

## 通心络胶囊联合丁咯地尔治疗2型糖尿病下肢血管病变的临床研究

熊红霞, 陈维芊, 陈文震

柳州市工人医院(广西医科大学附属第四医院), 广西 柳州 545005

**摘要:** **目的** 探讨通心络胶囊联合丁咯地尔治疗2型糖尿病下肢血管病变的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2016年3月在柳州市工人医院接受治疗的2型糖尿病下肢血管病变患者90例,根据治疗方案的不同分为对照组和治疗组,每组各45例。对照组静脉滴注盐酸丁咯地尔注射液,0.2 g加入5%葡萄糖溶液500 mL,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服通心络胶囊,4粒/次,3次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血浆黏度(CP)、血细胞比容(HCT)、血小板聚集率(PAR)、纤维蛋白原(FIB)、转化生长因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、踝肱指数(ABI值)和足背动脉管径的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为82.22%、95.56%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者FPG、2 hPG、HbA1c、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MDA、CP、HCT、PAR、FIB水平均低于同组治疗前,SOD、ABI值、足背动脉管径高于同组治疗前,同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 通心络胶囊联合盐酸丁咯地尔治疗2型糖尿病下肢血管病变具有较好的临床疗效,可明显改善患者足背血流量和血液流变学指标,并可减轻机体炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 通心络胶囊; 盐酸丁咯地尔注射液; 2型糖尿病; 下肢血管病变; 糖化血红蛋白; 踝肱指数; 足背动脉管径

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)06-0815-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.019

## Clinical study on Tongxinluo Capsules combined with buflomedil in treatment of lower extremity vascular lesions in type 2 diabetes

XIONG Hong-xia, CHEN Wei-qian, CHEN Wen-zhen

Liuzhou Worker's Hospital (Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University), Liuzhou 545005, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Tongxinluo Capsules combined with buflomedil in treatment of lower extremity vascular lesions in type 2 diabetes. **Methods** Patients (90 cases) with lower extremity vascular lesions in type 2 diabetes in the Liuzhou Worker's Hospital from March 2015 to March 2016 were divided into control group (45 cases) and treatment group (45 cases) according to different treatment plans. The patients in the control group were iv administered with Buflomedil Hydrochloride Injection, 0.2 g added into 5% glucose solution 500 mL, once daily. The patients in the treatment group were po administered with Tongxinluo Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of FBG, 2 hPG, HbA1c, CP, HCT, PAR, FIB, TNF- $\alpha$ , IL-6, hs-CRP, MDA, SOD, ABI score, and dorsalis pedis artery diameter in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total efficacies in the control group and treatment group were 82.22% and 95.56%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, FPG, 2 hPG, HbA1c, IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, MDA, CP, HCT, PAR, and FIB in two groups were significantly decreased, and SOD, ABI, and dorsalis pedis artery diameter in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tongxinluo Capsules combined with buflomedil has good clinical efficacy in treatment of lower extremity vascular lesions in type 2 diabetes, and can obviously improve the foot back blood flow and blood rheology indicators, and can reduce the

收稿日期: 2016-01-18

作者简介: 熊红霞(1966—),女,研究方向是常见内分泌疾病的诊疗。Tel: (0772)91587726 E-mail: xhxtx66@sina.com

inflammatory response, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Tongxinluo Capsules; Buflomedil Hydrochloride Injection; type 2 diabetes; lower extremity vascular lesions; HbA<sub>1c</sub>; ABI score; dorsalis pedis artery diameter

2 型糖尿病患者因长期血糖及血脂代谢异常, 可导致一系列并发症, 其中下肢血管病变最为常见, 以血管管腔狭窄、内皮损伤、中小动脉硬化及局部缺氧坏死和微循环高凝状态等为病理学基础, 临床上常以间歇性跛行、疼痛及感觉异常为主要表现, 若不及时治疗会导致肢体发生坏疽<sup>[1]</sup>。常采用改善微循环、纠正血液高凝状态、控制血糖等来改善局部缺血状况, 起到扩张周围血管、提高疗效的目的。盐酸丁咯地尔具有松弛血管平滑肌、扩张血管及降低外周血管阻力作用, 能减少血小板聚集, 降低血液黏度, 增加红细胞变形能力及改善微循环, 增加组织耐氧能力, 起到改善缺血损伤等作用<sup>[2]</sup>。通心络胶囊具有益气活血、通络止痛等作用<sup>[3]</sup>。基于上述药物作用, 柳州市工人医院 (广西医科大学附属第四医院) 对 2 型糖尿病下肢血管病变采用通心络胶囊联合盐酸丁咯地尔治疗, 取得了满意的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月在柳州市工人医院接受治疗的 2 型糖尿病下肢血管病变患者 90 例, 所有患者均符合 2 型糖尿病下肢血管病变的诊断标准<sup>[4]</sup>。其中男 43 例, 女 47 例; 年龄 40~72 岁, 平均年龄 (54.72±2.41) 岁; 病程 4~12 年, 平均病程 (7.49±1.18) 年。排除标准: (1) 合并严重心脑血管疾病或肝肾功能不全者; (2) 妊娠及哺乳期妇女; (3) 对药物过敏者; (4) 伴有急慢性感染或免疫疾病者; (5) 伴有凝血功能障碍者; (6) 伴精神障碍及不配合治疗者; (7) 未签署知情同意书者。

### 1.2 药物

通心络胶囊由石家庄以岭药业股份有限公司生产, 规格 0.26 g/粒, 产品批号 150207; 盐酸丁咯地尔注射液由四环药业股份有限公司生产, 规格 10 mL:0.2 g, 产品批号 150218。

### 1.3 分组和治疗方法

按照治疗方法的差别将所有患者分成对照组和治疗组, 每组各 45 例。其中, 对照组男 21 例, 女 24 例; 年龄 42~70 岁, 平均年龄 (54.63±2.35) 岁; 病程 5~12 年, 平均病程 (7.48±1.16) 年。治疗组中有男 22 例, 女 23 例; 年龄 40~72 岁, 平均

年龄 (54.65±2.37) 岁; 病程 4~12 年, 平均病程 (7.46±1.14) 年。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

入选患者均给予糖尿病饮食控制、降压、调节血脂及控制血糖等综合治疗。对照组静脉滴注盐酸丁咯地尔注射液, 0.2 g 加入 5% 葡萄糖溶液 500 mL, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服通心络胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 14 d。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

治疗后患者间歇性跛行、下肢疼痛及冷感显著好转, 部分症状甚至全部消失, 皮肤温度及颜色也恢复趋于正常为显效; 治疗后患者上述症状较治疗前明显好转, 皮肤温度和色泽也较医治前有所改善为有效; 治疗后患者上述症状及皮肤温度和颜色与治疗前相比没有改善, 甚至恶化为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

采用己糖激酶法测定患者空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG) 水平; 采用高效液相色谱法测定血浆糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>); 采用全自动血液分析仪检测两组患治疗前后血浆黏度 (CP)、血细胞比容 (HCT)、血小板聚集率 (PAR)、纤维蛋白原 (FIB); 采用酶联免疫吸附试验测定两组患者治疗前后血清转化生长因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP); 采用比色法测定两组患者治疗前后丙二醛 (MDA) 水平; 采用酶速率法测定两组患者治疗前后超氧化物歧化酶 (SOD) 水平; 采用彩色多普勒超声检查两组患者治疗前后踝肱指数 (ABI 值) 及足背动脉管径。

### 1.6 不良反应

对两组在治疗期间可能出现的恶心、呕吐、头痛、头晕、低血糖、腹泻等不良反应情况进行比较。

### 1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对所得数据进行统计学分析, 计数资料以率表示, 比较采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 19 例, 有效 18 例,

总有效率 82.22%；治疗组患者显效 26 例，有效 17 例，总有效率 95.56%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组血糖和细胞因子比较

治疗后，两组 FPG、2 hPG、HbA1c、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MDA 水平均低于同组治疗前，SOD 高于治疗前，同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组

比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组血液流变学指标、足背动脉管径和 ABI 比较

治疗后，两组患者 CP、HCT、PAR、FIB 均较同组治疗前明显降低，ABI 值、足背动脉管径明显增加，同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	19	18	8	82.22
治疗	45	26	17	2	95.56*

与对照组比较：\* $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血糖和细胞因子比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 2 Comparison on blood glucose and cytokine between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	观察时间	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2 hPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c/%	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	9.73 ± 1.39	11.37 ± 1.38	8.11 ± 1.63	29.65 ± 4.32
	治疗后	6.46 ± 1.15*	8.34 ± 1.24*	6.12 ± 1.33*	18.42 ± 1.42*
治疗	治疗前	9.72 ± 1.37	11.39 ± 1.41	8.12 ± 1.61	29.63 ± 4.35
	治疗后	6.32 ± 1.12* <sup>▲</sup>	8.11 ± 1.21* <sup>▲</sup>	6.04 ± 1.31* <sup>▲</sup>	14.13 ± 1.35* <sup>▲</sup>

  

组别	观察时间	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	MDA/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	SOD/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	132.88 ± 12.26	32.85 ± 7.23	4.86 ± 0.38	45.82 ± 5.32
	治疗后	114.95 ± 9.25*	21.43 ± 5.76*	3.88 ± 0.27*	53.78 ± 6.15*
治疗	治疗前	132.87 ± 11.24	32.86 ± 7.26	4.88 ± 0.34	45.80 ± 5.27
	治疗后	101.72 ± 9.12* <sup>▲</sup>	14.64 ± 5.35* <sup>▲</sup>	3.32 ± 0.24* <sup>▲</sup>	59.48 ± 6.26* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血液流变学指标、足背动脉管径和 ABI 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 3 Comparison on blood rheology indexes, diameter and ABI between the two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	观察时间	CP/(mPa·s)	HCT/%	PAR/%	FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	ABI 值	足背动脉管径/cm
对照	治疗前	1.89 ± 0.36	49.57 ± 4.35	77.57 ± 3.28	4.57 ± 0.63	0.62 ± 0.17	1.34 ± 0.27
	治疗后	1.23 ± 0.15*	42.35 ± 3.25*	46.51 ± 2.61*	4.12 ± 0.35*	0.86 ± 0.21*	1.76 ± 0.31*
治疗	治疗前	1.87 ± 0.33	49.56 ± 4.34	77.58 ± 3.26	4.58 ± 0.61	0.61 ± 0.15	1.32 ± 0.25
	治疗后	0.81 ± 0.12* <sup>▲</sup>	34.27 ± 3.22* <sup>▲</sup>	28.31 ± 2.32* <sup>▲</sup>	3.28 ± 0.32* <sup>▲</sup>	1.04 ± 0.23* <sup>▲</sup>	1.93 ± 0.34* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组不良反应比较

在治疗期间，两组患者均无恶心、呕吐、头痛、头晕、低血糖、腹泻等不良反应情况发生。

### 3 讨论

糖尿病患者因长期血糖及血脂代谢异常，可导

致一系列全身并发症，其中下肢血管病变最为常见，以血管管腔狭窄、内皮损伤、中小动脉硬化及局部缺氧坏死和微循环高凝状态等为病理学基础，临床上常以间歇性跛行、疼痛及感觉异常为主要表现，若不进行治疗将会导致肢体发生坏疽<sup>[1]</sup>。氧化应激

反应在 2 型糖尿病下肢血管病变的进展中起着重要作用。CRP 为肝脏合成的一种炎症反应标记物, hs-CRP 是反应低水平炎症反应的灵敏指标<sup>[6]</sup>。IL-6 属于多功能的促炎症因子, 作用在 VEC 上, 合成黏附分子, 促进局部炎症反应发生, 进而加重胰岛  $\beta$  细胞的损害, 还能促进 T、B 淋巴细胞过度激活及扩增, 使得胰岛  $\beta$  细胞功能凋亡加速<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$  主要由单核巨噬细胞分泌产生的, 参与 T、B 淋巴细胞的激活, 促进炎症细胞发生聚集与黏附, 诱发慢性炎症反应和内皮功能紊乱<sup>[8]</sup>。MDA 是一种反映脂质过氧化损伤和体内活性氧浓度的敏感性指标, 为脂质过氧化的代谢产物, 可导致脂质、核酸和各种蛋白质发生交联, 进而导致细胞突变死亡<sup>[9]</sup>。SOD 为抗氧化应激损伤的酶促防御系统, 为主要的抗氧化损伤防御力量, 其水平的高低直接反应机体抗氧化损伤的效应<sup>[10]</sup>。

盐酸丁咯地尔是非选择性肾上腺受体抑制剂, 不仅能起到松弛患者血管平滑肌、扩张血管及降低外周血管阻力等作用, 还能减少血小板聚集, 降低血液黏度, 增加红细胞变形能力及改善微循环, 增加组织耐氧能力, 起到改善缺血损伤等作用<sup>[2]</sup>。通心络胶囊是由人参、冰片、全蝎、赤芍、水蛭、蝉蜕、土鳖虫及蜈蚣等经现代工艺制成的中药制剂。方剂中人参起着补中益气的作用; 蜈蚣、土鳖虫、蝉蜕、水蛭及全蝎等起着祛风通络和活血化瘀等功效; 冰片起着芳香通窍、祛风止痛、益气活血等功效; 诸药合用具有益气活血, 通络止痛等作用<sup>[3]</sup>。有关研究显示, 通心络胶囊可通过调节内皮功能, 降低内皮素分泌, 增加内皮细胞舒血管因子中一氧化氮的释放, 扩张痉挛的血管, 抑制血小板聚集作用, 调节脂质代谢紊乱, 起到保护与修护内皮功能的作用<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果表明, 治疗组与对照组的总有效率分别为 95.56%、82.22%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP、MDA 水平均低于同组治疗前, SOD 高于同组治疗前, 但治疗组上述指标改善的更显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 ABI 值及足背动脉管径均较同组治疗前明显好转, 但治疗组改善的更显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 CP、

HCT、PAR、FIB 均较同组治疗前明显降低, 但治疗组上述指标降低的更显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 FPG、2 hPG 及 HbA1c 水平均较同组治疗前明显降低。两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义, 说明 2 型糖尿病下肢血管病变采用通心络胶囊联合盐酸丁咯地尔治疗效果确切。

综上所述, 通心络胶囊联合盐酸丁咯地尔治疗 2 型糖尿病下肢血管病变具有较好的临床疗效, 可明显改善患者足背血流量和血液流变学指标, 并可减轻机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 念馨, 张旭祥, 宋滇平. 2 型糖尿病下肢血管病变相关因素分析 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2007, 1(5): 30-35.
- [2] 周文, 陈运久. 盐酸丁咯地尔的药理和临床进展 [J]. 山东医药工业, 1999, 18(5): 47-48.
- [3] 郑沁鈞. 通心络胶囊药理及临床应用研究进展 [J]. 河北中医, 2003, 25(5): 393-395.
- [4] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学 [M]. 第 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1042-1057.
- [5] 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 8: 105-145.
- [6] 徐名周. 2 型糖尿病大血管病变患者血清 C 反应蛋白水平分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(9): 95-96.
- [7] 陈雨, 郑少雄, 郝杰, 等. 白介素 6 在 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗中的作用 [J]. 中国临床医学, 2011, 18(1): 32-34.
- [8] Bennett S M, Agrawal A, Elashat H, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired gluco tolerance [J]. *Diabet Med*, 2004, 21(5): 415-422.
- [9] 李湘, 王晓梅, 付瑞萍, 等. 氧化应激标志物在糖尿病足介入治疗前后的变化 [J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(3): 295-297.
- [10] 王丽宏, 艾静, 张中超, 等. 不同糖耐量者血清丙二醛及超氧化物歧化酶水平的变化 [J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(4): 311-312.
- [11] 刘芳, 李金, 王新德. 通心络胶囊对脑梗死患者血小板聚集功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 304-306.
- [12] 黄晓松, 杨期东, 龙光喻, 等. 通心络胶囊对颈动脉粥样硬化不稳定斑块影响的临床研究 [J]. 疑难病杂志, 2007, 6(5): 267-269.