

- [5] Nguyen D, Ping F, Mu W, et al. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11(3): 226-231.
- [6] Usui HK, Shikata K, Sasaki M, et al. Macrophage scavenger receptor-A-deficient mice are resistant against diabetic nephropathy through amelioration of microinflammation [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (2): 363-372.
- [7] 冷锦红, 于世家. 糖尿病慢性并发症与细胞凋亡及相关基因关系的述评[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(3): 612-613.
- [8] 王宏, 王永志. 尿微量白蛋白、 $\beta_2$ -微球蛋白与血清高敏 C 反应蛋白联合检测 2 型糖尿病早期肾损害价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(9): 865-869.
- [9] Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 4 (294): F697-F701.
- [10] 陈辉, 周道远, 覃丹平, 等. 醛固酮受体拮抗剂治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(1): 127-129.

(责任编辑: 冯天保)

## 补阳还五汤治疗糖尿病下肢血管病变 32 例疗效分析

吴燕<sup>1</sup>, 杨俊杰<sup>1</sup>, 叶澄健<sup>1</sup>, 吴芳<sup>1</sup>, 陈伯均<sup>2</sup>

1. 广州市黄埔区红十字会医院, 广东 广州 510760; 2. 广东省中医院大学城医院, 广东 广州 510006

**[摘要]** 目的: 观察补阳还五汤治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效。方法: 将糖尿病下肢血管病变患者 64 例随机分为 2 组各 32 例, 2 组均在糖尿病常规治疗基础上, 对照组给予辛伐他汀片治疗, 治疗组给予补阳还五汤加减方, 15 天为 1 疗程, 治疗 3 疗程后观察 2 组治疗前后外周血内皮祖细胞 (EPCs)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 以及下肢动脉血管管壁、血流变化情况。结果: 治疗后 2 组患者血浆 EPCs 水平升高, MMP-9 水平明低, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 且治疗后治疗组上述指标改善均优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后 2 组下肢动脉彩超各项指标均较治疗前有明显改善 ( $P < 0.01$ ); 且治疗组各指标改善明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论: 补阳还五汤配合糖尿病常规治疗可改善糖尿病下肢血管病变患者外周血中 EPCs、MMP-9 水平及下肢血管管壁和血流状况, 值得临床推广应用。

**[关键词]** 糖尿病下肢血管病变; 补阳还五汤; 内皮祖细胞; 基质金属蛋白酶-9

**[中图分类号]** R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 07-0097-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.07.044

糖尿病下肢血管病变(DLEAD)是 2 型糖尿病(T2DM)最严重的并发症之一, 其致残率、死亡率均较高。其发病机制复杂, 目前研究认为, 糖尿病(DM)患者体内胰岛素抵抗导致代谢紊乱, 机体长期持续处于高血糖与蛋白质的非酶糖化状态, 脂代谢异常、内皮细胞损伤和功能障碍、血小板功能异常、最终致动脉粥样硬化(AS)以及血液流变学改变。而内皮损伤是 AS 发生的始动步骤, 内皮细胞在受到高糖、高脂、低氧、炎症、等外界刺激时, 内皮细胞的正常功能受损, 发生内皮间质

转化, 随后在损伤部位出现脂质沉积、血小板黏附聚集、释放生长因子, 引起血管壁增厚, 动脉粥样硬化, 管腔狭窄, 发生形态学改变。内皮祖细胞(EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞, 目前国内外研究发现它参与血管内皮修复和出生后的血管新生; 而基质金属蛋白酶-9(MMP-9)通过过度降解血管基底膜主要结构成分-IV型胶原在 AS 的发生、发展中起关键性的作用<sup>[1]</sup>。本研究采用益气活血化瘀中药制剂补阳还五汤治疗糖尿病外周血管病变, 通过观察患者外周血清内皮祖细胞(EPCs)、

**[收稿日期]** 2015-03-05

**[基金项目]** 广州市黄埔区科技计划项目 (1042)

**[作者简介]** 吴燕 (1961-), 女, 主治医师, 主要从事内分泌内科的临床诊治工作。

MMP-9 的水平变化,探讨中药补阳还五汤防治 DLEAD 的作用机制。

### 1 临床资料

1.1 一般资料 入选病例均为 2014 年 1—11 月期间在广州市黄埔区红十字会医院住院治疗的 DLEAD 患者共 64 例,按照入院先后顺序随机分为 2 组。治疗组 32 例,男 18 例,女 14 例;平均年龄( $57.6 \pm 6.3$ )岁;糖尿病病程( $6.1 \pm 1.9$ )年;下肢血管病变病程( $3.2 \pm 1.6$ )年。对照组 32 例,男 16 例,女 16 例;平均年龄( $59.8 \pm 5.8$ )岁;糖尿病病程( $5.6 \pm 2.2$ )年;下肢血管病变病程( $2.9 \pm 1.9$ )年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 糖尿病诊断标准均参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)》<sup>[2]</sup>。DLEAD 诊断标准符合《糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准(草案)》<sup>[3]</sup>中相关标准:①有肢体缺血症状,发凉、怕冷、麻木、疼痛、间歇性跛行、酸胀;②有肢体缺血体征,皮肤苍白或暗红,皮温低,肌肉萎缩等营养障碍性表现,患肢足背动脉、胫后动脉搏动减弱或消失,甚或股动脉搏动减弱或消失;③下肢血管彩超示:动脉硬化、血管壁厚、内膜回声不均,可见粥样斑块改变,动脉管腔狭窄、扭曲,血流峰时速度减慢,阻力指数增高。

1.3 纳入标准 ①所有入选病例均符合糖尿病下肢血管病变诊断标准;②无严重的心、肝、肾损害和骨髓造血功能异常;③无其他疾病造成下肢血管病变;④本人同意,并能遵医嘱完成临床观察。

1.4 排除标准 ①合并严重心、肝、肾损害和骨髓造血功能异常者;②合并其他疾病造成下肢血管损害;③不能合作的患者;④不符合病例纳入标准者。

### 2 治疗方法

所有患者于入院 1 周内根据患者所患基础疾病,积极给予糖尿病基础性治疗,如控制血压、血糖。尤其在试验研究进行前患者血糖必须控制在空腹血糖 $\leq 7.0$  mmol/L,非空腹血糖 $\leq 10.0$  mmol/L。且所服用的药物不能对本研究的结果有影响。

2.1 对照组 在常规基础药物治疗的基础上给予辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司)20 mg,每晚 1 次,口服。

2.2 治疗组 在常规基础药物治疗的给予补阳还五汤加减。处方:黄芪 30 g,赤芍、红花、牛膝各 15 g,地龙、川芎、桃仁、桂枝各 10 g。加减:如肢体疼痛甚者加延胡索、没药各 10 g;四肢麻木不温者加附子 6 g。本院煎药室制备,第 1 次加水 700 mL,浸泡 2 h,至水沸后计时煎液煎 20 min;滤出药渣再加水 500 mL,煎煮 30 min,煎液滤出,合并 2 次煎液,摇匀,分装与 250 mL 塑料包装量瓶中,密封。每天 1 剂,分早、晚 2 次温服。

2 组均治疗 15 天为 1 疗程,共治疗 3 疗程。

### 3 观察指标与统计学方法

3.1 EPCs 测定 采用流式细胞仪检测研究对象外周血液

EPCs 水平<sup>[4]</sup>:在入院第 2 日清晨采集静脉血液 5 mL,用 1.5 mL 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝保存,取 50  $\mu$ L 加入含 5  $\mu$ L 抗人血管内皮生长因子受体(CD33)和 3  $\mu$ L 抗人血管内皮生长因子受体(KDR)的试管中,避光孵育 10 min 后加入磷酸盐缓冲液,2000 r/min 离心 10 min,去上清,加入适量鞘液将样本制成单细胞悬液,通过流式细胞仪计算 EPCs 百分比(CD33 和 KDR 均阳性即为 EPCs)。

3.2 MMP-9 测定 治疗前后用 ELISA 法测定 MMP-9。

3.3 双侧下肢动脉检查 所有入选病例入院后均行彩色多普勒超声对两侧下肢动脉进行检查。探头频率 5~10 MHz。检查方法:患者取仰卧位、侧卧位或者俯卧位,分别对双侧股动脉、腘动脉、胫前动脉、胫后动脉、足背动脉进行全程检查。二维图像观察管壁有无增厚,血管内粥样硬化斑块情况,管腔有无狭窄及闭塞,测量血管内径、管壁厚度及狭窄程度。观察血流状态,测量收缩期峰值流速、舒张期血流速度、阻力指数及搏动指数。

3.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用  $\chi^2$  检验;等级资料用 Ridit 分析。

### 4 治疗结果

4.1 2 组治疗前后 EPCs、MMP-9 水平比较 见表 1。治疗后 2 组患者血浆 EPCs 水平升高,MMP-9 水平明低,与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗后治疗组上述指标改善均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 2 组治疗前后 EPCs、MMP-9 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	$n$	EPCs(个/ $\mu$ L)	MMP-9( $\mu$ g/L)
对照组	治疗前	32	0.032 $\pm$ 0.016	637.03 $\pm$ 64.32
	治疗后	32	0.051 $\pm$ 0.007 <sup>①</sup>	372.17 $\pm$ 55.46 <sup>①</sup>
治疗组	治疗前	32	0.034 $\pm$ 0.001	641.51 $\pm$ 43.96
	治疗后	32	0.088 $\pm$ 0.013 <sup>①②</sup>	348.49 $\pm$ 41.85 <sup>①②</sup>

与同组治疗前比较,① $P < 0.01$ ;与对照组治疗比较,② $P < 0.05$

4.2 2 组治疗前后下肢动脉变化比较 见表 2。治疗后 2 组下肢动静脉彩超各项指标均较治疗前有明显改善( $P < 0.01$ );且治疗组各指标改善明显优于对照组( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组治疗前后下肢动脉变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组( $n=32$ )		治疗组( $n=32$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血管狭窄程度(%)	64.36 $\pm$ 10.01	52.32 $\pm$ 13.52 <sup>①</sup>	65.83 $\pm$ 11.87	36.32 $\pm$ 13.52 <sup>①②</sup>
血管内径(mm)	0.75 $\pm$ 0.31	1.33 $\pm$ 0.27 <sup>①</sup>	0.72 $\pm$ 0.19	1.64 $\pm$ 0.34 <sup>①②</sup>
血流速度(cm/s)	13.09 $\pm$ 2.17	18.35 $\pm$ 1.31 <sup>①</sup>	11.33 $\pm$ 1.73	25.63 $\pm$ 2.41 <sup>①②</sup>

与同组治疗前比较,① $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

## 5 讨论

DLEAD 是 DM 最严重的并发症之一, 随着我国人民生活水平的提高, DM 患者人数的增多, DLEAD 患者呈明显增多趋势, 因其病程长、起病隐匿, 患者对疾病认识程度不够, 导致其发病率、致残率、致死率较高。大多出现明显的酸、麻、肿胀、疼痛, 甚至溃疡、坏疽后才就诊。DLEAD 同时也是全身心、脑血管疾病的标志。因此, 早期发现, 早期进行干预治疗, 可降低患者致残率、致死率, 提高患者生活质量, 改善远期预后。目前国内外研究认为, T2DM 患者主要因高血糖引起血红蛋白糖化, 致机体长期处于一种慢性、亚临床、低度炎症状态。当机体长期处于代谢紊乱时, 多种有害物质持续刺激内皮细胞, 使其正常的平衡发生紊乱, 发生内皮间质转化, 便会分泌多种炎症因子如 IL-6、MCP-1、血小板源性生长因子(PDGF)、TNF- $\alpha$  等, 进而促进单核细胞黏附、聚集在内皮上, 血浆胆固醇沉积到内皮下, 平滑肌细胞从中膜移入内皮下并增殖, 最终发展成动脉粥样硬化。EPCs 是血管内皮细胞的前体细胞。内皮损伤时, 它能从骨髓定向迁移到循环中参与损伤血管的修复<sup>[6]</sup>。EPCs 的主要致病机制为: ①它能分泌血管内皮生长因子(VEGF)等各种细胞因子促进局部缺血组织的血管新生; ②它能够通过归巢、分化参与血管新生和血管内皮损伤修复<sup>[6]</sup>。同时有研究发现, MMP-9 通过降解血管壁细胞外基质(ECM), 破坏细胞与基质间的相互作用, 促进血管壁平滑肌细胞(VSMC)从中膜向内膜迁移, 并进行增殖、分泌大量 ECM, 形成并加速 AS 的进展。

中医学认为, DLEAD 一般根据其肢体末端发凉、麻木、疼痛、溃烂及坏疽等证候将糖尿病足归入消渴、筋疽、脱疽、阴疽、血痹等。其病机为消渴病久, 气阴两虚, 气虚运血无力, 阴虚血行艰涩, 血液运行不畅而瘀阻经脉。故益气养阴、活血化瘀是其主要治疗大法。补阳还五汤由清代王清任所创, 由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花组成。其功效为补气活血、化瘀通络, 目前临床主要应用于治疗中风后半身不遂、口眼歪斜之气血不足、瘀阻经络之症。现代医学研究表明, 黄芪能明显扩张外周血管, 还可改善微循环, 增加毛细血管抵抗力, 对血糖具有双向调节作用; 地龙有明显降低血黏度、抑制血栓形成及溶解血栓的作用<sup>[7]</sup>; 川芎总生物碱对二磷酸腺苷与胶原诱导的血小板聚集有一定的抑制作用<sup>[8]</sup>; 红花提取物红花总黄色素可抑制血小板激活因子导致的血小板聚集及血小板内游离  $Ca^{2+}$  浓度的增加<sup>[9]</sup>; 地龙具有纤溶及抗凝效果, 更利于伤口愈合。因此, 本研究选用大补元气兼以活血化瘀的补阳还五汤治疗 DLEAD, 有温阳行气之功, 可使瘀去络通, 则筋肉得养, 痿废可愈。近年来临床研究证明, 辛伐他汀能稳

定动脉粥样硬化 AS 斑块、显著降低动脉粥样硬化性心脏病临床事件和心血管病死亡率, 因此本研究以辛伐他汀作为阳性对照药物。

本试验结果表明, 补阳还五汤配合 DM 常规治疗可明显提高 DLEAD 患者外周血中 EPCs 水平、降低 MMP-9 水平, 且下肢血管彩色多普勒提示补阳还五汤对改善患者下肢动脉管腔狭窄程度、血流速度明显优于辛伐他汀治疗组。表明补阳还五汤可通过提高患者外周血中 EPCs、降低 MMP-9 等相关细胞和离子水平, 保护血管内皮, 抑制血栓形成, 改善血液循环, 促进组织的修复和再生, 从而起到治疗疾病的作用。

## [参考文献]

- [1] Li Z, Li L, Zieike HR, et al. Increased expression of 72-kd type IV collagenase (MMP-2) in human aortic atherosclerotic lesion [J]. Am J Pathol, 1996, 148: 121.
- [2] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 20(1): S1-S36.
- [3] 李仕明. 糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准(草案)[J]. 中华糖尿病杂志, 1996, 4(2): 126.
- [4] 罗国君, 艾志兵, 唐春雷, 等. 循环内皮祖细胞水平与缺血性脑血管患者颈动脉粥样硬化程度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18): 5117-5118.
- [5] Yao L, Heuser-Baker J, Herlea-Pana O, et al. Bone marrow endothelial progenitors augment atherosclerotic plaque regression in a mouse model of plasma lipid lowering [J]. Stem Cells, 2012, 30(12): 2720-2731.
- [6] Yu JX, Huang XF, Lv WM, et al. Combination of stromal-derived factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor gene-modified endothelial progenitor cells is more effective for ischemic neovascularization [J]. Journal of Vascular Surgery, 2009, 50(3): 608-616.
- [7] 唐汉平, 李宝华. 自拟益气通络方治疗糖尿病周围血管病变 30 例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(4): 653-654.
- [8] 谢明映. 中西医结合治疗糖尿病周围血管病变疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(11): 693.
- [9] 陈文梅, 金鸣, 吴伟, 等. 食品红花黄色素抗血小板激活因子作用的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2001, 20(4): 201.

(责任编辑: 冯天保)