

## 荷芪散治疗痰瘀互结证2型糖尿病合并冠心病的临床疗效 及对血清TMAO水平的影响

楚淑芳<sup>1</sup>, 董彦敏<sup>1</sup>, 赵恒侠<sup>1</sup>, 刘雪梅<sup>1</sup>, 渠昕<sup>1</sup>, 王高祥<sup>2</sup>, 李惠林<sup>1</sup>

(1. 深圳市中医院内分泌科, 广东深圳 518033; 2. 南京中医药大学, 江苏南京 210046)

**摘要:**【目的】观察荷芪散治疗痰瘀互结证2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)的临床疗效及其对血清氧化三甲胺(TMAO)水平的影响。【方法】将40例痰瘀互结证T2DM合并CHD患者随机分为观察组和对照组, 每组各20例。2组患者均给予降压、调脂及抗血小板聚集等西医基础治疗, 在此基础上, 对照组给予利拉鲁肽治疗, 观察组在对照组的基础上加用荷芪散治疗, 疗程为1个月。观察2组患者治疗前后中医证候积分、糖代谢指标、脂代谢指标、左心室功能相关指标、炎症因子、内皮素1(ET-1)以及肠道菌群代谢产物TMAO水平的变化情况, 并评价2组患者的临床疗效和安全性。【结果】(1)疗效方面: 治疗1个月后, 观察组的总有效率为95.0%(19/20), 对照组为70.0%(14/20), 组间比较, 观察组的临床疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(2)中医证候积分方面: 治疗后, 2组患者的中医证候积分均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ), 且观察组对中医证候积分的下降作用明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(3)糖代谢相关指标方面: 治疗后, 2组患者的空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ), 且观察组对FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR的下降作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。(4)脂代谢相关指标方面: 治疗后, 2组患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ), 且观察组对TC、TG和LDL-C的下降作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(5)炎症因子、血管内皮因子以及肠道菌群代谢产物方面: 治疗后, 2组患者血清白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、ET-1和TMAO水平均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ), 且观察组对血清IL-6、hs-CRP、ET-1和TMAO水平的下降作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(6)超声心动图方面: 治疗后, 2组患者的左室射血分数(LVEF)、二尖瓣口血流频谱E峰与A峰流速比值(E/A)均较治疗前升高( $P < 0.01$ ), 且观察组对LVEF、E/A的升高作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(7)治疗过程中, 2组患者均未出现相关并发症及药物不良反应。【结论】荷芪散联合利拉鲁肽治疗痰瘀互结证T2DM合并CHD患者, 可以提高临床疗效, 降低中医证候积分, 改善糖脂代谢和胰岛素抵抗, 提高左心室功能, 降低炎症因子以及ET-1的表达, 并降低血清TMAO水平, 其疗效优于单用利拉鲁肽治疗。

**关键词:** 荷芪散; 利拉鲁肽; 2型糖尿病; 冠心病; 痰瘀互结证; 血清氧化三甲胺(TMAO); 糖脂代谢; 心功能; 炎症因子

中图分类号: R259.871; R259.433

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)02-0241-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.02.003

## Clinical Efficacy of *Heqi* Powder on Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Coronary Heart Disease and Differentiated as Phlegm Blended with Blood Stasis Syndrome and Its Influence on Serum Level of Trimethylamine N-Oxide

CHU Shu-Fang<sup>1</sup>, DONG Yan-Min<sup>1</sup>, ZHAO Heng-Xia<sup>1</sup>, LIU Xue-Mei<sup>1</sup>,  
QU Xin<sup>1</sup>, WANG Gao-Xiang<sup>2</sup>, LI Hui-Lin<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033 Guangdong, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046 Jiangsu, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of *Heqi* Powder on type 2 diabetes mellitus (T2DM)

收稿日期: 2021-03-30

作者简介: 楚淑芳(1984-), 女, 博士, 主治医师; E-mail: chushufanggzhtcm@163.com

通讯作者: 李惠林(1963-), 男, 主任中医师, 博士研究生导师, 广东省省中医; E-mail: sztcmlhl@163.com

基金项目: 深圳市科技计划项目(编号: JCYJ20180302173821841); 深圳市医疗卫生三名工程项目(编号: SZSM201512043)

complicated with coronary heart disease (CHD) differentiated as phlegm blended with blood stasis syndrome, and to observe its effect on serum trimethylamine N-oxide (TMAO). **Methods** Forty T2DM patients complicated with CHD and differentiated as phlegm blended with blood stasis syndrome were randomly divided into the observation group and the control group, with 20 patients in each group. The patients of both groups were given basic western medicine treatment for lowering blood pressure, regulating blood lipids and counteracting platelet aggregation, and additionally, the control group was given subcutaneous injection of Liraglutide Injection, and the observation group was given *Heqi* Powder orally together with subcutaneous injection of Liraglutide Injection. The course of treatment for the two groups lasted for one month. The changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, glucose metabolism indexes, lipid metabolism indexes, left ventricular function related indexes, inflammatory factors, endothelin 1 (ET-1) and intestinal microflora metabolite TMAO level in the two groups were observed before and after treatment. After treatment, the clinical efficacy and safety of the two groups were evaluated. **Results** (1) Clinical efficacy: after one month of treatment, the total effective rate of the observation group was 95.0% (19/20), and that of the control group was 70.0% (14/20). The intergroup comparison showed that the clinical efficacy of the observation group was significantly superior to that of the control group ( $P < 0.05$ ). (2) TCM syndrome scores: after treatment, the TCM syndrome scores of both groups were significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the effect of the observation group on the decline of TCM syndrome scores was significantly superior to that of the control group ( $P < 0.01$ ). (3) Glucose metabolism related indicators: after treatment, the levels of fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS) and insulin resistance index (HOMA-IR) in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ). And the effects on decreasing FPG, 2hPG, HbA1c, FINS and HOMA-IR in the observation group were significantly superior to those in the control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). (4) Lipid metabolism related indexes: after treatment, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the lowering effect on TC, TG and LDL-C in the observation group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (5) Inflammatory factors, vascular endothelial factors and intestinal microflora metabolites: after treatment, the levels of serum interleukin 6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), ET-1 and TMAO in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the effects on decreasing the levels of serum IL-6, hs-CRP, ET-1 and TMAO in the observation group were significantly superior to those in the control group ( $P < 0.05$ ). (6) Echocardiography: after treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF) and the ratio of early diastolic E-peak velocity to late diastolic A-peak velocity (E/A) in the two groups were increased compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the effect on increasing LVEF and E/A in the observation group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (7) During the treatment, there were no related complications or adverse drug reactions occurred in the two groups. **Conclusion** For the treatment of T2DM patients complicated with CHD and differentiated as phlegm blended with blood stasis syndrome, *Heqi* Powder combined with Liraglutide is effective on enhancing clinical efficacy, reducing TCM syndrome scores, improving glucolipid metabolism and insulin resistance, improving left ventricular function, reducing the expression of inflammatory factors and ET-1 as well as the serum TMAO level. And its efficacy is superior to using Liraglutide alone.

**Keywords:** *Heqi* Powder; Liraglutide; type 2 diabetes mellitus (T2DM); coronary heart disease (CHD); phlegm blended with blood stasis syndrome; serum trimethylamine N-oxide (TMAO); glucolipid metabolism; cardiac function; inflammatory factors

据统计,2019年全球糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病人数已达4.63亿,预计到2045年,全球DM患病人数将上升至6.29亿。我国是全球DM患病人数最多的国家,约占全球DM总人数的1/4<sup>[1]</sup>。中国最新的流行病学数据显示,2017年中国成人DM患病率为12.8%<sup>[2]</sup>。其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种主要发生在中老年人的代谢性疾病,占DM患者的90%以上。而在T2DM患者中,冠心病(coronary heart disease, CHD)的年龄、性别标准化患病率为4.59%,而我国普通人群CHD患病率为0.60%<sup>[3]</sup>。但迄今为止,CHD在DM患者中的发生和发展机制还不清楚<sup>[4]</sup>。对于DM合并CHD的治疗,目前西医的治疗措施主要采用降糖、降压、调脂等对症处理,但不能从根本上阻止病程的进展。近年来,中医学者对T2DM合并CHD的研究颇多,随着对其病因病机、临床症状等研究的深入,提出了“消渴胸痹”“消心病”“糖心病”等病名,认为其病机为气阴两虚为本,瘀血、痰湿为标,进而确立益气养阴、补气活血、祛痰化瘀为其基本治疗大法<sup>[5]</sup>。荷芪散是我院内分泌科根据多年临床经验总结出来的用于治疗DM的有效临床协定方,具有益气活血化痰、健脾祛湿化痰之功效,切合痰瘀互结证的病机。

近期有研究表明,饮食模式在DM合并CHD的发病风险中起着重要作用<sup>[6-7]</sup>,而氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)是由肠道微生物群产生的营养前体的血浆代谢物。Dong Z等<sup>[8]</sup>的研究表明,TMAO水平与DM合并CHD密切相关。基于此,本研究旨在观察荷芪散联合利拉鲁肽治疗痰瘀互结证T2DM合并CHD的临床疗效及对血清TMAO的影响,为进一步研究中中药复方治疗T2DM合并CHD的作用靶点及机制提供新的切入点。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 收集2016年2月至2016年12月在深圳市中医院内分泌科住院治疗并明确诊断为痰瘀互结证T2DM合并CHD的患者,共40例。其中男29例,女11例,年龄在40~65岁之间,糖尿病病程3~12年不等,冠心病病程2~9年不等。按随机数字表将患者随机分为观察组和对照组,每组各20例。

## 1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 ①T2DM合并CHD的诊断标准:参照《糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病临床诊断和治疗指南》<sup>[9]</sup>中的诊断标准。②痰瘀互结证的辨证标准:依据2002年的《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[10]</sup>中CHD和DM的相关内容,以及1992年发布的《消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准》<sup>[11]</sup>中的辨证标准:倦怠乏力,胸闷脘痞,胸胁刺痛,肢体麻木疼痛,身体困重,形体肥胖,大便黏腻,舌暗红或紫暗,有瘀斑,舌下脉络青紫怒张,边有齿印,苔厚腻,脉弦滑。

1.2.2 纳入标准 ①年龄40~70岁;②符合上述T2DM合并CHD的诊断标准;③中医证型经2位副主任医师及以上人员辨证为痰瘀互结证;④自愿参加本研究并签署知情同意书的患者。

1.2.3 排除标准 ①1型糖尿病或近期出现糖尿病急性并发症的患者;②急性心肌梗死、心功能不全及其他器质性心脏病出现的严重心律失常患者;③合并有感染、肿瘤、严重脑血管、呼吸、血液系统疾病及肝功能严重损害的患者;④既往曾采用减肥药物、激素类药物治疗以及对本研究所用药物过敏的患者;⑤妊娠期或哺乳期妇女;⑥不愿意签署知情同意书,或意识障碍,不能配合治疗,或依从性差,未按规定进行治疗的患者。

1.2.4 脱落及终止标准 ①未完成规定疗程治疗的患者;②试验过程中出现过敏反应和药物不良反应,或安全性指标出现异常,评估后应终止试验的患者;③试验过程中病情持续加重或出现其他严重疾病的患者;④诊疗方案发生了重要偏差,导致药物疗效无法评价的患者;⑤自行退出试验和失访的患者。

## 1.3 治疗方法

1.3.1 基础治疗 2组患者均给予西医基础治疗,包括:糖尿病健康教育,糖尿病饮食,规律的合适运动,以及根据血压、血脂等情况予以降压、调脂及抗血小板聚集等治疗。

1.3.2 对照组 在西医基础治疗的同时,给予利拉鲁肽治疗。用法:利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德公司生产,批准文号:S20160005;规格:18 mg/支;批号:EP51548-1)皮下注射,每次0.6 mg,每天1次;1周后将剂量调整为每次

1.2 mg, 每天1次; 如有需要, 在至少1周后调整为每次1.8 mg, 每天1次。疗程为1个月。

1.3.3 观察组 在对照组基础上加服荷芪散治疗。荷芪散由荷叶、黄芪、苍术、泽兰、决明子、冬瓜皮、山药和甘草等8味中药组成, 临床上根据具体情况及证候变化有少许剂量或配伍加减, 但不影响基本治法。中药制备: 中药饮片购自康美药业, 并由康美智慧药房代煎。每日1剂, 煎取200 mL后用一次性密封袋密封, 分2次口服。疗程为1个月。

#### 1.4 观察指标及疗效判定

1.4.1 中医证候积分 根据2002年《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[10]</sup>中的相关标准制定证候评分量表, 按症状的无、轻度、中度和重度4级分别计0、1、2、3分, 观察2组患者治疗前后中医证候总积分的变化情况。

1.4.2 血清学指标测定 患者空腹8 h以上, 于次日7:00~8:00采集空腹肘静脉血, 离心, 分离血清, 检测下列各项血清学指标。

1.4.2.1 糖代谢相关指标 观察2组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等糖代谢相关指标的变化情况。FPG、2hPG由深圳市中医院检验科应用Roche全自动生化仪检测, HbA1c应用亲和层析法测定; FINS应用化学发光法测定; HOMA-IR应用稳态模式评估法计算:  $HOMA-IR = FINS \times FPG / 22.5$ 。FINS单位:  $\mu U \cdot mL^{-1}$ ; FPG单位:  $mmol \cdot L^{-1}$ 。

1.4.2.2 脂代谢相关指标 观察2组患者治疗前后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等脂代谢相关指标的变化情况。TC、TG、LDL-C等各项脂代谢相关指标均由深圳市中医院检验科应用Roche全自动生化仪测定。

1.4.2.3 炎症因子和血管内皮因子 观察2组患者治疗前后白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、内皮素1(ET-1)水平的变化情况。应用Roche全自动电化学发光免疫分析及配套诊断试剂测定IL-6水平; 应用免疫散射比浊法测定EDTA-K2抗凝静脉血hs-CRP水平; 应用免疫酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆ET-1水平。

1.4.2.4 肠道菌群代谢产物TMAO水平 观察2组患者治疗前后肠道菌群代谢产物TMAO水平的

变化情况。应用高效液相色谱串联质谱法测定血清TMAO水平。

1.4.3 冠脉血流量测定 2组患者均于治疗前后行超声心动图检测左室射血分数(LVEF)、二尖瓣口血流频谱E峰与A峰流速比值(E/A值)。

1.4.4 安全性评价 观察并记录治疗过程中的各种不良反应, 进行血常规、尿常规及肝肾功能检查, 评估2组患者的不良反应发生情况。

1.4.5 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[10]</sup>中有关冠心病心绞痛、糖尿病的相关内容制定。①显效: 症状明显减轻或消失, 证候积分减少率 $\geq 70\%$ ; ②有效: 症状有改善,  $30\% \leq$ 证候积分减少率 $< 70\%$ ; ③无效: 症状无改善, 证候积分减少率 $< 30\%$ 或未达到以上标准者。证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ ; 总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

#### 1.5 试剂与仪器

1.5.1 试剂 FPG、2hPG、TC、TG、LDL-C、IL-6试剂盒购自德国Roche公司; FINS化学发光法检测试剂盒购自美国Beckman Coulter公司; HbA1c测定所用试剂为Primus公司Ultra2原装试剂; PA-980特定蛋白分析仪配套试剂、校准卡、质控品; 人ET-1的ELISA定量试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司; hs-CRP免疫散射比浊法检测试剂盒购自美国Beckman公司。

1.5.2 仪器 低速自动平衡离心机(雷博尔公司, 北京); 高速台式离心机(Beckman公司, 美国); Cobas 8000全自动生化分析仪(Roche公司, 德国); Cobas e602全自动电化学发光免疫分析仪(Roche公司, 德国); PA-980特定蛋白分析仪(深圳普门科技公司, 中国); 全自动酶标仪(Bio-Rad公司, 美国); Ultra2亲和层析高压液相糖化血红蛋白检测仪(Primus公司, 美国); 岛津LCMS-804545三重四极杆液质联用仪(日本岛津公司)。

1.6 统计方法 应用Stata 12.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 符合正态分布及方差齐性者, 组内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; 不符合正态分布或方差不齐者, 治疗前后比较采用Wilcoxon秩和检验, 组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料用率或构成比表示, 组

间比较采用 $\chi^2$ 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患者基线资料比较** 对照组20例患者中,男15例,女5例;年龄( $56.45 \pm 5.49$ )岁;T2DM平均病程( $11.10 \pm 3.34$ )年,CHD平均病程( $6.65 \pm 2.03$ )年;体质量指数(BMI)为( $28.58 \pm 2.47$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。观察组20例患者中,男14例,女6例;年龄( $53.95 \pm 6.15$ )岁;T2DM平均病程( $10.60 \pm 2.68$ )年,CHD平均病程( $6.25 \pm 2.14$ )年;BMI为( $29.31 \pm 2.09$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。2组患者的性别、年龄、T2DM病程、CHD病程、BMI等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明2组患者的基线特征基本一致,具有良好的可比性。

**2.2 2组患者临床疗效比较** 表1结果显示:治疗1个月后,观察组的总有效率为95.0%(19/20),对照组为70.0%(14/20),组间比较,观察组的临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 2组2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients with T2DM complicated with CHD [例(%)]

组别	例数/例	显效	有效	无效	总有效
对照组	20	7(35.0)	7(35.0)	6(30.0)	14(70.0)
观察组	20	11(55.0)	8(40.0)	1(5.0)	19(95.0) <sup>①</sup>

① $P < 0.05$ ,与对照组比较

**2.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较** 表2结果显示:治疗前,2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,2组患者的中医证候积分均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ),

表2 2组2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者治疗前后中医证候积分比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of patients with T2DM complicated with CHD before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例数/例	治疗前	治疗后
对照组	30	$22.40 \pm 2.72$	$19.70 \pm 3.71$ <sup>①</sup>
观察组	30	$21.45 \pm 4.76$	$13.30 \pm 3.16$ <sup>①②</sup>

① $P < 0.01$ ,与治疗前比较;② $P < 0.01$ ,与对照组治疗后比较

且观察组对中医证候积分的下降作用明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.4 2组患者治疗前后糖代谢相关指标比较** 表3结果显示:治疗前,2组患者的糖代谢相关指标FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2组患者的FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ),且观察组对FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR的下降作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

**2.5 2组患者治疗前后脂代谢相关指标比较** 表4结果显示:治疗前,2组患者的脂代谢相关指标TC、TG和LDL-C比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2组患者TC、TG和LDL-C均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ),且观察组对TC、TG和LDL-C的下降作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.6 2组患者治疗前后血清IL-6、hs-CRP、ET-1和TMAO水平比较** 表5结果显示:治疗前,2组患者血清IL-6、hs-CRP、ET-1和TMAO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IL-6、hs-CRP、ET-1和TMAO水平均较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ),且观察组对血清

表3 2组2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者治疗前后糖代谢相关指标比较

Table 3 Comparison of glucose metabolism related indicators between the two groups of patients with

T2DM complicated with CHD before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	FPG/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	2hPG/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	HbA1c/%	FINS/( $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$ )	HOMA-IR
对照组	20	治疗前	$9.49 \pm 0.79$	$14.23 \pm 1.30$	$8.67 \pm 0.46$	$10.70 \pm 1.72$	$4.51 \pm 0.77$
		治疗后	$7.27 \pm 0.64$ <sup>①</sup>	$11.32 \pm 1.12$ <sup>①</sup>	$7.56 \pm 0.32$ <sup>①</sup>	$7.13 \pm 1.39$ <sup>①</sup>	$2.31 \pm 0.52$ <sup>①</sup>
观察组	20	治疗前	$9.42 \pm 0.71$	$14.04 \pm 1.66$	$8.85 \pm 0.62$	$10.82 \pm 1.94$	$4.53 \pm 0.85$
		治疗后	$6.62 \pm 0.53$ <sup>①③</sup>	$9.56 \pm 0.70$ <sup>①③</sup>	$7.23 \pm 0.29$ <sup>①③</sup>	$6.15 \pm 0.97$ <sup>①②</sup>	$1.81 \pm 0.31$ <sup>①③</sup>

① $P < 0.01$ ,与治疗前比较;② $P < 0.05$ ,③ $P < 0.01$ ,与对照组治疗后比较

表4 2组2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者治疗前后脂代谢相关指标比较

Table 4 Comparison of lipid metabolism related indicators between the two groups of patients with T2DM

complicated with CHD before and after treatment

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照组	20	治疗前	7.44 ± 0.85	6.10 ± 1.24	3.55 ± 0.57
	20	治疗后	5.85 ± 0.82 <sup>①</sup>	4.91 ± 0.69 <sup>①</sup>	2.69 ± 0.44 <sup>①</sup>
观察组	20	治疗前	7.35 ± 1.26	5.89 ± 1.20	3.44 ± 0.70
	20	治疗后	5.24 ± 0.61 <sup>①②</sup>	4.32 ± 0.80 <sup>①②</sup>	2.37 ± 0.47 <sup>①②</sup>

①P &lt; 0.01, 与治疗前比较; ②P &lt; 0.05, 与对照组治疗后比较

表5 2组2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者治疗前后血清IL-6、hs-CRP、ET-1和TMAO水平比较

Table 5 Comparison of serum levels of IL-6, hs-CRP, ET-1 and TMAO between the two groups of patients

with T2DM complicated with CHD before and after treatment

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	ET-1/(ng·L <sup>-1</sup> )	TMAO/(μmol·L <sup>-1</sup> )
对照组	20	治疗前	34.43 ± 3.60	11.87 ± 2.48	80.56 ± 5.54	7.82 ± 1.28
	20	治疗后	21.97 ± 3.44 <sup>①</sup>	7.53 ± 1.34 <sup>①</sup>	71.38 ± 4.76 <sup>①</sup>	5.99 ± 1.25 <sup>①</sup>
观察组	20	治疗前	34.22 ± 3.14	12.63 ± 2.42	3.44 ± 0.70	7.64 ± 1.11
	20	治疗后	19.50 ± 2.97 <sup>①②</sup>	6.44 ± 1.19 <sup>①②</sup>	2.37 ± 0.47 <sup>①②</sup>	5.17 ± 0.79 <sup>①②</sup>

①P &lt; 0.01, 与治疗前比较; ②P &lt; 0.05, 与对照组治疗后比较

IL-6、hs-CRP、ET-1和TMAO水平的下降作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.7 2组患者治疗前后超声心动图指标比较 表6结果显示: 治疗前, 2组患者的超声心动图LVEF、E/A比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患者的LVEF、E/A均较治疗前升高( $P < 0.01$ ), 且观察组对LVEF、E/A的升高作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表6 2组2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者治疗前后超声心动图指标比较

Table 6 Comparison of serum levels of echocardiographic indexes between the two groups of patients with T2DM complicated with CHD before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	LVEF/%	E/A
对照组	20	治疗前	45.00 ± 1.96	0.72 ± 0.06
	20	治疗后	52.27 ± 3.39 <sup>①</sup>	0.86 ± 0.05 <sup>①</sup>
观察组	20	治疗前	44.42 ± 1.81	0.69 ± 0.06
	20	治疗后	54.61 ± 3.32 <sup>①②</sup>	0.90 ± 0.06 <sup>①②</sup>

①P &lt; 0.01, 与治疗前比较; ②P &lt; 0.05, 与对照组治疗后比较

2.8 安全性评价 研究期间, 未出现死亡病例及相关并发症; 除2例患者因利拉鲁肽加量至1.8 mg后出现恶心、腹泻等胃肠道反应, 减量至1.2 mg

后胃肠道反应逐渐消失外, 2组患者均未发生其他药物不良反应。

### 3 讨论

本研究发现, 荷芪散联合利拉鲁肽注射液治疗痰瘀互结证2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者, 首先可以提高临床疗效、降低中医证候积分; 其次, 可以降低FPG、2hPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR等以改善糖代谢及减轻胰岛素抵抗, 以及降低TC、TG及LDL-C等以改善脂代谢; 此外, 可以改善超声心动图LVEF和E/A等以提高左心室功能; 同时还可以降低炎症因子IL-6、hs-CRP和血管内皮因子ET-1及肠道菌群代谢产物TMAO的水平, 其改善效果均优于单纯使用利拉鲁肽治疗的对照组, 且整个治疗过程中未出现相关并发症及药物不良反应。

CHD在T2DM患者中更为常见, 也是其死亡的主要原因<sup>[12]</sup>。与CHD相关的危险因素有高血压、CHD家族史、肥胖、吸烟、年龄偏大、血脂异常等<sup>[13]</sup>。一些危险因素在T2DM和CHD之间是共同的, 这可能增加这两种非传染性疾病的合并症。此外, 糖尿病(DM)本身已被证明是CHD的危险因素<sup>[14]</sup>。CHD在DM患者中的发生和发展机制较复

杂,迄今为止仍未被完全理解<sup>[4]</sup>,其可能的机制涉及多个方面:如高血糖及胰岛素抵抗导致的糖基化终末产物的堆积<sup>[15]</sup>、PKC通路的激活<sup>[16]</sup>、炎症反应<sup>[17]</sup>、氧化应激所致血管内皮因子的激活<sup>[18]</sup>等。因此,有效降低血糖、改善胰岛素抵抗、抑制炎症反应及氧化应激等是防治DM合并CHD的一个重要途径。利拉鲁肽作为一种胰高血糖素样肽1(GLP-1)类似物,可通过调节胰岛素和胰高血糖素的分泌而发挥降糖作用,同时对于伴心血管疾病风险的T2DM患者具有明确的心血管获益,可显著降低新发或复发的主要心血管不良事件风险<sup>[19]</sup>。

TMAO是一种肠道微生物依赖胆碱代谢形成的促动脉粥样硬化化合物,与动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、慢性肾病、肥胖和T2DM等慢性疾病有关<sup>[20]</sup>。Tang W H等<sup>[21]</sup>的研究表明T2DM患者血浆TMAO浓度较正常人群明显升高,增加了T2DM患者发生重大心脏不良事件和死亡的风险,且不依赖血糖水平。而TMAO作为一种小型、有机、肠道微生物衍生的代谢物,它正在成为动脉粥样硬化和心血管风险增加的一个新的潜在的重要原因<sup>[22]</sup>,Zhu W等<sup>[23]</sup>的研究表明TMAO可以直接作用于血小板,影响血小板功能,并会增加血栓的可能性,诠释了饮食营养、肠道微生物、血小板功能、血栓形成的风险以及心血管疾病之间的密切关系。Schiattarella G G等<sup>[24]</sup>的一项系统回顾和荟萃分析表明,在人类中,循环TMAO水平与心血管风险和死亡率升高之间存在正剂量依赖关系。一直以来,有关TMAO与T2DM以及CHD之间联系的研究较多,而有关TMAO在T2DM合并CHD患者中表现的研究较少。Dong Z等<sup>[8]</sup>的研究,不仅证明了TMAO是中国人群冠心病的独立预测因子,而且还进一步证实了TMAO水平与DM合并CHD密切相关。

中医学中并无DM合并CHD之名,但根据其疾病特点及临床表现,属中医“消渴病”合并“胸痹”“心痛”等范畴,是在消渴病日久不愈基础上发展而成。对于其病机大多认为属于本虚标实、虚实夹杂之证,以气阴两虚为主,以血瘀痰阻为标,其临床常见证型以气阴两虚型、气阴两虚夹瘀或夹痰型、痰瘀互结型、痰浊内阻型为主<sup>[25]</sup>。张旭颖等<sup>[26]</sup>采用因子分析和聚类分析的方法将T2DM合并CHD证候分为的5个证型,其中痰湿

血瘀证和脾虚湿盛型是最常见的证型,可见瘀血与痰浊是消渴合并胸痹的重要的两种病理因素。因此,在治疗上除益气养阴外,还要兼顾化痰通络和化痰消浊之法。而我院用于治疗糖尿病的有效临床协定方荷芪散中以荷叶、黄芪为君药,苍术、泽兰为臣药,冬瓜皮、决明子、山药为佐药,以甘草为使药,全方合用,共奏益气活血化瘀、健脾祛湿化痰之功效,切合痰瘀互结证的病机特点。本课题组的前期研究<sup>[27-30]</sup>发现,荷芪散可以降低患者体质量,改善糖脂代谢,并且能减轻代谢综合征、DM以及糖尿病前期患者的胰岛素抵抗,纠正慢性炎症状态等;而近期的实验研究<sup>[31]</sup>表明,荷芪散可通过上调局部卵巢组织PI3K/AKT信号通路中相关重要信号转导分子以及下调拮抗因子的基因表达,从而改善多囊卵巢综合征模型大鼠的胰岛素抵抗及糖脂代谢。而我们的研究结果亦证实荷芪散联合利拉鲁肽注射液治疗痰瘀互结证T2DM合并CHD患者,首先可以提高临床疗效、降低中医证候积分,其次可以改善糖脂代谢和减轻胰岛素抵抗,同时可以提高左心室功能,降低炎症因子、血管内皮因子的表达水平,以及降低肠道菌群代谢产物TMAO的水平。

本研究存在的不足之处:①由于观察时间有限,纳入研究的样本量相对较少;②观察组给予口服中药复方加皮下注射利拉鲁肽注射液,对照组给予皮下注射利拉鲁肽注射液,导致难以实施盲法;③没有进行多中心的临床研究等。以上这些因素均可能对本研究结果造成影响,故确切的结论仍需要大规模的随机对照试验研究加以证实。

综上所述,荷芪散联合利拉鲁肽注射液治疗痰瘀互结证T2DM合并CHD患者,可以提高临床疗效,降低中医证候积分,改善糖脂代谢和胰岛素抵抗,提高左心室功能,降低炎症因子以及血管内皮因子的表达,并降低血清TMAO水平,其疗效均优于单用利拉鲁肽注射液治疗。对于其机制,我们推测可能是通过改善糖脂代谢、改善胰岛素抵抗来降低血清TMAO水平。

#### 参考文献:

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019,

- 157: 107843.
- [2] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [3] YUA Y, LUO Y, LI C, et al. Regional differences in the prevalence of coronary heart disease and stroke in patients with type 2 diabetes in China[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2018, 103(9): 3319-3330.
- [4] SEVERINO P, D'AMATO A, NETTI L, et al. Diabetes mellitus and ischemic heart disease: the role of ion channels[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 802.
- [5] 李广元, 张明雪. 冠心病合并糖尿病的中医研究概况[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(9): 2155-2157.
- [6] WU P Y, HUANG C L, LEI W S, et al. Alternative health eating index and the dietary guidelines from American Diabetes Association both may reduce the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2016, 29(3): 363-373.
- [7] ZOCK P L, BLOM W A M, NETTLETON J A, et al. Progressing insights into the role of dietary fats in the prevention of cardiovascular disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(11): 111.
- [8] DONG Z, LIANG Z, GUO M, et al. The association between plasma levels of trimethylamine N-oxide and the risk of coronary heart disease in Chinese patients with or without type 2 diabetes mellitus[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 1-7.
- [9] 中华医学会心血管病学分会流行病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病临床诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(6): 488-506.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [11] 吕仁和, 张洁荣, 高彦彬. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. *中华中医药学报*, 1993, 8(3): 54-56.
- [12] PETERS S A E, HUXLEY R R, WOODWARD M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858, 507 individuals and 28, 203 coronary events[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(8): 1542-1551.
- [13] YANG Z J, LIU J, GE J P, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(2): 213-220.
- [14] LEON B M, MADDOX T M. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(13): 1246-1258.
- [15] YAMAGISHI S I. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(14): 2096-2102.
- [16] LACEY D L, BOYLE W J, SIMONET W S, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(5): 401-419.
- [17] ZHANG J, JIN J, LIU J, et al. A study of the correlation of insulin resistance and leptin with inflammatory factors and vascular endothelial injury in T2DM patients with CHD [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(1): 265-269.
- [18] CARREAU A, KIEDA C, GRILLON C. Nitric oxide modulates the expression of endothelial cell adhesion molecules involved in angiogenesis and leukocyte recruitment [J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(1): 29-41.
- [19] MARSO S P, DANIELS G H, BROWN-FRANSEN K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 311-322.
- [20] TANG W H W, LI D Y, HAZEN S L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 137-154.
- [21] TANG W H, WANG Z, LI X S, et al. Increased trimethylamine N-oxide (TMAO) portends high mortality risk independent of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 297.
- [22] KANITSORAPHAN C, RATTANAWONG P, CHAROENSRI S, et al. Trimethylamine N-oxide and risk of cardiovascular disease and mortality [J]. *Curr Nutr Rep*, 2018, 7(4): 207-213.
- [23] ZHU W, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyper-reactivity and thrombosis risk [J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [24] SCHIATTARELLA G G, SANNINO A, TOSCANO E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Euro Heart J*, 2017, 38(39): 2948-2956.
- [25] 杨正荣, 暴雪丽, 董陈露, 等. 2型糖尿病合并冠心病中医证型相关性研究进展[J]. *环球中医药*, 2017, 10(5): 631-635.
- [26] 张旭颖, 刘兆平, 杜科涛, 等. 2型糖尿病合并冠心病中医证候的调查研究[J]. *四川中医*, 2013, 31(5): 62-65.
- [27] 李培, 李金花, 赵恒侠. 荷芪散对2型糖尿病合并肥胖症患者瘦素、脂联素、胰岛素、体质量指数及血脂的影响[J]. *河北中医*, 2013, 35(5): 676-677.
- [28] 李增英, 李惠林, 赵恒侠. 荷芪散治疗糖尿病前期疗效观察[J]. *中医学报*, 2013, 28(183): 1208-1210.
- [29] 李金花, 赵恒侠, 李增英. 荷芪散治疗代谢综合征痰瘀证量效分析[J]. *中西医结合研究*, 2014, 6(5): 225-229.
- [30] 张卓, 赵恒侠, 刘媛, 等. 荷芪散联合非布司他治疗高尿酸血症伴胰岛素抵抗的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(11): 1684-1689.
- [31] ZHAO H, ZHOU D, CHEN Y, et al. Beneficial effects of *Heqi* san on rat model of polycystic ovary syndrome through the PI3K/AKT pathway [J]. *Daru*, 2017, 25(1): 21.

【责任编辑：陈建宏】