

龙血竭胶囊联合硫辛酸和前列地尔治疗糖尿病足的临床研究

王爱芳, 刘翠萍

雄县医院 内科, 河北 保定 071800

摘要: **目的** 探讨龙血竭胶囊联合硫辛酸和前列地尔治疗糖尿病足的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2016年1月在雄县医院接受治疗的糖尿病足患者88例,随机分为对照组和治疗组,每组各44例。对照组静脉滴注硫辛酸注射液,0.6 g加入到0.9%氯化钠溶液250 mL中,1次/d;且还静脉滴注前列地尔注射液,20 μ g加入到0.9%氯化钠溶液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服龙血竭胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组血液流变学指标、炎症指标、踝臂血压指数(ABI)、足趾皮肤温度的情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.82%、95.45%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的血细胞比容(HCT)、纤维蛋白原(FIB)、红细胞聚集指数(RF)及全血高切黏度(HS)均明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的降低程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、成纤维细胞生长因子2 (FGF2)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)均明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的降低程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者ABI及足趾皮肤温度均明显升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 龙血竭胶囊联合硫辛酸和前列地尔治疗糖尿病足具有较好的临床疗效,能够明显缓解患者临床症状,改善血液流变学指标及炎症指标,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 龙血竭胶囊; 硫辛酸注射液; 前列地尔注射液; 糖尿病足; 血液流变学指标

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)08-1151-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.006

Clinical observation of Longxuejie Capsules combined with thioctic acid and alprostadil in treatment of diabetic foot

WANG Ai-fang, LIU Cui-ping

Department of Medicine, Xiongxian Hospital, Baoding 071800, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Longxuejie Capsules combined with thioctic acid and alprostadil in treatment of diabetic foot. **Methods** Patients (88 cases) with diabetic foot in Xiongxian Hospital from January 2013 to January 2015 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 44 cases. Patients in the control group were iv administered with Thioctic Acid Injection, 0.6 g added in normal saline 250 mL, once daily. And Patients in the control group were also iv administered with Alprostadil Injection, 20 μ g added in normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Longxuejie Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood rheology indexes, inflammation indexes, ABI, and toe skin temperature in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.82% and 95.45%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, HCT, FIB, RF, and HS in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, TNF- α , FGF2, and VCAM-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the

收稿日期: 2016-05-09

作者简介: 王爱芳(1974—),女,主治医师,研究方向为内分泌、呼吸和消化。Tel: 13733228288 E-mail: waf0312@163.com

control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ABI and toe skin temperature in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Longxuejie Capsules combined with thioctic acid and alprostadil has clinical curative effect in treatment of diabetic foot, and can significantly improve clinical symptoms, blood rheology indexes, and inflammation indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Longxuejie Capsules; Thioctic Acid Injection; Alprostadil Injection; diabetic foot; blood rheology indexes

糖尿病足是糖尿病患者常见的一种并发症,是由糖尿病患者下肢神经病变、血管病变及感染共同导致的,在糖尿病患者中其发病率为4%~10%^[1]。临床上以运动功能受限、肌肉萎缩、患肢麻木及疼痛等为主要表现,若不进行及时有效治疗将会导致感染、坏疽、溃疡及骨髓炎并发症,严重者需要进行截肢^[2]。因此,寻找积极有效治疗措施对提高糖尿病足患者生存质量是极为重要的。硫辛酸具有极强的抗氧化应激和减轻炎症反应的作用^[3]。前列地尔注射液具有抑制血小板(PLT)聚集、扩血管、调血脂及降血黏度等作用^[4]。龙血竭胶囊具有抗菌镇痛、活血化瘀、去腐生肌、收敛止血及软坚散结等作用^[5]。根据上述药物作用,本研究对糖尿病足患者采用龙血竭胶囊联合硫辛酸和前列地尔进行治疗,取得了较满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年1月—2016年1月在雄县医院接受治疗的糖尿病足患者88例,对所有患者的临床资料进行回顾性分析。其中男45例,女43例;年龄35~70岁,平均(54.43±3.69)岁;病程6~18个月,平均(12.31±2.37)个月。所有患者均符合糖尿病足诊断标准^[6]。

排除标准:(1)下肢坏疽及截肢患者;(2)伴有肝肾功能不全及造血系统疾病者;(3)对研究药物过敏者;(4)入院前应用过血管扩张药物或抗凝药物患者;(5)伴有精神疾病及不配合治疗者;(6)未签署知情协议者。

1.2 药物

龙血竭胶囊由云南云河药业有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号141215;硫辛酸注射液由亚宝药业集团股份有限公司生产,规格6 mL:0.15 g,产品批号20141208;前列地尔注射液由北京泰德制药有限公司生产,规格1 mL:5 μg,产品批号141116。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各44例。其中对照组男23例,女21例;年龄38~70岁,平均(54.39±3.68)岁;病程7~18个月,平均(12.28±2.37)个月。治疗组男22例,女22例;年龄35~68岁,平均(54.35±3.67)岁;病程6~18个月,平均(12.25±2.36)个月。两组患者一般临床资料间比较没有明显差别,具有可比性。

所有患者均给予控制饮食、降糖、降压等常规治疗。对照组患者静脉滴注硫辛酸注射液,0.6 g加入到0.9%氯化钠溶液250 mL中,1次/d;且还静脉滴注前列地尔注射液,20 μg加入到0.9%氯化钠溶液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服龙血竭胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者治疗4周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

显效:经治疗后患者双下肢肢端发凉、麻木、疼痛等症状消失,创面愈合面积≥80%;有效:治疗后上述症状较治疗前明显减轻,40%≤创面愈合面积<80%;无效:治疗后上述症状没有改善甚至加重,创面愈合面积<40%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用血液流变学检测仪检测两组患者治疗前后血细胞比容(HCT)、红细胞聚集指数(RF)、全血高切黏度(HS)、纤维蛋白原(FIB)等血液流变学指标;采用酶联免疫吸附法测定两组患者治疗前后肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、成纤维细胞生长因子2(FGF2)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平;采用电化学发光法测定两组患者治疗前后白细胞介素-6(IL-6)水平;采用VP-1000全自动动脉硬化测定仪测定相关参数,以踝臂血压指数(ABI)>0.9为正常;采用电子体温计测量两组患者治疗前后趾皮肤温度变化。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中可能出现的面色潮

红、头晕、头痛、皮疹、乏力等不良反应情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,连续变量分析使用 t 检验,率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 20 例,有效 16 例,总有效率为 81.82%;治疗组显效 26 例,有效 16 例,总有效率为 95.45%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血液流变学指标比较

治疗后,两组患者 HCT、FIB、RF 及 HS 均明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的降低程度明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组炎症指标比较

治疗后,两组患者的 IL-6、TNF- α 、FGF2、

VCAM-1 均明显将低,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的降低程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组 ABI、足趾皮肤温度比较

治疗后,两组患者 ABI 及足趾皮肤温度均明显升高,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应情况的比较

两组患者在治疗过程中均没有出现面色潮红、头晕、头痛、皮疹、乏力等不良反应情况。

3 讨论

糖尿病足是指发生在糖尿病患者足部的感染、溃疡及深部组织破坏的反应,同局部神经功能异常及下肢外周血管病变有着密切关系。因血管病变致

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	20	16	8	81.82
治疗	44	26	16	2	95.45*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=44$)

Table 2 Comparison on blood rheology indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=44$)

组别	观察时间	HCT/%	FIB/(g·mL ⁻¹)	RF	HS/(mPa·s)
对照	治疗前	44.74±3.32	5.77±1.36	8.86±3.26	7.47±1.16
	治疗后	32.41±2.35*	3.45±0.32*	6.22±1.16*	4.84±1.07*
治疗	治疗前	43.76±3.31	5.76±1.34	8.87±3.25	7.46±1.15
	治疗后	25.74±3.21*▲	2.12±0.22*▲	3.70±1.13*▲	3.41±1.03*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=44$)

Table 3 Comparison on inflammation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=44$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	FGF2/(pg·mL ⁻¹)	VCAM-1/(mg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	23.75±5.36	24.75±4.34	16.14±5.25	1 126.53±276.54
	治疗后	17.46±3.42*	16.43±2.32*	12.23±3.47*	927.82±129.38*
治疗	治疗前	23.77±5.34	24.72±4.38	16.16±5.27	1 126.43±276.45
	治疗后	12.62±3.25*▲	12.35±2.46*▲	8.65±3.54*▲	764.57±138.62*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组ABI、足趾皮肤温度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)Table 4 Comparison on ABI and toe skin temperature between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

组别	观察时间	ABI	足趾皮肤温度/℃
对照	治疗前	0.82±0.05	27.71±1.32
	治疗后	1.06±0.07*	29.37±1.53*
治疗	治疗前	0.81±0.04	27.68±1.35
	治疗后	1.13±0.08*▲	31.42±1.65*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

使血管内形成斑块和硬化,导致下肢血流显著减少,甚至发生堵塞,严重者导致下肢发生坏疽^[8]。目前临床上对糖尿病足的治疗仍以保守治疗为主,而中西医结合的治疗措施可快速改善糖尿病足的临床症状及促进溃疡愈合。

硫辛酸既具有脂溶性又有水溶性,具有极强的抗氧化活性,可通过调节一氧化氮(NO)介导的内皮细胞依赖性血管舒张,来纠正因高血糖导致的内皮衍生性超极化因子和NO的异常,进而起到保护血管舒张功能正常;并具有降低IL-6及组织型纤溶酶原激活物(t-PA)等炎症因子水平,减少丙二酸产生,增加谷胱甘肽含量,起到降低氧化应激的作用^[3]。前列地尔具有抑制PLT聚集,降低PLT高反应和血栓素A-2(TXA-2)水平,可抑制TXA-2水平活化,促进对血栓周围已经活化的PLT进行逆转;还可通过增加血管平滑肌细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)含量,起到扩血管作用;还抑制血管平滑肌细胞游离Ca²⁺,来对交感神经末梢释放去甲肾上腺素进行抑制,促进血管平滑肌舒张;还能够激活脂蛋白酶和促进甘油三酯水解,发挥降血脂及降血黏度的作用;还可以促进血管内皮细胞产生t-PA,起到一定溶栓作用^[4]。龙血竭胶囊是由补骨脂、山慈菇、海金沙、益母草、琥珀、金钱草等中药经现代工艺制成的中药制剂,具有抗菌镇痛、活血化瘀、去腐生肌、收敛止血及软坚散结等作用^[5,9]。

而氧化应激反应在糖尿病足的发生和发展中有着重要作用。IL-6属于多功能的促炎症因子,作用于血管内皮细胞(VEC)上,合成黏附分子,促进局部炎症反应发生,进而加重胰岛β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β细胞功能凋亡加速^[10]。TNF-α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^[11]。FGF2是一种由成纤维细胞分泌的生长因子,具有促进组织损伤部位内皮细胞分化和血管新生的能力,其含量下降导致血管生成受损是糖尿病足创面难愈的机制之一^[12]。而糖尿病足患者血清中高浓度的VCAM-1可作为内皮细胞活化受损的标志^[13]。因此降低血清炎症因子水平对于促进糖尿病足创面愈合具有重要作用。本研究中治疗后两组患者血清IL-6、TNF-α、FGF2、VCAM-1与同组治疗前相比均明显将低,但治疗组降低的更明显($P < 0.05$),说明龙血竭胶囊联合硫辛酸和前列地尔治疗糖尿病足,可明显降低血清炎症因子水平。本研究中对照组和治疗组总有效率为81.82%、95.45%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者ABI及足趾皮肤温度均较同组治疗前明显升高,但治疗组升高的更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组患者HCT、RF、HS、FIB均较同组治疗前明显改善,但治疗组上述指标改善的更明显($P < 0.05$)。治疗过程中两组患者均无严重不良反应情况发生。说明龙血竭胶囊联合硫辛酸和前列地尔治疗糖尿病足疗效确切。

综上所述,龙血竭胶囊联合硫辛酸和前列地尔治疗糖尿病足具有较好的临床疗效,能够明显缓解患者临床症状,改善血液流变学指标及炎症指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 杨辉,张茜.临床药师对糖尿病足的药学监护实践[J].北方药学,2014,11(11):114-115.
- [2] 李仕明.糖尿病足与相关并发症的诊治[M].北京:人民卫生出版社,2002:159-168.
- [3] 张福利,周后元,钱蓓丽.生物抗氧化剂α-硫辛酸和二氢硫辛酸的药理与临床应用[J].国外医药:合成、生化药、制剂分册,1999,20(1):32-37.
- [4] 汤晟凌,梁晓美,张国勇.前列地尔注射液的药理作用

- 与临床应用进展 [J]. 中国药房, 2012, 23(25): 2383-2384.
- [5] 杨晓宇, 姚琳. 龙血竭的药理作用及临床应用 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24(2): 265-266.
- [6] 朱禧星. 现代糖尿病学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2000: 345-349.
- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 132-133.
- [8] 史全刚, 王柳. 糖尿病足发病机制分析 [J]. 中华临床医学杂志, 2006, 7(3): 48-49.
- [9] 陈福锋, 郑亚男, 杜文杰, 等. 龙血竭胶囊抗慢性血瘀证作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 274-278.
- [10] 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.
- [11] Bennett S M, Agrawal A, Elasha H, *et al.* Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance [J]. *Diabet Med*, 2004, 21(5): 415-422.
- [12] 吴煜, 熊瑛, 崔驰. FGF-2 的非酶糖基化修饰及对糖尿病血管病变的影响 [J]. 中外医疗, 2009, 28(23): 14-15.
- [13] 徐茂锦, 邹大进, 叶江洪. 高糖、晚期糖化终产物对微血管内皮细胞 VCAM-1 表达的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(7): 618-619.