

地龙提取液治疗糖尿病足的疗效观察

于兴兵¹ 张贤春¹ 谢振年²

(1 河北省清河县人民医院普外科,清河,054800; 2 中国中医科学院西苑医院,北京,100091)

摘要 目的:观察地龙提取液治疗糖尿病足的临床疗效。方法:将符合标准的92例患者按随机数字表法分为治疗组(40例)和对照组(52例)。两组均采用常规西医处理,治疗组加用地龙提取液治疗。观察患者创面愈合情况、临床症状和C反应蛋白(CRP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)变化情况,以及不良反应发生情况。结果:治疗组和对照组总有效率分别为90.00%、82.69%,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后组间比较,溃疡面积、脓性分泌物和创面肉芽组织的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组创面愈合时间快于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后治疗组CRP低于对照组,IGF-1高于对照组,组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗第7d起,治疗组患者血清VEGF高于对照组,各时间点组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗过程中均未见明显不良反应。结论:地龙提取液联合常规西医对糖尿病足的临床疗效安全可靠,在改善患者溃疡面积、脓性分泌物和创面肉芽组织、加速创面愈合等方面均优于单纯西医治疗,其机制可能与降低CRP、提升IGF-1和VEGF水平有关。

关键词 地龙;糖尿病足;中医药疗法;临床研究

Observation on Curative Effect of Earthworm Extract in Treating Diabetic Foot

Yu Xingbing¹, Zhang Xianchun¹, Xie Zhenian²

(1 Qinghe County People's Hospital, Qinghe 054800, China; 2 Xiyuan Hospital of China Academy of Traditional Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To observe clinical effect of earthworm extract in treating diabetic foot. **Methods:** Ninety two patients meeting the conclusion criteria were divided into treatment group ($n = 40$) and control group ($n = 52$) according to a random number table. Two groups both applied conventional western medicine, while treatment group gave patients extra application of earthworm extracts. Wound healing condition, clinical symptoms improvement, serum c-reactive protein (CRP), insulin growth factor (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), and adverse events were observed. **Results:** The total effective rates of the treatment group and the control group were respectively 90% and 82.69%, which showed a statistically significant difference ($P < 0.05$). The changes of the ulcer area, purulent secretions, and granulation tissue before and after treatment in both groups showed statistically significant differences ($P < 0.05$). The time of wound healing in treatment group was faster than that of the control group, which showed a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, CRP of patients in the treatment group were lower than that of the control group, and IGF-1 was higher in the treatment group, showing statistically significant differences between the groups ($P < 0.05$). From the seventh day of the treatment, serum VEGF of the patients in treatment group was higher than that of the control group, and there were statistically significant differences between the two groups in different time ($P < 0.05$). There were no adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion:** Earthworm extracts combined with routine western medicine treating diabetic foot shows safe and reliable therapeutic effects, and it is better than the single usage of western medicine in terms of improving the ulcer area, purulent secretions, and granulation tissue, accelerating wound healing. Its mechanism may be related to lowering CRP, upgrading the level of IGF-1 and VEGF.

Key Words Earthworm; Diabetic foot; Chinese medical therapy; Clinical study

中图分类号:R255.4;R587.1;R28 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.02.018

血管病变是导致糖尿病患者残疾和死亡的重要原因,如果引起下肢感染,形成溃疡,深部组织遭到破坏,则称为糖尿病足(Diabetic Foot, DF),其发生概率约为15%^[1-2]。中医对DF的治疗具有很大的优势^[3],中药制剂可改善动脉硬化和微血管病变,使血液流变学恢复正常,从而促进糖尿病足的康复。为探讨地龙提取液对DF的临床疗效,笔者近年来以之治疗本病,现总

结报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 1)年龄45~75岁;2)符合2型糖尿病的诊断标准^[4]:糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或OGTT餐后两小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L;3)肢端皮肤溃疡,或较深的穿透性溃疡合并软组织感染,符合Wagner 1~2

级坏疽标准^[5]:1级表现为足部皮肤表面溃疡,但无感染表现,2级表现为较深的穿透性溃疡,常合并有软组织感染,但无骨髓炎或深部脓肿;4)签署知情同意书。

1.2 排除标准 1)癌性、结核性及其他特异性的溃疡;2)足部伴有其他严重血管性病变或合并外伤者;3)其他器官或系统严重感染者;4)严重心肝肺功能不全和造血系统疾病者;5)对本类药物成分过敏者;6)妊娠和哺乳期妇女,或有生育计划者;7)精神疾病患者和生活不能自理者;8)不配合治疗及治疗结束前失访者。

1.3 一般资料 92例病例均为2010年1月至2013年1月我院收治的患者,按随机数字表法随机分为治疗组(40例)和对照组(52例)。治疗组中男性18例,女性22例;年龄51~69岁,平均(52.38±14.39)岁;糖尿病病史4~18年,平均(9.34±2.08)年;DF病史4个月至2年;空腹血糖(13.19±5.76)mmol/L;Wagner分级:1级26例,2级14例。对照组中男性25例,女性27例;年龄45~69岁,平均(51.26±15.37)岁;糖尿病病史3~21年,平均(10.63±2.75)年;DF病史5个月至2年;空腹血糖(13.25±5.68)mmol/L;Wagner分级:1级30例,2级22例。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 对患者进行糖尿病知识教育,以调理饮食、戒烟禁酒、控制体重、抬高患肢、限制活动为基础,采取西医常规治疗措施,包括:1)使用适宜的药物或胰岛素以严格控制血糖;2)减轻对足部的压力负荷,避免附加于患肢的所有机械压力;3)积极处理高血压、高脂血症、低蛋白血症、周围神经病变、肢体缺血性病变等影响坏疽愈合的不良因素;4)对局部皮损进行清创引流,使用碘伏换药治疗,2级患者根据药敏试验选用适当抗生素抗感染治疗;5)其他对症支持治疗,如水肿明

显者适当使用利尿剂等。治疗4周后评定疗效。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用地龙提取液治疗。地龙提取液的制备方法^[6]:将活体地龙断体后于自然环境下养殖3d后进行低温匀浆,4℃抽提24h,然后于4℃、10000r/min离心30min,所得上清液即为断体地龙粗取液,分装后于冰箱-20℃保存,使用时取适量涂抹于创面处,2次/d。治疗4周后评定疗效。

3 观察项目与统计学方法

3.1 观察项目 观察患者创面愈合情况、临床症状变化情况和不良反应发生情况。实验室检查指标包括C反应蛋白(CRP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)。

3.2 统计学方法 试验数据采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;等级资料采用秩和检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 临床疗效判定标准^[7] 显效:创面愈合80%以上,自觉症状消失或明显减轻;有效:创面愈合40%以上,自觉症状明显减轻;无效:未达到以上标准甚至加重者。

4.2 临床疗效比较 治疗组和对照组总有效率分别为90.00%、82.69%,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果如表1所示。

表1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	19(47.50)	17(32.50)	4(10.00)	36(90.00)*
对照组	52	16(30.77)	27(51.92)	9(17.31)	43(82.69)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

4.3 创面情况比较 两组患者治疗后组间比较,溃疡面积、脓性分泌物和创面肉芽组织的差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果如表2所示。

表2 创面情况比较

组别	时间	溃疡大小(cm)		脓性分泌物[例(%)]		创面肉芽组织[例(%)]	
		长径	短径	有	无	鲜活	晦暗
治疗组 (n=40)	治疗前	4.5±0.2*	3.5±0.4*	28(70.00)	12(30.00)*	11(27.50)*	29(72.50)
	治疗后	1.3±0.2 [△]	0.5±0.2 [△]	8(20.00)	32(80.00) [△]	28(70.00) [△]	12(30.00)
对照组 (n=52)	治疗前	4.4±0.3	3.6±0.4	34(65.38)	18(34.62)	16(30.77)	36(69.23)
	治疗后	2.1±0.4	1.9±0.3	17(32.69)	35(67.31)	27(51.92)	25(48.08)

注:与对照组比较,* $P>0.05$,[△] $P<0.05$ 。

表3 创面愈合时间、CRP和IGF-1比较

组别	例数	创面愈合时间(d)	CRP(mg/L)		IGF-1(mg/L)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	40	21.5±10.6*	16.5±4.6 [△]	8.1±3.6*	36.72±11.46 [△]	87.2±16.05*
对照组	52	28.4±12.5	16.2±4.5	9.5±4.1	38.15±12.57	69.5±14.1

注:与对照组比较,* $P<0.05$,[△] $P>0.05$ 。

4.4 创面愈合时间、CRP 和 IGF-1 比较 结果如表 3 所示。治疗组创面愈合时间快于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后治疗组 CRP 低于对照组,IGF-1 高于对照组,组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4.5 VEGF 比较 治疗第 7 d 起,治疗组患者血清 VEGF 高于对照组,各时间点组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果如表 4 所示。

表 4 两组 VEGF 比较 (ng/L)

时间	治疗组 (n=40)	对照组 (n=52)
1 d	18.11 ± 4.42	17.88 ± 4.21
7 d	22.64 ± 3.06*	21.74 ± 3.20
14 d	37.13 ± 3.02*	26.89 ± 3.25
21 d	45.48 ± 3.51*	37.82 ± 3.24
28 d	53.48 ± 5.46*	40.46 ± 5.73

注:与对照组同一时点比较,* $P < 0.05$ 。

4.6 不良反应 两组患者治疗过程中均未见创面感染及肉芽过度增生等明显不良反应。

5 讨论

2 型糖尿病是临床常见病和多发病之一,我国的发病率高达 9.7%,其截肢率是非糖尿病病人的 40 倍^[8],多因 DF 所致。目前对于 DF 的治疗倾向于保守治疗为主,西医主要使用降糖、控制感染和改善血液循环药物进行治疗,虽有一定疗效,但仍有 22% 的患者需要进行手术治疗^[9]。本病属中医学“脱疽”范畴,络病是糖尿病慢性并发症共同的病理基础,络脉瘀阻是其病机的关键环节,当以化瘀通络为主要治则^[10]。地龙具有清热、平肝、通络之功,《会约医镜》谓其“治跌打损伤,痘疮紫黑”。现代研究表明^[11-13],地龙提取物具有纤溶和抗凝血作用,能增强巨噬细胞的免疫活性,缩短炎症周期,促进肉芽组织中肌纤维母细胞增生,促进表皮生长,进而有利于伤口收缩愈合。李东冰^[14]等报道地龙通过抗炎、促毛细血管、成纤维细胞增生等作用加速肉芽填充速度,缩短伤口愈合的时间。此外,地龙还可镇痛、利尿消肿,有降压、降脂、降糖和改善胰岛素抵抗的药理活性。《疡科纲要》曰:“疮疡为病,发见于外,外治药尤为重要。”有鉴于此,笔者使用地龙提取物治疗本病,即取其活血通络之功。本研究结果表明,地龙提取物可降低患者 CRP 水平,说明其有抗炎作用;可升高患者 IGF-1 水平,而 IGF 能诱导碱性成纤维细胞生长因子等的表达,促进聚葡萄糖胺等细胞外基质的合成和分泌,对创面损伤修复有重

要的促进作用^[15];并可升高患者血清 VEGF 水平,而 VEGF 可促进内皮细胞增生和新生毛细血管形成,为成纤维细胞的增殖及胶原的合成提供足够的营养物质,促进肉芽组织的生长,从而促进创面愈合^[6]。

本研究结果显示,治疗组总有效率为 90.00%,在改善溃疡面积、脓性分泌物和创面肉芽组织、加速创面愈合等方面均优于对照组($P < 0.05$),且地龙提取液制备方法简便,价格较为低廉,易于储存,治疗过程中无创面感染及肉芽过度增生,未见明显不良反应,提示地龙提取液联合常规西医治疗对糖尿病足的临床疗效安全可靠,其机制可能与降低 CRP、提升 IGF-1 和 VEGF 水平有关,但仍需多中心大样本的随机双盲对照临床研究和药理学试验予以验证。

参考文献

- [1] 孟雪芬. 体针、激光干预糖尿病足 196 例疗效观察[J]. 世界中医药, 2010, 5(6): 417-418.
- [2] 马静. 补法在糖尿病足溃疡治疗中的应用[J]. 世界中医药, 2012, 7(3): 230-231.
- [3] 王晓鲁. 糖尿病足溃疡的中医治疗近况[J]. 陕西中医, 2013, 34(3): 382-384.
- [4] 陆再英, 终南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 778.
- [5] Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment [J]. Foot and ankle, 1981, 2(2): 64-122.
- [6] 李翠芬. 模拟自然环境生长的断体地龙促进创伤愈合成分的分选及筛选[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [7] 严建锋. 龙血竭外用对糖尿病足的疗效及其与 C 反应蛋白的关系 [J]. 中国药业, 2013, 22(7): 8-9.
- [8] 王玉珍, 许樟荣. 糖尿病足病的诊断与治疗进展[J]. 实用老年医学, 2013, 27(4): 276-279.
- [9] Bruhn Olszewska B, Korzon Burakowska A, Gabig Ciminska M, et al. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome [J]. Acta Biochim Pol, 2012, 59(4): 507-513.
- [10] 高彦彬, 赵慧玲. 从络病学说论治糖尿病慢性并发症[J]. 世界中医药, 2007, 2(6): 357-359.
- [11] 李兆星, 陈钰妍, 李顺祥. 地龙的研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(6): 133-136.
- [12] 孙姘, 张长林. 地龙的药理与临床研究概况[J]. 食品与药品, 2011, 13(11): 444-446.
- [13] 白凤瑞, 吕志阳. 药用地龙的研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2010, 23(14): 610-613.
- [14] 李东冰, 王沛. 地龙促进术后创面愈合的实验和临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2000, 7(1): 9.
- [15] 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.

(2013-06-05 收稿 责任编辑: 徐颖)