DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.06.45

木丹颗粒联合硫酸锌对糖尿病足背动脉硬化患者踝臂指数的影响及临床疗效

郭亚南[Δ],孙强

(山东大学附属第二医院 周围血管病科,山东 济南 250031)

[摘要] 目的 探究木丹颗粒联合硫酸锌对糖尿病足背动脉硬化患者踝臂指数的影响及临床疗效。方法 收集山东大学附属第二医院周围血管病科收治的糖尿病足背动脉硬化患者 66 例,根据随机对照表分为对照组和试验组,其中试验组 33 例,对照组 33 例。对照组给予甲钴胺注射液及硫酸锌片,试验组在对照组的基础上给予木丹颗粒。2 组患者均以 7 d 为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程。治疗结束后对比分析 2 组患者临床疗效、血糖、血脂、血液流变学、足背动脉血液流动力学、踝臂指数以及不良反应情况。结果 治疗后与对照组相比,试验组临床总有效率较高($P<0.05$)。与对照组相比,试验组血清餐后 2 h 血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平较低($P<0.05$),高密度脂蛋白水平较高($P<0.05$),试验组血清全血粘度高切、全血粘度中切、全血粘度低切、血浆粘度、红细胞压积以及纤维蛋白原水平下降($P<0.05$),试验组足背动脉血流量、血管内径以及踝臂指数较高($P<0.05$),足背动脉峰值流速较低($P<0.05$)。2 组不良反应发生率相比差异无统计学意义。结论 木丹颗粒联合硫酸锌对糖尿病足背动脉硬化患者临床疗效显著,提高踝臂指数。

[关键词] 木丹颗粒;硫酸锌;糖尿病足背动脉硬化;踝臂指数

[中图分类号] R587.2 [文献标识码] A

Effect of Mudan granule combined with zinc sulfate on ankle brachial index in diabetic foot dorsal artery sclerosis and its efficacy

GUO Ya-nan[Δ], SUN Qiang

(Department of Peripheral Vascular Diseases, The Second Affiliated Hospital of Shandong University, Ji'nan 250031, China)

[Abstract] Objective To explore the effect of Mudan granule combined with zinc sulfate on ankle brachial index in the treatment of diabetic foot dorsal artery sclerosis and its efficacy. Methods 66 cases of patients with diabetic foot dorsal artery sclerosis in this study were selected and divided into 2 group, 33 cases in each group. Control group received mecobalamin injection and zinc sulfate tablet and treatment group received Mudan granule on the basis of control gorup. 7 days for a course of treatment and patients received continuous treatment of 4 courses. Clinical efficacy, blood glucose, blood lipids, blood rheology, blood flow dynamics of the dorsal artery of the foot, ankle brachial index, and adverse reactions were compared after the treatment. Results Compared with the control group after the treatment, the total effective rate of the treatment group was higher($P<0.05$). Compared with the control group, the serum postprandial 2h blood glucose, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol levels were lower($P<0.05$), and high density lipoprotein were higher($P<0.05$), the levels of whole blood viscosity high, middle and low shear, plasma viscosity, hematokrit and fibrinogen were lower($P<0.05$), the serum levels of appeal index were lower($P<0.05$), the blood flow of the dorsal artery, the diameter of the blood vessels and the ankle brachial index were higher ($P<0.05$), the peak velocity of the dorsal foot artery was lower($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups. Conclusion Mudan granule combined with zinc sulfate tablet in the treatment of diabetic foot dorsal artery sclerosis was effective with high safety and it could improve ankle brachial index.

[Keywords] Mudan granule; zinc sulfate; diabetic foot dorsal artery sclerosis; ankle brachial index

足部是糖尿病的重要靶器官[1],由于周围神经病变以及外周血管疾病,机体出现过高的机械压力,诱发足部软组织和骨关节系统的严重损害,甚至畸形,患者出现足部麻木、肿胀等轻微神经症状[2],严重者出现溃疡、感染、血管疾病以及神经病变性骨折等。此外,糖尿病使机体血管动脉硬化以及血管病变加速,诱发足背部位动脉粥样硬化斑块,导致足背动脉硬化闭塞症。在行四肢动脉搏动检查时,检查者通常会发现其他肢体的患病情况,致使足背部忽视及遗漏[3]。糖尿病足背动脉硬化若不及

作者简介:郭亚南,通信作者,男,硕士,住院医师,研究方向:周围血管病,E-mail:gynlai173@163.com。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

时解决足背出现的症状以及并发症，将会带来灾难性的后果。因此，本病的早期预防以及治疗尤为关键。木丹颗粒由黄芪、延胡索、三七、赤芍、丹参、川芎、红花、苏木以及鸡血藤制成的口服中药制剂[4]，具有益气活血、通络止痛的疗效。曾有研究显示，木丹颗粒对链脲霉素糖尿病模型大鼠的尾神经传导速度有加快作用[5]；田宏彦等[6]研究发现，木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变临床疗效显著。硫酸锌是临床常用催吐剂，卢应等[7]通过对糖尿病模型大鼠进行研究发现，本品能通过改善糖尿病模型大鼠过氧化状态，预防糖尿病模型大鼠肝功能的损伤。目前硫酸锌应用于糖尿病足背动脉硬化的临床治疗的报道较少，因此本文就木丹颗粒联合硫酸锌对糖尿病足背动脉硬化患者踝臂指数及临床疗效影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2014 年 9 月～2015 年 12 月山东大学附属第二医院周围血管病科收治的糖尿病足背动脉硬化患者 66 例，男性 37 例，女性 29 例，年龄 42～72 岁，平均年龄(56.39±6.09)岁，合并高血压患者 22 例，冠心病患者 17 例，血脂异常患者 19 例，并发糖尿病肾病患者 6 例，并发糖尿病视网膜病变患者 11 例；按照就诊先后顺序，随机分配为试验组与对照组，其中试验组 33 例，男性 18 例，女性 15 例，年龄 45～72 岁，平均年龄(57.39±6.11)岁；对照组 33 例，男性 19 例，女性 14 例，年龄 42～71 岁，平均年龄(55.10±5.83)岁，2 组患者年龄、性别以及病情等一般资料相仿，差异无统计学意义。

纳入标准：符合《糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准》[8]中糖尿病足背动脉硬化的诊断标准：①患者出现多饮、多尿、多食、体质量下降的糖尿病典型症状，并符合下面 3 项中的任 1 项：空腹血糖超过 7.0 mmol/L；餐后 2 h 血糖超过 11.0 mmol/L；任意时间血糖超过 11.0 mmol/L；②患者伴有间歇性跛行、足背麻木、足背皮肤灼热、怕冷等，甚至出现足部溃疡以及坏疽，经各项实验室研究证实存在足背动脉狭窄闭塞性改变，多普勒踝部血压监测显示与肱部血压之比较小；X 线显示下肢动脉存在钙化阴影；③年龄大于 30 岁。本研究经本市人民医院医学伦理委员会批准，患者签署知情同意书。

排除标准：①妊娠期或哺乳期妇女，合并大动脉炎、血栓闭塞性脉管炎以及冷损伤血管病等常见血管疾病；②严重心肝肾等多脏器功能障碍或衰竭；③恶性肿瘤、癫痫等神经系统疾病；④对试验中的药物有过敏史。

1.2　方法

1.2.1　治疗方法：参考《糖尿病周围神经病变诊疗规范》[9]，2 组患者均供给充足营养、维持水电解质平衡、降糖药物等糖尿病综合治疗方法，停用一切对肝脏有害的药物。对照组给予甲钴胺注射液(规格：每支 1 mL：0.5 mg，生产批号：20140428，扬州制药有限公司)0.5 mg 肌肉注射，每天 1 次；硫酸锌片(规格：每片 25 mg，生产批号：20140726，郑州海缔邦林制药有限公司)50 mg，每天 3 次口服；试验组在对照组的基础上给予木丹颗粒(规格：每袋 7 g，生产批号：20140303，辽宁奥达制药有限公司)治疗，每次 7 g，每天 3 次，用餐后半小时温水冲服。2 组患者均以 7 d 为 1 个疗程，连续治疗 4 个疗程。

1.2.2　观察指标

① 疗效判断标准：治疗后，比较 2 组患者治疗有效率。参考中华中医药学会脉管专业委员会制定的《闭塞性动脉硬化症动脉血管监测指标与中医辨证分型相关性研究》[3]，临床疗效评价标准如下，痊愈为治疗后患者间歇性跛行、足背麻木、足背皮肤灼热、怕冷等临床症状消失，足背部深浅感觉恢复正常，足背动脉搏动正常，正常行走超过 1500 m 未出现不适症状，肌力Ⅳ级，植物神经功能障碍消失；显效为治疗后患者临床症状显著改善，正常行走超过 1000 m 足部仅存在部分不适，足背深浅感觉显著改善，肌力超过Ⅵ级，踝反射存在，植物神经功能障碍显著改善；有效为治疗后患者临床症状部分好转，正常行走超过 500 m 足部出现不适，足背深浅感觉缓解，肌力超过Ⅲ级，踝反射，植物神经功能障碍好转；无效为临床症状和体征无改善或加重，活动即出现不适。总有效率 =【痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/本组患者例数】×100%。

② 疗效指标：治疗前后，于次日清晨 8 时采左肘静脉血 5 mL，静置后以 2000 r/min 离心 10 min，分离血清收集于 -70 ℃冰柜内冷冻保存。应用血糖仪检测，采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose，FPG)、餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood glucose，2 hPG)水平；采用全自动生化分析仪检测血脂水平，包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)；采用血液分析仪以及自动凝血仪检测血液流变学改变，包括全血粘度高切、全血粘度中切、全血粘度低切、血浆粘度、红细胞压积以及纤维蛋白原(FIB)；应用彩色多普勒超声诊断仪检测足背动脉血液流动力学情况，比较足背动脉血流量、血管内径以及峰值流速。采用全自动动脉硬化测定仪检测患者踝臂指数(ankle brachial index，ABI)水平。对比观察 2 组患者治疗期间出现的不良反应情况。

1.3　统计学方法　采用 SPSS 17.0 统计进行统计学分析，计量资料采用“$\bar{x}\pm s$”表示，计数资料采用% 表示，分别采用 t 检验与 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2 组患者临床疗效比较　治疗后与对照组相比，试验组临床总有效率较高($\chi^2=4.243$，$P<0.05$)。见表 2。

表 1　2 组患者疗效比较[n(%)]

Tab. 1　Comparison of efficacy between two groups [n(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	33	8(24.24)	10(30.30)	7(21.21)	8(24.24)	25(75.76)
试验组	33	9(27.27)	12(36.36)	10(30.30)	2(6.06)	31(93.94)*

* $P<0.05$，与对照组比较，compared with control group

2.2　2 组患者血糖以及血脂水平比较　治疗前 2 组患者血清空腹血糖、餐后 2 h 血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白水平比较差异无统计学意义。治疗后 2 组血清餐后 2 h 血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平下降

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

($P<0.05$)，高密度脂蛋白水平升高($P<0.05$)，与对照组相比，试验组血清餐后 2 h 血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平较低($P<0.05$)，高密度脂蛋白水平较高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者血糖以及血脂水平比较($\bar{x}\pm s$，mmol/L)

Tab. 2 Comparison of blood glucose and blood lipid levels between two groups($\bar{x}\pm s$，mmol/L)

组别	例数	时间	FPG	2hPG	TC	TG)	LDL	HDL
对照组	33	治疗前	7.02±0.96	13.55±1.69	5.36±0.71	1.84±86.62	3.60±0.47	1.19±0.15
		治疗后	6.75±0.82*	9.98±1.05*	4.81±0.66*	1.53±0.19*	3.01±0.35*	1.26±0.15*
试验组	33	治疗前	7.03±0.93	13.65±1.62	5.43±0.73	1.82±0.25	3.58±0.48	1.20±0.14
		治疗后	6.56±0.79*	8.53±0.98*#	3.98±0.57*#	1.21±0.17*#	2.35±0.29*#	1.35±0.17*#

* $P<0.05$，与同组治疗前比较，compared with the same group pre-treatment；# $P<0.05$，与对照组治疗后比较，compared with control group post-treatment

2.3 2 组患者血液流变学水平比较 治疗前 2 组患者血清全血粘度高切、全血粘度中切、全血粘度低切、血浆粘度、红细胞压积以及纤维蛋白原水平比较差异无统计学意义；治疗后 2 组血清全血粘度高切、全血粘度中切、全血粘度低切、血浆粘度、红细胞压积以及纤维蛋白原水平下降($P<0.05$)，与对照组相比，试验组血清上述指标水平较低($P<0.0$)。见表 3。

表 3 2 组患者血液流变学水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of hemorheological indexes between two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	全血粘度高切 (mPa·s)	全血粘度中切 (mPa·s)	全血粘度低切 (mPa·s)	血浆粘度 (mPa·s)	红细胞压积 (%)	FIB (g/L)
对照组	33	治疗前	4.11±0.54	5.28±0.60	9.18±1.03	1.35±0.20	49.13±5.09	3.00±0.35
		治疗后	3.68±0.42*	4.68±0.53*	7.92±0.86*	1.29±0.15*	45.78±5.69*	2.51±0.25*
试验组	33	治疗前	4.12±0.52	5.27±0.62	9.11±1.02	1.38±0.19	49.10±5.15	2.96±0.36
		治疗后	3.31±0.40*#	4.21±0.52*#	7.40±0.87*#	1.16±0.12*#	42.48±5.79*#	2.33±0.27*#

* $P<0.05$，与同组治疗前比较，compared with the same group pre-treatment；# $P<0.05$，与对照组治疗后比较，compared with control group post-treatment

2.4 2 组患者足背动脉血液流动力学以及踝臂指数比较 治疗前 2 组患者足背动脉血流量、血管内径、峰值流速以及踝臂指数比较差异无统计学意义。治疗后 2 组足背动脉血流量、血管内径以及踝臂指数升高($P<0.05$)，足背动脉峰值流降低($P<0.05$)；与对照组相比，试验组足背动脉血流量、血管内径以及踝臂指数较高($P<0.05$)，足背动脉峰值流速较低($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者足背动脉血液流动力学以及踝臂指数水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of blood flow dynamics of the dorsal artery of the foot and ankle brachial index between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	血流量 (mL/min)	血管内径 (mL/min)	峰值流速 (m/s)	ABI 值
对照组	33	治疗前	22.21±2.50	1.83±0.20	0.97±0.16	0.60±0.09
		治疗后	26.79±2.92*	1.96±0.26*	0.52±0.08*	0.73±0.10*
试验组	33	治疗前	22.10±2.52	1.82±0.21	0.96±0.17	0.58±0.09
		治疗后	30.29±3.40*#	2.18±0.32*#	0.38±0.06*#	0.89±0.12*#

* $P<0.05$，与同组治疗前比较，compared with the same group pre-treatment；# $P<0.05$，与对照组治疗后比较，compared with control group post-treatment

2.5 安全性比较 试验组出现 1 例胃肠道反应，1 例皮疹，1 例嗜睡，总不良反应发生率为 9.09%(3/33)，对照组出现 2 例胃肠道反应，2 例嗜睡，1 例低血压，总不良反应发生率为 15.15%(5/33)，差异无统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

动脉硬化是临床常见于老年人的病理性改变，随着动脉硬化程度加剧，老年人心脑血管疾病的发生率以及死亡率不断升高[10]，诱发动脉硬化的重要危险因素是糖尿病，本病发病以累积各段血管弥漫性的血管病变为主，足背动脉硬化是糖尿病最常见的并发症[11]。患者通常由动脉内膜开始逐渐出现退行性改变，周围病灶的脂质、纤维组织以及钙质沉淀，诱发氧化应激状态，足背部动脉粥样斑块的形成，动脉壁加厚，弹性减弱，血管管腔狭窄闭塞，加上足背动脉承受较长时间高强度的压力，动脉内膜损伤更严重。现代统计学研究显示[12]，老年糖尿病中下肢血管动脉硬化病变的检出率为 73%，足背动脉硬化占糖尿病并发症发生率的 39.7%，并呈逐年升高趋势，严重影响老年人的生存质量。祖国医学表示，糖尿病足背动脉硬化治疗方法以益气活血通络为主，常选用益气活血通脉方；木丹颗粒是临床应用具有益气活血、通络止痛的主要方剂，其组成成分中三七能够祛瘀止血；鸡血藤具有行血补血、散瘀止痛的功效；丹参、红花以及赤芍能够活血通络、祛瘀止痛。现代药理研究表现，木丹颗粒能够补血抗衰老，抗动脉粥样病变，保护血管，有利于营养神经药物

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

效应的发挥，此外还具有增强机体免疫力以及机体素质的功效。现代研究显示，糖尿病神经病变与高血糖代谢紊乱具有相关性[13]，患者出现非渗透性肾缺陷诱发锌代谢紊乱，锌排泄率增加，锌的吸收降低，患者处于严重锌缺乏状态，锌代谢异常是糖尿病及其并发症的重要因素之一，因此硫酸锌是一种维持胰岛素功能所需的重要药物，能够有效改善足背动脉硬化[14]，有利于胰岛素的分泌，促进神经病变的恢复。本研究显示，治疗后，血清各种相关指标均优于治疗前，与对照组相比，血清餐后 2h 血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、血浆粘度、全血粘度高切、全血粘度中切以及全血粘度低切水平较低，高密度脂蛋白较高（$P<0.05$），2 组不良反应发生率相比无明显差异。证实木丹颗粒联合硫酸锌对糖尿病足背动脉硬化患者临床疗效显著，安全性高。

在对全身血管疾病动脉硬化的研究进展中发现，随着人口老龄化，生活规律改变，踝臂指数（ABI）已经成为心脑血管事件以及死亡率的独立的预测因子，为糖尿病动脉硬化提供简单快捷有效的诊断。ABI 超过 1.0 则为正常值，0.5 ~ 0.9 提示患者存在血管阻塞性病变，低于 0.5 提示缺血程度较重，患者足背可能出现疼痛以及坏疽。现代研究显示，ABI 是预测女性代谢综合症者心血管病死亡的危险因素[15]，对心血管疾病死亡检测具有重要价值，随疾病加重 ABI 值降低。本研究显示，治疗后 2 组血清全血粘度高切、全血粘度中切、全血粘度低切、血浆粘度、红细胞压积以及纤维蛋白原水平下降，与对照组相比，试验组血清上述指标水平较低（$P<0.05$）。

本研究通过对本院收治的糖尿病足背动脉硬化患者 66 例的临床疗效、血糖、血脂、血液流变学、足背动脉血液流动力学、踝臂指数以及不良反应情况进行研究，证实了木丹颗粒联合硫酸锌对糖尿病足背动脉硬化患者临床疗效显著，提高踝臂指数。

参考文献

[1] 王娟，杨朝武．近年糖尿病足中医治疗进展［J］．中国中医药现代远程教育，2015，13（9）：150-154.

[2] 叶肖红．足部护理对糖尿病患者周围神经病变预后的影响［J］．齐鲁护理杂志，2012，18（13）：81-82.

[3] 雷芳．综合足部护理对糖尿病周围神经病变患者预后的影响分析［J］．今日健康，2014，13（7）：234-234.

[4] 吕锐，李尧军，田桂芳，等．木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变的作用机制［J］．中国新药杂志，2009，2（2）：123-126.

[5] 杨文强，于炎冰，徐晓利，等．木丹颗粒对实验性大鼠糖尿病周围神经病变的疗效研究［J］．中国糖尿病杂志，2015，23（12）：1099-1102.

[6] 田宏彦，张志国．木丹颗粒与弥可保治疗糖尿病周围神经病变疗效比较［J］．现代中西医结合杂志，2011，20（25）：3166-3167.

[7] 卢应，吴文杰，刘娅，等．外源硫酸锌对糖尿病大鼠肝脏损伤的保护作用［J］．吉林大学学报：医学版，2010，36（5）：871-874.

[8] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会．糖尿病周围神经病变诊疗规范（征求意见稿）［J］．中国糖尿病杂志，2009，17（8）：638-640.

[9] 赵波，刘政，许永楷，等．闭塞性动脉硬化症动脉血管监测指标与中医辨证分型相关性研究［C］// 中华中医药学会周围血管病分会学术大会暨中华中医药学会周围血管病分会 25 年会庆．2011.

[10] 徐延敏，李广平．他汀类药物在心脑血管疾病防治中的临床循证医学证据［J］．中国现代神经疾病杂志，2009，9（1）：26-30.

[11] 周君毅，刘玉山，甄永存．彩色多普勒在糖尿病患者下肢动脉粥样硬化诊断中的应用［J］．中国医学影像技术，2001，17（5）：469-445.

[12] 孙建浩，来永飞，诸纪明．彩色多普勒超声在诊断老年 2 型糖尿病下肢血管病变中的应用［J］．中华全科医学，2016，14（1）：116-118.

[13] 陈宾，牛轶雯，谢挺，等．糖尿病大鼠皮肤组织糖代谢紊乱与皮肤神经病变相关性研究［J］．中华烧伤杂志，2011，27（2）：139-144.

[14] 刘丽．胚胎多潜能干细胞及硫酸锌治疗糖尿病足［J］．中国社区医师：医学专业，2011，13（32）：75.

[15] 马文林，李觉，郑黎强，等．女性代谢综合征患者踝臂指数与全因及心血管病死亡的关系［J］．中华高血压杂志，2007，15（11）：908-912.

（编校：王俨俨）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net