

- 中医药信息, 2018, 35(6): 101-106.
- [17] 张年, 李兆星, 李娟, 等. 茯苓的化学成分与生物活性研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(2): 220-233.
- [18] 李想, 李冀. 甘草提取物活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2019, 51(5): 81-86.
- [19] 陈颖, 刘正爱, 方亮, 等. 六君子汤联合替吉奥治疗胃癌伴肝转移的临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(6): 66-68.
- [20] 李东, 王皓云, 管伟. 六君子汤加减方治疗脾气虚弱型晚期胃癌的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(21): 41-42, 47.
- [21] 涂轩, 刘鹏, 钟元涛, 等. 香砂六君子汤对肿瘤患者化疗期间食欲调节因子及肠道益生菌影响[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(1): 75-76.

【责任编辑：陈建宏】

芪棱汤对2型糖尿病并发脑梗死患者内皮细胞功能的影响

卞伟¹, 邓世芳¹, 刘凯², 林楚华¹

(1. 深圳市人民医院, 广东深圳 518020; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江哈尔滨 150000)

摘要:【目的】探讨芪棱汤对2型糖尿病并发脑梗死患者血清细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、血小板内皮细胞黏附分子1(PECAM-1)、血小板衍生内皮细胞生长因子(PD-ECGF)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平的影响。【方法】将160例2型糖尿病并发脑梗死患者随机分为观察组和对照组, 每组各80例。对照组给予西医常规对症治疗, 观察组在对照组的西医常规对症治疗基础上加用芪棱汤治疗, 疗程为30 d。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒检测2组患者治疗前后血清ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、PD-ECGF和VEGF水平, 并评估2组患者治疗后的神经功能缺损疗效。【结果】(1)神经功能缺损疗效方面: 治疗30 d后, 观察组的总有效率为97.50%(78/80), 对照组为92.50%(74/80); 组间比较(秩和检验), 观察组的神经功能缺损疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)血清指标方面: 治疗后, 2组患者血清ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、PD-ECGF和VEGF水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组患者血清ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、PD-ECGF和VEGF水平的降低幅度均明显大于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】芪棱汤可以显著降低2型糖尿病并发脑梗死患者血清ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、PD-ECGF和VEGF水平, 对患者神经功能缺损起到了较好的改善作用。

关键词: 2型糖尿病; 脑梗死; 芪棱汤; 细胞黏附功能; 内皮细胞功能

中图分类号: R259.872

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)02-0256-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.02.007

收稿日期: 2020-03-27

作者简介: 卞伟(1982-), 女, 硕士, 副主任医师; E-mail: 27282113@qq.com

通讯作者: 林楚华, 女, 博士, 主治医师; E-mail: 153578807@qq.com

基金项目: 广东省中医药局科研项目(编号: 20152057); 深圳市科技创新委员会立项课题(编号: JCYJ20150403101028183)

Effect of *Qileng* Decoction on the Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Cerebral Infarction

BIAN Wei¹, DENG Shi-Fang¹, LIU Kai², LIN Chu-Hua¹

(1. Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020 Guangdong, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000 Heilongjiang, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of *Qileng* Decoction on the levels of serum intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1(VCAM-1), platelet endothelial cell adhesion molecule 1(PECAM-1), platelet-derived endothelial cell growth factor(PD-ECGF), and vascular endothelial growth factor(VEGF) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) complicated with cerebral infarction. **Methods** A total of 160 cases of type 2 diabetes mellitus patients complicated with cerebral infarction were randomly divided into the control group and the observation group, 80 cases in each group. The control group received conventional symptomatic western medicine therapy, while the observation group received oral use of *Qileng* Decoction combined with conventional symptomatic western medicine therapy. The treatment for the two groups lasted for 30 days. Enzyme-linked immune sorbent assay(ELISA) was adopted for the detection of serum levels of ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, PD-ECGF and VEGF in the two groups before and after treatment. And the clinical therapeutic efficacy for neurological deficit in the two groups were evaluated after treatment. **Results** (1) After treatment for 30 days, the total effective rate in the observation group was 97.50% (78/80), and that in the control group was 92.50% (74/80). The results of intergroup comparison by rank sum test showed that the clinical therapeutic efficacy for neurological deficit in the observation group was stronger than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) After treatment, the levels of serum ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, PD-ECGF and VEGF in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$ compared with those before treatment), and the decrease degree for the ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, PD-ECGF and VEGF in the observation group was significantly greater than the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** *Qileng* Decoction combined with conventional symptomatic western medicine therapy can effectively reduce the levels of serum ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, PD-ECGF and VEGF in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with cerebral infarction, and improve the neurological deficit of the patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cerebral infarction; *Qileng* Decoction; cell adhesion function; endothelial function

糖尿病已成为全球性危害人类健康的慢性疾病, 目前仍然无法治愈。据最近的数据统计显示, 全球已有不少于4.25亿人患有糖尿病, 其中中国人的患病人数占了大约1/4^[1]。近年来, 2型糖尿病(T2DM)的发病率呈现出不断上升的趋势, 其所引起的多种并发症的发生率也随之升高, 其中脑梗死是2型糖尿病最常见的并发症, 该病会损害中枢神经系统, 具有较高的致残率和致死率, 导致患者的预后不良, 严重威胁患者的身心健康和生活质量^[2]。目前, 许多研究发现, 包括氧化应激、炎症反应、免疫功能紊乱及血管内皮细胞功能失衡等诸多因素均是2型糖尿病并发急性脑梗死发病

的重要危险因素^[3-4]。细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)以及血小板内皮细胞黏附分子1(PECAM-1)均属于免疫球蛋白超家族细胞黏附分子, 而血小板衍生内皮细胞生长因子(PD-ECGF)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)是主要的内皮细胞生长因子, 它们与免疫反应和内皮细胞功能密切相关^[5]。本研究通过检测2型糖尿病并发脑梗死患者治疗前后血清ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、PD-ECGF、VEGF水平的变化情况, 旨在探讨芪棱汤对2型糖尿病并发脑梗死患者内皮细胞功能的影响, 为芪棱汤在临床治疗相关疾病提供理论依据, 现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2017年5月到2019年5月在深圳市人民医院中医科确诊并住院治疗的2型糖尿病并发脑梗死患者,共160例。采用随机数字表将患者随机分为观察组和对照组,每组各80例。本研究符合医学伦理学要求并获医院伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准 2型糖尿病的诊断参照《2014年ADA糖尿病诊疗指南》^[6]中的诊断标准。脑梗死的诊断参照《脑梗死中医诊疗指南》^[7]中的诊断标准。所有患者的确诊均经不少于两名主治以上职称的医生确认,且均有相关病理学资料支持。

1.3 纳入标准 ①符合2型糖尿病并发脑梗死诊断标准;②依从性好,能主动配合检查及治疗;③自愿参加本研究并签署知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①糖尿病高渗性昏迷或严重急性脑梗死昏迷患者;②脑血管结构异常、凝血机制异常所导致的脑梗死患者;③严重肝肾功能损害、心力衰竭、呼吸衰竭、血液系统疾病以及恶性肿瘤患者;④1个月内出现严重感染的患者;⑤既往3个月内服用中药汤剂和中成药等治疗的患者;⑥中途退出或不愿意参加本研究的患者;⑦有精神障碍或精神性疾病,不能配合研究的患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 给予2型糖尿病并发脑梗死患者西医常规对症治疗。根据患者的病情及相关症状,给予饮食指导、血糖调节、血压控制、降脂、抗血小板聚集、稳定斑块、降低颅内压、神经保护剂的使用和维持水电解质平衡等治疗,疗程为30 d。

1.5.2 观察组 在对照组的西医常规对症治疗基础上加用芪棱汤治疗。芪棱汤免煎颗粒的用法及配方参考前期研究^[8],方药组成如下:黄芪30 g,三棱10 g,桑椹10 g,天花粉10 g,莪术10 g,水蛭5 g,枳壳10 g。将芪棱汤免煎颗粒用温开水冲至200 mL,在饭后半小时口服,早晚各1次,疗程为30 d(患者若住院未及30 d,则在出院后继续按出院前的方式口服芪棱汤免煎颗粒至疗程结束)。

1.6 观察指标

1.6.1 血清指标检测 2组患者均于治疗开始前和治疗结束前的前一天晚上8:00后禁食,于次日早上8:00用促凝管采肘静脉血6 mL,于4℃离心,随后用经灭菌后的离心管收集上层血清,

于-20℃冰箱冻存血清样本待测。采用购自卡迈舒(上海)生物科技有限公司的酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒并严格按说明书要求进行血清ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、PD-ECGF、VEGF水平测定。

1.6.2 神经功能缺损疗效评估 治疗后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对2组患者的神经功能缺损程度进行评估,再根据治疗前后NIHSS评分的减少程度进行疗效判定,分为基本痊愈、显著进步、进步和无变化4级。除无变化外,其他均认为治疗有效。

1.7 统计方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组2型糖尿病并发脑梗死患者基线资料比较 观察组80例患者中,男41例,女39例;平均年龄为(54.1±16.4)岁;平均病程为(34.2±8.6)个月。对照组80例患者中,男38例,女42例;平均年龄为(52.6±13.7)岁;平均病程为(36.6±7.6)个月。2组患者的性别、年龄、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组2型糖尿病并发脑梗死患者治疗前后血清ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1水平比较 表1结果显示:治疗前,2组患者血清ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者血清ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组患者血清ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1水平的降低幅度均明显大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 2组2型糖尿病并发脑梗死患者治疗前后血清PD-ECGF和VEGF水平比较 表2结果显示:治疗前,2组患者血清PD-ECGF和VEGF水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者血清PD-ECGF和VEGF水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组患者血清PD-ECGF和VEGF水平的降低幅度均明显大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组2型糖尿病并发脑梗死患者治疗前后血清ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1水平比较
Table 1 Comparison of the levels of serum ICAM-1, VCAM-1 and PECAM-1 in the T2DM patients complicated with cerebral infarction of the two groups before and after treatment

组别	例数(例)	时间	ICAM-1	VCAM-1	PECAM-1
对照组	80	治疗前	878.31 ± 43.18	1 198.70 ± 98.34	943.19 ± 67.18
	80	治疗后	477.54 ± 29.64 ^①	874.52 ± 51.53 ^①	776.89 ± 60.76 ^①
观察组	80	治疗前	867.59 ± 55.81	1 219.84 ± 106.99	953.71 ± 56.39
	80	治疗后	315.62 ± 18.84 ^{①②}	669.30 ± 43.40 ^{①②}	598.59 ± 48.61 ^{①②}

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

表2 2组2型糖尿病并发脑梗死患者治疗前后血清PD-ECGF和VEGF水平比较
Table 2 Comparison of the levels of serum PD-ECGF and VEGF in the T2DM patients complicated with cerebral infarction of the two groups before and after treatment

组别	例数(例)	时间	PD-ECGF ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	VEGF ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照组	80	治疗前	3.32 ± 0.41	176.68 ± 12.37
	80	治疗后	2.31 ± 0.15 ^①	138.21 ± 10.55 ^①
观察组	80	治疗前	3.21 ± 0.48	170.89 ± 13.98
	80	治疗后	1.81 ± 0.11 ^{①②}	111.31 ± 9.45 ^{①②}

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

2.4 2组2型糖尿病并发脑梗死患者神经功能缺损疗效比较 表3结果显示: 治疗30 d后, 观察组的总有效率为97.50% (78/80), 对照组为92.50% (74/80); 组间比较(秩和检验), 观察组的神经功能缺损疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组2型糖尿病并发脑梗死患者神经功能缺损疗效比较
Table 3 Comparison of clinical efficacy on neurological deficit in the T2DM patients complicated with cerebral infarction of the two groups

组别	例数(例)	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照组	80	26(32.50)	22(27.50)	26(32.50)	6(7.50)	74(92.50)
观察组 ^①	80	33(41.25)	29(36.75)	16(20.00)	2(2.50)	78(97.50)

① $P < 0.05$, 与对照组比较

3 讨论

糖尿病在我国属于常见的多发疾病, 同时会导致多种并发症。研究^[9]证实, 2型糖尿病是脑梗死的危险因素, 能够加重患者病情, 导致患者预后较差。2型糖尿病并发脑梗死患者由于长期处于

异常高血糖状态, 可造成血管内皮细胞损伤, 同时会降低血管壁弹性, 增强血小板活性, 促使动脉粥样硬化^[10]。研究发现, 芪棱汤具有多种药理功能, 对心血管疾病和患者神经功能恢复有明显的改善作用。如顾健伟等^[11]研究发现, 芪棱汤联合针刺对急性脑梗死的治疗具有良好的作用, 对患者神经功能缺损程度起到显著改善作用, 能有效缓解症状, 并认为可能与其能改善患者炎症因子水平有关。王军红^[12]的研究显示, 芪棱汤对动脉粥样硬化性脑梗死患者的血液流变学各项指标能起到明显的改善效应, 对患者的神经功能有较好的恢复作用。上述研究均表明芪棱汤对心血管疾病和患者神经功能恢复具有重要作用, 但是芪棱汤的具体作用机制仍然未知。

免疫球蛋白超家族细胞黏附分子包括ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1等在维持血管内皮细胞功能, 如细胞之间的作用、炎症介质的迁移及黏附分子介导的免疫反应中发挥重要作用^[13-14]。在2型糖尿病并发急性脑梗死患者中, 刘春苗等^[15]研究发现, 与正常人、单纯2型糖尿病患者或急性脑梗死患者相比, 2型糖尿病并发急性脑梗死患者血清中ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1水平表现出异常升高的趋势, 提示2型糖尿病并发急性脑梗死可能在一定程度扰乱患者机体内的内皮细胞黏附功能。本研究结果发现, 与经西医常规方案治疗的对照组相比, 经芪棱汤治疗的观察组患者神经功能缺损改善作用显著提升。与治疗前相比, 经治疗后2组2型糖尿病并发急性脑梗死患者血清中ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1水平均出现明显下降, 提示芪棱汤治疗和常规治疗对2型糖尿病并发急性脑梗死均有疗效, 可能与它们均能够降低患者体内ICAM-1、VCAM-1和PECAM-1水平有关; 且经芪棱汤治疗的观察组在降低血清ICAM-1、VCAM-1

和PECAM-1水平方面均明显优于经西医常规方案治疗的对照组,表明芪棱汤在改善2型糖尿病并发脑梗死患者神经功能缺损方面具有更优的效果,可能与其能改善患者内皮细胞黏附功能有关。PD-ECGF是血小板中唯一的一种内皮细胞生长因子,具有抗细胞凋亡与促血管生成作用。而在内皮细胞的生长、增殖以及血管通透性与血管生成过程中VEGF发挥重要的促进作用。PD-ECGF和VEGF水平在正常人体中呈低表达,但是与正常人相比,急性脑梗死患者PD-ECGF及VEGF水平却显著升高,表明患者PD-ECGF及VEGF水平与急性脑梗死密切相关^[16]。钱淑霞等^[17]研究发现,2型糖尿病对脑梗死患者血清PD-ECGF与VEGF表达水平增加的幅度不明显,可能由于患者血糖长期维持在高水平状态,血液的黏稠度增加,脑组织局部血流发生减缓现象,经常发生局部缺氧现象,导致患者体内的PD-ECGF和VEGF长期维持在较高水平。本研究发现,与治疗前相比,经治疗后2组患者血清中PD-ECGF和VEGF水平均明显下降,提示芪棱汤治疗和西医常规治疗对2型糖尿病并发急性脑梗死均有较好疗效,可能与它们均能够降低患者体内PD-ECGF和VEGF水平有关;且经芪棱汤治疗后的观察组在降低血清PD-ECGF和VEGF水平方面均明显优于经西医常规方案治疗的对照组,表明芪棱汤在改善2型糖尿病并发脑梗死患者神经功能缺损方面具有更优的效果,可能与其通过改善患者血小板和血管内皮细胞功能有关。

综上所述,芪棱汤能够有效降低2型糖尿病并发脑梗死患者血清中ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、PD-ECGF、VEGF水平,提示芪棱汤可能通过降低这些细胞因子水平维持机体内皮细胞功能稳定,从而改善患者神经功能缺损,但芪棱汤如何通过这些细胞因子改善患者神经功能缺损的具体机制仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] CHAPMAN A, BROWNING C J, ENTICOTT J C, et al. Effect of a health coach intervention for the management of individuals with type 2 diabetes mellitus in China: a pragmatic cluster randomized controlled trial [J]. *Front Public Health*, 2018, 6: 252.
- [2] LUO P, LI R, YU S, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and intracerebral hemorrhage in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(5): 930-937.
- [3] 陈中华, 易晓玲, 李立建. 黄芩苷对急性脑梗死合并2型糖尿病患者的神经功能、血糖以及炎症因子影响[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(16): 12-13, 16.
- [4] 郑慧, 董建立. 2型糖尿病(T2DM)合并急性脑梗死(ACI)患者血糖波动对血管内皮损伤的影响探讨[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(31): 154-155.
- [5] 葛菁, 宋莉, 张禅那, 等. 应用蛋白芯片筛选高血压脑梗死血浆标志物的初步研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2019, 19(2): 2844-2847.
- [6] 张琳. 2010年ADA糖尿病诊疗指南[J]. *糖尿病天地(临床)*, 2010, 4(2): 56-65.
- [7] 常静玲, 柳金英, 周莉, 等. 脑梗死中医诊疗指南临床应用评价研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(2): 549-552.
- [8] 卞伟, 陈威, 邓世芳, 等. 芪棱汤对2型糖尿病并发脑梗死患者氧化应激和炎症的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(1): 12-16.
- [9] LIU J, RUTTEN-JACOBS L, LIU M, et al. Causal impact of type 2 diabetes mellitus on cerebral small vessel disease: a Mendelian randomization analysis [J]. *Stroke*, 2018, 49(6): 1325-1331.
- [10] BARTHEL P, BAUER A, MULLER A, et al. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8): 1833-1837.
- [11] 顾健伟, 蒙传文, 经世弟, 等. 芪棱汤联合针刺治疗急性脑梗死临床疗效及安全性评估[J]. *四川中医*, 2019, 37(5): 161-164.
- [12] 王军红. 芪棱汤治疗动脉粥样硬化性脑梗死患者的临床疗效[J]. *黑龙江医药*, 2018, 31(6): 1227-1228.
- [13] WANG S X, TAN L, WANG J, et al. Effect of levocarnitine on TIMP-1, ICAM-1 expression of rats with coronary heart disease and its myocardial protection effect [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(3): 269-273.
- [14] GAO J J, HU Y W, WANG Y C, et al. ApoM suppresses TNF-alpha-induced expression of ICAM-1 and VCAM-1 through inhibiting the activity of NF-kappaB [J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(8): 550-556.
- [15] 刘春苗, 周艳辉. 2型糖尿病并发急性脑梗死患者血清ICAM、ALCAM、VCAM、PECAM-1水平及临床意义[J]. *重庆医学*, 2017, 46(8): 1057-1059+1062.
- [16] 鲍丽彦, 余剑. PD-ECGF及VEGF在急性脑梗死患者中的动态变化[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(6): 1-3.
- [17] 钱淑霞, 沈宇斐, 张晓玲, 等. 2型糖尿病对脑梗死患者血小板衍生内皮细胞生长因子和血管内皮细胞生长因子的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(7): 783-785+792.

【责任编辑: 陈建宏】