

中药解毒生肌膏治疗大鼠糖尿病足的实验研究

吕雅丽¹, 梁龙彦², 刘 阳³, 韩会民¹, 蒋晓宇¹, 白忠民¹, 徐荣慧¹, 庞金奎¹, 车蔚娟¹, 王树国¹

(1. 黑龙江大庆第四医院内分泌科, 黑龙江 大庆 163712; 2. 大庆市医学高等专科学校, 黑龙江 大庆 163312; 3. 大庆市人民医院内分泌科, 黑龙江 大庆 163316)

【摘要】 目的 研究中药解毒生肌膏治疗大鼠糖尿病足疗效, 并探讨其临床应用价值。方法 腹腔注射链脲佐菌素 55 mg/kg 制备 Wistar 大鼠糖尿病模型。喂养 6 个月时结扎大鼠腓动脉下端, 7 个月时对糖尿病大鼠后肢足背皮肤进行烫伤, Wagner 分级为Ⅲ级。按随机数字表法将 40 只大鼠均分为糖尿病足溃疡常规治疗组(对照组)和中药解毒生肌膏治疗组(实验组)。实验组局部应用中药解毒生肌膏剂外敷, 对照组应用重组人表皮生长因子外用液, 每 2 d 换药 1 次, 连续 30 d。观察两组治疗前后 Wagner 分级、溃疡大小、创面肉芽生长情况、愈合时间及药物毒副作用。结果 实验组总有效率(70.0%, 14/20)、治愈率(50.0%, 10/20)均显著高于对照组(40.0%, 8/20; 15.0%, 3/20), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后溃疡大小和创面肉芽组织陈旧率均较治疗前有不同程度改善, 以实验组效果更为显著($P < 0.05$); 且实验组溃疡愈合时间明显短于对照组[(10.2±3.5)d 比(16.2±3.5)d, $P < 0.05$]。两组治疗前后均未出现药物毒副作用。结论 中药解毒生肌膏可以改善大鼠糖尿病足的微循环, 缩短足溃疡愈合时间。

【关键词】 中药解毒生肌膏; 大鼠; 糖尿病足

中图分类号: R285.5; R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)04-0233-03

An experimental study on treatment of diabetic foot ulcer in rats by antidotal and gynogenic ointment of traditional Chinese medicine (中药解毒生肌膏) LÜ Ya-li¹, LIANG Long-yan², LIU Yang³, HAN Hui-min¹, JIANG Xiao-yu¹, BAI Zhong-min¹, XU Rong-hui¹, PANG Jin-kui¹, CHE Wei-juan¹, WANG Shu-guo¹. 1. Department of Endocrinology, the 4th Hospital, Daqing 163712, Heilongjiang, China; 2. Daqing Medical College, Daqing 163312, Heilongjiang, China; 3. Department of Endocrinology, People's Hospital, Daqing 163316, Heilongjiang, China

Corresponding author: HAN Hui-min (Email: Edwardhan001@126.com)

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of antidotal and gynogenic ointment of traditional Chinese medicine (CMAGO, 中药解毒生肌膏) on rat diabetic foot and its value of clinical application in future. **Methods** Wistar rats were injected intraperitoneally with streptozocin (STZ, 55 mg/kg body weight) once to induce models of diabetes. After the rat was raised for 6 months, the popliteal artery was ligated at the distal end, and after 7 months of raising, the dorsal foot skin of the hind extremity of the diabetic rat was scalded. The degree of scald reached to grade Ⅲ in the Wagner classification. Forty rats were randomized equally by random number table into diabetic foot ulcer conventional treatment group and CMAGO experimental group. The rats in experimental group were treated by the local external application of CMAGO and the rats in conventional treatment group were treated by the local external application of a solution, Recombinant Human Epidermal Growth Factor. The dressing was changed once every two days for 30 days. Then the Wagner grade, ulcer size, growth of granulation, time of healing in the two groups were observed before and after treatment, and the side effects of the drugs were noted. **Results** The total efficiency (70.0%, 14/20) and the cure rate (50.0%, 10/20) of the experimental group were significantly higher than those of the conventional group (40.0%, 8/20; 15.0%, 3/20), the differences being statistically significant (both $P < 0.05$). Compared with those before the treatment, after treatment in the two groups, the size of the ulcer and the situation of the granulation tissue were improved in various degrees, the therapeutic effects being markedly better in the experimental group (all $P < 0.05$). The healing time in the experimental group was significantly shorter than that in the conventional group [(10.2±3.5) days vs. (16.2±3.5) days, $P < 0.05$]. The side effects of the drugs in the two groups were not seen. **Conclusion** CMAGO can improve the micro-circulation of the rat diabetic foot and shorten the healing time of the foot ulcer.

【Key words】 antidotal and gynogenic ointment of traditional Chinese medicine; rat; diabetic foot

糖尿病足溃疡是世界公认糖尿病四大顽固合并症之一,排位居首,约有 15% 的糖尿病患者发生足溃疡,其中约 85% 的患者最终下肢截肢。全世界每日有 2 880 例患者因糖尿病足而截肢,我国糖尿病足患病率也较高,目前仍在迅速增加。糖尿病足病程长、疗效起效慢、痛苦大、费用高,临床治疗复杂,已引起高度重视。中医药对糖尿病足的治疗显示出一定的优势。本研究中通过使用中药解毒生肌膏治疗大鼠糖尿病足的实验研究,为临床治疗糖尿病足提供了一种有效的方法。

1 材料与方法

1.1 实验材料:链脲佐菌素(STZ)购自美国 Sigma 公司;血糖仪购自美国雅培公司;Wistar 雄性大鼠购自黑龙江中医药大学实验动物科。

1.2 糖尿病动物模型制备及分组:选用 Wistar 雄性大鼠 40 只,体重(180±20)g。实验过程中自由饮水、摄食,自然光照适应性喂养 1 周后制模。大鼠禁食 10 h 后腹腔注射 STZ 55 mg/kg(用 0.1 mol/L 的柠檬酸钠缓冲液稀释, pH4.2)。48 h 取尾静脉血用血糖仪测血糖,将空腹血糖 ≥16.7 mmol/L 的大鼠定为糖尿病模型。将成模大鼠长期饮用含有一定比例 Na⁺、K⁺、Cl⁻、Mg²⁺ 的饮料代替清水,每日测血糖指导应用优泌林 70/30(2~12 U/d,美国礼来公司),将血糖控制在 20~25 mmol/L。在喂养 6 个月时,裂隙灯检查表明已有明显的白内障,神经和血管已发生相应的病理改变,此时在显微镜下将部分糖尿病大鼠的腓动脉下端结扎。喂养 7 个月时将实验大鼠按随机数字表法分为糖尿病足溃疡常规治疗组(对照组,20 只)、中药解毒生肌膏治疗组(实验组,20 只)。烫伤法:用圆柱形铁杵(直径 9 mm)在沸水中煮 10 min,立即取出紧密接触(不加压)糖尿病大鼠后肢足背部皮肤,使其得到一致性深Ⅱ度烫伤,相当于 Wagner 分级^[1]Ⅲ级。

1.3 治疗方法及实验观察指标:实验组局部应用中中药解毒生肌膏无菌油纱条外敷、无菌纱布包扎;对照

组应用重组人表皮生长因子外用溶液(深圳市华生元基因工程发展有限公司)、无菌纱布包扎;两组均每 2 d 换药 1 次,连续 30 d。实验组和对照组分别有 3 只和 5 只大鼠在治疗过程中死于糖尿病足感染。观察治疗前后 Wagner 分级、溃疡大小、创面肉芽生长情况、愈合时间及药物毒副作用。

1.4 疗效判定标准^[2]:根据 Wagner 分级情况制定以下标准。治愈:创口愈合;显效:病变 Wagner 分级下降 2 个等级,创口愈合 80% 以上;有效:病变 Wagner 分级下降 1 个等级,创口愈合 40% 以上;无效:治疗前后病变无改善或加重;死亡。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 10.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行组间及组内自身前后 *t* 检验,计数资料以率或百分比表示,采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后溃疡大小的变化及愈合时间比较(表 1,表 2);两组大鼠治疗后溃疡大小均有不同程度的改善,与治疗前比较差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.05);与对照组比较,实验组大鼠治疗后溃疡明显减小,差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.05);实验组愈合时间明显短于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 实验组与对照组大鼠治疗前后溃疡大小变化的比较($\bar{x} \pm s$) mm

组别	溃疡长径		溃疡短径	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	8.89±0.30(20)	1.79±1.40(17) ^{ab}	8.72±0.41(20)	1.62±1.00(17) ^{ab}
对照组	8.92±0.51(20)	5.60±3.51(15) ^a	8.84±0.72(20)	4.31±3.29(15) ^a

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与对照组比较,^b*P* < 0.05;括号内为动物数

2.2 两组疗效比较(表 2);实验组大鼠的总有效率和治愈率均显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。

表 2 实验组与对照组大鼠疗效及愈合时间比较

组别	动物数	疗效[只(%)]					总有效	愈合时间($\bar{x} \pm s, d$)
		治愈	显效	有效	无效	死亡		
实验组	20	10(50.0) ^b	3(15.0)	1(5.0)	3(15.0)	3(15.0)	14(70.0) ^b	10.2±3.5 ^b
对照组	20	3(15.0)	2(10.0)	3(15.0)	7(35.0)	5(25.0)	8(40.0)	16.2±3.5

注:与对照组比较,^b*P* < 0.05

通讯作者:韩会民,主任医师,Email:Edwardhan001@126.com
作者简介:吕雅丽(1966-),女(汉族),黑龙江省人,副主任医师。

2.3 两组治疗前后创面肉芽变化的比较(表 3):两组大鼠治疗后创面肉芽组织均有不同程度的改善,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。与对照组比较,实验组大鼠治疗后创面肉芽组织明显好转,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

表 3 实验组与对照组大鼠治疗前后创面肉芽变化比较 % (只/只)

组别	新鲜肉芽		灰暗肉芽	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	25.0(5/20)	88.2(15/17) ^{ab}	75.0(15/20)	11.8(2/17) ^{ab}
对照组	20.0(4/20)	53.3(8/15) ^a	80.0(16/20)	46.7(7/15) ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

2.4 副作用:两组治疗前后均未发现毒副作用。

3 讨论

糖尿病足是由下肢血管病变、神经病变和感染共同所致,其发病机制与高血糖、高血脂、高糖化血红蛋白等其他致病因子密切相关。上述因素致使动脉硬化,血管狭窄和闭塞,毛细血管内皮损伤及增生,基底膜增厚,微循环障碍,进一步导致神经细胞变性,肌肉萎缩,肌腱、韧带失去正常张力平衡,甚至形成夏科氏关节^[3]。由于糖尿病足成因复杂、治疗棘手,降血糖、降血脂、降血压以及改善微循环是基础治疗;动脉支架、球囊扩张、动脉斑块消融、血管旁路移植治疗所需要的设备精密昂贵、风险大,且合并症多;干细胞治疗受到伦理限制,多数医院不能开展;局部治疗有生物辅料,表皮生长因子疗效不确切;减压肢具、全石膏接触肢具等有严格适应证。因此,寻找安全有效、价格合理、风险低的治疗方法一直困扰着医务人员。

我们的前期研究已经证实,采用股动脉介入置管保留尿激酶、丹参及山莨菪碱治疗糖尿病足患者,可使患者足部皮肤温度升高,血供明显改善,足背动脉搏动增强,通过控制血糖、血压、血脂及局部清创应用中成药剂外敷等治疗措施,肉芽组织生长快,溃疡愈合较快,达到了满意的近期疗效^[4];而本研究采用 Wistar 大鼠制成糖尿病模型,饲养 6 个月时裂隙灯检查已有较明显的白内障,神经和血管已发生相应的病理改变,此时其病程相当于糖尿病患者的中晚期,已具备发生糖尿病足的内因条件;并对糖尿病大鼠在显微镜下进行腘动脉下端结扎,造成下肢缺血,同时保留了腘动脉与股动脉、小腿各动脉之间的侧支循环,与糖尿病患者的下肢缺血较相近。在 7 个月时造成大鼠后肢足背部皮肤烫伤,使其又具备患

糖尿病足的外因条件。这时采用中药解毒生肌膏制成的无菌油纱条,每 2 d 换药 1 次,总有效率可达 82.35%,明显高于对照组。分析原因为:此药具有清热解毒、祛腐生肌、活血化瘀的功效,可改善微循环,促进肉芽组织生长,加速糖尿病足的愈合,且成本低、疗效好、无毒副作用,易于操作。

中医具有整体观念,中药具有复方特点,如何让中医药在保留宏观、整体、复方优势的同时,采用现代医学微观的表述,是中医药治疗理论的创新,是突破中西医结合的关键。陈伟等^[5]和孙同柱等^[6]的研究表明,糖尿病患者溃疡创面难愈性修复可能与血小板源性生长因子(PDGF)受体表达下降引起因子与受体结合发生障碍有关;而中剂量($7.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)重组人 PDGF 凝胶剂对糖尿病大鼠切割创面有明显的促修复作用。谢全锦等^[7]观察了补阳还五汤对球囊扩张后主动脉再狭窄的拮抗作用,认为活血化瘀药物在细胞和基因水平发挥着干预作用,可影响血管壁 PDGF 和超氧化物歧化酶(SOD)的基因表达,从而抑制动脉平滑肌细胞的病理增殖,使微循环得到了改善。这为中药治疗糖尿病足提供了借鉴。

目前,对糖尿病足的研究尚处于探索阶段,本研究初步探讨中药解毒生肌膏治疗大鼠糖尿病足取得了较好的疗效,为临床治疗糖尿病足提供了一种新的方法,值得推广。

参考文献

- [1] New J P, McDowell D, Burns E, et al. Problem of amputations in patients with newly diagnosed diabetes [J]. Diabet Med, 1998, 15(9): 760-764.
- [2] Faglia E, Favales F, Quarantiello A, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers [J]. Diabetes Care, 1998, 21(4): 625-630.
- [3] 蒋世良, 戴汝平, 徐仲英, 等. 动脉内溶栓治疗外周动脉性病变(附 10 例报告) [J]. 中华放射学杂志, 1994, 28(2): 161.
- [4] 韩会民, 王树国, 蒋晓宇, 等. 股动脉介入置管保留尿激酶和丹参及山莨菪碱治疗糖尿病足的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(4): 234-236.
- [5] 陈伟, 付小兵, 孙同柱, 等. 血小板源性生长因子和受体在皮肤溃疡中表达特征及其对溃疡形成影响的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(9): 515-517.
- [6] 孙同柱, 付小兵, 赵志力, 等. 重组人血小板源性生长因子凝胶剂促进糖尿病大鼠创面愈合的实验研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(10): 596-599.
- [7] 谢全锦, 侯灿, 吴伟康, 等. 补阳还五汤对球囊扩张主动脉后再狭窄其内皮 PDGFR 和 SOD-1 基因表达的探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(10): 611-613.

(收稿日期: 2008-05-25)

(本文编辑: 李银平)