

# 中药治疗糖尿病足的实验研究进展

于鑫<sup>1</sup> 李西林<sup>1</sup> 柳国斌<sup>2</sup> 米健芳<sup>1</sup>

(1 上海中医药大学中药学院, 上海, 201203; 2 上海中医药大学附属曙光医院, 上海, 201203)

**摘要** 糖尿病足是糖尿病常见的严重并发症之一, 中医药在临床上治疗糖尿病足取得了满意的疗效, 越来越得到重视和发展。与此同时, 中药治疗糖尿病足的研究也获得了长足进展, 有关中药及其复方在治疗糖尿病足方面的实验研究及科研成果屡见报道, 本文就近年来的单味中药及中药复方治疗 DF 的实验研究报道作一综述。

**关键词** 糖尿病足/中医药疗法; 中药; 实验研究

## Progress on Experimental Research of Traditional Chinese Medicine Treating Diabetic Foot

Yu Xin<sup>1</sup>, Li Xilin<sup>1</sup>, Liu Guobin<sup>2</sup>, Mi Jianfang<sup>1</sup>

(1 College of Pharmacy of Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;

2 Shuguang Affiliated Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

**Abstract** Diabetic foot is one of the common diabetic complications. Traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic foot gets more and more attention and development, and its clinical curative effect is very satisfactory. Moreover, the experimental researches on the subject also have achieved certain progress, for many experimental and scientific researches are often published. Therefore, this paper summarized the experimental researches of single herbs and compound Chinese herbs in the treatment of diabetic foot in recent years.

**Key Words** Diabetic Foot/Chinese medical therapy; Chinese Materia Medica; Experimental research

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.046

糖尿病足 (Diabetic Foot, DF) 又称为糖尿病性肢端坏疽, 是糖尿病致残的严重并发症之一<sup>[1]</sup>, 是由于糖尿病外周血管病变和 (或) 神经病变感染等因素导致足或下肢组织破坏的一种病变<sup>[2]</sup>。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 对 DF 定义为: 糖尿病患者由于合并神经病变及各种不同程度末梢血管病变而导致下肢感染、溃疡形成和 (或) 深部组织的破坏<sup>[3]</sup>。DF 是糖尿病主要的慢性并发症之一, 也是糖尿病患者致残的主要原因。随着代谢性疾病糖尿病发生率的增高, DF 的发生率也在不断地增加, 严重影响着人们的生活质量, 甚至威胁着生命。因此, 积极治疗 DF 溃疡显得尤为重要, 对 DF 的治疗药物、实验开展及临床疗效分析等方面进行研究有着重要的意义。

## 1 病机病因

目前有关 DF 的发病机制, 普遍的观点是 DF 的三元学说, 即: 糖尿病神经病变、糖尿病缺血性血管病变和足部感染。DF 是一种多病因学的疾病, 包括多发性神经病变、生物力学的压力作用、感染、不合适的穿鞋方式、缺血等<sup>[4]</sup>。足部溃疡愈合的延迟可能与伤口局部缺乏生长因子有关, 导致细胞外基质的生长环境发生改变, 降低了成纤维细胞的功能, 减少了粒细胞的抗菌作用, 进而使微环境发生紊乱<sup>[5]</sup>。

## 2 中药治疗 DF 的优势

中医在治疗 DF 时往往运用中医理论进行辨证分

型论治, 以达到标本兼治的效果。DF 患者免疫功能低下, 疮面及周围环境复杂, 常因感染而频繁使用抗生素, 极易产生耐药菌株, 出现混合菌感染和多药耐药性<sup>[6-7]</sup>。通过中医辨证应用中药施治, 可避免长期、频繁使用抗生素而导致的不良反应和耐药性, 采用中药治疗的疗效和感染控制效果比单纯应用抗生素更具优势。中药治疗 DF 除了组方灵活的口服疗法之外, 还有注射疗法、外敷法、针灸治疗、足浴法以及不同方法联合应用等多种给药途径。有研究表明, 针灸与中药结合治疗 DF 坏疽组的疗效明显优于单一疗法的对照组, 总有效率显著提高<sup>[8]</sup>。另外, 中药外治通过清热解毒、祛腐生肌、活血化瘀、温经通络等治疗方法在 DF 溃疡的治疗中起着举足轻重的作用。阙华发等<sup>[9]</sup>认为“外科之法, 最重外治”, 合理、及时的外治是治疗 DF、降低高位截肢率和致残率的关键。

## 3 中药治疗 DF 的实验研究

刘希德<sup>[10]</sup>对治疗 DF 的中药外用方进行整理研究发现, DF 早期肢端未出现溃疡时主要采用当归、红花、川芎、桂枝、白芷等活血化瘀、温经散寒、通络止痛的中药。而 DF 后期肢端缺血合并溃疡者则多采用大黄、黄芪、白及、朱砂、冰片等清热解毒、祛腐生肌的中药。

### 3.1 单味中药在治疗 DF 方面的实验研究

3.1.1 白及 白及具有收敛止血、消肿生肌的功效, 现代药理学研究发现白及多糖有明显的抗溃疡活

性<sup>[11]</sup>。对实验性烫伤、烧伤动物模型使用白及后,能够促进肉芽生长,促进创面愈合。白及胶浆可以刺激肉芽组织增生,能够控制及防止感染,缩短凝血时间,减少出血,有利于创面愈合。俞林花等<sup>[12]</sup>通过用白及多糖与对照磷酸盐缓冲液对糖尿病溃疡模型大鼠进行干预,观察检测创面愈合面积、组织形态学改变、成纤维细胞增殖情况、羟脯氨酸含量、髓过氧化物酶含量,发现白及多糖可能是通过促进炎症反应细胞浸润、增加羟脯氨酸含量的合成和释放、成纤维细胞的增殖,从而促进糖尿病溃疡创面愈合。

**3.1.2 黄芪** 黄芪含有多糖、皂苷、黄酮等多种化学成分。李光善等<sup>[13]</sup>研究发现,黄芪多糖浓度在  $2.44 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  以下或  $625 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  以上时,对糖尿病大鼠创面成纤维细胞有抑制生长和增殖的作用,而在  $2.44 \sim 625 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  之间则表现为促进成纤维细胞生长和增殖。周倩等<sup>[14]</sup>实验发现,DF 溃疡处成纤维细胞增殖、胶原合成能力减退,而在  $10 \sim 160 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  浓度范围内的黄芪多糖可促进 DF 溃疡成纤维细胞增殖和胶原合成,但过高浓度黄芪多糖则产生抑制效应。张正军等<sup>[15]</sup>发现 DF 溃疡创面局部  $1\text{L}-1\beta$  水平升高,而黄芪多糖可以降低  $1\text{L}-1\beta$ ,抑制  $1\text{L}-1\beta$  诱导的基质金属蛋白酶中 MMP-2、MMP-9 活性及蛋白表达。

**3.1.3 龙血竭** 龙血竭具有消炎止痛、活血化瘀、止血等功效<sup>[16]</sup>。有研究表明,龙血竭能够很好的控制糖尿病溃疡。贺选玲等<sup>[17]</sup>通过建立糖尿病大鼠溃疡创面模型,以胰岛素为对照药,观察龙血竭对糖尿病大鼠溃疡创面愈合的促进作用。以大鼠创面面积变化、创面愈合率及其对 Smads 蛋白的影响等为观察指标,结果表明,龙血竭有促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合的作用,且效果优于胰岛素对照组。

**3.1.4 芒硝** 芒硝泻下攻积,润燥软坚,清热消肿<sup>[18]</sup>。刘彦等<sup>[19]</sup>通过总结芒硝外敷组和无药物外敷组的 DF 患者的临床资料,以基线数据比较 2 组的治疗有效率、截肢率等,表明在治疗时加入芒硝外敷能够提高 DF 的治愈率,其机制可能与芒硝促进肿胀消退、改善局部血供有关。

**3.1.5 麝香** 麝香具有清热解毒、活血散结、祛腐生肌、通络止痛的作用,肖志业<sup>[20]</sup>用天然麝香治疗 DF,加速创面愈合、肉芽组织生长及表皮新生,从而起到治疗愈合的作用。

**3.1.6 珍珠** 珍珠具有安神定惊、明目解暑、解毒生肌的作用,可以用于疮疡不敛。珍珠能促进毛细血管扩张,加快毛细血管微循环,改善皮肤的通透性、吸收性和免疫力,提高细胞活力,促进细胞再生,促进肉芽

组织向创面、溃疡面四周生长,填充创面。毛咏旻等<sup>[21]</sup>认为,用珍珠研粉治疗局部溃疡,可化腐托里,加速坏死组织的腐化过程。珍珠能促进胶原细胞生长,进而促进细胞增殖和修复。

**3.1.7 雷公藤** 雷公藤具有祛风、解毒、杀虫的作用,可以外用于风湿性关节炎、皮肤发痒等。其成分雷公藤多苷有益于 DF 溃疡的报道。赵通洲等<sup>[22]</sup>通过研究证实雷公藤多苷治疗 DF,在缓解临床症状,改善神经传导速度,促进肉芽生长,延缓动脉粥样硬化等方面效果显著,有效率达到 70% 以上,其治疗 DF 疗效理想。

### 3.2 中药复方在治疗 DF 方面的实验研究

**3.2.1 复方姜黄胶囊** 喇孝瑾等<sup>[23]</sup>通过观察复方姜黄胶囊(FC)对 DF 大鼠模型空腹血糖、空腹血清胰岛素、血流变及足部溃疡症状的影响来评价 FC 的疗效。结果表明复方姜黄胶囊对糖尿病大鼠具有较好的降低血糖、升高空腹血清胰岛素、改善 DF 大鼠的血流变和局部血液循环的作用,其作用机制与复方姜黄胶囊的降低血糖、改善血液流变学情况有关。

**3.2.2 足疡平软膏** 周秀珍等<sup>[24]</sup>对中药复方足疡平软膏对糖尿病大鼠感染创面的抗菌作用进行了实验研究,结果表明足疡平组大鼠实验第 3 天、第 7 天总菌量、G-菌量均显著低于第 1 天,亦低于对照组,其创面愈合速率快于对照组。说明中药复方足疡平软膏制剂外治糖尿病创面具有良好的抗菌作用,值得临床应用时考虑。

**3.2.3 中药解毒生肌膏** 吕雅丽等<sup>[25]</sup>通过观察中药解毒生肌膏实验组与重组人表皮生长因子外用液对照组治疗前后的 Wagner 分级、溃疡大小、创面肉芽生长情况、愈合时间及药物不良反应等,证实了中药解毒生肌膏具有改善大鼠 DF 的微循环,缩短足溃疡愈合时间的作用。

**3.2.4 丹黄散** 丹黄散是在中医理论指导下,结合现代药理研究,经临床筛选,由丹参、大黄等五味中药组成的外用散剂,具有活血、除痹、解毒、生肌之功效。王安宇等<sup>[26]</sup>从基因组层面评估了丹黄散在 DF 治疗中的作用,应用 Oligo gEArray® 芯片检测各组足组织标本基因表达谱,并比较分析其基因表达谱的差异,结果表明 DF 溃疡局部涉及多基因差异表达,而丹黄散可调控部分差异基因表达。

**3.2.5 糖足合剂** 糖足合剂由黄芪、生地黄、蜈蚣、血竭、土鳖虫、川芎、牛膝等中药制备而成。许经纶等<sup>[27]</sup>采用硝酸还原法及放射免疫分析法检测正常组大鼠、模型组大鼠、糖足合剂高中低剂量组大鼠的血清一氧化氮、内皮素水平。结果表明,糖足合剂可明显改善

DF 肢端坏疽情况,明显降低血清一氧化氮水平,提高内皮素含量。

3.2.6 冰黄凝胶 冰黄凝胶是含有冰片、黄柏、生黄芪等 8 味中药的水凝胶贴剂。祝娉婷等<sup>[28]</sup>在观察冰黄凝胶干预治疗 DF 的作用时,采用 ELISA 法检测大鼠血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$  和血管性假血友病因子的变化。结果表明,冰黄凝胶干预治疗 DF 大鼠,可显著降低血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$  与血管性假血友病因子的表达,疗效明显优于西药。

3.2.7 陈兰花冲剂 陈兰花冲剂主要由茵陈、泽兰、黄芩、一枝黄花等中药组成。张东萍等<sup>[29]</sup>采用 ELISA 法、液相免疫沉淀散射比浊终点法对陈兰花冲剂对 DF 大鼠炎症因子的影响进行了研究,实验证明了 DF 的炎症反应发生机制以及陈兰花冲剂的抗炎作用。

3.2.8 加味当归四逆汤 杨琪等<sup>[30]</sup>通过临床及实验研究,比较了治疗组与对照组治疗前后踝肱指数、腓总神经传导速度、下肢动脉超声多普勒血流动力学指标、空腹血糖、糖化血红蛋白、纤维蛋白原、血清 AGEs 水平变化,证实了加味当归四逆汤能改善 0 级 DF 症状,并能改善 DF 动脉供血。

3.2.9 紫朱软膏 紫朱软膏是上海中医药大学附属曙光医院借鉴奚九一教授治疗 DF 的经验方“捞底膏”,进一步优化组方,由朱砂、紫草、黄芪、血竭、阿胶、冰片等中药组成的复方。具有清热解毒、祛腐生肌、补气益血之功效。研究表明,紫朱软膏治疗 DF 在提高创面愈合、减少截趾和截肢上有明显作用。而且紫朱软膏未见明显不良反应,同时具有价格低廉、容易储存、使用方便的优点,值得进一步研究和临床推广运用。

DF 是一种慢性、进行性、全身性、跨学科的疑难病症,是临床上难治性疾病之一。中医药治疗 DF 独具特色,从整体调节入手,立足于辨证论治,主张分型、分期施治,多年来积累了丰富的专方专药,显示出越来越明显的优势,除临床疗效显著外,近年来在相关的科研方面也取得了很大的进展,有着极其广阔的应用和发展前景。

#### 参考文献

- [1] 刘艳萍,柳国斌,张磊,等.糖尿病足中医内治法研究进展[J].上海中医药杂志,2010,44(4):80-82.
- [2] 陆西宛,朱丽华,周惟强.糖足康洗剂磁熏洗干预早期糖尿病足 104 例[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(10):228-230.
- [3] Apeqvist J, Bakker K, van Houtum W H, et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot[J]. International Working group on the diabetes Foot. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16 (suppl1): S84-S92.
- [4] 李晓艳,陈兵,梁自文.糖尿病足治疗的研究进展[J].西南国防医药,2008,18(5):769.

- [5] BAKKER K, SCHAPER N C. New developments in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. Ned Tijdschr geneesk, 2000, 144(9):418-421.
- [6] 陈爱,张安,黄云平,等.院前糖尿病足患者溃疡分泌物细菌培养与药敏分析[J].中国热带医学,2008,8(8):1460-1461.
- [7] 王艳茹,张智丽,赵静,等.45 例糖尿病足感染细菌谱及用药分析[J].中国厂矿医学,2009,22(1):56-57.
- [8] 张海燕,郭伟魁,李芳,等.针药结合治疗糖尿病及其并发症研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):260-264.
- [9] 阙华发,唐汉钧,向寰宇,等.扶正活血法为主分期辨证治疗糖尿病足坏疽 71 例[J].上海中医药杂志,2003,37(10):30-32.
- [10] 刘希德.糖尿病足中药外用方整理研究[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(20):178.
- [11] 王蕾,周四元,梅其炳.多糖治疗胃溃疡的研究进展[J].中成药,2003,25(8):654.
- [12] 俞林花,聂绪强,潘会君,等.白及多糖对糖尿病溃疡创面愈合的作用研究[J].中国中药杂志,2011,36(11):1487-1491.
- [13] 李光善,李萍,盛巡,等.黄芪多糖、桂皮醛、川芎嗪对实验性糖尿病大鼠创面成纤维细胞增殖作用的影响[J].中国中医基础医学杂志,2004,10:20-22.
- [14] 周倩,王燕,肖正华,等.黄芪多糖对糖尿病足溃疡成纤维细胞胶原合成的影响[J].解剖学研究,2011,33(2):135-137.
- [15] 张正军,肖正华,陈定宇,等.黄芪多糖对糖尿病足溃疡渗出液成纤维细胞 MMP-2、MMP-9 表达的影响[J].中国糖尿病杂志,2007,15(4):202-203.
- [16] 文东旭.龙血竭的研究进展[J].中草药,2001,32(11):1053-1054.
- [17] 贺选玲,王莘智,黄政德.龙血竭促进糖尿病皮肤溃疡愈合实验研究[J].新中医,2011,43(8):144-147.
- [18] 陆晔.芒硝外敷及整体护理干预在糖尿病足治疗中的应用[J].蚌埠医学院学报,2010,35(11):1188.
- [19] 刘彦,孙晓芳,陈晔,等.芒硝外敷对糖尿病足治疗作用的研究[J].实用临床医药杂志,2011,15(15):33-36.
- [20] 肖志业.天然麝香治疗糖尿病足 10 例[J].中国民间疗法,2005,13(9):17-18.
- [21] 毛咏曼,曾国武.珍珠粉治疗创面溃疡 55 例疗效观察[J].浙江中医学院学报,2004,28(5):49.
- [22] 赵通洲,闫月玲,王桂珍,等.雷公藤多甙治疗糖尿病足溃疡的临床观察[J].中药药理与临床,2010,26(5):143-144.
- [23] 喇孝瑾,韩淑英,韩刚,等.复方姜黄胶囊治疗糖尿病足的实验研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2010,13(10):1548-1549.
- [24] 周秀珍,罗曼,吴军,等.中药复方足痒平软膏对糖尿病大鼠感染创面抗菌作用实验研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(11):1207-1209.
- [25] 吕雅丽,梁龙彦,刘阳,等.中药解毒生肌膏治疗大鼠糖尿病足的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(4):233-235.
- [26] 王安宇,徐寒松,赵胜,等.基因表达谱差异分析丹黄散对糖尿病足创面修复的作用[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(28):5233-5236.
- [27] 许经纶,陶茂灿,曹毅,等.糖足合剂对糖尿病足大鼠肢端坏疽及血清 NO、ET 水平的影响[J].中国中医药科技,2011,18(3):198-199.
- [28] 祝娉婷,胡荣,卜平.冰黄凝胶治疗糖尿病足的作用及机理研究[J].实用临床医药杂志,2009,13(2):62-68.
- [29] 张东萍,曹建春,奚九一.陈兰花冲剂对糖尿病足大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 的影响[J].医学研究杂志,2011,40(8):114-118.
- [30] 杨琪.加味当归四逆汤治疗糖尿病足临床研究[J].上海中医药杂志,2009,43(5):18-20.