

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.32.007

通络愈足 I 号方治疗糖尿病足患者的临床疗效观察*

刘祥秀,王安宇,李波,陈希

(贵阳中医学院第一附属医院内分泌科,贵阳 550001)

[摘要] **目的** 观察通络愈足 I 号方治疗糖尿病足(DF)患者的临床疗效及其作用机制。**方法** 60 例 DF 患者分为观察组和对照组,每组 30 例。两组均予胰岛素和(或)降糖药物等西医综合治疗,以平稳控制血糖。对照组给予甲钴胺片治疗。观察组在上述治疗基础上给予通络愈足 I 号方治疗。两组均治疗 4 周为 1 个疗程,治疗 3 个疗程后评价疗效。比较两组临床疗效及治疗前后患者踝臂指数及神经传导速度、血液流变学和血脂、血清细胞因子及不良反应情况。**结果** 经治疗后,观察组临床总有效率为 90.0%,高于对照组的 63.3%($\chi^2=5.963, P<0.05$)。两组治疗后患者踝臂指数、神经传导速度、血液流变学指标和血脂水平较治疗前改善($P<0.05$)。经治疗后,两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及血管内皮生长因子(VEGF)水平较治疗前下降,而抗凝血酶 III(AT-III)水平较治疗前升高($P<0.05$)。观察组各项指标改善程度均优于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未出现严重不良反应,顺利完成治疗。**结论** 通络愈足 I 号方对 DF 具有良好的临床疗效,可显著改善 DF 患者肢体的缺血状态和神经传导功能。

[关键词] 通络愈足 I 号方;糖尿病足;肿瘤坏死因子- α ;血管内皮生长因子;抗凝血酶 III

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)32-4488-04

Clinical observation on Tongluoyuzufang I for patients with diabetic foot*

Liu Xiangxiu, Wang Anyu, Li Bo, Chen Xi

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Guiyang University of Chinese Medical, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and its mechanism of Tongluoyuzufang I in patients with diabetic foot (DF). **Methods** A total of 60 cases with DF was randomly divided into experimental group and control group, 30 cases in each group. All patients were given insulin and/or hypoglycemic drugs and other Western medicine comprehensive treatment to control blood sugar steadily. The control group received methylcobalamin treatment, and the experimental group received Tongluoyuzufang I therapy treatment based on the methylcobalamin treatment. Both groups were treated for 4 weeks for a course of treatment. The clinical efficacy, ankle-brachial index, nerve conduction velocity, hemorheology, blood lipid, serum cytokines and adverse reactions before and after treatment were compared after 3 courses of treatment. **Results** After treatment, the total effective rate was 90.0% in the observation group, higher than that in the control group ($\chi^2=5.963, P<0.05$). After treatment, the ankle-brachial index, nerve conduction velocity, hemorheology and blood lipid level in both groups were significantly improved ($P<0.05$). After treatment, serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and vascular endothelial growth factor(VEGF) in both groups were significantly decreased, while the levels of anti-thrombin III(AT-III) has increased ($P<0.05$). The improvement of the indexes in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). There were no serious adverse events during treatment. **Conclusion** Tongluoyuzufang I can significantly improve limb ischemia and nerve conduction function in patient with DF.

[Key words] Tongluoyuzufang I; diabetic foot; tumor necrosis factor- α ; vascular endothelial growth factor; anti-thrombin-III

糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病患者因周围神经病变与外周血管疾病合并过高的机械压力所导致的足部软组织及骨关节系统被破坏,进而出现的一系列足部问题,轻者以神经症状为主,若不及时治疗,可发展至溃疡、感染、血管疾病等^[1-2],严重者可导致足部的坏疽,需通过远端截肢来控制疾病的发展。近年来,随着糖尿病的发病率逐年升高,DF的发病率也呈逐年升高趋势。由于DF的致残率较高,严重影响患者生活质量,且迁延难愈,给社会和家庭带来沉重的经济负担。因此,DF的早期预防和治疗具有重要的意义。本研究自拟通络愈足 I 号方辨证加味治疗 DF 患者,取得较好临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2014 年 12 月于本院住院治疗的 DF 患者 60 例,其中,男 27 例,女 33 例;年龄 46~79 岁,平均(57.9±13.6)岁;糖尿病病程 2.6~21.7 年,平均(17.8±2.6)年;DF 病程 12~215 d,平均(58.7±14.6)d。所有患者均符合 1999 年 WHO 关于 2 型糖尿病的诊断标准,且根据 1995 年中华医学会糖尿病学会第 1 届全国糖尿病足学术会议制定的《糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准》确诊为 DF,按照 Wagner 分级均属 0 级。同时根据中国中医药学会消渴病专业委员会辨证诊断标准进行中医辨证,证属气阴两虚兼血瘀型。并排除存在严重肝肾障碍、超声显示足背动脉无

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260600);贵州省国际科技合作计划项目[黔科合作 G 字(2011)7021 号];贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY2013-28)。作者简介:刘祥秀(1974—),副教授、副主任医师,本科,主要从事内分泌疾病的中西医结合临床诊治。

全闭塞及无法配合治疗患者。入组前所有患者均知情同意,并签署知情同意书,且本研究已经本院医学伦理委员会批准。采用随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组,每组各 30 例。两组患者在年龄、性别、糖尿病病程及 Wagner 分级等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组给予糖尿病健康教育、运动疗法、饮食控制、口服降糖药物或皮下注射胰岛素控制血糖、抗菌药物控制感染、扩张血管、活血、改善末梢循环、抗凝治疗等西医综合治疗,同时予甲钴胺片每次 500 μg ,每日 3 次,口服;观察组患者在上述治疗基础上给予本院协定处方通络愈足 I 号方治疗,方剂组成:黄芪 30 g,党参 15 g,生地 20 g,赤芍 12 g,当归 12 g,丹参 15 g,川芎 15 g,葛根 15 g,玄参 15 g,知母 12 g,桂枝 12 g,路路通 12g,地龙 9g,水煎服,每日 1 剂,分早晚服用。两组均治疗 4 周为 1 个疗程,治疗 3 个疗程后评价疗效。

1.2.1 临床疗效判定 依据《中药新药临床研究指导原则》^[3]的中医症候评分标准进行疗效评定,评价标准:显效,若下肢麻木、疼痛等临床症状和体征基本消失或显著改善,且综合征疗效减分率大于或等于 70%,神经电生理检测指标改善大于 10%和(或)踝臂指数水平改善大于 10%;有效,若临床症状及体征有所好转,综合征疗效减分率大于或等于 30%和神经电生理检测指标改善大于 5%和(或)踝臂指数水平改善大于 5%;无效,临床症状及体征无改善,上述指标达不到上述标准。临床总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。比较两组患者临床疗效。

1.2.2 临床症状改善情况 观察并记录两组患者肢体疼痛,局部压痛,肢端感觉异常及皮肤温度觉异常等临床症状及体征的改善情况,比较两组患者临床症状改善情况。

1.2.3 踝臂指数及神经传导速度变化 保持室温在 22~25 $^{\circ}\text{C}$,嘱患者勿吸烟,休息 5 min 后,采用日本欧姆龙动脉硬化检测仪装置录入患者性别、年龄、身高、体质量等信息后,嘱患者保持安静,保持去枕平卧位,双手置于身体两侧,将血压袖带绑于四肢踝部,测量收缩压,重复测量 2 次,以最后 1 次数据为最终结果。以单侧肱动脉收缩压与双侧肱动脉收缩压的最高值之比作为单侧 ABI 值,取两侧最低值作为患者的 ABI。若 $\text{ABI}<0.9$ 认为 ABI 异常。采用麦 Keypoint 型肌电图仪进行肌电图检查,检测治疗前后腓总神经、腓浅神经的运动神经传导速度(MNCV)和胫神经、正中神经的感觉神经传导速度(SNCV)变化。计算并比较两组患者踝臂指数和神经传导速度。

1.2.4 血糖控制情况 分别于治疗前后嘱患者禁食至少 8 h,采集空腹血标本,采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FBG),采用高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)控制情况。

同时,抽血完毕后嘱患者口服 75 g 无水葡萄糖,2 h 后再次采集静脉血,检测患者餐后 2 h 血糖(PBG)。观察并比较两组患者 FBG、PBG、HbA1c 等指标控制情况。

1.2.5 血液流变学和血脂变化 分别于治疗前后采用患者清晨空腹肘静脉血,采用自动血液黏度仪测定血液流变学指标:全血比黏度高切(BVH)、全血比黏度低切(BVL)、血浆黏度(PV)、红细胞压积(HCT)、纤维蛋白原(FBG);全自动生化分析仪测定两组患者血脂变化:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.2.6 血清细胞因子变化 分别于治疗前后采集患者肘静脉血 4 mL,离心分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测并比较两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、抗凝血酶 III(AT-III)及血管内皮生长因子(VEGF)水平变化,TNF- α 、AT-III 及 VEGF ELISA 试剂盒均由武汉博士德生物有效公司提供(批号分别为 2011.8.20、2011.9.10、2011.9.20)。

1.2.7 不良反应 分别于治疗前后检测两组患者的血、尿、大便常规及肝功能、肾功能、血压及心电图等变化,观察并记录不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验,同组干预前后均数比较采用配对 t 检验。计数资料用率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 观察组显效 17 例,有效 10 例,无效 3 例;对照组显效 10 例,有效 9 例,无效 11 例。观察组临床总有效率为 90.0%,高于对照组的 63.3%,差异有统计学意义($\chi^2=5.963, P<0.05$)。

2.2 两组临床症状改善情况比较 经治疗后,两组患者临床症状均改善,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组改善程度优于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.3 两组踝臂指数和神经传导速度比较 经治疗后,观察组患者踝臂指数较治疗前好转,差异有统计学意义($P<0.05$)。而对照组治疗前后踝臂指数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者神经传导速度较治疗前好转,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组改善程度优于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.4 两组患者血糖控制情况比较 两组患者均在 FBG、PBG、HbA1c 等指标达到稳定后入组进行相关研究。经治疗后,两组患者 FBG、PBG、HbA1c 等各项指标均有所改善,但与治疗前相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 两组治疗后症状改善情况比较

临床症状	观察组				对照组			
	n	显效(n)	有效(n)	有效率(%)	n	显效(n)	有效(n)	有效率(%)
肢体疼痛	24	12	9	87.5 ^a	26	10	6	61.5
局部压痛	25	11	11	88.0 ^a	24	9	9	75.0
肢端感觉异常	22	10	11	95.5 ^a	20	8	5	65.0
皮肤温度觉异常	17	8	6	82.4 ^a	18	8	4	66.7
腱反射	14	7	5	85.7 ^a	15	5	5	66.7

^a: $P<0.05$,与对照组比较

表 2 两组踝臂指数和神经传导速度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	踝臂指数	SNCV		MNCV	
			胫神经	正中神经	腓浅神经	腓总神经
观察组	治疗前	0.791±0.125	36.97±4.33	44.12±4.22	37.36±3.55	38.66±5.26
	治疗后	0.914±0.152 ^a	46.09±3.16 ^{ab}	58.43±4.97 ^{ab}	48.28±4.23 ^{ab}	50.19±2.76 ^{ab}
对照组	治疗前	0.778±0.113	37.16±3.76	45.64±3.07	37.11±4.57	37.24±5.28
	治疗后	0.782±0.147	40.67±3.09 ^a	50.12±4.48 ^a	41.97±3.99 ^a	42.26±2.35 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较

表 3 两组血糖控制情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	FBG(mmol/L)	PBG(mmol/L)	HbA1c(%)
观察组	治疗前	6.78±0.66	7.59±1.36	6.72±0.74
	治疗后	6.44±0.89	7.36±1.23	6.45±0.89
对照组	治疗前	6.85±0.74	7.69±1.68	6.68±0.99
	治疗后	6.65±0.81	7.46±1.39	6.57±0.67

2.5 两组患血液流变学指标变化比较 治疗前,两组患者血液流变学指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经治疗后,两组患者血液流变学指标均较治疗前改善,差异有统计学意义

($P<0.05$)。观察组改善程度优于对照组($P<0.05$),见表 4。

2.6 两组患者血脂水平变化比较 治疗前,两组患者血脂水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经治疗后,除 HDL-C 外,两组患者各项血脂指标均较治疗后改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组改善程度优于对照组($P<0.05$),见表 5。

2.7 两组患者血清细胞因子变化比较 治疗前,两组患者血清 TNF- α 、AT-III 及 VEGF 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经治疗后,血清 TNF- α 及 VEGF 水平下降,而 AT-III 水平升高,与治疗前相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组改善程度优于对照组($P<0.05$),见表 6。

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	BVH(mPas)	BVL(mPas)	PV(mPas)	HCT(%)	FBG(g/L)
观察组	治疗前	5.86±0.87	13.25±4.14	2.14±0.56	49.88±6.46	4.45±1.97
	治疗后	4.13±0.59 ^{ab}	8.76±2.15 ^{ab}	1.45±0.37 ^{ab}	37.86±3.37 ^{ab}	2.99±1.21 ^{ab}
对照组	治疗前	5.91±1.02	13.47±3.98	2.23±0.76	48.12±5.97	4.66±1.30
	治疗后	4.99±0.81 ^a	10.55±4.63 ^a	1.75±0.42 ^a	40.23±5.13 ^a	3.35±1.04 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较

表 5 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TG(mmol/L)	TC(mol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
观察组	治疗前	3.55±0.78	6.75±0.78	4.15±0.96	1.13±0.55
	治疗后	2.13±0.69 ^{ab}	4.67±0.94 ^{ab}	3.03±0.67 ^{ab}	1.21±0.47 ^{ab}
对照组	治疗前	3.44±0.92	6.68±0.85	4.24±0.99	1.15±0.68
	治疗后	2.99±0.66 ^a	5.79±1.03 ^a	3.57±0.58 ^a	1.43±0.68 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较

表 6 两组患者血清细胞因子变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNF- α (ng/L)	AT-III(%)	VEGF(pg/mL)
观察组	治疗前	16.95±7.93	67.36±8.65	314.68±38.99
	治疗后	6.37±3.23 ^{ab}	88.26±12.31 ^{ab}	198.57±33.26 ^{ab}
对照组	治疗前	17.22±8.35	68.93±9.13	328.12±40.16
	治疗后	9.46±5.33 ^a	74.14±9.01 ^a	248.95±36.13 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较

2.8 两组不良反应比较 两组患者治疗期间均未出现严重不良反应,顺利完成治疗。

3 讨论

DF 是糖尿病的严重并发症之一,主要是在神经病变、周围血管病变及代谢紊乱和感染等多种因素作用下导致血管内皮

功能异常及血液流变学改变,出现足部或下肢组织破坏的一种病理状态,严重者可导致足部溃疡、坏死,需要截肢才能控制感染^[4]。目前 DF 的治疗包括积极控制血糖、抗血小板聚集、降低血黏稠度、改善微循环、控制感染及局部清创等综合治疗^[5-6],但效果并不理想。根据 Wagner 分级,0 级 DF 是指发

生足部溃疡高危因素的足,但无溃疡。目前我国的 DF 临床工作主要集中在重症 DF 的治疗中,但 DF 一旦出现溃疡,即使经过积极有效的治疗,效果也不理想。因此,DF 的治疗应防重于治。以预防溃疡发生的 0 级 DF 的治疗开始。

DF 属传统中医的“消渴脱疽”范畴,其病机主要是消渴病日久,导致气血阴阳俱损,气虚鼓动无力,血虚无以充盈血脉,导致血脉淤滞,日久损伤阳气,不能温煦,出现四肢皮肤暗淡,疼痛,麻木,皮温下降等表现。故治当以益气滋阴养血,温阳祛瘀通脉为主要治则。本院协定处方通络愈足 I 号方是在此治疗基础上结合多为名老中医治疗 DF 的临床经验拟定而成,方中黄芪补气温阳,党参补中益气生津,以滋气血生化之源,共为方中君药;生地、当归、赤芍生津活血,丹参活血化瘀,川芎行气活血,为血中之气药,气行则血行,玄参、知母养阴生津降火,共为臣药;葛根生津止渴、去瘀生新,桂枝温阳,路路通、地龙祛风化瘀通络,为佐使药,诸药合用,即补气滋阴养血治其本,又兼活血化瘀、温阳通脉治其标,达到标本同治。现代药理研究显示,方中黄芪、生地、葛根、丹参、知母及党参等药均具有良好的降血糖作用。本研究表明,观察组临床症状改善情况显著优于对照组,临床总有效率高于对照组,提示通络愈足 I 号方治疗 0 级 DF 临床疗效确切,可显著改善患者临床症状。

结果还显示,观察组患者的踝臂指数和神经传导功能改善程度均显著优于对照组,提示本方有利于提高下肢的肌肉活力和神经的敏感性,改善 DF 患者神经传导功能。同时,观察组在改善血流动力学和控制血脂方面均显著优于对照组,说明本方可改善 DF 患者肢体血流状态和血管舒缩状态,降低血液黏度,从而改善患肢的血液循环,提高局部血供,延缓局部动脉粥样硬化进展,改善其缺血状态。

DF 的发病机制较为复杂,在其发病过程中,多种细胞因子参与并促进了 DF 的发生发展。TNF- α 是参与机体炎症反应过程的常见细胞因子,在机体的抗肿瘤、感染和促进组织修复中均发挥重要作用。研究发现,DF 患者体内 TNF- α 水平可显著升高,其可能参与了糖尿病下肢血管病变的发生发展,同时还可能与胰岛素抵抗、血管内皮功能损伤,血管粥样硬化等多个病理过程有关^[7]。AT-III 是人体重要的抗凝因子,研究发现,DF 患者血管内皮功能受损可直接激活内外凝血途径,导致 AT-III 被大量消耗并生成障碍^[8-9],因此,检测 AT-III 水平可反映 DF 患者体内的血凝状态。同时 VEGF 是机体重要的促血管内皮生长的因子。据报道,动脉粥样斑块形成时伴随着 VEGF 的显著升高,其可能参与了管腔内皮的修复,但同时也会导致血管通透性的增加,引起炎症细胞和脂蛋白更容易进入血管内皮下,进一步加重了动脉粥样硬化进程并形成恶性循

环^[10]。本研究表明,治疗后观察组血清 TNF- α 及 VEGF 水平显著下降,而 AT-III 水平升高,且改善程度优于对照组,提示通络愈足 I 号方可降低 DF 患者机体的炎症因子水平和高凝状态,改善内皮系统功能,从而促进 DF 的愈合。

综上所述,通络愈足 I 号方对 DF 具有良好的临床疗效,可显著改善 DF 患者肢体的缺血状态和神经传导功能,其机制可能与改善血液的高黏状态和微循环,降低机体炎症因子水平,减轻末梢神经损伤,修复内皮细胞功能有关。

参考文献

- [1] 费扬帆,王椿,陈大伟,等.住院糖尿病足患者截肢率与截肢危险因素分析[J].中华医学杂志,2012,92(24):1686-1689.
- [2] 翁霞玲,李志浩,黄翠英,等.2 型糖尿病患者糖尿病足相关危险因素分析[J].护士进修杂志,2014,29(6):522-525.
- [3] 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,2002:127-233.
- [4] 蔡媛媛,梁海琳,俞洁.老年糖尿病患者糖尿病足的相关危险因素分析及护理[J].护士进修杂志,2016,31(2):155-157.
- [5] 张洪,张文广,蔡文智,等.糖尿病足感染病原菌分布、药敏及 Silverloy 抗菌效果[J].广东医学,2015,36(16):2520-2522.
- [6] 洗呈,赵劲民,苏伟,等.外固定架骨搬移系统修复糖尿病足:功能与影像学评价[J].中国组织工程研究,2015,19(46):7539-7544.
- [7] 徐松明,许晓华,孙云鹰,等.硫辛酸对早期糖尿病足患者氧化应激与炎症反应的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(11):909-911,915.
- [8] 邵晶莹,黄立娟,杜桂芹,等.糖尿病慢性并发症凝血功能变化的临床意义[J].中国实验诊断学,2014,18(6):956-958.
- [9] 熊微,熊亮,张静,等.糖尿病足患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平及抗凝血酶 III 活性[J].微循环学杂志,2013,23(2):26-27.
- [10] 付汉东,张爱华,鲁艳,等.自体骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病足患者血管内皮生长因子的表达及意义[J].中国全科医学,2010,13(23):2554-2556.

(收稿日期:2017-04-11 修回日期:2017-07-22)

(上接第 4487 页)

- [12] Li K, Liu JW, Zhu ZC, et al. DSTYK kinase domain ablation impaired the mice capabilities of learning and memory in water maze test[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6486-6492.
- [13] Kofuji T, Fujiwara T, Sanada M, et al. HPC-1/syntaxin 1A and syntaxin 1B play distinct roles in neuronal survival[J]. J Neurochem, 2014, 130(4): 514-525.
- [14] Vardar G, Chang S, Arancillo M, et al. Distinct functions

of syntaxin-1 in neuronal maintenance, synaptic vesicle docking, and fusion in mouse neurons[J]. J Neurosci, 2016, 36(30): 7911-7924.

- [15] Rodrigues Simões MC, Dias Viegas FP, Moreira MS, et al. Donepezil: an important prototype to the design of new drug candidates for Alzheimer's disease[J]. Mini Rev Med Chem, 2014, 14(1): 2-19.

(收稿日期:2017-04-12 修回日期:2017-06-13)