糖尿病足

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001177

复方黄柏液局部应用对糖尿病足溃疡愈合的临床研究

李凌霄[1],徐　俊[2],王鹏华[2],丁　敏[2],王美君[2],侯小丽[2],冯书红[2],张靖航[2],姚卫杰[2],赵紫熙[2]
(1. 甘肃省武威市凉州医院内分泌科,武威　733000;2. 天津医科大学代谢病医院内分泌研究所糖尿病足科、卫生部激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室,天津　300070)

【摘　要】**目的**:探讨复方黄柏液治疗糖尿病足溃疡的临床疗效。**方法**:选择 2015 年 1 月至 2015 年 11 月在天津医科大学代谢病医院糖尿病足科确诊的糖尿病足溃疡住院患者 204 例,随机分为试验组(100 例)和对照组(104 例),均采用标准化创面处理。试验组在此基础上局部应用复方黄柏液冲洗及浸润,对照组用生理盐水冲洗,保持创面湿润。治疗 8 周后,对 2 组患者溃疡面积、临床总有效率及不良事件进行统计学分析。计量资料的比较采用 t 检验(正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示)或 Wilcoxon 秩和检验[非正态分布,$M(Q_1,Q_3)$表示],计数资料采用卡方检验[用 n(%)表示],采用 logistic 回归分析影响糖尿病足溃疡愈合的因素。**结果**:共有 199 例患者完成研究(试验组 97 例,对照组 102 例)。治疗后溃疡面积[试验组 0.24(0,1.04) vs. 对照组 2.51(0,4.11) cm^2,P=0.000]、临床总有效率(试验组 92.8% vs. 对照组 78.4%,P=0.019)试验组均优于对照组,差异有统计学意义。治疗期间不良事件发生率(试验组 26.8% vs. 对照组 27.5%,P=0.670)无统计学差异。红细胞沉降率(OR=0.742,P=0.032),C 反应蛋白(OR=0.561,P=0.000)是影响溃疡愈合的独立危险因素,经皮氧分压(OR=8.429,P=0.001)和复方黄柏液(OR=4.500,P=0.000)是促进溃疡愈合的独立保护因素。**结论**:复方黄柏液对糖尿病足溃疡愈合有明显疗效。复方黄柏液通过抗感染和改善微循环促进溃疡愈合。

【关键词】复方黄柏液;糖尿病足;溃疡;愈合
【中图分类号】R259　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-11-26

Topical application of compound cortex phellodendri fluid in the treatment of diabetic foot ulcer

Li Lingxiao[1], Xu Jun[2], Wang Penghua[2], Ding Min[2], Wang Meijun[2], Hou Xiaoli[2], Feng Shuhong[2], Zhang Jinghang[2], Yao Weijie[2], Zhao Zixi[2]
(1. Department of Endocrinology, Liangzhou Hospital; 2. Key Laboratory of Hormones and Development Founded by Ministry of Health, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Department of Diabetic Foot, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University)

【Abstract】***Objective***: To investigate the clinical efficacy of compound cortex phellodendri fluid in the treatment of diabetic foot ulcer. ***Methods***: Totally 204 patients with diabetic ulcer were randomly divided into test group(n=100) and control group(n=104) from January to November 2015. The baseline level of the two groups had no difference. They both were given standard ulcer treatments. The test group applied local compound cortex phellodendri fluid flushing and infiltration, while the control group applied normal saline. After 8 weeks of treatment, the ulcer area, clinical total effective rate and adverse events of two groups were statistically analyzed. Then the factors affecting wound healing were analyzed. ***Results***: A total of 199 patients completed the study(97 patients in the test group, 102 cases in the control group). After treatment, the ulcer area[test group 0.24(0,1.04) cm^2 vs. control group 2.51(0,4.11) cm^2, P=0.000] and clinical total effective rate(test group 92.8% vs. control group 78.4%, P=0.019), both in the test group were better than those in the control group, the difference was statistically significant. The incidence of adverse events in the two groups had no significant difference(test group 26.8% vs. control group 27.5%, P=0.670). Erythrocyte sedimentation rate(OR=0.742, P=0.032), C-reactive protein(OR=0.561, P=0.000) were independent risk factors for affecting ulcer healing and transcutaneous oxygen pressure(OR=8.429, P=0.001) and compound cortex phellodendri fluid(OR=4.500, P=0.000) were independent protective factor for promoting ulcer healing. ***Conclusion***: Compound cortex phellodendri fluid has obvious effect on ulcer healing in diabetic foot ulcer. Compound cortex phellodendri fluid promotes ulcer healing by anti infection and improving microcirculation.

【Key words】compound cortex phellodendri fluid; diabetic foot; ulcer; healing

作者介绍:李凌霄,Email:513706272@qq.com,
研究方向:糖尿病及慢性并发症(糖尿病足)的临床研究。
通信作者:徐　俊,Email:xujun0602@163.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81670766)。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170313.1123.070.html (2017-03-13)

2010 年流行病学资料显示：中国人 18 岁以上糖尿病患病率为 11.6%，糖尿病前期患病率为 50.1%[1]。糖尿病足溃疡（diabetic foot ulcer，DFU）是糖尿病的慢性并发症之一，给患者、家属及社会都带来沉重的负担。因 DFU 不愈合而截肢的糖尿病患者 5 年死亡率高于某些乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等恶性肿瘤[2]，所以溃疡及时愈合非常重要。

DFU 是多种因素共同作用的结果。尤其是创面局部感染不易控制，使得患者在经过代谢控制、血运改善、控制感染及外科清创等综合处理后，仍面临 DFU 愈合不理想的状况。DFU 常是多种细菌混合感染。而多数 DFU 患者年龄较大、合并症较多、肾功能不全、下肢有多处血管闭塞、有些不能耐受血管介入治疗，使得抗生素在创面局部发挥作用的有效浓度很低。长期的抗生素使用又会增加细菌的耐药性，容易出现肠道菌群失调及肝肾功能不全[3]。

因证据不足，国际糖尿病足工作组与美国感染学会均不推荐局部使用抗生素[4-5]。为了更好地控制创面感染，一些可以局部使用、不含抗生素的辅助药物广泛出现。中草药是我国的瑰宝，各种中药复方制剂用于 DFU 的治疗也起到了局部抗菌消炎、促进愈合的作用。复方黄柏液用于褥疮可以促进创面的愈合已经得到证实[6]。但是其对 DFU 疗效的研究还不多，故展开本研究。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

DFU 的诊断根据国际糖尿病足工作组的诊断标准[5]，通过询问病史、足背动脉触诊、10 g 尼龙单丝及 128 Hz 音叉检查、创面检查确定诊断。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：年龄≥18 岁的 2 型糖尿病患者；符合糖尿病足诊断标准，签署知情同意书的患者；Wagner 分级 1-3 级。

排除标准：严重下肢缺血的患者[踝肱指数（ankle branchial index，ABI）<0.5，跨皮氧分压（transcutaneous oxygen press，$TcPO_2$）<20 mmHg]；因放射性等原因引起皮肤溃疡及溃疡处有恶性病变者；合并严重的心、脑、肺等内科基础疾病、需要稳定生命体征者；肝功能（ALT>100 IU/L）、肾功能不全[eGFR<45 mL/(min·1.73 m^2)]；妊娠、哺乳期妇女；精神障碍、遗传性疾病者；过敏体质者或对复方黄柏液所含药物成分过敏者；不愿意参加本研究者。

糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、脂代谢紊乱、低血糖的诊断标准参照中国 2 型糖尿病诊断指南（2013 版）[7]，高血压诊断标准参照《2010 年中国高血压防治指南》[8]，脑血管疾病的诊断标准参照《中国缺血性脑卒中和短暂脑缺血发作二级预防指南 2014 脑血管病防治指南》[9]，冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准参照《糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病临床诊断和治疗指南》[10]。溃疡复发是指原溃疡完全愈合后再次破溃。

本研究已经通过天津医科大学代谢病医院伦理委员会的同意，所有患者在入组前均已签订知情同意书。

1.3 试验分组

选择 2015 年 1 月至 2015 年 11 月在某大学代谢病医院足科确诊的 DFU 患者 204 例，所有患者均给予代谢控制（包括血糖、血压、血脂）、抗血小板、抗凝治疗；合并神经病变者给予营养神经治疗；合并周围血管病变者给予扩血管药物治疗。创面深部组织取分泌物，做细菌培养及药敏试验。根据药敏结果和临床表现，调整经验性抗生素。所有患者均给予充分清创、切开引流或截趾（不包括截肢）。根据计算机随机数字表法，将入组患者随机分为 2 组：试验组（每天创面清创换药后给予 30 mL 复方黄柏液缓慢冲洗后纱布覆盖创面，1次/d），对照组（每天创面清创后，用生理盐水冲洗后纱布覆盖，1 次/d），8 周后最终完成试验 199 例（试验组 3 例退出，对照组 2 例退出），试验组 97 例，对照组 102 例。

1.4 观察指标

1.4.1 创面变化 记录治疗前，治疗 1、2、4、8 周后 2 组患者创面面积，用照相机对创面进行拍照，面积测量采用 Image J（2.1.4.7）图像处理软件，由同一位临床医生执行。

1.4.2 临床疗效评定 治愈：溃疡愈合，创面完全结痂，周围无红肿，痂下无渗出；显效：创面清洁，肉芽组织已完全上皮化；好转：肉芽组织较新鲜，但生长缓慢，未完全上皮化；无效：溃疡仍有脓性分泌物，无新鲜肉芽组织生长。总有效率=（治愈+显效+好转）/总人数×100%。临床疗效由 1 位医师进行评定。有效愈合人数为治愈+显效+好转的总例数，无效愈合为无效的例数。

1.5 影响溃疡创面愈合的危险因素分析

为了全面研究影响创面愈合的因素，以有效愈合和无效愈合为因变量，选用年龄、糖尿病病程、DFU 病程、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、肌酐（creatinine，Cr）、踝肱指数（ankle branchial index，ABI）、经皮氧分压（percutaneous partial pressure of oxygen，$TcPO_2$）、白细胞总数（white blood cell，WBC）、中性粒细胞百分比[N(%)]，C 反应蛋白（C reactive protein，CRP）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimen-tation rate，ESR）为自变量，分别分析在试验组和对照组对溃疡愈合的影响，再将 2 组合起来，分析对溃疡愈合的影响。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，符合正态分布的计量资料采用表示，不符合正态分布的计量资料用中位数（M）和四分位问题（Q_1，Q_3）表示，计数资料用 n（%）表示。计量资料服从正态分布，2 组间比较用 t 检验，3 个及以上组比较用单因素方差分析；若不服从正态分布，2 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验，3 组及以上比较采用 H 检验；计数资料采用卡方检验。采用 logistic 回归分析影响 DFU 愈合的因素，赋值有效愈合为 1。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 2 组基线资料比较

试验组和对照组在入组时，各基线资料进行比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 2 组患者治疗后溃疡面积比较

治疗前 2 周，2 组差异无统计学意义（P>0.05）；治疗第 4~8 周，试验组溃疡面积明显小于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），说明试验组溃疡愈合较对照组快，见表 2。

2.3 2 组患者临床总疗效比较

2 组患者治疗 8 周后，试验组总有效率为 92.8%，对照组为 78.4%，2 组总有效率比较，差异有统计学意义（χ^2=6.780，P=0.019），试验组总有效率优于对照组，见表 3。

2.4 2 组患者不良事件比较

2 组患者不良事件发生率差异无统计学意义（χ^2=6.780，P=0.670，表 4），2 组溃疡复发患者均为原位复发，根据足科医师判断，所有不良事件均与治疗措施本身无关。

2.5 影响创面愈合的因素分析

首先分组分析影响溃疡有效愈合的因素（表 5），在试验组，ESR 和 $TcPO_2$ 对于创面有效愈合存在差别，带入 logistic

表 1 2 组患者基线资料比较[$\bar{x}\pm s$，$M(Q_1,Q_3)$，n(%)]

Tab.1 Comparison of baseline data between two groups[$\bar{x}\pm s$，$M(Q_1,Q_3)$，n(%)]

因素	试验组（n=97）	对照组（n=102）	$t/Z\chi^2$ 值	P 值
年龄（岁）	63 ± 6	64 ± 7	−0.422	0.676
性别（男/女）	41/34	38/42	0.452	0.557
糖尿病病程（年）	15 ± 6	14 ± 6	0.311	0.825
DFU病程（d）	62 ± 34	66 ± 29	−0.301	0.847
HbA1c（%）	9.5 ± 2.3	9.3 ± 2.7	0.347	0.749
DFU 面积（cm^2）	7.17（2.66，10.14）	7.49（2.49，11.47）	−1.255	0.170
ABI	0.84 ± 0.37	0.85 ± 0.39	0.276	0.784
$TcPO_2$（mmHg）	34 ± 11	31 ± 9	1.287	0.211
BMI（kg/m^2）	25.78 ± 3.43	25.32 ± 3.75	0.663	0.534
WBC（$\times10^9$ 个/L）	9.24 ± 3.87	9.33 ± 3.73	0.765	0.487
N（%）	76.3 ± 11.3	77.1 ± 10.2	0.321	0.750
CRP（mg/L）	12.8 ± 5.8	12.4 ± 5.5	0.312	0.756
ESR（mm/h）	42 ± 11	43 ± 12	0.614	0.554
糖尿病肾病	45（60%）	50（62%）	1.020	0.318
糖尿病视网膜病变	41（55%）	46（57%）	2.124	0.147
周围神经病变	68（91%）	74（92%）	0.389	0.422
高血压	29（38%）	33（41%）	1.011	0.267
冠心病	41（54%）	44（55%）	0.422	0.511
脑血管疾病	16（21%）	16（20%）	0.324	0.564
脂质代谢紊乱	40（53%）	42（52%）	1.320	0.250

注：BMI 是体质指数（body mass index）

表 2 两者患者创面面积变化比较[$M(Q_1,Q_3)$]

Tab.2 Comparison of wound area change between two groups[$M(Q_1,Q_3)$]

时间	试验组（n=97）	对照组（n=102）	Z 值	P 值
治疗前	7.17（2.66，10.14）	7.49（2.49，11.47）	−1.225	0.170
治疗 1 周	6.53（2.12，9.47）	6.81（2.10，10.10）	−1.591	0.110
治疗 2 周	4.41（2.06，8.44）	5.06（1.58，9.16）	−1.929	0.054
治疗 4 周	2.38（1.26，5.28）	4.45（0.90，7.84）	−3.482	0.000
治疗 8 周	0.24（0.00，1.04）	2.51（0.00，4.14）	−4.538	0.000

回归方程，仅得到 $TcPO^2$ 为独立保护因素（OR=5.478，P=0.000）（表 6）。在对照组，ESR、CRP 和 $TcPO_2$ 对于创面有效愈合存在差别，带入 logistic 回归方程，ESR（OR=0.487，P=0.006）、CRP（OR=0.599，P=0.025）为独立危险因素，$TcPO_2$（OR=4.893，P=0.000）为独立保护因素（表 7）。然后全部患者进行分析，ESR、CRP、$TcPO_2$ 和复方黄柏液对创面有效愈合存在差异（表 8），带入 logistic 回归方程，ESR（OR=0.742，P=0.032）、CRP（OR=0.561，P=0.000）为独立危险因素，$TcPO_2$（OR=8.429，P=0.001）、复方黄柏液（OR=4.500，P=0.000）为独立保护因素（表 9）。

表 3　2 组患者 8 周后临床总疗效比较

Tab.3　Comparison of clinical total effective rate after 8 weeks between two groups

组别	治愈（n,%）	显效（n,%）	好转（n,%）	无效（n,%）	总有效率（%）	χ^2 值	P 值
试验组（n=97）	39（40.2）	35（36.8）	16（16.5）	7（7.2）	92.8	6.780	0.019
对照组（n=102）	24（23.5）	27（26.4）	29（28.4）	22（21.6）	78.4		

表 4　2 组治疗期间不良事件发生率比较（n,%）

Tab.4　Comparison of adverse events rate during treatment in two groups（n,%）

组别	不良事件总数	低血糖	心脑血管事件	溃疡面瘙痒	溃疡复发	χ^2 值	P 值
试验组（n=97）	26（26.8）	6（6.2）	11（11.3）	4（4.1）	5（5.2）	0.028	0.670
对照组（n=102）	28（27.5）	10（9.8）	10（9.8）	2（2.0）	6（5.9）		

表 5　2 组内影响溃疡有效愈合的因素比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.5　Comparison of the factors affecting ulcer effective healing between each group（$\bar{x}\pm s$）

因素	试验组				对照组			
	有效愈合（n=90）	无效愈合（n=9）	t 值	P 值	有效愈合（n=80）	无效愈合（n=22）	t 值	P 值
年龄（岁）	63 ± 7	64 ± 14	−0.574	0.695	67 ± 9	63 ± 11	0.472	0.758
DM病程（年）	12 ± 6	15 ± 6	−1.667	0.111	16 ± 6	14 ± 6	0.249	0.947
DFU病程（d）	62 ± 26	69 ± 23	−1.025	0.254	66 ± 21	68 ± 27	−0.514	0.647
WBC（×10^9 个/L）	9.05 ± 4.47	8.95 ± 3.12	0.478	0.785	11.29 ± 5.35	9.22 ± 4.20	0.614	0.547
N（%）	68.14 ± 9.63	68.44 ± 11.03	−0.411	0.847	71.00 ± 10.78	66.17 ± 17.94	0.499	0.668
ESR（mm/h）	41.22 ± 15.33	50.42 ± 13.58	−2.377	0.022	38.38 ± 14.56	49.33 ± 19.19	−1.659	0.012
CRP（mg/L）	12.97 ± 5.60	12.55 ± 6.30	0.468	0.791	10.91 ± 5.02	15.13 ± 7.28	−2.014	0.045
HbA1c（%）	9.38 ± 2.24	10.16 ± 2.63	−1.211	0.241	10.90 ± 3.33	9.47 ± 3.54	0.961	0.378
ABI	0.81 ± 0.27	0.89 ± 0.33	−2.147	0.370	0.80 ± 0.43	0.83 ± 0.35	−1.847	0.530
$TcPO_2$（mmHg）	31.72 ± 6.95	20.67 ± 6.32	2.646	0.010	34.33 ± 10.54	18.29 ± 8.50	2.845	0.004
Cr（μmol/L）	86.27 ± 12.55	89.41 ± 14.75	−0.421	0.827	82.47 ± 10.72	86.47 ± 14.32	−0.411	0.784

表 6　试验组内影响溃疡有效愈合的独立因素分析

Tab.6　Analysis of the independent factors affecting ulcer effective healing in trial group

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	$OR95\%CI$
ESR（mm/h）	−1.875	0.248	2.012	0.156	0.657	0.247~1.012
$TcPO_2$（mmHg）	2.478	0.419	15.870	0.000	5.478	2.114~15.667

表 7　对照组内影响溃疡有效愈合的独立因素分析

Tab.7　Analysis of the independent factors affecting ulcer effective healing in control group

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	$OR95\%CI$
ESR（mm/h）	−3.477	0.362	7.661	0.006	0.487	0.221~0.875
CRP（mg/L）	−2.491	0.277	5.020	0.025	0.599	0.388~0.897
$TcPO_2$（mmHg）	3.822	0.416	13.257	0.000	4.893	1.887~12.994

表 8 全部患者中影响溃疡有效愈合的因素比较（$\bar{x}\pm s$，n%）

Tab.8 Comparison of the factors affecting ulcer effective healing in all patients（$\bar{x}\pm s$，n%）

因素	有效愈合（n=170）	无效愈合（n=29）	t/χ^2 值	P 值
年龄（岁）	64 ± 8	64 ± 11	-0.048	0.962
DM病程（年）	13 ± 6	14 ± 6	-0.843	0.403
DFU病程（d）	63 ± 23	65 ± 21	-0.146	0.807
WBC（×10⁹ 个/L）	9.72 ± 5.01	9.17 ± 3.69	0.443	0.661
N（%）	69.09 ± 9.96	66.95 ± 15.18	0.578	0.565
ESR（mm/h）	39.01 ± 7.73	50.19 ± 9.69	-2.557	0.013
CRP（mmHg）	10.21 ± 5.37	14.55 ± 6.28	-3.714	0.001
HbA1c（%）	9.44 ± 2.27	9.88 ± 3.30	-0.606	0.547
ABI	0.84 ± 0.28	0.82 ± 0.35	0.260	0.796
$TcPO_2$（mmHg）	33.95 ± 8.59	18.41 ± 7.23	2.177	0.027
Cr（μmol/L）	87.47 ± 6.75	88.79 ± 7.21	-0.170	0.875
复方黄柏液（用/不用）例	66/55	9/25	8.377	0.002

表 9 全部患者中影响溃疡有效愈合的独立因素分析

Tab.9 Analysis of the independent factors affecting ulcer effective healing in all patients

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	$OR95\%CI$
ESR（mm/h）	-2.175	0.477	4.832	0.032	0.742	0.270~0.943
CRP（mmHg）	-3.645	0.619	15.471	0.000	0.561	0.117~0.887
$TcPO_2$（mmHg）	2.247	0.364	6.842	0.001	8.429	2.457~19.325
复方黄柏液	1.603	0.324	13.302	0.000	4.500	2.333~14.673

3 讨 论

DF患者一般年龄大、病程长，且病情反复发作。同时，治疗费用昂贵，给患者个人、家庭和社会带来沉重的负担，因此 DFU 的治疗尤为重要。2015 年国际糖尿病足工作组提出，DFU 处理原则包括：减压和足部溃疡的保护、恢复皮肤血流、感染的治疗、代谢控制和并发症的治疗、局部创面处理、患者及家属的教育以及判断病因并预防复发[5]。目前，中医药已被广泛应用于糖尿病及其慢性并发症的全身或局部治疗，且表现出很好的效果[11-12]。复方黄柏液广泛应用于临床，目前研究及应用较多的为软组织感染、褥疮等疾病[6,13]，而治疗 DFU 创面的研究相对较少。

本研究发现，试验组治疗第 4 周起，创面愈合较对照组快且延续至第 8 周，差异有统计学意义，提示试验组在缩小溃疡面积方面明显优于对照组。雷彩霞[14]研究显示复方黄柏液治疗组患者治疗 1 周后，溃疡面积与对照组比已有统计学差异。本研究患者糖尿病病程较长（平均在 15 年左右），DFU 病程也相对较长（平均为 2 个月），所以慢性感染患者相对较多，是本研究复方黄柏液促愈效果延迟的可能原因。但是，复方黄柏液干预 DFU 总有效率为 92.8%，明显优于对照组的 78.4%，说明复方黄柏液辅助治疗 DFU 的有效性。

复方黄柏液治疗对 DFU 患者的安全性也同样在本研究中得到验证。研究结果显示，2 组患者治疗过程中，不良事件的发生差异无统计学意义，说明患者治疗过程中不良事件的发生与复方黄柏液的应用无直接关系。

从影响溃疡愈合的因素考虑，主要体现在感染和血运方面。对于糖尿病足溃疡，传统感染治疗如白细胞总数和中性粒细胞分类往往特异性欠佳，本研究在治疗前升高不明显，治疗前后变化不明显，没有统计学意义，所以更好地体现感染的指标为 CRP 和 ESR[5]。而血运方面，主要的指标包括 ABI、$TcPO_2$ 及下肢的影像学结果[5]。在试验组仅得到 $TcPO_2$ 为保护因素，而在对照组，除 $TcPO_2$ 为保护因素外，得到 ESR、CRP 为危险因素。提示试验组通过复方黄柏液的使用，有抗感染的作用，使 ESR、CRP 这 2 个代表感染的指标没有显示为危险因素。因复方黄柏液由黄柏、连翘、金银花、蒲公英、蜈蚣组成。方中黄柏解毒疗疮、清热燥湿；连翘、金银花解毒清

热、疏散风热；蒲公英解毒清火祛邪；蜈蚣通络止痛、攻毒散结；全方共奏消肿祛腐、清热解毒、通络止痛之效。局部使用复方黄柏液可以直接进入创面深部脓腔和肌腱间隙，清除创面的致病菌，引流潜腔中的脓液，有效地防止和控制感染的发生；同时，还能加速坏死组织自溶和保持创面的湿润，简化清创过程，减少继发性损害。其可能的机制为药物使创面内的 TNF-α、IL-6 和晚期糖基化终末化产物（AGEs）降低[15]。总体进行创面愈合的危险因素分析时，得到 $TcPO_2$、复方黄柏液是保护因素，ESR、CRP 为危险因素。无论分组还是总体比较，$TcPO_2$ 都是保护因素，提示良好的创面微循环是愈合的基础。根据数据显示，在试验组和总体，$TcPO_2$ 的 OR 值高于对照组，提示当其他因素都相同时，增加复方黄柏液这一因素，对 $TcPO_2$ 有促进作用，间接提示复方黄柏液有一定改善微循环的作用。其机制可能是使创面内血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）升高，提高 β-catenin、SDF-1α 的表达水平，促进表皮干细胞的增殖和迁移[16]。

指南中指出，影响创面愈合的主要因素是糖尿病病程、创面的时间和血运及感染情况[5]，在本研究中，感染和血运的情况与指南一致。糖尿病病程、创面时间没有显示出作用，考虑是由于入组的患者均为住院患者，糖尿病病程及 DFU 时间均较长，在试验组和对照组之间无差别。除复方黄柏液外，均给予减压、抗感染、代谢控制和清创治疗，使其对溃疡愈合的影响在 2 组中没有体现出来。这与本研究样本量偏小有关，可能通过增加样本量，多中心观察可以进一步明确。

综上所述，局部应用复方黄柏液可以通过抗感染、改善微循环加速 DFU 的愈合，其机制还需要进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.

[2] Robbins JM, Strauss G, Aron D, et al. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration?[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2008, 98(6): 489-493.

[3] Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study[J]. Diabetes Care, 2015, 38(4): 302-307.

[4] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(12): e132-173.

[5] The IWGDF Working Group on Foot Infection. IWGDF Guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes[EB/OL]. (2015-06-06)[2016-11-26]. http://www.iwgdf.org/files/2015.

[6] 王朝亮，黄素芳，朱 涛，等. 复方黄柏液湿敷加半导体激光照射治疗感染性褥疮的疗效观察[J]. 中华医学杂志，2014，94(31)：2455-2459.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志，2014，30(10)：447-498.

[8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志，2011，39(7)：579-616.

[9] 中华医学会神经病学分会，脑血管病学组缺血性卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2010)[J]. 中国临床医生，2011，39(11)：68-74.

[10] 中华医学会心血管病学分会流行病学组，中国医师协会心血管内科医师分会，中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病临床诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志，2015，43(6)：488-506.

[11] 连凤梅，仝小林. 中药天芪降糖胶囊减缓糖耐量受损进展为糖尿病：一项双盲、随机、安慰剂对照、多中心临床试验[J]. 中华内科杂志，2015，54(12)：1053.

[12] 赵立平，徐 佳. 中药复方葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病过程中的肠道菌群结构变化[J]. 中华内科杂志，2015，54(5)：452.

[13] 徐旭英，杨博华，李友山，等. 复方黄柏液治疗 104 例软组织化脓性感染患者临床疗效观察[J]. 中国新药杂志，2015，24(19)：107-108.

[14] 雷彩霞. 复方黄柏液对糖尿病足溃疡湿热蕴结型创面愈合过程的临床观察[D]. 北京：北京中医药大学，2014.

[15] 李友山，杨博华. 复方黄柏液外治糖尿病足溃疡对炎性因子及生长因子的影响[J]. 中国新药杂志，2014，23(10)：1163-1166.

[16] 张 坤. 复方黄柏液对大鼠感染性创面表皮干细胞表达的影响及干预机制研究[D]. 济南：山东中医药大学，2014.

（责任编辑：唐秋姗）