蒺汤方:人参 15 g,制附子 12 g,黄芪 15 g,炒葶苈子 15 g,五味子 15 g,茯苓 15 g,白术 15 g,川芎 12 g,红花 12 g,当归 12 g,麦冬

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 General information between two groups

组别	性别/例(%)		年龄/ ($\bar{x}\pm s$,岁)	T2DM 病程/ ($\bar{x}\pm s$,年)	CHF 病程/ ($\bar{x}\pm s$,年)	入院时间/ ($\bar{x}\pm s$,d)	NYHA 分级/例(%)		
	男性	女性					Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
观察组($n=60$)	35(58.33)	25(41.67)	63.28±4.12	8.11±1.76	7.64±2.21	5.02±1.48	23(38.33)	19(31.67)	18(30.00)
对照组($n=60$)	33(55.00)	27(45.00)	64.41±4.45	8.32±1.82	7.39±2.09	4.78±1.61	24(40.00)	20(33.33)	16(26.67)
$\chi^2/\nu/Z$	0.136		1.443	0.643	0.637	0.850	0.306		
P	0.713		0.152	0.522	0.526	0.397	0.760		

12 g, 泽泻 10 g, 益母草 10 g, 升麻 10 g, 柴胡 10 g, 桂枝 9 g; 热重者, 去人参加西洋参 9 g, 加知母 12 g, 石膏 8 g; 痰湿较重者, 加藿香 6 g; 瘀重者, 加桃仁 8 g; 1 日 1 剂, 加水 400 mL 煎至 200 mL, 早晚分 2 次温服。两组患者均治疗 3 周后进行效果评价。

1.3 观察指标

(1) 治疗前、治疗 3 周后, 评价两组患者的中医证候积分, 包括咽干口渴、倦怠乏力、心悸、气短、自汗和盗汗, 分为“无”“偶尔”“经常”和“一直”4 个层次, 分别评为 0、2、4 和 6 分^[11]。(2) 治疗前、治疗 3 周后, 采用全自动生化分析仪, 检测两组患者的 FBG、2 hBG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。(3) 治疗前、治疗 3 周后, 采用彩色超声多普勒仪检测两组患者的心功能指标, 包括左心室射血分数(LVEF)、舒张早期/舒张晚期血流充盈峰速度比值(E/A)和左心室舒张末期内径(LVDd)。(4) 治疗前、治疗 3 周后, 检测两组患者的血管内皮损伤相关指标。采集静脉空腹血 3 mL, 离心取血清, 采用放射免疫法测定内皮素-1(ET-1)水平, 采用间接比色法测定一氧化氮(NO)水平, 试剂盒分别购自武汉菲恩生物科技有限公司、上海原鑫生物科技有限公司, 计算 NO/ET-1 值。采用彩色多普勒超声仪检测反应性充血动脉内径增加程度(FMD)、硝酸甘油介导的非内皮依赖性舒张功能(NMD)。(5) 统计两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

治疗 3 周后, 参考《中药新药临床研究指导原则》^[10] 评估治疗效果。FBG、2 hBG 水平降至正常范围, 或较治疗前降低 >40%, NYHA 分级改善 2 级或达到 1 级, 症状、体征消失, 中医

证候积分减少 >70%, 为显效; FBG、2 hBG 水平较治疗前降低 20%~40%, 但未达正常值, NYHA 分级改善 1 级, 症状、体征均有好转, 中医证候积分减少 30%~70%, 为有效; FBG、2 hBG 水平较治疗前降低 <20% 和 (或) 中医证候积分减少 <30%, NYHA 分级未改善, 为无效。显效、有效之和计入总有效。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 以 $\bar{x}\pm s$ 描述中医证候积分、血糖水平、心功能指标和血管内皮功能指标等计量资料, 组内差异进行配对 t 检验, 组间差异进行独立样本 t 检验; 以率 (%) 描述疗效、不良反应等计数资料, 进行 χ^2 检验。双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

观察组患者的总有效率为 91.67%, 高于对照组的 76.67%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.065$, $P=0.024$), 见表 2。

表 2 两组患者疗效比较 [例 (%)]

组别	[cases (%)]			
	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=60$)	25 (41.67)	30 (50.00)	5 (8.33)	55 (91.67)
对照组($n=60$)	12 (20.00)	34 (56.67)	14 (23.33)	46 (76.67)

2.2 中医证候积分

治疗前, 两组患者的中医证候积分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 观察组患者各项中医证候积分低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)Tab 3 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	咽干口渴积分		倦怠乏力积分		心悸积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=60$)	3.90±0.86	1.70±0.43	4.37±0.91	1.73±0.38	4.27±1.01	1.60±0.40
对照组($n=60$)	3.83±0.90	2.57±0.52	4.20±0.89	2.50±0.44	3.97±0.96	2.63±0.43
t	0.436	9.987	1.035	10.259	1.668	13.585
P	0.664	<0.001	0.303	<0.001	0.098	<0.001
组别	气短积分		自汗积分		盗汗积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=60$)	4.00±1.01	1.50±0.36	3.70±0.87	1.63±0.41	3.77±0.71	1.53±0.44
对照组($n=60$)	4.07±1.04	2.30±0.43	4.00±0.92	2.50±0.46	3.97±0.80	2.47±0.51
t	0.374	11.050	1.835	10.936	1.448	10.810
P	0.709	<0.001	0.069	<0.001	0.150	<0.001

2.3 血糖水平

治疗前, 两组患者 HbA_{1c}、FBG 和 2 hBG 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的 FBG、2 hBG 水平低于治疗前, 且观察组患者低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.4 心功能指标

治疗前, 两组患者 LVEF、E/A 和 LVDd 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的 LVEF、E/A 水平高于治疗前, 且观察组患者的 LVEF 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 4 两组患者治疗前后血糖水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of blood glucose levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	HbA _{1c} /%		FBG/(mmol/L)		2 hBG/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=60)	8.20±1.13	8.04±0.97	9.06±1.14	6.43±0.95 ^a	13.37±3.02	8.22±1.32 ^a
对照组 (n=60)	8.31±1.05	8.11±0.89	8.89±1.02	6.99±1.01 ^a	13.01±2.88	8.91±1.18 ^a
t	0.552	0.412	0.861	3.128	0.668	3.019
P	0.582	0.681	0.391	0.002	0.505	0.003

注:与同组治疗前比较, ^aP<0.05。

Note: vs. the same group before treatment, ^aP<0.05.

表 5 两组患者治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 5 Comparison of cardiac function indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEF/%		E/A		LVDd/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=60)	38.25±3.39	55.41±6.18 ^a	0.56±0.10	0.66±0.15 ^a	52.94±8.34	51.68±8.02
对照组 (n=60)	39.87±3.21	52.08±5.97 ^a	0.54±0.12	0.63±0.13 ^a	54.03±7.81	52.74±7.49
t	2.688	3.002	0.992	0.171	0.739	0.748
P	0.008	0.003	0.323	0.244	0.461	0.456

注:与同组治疗前比较, ^aP<0.05。

Note: vs. the same group before treatment, ^aP<0.05.

2.5 血管内皮功能

治疗前,两组患者 NO/ET-1、NO、ET-1、FMD 和 NMD 水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,两组患者的

NO/ET-1、NO、FMD 和 NMD 水平高于治疗前,且观察组患者高于对照组;两组患者的 ET-1 水平低于治疗前,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血管内皮功能比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 6 Comparison of vascular endothelial function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	NO/ET-1		FMD/%		NMD/%		NO/(ng/L)		ET-1/(ng/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	治疗前	治疗后
观察组 (n=60)	2.76±0.93	4.59±1.04 ^a	5.67±0.91	8.11±1.31 ^a	17.92±3.41	25.09±4.51 ^a	83.69±8.73	98.85±6.29	30.32±3.64	21.54±2.46
对照组 (n=60)	2.91±0.82	4.02±0.98 ^a	5.88±0.87	7.52±1.22 ^a	18.56±3.29	22.87±4.29 ^a	84.58±7.35	92.76±6.43	29.07±3.70	23.07±2.28
t	0.937	3.090	1.292	2.553	1.046	2.763	0.604	5.244	1.867	3.533
P	0.351	0.003	0.199	0.012	0.298	0.007	0.547	<0.001	0.065	0.001

注:与同组治疗前比较, ^aP<0.05。

Note: vs. the same group before treatment, ^aP<0.05.

2.6 不良反应发生情况

观察组患者发生直立性低血压 1 例,低血糖 1 例,尿路感染 2 例,心动过缓 1 例;对照组患者发生低血糖 2 例,尿路感染 1 例,心动过缓 1 例。观察组患者的不良反应发生率为 8.33% (5/60),与对照组的 6.67% (4/60) 比较,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.000, P=1.000$)。

3 讨论

CHF 是一种自发进展性临床综合征,CHF 急性加重是在基础病因和(或)诱因作用下发生的心肌细胞坏死、心肌纤维化、心室重构加剧、心肌收缩力及心室顺应性降低。T2DM 导致 CHF 急性加重是多因素作用的结果,包括糖基化终产物积累、血管内皮功能障碍、炎症细胞因子增多、机体氧化应激和动脉粥样硬化等;同时,心力衰竭病情加重会促使机体神经内分泌系统激活,加剧胰岛素抵抗,加重糖尿病病情,导致患者预后较差^[12]。

恩格列净的降糖作用不受胰岛素水平、胰岛素抵抗和胰腺功能等因素影响,其降糖效果已在多项研究中得到证实,欧洲

的一项大型临床研究结果发现,恩格列净可在标准治疗基础上降低 T2DM 患者合并心血管疾病事件的风险,其中心血管死亡率降低 38%,心力衰竭住院率较安慰剂组降低 35%,具有良好的心脏保护作用^[13]。《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[14]指出,在西医治疗的基础上加用中药对改善患者症状甚至长期预后均有益处。《2 型糖尿病病证结合诊疗指南》^[15]也肯定了中医治疗的重要性。T2DM 多由脾失运化、阴津亏损所致,久则致湿热内盛、气血亏虚,诱发气短神疲、疲惫乏力,以气阴两虚为主要表现。CHF 急性加重多由平素体虚,复加劳累过度,思虑忧恚或邪热犯心,致使气阴耗伤,血运无力,血运不畅。根据“虚则补之、损者益之”的原则,T2DM 合并 CHF 急性加重患者当以益气养阴为治疗关键。参附芪蒺汤由《圣济总录》中的参附汤、《金匱要略》中的葶苈大枣泻肺汤化裁而来,方中人参大补元气,生津止渴;制附子回阳救逆;黄芪益气固表,利水消肿;炒葶苈子利水消肿,泻热逐瘀;五味子固表止汗,生津止渴;茯苓利水消肿,补益心脾;白术健脾益气,利水消肿;川芎行气开瘀,活血止痛;红花活血通经,消肿止痛;当归活血

补血;麦冬养阴生津;泽泻利水渗湿;益母草利水消肿,活血祛瘀;升麻补中益气,升阳举陷;柴胡活气理气;桂枝温通经脉,助阳化气;诸药合用,随症加减,不仅气阴双补,还可兼具利水消肿、活血化瘀等功效。本研究在恩格列净治疗基础上加用参附芪蒡汤加减,结果显示,观察组患者的疗效明显提高,治疗后各项中医证候积分、FBG 和 2 hBG 水平更低,LVEF 水平更高。这不仅得益于恩格列净的强效降血糖及多重心血管保护作用,还与参附芪蒡汤的以下药理作用密切相关:方中人参的主要成分人参皂苷可增加心肌收缩力、心排血量,促进血管扩张,增强心肌抗缺血能力,且对细胞膜钙离子通道有阻滞作用,有助于减轻心肌损伤,缓解心力衰竭病理异常,同时人参中的人参多糖、人参糖肽、人参提取物等均具有降血糖功效;制附子中的去甲乌头碱可促使人体 β 受体兴奋,增强心肌收缩力,扩张冠状动脉血管,降低心脏负荷;黄芪具有正性肌力的作用,有助于减轻左心室重构,且能改善胰岛素抵抗,提高血糖控制效果,减少低血糖的发生;炒葶苈子具有与毒毛花苷 K 相似的强心作用;五味子可调控脂肪细胞磷酸化氨基环丙烷羧酸、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶和磷酸化肝激酶 B1 的表达,激活腺苷酸活化蛋白激酶/肝激酶 B1 信号传导通路,促进脂肪分解,抑制脂肪合成,同时可降低胰岛素抵抗指数,此外其对转录因子 6 和蛋白激酶 R 样内质网激酶通路均有抑制作用,有利于降低内质网应激引起的细胞凋亡,预防心肌缺血引发的再灌注损伤^[16];茯苓中的茯苓多糖可降低机体氧化应激反应,上调磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/叉头框转录因子通路,下调糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶和葡萄糖-6-磷酸酶的蛋白表达,抑制肝脏糖异生,调节糖脂代谢^[17];白术可激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 相关途径,减轻骨骼肌细胞中肿瘤坏死因子 α 诱导的胰岛素抵抗;红花可增加冠状动脉血流量,改善心肌组织缺血缺氧情况;川芎、益母草均可扩张周围血管,降低心肌耗氧量,改善局部微循环,减轻心脏负荷;当归可扩张冠状动脉,降低血管阻力,增加心脏血液供应,减少心肌耗氧量,减轻心肌细胞缺氧性损伤;麦冬可促进体内胰岛细胞功能恢复,增加胰岛素的释放,从而有效控制血糖;泽泻中的泽泻水、醇提物均可促进胰岛素释放,改善高脂诱导胰岛素抵抗,且能调节血管内皮细胞,促进 NO、前列环素释放,扩张血管,增加冠状动脉血流量^[18];桂枝可抑制交感神经胆碱能转化,维持心脏交感-迷走神经平衡,延缓心力衰竭进程^[19]。由此可见,中西医结合更有利于提升 T2DM 合并 CHF 急性加重患者的治疗效果。且本研究中,两组患者在治疗过程中的不良反应发生率均较低,安全性有保障。

血管内皮功能障碍是 T2DM、CHF 共同的病变基础,T2DM 合并 CHF 急性加重患者体内产生较多的血小板活化因子,诱发炎症反应,导致血管内皮功能障碍加剧,因此,减轻血管内皮损伤是治疗 T2DM 合并 CHF 急性加重的重要目标之一。本研究中,治疗后两组患者 NO/ET-1、FMD 和 NMD 水平高于治疗前,且观察组患者高于对照组。NO、ET-1 均由血管内皮细胞合成,二者存在拮抗作用,当机体出现血管内皮损伤时,表现为血

清 NO 水平降低,ET-1 水平升高,且二者变化程度存在差异,故 NO/ET-1 比值可更有效反映血管内皮受损程度,NO/ET-1 水平升高意味着血管内皮功能得到改善。FMD、NMD 可直观反映肱动脉的血流介导扩张情况,均为评价血管内皮功能的关键指标。恩格列净可抑制主动脉内皮细胞钠-葡萄糖共转运蛋白 2,减轻氧化应激反应,从而防治高血糖诱导的血管舒张功能障碍,发挥血管内皮保护功效^[20]。参附芪蒡汤加减中,人参、黄芪、当归、红花、泽泻、升麻和桂枝等多味中药均具有保护血管内皮的效果,与恩格列净联合应用,可进一步减轻血管内皮损伤。本研究的局限性在于,参附芪蒡汤加减的血管内皮保护作用是多靶点作用的结果,其与恩格列净的作用机制是否存在协同效果可作为今后研究的方向。

综上所述,在恩格列净治疗 T2DM 合并 CHF 急性加重患者的基础上加用参附芪蒡汤加减,对减轻症状、增强血糖控制效果、促进心功能改善均有显著效果,同时有助于保护血管内皮功能,是一种安全、有效的治疗方案。

参考文献

- [1] WANG H, ZHANG J, SHI C F, et al. Distribution of traditional Chinese medicine syndromes in type 2 diabetes mellitus with chronic heart failure: a clinical study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(30): e21091.
- [2] 中国老年医学学会心电及心功能分会,中国医师协会心血管内科分会,中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(3): 215-225.
- [3] SHI F H, LI H, YUE J, et al. Clinical adverse events of high-dose vs low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of 51 randomized clinical trials [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(11): dgaa586.
- [4] LEE S Y, LEE T W, PARK G T, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, empagliflozin, alleviated transient expression of SGLT2 after myocardial infarction [J]. *Korean Circ J*, 2021, 51(3): 251-262.
- [5] 周桂全,王颖,潘文旭,等. 恩格列净通过调控成纤维细胞分化改善心脏重构的研究 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(23): 3966-3970, 3975.
- [6] PACKER M, BUTLER J, ZANNAD F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial [J]. *Circulation*, 2021, 144(16): 1284-1294.
- [7] 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]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [9] 急性心力衰竭诊断和治疗指南专家组. 急性心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. *中国心血管病研究*, 2011, 9(2): 81-97.
- [10] 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: 24-74.

- [11] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 259.
- [12] LJUBKOVIC M, GRESSETTE M, BULAT C, et al. Disturbed fatty acid oxidation, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis in left ventricle of patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2019, 68(10): 1924-1933.
- [13] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [14] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病专业委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(5): 340-347.
- [15] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病专业委员会. 2型糖尿病病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2021, 62(4): 361-368.

- [16] 季嘉诚, 邱峰, 雷新响. 华中五味子中一个新的糖苷类化合物及活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(1): 70-74.
- [17] 韩思婕, 潘翔, 朱芊芊, 等. 茯苓多糖调节 2 型糖尿病模型大鼠肝脏糖异生的机制研究[J]. *中国药房*, 2022, 33(13): 1581-1587.
- [18] 张光晨, 王一豪, 阮盼盼, 等. 麦冬皂苷 D 对异丙肾上腺素诱导的心肌细胞损伤的保护作用及靶点初探[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(10): 2721-2728.
- [19] 林艳华, 宋咏梅, 师伟. 基于现代临床应用的桂枝茯苓丸中芍药和桂枝的药物基源考证[J]. *中成药*, 2020, 42(1): 227-230.
- [20] KOLIJN D, PABEL S, TIAN Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2): 495-507.

(收稿日期:2023-01-13 修回日期:2023-04-09)

(上接第 952 页)

含铋剂四联疗法治疗 Hp 相关慢性胃炎的辅助用药。

综上所述,除幽门溃疡免煎颗粒联合含铋剂四联疗法治疗 Hp 感染相关慢性胃炎患者,能够抑制炎症因子释放,提高 Hp 根除率,且具有一定的安全性,有助于促进病情转归。临床中对于抗菌药物耐药的患者,可考虑使用除幽门溃疡免煎颗粒作为辅助药物,以弥补含铋剂四联疗法的缺陷,改善慢性胃炎患者的治疗结局。

参考文献

- [1] KISHIKAWA H, OJIRO K, NAKAMURA K, et al. Previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis: a distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(1): e12669.
- [2] NYSSÉN O P, PEREZ-AISA A, CASTRO-FERNANDEZ M, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management: single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice[J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9(1): 38-46.
- [3] 李超, 徐晓军, 孔超美, 等. 幽门螺杆菌根除前及根除失败后耐药情况分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31(4): 383-385, 396.
- [4] 高文, 郑世红, 成虹, 等. 含四环素和甲硝唑四联疗法一线治疗青霉素过敏患者幽门螺杆菌感染的疗效及安全性[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(20): 1536-1540.
- [5] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 155-163.
- [6] 葛桂萍, 袁瞳, 孙蓓. 除幽门溃疡颗粒对消化性溃疡幽门螺杆菌细胞毒蛋白株的干预作用[J]. *山东中医杂志*, 2006, 25(9): 617-618.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 慢性胃炎基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(9): 776-782.
- [8] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 唐旭东. 慢性胃炎中医

诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3060-3064.

- [9] 袁成业, 肖建国, 陈林伟, 等. 慢性萎缩性胃炎中医诊治难点分析及对策[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 292-295.
- [10] 祖国秀, 黄海量, 韩涛. 慢性胃炎中医诊疗共识变化分析[J]. *山东中医药大学学报*, 2021, 45(6): 757-761.
- [11] 梁艺钟, 林德荣, 郭绍举, 等. 中药治疗脾胃虚弱型幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(16): 103-107.
- [12] 许琰杰, 杨芳, 葛桂萍. 除幽门溃疡颗粒联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效及其对胃肠激素的影响[J]. *广西医学*, 2020, 42(15): 1939-1942.
- [13] JIANG J Y, LIU D J, LIU M X. The protective effect of NF- κ B signaling pathway inhibitor PDTC on mice with chronic atrophic gastritis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 56(10): 1131-1139.
- [14] 黎慧娟, 陈露, 唐畅宇. TLR4/NF- κ B/COX-2 致炎信号通路对幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎发生、发展的影响及机制研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(7): 773-777.
- [15] 张国立. 中药黄芪的药理作用及其临床应用研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(6): 1059-1060.
- [16] 柳威, 邓林华, 赵英强. 白术及其有效成分药理作用概述[J]. *中医药学报*, 2021, 49(10): 116-118, 封 3.
- [17] 黄秀芳, 庾国桢, 童晶晶. 基于网络药理学分析陈皮的药理作用机制[J]. *中成药*, 2019, 41(12): 3038-3045.
- [18] TSHIBANGU-KABAMBA E, YAMAOKA Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance-from biology to clinical implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(9): 613-629.
- [19] 王宇翎, 张艳, 方明, 等. 白花蛇舌草总黄酮的抗炎及抗菌作用[J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(3): 348-350.
- [20] 鲁春花, 赵凯, 萨震, 等. 大黄酒连泻心汤对幽门螺旋杆菌感染的系统药理学研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15(12): 1699-1704.

(收稿日期:2022-08-21 修回日期:2023-03-09)