

· 临床研究 ·

# 沙格雷酯对糖尿病足患者血清胆红素及炎症因子水平和疗效的影响

武金文, 蒋成霞, 游成珊, 刘欣

宜宾市第二人民医院内分泌科, 四川 宜宾 644000

**摘要:** **目的** 探讨常规治疗联合沙格雷酯对糖尿病足患者血清胆红素及炎症因子水平及疗效的影响。**方法** 随机选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月进行糖尿病足治疗的患者 98 例作为研究对象。使用随机数字表法分为观察组和对照组,各 49 例。对照组患者给予常规控制血糖等全身治疗和创面局部治疗;观察组患者在对照组治疗方案基础上给予盐酸沙格雷酯片口服,100 mg,每日 3 次,两组疗程均 6 个月。观察患者治疗前后血糖水平、血清胆红素水平、炎症因子水平的变化和临床疗效。**结果** 两组患者治疗前血糖、血清胆红素、炎症因子各指标水平差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。治疗后:(1)两组空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)水平较治疗前明显降低( $P$  均  $<0.05$ ),但组间无统计学差异( $P$  均  $>0.05$ );(2)两组总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)水平较治疗前均明显改善( $P$  均  $<0.05$ ),且观察组治疗后 TBIL、IBIL 水平明显高于对照组( $P$  均  $<0.01$ ),但两组 DBIL 水平无统计学差异( $P$   $>0.05$ );(3)两组血管细胞粘附分子(VCAM)-1、成纤维细胞生长因子(FGF)-2、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6 水平较治疗前均明显降低( $P$  均  $<0.05$ ),且观察组明显低于对照组( $P$  均  $<0.01$ )。观察组患者治疗总有效率为 91.84%,明显高于对照组的 75.51%( $P$   $<0.05$ )。观察组沙格雷酯治疗中未见明显不良反应发生。**结论** 沙格雷酯对糖尿病足患者具有良好的临床疗效,能够明显改善患者血清胆红素水平和炎症因子水平,且有较好的安全性。

**关键词:** 糖尿病足; 沙格雷酯; 血糖; 胆红素; 炎症因子

**中图分类号:** R 587.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)07-0927-04

## Influences of sarpogrelate on serum bilirubin and inflammatory factors levels and its therapeutic effect in patients with diabetic foot

WU Jin-wen, JIANG Cheng-xia, YOU Cheng-shan, LIU Xin

Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of sarpogrelate on serum levels of bilirubin and inflammatory factors and on the treatment in patients with diabetic foot. **Methods** A total of 98 patients with diabetic foot treated from January 2015 to December 2017 were randomly selected as the subjects and were randomly divided into observation group and control group ( $n=49$ , each). The patients were given systemic treatment such as routine blood sugar control and local wound treatment in control group, while the oral sarpogrelate tablets were added (100 mg three times daily) in observation group based on the treatment of control group. The treatment course was 6 months in both groups. The changes of blood glucose level, serum bilirubin level, inflammatory factor level and the clinical efficacy were observed before and after treatment in two groups. **Results** There were no significant differences in the levels of fasting blood glucose, serum bilirubin and inflammatory factors before treatment between two groups (all  $P > 0.05$ ). After treatment: (1) The levels of fasting blood sugar, 2 h postprandial blood glucose and haemoglobin A1c (HbA1c) were significantly lower than those before treatment in two groups (all  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between two groups (all  $P > 0.05$ ). (2) The levels of total serum bilirubin (TBIL), direct serum bilirubin (DBIL), indirect serum bilirubin (IBIL) in two groups got significantly improved compared with those before treatment (all  $P < 0.05$ ), and the levels of TBIL and IBIL in observation group were significantly higher than those in control group (all  $P < 0.01$ ), but there was no significant difference in DBIL level between two groups ( $P > 0.05$ ). (3) The levels of vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1, fibroblast growth factor (FGF)2, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukin (IL)-6 in two groups were significantly lower compared with those

before treatment (all  $P < 0.05$ ) and were significantly lower in observation group than those in control group (all  $P < 0.01$ ). The total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (91.84% vs 75.51%,  $P < 0.05$ ). There were no obvious adverse reactions in observation group. **Conclusion** Sarpogrelate has a good clinical effect for patients with diabetic foot and can significantly improve the levels of serum bilirubin and inflammatory factors with better safety.

**Key words:** Diabetic foot; Sarpogrelate; Blood glucose; Bilirubin; Inflammatory factors

**Fund program:** Science and Technology Project of Sichuan Province (2016A0167)

糖尿病是临床常见的代谢疾病,患者以血糖升高为临床特点,如果血糖水平长期得不到有效控制,则会导致包括肾脏、心脏、血管、神经、眼在内的各个组织、脏器病变,严重影响患者的生存质量<sup>[1-2]</sup>。在糖尿病患者疾病晚期,因为周围神经病变以及外周血管疾病所导致的足部血管机械压力过高,会引起患者足部的软组织、骨关系系统发生破坏,即出现糖尿病足<sup>[3]</sup>。患者前期出现足部麻木、瘙痒等神经症状,继而出现溃疡、感染、Charcot 关节病变,甚至神经病理性骨折,严重者需要截肢治疗<sup>[4]</sup>。对于糖尿病足的治疗,以控制血糖和改善症状为主,近年来我院采用沙格雷酯对糖尿病足患者进行治疗,取得良好的临床疗效,为了观察该药物对患者血清胆红素和炎症因子水平的影响,笔者进行本次研究,并报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在我院进行糖尿病足治疗的患者 98 例作为研究对象。所有患者均符合 WHO 1999 年糖尿病诊断标准,以及 2013 年《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[5]</sup> 中糖尿病足相关诊断标准。使用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,各 49 例。观察组男性 29 例,女性 20 例;年龄 54 ~ 79 (71.21 ± 4.33) 岁;糖尿病病程 5 ~ 21 (12.41 ± 5.44) 年。对照组男性 31 例,女性 18 例;年龄 56 ~ 80 (72.33 ± 4.72) 岁;糖尿病病程 6 ~ 25 (12.73 ± 6.03) 年。两组患者性别、年龄、病程比较无统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ )。本研究报请医院伦理委员会研究并予以通过。

1.2 纳入标准<sup>[6]</sup> (1)符合糖尿病足诊断相关标准;(2)年龄 18 ~ 80 岁;(3)用药依从性好;(4)病历资料完整;(5)对本次研究知情同意。

1.3 排除标准<sup>[7]</sup> (1)本身合并严重呼吸系统、循环系统疾病的患者;(2)合并其他原因导致的足部疾病患者;(3)对本次研究所使用药物有过敏史的患者;(4)服药依从性差的患者;(5)不同意参与本次研究的患者。

1.4 方法 对照组:患者给予常规治疗,包括使用长

效胰岛素控制血糖、戒烟、抗炎、降血压、降血脂治疗。对于足部有溃疡的患者积极处理溃疡面,缓解外来压力,避免发生进一步的组织坏死或者感染。对于合并感染的患者,给予严格清创治疗,直至达到有活性的出血组织,给予静脉抗生素治疗。共计 6 个月。观察组:在对照组治疗方案基础上给予盐酸沙格雷酯片(安步乐克,田边三菱制药株式会社吉富工厂, H20140239, 100 mg × 9 片), 100 mg, 每日 3 次,口服,共计 6 个月。

### 1.5 分析指标

1.5.1 观察两组患者治疗前后血糖变化情况 在治疗前和治疗后 6 个月对所有患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平进行检测,观察两组患者上述指标的变化情况。

1.5.2 观察两组患者治疗前后血清胆红素水平变化情况 观察患者治疗前和治疗后 6 个月总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、间接胆红素 (IBIL) 水平变化情况。取患者清晨空腹肘正中静脉血 5 ml,室温静置 5 min 后,以 3 000 r/min 进行离心 15 min,取上清液,使用全自动生化分析仪进行测定。

1.5.3 观察两组患者治疗前后炎症因子水平变化情况 观察两组患者治疗前和治疗后 6 个月血管细胞粘附分子 (VCAM)-1、成纤维细胞生长因子 (FGF)-2、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素 (IL)-6 水平变化情况,血清标本获取同上,采用酶联免疫吸附法进行测定。所有样本均由本院生化实验室进行测定,严格按照试剂盒要求进行操作。

1.6 观察两组患者临床疗效 观察两组患者治疗 6 个月后临床疗效。临床疗效评价标准:显效,患者足部感染完全消失,溃疡愈合,无明显临床症状;有效,患者足部感染减轻,溃疡和组织破坏均好转,临床症状缓解;无效,患者临床症状无明显改善。以显效加有效计算总有效率

1.7 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件处理研究中所有相关数据。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用成组  $t$  检验和配对  $t$  检验;计数资料用例 (%) 表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖变化情况比较 两组患者治疗前空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 水平差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 治疗后较治疗前明显降低 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 但两组间无统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血清胆红素水平变化情况比较 两组患者治疗前血清 TBIL、DBIL、IBIL 水平相当 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 治疗后较治疗前均明显改善 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 且观察组治疗后 TBIL、IBIL 水平明显高于对

表 1 两组患者治疗前后血糖变化情况比较 ( $n = 49, \bar{x} \pm s$ )

项目	观察组	对照组	$t$ 值	$P$ 值
空腹血糖 (mmol/L)				
治疗前	8.24 ± 1.33	8.37 ± 1.42	0.472	0.638
治疗后	6.49 ± 1.27 <sup>a</sup>	6.52 ± 1.38 <sup>a</sup>	0.113	0.910
餐后 2 h 血糖 (mmol/L)				
治疗前	13.60 ± 2.24	13.67 ± 2.43	0.150	0.881
治疗后	9.08 ± 1.21 <sup>a</sup>	8.97 ± 1.34 <sup>a</sup>	0.431	0.668
HbA1c (%)				
治疗前	7.16 ± 1.05	7.23 ± 1.20	0.310	0.757
治疗后	6.12 ± 1.14 <sup>a</sup>	6.15 ± 1.21 <sup>a</sup>	0.128	0.899

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后血清胆红素水平变化情况比较 ( $n = 49, \mu\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$ )

项目	观察组	对照组	$t$ 值	$P$ 值
TBIL				
治疗前	9.18 ± 3.79	9.03 ± 3.01	0.882	0.379
治疗后	17.33 ± 6.81 <sup>a</sup>	15.90 ± 7.43 <sup>a</sup>	3.068	0.007
DBIL				
治疗前	3.52 ± 1.01	3.76 ± 1.24	1.050	0.296
治疗后	4.59 ± 2.16 <sup>a</sup>	4.33 ± 2.52 <sup>a</sup>	0.548	0.585
IBIL				
治疗前	7.41 ± 2.06	7.28 ± 2.16	0.305	0.761
治疗后	12.74 ± 4.33 <sup>a</sup>	9.50 ± 3.27 <sup>a</sup>	4.180	0.000

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平变化情况比较 ( $n = 49, \bar{x} \pm s$ )

项目	观察组	对照组	$t$ 值	$P$ 值
VCAM-1 (mg/ml)				
治疗前	1206.41 ± 305.77	1259.86 ± 357.19	0.796	0.428
治疗后	492.33 ± 101.58 <sup>a</sup>	849.36 ± 130.27 <sup>a</sup>	12.443	0.000
FGF2 (pg/ml)				
治疗前	15.74 ± 5.76	15.33 ± 6.01	0.345	0.731
治疗后	9.15 ± 2.03 <sup>a</sup>	11.77 ± 2.41 <sup>a</sup>	5.820	0.000
TNF- $\alpha$ (pg/L)				
治疗前	21.91 ± 2.21	21.90 ± 2.24	0.243	0.809
治疗后	14.55 ± 3.18 <sup>a</sup>	16.66 ± 3.21 <sup>a</sup>	3.081	0.003
IL-6 (pg/L)				
治疗前	24.22 ± 8.34	24.53 ± 9.16	0.431	0.667
治疗后	12.22 ± 4.19 <sup>a</sup>	15.37 ± 5.81 <sup>a</sup>	4.810	0.000

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者临床疗效比较 [ $n = 49, \text{例}(\%)$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组	24(48.98)	21(42.86)	4(8.16)	91.84
对照组	17(34.69)	20(40.82)	12(24.49)	75.51
$\chi^2$ 值				4.780
$P$ 值				0.029

照组 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 但两组 DBIL 水平无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平变化情况比较

两组患者治疗前 VCAM-1、FGF2、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平无统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 治疗后较治疗前均明显降低 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 且观察组明显低于对照组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 3。

2.4 两组患者临床疗效比较 观察组患者治疗总有效率为 91.84%, 明显高于对照组的 75.51%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。且观察组未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

糖尿病足是糖尿病患者晚期最常见的并发症之一, 通常与感觉神经病变和运动神经病变密切相关, 而研究发现感觉神经的病变与过高的机械应力是导致糖尿病足发生溃疡的主要因素, 当应力在特定的失去感觉区域反复作用到一定程度, 就会出现炎症反应, 继而发生组织损害, 导致溃疡和溃烂出现<sup>[8-10]</sup>。自主神经系统的病变会影响皮肤排汗调节、温度调节、血运调节等功能, 甚至丧失上述功能, 降低组织的柔韧性, 容易发生破碎、开裂, 这也是局部溃烂的一个病因<sup>[11]</sup>。而局部组织失去排汗功能后, 其再水化也会受到明显影响, 起到破坏组织的作用, 而深部组织更容易发生细菌的定植<sup>[12]</sup>。随着对糖尿病足病机病因研究的进一步深入, 导致疾病发生发展的因素逐步明确, 其中胆红素也被发现具有一定的抗氧化作用, 能够对细胞起到保护作用, 且与糖尿病具有一定相关性, 有研究发现糖尿病患者的胆红素水平会随病情的加重而降低, 可能与患者氧化应激能力密切相关<sup>[13]</sup>。因此血清胆红素和炎症因子水平被认为是观察糖尿病足患者病情变化的重要指标。

沙格雷酯是近年来用于改善慢性动脉闭塞症所引发的溃疡、疼痛等缺血症状的药物, 该药物能够与 5 羟色胺 (5-HT) 受体相结合, 从而对 5-HT 起到拮抗作用, 以此抑制由 5-HT 所导致的血小板凝集, 并能够抑制血管的收缩。对大鼠血管平滑肌的体外试验发现, 沙格雷酯能够抑制 5-HT 诱发的血管平滑肌收缩, 从而起到扩张血管、改善微循环、增加患者皮肤表

面温度的作用,因此对于糖尿病足的治疗具有很好的临床效果<sup>[14-16]</sup>。从本研究来看,治疗后与治疗前相比患者 TBIL、DBIL、IBIL 水平均有明显改善,说明对于糖尿病足的治疗能够改善患者血清胆红素的水平。而观察组患者治疗后 TBIL、IBIL 水平明显高于对照组,但两组患者 DBIL 水平无统计学差异,说明沙格雷酯能够更好的改善患者 TBIL、IBIL 水平,从而起到抗氧化和保护细胞的作用。从炎症因子水平看,两组患者治疗前 VCAM-1、FGF2、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平无统计学差异,治疗后上述各指标与治疗前相比均明显降低,且观察组明显低于对照组,说明沙格雷酯能够降低糖尿病足患者的炎症因子水平,从而抑制病灶的炎症反应和感染情况。从临床疗效看,观察组患者治疗总有效率为 91.84%,明显高于对照组的 75.51%,说明沙格雷酯对于改善糖尿病足患者临床疗效具有重要意义。从血糖水平看,两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 水平治疗后与治疗前相比均明显降低,组内差异明显,但无明显组间差异,说明沙格雷酯不具有改善患者血糖水平的作用,同时本研究结果也排除了血糖水平变化所导致的差异。观察组沙格雷酯治疗过程中未见明显不良反应发生。

综上所述,沙格雷酯对糖尿病足患者具有良好的临床疗效,能够明显改善患者血清胆红素水平和炎症因子水平,且有较好的安全性。

#### 参考文献

- [1] 何月勇,张蓓,王姣姣,等.碱性成纤维细胞生长因子在 2 型糖尿病难治性慢性溃疡患者中的临床应用[J].中国医师进修杂志,2014,37(10):66-68.
- [2] 成军,王学虎,肖乐,等.盐酸沙格雷酯治疗慢性下肢动脉缺血症的疗效观察[J].中华普通外科杂志,2012,27(11):890-892.
- [3] 邵壮,顾洪斌,王志鸿,等.盐酸沙格雷酯对糖尿病伴膝下动脉病变球囊扩张成形术后疗效的影响[J].心肺血管病杂志,2013,32(1):16-19.
- [4] 刘旭阳,赵鹏台,刘佳,等.盐酸沙格雷酯联合前列地尔对早期

糖尿病肾病尿蛋白排泄率的影响[J].现代仪器与医疗,2013,19(6):47-48,43.

- [5] 宋登华,王进,孙家忠.成纤维细胞生长因子 2 和血管细胞黏附分子-1 与糖尿病足分级相关性分析[J].河北医药,2016,38(5):698-700.
- [6] 赵晓琴.胆红素抗氧化作用及其与冠心病关系的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(1):141-143.
- [7] 高伟,王芳,刘关键,等.盐酸沙格雷酯治疗周围动脉疾病疗效与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(3):341-346.
- [8] Dzieciuchowicz Ł, Kruszyna Ł, Krasinski Z, et al. Monitoring of systemic inflammatory response in diabetic patients with deep foot infection treated with negative pressure wound therapy[J]. Foot Ankle Int, 2012, 33(10):832-837.
- [9] Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28 Suppl 1:225-231.
- [10] 王仙凤,李丽红,洪宝建.NLRP3 炎性体在 2 型糖尿病合并糖尿病足患者中的作用[J].中华全科医学,2018,16(5):110-112.
- [11] 马静,顾珮瑜,陈敏,等.血必净对老年重度糖尿病足围手术期甲状腺激素水平影响作用的临床观察[J].中国医院药学杂志,2013,33(17):1412-1414.
- [12] 张莹,王伟灵,杨沁彤,等.血清 VCAM-1、FGF2 等炎症因子与难愈性糖尿病足的相关性研究[J].检验医学,2014,29(5):472-476.
- [13] 杨亚锋.中药组方对 2 型糖尿病皮肤溃疡病变相关炎症因子的影响[D].泰安:泰山医学院,2014.
- [14] 张高芝,黄晓燕,林宏献,等.糖尿病足氧化应激与炎症因子的变化及前列地尔治疗的效果观察[J].中国医师杂志,2015,17(1):104-105.
- [15] Ishibashi Y, Matsui T, Yamagishi S. Olmesartan blocks advanced glycation end products-induced vcam-1 gene expression in mesangial cells by restoring Angiotensin-converting enzyme 2 level[J]. Horm Metab Res, 2014, 46(6):379-383.
- [16] Li XY, Zheng ZH, Li XY, et al. Treatment of foot disease in patients with type 2 diabetes mellitus using human umbilical cord blood mesenchymal stem cells: response and correction of immunological anomalies[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(27):4893-4899.

收稿日期:2019-01-01 修回日期:2019-02-05 编辑:王国品