

· 临床 ·

## 复方黄柏液促进糖尿病足溃疡愈合及其中 AGEs 与炎性因子的相关性

郑琪<sup>1</sup>, 李友山<sup>2\*</sup>, 冀凌云<sup>1</sup>

(1. 北京市回民医院, 北京 100054; 2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

**[摘要]** 目的:探讨复方黄柏液促进糖尿病足溃疡愈合过程中对炎性因子的影响,观察其促进创面组织愈合的作用。方法:选择 2014 年 5 月—2015 年 6 月东直门医院确诊的糖尿病足溃疡湿毒盛证患者 120 例,随机分为治疗组和对照组,各 60 例,治疗组局部外用复方黄柏液,对照组外用康复新液,每日换药 1 次。于用药前 0 d,用药后 7,14,21,28 d 分别抽取静脉血,动态监测血清中超敏 C 反应蛋白 (high sensitive C reactive proteins, hs-CRP),肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6),晚期糖基化终末化产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 动态变化情况,治疗 4 周后,观察两组临床症状改善情况。结果:在炎症反应的早期,两组患者 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 均明显上升 ( $P < 0.05$ ),第 7,14,21,28 天,治疗组和对照组均可明显降低 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 水平 ( $P < 0.05$ ),其中,治疗组效果优于对照组 ( $P < 0.05$ );与对照组比较,第 7,14,21,28 天治疗组和对照组 AGEs 水平均呈下降趋势,与对照组比较,治疗组 AGEs 下降明显 ( $P < 0.05$ ),动态分析认为 AGEs 与炎性因子呈显著正相关;患者在主证积分、次证积分方面的改善治疗组均优于对照组 ( $P < 0.05$ ),经复方黄柏液治疗的治疗组总有效率 83.3%,对照组总有效率 71.6%,治疗组总疗效优于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论:复方黄柏液对糖尿病足溃疡湿毒盛证患者治疗有效,值得临床推广。

**[关键词]** 复方黄柏液; 糖尿病足溃疡; 超敏 C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-6; 晚期糖基化终末化产物

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)24-0167-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016240167

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160929.0936.038.html>

**[网络出版时间]** 2016-09-29 9:36

### Effect of Compound Cortex Phellodendri Fluid on AGEs and Inflammatory Factors in Promoting Healing Process of Diabetic Foot Ulcer

ZHENG Qi<sup>1</sup>, LI You-shan<sup>2\*</sup>, JI Ling-yun<sup>1</sup>

(1. Beijing Hui People Hospital, Beijing 100054, China;

2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the effect of Compound Cortex Phellodendri fluid on inflammatory factors in promoting the healing process of diabetic foot ulcers, and observe its effect in promoting wound tissue healing. **Method:** Totally 120 patients with diabetic foot ulcers of toxic heat syndrome diagnosed in Dongzhimen Hospital between May 2014 and June 2015 were selected and randomly divided into treatment and control groups (with 60 cases in each group). Treatment group was locally administered with Compound Cortex Phellodendri fluid, while control group was locally administered with Kangfuxin solution, with once dressing change per day. At 0 d before administration and 7, 14, 21 and 28 d after administration, venous blood was collected to observe dynamic

**[收稿日期]** 20160310(001)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81302980)

**[第一作者]** 郑琪, 硕士, 主治医师, 从事民族医药-回族医药研究, Tel:15210723016, E-mail:zhengqi1113@126.com

**[通讯作者]** \*李友山, 博士, 副主任医师, 从事中医外科-周围血管方向研究, Tel:13901952580, E-mail:lys4626@sina.com

changes in high sensitive C reactive proteins (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and advanced glycation end-products (AGEs). Four weeks after treatment, improved clinical symptoms and dynamic changes in inflammatory factors of AGEs of both groups were analyzed statistically. **Result:** Treatment group showed the total efficiency of 81.3%, while control group showed the total efficiency of 68.8%, indicating total treatment group was superior to control group. At early stage of inflammatory reaction, both groups showed significant increases in hs-CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 ( $P < 0.05$ ), at 7, 14, 21 and 28 d after administration, treatment group and control group showed significant decreases in hs-CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 ( $P < 0.05$ ), with a better efficacy in treatment group than control group ( $P < 0.05$ ); compared with control group, at 7, 14, 21 and 28 d after administration, treatment group and control group showed a declining trend in AGEs, with the lower AGEs in treatment group than control group ( $P < 0.05$ ). According to the dynamic analysis, AGEs were positively related to inflammatory factors, treatment group was superior to control group in principal syndrome integral and secondary syndrome integral ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Compound Cortex Phellodendri fluid has a therapeutic effect in treating diabetic foot ulcer with toxic heat syndrome, and is worth clinical promotion.

**[Key words]** Compound Cortex Phellodendri fluid; diabetic foot ulcer; high sensitive C reactive proteins (hs-CRP); tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); interleukin-6 (IL-6); advanced glycation end-products (AGEs)

糖尿病足是糖尿病患者的严重并发症之一,据报道,全球约有糖尿病患者 1.5 亿,其中大约有 15% 的患者发生糖尿病足溃疡,其中 85% 的患者因足部溃疡处理不当而导致截肢<sup>[1-3]</sup>。而糖尿病足在我国的发生也呈逐年上升的趋势,因此积极治疗糖尿病足,促进糖尿病足溃疡创面的愈合,控制其恶化,成为了糖尿病足治疗的重点及难点。复方黄柏液由谢景龙主任经近 30 年的临床经验研制而成,主要由黄柏、连翘、金银花、蒲公英、蜈蚣等药物组成,具有清热解毒,消肿止痛,去腐生肌之功。在临床应用中可促进疮疡愈合,疗效显著。该项目为国家科技推广项目<sup>[4]</sup>。本课题组一直从事中药外治促进糖尿病足溃疡愈合机制的研究,较了解本领域最新研究动态。本试验选择糖尿病足溃疡湿热毒盛证患者,采用随机、单盲、阳性药对照研究的方法,观察复方黄柏液治疗糖尿病足溃疡的临床疗效,探讨复方黄柏液在糖尿病足溃疡愈合过程中的作用环节。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 5 月—2015 年 6 月北京中医药大学东直门医院周围血管科及内分泌科确诊的糖尿病足溃疡湿热毒盛证患者 120 例,采用随机、单盲、阳性药对照研究,随机分为治疗组和对照组,治疗组 60 例,男 34 例,女 26 例;年龄最大 74 岁,最小 53 岁,平均年龄(63.5 ± 6.48)岁,病程最长 25 年,最短 1 年,平均病程(13.35 ± 8.53)年;对照组 60 例,男 36 例,女 24 例。年龄最大 76 岁,最小 49 岁,平均年龄(62.5 ± 8.74)岁,病程最长 25 年,最短 2 年,平均病程(13.5 ± 8.46)年。两组治

疗过程中均无脱落病例。经单因素方差分析,两组患者在男女构成比、年龄及病程上差异均无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准<sup>[5]</sup>,有明确的糖尿病病史;出现肢端皮肤水疱、血疱、糜烂、溃疡、坏疽或坏死死者。

中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》,主证为溃疡;次证为疮面周围灼热,疼痛,口渴,大便干,小便黄。舌脉为舌红,苔黄,脉数。主证必备,次证至少 2 项,参考舌脉,即可诊断。

**1.3 纳入标准** 符合糖尿病足溃疡湿热毒盛证的诊断标准;年龄 40 ~ 70 岁;无严重的心、肝、肾功能不全,无遗传性、传染性疾病、恶性肿瘤、严重营养不良;无创面死腔及引流不畅;签署知情同意书,自愿参加本研究。

**1.4 排除标准** ①局部坏死严重,需进行截肢术的患者;②严重肝肾功能不全,重度营养不良,肿瘤,精神病患者;③孕妇或备孕的妇女;④不签署知情同意书者。

**1.5 中医证候量化分级标准** 参照《中华人民共和国中医药行业标准-中医病证诊断疗效标准》<sup>[4]</sup>,主证,0 分,疮口面积愈合,疮口深度愈合,肉芽伤口愈合,无脓液,无疮面周围红肿;2 分,疮口面积 ≤ 3 cm<sup>2</sup>,疮口深在表皮,肉芽红活,脓液血清样分泌物,疮面周围红肿距伤口边缘 < 0.5 cm;4 分,疮口面积 4 ~ 6 cm<sup>2</sup>,疮口深在真皮,肉芽淡红,脓液稠厚,疮面周围红肿,距伤口边缘 0.5 ~ 1 cm;6 分,疮口面积 > 6 cm<sup>2</sup>,疮口深在皮下,肉芽水肿,脓液量多、污秽,

疮面周围红肿距伤口边缘 > 1 cm。次证, 0 分, 无疼痛、口渴、大便干、小便黄; 1 分, 轻微不适, 不影响工作和日常生活, 有疼痛、口渴、大便干、小便黄; 2 分, 中度疼痛, 影响工作和日常生活; 3 分, 疼痛明显, 影响工作和日常生活, 并需卧床休息。

证候疗效计分 = 主证积分 + 次证积分

疗效评定采用尼莫地平法, 痊愈, 证候积分减少 ≥ 90%, 临床症状、体征消失或基本消失; 显效, 70% ≤ 证候积分减少 < 90%, 临床症状、体征明显改善; 有效, 30% ≤ 证候积分减少 < 70%, 临床症状、体征均有好转; 无效, 证候积分 < 30%, 临床症状、体征无明显改善, 甚或加重。

证候积分减少率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%

**1.6 治疗方法** 治疗组采用复方黄柏液(山东汉方制药有限公司, 国药准字 Z10950097, 100 mL/瓶), 浸泡纱条覆盖创面, 并用干燥、清洁敷料包扎, 每日换药 1 次, 若溃疡较深, 则用直径 0.5 ~ 1.0 cm 的无菌胶管, 插入溃疡深部, 以注射器抽取复方黄柏液 10 ~ 20 mL 冲洗创面。对照组使用康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司, 国药准字 Z51021834, 100 mL/瓶), 浸泡纱条覆盖创面, 若溃疡较深, 方法同治疗组, 两组患者在治疗期间, 不使用其他针对糖尿病足创面的药物及治疗措施, 两组均治疗 4 周。

**1.7 观察指标** 设立检测节点为 0, 7, 14, 21, 28 d, 分别抽取静脉血, 分离血清, 用于检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 白细胞介素-6(IL-6), 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)含量, 同期评定中医证候评分。溃疡面积的测量采用 Image Pro Plus 图像处理软件, 由同一位临床医生执行, 且该医生对患者的分组情况不知情。

**1.8 统计学方法** 使用 SPSS 20.0 软件进行, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 符合正态分布采用 *t* 检验; 不符

合正态分布采用 *F* 检验。计数资料采用卡方检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗 4 周后主证、次证积分比较** 两组患者经 4 周治疗后, 治疗组主证积分、次证积分均低于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者治疗 4 周后主证、次证积分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )  
Table 1 Comparison of principal syndrome integral and secondary syndrome integral between two groups after 4 weeks treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	主证积分	次证积分
治疗	7.48 ± 2.21 <sup>1)</sup>	1.32 ± 0.4 <sup>1)</sup>
对照	12.32 ± 1.78	2.51 ± 0.91

注: 与对照组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05 (表 2 ~ 6 同)。

**2.2 两组患者治疗 4 周后中医证候总疗效评价** 两组患者治疗 4 周后, 治疗组中医证候总有效率 83.3%, 对照组总有效率 71.6%, 治疗组总疗效优于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗 4 周后中医证候总疗效评定比较  
Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome total curative effect between two groups after 4 weeks treatment

组别	痊愈 / 例 (%)	显效 / 例 (%)	有效 / 例 (%)	无效 / 例 (%)	总有效率 / %
治疗	10(16.7)	18(30)	22(36.7)	10(16.7)	83.3 <sup>1)</sup>
对照	4(6.7)	16(26.7)	23(38.3)	17(28.3)	71.6

**2.3 两组患者炎性因子 TNF-α, IL-6, hs-CRP 动态变化** 两组治疗前的 TNF-α, IL-6, hs-CRP 水平差异无统计学意义。7 d 时, 与对照组比较, 治疗组 TNF-α, IL-6, hs-CRP 上升明显 (*P* < 0.05)。14, 21, 28 d 时, 治疗组和对照组 TNF-α, IL-6, hs-CRP 水平均呈下降趋势, 与对照组比较, 治疗组 TNF-α, IL-6, hs-CRP 下降明显 (*P* < 0.05)。见表 3 ~ 5。

表 3 两组患者 TNF-α 动态变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	0 d	7 d	14 d	21 d	28 d
治疗	7.62 ± 0.48	9.98 ± 0.22 <sup>1)</sup>	8.01 ± 0.28 <sup>1)</sup>	5.73 ± 0.43 <sup>1)</sup>	3.39 ± 0.24 <sup>1)</sup>
对照	7.54 ± 0.32	11.71 ± 0.32	9.45 ± 0.41	8.05 ± 0.33	7.54 ± 0.38

表 4 两组患者 IL-6 动态变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	0 d	7 d	14 d	21 d	28 d
治疗	5.62 ± 0.37	11.03 ± 0.48 <sup>1)</sup>	8.64 ± 0.29 <sup>1)</sup>	6.24 ± 0.25 <sup>1)</sup>	4.38 ± 0.31 <sup>1)</sup>
对照	5.77 ± 0.48	13.22 ± 0.28	11.54 ± 0.37	9.48 ± 0.21	7.79 ± 0.38

表 5 两组患者 hs-CRP 动态变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 5 Comparison of dynamic changes in hs-CRP between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	0 d	7 d	14 d	21 d	28 d
治疗	12.79 ± 3.23	17.12 ± 5.13 <sup>1)</sup>	15.11 ± 2.63 <sup>1)</sup>	10.33 ± 2.09 <sup>1)</sup>	7.15 ± 4.27 <sup>1)</sup>
对照	11.87 ± 3.18	18.31 ± 4.36	17.52 ± 3.29	14.82 ± 2.27	10.34 ± 3.27

2.4 两组患者 AGEs 动态变化比较 两组治疗前 AGEs 水平差异无统计学意义。7, 14, 21, 28 d 时,

两组 AGEs 水平均呈下降趋势, 与对照组比较, 治疗组 hs-CRP 下降明显 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者 AEGs 变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 6 Comparison of changes in AEGs between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	0 d	7 d	14 d	21 d	28 d
治疗	94.51 ± 7.15	85.42 ± 5.44 <sup>1)</sup>	62.13 ± 5.82 <sup>1)</sup>	51.57 ± 3.17 <sup>1)</sup>	45.38 ± 2.14 <sup>1)</sup>
对照	92.72 ± 8.32	84.29 ± 6.17	75.57 ± 3.17	68.34 ± 2.14	61.26 ± 5.39

2.5 AGEs 与炎性因子的相关性 AGEs 与炎性因

子 Hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  呈正相关。见表 7。

表 7 AGEs 与炎性因子的相关性

Table 7 Correlation between AGEs and inflammatory cytokines

相关因子	项目	TNF- $\alpha$	Hs-CRP	IL-6	AGEs
TNF- $\alpha$	Pearson 相关性	1.000	0.783 <sup>1)</sup>	0.645 <sup>1)</sup>	0.732 <sup>1)</sup>
	显著性(双侧)	0.000	0.000	0.000	0.000
Hs-CRP	Pearson 相关性	0.783 <sup>1)</sup>	1.000	0.532 <sup>1)</sup>	0.608 <sup>1)</sup>
	显著性(双侧)	0.000	-	0.000	0.000
IL-6	Pearson 相关性	0.645 <sup>1)</sup>	0.532 <sup>1)</sup>	1.000	0.731 <sup>1)</sup>
	显著性(双侧)	0.000	0.000	-	0.000
AGEs	Pearson 相关性	0.732 <sup>1)</sup>	0.608 <sup>1)</sup>	0.731 <sup>1)</sup>	1.000
	显著性(双侧)	0.000	0.000	0.000	-

注: 双侧显著相关<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 。

2.6 安全性评价 任何一种药物, 都会引起不同程度的不良反应。评价一种药物具有推广性, 取决于药物对患者造成的伤害是否小于药物对疾病的治疗作用, 因此对于药物不良反应的监测对于评价药物疗效具有重要意义。本次治疗期间, 出现低血糖、溃疡处瘙痒或者出血, 心脑血管事件共 3 例, 经专业医师判断与本药物无关。

### 3 讨论

复方黄柏液共由黄柏、连翘、金银花、蒲公英和蜈蚣组成, 方中黄柏具有清热燥湿、解毒疗疮之功, 燥溃疡之湿则脓自减; 连翘清热解毒、散结排脓, 为疮家圣药, 与黄柏共为君药。金银花、蒲公英合用, 助君药解毒、排脓之功, 共为臣药, 蜈蚣具有攻毒散结、退炎治疮之功。诸药合用, 共奏清热解毒、祛腐生肌、消肿止痛之功效<sup>[6-8]</sup>。张硕峰等<sup>[9]</sup>研究表明, 本品可促进血管新生, 促进伤口愈合, 抗感染, 消炎, 提高免疫力等作用。临床试验表明复方黄柏液具有

广谱抗菌作用, 可迅速消除伤口红肿, 减少分泌物, 加快伤口愈合作用<sup>[10-11]</sup>。本次研究表明, 治疗组总有效率 83.3%, 对照组总有效率 71.6%, 治疗组总疗效优于对照组。

目前普遍认为, 创面感染过程中病原体入侵促使吞噬细胞活化, 产生大量细胞因子, 其中 TNF- $\alpha$ , IL-6, hs-CRP 使机体持续处于炎症状态, 从而导致创面愈合延迟<sup>[12]</sup>。炎性因子的过度表达能抑制表皮细胞的增殖<sup>[13]</sup>。因此控制炎症反应程度, 有利于减轻创面的损伤, 促进创面的愈合。本研究结果表明, 炎症反应早期, 对照组和治疗组的 TNF- $\alpha$ , IL-6, hs-CRP 均有所上升, 对照组较治疗组上升明显, 14, 21, 28 d 治疗组和对照组 TNF- $\alpha$ , IL-6, hs-CRP 水平均呈下降趋势, 与对照组比较, 治疗组 TNF- $\alpha$ , IL-6, hs-CRP 下降明显。结果表明, 治疗组和对照组均有降低炎性因子的作用, 治疗组降低炎性因子作用显著。复方黄柏液通过减少炎症介质的释放, 从而促

进创面愈合。

AGEs 可以间接诱导 hs-CRP 的产生。从而使机体处于炎症状态,延缓创面的愈合。机体内 AGEs 沉积,持续作用于内皮细胞,导致其合成生长因子的能力下降或生长因子糖基化<sup>[14-17]</sup>。因此,糖尿病足创面难愈合,除了生长因子缺乏外,其活性的改变可能是影响糖尿病创面愈合的另一个重要因素,因此,抑制 AGEs 的合成,阻断 AGEs 的作用环节,在治疗糖尿病足创面难愈方面至关重要。

[参考文献]

[ 1 ] Andrew B. The diabetic foot: epidemiology, risk factors and the status of care [ J ]. Diabetes Voice, 2005, 50 ( special issue ): 5-7.

[ 2 ] 李炳辉,谷涌泉,王鹏华. 糖尿病足及下肢慢性创面修复 [ M ]. 北京:人民军医出版社,2011:32-35.

[ 3 ] 许樟荣,冉兴无. 糖尿病足病规范化诊疗手册 [ M ]. 北京:人民军医出版社,2015:65.

[ 4 ] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准-中医病证诊断疗效标准 [ S ]. 南京:南京大学出版社,1994:243-244.

[ 5 ] 王椿,冉兴无,许樟荣. 2013 中国糖尿病足及相关疾病论坛学术会议纪要 [ J ]. 药品评价,2013,10(21): 45-48.

[ 6 ] 姚俊,赵霞. 复方黄柏液最新临床应用进展 [ J ]. 中国新药杂志,2014,23(3):308-312.

[ 7 ] 龚丽萍,黄港,许来宾. 复方溃疡宁纱条治疗下肢慢性溃疡 25 例 [ J ]. 世界中医药,2012,7(1):38-39.

[ 8 ] 李宝玉. 中医辨证分型治疗消化性溃疡 60 例 III [ J ]. 中国中西医结合消化杂志,2012,20(6):273-274.

[ 9 ] 张硕峰,贾占红. 复方黄柏液对家兔皮肤破损创口愈合的影响及其抗菌活性 [ J ]. 中国新药杂志,2014,23 ( 11 ): 1330-1332.

[ 10 ] 林莎莎,张紫寅,李容华,等. 复方黄柏液湿敷治疗 II、III 期压疮的临床疗效观察 [ J ]. 临床合理用药, 2014,7(8):43-44.

[ 11 ] 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, 23(10):1163-1166.

[ 12 ] 张坤,丁克. 复方黄柏液对大鼠感染性创面 TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达的影响 [ J ]. 中国新药杂志,2015,24(19): 2222-2225.

[ 13 ] 杨青,张连峰. 白介素家族细胞因子与干细胞动员 [ J ]. 中国比较医学杂志,2011,21(5):62-65.

[ 14 ] 邹甜,易丹. 复方黄柏液湿敷对金黄色葡萄球菌感染伤口的效果观察 [ J ]. 医学临床研究,2011,28(6): 120-121.

[ 15 ] 宋振强,王润秀. 晚期糖基化终末产物修饰人血清白蛋白对离体角质形成细胞迁移功能的影响 [ J ]. 中华医学杂志,2008,38(8):2690-2694.

[ 16 ] 牛轶雯,陆树良. 晚期糖基化终末产物受体与创伤修复 [ J ]. 感染、炎症、修复,2005,6(4):230-233.

[ 17 ] 刘平,周涛,马海涛. VSD 技术配合中药冲洗在糖尿病湿性坏疽中的应用 [ J ]. 河南中医,2011,31(12): 1416-1417.

[责任编辑 张丰丰]