

论著·临床研究

徐黄合剂对糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症的疗效观察

王洁¹, 杨克², 陈敬贤¹, 吕玲玲¹, 卞晓岚³, 郑岚¹

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院中医科, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院心血管病研究所, 上海 200025; 3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025

[摘要] **目的**·观察徐黄合剂对糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症 (lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEAOD) 的临床疗效。**方法**·采用随机数字表格法将 68 例糖尿病性 LEAOD 患者分为对照组 33 例和实验组 35 例。对照组予以口服阿托伐他汀钙片和贝前列素钠片, 实验组在对照组的基础上加服徐黄合剂, 2 组疗程均为 12 周。分别于治疗前后记录 2 组患者的下肢动脉 (胫前动脉、胫后动脉、足背动脉) 内中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)、血液黏度、纤维蛋白原、血浆 D-二聚体、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-Ch)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-Ch); 每 2 周对 2 组患者测定 1 次血常规和肝肾功能。经治疗后, 通过测定间歇性跛行距离评估 2 组患者的临床疗效。**结果**·经治疗后, 实验组胫前动脉 IMT、胫后动脉 IMT、足背动脉 IMT、血液黏度、纤维蛋白原、血浆 D-二聚体、TC、LDL-Ch、HDL-Ch 的改善均明显优于对照组 (均 $P<0.05$)。2 组患者的血常规和肝肾功能均未出现异常。实验组总有效率为 91.43%, 明显高于对照组 (75.76%) ($P=0.014$)。**结论**·徐黄合剂对糖尿病性 LEAOD 患者的疗效较为显著。

[关键词] 徐黄合剂; 糖尿病; 下肢动脉硬化闭塞症; 临床疗效

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.11.011 **[中图分类号]** R289.5 **[文献标志码]** A

Efficacy of Xu-Huang mixtures for the treatment of diabetic lower extremity atherosclerotic occlusive disease

WANG Jie¹, YANG Ke², CHEN Jing-xian¹, LÜ Ling-ling¹, BIAN Xiao-lan³, ZHENG Lan¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Institute of Cardiovascular Disease, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**·To observe the clinical efficacy of Xu-Huang mixtures for the treatment of diabetic lower extremity atherosclerotic occlusive disease (LEAOD). **Methods**·68 patients with diabetic LEAOD were divided into control group ($n=33$) and experimental group ($n=35$) by random number table method. The control group received the oral administration of atorvastatin calcium tablets and beraprost sodium tablets, the experimental group received the same oral administration of the control group plus Xu-Huang mixtures. Two groups were treated for 12 weeks. The intima-media thickness (IMT) of lower extremity artery (including anterior tibial artery, posterior tibial artery and dorsalis pedis artery), blood viscosity, fibrinogen, plasma D-dimer, total cholesterol (TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-Ch), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-Ch) in both groups were recorded at the beginning and end of the treatment. The blood and urine routine examinations and the hepatic and renal function tests were performed every 2 weeks. After treatment, the curative effect of each group was evaluated through measuring the intermittent limp distance. **Results**·After treatment, the improvement of anterior tibial artery IMT, posterior tibial artery IMT, dorsalis pedis artery IMT, blood viscosity, fibrinogen, plasma D-dimer, TC, LDL-Ch and HDL-Ch in the experimental group were significant superior to that in the control group (all $P<0.05$). There were no significant abnormalities in the blood and urine routine examinations and the hepatic and renal function tests between two groups. The total effective rate in the experimental group was 91.43%, which was significantly higher than that in the control group (75.76%) ($P=0.014$). **Conclusion**·Xu-Huang mixtures has significant efficacy for the treatment of diabetic LEAOD.

[Key words] Xu-Huang mixtures; diabetes; lower extremity atherosclerotic occlusive disease (LEAOD); clinical effect

下肢动脉硬化闭塞症 (lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEAOD) 是一种临床上常见的外周动脉病变, 严重者可导致患者心肌梗死、缺血性卒中、截肢甚至死亡^[1]; 同时, LEAOD 也是一种常见的糖尿病大

血管并发症, 其发病机制较为复杂, 与吸烟、高血压、高血脂及高水平的炎性介质密切相关^[2]。目前, 糖尿病性 LEAOD 的西医疗法主要有外科手术、抗血液凝固疗法、抗血小板聚集等。而中医理论将 LEAOD 的病因归纳为气

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目 (15401932500) (Research Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 15401932500)。

[作者简介] 王洁 (1982—), 女, 主治医师, 硕士; 电子信箱: wangjie8206@163.com。

[通信作者] 郑岚, 电子信箱: windy9453@126.com。



虚血瘀，且由名老中医夏翔教授研制的主治气虚血瘀症的徐黄合剂已在冠心病和冠状动脉粥样硬化性疾病的治疗中取得明显疗效。进而推测，徐黄合剂也可能对糖尿病性 LEAOD 有潜在的疗效。鉴于此，本文就徐黄合剂对糖尿病性 LEAOD 的临床疗效进行探讨，为糖尿病性 LEAOD 的临床治疗提供新的中医疗法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 5 月—2017 年 10 月于上海交通大学医学院附属瑞金医院中医科收治的 68 例糖尿病性 LEAOD 患者，按随机数字表格法分为对照组 33 例、实验组 35 例。本研究通过上海交通大学医学院附属瑞金医院医学伦理委员会的审批，所有患者均签署知情同意书。

患者纳入标准包括糖尿病诊断标准及 LEAOD 诊断标准。本研究的糖尿病诊断标准按照美国糖尿病学会 2005 年公布的糖尿病诊断标准^[3]，符合以下任意 1 项及以上者即被确诊患有糖尿病：①空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L。②随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L。③口服葡萄糖耐量试验，2 h 血浆血糖 ≥ 11.1 mmol/L。本研究的 LEAOD 诊断标准按照中华医学会血管外科学组发布的 LEAOD 诊断标准^[4]，同时符合以下 4 项者即被确诊患有 LEAOD：①年龄 >40 岁。②有吸烟、高血压、高血脂等高危因素。③符合 LEAOD 的临床表现。④缺血肢体远端动脉搏动减弱或消失。

排除标准：①1 型糖尿病、妊娠期糖尿病及由其他疾病引起的下肢血管病变等。②合并有严重肢体感染或传染性疾病。③合并癌症、精神疾病、妊娠及严重的肝肾功能损伤。

1.2 治疗方法

2 组患者均给予糖尿病的常规降糖治疗（降糖药或胰岛素），即空腹血糖控制在 7.8 mmol/L 以下、餐后 2 h 血糖控制在 11.1 mmol/L 以下。在血糖得到控制的情况下，对照组患者口服阿托伐他汀钙片（辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051408）（20 mg/次，每日 1 次）和贝前列素钠片（北京泰德制药股份有限公司，国药准字 H20083588）（40 μ g/次，每日 3 次）；实验组在对照组基础上加服徐黄合剂（主要由生黄芪、蒲黄、徐长卿、仙灵脾等组成，水煎成 200 mL 药液，每日分 2 次温服）。2 组疗程均为 12 周。若患者在治疗过程中出现严重的不良反应，则停止用药。

1.3 观察指标

分别于治疗前后记录 2 组患者的下肢动脉（胫前动脉、胫后动脉、足背动脉）内中膜厚度（intima-media thickness, IMT）、血液黏度、纤维蛋白原、血浆 D-二聚体、总胆固醇（total cholesterol, TC）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol, LDL-Ch）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein-cholesterol, HDL-Ch）；每 2 周对 2 组患者测定 1 次血尿常规和肝肾功能。经治疗后，通过测定间歇性跛行距离评估 2 组患者的临床疗效。

本研究以间歇性跛行距离作为临床疗效的评定指标：患者经治疗后，以 60 ~ 80 步/min 的速度行走，若能持续步行 1 000 m 以上，则判定为临床痊愈；若持续步行距离达 500 m，则判定为治疗显效；若持续步行距离达 250 m，则判定为治疗有效；若持续步行距离未达 250 m，则判定为治疗无效^[5]。总有效率 = （临床痊愈病例数 + 治疗显效病例数 + 治疗有效病例数）/ 病例总数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件对所有数据进行统计分析。定量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；定性资料采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的一般资料比较

本研究共纳入糖尿病性 LEAOD 患者 68 例，包括对照组 33 例、实验组 35 例。结果显示，2 组患者的年龄、性别构成、糖尿病病程比较，差异均无统计学意义（*P* = 0.873，*P* = 0.582，*P* = 0.565）（表 1）。

表 1 2 组糖尿病性 LEAOD 患者一般资料比较
Tab 1 Comparison of general information between two groups

项目	对照组 (n=33)	实验组 (n=35)	P 值
年龄 / 岁	51.4 \pm 5.2	49.6 \pm 4.7	0.873
性别构成 / n (男 / 女)	19 / 14	21 / 14	0.582
糖尿病病程 / 年	15.6 \pm 3.8	16.2 \pm 4.1	0.565

2.2 2 组患者治疗前后的下肢动脉 IMT 比较

治疗前，对 2 组患者胫前动脉、胫后动脉、足背动脉的 IMT 进行比较，差异均无统计学意义。治疗后，实验组患者的上述指标均明显优于对照组，差异均具有统计学意义（*P* = 0.006，*P* = 0.005，*P* = 0.021）（表 2）。

表 2 2 组糖尿病性 LEAOD 患者治疗前后的胫前动脉 IMT、胫后动脉 IMT、足背动脉 IMT 比较

Tab 2 Comparison of IMT of anterior tibial artery, posterior tibial artery and dorsalis pedis artery before and after the treatment between two groups

项目	对照组 (n=33)	实验组 (n=35)	t 值	P 值
胫前动脉 IMT/mm				
治疗前	0.98±0.05	0.96±0.04	0.323	0.756
治疗后	0.78±0.03	0.68±0.05	6.242	0.006
胫后动脉 IMT/mm				
治疗前	0.87±0.04	0.88±0.05	0.198	0.856
治疗后	0.74±0.06	0.68±0.05	6.375	0.005
足背动脉 IMT/mm				
治疗前	0.55±0.04	0.56±0.06	0.128	0.933
治疗后	0.52±0.05	0.47±0.04	4.894	0.021

2.3 2 组患者治疗前后的血凝指标变化

治疗前, 2 组患者的血液黏度、纤维蛋白原、血液 D- 二聚体间差异均无统计学意义; 治疗后, 2 组患者的上述 3 个指标均有所改善, 且差异均具有统计学意义 ($P=0.008$, $P=0.023$, $P=0.000$) (表 3)。

表 3 2 组糖尿病性 LEAOD 患者治疗前后的血凝指标变化

Tab 3 Changes of blood coagulation indexes before and after the treatment between two groups

项目	对照组 (n=33)	实验组 (n=35)	t 值	P 值
血液黏度 / (mPa · s)				
治疗前	1.86±0.25	1.84±0.31	0.355	0.842
治疗后	1.45±0.33	1.16±0.36	5.287	0.008
纤维蛋白原 / (g/L)				
治疗前	4.55±0.82	4.67±0.91	0.410	0.696
治疗后	3.83±0.56	3.36±0.64	2.974	0.023
血浆 D- 二聚体 / (μg/L)				
治疗前	245.30±35.70	247.10±36.50	0.369	0.913
治疗后	218.20±22.60	158.50±20.60	14.347	0.000

2.4 2 组患者治疗前后的血脂指标变化

治疗前, 2 组患者的 TC、LDL-Ch、HDL-Ch 间差异均无统计学意义; 治疗后, 2 组患者的上述 3 个指标均有所改善, 且差异均具有统计学意义 ($P=0.005$, $P=0.002$, $P=0.000$) (表 4)。

2.5 2 组患者经 12 周治疗后的疗效比较

经过 12 周治疗, 比较 2 组患者的疗效发现, 实验组总有效率为 91.43%, 明显高于对照组 (75.76%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.43$, $P=0.014$) (表 5)。

表 4 2 组糖尿病性 LEAOD 患者治疗前后的血脂指标变化

Tab 4 Changes of blood-lipoid indexes before and after the treatment between two groups

项目	对照组 (n=33)	实验组 (n=35)	t 值	P 值
TC/ (mmol/L)				
治疗前	6.54±1.02	6.48±0.93	0.168	0.906
治疗后	5.32±0.67	4.46±0.65	6.655	0.005
LDL-Ch/ (mmol/L)				
治疗前	4.06±0.56	4.13±0.58	0.423	0.612
治疗后	3.58±0.42	2.95±0.39	8.922	0.002
HDL-Ch/ (mmol/L)				
治疗前	0.72±0.18	0.73±0.24	0.134	0.982
治疗后	1.05±0.22	1.39±0.29	10.130	0.000

表 5 2 组糖尿病性 LEAOD 患者经 12 周治疗后的疗效比较

Tab 5 Comparison of curative effect after 12 weeks of the treatment between two groups

组别	痊愈 /n	显效 /n	有效 /n	无效 /n	总有效率 /%
对照组 (n=33)	7	10	8	8	75.76
实验组 (n=35)	13	14	5	3	91.43 ^①

注: ^① $P=0.014$, 与对照组比较。

2.6 不良反应情况

在整个治疗过程中, 每 2 周测定 1 次所有患者的血常规和肝肾功能; 结果显示, 在整个疗程中 2 组患者的上述指标均未出现异常。

3 讨论

据 2014 年世界卫生组织统计数据显示, 全球糖尿病发病人数已接近 4.22 亿, 且患病趋势将逐年上升^[6]。由于代谢因子和血流动力学因子间的复杂相互作用, 使得糖尿病常并发外周动脉病变, 主要以 LEAOD 为主^[7]。有研究^[8]表明, 糖尿病人群中的 LEAOD 并发率高达 50%, 年龄 >70 岁的患者则高达 71%。康震等^[9]的研究发现, LEAOD 的发病机制比较复杂, 涉及多因素、多步骤, 主要包括血管内皮损伤、平滑肌增生、脂质浸润、血小板活化、血栓形成、氧化应激等。临床上, LEAOD 常表现为患肢末端静息性疼痛及发冷、间歇性跛行及麻木, 严重者可导致心肌梗死、缺血性卒中、截肢甚至死亡。因此, LEAOD 的防范和治疗备受人们的关注。

中医学无单纯的血管病变的病名, 但与其相关的临床表现及发病特点的论述已在历史文献中有所记载。历代医家根据不同症状的特点赋予其不同的病名, 如血痹、胸痹、脉痹、脱疽、臁疮、偏枯、痰证、消渴等, 其中脱疽

或脉痹对应的症状就是 LEAOD。脱疽者气血两虚, 气血津液输布异常, 津凝为痰, 血滞为瘀, 因此可将 LEAOD 病因归纳为气虚血瘀。但凡气虚血瘀症, 总以补气祛瘀为要。由名老中医夏翔教授研制的徐黄合剂可主治气虚血瘀症, 该药剂已在冠心病和冠状动脉粥样硬化性疾病的治疗中取得明显疗效。徐黄合剂主要由生黄芪、蒲黄、徐长卿、仙灵脾等组成。生黄芪具有补气、益血、利水消肿、抗疲劳等作用^[10], 对贫血、气血两亏、阴虚不足等都有显著的疗效。有研究^[11-12]显示, 黄芪注射液联合西洛他唑可显著改善糖尿病周围血管病变的动脉硬化程度; 此外在大鼠模型上, 芪黄疽愈方(含黄芪)能改善脂质代谢紊乱和血流变化, 从而可用于治疗肢体动脉硬化闭塞症。蒲黄具有止血、化瘀、通淋的功效, 可用于调节血脂以防治动脉粥样硬化^[13]。徐长卿具有祛风化湿、止痛止痒、活血

解毒、利水消肿等功效, 可用于风湿、寒凝、气滞、血瘀所引起的各种痛症, 对免疫系统和心血管系统均有调节作用^[14]; 且徐长卿提取物能够通过降低炎症介质如乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)及白介素-8(interleukin-8, IL-8)的活性修复内皮细胞损伤, 从而达到治疗动脉粥样硬化的目的^[15]。仙灵脾具有补肾益气、活血通络的功效; 有研究^[16]显示, 复方仙灵脾注射液能够抑制大鼠的血小板聚集, 同时清除自由基, 从而可减轻由急性脑梗死所致的缺血损伤。

本研究观察了徐黄合剂对糖尿病性 LEAOD 的临床疗效, 结果显示: 徐黄合剂能够明显改善糖尿病性 LEAOD 患者的下肢动脉 IMT、血液黏度、纤维蛋白原、血浆 D-二聚体、TC、LDL-Ch、HDL-Ch 等指标, 具有明确的疗效。

参·考·文·献

- [1] Yu ZH, Wang HT, Tu C. Diagnostic value of microRNA-143 in predicting in-stent restenosis for patients with lower extremity arterial occlusive disease[J]. Eur J Med Res, 2017, 22(1): 2.
- [2] 隋萍, 殷禄昌, 刘晓红. 2 型糖尿病患者合并下肢动脉硬化闭塞症相关危险因素分析[J]. 中国当代医药, 2012, 19(3): 7-9.
- [3] 《国外医学(内分泌学分册)》编辑部. 糖尿病诊疗标准(一): 美国糖尿病学会(ADA) 2005 年公布[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2015, 25(6): 436-437.
- [4] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(24): 1883-1896.
- [5] 中国中西医结合学会周围血管病专业委员会. 动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(2016 年修订稿)[J]. 北京中医药, 2016, 35(10): 909-910.
- [6] 王永磊, 张静, 苏峰, 等. 肠道菌群变化与 2 型糖尿病发病关系的研究进展[J]. 实用医药杂志, 2018, 35(1): 77-80.
- [7] Rasheed J, Naz I, Akram Z. Prevalence of peripheral arterial disease (PAD) in type II diabetics and its association with various risk factors[J]. Pak J Med Health Sci, 2018, 12(1): 368-370.
- [8] Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study[J]. Diabetologia, 2007, 50(1): 18-25.
- [9] 康震, 王宁, 王芳, 等. 氟伐他汀联合阿司匹林对糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(6): 745-748.
- [10] 沈秀娟, 周倩, 孙立立, 等. 黄芪蜜炙及配伍对小鼠抗疲劳和耐缺氧作用影响的比较[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(6): 475-477.
- [11] 马红娥. 黄芪注射液联合西洛他唑治疗糖尿病周围血管病变的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(7): 1079-1081.
- [12] 张欣, 刘远, 葛建立, 等. 芪黄疽愈方对大鼠肢体动脉硬化闭塞症的实验研究[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(3): 352-355.
- [13] 龚正, 龚亮, 韩姣, 等. 蒲黄调节血脂及抗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(1): 116-118.
- [14] 姜雪, 孙森凤, 任俊洁, 等. 徐长卿药理作用及临床应用研究进展[J]. 化工时刊, 2017, 31(6): 37-40.
- [15] 李阳, 孙世光, 谢予朋, 等. 徐长卿提取物对损伤内皮细胞中乳酸脱氢酶、肿瘤坏死因子及白细胞介素-8 活性的影响[J]. 中国医药导报, 2013, 10(28): 10-12.
- [16] 李国庆, 武继涛, 郑绍周. 复方仙灵脾注射液对大鼠局灶性脑缺血的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(1): 13-16.

[收稿日期] 2018-06-11

[本文编辑] 邢宇洋