

大黄芪汤加减联合西药治疗糖尿病足临床研究

朱青燕^{1,2}, 孙迪³

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053
2. 浙江省人民医院, 浙江 杭州 310024
3. 浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310012

[摘要] 目的: 观察大黄芪汤加减联合西药治疗糖尿病足 (DF) 的临床疗效。方法: 将 98 例 DF 患者按随机数字表法分为对照组和治疗组各 49 例。对照组给予甲钴胺注射液与拜阿司匹林治疗, 治疗组在对照组基础上加用大黄芪汤加减治疗。对比 2 组中医证候评分、踝肱指数 (ABI) 及血管生成素-2 (Ang-2) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平。结果: 治疗后, 2 组 5 项中医证候评分均较治疗前减少 ($P < 0.01$); 治疗组 5 项中医证候评分均低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 2 组 ABI 值均较治疗前增高 ($P < 0.01$); 治疗组 ABI 值大于对照组 ($P < 0.01$)。总有效率治疗组 87.76%, 高于对照组的 69.39%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 VEGF 水平均较治疗前升高 ($P < 0.01$), Ang-2 水平均较治疗前降低 ($P < 0.01$); 治疗组血清 VEGF 水平高于对照组 ($P < 0.01$), Ang-2 水平低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 大黄芪汤加减联合西药治疗 DF 疗效显著, 作用机制可能与调节 VEGF 和 Ang-2 水平有关。

[关键词] 糖尿病足 (DF); 中西医结合疗法; 大黄芪汤; 踝肱指数 (ABI); 血管生成素-2 (Ang-2); 血管内皮生长因子 (VEGF)

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0090-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.027

Clinical Study on Modified Da Huangqi Tang Combined with Western Medicine for Diabetic Foot

ZHU Qingyan, SUN Di

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Da Huangqi tang combined with western medicine for diabetic foot (DF). **Methods:** A total of 98 cases of DF patients were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, 49 cases in each group. The control group was treated with mecobalamin injection and bayaspirin, and the treatment group was additionally treated with modified Da Huangqi tang based on the treatment of the control group. The Chinese medicine syndrome scores, the ankle-brachial index (ABI) as well as the levels of angiopoietin-2 (Ang-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the two groups were compared. **Results:** After treatment, the five Chinese medicine syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$); the five Chinese medicine syndrome scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of ABI in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.01$); the level of ABI in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). The total effective rate was 87.76% in the treatment group, higher than that of 69.39% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF in serum in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the levels of Ang-2 in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$); the level of VEGF in serum in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.01$), and the level of Ang-2 in the treatment group was lower than that in the control group. **Conclusion:** The therapy of modified Da Huangqi tang combined with western medicine has significant curative effect in treating DF, whose mechanism is probably related to the regulation of the levels of VEGF and Ang-2.

Keywords: Diabetic foot (DF); Integrated Chinese and western medicine therapy; Da Huangqi tang; Ankle-brachial index (ABI); Angiopoietin-2 (Ang-2); Vascular endothelial growth factor (VEGF)

[收稿日期] 2018-10-22

[作者简介] 朱青燕 (1983-), 女, 主治中医师, 主要从事内分泌科临床工作。

现代医学治疗糖尿病足(Diabetic foot, DF)仍缺乏特效的药物,主要干预措施有稳定血糖、调脂降压、改善微循环、预防皮损、防治感染、神经营养,对患肢缺血严重者给予扩血管药物治疗,并积极治疗各种并发症,有助于延缓病情进展^[1]。有研究表明,中医药治疗DF优势明显,中西医结合疗法能明显改善DF患者的主要症状、踝肱指数(ABI)及神经功能^[2]。临床分析显示,DF患者中约41%中医辨证为气阴两虚、脉络瘀阻证,该证型的病机关键为气虚、阴虚、瘀血,故以益气养阴、化痰通络为治法^[3]。大黄芪汤出自《三因极一病证方论》,具有益气温阳、养阴清热、健脾和胃之效。本研究观察大黄芪汤加减治疗DF(气阴两虚、脉络瘀阻证)的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年12月—2017年12月浙江省人民医院收治的98例DF患者,按随机数字表法分为对照组和治疗组各49例。对照组男28例,女21例;年龄(80.31±6.67)岁;糖尿病病程(9.17±1.05)年;DF病程5~7.5个月,平均(5.62±0.61)个月。治疗组男29例,女20例;年龄(79.25±6.02)岁;糖尿病病程(9.10±0.99)年;DF病程5~8个月,平均(5.55±0.60)个月。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 纳入标准 ①符合《糖尿病足国际临床指南》^[4]中的诊断标准;②符合《糖尿病足中医诊疗标准》^[5]中气阴两虚、脉络瘀阻证的辨证标准;③40岁≤年龄≤70岁;④Wagner分级^[6]为0级;⑤入组做筛查,签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①心、肺、肝、肾等严重障碍及精神病者;②伴高渗性高血糖、酮症酸中毒者;③伴继发性下肢血管损害者;④足局部严重感染者。

2 治疗方法

2.1 对照组 甲钴胺注射液[卫材(中国)药材有限公司,国药准字J20130076]肌内注射,每周3次,每次0.5mg;拜阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078)口服,每天1

次,每次100mg。

2.2 治疗组 在对照组基础上予大黄芪汤加减治疗,处方:黄芪15g,石斛、党参各12g,泽泻、桃仁各10g,茯苓、白芍、姜半夏、白术、黄芩、瓜蒌、五灵脂、当归、川芎、牡丹皮、赤芍各9g,红花6g。每天1剂,水煎2次取汁约400mL,分早晚2次服用。

2组均连续治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①对比2组治疗前后的中医证候评分,包括肢体麻木、肢体疼痛、倦怠乏力、口渴喜饮、气短懒言5项,按4级症状分级评分法评定,无症状0分,轻度1分,中度2分,重度4分。②对比2组治疗前后的ABI。应用多普勒血流探测仪测定患者的肱动脉收缩压(收缩压的最高值为肱动脉压)和足背动脉收缩压(收缩压的最高值为踝动脉压),每位患者均检测3次,取平均值。ABI=踝动脉压/肱动脉压。③对比2组临床疗效,根据中医证候的改善情况评估。④对比2组治疗前后血清血管生成素-2(Ang-2)和血管内皮生长因子(VEGF)水平。清晨抽取患者空腹外周血3mL,常规离心10min后取血清,保存于-70℃冰箱待测,采取双抗夹心酶联免疫吸附法测定。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]拟定。临床治愈:中医证候评分减分率 $\geq 95\%$;显效:70% \leq 中医证候评分减分率 $< 95\%$;有效:30% \leq 中医证候评分减分率 $< 70\%$;无效:中医证候评分减分率 $< 30\%$ 。

4.2 2组治疗前后中医证候评分比较 见表1。治疗后,2组5项中医证候评分均较治疗前减少($P<0.01$);治疗组5项中医证候评分均低于对照组($P<0.01$)。

表1 2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | 肢体麻木 | 肢体疼痛 | 倦怠乏力 | 口渴喜饮 | 气短懒言 |
|-----|----|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 49 | 治疗前 | 3.06±0.33 | 2.97±0.31 | 3.00±0.32 | 2.96±0.32 | 3.02±0.32 |
| | 49 | 治疗后 | 0.75±0.09 ^{①②} | 0.72±0.09 ^{①②} | 0.71±0.08 ^{①②} | 0.77±0.09 ^{①②} | 0.81±0.10 ^{①②} |
| 对照组 | 49 | 治疗前 | 3.04±0.32 | 3.01±0.32 | 3.03±0.33 | 2.98±0.31 | 2.99±0.33 |
| | 49 | 治疗后 | 1.63±0.18 ^① | 1.59±0.17 ^① | 1.64±0.19 ^① | 1.69±0.19 ^① | 1.66±0.19 ^① |

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

4.3 2组治疗前后ABI比较 见表2。治疗后,2组ABI值均较治疗前增高($P<0.01$);治疗组ABI值大于对照组($P<0.01$)。

4.4 2组临床疗效比较 见表3。总有效率治疗组87.76%,高于对照组的69.39%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后血清VEGF及Ang-2水平比较 见表4。治疗后,2组血清VEGF水平均较治疗前升高($P<0.01$),Ang-2水平均较治疗前降低($P<0.01$);治疗组血清VEGF水平高于对照组($P<0.01$),Ang-2水平低于对照组($P<0.01$)。

表2 2组治疗前后ABI比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|----|-------------|---------------------------|
| 治疗组 | 49 | 0.78 ± 0.08 | 1.11 ± 0.12 ^{①②} |
| 对照组 | 49 | 0.76 ± 0.09 | 0.89 ± 0.10 ^① |

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

表3 2组临床疗效比较 例(%)

| 组别 | 例数 | 临床治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|----|----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
| 治疗组 | 49 | 6(12.24) | 20(40.82) | 17(34.69) | 6(12.24) | 43(87.76) ^① |
| 对照组 | 49 | 3(6.12) | 13(26.53) | 18(36.73) | 15(30.61) | 34(69.39) |

与对照组比较, ① $P < 0.05$

表4 2组治疗前后血清VEGF及Ang-2水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | VEGF(ng/L) | Ang-2(ng/mL) |
|-----|----|-----|------------------------------|---------------------------|
| 治疗组 | 49 | 治疗前 | 204.62 ± 21.83 | 2.13 ± 0.24 |
| | 49 | 治疗后 | 344.88 ± 35.03 ^{①②} | 1.31 ± 0.15 ^{①②} |
| 对照组 | 49 | 治疗前 | 204.77 ± 21.91 | 2.17 ± 0.23 |
| | 49 | 治疗后 | 256.01 ± 27.89 ^① | 1.75 ± 0.19 ^① |

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

5 讨论

糖尿病患者处于持续的糖代谢紊乱状态, 易出现神经营养障碍, 神经功能损伤, 患者的痛觉、触觉及温度觉均有所降低, 极易引起下肢足部皮肤创伤和感染, 日久导致DF发生。甲钴胺作为一种甲基化的维生素B₁₂, 一般存在于周围神经中, 可进入神经细胞内, 经转甲基作用促进雪旺细胞卵磷脂和轴浆蛋白质合成, 以修复髓鞘, 促进轴突受损区域再生, 使神经传导速度加快, 达到治疗DF的作用^[7]。阿司匹林具有抗血小板凝聚的作用, 能改善血液循环, 达到减少下肢血管狭窄与阻塞的效果。本研究对照组患者采取甲钴胺联合阿司匹林治疗, 在改善中医证候、增加下肢血流量方面取得积极效果。

DF属中医学筋疽、脱疽等范畴, 病机为消渴日久, 耗气伤阴, 肌肤失养, 五脏俱损, 气虚则血行无力致血脉瘀滞, 日久化热, 加之阴虚热灼津血, 酿成血瘀, 血瘀、热毒积聚于肢端局部, 致肉腐骨枯发为本病。早期DF以气阴两虚、脉络瘀阻为主, 治宜以益气养阴、化瘀通络为治则。本研究采用的大黄芪汤加减方中, 黄芪为君药, 可补气固表, 利尿托毒, 排脓, 敛疮生肌; 党参、白术、茯苓协助黄芪补中益气, 且可健脾燥湿助运; 石斛、白芍养阴血, 益脾胃; 泽泻、姜半夏燥湿利水、降逆调中; 黄芩、瓜蒌清热养阴益胃; 桃仁、红花、五灵脂破血逐瘀, 以消积块; 当归、川芎、赤芍养血活血, 与逐瘀药同用, 可使瘀血祛而不伤阴血; 川芎不仅能养血活血, 更能行血中之气, 增强逐瘀之力; 牡丹皮清热凉血, 活血

化瘀。全方配伍共奏补气养阴、化瘀通络之功, 具有标本兼治的效果。

在本研究中, 治疗后, 治疗组中医证候评分低于对照组, ABI值大于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 提示在西药基础上加用大黄芪汤加减治疗DF, 有助于改善中医症状和血液循环; 治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$), 提示加用大黄芪汤加减治疗可提高临床疗效。

由于糖尿病患者对缺氧的反应敏感性下降, VEGF等生长因子水平较正常人显著下降, VEGF水平降低加重了血管内皮细胞凋亡, 是引起局部损伤及创面难愈的关键因素^[8]。Ang-2为内皮细胞特异性生长因子, 通过促进内皮细胞的炎症反应参与糖尿病微血管病变^[9]。在本研究中, 与对照组治疗后比较, 治疗组血清VEGF水平升高及Ang-2降低, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 提示大黄芪汤加减联合西药可能通过调节VEGF和Ang-2水平发挥治疗作用。

综上所述, 大黄芪汤加减联合西药治疗DF疗效显著, 其作用机制可能与调节VEGF和Ang-2水平有关。

[参考文献]

- [1] 马婧, 冉兴无. 糖尿病足的规范化诊断与治疗[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(8): 648-650.
- [2] 邓巧莉, 胡家才, 周甜, 等. 中西医结合治疗改善Wagner 0级糖尿病足主要临床症状的Meta分析[J]. 微循环学杂志, 2017, 27(2): 31-36.
- [3] 王国强. 251例糖尿病足中医证型及常用方剂临床调查分析[J]. 中医研究, 2015, 28(5): 40-42.
- [4] 国际糖尿病足工作组. 糖尿病足国际临床指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 6-9.
- [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] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-238.
- [7] 吕竟夷, 关务洁, 何怡, 等. 血栓通注射液联合前列地尔和硫辛酸治疗糖尿病足的临床疗效分析[J]. 药学研究, 2017, 36(3): 174-176.
- [8] 金一琦, 徐国雄, 张志轩, 等. 2型糖尿病足初期周围血管病变介入治疗及对VEGF、TGF- β 的影响[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2015, 7(3): 191-194.
- [9] 刘鹏, 朱子昭, 常柏, 等. 生肌象皮膏对糖尿病溃疡大鼠Ang/Tie-2通路的影响[J]. 天津中医药, 2018, 35(2): 127-130.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)