

冰黄药凝胶治疗糖尿病足溃疡的临床研究

韩勤芬, 华文进, 薛俊

(无锡市中西医结合医院内分泌科, 江苏 无锡 214041)

摘要:目的 观察冰黄药凝胶结合西药治疗糖尿病足溃疡的临床疗效。方法 将42例糖尿病足患者随机分为治疗组30例和对照组12例。2组均予西药常规降血糖及抗感染治疗。治疗组加用冰黄药凝胶敷贴患处, 半个月为一疗程。治疗前后分别观察2组血糖、血脂、血浆内皮素(ET)、血栓素(TXB₂)、踝肱指数、足背动脉血流参数、溃疡肉芽组织出现时间(GT)、溃疡愈合时间(HT)。结果 治疗组在血糖、ET、TXB₂的变化, 足背动脉血流参数的改善及溃疡肉芽组织出现时间(GT)、溃疡愈合时间(HT)均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。2组治疗后踝肱指数均与本组治疗前比较差异显著($P < 0.01$)。结论 冰黄药凝胶中西医结合治疗糖尿病足溃疡较单纯西药治疗疗效更显著。

关键词:糖尿病; 糖尿病足; 冰黄药凝胶; 中西医结合治疗

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2065(2013)12-0850-03

Clinical observation of Binghuangyao gel for the treatment of diabetic foot ulcers

HAN Qinfeng, HUA Wenjing, XUE Jun

(Department of Endocrinology, Wuxi Hospital of Chinese Combined with Western Medicine, Wuxi, Jiangsu 214041, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of combination of Chinese medicine and western medicine therapy with Binghuangyao gel on diabetic foot ulcers. **Methods** 42 diabetic foot patients were enrolled and randomly divided into a Binghuangyao gel sticking therapy group (T group, $n = 30$) and a control group (C group, $n = 12$). Patients in both groups received the same general hypoglycemic and anti-inflammatory treatment. In addition, patients in T group were treated with Binghuangyao gel with was applied on the affected area, half a month as a treatment cycle. Glucose, lipid, endothelin (ET), thromboxane (TXB₂), ankle-brachial index, ultrasonic Doppler examination in dorsalis pedis artery, granulation tissue formation time (GT), and ulcer healing time (HT) were observed before and after treatment. **Results** The improvement of glucose, ET, TXB₂, blood flow of dorsalis pedis artery, GT, and HT were observed in T group compared with with C group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Significant difference on ankle-brachial index was observed in both groups before and after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** Combination of Chinese medicine and western medicine therapy with Binghuangyao gel sticking is better than the simple comprehensive treatment with western medicine.

Key words: diabetes; diabetic foot; Binghuangyao gel; combination of Chinese medicine and western medicine therapy

糖尿病足(diabetic foot, DF)又称糖尿病肢端坏疽,是一种特殊的、慢性的糖尿病周围血管病变和神经病变的严重并发症。属中医消渴病的脱疽范畴,发病率占糖尿病的15%^[1],本病截肢致残率和死亡率均高,是一个跨学科的疑难杂症。

千百年来,中医治疗糖尿病足有其独特的优势,但目前大都采用中药内服、外洗等方法。国际上较为流行的湿性创面愈合治疗方法中使用水凝胶敷料进行贴敷,水凝胶是一种含有大量水分的亲水性的网状高分子溶胀体,具有良好的吸水性(从自身干重的10%到几千倍的吸水量),生物相容性好,所以在生物医学工程领域得到了广泛的研究和应用。

针对目前国内临床上糖尿病肢端坏疽使用的多是进口细胞因子贴片,易与皮肤粘连,疗效不够理想。我们从传统有效中医药中开发研究冰黄药凝胶,通过对其药学、药效学、毒理学和临床等研究,开发研制一种治疗糖尿病足的低毒、高效、价廉、简便的中药水凝胶敷料,疗效观察如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选择2008年11月—2012年1月在我院专科门诊和住院患者42例,其中男29例,女13例;年龄81~50岁,平均年龄61岁;糖尿病史10~25年,平均14年;干性坏疽2例,湿性坏疽15

例,混合型坏疽 5 例。随机分治疗组 30 例,对照组 12 例。2 组年龄、性别、病程、病情等均具有可比性。

诊断标准:①观察病例诊断符合 1999 年 WHO 有关 2 型糖尿病诊断标准。②足部溃疡符合 Wagner 分类法^[1] I ~ II 级。③足部灌注良好,踝肱比 >0.7。排除合并严重并发症和其他严重疾病者。

1.2 治疗方法 西药对照组给予诺和锐加诺和灵 N 强化治疗以降血糖,抗感染治疗一般选用分泌物培养后敏感药物。西药对照组予 0.9% 氯化钠适量、胰岛素 6 单位和庆大霉素 24 万单位敷贴。治疗的第 1 周每天换药,第 2 周隔日换药。中西医结合治疗组西药全身治疗同上,局部使用冰黄凝胶(由黄柏、乳香、冰片、生黄芪、接骨木等八味有效中药组成)敷贴患处,每日 1 帖,半个月为 1 个疗程。

1.3 观察指标 观察 2 组治疗前后溃疡愈合、血糖、血脂、血浆内皮素(ET)、血栓素(TXB₂)、足背动脉血流、踝肱指数等情况,并观察 2 组患者溃疡肉芽组织出现时间(GT)、溃疡愈合时间(HT)。采用放射免疫法检测 ET 和 TXB₂,放射免疫盒来自北方生物技术研究所;血糖和血脂采用日立 7060 全自动生化检测仪检测;踝肱指数采用深圳迈瑞产 PMO8000 心电监护仪测定;足背动脉血流情况使用 ALOKA -

3500 彩色多普勒超声诊断仪检查。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖、血脂、ET、TXB₂ 变化情况 2 组治疗前后血糖与血脂、ET、TXB₂ 的变化情况比较见表 1。

2.2 踝肱指数比较 2 组治疗后踝肱指数均优于治疗前(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 Wanger 分级治疗后 GT、HT 比较 2 组 Wanger 分级治疗后治疗组 GT、HT 均优于对照组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。见表 3。

2.4 足背动脉血流参数 2 组治疗后足背动脉各血流参数均优于治疗前,且治疗组效果优于对照组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。见表 4。

2.5 2 组溃疡愈合情况 治疗组截肢或截趾 4 例(13.3%),对照组截肢或截趾 3 例(25.0%);差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 2 组治疗前后血糖与血脂、血浆 ET、TXB₂ 的变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别		FBG (mmol/L)	CH (mmol/L)	TG (mmol/L)	ET (ng/L)	TXB ₂ (ng/L)
治疗组 (<i>n</i> = 30)	治疗前	10.92 ± 3.24	6.66 ± 1.21	1.81 ± 0.29	75.02 ± 23.28	95.13 ± 37.35
	治疗后	6.26 ± 1.01 ^Δ	6.27 ± 1.80	1.45 ± 0.33	37.36 ± 20.47 ^{ΔΔ}	76.69 ± 29.67 ^{ΔΔ}
对照组 (<i>n</i> = 12)	治疗前	10.50 ± 3.23	6.49 ± 1.52	1.88 ± 0.36	77.14 ± 24.75	94.13 ± 36.21
	治疗后	6.25 ± 0.81	6.28 ± 1.97	1.41 ± 0.32	75.31 ± 24.28	90.03 ± 33.04

与对照组治疗后比较: ^Δ*P* < 0.05, ^{ΔΔ}*P* < 0.01

表 2 2 组治疗前后踝肱指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗后	治疗前
治疗组	30	0.96 ± 0.31 ^{Δ*}	0.65 ± 0.37
对照组	12	0.78 ± 0.26 ^Δ	0.66 ± 0.34

与治疗前比较: ^Δ*P* < 0.01; 与对照组治疗后比较: ^{*}*P* < 0.05

表 3 2 组 Wanger 分级治疗后 GT、HT 比较($\bar{x} \pm s$)

分级		对照组	治疗组
I 级	GT	7.6 ± 0.4	3.0 ± 0.9 [*]
	HT	28.6 ± 3.1	14.2 ± 1.1 ^{**}
II 级	GT	9.6 ± 0.9	4.30 ± 1.4 [*]
	HT	39.7 ± 8.2	21.3 ± 6.5 ^{**}

与对照组比较: ^{*}*P* < 0.05, ^{**}*P* < 0.01

表4 2组治疗前后足背动脉血流参数($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	管径(cm)	血流量(ml/min)	峰值流速(cm/s)
治疗组($n=30$)	治疗前	0.16 ± 0.04	20.61 ± 4.91	33.03 ± 5.25
	治疗后	$0.24 \pm 0.02^{**}$	$33.25 \pm 7.90^{**}$	$40.12 \pm 5.32^{**}$
	差值	$0.07 \pm 0.02^{\Delta}$	$12.83 \pm 6.56^{\Delta}$	$7.09 \pm 3.37^{\Delta\Delta}$
对照组($n=12$)	治疗前	0.18 ± 0.03	22.31 ± 5.23	32.67 ± 4.34
	治疗后	$0.20 \pm 0.01^{*}$	$23.33 \pm 5.10^{*}$	$36.24 \pm 3.89^{*}$
	差值	0.02 ± 0.01	2.12 ± 1.43	3.30 ± 3.10

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 组间差值比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

糖尿病足多见于中老年患者及糖尿病病程较长病情未有效控制者。由于长期血糖控制不满意,糖代谢异常引起周围血管、神经病变,造成局部组织缺血、缺氧、失去活力所致。而外伤、感染是诱发的主要因素。中医理论认为其基本病机是由于燥热内结,营阴被灼,络脉瘀阻;甚或迁延日久,阴损及阳,以致气阴两虚,进而气虚血瘀,瘀血阻络,使肢体失养,复因外感邪毒,局部毒蕴郁结而发。中药水凝胶敷料中含黄柏、乳香、冰片、接骨木等八味药,药物组成剂量及制备方法已在申报国家专利。现代药理研究黄柏有明显抗菌效果^[2],冰片具有良好的抗炎和镇痛作用^[3]。局部外用冰黄药凝胶具有止血、抗炎、促进伤口愈合、降糖、加速组织修复的功效。

本研究使用冰黄凝胶持续外敷,结果显示患者溃疡部位出现肉芽的时间、溃疡愈合的时间均显著短于对照组;并可更好地改善血循环,恢复 ET 水平,降低 TXB₂ 的浓度,改善下肢血流情况。另外,在本研究中,观察了病情程度(Wagner 分级)、足部溃疡病程等指标,发现影响溃疡愈合的因素主要为溃疡病变的程度、下肢血流情况。

在美国,Embil 等利用基因重组合成的血小板源性生长因子治疗糖尿病足部溃疡^[4],在国内,利用生物合成的表皮生长因子治疗糖尿病足部溃疡^[5],取得了一定的疗效。虽然造成糖尿病足部溃疡难以治愈的原因很多、也很复杂,已有不少研究证明,单纯补充细胞生长因子,其效果并不十分理想。中药剂型改革是制约中医药优势和特色发挥的瓶颈,千百年来中医治疗糖尿病足大都采用中药内服、外洗等方法,中药内服大都难以长期坚持,药物到达末梢局部相对较少,外洗方法不够简便。故目前中西医结合治疗糖尿病足一直是大家探索的领域,尚未真正找到一种切实有效的方法和剂型。

我们以开发一种有效治疗糖尿病足的低毒、高效、价廉、简便的中药水凝胶制剂为目的。将有效中药纳入水凝胶敷料的制作,得到含药水凝胶敷料,是将传统医药与当今最为流行的湿性创面愈合治疗的有机结合。临床研究发现水凝胶敷料是一种较好的医用敷料。这种敷料以羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose, CMC) 和海藻酸盐为主要成分。其不透气的亲水性敷料,具有 3 种独特的水胶体配方,提供了湿润、密闭不透气的的环境,可减轻疼痛,促进伤口愈合。其优点在于:①可吸收渗液,形成凝胶,吸收渗液后的凝胶不会沾粘伤口,可加速上皮细胞生长;②吸收水分能力强,可有效控制渗液的吸收速率,延长敷料使用时间;③形成湿润密闭环境,促进创面的愈合,加速新微血管增生;④隔绝细菌侵犯,抑制细菌繁殖。含药水凝胶敷料综合了透皮吸收与水凝胶敷料的双重优点,以水凝胶敷料作为中药透皮吸收的承载,解决了中药煎汤外洗的不便。具有适应证广、操作简便、疗效明显、经济安全的特点,适用于糖尿病肢端坏疽这种常见病、多发病,产品具有巨大的需求市场,适合广泛推广应用,并可提高临床疗效。

参考文献:

- [1] New JP, McDowell D, Burns E, et al. Problem of amputations in patients with newly diagnosed diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 1998, 15(9):760-764.
- [2] 陈蕾, 邸大琳. 黄柏体外抑菌作用研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5):759-760.
- [3] 孙晓萍, 欧立娟, 密穗卿, 等. 冰片抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(5):353-355.
- [4] Nagai MK, Embil JM. Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers [J]. Expert Opin Biol Ther, 2002, 2(2):211-218.
- [5] 朱西娥, 刘德辉, 冯毅, 等. 表皮生长因子促糖尿病足坏疽皮肤生长的临床观察[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(11):652.

收稿日期:2013-10-15 修回日期:2013-12-04

本底:王卿