

紫朱软膏治疗非缺血型糖尿病足溃疡的临床疗效及对血清中Th1/Th2细胞的影响*

黄仁燕, 闫少庆, 杨 晓, 王丽翔, 胡啸明, 柳国斌**

(上海中医药大学附属曙光医院 上海 201203)

摘要:目的 观察紫朱软膏治疗非缺血型糖尿病足溃疡的临床疗效观察及其对Th1/Th2细胞的影响。方法 将符合纳入标准的104例非缺血型糖尿病足溃疡患者随机分为试验组和对照组,各52例。两组均根据《中国2型糖尿病防治指南》给予基础治疗,试验组局部溃疡采用中药紫朱软膏干预,对照组采用藻酸钙敷料干预,两组每天换药1次,连续治疗8周。治疗前后评估两组患者溃疡面积大小,并于治疗前后观察两组患者Th1/Th2细胞(Th1相关细胞因子TNF- α 、IL-2、INF- γ ;Th2相关细胞因子:IL-4、IL-5、IL-10)、肝肾功能。结果 两组临床疗效比较,试验组整体疗效优于对照组,具有统计学差异($P < 0.05$)。两组患者血清中细胞因子水平治疗后比较,试验组在TNF- α 、IL-2水平上低于对照组,具有统计学差异($P < 0.05$),试验组在IL-4、IL-10水平上高于对照组,具有统计学差异($P < 0.05$);血清中细胞因子水平治疗前后组内比较,两组均在TNF- α 、IL-2、INF- γ 水平上较治疗前降低,试验组在IL-4、IL-5、IL-10水平上较治疗前升高,对照组在IL-4、IL-5水平上较治疗前升高,均有统计学差异($P < 0.05$)。结论 中药紫朱软膏能有效促进非缺血型糖尿病足溃疡愈合,可能通过调节Th1/Th2细胞分化,降低炎症反应实现。

关键词:紫朱软膏 非缺血型 糖尿病足溃疡 Th1/Th2细胞 临床疗效

doi: 10.11842/wst.20210422010 中图分类号: R285.6 文献标识码: A

糖尿病(Diabetes, DM)作为人类健康威胁最大的四大慢性疾病之一,后期常合并神经、血管病变,涉及多个组织器官,尤其以足部病变多见^[1]。糖尿病足致残率高,糖尿病足溃疡(Diabetic foot ulcer, DFU)是糖尿病患者截肢的主要原因^[2-4]。糖尿病足溃疡作为慢性难愈性溃疡,其发病机制、愈合机制已成为研究的重难点。随着相关研究的深入,2型糖尿病也可能是一种自身免疫性疾病以及糖尿病足的发生可能与免疫相关的观点逐渐兴起。2型糖尿病(Type 2 Diabetes)患者长期处于慢性炎症状态,改变了机体炎症细胞水平。有研究指出与正常健康者相比,糖尿病患者血清中的辅助性T细胞(helper T lymphocyte1,

Th1)细胞比例以及Th1/Th2比例呈升高现象,糖尿病溃疡患者存在T淋巴细胞免疫紊乱^[5]。炎症反应期促炎因子与抑炎因子之间相互平衡从而参与免疫应答。Th1、Th2作为两个亚型分别是促炎因子和抑炎因子的关键调节因子^[6]。因此调节机体免疫紊乱是纠正糖尿病足溃疡患者慢性炎症状态的关键因子。

糖尿病足溃疡属于中医“脱疽”“筋疽”范畴,因虚感邪(湿、热、毒)、邪气致瘀为基本病因病机^[7]。因此在治疗上坚持“扶正祛邪”并用。针对糖尿病足溃疡目前治疗主要以综合治疗为主,在内科治疗的基础上结合局部治疗,局部更加注重外治^[8]。紫朱软膏是我院我科通过长期临床实践总结的治疗糖尿病溃疡的

收稿日期:2021-04-22

修回日期:2022-03-03

* 上海市浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研项目(PW2020E-4):基于区域联动的糖尿病足中医防治方案的临床研究,负责人:柳国斌;国家自然科学基金委员会面上项目(81774310):基于“痄腮长肉”理论从Notch通路调节巨噬细胞角度探讨紫朱软膏影响糖尿病溃疡愈合的机制,负责人:柳国斌。

** 通讯作者:柳国斌,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:中医药治疗周围血管疾病。

表1 两组一般资料比较

指标	试验组(n=52)	对照组(n=52)	统计量	P值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	68.64±8.36	66.14±8.10	1.549	0.124
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,年)	15.0±8.14	12.87±7.84	1.362	0.176
BMI($\bar{x}\pm s$)	23.09±2.12	23.06±2.16	0.055	0.956
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$, mmol·L ⁻¹)	8.88±2.45	8.99±2.43	-0.233	0.816
ABI指数($\bar{x}\pm s$)	0.99±0.12	1.01±0.13	-1.131	0.261
性别(n,%)				
男	38(73.07)	33(63.46)	1.110	0.292
女	14(26.93)	19(36.54)		
足溃疡史(n,%)				
是	38(73.07)	40(76.92)	0.205	0.651
否	14(26.93)	12(23.08)		
高血压病史(n,%)				
是	44(84.62)	43(82.69)	0.070	0.791
否	8(15.38)	9(17.31)		
高脂血症史(n,%)				
是	37(71.15)	39(75.0)	0.195	0.658
否	15(28.84)	13(25.0)		
Wagner分级(n,%)				
2级	27(51.92)	36(69.23)	3.286	0.193
3级	15(28.85)	10(19.23)		
4级	10(19.23)	6(11.54)		

外用药,主要药物包括紫草、朱砂、黄芪、血竭、阿胶、冰片,其中朱砂、紫草为君药,全方具有祛腐生肌、补气益血、清热解暑之功,秉承了扶正、祛邪并用的治疗思想^[9]。在前期作用机制的研究中发现紫朱软膏在糖尿病足溃疡治疗中能抑制炎症因子表达^[10]。Th1、Th2作为炎症反应关键调节因子,因此我们推测紫朱软膏治疗糖尿病足溃疡可能是通过调节Th1/Th2细胞从而抑制炎症因子表达实现的。因此预通过本研究观察紫朱软膏是否通过Th1/Th2细胞发挥促进溃疡愈合的作用。

1 临床资料

1.1 纳入标准

符合糖尿病诊断标准(2017年版)^[11];《糖尿病足筋疽单病种质量控制标准》《现代糖尿病诊断治疗学》中非缺血型糖尿病足诊断标准^[12];符合糖尿病足Wagner分期2-4级^[13];年龄40-80岁;签署知情同意书者。

1.2 排除标准

年龄小于40岁或大于80岁者;缺血型糖尿病足

溃疡者;资料不全者;严重心肝肾功能不全者;恶性肿瘤者;患自身免疫性疾病者;其他原因引起的神经、血管病变者;3个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒以及重度感染者;外科或介入血管形成术治疗者;入选前4周曾参加其他临床试验者;对治疗方案中相关药物过敏,不适合接受本治疗方案者。

1.3 脱落、中止标准

不符合纳入标准而被纳入者;纳入研究后未接受任何治疗者;治疗过程中发展为缺血型糖尿病足,需要介入治疗者;发生严重不良反应,不宜继续进行治疗者;因自身其它原因提出退出研究者;失访者。凡符合上述任意1项者,均列为脱落病例。

1.4 一般资料

收集2019年12月至2020年12月就诊于上海中医药大学附属曙光医院周围血管病科的非缺血型糖尿病足溃疡患者104例,采用随机数字表法分为试验组和对照组各52例。两组一般资料比较均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性(表1)。

2 方法

2.1 干预措施

两组患者均严格按照《中国2型糖尿病防治指南》给予基础治疗^[14]:健康宣教、降糖、降压、控制血脂纠正低蛋白血症、电解质紊乱、控制感染。试验组局部溃疡外用双氧水、0.9%氯化钠溶液冲洗后,采用紫朱软膏纱条填充。对照组局部溃疡采用常规外治方案,外用双氧水、0.9%氯化钠溶液冲洗后,外用藻酸钙敷料(商品名:德湿康,保赫曼(上海)贸易有限公司,10cm×10cm)。两组患者均每日换药1次,连续治疗8周。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 临床疗效观察

治疗8周后,对比两组患者足部溃疡面积较治疗前变化情况,根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[15]评估两组临床疗效。治愈:临床症状消失,创面完全愈合;显效:临床症状明显好转,创面2/3以上愈合;有效:临床症状好转,创面1/2以上愈合;无效:达不到有效标准者。

2.2.2 血清中Th1/Th2相关细胞因子水平比较

于治疗前及治疗8周后,采集患者空腹血,记录两组患者血清细胞因子水平(Th1相关细胞因子:肿瘤坏

死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) ; Th2 相关细胞因子: 白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-5 (interleukin-5, IL-5)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10), 并比较两组之间的差异及治疗前后差异。所有血液检测由上海中医药大学附属曙光医院检验科进行。

2.2.3 肝肾功能水平比较

于治疗前及治疗8周后,采集患者空腹血,记录两组患者天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate amino transferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (Blood Urea Nitrogen, BUN) 水平,并比较两组之间的差异及治疗前后差异。所有血液检测由上海中医药大学附属曙光医院检验科进行。

2.3 统计学方法

应用SPSS 21.0统计学软件分析处理。计量资料符合正态性、方差齐性时采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 描述,不符合以上条件时,采用中位数及四分位间距 M (Q1, Q3) 描述;计数资料及等级资料采用频数或百分率描述。组间比较,计数资料采用卡方检验;等级资料采用非参数秩和检验;计量资料符合正态性、方差齐性时,采用T检验;不符合以上条件,采用非参数秩和检验。组内比较,计量资料符合正态性、方差齐性时,采用配对样本T检验;不符合以上条件,采用非参

数秩和检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学差异, $P < 0.01$ 表示有显著性统计学差异。

3 结果

3.1 临床疗效比较

试验组治愈率 30.77% (16/52)、显效率 61.54% (32/52)、有效率 7.69% (4/52); 对照组治愈率 25.0% (13/52)、显效率 42.31% (22/52)、有效率 32.69% (17/52)。两组临床疗效比较具有统计学差异,试验组优于对照组 ($Z = -2.183, P < 0.05$) (表2)。

3.2 两组血清中Th1/Th2相关细胞因子水平比较

治疗前,两组 TNF- α 、IL-2、INF- γ 水平均处于非正常值范围,组间比较无统计学。治疗8周后,试验组 TNF- α 平均水平为 5.20 (4.20, 6.70), 对照组 TNF- α 平均水平为 7.30 (6.50, 7.90), 两组组间比较具有统计学差异 ($Z = -5.622, P < 0.05$); 试验组 IL-2 平均水平为 6.30 (4.75, 6.88), 对照组 IL-2 平均水平为 6.50 (5.40, 7.50), 两组组间比较具有统计学差异 ($Z = -2.434, P < 0.05$); 试验组 IL-4 平均水平为 6.40 (5.53, 7.30), 对照组 IL-4 平均水平为 5.75 (4.53, 6.75), 两组组间比较具有统计学差异 ($Z = -2.449, P < 0.05$); 试验组 IL-10 平均

表2 两组临床疗效比较(n, %)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	Z	P
试验组	52	16 (30.77)	32 (61.54)	4 (7.69)	0		
对照组	52	13 (25.0)	22 (42.31)	17 (32.69)	0	-2.183	0.029

表3 两组患者Th1/Th2细胞水平比较(M(Q1, Q3), %)(pg·mL⁻¹)

指标	例数	治疗前		治疗8周后	
		试验组	对照组	试验组	对照组
TNF- α	52	9.30 (8.43, 10.75)	8.90 (8.35, 9.60)	5.20 (4.20, 6.70)***	7.30 (6.50, 7.90)**
IL-2	52	9.25 (8.43, 10.40)	9.30 (7.70, 10.08)	6.30 (4.75, 6.88)**	6.50 (5.40, 7.50)**
INF- γ	52	23.45 (17.40, 30.93)	25.10 (19.25, 33.80)	4.20 (3.30, 5.30)**	4.25 (2.53, 4.25)**
IL-4	52	5.30 (4.30, 6.38)	5.25 (3.83, 6.30)	6.40 (5.53, 7.30)***	5.75 (4.53, 6.75)**
IL-5	52	0.90 (0.60, 1.20)	0.95 (0.80, 1.40)	1.40 (1.20, 2.10)**	1.50 (1.40, 1.70)**
IL-10	52	6.40 (5.45, 7.40)	6.40 (5.63, 7.40)	8.50 (7.33, 9.45)***	7.40 (6.40, 8.48)**

注: TNF- α 正常值范围为: 0.0-8.1 pg·mL⁻¹; IL-2 正常值范围为: 0.0-7.50 pg·mL⁻¹; INF- γ 正常值范围为: 0.0-23.10 pg·mL⁻¹; IL-4 正常值范围为: 0.0-8.56 pg·mL⁻¹; IL-5 正常值范围为: 0.0-3.10 pg·mL⁻¹; IL-10 正常值范围为: 0.0-12.90 pg·mL⁻¹。与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

水平为 8.50(7.33, 9.45), 对照组 IL-10 平均水平为 7.40(6.40, 8.48), 两组组间比较具有统计学差异($Z=-3.024, P<0.05$)(表 3)。

血清中细胞因子治疗前后差值结果显示两组患者血清中 TNF- α 、IL-2、INF- γ 水平呈下降趋势, IL-4、IL-5、IL-10 水平呈上升趋势。组间比较, 试验组患者血清 TNF- α 治疗前后平均差值为 -4.25(-6.55, -2.55), 对照组患者血清 TNF- α 治疗前后平均差值为 -1.65(-3.05, -1.30), 试验组小于对照组, 具有显著统计学差异($Z=-5.271, P<0.01$); 试验组患者血清 IL-2 治疗前后平均差值为 -3.0(-5.53, -2.10), 对照组患者血清 IL-2 治疗前后平均差值为 -2.05(-4.58, -1.0), 试验组小于对照组, 具有显著统计学差异($Z=-2.104, P<0.01$)(表 4)。

3.3 两组肝肾功能比较

治疗前, 两组患者肝肾功能(AST、ALT)比较, 均无统计学差异(P 均 >0.05)。治疗 8 周后, 组内比较, 两组患者肝肾功能(AST、ALT)指标较治疗前均无统计学差异(P 均 >0.05); 组间比较, 两组患者肝肾功能(AST、ALT)指标均无统计学差异(P 均 >0.05)(表 5)。

4 讨论

初始 CD4⁺T 细胞分化成为 Th 细胞^[16]。在多种因素诱导下 Th0 选择性向 Th1 或 Th2 细胞偏移、分化。Th1 细胞能合成干扰素(interferon, IFN)- γ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 以及白介素(interleukin, IL)-2 等, 在防御胞内病原体时发挥了至关重要的作用^[17]。IFN- γ 等可募集活化炎性细胞, 因此 Th1 细胞与炎症反应、组织损伤密切相关。Th2 能合成 IL-4、IL-5、IL-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等, 其中 IL-4 可以抑制 IFN- γ 对巨噬细胞的活化作用, IL-10 可直接抑制巨噬细胞功能, 因此 Th2 细胞主要发挥抗炎作用^[18]。正常情况下,

炎症反应早期以 Th1 反应为主, 后会出现逐渐增强的 Th2 反应, 以阻止 Th1 反应介导的损伤^[19]。因此当机体出现 Th1/Th2 免疫失衡时, 可能会引起炎症反应紊乱。目前糖尿病足溃疡难愈合的具体机制尚不明确。有研究发现糖尿病溃疡在愈合过程中存在炎症反应延迟以及失调^[20]。

糖尿病足溃疡属于中医“脱疽”“筋疽”范畴, 治疗上坚持“扶正祛邪”并用。针对糖尿病足溃疡目前治疗主要以综合治疗为主, 在内科治疗的基础上结合局部治疗, 局部更加注重外治^[21, 22]。紫朱软膏是由朱砂、紫草、黄芪、血竭、阿胶、冰片六味中药加上辅料制备成的外用油膏制剂。六药合用具有祛腐生肌、补气益血、清热解毒之功。其中朱砂又名丹砂、辰砂, 是一种天然矿物药, 主要成分为硫化汞。其味甘、性微寒, 具有清热解毒之效, 临床上朱砂常与冰片合用治疗痈疽疮疡^[23]。紫草味甘咸、性寒, 具有清热凉血、活血解毒之功, 常与血竭配伍治疗疮疡久溃不敛及湿疹^[23]。紫草在《本经》记载其有:“利九窍, 通水道。”之用, 同时又有“补益中气”之功。《仁斋直指方》谓其可治痈疽。血竭味甘咸、性平, 具有活血散瘀、定痛止血、敛疮生肌功效, 外用可治疮疡久溃难敛之症^[23]。血竭《唐本草》记载有:“止痛, 破积, 金创生肉。”《海药本草》谓其可治一切内伤及疼痛。黄芪味甘、性温。在《本草纲

表 4 两组血清中 Th1/Th2 相关细胞水平治疗前后差值(M(Q1, Q3), %)(pg·mL⁻¹)

指标	例数	试验组	对照组
TNF- α 治疗前后差值	52	-4.25(-6.55, -2.55) [#]	-1.65(-3.05, -1.30)
IL-2 治疗前后差值	52	-3.0(-5.53, -2.10) [#]	-2.05(-4.58, -1.0)
INF- γ 治疗前后差值	52	-1.55(-2.50, -1.0)	-1.85(-2.30, -1.0)
IL-4 治疗前后差值	52	0.90(0.43, 1.10)	0.65(0.30, 1.10)
IL-5 治疗前后差值	52	0.60(0.20, 1.18)	0.34(0.30, 0.70)
IL-10 治疗前后差值	52	1.75(0.28, 3.10)	1.10(0.2, 2.1)

注: 治疗前后差值=治疗后-治疗前; 与对照组比较, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ 。

表 5 两组肝肾功能比较(M(Q1, Q3), U·L⁻¹)

指标	例数	治疗前		治疗 8 周后	
		试验组	对照组	试验组	对照组
AST	52	27.0(22.0, 33.0)	23.0(21.0, 31.0)	25.50(21.0, 28.75)	26.0(22.25, 32.75)
ALT	52	7.0(5.25, 12.0)	8.5(5.25, 12.0)	7.0(5.0, 12.0)	7.0(5.0, 12.0)
Scr	52	72.0(68.0, 84.0)	78.0(72.0, 35.8)	76.50(69.0, 83.0)	77.0(69.0, 83.0)
BUN	52	5.70(4.78, 6.40)	5.30(5.22, 6.08)	5.40(4.85, 6.40)	5.30(5.30, 6.35)

注: AST 为天门冬氨酸基转移酶, 正常值范围为: 15-40 U·L⁻¹; ALT 为丙氨酸氨基转移酶, 正常值范围为: 0-15 U·L⁻¹; Scr 为肌酐, 正常值范围为: 57-97 μ mol·L⁻¹; BUN 为尿素, 正常值范围为: 3.1-8.0 mmol·L⁻¹。

目》中记载:“黄芪甘温纯阳,其用有五:补诸虚不足,一也;益元气,二也;壮脾胃,三也;去肌热,四也;排脓止痛,活血生血,内托阴疽,为疮家圣药,五也。”黄芪具有补气托毒排脓生肌之功,可用于疮疡治疗^[23]。阿胶味甘、性平,具有补益气血之效,常以内服为主。阿胶据《纲目》记载治“一切痈疽肿毒”,有“和血滋阴”之功效。冰片又名龙脑、梅片、结片,味苦、性寒,具有清热解毒、生肌敛疮之功,常与血竭同用治疗疮疡溃后日久不敛^[23]。综上,紫朱软膏全方具有清热解毒、祛腐生肌、补益气血的功效,符合糖尿病足溃疡扶正祛邪的治疗理念。从临床药理学研究来看,紫草中有效成分紫草多糖可抑制炎症因子TNF- α 转录^[24]。黄芪中黄芪多糖可调控Th1/Th2平衡,改善机体免疫水平^[25]。血竭中血竭总黄酮能显著提高小鼠脾淋巴细胞增殖能力^[26]。阿胶对Th1/Th2细胞因子平衡具有调节作用^[27]。冰片具有抗炎作用,其可能与调控Th1/Th2细胞免疫减少炎症介质堆积相关^[28]。另外在前期的临床研究发现紫朱软膏联合中医外治技术治疗Wagner 2-4级糖尿病足溃疡有效率达88.89%,除了能促进局部溃疡愈合外,还能有效减少局部溃疡脓液量,改善局部肉芽颜色、降低溃疡周围皮温以及减轻患者疼痛感^[29],但其作用机制尚不明确。另外紫朱软膏可贯穿于糖尿病足溃疡整个治疗过程中。如糖尿病足溃疡早期在治疗上以祛邪为主,紫朱软膏具有清热解毒之效,用于早期治疗能有效控制创面湿热毒邪;糖尿病足溃疡中期治疗上以生肌为主,紫朱软膏具有祛腐生肌作用,用于中期治疗能使创面腐肉组织去除的同时促进新鲜肉芽生长,有效缩短创面愈合时间;糖尿病足溃疡后期治疗上以生肌长皮为主,紫朱软膏具有补益气血功效,在后期治疗中应用,为创面提供营养,促进上皮化。

本研究结果表明紫朱软膏相对于藻酸钙敷料而言,在非缺血型糖尿病足溃疡的治疗上临床疗效更为显著。治疗前两组患者血清中细胞因子水平在TNF- α 、IL-2、INF- γ 处于非正常值范围,呈升高表现。TNF- α 、IL-2、INF- γ 均为多效性细胞因子,广泛参与

机体免疫反应、炎症反应中,它们在糖尿病足溃疡中处于高表达状态,表明糖尿病足溃疡患者处于炎症反应状态,这符合糖尿病足溃疡存在炎症反应失调、延迟的观点。TNF- α 、IL-2、INF- γ 主要由Th1细胞所分泌,均为促炎细胞因子。因此提示在糖尿病足溃疡早期可能存在炎症反应失调。从治疗后两组患者细胞因子检测水平来看,两组所有观察指标均处于正常值范围内。治疗后细胞因子检测结果显示两组在TNF- α 、IL-2、INF- γ 较治疗前明显降低,在IL-4、IL-5上均较治疗前明显上调,对照组在IL-10上治疗前后无明显差异。组间比较结果显示试验组与对照组在TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-10中存在表达差异,试验组的TNF- α 、IL-2表达水平低于对照组,而试验组的IL-4、IL-10表达水平上高于对照组。细胞因子治疗前后差值结果显示试验组在TNF- α 、IL-2治疗前后差值上与对照组有明显差异,紫朱软膏下调TNF- α 、IL-2表达更为明显。TNF- α 、IL-2主要由Th1细胞所分泌,而IL-4、IL-10主要由Th2细胞所分泌。研究表明一方面紫朱软膏在糖尿病足溃疡治疗中能降低炎症反应,另一方面说明紫朱软膏可下调Th1、上调Th2表达作用,间接表明紫朱软膏对Th1/Th2细胞分化具有调节作用。因此,推测紫朱软膏治疗糖尿病足溃疡的作用机制可能在于通过抑制Th1细胞分化偏倚,降低机体炎症反应水平,改善糖尿病足溃疡慢性炎症状态,促进溃疡愈合。这也间接说明紫朱软膏具有扶正(调节免疫细胞,改善免疫紊乱)、祛邪(降低炎症反应水平)的作用。

Th1/Th2细胞分化在炎症反应中具有重要的免疫调节机制,但在糖尿病溃疡愈合过程中的机制尚未阐明。本研究从Th1/Th2细胞分化角度出发研究中成药紫朱软膏的作用机制,为中医药以及“扶正祛邪”中医理论治疗糖尿病溃疡提供科学依据。通过本次研究发现紫朱软膏治疗非缺血型糖尿病足溃疡有效,且对患者血清中Th1/Th2细胞具有调节作用,从而降低炎症反应,实现促进糖尿病足溃疡愈合的目的,为中医“扶正祛邪”理论提供了一定的客观依据。

参考文献

1 Zhao H Y, McClure N S, Johnson J A, et al. A longitudinal study on the association between diabetic foot disease and health-related quality of

life in adults with type 2 diabetes. *Can J Diabetes*, 2020, 44(3): 280-286.

- 2 蒋竹奕, 李莉, 吴炎, 等. 糖尿病足小截肢影响因素分析. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(6):433-437.
- 3 Schaper N C, van Netten J J, Apelqvist J, *et al.* Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl1):e3266.
- 4 童涛, 田欣, 杨文健, 等. 糖尿病足患者截肢相关危险因素分析. 重庆医学, 2020, 49(23):3889-3892, 3896.
- 5 Wang C, Wang H, Dai L M, *et al.* T-Helper 17 cell/regulatory T-Cell imbalance in COPD combined with T2DM patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:1425-1435.
- 6 赵汝星. *CD4+T*细胞亚群在肥胖、2型糖尿病及其并发症中的作用及机制研究. 济南: 山东大学博士研究生学位论文, 2014.
- 7 秦盼月, 柯瑾, 李静平. 糖尿病难愈创面的中医研究进展. 云南中医中药杂志, 2020, 41(2):90-94.
- 8 陆灏, 倪青, 柳国斌, 等. 糖尿病足病中医病证结合诊疗指南. 中医杂志, 2021, 62(12):1099-1104.
- 9 李文惠, 杨晓, 闫少庆, 等. 紫朱软膏干预糖尿病足愈合过程中细胞因子表达. 中国老年学杂志, 2020, 40(6):1159-1161.
- 10 韩强, 柳国斌. 紫朱软膏外敷治疗非缺血性糖尿病足溃疡的疗效观察. 四川中医, 2021, 39(3):112-117.
- 11 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- 12 奚九一, 赵兆琳. 糖尿病足肌腱变性坏死症(筋疽)的临床研究. 上海中医药杂志, 1996, 5:1-4.
- 13 国糖尿病足细胞与介入治疗技术联盟. 糖尿病足介入综合诊治临床指南. 4版. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15(1):3-12.
- 14 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- 15 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:85-86.
- 16 Künzli M, Schreiner D, Pereboom T C, *et al.* Long-lived T follicular helper cells retain plasticity and help sustain humoral immunity. *Sci Immunol*, 2020, 5(45):1-16.
- 17 Szabo S J, Kim S T, Costa G L, *et al.* A novel transcription factor, Tbet, directs TH1 lineage commitment. *Cell*, 2000, 100(6):655-669.
- 18 Jovanovic K, Siebeck M, Gropp R. The route to pathologies in chronic inflammatory diseases characterized by T helper type 2 immune cells. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(2):201-211.
- 19 Eyerich S, Zielinski C E. Defining Th-cell subsets in a classical and tissue-specific manner: Examples from the skin. *Eur J Immunol*, 2014, 44(12):3475-3483.
- 20 Basu M S, Jayashree B S, Shenoy R R. Epigenetic modulation of macrophage polarization—perspectives in diabetic wounds. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(5):524-530.
- 21 秦盼月, 柯瑾, 李静平. 糖尿病难愈创面的中医研究进展. 云南中医中药杂志, 2020, 41(2):90-94.
- 22 王博岩, 高怀林. 中医治疗糖尿病足研究进展. 中医研究, 2019, 32(5):71-75.
- 23 高学敏. 中药学. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- 24 刘春红. 紫草等中药多糖免疫调节活性的研究. 上海: 复旦大学硕士研究生学位论文, 2010.
- 25 刘艳玲, 袁娟, 郭敏, 等. 基于TLR4/MyD88/NF-κB信号通路探讨黄芪多糖对肺癌小鼠免疫功能的影响及对Th1/Th2的调节作用. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6):676-682.
- 26 贾德武, 许冬瑞, 李睿. 龙血竭总黄酮对小鼠脾淋巴细胞免疫调节作用的实验研究. 亚太传统医药, 2018, 14(12):20-23.
- 27 赵福东, 董竞成, 崔焱, 等. 阿胶对哮喘大鼠气道炎症及外周血 I 型/II 型 T 辅助细胞因子的影响. 中国实验方剂学杂志, 2006(6):59-61.
- 28 银量. 冰片的抗炎止痒作用及其分子生物学机制研究. 武汉: 中南民族大学硕士研究生学位论文, 2019.
- 29 黄仁燕, 柳国斌. 中医特色外治方案治疗 Wagner2-4 级糖尿病足溃疡临床观察. 中医杂志, 2019, 34(5):2117-2120.

Clinical Effect of Zizhu Ointment on Non-ischemic Diabetic Foot Ulcer and Its Effect on Serum Th1/Th2 Cells

Huang Renyan, Yan Shaoqing, Yang Xiao, Wang Lixiang, Hu Xiaoming, Liu Guobin
(*Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,*
Shanghai 201203, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Zizhu ointment in the treatment of non-ischemic diabetic foot ulcer and its effect on Th1/Th2 cells. Methods 104 patients with non-ischemic diabetic foot ulcer were randomly divided into experimental group and control group, 52 cases in each group. The experimental group was intervened with Zizhu ointment, and the control group was intervened with calcium alginate dressing. The dressing of the two groups was changed once a day for 8 weeks. The ulcer area of the two groups were evaluated before and after treatment, and the Th1/

Th2 cells (Th1 related cytokines TNF- α , IL-2, INF- γ ; Th2 related cytokines: IL-4, IL-5, IL-10) and liver and kidney function of the two groups were observed before and after treatment. Results Compared the clinical efficacy of the two groups, the overall efficacy of the experimental group was better than that of the control group, with statistical difference ($P<0.05$). After treatment, the levels of TNF- α and IL-2 in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of IL-4 and IL-10 in the experimental group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of TNF- α , IL-2 and INF- γ in the two groups were lower than before treatment, the levels of IL-4, IL-5 and IL-10 in the experimental group were higher than before treatment, and the levels of IL-4 and IL-5 in the control group were higher than before treatment ($P<0.05$). Conclusion Zizhu ointment can effectively promote the healing of non-ischemic diabetic foot ulcer, which may be achieved by regulating the differentiation of Th1/Th2 cells.

Keywords: Zizhu ointment, Non-ischemic type, Diabetic foot ulcer, Th1/Th2 cells, Clinical efficacy

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)