

加味桃红四物汤联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变临床研究

陈铂, 厉丽, 叶海东

温州市中医院中医外科, 浙江 温州 325000

【摘要】目的: 观察加味桃红四物汤联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效。**方法:** 选取糖尿病下肢血管病变患者 60 例, 按随机数字表法分为观察组与对照组各 30 例。对照组给予高压氧治疗, 观察组在对照组的基础上给予加味桃红四物汤治疗。比较 2 组临床疗效、症状体征积分、腘动脉与足背动脉血管内径和血流量、血管内皮功能指标[一氧化氮 (NO)、内皮素-1 (ET-1)] 变化。**结果:** 观察组总有效率为 93.33%, 高于对照组 73.33%, 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组症状体征积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组症状体征积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组症状体征积分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组腘动脉 (左侧、右侧)、足背动脉 (左侧、右侧) 血管内径比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组上述各项指标均较治疗前增大 ($P < 0.05$), 且观察组上述各项指标均大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组腘动脉 (左侧、右侧)、足背动脉 (左侧、右侧) 血流量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组上述各项指标均较治疗前增大 ($P < 0.05$), 且观察组各项指标均大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组血清 NO、ET-1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组血清 NO 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$), ET-1 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且观察组上述 2 项指标改善较对照组更显著 ($P < 0.05$)。**结论:** 加味桃红四物汤联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变疗效确切, 能有效缓解患者症状体征, 增加血管内径和血流量, 改善血管内皮功能。

【关键词】 糖尿病下肢血管病变; 桃红四物汤; 高压氧; 血管内皮功能

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 08-0028-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.08.005

Clinical Study on Modified Taohong Siwu Decoction Combined with Hyperbaric Oxygen for Diabetic Lower Extremity Vascular Disease

CHEN Bo, LI Li, YE Haidong

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Taohong Siwu Decoction combined with hyperbaric oxygen for diabetic lower extremity vascular disease. **Methods:** A total of 60 cases of patients with diabetic lower extremity vascular disease were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with hyperbaric oxygen, and the observation group was additionally treated with modified Taohong Siwu Decoction based on the treatment of the control group. The clinical effects and the changes in scores of symptoms and signs, vascular internal diameter and blood flow of popliteal artery and dorsalis pedis artery, and vascular endothelial function including nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 93.33% in the observation group, higher than that of 73.33% in the control group, the difference being significant between the two

【收稿日期】 2022-03-22

【修回日期】 2022-12-25

【作者简介】 陈铂 (1989-), 男, 主治医师, E-mail: chenbo15724235558@163.com。

groups ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of scores of symptoms and signs between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the scores of symptoms and signs in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of symptoms and signs in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the vascular internal diameter of popliteal artery (left and right) and dorsalis pedis artery (left and right) between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the above indexes in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the blood flow of popliteal artery (left and right) and dorsalis pedis artery (left and right) between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the above indexes in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of NO and ET-1 in serum between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of NO in serum in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of ET-1 were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the improvement of the above two indexes in the observation group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Taohong Siwu Decoction combined with hyperbaric oxygen for diabetic lower extremity vascular disease has a definite curative effect, and can effectively relieve symptoms and signs of patients, increase vascular internal diameter and blood flow, and improve vascular endothelial function.

Keywords: Diabetic lower extremity vascular disease; Taohong Siwu Decoction; Hyperbaric oxygen; Vascular endothelial function

糖尿病下肢血管病变为糖尿病临床常见的严重并发症之一,多因血管闭塞、狭窄及血流障碍所致。该病多为下肢血管病变、感染及神经病变共同作用的结果,其特点呈多节段性并常常合并病变血管内血栓形成,严重者可出现下肢动脉硬化闭塞及干性坏疽,导致截肢^[1]。目前,西医治疗糖尿病下肢血管病变以对症治疗为主,其中高压氧治疗糖尿病足得到临床广泛认可。桃红四物汤为活血化瘀剂的代表,具有养血活血、祛瘀止痛之功效,可用于治疗血脉瘀阻所致的下肢血管病变等病症^[2]。本研究采用加味桃红四物汤联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变,观察其治疗效果及对患肢血管内径、血流量等的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国糖尿病足诊治指南》^[3]中

糖尿病下肢血管病变的诊断标准。符合糖尿病诊断;具有下肢缺血的临床表现;辅助检查提示下肢血管病变,静息时踝肱指数(ABI) < 0.9 ,或静息时ABI > 0.9 但运动时出现下肢不适症状,行踏车平板试验后ABI降低15%~20%或影像学提示血管存在狭窄。

1.2 辨证标准 符合《糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿》^[4]中痹证的诊断标准,中医辨证为血脉瘀阻型。症见患肢水肿,麻木,足底热感,患肢无力感,蚁行感,间歇性跛行,皮肤温度降低、肤色发热或苍白色、患肢足背动脉搏动减弱,患肢活动受限;舌质暗淡有瘀斑或瘀点、苔薄白,脉沉弦。

1.3 纳入标准 符合糖尿病下肢血管病变诊断标准及血脉瘀阻型辨证标准,且Wagner分级^[5]为0级;年龄 ≥ 60 岁;对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 中途退出本研究；合并精神系统性疾病；下肢溃疡坏疽，需手术治疗；存在糖尿病酮症酸中毒、重症感染；存在凝血功能障碍及造血功能异常；自行采用其他治疗方案治疗本病。

1.5 一般资料 收集 2019 年 7 月—2020 年 8 月温州市中医院收治的 60 例糖尿病下肢血管病变患者，按随机数字表法分为观察组和对照组各 30 例。观察组男 18 例，女 12 例；年龄 60~78 岁，平均 (69.10 ± 7.25) 岁；糖尿病病程 5~20 年，平均 (12.54 ± 3.10) 年；糖尿病下肢血管病变病程 1~8 年，平均 (4.12 ± 1.15) 年。对照组男 16 例，女 14 例；年龄 62~75 岁，平均 (68.94 ± 6.85) 岁；糖尿病病程 6~18 年，平均 (11.85 ± 3.70) 年；糖尿病下肢血管病变病程 2~8 年，平均 (4.45 ± 1.20) 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。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予高压氧治疗。采用大型高压氧舱(GY3200 型)，设置氧气压力为 0.12 MPa，空气加压舱加压 30 min，绝对压稳定至 0.25 MPa，戴面罩吸氧 2 次总共 60 min，每次 30 min，中间歇 10 min 吸舱内压缩空气，最后经 30 min 减压出舱。

2.2 观察组 在对照组基础上联合加味桃红四物汤治疗。处方：当归 12 g，桃仁、红花、生地黄、川芎、赤芍、地龙、川牛膝各 10 g，三七 6 g，甘草 5 g。随症加减：局部红肿发热者加蒲公英、金银花各 20 g；溃疡久不收口者加黄芪 30 g，白术 12 g；脓多者加黄芩 12 g，黄柏 10 g；四肢不温者加桂枝 12 g。每天 1 剂，由温州市中医院中药房统一煎煮，共取汁 400 mL，分 2 次温服。

2 组均以 2 周为 1 个疗程，共治疗 2 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②症状、体征积分。治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中相关标准对症状、体征分级量化表进行症状体征评分，症状包括患肢水肿、麻木、疼痛、足底热感、无力感、蚁行感、间歇性跛行，按轻重程度分别计 0、2、4、6 分；体征包括皮肤温度、肤色、患肢足背动脉搏动、患肢活动，按轻重程度分别计 0、1、2、3 分；总积分为各项症状体征评分之和，共 54 分，分值越高则病情越严重。并按尼莫地

平法计算疗效指数，疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。③腘动脉、足背动脉血管内径及血流量。治疗前后由 B 超室医生采用彩色多普勒超声诊断仪(LOGIQ P6 PRO)测量患者腘动脉(左侧、右侧)、足背动脉(左侧、右侧)血管内径及血流量，血流量=(峰值流速 $\times$ 血管内径² $\times 3.14$)/4(cm/s)。④血管内皮功能指标。治疗前后抽取患者空腹肘静脉血 5 mL，以 3 000 r/min、半径 15 cm 离心处理 10 min 分离血清，放置-20℃冰箱保存待测，采用硝酸还原酶法(由上海一研生物科技有限公司提供试剂盒)测定血清一氧化氮(NO)水平；采用放射免疫分析法(由北京东亚免疫技术研究所提供试剂盒)检测内皮素-1(ET-1)水平。

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用两独立样本 t 检验或配对 t 检验；计数资料以百分比(%)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 参照《消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准》^[7]拟定。治愈：症状和体征全部消失，疗效指数 $\geq 95\%$ ；显效：症状和体征大部分消失，疗效指数 70%~94%；有效：症状和体征有所缓解，疗效指数 30%~69%；无效：症状和体征稍有改善或无改善，疗效指数 $< 30\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 93.33%，高于对照组 73.33%，组间比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	30	9(30.00)	12(40.00)	7(23.33)	2(6.67)	28(93.33)
对照组	30	4(13.33)	8(26.67)	10(33.33)	8(26.67)	22(73.33)
χ^2 值						4.320
P 值						0.038

4.3 2 组治疗前后症状体征积分比较 见表 2。治疗前，2 组症状体征积分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后，2 组症状体征积分较治疗前降低($P < 0.05$)，且观察组症状体征积分低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后症状体征积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	30	42.30 ± 5.75	13.56 ± 4.18 ^{①②}
对照组	30	40.82 ± 6.10	19.85 ± 4.52 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后腘动脉、足背动脉血管内径比较 见表3。治疗前, 2组腘动脉(左侧、右侧)、足背动脉(左侧、右侧)血管内径比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组上述各项指标均较治疗前增大($P < 0.05$), 且观察组上述各项指标均大于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后腘动脉、足背动脉血管内径比较($\bar{x} \pm s$) mm

组别	时间	例数	腘动脉		足背动脉	
			左侧	右侧	左侧	右侧
观察组	治疗前	30	4.43 ± 0.42	4.38 ± 0.35	1.62 ± 0.30	1.65 ± 0.29
	治疗后	30	5.06 ± 0.38 ^{①②}	5.00 ± 0.37 ^{①②}	2.28 ± 0.32 ^{①②}	2.24 ± 0.28 ^{①②}
对照组	治疗前	30	4.40 ± 0.36	4.36 ± 0.40	1.65 ± 0.34	1.63 ± 0.30
	治疗后	30	4.75 ± 0.32 ^①	4.66 ± 0.32 ^①	1.94 ± 0.28 ^①	1.92 ± 0.25 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后腘动脉、足背动脉血流量比较 见表4。治疗前, 2组腘动脉(左侧、右侧)、足背动脉(左侧、右侧)血流量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组上述各项指标均较治疗前增大($P < 0.05$), 且观察组各项指标均大于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后腘动脉、足背动脉血流量比较($\bar{x} \pm s$) cm/s

组别	时间	例数	腘动脉		足背动脉	
			左侧	右侧	左侧	右侧
观察组	治疗前	30	11.22 ± 1.65	11.25 ± 1.46	1.08 ± 0.26	1.05 ± 0.21
	治疗后	30	13.85 ± 1.56 ^{①②}	13.93 ± 1.54 ^{①②}	1.62 ± 0.30 ^{①②}	1.59 ± 0.23 ^{①②}
对照组	治疗前	30	11.29 ± 1.52	11.30 ± 1.50	1.12 ± 0.25	1.10 ± 0.24
	治疗后	30	12.65 ± 1.48 ^①	12.72 ± 1.42 ^①	1.38 ± 0.28 ^①	1.35 ± 0.22 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.6 2组治疗前后血管内皮功能比较 见表5。治疗前, 2组血清NO、ET-1水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组血清NO水平较治疗前升高($P < 0.05$), ET-1水平较治疗前降低($P < 0.05$); 且观察组NO水平高于对照组($P < 0.05$), ET-1水平

低于对照组($P < 0.05$)。

表5 2组治疗前后血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NO($\mu\text{mol/L}$)	ET-1(pg/mL)
观察组	治疗前	30	53.28 ± 5.64	74.55 ± 6.36
	治疗后	30	68.30 ± 6.22 ^{①②}	62.48 ± 5.10 ^{①②}
对照组	治疗前	30	54.16 ± 5.74	73.96 ± 5.92
	治疗后	30	61.92 ± 6.05 ^①	68.02 ± 5.15 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

现代医学研究发现, 糖尿病下肢血管病变的发病机制与下肢神经病变、血管变化及炎症反应等密切相关^[8]。目前, 临床针对本病多采取降压降脂及改善微血管药物进行治疗, 但难以达到理想效果, 故需不断探索治疗糖尿病下肢血管病变的新方案, 以降低截肢率。近年来, 高压氧为治疗糖尿病下肢血管病变的一种辅助手段, 其可修复损伤血管, 促进新生血管的形成和侧循环的建立; 并能收缩扩张血管, 改善患肢周围组织水肿; 同时对创面缺氧、缺血具有改善作用, 可促进血管成纤维细胞的活动、分裂, 促进难治性伤口愈合, 降低截肢率^[9-10]。但因本病发病机制较复杂, 单纯使用高压氧治疗作用有限。

中医学将糖尿病下肢血管病变归属于痹证、脉痹等范畴, 认为本病因消渴日久, 气阴两虚, 气虚运血无力, 不能载血畅行, 瘀血内停, 脉络不通, 阻于肢端而发脉痹; 又因糖尿病中后期, 机体津液耗损, 久致气血阴阳俱虚, 瘀血痹阻于络脉, 经脉不通, 引起肢体疼痛等症。本病以瘀阻络脉为主要病机, 所谓“不通则痛, 痛则不通”, 故治疗应遵循活血化瘀、通络止痛的原则。本研究用桃红四物汤源于《医宗金鉴·正骨心法要旨》, 笔者并在此方的基础上加味用于治疗糖尿病下肢血管病变, 使其活血化瘀效果更佳。方中桃仁活血祛瘀、通经止痛; 生地黄养阴生津、清热凉血; 红花祛瘀止痛、活血通经; 当归活血补血、调经止痛; 川芎行气活血、祛风止痛; 赤芍清肝泻火、散瘀止痛、清热凉血; 川牛膝活血祛瘀; 赤芍活血祛瘀、清热凉血; 三七活血止血、化瘀定痛; 地龙通络除痹, 可用于关节痹痛; 甘草缓急止痛、调和诸药。诸药合用, 共奏活血化瘀、行气活血、通络止痛之功。本研究

结果显示,治疗后观察组总有效率显著高于对照组,症状体征积分低于对照组。结果提示加味桃红四物汤联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变在提高疗效、缓解临床症状及体征方面效果突出。

有临床研究发现,糖尿病下肢血管病变的发生与神经系统功能障碍、大血管病变引起的肢体缺血、感染及代谢紊乱等因素有密切关系^[1]。血管内皮细胞为人体重要的内分泌器官,可分泌与合成多种生物活性物质,包括 NO、ET-1 等。其中 NO 为一种调节血管内皮功能因子,可保持血管的舒张活性和血管内皮功能的完整性,防止血管内膜增殖和形成血栓。ET 为一种重要缩血管因子,对内源性 NO 释放有促进作用;而 NO 对 ET-1 合成与释放具有抑制作用。因糖尿病患者长期高胰岛素、高血糖致血管壁受损,从而破坏血管内皮细胞,NO 生成减少。神经内膜血管在 NO 水平降低时可发生舒张障碍,致血流量降低,阻力增加,严重则血管闭塞,神经缺血缺氧,神经细胞传导速度减慢,引起下肢血管病变^[2]。现代药理研究表明,生地黄有降血糖作用,可使葡萄糖的转运和消耗加强,并改善胰岛素抵抗^[3];桃仁含黄酮、脂肪酸、苷类等有效成分,有增加组织血流量、扩张血管、改善局部血液循环等作用,有利于促进创面愈合^[4];红花的有效成分红花甙、红花黄色素有改善微循环、抗血小板聚集、降血糖、镇痛及抗炎作用,且能改善神经介质^[5];当归挥发油有抗血栓、抑制血小板聚集作用^[6];赤芍有降糖、抗炎及抗氧化作用^[7];川芎有镇静、镇痛作用,且对消渴病伴随的肢体灼痛、麻木及高血压有改善效果^[8]。本研究结果显示,观察组治疗后 NO 水平高于对照组,ET-1 水平低于对照组,同时观察组治疗后腓动脉、足背动脉血管内径、血流量均大于对照组。结果提示加味桃红四物汤联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变有利于改善血清 NO 及 ET-1 水平,调节血管内皮细胞功能,从而有效扩张血管,减少阻力,增加血流量,使下肢血管病得到改善。

综上所述,加味桃红四物汤联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变疗效显著,可缓解患者症状及体征,增大腓动脉、足背动脉血管内径和血流量,改善血管内皮细胞功能,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 张璐妮,刘世军,陈丽波. 超声评价糖尿病下肢动脉硬化闭塞症中侧支循环建立的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(7): 1284-1286.
- [2] 刘盛扶,李小林,刘俊峰. 桃红四物汤加味联合依帕司他对老年糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9): 1431-1435.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(4): 251-258.
- [4] 庞国明. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 260-264.
- [5] FOSTER A. 糖尿病足病的流行病学和分级[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2004, 24(5): 301-302.
- [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: 233-237.
- [7] 中国中医药学会内科学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.
- [8] 朱永芝,曹培谦,徐金. 桃红四物汤治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病足临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(13): 52-56.
- [9] 牛洁,张金华. 高压氧联合西洛他唑对糖尿病下肢动脉硬化患者 baPWV, ABI 和 TcPO₂ 的影响[J]. 实用医药杂志, 2021, 38(1): 36-38.
- [10] 邓磊,黄朋,黄成,等. 强化负压封闭引流方案辅助高压氧治疗老年糖尿病足溃疡 43 例近期疗效及复发率观察[J]. 安徽医药, 2020, 24(8): 1581-1584.
- [11] 高艳,孙燕燕,杨柳,等. 糖尿病足的发病机制与西医治疗进展[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(4): 48-49.
- [12] 崔杰,牛素贞,谈力欣,等. 独活寄生汤对气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者一氧化氮和内皮素的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 176-181.
- [13] 李孟. 生地黄化学成分研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [14] 赵强,李莹,孔令升,等. 桃仁化学成分及药理作用研究进展[J]. 天水师范学院学报, 2008, 28(2): 56-59.
- [15] 李馨蕊,刘娟,彭成,等. 红花化学成分及药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(1): 102-112.
- [16] 马晓杰,陈新谱. 当归的化学成分分析与药理作用研究[J]. 中国保健营养, 2017, 27(15): 294.
- [17] 张石凯,曹永兵. 赤芍的药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志, 2021, 39(2): 97-101.
- [18] 靳春斌. 川芎的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国社区医师, 2017, 33(16): 8, 13.

(责任编辑:冯天保,邓乔丹)