

辽宁中医药大学学报
Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine
ISSN 1673-842X,CN 21-1543/R

《辽宁中医药大学学报》网络首发论文

题目：　木丹颗粒治疗糖尿病并下肢动脉硬化闭塞症临床研究
作者：　王宁，于世家，刘阳
网络首发日期：　2021-10-18
引用格式：　王宁，于世家，刘阳．木丹颗粒治疗糖尿病并下肢动脉硬化闭塞症临床研究[J/OL]．辽宁中医药大学学报.
https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20211015.1947.013.html

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

网络首发时间：2021-10-18 11:58:26
网络首发地址：https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20211015.1947.013.html

木丹颗粒治疗糖尿病并下肢动脉硬化闭塞症临床研究

第一作者：王宁　第二作者：于世家 通讯作者：刘阳 辽宁中医附属医院 沈阳市 110032

辽宁省自然基金：基于 Jagged1/Notch1 通路的糖肾合剂改善糖尿病肾病大鼠足细胞纤维化的作用及机制研究，2019-ZD-0956

摘要：目　的：木丹颗粒是于世家教授潜心多年研制而成的专门治疗糖尿病周围神经病变(Diabetic Peripheral Neuropathy，DPN)的药物，已于 2008 年获国家药监局新药批产证书，其功效为益气活血，通络止痛。 而 DPN 与糖尿病并下肢动脉硬化闭塞症（Diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans，DLASO）的中医病机相似，且 DLASO 临床表现以肢体麻木凉痛为主，治疗亦重在活血化瘀，通络止痛。依据中医“异病同治”理论，推测木丹颗粒治疗 DLASO 也可能存在一定疗效，为进一步探讨木丹颗粒治疗 DLASO 之临床疗效，设计本项研究。方　法：将 47 例 DLASO 患者随机分为治疗组 31 例和对照组 16 例，两组在降糖、降压、调脂、抗血小板聚集、配合治疗仪局部治疗的基础上，治疗组口服木丹颗粒，对照组口服通塞脉片，两组均服药四周，四周后观察两组治疗前后临床证候积分及疗效，FPG、2hPG、TG、CHOL、HDL-C、LDL-C、全血黏度、毛细血管血浆粘度、红细胞压积、Fib、双下肢动脉内径及血流峰值速度的变化情况，然后进行相应的统计学处理。结　果：1.木丹颗粒组总有效率为 77.41%，通塞脉片组总有效率为 68.75%,经 X^2 检验，P>0.05，无统计学差异。2.与各自治疗前相比两组治疗后 TG、CHOL、HDL-C、LDL-C、FPG、2hPG、全血粘度、毛细血管血浆粘度、Fib、双侧胫前动脉及足背动脉的内径和血流峰值速度明显改善，P＜0.05，差异有统计学意义。3.两组治疗后双侧胫后动脉内径及血流峰值速度比较，P<0.05,差异有统计学意义,但两组治疗前上述指标比较即存在统计学差异（P<0.05）,因此考虑两组治疗后的差异与治疗前即存在差异有关。结　论：1.基础疗法配合木丹颗粒治疗气虚血瘀型 DLASO 临床疗效显著，总有效率可达 77.41%，与治疗 DLASO 的专门药物通塞脉片疗效相当，由此可知木丹颗粒确有治疗 DLASO 的临床功效。2.木丹颗粒可能通过调脂、降低全血粘度，溶解 Fib、提高血流速度，扩张血管等途径有效改善下肢供血，从而达到治疗 DLASO 目的。

关键词：糖尿病；下肢动脉硬化闭塞症；木丹颗粒；临床试验；气虚血瘀型

The clinical trial research about DLASO.

WANG Ning，YU Shi-jia，LIU Yang
（Liaoning Hospital of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,China)

Abstracts Objective： As an effective Chinese patent medicine，which was developed from Professor Yu Shijia for diabetic peripheral neuropathy(DPN), Mudan granules(MDG) had obtained the batch production certificate from State Food and Drug Administration（SFDA） in 2008. It has the function of supplementing Qi, promoting blood circulation, dredging meridian and relieving pain.DLASO has the similar clinical manifestations and principles of treatment like DPN. According to the theory of TCM, which indicates that treating different diseases with the same method, we can infer that MDG may be has effect on the treatment of DLASO. So we designed this clinical trial in order to observe the efficacy of MDG for DLASO.

Methods: 47 patients were randomly assigned to the treatment group and the control group. The former with 31 patients took MDG, while the latter with 16 patients took Tongsemai tablets(TSMT) on the basic therapy of hypoglycemic, hypotensive, regulating blood lipids, anti-platelet aggregation and therapeutic apparatus. After four weeks, the integration and efficacy of clinical

symptom as well as the parameters were observed, which including FPG, 2hPG, TG, CHOL, LDL-C, HDL-C, whole blood viscosity, plasma viscosity of blood capillary, hematocrit(HCT), fibrinogen(Fib), and blood dynamics of lower limbs．The results were treated statistically．

Results:1. MDG group reaches the total efficiency as high as 77.41%, while in TSMT group the total effective rate is 68.75%. Chi-square(X^2) analysis gives the result of P>0．05，without significant difference．2. After treatment, the statistical comparison of TG, CHOL, LDL-C, HDL-C, FPG, 2hPG, whole blood viscosity, plasma viscosity of blood capillary, HCT, Fib, the inner diameter as well as peak velocity of blood flow of bilateral dorsalis pedis and anterior tibial artery between before and after treatment showed that P＜0.05, which had Statistically significant differences.3. After treatment, P<0.05 showed the significant differences between two groups in the inner diameter and peak velocity of blood flow of bilateral posterior tibial artery, however we found that the diversity had already existed before therapy.

Conclusion: 1. MDG showed obvious efficacy in the treatment of DLASO with the syndrome of Qi deficiency and blood stasis on the basic therapy．MDG has the efficacy of treating DLASO because of it had similarly total efficiency as TSMT which is specially used on DLASO's therapy. 2. The effective mechanism of MDG may not only contain regulating blood lipids，reducing whole blood viscosity, plasma viscosity of blood capillary, dissolving Fib, but also conclude accelerating blood flow and dilating blood vessels. All of these are useful to reach the therapeutic purpose of improving the blood supply of lower limbs．

Keywords: diabetes mellitus(DM)；lower extremity arteriosclerosis obliterans(LASO)；Mudan granules(MDG)；clinical trials；Qi deficiency and blood stasis

肢体外周动脉粥样硬化作为糖尿病大血管病变之一发病率逐年升高，而这其中常以下肢动脉病变为主，即糖尿病并下肢动脉硬化闭塞症（DLASO），研究表明该病发病率在糖尿病病程 5 年以上者中已达 90.8%，而非糖尿病者仅 10%[1]。现已成为糖尿病患者致残、截肢的主要原因，目前针对本病尚无行之有效的药物。木丹颗粒是经国家药监局审批专门用于治疗糖尿病周围神经病变（DPN）的药物，其功效为活血通络止痛。而 DPN 与 DLASO 的中医病机相似，且 DLASO 临床表现以肢体麻木凉痛为主，治疗亦重在活血化瘀，通络止痛。依据中医"异病同治"理论，推测木丹颗粒治疗 DLASO 也可能存在一定疗效，为进一步探讨木丹颗粒治疗 DLASO 之临床疗效，设计本项研究。

1　一般资料

1.1　研究对象

本研究病例共 48 例，均来自 2012 年 3 月至 2012 年 12 月于辽宁中医附属医院内分泌科住院的患者。

1.2　诊断标准

1.2.1 疾病诊断

中医诊断标准：参照《中医病证诊断疗效标准》（国家中医药管理局，南京大学出

版社，1994 年）。

西医诊断标准：参照 1999 年 WHO 专家委员会及 ADA 建议的糖尿病诊断标准及《糖尿病肢体动脉闭塞症诊断与疗效标准》（2002 年中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制订）[2]。

1.2.2　证候诊断

参照“国家中医药管理局“十一五”重点专科外科协作组的脱疽（糖尿病足-糖尿病肢体动脉闭塞症）未溃期临床诊疗方案，《糖尿病中医防治指南》（中国中医药出版社，2007 年）和中药新药临床指导原则—中医证候临床研究指导原则[3-4]。（中国医药科技出版社，2002 年）

1.3　纳入标准

1.3.1 符合糖尿病并肢体动脉闭塞症诊断标准，分期符合零至三期临床分期标准；

1.3.2 符合中医血瘀证诊断标准；

1.3.3 年龄为 30～75 岁，性别不限；

1.3.4 根据年龄、病程、合并症之差异，两组受试者均予基础治疗，使血糖、血压等指标基本达标：即血压<140/90mmHg，FPG<7.2mmol/L，餐后 2 小时<10mmol/L（血压血糖控制水平依年龄不同而异）。

1.4　排除标准

1.4.1 年龄在 30 岁以下或 75 岁以上，妊娠及哺乳期妇女。

1.4.2 合并有心、脑、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者，严重凝血机制障碍者,精神病患者。

1.4.3 对试验药已知成分过敏或过敏体质者；

1.4.4 排除血栓闭塞性脉管炎、大动脉炎、雷诺氏病、冷损伤血管病等其他缺血性疾病。1.4.5 近三个月参加其它临床试验者或研究者认为不宜参加本试验者。

1.5　剔除标准

1.5.1 入组后发现受试者不符合纳入标准的病例。

1.5.2 入组后违背临床研究方案，需予剔除。

2　研究方法

2.1 分组

将研究对象中的 48 个患者根据入院的先后顺序编号，根据随机分布表将患者随机分成两组，治疗组(木丹颗粒组)32 例，对照组(通塞脉片组)16 例。

2.2 治疗

2.2.1 基础治疗

两组患者均在糖尿病饮食，三餐后适度运动，口服降糖药和（或）应用胰岛素控制血糖的基础上，配合远红外治疗仪双下肢四区日 1 次 40 分钟照射。安诺低频脉冲电治疗仪（八个穴）日 1 次治疗。并根据病情，针对合并高血压者应用降压药控制血压，合并血脂异常症者应用调脂药调脂。两组患者均服用阿司匹林肠溶片以抗血小板聚集治疗。同时禁用其它影响血液流变学的药物。待患者血压、血糖控制到符合入组标准后，将患者随机分配到治疗组与对照组，分别应用试验药物和对照药物治疗，4 周后复查。

2.2.2 治疗组

在基础治疗的基础上，自入组日起口服木丹颗粒（商品名：木丹颗粒，辽宁奥达制药有限公司，国药准字：Z20080033）每袋 7g，每次 1 袋，每日 3 次，餐后半小时温开水冲服，连服 4 周。

2.2.3 对照组

在基础治疗的基础上，自入组日起口服通塞脉片（商品名：通塞脉片，江苏南星药业有限责任公司，国药准字：Z32020535）每次 5 片，每日 3 次，连服 4 周。

3 观察指标

3.1 临床症状：参照 2002 年中华中医药学会脉管(周围血管)专业委员会制定的肢体动脉硬化性闭塞症疗效标准，根据治疗前后临床症状积分情况评价临床疗效[5]。

3.2 疗效指标

空腹血糖（Fasting plasma glucose，FPG）：强生稳豪倍优血糖仪。分别于治疗前检查和治疗4周后复查。

餐后2小时血糖(2-hours postprandial glucose，2hPG)：强生稳豪倍优型血糖仪。分别于治疗前检查和治疗4周后复查。血脂：日立全自动生化分析仪7600-020。分别于治疗前检查和治疗4周后复查。

血液流变学：普利生血液分析仪LBY-N6C。分别于治疗前检查和治疗4周后复查。

Fib：自动血凝仪CA-500。分别于治疗前检查和治疗4周后复查。

超声多普勒血流检查：飞利浦彩色多普勒超生诊断仪。分别于治疗前检查和治疗4周后复查。

4 疗效判断标准

参照2002年中华中医药学会脉管(周围血管)专业委员会制定的肢体动脉硬化性闭塞症疗效标准及《中医病证诊断疗效标准》（国家中医药管理局，南京大学出版社，1994年）。

临床症状和体征以治疗后与治疗前的分数比值大小评定疗效，即疗后计分之和和疗前计分之和相比：

临床痊愈：<0．3

显效：0．3～0．6(不含0．6)

有效：0．6～0．9(不含0．9)

无效：0．9～1(含1)

恶化：>1

5　统计分析方法

计量资料若服从正态分布并满足方差齐性以平均值+标准差($\bar{X}$ 士 S)表示，治疗前后比较采用配对 *t* 检验；两组比较采用完全随机设计两样本 *t* 检验；等级资料及不满足正态性及方差齐性的计量资料采用非参数检验分析；计数资料和构成比采用 X^2 检验分析。以上数据运用 SPSS15.0 统计软件进行处理。

6　脱组情况

治疗组 1 例患者用药 2 周后因赴外地工作不能在按期复查脱组，治疗组脱组率 3%，脱组患者被剔除。

7　结果

7.1 一般资料情况

治疗组 31 例，男 24 例，女 7 例，年龄 48~75(62.87±8.50)岁，糖尿病病程 1~30(11.52±7.48)年, BMI 18.59-30.44（25.52±3.01）kg/㎡，BMI>24 kg/㎡者 22 例(70.97%),有吸烟史者 16 例(51.61%)，有饮酒史 13 例(49.94%)，合并高血压病者 17 例（54.84%），合并冠心病者 9 例（29.03%），合并血脂异常症者 26 例（83.87%），并发 DPN 者 13 例（41.94%），并发糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)者 7 例（22.58%），并发糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy，DR)者 9 例 (29.03%)，治疗组治疗前积分 6-33（16.45±6.87）分。对照组 16 例，男 12 例，女 4 例，年龄 48-75(63.44±8.25) 岁，糖尿病病程 1-25(10.63±6.55) 年，BMI:20.01-30.76(24.80±2.77) kg/㎡，BMI>24 kg/㎡者 9 例(56.25%)，有吸烟史者 8 例(50%)，有饮酒史 7 例(43.75%)，合并高血压病者 6 例（37.50%），合并冠心病者 6 例（37.50%），合并血脂异常症者 12 例（75%），并发 DPN 者 4 例（25%），并发 DN 者 3 例（18.75%），并发 DR 者 6 例 (37.50%)，对照组治疗前积分 4~28（14.69±7.49）分。两组患者共计 47 例，均为确诊的糖尿病 LASO 患者。两组患者在性别、病程、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、合并症及并发症等一般资料方面均无显著差异(*P*>0.05)，具有可比性。一般资料分析见表 1、

表 2。两组患者治疗前入组时 FPG、2hPG 水平无明显差异（*P*>0.05）,具有可比性，分析见表 3。

表1　两组患者年龄、病程、BMI、治疗前积分比较($\bar{X}\pm S$)

项目	治疗组	对照组	*P*值
年龄（岁）	62.87±8.50	63.44±8.25	0.414
病程（年）	11.52±7.48	10.63±6.55	0.345
BMI(kg/㎡)	25.52±3.01	24.80±2.77	0.214
治疗前积分（分）	16.45±6.87	14.69±7.49	0.212

表2 两组患者性别、吸烟饮酒史、并发症及合并症比较

项目	治疗组（百分数%）	对照组（百分数%）	*P*值
性别（男/女）	77.42/22.58	75/25	0.427
吸烟史	51.61	50.00	0.459
饮酒史	41.94	43.75	0.452
高血压病	54.84	37.50	0.130
冠心病	29.03	37.50	0.278
血脂异常症	83.87	75.00	0.232
DN	22.58	18.75	0.381
DPN	41.94	25.00	0.126
DR	29.03	37.50	0.278

表 3 两组患者治疗前入组时 FPG、2hPG 比较

项目	治疗组	对照组	*P*值
FPG（mmol/L）	7.07±0.31	6.88±0.59	0.410△
2hPG（mmol/L）	9.59±0.55	9.74±0.42	0.467△

注：治疗组与对照组比较，△*P*>0.01，表明治疗前两组FPG、2hPG无明显差异。

7.2 临床疗效

7.2.1 两组患者治疗前后临床症状体征积分比较见表4。

表4　两组患者临床症状体征积分比较

组别	治疗前积分	治疗后积分	*P*

治疗组	16.45士6.87	11.74士6.25 *	0.000
对照组	14.69士7.49	11.19士7.41 *	0.000

注：与治疗前比较， * *P*<0.01

两组组内治疗前后采用配对 *t* 检验比较差异明显， * *P*<0.01，有统计学意义，提示治疗组和对照组治疗前后疗效显著。两组治疗后组间比较无统计学差异，*P*>0.05，表明两组治疗后疗效相近。

7.2.2 两组患者治疗后临床综合疗效比较见表 5。

表 5 两组患者临床综合疗效比较

组别	临床痊愈		显效		有效		无效		总有效率
	例数	百分数%	例数	百分数%	例数	百分数%	例数	百分数%	%
治疗组	0	0	8	25.80	16	51.61	7	22.58	77.41
对照组	0	0	5	31.25	6	37.5	5	31.25	68.75

由表 5 可知治疗组治疗后总有效率 77.41%，对照组总有效率为 68.75%,经 X^2 检验,*P*>0.05,两组总有效率无统计学差异，表明治疗组对 DLASO 临床综合疗效与对照组相似。

7.2.3 两组患者治疗前后血糖情况比较见表 6。

表 6 两组患者 FPG、2hPG 治疗前后情况比较

组别	FPG（mmol/L）		2hPG(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	7.07±0.31	6.56±0.44 *	9.59±0.55	8.53±0.96 *
对照组	6.88±0.59	6.23±0.73 *	9.74±0.42	8.68±0.90 *

注：与治疗前比较， * *P*<0.01

由表 6 可知两组患者治疗后的 FPG、2hPG 水平较治疗前均有明显下降，差异具有统计学意义。两组患者治疗后的 FPG、2hPG 水平虽略有差异，但无统计学意义。

7.2.4 两组患者治疗前后血脂情况比较见表 7。

表 7 两组患者治疗前后血脂情况比较

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CHOL(mmol/L)	5.44±1.17	4.32±1.20 *	4.87±0.99	3.84±0.94 *
TG(mmol/L)	1.81±1.03	1.30±1.06 *	1.68±1.11	1.14±1.06 *
LDL(mmol/L)	3.59±1.10	2.82±1.14 *	3.08±0.82	2.25±0.75 *
HDL(mmol/L)	1.27±0.29	1.35±0.32 *	1.17±0.24	1.31±0.39 *

注：与治疗前比较， * P<0.01

由表 7 可知两组患者治疗后的 CHOL、TG、LDL 水平较治疗前均有明显下降，而 HDL 水平较治疗前明显升高，P 均＜0.01，差异有统计学意义。两组患者治疗后 CHOL、TG、LDL、HDL 水平虽略有差异，但无明显统计学意义。

7.2.5　两组患者治疗前后血液流变学情况比较见表 8。

表 8 两组患者治疗前后血液流变学情况比较

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
全血粘度高切 (mPa.s)	3.98±0.55	3.34±0.78 *	4.11±0.86	3.49±0.94 *
全血粘度中切 (mPa.s)	4.92±0.58	4.25±0.64 *	5.28±1.05	4.58±0.92 *
全血粘度低切 (mPa.s)	9.19±1.39	7.59±1.54 *	9.10±1.66	7.74±1.38 *
血浆粘度 (mPa.s)	1.35±0.15	1.28±0.09 *	1.36±0.05	1.29±0.07 *
红细胞压积 (%)	47.00±3.09	45.63±2.78 *	46.28±3.24	45.79±3.26
Fib （g/L）	2.96±0.62	2.33±0.71 *	3.00±0.84	2.42±0.89 *

注：与治疗前相比， * P<0.01

由表 8 可知两组患者治疗后的全血粘度高切、全血粘度中切、全血粘度低切、血浆粘度、Fib 水平及治疗组红细胞压积较治疗前均有明显下降，差异有统计学意义，而对照组红细胞压积较治疗前无明显差异。两组患者治疗后上述血液流变学中各项指标虽略有差异，但无统计学意义。

7.2.6　两组患者治疗前后双下肢动脉彩色超声多普勒血流动力学情况比较。

7.2.6.1 两组患者治疗前后双下肢动脉内径变化比较见表 9。

表 9　两组患者治疗前后双下肢动脉内径情况比较

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
左胫前 A(mm)	2.25±0.53	2.48±0.54 *	2.19±0.48	2.55±0.46 *
右	2.56±0.56	2.88±0.60 *	2.32±0.45	2.67±0.38 *
左胫后 A(mm)	2.27±0.47#	2.66±0.50 * △	2.03±0.36	2.30±0.40 *
右	2.24±0.44#	2.59±0.39 * △	2.04±0.35	2.28±0.47 *
左足背 A(mm)	2.04±0.56	2.28±0.57 *	2.05±0.36	2.21±0.44 *
右	2.14±0.48	2.47±0.44 *	2.12±0.44	2.44±0.40 *

注：与治疗前比较，* P<0.01；与对照组比较，△P<0.05

由表 9 可知两组患者治疗后双下肢胫前动脉、胫后动脉、足背动脉内径较治疗前均有明显增宽，P＜0.01，差异有统计学意义。两组患者治疗后除左、右胫后动脉内径差异明显外（P＜0.05），双侧胫前动脉及足背动脉内径无统计学差异。考虑治疗后两组患者左、右胫后动脉内径差异明显与治疗前两组该指标即存在明显差异有关。

7.2.6.2　两组患者治疗前后双下肢动脉血流峰值速度变化比较见表 10。

表 10　两组患者治疗前后双下肢动脉血流峰速情况比较

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后

胫前 A(cm/s)	左	46.55±18.37	61.87±20.23 *	42.13±14.32 58.39±16.20 *
	右	51.81±21.70	63.60±19.46 *	46.18±12.51 59.04±15.35 *
胫后 A(cm/s)	左	57.45±15.67#	63.07±14.42 *△	46.04±18.45 52.04±17.86 *
	右	56.26±16.85#	63.50±18.18 *△	47.90±14.06 55.09±17.65▲
足背 A(cm/s)	左	43.44±20.57	55.11±19.84 *	38.88±17.76 47.43±17.66 *
	右	47.63±20.49	52.55±20.68 *	38.89±14.10 47.38±17.80 *

注：与治疗前比较， *P<0.01 或▲P<0.05；与对照组比较，△P<0.05

由表 10 可知两组患者治疗后双下肢胫前动脉、胫后动脉、足背动脉血流峰值速度较治疗前均有明显上升，差异有统计学意义。两组患者治疗后除左、右胫后动脉血流峰值速度差异明显外，双侧胫前动脉及足背动脉血流峰速无统计学差异。治疗后两组患者左、右胫后动脉血流峰速差异明显考虑与治疗前两组该指标即存在明显差异有关。

分析讨论

1 木丹颗粒治疗 DLASO 中医理论分析

DLASO 在中医学中属“脱疽”、“脉痹”范畴。于世家教授认为消渴病导致“脱疽”、“脉痹”的病理机制主要为久病瘀血阻滞肢体脉络。正如《内经》中记载：“久病者气入深，去血脉”、“经年宿病，病必在络”、“百病久恙，血络必伤”,肢体脉络不通，不通则痛，可见间歇性跛行、肢体疼痛；脉络中阻，阳气不得达于四末，四肢失于温煦，可见肢体发凉，亦或脉络瘀阻，瘀久化热，瘀热互结，燔灼筋脉肌肉，轻者可见肢体灼热，重者可见筋肉外腐内败，酿生疽疔；此外脉络不畅，气血不通，筋脉肌肤失于濡养，可见肢体麻木不仁，趾甲增厚，汗毛稀脱。加之《内经》所言“邪之所凑，其气必虚”，该病病患多伴气虚证候，临床常见周身疲乏无力或四肢酸胀乏力；且气虚运血无力，血行不畅，气虚血瘀，病变局部肌肤失养，麻木加重；气损及阳，阳气亏虚，温煦失司，肢凉更甚。正如李杲所言“麻者,气之虚也,真气弱,不能疏通至堵塞经络”。

据此于教授结合三十载临床工作经验，结合“久病必瘀”的中医理论，早先拟制院内制剂糖末宁合剂用于治疗消渴病日久肢体麻凉刺痛的不适症状，临床取得显著疗效后，又经过大量动物实验及临床试验研究，于国内首创中成药木丹颗粒，用于治疗糖尿病性周围神经病

变，并于 2008 年获国家药监局新药批产证书，其治疗 DPN 的主要作用机制可能是通过改善山梨醇代谢、增加体内止痛物质并减少血清中致痛物质的表达、改善血管内皮损伤、降低血管炎性反应，抗氧化应激等多种途径实现的。本次临床研究在上述科研成果基础上继承创新，根据中医“异病同治”理论，运用自主研发之中成药木丹颗粒治疗本病，且因本病病位在肢体血脉，临床除口服中药以外，还配合低频脉冲电治疗仪和远红外线治疗仪通过刺激患肢穴位、照射患肢血管，从而改善局部血液循环，疗效明显。

木丹颗粒的临床功效主要为益气活血，通络止痛。其主要成份包括黄芪、延胡索(醋制)、三七、赤芍、丹参、川芎、红花、苏木、鸡血藤等 9 味药。方中重用行气活血药，其中川芎为“血中之气药”，延胡索善“行血中之气滞，气中之血滞，故能专治一身上下诸痛”[6]，二者既能活血化瘀，又可行气止痛。气为血之帅，气行则血行，血行则痛止。 三七性温味甘微苦，甘温合营，苦温化瘀，可祛瘀血而止血，化瘀滞而定痛。鸡血藤可行血补血，散瘀止痛，舒筋活络。丹参、红花，赤芍、苏木皆可活血通经，祛瘀止痛。配合川芎、延胡索共奏理气活血止痛之功效。黄芪为补中益气之要药，除甘温入脾肺，治疗倦怠乏力，表虚自汗，还可补气生血，对气血亏虚之疮疡难溃难腐，或溃久难敛者，可脱毒外出或生肌敛疮。配合鸡血藤可治气血亏虚，筋脉失养之肢体麻木酸胀。上述诸药合而为用共同体现益气活血，通络止痛之治疗原则，使肢体脉络瘀阻，肌肤失养之病理改变得以明显改善。

现代药理研究表明黄芪主要含多糖、苷类，黄酮等成分，可以保护血管内皮细胞和平滑肌细胞，扩张外周血管，降脂，降低血小板粘附力，从而使血栓形成减少。它还可以调节免疫力，抗疲劳，抗氧化、抗菌、抗病毒。其对血糖也有双向调节作用，可升高低血糖，降低高血糖[7-8]。川芎所含的生物碱川芎嗪具有降低血管阻力，增加肢体血流量，改善微循环；降低血小板表面活性，从而抑制血小板聚集，减少血栓形成的作用[9]。实验研究表明延胡索中可提取 100 多种化学物[10]，醋制延胡索提取的多种生物碱具有镇痛，镇静，扩张外周血管的作用[8]。丹参、红花、苏木均具有扩张外周血管、改善微循环；抗血小板和凝血功能；可促进纤维蛋白溶解，对抗血栓形成，改善血液流变性；中枢镇痛、镇静作用。其中丹参还具有调脂、抗神经炎症、抑制动脉粥样硬化斑块形成、清除自由基、抑制心肌细胞凋亡等作用[11-14]。红花所含的生物碱类及黄酮类物质具有扩张冠状动脉、抗氧化与自由基等作用[15-16]。赤芍和三七各自所含的苷类物质不仅具有抗血小板聚集，抑制血栓形成的作用，还有镇痛、抗炎、抗衰老、保护神经的作用[17-18]。鸡血藤具有扩张外周血管、增加其血流量，降低血管阻力，降低胆固醇，抗血小板聚集，抗炎，抗 AS 病变的作用[19-20]。

2 木丹颗粒治疗 DLASO 的临床疗效和作用机理分析

2.1 两组患者一般资料分析

根据表 1、表 2 结果，可知本病发病特点如下：两组患者平均年龄在 63 岁左右，提示该病多发于老年人；两组患者平均病程在 11 年左右，提示糖尿病病程大于 10 年者易发此病；两组患者中男性共 36 例（76.6%），女性共 11 例（23.4%），提示该病的患病率男性明显高于女性；两组患者 BMI 的平均水平在 25kg/㎡左右，提示该病患者大多超重；在不良生活史发面，两组患者中有吸烟史者共 24 例（51.06%），有饮酒史者共 20 例（42.55%），均已接近半数，提示吸烟，饮酒是影响 DLASO 发生、发展的重要因素；在合并症及并发症方面，两组患者高血压病者共 23 例（48.94%），冠心病共 15 例（31.91%），血脂异常症共 38 例（80.85%），DPN 者共 17 例（36.17%），DN 者共 10 例（21.28%），DR 者共 15 例（31.91%），提示 DLASO 患者中合并高血压病、血脂异常症者较多，表明血压偏高和血脂异常是影响 DLASO 发生、发展的重要因素。且根据合并症合并发症的患病率情况，提示已有部分 DLASO 患者合并心、肾、神经、眼底等血管病变，表明部分糖尿病患者在患 LASO 的同时已存在广泛的周身血管病变。

2.2 木丹颗粒对临床证候积分及临床综合疗效的分析

根据表 4 可知木丹颗粒组和通塞脉片组治疗后临床证候积分均较治疗前明显减少（P<0.01），但两组治疗后积分比较无显著差异。由表 5 可知木丹颗粒组总有效率为 77.41%，通塞脉片组总有效率为 68.75%。虽然前者总有效率稍高于后者，但该差异无明显统计学意义。提示木丹颗粒可以有效的治疗 DLASO，其临床综合疗效与通塞脉片相近。

2.3 木丹颗粒对血糖的影响

根据表 6 木丹颗粒组和通塞脉片组治疗前后比较结果，可知两组 FPG 和 2hPG 均较治疗前明显下降（P<0.01），但两组治疗后血糖情况比较未见显著差异。因通塞脉片无降低血糖的作用，故木丹颗粒也无降低血糖的作用，两组治疗前后血糖下降主要为基础降糖治疗的作用。

2.4 木丹颗粒对血脂的影响

根据表 7 木丹颗粒组和通塞脉片组治疗前后比较结果，可知两组 CHOL、TG、LDL 水平均较治疗前明显下降（P<0.01），而 HDL 水平较治疗前显著升高（P<0.01）。但两组治疗后 CHOL、TG、LDL、HDL 无显著统计学差异。因动物实验及临床试验证明通塞脉片具有调脂，降低血清 CHOL、TG、LDL-C 含量，增加 HDL-C 含量的作用[21]，故木丹颗粒也存在上述调脂作用。

2.5 木丹颗粒对血液流变学的影响

根据表 8 木丹颗粒组和通塞脉片组治疗前后比较结果，可知两组治疗后的全血粘度高切、全血粘度中切、全血粘度低切、血浆粘度、Fib 水平及木丹颗粒组红细胞压积均较治疗前明显降低（P<0.01），而通塞脉片组红细胞压积虽较治疗前有所下降，但差异无统计学意义（P=0.052>0.05）。两组治疗后各项血液流变学指标无显著统计学差异。因大量临床试验证明通塞脉片具有显著降低全血粘度、血浆粘度、红细胞压积，提高组织型纤溶酶原活化剂活性，从而促进纤溶功能，加速 Fib 溶解的功能[22-23]。故木丹颗粒也有降低全血粘度、红细胞压积、Fib 的功能。本临床试验中通塞脉片组治疗前后红细胞压积下降不显著考虑与该组病例人数过少可能存在抽样误差有关。

2.6　木丹颗粒对双下肢动脉内径影响

根据表 9 木丹颗粒组和通塞脉片组治疗前后比较结果，可知两组治疗后双下肢胫前动脉、胫后动脉、足背动脉内径均较治疗前明显增宽（P<0.01）。但两组患者治疗后除左、右胫后动脉内径差异明显外，双侧胫前动脉及足背动脉内径无明显差异。考虑治疗后两组患者左、右胫后动脉内径差异明显与治疗前两组该指标即存在明显差异有关。因大量实验证明通塞脉片不仅可以升高血清中 NO 含量、增加 NOS 活力，还可以调节血管平滑肌膜上的钙离子通道，抑制钙离子内流的同时激活钾离子通道，从而发挥扩血管作用[24-25]。它还能够使 AS 大鼠血浆中的 AngII含量明显降低，而 AngII作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统中十分有效的升压物质，能强而有力的收缩微动脉，并且通过促进 ox-LDL 形成，进一步损伤内皮细胞，导致 AS 的发生、发展。因此通塞脉片降低血浆 AngII的含量，不仅可以使动脉血管相对扩张，还可以发挥抗 AS 的作用[26]。故木丹颗粒也具有扩张动脉，正大内径的作用。

2.7 木丹颗粒对双下肢动脉血流峰值速度影响

根据表 10 木丹颗粒组和通塞脉片组治疗前后比较结果，可知两组治疗后双下肢胫前动脉、胫后动脉、足背动脉血流峰值速度均较治疗前明显升高（P<0.05）。两组患者治疗后除左、右胫后动脉血流峰值速度差异明显外，双侧胫前动脉及足背动脉血流峰速无明显差异。考虑治疗后两组患者左、右胫后动脉血流峰速差异明显与治疗前两组该指标即存在明显差异有关。因通塞脉片可通过显著降低全血粘度、红细胞压积，调整血脂，促进纤溶功能，抗血小板聚集、抗血栓形成等多种途径改善血液流变学，从而使血流速度加快[27]。故木丹颗粒也具有加速血液流动的作用。

结　论

1.基础疗法配合木丹颗粒治疗气虚血瘀型 DLASO 临床疗效显著，总有效率可达 77.41%，与

治疗 DLASO 的专门药物通塞脉片疗效相当，由此可知木丹颗粒确有治疗 DLASO 的临床功效。

2.木丹颗粒可能通过调脂、降低全血粘度，溶解 Fib、提高血流速度，扩张血管等途径有效改善下肢供血，从而达到治疗 DLASO 目的。

参考文献：

[1] 潘长玉，高妍，袁申元，等，2 型糖尿病下肢血管病变发生率及相关因索调查[J].中国糖尿病杂志，2001,(9)：323.

[2] 中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会.糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准(草案).中西医结合心脑血管病杂志，2004(6)，2(6):352.

[3] 中华中医药学会.《糖尿病中医防治指南》.中国中医药出版社，2007 年 6 月 1 日第 1 版，1-87.

[4]郑筱萸主编.《中药新药临床指导原则—中医证候临床研究指导原则》.北京：中国医药科技出版社，2002 年，1-392.

[5] 陈淑长，葛觅主编．周围血管病的研究进展与中医治疗经验．北京：学苑出版社，2002 年1月第1版，259-260.

[6] 高雪敏主编.中药学.北京：中国中医药出版社，2002年9月第1版，364-366.

[7] 雷载权主编.中药学.上海.上海科学技术出版社出版.307-308

[8] 王文越，刘珊，吕琴，等，黄芪-当归药对益气活血药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志，2021,27（6）：207.

[9]张晓娟，张燕丽，左冬冬，川芎的化学成分和药理作用研究进展[J].中医药信息，2020,37（8）：128-133.

[10]TIAN B, TIAN M, SHUMING H. Advances in phytochemical and modern pharmacological reseah of Rhizoma Corydalis[J]. Pharmaceutical Biology,2020,58(1)：265-275.

[11]张天龙，赵继荣，陈祁青，等，延胡索化学成分及镇痛作用机制研究进展[J].中国中医药信息杂志，2021,28（5）：141.

[12]Yang X,Yang R,Li X,et al.Danshensu attenuates aldosterone-induced cardiomyocytes injury through interfering p53 pathway.Mol Med Rep,2017,16(4):4994-5000.

[13]丁凡，王拥军，张岩.丹参活血成分的药理作用和临床应用研究进展[J].中华中医药杂志，2021,36（2）：659.

[14]Li H,Song F,Duan L R,et al.Paeonol and danshensu combination attenuates apoptosis in myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress:Roles of Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt pathway.Sci Rep, 2016,6:23693.

[15]李馨蕊，刘娟，彭成，等，红花化学成分及药理活性研究进展[J].成都中医药大学学报，2021,44（1）：102.

[16]王凯，雷露，曹金一，等，中药红花和黄芪对脑缺血损伤保护作用研究进展[J].中国医药导报，2020,17（3）：22.

[17]张石凯，曹永兵.赤芍的药理作用研究进展[J].药学实践杂志，2021,39（2）：97.

[18] LUO C, WANG H, CHEN X X, et al. Protection of H9c2 ratcardiomyoblasts against oxidative insults by total paeony gluc-osides from Radix Paeoniae Rubrae[J] .Phytomedicine， 2013，21（1）：20-24.

[19]崔艳君，陈若芸.鸡血藤化学和药理研究进展.天然产物研究与开发，2006，15(4):72.

[20]周柳芳，黄照河，杨彩艳，等，鸡血藤提取物抗动脉粥样硬化的研究进展.微创医学，2020，15(2):216.

[21] 仇锦春，卞慧敏.通塞脉片对大鼠实验性高脂血症及AS的影响[J].上海中医药杂志，2007，41（1）：71-73.

[22] 顾锡镇.通塞脉片治疗急性脑缺血性中风30例.南京中医药大学学报，2004，20（2）：831.

[23] 杨军，屈立志.通塞脉片对深静脉血栓形成纤溶功能的实验观察[J].中药新药与临床药理，2003，4（1）：32-33.

[24] 姜淼，卞慧敏.通塞脉片对AS模型大鼠的影响[J].新中医，2007，39（12）：102-104.

[25] 徐婷，王微.牛膝水煎液对自发性高血压大鼠血压和左心室肥厚的影响[J].长春中医药大学学报，2008，24（4）：367-368.

[26] Chen H, Li D, Sawamura T, et al. Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits: modulation by losartan. Biochem Biophys Res Common, 2000, 276(3):1100-1104.

[27] 李敏，孙虹，李琰.不同产地当归对血小板聚集及凝血时间活性的比较.中国中医基础医学杂志，2003，9（2）：47-50.

个人简历

王宁（1984-2-17），女（汉族），辽宁省大连人，主治医师，博士，研究方向：内分泌科疾病。

刘阳（1973-02-10），女（汉族），辽宁省沈阳市人，主任医师，博士，硕士生导师，研究方向：内分泌科疾病。