

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.09.010

桃蛭通瘀片对糖尿病气虚络阻证患者
下肢循环的干预作用

成颜琦, 孙鼎, 方泓, 屠亦文*

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海市宛平南路 725 号, 200032)

摘要 目的 观察桃蛭通瘀片对糖尿病气虚络阻证患者下肢循环的临床干预作用。方法 将 119 例糖尿病气虚络阻证患者随机分为治疗组 (59 例) 和对照组 (60 例)。对照组维持原糖尿病基础治疗, 治疗组在基础治疗同时给予桃蛭通瘀片每次 0.9 g, 每日 3 次口服, 两组疗程均为 8 周。比较治疗前后中医证候评分、踝肱指数 (ABI)、足趾血流速度、趾肱指数 (TBI)、白细胞介素 6 (IL-6) 及血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。结果 治疗后两组患者中医证候评分均较治疗前降低 ($P < 0.01$)、双侧 ABI 较治疗前提高 ($P < 0.05$), 但两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组双侧 TBI 均较治疗前提高 ($P < 0.01$), 与对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组双侧足趾微血管流速均较治疗前提高 ($P < 0.01$), 对照组右侧流速减低 ($P < 0.05$); 两组治疗前后足趾微血管流速差值比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 IL-6 均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组 TNF- α 较治疗前降低 ($P < 0.01$); 两组 IL-6、TNF- α 治疗前后差值比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 桃蛭通瘀片可以有效改善糖尿病气虚络阻证患者的中医证候, 改善下肢循环, 同时可降低 IL-6 及 TNF- α 水平。

关键词 糖尿病; 桃蛭通瘀片; 气虚络阻证; 下肢循环; 下肢动脉粥样硬化病变

下肢动脉粥样硬化病变 (lower extremity atherosclerotic disease, LEAD) 是糖尿病常见的大血管并发症之一^[1]。西医的药物治疗主要以抗凝、抗血小板聚集、改善血管内皮功能等为主。桃蛭通瘀片行气通瘀、调补肝肾, 为上海中医药大学附属龙华医院院内制剂, 从《伤寒论》抵当汤化裁而来。其可改善糖尿病周围神经病变的临床症状, 提高神经传导速度, 降低肿瘤坏死因子水平^[2]。本研究观察桃蛭通瘀片对糖尿病气虚络阻证患者下肢循环的干预作用, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 1999 年世界卫生组织确定的 2 型糖尿病诊断标准^[3]: 具有糖尿病症状且空腹血糖 (FPG) 水平 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl); 或口服

葡萄糖耐量试验 (OGTT) 中 2 小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl); 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl), 即可诊断 (注: 以上为静脉血浆测值。症状不典型者, 临床诊断必须经另一天的重复试验所证实)。

中医辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则 (试行)》拟定糖尿病气虚络阻证诊断标准^[4], 主症: 四肢麻木, 四肢疼痛; 次症: 倦怠乏力, 神疲懒言, 自汗, 肌肤甲错, 面色晦暗; 舌象: 舌体胖大, 舌质暗, 或有瘀斑, 或舌下青筋紫暗怒张, 舌苔薄白; 脉象: 脉弦涩, 或细涩。具备以上主症 1 项, 次症任意 2 项, 同时舌象、脉象符合。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准; 2) 糖尿病病程 ≤ 30 年 (能提供确切病程者); 3) 伴有糖尿病慢性下肢循环障碍; 4) 年龄 18 ~ 80 岁; 5) 糖化血红蛋白 $\leq 12.0\%$; 6) 受试者知情同意, 并签署知情同意书。

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划 (13401905300); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 (ZY3-JSFC-2-4005)

* 通讯作者: yuwen2665@126.com, 18616091014

1.3 排除标准

1) 有严重肝、肾损害者; 2) 有急性脑血管意外、急性心肌梗死、糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸性酸中毒等急性并发症者; 3) 合并有恶性肿瘤、重度心功能不全、全身性感染等严重疾病者; 4) 其他原因导致的下肢循环障碍者。

1.4 一般资料

收集来自 2014 年 9 月至 2017 年 8 月上海中医药大学附属龙华医院内科住院或门诊患者 119 例, 以入组顺序按照随机数字表分为治疗组和对照组。治疗组 59 例中男 31 例, 女 28 例; 年龄 37 ~ 79 岁, 平均 (67.05 ± 1.13) 岁; 病程 5 ~ 25 年, 平均 (10.98 ± 0.58) 年; FBG (8.52 ± 0.47) mmol/L; 糖化血红蛋白 (7.98 ± 0.20) %。对照组 60 例中男 35 例, 女 25 例; 年龄 39 ~ 80 岁, 平均 (63.42 ± 1.17) 岁; 病程 5 ~ 25 年, 平均 (10.70 ± 0.51) 年; FBG (8.16 ± 0.34) mmol/L; 糖化血红蛋白 (7.95 ± 0.18) %。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 维持原糖尿病的基础治疗。格列美脲片 (商品名: 亚莫利, 每片 2 mg, 赛诺菲安万特 (北京) 制药有限公司生产, 国药准字 H20057672) 每日 1 片, 早餐前口服; 盐酸二甲双胍片 (商品名: 格华止, 每片 0.5 g, 中美上海施贵宝制药有限公司生产, 国药准字 H200233370) 每日 2 次, 每次 1 片, 随餐口服; 精蛋白生物合成人胰岛素注射液 (预混 30R) (商品名: 诺和灵 30R 笔芯, 3 ml: 300 国际单位, 丹麦诺华诺德公司生产, 国药准字 J20100040), 根据血糖情况调整具体用量, 每天 1 或 2 次, 餐前 30 min 皮下注射; 精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液 (商品名: 优泌林 70/30, 3 ml: 300 单位, 礼来苏州制药有限公司生产, 国药准字 J20140029), 根据血糖情况调整具体用量, 每天 1 或 2 次, 餐前 30 min 皮下注射。

治疗组: 在维持原糖尿病基础治疗的同时, 给予桃蛭通瘀片 (每片 0.3 g, 主要成分为桃仁、水蛭、大黄、黄芪、海藻、何首乌、葛根, 剂量比为 24 : 4 : 24 : 80 : 32 : 53 : 40, 上海中医药大学附属龙华医院委托上海宝龙药业配制, 批号: 沪药制字 Z05170726) 每次 3 片, 每日 3 次。

两组患者均给予糖尿病教育、严格控制饮食, 适当的运动锻炼。两组患者疗程均为 8 周。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4], 治疗前后各记录 1 次。以倦怠乏力、四肢麻木为主症, 分为四个等级, 分别计 0、2、4、6 分。以四肢疼痛、神疲懒言、自汗、肌肤甲错、面色晦暗、腱反射为次症, 也分为四个等级, 分别计 0、1、2、3 分。

2.2.2 下肢循环功能指标 1) 踝肱指数 (ABI): 治疗前后分别检测踝部胫后动脉或胫前动脉的收缩压与肱动脉收缩压之间的比值。2) 微循环检测: 治疗前后分别检测双侧足大趾微循环, 包括血流速度及趾肱指数 (TBI), 即足趾动脉收缩压与肱动脉收缩压之间的比值, 采用多普勒血流探测仪监测 (型号: ES-400V3, 日本林电气株式会社)。

2.2.3 炎症因子 治疗前后各检测 1 次血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)。TNF ELISA 试剂盒 (批号: E1720-4711-2) 购自深圳市达科为生物工程有限公司, 按照试剂盒所明书操作。IL-6 检测采用化学发光法, 试剂盒购自西门子医学诊断产品 (上海) 有限公司 (批号: 0265), 按照试剂盒说明书操作。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行数据统计。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后自身比较采用配对样本 t 检验, 组间比较采用两独立样本 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。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医证候评分比较

表 1 示, 两组患者治疗后中医证候评分均较本组治疗前降低 ($P < 0.01$); 两组治疗后中医证候评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组糖尿病气虚络阻证患者治疗前后中医证候评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	59	18.59 ± 0.71	8.25 ± 0.52*
对照组	60	19.03 ± 0.61	10.03 ± 0.56*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

3.2 两组患者治疗前后 ABI、TBI 比较

两组各有 30 例患者进行了 ABI 及 TBI 检测。表 2 示, 两组患者治疗前双侧 ABI、TBI 比较差异

表 2 两组糖尿病气虚络阻证患者治疗前后 ABI 和 TBI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ABI		TBI	
			左侧	右侧	左侧	右侧
治疗组	治疗前	30	0.94 ± 0.19	1.00 ± 0.10	0.96 ± 0.04	0.97 ± 0.05
	治疗后	30	1.00 ± 0.23*	1.11 ± 0.10*	1.08 ± 0.04**△	1.09 ± 0.045**△
对照组	治疗前	30	0.93 ± 0.13	0.96 ± 0.13	0.87 ± 0.05	0.89 ± 0.05
	治疗后	30	1.00 ± 0.11*	1.04 ± 0.14*	0.88 ± 0.05	0.88 ± 0.05

注: ABI, 踝肱指数; TBI, 趾肱指数; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.01$

无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后双侧 ABI 均较治疗前提高 ($P < 0.05$), 但两组双侧治疗后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组双侧 TBI 在治疗后较治疗前均提高 ($P < 0.01$); 对照组双侧 TBI 在治疗前后差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后双侧 TBI 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后微血管流速比较

两组各有 30 例患者进行了微血管流速测定。表 3 示, 治疗组治疗后较治疗前双侧流速提高 ($P < 0.01$), 对照组右侧流速减低 ($P < 0.05$)、左侧流速的改变则无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗前后双侧微血管流速差值差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组糖尿病气虚络阻证患者治疗前后微血管流速比较 (m/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	左侧	右侧
治疗组	治疗前	30	3.50 ± 0.50	5.47 ± 0.67
	治疗后	30	4.78 ± 0.57**	7.40 ± 0.69**
	差值		-1.28 ± 0.19△	-1.93 ± 0.21△
对照组	治疗前	30	3.03 ± 0.47	4.21 ± 0.59
	治疗后	30	2.83 ± 0.45	3.85 ± 0.53*
	差值		0.20 ± 0.20	0.36 ± 0.19

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同侧差值比较, △ $P < 0.05$

表 4 两组糖尿病气虚络阻证患者治疗前后 TNF-α、IL-6 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TNF-α	IL-6
治疗组	治疗前	59	10.11 ± 3.89	3.37 ± 1.44
	治疗后	59	8.78 ± 3.41**	2.94 ± 1.21**
	差值		1.32 ± 2.49△	0.43 ± 1.27△
对照组	治疗前	60	9.05 ± 4.35	2.74 ± 1.08
	治疗后	60	8.79 ± 4.24	2.60 ± 1.14*
	差值		0.26 ± 2.02	0.14 ± 0.54

注: TNF-α, 血清肿瘤坏死因子 α; IL-6, 白细胞介素 6; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同指标差值比较, △ $P < 0.05$

3.4 两组患者治疗前后 TNF-α、IL-6 水平比较

表 4 示, 两组患者治疗前 TNF-α、IL-6 水平比

较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后 TNF-α、IL-6 水平较治疗前降低 ($P < 0.01$); 对照组治疗前后 TNF-α 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 IL-6 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$)。两组治疗前后 TNF-α、IL-6 差值比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4 讨论

糖尿病患者下肢血管病变易发生在远端, ABI 为踝动脉收缩压与肱动脉收缩压的比值, 可以评价踝动脉到肱动脉之间的血管情况^[9]。有研究建议即使 ABI 处于正常范围, 糖尿病患者每 5 年要重新评估是否存在周围动脉病变^[9]。TBI 为下肢血管缺血性疾病的初筛诊断指标, 较 ABI 更为敏感, 可反映微血管病变损伤情况, 具有无创伤性、操作简便及可信度高等优势, 在糖尿病病程监测中日益受到重视。已有研究发现, 约 1/3 的糖尿病患者 TBI < 0.7 , ABI 未发现异常, 然而经过 4.6 年的随访后, 该患者群体的 ABI ≤ 0.9 ^[9]。由此可见, TBI 检测能在 ABI 出现异常前早期筛查糖尿病患者下肢动脉粥样硬化病变, 并对其风险进行评估。

本研究结果显示, 两组患者治疗后双侧 ABI 均较治疗前明显提高, 但两组间比较差异无统计学意义, 可能与入组患者下肢大血管病变程度较轻有关, 然而在 TBI 及微血管血流速度的改善较为明显, 可见糖尿病患者的微血管病变往往早于大血管病变, TBI 是比 ABI 更为敏感的指标, 且桃蛭通瘀片早期干预下肢循环障碍可以取得较好的疗效。

糖尿病属于中医学“消渴”范畴。叶天士云: “病久气血推行不利, 血络之中必有瘀凝。”《临证指南医案·痹》云 “从来痹证, ……外来之邪, 著于经络, 内受之邪, 著于腑络。”由此可见, 消渴日久, 脉络瘀滞, 是糖尿病血管病变的主要理论依据。桃蛭通瘀片方中桃仁活血、水蛭破血逐瘀为君药; 大黄攻积祛瘀、黄芪益气为臣药; 海藻软坚散结、何首乌补肝肾、化湿浊为佐药; 葛根升阳生津为使药。共奏行气通瘀、调补肝肾之功, 可用于

气虚络阻证糖尿病及其所致血管病变并发症。本研究结果显示,桃蛭通瘀片可以改善糖尿病气虚络阻证患者的中医证候评分,但是与对照组比较差异无统计学意义,考虑气温、湿度等因素可能对临床评价结果本身造成一定的干扰。

目前认为高糖状态下 $\text{TNF-}\alpha$ 作用于血管内皮细胞,可损伤内皮细胞或导致血管功能紊乱,进而造成血管损伤和血栓形成^[8],而 IL-6 参与了体内的炎症反应并与细胞凋亡相关^[9],桃蛭通瘀片能降低 $\text{TNF-}\alpha$ 及 IL-6 水平,由此可初步推断,桃蛭通瘀片可能通过抑制血管内皮损伤、减轻炎症反应来改善糖尿病气虚络阻证患者下肢循环功能,其作用机制尚需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] 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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 附录.
- [2] 苏云婷, 屠亦文, 马燕云. 桃蛭通瘀片干预糖尿病周围神经病变及炎症因子的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(6): 840-843.

- [3] Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization [J]. Diabet Med, 1999, 15(7): 539-553.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [5] HE C, YANG JG, LI YM, et al. Comparison of lower extremity atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients using multidetector computed tomography [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14(1): 125.
- [6] PARK SC, CHOI CY, HA YI, et al. Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease [J]. Arch plast Surg, 2012, 39(3): 227-231.
- [7] 闫航, 王玉环, 张春虹, 等. 比较趾肱指数与踝肱指数对 2 型糖尿病下肢动脉硬化病变的诊断意义 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(8): 708-711.
- [8] 金惠铭, 刘清行. $\text{TNF-}\alpha$ 引起的微血管内皮细胞功能障碍及其细胞分子机制 [J]. 微循环学杂志, 2000, 10(3): 5-6.
- [9] 刘晓柳, 李光干. 白介素-6 及其受体与心血管系统的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(2): 189-191.

Intervention Effect of *Taozhi Tongyu Tablets* (桃蛭通瘀片) on Lower Extremity Circulation in Diabetic Patients with Qi Deficiency and Collateral Obstruction Syndrome

CHENG Yanqi, SUN Ding, FANG Hong, TU Yiwen

(Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032)

ABSTRACT Objective To observe the clinical intervention effect of *Taozhi Tongyu Tablets* (桃蛭通瘀片) on the patients with diabetic Qi deficiency and collateral obstruction syndrome. **Methods** One hundred and nineteen patients with diabetes Qi deficiency and collateral obstruction syndrome were randomly divided into treatment group (59 cases) and control group (60 cases). The control group maintained the basic treatment of diabetes. The treatment group was given *Taozhi Tongyu Tablets* 0.9 g each time on the basis of basic treatment, 3 times a day. The duration of treatment in both groups was 8 weeks. The scores of Chinese medicine syndrome, ankle-brachial index (ABI), toe blood flow, toe-brachial index (TBI), interleukin-6 (IL-6) and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the scores of Chinese medicine syndromes of both groups were lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the bilateral ABI was higher than before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between groups ($P > 0.05$). After treatment, bilateral TBI in the treatment group was significantly higher than before treatment ($P < 0.01$), and there was a significant difference compared with the control group ($P < 0.01$). After treatment, the microvessel flow velocity of toe in both sides of the treatment group was higher than before treatment ($P < 0.01$), and the flow rate in the right side of the control group was decreased ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in the difference of flow velocity of the toe microvessel between the two groups before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, IL-6 levels in the two groups were lower than before treatment ($P < 0.05$), and TNF- α in the treatment group was lower than before treatment ($P < 0.01$). There was a statistically significant difference in the differentials between before and after treatment of IL-6 and TNF- α in both groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Taozhi Tongyu Tablets* can effectively improve the TCM syndromes of patients with diabetes Qi deficiency and collateral obstruction syndrome, improve the lower extremity circulation, and reduce the levels of IL-6 and TNF- α .

Keywords diabetes mellitus; *Taozhi Tongyu Tablets*; Qi deficiency and collateral obstruction syndrome; lower limb circulation; lower limb arteriosclerosis

(收稿日期: 2017-10-07; 修回日期: 2017-11-13)

编辑: 叶 晨