

# 阳和通脉丸联合前列地尔治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症临床观察

孔五宝<sup>1</sup>, 吴进<sup>1</sup>, 王晓蕴<sup>1</sup>, 吕树泉<sup>2</sup>, 赵红敏<sup>1</sup>

1. 河北省沧州中西医结合医院内分泌科 (河北沧州 061000)

2. 河北省沧州中西医结合医院糖尿病科 (河北沧州 061000)

**【摘要】目的** 观察阳和通脉丸联合前列地尔对糖尿病下肢动脉硬化闭塞症 (DLASO) 的疗效及对患者相关指标的影响。**方法** 140 例 DLASO 患者随机分为对照组 (70 例) 和试验组 (70 例)。两组均给予常规对症治疗, 对照组在此基础上加用前列地尔, 试验组在对照组基础上再加用阳和通脉丸。检测治疗前后两组患者的中医证候评分以及血流动力学、血液流变学与微循环等指标变化, 比较两组临床疗效及不良反应。**结果** 治疗后两组患者的中医证候评分、管襻积分、流态积分、襻周积分、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度、血清血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 水平等均较前明显降低, 两组足背动脉血流量、ABI、TBI 及襻顶血管直径等指标则较前明显升高 ( $P < 0.05$ ); 且试验组各项指标均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。试验组临床总有效率为 90.00%, 明显高于对照组的 74.29% ( $P < 0.05$ ), 两组不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** DLASO 患者采用阳和通脉丸联合前列地尔治疗可提高疗效, 减轻患者临床症状, 改善下肢血流微循环及血液流变学, 减轻炎性反应, 且不良反应少。

**【关键词】** 阳和通脉丸; 前列地尔; 糖尿病; 下肢动脉硬化闭塞症; 临床疗效

## Clinical observation of Yanghe Tongmai pills combined with alprostadil for diabetic lower limb arteriosclerosis obliterans

Wu-Bao KONG<sup>1</sup>, Jin WU<sup>1</sup>, Xiao-Yun WANG<sup>1</sup>, Shu-Quan LYU<sup>2</sup>, Hong-Min ZHAO<sup>1</sup>

1. Department of Endocrinology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061000, Hebei Province, China

2. Department of Diabetes, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061000, Hebei Province, China

Corresponding author: Wu-Bao KONG, Email: kongwubao1983@163.com

**【Abstract】Objective** To observe the effect of Yanghe Tongmai pills combined with alprostadil on the curative effect and related indicators of diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans (DLASO). **Methods** A total of 140 patients with DLASO were randomly divided into the control group (70 cases) and the experimental group (70 cases). Both groups were given conventional symptomatic treatment. The control group was given

alprostadil intravenous drip, and the experimental group was given Yanghe Tongmai pills on the basis of the control group. Before and after treatment, the TCM syndrome score, hemodynamics, hemorheology, microcirculation and other indicators of the two groups were measured, and the clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** After treatment, the scores of TCM syndromes, loop integral, flow pattern integral, loop circumference integral, plasma viscosity, whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity, serum LOX-1, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 levels of patients in the two groups were significantly lower than before, while the blood flow of dorsalis pedis artery, ABI, TBI, and the diameter of the top loop vessels in the two groups were significantly higher than before ( $P < 0.05$ ); all indexes in the experimental group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The total clinical effective rate of the experimental group (90.00%) was significantly higher than that of the control group (74.29%) ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The treatment of DLASO patients with Yanghe Tongmai pills combined with alprostadil can improve the curative effect, alleviate the clinical symptoms of patients, improve the blood microcirculation and hemorheology of lower limbs, reduce inflammatory reactions, and have fewer adverse reactions.

**【Keywords】** Yanghe Tongmai pills; Alprostadil; Diabetic; Lower limb arteriosclerosis obliterans; Clinical efficacy

随着人口老龄化加剧, 糖尿病发病率也逐渐升高。下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity arteriosclerosis occlusive disease, LEAOD) 是糖尿病患者常见的严重并发症之一, 糖尿病患者的下肢微血管及外周大血管在体内高糖环境的影响下, 更易增加动脉粥样硬化发生风险<sup>[1-2]</sup>。随着病情加重, 继而导致肢体供血不足, 出现静息痛、间歇性跛行等症状<sup>[3-4]</sup>, 若不及时干预, 随着病情加重, 患者可能出现下肢溃疡、坏疽, 严重者甚至需要截肢<sup>[5-6]</sup>。临床上多采用降糖、调脂、控血压等治疗措施, 结合使用血管活性药物如前列地尔等, 治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(diabetes lower extremity arteriosclerosis obliterans, DLASO), 但前列地尔停药后复发率较高, 且部分特殊患者不宜用药<sup>[7]</sup>。中医认为, DLASO 属于“脉痹”“脱疽”等范畴, 多属寒凝血瘀证, 应以温补脾肾精气、散寒活血通脉为治疗原则。阳和通脉丸为沧州中西医结合医院院内制剂(冀药制备字: Z20210001000), 具有温经通脉、活血散寒、温补脾肾的作用, 可用于治疗动脉硬化性闭塞症。本文观察阳和通脉丸联合前列地尔治疗寒凝血瘀型 DLASO 的临床疗效, 及其对患者血流动力学、血液流变学与微循环等指标的影响, 报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究通过沧州中西医结合医院伦理委员会审批(批件号: 20201210)。选取 2020 年 2 月—2021 年 10 月在沧州中西医结合医院内分泌科接收治疗的 140 例 DLASO 患者为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为试验组( $n=70$ )和对照组( $n=70$ )。纳入标准: (1) 西医诊断: ①符合 2 型糖尿病诊断标准<sup>[8]</sup>: 烦渴多饮、多尿、体重下降; 随机血糖  $\geq 11.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  或空腹血糖  $\geq 7.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  或餐后 2 h 血糖  $\geq 11.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  或(标化)糖化血红蛋白  $\geq 6.5\%$ ; ②符合 LEAOD 诊断标准<sup>[9]</sup>: 出现间歇性跛行及静息痛; 踝肱指数(ABI)  $\leq 0.90$ , 趾肱指数(TBI)  $< 0.60$ , 运动后下降 20%; 影像检查存在下肢动脉病变(硬化狭窄或闭塞)。(2) 中医诊断: 符合寒凝血瘀证标准<sup>[10]</sup>: 畏寒, 面色无华, 喜暖, 患肢麻木酸痛, 有针刺、沉重感, 伴间歇性跛行, 行走一段距离后突然出现腿部疼痛, 肌肉抽搐紧张, 迫使患者停止行走, 休息后疼痛可有减轻并消失, 继续行走后, 会反复发作, 胫骨后部、足部的脉搏减少或消失, 局部皮肤苍白, 触之无弹性、干燥、发凉, 舌苔白腻, 舌质黯淡, 脉迟、沉细。(3) 病历资料完

善。(4)除 LEAOD 外无其他严重糖尿病并发症。(5)年龄 30~65 岁。(6)受试者均自愿参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)伴有心肝肾严重障碍、恶性肿瘤或免疫系统等疾病;(2)精神异常不能配合治疗;(3)有下肢静脉血栓史或肺栓塞史;(4)妊娠期或哺乳期;(5)近期使用同类药物;(6)伴有其他下肢血管病变。

## 1.2 治疗方法

两组患者均给予口服降糖药(盐酸二甲双胍片 0.25~0.5 g, po, bid)维持血糖稳定。合并高血压患者给予硝苯地平片 10~20 mg, po, tid, 高血脂患者给予阿托伐他汀钙片 10~20 mg, po, qd。

在上述常规治疗基础上,对照组加用前列地尔(北京泰德制药公司,规格:1 mL:5 μg,批号:20200624)10 μg+0.9%氯化钠注射液 100 mL, ivd, qd。试验组在对照组基础上再加用阳和通脉丸(本院自制,每 60 丸重 4 g,批号:20201105)20 丸, po, bid。两组均治疗 2 周。治疗过程中每日监测血压及空腹血糖。

## 1.3 观察指标

### 1.3.1 中医证候评分

参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[11]</sup>,对两组患者治疗前后肢体疼痛、怕冷及麻木、间歇性跛行等方面进行评估,按照无、轻度、中度、重度依次记 0, 1, 2, 3 分。

### 1.3.2 血流动力指标

治疗前后,采用 TC-2021 型经颅多普勒超声诊断仪检测两组患者患肢足背动脉血流量、ABI 及 TBI。

### 1.3.3 微循环指标

治疗前后,采用 BRM-A 型微循环检测仪(合肥金脑人科技发展有限责任公司)获取患者患肢襻周、管襻及流态积分,并测量襻顶血管直径。

### 1.3.4 血液流变学指标

治疗前后,抽取患者 5 mL 空腹静脉血,采用众驰 ZL-9100 型全自动血流变测试仪检测全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度。

### 1.3.5 血清指标

治疗前后,取两组肘正中静脉血 4 mL,离心后保存血清,采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自浙江世纪康大医疗科

技术有限公司;ELISA 法检测白细胞介素-6(IL-6)、血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,试剂盒均购自默沙克生物科技有限公司。

### 1.3.6 临床疗效评估

治疗后进行疗效评估。临床疗效评估标准<sup>[9,11]</sup>:临床症状完全消失,显著缓解肢体末梢血液循环障碍,且中医证候评分减少超过 90% 则为治愈;大部分临床症状消失,较大程度缓解循环障碍,减少 70%~90% 评分则为显效;临床症状有所减轻,一定程度缓解患者的循环障碍,减少 30%~70% 评分则为有效;临床症状及循环障碍均未改善,且评分减少不足 30% 则为无效。以有效及以上患者占比计算总有效率。

### 1.3.7 药品不良反应

观察并记录治疗过程中出现的肝肾异常、胃肠道反应、头晕、头痛等药品不良反应。

## 1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,符合正态分布且方差齐性的计量资料,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间及组内比较分别用独立样本 *t* 或配对样本 *t* 检验。计数资料以  $[n(\%)]$  表示,比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

试验组中男 46 例,女 24 例;年龄 34~65 岁,平均年龄(47.10 ± 7.51)岁;Rutherford 分级 1 级 16 例,2 级 20 例,3 级 14 例,4 级 10 例,5 级 10 例;合并高血压 23 例,合并高血脂 27 例。对照组中男 41 例,女 29 例;年龄 35~63 岁,平均年龄(46.80 ± 7.27)岁;Rutherford 分级<sup>[9]</sup>1 级 17 例,2 级 19 例,3 级 14 例,4 级 12 例,5 级 8 例;合并高血压 20 例,合并高血脂 26 例。两组患者各项基线指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 两组患者治疗前后中医证候评分变化比较

治疗前,两组患者各项中医证候评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的各项评分均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),且试验组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表1 两组患者治疗前后中医证候评分变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 1. Comparison of the scores of TCM syndromes between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , points)

组别	时间	肢体疼痛	肢体怕冷	肢体麻木	间歇性跛行
对照组	治疗前	2.30 ± 0.57	2.30 ± 0.51	2.20 ± 0.59	2.10 ± 0.54
	治疗后	1.60 ± 0.37 <sup>a</sup>	1.50 ± 0.43 <sup>a</sup>	1.30 ± 0.40 <sup>a</sup>	1.10 ± 0.36 <sup>a</sup>
试验组	治疗前	2.20 ± 0.57	2.40 ± 0.53	2.20 ± 0.58	2.20 ± 0.53
	治疗后	1.00 ± 0.26 <sup>ab</sup>	0.80 ± 0.28 <sup>ab</sup>	0.70 ± 0.27 <sup>ab</sup>	0.60 ± 0.22 <sup>ab</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后血流动力指标变化比较

治疗前, 两组患者的足背动脉血流量、ABI 及 TBI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的上述指标均明显高于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且试验组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 两组微循环指标比较

治疗前, 两组患者的管襻积分、流态积分、襻周积分、襻顶血管直径等指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的管襻积分、流态积分、襻周积分均明显低于治疗前, 襻顶血管直径则明显高于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 且试验组上述指标均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 两组患者治疗前后血液流变学指标变化比较

治疗前, 两组患者的各项血液流变学指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的血液流变学指标明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且试验组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.6 两组患者治疗前后血清指标变化比较

治疗前, 两组患者血清 LOX-1、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的血清 LOX-1、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且试验组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表2 两组患者治疗前后血流动力指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Comparison of hemodynamic changes between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	足背动脉血流量 ( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )	ABI	TBI
对照组	治疗前	23.12 ± 3.47	0.55 ± 0.07	0.50 ± 0.07
	治疗后	31.56 ± 4.88 <sup>a</sup>	0.80 ± 0.11 <sup>a</sup>	0.78 ± 0.10 <sup>a</sup>
试验组	治疗前	22.84 ± 3.38	0.54 ± 0.07	0.49 ± 0.07
	治疗后	37.51 ± 5.23 <sup>ab</sup>	0.99 ± 0.13 <sup>ab</sup>	0.92 ± 0.11 <sup>ab</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后微循环指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Comparison of microcirculation indexes between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	管襻积分 (分)	流态积分 (分)	襻周积分 (分)	襻顶血管直径 (mm)
对照组	治疗前	2.26 ± 0.34	3.96 ± 0.57	1.26 ± 0.24	8.07 ± 0.96
	治疗后	1.19 ± 0.21 <sup>a</sup>	1.98 ± 0.31 <sup>a</sup>	0.83 ± 0.09 <sup>a</sup>	12.13 ± 1.84 <sup>a</sup>
试验组	治疗前	2.20 ± 0.32	3.87 ± 0.54	1.27 ± 0.25	7.99 ± 0.99
	治疗后	0.53 ± 0.07 <sup>ab</sup>	1.03 ± 0.17 <sup>ab</sup>	0.35 ± 0.04 <sup>ab</sup>	16.28 ± 2.41 <sup>ab</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$



表4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mPa·s)

Table 4. Comparison of hemorheology indexes between two groups before and after treatment

( $\bar{x} \pm s$ , mPa·s)

组别	时间	全血低切黏度	全血高切黏度	血浆黏度
对照组	治疗前	10.63 ± 2.31	8.21 ± 1.89	2.50 ± 0.56
	治疗后	9.03 ± 1.96 <sup>a</sup>	7.20 ± 1.63 <sup>a</sup>	2.09 ± 0.48 <sup>a</sup>
试验组	治疗前	10.49 ± 2.30	8.30 ± 1.90	2.51 ± 0.55
	治疗后	7.51 ± 1.63 <sup>ab</sup>	6.11 ± 1.54 <sup>ab</sup>	1.67 ± 0.44 <sup>ab</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 表5 两组患者治疗前后血清指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5. Comparison of serum indexes between two groups before

and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	LOX-1 (ng·mL <sup>-1</sup> )	CRP (mg·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ (ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-6 (ng·L <sup>-1</sup> )
对照组	治疗前	1.99 ± 0.53	9.98 ± 1.78	42.66 ± 4.89	31.22 ± 6.84
	治疗后	1.23 ± 0.36 <sup>a</sup>	6.59 ± 1.24 <sup>a</sup>	25.16 ± 2.93 <sup>a</sup>	23.56 ± 5.67 <sup>a</sup>
试验组	治疗前	2.03 ± 0.53	9.89 ± 1.77	43.04 ± 4.92	31.48 ± 6.88
	治疗后	0.85 ± 0.27 <sup>ab</sup>	4.31 ± 1.07 <sup>ab</sup>	17.95 ± 2.54 <sup>ab</sup>	16.42 ± 4.68 <sup>ab</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 

## 2.7 两组临床疗效比较

试验组总有效率为 90.00%, 明显优于对照组的 74.29% ( $P < 0.05$ )。见表 6。

## 2.8 两组不良反应比较

两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 7。

表6 两组临床疗效比较[n(%)]

Table 6. Comparison of clinical efficacy between two groups [n(%)]

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	24 (34.29)	16 (22.86)	12 (17.14)	18 (25.71)	52 (74.29)
试验组	31 (44.29)	19 (27.14)	13 (18.57)	7 (10.00)	63 (90.00 <sup>a</sup> )

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 

表7 两组不良反应比较[n(%)]

Table 7. Comparison of adverse reactions between two groups [n(%)]

组别	肝肾异常	胃肠道反应	头晕	头痛	ADR发生率
对照组	2 (2.86)	2 (2.86)	3 (4.29)	3 (4.29)	10 (14.29)
试验组	2 (2.86)	1 (1.43)	0 (0.00)	3 (4.29)	6 (8.57)

## 3 讨论

与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者 LEAOD 风险要高出 2 倍, 高糖状态是影响其发生的高危因素<sup>[12]</sup>, 血糖代谢异常对下肢外周神经和外周血管造成损伤<sup>[13]</sup>, 同时患者由于微循环紊乱, 血管内皮细胞受损, 基膜增厚, 血黏度增高, 血小板发生异常黏附和聚集<sup>[14]</sup>, 最终导致血管闭塞<sup>[15]</sup>。控制疾病进展, 改善患者下肢缺血症状是主要干预手段<sup>[16]</sup>。前列地尔的药物治疗有效成分被脂微球所

包裹, 静脉滴注后可迅速靶向定位至受损血管, 促进血管扩张, 抑制血小板聚集<sup>[17]</sup>, 从而改善患肢血流, 有助于减轻患者的静息痛和间歇性跛行<sup>[18]</sup>。同时国外研究发现, 前列地尔能够从基因水平上发挥保护血管内皮细胞的作用, 且对炎性细胞具有抑制作用<sup>[19]</sup>。研究发现, 采用复荣通脉组方联合前列地尔治疗糖尿病 LEAOD 疗效确切, 患者下肢动脉血流加快, 炎性指标降低<sup>[2]</sup>。杨沙丽等<sup>[20]</sup>学者采用活血通络丸联合前列地尔在糖尿病 LEAOD 患者的治疗中也取得不错的疗效。

LEAOD 的临床表现与中医学中“脉痹”“脱疽”相对应，糖尿病即是中医中的消渴症，患者由于热灼津亏血瘀，致使脾肾阴阳两虚，化生湿、痰、瘀等阴邪，蕴积血脉阻塞经络，形成“脉痹”，严重者“脱疽”。阳和通脉丸是本院自制制剂，处方由当归、干姜、鹿角霜、党参、麻黄、黑顺片、细辛、桂枝、红花、川牛膝、炙甘草组成。其中黑顺片走行十二经脉，《珍珠囊》记载其“温暖脾胃，除脾湿肾寒，补下焦之阳虚”，与干姜、鹿角霜合用温阳活血之力强劲，血得温则行，可祛除寒湿之邪；桂枝助阳化气、温通经脉，祛除寒湿之邪通达一身之阳气；党参、当归、红花合用活血补血，血行通畅则瘀血留滞减轻，濡养经脉促进新生；细辛、麻黄芳香走窜，缓急镇静止痛；川牛膝活血祛瘀、利关节；炙甘草解除毒性调和诸药。全方以温补脾肾精气，散寒活血通脉为主要治疗原则。

本研究的结果显示，治疗后，试验组的中医证候评分及临床疗效均优于对照组，且未增加不良反应的发生，表明阳和通脉丸联合前列地尔，较单用前列地尔能显著改善患者症状，且组方合理，药性和缓。临床上，ABI、TBI 等血流动力学指标多用来评估下肢缺血程度，管襻及襻周积分等微循环指标能够直接反映肢体末梢血管的供血状态，血液流变学通过检测血液黏稠度了解血液流动是否通畅，本研究结果显示，治疗后试验组的血流动力学指标、微循环指标、血液流变学指标均较前明显改善，且明显优于对照组。前列地尔主要通过扩张血管，抑制血小板凝集<sup>[17]</sup>进而改善患者血流情况，加用阳和通脉丸能够活血通脉，改善患者下肢动脉硬化闭塞处的瘀积情况，加速血液运行，进而改善患者下肢血流及末梢供血状态。动脉硬化闭塞与血管平滑肌细胞（VSMC）的增殖密切相关，正常情况下，VSMC 的增殖和凋亡处于平衡状态，当机体受到外界刺激时，动脉血管内壁的生长因子能够激活细胞外信号调节蛋白激酶 1（ERK1）和 ERK2，ERK1/ERK2 信号链传导细胞信号转入核内，核内启动基因转录，VSMC 出现增殖失控的现象，血管壁发生病变<sup>[21]</sup>。推测阳和通脉丸联合前列地尔能够有效抑制 ERK1/ERK2 信号传导，进而减轻患者血管内壁损伤情况，但需要通过动物实验或细胞实验证实。

LOX-1 是血管壁细胞损伤的介质和标志物，其能够通过介导氧化低密度脂蛋白的摄取和诱导促动脉硬化信号传导来促进血管内皮活化及功能障碍<sup>[22]</sup>，机体高糖环境促进 LOX-1 在动脉内皮细胞的表达<sup>[23]</sup>，因而糖尿病 LEAOD 患者 LOX-1 表达水平升高。糖尿病 LEAOD 患者多数伴有慢性炎症，中医认为，慢性炎症属于瘀集聚，血瘀是其表现之一<sup>[24]</sup>，与文中的寒凝血瘀症具有一致性。IL-6 在动脉硬化小鼠模型的主动脉组织、血液及粥样斑块中大量表达，通过激活 IL-6/STAT3 通路介导组织炎症<sup>[25]</sup>。阳和通脉丸能够助阳化气，濡养经脉，促进血管再生，减轻患者血瘀情况，故而阳和通脉丸联合前列地尔治疗后，患者血清 LOX-1、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显低于单用前列地尔治疗，可能与其抑制 IL-6/STAT3 信号通路有关。

综上所述，阳和通脉丸联合前列地尔治疗 DLASO 疗效明确，能够减轻患者临床症状，改善下肢血流微循环及血液流变学，减轻炎症反应，且不良反应少，为 DLASO 患者提供了一种疗效确切的治疗方案。本研究存在不足之处：未对合并其他糖尿病并发症的患者进行研究，纳入对象单一，存在研究对象不全面的现象，进一步研究可扩大病例纳入范围，以更好地研究阳和通脉丸联合前列地尔的效果。同时阳和通脉丸联合前列地尔在 DLASO 中的具体作用机制尚不清楚，下一步可结合细胞实验、动物实验，从分子通路、信号通路传导等各个方面进行深入研究。

## 参考文献

- 1 Feng F, Chen Y, Wang G, et al. Correlation of serum CysC, IMA, and LP-PLA2 levels with type 2 diabetes mellitus patients with lower extremity atherosclerotic occlusive disease[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 846470. DOI: 10.3389/fsurg.2022.846470.
- 2 王振强, 吕树泉, 王洪亮, 等. 温阳化气法治疗糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症效果观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(34): 3767-3770, 3795. [Wang ZQ, Lyu SQ, Wang HL, et al. Observation on the effect of therapeutic method of warming Yang and dissipating Qi on diabetes with lower limb arteriosclerosis obliterans[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2020, 29(34): 3767-3770, 3795.] DOI:

- 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.34.002.
- 3 Nomura T, Kawae T, Kataoka H, et al. Loss of lower extremity muscle strength based on diabetic polyneuropathy in older patients with type 2 diabetes: multicenter survey of the isometric lower extremity strength in type 2 diabetes: phase 2 study[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 4(9): 85-88. DOI: 10.1111/jdi.13354.
  - 4 张浩, 金俊花. 扶正和血汤联合前列地尔对动脉硬化闭塞症患者微循环及血流动力学指标的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(1): 88-91. [Zhang H, Jin JH. Effect of Fuzheng Hexue Decoction combined with alprostadil on microcirculation and hemodynamic indexes in patients with arteriosclerosis obliterans[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2021, 30(1): 88-91.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.01.020.
  - 5 安彩霞, 房辉, 杨岳, 等. 血清高迁移率族蛋白 BI 水平与 2 型糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后再狭窄的相关性观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(6): 429-433. [An CX, Fang H, Yang Y, et al. Correlation between serum high mobility group box 1 protein and in-sent restenosis in type 2 diabetic patients with lower limb arteriosclerosis obliterans[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2019, 27(6): 429-433.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.06.006.
  - 6 Pourghaderi P, Yuquimpo KM, Roginski Guetter C, et al. Outcomes following lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral arterial disease[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 63: 259-268. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.08.084.
  - 7 王玉玲, 张涛. 疏血通注射液对下肢动脉硬化闭塞症患者血流动力学的影响[J]. *中国卫生标准管理*, 2022, 13(3): 118-122. [Wang YL, Zhang T. Effect of Shuxuetong injection in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans on hemodynamics[J]. *China Health Standard Management*, 2022, 13(3): 118-122.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2022.03.032.
  - 8 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
  - 9 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(24): 1883-1896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.24.004.
  - 10 邓铁涛, 主编. 中医诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 122.
  - 11 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
  - 12 Vrsalovic M, Aboyans V. Antithrombotic therapy in lower extremity artery disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(3): 215-222. DOI: 10.2174/1570161117666190206230516.
  - 13 Hansen CS, Jørgensen ME, Fleischer J, et al. Efficacy of long-term remote ischemic conditioning on vascular and neuronal function in type 2 diabetes patients with peripheral arterial disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13): e011779. DOI: 10.1161/JAHA.118.011779.
  - 14 Grosicki GJ, Englund DA, Price L, et al. Lower-extremity torque capacity and physical function in mobility-limited older adults[J]. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23(8): 703-709. DOI: 10.1007/s12603-019-1232-8.
  - 15 李志超, 孟钰, 段会然, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与 2 型糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症的相关性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(3): 242-246, 252. [Li ZC, Meng Y, Duan HR, et al. Correlation study between monocyte to high density lipoprotein ratio and arteriosclerosis obliterans of lower extremity in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2020, 28(3): 242-246, 252.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.03.012.
  - 16 杨丽媛, 魏丹. 隔姜艾盒灸对下肢动脉硬化闭塞症手术患者焦虑抑郁的影响[J]. *护理实践与研究*, 2019, 16(8): 102-103. [Yang LY, Wei D. Effect of moxibustion with ginger on anxiety and depression of patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans surgery[J]. *Nurs Res Pract*, 2019, 16(8): 102-103.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2019.08.039.
  - 17 蒋小浪, 鞠帅, 陈斌, 等. 准分子激光消融在下肢动脉硬化闭塞腔内治疗中的应用与价值[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(14): 1026-1030. [Jiang XL, Ju S, Chen B, et al. Application and value of excimer laser ablation in the treatment of lower limb atherosclerotic obliterans[J]. *National Medical Journal of China*, 2021, 101(14): 1026-1030.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200916-02654.
  - 18 李文波, 刁春鹏, 于洋, 等. 阿托伐他汀和前列地尔

- 脂微球载体联合高压氧治疗糖尿病下肢血管病变 102 例疗效观察 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(5): 547-552. [Li WB, Diao CP, Yu Y, et al. Clinical efficacy of atorvastatin and lipo-prostaglandin E1 combined with hyperbaric oxygen on 102 cases of diabetic lower extremity vascular disease[J]. Chinese Journal of Nautical Medicine and Hyperbaric Medicine, 2020, 27(5): 547-552.] DOI: 10.3760/cma.j.cn311847-20200629-00269.
- 19 Gurney JK, Stanley J, York S, et al. Regional variation in the risk of lower-limb amputation among patients with diabetes in New Zealand[J]. ANZ J Surg, 2019, 89(7-8): 868-873. DOI: 10.1111/ans.15079.
- 20 杨沙丽, 何春红. 活血通络丸辅治糖尿病下肢动脉硬化闭塞症疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(9): 1501-1503. [Yang SL, He CH. Observation on the therapeutic effect of Huoxue Tongluo Pill in the treatment of lower limb arteriosclerosis obliterans of diabetes[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2021, 37(9): 1501-1503.] [https://kns.cnki.net/kems2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTlOAIiTRKibYlV5Vjs7iy\\_Rpms2pqwbFRRUtoUImHZZbMkmyduS\\_tuocFxxik1o7uAAavwLhCgXYNbMoRbQR&uniplatform=NZKPT](https://kns.cnki.net/kems2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTlOAIiTRKibYlV5Vjs7iy_Rpms2pqwbFRRUtoUImHZZbMkmyduS_tuocFxxik1o7uAAavwLhCgXYNbMoRbQR&uniplatform=NZKPT).
- 21 樊凯芳, 王欢, 李晓亮. 当归四逆汤对动脉硬化闭塞症寒凝血瘀型家兔血管平滑肌细胞 ERK1、c-myc mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 424-427. [Fan KF, Wang H, Li XL, et al. Effects of Danggui Sini Decoction on ERK1 mRNA, c-myc mRNA expression in vascular smooth muscle cells in rabbits of atherosclerosis obliterans cold blood coagulation and stasis[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2020, 35(1): 424-427.] <https://kns.cnki.net/kems2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTlOAIiTRKibYlV5Vjs7i8oRR1PAr7RxjuAJk4dHXoln4dQHVIwUcLiDIRA6MHBcgQCWrijDSDJyeAAypyAjh&uniplatform=NZKPT>.
- 22 Mentrup T, Theodorou K, Cabrera-Cabrera F, et al. Atherogenic LOX-1 signaling is controlled by SPPL2-mediated intramembrane proteolysis[J]. J Exp Med, 2019, 216(4): 807-830. DOI: 10.1084/jem.20171438.
- 23 Hein TW, Xu X, Ren Y, et al. Requisite roles of LOX-1, JNK, and arginase in diabetes-induced endothelial vasodilator dysfunction of porcine coronary arterioles[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 131: 82-90. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.015.
- 24 刘松, 牟浩亚, 卢云, 等. 炎症的中医治疗思路 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(10): 68-70. [Liu S, Mu HY, Lu Y, et al. TCM treatment of inflammation[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2018, 14(10): 68-70.] DOI: 10.11954/ytctyy.201801022.
- 25 卢素宏, 姚丽梅, 刘瑶, 等. 通瘀煎对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块形成的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1745-1750. [Lu SH, Yao LM, Liu Y, et al. Effect and mechanism of Tongyu decoction on atherosclerotic plaque formation in ApoE knockout mice[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(8): 1745-1750.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.08.050.

收稿日期: 2022 年 06 月 17 日 修回日期: 2022 年 10 月 14 日