

亚高温辨证足浴对 0 级糖尿病足患者 下肢动脉血管内皮功能的影响

朱 锋¹ 胡祝红² 罗 艳² 魏佳平² 黄 斌³

摘要 目的 观察亚高温辨证足浴对 0 级糖尿病足患者下肢动脉血管内皮功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 120 例 0 级糖尿病足患者分为干预组(62 例)和对照组(58 例)。两组患者均予常规西医治疗;干预组在对照组的基础上给予亚高温中医辨证足浴治疗,每次 30 min,每日 1 次,持续 3 个月。治疗前后两组患者均测定血清一氧化氮(NO)、人活性氧(ROS)的表达量,并进行胫前动脉血管超声检查[包括胫前动脉的收缩期峰速(PSV)、舒张末期流速(EDV)、血管搏动指数(PI)和阻力指数(RI)]。**结果** 与本组治疗前比较,治疗后两组 ROS 水平下降($P < 0.05$),对照组 PSV 降低,PI 增高($P < 0.05$);干预组 PSV 及 RI 水平降低,EDV、PI 及 NO 水平增高($P < 0.05$);与对照组比较,干预组治疗后 PI 及 NO 水平升高,PSV、RI 及 ROS 水平降低($P < 0.05$)。**结论** 亚高温辨证足浴干预措施能升高 0 级糖尿病足患者血清 NO 水平,降低 ROS 水平,有助于改善患者下肢动脉血管内皮功能。

关键词 0 级糖尿病足;亚高温;辨证足浴;内皮功能

Effect of Sub-hyperthermia Foot Bath with Syndrome Typing of Chinese Medicine on Vascular Endothelial Function in Patients with Grade 0 Diabetic Foot ZHU Feng¹, HU Zhu-hong², LUO Yan², WEI Jia-ping², and HUANG Bin² 1 Zhejiang University City College School of Medicine, Hangzhou (310015); 2 Department of Endocrinology, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310006); 3 Department of Ultrasound, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310006)

ABSTRACT Objective To observe the effect of sub-hyperthermia foot bath with syndrome typing of Chinese medicine (CM) on vascular endothelial function in patients with grade 0 diabetic foot (DF). **Methods** Totally 120 grade 0 DF patients were assigned to the control group (58 cases) and the treatment group (62 cases) according to random digit table. All patients received routine treatment of Western medicine (WM), including blood sugar control, diabetic knowledge, foot nursing education, and self-management. Those in the treatment group additionally received sub-hyperthermia foot bath with syndrome typing of CM, 30 min each time, once per day. All treatment lasted for 3 successive months. Serum levels of nitric oxide (NO) and reactive oxygen species (ROS) were detected before and after treatment. Ultrasound examinations of anterior tibial artery were performed, including peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), pulsation index (PI), resistance index (RI). **Results** Compared with before treatment in the same group, serum ROS level decreased in the two groups after treatment ($P < 0.05$); PSV decreased and PI increased in the control group ($P < 0.05$); PSV and RI levels decreased, but levels of EDV, PI, and NO increased in the treatment group ($P < 0.05$). Compared with the control group, serum levels of PI and NO increased, but levels of PSV, RI, and ROS decreased in the treatment group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Sub-hyperthermia foot bath with syndrome typing of CM could elevate serum NO level, lower ROS level, which was helpful to improving arterial vascular endothelial function of lower limbs.

基金项目:浙江省中医药科学研究基金资助项目(No. 2014ZB033);浙江大学城市学院教师科研基金资助项目(No. J-15023)

作者单位:1.浙江大学城市学院医学院(杭州 310015);2.浙江省中医院内分泌科(杭州 310006);3.浙江省中医院超声科(杭州 310006)

通讯作者:胡祝红, Tel:0571-87068001, E-mail:wszylmm@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.08.0938

KEYWORDS grade 0 diabetic foot; sub-hyperthermia; foot bath by syndrome typing of Chinese medicine; endothelial function

糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病最常见而又最严重的并发症之一。0 级糖尿病足是指没有足溃疡,但伴有 1 个或多个危险因素的状态,虽然症状较轻,但处置不当随时可引起足部感染、溃疡和(或)深层组织的破坏,增加截趾、截足、截肢甚至死亡的风险^[1]。有研究表明,一氧化氮(nitric oxide, NO)生物利用度降低、活性氧(reactive oxygen species, ROS)积聚增加等导致的内皮细胞功能紊乱,是 DF 病理生理过程的始动环节^[2]。亚高温热疗是通过各种人为方法将患者的局部或全身体温提升到 39.5 ~ 42.0 °C,利用热作用及其继发效应进行治疗的方法,具有不损伤正常组织但能激活机体免疫系统,促进大量的细胞因子释放等特点^[3,4]。本研究采用亚高温辨证足浴法综合热效应和中药药效的双重作用来治疗 0 级 DF 患者,对患者下肢血管进行血管超声 vascular-ity 检测并观察血清 NO 和 ROS 表达变化,从血管内皮功能的角度初步探讨中药足浴防治 DF 的可能作用机制。

资料与方法

1 诊断标准 2 型糖尿病西医诊断参照 1999 年 WHO 的糖尿病诊断^[5]。糖尿病足诊断参照 1995 年中华糖尿病学会第一届全国糖尿病足学会会议制定“糖尿病足检查方法及诊断标准(草案)”之糖尿病足诊断标准^[6]。0 级足诊断参照 Wagner 分级法标准^[7]。主要通过辨识局部皮肤颜色、温度、对外界刺激的感觉、肿胀、局部疼痛性质及麻木表现进行中医学辨证分型^[8,9]。将患者的症状以四肢麻木、对称性疼痛、针刺痛、肤色淡白为主者归为经脉不通型;患者的症状以肤色青紫、寒肿、间歇痛、肢凉为主者归为血瘀型;患者兼有上述两型的症状,归为瘀血阻络型。

2 纳入标准 (1)符合 2 型糖尿病和 0 级糖尿病足标准,皮肤完整,无开放性病灶。(2)年龄 36 ~ 75 周岁。(3)自愿参加本研究并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者;(2)有肿瘤及血液系统疾病、心力衰竭及急性心肌梗死、严重的肝肾功能损害、其他原因所致的血管病变、近期有外伤、骨折、外科手术及溃疡者;(3)有意识障碍或精神异常者;(4)患有其他能引起麻木疼痛的疾病如腰椎管狭窄、颈椎病、神经炎等;(5)下肢血管超声检测排除下肢动脉远端完全闭塞者。

4 一般资料 120 例为 2011 年 1 月—2013 年 6 月在浙江省中医院内分泌科住院的符合诊断标准的患者。按随机数字表法将患者分为干预组和对照组;干预组 62 例,男性 27 例,女性 35 例,平均年龄(64.63 ± 7.35)岁,经脉不通型 18 例(29.0%),血瘀型 24 例(38.7%),瘀血阻络型 20 例(32.3%);对照组 58 例,男 27 例,女 31 例,平均年龄(68.32 ± 6.56)岁,经脉不通型 17 例(29.3%),血瘀型 23 例(37.9%),瘀血阻络型 19 例(32.8%)。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

5 治疗方法 两组患者均予常规西医治疗,包括控制血糖、改善微循环、对症处理各种并发症及健康教育。干预组在对照组治疗基础上给予亚高温中医辨证足浴治疗。患者入院第 1 日进行足部检查,并建立足部评估登记表,进行下肢血管超声 vascular-ity 检测。第 2 日空腹采血并开始足浴治疗。根据患者症状由 1 名主任中医师进行辨证选方。经脉不通型选用中药组方:乳香 30 g 没药 30 g 红花 15 g 冰片 10 g 附子 15 g 炮姜 15 g 五灵脂 15 g 急性子 30 g。血瘀型选用中药组方:乳香 30 g 没药 30 g 红花 15 g 丹参 30 g 丁香 9 g 鸡血藤 30 g 虎杖根 30 g 鬼箭羽 30 g。瘀血阻络型选用中药组方:乳香 30 g 没药 30 g 红花 30 g 冰片 15 g 丹参 30 g 红藤 30 g 附子 30 g 当归 30 g。根据不同证型确定相应组方进行足浴:由中药房加工成汤剂,每 500 mL 中药汤剂加水 4 000 mL,水温控制在 39.5 ~ 42.0 °C,足浴时需没过脚踝。每次足浴 30 min,每日 1 次。出院时根据患者足部辨证分型代煎药,患者自行每日临睡前坚持足浴。每周专科护士电话随访至少 1 次,并建立短信提醒。患者每月门诊复诊时加强局部检查并配制足浴中药汤剂,持续干预 3 个月。

6 观察指标及方法

6.1 标本采集 采血前数日少食含氮食物,空腹 10 h 以上,肘静脉采血 4 mL(试管斜放,血液顺管壁缓慢流入,防止溶血),37 °C 温育 1 h,2 000 r/min 离心 5 min,分离血清, - 25 °C 以下保存。

6.2 ROS 测定 采用美国 R&D 公司提供的 ROS 试剂盒,用酶联免疫法(ELISA)进行。

6.3 NO 测定 采用双抗体 ELISA 法测定,因 NO 代谢迅速,采用 Griess 试剂测定其相对稳定的

代谢产物($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$),试剂盒由美国 OXFORD 公司提供。

6.4 vascularity 检测 使用 GE 公司生产的 LOGIQ7 型彩色多普勒超声诊断仪,配备有 10 L 探头(频率 8~12 MHz),通过 CDFI 观察血管腔内的血流色彩及充盈程度,超声束与血流束夹角 $\leq 60^\circ$;以 PW 于血管中心取样,取样容积为 1 mm,获取最佳血流频谱图象,观察频谱形态,冻结图像并记录相关指标,实验所用数据取 3 次测量的平均值。患者休息 10 min,室温控制在 20~25℃。患者取坐位,由指定超声诊断医师进行扫查,测定胫前动脉的收缩期峰速(PSV)、舒张末期流速(EDV)、血管搏动指数(PI)和阻力指数(RI)等指标。每个指标测量 3 次,取平均值。

7 统计学方法 用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。数值据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的数据采用 *t* 检验进行两组间比较,不符合正态分布的数据采用 Wilcoxon 秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者治疗前后血清 NO 及 ROS 水平比较(表 1) 与本组治疗前比较,治疗后两组 ROS 水平下降,干预组 NO 水平升高($P < 0.05$);与对照组比较,干预组治疗后 NO 水平升高,ROS 水平降低($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后血清 NO 及 ROS 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO ($\mu\text{mol/L}$)	ROS (ng/mL)
对照	58	治疗前	30.34 \pm 3.34	8.80 \pm 0.43
		治疗后	30.74 \pm 1.71	3.15 \pm 0.75*
干预	62	治疗前	30.27 \pm 3.56	8.90 \pm 0.15
		治疗后	52.79 \pm 5.28* Δ	1.78 \pm 0.62* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

2 两组患者胫前动脉下段 vascularity 检测指标比较(表 2) 与治疗前比较,对照组治疗后 PSV 降低,PI 增高($P < 0.05$),干预组 PSV 及 RI 降低,EDV 及 PI 增高($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,干预组 PSV 及 RI 降低,PI 增高($P < 0.05$)。

表 2 两组患者胫前动脉下段 vascularity 检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PSV (cm/s)	EDV (cm/s)	PI	RI
对照	58	治疗前	48.49 \pm 14.31	7.9 \pm 4.89	7.47 \pm 4.13	0.84 \pm 0.17
		治疗后	42.98 \pm 13.52*	8.4 \pm 5.34	8.79 \pm 4.21*	0.80 \pm 0.09
干预	62	治疗前	48.24 \pm 15.18	7.9 \pm 5.12	7.52 \pm 4.20	0.84 \pm 0.11
		治疗后	30.48 \pm 14.39* Δ	8.9 \pm 4.97*	10.82 \pm 3.98* Δ	0.78 \pm 0.08* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

中华医学会糖尿病学会第一届全国糖尿病足学术会议制定的“糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准(草案)”^[5]将西医学诊断为糖尿病足 0 级、1 级的患者归于中医学“消渴”的早期,属瘀血之证。中医学认为 DF 系糖尿病病程日久,耗伤气阴,五脏气血阴阳俱损,气血运行不畅,肌肤失养,脉络瘀阻,日久化热引起。从现代医学角度看,内皮细胞位于血管内膜表面,在维持血管的收缩状态及血液的正常流动中发挥着重要的作用,与中医学“血”、“脉”维持正常血行的作用类似。

内皮细胞功能紊乱是 DF 病理生理过程的始动环节。高血糖可通过降低 NO 生物利用度、增加 ROS 积聚和抑制内皮依赖性血管舒张功能,导致严重的血管内皮功能障碍^[2]。糖尿病中内皮功能的紊乱先于动脉硬化,甚至先于明显的血糖升高^[10]。最新研究发现热疗(42℃)能通过上调葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性,最小化高糖所导致的氧化应激,促进产生更多的 NO,同时减少 ROS 产物,改善 NO 和 ROS 之间的失衡^[11]。本研究发现亚高温辨证足浴干预后显著增加 0 级糖尿病足患者血管内皮合成与释放 NO 的能力,提高患者血清 NO 水平,显著减少 ROS 积聚,调节 NO 与 ROS 间的平衡。超声检测评估血管内皮功能的方式目前已得到广泛的认可^[12]。vascularity 检测反映了动脉形态学和血流动力学发生的细微变化,为外周动脉超声评价血管内皮功能提供有力的客观依据。本研究利用无创性 vascularity 检测技术证实亚高温辨证足浴干预后胫前动脉下段血管血流阻力降低,血供增加,表明患者血管舒张功能障碍得到有效改善。超声检测结果与血清 NO 和 ROS 变化趋势一致,也进一步证实 0 级糖尿病足患者血管内皮功能障碍与机体内氧化应激水平升高密切相关。

DF 的发生是全身多因素的综合作用结果。治疗上需要顾及很多方面,单纯西药很难达到目的。本研究运用中医学辨证论治的原则,采取活血化瘀、益气养阴、清热解毒等治疗方法,配合局部热疗,充分发挥中

医外治之优势,综合热效应和中药药效的双重作用,取得了一定的疗效。本研究选用的中药组方中乳香、没药并用为宣通脏腑、疏通经络、诸疼痛皆治^[13]。红花活血通经,散淤祛痛,现代药理认为具有抗凝血作用,能改善组织缺氧^[14]。局部辨证为经脉不通型者加用冰片、附子、炮姜等既可调气以助血行,又可温经以散阴寒,局部使用减轻感觉神经刺激,有利于痹痛恢复^[13]。血瘀型者加用丹参、鸡血藤、鬼箭羽等活血通络、化痰行滞。王自辉等^[15]研究发现亚高温足浴能松弛肌筋、疏松腠理、活血通脉,药物在热能的作用下通过皮肤孔穴、俞穴等直接吸收进入血络、输布全身而发挥药效。但是目前直接揭示中医药对内皮功能障碍调控通路及作用机制的研究相对匮乏。局部外用中药可显著提高内皮细胞的双向运输机能,增加内皮细胞的表面积,增强物质吸收和转运能力,有效地调节局部的细胞免疫和体液免疫功能^[16]。这或许是 3 种复方外用具有血管内皮保护作用的原因。但是未来从中医整体辨证论治到微观细胞分子水平的作用机制尚需进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. The international consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003, 3(6): 475-479.
- [2] Sasaki S, Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications [J]. *Diabetes Metab*, 2012, 36(4): 255-261.
- [3] Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia [J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(4): 463-468.
- [4] Peer AJ, Grimm MJ, Zynda ER, et al. Diverse immune mechanisms may contribute to the survival benefit seen in cancer patients receiving hyperthermia[J]. *Immunol Res*, 2010, 46(1-3):

137-154.

- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2007 版) [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(18): 1227-1245.
- [6] 李仕明. 糖尿病足(肢端坏疽)检查方法及诊断标准(草案)[J]. *中国糖尿病杂志*, 1996, 4(2): 126, 102.
- [7] Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment [J]. *Foot Ankle*, 1981, 2(2): 64-122.
- [8] 胡祝红, 魏佳平. 魏佳平从瘀辨治糖尿病足经验辑要 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2015, 25(6): 529-530.
- [9] 路颖, 秦挣然. 魏佳平中西医结合治疗 0 级糖尿病足经验 [J]. *山东中医药大学学报*, 2013, 37(2): 135-136.
- [10] Sodré FL, Palm BA, Urban A, et al. Reduction in generation of reactive oxygen species and endothelial dysfunction during postprandial state [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(10): 800-807.
- [11] Presley T, Vedam K, Druhan LJ, et al. Hyperthermia-induced Hsp90 eNOS preserves mitochondrial respiration in hyperglycemic endothelial cells by down-regulating Glut-1 and up-regulating G6PD activity [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(49): 38194-38203.
- [12] Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis [J]. *Autoimmunity Rev*, 2010, 9(12): 830-834.
- [13] 凌一揆, 颜正华主编. 中药学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 150.
- [14] 张红艳, 孙洪胜, 傅春升, 等. 红花及其复方制剂的研究进展 [J]. *中国药师*, 2010, 13(7): 1033-1034.
- [15] 王自辉, 王晓媛, 张雅兰, 等. 清热解毒活血通络法治疗糖尿病足的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(4): 480-483.
- [16] 王军, 张庚扬, 张学勇, 等. 中药辨治感染性糖尿病足坏疽-附 178 例临床报告 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2003, 9(4): 268-270.

(收稿: 2015-03-27 修回: 2016-06-01)