

益气活血通脉法治疗糖尿病下肢动脉粥样硬化性病变的临床观察

陈焱, 白清, 孙新宇*
(河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**观察益气活血通脉法治疗糖尿病下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)的疗效及对血流动力学指标和血管内皮功能的影响。**方法:**将符合要求的 105 例患者按随机数字表法分为对照组 52 例和观察组 53 例。对照组口服拜阿司匹林肠溶片, $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 1 次/d, 和西洛他唑片, $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 2 次/d。观察组在对照组治疗的基础上给予当归四逆汤合补阳还五汤加减内服、外洗, 1 剂/d。两组均连续治疗 12 周。测量治疗前后踝肱指数(ABI); 采用彩色多普勒超声诊断仪检测治疗前后下肢股浅、胫后及足背动脉的内膜厚度、硬化程度、斑块大小、狭窄程度; 进行治疗前后气虚血瘀证评分; 检测治疗前后全血黏度, 血浆黏度, 血沉(ESR), D-二聚体(D-D), 纤维蛋白原(FIB)和红细胞电泳水平; 检测治疗前后空腹血糖(FPG), 糖化血红蛋白(HbA1c), 血清 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃], 内皮素(ET), 一氧化氮(NO)及同型半胱氨酸(Hcy)水平。**结果:**经秩和检验, 观察组中医证候疗效优于对照组($Z = 2.371, P < 0.05$); 治疗后观察组患者的 ABI 高于对照组($P < 0.01$), 气虚血瘀证评分低于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组患者双下肢股浅、胫后及足背动脉的内膜厚度、硬化程度、斑块大小、狭窄程度评分及总分均低于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组患者的全血黏度、血浆黏度, ESR, D-D, FIB 和红细胞电泳时间等改善均优于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组患者的 HbA1c, ET 和 Hcy 水平均低于对照组($P < 0.01$), 25(OH)D₃ 和 NO 水平均高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**当归四逆汤合补阳还五汤加减内服、外洗治疗糖尿病 LEAD, 可改善血流动力学和血管内皮功能, 提高 ABI, 减轻动脉硬化程度和狭窄程度, 改善了临床症状。

[关键词] 糖尿病; 下肢动脉粥样硬化性病变; 气虚血瘀证; 当归四逆汤; 补阳还五汤; 血流动力学; 内皮功能

[中图分类号] R25; R58; R587; R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)11-0103-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191131

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190119.1155.001.html>

[网络出版时间] 2019-01-21 16:40

Effect of Yiqi Huoxue Tongmai Method in Treating Atherosclerotic Lesions of Lower Extremity of Diabetes

CHEN Yan, BAI Qing, SUN Xin-yu*

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Yiqi Huoxue Tongmai method in treating lower extremity atherosclerotic disease (LEAD) and on hemodynamic index and vascular endothelial function. **Method:** One hundred and five patients were randomly divided into control group (52 cases) and observation group (53 cases) by random number table. Patients in control group were treated for controlling blood sugar, blood fat, blood pressure and given aspirin enteric-coated tablets, 100 mg/day, cilostazol tablets, 100 mg/day, 2 times/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were given modified Danggui Sini Tang and

[收稿日期] 20181017(145)

[基金项目] 河南省中医药管理局项目(2015ZY02050)

[第一作者] 陈焱, 主治医师, 从事中西医结合内分泌疾病的临床诊疗工作, E-mail:13838551025yaoyao@163.com

[通信作者] *孙新宇, 副主任医师, 从事内分泌疾病的临床研究工作, E-mail:2625278809@qq.com

Buyang Huanwu Tang for oral and washout, 1 dose/day. The treatment course lasted for 12 weeks. Before and after treatment, ankle brachial index (ABI) was detected. And intimal thickness of shallow femoral shallower, arteriae tibialis posterior and arteriae dorsalis pedis, hardening degree, patch size and degree of stenosis were detected by color Doppler ultrasound diagnostic apparatus. Qi deficiency and blood stasis syndrome were scored. And levels of the whole blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte sedimentation rate (ESR), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), erythrocyte electrophoresis, fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum 25-hydroxyvitamin D₃ ([25 (OH) D₃]), endothelin (ET), nitric oxide (NO) and homocysteine (Hey) were detected. **Result:** By the rank sum test, the clinical effect in observation group was better than that in control group ($Z=2.371, P<0.05$). After treatment, ABI in observation group was higher than that in control group ($P<0.01$), scores of Qi deficiency and blood stasis were lower than those in control group ($P<0.01$). Scores of intimal thickness of shallow femoral shallower, arteriae tibialis posterior and arteriae dorsalis pedis, hardening degree, patch size and degree of stenosis and the total score in observation group were lower than those in control group ($P<0.01$). And levels of the whole blood viscosity, ESR, D-D, FIB, erythrocyte electrophoresis were better than those in control group ($P<0.01$), while levels of HbA1c, ET and Hey were lower than those in control group ($P<0.01$), and levels of [25 (OH) D₃] and NO were higher than those in control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Modified Danggui Sini Tang and Buyang Huanwu Tang can ameliorate hemodynamics and vascular endothelial function, improve ABI, relieve arteriosclerosis and narrow degrees, and alleviate clinical symptoms.

[**Key words**] diabetes; atherosclerotic lesions of lower extremity; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Danggui Sini Tang; Buyang Huanwu Tang; hemodynamics; endothelial function

糖尿病是全球性公共卫生问题,是严重危害我国人民健康的重要慢性非传染性疾病,目前中国成人糖尿病患病率 11% 左右,糖尿病前期患病率高达 35%,糖尿病及其并发症严重影响患者生存质量和预期寿命^[1]。下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)是糖尿病常见并发症,LEAD 的患病率随年龄的增大而增加,可导致下肢缺血性溃疡和截肢外,还增加了心血管事件的风险性,死亡率增高,是糖尿病患者筛查和防治的重要并发症之一^[2]。现代医学除了采取严格控制血糖、血压、血脂及体重等高风险因素外,还以扩血管药物、抗血小板聚集药物等治疗 LEAD,效果并不明显,且费用昂贵、治疗周期长,患者往往要寻求外科措施^[2-3],因此,积极探讨有效防治方法一直是国内外研究的热点和难点。

根据 LEAD 不同分期的表现,可归为中医“筋疽”“脱疽”“脉痹”“痛痹”“血痹”等范畴,乃消渴日久,脏腑虚损,气血阴阳俱亏,痰瘀毒内生,脉络瘀阻,出现血管闭塞,痰瘀病理要素是导致消渴动脉粥样硬化发展加重的原因,是疾病的进展标志^[4]。笔者在长期临床中观察到早、中期患者多因消渴缠绵,阴虚燥热,久则耗气,加之老年患者正气不足,容易化生痰瘀毒等标实,使血行不畅,经脉瘀阻,肢端失养,而出现 LEAD。元气虚弱、脉络痹阻是 LEAD 最主要病机,本研究采用补气活血通阳、祛瘀通络中

药内服外洗治疗 2 型糖尿病下肢动脉粥样硬化性病取得一定临床疗效^[3,5]。当归四逆汤源于仲景《伤寒论》,主治营血虚弱、寒凝经脉、气血闭阻之证,现代研究表明具有抗炎、镇痛、抗凝血、降低血黏度的作用,临床用于糖尿病周围神经病变及血管病变,均显示了较好的效果^[6]。陈秋芳等^[7]研究显示当归四逆汤给予糖尿病沐足,可改善足背动脉血流情况,从而起到防治糖尿病性 LEAD 的作用。补阳还五汤源自王清任《医林改错》,能补气活血通络。潘竞霞等^[8]研究显示补阳还五汤可减少或消除 2 型糖尿病患者下肢动脉血栓形成,改善其下肢动脉血流动力学指标。本研究观察了基于益气活血通络法的当归四逆汤合补阳还五汤加减治疗糖尿病 LEAD 的临床疗效和作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 5 月至 2017 年 12 月在河南省中医院内分泌科住院部接受治疗的 112 例患者作为观察对象。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 56 例。对照组男性 33 例,女性 23 例;年龄 49~72 岁,平均(62.81±11.64)岁;糖尿病病程 6~18 年,平均(9.17±6.43)年;身体质量指数(BMI)(25.51±2.73) kg·m⁻²;Fontaine's 分期^[2]有 II a 期 10 例,II b 期 26 例,III 期 20 例;病史有吸烟史 29 例,饮酒史 25 例;下肢病变部位见单侧

21 例, 双侧 35 例。观察组男性 30 例, 女性 26 例; 年龄 51 ~ 75 岁, 平均 (63.29 ± 12.42) 岁; 糖尿病病程 5 ~ 17 年, 平均 (9.58 ± 6.74) 年; 身体质量指数 (BMI) $(25.77 \pm 2.81) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; Fontaine's 分期^[2] 有 II a 期 8 例, II b 期 29 例, III 期 19 例; 病史见吸烟史 26 例, 饮酒史 24 例; 下肢病变部位有单侧 18 例, 双侧 38 例。试验期间对照组脱落 4 例, 完成试验 52 例; 观察组脱落 3 例, 完成试验 53 例。两组患者年龄、性别、病程、BMI、Fontaine's 分期、吸烟、饮酒史等基线资料比较, 差异无统计学意义, 均具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 ① 2 型糖尿病诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》^[9] 制定。糖化血红蛋白 (HbA1c) $\geq 6.5\%$; 或空腹血糖 (FPG) $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或口服糖耐量试验时 2 h 血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 可有典型糖尿病症状 (多饮、多尿、多食、体质量下降) 表现。② 糖尿病性下肢动脉粥样硬化性病变 (LEAD) 诊断标准参照文献^[9] 制定。血管踝肱指数 (ABI) ≤ 0.9 , 无论有无下肢不适的症状, 均可诊断为 LEAD; 运动时出现下肢不适且静息 ABI ≥ 0.9 的患者, 如踏车平板试验后 ABI 下降 15% ~ 20%, 应该诊断为 LEAD; 如果患者静息 ABI < 0.4 或踝动脉压 $< 50 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 或趾动脉压 $< 30 \text{ mmHg}$, 应该诊断严重肢体缺血 (CLI)。LEAD 的 Fontaine's 分期标准见文献^[9], I 期, 无症状; II a 期, 轻度间歇性跛行; II b 期, 中到重度间歇性跛行; III 期, 缺血性静息痛; IV 期, 缺血性溃疡或坏疽。

1.2.2 气虚血瘀证诊断标准 参照中华中医药学会《糖尿病中医防治指南》^[10] 制定的标准。主证见夜间静息痛、趾端或足背疼痛, 痛有定处; 下肢乏力; 间歇性跛行; 次证见麻木感; 气短懒言; 下肢肌肤紫暗; 肿胀; 足背动脉或胫后动脉或腘动脉搏动减弱或消失; 舌质淡暗, 或有瘀点, 苔薄白, 脉细涩。主证 2 项 + 次证 1 项, 参考舌脉, 即可诊断。

1.3 纳入标准 ① 符合以上 2 型糖尿病性 LEAD 的诊断标准者; ② 符合气虚血瘀证辨证标准者; ③ Fontaine's 分期为 II a, II b 和 III 期者; ④ 年龄 45 ~ 75 岁, 男女不限; ⑤ 本研究获得河南省中医院伦理委员审查批准 (批号 2015012-25), 并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ① 促凝血功能障碍者, 血小板计算正常值者; ② 合并严重心力衰竭、急性动脉栓塞、严重感染、肿瘤等患者; ③ 下肢已经出现溃疡或坏疽患

者; ④ 合并严重的肝、肾和心脑血管疾病者; ⑤ 合并精神病、认识功能障碍者; ⑥ 过敏体质及对本研究药物已知成分过敏者; ⑦ 同期采用其他中医药治疗, 影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗均采用口服降糖药或胰岛素控制血糖, 目标空腹血糖 (FPG) $4.4 \sim 7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 在 $4.4 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 采取控制血脂和血压措施; 给予糖尿病人的健康教育、生活方式干预措施和饮食计划等。对照组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), $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 和西洛他唑片 (重庆华森制药股份有限公司, 国药准字 H20046390), $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 2 次/d。观察组在对照组治疗的基础上给予当归四逆汤合补阳还五汤加减治疗, 药物组成有当归 12 g, 桂枝 10 g, 细辛 3 g, 甘草片 5 g, 通草 10 g, 大枣 10 g^(煎), 黄芪 30 g, 赤芍 15 g, 白芍 15 g, 地龙 10 g, 川芎 10 g, 红花 5 g, 桃仁 15 g, 银杏叶 15 g, 川牛膝 15 g。随证加减, 神疲倦怠, 气短懒言, 动则汗出等偏气虚者加党参 20 g; 冷痛, 得温痛减等偏阳虚者加肉桂、干姜各 5 g; 肢体麻木、头重如裹、体多肥胖等兼痰湿者加白芥子、僵蚕、法半夏各 10 g; 有五心烦热, 失眠多梦, 皮肤干燥等阴虚者加知母、玄参各 10 g。1 剂/d, 加水浸泡 30 min, 水煎煮 2 次, 取药液约 350 mL, 分早晚 2 次温服。上药第 3 煎加路路通 50 g, 红花 20 g, 丹参 30 g, 鸡血藤 50 g, 木瓜 50 g, 加水 3 ~ 4 L 煎煮 15 min, 取药液, 水温度 42° 左右外洗患肢约 30 min。两组疗程均为连续治疗 12 周。

1.6 观察指标 ① 血管踝肱指数 (ABI) 检测, 患者休息 10 min, 仰卧, 以血管超声仪测量足背或胫前动脉、胫后动脉以和肱动脉收缩压, 计算 ABI。于治疗前后各检查 1 次。② 下肢动脉血管病变情况比较, 采用彩色多普勒超声诊断仪检测, 记录双下肢股浅、胫后及足背动脉的内膜厚度、硬化程度、斑块大小、狭窄程度, 并进行计分, 计算总分^[11]。于治疗前后各评价测 1 次。③ 气虚血瘀证辨证评分, 参照《中药新药临床研究指导原则》标准, 将各症状分为“无、轻、中、重”, 分别赋予“0 ~ 3”分值。于治疗前后各评价 1 次。④ 血液流变学指标测定, 包括全血黏度、血浆黏度、血沉 (ESR), D-二聚体 (D-D), 纤维蛋白原 (FIB) 和红细胞电泳时间的检测。于治疗前后各检测 1 次。⑤ 理化指标测定, 包括空腹血糖 (FPG), 糖化血红蛋白 (HbA1c), 血清 25-羟维生素 D_3 [$25(\text{OH})\text{D}_3$], 内皮素 (ET), 一氧化氮 (NO) 及同

型半胱氨酸(Hcy);FPG 和 HbA1c 采用全自动生化分析仪检测,其他指标采用酶联免疫吸附法检测,25(OH)D₃,Hcy 试剂盒(德国罗氏公司,批号为 SN36-1703,2017BA052);ET,NO 试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 201801014,20171246)。于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》采用中医证候疗效标准。临床痊愈为症状、体征消失或基本消失,积分减少≥90%;显效为症状、体征明显改善,积分减少≥70%有效为有所好转,积分减少≥30%;无效为无明显改善甚或加重,积分减少<30%。

1.8 统计学方法 数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件进行,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 两组患者中医证候疗效比较 经秩和检验,观察组中医证候疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z = 2.371, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome efficacy in two groups

| 组别 | 例数 | 临床痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 |
|----|----|------|----|----|----|
| 对照 | 52 | 5 | 20 | 18 | 9 |
| 观察 | 53 | 11 | 25 | 15 | 2 |

表 3 两组患者治疗前后下肢动脉血管病变情况评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | 时间 | 例数 | 内膜厚度 | 硬化程度 | 斑块大小 | 狭窄程度 | 总积分 |
|----|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 52 | 3.85 ± 0.79 | 4.17 ± 0.92 | 6.22 ± 1.32 | 5.95 ± 1.02 | 19.61 ± 3.58 |
| | 治疗后 | | 2.51 ± 0.68 ¹⁾ | 2.68 ± 0.75 ¹⁾ | 3.89 ± 0.96 ¹⁾ | 3.26 ± 0.89 ¹⁾ | 11.03 ± 2.74 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 53 | 3.90 ± 0.83 | 4.25 ± 0.94 | 6.19 ± 1.28 | 5.87 ± 1.09 | 19.36 ± 3.62 |
| | 治疗后 | | 1.88 ± 0.57 ^{1,2)} | 1.91 ± 0.62 ^{1,2)} | 2.84 ± 0.81 ^{1,2)} | 2.18 ± 0.77 ^{1,2)} | 8.37 ± 1.91 ^{1,2)} |

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of hemorheological changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | 全血黏度/mPa·s | 血浆黏度/mPa·s | ESR/mm·h ⁻¹ | D-D/μg·L ⁻¹ | FIB/g·L ⁻¹ | 红细胞电泳时间/s |
|----|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 52 | 6.41 ± 1.15 | 2.51 ± 0.65 | 23.77 ± 2.97 | 0.91 ± 0.13 | 11.32 ± 1.93 | 356.67 ± 42.59 |
| | 治疗后 | | 5.64 ± 0.79 ¹⁾ | 1.90 ± 0.52 ¹⁾ | 20.35 ± 2.50 ¹⁾ | 0.78 ± 0.09 ¹⁾ | 9.81 ± 1.44 ¹⁾ | 317.48 ± 32.47 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 53 | 6.53 ± 1.20 | 2.48 ± 0.61 | 24.19 ± 3.03 | 0.92 ± 0.15 | 11.46 ± 1.87 | 361.72 ± 44.63 |
| | 治疗后 | | 4.92 ± 0.53 ^{1,2)} | 1.42 ± 0.46 ^{1,2)} | 17.25 ± 2.37 ^{1,2)} | 0.64 ± 0.08 ^{1,2)} | 7.59 ± 1.25 ^{1,2)} | 276.26 ± 28.27 ^{1,2)} |

2.2 两组患者治疗前后 ABI 和气虚血瘀证评分比较 治疗后两组患者的 ABI 均升高($P < 0.01$),气虚血瘀证评分明显下降($P < 0.01$);治疗后观察组患者的 ABI 高于对照组($P < 0.01$),气虚血瘀证评分低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 ABI 和气虚血瘀证评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of ABI and Qi deficiency and blood stasis syndrome in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | ABI | 气虚血瘀证/分 |
|----|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 52 | 0.68 ± 0.07 | 24.71 ± 5.09 |
| | 治疗后 | | 0.92 ± 0.13 ¹⁾ | 11.44 ± 3.76 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 53 | 0.67 ± 0.08 | 24.38 ± 5.15 |
| | 治疗后 | | 1.07 ± 0.18 ^{1,2)} | 7.20 ± 2.49 ^{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 3~5 同)。

2.3 两组患者治疗前后下肢动脉血管病变情况评分比较 经 B 超检查,治疗后两组患者的双下肢股浅、胫后及足背动脉的内膜厚度、硬化程度、斑块大小、狭窄程度评分及总积分均明显降低($P < 0.01$);治疗后观察组患者的上述检查各项评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者的全血黏度、血浆黏度,ESR,D-D,FIB 和红细胞电泳等血液流变学指标均有下降($P < 0.01$);治疗后观察组患者的全血黏度、血浆黏度,ESR,D-D,FIB 和红细胞电泳等改善均优于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后 FPG, HbA1c, 25(OH)D₃, ET, NO 和 Hcy 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者的 FPG, HbA1c, ET 和 Hcy 水平均明显下降($P < 0.01$), 25(OH)D₃ 和 NO 水平均显著升

高($P < 0.01$); 治疗后观察组患者的 HbA1c, ET 和 Hcy 水平均低于对照组($P < 0.01$), 25(OH)D₃ 和 NO 水平均高于对照组($P < 0.01$), 两组间 FPG 比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 FPG, HbA1c, 25(OH)D₃, ET, NO 和 Hcy 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes of FPG, HbA1c, 25(OH)D₃, ET, NO and Hcy in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | FPG/mm \cdot L ⁻¹ | HbA1c/% | 25(OH)D ₃ /μg \cdot L ⁻¹ | ET/ng \cdot L ⁻¹ | NO/μmol \cdot L ⁻¹ | Hcy/μmol \cdot L ⁻¹ |
|----|-----|----|--------------------------------|-----------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 52 | 7.42 ± 1.03 | 8.95 ± 1.37 | 28.47 ± 3.81 | 6.32 ± 0.86 | 31.72 ± 4.35 | 17.34 ± 4.06 |
| | 治疗后 | | 6.17 ± 0.89 ¹⁾ | 7.04 ± 0.95 ¹⁾ | 36.25 ± 4.37 ¹⁾ | 4.71 ± 0.67 ¹⁾ | 37.59 ± 4.82 ¹⁾ | 13.21 ± 3.19 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 53 | 7.37 ± 0.96 | 9.02 ± 1.45 | 29.19 ± 4.08 | 6.26 ± 0.93 | 30.68 ± 4.46 | 18.07 ± 4.33 |
| | 治疗后 | | 5.88 ± 0.74 ^{1,2)} | 6.29 ± 0.82 ^{1,2)} | 41.52 ± 5.19 ^{1,2)} | 4.14 ± 0.58 ^{1,2)} | 45.28 ± 5.87 ^{1,2)} | 9.74 ± 2.26 ^{1,2)} |

3 讨论

因城市化、老龄化、超重肥胖患病率增加及中国人的遗传易感性等, 我国糖尿病患病率逐年增加, 其危害在于微血管和大血管并发症, 是糖尿病患者致残、致死的主要原因^[1-2]。糖尿病下肢动脉病变是外周动脉疾病的一个组成成分, 表现为下肢动脉的狭窄或闭塞, 除动脉粥样硬化外, 动脉炎和栓塞等也可导致下肢动脉病变, 其中最主要的就是 LEAD, 在确诊 1 年后心血管事件发生率达 21.1%, ABI 越低, 预后越差, 成为糖尿病筛查和防治的重点^[2]。糖尿病性 LEAD 的发生与年龄、糖尿病病程、不良生活习惯、血脂代谢紊乱、高血压等诸因素均有关, Hcy, 胱抑素 C, HbA1c, FIB, D-D, 胎球蛋白-A, 脑钠肽等等也是重要危险因素, 其共同致病机制可能与胰岛素抵抗、炎症、氧化应激有关, 因此针对这些危险因素进行干预, 这对于降低糖尿病足的发病率及截肢率、提高患者生活质量、减轻家庭及社会的经济负担具有重要意义^[12-13]。

《黄帝内经·灵枢·五变篇》有言:“五脏皆柔弱者, 善病消瘴。”禀赋异常、五脏柔弱是导致消瘴的基础。而消渴“阴虚燥热”日久耗气伤阴, 气虚推动无力, 血行不畅而致瘀。加之本病多为中老年患者, 气血亏虚, 气虚血行不畅易脉道阻塞, 正如《黄帝内经·灵枢·营卫生会篇》所云:“老者之气血衰, 其肌肉枯, 气道涩”。消渴日久, 脾气受损不能散精, 升清降浊失司, 水谷精微壅滞而化生的痰浊。《黄帝内经·素问·痹论》曰:“在于脉则血凝而不流”, 指出“脉痹”的关键病机在于血液凝固不畅, 瘀血阻滞脉道。《丹溪心法》也云:“痰挟瘀血, 遂成窠囊。”窠囊类似于动脉粥样斑块^[4,10]。痰浊瘀血的发生与糖尿病的糖毒性、脂毒性及胰岛素抵抗密切相关, 浊毒耗

气伤阴, 久则变证丛生, 是导致糖尿病病情发生与发展的重要因素^[14]。可见虚损和痰浊血瘀均是导致糖尿病性 LEAD 发生、发展的重要机制。

现代医学将控制血糖作为防止糖尿病并发症的首要任务, 但单纯严格控制血糖对于糖尿病大血管病变减少有限, 而他汀类降脂药有不良反应, 阿司匹林等抗血小板药有明显胃肠道不良反应及出血倾向, 临床使用受到限制^[15]。中医采用化痰祛瘀, 活血益气, 益气养阴法等药物经内服、外用、注射等途径治疗糖尿病性 LEAD 均收到了较好的临床效果, 且副作用少, 患者容易接受^[16]。

当归四逆汤合补阳还五汤加减方中以黄芪补益升阳, 气旺血行, 瘀去络通, 当归养血和血, 桂枝温经散寒、温通血脉, 细辛温经散寒, 通草通经、以畅血行, 白芍、甘草、大枣配之养血和营, 赤芍、川芎、桃仁、红花活血散瘀、行气止痛, 地龙通经活络, 银杏叶活血化瘀、通络止痛、化浊降脂, 川牛膝补肾活血、引药下行。全方标本兼顾, 共奏补气养血, 活血通络, 温经和营, 散瘀止痛之功。在外洗时, 加入路路通祛风活络, 利水通经, 丹参、红花活血通经, 散瘀止痛, 鸡血藤活血补血, 调经止痛, 舒筋活络, 木瓜舒筋活络。诸药合用, 直接作用于病所, 起到散瘀舒筋, 通络止痛的作用。

本组资料显示, 治疗后观察组患者的 ABI 高于对照组, 气虚血瘀证评分低于对照组, 观察组中医证候疗效优于对照组, 经 B 超检查治疗后观察组患者双下肢股浅、胫后及足背动脉的内膜厚度、硬化程度、斑块大小、狭窄程度评分及总积分均低于对照组, 可见在常规西医治疗的基础上, 当归四逆汤合补阳还五汤加减方内服、外洗提高了 ABI, 减轻动脉硬化程度和狭窄程度, 减轻了临床症状, 提高了临床疗效。

FIB 是凝血系统的重要成分之一,增多使血液呈高凝状态,血液瘀滞,有利于血小板与损伤的内皮细胞接触,可以促进糖尿病患者血管发生动脉粥样硬化;D-D 是交联纤维蛋白聚合体的特异性降解产物,其增高表明体内呈高凝状态及继发性纤溶亢进^[12,16]。本组资料显示治疗后观察组患者的全血黏度、血浆黏度,ESR,D-D,FIB 和红细胞电泳等改善均优于对照组,提示了当归四逆汤合补阳还五汤加减内服、外洗能有效具有改善血液高凝状态,改善血流动力学,从而抑制动脉硬化形成的作用。

HbA1c 升高是引起氧化应激,导致血管内皮细胞功能紊乱、血小板功能受损、血栓形成增加的重要原因,最终导致动脉粥样硬化,说明 HbA1c 是导致下肢动脉病变独立危险因素^[17]。Hcy 是动脉粥样硬化的独立危险因素,可影响脂代谢和血管内皮功能,与糖尿病下肢血管病变严重程度密切相关^[12]。25(OH)D₃ 可以抑制肾素血管紧张素系统,保护肾脏及血管、减缓动脉硬化发生;ET 具有强烈的缩血管作用,而 NO 舒张血管的活性物质,研究显示糖尿病下肢病变组患者的动脉血管内径及血流量与 ET 和 Hcy 成反比,与 25(OH)D₃ 和 NO 水平呈正比^[18-19]。本研究显示治疗后观察组患者的 HbA1c,ET 和 Hcy 水平均低于对照组,25(OH)D₃ 和 NO 水平均高于对照组,提示了当归四逆汤合补阳还五汤加减内服、外洗可改善糖尿病性 LEAD 血管内皮功能,降低了 LEAD 危险因素,改善了下肢血管状态,从而起到减轻 LEAD 的作用。

[参考文献]

[1] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学:生命科学,2018,48(8):812-819.
[2] 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.
[3] 张志伟,陈焱. 归龙汤治疗老年糖尿病下肢血管病变临床研究[J]. 中医学报,2017,32(12):2350-2353.
[4] 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(5):583-585.
[5] 陈焱. 三联疗法对糖尿病下肢血管病变患者踝肱指数和血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志,

2016,36(4):826-828.

[6] 郑华,苏志恒. 当归四逆汤的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国民族民间医药,2016,25(1):40-41.
[7] 陈秋芳,钟章炼. 糖尿病患者予当归四逆汤沐足前后足背动脉血流的变化[J]. 临床医学工程,2018,25(1):3-4.
[8] 潘竞霞,汤水福,王晓东,等. 补阳还五汤对 2 型糖尿病患者下肢动脉缺血的超声血流动力学影响[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版,2017,38(1):75-78.
[9] 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]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):899-907.
[10] 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.
[11] 潘长玉,高妍,袁申元,等. 2 型糖尿病下肢血管病变发生率及相关因素调查[J]. 中国糖尿病杂志,2001,9(6):323-326.
[12] 金京,李强. 2 型糖尿病下肢血管病变相关危险因素研究进展[J]. 临床荟萃,2015,30(5):597-600.
[13] 余颖,陆泽元. 2 型糖尿病下肢动脉病变风险预测因素研究进展[J]. 实用糖尿病杂志,2017,13(6):62-63.
[14] 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.
[15] 李凯,高泓,谢春光,等. 谢春光教授运用“治未病”思想防治糖尿病下肢大血管病变经验介绍[J]. 时珍国医国药,2014,25(7):1711-1712.
[16] 李建鹏,王峥. 血栓通联合前列地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症的有效性及其对血液流变学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(6):159-162.
[17] 蒋凤秀,陆泽元,曾玲,等. 老年 2 型糖尿病下肢动脉病变与糖化血红蛋白的相关性研究[J]. 实用老年医学,2018,32(7):673-676.
[18] 王颖,佟俊旺,盛佳曦,等. 血清瘦素,25 羟维生素 D₃ 水平与 2 型糖尿病下肢血管病变关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(4):328-330.
[19] 周春美. 糖尿病下肢病变彩色多普勒超声评估结果与其血清学指标的关系分析[J]. 双足与保健,2017,25(8):36-39.

[责任编辑 何希荣]