

活血生肌汤内服沐足防治早期糖尿病足气阴两虚 脉络闭阻证的作用机制

何雄文¹, 王辉², 牛美兰², 李高申^{2*}

(1. 河南省中医药研究院附属医院, 郑州 450006; 2. 黄河科技学院医学院, 郑州 450063)

[摘要] **目的:**观察活血生肌汤内服和沐足早期糖尿病足(DF)气阴两虚、脉络闭阻证的疗效,并从血管内皮功能、氧化应激和炎症反应方面探讨了其作用机制。**方法:**将110例DF患者采用住院先后顺序,随机按数字表法分为对照组和观察组各55例。对照组除给予防护措施外,采用甲钴胺注射液,0.5 mg/次,肌内注射,3次/周;和阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d。观察组西医处理措施同对照组,并加用活血生肌汤内服和沐足。两组疗程均为12周。检测腓总神经、腓浅神经及胫神经的运动传导速度(MNCV)和感觉传导速度(SNCV);测量治疗前后踝肱指数(ABI);进行治疗前后气阴两虚、脉络闭阻证评分和多伦多临床神经病变评分(TCSS);检测治疗前后一氧化氮(NO),内脂素和血管内皮素-1(ET-1)水平,丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD),细胞间黏附分子-1(ICAM-1),超敏C反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果:**观察组临床总有效率为84%,优于对照组的66.67%($\chi^2 = 4.072, P < 0.05$);观察组腓总神经、腓浅神经及胫神经的MNCV和SNCV均高于对照组($P < 0.01$);观察组TCSS量表各维度评分及总分均低于对照组;治疗后观察组ABI高于对照组,ABI升高幅度多于对照组($P < 0.01$),观察组气阴两虚、脉络闭阻证低于对照组,气阴两虚、脉络闭阻证下降幅度多于对照组($P < 0.01$);观察组内脂素和ET-1水平均低于对照组($P < 0.01$),NO水平高于对照组($P < 0.01$);观察组患者MDA,ICAM-1,CRP和IL-6水平均低于对照组,SOD水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**活血生肌汤内服和沐足治疗早期DF气阴两虚、脉络闭阻证患者,能改善患者的周围血管病变和神经病变,减轻临床症状和体征,疗效优于单纯的西医治疗,并能调节血管内皮功能,减轻氧化应激反应和炎症反应,起到改善病情的作用。

[关键词] 糖尿病足; 气阴两虚、脉络闭阻证; 活血生肌汤; 氧化应激; 炎症反应; 内皮功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0182-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017230182

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170912.1418.038.html>

[网络出版时间] 2017-09-12 14:18

Clinical Effect of Oral Huoxue Shengji Decoction and Foot Massage Treatment for Early Diabetic Foot with Qi and Yin Deficiency and Syndrome of Obstruction of Choroid

HE Xiong-wen¹, WANG Hui², NIU Mei-lan², LI Gao-shen^{2*}

(1. *Affiliated Hospital of Henan Traditional Chinese Medicine Research Institute, Zhengzhou 450006, China;*

2. *Huanghe Science and Technology College Medical College, Zhengzhou 450063, China)*

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of oral Huoxue Shengji decoction and foot massage on early diabetic foot (DF) with Qi and Yin deficiency and syndrome of obstruction of choroid, and investigate its action mechanism from vascular endothelial function, oxidative stress and inflammation reaction. **Method:** One hundred and ten patients with DF were randomly divided into control group and observation group by random number table, 55 cases in each group. Patients in control group got mecobalamin injection at the place of protective measures, 0.5 mg/time, 3 times/week by intramuscular injection. Aspirin enteric-coated tablets, 100 mg/time, 1 time/day. Based on the treatment in control group, patients in observation group added oral Huoxue Shengji decoction and foot

[收稿日期] 20170508(113)

[基金项目] 河南省科技攻关重点项目(152102310170)

[第一作者] 何雄文, 硕士, 副主任医师, 从事糖尿病的临床与科研工作, Tel: 13838523398, E-mail: HXW@hstu.edu.cn

[通讯作者] *李高申, 硕士, 教授, 从事中医学教学与科研工作, Tel: 13939069901, E-mail: hhgaoshen@163.com

massage. The treatment course was 12 weeks in both groups. Peroneal nerve, motor nerve conduction velocity (MNCV), sensory nerve conduction velocity (SNCV), and ankle brachial index (ABI) were detected. Scores of Qi and Yin deficiency, syndrome of obstruction of choroid and Toronto clinical neuropathy (TCSS) were graded. And levels of nitric oxide (NO), visfatin and endothelin-1 (ET-1), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6) were detected. **Result:** The total effective rate was 84. % in observation group, higher than 66. 67% in control group ($\chi^2 = 4. 072, P < 0. 05$). Peroneal nerve, motor nerve conduction velocity (MNCV) and (SNCV) in observation group were all faster than those in control group ($P < 0. 01$). Dimensional scores of TCSS scale and the total score in observation group were lower than those in control group. After treatment, ABI level and ascending range in observation group were higher than those in control group ($P < 0. 01$). Scores of Qi and Yin deficiency and closed choroid obstruction in observation group were lower than those in control group, and degree of declining in observation group was greater than that in observation group ($P < 0. 01$). Levels of visfatin, ET-1, MDA, ICAM-1, CRP and IL-6 in observation group were lower than those in control group ($P < 0. 01$), and levels of NO and SOD were higher than those in control group ($P < 0. 01$). **Conclusion:** Oral Huoxue Shengji decoction and foot massage for early diabetic foot can improve peripheral vascular disease and neuropathy in patients, reduce clinical symptoms and signs, and the effect was better than the simple western medicine treatment. In addition, it can ameliorate the condition by regulating vascular endothelial function, reducing oxidative stress and inflammatory response.

[**Key words**] diabetic foot; Qi and Yin deficiency; syndrome of obstruction of choroid; Huoxue Shengji decoction; oxidative stress; inflammatory response; vascular endothelial function

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 严重并发症之一, 是导致糖尿病患者截肢、致残甚至致死的主要原因, 该病治疗难度大, 给糖尿病患者造成了极大的痛苦。DF 的基本发病因素是神经病变、血管病变和感染, 其中糖尿病周围神经病变 (DPN) 在大多数患者足溃疡发病过程中起到主要作用。尽早识别 DF 高危因素并采取积极对策, 可避免一半以上的 DF 患者截肢。糖尿病足病治疗困难, 因此早期预防危险因素具有重要的临床意义^[1-3]。

中医将 DF 归为“脱疽”、“筋疽”等范畴, 乃消渴日久, 气阴两伤, 五脏俱损, 肌肤失养, 血脉瘀滞, 日久化热, 灼伤肌肤和 (或) 感受外邪致气滞、血瘀、痰阻、热毒积聚, 以致肉腐骨枯所致, 为本虚标实之证, 气血阴阳亏虚为本, 以湿热、邪毒、络阻、血瘀为标, 病位在血、脉、筋。其病程较长, 病机复杂, 早期 DF 以气阴两虚、脉络闭阻为主, 中医采用分期论治, 取得较好的临床效果, 受到临床的广泛重视和发展^[4-5]。活血生肌汤来源于彭怀仁编写的《中医方剂大辞典》里活血化淤止痛方加减, 是临床治疗糖尿病足的经验方, 前期研究本方能改善下肢血供、促进糖尿病足末梢循环的作用^[6]。本研究同时观察了活血生肌汤内服、沐足干预 DF 气阴两虚、脉络闭

阻证的临床疗效, 并从内皮功能、氧化应激和炎症反应方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 2 月—2016 年 10 月河南省中医药研究院附属医院内分泌科住院期间, 收治的 110 例 DF 患者作为研究对象。采用住院先后顺序随机按数字表法分为对照组和观察组各 55 例。对照组男性 34 例, 女性 21 例; 年龄 54 ~ 72 岁, 平均 (60. 5 ± 11. 4) 岁; 体质指数 (BMI) (23. 45 ± 3. 03) kg · m⁻²; 糖尿病病程 6 ~ 15 年, 平均 (8. 8 ± 4. 2) 年; 腰臀比 (WHR) (0. 95 ± 0. 13); 糖尿病足 Wagner 分级^[7] 为 0 级 30 例, I 级 25 例。观察组男性 32 例, 女性 23 例; 年龄 51 ~ 74 岁, 平均 (59. 7 ± 10. 2) 岁; BMI (23. 71 ± 2. 85) kg · m⁻²; 糖尿病病程 6 ~ 20 年, 平均 (9. 2 ± 4. 8) 年; WHR (0. 96 ± 0. 18); Wagner 分级为 0 级 28 例, I 级 27 例。研究期间对照组脱落、失访 4 例, 完成 51 例。观察组脱落、失访 5 例, 完成 50 例。两组患者性别、年龄、糖尿病病程, BMI, WHR 和 Wagner 分级等基线资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 DF 诊断标准 根据《糖尿病中医防治指南糖尿病足》^[4] 和《糖尿病足中医诊疗标准》^[5] 制定。

具备糖尿病患者有肢端血管和(或)神经病变合并感染者;糖尿病患者肢端有湿性坏疽或干性坏疽的临床表现和体征,并符合 0~5 级坏疽标准者;结合踝肱指数(ABI) < 0.9 以下或理化检查,下肢血管超声,血管造影证实,电生理,X 射线等任何一项检查阳性均可做出诊断。

1.2.2 DF 分类方法 糖尿病足 Wagner 分级为 0 级表现,表面有发生足溃疡的危险因素,目前无溃疡,为肢体供血不足,皮肤冷,颜色紫褐,麻木,感觉迟钝或感觉丧失; I 级表现,表面溃疡,临床上无感染。

1.2.3 气阴两虚、脉络闭阻证诊断标准 根据《糖尿病中医防治指南糖尿病足》^[4]和《糖尿病足中医诊疗标准》^[5]制定。主证为患肢麻木、疼痛,状如针刺,夜间尤甚,痛有定处;或患足肉芽生长缓慢,四周组织红肿已消;次证为足部皮肤暗红或见紫斑,间歇性跛行,局部皮温凉,足部皮肤感觉迟钝或消失;舌质紫暗或有瘀斑,苔薄白,脉细涩,趺阳脉弱或消失。

1.3 纳入标准 ①符合 DF 的诊断标准,并符合气阴两虚、脉络闭阻证辨证;②年龄 18~74 岁,男女不限;③糖尿病足 Wagner 分级为 0~I 级患者;④患者能配合治疗和随访;⑤研究获得本院医学伦理审查批准,并取得患者或其家属签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并其他疾病造成的下肢血管损害者;②合并心、脑、肝、肾、消化、造血系统等严重疾病、药物无法控制者,肿瘤和精神病患者;③妊娠或哺乳期妇女;④严重过敏体质或对本研究已知药物成分过敏者;⑤近 3 个月参加过其他临床试验者;⑥同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组防护措施采用《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[3]方法,定期排查危险因素;进行足部的保护;去除和纠正容易引起溃疡的因素;积极预防足外伤和热力伤等。处理措施要严格控制血糖、血压、血脂;表面溃疡创面行无菌清创处理,防止发生感染;甲钴胺注射液[卫材(中国)药业有限公司,国药准字 J20170016],0.5 mg/次,肌肉注射,3 次/周。阿司匹林肠溶片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31022424),100 mg/次,1 次/d。观察组西医处理措施同对照组。并加用活血生肌汤内服及沐足。药物组成为红花 8 g,丹参 20 g,黄芪 30 g,乳香 10 g,党参 15 g,川芎 10 g,赤芍 18 g,大黄 5 g^(后下),黄柏 5 g,地黄 20 g,2 剂/d。饮片由河南省中医药研究院附属医院中药房统一提供,并由煎药室煎煮;每剂药物煎煮 2 次,混合药液

至 350 mL,分早晚 2 次温服;药渣继续加水煎煮至 3 000 mL,放置于 37 ℃ 水温下浸泡病足,30 min/次,2 次/d。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①神经传导速度,采取美国四通道肌电诱发电位仪检测腓总神经、腓浅神经及胫神经的运动传导速度(MNCV)和感觉传导速度(SNCV),治疗前后各检测 1 次。②计算踝肱指数(ABI),采取多普勒血流探测仪检测 ABI,患者取仰卧位,静卧 10 min,后测量双侧踝动脉收缩压,双侧肱动脉收缩压,间隔 5 min,每例患者测量 3 次,取均值,ABI = 踝动脉压/肱动脉压。正常值为 1.0~1.4, < 0.9 为轻度缺血,0.5~0.7 为中度缺血, < 0.5 为重度缺血;治疗前后各测量 1 次。③气阴两虚、脉络闭阻证评分,分级与评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》分为无、轻、中、重 4 级,主证记 0,2,4,6 分,次证记 0,1,2,3 分;治疗前后各评价 1 次。④多伦多临床神经病变评分(TCSS)^[8],包括神经症状评分、神经反射评分及感觉功能检查评分 3 部分;神经症状包括足部疼痛、发麻、针刺感、无力、共济失调、上肢症状等,正常计 0 分,存在相应症状计 1 分,最高 6 分;神经反射包括踝反射、膝反射,为双侧计分,正常计 0 分,减弱计 1 分,消失计 2 分,最高 8 分;感觉功能检查包括针刺觉、温度觉、轻触觉、震动觉、位置觉等,正常 0 分,异常 1 分,最高 5 分,全部最高总分 19 分;治疗前后各评价 1 次。⑤机制研究,如内皮功能检测一氧化氮(NO),内脂素和血管内皮素-1(ET-1)水平;氧化应激检测丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD);炎症因子检测细胞间黏附分子-1(ICAM-1),超敏 C 反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6);方法为清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL,室温静置 10 min,以 3 000 r·min⁻¹,离心 10 min,置于离心管中,于 -80 ℃ 冰箱冷藏保存,待检测;NO 采用硝酸还原酶法,试剂盒(南京建成生物公司,批号 201612302);ET-1, CRP, IL-6, ICAM-1 和 SOD 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海森雄科技公司,批号均为 20170113);MDA 测定采用化学比色法,试剂盒(上海育成生物科技公司,批号 20161106A);治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》,显效为下肢或足部发凉、麻木、疼痛症状基本消失,中医证候积分减少 ≥ 70%,ABI 改善 10% 以上;有效为下肢麻木、疼痛症状和体征有明显好转,中医证候总积分减少 ≥ 30%,ABI 改善 5% 以上;无效为下肢或足部发凉、麻木或疼痛程度无改善,中医

证候总积分减少 < 30%, ABI 改善不足 5%。

1.8 统计学方法 数据分析采用 SPSS 20.0 软件进行, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床总有效率为 84%, 优于对照组的 66.67%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.071, P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后神经传导速度比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者的腓总神经、腓浅

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy in two groups

组别	例数	显效 /例 (%)	有效 /例 (%)	无效 /例 (%)	总有效率 /%
对照	51	13(25.49)	21(41.18)	17(33.33)	66.67
观察	50	18(36.00)	24(48.00)	8(16.00)	84.00 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

神经及胫神经的 MNCV 和 SNCV 均较治疗前明显提高 ($P < 0.01$), 治疗后观察组腓总神经、腓浅神经及胫神经的 MNCV 和 SNCV 均高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者前后腓总神经、腓浅神经和胫神经 MNCV 和 SNCV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of anterior and posterior peroneal nerve, superficial peroneal nerve, tibial nerve MNCV and SNCV in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MNCV			SNCV		
			腓总神经	腓浅神经	胫神经	腓总神经	腓浅神经	胫神经
对照	51	治疗前	39.63 ± 4.88	34.65 ± 4.05	38.49 ± 4.75	38.02 ± 4.45	32.92 ± 4.19	37.42 ± 4.61
		治疗后	43.72 ± 5.26 ¹⁾	38.42 ± 5.11 ¹⁾	42.02 ± 5.63 ¹⁾	41.93 ± 5.26 ¹⁾	37.45 ± 5.26 ¹⁾	41.38 ± 5.47 ¹⁾
观察	50	治疗前	39.43 ± 4.79	34.26 ± 3.92	37.53 ± 4.81	38.11 ± 4.37	32.58 ± 3.92	37.13 ± 4.46
		治疗后	47.65 ± 5.73 ^{1,2)}	42.38 ± 5.69 ^{1,2)}	46.27 ± 5.92 ^{1,2)}	46.26 ± 5.92 ^{1,2)}	41.68 ± 5.37 ^{1,2)}	45.75 ± 5.82 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 6 同)。

2.3 两组患者治疗前后 TCSS 评分比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者 TCSS 量表神经症状评分、神经反射评分、感觉功能检查评分及 TCSS 总分均

较治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 TCSS 量表各维度评分及总分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 TCSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of TCSS in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	神经症状	神经反射	感觉功能	TCSS 总分
对照	51	治疗前	4.36 ± 1.04	5.94 ± 1.15	3.64 ± 0.87	13.64 ± 2.59
		治疗后	2.43 ± 0.67 ¹⁾	2.89 ± 0.74 ¹⁾	1.92 ± 0.55 ¹⁾	7.84 ± 1.74 ¹⁾
观察	50	治疗前	4.40 ± 1.11	5.89 ± 1.19	3.71 ± 0.82	13.81 ± 2.76
		治疗后	1.64 ± 0.45 ^{1,2)}	1.92 ± 0.53 ^{1,2)}	1.33 ± 0.40 ^{1,2)}	5.474 ± 1.31 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后 ABI 和气阴两虚、脉络闭阻证评分比较 治疗后两组患者 ABI 均升高, 气阴两虚、脉络闭阻证评分均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 ABI 高于对照组, ABI 升高幅度大于对照

组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后观察组气阴两虚、脉络闭阻证低于对照组, 气阴两虚、脉络闭阻证下降幅度大于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组治疗前后 ABI 和气阴两虚、脉络闭阻证评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of ABI and scores of Qi and Yin Deficiency and syndrome of obstruction of choroid in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ABI/分	治疗前后差值	气阴两虚、脉络闭阻证/分	治疗前后差值
对照	51	治疗前	0.65 ± 0.16	0.19 ± 0.06	26.75 ± 4.39	12.41 ± 2.29
		治疗后	0.82 ± 0.19 ¹⁾		14.26 ± 3.05 ¹⁾	
观察	50	治疗前	0.63 ± 0.15	0.36 ± 0.10 ²⁾	26.42 ± 4.22	17.15 ± 3.23 ²⁾
		治疗后	0.98 ± 0.21 ^{1,2)}		9.84 ± 1.92 ^{1,2)}	

2.5 两组患者治疗前后 NO, 内脂素和 ET-1 变化情况比较 治疗后两组患者内脂素和 ET-1 水平均有下降($P < 0.01$), NO 水平上升($P < 0.01$); 治疗后观察组内脂素和 ET-1 水平均低于对照组($P < 0.01$), NO 水平高于对照组($P < 0.01$), 见表 5。

2.6 两组患者治疗前后 SOD, MDA, ICAM-1, CRP 和 IL-6 变化情况比较 治疗后两组患者 MDA, ICAM-1, CRP 和 IL-6 水平均明显下降, SOD 水平升高($P < 0.01$); 治疗后观察组患者 MDA, ICAM-1, CRP 和 IL-6 水平均低于对照组, SOD 水平高于对照

组($P < 0.01$), 见表 6。

表 5 两组患者治疗前后 NO, 内脂素和 ET-1 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of NO, visfatin and ET-1 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1 / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	内脂素 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	51	治疗前	44.38 ± 14.65	88.49 ± 16.28	14.63 ± 2.81
		治疗后	60.55 ± 16.27 ¹⁾	77.06 ± 12.56 ¹⁾	10.94 ± 2.07 ¹⁾
观察	50	治疗前	45.16 ± 15.34	89.02 ± 15.83	14.82 ± 2.90
		治疗后	72.06 ± 18.71 ^{1,2)}	68.51 ± 10.45 ^{1,2)}	8.37 ± 1.82 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后 SOD, MDA, ICAM-1, CRP 和 IL-6 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of SOD, MDA, ICAM-1, CRP and IL-6 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ICAM-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	51	治疗前	33.65 ± 6.28	6.52 ± 0.81	153.65 ± 19.32	16.75 ± 3.02	28.27 ± 3.58
		治疗后	40.62 ± 8.15 ¹⁾	5.19 ± 0.67 ¹⁾	140.07 ± 15.75	11.56 ± 2.37 ¹⁾	22.63 ± 2.92 ¹⁾
观察	50	治疗前	32.73 ± 6.44	6.63 ± 0.88	155.81 ± 20.54	17.24 ± 3.11	29.31 ± 3.69
		治疗后	46.74 ± 10.25 ^{1,2)}	4.26 ± 0.65 ^{1,2)}	121.46 ± 14.95	8.86 ± 1.65 ^{1,2)}	18.05 ± 2.37 ^{1,2)}

3 讨论

DF 临床表现有肢体麻木, 感觉减退, 肢端发凉, 间歇性跛行, 静息痛, 溃疡及坏疽等, 其发病机制以糖代谢紊乱为基础的多种因素综合作用的结果, 包括微血管和大中血管的病变、周围神经病变和感染等^[9]。由于糖代谢紊乱, DM 患者会出现周围神经损害, 最常见的是小髓神经纤维和无髓神经纤维出现变性脱失, 神经传导速度减慢。血管病变导致血液运行缓慢、血液灌注量减少, 组织现出营养不良(缺血、缺氧), 组织坏死, 从而导致 DF 的发生, 而血供的减少也会使创面愈合变得困难。足底高压极易导致糖尿病足溃疡, 足底压力异常增高, 除直接破坏组织外, 还使组织发生无菌性、酶性自溶, 使足底毛细血管闭塞, 局部组织缺血并被破坏^[10]。

中医对 DF 的记载颇丰, 如《神医秘传》记: “此症发于手指或足趾之端, 先痒而后痛, 甲现黑色, 久则遗败, 节节脱落”, 记载 DF 的症状。《千金方》也云: “消渴之人, 愈与未愈, 常思虑有大痈, 何者? 消渴之人必于大骨节间发生痈疽而卒, 所以戒亡在大痈也。”提示了 DF 的危害非常大。中药治疗 DF 方法众多, 主张分型、分期施治, 以及不同方法联合给药途径, 试验研究显示单味中药和复方中药制剂可从不同的靶点治疗 DF, 可降低患者截肢率和截趾率、提高生存质量, 有独特的优势^[11]。系统评价显示中西医结合优于单纯西医治疗, 应鼓励临床医生

采用中西医结合治疗糖尿病足, 充分发挥中西医结合的优势^[12]。

本研究对早期 DF 气阴两虚、脉络闭阻的病机特点, 采用活血生肌汤进行内服沐足, 方中红花、丹参、赤芍活血化瘀、清热凉血、通络止痛; 乳香辛温, 偏入气分而善于调气, 止痛力强, 能活血定痛, 消肿生肌; 川芎活血行气、祛风止痛; 党参健脾补肺, 益气养血生津, 黄芪益气固表、托疮、利水、排脓生肌; 地黄滋阴清热, 凉血补血; 黄柏清热解毒, 泻火燥湿, 大黄泻火解毒、活血祛瘀, 全方共奏活血祛瘀, 通络止痛, 益气生津, 解毒生肌之功。通过内服整体调节机体而发挥作用, 沐足可发挥其清热解毒、消肿止痛、益气活血功效, 药物渗透进入组织内, 直到病所, 起到改善循环, 促进创面修复等作用。

ABI 是反映周围血管病变严重程度和下肢血循环情况的无创检查, 具有较高敏感性和特异性; 采用神经传导速度是反映周围神经损伤的客观指标, TCSS 是评价周围神经病变的综合指标。本组资料显示治疗后观察组腓总神经、腓浅神经及胫神经的 MNCV 和 SNCV 均高于对照组, 治疗后观察组 ABI 高于对照组, ABI 升高幅度多于对照组, 治疗后观察组 TCSS 量表神经症状评分、神经反射评分、感觉功能检查评分和 TCSS 总分及气阴两虚、脉络闭阻证均低于对照组; 观察组临床总有效率为 84%, 优于对照组的 66.67%。以上结果表明活血生肌汤内服

沐足后提高了 ABI 和下肢神经的传导速度,改善了 DF 的临床症状和体征。

DF 患者存在的氧化应激反应、多元醇通路 PKC 信号通路等均可导致内皮功能紊乱,后者是引起周围血管病变的重要病理机制^[13]。ET-1 可抑制 NO 的产生,起到收缩血管作用加剧血管狭窄,组织灌注减少,远端肢体循环障碍,引起糖尿病足的发生^[9]。NO 内皮依赖性舒张因子,DM 患者的糖、脂代谢异常可导致 NO 活性异常,生物利用度的降低或灭活加快,均可导致血管舒张障碍^[14]。内脂素能结合并激活胰岛素受体和模拟胰岛素,促进脂肪分化的聚集,并可调节糖脂代谢,促进炎症反应,参与了动脉粥样硬化的形成,与糖尿病大血管病变密切相关^[15]。本研究结果显示治疗后观察组血清内脂素和 ET-1 水平均低于对照组,NO 水平高于对照组,提示了活血生肌汤能调节血管内皮功能,从而有利于 DF 病情的好转。

糖代谢紊乱导致的氧化应激反应是 DF 发生、发展的重要因,大量活性氧簇的产生损害内皮细胞、线粒体,促进炎症反应,加重 DF 的发展^[16]。过氧化物的蓄积导致氧化应激反应亢进和抗氧化能力降低可以通过刺激细胞凋亡,引起神经和微血管损坏,并促进炎症反应,促进了血管的粥样硬化病变,导致糖尿病皮肤病的内源性伤害^[17]。胰岛素样生长因子、高血糖、糖基化终末产物均可促进 ICAM-1 的表达,在炎症状态下内皮细胞 ICAM-1 表达更强,是血管内皮细胞功能的重要标志物,ICAM-1 与白细胞表面的整合素结合,促使白细胞聚集、黏附于内皮细胞表面,形成栓子阻塞血管^[18]。CRP 和 IL-6 是重要的促炎症因子,可引起内皮细胞功能紊乱,是导致 DF 发生、发展的因素。本研究显示治疗后观察组患者 MDA, ICAM-1, CRP 和 IL-6 水平均低于对照组, SOD 水平高于对照组,提示了活血生肌汤能减轻 DF 患者的氧化应激和炎症反应,减轻了其对 DF 的损伤,并能调节血管内皮功能,减轻氧化应激反应和炎症反应,起到改善病情的作用。

[参考文献]

[1] 国际血管联盟中国分会糖尿病足专业委员会. 糖尿病足诊治指南[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(9): 705-708.
[2] 关小宏. 糖尿病足病的治疗与预防[J]. 中华损伤与修复杂志:电子版, 2015, 10(2):98-102.
[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 30(8):

447-498.

[4] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南糖尿病足[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(19): 140-143.
[5] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病足中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(7):618-625.
[6] 何雄文, 牛美兰, 陈丽, 等. 活血生肌汤对糖尿病足末梢循环的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3):629-630.
[7] Wagner F W Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment[J]. Foot Ankle, 1981, 2(2): 64-122.
[8] 刘平. TCSS 评分在 2 型糖尿病周围神经病变筛查和治疗中的应用[J]. 海南医学, 2012, 23(17):21-23.
[9] 韩莉, 伊力哈木江·依马木. 糖尿病足发病机制及诊疗现状[J]. 医学综述, 2014, 20(7):1259-1261.
[10] 房小凯, 何月希. 糖尿病足发病机制的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(7):405-407.
[11] 于鑫, 李西林, 柳国斌, 等. 中药治疗糖尿病足的实验研究进展[J]. 世界中医药, 2013, 8(10): 1261-1263.
[12] 王琦威, 曹雯, 刘凯, 米婷, 等. 中西医结合治疗糖尿病足疗效的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1):112-114.
[13] 张莹. 糖尿病足内皮功能紊乱机制的研究进展[J]. 检验医学, 2013, 28(10):948-951.
[14] Montezano A C, Touyz R M. Reactive oxygen species and endothelial function-role of nitric oxide synthase uncoupling and nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012, 110(1):87-94.
[15] 苏冬雪. 2 型糖尿病内脂素、C 反应蛋白与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 医学信息, 2013, 26(4): 440-444.
[16] Gruden G, Bruno G, Chaturvedi N, et al. Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study: a novel circulating marker for diabetic neuropathy [J]. Diabetes, 2008, 57(7):1966-1970.
[17] 李湘, 王晓梅, 付瑞萍, 等. 氧化应激标志物在糖尿病足介入治疗前后的变化[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(3):295-297.
[18] Mackesy D Z, Goalstone M L. Insulin augments tumor necrosis factor-alpha stimulated expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells [J]. J Inflammation, 2011, 8(1):34.

[责任编辑 何希荣]