

清热解毒活血通络法治疗糖尿病足的研究

王自辉¹ 王晓媛¹ 张雅兰¹ 赵玲² 李红霞³

摘要 目的 探讨清热解毒活血通络法治疗糖尿病足的作用机制。**方法** 将 60 例糖尿病足患者随机分为治疗组和对照组,每组 30 例,在相同基础治疗下,治疗组采用中药清解通络方口服+中药外洗+祛腐生肌药捻换药,对照组西医常规无菌换药治疗。3 个月为 1 个疗程,治疗前后检测患肢创面面积和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)含量、周围血管和神经传导功能,并观察治疗效果。**结果** 治疗组治愈 15 例(50.0%),显效 12 例,有效 2 例,无效 1 例,总有效率 96.7%;对照组分别依次为 9 (30.0%)、6、8、7 例,总有效率 76.7%;治疗组总有效率优于对照组($P < 0.01$)。两组治疗后创面 bFGF 和 VEGF 含量均明显增高($P < 0.01$),且治疗组优于对照组($P < 0.01$);两组治疗后足背动脉血流速度、足背动脉血管内径及腓总神经传导速度均有改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组优于对照组($P < 0.01$)。**结论** 清解通络方口服与外洗相结合,配合祛腐生肌药捻换药,可以促进糖尿病足溃疡愈合,血管和神经功能改善,疗效优于西医常规治疗。

关键词 糖尿病足;清热解毒活血通络;祛腐生肌;碱性成纤维细胞生长因子;血管内皮生长因子

Treatment of Diabetic Foot by Clearing Heat, Detoxification, Activating Blood, and Dredging Collaterals Method WANG Zi-hui¹, WANG Xiao-yuan¹, ZHANG Ya-lan¹, ZHAO Ling², and LI Hong-xia³ 1 Department of Traditional Chinese Medicine Surgery, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050000), China; 2 Department of Internal Medicine, Luquan People's Hospital, Hebei (050200), China; 3 Rehabilitation Department, Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang (050091), China

ABSTRACT Objective To study the mechanism of treating diabetic foot by clearing heat, detoxification, activating blood, and dredging collaterals method. **Methods** Sixty diabetic foot patients were randomly assigned to the treatment group and the control group, 30 cases in each group. On the basis of the same routine treatment, patients in the treatment group were treated by Qingjie Tongluo Recipe (QTR) plus external washing of Chinese herbs plus external dressing by herbs with removing necrosis and promoting granulation actions, while those in the control group were treated with routine aseptic external dressing. Three months was taken as one therapeutic course. The wound area and basic fibroblast growth factor (bFGF) were detected before and after treatment. The content of vascular endothelial growth factor (VEGF), the peripheral vascular and nerve functions were also measured. The therapeutic effects were also observed. **Results** After treatment, in the treatment group, 15 patients were cured, 12 markedly effective, 2 effective, 1 ineffective, the cure rate was 50.0% and the total effective rate was 96.7%, while in the control group, 9 cases were cured, 6 markedly effective, 8 effective, 7 ineffective, the cure rate was 30.0% and the total effective rate was 76.7%. The total effective rate was better in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). The contents of bFGF and VEGF were significantly higher in the two groups after treatment ($P < 0.01$). Besides, better results were obtained in the treatment group ($P < 0.01$). The blood flow speed of the dorsalis pedis artery, the inner diameter of the dorsalis pedis artery, and the common peroneal nerve conduction velocity were somewhat improved ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Besides, better results were obtained in the treatment group ($P < 0.01$). **Conclusions** QTR combined external washing plus external dressing by herbs with removing necrosis and promoting granulation actions

could promote the healing of diabetic foot induced ulcers, improve the vascular and nerve functions. Its efficacy was superior to that of the control group.

KEYWORDS diabetic foot; clearing heat, detoxification, activating blood, and dredging collaterals; removing necrosis and promoting granulation; basic fibroblast growth factor; vascular endothelial growth factor

笔者针对导致糖尿病足发生的神经、血管病变和感染等病理改变和临床表现,中医辨证为“血瘀、湿热、络阻”,治疗上遵循“给邪以出路”原则,以清解通络方治疗。本研究旨在从基础研究入手,通过观察患者创面愈合情况、周围血管血流动力学和周围神经功能变化,以及血液流变学改变,验证并充实中医药治疗糖尿病并发症的疗效,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照 1995 年中华医学会糖尿病学会第 1 届全国糖尿病足学术会议制定的《糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准》分级标准及分度标准^[1]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)Ⅱ型糖尿病患者,符合诊断标准,年龄 45~75 岁;(2)临床分级 2~5 级;(3)签署知情同意。排除标准:(1)有严重肝肾损害者;(2)足背动脉完全闭塞者(以超声检查结果为准);(3)不能坚持用药,无法判断疗效或资料不全者。

3 临床资料 选择 2008 年 1 月—2011 年 12 月间河北医科大学第二医院内分泌科和中医外科确诊的糖尿病足住院及门诊患者 60 例,采用随机区组设计组的实验方法,按就诊顺序,将合格受试病例随机分为两组,治疗组 30 例,男 20 例,女 10 例;年龄 45~75 岁,平均(60.2±5.7)岁;糖尿病史 5~13 年,平均(11.3±2.1)年;足坏疽时间 7~31 天,平均(22.5±4.9)天;轻度病变 9 例,中度 19 例,重度 2 例;其中湿性坏疽 15 例,干性坏疽 2 例,混合性坏疽 13 例。对照组 30 例,男 19 例,女 11 例;年龄 47~72 岁,平均(58.2±7.3)岁;糖尿病史 7~12 年,平均(10.8±1.9)年;足坏疽时间 12~30 天,平均(21.9±5.3)天;轻度病变 9 例,中度 19 例,重度 2 例;其中湿性坏疽 16 例,干性坏疽 2 例,混合性坏疽 12 例。两组患者的性别、年龄、病程、病情等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 治疗方法 所有患者均进行糖尿病知识教育、制定糖尿病食谱,以胰岛素注射控制血糖,同时给予苦碟子注射液(商品名:悦安欣,成分:抱茎苦蕒菜;沈阳双鼎制药有限公司生产,20 mL/支;生产批号:

08040903)40 mL,加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,14 天为 1 个疗程,最长 2 个疗程。在此基础上,治疗组患者口服清解通络方:金银花 30 g 蒲公英 30 g 当归 20 g 玄参 20 g 紫花地丁 15 g 牛膝 15 g 大黄 6 g 全蝎 6 g 蜈蚣 6 g 水蛭 6 g 地龙 6 g 甘草 6 g,水煎取汁 300 mL 早晚 2 次分服,至创面愈合或观察终止。外洗药用忍冬藤 30 g 鸡血藤 30 g 络石藤 30 g 蒲公英 30 g 苦参 30 g 牛膝 30 g 蚤休 30 g 黄柏 20 g 大黄 15 g 虎杖 15 g 红花 15 g 水蛭 15 g 地龙 15 g,上药先浸泡 60 min,用水量约 3 000~4 000 mL,武火烧开后,改为文火煎煮 20 min,取汁约 2 000~2 500 mL,待水温在 40℃时,将患足浸入药液中,恒温浸泡 30 min,移出拭干,然后以祛腐生肌药捻(黄连、黄柏、姜黄、当归、生地等药入麻油炸枯过滤去渣,加黄蜡溶化,红升丹研极细末熔化搅匀,另入纱条浸透,消毒备用)换药,治疗至创面愈合或观察终止;对照组患者以普外科常规换药。3 个月后进行最后检测。

5 观察项目及方法 (1)记录治疗前后疮面的面积(最大长度与最大宽度之积)大小。如有皮下空腔者,以空腔的长度为准;如有多处疮面者,则记录总面积;(2)测定足背动脉管径和血流速度(飞利浦公司生产 HDI-5000 型彩色多普勒超声仪);(3)测定患者腓总神经运动神经传导速度变化(丹麦产 Dantec 牌 M 2000 型神经肌电图仪)。(4)检测病变局部组织中碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达水平:治疗前后分别于患者局部创面采集 0.5 cm×0.5 cm×0.1 cm 肌肉肉芽组织,采用免疫组织化学方法检测病变局部组织中 bFGF、VEGF 的表达水平,根据临床病理学理论每一切片选择 5 个视野,放大倍数为 400,以细胞内出现棕黄色颗粒为阳性细胞,计算其阳性细胞百分数,以所得阳性细胞百分数的平均数作为统计指标(多功能真彩色细胞图像分析管理系统,美国 Media Cybernetics 公司)。

6 疗效判定标准 参考天津中医学院第一附属医院标准^[2]制定。治愈:肢体症状消失,溃疡愈合,肢体血流速度减慢和神经传导速度显著加快;显效:肢体症状明显改善,红肿范围明显减小,脓液较少,肉芽健康生长,溃疡面积缩小≥50%,肢体血流速度和神经传导速

度均有改善;有效:肢体症状减轻,红肿范围有减小,脓液较多,腐肉尚有,肉芽健康生长,溃疡变浅,溃疡面积缩小<50%,肢体血流速度和神经传导速度有部分改善;无效:症状体征无明显改善,溃疡面积无缩小或有扩大,肢体血流速度和神经传导速度无明显变化。

7 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件进行处理分析,计量资料比较采用 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组疗效比较 治疗组患者治愈 15 例(50.0%),显效 12 例(40.0%),有效 2 例(6.7%),无效 1 例(3.3%),总有效率 96.7%;对照组治愈 9 例(30.0%),显效 6 例(20.0%),有效 8 例(26.7%),无效 7 例(23.3%),总有效率 76.7%。两组总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.27, P<0.01$)。

2 两组治疗前后创面变化情况及 bFGF 和 VEGF 表达比较(表 1,图 1、2) 治疗前两组溃疡面积比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组溃疡面积均较治疗前明显缩小($P<0.01$),且治疗组优于对照组($P<0.01$)。治疗前两组局部组织中的 bFGF 和 VEGF 比较,表达差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组局部组织中的 bFGF 和 VEGF 均较治疗前明显增高,细胞趋于正常化($P<0.01$),且治疗组优于对照组($P<0.01$)。

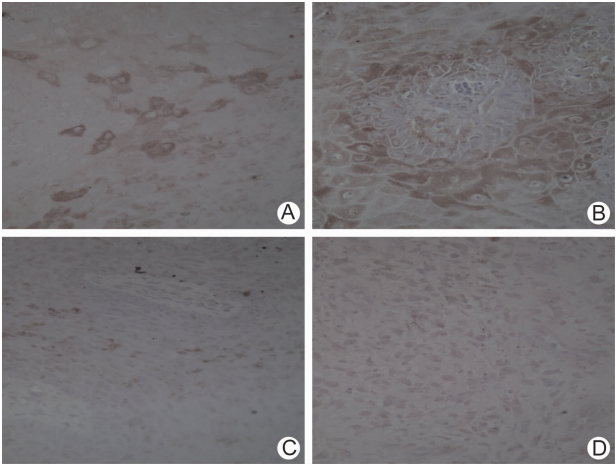
表 1 两组治疗前后创面变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	时间	溃疡面积 (mm ²)	bFGF (%)	VEGF (%)
治疗	30	治疗前	519.64 ± 107.49	6.32 ± 5.73	12.91 ± 10.43
		治疗后	61.89 ± 26.56 * Δ	45.00 ± 5.42 * Δ	56.60 ± 3.17 * Δ
对照	30	治疗前	524.72 ± 97.95	8.70 ± 4.97	15.95 ± 9.50
		治疗后	347.71 ± 60.54 *	25.00 ± 7.38 *	37.40 ± 5.54 *

注:与本组治疗前比较, * $P<0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.01$

3 两组治疗前后患肢足背动脉血流动力学和腓总神经传导速度比较(表 2) 两组治疗后足背动脉血流速度降低,血管内径增加,患肢腓总神经传导速度增加,差异均有统计学意义($P<0.05, P<0.01$),治疗组优于对照组($P<0.01$)。

讨 论

糖尿病足发生的血管病变是长期高血糖引起各种因素造成的血管本身损害(炎症、纤维化、功能障碍等),



注:A 治疗组治疗前;B 治疗组治疗后;C 对照组治疗前;D 对照组治疗后;图 2 同

图 1 两组治疗前后创面局部组织 bFGF 表达
(免疫组化染色, ×400)

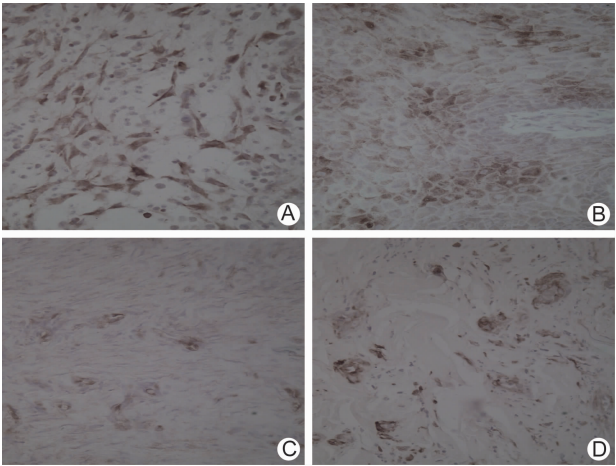


图 2 两组治疗前后创面局部组织 VEGF 表达
(免疫组化染色, ×400)

表 2 两组治疗前后足背动脉血流速度、血管内径及腓总神经传导速度情况比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	时间	血流速度 (cm/s)	血管内径 (mm)	腓总神经传导速度 (m/s)
治疗	30	治疗前	57.49 ± 11.24	1.7 ± 0.4	30.88 ± 0.47
		治疗后	50.12 ± 8.41 ** Δ	2.0 ± 0.3 ** Δ	40.14 ± 2.29 ** Δ
对照	30	治疗前	58.64 ± 10.75	1.8 ± 0.4	33.59 ± 0.56
		治疗后	53.57 ± 7.96 *	2.0 ± 0.4 *	38.75 ± 2.12 **

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.01$

和各种有害因子(血栓、炎症细胞、免疫复合物等)沉积于脉管造成管腔狭窄闭塞所致,且两者互为因果,中医学理论概括为“邪气郁阻,络脉损伤”,病在血分,瘀血、痰浊、寒凝、湿热、火毒等相互为患,导致络脉损伤瘀阻;神经病变责之于微循环障碍、血液流变学异常,使周围神经营养发生障碍,神经纤维脱髓鞘和轴索变

性导致神经传导速度减慢,重者丧失。其属中医学“消渴”并发“痹证”、“痿证”,瘀血滞络,络脉痹阻,血行不畅,无力滋养四肢百骸,络脉损伤,瘀血为患,出现肢体关节痹痛、肌肤麻木不仁、肌肉萎缩、皮肤粗糙甲错的证候^[3];感染则是因为高血糖能使机体多种防御功能缺陷,加之神经、血管病变引起的足部的生物力学变化和皮肤损伤,使各种微生物易于入侵而诱发,中医学认为是由于脉络痹阻,瘀血化生湿热,或因毒热外侵,注于足部所致。因此,我们将糖尿病足病机辨证为“血瘀、湿热、络阻。”

清解通络方用金银花清热解毒为君药,玄参泻火解毒亦可益阴,当归活血散瘀,全蝎、蜈蚣、水蛭、地龙,祛风止痉,通络解毒,以上药合为臣药,既可加强养血活血之功,又使药力直达入络,清热通络舒筋,并入血分,消散瘀滞,此为组方要旨;佐以蒲公英、紫花地丁加强方中清热解毒作用,大黄行瘀血,凉血解毒,逐瘀通经。牛膝引药下行,活血通络,甘草配金银花加强清热解毒作用,并调和药物猛烈之性,共为使药。诸药合用,既可清热解毒,利于清除全身和局部的感染,又可通络化瘀,降低血黏度,清除血液中有毒因子,修复血管内膜,改善血流状态,使供血增加,又利于神经功能损伤的恢复。

外洗药中以活血通络、祛瘀生新、清热解毒为主旨,局部应用直接抗炎杀菌,缓解肢体感染,入血分通利血脉,并可以直接渗入深部脓腔和肌腱间隙,清除创面的致病菌,引流潜腔脓液,有效地控制局部和全身的感染,有着“釜底抽薪”的功效^[4];另外,热能松弛肌筋、疏松腠理、活血通脉,药物在热能的作用下通过皮肤孔穴、俞穴等直接吸收进入血络、输布全身而发挥药效;中药薰洗湿敷,还能加速坏死组织自溶和保持疮面湿润,简化清创,减少继发性损害,湿润疮面能保护肉芽颗粒,有助于疮面的上皮化,促进疮面愈合^[5]。

笔者选择极具中医特色的外治方法,早期在红肿皮肤边缘多处行小切口开放引流,截断病变发展,阻止感染的扩散,并以祛腐生肌药捻提脓祛腐。祛腐生肌药治疗体表慢性溃疡,有很好的杀菌、抗炎和促进肉芽

生长作用,与外洗药共用,在一定程度上可代替手法清创,尤其适用于不易清创的窦道、瘰管,可以避免和减少外科清创给患者带来的深一步损伤。

bFGF 和 VEGF 在体内广泛分布,对血管形成的炎症反应、肉芽组织生长和瘢痕形成和改建等多个阶段均有促进作用,检测生长因子可以作为糖尿病溃疡创面修复的一个客观指标。糖尿病患者缺血状态下 bFGF 和 VEGF 水平持续下降,导致组织再生的能力显著下降,创面愈合缓慢。中药能提高局灶性组织缺血模型大鼠的神经功能,增强 bFGF、VEGF 的表达,糖尿病足局部组织中 bFGF 的表达增加可使组织修复细胞生长因子受体活性上调,激活细胞增殖和肉芽组织的生长,改善了局部的抗感染能力和营养状况;VEGF 的提高可以通过旁分泌作用促进内皮细胞的增殖、移行,形成新的毛细血管网络,促进疮疡局部的血管生成和肉芽组织生长,并且改善局部营养状况,从而促进创面修复,达到治疗目的^[6]。

清热解毒活血通络法针对糖尿病足血瘀、湿热、络阻的病机,内外结合治疗,能改善足背动脉血流和血液流变性,促进血循环,提高周围神经传导功能,上调溃疡局部组织 bFGF、VEGF 表达,加速溃疡愈合,提高治愈率,临床推广应用极具优势。

参 考 文 献

- [1] 李仕明. 糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准(草案)[J]. 中国糖尿病杂志, 1996, 4(2): 126 转 102.
- [2] 胡承晓, 常柏, 鲍家伟, 等. 中西医结合治疗重症糖尿病 330 例临床总结[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2004, 10(3): 140-142.
- [3] 吴以岭. 络病学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004: 665-676.
- [4] 矫浩然, 李云平. 张庚扬教授诊治糖尿病足经验[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2003, 9(4): 311-313.
- [5] 单萍, 顾慧琴, 李晓云. 中药足浴治疗糖尿病足疗效观察及护理[J]. 护理与康复, 2005, 4(3): 179-180.
- [6] 杨力, 郭树忠. 成纤维细胞与创伤修复的生物学过程[J]. 中国临床康复, 2002, 6(4): 470-471.

(收稿: 2012-05-14 修回: 2012-12-09)