

## · 短篇论著 ·

## 前列地尔联合胰激肽原酶治疗早期糖尿病足的疗效观察

李津凯 阚世廉 张秀军 李俊海 黄梅

**【摘要】 目的** 探究前列地尔联合注射用胰激肽原酶治疗早期糖尿病足的临床疗效。**方法** 120 例早期糖尿病足患者按照随机数字表法分成 3 组, 每组 40 例。A 组给予前列地尔 10  $\mu\text{g}$  + 生理盐水 20 ml 静脉推注, B 组给予注射用水 1.5 ml + 注射用胰激肽原酶 40 IU 肌肉注射, C 组予前列地尔 10  $\mu\text{g}$  和胰激肽原酶 40 IU 联合应用, 3 组治疗均为 1 次/d, 连续给药 4 周后比较 3 组的临床疗效并记录 3 组患者治疗前、后踝肱指数及足背动脉流速数据。**结果** 治疗后 C 组总有效率 (95%) 显著高于 A 组 (77.5%) 和 B 组 (75%) ( $\chi^2 = 6.580, P < 0.05$ ), 且踝肱指数和足背动脉流速亦高于 A 组和 B 组 ( $\chi^2 = 24.59, 95.99, P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 前列地尔联合胰激肽原酶是治疗早期糖尿病足较为理想的配伍方案。

**【关键词】** 前列地尔; 胰激肽原酶; 糖尿病足

**Curative effect of alprostadil combined with kallidinogenase on early diabetic foot** Li Jinkai\*, Kan Shilian, Zhang Xiujun, Li Junhai, Huang Mei. \*Graduated School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Zhang Xiujun, Email: 15522469168@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the curative effect of alprostadil combined with kallidinogenase on early diabetic foot. **Methods** A total of 120 patients with diabetic foot were divided into three groups according to the random number table method, with 40 patients in each group. Patients in group A were intravenous injected with 10  $\mu\text{g}$  alprostadil and 20 ml sodium chloride, patients in group B were intramuscular injected with 1.5 ml water and 40 IU kallidinogenase, 10  $\mu\text{g}$  alprostadil combined with 40 IU kallidinogenase were applied in group C. Drug administration in 3 groups were all performed once per day and continued for 4 weeks. Clinical efficacy among the three groups were compared. Ankle brachial pressure index and the dorsalis pedis artery flow velocity before and after medication were recorded among the three groups. **Results** Total effective rate in group C (95%) was significantly higher than those in group A (77.5%) and group B (75%,  $\chi^2 = 6.580, P < 0.05$ ), ankle brachial index and the dorsalis pedis artery blood flow velocity in group C were higher than those in group A and group B ( $\chi^2 = 24.59, 95.99$ , all  $P < 0.05$ ) after treatment. **Conclusion** Alprostadil combined with kallidinogenase is one of the ideal compatibility solutions for the treatment of early diabetic foot.

**【Key words】** Alprostadil; Kallidinogenase; Diabetic foot

糖尿病足对机体的危害主要表现在肢体远端末梢循环和神经病变, 严重可导致足部溃疡, 溃疡难愈且反复感染, 最终形成足坏疽导致截肢。研究显示, 糖尿病足溃疡截肢率是非糖尿病患者的 10~15 倍, 是非外伤性截肢的首要原因, 成为糖尿病最具威胁的慢性并发症<sup>[1]</sup>。随着对早期糖尿病足诊治的重视及抗凝血、降低血液黏稠度药物的早期应用, 糖尿

病足患者的截肢率已逐渐下降<sup>[2-3]</sup>。本文研究目的在于探究早期糖尿病足患者在常规综合治疗的基础上采用前列地尔与注射用胰激肽原酶联合治疗的临床效果。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月我科收治的早期糖尿病足患者 120 例。糖尿病诊断均符合世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准, 空腹血糖水平控制在 7.8 mmol/L 以下, 且符合 Wagner 分级法 0 级、1 级、2 级, 即 0 级: 有发生足溃疡的危险因素, 目前无溃疡。1 级: 表面溃疡, 临床无感染。2 级:

较深的溃疡,常合并软组织炎,无脓肿或骨感染<sup>[4]</sup>。排除糖尿病急性并发症,严重高血压,脑出血,心力衰竭,严重肝、肾功能不全,急性冠状动脉综合征,肿瘤及自身免疫性疾病的患者。

## 1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 对所有受试者进行询问并记录一般资料,包括患者人口学资料、吸烟/饮酒史、糖尿病诊断时间、糖尿病足病程、体征检查及 Wagner 分级等相关内容。收集实验室检查结果,包括入院时空腹血糖水平、糖化血红蛋白、血脂,同时记录踝肱指数及双侧足背动脉血流速度等辅助检查结果。

1.2.2 试验步骤 将入组患者按随机数字法分为 A、B、C 共 3 组,每组 40 例,3 组患者均实施糖尿病宣传教育,控制饮食,血脂紊乱患者加用调脂药物,选取皮下注射胰岛素或口服降糖药物控制血糖,将空腹血糖控制在 7.8 mmol/L 以下、餐后 2 h 血糖控制在 11.2 mmol/L 以下,合并足溃疡的患者对溃疡面清创处理,给予敏感抗生素进行抗感染治疗。A 组给予 0.9% 氯化钠注射液 20 ml + 前列地尔 10 μg 静脉推注,1 次/d, B 组给予注射用水 1.5 ml + 注射用胰激肽原酶 40 IU 肌肉注射,1 次/d, C 组予前列地尔 10 μg 静脉推注和胰激肽原酶 40 IU 联合治疗,1 次/d, 3 组患者持续用药 4 周,在疗程结束后按 Wagner 分级标准评估并记录。上述试验在伦理委员会批准后并基于受试者自愿和知情同意的原则下进行。

1.3 疗效判断 依据患者治疗前后 Wanger 分级下降情况及患肢血流动力学改善进行评判,同时观察症状、体征变化。显效:Wanger 分级下降 2 级,血流动力学恢复正常,局部麻木、疼痛症状消失,足部皮

肤恢复良好,溃疡创面结痂愈合或明显缩小并无明显液体渗出,肉芽组织生长良好。有效:Wanger 分级下降 1 级,血流动力学有所改善,局部麻木、疼痛症状减轻,足部皮肤感觉恢复,溃疡创面有所缩小,渗出物减少,有肉芽组织生长,下肢发黑皮肤变浅变淡。无效:Wanger 分级无变化或上升 1 级,血流动力学无改善,足部皮肤感觉无好转,麻木、疼痛及溃疡面积、渗出物与治疗前变化不大。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,样本组内比较采用 *t* 检验,多样本组间比较用单因素方差分析(*F* 检验);计数资料用相对数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床资料及疗效比较 3 组患者在年龄、性别比、吸烟/饮酒比例、糖尿病病程、糖尿病足病程、空腹血糖水平、糖化血红蛋白、血脂及 Wagner 分级方面差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ , 表 1)。临床疗效上 C 组总有效率显著高于 A 组和 B 组( $P < 0.05$ )。而总有效率在 A、B 两组之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 2)。

2.2 踝肱指数和足背动脉流速比较 3 组患者治疗后的踝肱指数和足背动脉流速均大于治疗前( $P$  均  $< 0.05$ ),且踝肱指数和足背动脉流速在 3 组间的差异均具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ , 表 3, 4),而 A 组和 B 组之间的差异无统计学意义。

2.3 不良反应比较 A 组 2 例、C 组 1 例在静脉推注前列地尔时出现面红、头痛,经减慢推注速度后症状消失,治疗后监测血压、血糖、肝功能、肾功能均未见异常。3 组均未见其他不良反应。

表 1 3 组患者基本情况比较

组别	例数	年龄(岁)	性别		吸烟(%)	饮酒(%)	糖尿病病程(年)	糖尿病足病程(月)
			男	女				
A 组	40	57.26 ± 2.82	22	18	28.66	32.53	12.28 ± 2.14	11.22 ± 1.04
B 组	40	55.31 ± 2.21	21	19	27.41	33.72	11.23 ± 1.83	10.53 ± 1.72
C 组	40	54.82 ± 2.94	20	20	29.38	36.11	13.22 ± 2.22	12.14 ± 1.23
$F/\chi^2$ 值		0.59	1.45		2.14	1.61	0.89	1.21
<i>P</i> 值		0.23	0.68		0.53	0.96	0.56	0.46

  

组别	例数	空腹血糖(mmol/L)	糖化血红蛋白(%)	甘油三酯(mmol/L)	胆固醇(mmol/L)	Wagner 分级(例)		
						0 级	1 级	2 级
A 组	40	7.52 ± 0.84	10.25 ± 2.55	1.36 ± 0.18	3.83 ± 1.23	5	16	19
B 组	40	7.73 ± 0.54	10.16 ± 1.73	1.37 ± 0.32	3.94 ± 0.81	4	17	19
C 组	40	7.61 ± 0.61	10.42 ± 2.12	1.24 ± 0.87	3.73 ± 1.06	4	19	17
$F/\chi^2$ 值		0.69	0.95	1.17	1.46	2.11	1.87	1.66
<i>P</i> 值		0.67	0.81	0.77	0.45	0.13	0.23	0.15

注:A 组:前列地尔 10 μg + 生理盐水 20 ml; B 组:注射用水 1.5 ml + 胰激肽原酶 40 IU; C 组:前列地尔 10 μg 和胰激肽原酶 40 IU 联合应用

表 2 3 组患者治疗后临床疗效比较[ $n(\%)$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效 (显效+有效)
A 组	8(20.0)	23(57.5)	9(22.5)	31(77.5)
B 组	7(17.5)	23(57.5)	10(25.0)	30(75.0)
C 组	13(32.5)	25(62.5)	2(5.0)	38(95.0)
$\chi^2$ 值	7.814	5.201	6.580	6.580
P 值	0.020	0.074	0.037	0.037

注: A 组: 前列地尔 10  $\mu\text{g}$  + 生理盐水 20 ml; B 组: 注射用水 1.5 ml + 胰激肽原 40 IU; C 组: 前列地尔 10  $\mu\text{g}$  和胰激肽原酶 40 IU 联合应用

表 3 3 组患者治疗前、后踝肱指数比较

组别	例数	治疗前	治疗后
A 组	40	0.46 $\pm$ 0.07	0.61 $\pm$ 0.07
B 组	40	0.47 $\pm$ 0.05	0.59 $\pm$ 0.11
C 组	40	0.47 $\pm$ 0.05	0.65 $\pm$ 0.05
F 值		0.14	24.59
P 值		0.87	0.00

注: A 组: 前列地尔 10  $\mu\text{g}$  + 生理盐水 20 ml; B 组: 注射用水 1.5 ml + 胰激肽原 40 IU; C 组: 前列地尔 10  $\mu\text{g}$  和胰激肽原酶 40 IU 联合应用

表 4 3 组患者治疗前、后足背动脉血流速度比较[ $\text{m}/(\text{s} \cdot \text{mm}^2)$ ]

组别	例数	治疗前	治疗后
A 组	40	0.19 $\pm$ 0.07	0.35 $\pm$ 0.09
B 组	40	0.18 $\pm$ 0.06	0.33 $\pm$ 0.10
C 组	40	0.18 $\pm$ 0.08	0.45 $\pm$ 0.07
F 值		1.37	95.99
P 值		0.26	0.00

注: A 组: 前列地尔 10  $\mu\text{g}$  + 生理盐水 20 ml; B 组: 注射用水 1.5 ml + 胰激肽原 40 IU; C 组: 前列地尔 10  $\mu\text{g}$  和胰激肽原酶 40 IU 联合应用

### 3 讨论

糖尿病足病变的病理基础之一是微血管和周围神经病变, 由于末梢循环障碍, 致使组织缺氧, 血黏度增加, 血小板聚集性增强, 以及一些凝血物质释放增多等因素均会影响微血管内的血流速度, 进而形成微血栓。病变好发于肢体末端的微血管, 造成肢端供血不足, 最终导致糖尿病微血管性坏疽、溃疡和感染。而糖尿病患者由于自身免疫缺陷, 对感染和损伤的反应差, 当合并下肢中、小动脉硬化闭塞时, 微血管基底膜增厚, 管腔狭窄, 加重微循环障碍, 降低了抗生药的作用, 使上述情况进一步恶化。另外, 60%~70% 的糖尿病患者有神经病变。神经细胞长时间处于缺氧状态, 可导致细胞肿胀变性, 轴突、鞘膜代谢失常及微环境变化, 由于神经病变缺乏保护性反应, 容易导致机体组织损伤。因此, 微循环障碍和周围神经病变都被证明是糖尿病足截肢的重要危险因素, 对糖尿病患者定期进行足病危险因素筛查, 对糖尿病足溃疡进行充分的评估, 及早纠正糖尿病足截肢危险因素并及时治疗, 能降低糖尿病截肢率,

最大限度地降低糖尿病致残率和致死率<sup>[5]</sup>。

在糖尿病足的药物治疗中, 前列地尔能通过选择性扩张阻塞部位的血管, 增加侧支循环, 激活腺苷酸环化酶, 升高细胞内 cAMP, 从而抑制血小板聚集, 降低血小板黏附性, 同时增加红细胞的变形能力, 减少红细胞体积, 使红细胞易于通过毛细血管, 降低血黏度, 达到改善微循环的作用<sup>[6]</sup>。胰激肽原酶是一种含有唾液酸的糖蛋白, 是组成机体内血管舒缓素-激肽系统的重要成分, 在胰激肽原酶的作用下激肽酶释放出激肽, 激肽作用于血管平滑肌, 促进小血管和毛细血管扩张, 使微血管内血流速度加快, 增加组织器官的血流灌注, 进而使代谢改善。另外, 胰激肽原酶还可激活纤溶酶, 提高纤溶系统活性, 抑制血小板凝集, 有效降低血黏度, 抑制血栓形成, 防止微血管基底膜增厚, 加快血流速度, 使微循环得到改善, 因而在糖尿病慢性微血管病变如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病周围神经病变等方面疗效较好<sup>[7]</sup>。

从本组研究可见, 前列地尔与胰激肽原酶两种药物在糖尿病足患者创口愈合以及远端血运改善方面均有成效, 且联合应用效果更为显著, 两种药物具有较好的协同功能, 药效叠加, 联合应用能增强扩张血管, 改善循环的能力, 促进溃疡愈合, 避免病情进一步恶化, 且无明显不良反应, 进而提高患者生活质量, 值得临床推广。

### 参 考 文 献

- [1] Khanolkar MP, Bain SC, Stephens JW. The diabetic foot [J]. QJM, 2008, 101(9): 685-695. DOI: 10.1093/qjmed/hcn027.
- [2] 许樟荣. 重视下肢动脉病变的诊治是降低糖尿病截肢率的重要措施 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(6): 589-590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.10006699.2009.06.001.
- [3] 郭行端, 叶志东, 刘君海. 糖尿病足抗凝血及降低血液黏度药物治疗的研究 [J]. 新医学, 2005, 36(3): 158-160.
- [4] 田应芳, 王鹏华. 糖尿病足分级的研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2008, 28(3): 177-179.
- [5] 肖婷, 许樟荣. 糖尿病足患者截肢的相关危险因素 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(3): 183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2010.03.013.
- [6] 王爱红, 姬秋和, 徐向进, 等. 前列地尔注射液治疗 2 型糖尿病并发下肢动脉闭塞症的临床研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(6): 608-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2009.06.007.
- [7] 傅汉菁, 袁申元. 胰激肽原酶在糖尿病治疗中的临床应用 [J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(11): 698-700.

(收稿日期: 2015-07-02)