木丹颗粒联合硫辛酸注射液治疗糖尿病足的临床效果

符芳盈[1] 陈 玲[1] 翁育才[1] 陈金逸[2]
1.海南医学院第二附属医院药学部,海南海口 570311;2.海南医学院第二附属医院内分泌科,海南海口 570311

[摘要] 目的 研究木丹颗粒联合硫辛酸注射液治疗糖尿病足的临床效果。 **方法** 选取2019年4月至2020年10月海南医学院第二附属医院收治的糖尿病足患者98例,通过随机数字表法将其分为对照组(硫辛酸注射液治疗)和试验组(对照组的基础上联合木丹颗粒治疗),各49例。两组均治疗4周。比较两组疗效,治疗前后血糖指标[糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)]、足背动脉血流动力学指标[血管内径、阻力指数(RI)、血流流速、搏动指数(PI)]、炎症因子指标[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)]及不良反应发生率。 **结果** 试验组临床疗效高于对照组($P < 0.05$)。治疗4周后,两组HbA_{1c}、FBG、2hPG、hs-CRP、IL-6、PCT水平均较治疗前降低,且试验组低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗4周后血管内径、RI、血流流速、PI均较治疗前升高,且试验组高于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 采用木丹颗粒和硫辛酸注射液治疗糖尿病足,效果确切,可有效控制血糖,改善炎症反应和足背动脉血流动力学,安全可靠。

[关键词] 木丹颗粒;硫辛酸注射液;糖尿病足;疗效;不良反应
[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2022)01(c)-0067-04

Clinical efficacy of Mudan Granules combined with Thioctic Acid Injection in the treatment of diabetic foot

FU Fangying[1] CHEN Ling[1] WENG Yucai[1] CHEN Jinyi[2]
1.Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan Province, Haikou 570311, China; 2.Department of Endocrine, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan Province, Haikou 570311, China

[Abstract] Objective To study the clinical effect of Mudan Granules combined with Thioctic Acid Injection in the treatment of diabetic foot. **Methods** A total of 98 patients with diabetic foot treated in the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from April 2019 to October 2020 were selected. The patients were divided into control group (treated with Thioctic Acid Injection) and experimental group (treated with Mudan Granules on the basis of control group) by random number table method, with 49 cases in each group. The two groups were treated for 4 weeks. The curative effect, blood glucose index (glycosylated hemoglobin [HbA_{1c}], fasting blood glucose [FBG], 2 h postprandial blood glucose [2hPG]), hemodynamic index of dorsalis pedis artery (vessel diameter, resistance index [RI], blood flow velocity, pulsatility index [PI]), inflammatory factor index (high sensitivity C-reactive protein [hs-CRP], interleukin-6 [IL-6], procalcitonin [PCT]) before and after treatment, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical efficacy of the experimental group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After four weeks of treatment, the levels of HbA_{1c}, FBG, 2hPG, hs-CRP, IL-6, and PCT decreased compared with before treatment in both groups, and those in the experimental group were lower than the control group ($P < 0.05$). After four weeks of treatment, the vascular diameter, RI, blood flow velocity, and PI increased compared with before treatment in both groups, and those in the experimental group were higher than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** It is effective to treat diabetic foot with Mudan Granules and Thioctic Acid Injection. It can effectively control blood sugar, improve inflammatory reaction and hemodynamics of dorsal artery of foot, and is safe and reliable.

[Key words] Mudan Granules; Thioctic Acid Injection; Diabetic foot; Curative effect; Adverse reaction

2型糖尿病是危害全球的慢性流行性疾病,近年来我国糖尿病的患病率呈上升趋势。据国际糖尿病联盟估计,至2030年,全球将有接近5.92亿的2型糖尿病患者[1-2]。糖尿病足为2型糖尿病最常见的并发症之一,早期糖尿病足主要是因患者外周血管疾病、周围神经病及过度机械应力引起的一系列足部问题,如

[基金项目] 海南省卫生和计划生育委员会卫生计生行业科研项目(18A201136)。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

果不及时治疗，会引起足部溃疡和感染，重症患者需要截肢[3]。目前，对于早期糖尿病足患者，尚无特效治疗方法。硫辛酸注射液是治疗糖尿病足的一线药物，可控制血糖、改善微循环、抗氧化等[4]。木丹颗粒是一种新药，由多味中药组成，可通络止痛，益气活血，达到治疗疾病的目的。以往的基础实验证实其在提高神经传导、改善微循环方面有一定疗效[5]。本研究通过对海南医学院第二附属医院（以下简称“我院”）收治的部分糖尿病足患者予以木丹颗粒联合硫辛酸注射液治疗，观察其治疗效果，以期指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2019 年 4 月至 2020 年 10 月收治的糖尿病足患者 98 例，纳入标准：①符合《糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准》[6]中糖尿病足有关诊断。具备以下之一：餐后 2 h 血糖（2 h postprandial blood glucose，2hPG）>11.0 mmol/L；空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）>7.0 mmol/L；任一时间点血糖水平>11.0 mmol/L；经下肢血管检测确诊；②对研究用药无禁忌证。排除标准：①其他原因引起的足部溃疡；②患有严重心脑血管疾病、恶性肿瘤、合并大动脉炎、血管闭塞性脉管炎等血管疾病；③既往已进行过相关治疗。④患有精神疾病。其中男 55 例，女 43 例；平均年龄（46.07±5.97）岁；平均糖尿病病程（7.66±1.98）年；平均糖尿病足病程（3.65±0.87）年；平均体重指数（24.22±0.86）kg/m^2。采用随机数字表法将受试者分为对照组和试验组，每组 49 例。对照组男 28 例，女 21 例；平均年龄（45.87±6.22）岁；平均糖尿病病程（7.71±2.26）年；平均糖尿病足病程（3.68±0.91）年；平均体重指数（24.24±1.27）kg/m^2。试验组男 27 例，女 22 例；平均年龄（46.26±5.83）岁；平均糖尿病病程（7.60±2.17）年；平均糖尿病足病程（3.61±1.04）年；平均体重指数（24.19±0.93）kg/m^2。两组一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审批通过，在患者及其家属知情同意的情况下进行。

1.2 治疗方法

两组入院后行糖尿病足常规治疗，包括改善下肢微循环、溃疡面处理、胰岛素维持血糖稳定，必要时行局部清创、负压引流术，并根据创面药敏结果，及时合理地给予抗感染治疗。另外，对照组予以硫辛酸注射液（天方药业有限公司，生产批号：20190112，规格：12 ml∶0.3 g）治疗，将 0.6 g 的硫辛酸注射液溶于 200 ml 的生理盐水中，静脉滴注，60 min/次，1 次/d。在对照组的基础上，试验组给予木丹颗粒（辽宁奥达制药有限公司，生产批号：20181103，规格：7 g/袋）治疗，用药剂量：7 g/次，3 次/d。两组均治疗 4 周。

1.3 疗效判定标准

痊愈：足部创面完全愈合，麻木、疼痛等症状消失，足背动脉搏动恢复正常；显效：创面面积减少 2/3 以上，症状明显改善，足背动脉搏动明显增强；有效：创面面积减少 1/2 以上，症状有所改善，可触及足背动脉；无效：创面面积未减少，症状未见改善[7]。总有效率=（痊愈+显效+有效）例数/总例数×100%。

1.4 观察指标

治疗前后，早晨抽取患者空腹静脉血 5 ml，离心处理后，分别用葡萄糖氧化酶法测定 FBG 和 2hPG，免疫比浊法测定糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA_{1c}），酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、降钙素原（procalcitonin，PCT）、超敏 C 反应蛋白（high-sensitive C-reactive protein，hs-CRP）。治疗前后，采用彩色多普勒超声测量血管内径、血流流速、阻力指数（resistance index，RI）及搏动指数（pulsatility index，PI）。观察用药安全性。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 软件。计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，比较采用 t 检验；计数资料以例数和百分数表示，比较采用 χ^2 检验；等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗 4 周后，对照组临床疗效为 69.39%（34/49），分别为无效 15 例，有效 23 例，显效 7 例，痊愈 4 例。试验组临床疗效为 89.80%（44/49），分别为无效 5 例，有效 24 例，显效 10 例，痊愈 10 例。试验组临床疗效较对照组高（$\chi^2 = 7.126$，$P = 0.008$）。

2.2 两组血糖指标比较

两组治疗前 HbA_{1c}、FBG、2hPG 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组治疗 4 周后 HbA_{1c}、FBG、2hPG 均较治疗前下降，且试验组低于对照组（$P < 0.05$）。见表 1。

2.3 两组炎症因子水平比较

两组治疗前 hs-CRP、IL-6、PCT 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组治疗 4 周后 hs-CRP、IL-6、PCT 较治疗前均下降，且试验组低于对照组（$P < 0.05$）。见表 2。

2.4 两组足背动脉血流动力学指标比较

两组治疗前血管内径、RI、血流流速、PI 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组治疗 4 周后血管内径、RI、血流流速、PI 较治疗前均升高，且试验组高于对照组（$P < 0.05$）。见表 3。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 1 两组血糖指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HbA_{1c}(%)		FBG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	49	9.86±1.43	8.02±1.29[a]	9.42±1.38	8.05±0.96[a]	12.96±1.73	9.84±1.15[a]
试验组	49	9.81±1.22	6.94±1.08[a]	9.47±1.27	6.82±0.81[a]	12.91±1.65	7.94±0.93[a]
t 值		0.186	4.494	0.187	6.855	0.265	7.419
P 值		0.853	< 0.001	0.852	< 0.001	0.774	< 0.001

注 与本组治疗前比较,[a]$P < 0.05$。HbA_{1c}:糖化血红蛋白;FBG:空腹血糖;2hPG:餐后 2h 血糖

表 2 两组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	hs–CRP(mg/L)		IL–6(ng/L)		PCT(μg/L)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	49	14.39±2.23	9.24±2.45[a]	29.38±4.42	24.65±3.31[a]	0.86±0.14	0.61±0.15[a]
试验组	49	14.51±3.18	6.53±1.33[a]	29.24±3.35	18.69±3.28[a]	0.81±0.12	0.42±0.19[a]
t 值		0.216	6.805	0.177	8.953	1.898	5.494
P 值		0.829	< 0.001	0.860	< 0.001	0.061	< 0.01

注 与本组治疗前比较,[a]$P < 0.05$。hs–CRP:超敏 C 反应蛋白;IL–6:白细胞介素–6;PCT:降钙素原

表 3 两组足背动脉血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血管内径(mm)		RI		血流流速(ml/s)		PI	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	49	1.46±0.51	1.78±0.73[a]	0.56±0.13	0.83±0.22[a]	0.81±0.23	1.13±0.35[a]	1.59±0.46	2.08±0.32[a]
试验组	49	1.41±0.49	2.09±0.69[a]	0.59±0.17	1.09±0.28[a]	0.75±0.37	1.37±0.41[a]	1.52±0.43	2.54±0.49[a]
t 值		0.495	2.160	0.981	5.111	0.964	3.116	0.778	5.502
P 值		0.622	0.033	0.329	< 0.001	0.337	0.012	0.438	< 0.001

注 与本组治疗前比较,[a]$P < 0.05$。RI:阻力指数;PI:搏动指数

2.5 两组用药安全性比较

治疗过程中试验组不良反应发生率为 18.37%(9/49),包括呕吐 3 例,胃痛 2 例,嗜睡 3 例,低血糖 1 例。对照组的为 14.29%(7/49),包括呕吐、嗜睡、胃痛各 2 例,低血糖 1 例。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.299$,$P = 0.585$)。

3 讨论

糖尿病足表现为不同程度的下肢血管坏死,随着病情进展出现溃疡、感染,可导致截肢并增加生命危险[8–10]。目前其发病机制一直未能明确,可能与糖脂代谢异常、细菌感染、氧化应激、神经生长因子不足等导致的血管病变、神经病变及感染有关[11]。周围血管神经病变可导致足部血液循环障碍,造成皮肤温度调节功能和排汗功能异常或丧失[12]。在这一系列病理过程中,血流动力学异常和炎症因子的过度激活是最常见的促进周围血管神经病变的诱因[13–15]。

硫辛酸注射液是临床上最强的抗氧化药物之一,能减少神经氧化应激,保护血管内皮功能,改善远端神经传导[16–18]。同时,硫辛酸能改善神经血流量,促进神经肽的合成与分泌,从而促进神经纤维的再生,起到治疗糖尿病足的作用[19–22]。研究发现[23],经硫辛酸注射液治疗的糖尿病足患者,其体内过度的氧化应激得到控制,血液循环、神经病理性症状得以改善。上述方法虽然具有一定疗效,但离理想的效果还有一定的差距。中医认为糖尿病足属于“筋疽”“脱疽”范畴,主要由络气郁滞,血瘀、痰凝、毒邪阻络所致,故中医主张以益气活血、通络止痛为主要治则[24]。木丹颗粒补气活血、通络止痛的代表性中药复方制剂,可从多角度达到治疗疾病的目的[25]。药效学研究显示[26–28],木丹颗粒可使肢体血流量增加,提高神经传导速度;木丹颗粒中黄芪、赤芍、三七、丹参等成分具有抗炎、调控血糖血脂、增强免疫等作用,可改善糖尿病症状;木丹颗粒还可化瘀血,缓解患者疼痛。

本研究结果显示,木丹颗粒与硫辛酸注射液联合治疗糖尿病足,可有效控制血糖,改善炎症反应和足背动脉血流动力学,进一步改善治疗效果。此外,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示木丹颗粒联合硫辛酸注射液治疗是一个较为可靠的治疗方案,易于临床接受。

综上所述,木丹颗粒联合硫辛酸注射液治疗糖尿病足,效果确切,可有效控制血糖,降低炎症因子水平,改善足背动脉血流动力学,安全可靠。

[参考文献]

[1] 朱文博,匡洪宇.糖尿病周围神经病变的研究进展[J].心血管康复医学杂志,2020,29(6):736–739.

[2] 张曦元.我国糖尿病前期流行状况及防治进展[J].中国现代医生,2021,59(16):184–187,192.

[3] Bandyk DF. The diabetic foot:Pathophysiology,evaluation,and treatment [J]. Semin Vasc Surg,2018,31(2/4):43–48.

[4] Almakaiev M,Vashchenko O,Sofronov D,*et al*. Investiga-

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

tion of thioctic acid,magnesium stearate and pyridoxine hydrochloride compatibility [J]. Ceska Slov Farm,2020,69(1):43–47.

[5] 吴昀.木丹颗粒联合常规西药治疗糖尿病周围神经病变对神经传导速度的影响及疗效观察[J].辽宁中医杂志,2021,48(1):112–115.

[6] 崔公让.糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准(草案)[J].中西医结合心脑血管病杂志,2004,2(6):352.

[7] 秦瑞君.黄芪注射液联合硫辛酸注射液治疗糖尿病足的效果[J].中药药理与临床,2017,33(2):215–218.

[8] Everett E,Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers [J]. Ann N Y Acad Sci,2018,1411(1):153–165.

[9] Carro GV,Saurral R,Witman EL,*et al*. Diabetic foot attack. Pathophysiological description,clinical presentation,treatment and outcomes [J]. Medicina(B Aires),2020,80(5):523–530.

[10] Blume P,Wu S. Updating the Diabetic Foot Treatment Algorithm:Recommendations on Treatment Using Advanced Medicine and Therapies [J]. Wounds,2018,30(2):29–35.

[11] Brocco E,Ninkovic S,Marin M,*et al*. Diabetic foot management:multidisciplinary approach for advanced lesion rescue [J]. J Cardiovasc Surg(Torino),2018,59(5):670–684.

[12] Zhang P,Lu J,Jing Y,*et al*. Global epidemiology of diabetic foot ulceration:a systematic review and meta–analysis [J]. Ann Med,2017,49(2):106–116.

[13] Ghotaslou R,Memar MY,Alizadeh N. Classification,microbiology and treatment of diabetic footinfections [J]. J Wound Care,2018,27(7):434–441.

[14] Pérez–Panero AJ,Ruiz–Muñoz M,Cuesta–Vargas AI,*et al*. Prevention,assessment,diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines:A systematic review [J]. Medicine (Baltimore),2019,98(35):e16877.

[15] Davis FM,Kimball A,Boniakowski A,*et al*. Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers:New Crossroads [J]. Curr Diab Rep,2018,18(1):2.

[16] 王脉桃.α–硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J].中国当代医药,2020,27(27):73–75.

[17] 游敏,杨丽,袁丽,等.前列地尔联合硫辛酸对 2 型糖尿病足患者的临床疗效及对血清 VEGF、bFGF、IGF–1、MMP–2 和足背动脉血流动力学指标的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(13):2727–2730.

[18] 贾维娜,顾庆,王遂军,等.α–硫辛酸注射液对糖尿病肾病患者氧化应激和代谢指标的影响[J].临床和实验医学杂志,2020,19(13):1384–1387.

[19] 郝俊杰,杨铁成,贾童林.α–硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变对患者神经功能及血清 MDA、SOD 的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(24):52–54.

[20] 张日东,石敏.硫辛酸联合胰激肽原酶肠溶片治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国医药导报,2020,17(21):137–140.

[21] 李添翼.α–硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床效果观察[J].中国现代医生,2019,57(27):47–49,53.

[22] 周帆,劳丹华,李廷尉,等.α–硫辛酸联合依帕司他对糖尿病周围神经病变神经传导的影响[J].中国医药科学,2020,10(21):84–87.

[23] 山永仪,李舜君,李冬萍,等.前列地尔联合硫辛酸对老年 2 型糖尿病足患者的临床疗效、血流动力学、纤维连接蛋白及血浆 D–二聚体的影响[J].海南医学院学报,2019,25(22):1708–1712.

[24] 胡锦庆,巴元明,丁霑,等.基于络病理论探讨糖尿病足溃疡的中医病机及治疗[J].辽宁中医杂志,2017,44(1):51–53.

[25] 张秀华,吴立.木丹颗粒联合高压氧治疗早期糖尿病足疗效观察[J].中国药物与临床,2020,20(24):4077–4079.

[26] 王丽萍,柴巧英,庞海艳,等.自拟汤剂联合木丹颗粒对糖尿病足患者血液流变学及神经传导速度的影响分析[J].世界中西医结合杂志,2018,13(8):1136–1139.

[27] 李芳,王丽.木丹颗粒联合前列地尔注射液治疗糖尿病足的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(1):80–83.

[28] 陈丹.木丹颗粒联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病周围神经病变患者的效果[J].中国民康医学,2021,33(10):85–87.

(收稿日期:2021–06–04)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net