

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.14.016

丹红注射液联合胰岛素治疗糖尿病性肢端坏疽临床研究*

李际涛, 杨洪志, 刘洪涛, 徐桂银, 吴国良

(北京市宣武中医医院, 北京 100050)

摘要:目的 探讨丹红注射液联合胰岛素治疗糖尿病性肢端坏疽(即糖尿病足,DF)的临床疗效。方法 选取医院2017年1月至2018年1月收治的DF患者89例,按随机数字表法分为观察组(45例)和对照组(44例)。两组患者常规治疗,给予皮下注射胰岛素注射液,每日10U;观察组患者加用丹红注射液,每日1次,每次20~30mL,均治疗4周。结果 观察组总有效率为77.78%,显著高于对照组的63.64%($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者足背动脉血管内径和血流量显著增加($P < 0.05$),溃疡面积,足部动脉血峰值流速,以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、血管内皮素(ET)和血管性血友病因子(vWF)水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组指标改善均显著优于对照组($P < 0.05$);两组治疗过程中均未出现明显不良反应。结论 丹红注射液联合胰岛素治疗DF,可有效改善足背动脉血流动力学及血清炎症标志物和血管内皮功能指标水平,同时能促进溃疡面愈合。

关键词:糖尿病性肢端坏疽;丹红注射液;胰岛素;临床疗效;血流动力学;炎症因子;血管内皮功能

中图分类号:R969.4;R2-031;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)14-0047-03

Clinical Study on Danhong Injection Combined with Insulin in the Treatment of Diabetic Acromelic Gangrene

LI Jitao, YANG Hongzhi, LIU Hongtao, XU Guiyin, WU Guoliang

(Xuanwu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing, China 100050)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Danhong Injection combined with insulin in the treatment of diabetic acromelic gangrene(diabetic foot, DF). **Methods** Totally 89 patients with DF admitted to our hospital from January 2017 to January 2018 were selected and divided into the observation group(45 cases) and the control group(44 cases) according to the random number table method. The patients in the two groups were given Insulin Injection subcutaneously(10 U, once a day) on the basis of routine treatment. The patients in the observation group were given Danhong Injection(20-30 mL each time, once a day) on the basis of the control group. All patients were treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 77.78%, which was significantly higher than 63.64% of the control group($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the internal diameter of dorsal pedal artery and blood flow in the two groups were significantly increased($P < 0.05$). The ulcer area, peak velocity of foot artery, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6), endothelin(ET) and von Willebrand factor(vWF) of the two groups were significantly decreased($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and those in the observation group were significantly better than those in the control group($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in the two groups during the treatment. **Conclusion** Danhong Injection combined with insulin in the treatment of DF can effectively improve the hemodynamics of dorsal pedal artery, the levels of serum inflammatory markers and vascular endothelial function indexes, and promote ulcer healing.

Key words: diabetic acromelic gangrene; Danhong Injection; insulin; clinical efficacy; hemodynamics; inflammatory factors; vascular endothelial function

糖尿病足(DF)又称糖尿病性肢端坏疽,是糖尿病(DM)最易诱发的并发症^[1]。控制DM患者血糖并对其进行足部干预,可有效减少DF的发生,延缓DF的进展。DM常用治疗方式主要为胰岛素控制血糖,前列地尔脂微球载体制剂改善微循环,维生素B₁₂改善神经功能, α -硫辛酸抗氧化及抗菌药物抗感染等^[2],患者往往需要同时服用多种药物而导致经济负担较重。丹红注射液具有活血化瘀作用,可通过改善DF患者体内血液流变学而发挥辅助治疗作用^[3-4]。本研究中观察了丹红注射液联合胰岛素治疗DF的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》DM诊断标准^[5];符合《国际糖尿病足工作组关于糖尿病患者合并周围动脉病变的诊断、预后和处治临床指南》中DF相关诊断标准^[6];Wagner分级为II~III级^[7];年龄40~70岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:肝、肾功能不全;脚部骨组织病变;妊娠期或哺乳期;局部溃疡坏死严重。

*基金项目:首都卫生发展科研专项项目[首发2016-3-2023]。

第一作者:李际涛,男,回族,大学本科,副主任医师,研究方向为中医外科学,(电子信箱)fangqi_1972@126.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	DM 病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	DF 病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	Wagner 分级 (II/III级,例)	空腹血糖 ($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	餐后 2 h 血糖 ($\bar{X} \pm s$,mmol/L)
观察组($n=45$)	22/23	57.52 ± 6.31	10.32 ± 5.20	9.81 ± 3.65	23/22	11.72 ± 1.52	18.38 ± 2.00
对照组($n=44$)	20/24	58.63 ± 7.23	11.43 ± 4.79	10.52 ± 2.82	22/22	12.12 ± 1.35	17.82 ± 2.50
χ^2/t 值	1.267	0.765	1.131	1.027	0.562	0.432	1.221
P 值	0.092	0.401	0.157	0.196	0.634	0.691	0.097

病例选择与分组:选取医院 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 DF 患者 89 例,采用随机数字表法分为观察组(45 例)和对照组(44 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

对两组患者均进行 DM 及 DF 相关知识的宣传教育,且予常规治疗,包括控制血糖,抗感染,足部溃疡创面清创,去除坏死组织,再用 0.9% 氯化钠注射液(武汉滨湖双鹤药业有限责任公司,国药准字 H42020475,规格为每瓶 250 mL)进行清洗,同时皮下注射胰岛素注射液(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字 H10890001,规格为每支 10 mL:400 U),每日 10 U。观察组患者加用丹红注射液(山东菏泽步长制药有限公司,国药准字 Z20026866,规格为每支 10 mL)20~30 mL,用 0.9% 氯化钠注射液稀释后缓慢静脉滴注,每日 1 次。两组均连续治疗 4 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用 DC-N2S 型彩色多普勒超声诊断仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定足背动脉血管内径和血流情况。采用数码相机拍摄患者足部溃疡,以 NIH Image J(version 1.46)医学图像分析软件计算溃疡面积。于清晨采集患者空腹外周静脉血 5 mL,离心,取上清液,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、血管内皮素(ET)和血管性血友病因子(vWF)水平。试剂盒均购自南京建成生物科技有限公司,严格按说明书操作。

疗效判定标准:治愈,临床症状完全消失,肢端循环改善,皮肤颜色、温度恢复正常,足背动脉搏动恢复,多普勒检查血量正常,溃疡面愈合;有效,临床症状好转,但皮肤颜色、温度及彩色多普勒检查改善不明显,溃疡面未完全愈合;无效,临床症状、皮肤颜色、温度及足背动脉搏动无改善,且治疗后溃疡面未愈合,甚至有加重^[5]。总有效 = 治愈 + 有效。

不良反应:统计治疗过程中胃肠反应、低血糖、皮肤及神经系统等发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗过程中,两组患者均未出现明显不良反应。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	有效	无效	总有效
观察组($n=45$)	16(35.56)	19(42.22)	10(22.22)	35(77.78)*
对照组($n=44$)	8(18.18)	20(45.45)	16(36.36)	28(63.64)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.652$,* $P=0.041 < 0.05$ 。

表3 两组患者溃疡面积、足背动脉血管内径和血流速率比较($\bar{X} \pm s$)

组别	溃疡面积(cm^2)		足背动脉血管内径(mm)		峰值流速(m/s)		血流量(mL/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=45$)	3.83 ± 0.95	1.22 ± 0.44*	1.53 ± 0.22	2.55 ± 0.18*	0.59 ± 0.06	0.36 ± 0.09*	0.80 ± 0.09	1.13 ± 0.10*
对照组($n=44$)	3.78 ± 0.98	2.43 ± 0.57*	1.49 ± 0.25	1.75 ± 0.21*	0.61 ± 0.04	0.47 ± 0.08*	0.82 ± 0.11	0.93 ± 0.08*
t 值	0.832	8.214	0.921	9.236	0.832	1.953	0.862	3.265
P 值	0.416	0.006	0.073	0.002	0.187	0.042	0.132	0.038

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表4 两组患者血管内皮功能及炎症指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/L)		IL-6(pg/L)		ET(ng/L)		vWF(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=45$)	22.90 ± 5.71	12.59 ± 3.98*	22.91 ± 5.73	12.87 ± 5.83*	69.54 ± 4.22	44.87 ± 2.24*	199.93 ± 14.21	94.93 ± 9.08*
对照组($n=44$)	24.01 ± 5.60	18.00 ± 4.92*	23.96 ± 6.62	18.14 ± 5.16*	71.33 ± 6.40	55.19 ± 4.75*	202.22 ± 15.47	117.87 ± 10.47*
t 值	0.943	9.147	0.745	1.987	0.794	3.374	1.032	5.632
P 值	0.086	0.003	0.176	0.039	0.128	0.031	0.058	0.018

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$ 。

3 讨论

DF 是 DM 的主要慢性并发症,具有病程长、治愈难、致残率高和致死率高的特点^[8]。DF 发病机制复杂,病因包括神经病变、血管病变、感染等^[9]。另外,DM 患者处于高血糖和代谢紊乱状态,且血液的黏度较大,并伴有下肢血管内皮细胞功能障碍等,造成周围神经缺氧,进而发生血管病变^[3]。因此,对于尚未发生足部溃疡或感染的患者应着重消除病因,并辅以对症治疗,可有效遏制溃疡,避免坏死和截肢。中医辅助治疗在改善 DF 给患者带来的身体不适及并发症方面疗效较好。丹红注射液通过从红花、丹参中提取有效物质并经纯化制作而成,具有活血化瘀、抗凝、扩张血管、改善微循环、增加缺血组织的血流量和供氧的作用^[10]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$),提示丹红注射液联合胰岛素治疗方案能更好地提升疗效。丹参取自于唇形科植物丹参的根茎和干燥根,性寒,味苦,归心、心包、肝经,主要有效成分为丹参酮类及酚酸类,丹参酮类主要包括丹参酮 I、丹参酮 II_A、丹参酮 II_B 等,具有活血祛瘀、养血安神、扩张血管、改善微循环和抗菌等作用^[11]。红花是菊科植物干燥管状花,性温,味辛,归心、肝经,主要有效成分为红花黄色素、黄酮类、生物碱等,黄酮是红花中最主要的成分,主要作用有活血通经、扩张血管、散瘀止痛、抗炎及抗血栓等。因此,丹参和红花联用治疗 DF 时,不仅能活血化瘀、通脉舒络,同时也在一定程度上也可降低血液黏稠度及血管阻力,对治疗糖尿病周围神经病变有较好疗效^[10]。

丹红注射液在扩张血管、改善微循环、降低毛细血管通透性方面效果显著,亦能抑制血小板凝聚和血栓形成,同时在促进纤维蛋白降解方面具有重要作用^[3]。本研究结果显示,治疗后观察组患者足背动脉血管内径及血流量显著大于对照组,峰值流速明显降低,溃疡面积明显缩小 ($P < 0.05$),可能是因丹红注射液所含中药成分产生了较好的活血化瘀及扩张血管作用,并改善了 DF 患者局部血液循环。现代药理学研究表明,丹红注射液能提高血浆血栓素 A₂ 或前列环素合成酶活性,促进血管扩张,减轻血管收缩,促进局部血流量供应的增加及机体微循环的改善,进而促进局部溃疡面愈合^[11]。

TNF- α 和 IL-6 是机体免疫系统对抗感染和炎性的重要因子。治疗后,观察组患者两指标水

平明显低于对照组,可能与丹红注射液具有较好的抗炎效果有关^[12]。ET 是调节血管收缩和血管重塑的关键因子,ET 和 vWF 水平的高表达是血管高凝和血栓形成的独立危险因素^[3]。本研究结果显示,观察组患者血浆 ET 和 vWF 水平明显低于对照组。丹红注射液可有效降低急性冠脉综合征患者血清 ET,提升血清一氧化氮(NO)水平,具有改善血管内皮功能的作用^[13]。

综上所述,丹红注射液联合胰岛素治疗 DF,可有效改善足背动脉血流动力学、血清炎性标志物及血管内皮功能指标水平,同时能促进溃疡面愈合。

参考文献:

- [1] BAKKER K, APELQVIST J, LIPSKY BA, et al. The 2015 IWGDF guidance on the prevention and management of foot problems in diabetes[J]. Int Wound J, 2016, 13(5):1072.
- [2] MARTÍ-CARVAJAL AJ, GLUUD C, NICOLA S, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 28(10):CD008548.
- [3] 潘 晔,高 倩,章文俊,等. 胰岛素联合丹红注射液对糖尿病足患者足背血流动力学、血清炎症标志物和内皮功能的影响[J]. 中华全科医学, 2018, 16(8):1308-1310.
- [4] 李江雄. 丹红注射液联合前列地尔治疗 2 型糖尿病下肢血管病变的临床疗效分析[J]. 中国医学创新, 2017, 14(36):16-19.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2015, 7(3):26-89.
- [6] 许樟荣. 关于《国际糖尿病足工作组关于糖尿病患者合并周围动脉病变的诊断、预后和处治临床指南》的解读[J]. 糖尿病天地(临床), 2015, 9(8):401-403.
- [7] 杜 鸣,刘佳霖,许 鑫,等. 不同 Wagner 分级糖尿病足患者创面分离病原菌分布特点[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(2):121-125.
- [8] 关小宏,李宝军,肖 黎,等. 糖尿病足流行病学及糖尿病足截肢(趾)的临床情况分析[J]. 中华损伤与修复杂志:电子版, 2012, 7(4):406-408.
- [9] RAZMARIA AA. Jama Patient Page Diabetic Neuropathy[J]. JAMA, 2015, 314(20):2202.
- [10] 黄永芹. 丹红注射液的药理研究进展[J]. 临床医药文献杂志:电子版, 2016, 3(39):7857.
- [11] 范红晶,李 敏,万海同,等. 丹红注射液抗血栓药理作用的研究进展[J]. 中国中医急症, 2015, 24(12):2160-2164.
- [12] 王 硕,何俗非,翟静波,等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3):128-131.
- [13] 张晨光,张新岭,张 英. 丹红注射液联合硫酸氢氯吡格雷片治疗对急性冠脉综合征患者血清炎性因子、血小板活化及血管内皮功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(7):894-897.

(收稿日期:2018-09-21)

