

“芪黄疽愈方”治疗糖尿病肢体动脉闭塞症 80例临床研究

葛建立¹ 李晓东² 张欣¹ 马云龙¹ 孙云朝¹

(1.河北省中医院,河北石家庄 050000; 2.石家庄市中医院,河北石家庄 050051)

摘要 目的:观察自拟芪黄疽愈方治疗糖尿病肢体动脉闭塞症的临床疗效及安全性。方法:选取160例患者,随机分为治疗组与对照组各80例。对照组给予前列地尔注射液联合西药西洛他唑治疗,治疗组给予前列地尔注射液联合中药芪黄疽愈方治疗。以3个月为1个疗程,治疗1个疗程停药后,再随访3个疗程后进行疗效观察。观察2组治疗前后肢体循环改善度、血脂、血流变、尿尿便常规、肝功能、心电图、肝胰脾彩超等指标,评价其综合疗效。结果:第1疗程末,2组有效率差异无统计学意义,治疗组疼痛症状评分明显高于对照组($P<0.05$),跛行指数和ABI、PPG峰值均较治疗前明显增加($P<0.05$),TC、高切指数、低切指数均较治疗前降低($P<0.05$);两组间比较,跛行指数和ABI差异有统计学意义($P<0.05$),PPG峰值、血脂、血流变各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。第四疗程末肢体循环各项指标、跛行指数、ABI、PPG峰值、血脂、血流变均较第1疗程后明显改善($P<0.05$),且治疗组明显高于对照组($P<0.05$),均具有显著性差异。2组治疗前后均未出现不良反应。终点事件发生率治疗组低于对照组。结论:芪黄疽愈方治疗糖尿病肢体动脉闭塞症疗效确切,可有效改善患者肢体循环,且具有良好的安全性。

关键词 糖尿病肢体动脉闭塞症 芪黄疽愈方 前列地尔注射液 肢体循环评分 终点事件发生率
中图分类号 R587.205 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2016)09-0049-04

糖尿病肢体动脉闭塞症(DAO)是指糖尿病患者除心脑血管、肾血管和视网膜血管病变之外的,肢体大、中、小动脉粥样硬化和微血管病变,并伴有周围神经病变,发生肢体缺血、缺氧,甚至坏疽、感染等病变,从而失去正常的活动能力,是糖尿病患者致残的主要原因之一,对人类健康的危害极大。研究表明,非糖尿病下肢动脉闭塞症伴有静息痛和缺血性溃疡者截肢率为19.6%,而合并糖尿病的患者截肢率高达34%。因此,如何改善DAO患者下肢血液循环,延缓病变进程,防止肢端坏死,是临床中西医结合医务人员亟待解决的问题。基于此,从2014年2月至2014年12月期间,我们应用自拟中药芪黄疽愈方治疗DAO患者80例,以常规西药西洛他唑作为对照比较,以期探究中医药在治疗DAO方面的思路,结果取得较好疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为河北省及石家庄市中医院住院及门诊患者,其中住院102例,门诊58例,共160例,采用随机数字表法按1:1分配分为2组。治疗组80例:男49例,女31例;年龄52~73岁,平均年龄(66.24±7.10)岁;病程1~5年,平均病程

(3.26±1.18)年;空腹血糖4.3~6.9mmol/L,平均血糖(5.13±1.05)mmol/L。对照组80例:男46例,女34例;年龄50~75岁,平均年龄(65.13±8.25)岁;病程0.9~5年,平均病程(3.12±1.98)年;血糖4.6~6.8mmol/L,平均血糖(5.62±1.35)mmol/L。2组患者一般资料经统计学处理,无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 (1)发病年龄:多在40岁以上。(2)有糖尿病病史,或空腹血糖值升高,尿糖测定阳性者。(3)有慢性肢体动脉缺血表现:肢体麻木、怕冷(或怕热)、间歇性跛行、瘀血、营养发生改变,肢体感觉减退或皮肤发红灼热,甚者发生溃疡或坏疽;常四肢发病,以下肢为重。(4)各种检查证明有肢体动脉狭窄闭塞性改变,下肢以腘及腓以远动脉病变最为多见。(5)常伴有高血压病、冠心病、高脂血症、肾动脉血管病、脑血管病和眼底动脉血管病变等疾病。(6)排除血栓闭塞性脉管炎、大动脉炎、雷诺氏病、冷损伤血管病等其他缺血性疾病。(7)①肢体动脉无损伤检查:彩色多普勒、CT、DSA(数字减影血管造影)、血管超声、血管光电容积血流图检查证实有肢体动脉狭窄或闭塞者。②动脉造影以下肢动脉病变为主,

基金项目:河北省科技支撑计划项目(1427760D)

腓及腓以远动脉病变占 80%以上,血管病损形态颇似动脉硬化闭塞症,由于广泛的肢体动脉硬化、血糖升高,故动脉侧支血管较少,血管可发生迂曲、狭窄、闭塞。③多普勒踝部血压测定与肱部血压测定之比明显变小。④X 线平片检查:主动脉弓、腹主动脉或下肢动脉有钙化阴影。^[1]

1.2.2 临床分期 一期(局部缺血期):有慢性肢体缺血表现,以间歇性跛行为主,肢体发凉、麻木、胀痛、抗寒能力减退。二期(营养障碍期):肢体缺血表现加重,皮肤粗糙、汗毛脱落、趾甲肥厚、脂肪垫萎缩、间歇性跛行、静息痛等。三期(坏死期):具有慢性肢体缺血表现,如除间歇性跛行、静息痛之外,发生肢体溃疡及坏疽。^[1]

1.2.3 中医证候诊断标准 参照中华全国中医学会脉管专业委员会 1990 年诊断分型标准中以气滞血瘀证,及动脉硬化闭塞症协作组最新梳理后的血瘀证为主要表现者:患者肢体发凉怕冷、麻木疼痛,步履沉重乏力,活动艰难,严重者持续疼痛,彻夜不寐,肢端、小腿有瘀斑,或足紫红色、青紫色,舌有瘀斑或舌质绛,脉弦涩。

1.3 纳入标准 (1)发于下肢,符合诊断标准的糖尿病肢体动脉闭塞症,临床分期属于 I、II 期的患者;(2)年龄在 50~75 岁;(3)血压舒张压稳定在 90mmHg 以下;(4)空腹血糖控制在 7mmol/L 以下;(5)中医辨证符合气阴两虚、经络癥积瘀结证。

1.4 排除标准 (1)糖尿病肢体动脉闭塞症属 III 期者;(2)合并有严重肢体感染或传染性疾病者;(3)肝、肾功能严重损伤者;(4)治疗依从性差不能坚持治疗者;(5)精神疾病患者;(6)合并癌症、妊娠或其他严重疾病者。

2 治疗方法

所有患者均给予基础对症治疗,包括西药降糖、降压、调节血脂等,嘱患者戒烟、酒,给予肢体保暖,合理饮食。

2.1 对照组 给予前列地尔注射液加西洛他唑治疗。前列地尔注射液 10 μ g 入壶,静滴,每日 1 次,应用 2 周后停药;西洛他唑 100mg,每日 2 次,口服。

2.2 治疗组 给予前列地尔注射液加中药芪黄疽愈方治疗。其中前列地尔用法、用量及疗程同对照组。中药芪黄疽愈方药物组成:黄芪 20g,黄精 12g,红花 12g,鬼箭羽 12g,土鳖虫 9g,鸡血藤 15g,延胡索 12g,牛膝 9g,海藻 12g。由煎药室统一煎制,每日 1 剂,水煎取汁 400mL,分早晚 2 次温服。

2 组均以 3 个月为 1 个疗程,治疗 1 个疗程停药后续用基础治疗,再随访 3 个疗程后,进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 疗效标准 临床痊愈:经治疗患者临床症状基本消失,步行速度每分钟 60~80 步,可持续步行 1500m 以上且无明显不适;显效:经治疗患者临床症状明显改善,步行速度在 60~80 步,可持续步行 500m;有效:经治疗患者临床症状有所减轻,步行速度每分钟 60~80 步,可持续步行 300m;无效:经治疗患者症状、体征无进步且病情呈发展趋势。^[2]

治疗有效率=(临床痊愈+显效+有效)例数/总例数 \times 100%。

3.2 观察指标

3.2.1 肢体循环评分 依据中国中西医结合学会周围血管病专业委员会制定的疗效判定标准判定疗效,包括 6 个方面:皮肤温度、疼痛程度、皮肤色泽、间歇性跛行(跛行指数)、ABI(踝/肱比测定)、PPG(肢体光电容积)测定^[4]。具体评分标准如下:上述各项临床症状中任何一项的改善度为 4 时则为显效。上述各项临床症状中任一项目的改善度未达到 4 时,应将其分数累加后的总分数除以检测指标数所得的结果来评价。包括皮肤温度、疼痛程度、皮肤色泽、间歇性跛行(跛行指数)、ABI、PPG 测定。如受试者用药前有的检测指标数缺如,只能用其六项、五项、四项、三项,甚至二项来评估。指数 3 分以上为显效,2 到 3 分为良好,1 到 2 分为改善,0 分为无效。

3.2.2 跛行指数和 ABI 间歇性跛行因肢体运动时,动脉血液供应不足而产生疼痛,迫使病人止步,休息片刻后疼痛缓解,周而复始。从开始行走出现疼痛的时间称为跛行时间,从开始行走出现疼痛的距离称为跛行距离。设治疗前行走距离为 A,A \geq 1 米,治疗后行走距离为 B,每行走 10 米计 0.1,B/A 为跛行指数。ABI 的测定:ABI 是踝部收缩压和前臂收缩压的比值。测量时,患者取仰卧位,于安静状态下,应用 12cm \times 40cm 的气囊袖带置于小腿,使用多普勒检查仪分别在足背动脉和胫后动脉处听诊,测量该处动脉收缩压,数值高者与测得的肱动脉收缩压的比值即为 ABI。

3.2.3 光电体积描记法 (PPG) 波形最高峰峰值 PPG 主要末梢微动脉血供状况的测量。测量方法:病人取仰卧位,将探头固定于足趾末节的掌侧面,探头与皮肤接触的部位松紧适中。观察其显示的动脉波形,因波形大小与局部微血管中红细胞数成正比,所以,波形越高表示该处组织血供越正常。

3.2.4 血脂、血流变主要指标 包括血清胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、全血黏度及纤维蛋白原。

3.2.5 安全性指标 监测 2 组血尿便常规、肝功能、心电图、肝胰脾彩超等,评价药物的安全性。

3.2.6 终点事件发生率 糖尿病肢体动脉闭塞症期、期患者进入 期或者截肢的比例。

3.3 统计学方法 采用 SPSS11.0 统计软件,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 第 1 疗程末 2 组临床疗效比较 第 1 疗程末,两组患者治疗均有效,然而两组治疗总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明芪黄疽愈方治疗 DAO 效果与西药对照组无明显差异。详见表 1。

表 1 治疗组与对照组第 1 疗程末临床疗效比较 例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	80	54	14	9	3	96.25*
对照组	80	51	19	5	5	93.75

注:*与对照组比较, $P > 0.05$ 。

3.4.2 肢体循环评分比较 治疗组第 1 疗程末疼痛症状评分明显高于对照组 ($P < 0.05$),具有显著性差异。2 组患者第 4 疗程末肢体循环各项指标均较第 1 疗程后明显改善 ($P < 0.05$),且治疗组评分明显高于对照组 ($P < 0.05$),均具有显著性差异。上述结果提示芪黄疽愈方对 DAO 的远期疗效显著优于西洛他唑。详见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后肢体循环评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

观察指标	组别	治疗前	第 1 疗程末	第 4 疗程后
皮肤温度	治疗组	2.08±0.36	3.21±0.47*	6.14±0.29 ^{△#}
	对照组	2.37±0.52	3.46±0.39*	5.87±0.93 [△]
色泽	治疗组	1.92±0.73	2.87±0.39*	5.24±0.62 ^{△#}
	对照组	2.21±0.45	3.04±0.28*	4.37±0.81 [△]
疼痛	治疗组	2.07±0.65	3.24±0.41*	6.91±0.45 ^{△#}
	对照组	1.96±0.84	2.91±0.13*	6.02±0.74 [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组第 1 疗程末比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.3 跛行指数和 ABI 比较 2 组患者第 1 疗程末跛行指数和 ABI 指数均较治疗前明显增加 ($P < 0.05$)。组间跛行指数和 ABI 进行比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示芪黄疽愈方疗效优于西洛他唑。2 组患者第 4 疗程末跛行指数及 ABI 均显著高于第 1 疗程末 ($P < 0.05$),提示 DAO 治疗时间愈长,疗效愈好;且治疗组跛行指数及 ABI 均明显高于对照组 ($P < 0.05$),说明芪黄疽愈方治疗 DAO 的远期

疗效优于西洛他唑。详见表 3。

表 3 治疗组与对照组治疗前后跛行指数和 ABI 比较 $(\bar{x} \pm s)$

观察指标	组别	治疗前	第 1 疗程末	第四疗程末
跛行指数	治疗组	2.25±0.61	3.29±0.81* [#]	3.67±0.71 ^{△#}
	对照组	2.34±0.66	3.07±0.78*	2.98±0.80 [△]
ABI	治疗组	0.62±0.27	0.90±0.22* [#]	1.05±0.43 ^{△#}
	对照组	0.63±0.21	0.79±0.31*	0.81±0.56 [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组第 1 疗程末比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.4 PPG 波形最高峰峰值比较 2 组患者第 1 疗程末 PPG 峰值均较治疗前明显增加 ($P < 0.05$),提示 2 组治疗均能显著改善患肢血流,但组间 PPG 峰值比较无统计学差异 ($P > 0.05$),说明芪黄疽愈方疗效与西洛他唑相似。2 组患者第 4 疗程末 PPG 峰值均较第 1 疗程末显著增加 ($P < 0.05$),且治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$),提示芪黄疽愈方在改善肢体血流方面远期疗效显著优于西洛他唑。详见表 4。

表 4 治疗组与对照组治疗前后 PPG 波形最高峰峰值比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	治疗前	第 1 疗程后	第 4 疗程后
治疗组	80	1.25±0.52	4.29±0.61*	8.89±0.71 ^{△#}
对照组	80	1.54±0.49	4.19±0.39*	6.45±0.66 [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组第 1 疗程末比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.5 血脂及血流变主要指标比较 2 组患者第 1 疗程末 TC、高切指数、低切指数、纤维蛋白原均较治疗前降低 ($P < 0.05$),但 2 组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗组患者第 4 疗程末血脂及血流变主要指标均较第一疗程末显著改善 ($P < 0.05$),且在 LDL-C、HDL-C、高切指数、低切指数及纤维蛋白原改善程度方面均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。说明芪黄疽愈方对 DAO 患者的血脂及血流变的远期疗效明显优于西洛他唑。详见表 5。

表 5 治疗组与对照组治疗前后血脂及血流变主要指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	TC	LDL-C	HDL-C	全血黏度		纤维蛋白原
						高切	低切	
治疗组	80	治疗前	6.85±0.52	3.61±0.43	1.14±0.33	6.38±0.89	11.63±1.45	5.89±0.37
		第 1 疗程末	6.14±0.81*	3.42±0.39	1.29±0.36	5.01±0.74*	9.76±1.02*	5.13±0.41*
		第 4 疗程末	4.35±1.06 [△]	3.18±0.27 ^{△#}	1.71±0.29 ^{△#}	4.24±1.31 ^{△#}	7.42±1.08 ^{△#}	3.38±0.29 ^{△#}
对照组	80	治疗前	6.59±0.87	3.76±0.51	1.02±0.41	6.17±1.33	11.52±1.29	5.30±0.45
		第 1 疗程末	5.91±0.43*	3.58±0.38	1.35±0.28*	5.14±1.19*	8.93±1.57*	4.91±0.37*
		第 4 疗程末	4.52±0.95 [△]	3.43±0.41	1.43±0.32	4.76±1.41	8.51±0.91	4.40±0.32 [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组第 1 疗程末比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.6 2组患者安全性指标比较 2组治疗前后均未出现不良反应,患者血尿粪常规、肝功能、心电图、肝脾胰彩超等未出现异常。

3.4.7 2组终点事件发生率比较 第4疗程未治疗组中未出现进入Ⅲ期或者截肢患者;对照组出现1例进入Ⅲ期患者,未出现截肢患者。提示芪黄疽愈方对DAO患者的疗效优于西洛他唑。

4 讨论

从中医辨证角度分析,结合长期临床实践,我们认为DAO的病机特点为气阴两虚、经络癥瘕瘀结。该病的发生主要责于治不得法,日久气阴两伤,气虚推动无力,气血津液输布异常,津凝为痰,血滞为瘀,痰瘀互结为癥,最终导致痰瘀阻络,经脉不通而发病。气阴两虚是DAO产生的病理基础,经络癥瘕瘀结(痰、瘀)是DAO形成的主要原因,其病位在血脉,属本虚标实之证。基于上述病机,我们提出了益气养阴、消癥散结、通经活络的治疗大法,并根据临床经验总结出经验方芪黄疽愈方。本研究中芪黄疽愈方或西药西洛他唑口服配合前列地尔静点均可改善DAO患者肢体血液循环度,而芪黄疽愈方改善肢体血液循环度的疗效优于西洛他唑,且远期疗效更具有明显的优势。

芪黄疽愈方是我们根据多年临床经验总结而来,方中黄芪性甘微温,功效补气升阳,益卫固表。《珍珠囊》谓之“甘温纯阳”,“补诸虚之不足”。现代药理研究表明,黄芪可增加胰岛素敏感性,具有降血糖作用,并能保护红细胞的变形能力,降低血小板黏附率、减少血栓的形成^[3]。黄精性味甘平,具有滋肾润肺、补脾益气之效。《本草正义》谓之“补血补阴而养脾胃是其专长”。现代药理研究表明黄精具有抗衰老、降血糖、降血脂、预防动脉粥样硬化、调节免疫等多种作用^[4]。上述二药气阴双补,共为君药。红花功效活血通络,祛瘀止痛。现代药理研究证实红花中的红花黄色素具有抑制血小板的形成,抗氧化,抗凝血,抗血栓,改善微循环等作用^[5]。鸡血藤具行血补血,调经,舒筋活络之功效。现代药理研究显示鸡血藤具有抑制血小板聚集性作用,可显著降低血栓湿重,具有明显抗血栓形成作用。同时鸡血藤还兼具降血脂作用^[6]。其与红花共为臣药,共奏行血活血,兼以补血之效。鬼箭羽功用破血、通经、杀虫,治癥瘕,瘀滞。现代药理研究证实鬼箭羽具有降血糖之作用^[7]。土鳖虫有破血逐瘀,续筋接骨之功效。现代研究指出其具有抗凝血和对纤维蛋白溶解,降低组织的耗氧量,调节血

脂,保护血管内皮等作用^[8]。海藻具有软坚、消痰、利水、退肿的功效,应用于癭瘤、瘰疬、癥瘕积聚等疾病。现代研究表明海藻中的藻胶酸硫酸酯有抗高脂血症作用,又可降低家兔血清胆固醇及减轻动脉硬化。海藻中含有抗凝血酶的物质而又具有抗凝作用。以上三药为佐药,共奏破血通络,豁痰消癥之效。延胡索活血、散瘀、理气、止痛。现代研究表明延胡索具有镇痛、舒张血管以及平滑肌解痉的作用^[9]。牛膝具有活血通经,补肝肾,强筋骨,引血下行的功效。现代药理研究证实其具有免疫调节,抗炎镇痛,抗衰老等作用^[10]。以上药味共为使药。芪黄疽愈方全方组方严谨,既可益气养阴治消渴之本,又可活血通络治瘀血之标,祛瘀豁痰而不伤正,益气养阴而不留邪。诸药合用,配伍精当,全方共举,共铸标本兼治之功。本治疗方法简便易行,疗效可靠,易被患者接受,且本研究中未见不良反应,提示芪黄疽愈方可有效改善糖尿病下肢动脉病变,且处方安全,无不良反应。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会.糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准(草案)[J].中国中西医结合外科杂志,2003,9(2):150.
- [2] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:53.
- [3] 王梅芳.黄芪及其制剂的作用机制与临床应用[J].中医药导报,2006,12(1):83.
- [4] 陈晔,孙晓生.黄精的药理研究进展[J].中药新药与临床药理,2010,21(3):328.
- [5] 江蔚新,侯明阳.红花药材中的化学成分及其药理作用[J].黑龙江医药,2015,28(4):732.
- [6] 何枫葆.中药鸡血藤研究进展综述[J].产业与科技论坛,2015,14(4):40.
- [7] 江苏新医学院.中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,1986:1696.
- [8] 王凤霞,吉爱国.药用土鳖虫化学成分及药理作用研究进展[J].中国生化药物杂志,2009,30(1):61.
- [9] 吴雪松,许浚,张喜民,等.元胡止痛方的化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(7):1091.
- [10] 杨柳,姜海,卢清秀,等.牛膝药理作用的研究进展[J].生物医药,2012,12:28.

第一作者:葛建立(1959—),男,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,从事周围血管病研究。
gejianli591107@sohu.com

收稿日期:2016-04-25

编辑:傅如海 岐 轩