

己酮可可碱联合胰激肽原酶治疗糖尿病足的临床研究

侯新风, 李文芳, 沈亚非, 辛婧, 邓飞*

漯河市中心医院 内科, 河南 漯河 462000

摘要: **目的** 探讨己酮可可碱联合胰激肽原酶治疗糖尿病足的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 5 月—2022 年 2 月在漯河市中心医院治疗的 86 例糖尿病足患者为研究对象, 根据住院号的奇偶性分为治疗组和对照组, 每组各 43 例。对照组患者肌肉注射注射用胰激肽原酶, 40 U/次, 1.5 mL 灭菌注射用水溶解, 1 次/d; 在此基础上, 治疗组患者静脉滴注注射用己酮可可碱, 0.4 g 加入 250 mL 生理盐水, 1 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者糖尿病自护行为量表 (SDSCA)、自我感受负担量表 (SPBS) 评分和食物多样化评分 (DDS), 血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、同型半胱氨酸 (Hcy)、瘦素、转化生长因子- β (TGF- β) 和白细胞介素-13 (IL-13) 水平, 足部溃疡面积和深度, 足背动脉血管内径、血流流速、搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)。**结果** 治疗后, 对照组有效率为 81.40%, 明显低于治疗组 (97.67%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组 SDSCA 评分明显升高, 而 SPBS 评分和 DDS 评分明显下降 ($P < 0.05$); 两组患者血清 IGF-1 和 TGF- β 水平明显升高, 而 Hcy、瘦素和 IL-13 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 两组足部溃疡面积、溃疡深度均明显减小 ($P < 0.05$); 两组患者足背动脉血管内径、血流流速、PI、RI 均明显增加 ($P < 0.05$); 上述指标以治疗组改善更为明显 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用己酮可可碱联合注射用胰激肽原酶治疗糖尿病足可有效促进溃疡愈合, 减轻患者疼痛, 提高自我管理能力。

关键词: 注射用己酮可可碱; 注射用胰激肽原酶; 糖尿病足; 胰岛素样生长因子-1; 同型半胱氨酸; 瘦素; 足部溃疡

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)09-2059-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.028

Clinical study on pentoxifylline combined with pancreatic kininogenase in treatment of diabetes foot

HOU Xin-feng, LI Wen-fang, SHEN Ya-fei, XIN Jing, DENG Fei

Department of Internal Medicine, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of pentoxifylline combined with pancreatic kininogenase in treatment of diabetes foot. **Methods** Patients (86 cases) with diabetes foot in Luohe Central Hospital from May 2018 to February 2022 were divided into control and treatment group according to parity of inpatient number, and each group had 43 cases. Patients in the control group were intramuscular injection administered with Pancreatic Kininogenase for injection, 40 units added into 1.5 mL sterilized water for injection, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Pentoxifylline for injection on the basis of the control group, 0.4 g added into 250 mL normal saline, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the scores of SDSCA, SPBS and DDS, the levels of IGF-1, TGF- β , Hcy, leptin and IL-13, foot ulcer area and depth, internal diameter, blood flow velocity, PI and RI of dorsalis pedis artery in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the control group was 81.40%, which was significantly lower than that of the treatment group (97.67%, $P < 0.05$). After treatment, SDSCA score was significantly increased, while SPBS score and DDS score were significantly decreased, the levels of serum IGF-1 and TGF- β were significantly increased, while the levels of Hcy, leptin and IL-13 were significantly decreased, the area and depth of foot ulcer were significantly decreased, and the diameter, blood flow velocity, PI and RI of dorsalis pedis artery were significantly increased in two groups, and these indexes were most significantly improved in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Pentoxifylline for injection combined with Pancreatic Kininogenase for injection in treatment of diabetes foot can effectively promote ulcer healing, reduce pain and improve the ability of self-management.

Key words: Pentoxifylline for injection; Pancreatic Kininogenase for injection; diabetic foot; IGF-1; Hcy; leptin; foot ulcer

收稿日期: 2022-06-06

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20200896)

作者简介: 侯新风, 女, 本科, 研究方向为内科。E-mail: xinfengh066@126.com

*通信作者: 邓飞

糖尿病足为糖尿病患者的严重并发症之一, 临床以下肢末端感染、疼痛、溃疡及坏疽等为主要症状^[1]。其发病同糖代谢异常、感染等因素有关, 是致残、致死的重要原因^[2]。因此, 早期诊治对延缓病情进展和提高患者生活质量极为重要。注射用胰激肽原酶具有激活纤溶酶, 降低血黏度, 改善微循环, 防止血小板聚集等作用^[3]。注射用己酮可可碱具有改善血液黏度和改善微循环的作用^[4]。因此, 本研究对糖尿病足患者给予注射用己酮可可碱联合注射用胰激肽原酶进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2018 年 5 月—2022 年 2 月在漯河市中心医院接受治疗的 86 例糖尿病足患者为研究对象, 其中男 45 例, 女 41 例; 年龄 47~74 岁, 平均年龄 (57.38±1.47) 岁; 病程 7~21 个月, 平均病程 (13.25±1.54) 个月。

纳入标准: (1) 均符合糖尿病足诊断标准^[5]; (2) 均取得知情同意。排除标准: (1) 合并急性心肌梗死者; (2) 合并脑出血或及其他出血性疾病者; (3) 合并严重冠状动脉硬化; (4) 合并精神异常者; (5) 合并低血压者; (6) 过敏者; (7) 严重高血压者; (8) 未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用胰激肽原酶由万特制药有限公司生产, 规格 40 单位/支, 产品批号 180301、191107、201017、211013; 注射用己酮可可碱由天津市中央药业有限公司生产, 规格 0.1 g/支, 产品批号 180314、191112、201007、211019。

1.3 分组及治疗方法

根据住院号的奇偶性分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。其中对照组男 22 例, 女 21 例; 年龄 47~73 岁, 平均年龄 (57.14±1.25) 岁; 病程 7~20 个月, 平均病程 (13.11±1.32) 个月。治疗组男 23 例, 女 20 例; 年龄 47~74 岁, 平均年龄 (57.63±1.59) 岁; 病程 7~21 个月, 平均病程 (13.46±1.72) 个月。两组基础资料间比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组患者肌肉注射注射用胰激肽原酶, 40 单位/次, 用 1.5 mL 灭菌注射用水溶解, 1 次/d; 在此基础上, 治疗组患者静脉滴注注射用己酮可可碱, 0.4 g/次加入 250 mL 生理盐水, 1 次/d。两组患者连续治疗 4 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效: 经治疗, 相关症状消失, 创面愈合面积在 80% 以上; 有效: 经治疗, 相关症状明显改善, 创面愈合面积在 40% 以上; 无效: 未达到上述标准。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 量表评分 糖尿病自护行为量表 (SDSCA) 评分^[7]: 包括运动、饮食控制、按时服药、血糖监测、异常血糖应对能力以及足部护理 6 项, 各项目分值为 100 分, 得分越高表明自我管理能力越强; 自我感受负担量表 (SPBS) 评分^[8]: 共 10 个问题, 分值为 10~50 分, 重度 (>40 分)、中度 (30~40 分)、轻度 (20~29 分)、无明显负担感 (<20 分), 得分越高, 负担感越重; 食物多样化评分 (DDS) 评分^[9]: 共有 17 个条目, 4 个维度, 总 17~102 分, 总分越高表明受试者越痛苦。

1.5.2 细胞因子 采用 ELISA 法测定两组血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、同型半胱氨酸 (Hcy)、瘦素、转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-13 (IL-13) 水平, 试剂盒均购于上海昂科生物技术有限公司, 均按说明书进行操作。

1.5.3 溃疡情况 比较两组足部溃疡面积、溃疡深度改善情况。

1.5.4 足背动脉血供情况 应用彩色多普勒超声检测两组足背动脉血管内径、血流流速、搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)。

1.6 不良反应

观察治疗期间药物的不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。两组相关评分、细胞因子水平、足背动脉血流情况等指标对比行 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 总有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床有效率为 81.40%, 明显低于治疗组 (97.67%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 SDSCA、SPBS 和 DDS 评分比较

治疗后, 两组患者 SDSCA 评分明显升高, 而 SPBS 评分和 DDS 评分明显下降 ($P < 0.05$), 并以治疗组改善的最为明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组血清 IGF-1 和 TGF- β 明显升高,

而 Hcy、瘦素和 IL-13 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者改善最为明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组溃疡情况比较

治疗后, 两组足部溃疡面积、溃疡深度均明显减小 ($P < 0.05$), 并以治疗组减小最为明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组足背动脉血供情况比较

治疗后, 两组患者足背动脉血管内径、血流流

速、PI、RI 均明显增加, 并以治疗组增加更为明显 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间两组无不良反应发生。

3 讨论

糖尿病足是糖尿病的严重并发症之一, 有研究显示, 糖尿病足足部溃疡已经成为糖尿病患者入院诊治的主要单因素^[10]。一旦糖尿病足溃疡截肢, 其

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	24	11	8	81.40
治疗	43	38	4	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 SDSCA、SPBS 和 DDS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SDSCA, SPBS and DDS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SDSCA 评分	SPBS 评分	DDS 评分
对照	43	治疗前	64.19 $\pm$ 12.43	42.31 $\pm$ 7.69	24.74 $\pm$ 2.39
		治疗后	81.41 $\pm$ 13.11*	31.25 $\pm$ 4.64*	7.14 $\pm$ 0.31*
治疗	43	治疗前	64.16 $\pm$ 12.47	42.23 $\pm$ 7.62	24.78 $\pm$ 2.32
		治疗后	93.45 $\pm$ 13.23* [▲]	21.37 $\pm$ 4.37* [▲]	4.12 $\pm$ 0.23* [▲]

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 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IGF-1/(mg·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·mL ⁻¹)	瘦素/(ng·mL ⁻¹)	TGF-β/(ng·mL ⁻¹)	IL-13/(pg·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	35.64 $\pm$ 4.35	18.76 $\pm$ 1.35	15.74 $\pm$ 1.34	15.79 $\pm$ 1.27	41.62 $\pm$ 3.67
		治疗后	72.17 $\pm$ 6.23*	11.83 $\pm$ 0.74*	12.47 $\pm$ 1.27*	21.77 $\pm$ 2.23*	21.63 $\pm$ 1.54*
治疗	43	治疗前	35.68 $\pm$ 4.37	18.73 $\pm$ 1.32	15.77 $\pm$ 1.36	15.72 $\pm$ 1.24	41.58 $\pm$ 3.62
		治疗后	93.43 $\pm$ 6.42* [▲]	9.75 $\pm$ 0.38* [▲]	9.62 $\pm$ 1.21* [▲]	32.65 $\pm$ 2.38* [▲]	18.72 $\pm$ 1.45* [▲]

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 两组溃疡情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on ulcer condition between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	溃疡面积/cm ²		溃疡深度/cm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	5.18 $\pm$ 0.34	1.86 $\pm$ 0.19*	0.89 $\pm$ 0.14	0.21 $\pm$ 0.09*
治疗	43	5.16 $\pm$ 0.37	0.72 $\pm$ 0.12* [▲]	0.87 $\pm$ 0.12	0.13 $\pm$ 0.06* [▲]

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 5 两组足背动脉血供情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on blood supply of dorsalis pedis artery between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血管内径/mm	血流流速/(mL·s ⁻¹)	PI	RI
对照	43	治疗前	1.25±0.31	0.63±0.09	1.43±0.37	0.52±0.06
		治疗后	1.92±0.38*	1.24±0.11*	2.81±0.65*	0.83±0.07*
治疗	43	治疗前	1.24±0.32	0.61±0.07	1.41±0.32	0.51±0.04
		治疗后	2.85±0.47*▲	1.67±0.13*▲	4.58±0.75*▲	1.08±0.09*▲

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

5 年死亡率高达 44%~68%, 远高于结肠癌、乳腺癌及前列腺癌 5 年死亡率之和^[11]。因此, 积极有效治疗非常重要。

注射用胰激肽原酶能够扩张血管, 有着改善微循环作用; 还可激活纤溶酶促使血黏度降低; 能够激活磷脂酶 (PLA2), 防止血小板聚集, 进而防止血栓形成^[3]。己酮可可碱是一种外周血管扩张药物, 该药的代谢物能够改善血液黏度和改善微循环作用; 具有改善红细胞变形能力, 抑制中性细胞黏附与激活; 可增加组织携氧能力^[4]。因此, 本研究对糖尿病足患者给以己酮可可碱联合胰激肽原酶治疗, 取得了满意效果。

IGF-1 是一种单链多肽, 受生长激素调控, 其可诱导 bFGF 表达, 具有促进细胞外基质的合成和分泌, 发挥修复创面作用^[12]。Hcy 表达增高具有促进血管内皮细胞损伤, 加重血管病变作用^[13]。瘦素为肥胖因子的一种, 有免疫调控和促炎的作用, 在高糖情况下机体会上调瘦素受体 mRNA 表达, 导致胰岛素抵抗风险增加, 促使机体血管内皮功能受损, 从而加重糖尿病足的发展^[14]。TGF- β 的功能较多, 能够趋化炎症因子、组织修复细胞向创面聚集, 还能够作用于成纤维细胞, 刺激肉芽组织生长^[15]。IL-13 为促炎因子的一种, 其表达增高提示炎症反应较重^[16]。本研究中, 治疗后, 两组血清 IGF-1、Hcy、瘦素、TGF- β 、IL-13 均改善, 并以治疗组改善的最为明显 ($P<0.05$)。说明, 注射用己酮可可碱联合注射用胰激肽原酶治疗糖尿病足可有效促进糖尿病足创面愈合。此外, 治疗后, 对照组有效率为 81.40%, 明显低于治疗组 97.67% ($P<0.05$)。治疗后, 两组 SDSCA 评分、SPBS 评分、DDS 评分均改善; 两组足部溃疡面积、溃疡深度均改善; 两组足背动脉血管内径、血流流速、PI、RI 均改善; 且治疗组这些指标改善的最为明显 ($P<0.05$)。说明,

注射用己酮可可碱联合注射用胰激肽原酶治疗糖尿病足效果显著。

综上所述, 己酮可可碱联合胰激肽原酶治疗糖尿病足可有效改善足背动脉血流、促进机体血清 IGF-1、Hcy、瘦素、TGF- β 、IL-13 改善, 改善临床症状, 促进溃疡愈合, 有利于减轻患者疼痛, 提高自我管理能力, 有着良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 徐俊, 王鹏华. 糖尿病足感染标准化规范化诊治 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(1): 3-6.
- [3] 徐虹. 注射用胰激肽原酶治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(26): 64-65.
- [4] 付玉民, 王倩. 己酮可可碱的药理研究及临床应用 [J]. 医学综述, 2001, 7(8): 509-510.
- [5] 朱禧星. 现代糖尿病学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 345-349.
- [6] 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.
- [7] 纪玲霞. CGMS 监测下 138 例 2 型糖尿病患者 SDSCA 评分现况调查及影响因素分析 [J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(7): 846-847, 850.
- [8] 许琍文, 张力, 熊莺, 等. 糖尿病足患者自我管理行为与自我感受负担的相关性研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(1): 21-23, 27.
- [9] 杨青, 刘雪琴. 中文版糖尿病痛苦量表信效度评价 [J]. 护理学报, 2010, 17(17): 8-10.
- [10] 安静思, 赵锦, 王雪鹰. 重症糖尿病足及糖尿病足截肢影响因素分析 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(26): 3194-3200.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021,

- 37(4): 311-398.
- [12] 张慧, 蔡俊玮, 李敏, 等. 糖尿病足患者血清 IGF-1、IL-12、TIMP-1 的表达水平及其与 Wanger 分级的相关性 [J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4572-4576.
- [13] 刘刚, 赵玉, 李芳菲. 血清同型半胱氨酸和低密度脂蛋白检测在 2 型糖尿病患者糖尿病足诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(5): 565-567, 572.
- [14] 籍胤玺, 金毅, 金文波. 糖尿病足病患者瘦素水平与血管内皮舒张功能受损的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(11): 900-904.
- [15] 贾哲, 杨文文, 杨雅昊, 等. 转化生长因子- β 在糖尿病微血管病变发病中作用的机制研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(30): 103-106.
- [16] 杨茹, 曹信宇, 王茜. 糖尿病周围神经病变的维生素 D 水平及与 IL-13、IL-17 的相关性研究 [J]. 空军医学杂志, 2020, 36(2): 153-157.

[责任编辑 金玉洁]