

# 加味黄芪桂枝五物汤治疗老年2型糖尿病 下肢血管病变的临床观察

程艳<sup>1</sup>, 栾凯迪<sup>1</sup>, 丁洪燕<sup>1</sup>, 唐勇<sup>1\*</sup>, 王珺<sup>2</sup>, 于卫刚<sup>3</sup>

(1. 潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261041; 2. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261041;  
3. 哈尔滨医科大学第二临床医学院, 哈尔滨 150081)

**[摘要]** **目的:** 观察加味黄芪桂枝五物汤治疗老年2型糖尿病下肢血管病变(LEAD)气阴两虚兼血瘀证患者的临床疗效及抗炎和抗氧化作用机制。**方法:** 将128例患者随机按数字表法分为对照组和观察组各64例。对照组给予生活方式干预和控制血糖、血压、血脂等药物治疗;口服普罗布考片,0.5 g/次,2次/d,早、晚餐时服用;口服拜阿司匹林肠溶片,100 mg·d<sup>-1</sup>,连续治疗3个月;前列地尔注射液,10 μg·d<sup>-1</sup>,加生理盐水10 mL,静注,1次/d。连续注射15 d,休息15 d为1个疗程,共治疗3个疗程。观察组在对照组治疗的基础上内服加味黄芪桂枝五物汤,1剂/d。两组疗程均连续治疗3个月。测量治疗前后踝肱指数(ABI),趾肱指数(TBI),以彩色多普勒超声检测治疗前后足背动脉血管内径、峰值流速、血流量,进行治疗前后主要症状和体征评分,检测治疗前后血清白细胞介素-1(IL-1),同型半胱氨酸(Hcy),肿瘤坏死因子-α(TNF-α),高敏C反应蛋白(hs-CRP),胱抑素-C(CysC),丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD)和氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)水平。**结果:** 经秩和检验,观察组患者临床疗效优于对照组( $P < 0.05$ );观察组ABI和TBI指数均高于对照组( $P < 0.01$ );观察组患者足背动脉血管内径、峰值流速、血流量改善均好于对照组( $P < 0.01$ );观察组间歇性跛行、下肢疼痛、足背动脉搏动、皮肤色泽、皮肤温度、肢体麻木、肢体酸胀等主要症状、体征评分均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组血清IL-1, Hcy, TNF-α, hs-CRP和CysC水平均低于对照组( $P < 0.01$ );观察组MDA, Ox-LDL水平均低于对照组, SOD水平高于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:** 采用加味黄芪桂枝五物汤结合西医治疗LEAD患者,能减轻临床症状及体征,并改善了下肢血管功能和血流动力情况,具有一定的抗炎反应和氧化应激效应,减轻血管内皮细胞损伤,对于LEAD进展起到减轻或延缓作用。

**[关键词]** 糖尿病性下肢血管病变; 黄芪桂枝五物汤; 炎症因子; 氧化应激

**[中图分类号]** R25;R58;R587;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)15-0136-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20191232

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190118.1124.003.html>

**[网络出版时间]** 2019-01-22 9:31

## Clinical Effect of Modified Huangqi Guizhi Wuwu Tang on Patient with Lower-extremity Arterial Disease

CHENG Yan<sup>1</sup>, LUAN Kai-di<sup>1</sup>, DING Hong-yan<sup>1</sup>, TANG Yong<sup>1\*</sup>, WANG Jun<sup>2</sup>, YU Wei-gang<sup>3</sup>

(1. Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China; 2. Weifang Medical University, Weifang 261041, China;  
3. The Second Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical effect of modified Huangqi Guizhi Wuwu Tang on patient with lower-extremity arterial disease (LEAD) with deficiency of Qi and Yin and blood stasis syndrome, and study the antioxidant mechanism. **Method:** One hundred and twenty-eight patients were randomly divided into control group (64 cases) and observation group (64 cases) by random number table. Patients in control group was treated for controlling blood sugar, blood pressure and blood fat, and got probucol in the morning and evening,

**[收稿日期]** 20181114(149)

**[基金项目]** 山东省自然科学基金项目(Y2008C75);潍坊市科技计划项目(2016YX041)

**[第一作者]** 程艳, 硕士, 主治医师, 从事糖尿病的防治工作, E-mail: chengyan322@126.com

**[通信作者]** \*唐勇, 主任医师, 从事糖尿病的防治工作, E-mail: qiyun50@126.com

0.5 g/time, 2 times/days, aspirin enteric-coated tablets for 3 months, 100 mg·d<sup>-1</sup>, and alprostadil injection diluted with 10 mL normal saline for 15 days, 10 μg·d<sup>-1</sup>, 1 time/day. A course of the treatment in control group was 15 days, and there were 4 courses. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were additionally given modified Huangqi Guizhi Wuwu Tang, 1 dose/day, for 3 months. Before and after treatment, ankle brachial index (ABI) and toe branch index (TBI) were detected, and internal diameter of dorsal artery of foot, peak velocity and blood flow were detected by color Doppler ultrasound. Main symptoms and sign were scored. And levels of interleukin-1 (IL-1), Homocysteine (Hcy), tumor necrosis factor-α (TNF-α), high sensitive C reactive protein (hs-CRP), cystatin C (CysC), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and oxidized low density lipoprotein (OX-LDL) were detected. **Result:** According to the rank test, clinical effect in observation group was better than that in control group ( $P < 0.05$ ). And levels of ABI, TBI and SOD were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). The ameliorate of internal diameter of dorsal artery of foot, peak velocity and blood flow were better than those in control group, and scores of intermittent postscript, lower extremity pain, dorsalis pedis artery pulsation, skin color, skin temperature, numbness of limbs, swelling of extremities and the sign and levels of IL-1, Hcy TNF-α, hs-CRP, Cys-C and Ox-LDL were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Modified Huangqi Guizhi Wuwu Tang can relieve symptoms and signs, lower limb vascular function and hemodynamic, with certain anti-inflammatory effect and oxidative stress. It can also reduce vascular endothelial cell injury, and relieve and postpone the progress of LEAD

**[Key words]** lower-extremity arterial disease; modified Huangqi Guizhi Wuwu Tang; inflammatory factors; oxidative stress

糖尿病性下肢血管病变(lower-extremity arterial disease, LEAD)表现为下肢动脉的狭窄或闭塞,其主要病因是动脉粥样硬化(AS),还与动脉炎和栓塞有关,是周围动脉病变的重要表现,是我国 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)大血管并发症之一;在我国, > 50 岁 T2DM 下肢血管病变的患病率达 19.5%,不仅会导致糖尿病足甚至截肢,更重要的是这些患者的心血管事件的风险性明显增加,增加了患者的死亡率<sup>[1-2]</sup>。LEAD 具有高患病率、高致残率、高死亡率“三高”和低诊断率、低治疗率、低知晓率“三低”的特点,病变广泛,进行性进展,目前对于 LEAD 病因仍然不清楚,其发生可能是多种因素综合作用结果,其共同机制与胰岛素抵抗(IR),炎症及氧化应激有关,现代医学主要采取三级预防措施,采取对症治疗,减轻临床症状,预防心血管事件,预防缺血导致的溃疡和肢端坏疽等<sup>[1,3]</sup>。

LEAD 为消渴变证,根据不同表现可归为血痹、脉痹、筋疽等病证范畴,由于消渴病阴虚燥热日久,耗气伤阴,火旺则炼津成痰,煎熬血液成瘀或气虚则津液营血不能周流全身而停滞为痰为瘀,痰浊、瘀血互结胶滞,障碍气血运行,阻滞脉络,加重痰浊与瘀血的形成,恶性循环,从而形成 LEAD 诸症。可见 LEAD 为本虚(气阴两虚)标实(痰浊、瘀血)之证, LEAD 初期以气阴两虚为基础,兼有血瘀,随着病情

的发展,出现湿热、瘀血,浊瘀酿毒、毒损络脉,最终至阴阳两虚证严重阶段<sup>[4-5]</sup>。黄芪桂枝五物汤源自张仲景之《金匱要略》,是仲景治疗“血痹”之代表方,能调和营卫,益气温经,和血通痹,实验研究显示具有抗炎、镇痛作用,抗氧化效应及免疫调节作用,纠正血液高黏滞状态、改善微循环、抗血小板聚集和促进神经修复等多种作用<sup>[6]</sup>。胡海兵等<sup>[7]</sup>初步的观察显示黄芪桂枝五物汤加减治疗 LEAD 减轻症状,提高踝肱指数(ABI),降低大血管的内-中膜厚度。炎症和氧化应激被认为是 LEAD 发生和发展的重要机制,炎症反应直接或间接参与了 AS 形成,并可损伤血管内皮功能,促使氧自由基大量堆积,加重了 T2DM 大血管病变;过多的氧自由基,活性氧含量增加,出现氧化应激状态,通过多种信号传导通路导致 T2DM 血管病变<sup>[4]</sup>。本研究观察了加味黄芪桂枝五物汤治疗 LEAD 的临床疗效及抗炎和抗氧化的机制作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 128 例患者均来自潍坊市人民医院 2016 年 2 月至 2018 年 6 月保健科住院部。采用区组随机法,按 SAS 软件生成的数字表法,以 1:1 分为对照组和观察组,各 64 例。对照组中男性 36 例,女性 28 例;年龄 60~74 岁,平均(63.08 ± 9.17)岁;LEAD 病程 0.5~4.5 年,平均(2.38 ± 1.75)年;

Fontaine 分期<sup>[8]</sup>为 I 期(无症状)15 例, II a 期(轻度间歇性跛行)16 例, II b 期(中到重度间歇性跛行)23 例, III 期(缺血性静息痛)10 例;发病部位见单侧 30 例, 双侧 34 例;合并疾病有高血压 32 例, 冠心病 22 例, 高脂血症 47 例, 糖尿病周围神经病变 21 例;病史有吸烟史 24 例, 饮酒史 27 例。观察组中男性 39 例, 女性 25 例;年龄 60 ~ 72 岁, 平均(61.53 ± 8.84)岁;LEAD 病程 0.5 ~ 5.5 年, 平均(2.62 ± 1.81)年;Fontaine 分期为 I 期 14 例, II a 期 17 例, II b 期 22 例, III 期 11 例;发病部位见单侧 28 例, 双侧 36 例;合并疾病有高血压 30 例, 冠心病 21 例, 高脂血症 49 例, 糖尿病周围神经病变 25 例;病史有吸烟史 28 例, 饮酒史 22 例。两组患者年龄、性别、LEAD 病程、分期、合并疾病、病史(吸烟、饮酒史)等一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

**1.2 诊断标准** ① T2DM 诊断标准, 参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》<sup>[1]</sup> 制定。② 糖尿病性下肢血管病变(LEAD)诊断标准, 参照《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》<sup>[8]</sup> 制定标准。静息踝-肱指数(ABI) ≤ 0.90; 或运动时出现下肢不适, 静息 ABI ≥ 0.90 的患者, 踏车平板试验后 ABI 下降 15% ~ 20%, 应该诊断为 LEAD; 或静息 ABI < 0.40 或踝动脉压 < 50 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa) 或趾动脉压 < 30 mmHg, 应该诊断严重肢体缺血。③ 中医诊断标准参照《糖尿病中医防治指南》<sup>[9]</sup> 制定。气阴两虚证见咽干口渴, 口渴多饮, 神疲乏力, 气短懒言, 形体消瘦, 腰膝酸软, 自汗盗汗, 五心烦热, 心悸失眠, 舌红少津, 苔薄白干或少苔, 脉弦细数。兼痰浊症状, 形体肥胖, 嗜食肥甘, 脘腹满闷, 肢体沉重呕恶眩晕, 恶心口黏, 头重嗜睡, 舌质淡红, 苔白厚腻, 脉弦滑。兼血瘀症状, 肢体麻木或疼痛, 间歇性跛行, 下肢紫暗, 胸闷刺痛, 中风偏瘫, 或语言謇涩, 眼底出血, 唇舌紫暗, 舌有瘀斑或舌下青筋显露, 苔薄白, 脉弦涩。

**1.3 纳入标准** ① 符合 WHO 关于 T2DM 的诊断标准; ② 符合 LEAD 诊断标准; ③ 符合气阴两虚证辨证诊断, 并兼血瘀者; ④ Fontaine 分期为 I 期, II a, II b 或 III 期者; ⑤ 年龄 60 ~ 75 岁, 男女不限; ⑥ 经医院医学伦理委员会审核批准(批号 KW201601013), 均取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ① 分期为 IV 的缺血性溃疡或坏疽者; ② 经医院诊断为严重肢体缺血者; ③ 合并糖尿病急性并发症, 如高血糖高渗状态、糖尿病酮症酸中毒者; ④ 合并血栓闭塞性脉管炎, 免疫系统疾病等患

者; ⑤ 合并重要脏器功能障碍、内、外科严重疾病, 需要紧急治疗者; ⑥ 合并精神病、肿瘤患者; ⑦ 严重过敏体质, 对本研究已知药物成分过敏者; ⑧ 妊娠糖尿病, I 型糖尿病或特殊类型糖尿病患者; ⑨ 近 4 周使用过影响血液流变性和血小板药物者。

## 1.5 治疗方法

**1.5.1 对照组** 进行生活方式干预见文献<sup>[1]</sup>, 适量运动、戒烟、限酒、减肥、糖尿病饮食控制等非药物治疗。给予控制血糖、血压、血脂等药物治疗。口服普罗布考片(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H10980054), 0.5 g/次, 2 次/d, 早、晚餐时服用; 口服拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司, 国药准字 J20171021), 100 mg · d<sup>-1</sup>, 连续治疗 3 个月。前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司, 国药准字 H20094203), 10 μg · d<sup>-1</sup>, 加生理盐水 10 mL, 静注, 1 次/d。连续注射 15 d, 休息 15 d 为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。

**1.5.2 观察组** 西医治疗同对照组, 并给予加味黄芪桂枝五物汤内服。药物组成有黄芪 30 g, 桂枝 10 g, 白芍 15 g, 生姜 10 g, 大枣 10 g<sup>(掰)</sup>, 天花粉 15 g, 太子参 20 g, 地龙 10 g, 鸡血藤 30 g, 丹参 20 g, 全蝎 5 g, 甘草片 5 g。兼痰浊者加茯苓 20 g, 昆布 10 g, 白僵蚕 10 g; 下肢紫暗、刺痛者加威灵仙 15 g, 醋乳香 10 g, 醋没药 10 g; 倦怠乏力, 气短懒言重者加党参、麸炒白术各 15 g; 五心烦热、咽干口渴重者加玄参、牡丹皮各 15 g。1 剂/d, 加水浸泡 30 min, 水煎煮 2 次, 混合药液约 300 mL, 于早、晚 2 次温服。两组疗程均为连续治疗 3 个月。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** ① 静息踝-肱指数(ABI)和趾肱指数(TBI)见文献<sup>[8]</sup>, ABI 为踝部动脉收缩压与肱动脉收缩压的比值; TBI 为足趾收缩压与肱动脉收缩压的比值, 二者均为静息(休息 10 min)下测量。于治疗前后各测量 1 次。② 足背动脉血管情况检查, 于治疗前后采用彩色多普勒超声检测足背动脉血管内径、峰值流速及血流量。

**1.6.2 次要疗效指标** ① 主要临床症状、体征评分, 见表 1。于治疗前后各评价 1 次。② 炎症指标检测血清白细胞介素-1(IL-1), 同型半胱氨酸(Hcy), 肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和胱抑素 C(CysC), 采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒(上海信裕生物工程公司, 批号分别为 20180305, 201701027, 20180216, 20180174, 20171151)。于治疗前后各检测 1 次。③ 氧化应激

表 1 主要症状、体征分级与评分

Table 1 Main symptoms, signs and scores

项目	无(正常 0 分)	轻(2 分)	中(4 分)	重(6 分)	极重(8 分)
间歇性跛行	行走 > 1 500 m	行走 > 1 000 m	行走 > 500 m	行走 > 100 m	行走 < 100 m
下肢疼痛	无疼痛	轻度, 偶有	时有, 可耐受	持续疼痛	持续性静息痛, 不能忍受
足背动脉搏动	正常	轻度减弱	显著减弱	隐约可扪及	消失
皮肤色泽	正常	时有苍白	持续性苍白	呈紫绀	紫黑或见紫褐斑
皮肤温度	正常	时凉	持续性凉	持续性冰凉	冰冷不可忍
肢体麻木	正常	活动时麻木	时有麻木	持续性麻	持续性木
肢体酸胀	正常	活动时出现酸胀	静息时有酸胀	持续性酸胀	酸胀难忍

检测, 丙二醛(MDA), 超氧化物歧化酶(SOD)和氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)。MDA 采用硫代巴比妥酸法检测, SOD 采用黄嘌呤氧化酶法检测, 试剂盒(上海恒远生物科技有限公司, 批号 201801046, 201801135)。Ox-LDL 采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒(南京建成生物有限公司, 批号 201710069)。于治疗前后各检测 1 次。

**1.7 疗效标准** 参照《糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准(草案)》<sup>[10]</sup> 拟定标准。以 ABI, 皮肤温度、疼痛程度、皮肤色泽、间歇性跛行 5 项指标进行评价。显效见改善  $\geq 3$  项; 有效见改善  $\geq 2$  项; 改善见改善  $\geq 1$  项; 无效见改善  $< 1$  项。

**1.8 统计学方法** 数据管理采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, 等级资料采用秩和检验, 均以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 经秩和检验, 观察组临床疗效优于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $Z = 2.075, P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical effect in two groups 例

组别	显效	有效	改善	无效
对照	21	28	10	5
观察	34	26	14	0

**2.2 两组患者治疗前后 ABI 和 TBI 变化情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后两组 ABI 和 TBI 均较治疗前升高 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组 ABI 和 TBI 均高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

**2.3 两组患者治疗前后足背动脉血管内径、峰值流速、血流量情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后, 两组患者足背动脉血管内径、峰值流速、血流量较治疗

表 3 两组患者治疗前后 ABI 和 TBI 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

Table 3 Comparison of changes of ABI and TBI in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

组别	时间	ABI	TBI
对照	治疗前	0.72 $\pm$ 0.08	0.55 $\pm$ 0.06
	治疗后	0.93 $\pm$ 0.11 <sup>1)</sup>	0.75 $\pm$ 0.10 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	0.70 $\pm$ 0.09	0.56 $\pm$ 0.07
	治疗后	1.04 $\pm$ 0.13 <sup>1,2)</sup>	0.85 $\pm$ 0.11 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 4 ~ 7 同)。

前明显改善 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组患者的改善均优于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后足背动脉血管内径、峰值流速、血流量情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

Table 4 Comparison of internal diameter of dorsal artery of foot, peak velocity and blood flow in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

组别	时间	血管内径 /mm	峰值流速 /cm·L <sup>-1</sup>	血流量 /m·s <sup>-1</sup> ·mm <sup>2</sup>
对照	治疗前	2.18 $\pm$ 0.45	20.45 $\pm$ 2.57	0.52 $\pm$ 0.14
	治疗后	2.53 $\pm$ 0.56 <sup>1)</sup>	22.63 $\pm$ 2.84 <sup>1)</sup>	0.63 $\pm$ 0.15 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	2.21 $\pm$ 0.49	20.25 $\pm$ 2.39	0.53 $\pm$ 0.12
	治疗后	2.92 $\pm$ 0.64 <sup>1,2)</sup>	24.77 $\pm$ 2.98 <sup>1,2)</sup>	0.74 $\pm$ 0.16 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者治疗前后 IL-1, Hcy, TNF- $\alpha$ , hs-CRP 和 CysC 水平比较** 与治疗前相比较, 治疗后, 两组患者的 IL-1, Hcy, TNF- $\alpha$ , hs-CRP 和 CysC 水平均明显下降 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组患者 IL-1, Hcy, TNF- $\alpha$ , hs-CRP 和 CysC 水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

**2.5 两组患者治疗前后 MDA, Ox-LDL 和 SOD 变化情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 MDA, Ox-LDL 较治疗前均有下降, SOD 升高

表 5 两组患者治疗前后 IL-1, Hcy, TNF- $\alpha$ , hs-CRP 和 CysC 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

Table 5 Comparison of levels of IL-1, Hcy, TNF- $\alpha$ , hs-CRP and CysC in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

组别	时间	IL-1/ng·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	Hcy/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	CysC/mg·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	30.14 $\pm$ 4.37	34.45 $\pm$ 5.27	18.65 $\pm$ 3.24	20.64 $\pm$ 3.37	14.27 $\pm$ 2.85
	治疗后	16.72 $\pm$ 2.96 <sup>1)</sup>	17.28 $\pm$ 3.15 <sup>1)</sup>	12.06 $\pm$ 2.48 <sup>1)</sup>	13.82 $\pm$ 2.79 <sup>1)</sup>	9.62 $\pm$ 1.72 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	29.47 $\pm$ 4.09	33.07 $\pm$ 4.95	18.73 $\pm$ 3.52	19.85 $\pm$ 3.26	14.58 $\pm$ 2.77
	治疗后	12.45 $\pm$ 2.18 <sup>1,2)</sup>	13.62 $\pm$ 2.73 <sup>1,2)</sup>	9.14 $\pm$ 2.03 <sup>1,2)</sup>	10.11 $\pm$ 1.85 <sup>1,2)</sup>	6.34 $\pm$ 1.49 <sup>1,2)</sup>

( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组患者 MDA, Ox-LDL 均低于对照组, SOD 高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 MDA, Ox-LDL 和 SOD 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

Table 6 Comparison of changes of MDA, Ox-LDL and SOD in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

组别	时间	MDA/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	Ox-LDL/ng·L <sup>-1</sup>	SOD/U·mL <sup>-1</sup>
对照	治疗前	7.76 $\pm$ 1.83	20.75 $\pm$ 4.03	70.25 $\pm$ 12.62
	治疗后	6.33 $\pm$ 1.49 <sup>1)</sup>	13.68 $\pm$ 2.72 <sup>1)</sup>	81.73 $\pm$ 13.59 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	7.65 $\pm$ 1.78	21.02 $\pm$ 4.25	71.63 $\pm$ 12.70
	治疗后	4.96 $\pm$ 1.37 <sup>1,2)</sup>	10.89 $\pm$ 2.64 <sup>1,2)</sup>	92.48 $\pm$ 14.56 <sup>1,2)</sup>

表 7 两组患者治疗前后主要症状、体征评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

Table 7 Comparison of the main symptoms and signs in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 64$ )

组别	时间	间歇性跛行	下肢疼痛	足背动脉搏动	皮肤色泽
对照	治疗前	4.75 $\pm$ 1.03	4.62 $\pm$ 0.95	4.26 $\pm$ 0.83	4.15 $\pm$ 0.92
	治疗后	1.81 $\pm$ 0.76 <sup>1)</sup>	1.74 $\pm$ 0.65 <sup>1)</sup>	2.19 $\pm$ 0.70 <sup>1)</sup>	1.86 $\pm$ 0.69 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	4.89 $\pm$ 1.06	4.55 $\pm$ 0.91	4.29 $\pm$ 0.98	4.27 $\pm$ 1.01
	治疗后	1.22 $\pm$ 0.63 <sup>1,2)</sup>	1.11 $\pm$ 0.52 <sup>1,2)</sup>	1.64 $\pm$ 0.57 <sup>1,2)</sup>	1.19 $\pm$ 0.57 <sup>1,2)</sup>

  

组别	时间	皮肤温度	肢体麻木	肢体酸胀
对照	治疗前	4.24 $\pm$ 0.89	4.57 $\pm$ 1.09	4.86 $\pm$ 1.02
	治疗后	1.85 $\pm$ 0.78 <sup>1)</sup>	1.78 $\pm$ 0.65 <sup>1)</sup>	1.82 $\pm$ 0.76 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	4.20 $\pm$ 0.85	4.61 $\pm$ 0.94	4.79 $\pm$ 1.05
	治疗后	1.08 $\pm$ 0.49 <sup>1,2)</sup>	0.95 $\pm$ 0.42 <sup>1,2)</sup>	1.04 $\pm$ 0.51 <sup>1,2)</sup>

因此, 糖尿病下肢动脉病变通常是指下肢动脉粥样硬化性病变, 是引起下肢动脉硬化闭塞症 (ASO) 主要原因, 以肢间歇性跛行、皮温降低、疼痛、甚至发生溃疡或坏死等临床表现, 且病情不断慢性进展<sup>[8]</sup>。临床以内科治疗为基础, 积极控制各种危险因素、减轻症状, 减慢 AS 病程, 目前仍无特效的治疗措施<sup>[12]</sup>。

中医认为 LEAD 早期多为气虚推动无力或阴虚津亏液少, 血行涩滞不畅, 脉络瘀阻; 中期乃瘀血阻络日久, 脉络不通, 郁久化热, 热邪蕴久而成毒, 热毒阻滞脉络或痰瘀互结, 滞于血管, 血管闭塞, 如《丹溪心法》所言“痰挟瘀血, 遂成窠囊。”窠囊即类似 AS。晚期阴阳俱损, 阳虚寒凝, 脉络瘀阻, 血管闭塞, 肢体破溃<sup>[13]</sup>。王全兴等<sup>[14]</sup> 调查显示 LEAD 中

2.6 两组患者治疗前后主要症状、体征评分比较 治疗后两组患者间歇性跛行、下肢疼痛、足背动脉搏动、皮肤色泽、皮肤温度、肢体麻木、肢体酸胀等主要症状、体征评分均明显下降 ( $P < 0.01$ ), 治疗后观察组主要症状、体征评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 7。

### 3 讨论

LEAD 最主要的病理基础为动脉粥样硬化 (AS), 血管中膜钙化, 肢体远端的弥漫性病变、动脉狭窄、长肢动脉闭塞, 导致下肢发生缺血缺氧、感染及伴有周围神经病变, 发生、发展与内皮功能紊乱、炎症反应, IR, 氧化应激和基因表达异常等有关<sup>[4,11]</sup>。

医证型上血瘀阻络证、气阴两虚证和湿热困脾证多见, 其中血瘀阻络最为明显。刘松岩等<sup>[15]</sup> 的调查显示已发生糖尿病 ASO 患者中气阴两虚兼血瘀型最为常见类型, 且多合并高血压病、糖尿病周围神经病变、血脂异常。治疗 LEAD 要标本兼顾, 在益气养阴的同时, 还要化痰浊散瘀血, 才能使经脉通畅。

加味黄芪桂枝五物汤中, 黄芪补气升阳, 行滞通痹, 生津养阴; 太子参补肺健脾, 益气生津; 天花粉清热泻火, 生津止渴; 桂枝温阳通脉; 白芍养血和营, 通血痹; 地龙活血通络; 鸡血藤活血补血, 舒筋活络; 丹参活血祛瘀, 通经止痛; 全蝎搜风化痰, 通络止痛, 散毒散结; 甘草片、生姜、大枣养血和营通络。全方标本兼治, 具有益气养阴、温经和营、散瘀通痹之功。

本研究显示治疗后观察组临床疗效优于对照组,观察组 ABI 和 TBI 指数均高于对照组,观察组足背动脉血管内径、峰值流速、血流量改善均优于对照组,观察组间歇性跛行、下肢疼痛、足背动脉搏动、皮肤色泽、皮肤温度、肢体麻木、肢体酸胀等主要症状、体征评分均低于对照组,提示了服用加味黄芪桂枝五物汤能提高 ABI 和 TBI 的指数,改善足背动脉血管病变情况,减轻 LEAD 临床症状,临床疗效优于单纯的西医治疗。

研究认为炎症反应是 AS 形成和 T2DM 发生的重要原因,炎症反应是 LEAD 发生、发展的重要机制<sup>[4]</sup>。Hcy 是 AS 独立危险因素,Hcy 可通过损伤血管内皮、促进血管平滑肌细胞异常增生、降低机体对氧化应激促进 T2DM 周围血管病变的发生<sup>[11]</sup>。Hcy 在 LEAD 患者血清中显著升高,是 LEAD 发展至糖尿病足溃疡的独立危险因素<sup>[16]</sup>。CysC 与 LEAD 的病变程度呈正相关,是 LEAD 高危因素,可能因为 CysC 及其降解产物能激活中性粒细胞,起炎症介质的作用,介导炎症反应<sup>[17]</sup>。IL-1, TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 均是重要的促炎因子,参与了 AS 的形成,诱导了 LEAD 发生<sup>[4,12]</sup>。在糖尿病中,高血糖导致内皮细胞线粒体生成氧化应激是指活性氧(ROS),特别是超氧阴离子增多,后才通过诸多的信号通路,促进糖基化终产物形成,进而引起蛋白交联异常,导致血管的弹性减低、血管壁增厚、管腔狭窄,导致 LEAD 的发生<sup>[4]</sup>。ROS 能使 Ox-LDL 过多生成,后者可趋化单核细胞进入内皮下间隙,促进平滑肌细胞增殖和胆固醇酯的大量聚积,导致 AS 的形成;而过多的 Ox-LDL 促进 ROS 产生增加,形成恶性循环,加剧了患者血管的损伤<sup>[4]</sup>。MDA 是起脂质过氧化反应形成的脂质过氧化产物,反映了体内的 ROS 生成情况,而 SOD 机体内清除自由基重要物质。本研究治疗后观察组 IL-1, Hcy, TNF- $\alpha$ , hs-CRP 和 CysC 水平均低于对照组,观察组 MDA, Ox-LDL 均低于对照组, SOD 高于对照组。综上,在西医常规治疗的基础上,采用加味黄芪桂枝五物汤治疗 LEAD 患者,能减轻症状、体征,改善了下肢血管功能和血流动力情况,并具有一定抗炎症和氧化应激效应,减轻血管内皮细胞损伤,对于 LEAD 进展起到减轻或延缓作用。

【参考文献】

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[2] 高林英, 任文霞, 冯永亮. 2 型糖尿病下肢血管病变的临床流行病学分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(4): 308-311.

[3] 张杨, 蔡念, 李辉, 等. 糖尿病足患者下肢血管病变及诊疗现状[J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2018, 10(1): 61-64.

[4] 刘仲书, 付丽媛, 杨进. 2 型糖尿病大血管病变机制的中西医研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(10): 2125-2129.

[5] 周静, 高晟, 吴深涛. 糖尿病周围血管病变中医证候规律探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 136-140.

[6] 李冀, 孙新雨, 毕珺辉. 黄芪桂枝五物汤的临床应用及实验研究进展[J]. 中医药学报, 2014, 16(5): 108-111.

[7] 胡海兵, 田文红, 秦艳, 等. 加减黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 12(9): 109-110.

[8] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(24): 145-151.

[9] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 148-151.

[10] 崔公让. 糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准(草案)[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2003, 2(2): 352-352.

[11] 刘畅, 王英南, 王旭泽, 等. 老年 2 型糖尿病患者下肢血管病变的危险因素分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(24): 51-54.

[12] 易兰, 王莉, 付阿丹, 等. 丹参注射液对糖尿病合并下肢血管病变患者血管舒张功能及炎症指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 183-188.

[13] 黄静, 倪青. 糖尿病下肢血管病病证结合诊疗思路与方法[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(5): 583-585.

[14] 王全兴, 郑晓军, 白雅彬. 糖尿病下肢大血管病变中医辨证分型及其相关因素分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(32): 4045-4046.

[15] 刘松岩, 杜梁, 王镁. 糖尿病下肢动脉硬化闭塞症的中医证型分布规律浅探[J]. 世界中医药, 2014(5): 642-645.

[16] Gazzaruso C, Montalcini T, Baffero E, et al. Lipoprotein(a) and homocysteine as genetic risk factors for vascular and neuropathic diabetic foot in type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrine, 2012, 41(1): 89-95.

[17] 宋琪新, 崔德芝. 糖尿病下肢血管病变发病机制研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2016, 14(1): 82-84.

【责任编辑 何希荣】