

静脉滴注前列地尔结合针灸治疗糖尿病足溃疡的临床观察[△]

邵礼成*, 严文, 李赞钊, 黄文柱*(佛山市第五人民医院内三科, 广东佛山 528211)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2796-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.17

摘要 目的:探讨静脉滴注前列地尔结合针灸治疗糖尿病足溃疡的临床疗效,及对患者炎症因子水平及创面微血管密度的影响。方法:选取2014年5月-2015年9月我院收治的糖尿病足溃疡患者72例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各36例。对照组患者在给予胰岛素等基础治疗上应用前列地尔注射液10 μg加入250 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注, qd;观察组患者在对照组基础上加针灸治疗(三阴交、足三里、丰隆、阳陵泉、阴陵泉等穴位), qd。两组疗程均为3周。比较两组患者的临床疗效、创面愈合时间、空腹血糖、尿微量白蛋白水平、炎症因子水平、创面微血管密度和不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率(91.67%)显著高于对照组(72.22%),创面愈合时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者的空腹血糖、尿微量白蛋白和各炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的上述指标水平均显著低于治疗前,且观察组的尿微量白蛋白和各炎症因子水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗14、21 d后,观察组患者的创面微血管密度均显著高于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:静脉滴注前列地尔结合针灸可通过减轻炎症反应、促进微血管生成,缩短糖尿病足溃疡患者的创面愈合时间,增强其疗效。

关键词 前列地尔; 针灸; 糖尿病足; 溃疡; 微血管密度; 微循环障碍; 炎症因子

Clinical Observation of Intravenous Drip of Alprostadil Combined with Acupuncture in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer

SHAO Licheng, YAN Wen, LI Zanzhao, HUANG Wenzhu (Dept. Three of Internal Medicine, Foshan Fifth People's Hospital, Guangdong Foshan 528211, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy of intravenous drip of alprostadil combined with acupuncture in the treatment of diabetic foot ulcer and its effects on inflammatory factors levels and wound microvascular density. METHODS: A total of 72 patients with diabetic foot ulcer in our hospital during May 2014 to Sept. 2015 were divided into observation group and control group according to random number table, with 36 cases in each group. Control group was given Alprostadil injection 10 μg added into 250 mL 0.9% Sodium chloride injection intravenously, qd, on the basis of routine treatment as insulin. Observation group was additionally given acupuncture therapy (Sanyinjiao, Zusanli, Fenglong, Yanglingquan, Yinlingquan and other acupuncture points), qd, on the basis of control group. Treatment courses of 2 groups lasted for 3 weeks. Clinical efficacy, wound healing time, fasting blood glucose, urine microalbumin, inflammatory factors, wound microvascular density as well as the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The total response rate of observation group (91.67%) was significantly higher than that of control group (72.22%), and wound healing time was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in fasting blood glucose, urine microalbumin and inflammatory factors between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, above indexes of 2 groups were significantly lower than before, and urine microalbumin and inflammatory factors of the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). 14, 21 d after treatment, wound microvessel density of observation group was significantly higher those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Intravenous drip of Alprostadil combined with acupuncture can boost angiogenesis through mitigating inflammatory reactions, thus shorten the time of wound healing and enhance therapeutic efficacy.

KEYWORDS Alprostadil; Acupuncture; Diabetic foot; Ulcer; Microvascular density; Microcirculatory disturbance; Inflammatory factor

- 1479-5876-10-26.
- [11] Hendriks AA, Khan M, Geller L, et al. Ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: a combined endo-epicardial ablation as the first procedure versus a stepwise approach (EPILOGUE): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16(1):487.
- [12] 关键, 孙妍, 孙筱璐, 等. 阿托伐他汀对病毒性心肌炎小鼠心脏的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(11): 1149-1152.
- [13] 赵伟, 李婷婷, 李莹. 冠心病患者炎症因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(2):207-208.

△ 基金项目:佛山市医学重点专科培育项目 (No.Fspy3-2015027)
* 副主任医师。研究方向:内分泌学。电话:0757-86861231。E-mail:suit2002@126.com

通信作者:主任医师。研究方向:消化内科。电话:0757-86861231。E-mail:XQHWZ@163.com

[14] 杨溶海, 方长庚, 梁建光. 丹参多酚酸盐对冠心病心力衰竭患者左心功能及血清心型脂肪酸结合蛋白的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(9):2323-2324.

(收稿日期:2016-10-18 修回日期:2017-02-15)

(编辑:陶婷婷)

糖尿病是临床上常见的慢性代谢性疾病,糖尿病患者因周围神经病变与外周血管疾病合并过高的机械压力,可引发一系列足部问题,从轻度的神经症状到严重的溃疡、感染、血管疾病、Charcot关节病和神经病变性骨折,统称为糖尿病足^[1-2]。本病局部治疗困难,若治疗不及时,会导致患者截趾或截肢^[1-2]。中医学认为,本病是由消渴日久进一步发展而来,其病机关键在于经络瘀阻、血行不畅^[3]。静脉滴注前列地尔又名前列腺素E₁,可治疗微小血管循环障碍引起的四肢静息疼痛,改善心脑血管微循环障碍^[4]。针灸能达到温通经脉、调和气血的目的。鉴于此,本研究采用静脉滴注前列地尔结合针灸治疗糖尿病足溃疡,并观察了该疗法对患者炎症因子水平及创面微血管密度的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合美国糖尿病协会制订的糖尿病足溃疡诊断标准^[5];(2)近1个月内未使用过抗凝、抗血小板聚集、扩血管类药物;(3)患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)伴有心、肝、肾等脏器原发性疾病者;(2)伴有造血系统疾病者;(3)伴有精神障碍疾病者;(4)治疗前足端皮肤已出现大面积溃烂、创面需行截趾或截肢者;(5)无法配合治疗者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会批准通过后,选取2014年5月—2015年9月我院收治的糖尿病足溃疡患者72例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各36例。两组患者的年龄、病程、性别、Wagner分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=36$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($n=36$)

组别	年龄 ($\bar{x}\pm s$),岁	病程 ($\bar{x}\pm s$),年	性别,例		Wagner分级,例(%)			
			男	女	I级	II级	III级	IV级
观察组	50.30±8.10	11.45±2.25	20	16	16(44.44)	12(33.33)	3(8.33)	5(13.89)
对照组	50.70±9.25	11.60±2.50	19	17	14(38.89)	10(27.78)	6(16.67)	6(16.67)
t/χ^2	-0.195	-0.268	0.056		1.406			
P	0.846	0.790	0.813		0.704			

1.3 治疗方法

两组患者均根据病情严格控制饮食,接受口服或注射胰岛素治疗,及时适当地清理足端破溃皮肤。对照组患者在此基础上应用前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司,批准文号:国药准字H20084565,规格:2 mL:10 μg)10 μg加入250 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,qd;观察组患者在对照组基础上加针灸治疗,具体疗法:消毒后用1.5寸毫针施针,取三阴交、足三里、丰

隆、阳陵泉、阴陵泉等穴位,感得气后留置20~30 min,qd。两组疗程均为3周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床疗效及创面愈合时间。临床疗效判断标准^[6]——显效:Wagner分级降低2级,创面愈合比例 $>80\%$,症状消失;有效:Wagner分级降低1级,创面愈合比例超过40%~80%,症状显著减轻;无效:Wagner分级不变甚至升高,或自觉临床症状无改变甚至加重。总有效=显效+有效。(2)检测两组患者治疗前后的空腹血糖、尿微量白蛋白和炎症因子水平^[7]。炎症因子包括超敏C反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)。采用美国Beckman Coulter公司生产的AU5800型全自动生化分析仪进行检测。hs-CRP采用干式免疫荧光定量法检测,试剂由韩国Boditech Med Inc提供;IL-6、IL-8和TNF- α 采用免疫吸附法测定,试剂均由广州科方生物技术股份有限公司提供。(3)比较两组患者治疗7、14、21 d后的创面微血管密度。对足部创面组织进行病理切片,以CD34标记微血管密度,即200倍视野下的微血管条数。(4)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料以例数或率表示,采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率(91.67%)显著高于对照组(72.22%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[$n=36$,例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [$n=36$, case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	29(80.56)	4(11.11)	3(8.33)	33(91.67)
对照组	19(52.78)	7(19.44)	10(27.78)	26(72.22)
Z				4.600
P				0.032

2.2 两组患者创面愈合时间比较

观察组患者的平均创面愈合时间为(37.1±6.4)d,显著短于对照组的(48.0±5.0)d,差异有统计学意义($t=8.053$, $P<0.001$)。

2.3 两组患者治疗前后空腹血糖和尿微量白蛋白水平比较

治疗前,两组患者空腹血糖和尿微量白蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者空腹血糖和尿微量白蛋白水平均显著低于治疗前,且观

察组尿微量白蛋白水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后空腹血糖和尿微量白蛋白水平比较($\bar{x}\pm s, n=36$)

Tab 3 Comparison of fasting blood glucose and urine microalbumin between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, n=36$)

组别	空腹血糖,mmol/L		尿微量白蛋白,mg/24 h	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.9±1.6	5.6±0.8*	141.32±66.28	79.39±44.26*
对照组	8.7±1.4	5.9±0.7*	139.41±68.54	106.37±58.28*
<i>t</i>	0.564	1.693	0.120	1.802
<i>P</i>	0.574	0.095	0.905	0.046

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前,两组患者各炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者各炎症因子水平均显著低于治疗前,且观察组水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s, n=36$)

Tab 4 Comparison of inflammatory factors between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, n=36$)

组别	hs-CRP,ng/mL		IL-6,pg/mL		IL-8,pg/mL		TNF- α ,pg/mL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.8±8.9	4.1±2.0*	177.2±51.3	115.3±30.3*	22.4±5.9	16.6±2.3*	22.9±5.1	16.9±4.2*
对照组	13.0±6.9	6.2±2.2*	180.1±68.4	131.6±36.2*	23.5±5.6	20.5±5.4*	22.8±7.1	18.9±8.3*
<i>t</i>	0.107	4.238	0.204	2.072	0.811	3.987	0.069	2.290
<i>P</i>	0.915	<0.001	0.839	0.042	0.420	<0.001	0.945	0.040

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.5 两组患者创面微血管密度比较

治疗前,两组患者创面微血管密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗7、14、21 d后,两组患者创面微血管密度均显著高于治疗前,且治疗14、21 d后,观察组患者的创面微血管密度均显著高于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组患者创面微血管密度比较($\bar{x}\pm s, n=36$,条)

Tab 5 Comparison of wound microvascular density between 2 groups($\bar{x}\pm s, n=36$,vessel)

组别	治疗前	治疗7 d后	治疗14 d后	治疗21 d后
观察组	4.3±0.8	7.1±0.4*	12.5±1.2**	16.9±1.4***
对照组	4.5±0.9	7.0±0.3*	7.8±1.0*	9.7±1.3* ^Δ
<i>t</i>	0.997	1.200	18.053	22.612
<i>P</i>	0.366	0.234	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗7 d后比较,** $P<0.05$;与治疗14 d后比较,^Δ $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. 7 days after treatment,** $P<0.05$; vs. 14 days after treatment,^Δ $P<0.05$

2.6 不良反应

两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

糖尿病足主要是由于患者在长期高血糖状态下,下肢远端细小血管平滑肌细胞易增生,从而造成动脉粥样硬化,影响微循环,进而破坏足部皮肤,形成溃疡、感染等症状^[8]。神经病变和血管病变对糖尿病足存在促进作用,患者若同时患有神经病变和血管病变可增加糖尿病足的患病风险^[9-10]。朱平等^[11]对278例2型糖尿病患者糖尿病足溃疡发生的危险因素进行分析,认为血糖控制欠佳、合并神经病变和血管病变、营养不良及纤维蛋白原代谢失衡是糖尿病足溃疡发生的主要危险因素。而前列地尔能有效治疗溃疡及微小血管循环障碍引起的四肢静息疼痛,改善糖尿病足患者的微循环障碍^[12-13]。

有研究指出,IL、TNF等炎症因子参与的炎症反应会加速糖尿病并发症的疾病进展^[14],是导致微循环障碍、影响溃疡创面愈合的重要因素^[15];并能促进糖尿病周围神经病变的发生发展^[14,16]。本研究结果显示,治疗后,对照组患者的hs-CRP、IL-6、IL-8和TNF- α 水平均显著低于治疗前,可见前列地尔能够明显改善患者炎症反应。这可能是由于前列地尔能够激活机体内内脂蛋白酶等多种效应,从而起到溶解血栓、改善机体血液流变学和疏通局部微循环等作用^[17-19],通过改善机体内血液循环功能,提高细胞的携氧能力,从而改变机体细胞内的缺血缺氧状态,促进神经纤维的快速修复,达到愈合溃疡的目的。

临床研究显示,糖尿病足患者因为微血管形成障碍以及功能的缺失,导致溃疡部位缺血坏死;反之,患者即使微小的创口也可导致严重感染而使溃疡面增大,从而造成恶性循环^[20]。目前,对糖尿病足在采用代谢控制、抗菌药物治疗的同时,如何扩血管、活血化瘀是临床治疗的重点。本研究结果显示,治疗7、14、21 d后,两组患者的创面微血管密度均显著高于治疗前,说明前列地尔能有效促进糖尿病足溃疡部位的微血管生成。

近年来,传统中医疗法对糖尿病足溃疡的治疗效果逐渐引起人们的关注^[21]。李兵^[9]采用温针灸辅助治疗糖尿病足,结果显示温针灸能够提高患者血清中胰岛素样生长因子的水平,而胰岛素样生长因子是一类多功能细胞增殖调控因子,具有降血糖、舒张血管、降低血管阻力、增加心脏血流量的作用,并且参与了创伤愈合的过程^[22]。本研究中,观察组患者加用针灸疗法,选取相应穴位施针,其中三阴交穴可通络、利关节,足三里穴可调动气血、增强免疫力,丰隆穴可畅气血、消肿痛,阳陵泉穴可舒筋止痛,阴陵泉穴可健脾除湿,诸穴并用能舒经活络,加强下肢血液循环,促进皮肤再生,改善局部供血、供氧,恢复局部神经传导功能,促进糖吸收,从而达

到减轻炎症反应、加速溃疡创面愈合的目的^[23]。本研究结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组,创面愈合时间显著短于对照组,尿微量白蛋白和各炎症因子水平均显著低于对照组,创面微血管密度显著高于对照组,表明前列地尔联合针灸治疗糖尿病足溃疡的效果明显优于单用前列地尔治疗。本研究结果还显示,两组患者均未见明显不良反应发生,表明本治疗方案具有良好的安全性。

综上所述,静脉滴注前列地尔结合针灸可通过减轻炎症反应、促进微血管生成,缩短糖尿病足溃疡患者的创面愈合时间,增强其疗效。本研究不足之处在于样本量较小、观察时间较短,因而本结论尚待大样本、多中心试验进一步验证。

参考文献

[1] Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28 (Suppl 1): 225-231.

[2] Sajid MT, Mustafa Qu, Shaheen N, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2015, 25(11): 789-793.

[3] 李兵. 温针灸辅助治疗糖尿病足患者的疗效及对血清中 IGF-1 和 MMP-9 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33 (1): 164-165.

[4] 庞玉蓉, 刘婷, 戎琳. 依帕司他联合前列地尔注射液治疗早期糖尿病视网膜病变疗效及对血清氧化应激和炎症因子的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(16): 52-56.

[5] 王爱萍, 陈寅晨, 孙新娟, 等. 中国糖尿病足病临床路径初探[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(5): 增录 5a-1-增录 5a-4.

[6] 袁戈恒, 郭晓蕙, 冉兴无, 等. 重组人血小板源生长因子凝胶剂治疗慢性糖尿病足溃疡的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(6): 424-428.

[7] 张高芝, 黄晓燕, 林宏献, 等. 糖尿病足氧化应激与炎症因子的变化及前列地尔治疗的效果观察[J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(1): 104-105.

[8] Wang R, Feng Y, Di B. Comparisons of negative pressure wound therapy and ultrasonic debridement for diabetic foot ulcers: a network meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12548-12556.

[9] 陈德清, 朱丹平, 邱子津, 等. 超声清创术联合黄马酞治疗糖尿病足溃疡的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26 (26): 3678-3681.

[10] 徐磊, 常冉, 申丽霞, 等. 前列地尔注射液治疗糖尿病足临床疗效[J]. *新乡医学院学报*, 2014, 31 (12): 1025-1027.

[11] 朱平, 任萌, 徐刚, 等. 糖尿病周围神经病变和血管病变对糖尿病足溃疡的相互作用及相关性探讨[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(12): 1074-1077.

[12] 陈春香, 曹春芳, 宋彩霞. 西洛他唑联合前列地尔治疗对 2 型糖尿病合并下肢动脉病变患者血清炎症因子踝/肱指数及血液流变学的影响[J]. *中国药物与临床*, 2013, 13 (6): 761-763.

[13] 王超. 前列地尔联合甲钴胺注射液治疗糖尿病足的疗效观察[J]. *药学实践杂志*, 2013, 31(6): 462-463.

[14] Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome: immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes[J]. *World J Orthop*, 2015, 6 (1): 62-76.

[15] 马晓梅. 创面局部注射胰岛素对糖尿病足溃疡患者全身血糖及溃疡面微血管密度的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(18): 4434-4435.

[16] 洪兵, 陈丽娟, 殷学超, 等. 中药足浴结合前列地尔注射对糖尿病周围神经病变的疗效观察及对血清脂联素、IL-6 及 TNF- α 水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33 (12): 2891-2894.

[17] 刘霞, 吕肖锋, 高晓晓, 等. 前列地尔对糖尿病下肢血管病变患者血清可溶性细胞间黏附分子 1 和氧化低密度脂蛋白的影响[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(3): 289-292.

[18] 陈娜, 陆连生, 宋巧, 等. 前列地尔对糖尿病腔隙性脑梗死患者血糖、纤维蛋白原及甲襞微循环的影响[J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(4): 265-267.

[19] 汪升早, 岳玉, 刘秀秀. 前列地尔降低尿微量白蛋白疗效观察: 附 35 例报告[J]. *淮海医药*, 2014, 32(3): 286-287.

[20] Li R, Zhang P, Barker LE, et al. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (8): 1872-1894.

[21] 李辉, 金萌, 唐乾利, 等. 糖尿病足溃疡的中医外治研究进展[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2015, 27(2): 108-111.

[22] 许光武, 俞茂华. 胰岛素样生长因子[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2000, 16 (1): 52-55.

[23] 缪光月, 钟旭江, 朱创键. 云南白药乙醇外敷配合针灸佐治糖尿病足的效果观察[J]. *护理与康复*, 2013, 12(3): 249-250.

(收稿日期: 2016-08-03 修回日期: 2016-10-16)

(编辑: 胡晓霖)