

清热解毒活血通络方联合复方黄柏液对 糖尿病足患者的疗效分析

张伟, 于占江, 金立*

(齐齐哈尔医学院附属第三医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161001)

[摘要] **目的:**观察清热解毒活血通络方联合复方黄柏液对于糖尿病足患者的治疗效果。**方法:**选取2014年4月—2015年5月期间在齐齐哈尔医学院附属第三医院内分泌科进行治疗的糖尿病足患者共178例,采用单纯随机抽样法将患者分为两组,每组89例。观察组进行清热解毒活血通络方联合复方黄柏液治疗,口服清热解毒活血通络方3周,同时外用复方黄柏液3周;对照组外用康复新液3周,观察两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血管内皮生长因子(VEGF),白细胞介素-6(IL-6)的变化情况,临床症状改善情况,血流及神经指标变化情况,并对血流及神经指标与相关因子进行相关性分析。**结果:**观察组疗效优于对照组($P < 0.01$);两组患者足背动脉血流速度和腓总神经传导速度比较均具有统计学意义($P < 0.01$);在治疗后第1,2,3周,两组患者的血清TNF- α ,IL-6,VEGF水平比较均具有统计学意义($P < 0.01$)。足背动脉血流速度与TNF- α 和IL-6呈正相关,与VEGF呈负相关;腓总神经传导速度与VEGF呈正相关,与TNF- α 和IL-6呈负相关。**结论:**清热解毒活血通络方联合复方黄柏液对于糖尿病足具有良好的治疗效果,值得在临床推广使用。

[关键词] 糖尿病足; 复方黄柏液; 清热解毒活血通络方; 肿瘤坏死因子- α ; 血管内皮生长因子; 白细胞介素-6

[中图分类号] R287;R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)12-0177-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016120177

Efficacy of Qingre Jiedu Huoxue Tongluo Formula Combined with Fufang Huangbai Liquid for Diabetic Foot

ZHANG Wei, YU Zhan-jiang, JIN Li*

(The Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 161001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the treatment efficacy of Qingre Jiedu Huoxue Tongluo formula combined with Fufang Huangbai liquid on the diabetic foot. **Method:** The 178 patients with diabetic foot from the Department of Endocrinology of the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University from April 2014 to May 2015 were randomly divided into the observation group (89 cases) and the control group (89 cases). In the observation group, patients were treated with Qingre Jiedu Huoxue Tongluo formula by orally taking and Fufang Huangbai liquid by topical application for three weeks, in the control group, patients were treated with topical Kangfuxin for three weeks. Then the changes of tumor necrosis factor (TNF)- α , vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin (IL)-6 levels in serum, improvement of clinical symptoms and the changes of blood and nerve indexes were observed in both groups, the correlation between the blood and nerve indexes and related cytokines was analyzed by the method of biological statistics. **Result:** There was statistically significant difference in therapeutic effect between two groups ($P < 0.01$). There were statistically significant differences in the blood flow rate of dorsalis pedis artery and the conduction velocity of peroneal nerve between two groups ($P < 0.01$). At the first, second and third weeks of treatment, there were statistically significant differences in TNF- α , IL-6 and

[收稿日期] 20151102(002)

[基金项目] 齐齐哈尔市科学技术计划项目(SFGG-201427)

[第一作者] 张伟, 硕士, 主治医师, 从事内分泌系统疾病的临床与基础研究, Tel: 0452-2697458, E-mail: yzj2560@163.com

[通讯作者] * 金立, 硕士, 主任医师, 从事内分泌系统疾病的临床与基础研究, Tel: 0452-2697457, E-mail: 18846209588@139.com

VEGF levels in the serum between two groups ($P < 0.01$). The blood flow velocity of dorsalis pedis artery was positively correlated with TNF- α and IL-6 levels, but was negatively correlated with VEGF level. The conduction velocity of peroneal nerve was positively correlated with VEGF level, but was negatively correlated with TNF- α and IL-6 levels. **Conclusion:** Qingre Jiedu Huoxue Tongluo formula combined with Fufang Huangbai liquid has a good therapeutic effect on diabetic foot, so it is worthy of clinical popularizing and application.

[**Key words**] diabetic foot; Qingre Jiedu Huoxue Tongluo formula; Fufang Huangbai liquid; tumor necrosis factor- α ; vascular endothelial growth factor; interleukin-6

糖尿病足是糖尿病一种严重的并发症,是糖尿病致残和致死的重要原因之一。近年来,随着糖尿病患者的逐渐增加,糖尿病足的发病率呈急剧上升趋势,而保护创面、控制感染、防止恶化以及促进局部溃疡的愈合已成为糖尿病足治疗的重点和难点。临床经验证明,在对患者进行常规消毒、清创及引流处理后,中药制剂外用于患处可有效解决糖尿病足局部红肿、破溃、化脓、腐烂等诸多问题,亦可减少截肢率,帮助患肢形体、功能恢复^[1]。此外,中药外用制剂还可根据糖尿病足各期灵活处方用药,减少不良反应,在局部处理这一环节上比西药更具优势。本研究通过应用清热解毒活血通络方(出自《古今医鉴》卷七:清热解毒汤)联合外用复方黄柏液干预糖尿病足溃疡,动态观察糖尿病足患者的多项血清炎症因子、生长因子的变化以及患者临床症状改善状况,判定清热解毒活血通络方联合复方黄柏液在糖尿病足临床治疗中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均为 2014 年 4 月—2015 年 5 月期间在齐齐哈尔医学院附属第三医院内分泌科进行治疗的糖尿病足患者,共有符合纳入标准的患者 178 名参与研究,采用单纯随机抽样法将患者分为观察组和对照组,每组 89 例。观察组患者年龄 21~54 周岁,平均(41.2±5.6)周岁,病程 1~4 年,平均(2.3±0.7)年;对照组患者年龄 23~52 周岁,平均(39.7±4.4)周岁,病程 1~4 年,平均(2.5±0.8)年。两组患者在研究中途均发生 2 例患者脱落,实际参加者各 87 例。两组患者在年龄、病程等一般资料方面的差异不具有统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准》^[2]。糖尿病足患者症状:皮肤瘙痒,干而无汗,肢端凉肢端动脉搏动减弱或消失,血管狭窄处可听到血管杂音,深浅反射迟钝或消失,肢端皮肤干裂或水疱、血疱、糜烂、溃疡、坏疽或坏死。

1.3 纳入标准 年龄 18~55 周岁,患有糖尿病足

1~4 年且符合糖尿病足诊断标准者,患者体力状态良好,无伴发其他重大疾病。本研究经齐齐哈尔医学院伦理委员会批准,获得所有研究对象的知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 年龄 18 周岁以下或 55 周岁以上者,不符合糖尿病足诊断标准者,患者体力状态差不足以完成试验者,药物依从性差的患者,严重烟酒嗜好者,伴发其他心脑血管疾病及内脏疾病的恶病质患者,患者及家属不同意入组治疗者。

1.5 治疗方法 两组患者首先进行基础治疗,即常规进行糖尿病知识教育,根据患者的实际情况制定糖尿病饮食食谱,同时注射胰岛素(诺和诺德中国制药有限公司,国药准字 J20150072,3 mL/瓶)控制血糖,同时观察组和对照组分别采用不同的方法进行治疗。

观察组首先对足溃疡及脓肿部位清创消毒,取纱布条浸泡复方黄柏液(山东汉方制药有限公司,国药准字 Z10950097,100 mL/瓶)后敷于感染伤口或破溃脓肿内。若溃疡较深纱布无法触及可配合无菌细胶管,插入病灶内部,注射器抽取药液冲洗。每次用量 15~25 mL, bid。患者同时口服清热解毒活血通络方,方药组成:金银花 20 g,当归 30 g,蒲公英 20 g,紫花地丁 20 g,牛膝 15 g,玄参 15 g,全蝎 6 g,大黄 6 g,水蛭 6 g,蜈蚣 6 g,甘草 6 g,地龙 6 g,取水煎汁 200 mL,分早晚 2 次口服^[3],连续应用 3 周。

对照组首先对足溃疡及脓肿部位清创消毒,取纱布条浸泡康复新液(内蒙古京新药业有限公司,国药准字 Z15020805,30 mL/瓶)外敷于破溃处,若感染或溃疡较深,则用康复新液滴洗并用事先浸润的纱布填塞。

1.6 观察指标及疗效判定标准 观察指标:观察治疗前与治疗各周患者血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血管内皮生长因子(VEGF),白细胞介素-6(IL-6)的变化情况;足背动脉血流速度及腓总神经传导速度;患者疗效情况。

疗效判定标准:疗效判定标准参照《糖尿病足

与相关并发症的诊治》^[4]拟定。治愈:肢体的临床症状消失,溃疡疮口愈合,肢体血流速度以及神经传导速度显著改善;显效:肢体临床症状明显改善,脓液较少,红肿明显减退,有肉芽组织生长,溃疡面积减小 $\geq 50\%$,肢体的血流速度以及神经传导速度有所改善;有效:肢体临床症状有所减轻,脓液较多,红肿有所消退,存在腐肉,有肉芽组织生长,溃疡面积缩小 $< 50\%$,肢体血流速度以及神经传导速度部分改善;无效:肢体临床症状无明显改善,溃疡大小无变化或增大,肢体血流速度以及神经传导速度无变化。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件,有序资料采取 Ridit 分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量的方差分析进行统计学分析,不满足球形假设用 Green-house-Geisser 校正。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义,治疗后指标间的关系判断采用 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 两组患者总体治疗效果 观察组的总有效率 80.5%,显著高于对照组的 51.7% ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者总体治疗效果比较

组别	痊愈	显效	有效	无效
观察	19	14	37	17
对照	2	15	28	42

2.2 两组患者足背动脉血流速度和腓总神经传导速度比较 与治疗前比较,两组治疗后足背动脉血流速度显著降低 ($P < 0.01$),两组治疗后腓总神经传导速度显著升高 ($P < 0.01$);治疗后与对照组比较,观察组足背动脉血流速度显著降低 ($P < 0.01$),腓总神经传导速度显著升高 ($P < 0.01$),观察组优

于对照组。见表 2。

表 2 两组患者足背动脉血流速度、腓总神经传导速度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 87$)

Table 2 Comparison of blood flow rate, conduction velocity of dorsalis pedis artery between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 87$)

组别	时间	足背动脉血流速度/ $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$	腓总神经传导速度/ $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$
观察	治疗前	53.537 \pm 5.074 ¹⁾	31.822 \pm 2.217
	治疗后	51.615 \pm 3.687 ^{1,2)}	41.986 \pm 2.390 ^{1,2)}
对照	治疗前	56.662 \pm 5.986	31.880 \pm 1.897
	治疗后	54.412 \pm 3.250 ²⁾	36.474 \pm 2.113 ²⁾

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P < 0.01$;与同组治疗前比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者血清 TNF- α , VEGF, IL-6 变化情况比较 治疗前观察组患者血清 TNF- α , VEGF, IL-6 均低于对照组 ($P < 0.01$)。①TNF- α :观察组治疗 1 周 TNF- α 升高,治疗后 2,3 周降低 ($P < 0.01$)。对照组治疗后 TNF- α 逐渐升高,在治疗后 2 周达到高峰,然后下降,在治疗后 3 周为最低 ($P < 0.01$)。观察组 TNF- α 显著低于对照组 ($P < 0.01$);治疗方法与治疗时间之间存在交互效应。②VEGF:两组 VEGF 治疗后逐渐升高,治疗 3 周达到高峰,不同时间点间差异显著 ($P < 0.01$)。观察组 VEGF 显著高于同时间点对照组 ($P < 0.01$);观察组治疗前 VEGF 低于对照组 ($P < 0.01$),治疗后 1,2,3 周 VEGF 均高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗方法与治疗时间之间存在交互效应。③IL-6:观察组 IL-6 在治疗后 2,3 周达到低峰,不同时间点之间的差异显著 ($P < 0.01$)。对照组治疗后 IL-6 升高,在治疗后 1 周达到高峰,然后下降,不同时间点之间的差异显著 ($P < 0.01$)。观察组治疗前 IL-6 高于对照组 ($P < 0.01$),治疗后 1,2,3 周观察组 IL-6 显著低于对照组 ($P < 0.01$);治疗方法与治疗时间之间存在交互效应。见表 3。

表 3 两组患者血清 TNF- α , VEGF, IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 87$)

Table 3 Comparison of TNF- α , VEGF, IL-6 level in serum between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 87$)

组别	时间	TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	VEGF/ $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
观察	治疗前	9.056 \pm 0.332 ¹⁾	74.197 \pm 6.274 ¹⁾	7.561 \pm 0.343 ¹⁾
	治疗 1 周	10.750 \pm 0.337 ^{1,2)}	102.180 \pm 6.823 ^{1,2)}	13.051 \pm 0.573 ^{1,2)}
	治疗 2 周	7.485 \pm 0.282 ^{1,2,3)}	131.195 \pm 6.939 ^{1,2,3)}	8.460 \pm 0.393 ^{1,2,3)}
	治疗 3 周	4.357 \pm 0.407 ^{1,2,3,4)}	147.511 \pm 9.685 ^{1,2,3,4)}	4.808 \pm 0.343 ^{1,2,3,4)}
对照	治疗前	8.578 \pm 0.308	92.744 \pm 3.514	7.170 \pm 0.111
	治疗 1 周	8.578 \pm 0.380	89.974 \pm 5.981 ²⁾	13.460 \pm 0.566 ²⁾
	治疗 2 周	9.577 \pm 0.352 ^{2,3)}	106.241 \pm 9.589 ^{2,3)}	10.340 \pm 0.620 ^{2,3)}
	治疗 3 周	7.845 \pm 0.292 ^{2,3,4)}	126.947 \pm 9.537 ^{2,3,4)}	8.690 \pm 0.438 ^{2,3,4)}

注:与对照组同时间点比较¹⁾ $P < 0.01$,与同组治疗前比较²⁾ $P < 0.01$,与同组治疗 1 周比较³⁾ $P < 0.01$,与同组治疗 2 周比较⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者血清 TNF- α , VEGF, IL-6 变化趋势

治疗后第 1~3 周, 观察组 TNF- α (除治疗 1 周外), VEGF, IL-6 的变化趋势均明显好于对照组。见图 1。

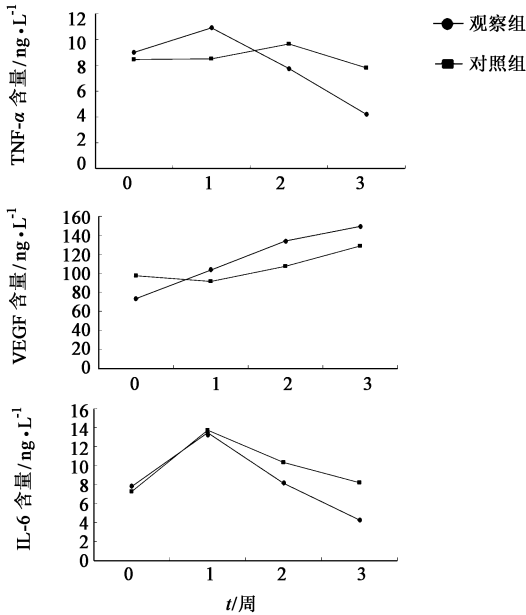


图 1 两组患者 TNF- α , IL6, VEGF 变化趋势
Fig. 1 Comparison of TNF- α , VEGF, and IL-6 levels between two groups

2.5 糖尿病足血流及神经指标与各因子相关性分析

治疗 3 周后, 观察组足背动脉血流速度与 TNF- α , IL-6 呈正相关 (r 分别为 0.364, 0.369; P 均 < 0.01), 而与 VEGF 呈负相关 ($r = -0.288$, $P < 0.01$); 腓总神经传导速度与 VEGF 呈正相关 ($r = 0.554$, $P < 0.01$), 与 TNF- α , IL-6 呈负相关 (r 分别为 -0.747 , -0.764 ; P 均 < 0.01)。

3 讨论

复方黄柏液是目前临床上常用的一种纯中药外用制剂, 它常用于伤口护理, 在临床中被广泛使用。其主要成分为连翘、黄柏、金银花、蒲公英、蜈蚣^[5]。主要功效适应于各种外科感染及非感染性伤口和创面、骨髓炎、骨结核及淋巴结核窦道、脉管炎引起的溃疡、糖尿病性溃疡、II 度以下的烧烫伤、褥疮、宫颈炎、宫颈糜烂、各种阴道炎、结肠炎、鼻炎等非特异性炎症。有清热解毒, 消肿祛腐之功效。有抗革兰氏阳性菌、消炎和促进伤口愈合的作用, 还具有增强单核巨噬细胞的吞噬功能、提高非特异性免疫力的作用^[6]。其中连翘具有清热、解毒、散结、消肿的作用, 《神农本草经》中有“主寒热, 鼠瘻, 瘰疬, 痈肿恶疮, 瘰疬, 结热”的记载; 黄柏具有清热燥湿, 泻火除蒸, 解毒疗疮的功效, 《伤寒论》有“黄柏、栀子、甘草。治伤寒身黄发热”等记载^[7]。

TNF- α 主要由巨噬细胞和单核细胞产生。已发现 TNF- α 可对胰岛细胞产生生物效应^[8], 是体内细胞因子网络中重要的多功能物质。TNF- α 具有多种生物效应, 主要是介导抗肿瘤及调节机体的免疫功能, 也是炎症反应介质之一, 参与炎症病变的多方面病理变化。测定血清或其他体液中 TNF- α 浓度, 是目前糖尿病足的诊疗很有价值的指标。VEGF 是最有效的促血管生长因子^[9]。目前糖尿病足及并发症治疗药物疗效差、易产生耐药性、副作用大^[10], 而不同药物之间的综合治疗能提高治疗效果。IL-6 为活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子。能使 B 细胞前体成为产生抗体的细胞; 和集落刺激因子协同, 能促进原始骨髓源细胞的生长和分化, 增强自然杀伤细胞的裂解功能, 因此其含量可反映正常组织细胞被杀伤的程度, 作为疾病的进展考量。

清解通络方采用金银花、玄参清热泻火解毒, 同时辅以当归、蜈蚣、全蝎、水蛭、地龙等活血散瘀、祛风止痉, 能够使糖尿病足患者达到养血活血目的, 同时能够通络、消散瘀滞, 是本处方的主要作用。此方中, 牛膝、大黄活血通络, 甘草、蒲公英、紫花地丁清热解毒, 有利于清除患者血液中有毒因子, 达到增加糖尿病足患者供血, 改善血流状态并且能够恢复神经受损的功效^[11]。本研究中, 治疗组采用清热解通活血通络处方联合复方黄柏液进行治疗, 治疗有效率为 80.5%, 对照组治疗有效率为 51.7%, 说明观察组采用的中药处方, 发挥了其活血通络及清热解毒的功效, 达到了良好的治疗效果。

本研究发现, 两组患者血清 TNF- α , VEGF, IL-6 在治疗后第 1~3 周均具有显著性差异, 与李友山等^[7]的报道基本相符; 同时从 TNF- α , VEGF, IL-6 变化趋势图中可以看出, 观察组 TNF- α , VEGF, IL-6 的变化趋势均明显优于对照组。说明观察组采用的中药处方有效缓解了 TNF- α , IL-6 炎性因子的释放, 降低了 T 细胞的大量分化对正常细胞的杀伤现象, 同时显著增加了 VEGF 因子的释放, 起到了促进溃疡创面愈合的作用。本研究发现中药处方的联合应用, 对患者的血流指标及相关因子均具有一定的效果, 对其进行相关性分析发现足背动脉血流速度与 TNF- α , IL-6 呈正相关, 而与 VEGF 呈负相关; 腓总神经传导速度与 VEGF 呈正相关, 但与 TNF- α , IL-6 呈负相关, 考虑为随着糖尿病足治疗效果的改善, 促血管生长因子等水平增加, 能够改善患者的血流状态, 促进神经功能恢复有关^[12], 因此在临床治疗中可以选择 VEGF 作为新的治疗靶点, 但是由于本研

究具有一定局限性,需要进一步深入观察。

中药复方溶液外用在感染与溃疡中时,可直接接触患处及溃疡深层,与感染或坏死组织发生作用,控制病情的发展和发生^[13]。中药溶液可在创面表面形成保护,防止致病菌的接触造成二次感染^[14]。被中药浸润的创面表面可对新生肉芽组织形成保护,促进上皮化,从而促进伤口的愈合,从根本上降低了糖尿病足的致残几率^[15]。本研究表明清热解毒活血通络方联合复方黄柏液对于糖尿病足具有良好的治疗效果,值得在临床推广使用。

[参考文献]

[1] 牛耀祥,高陆,姜文月. 中药外用制剂治疗糖尿病足的研究进展[J]. 人参研究,2015,13(1):357-358.
[2] 李仕明. 糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准(草案)[J]. 中国糖尿病杂志,1996,4(2):102,126.
[3] 王自辉,王晓媛,张雅兰,等. 清热解毒活血通络方治疗糖尿病足的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(4):480-483.
[4] 李仕明. 糖尿病足与相关并发症的诊治[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:168.
[5] 于一江,陈丽娟,洪兵. 外敷生肌玉红膏治疗糖尿病足临床观察[J]. 新中医,2013,10(11):333-335.
[6] 左莹莹,黄福斌. 补阳还五汤配合中药泡足治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 河南中医,2014,3

(1):34-36.
[7] 李友山,杨博华. 复方黄柏液外治糖尿病足溃疡对炎症因子及生长因子的影响[J]. 中国新药杂志,2014,2(10):206-208.
[8] 王再兴,林达,范利,等. 复方黄柏液治疗寻常型痤疮、急性和亚急性湿疹的临床疗效观察[J]. 安徽医科大学学报,2013,48(11):1415-1417.
[9] 崔邦胜,陈棉智,郭锋. 消渴洗剂治疗糖尿病足的临床效果观察[J]. 中国当代医药,2014,7(21):356-358.
[10] 张东萍,曹建春,奚九一. 陈兰花冲剂对糖尿病足大鼠血清 TNF- α 、IL-6、CRP 的影响[J]. 医学研究杂志,2011,40(8):114-118.
[11] 蒋学文. 中药泡足对早期糖尿病足的疗效观察与护理体会[J]. 护士进修杂志,2013,28(11):1040-1041.
[12] 邵筱宏,丁亚琴,竺春玲,等. 中药足浴防治糖尿病足疗效观察[J]. 山东医药,2014,54(44):62-64.
[13] 张广生,谢景龙,金保亮,等. 复方黄柏液治疗疮疡及外伤感染的临床试验[J]. 中药新药及临床药理,2013,8(1):12-14.
[14] 赵浩翔,陆明,吴可,等. 糖尿病合并肛周感染的治疗[J]. 中国中西医结合外科杂志,2012,13(6):621-622.
[15] 陈加林. 复方黄柏液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎 48 例[J]. 中国中医急症,2011,20(8):1343-1344.

[责任编辑 张丰丰]

《中国实验方剂学杂志》社声明

本刊近期发现有某些网站使用类似本刊网站的域名,冒用本刊名义,骗取审稿费及版面费。

现本刊郑重声明:①<http://www.syfjxzz.com> 为本刊唯一域名,其他域名均非本刊。

②本刊不会以任何名义收取任何审稿费。

③投稿成功后,为确保稿件安全请与责任编辑电话联系。

对于假冒本刊名义、侵犯本刊权利的不正当行为,本刊将通过法律程序进行维权。