DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.06.047
第23卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 6
726 2001年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2001

文章编号:1000-5404(2001)06-0726-03

论著

血脂康对2型糖尿病合并高脂血症血管内皮细胞保护作用的临床观察

曾祥义[1],潘 婕[2],赵志刚[1] (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所:[1]高血压内分泌科;[2]儿科;重庆 400042)

提 要:目的 了解血脂康对2型糖尿病合并高脂血症患者血管内皮细胞的保护作用。方法 对46例2型糖尿病合并高脂血症患者随机分成单纯降糖治疗组(降糖组)和降糖治疗加血脂康组(血脂康组),并以20例健康人作正常对照(对照组)观察各组血糖、血脂、循环内皮细胞(CEC)、内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)等水平的变化。结果 治疗前血脂康组和降糖组之间各指标无明显差异,治疗后血脂康组CEC、ET-1、TC、TG、LDL-C明显降低,NO、HDL-C明显升高,与降糖组比较差异无显著性($P>0.05$);与对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。结论 血脂康对2型糖尿病合并高脂血症患者具有明显的调节脂代谢及保护血管内皮的作用。

关键词:血管内皮;糖尿病;高脂血症;血脂康
中图法分类号:R587.1 文献标识码:A

Endothelial protection of Xuezhikang in type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipemia

ZENG Xiang-yi, PAN Jie, ZHAO Zhi-gang (Department of Hypertension and Endocrindogy, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To study the endothelial protective potential of Xuezhikang in type 2 diabetes complicated with hyperlipemia. **Methods** A total of 46 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipemia were randomly dirided into two groups, receiving glucose-lowing drug only or glucose-lowing drug plus with Xuezhikang respectively. 20 healthy individuals served as control. Concentration of blood glucose, blood lipid, endothelin-1 (ET-1), nitrogen oxide (NO) and number of circulatery endothelial cells (CEC) were determined before and after treatment. **Results** Before treatment no difference was found between two experimental groups, however the CEC number and concentration of ET-1、Tc、TG、LDL-C decreased and NO, HDL-C increased significantly after treatment with Xuezhikang. **Conclusion** Xuezhikang may regulate lipid metabolism and protect endothelial cells in type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipemia.

Key words: vascular endothelium; diabetes mellitus; hyerlipemia; Xuezhikang

动脉硬化(AS)是糖尿病的主要并发症之一。其发生除与糖尿病(DM)患者血胆固醇升高关系密切外,与其他脂类如TG、LDL-C、HDL-C等代谢也有重要联系。AS的形成被认为是由于众多危险因素损伤内皮而发生一系列炎性反应的结果[1]。其中内皮细胞功能障碍即内皮细胞产生和释放内皮素,NO、前列环素、血栓素A等血管舒缩因子平衡失调被认为是这一过程的始动因素和中心环节[2]。血脂康含有羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-COA)还原酶抑制剂、多种不饱和脂肪酸和人体必需的氨基酸等对脂肛谢异常有调节作用[3]。本研究以反映血管内皮损伤的指示物-CEC为指标,观察了血脂康对2型糖尿病合并高脂血症患者脂代谢的调节和对内皮细胞及其功能的影响,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2型糖尿病合并高脂血症46例。糖尿病按1985年WHO标准,高脂血症按总后卫生部颁发《临床疾病诊断依据治愈好转标准》[4]随机分成降糖组和血脂康组,其中降糖组24名,男12名,女12名。年龄52~74岁,病程3个月至4年,平均BMI 23.32±2.21;血脂康组22例,男12例,女10例,年龄47~71岁,病程2个月至4年6个月,平均BMI 23.69±2.46。所有病人除外临床可诊断的血管并发症:糖尿病肾病、视网膜病变、糖尿病足、高血压、缺血性心脏病、脑梗塞等。

正常对照组20例,来自健康受试者,男12例,女8例,在年龄、体重指数等方面具可比性。

1.2 实验方法

所有糖尿病人均要求控制饮食,加强锻炼,并给口服降糖药作常规治疗,血脂康组加服血脂康0.6 g,2次/d,治疗前及治疗后2个月测血压身高、体重、空腹血糖、餐后2 h血糖(强生公司血糖仪one touch)、糖化血红蛋白(微柱法)、TG、TC、HDL-c、LDL-c(酶法)。此外还抽血作如下检测。

1.2.1 压计CEC测定用percoll密度梯度离心法 以密度为1.050的percoll液将内皮细胞分为上、中层,用Olympus光学显微镜观察形成并计数,单位:个/0.9 μl CEC经间接免疫法标记Ⅷ-R:Ag阳性鉴定。

1.2.2 血浆内皮素测定 放免法。清晨抽取静脉血于EDTA抗凝管中,内含200 KIU的Aprotinin,低温离心分离血浆,应用Sep-Pak C18柱(美国Water's公司)分离提取多肽,药盒购自解放军总医院,操作按说明书进行。

1.2.3 血清NO测定 取血清0.5 ml,加入35%磺基水扬酸0.1 ml沉淀蛋白,冷冻离心,取上清液0.1 ml,加Griess试剂和4 mol/L HCl各0.1 ml,室温反应10 min,用酶联免疫仪在570 nm读吸光度,以亚硝酸盐作标准曲线,结果以NO转变为亚硝酸盐mg/L表示。

1.3 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用第三军医大学医用统计程序包进行单因素分析、直线相关回归处理。

作者简介:曾祥义(1957—),男,重庆市人,副主任医师,主要从事糖尿病血管并发症方面的研究,发表论文6篇。电话:(023)68757389

收稿日期:2000-05-12;修回日期:2001-01-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2　结果

2.1　CEC 检测结果

2.1.1　CEC 计数　　治疗前血脂康组和降糖组无差别, 但与对照组相差显著。治疗后血脂康组 CEC 明显减少, 与降糖组差别显著($P<0.01$), 而与对照组差异无显著性($P<0.05$), 见表 1。

表 1　三组 CEC 的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Changes of circulatory endothelial cells($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Total CEC	Superior CEC	Middle CEC
Control	20	3.62±0.34	1.99±0.51	1.66±0.40
Glucose-lowering	24			
Before-treatment		6.55±2.02 *	3.64±1.27 *	3.06±0.96 *
After-treatment		5.85±1.77 *	3.07±1.81 *	2.43±1.02 △
Xuezhikang	22			
Before-treatment		6.72±2.14 *	3.52±0.78 *	3.31±1.13 *
After-treatment		4.07±0.29	2.11±0.53	1.92±0.60

*: $P<0.01$; △: $P<0.05$ *vs* control

2.1.2　光镜下 CEC 形态　　对照组和治疗后血脂康组 CEC 数量少、体积大、核缺乏、胞浆皱缩; 降糖组和血脂康组治疗前, 数量多, 有的胞核清晰可见, 胞浆较丰富。治疗后降糖组数量及形态变化不明显。

2.2　血浆内皮素、NO 的变化

治疗前降糖组和血脂康组 ET 水平无差别, 与对照组有非常显著差别($P<0.01$), 治疗后血脂康组 ET 水平明显下降, 与降糖组差异显著($P<0.01$), 与对照组差异无显著性($P>0.05$)与此相反, NO 水平在治疗前血脂康组和降糖组均低于对照组($P<0.01$)治疗后两组 NO 均有所提高($P<0.05$)与对照组相比差异无显著性($P>0.05$), 见表 2。

表 2　三组血浆内皮素与血清 NO 的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Changes of serum No and ET-1($\bar{x}\pm s$)

Group	n	ET(pg/ml)	NO(mg/L)
Control	20	4.44±1.18	17.25±3.31
Glucose-lowering	24		
Before-treatment		7.62±2.37 **	12.74±2.95 **
After-treatment		6.81±2.13 **	15.96±3.02 *
Xuezhikang	22		
Before-treatment		7.75±1.98 **	12.88±3.10 **
After-treatment		4.92±1.54	16.43±2.89 *

*: $P<0.05$　**: $P<0.01$ *vs* control

2.3　血脂的变化

治疗前血脂康组和降糖组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均差别不显著。治疗后血脂康组血脂基本恢复正常, 与治疗前相比有显著性差异($P<0.01$), 与对照组比差异无显著性($P>0.05$), 与降糖组比差异非常显著($P<0.01$), 见表 3。

表 3　三组血脂的变化(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Changes of serum lipid(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

	n	TG	TC	LDL-c	HDL-c
Control	20	0.83±0.45	3.40±1.05	2.44±1.10	1.25±0.49
Glucose-lowering	24				
Before-treatment		2.68±0.74 **	2.56±0.49 **	0.03±1.35 **	4.82±1.29 **
After-treatment		3.63±0.98 **	3.34±0.76 **	0.91±0.60 **	0.99±0.56 **
Xuezhikang	22				
Before-treatment		2.70±0.58 **	1.13±0.26	6.20±1.41 **	3.47±1.01
After-treatment		3.77±0.87 **	2.51±0.93	0.90±0.45 **	1.22±0.56

**: $P<0.01$ *vs* control

2.4　血脂、ET 与 CEC 的关系

以血脂康组 22 例患者 CEC 为自变量, ET、TC、TG、LDL 为应变量, 直线相关分析显示呈正相关, 相关系数 r 分别为 0.89、0.76、0.79、0.72($P<0.01$)。

2.5　空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白的变化见表 4

表 4　三组血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Changes of HbA_1c, FBG and p2hBG($\bar{x}\pm s$)

	n	FBG(mmol/L)	p2hBG(mmol/L)	HbA_1c(%)
Control	20	4.72±0.99	7.06±1.22	4.15±1.33
Glucose-lowering	24			
Before-treatment		8.34±2.69 **	12.62±2.72	6.62±1.72 **
After-treatment		6.27±1.8	9.11±2.20	4.97±1.14
Xuezhikang	22			
Before-treatment		9.03±2.71 **	13.73±2.66 **	6.69±1.81 **
After-treatment		6.59	9.03±1.91	4.55±1.25

**: $P<0.01$ *vs* control

3　讨论

血管内皮细胞(VEC)不仅是一层半透明屏障, 而且具有复杂的代谢和内分泌功能。在机械和体液信号作用下, EC 灭活血管活性物质如血清素、缓激肽等; 释放血管收缩物质(内皮素、血管紧张素 II 等)和血管舒张物质(如前列环素、NO 等), 从而调节血管张力。

Ross[1] 最早提出了 VEC 损伤引起动脉硬化(As)病变发展的假说。高血脂症是众多引起内皮细胞操作的原因之一。有实验证明用高胆固醇饮食喂养的家兔在经 12 周后有明显的动脉粥样硬化病变形成[2], 电镜下内皮细胞肿胀, 超微结构改变明显, 而同时加用血脂康的家兔这些改变较轻。我们在观察中发现 2 型糖尿病合并高血脂症患者在长期降糖治疗的基础上加用血脂康治疗, 其 CEC 数量明显减少, 与对照组相比较差异显著($P<0.01$), 而且血脂康组的 CEC 多为衰老脱落细胞, 而对照组 CEC 新鲜脱落的细胞相对较多, 其特征是胞核清晰, 胞浆丰富。Marin 认为内皮细胞脱落是 VEC 受损的重要的形态学变化。因此可以认为血脂康对糖尿病合并高脂症患者的 VEC 具有保护作用。

我们的观察发现, 血脂康组血脂水平明显改善, 而且血脂与 CEC 变化是一致的, 因而推测血脂康保护 VEC 是通过改善代谢来实现的。

此外, 血脂康对反映 EC 功能的血管舒缩因子有明显影响。观察发现: 血脂康组内皮素下降, NO 水平增设。内皮素是由内皮细胞产生和分泌的, 迄今发现最强烈的缩血管物质。它可以刺激血管平滑肌细胞(VSMC)内 C-fos、C-myc 基因表达, 增加 VSMC 的 DNA 合成, 促进 VSMC 的增殖[5]。NO 由内皮细胞产生, 通过激活鸟苷酸环化酶使细胞内 cGMP 增高, 产生松弛血管平滑肌维持舒张状态等生物效应[6]。这些舒缩因子的不适当分泌反过来会引起 EC 的损害。血脂康使患者内皮素和 NO 倾于正常, 因而对内皮细胞的功能也具有一定的保护作用。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

有报道血脂康除对糖尿病脂代谢异常有调节作用外,本身还有一定降糖作用[7]。其机制可能是由于多种不饱和脂肪酸抑制了甘油三脂和脂肪酸的合成,并加速其代谢而增加了胰岛β细胞胰岛素的分泌或提高了周围组织对胰岛素的敏感性。所以糖尿病患者使用血脂康的益处值得进一步的观察和探讨。

参考文献:

[1] Ross R. The pathogenesis: a perspective for the 1990s[J]. Nature, 1993, 362(6 423): 801-809.
[2] Luscher T F, Noll G The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator[J]. Atherosclerosis, 1995, 118(Suppl): S81-90.
[3] 郑晓伟,曾定尹,王晓静,等.血脂康对高脂饮食家兔内皮细胞功能的保护作用[J].中华内科杂志, 1998, 37(6): 367-370.
[4] 中国人民解放总后勤部卫生部编.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].第2版.北京:人民军医出版社, 1998. 130-131.
[5] Liischer T F, Wenze I R R. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications[J]. Agents Actions, 1995, 45(Suppl): 237-253.
[6] Rfongen G A, Smits P, Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Physiology, Pathophysiology and clinical implications[J]. Nath J Med, 1994, 44(1): 26-35.
[7] 孙美珍,田林华,迟家敏.血脂康对2型糖尿病糖脂代谢的影响[J].中华内科杂志, 1998, 37(6): 374-376.

(编辑 冯崇英)

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2001)06-0728-01

高压氧、尼莫通联合治疗创伤性脑弥漫性轴索损伤的临床分析

Clinical analysis of the therapeutic effect of hyperbaric oxygen combined with Nimotop on brain diffuse axonal injury

张香菊[1],郑世钢[1],王湘渝[1],晏莉娜[1],谭 聪[1],杨东红[2],沈光建[2],陈广鑫[2] (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所:[1]高压氧治疗科;[2]神经外科;重庆 400042)

创伤性脑弥漫性轴索损伤是一种病情复杂,死亡率及伤残率较高的特殊类型脑损伤。临床救治极其困难。我院自1994年以来,共救治创伤性脑弥漫性轴索损伤72例,我们从中选择资料完整的54例病人作为研究对象。全部病例分为2组,即对照组(常规治疗)和治疗组(高压氧加尼莫通治疗),进行临床对照分析研究,现报告如下。

1 临床资料

1.1 资料

本组54例,男性31例,女性23例,年龄13~61岁,平均42.5岁。致伤原因:车祸伤41例,高处坠落伤13例。病例选择:对照组选择1994年4月至1997年2月以来未作高压氧和尼莫通治疗27例。治疗组选择1997年4月至1999年4月伤后即早期应用高压氧、尼莫通治疗27例。

1.2 临床表现及诊断标准

临床表现:①意识障碍:54例伤后均有原发性昏迷。入院时GCS 3~4分24例,5~6分14例,7~8分16例。②去大脑强直及肢体活动:15例表现有去大脑强直,26例无肢体活动反应。诊断标准[1]:①创伤后持续昏迷大于6 h。②颅内压正常但临床状态差。③CT示脑组织撕裂出血或正常。④弥漫性脑肿胀,脑池及蛛网膜下腔出血。

治疗方法:①对照组:27例采用常规脱水降颅内压、激素、神经活化剂、预防和控制感染,调节水电解质平衡,保持呼吸道通畅等综合治疗。②治疗组:在常规治疗的基础上早期应用高压氧和尼莫通。高压氧治疗采用大型空气加压舱,治疗压力2.0个ATA,升压时间20 min,稳压戴面罩吸纯氧70 min,中间休息10 min,30 min减压出舱。10次为1疗程,治疗疗程视病情而定。本组1~2个疗程7例,2~3个疗程9例,3~4个疗程8例,4~5个疗程3例。尼莫通治疗:即尼莫通50 ml/d静脉输入,20 d为1疗程。

2 结果

疗效判定采用格拉斯哥昏迷量表(GOS)的5级划分:恢复良好、中残、重残、植物生存、死亡。疗效判定时间为伤后6个月。①对照组:恢复良好8例(29.62%),中残4例(14.5%),重残2例(7.40%),植物生存2例(7.40%),死亡11例(40.74%)。生存者伤后平均昏迷时间24 d。②治疗组:恢复良好15例(55.55%),中残4例(14.8%),重残2例(7.40%),死亡6例(22.22%)。生存者伤后平均昏迷时间16 d。两组治疗结果其死亡率和伤后昏迷时间对照分析 $P<0.01$,差异显著。治疗组效果优于对照组。

随访:治疗组伤后6~15月有随访记录者14例,其中恢复良好能参加工作8例,仍需陪伴照顾生活4例,死亡2例。对照组有随访记录者12例,其中恢复良好6例,仍需陪伴照顾生活3例,死亡3例。

3 讨论

随着对创伤性脑弥漫性轴索损伤(Diffuse axonal injury, DAI)的进一步研究表明,继发性脑损害将直接影响DAI的转归。脑创伤后造成继发性脑损害是由多种因素所致,微循环功能障碍,微循环结构破坏,细胞内Ca^{2+}浓度增加是DAI继发脑

作者简介:张香菊(1954-),女,河北省邢台市人,副主任技师,主要从事高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病方面的研究,发表论文15篇。电话:(023)68757734

收稿日期:2000-07-10;修回日期:2000-12-05

(下转730页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net