

五虫通络丸治疗瘀瘀阻络型糖尿病下肢血管病变的前瞻性随机安慰剂对照临床研究

李 勇^{1*}, 雷 红², 王 丽², 徐 欢², 尚世雨², 喻映铭^{2#}

¹重庆市中医院内分泌科, 重庆

²重庆市万盛经济技术开发区中医院内一科, 重庆

收稿日期: 2026年9月29日; 录用日期: 2026年10月19日; 发布日期: 2026年10月30日

摘 要

目的: 糖尿病下肢血管病变(LEAD)是2型糖尿病常见慢性并发症,也是导致糖尿病患者截肢的重要原因; 瘀瘀阻络型为其临床常见证型,但目前尚缺乏高质量中医药随机对照研究证据。本研究旨在评价五虫通络丸联合基础治疗对瘀瘀阻络型LEAD患者的临床疗效。方法: 采用前瞻性、单中心、随机、安慰剂对照设计,纳入2023年9月至2024年12月就诊的瘀瘀阻络型LEAD患者82例,随机分为实验组与对照组,各41例。实验组给予基础治疗联合五虫通络丸,对照组给予基础治疗联合中药安慰剂。比较两组治疗前后足背经皮氧分压(TcPO₂)、踝肱指数(ABI)、糖代谢指标(FBG、2 hPG、HbA1c)、血液流变学指标及中医证候总积分变化,并采用Pearson相关性热力图分析各指标间关联。结果: 实验组TcPO₂改善幅度显著优于对照组(16.5→37.8 mmHg vs 15.5→32.7 mmHg, $p < 0.001$); ABI组间差异具有统计学意义(1.011 vs 0.957, $p = 0.0066$); 2 hPG变化量组间差异极显著($p < 0.001$), FBG和HbA1c差异无统计学意义; 全血中切粘度、全血低切粘度及红细胞聚集指数三项指标实验组改善均显著优于对照组(均 $p < 0.001$); 中医证候总积分实验组中位变化量约-12分,显著优于对照组的约-4分($p < 0.001$); 相关性分析提示血糖控制、血液流变学与微循环灌注指标间存在多维度协同变化。结论: 五虫通络丸可显著改善瘀瘀阻络型LEAD患者的下肢微循环灌注、血管功能、血液流变学状态及中医证候,且安全性良好。未来需开展多中心、大样本、长疗程研究,并结合湿实验深入探讨其作用机制。

关键词

糖尿病下肢血管病变, 瘀瘀阻络型, 五虫通络丸, 随机安慰剂对照试验, 经皮氧分压, 血液流变学, 中医证候

*第一作者。

#通讯作者。

A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study of Wuchong Tongluo Pill in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Vascular Disease with Phlegm-Blood Stasis Obstructing Collaterals Pattern

Yong Li^{1*}, Hong Lei², Li Wang², Huan Xu², Shiyu Shang², Yingming Yu^{2#}

¹Endocrinology Department, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing

²Internal Medicine Department, Chongqing Wansheng Economic and Technological Development Zone Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing

Received: September 29, 2026; accepted: October 19, 2026; published: October 30, 2026

Abstract

Objective: Diabetic lower extremity vascular disease (LEAD) is a common chronic complication of type 2 diabetes mellitus and a major cause of amputation in patients with diabetes. The phlegm-blood stasis obstructing collaterals pattern is a common clinical pattern; however, high-quality evidence from randomized controlled trials of traditional Chinese medicine interventions is still lacking. This study aimed to evaluate the clinical efficacy of Wuchong Tongluo Pill combined with basic therapy in patients with LEAD of the phlegm-blood stasis obstructing collaterals pattern. **Methods:** A prospective, single-center, randomized, placebo-controlled design was adopted. Eighty-two patients with LEAD of the phlegm-blood stasis obstructing collaterals pattern who visited the hospital between September 2023 and December 2024 were enrolled and randomly divided into an experimental group and a control group, with 41 cases in each group. The experimental group received basic therapy combined with Wuchong Tongluo Pill, while the control group received basic therapy combined with a Chinese herbal placebo. Changes in transcutaneous oxygen pressure of the dorsum of the foot (TcPO₂), ankle-brachial index (ABI), glucose metabolic indices (FBG, 2 hPG, and HbA1c), hemorheological indices, and total TCM syndrome score were compared between the two groups before and after treatment. Pearson correlation heatmaps were used to analyze the associations among the indices. **Results:** The improvement in TcPO₂ in the experimental group was significantly greater than that in the control group (16.5→37.8 mmHg vs 15.5→32.7 mmHg, $p < 0.001$). The between-group difference in ABI was statistically significant (1.011 vs 0.957, $p = 0.0066$). The between-group difference in the change in 2 hPG was highly significant ($p < 0.001$), while no statistically significant differences were observed in FBG or HbA1c. The improvements in whole blood viscosity at middle shear rate, whole blood viscosity at low shear rate, and erythrocyte aggregation index in the experimental group were all significantly greater than those in the control group (all $p < 0.001$). The median change in the total TCM syndrome score in the experimental group was approximately -12 points, which was significantly better than approximately -4 points in the control group ($p < 0.001$). Correlation analysis suggested multidimensional coordinated changes among glycemic control, hemorheological indices, and microcirculatory perfusion indices. **Conclusion:** Wuchong Tongluo Pill can significantly improve lower-limb microcirculatory perfusion, vascular function, hemorheological status, and TCM syndrome in patients with LEAD of the phlegm-blood stasis

obstructing collaterals pattern, with a good safety profile. Future multicenter, large-sample, long-course studies combined with wet experiments are needed to further explore its mechanism of action.

Keywords

Diabetic Lower Extremity Vascular Disease, Phlegm-Blood Stasis Obstructing Collaterals Pattern, Wuchong Tongluo Pill, Randomized Placebo-Controlled Trial, Transcutaneous Oxygen Pressure, Hemorheology, TCM Syndrome

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)下肢血管病变, 亦称下肢动脉病变(lower extremity arterial disease, LEAD), 是糖尿病患者常见且严重的慢性并发症之一。流行病学研究显示, T2DM 患者发生 LEAD 的风险显著高于非糖尿病人群, 且常与冠状动脉及颈动脉粥样硬化并存, 提示其本质为全身性动脉粥样硬化在下肢的局部表现[1]。LEAD 以远端肢体动脉粥样硬化性狭窄或闭塞为主要病理特征, 临床可表现为间歇性跛行、静息痛乃至足溃疡和坏疽, 不仅显著增加足溃疡、截肢等不良肢体事件的发生风险, 还与心肌梗死、卒中等心血管事件密切相关[2], 是导致糖尿病患者致残甚至截肢的重要原因[3]。一项基于中国住院 T2DM 患者的横断面研究进一步证实, 合并下肢动脉病变者 10 年冠心病及脑卒中风险显著升高, 踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)是其独立预测因子[4]。瑞典国家糖尿病登记队列的长期随访数据亦表明, 在 T2DM 人群中, 下肢动脉病变的发病率和相对风险均居于非冠状动脉外周动脉并发症前列[5]。此外, LEAD 的发生与糖尿病病程、血糖控制水平、吸烟、高血压及脂代谢紊乱等多种因素相关, 代谢综合征亦可增加女性 T2DM 患者 LEAD 的患病风险[6]。其病理基础涉及内皮功能障碍与线粒体动力学异常, 高糖环境下氧化应激增强、内皮修复能力下降, 共同促进了血管病变的发生与进展[7]。

当前西医基础治疗以控制血糖、血压、血脂及抗血小板聚集为核心策略, 旨在延缓糖尿病下肢血管病变的进展并降低心血管事件风险[8]。尽管现代医学在血运重建方面取得了长足进步, 但药物治疗在延缓病变进展、改善微循环灌注方面仍具有不可替代的地位。然而, 多项全国性调查显示, 中国 2 型糖尿病患者中血糖、血压、血脂三项指标同时达标者比例极低, 多数患者存在多重危险因素控制不佳的临床困境[9] [10]。即使采用规范的降糖、降压及调脂治疗, 部分患者下肢微循环灌注及血液流变学异常仍难以获得满意纠正, 提示单纯针对传统危险因素的干预策略存在固有局限。研究显示, 全血糖化血红蛋白 $\geq 7.0\%$ 的患者在血糖、血压及血脂控制方面均面临更高的失败风险, 且肥胖、缺乏运动等因素进一步加剧了这种控制难度, 导致下肢缺血性损害的持续存在。此外, 单纯基础治疗对已形成的下肢血管病变改善作用有限。近年来, 针对糖尿病下肢微循环障碍的干预策略不断涌现, 包括胫骨横向骨搬运重建微血管网络、经皮二氧化碳治疗改善皮肤微血管功能等[11] [12], 但这些疗法在临床推广中仍面临技术门槛高、设备依赖性强的局限。因此, 在现有西医基础治疗之上探索能够改善下肢微循环灌注及血液流变学状态的辅助治疗手段, 具有重要的临床意义。

在此背景下, 随着精准医学理念的不断深入, 基于疾病表型(phenotype)分型制定个体化治疗策略已成为多种复杂疾病领域的研究热点[13], 研究者们逐渐认识到, 同一疾病在不同表型患者中可能呈现出显

著异质的病理生理机制与治疗反应[14]。在 LEAD 领域,中医证候分型作为一种具有整体观和个体化特征的辨治体系,为疾病表型分类提供了独特视角。其中,瘀瘀阻络型是 LEAD 患者中较为常见的证候类型,以刺痛、痛有定处、肢体麻木、肌肤甲错等为主要临床表现。糖尿病下肢血管病变归属于中医学“消渴”“血痹”“脱疽”等范畴,其核心病机为瘀瘀互结、脉络痹阻,治当益气活血、化痰通络。中医药以活血化瘀通络为法治疗糖尿病血管并发症受到广泛关注,已有系统评价提示活血化瘀类中药复方可改善微血管病变相关的血液流变学指标及代谢紊乱[15]。基础研究提示,中药复方可通过促进血管新生、改善内皮功能等途径发挥治疗作用,例如丹红注射液可通过协同激活 VEGF-A/VEGFR-2 与 PPAR δ 信号通路,加速 2 型糖尿病小鼠缺血后肢的血流恢复[16];脉通方则可能通过调控 AMPK 信号通路及血管平滑肌收缩相关蛋白,改善自发性糖尿病大鼠的下肢大血管病变[17]。

五虫通络丸系基于瘀瘀阻络病机所拟定的中药复方,以黄芪、桂枝益气通阳为君,配伍全蝎、蜈蚣、烫水蛭、地龙、炒僵蚕等虫类药破血逐瘀、搜风通络,佐以赤芍、白芷、醋乳香、醋没药活血止痛,全方共奏益气活血、化痰通络之功。虫类药性善走窜,长于入络搜剔,理论上可改善下肢缺血及血液流变学异常。然而,针对瘀瘀阻络型糖尿病下肢血管病变这一特定证型,采用虫类药通络组方的中药复方联合基础治疗的临床证据仍较匮乏,目前关于五虫通络丸治疗瘀瘀阻络型糖尿病下肢血管病变的临床证据仍以经验报道为主,已有证据多来源于动物实验或小样本观察,现有研究多为小样本观察性研究,缺乏严格设计的前瞻性随机对照试验加以验证。

鉴于此,本研究采用前瞻性、单中心、随机、安慰剂对照设计,以瘀瘀阻络型糖尿病下肢血管病变患者为研究对象,在基础治疗之上加用五虫通络丸进行干预,系统评价其对足背经皮氧分压、踝肱指数、糖代谢指标、血液流变学指标及中医证候总积分的影响,以期通过严格设计的临床研究验证其临床疗效及可能机制,为中药复方治疗瘀瘀阻络型 LEAD 提供高质量的临床证据,并为进一步探索其改善微循环及血液流变学的潜在机制提供线索。

2. 材料与方法

2.1. 研究设计与研究对象

本研究为前瞻性、单中心、随机、受试者盲及疗效评价者盲的临床研究。选取 2023 年 9 月~2024 年 12 月于万盛经开区中医院就诊的瘀瘀阻络型糖尿病下肢血管病变患者 82 例,按 1:1 比例随机分为实验组与对照组,每组各 41 例。两组一般资料比较见表 1。

随机序列生成:由不参与受试者招募、临床干预和疗效评价的独立统计人员,使用 SPSS 27.0 软件生成随机分配序列,按 1:1 比例将 82 例受试者随机分入实验组和对照组。

分配隐藏:随机分配结果采用不透光、密封、按顺序编号的信封保存,由独立药物管理员保管。受试者签署知情同意并完成基线评估后,按入组顺序依次领取对应信封,由药物管理员按信封内分配结果发放研究药物。

盲法实施:对受试者、疗效评价者和统计分析人员设盲;药物管理员和研究实施者因发药及用药管理需要知晓分组,但不参与疗效评价。若发生严重不良事件需紧急揭盲,由主要研究者提出并报伦理委员会批准后揭盲,同时详细记录揭盲原因、时间和人员。

样本量:本研究最终纳入 82 例,每组 41 例。若原文有样本量估算依据,建议在此补充主要指标、预期效应量、检验水准和把握度。

纳入标准:

- ① 年龄 50~80 岁;
- ② 符合 2 型糖尿病诊断标准;

③ 参照 2019 年中华医学会糖尿病学分会《中国糖尿病足防治指南》，符合 2 型糖尿病性下肢动脉病变(LEAD)西医诊断，并经影像学检查确认存在下肢动脉狭窄或闭塞；

④ 符合中医痰瘀阻络型证候诊断标准，参照《中医病证诊断疗效标准》判定。主要症状为刺痛、痛有定处、拒按、疼痛夜甚、肢体麻木；次要症状为肌肤甲错、口唇紫暗、足如踩棉、肢体困倦、头重如裹、昏蒙不清、体多肥胖、口黏乏味、胸闷纳呆、腹胀不适、大便黏滞；具备主症，次症 1 项及以上；

⑤ 自愿参加并签署知情同意书。

排除标准：

- ① 严重肢体缺血伴静息痛者；
- ② 下肢血管彩色多普勒超声提示动脉闭塞者；
- ③ 入组前 6 个月发生明确足溃疡者；
- ④ 入组前 6 个月发生明确心血管事件者；
- ⑤ 其他系统疾患所致骨关节疾病不能行走者；
- ⑥ 经治疗或校正后仍影响日常活动的视力减退或视力丧失者；
- ⑦ 合并严重肝、肾功能损害者；
- ⑧ 恶性肿瘤、严重心身疾病或严重疾患预期寿命不超过 2 年者；
- ⑨ 入组前 3 个月接受激素、免疫抑制剂或细胞毒治疗者；
- ⑩ 妊娠期、哺乳期妇女；
- ⑪ 已知对五虫通络丸或其制剂成分过敏者；
- ⑫ 入组前 1 个月参加其他临床试验者；
- ⑬ 研究者预计依从性差不适合参与试验者。

2.2. 干预方法

全部研究对象均接受基础治疗：研究者根据《中国 2 型糖尿病防治指南》及受试者情况制定降糖、降压、调脂、抗血小板聚集等基础治疗方案；调整基础治疗方案需详细记录原因、药物种类和剂量。除罗格列酮等噻唑烷二酮类药物(明确心血管损害)外，其余药物不作限制。

实验组：在基础治疗外加用五虫通络丸。药物组成：黄芪 30 g、桂枝 10 g、全蝎 3 g、赤芍 12 g、白芷 10 g、醋乳香 5 g、醋没药 5 g、烫水蛭 3 g、蜈蚣 3 g、地龙 10 g、炒僵蚕 10 g/瓶。口服，一次 20 丸(约 3 g)，3 次/d。

对照组：在基础治疗外加用中药安慰剂(模拟剂)，规格 30 g/瓶，口服，一次 20 丸(约 3 g)，3 次/d，服法同试验药物。

现有方法描述中，安慰剂仅说明“规格 30 g/瓶、服法同试验药物”，未见对安慰剂外观、颜色、气味、口感、丸重、包装标签等与五虫通络丸进行系统匹配性验证的说明，也未开展盲法成功度评价。因此，本研究无法完全保证受试者和评价者盲法的可靠性，存在破盲及期望偏倚风险，相关内容在 1.6 局限性中明确承认。

2.3. 评价指标

- ① 两组足背经皮氧分压(TcPO₂)对比；
- ② 两组踝肱指数(ABI)对比；
- ③ 两组治疗前后糖代谢指标对比，包括空腹血糖(FBG)、餐后 2 小时血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)；

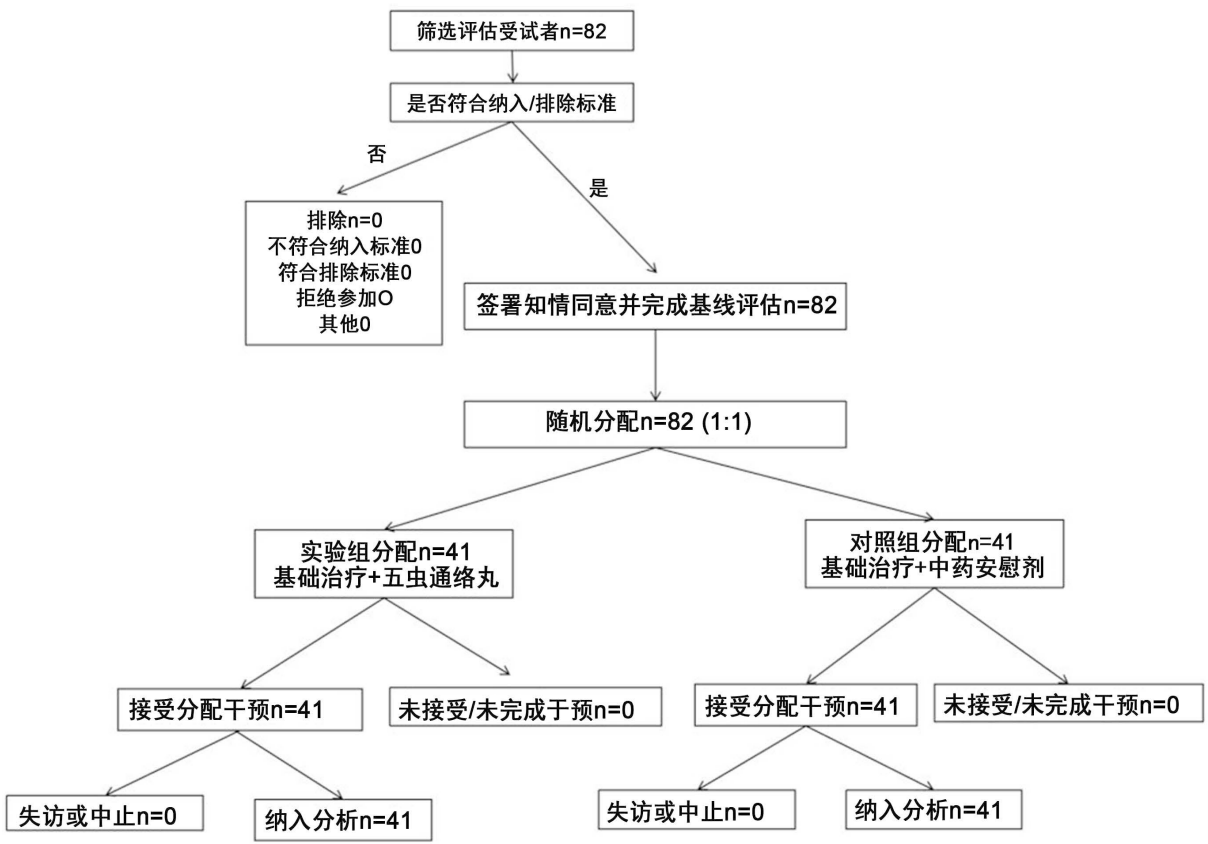
- ④ 两组治疗前后血液流变学指标对比，包括全血高切粘度、全血中切粘度、全血低切粘度、血浆粘度、纤维蛋白原、红细胞聚集指数；
- ⑤ 两组治疗前后中医证候总积分对比。

2.4. 统计学方法

使用 EpiData 4.0 软件建立数据库，使用 SPSS 27.0 进行统计学分析。采用单样本 K-S 检验判断数据是否符合正态分布。服从正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用 t 检验；不服从正态分布的计量资料以中位数、四分位数间距[M (P25, P75)]表示，采用曼 - 惠特尼 U 检验(Wilcoxon 秩和检验)；计数资料以 n (%)表示，采用 χ^2 检验。以 $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

统计分析前对分组编码设盲。建议明确分析集定义：主要分析基于全分析集(FAS)，以符合方案集(PPS)进行敏感性分析；若存在缺失数据，应说明缺失比例及处理方法，如多重插补或未次观测值结转。若实际未采用意向性分析(ITT)，应在局限性中说明可能引入的损耗偏倚。

2.5. CONSORT 流程图



2.6. 局限性声明

本研究存在以下方法学局限，应谨慎解释结果：

安慰剂未匹配验证可能导致盲法失败：对照组中药安慰剂仅说明规格和服法同试验药物，未对外观、颜色、气味、口感、丸重、包装等进行系统匹配性验证，也未进行盲法成功度评价。因此不能确认受试者和评价者盲法完全成功，可能存在破盲、期望效应、报告偏倚和评价者偏倚，进而高估实验组疗效。

单中心、小样本：本研究为单中心研究，样本量 82 例，结果外推至其他地区、人群和医疗机构时需谨慎。

随机化与分配隐藏的局限：若未采用中央随机化或未严格实施分配隐藏，可能存在选择偏倚；若存在失访、剔除或未按 ITT 分析，可能引入损耗偏倚。

结论定位：鉴于上述局限，本研究结果应视为探索性证据，不能作为确定性疗效结论。后续研究应采用经验证的匹配安慰剂、盲法成功度评价、多中心大样本设计，并明确 ITT 分析和缺失数据处理方法加以验证。

3. 结果

3.1. 基线资料与主要基线指标

共纳入患者 82 例，实验组与对照组各 41 例。两组一般资料见表 1。治疗前，两组足背经皮氧分压分别为 16.5 mmHg 和 15.5 mmHg，组间差异无统计学意义(Wilcoxon 秩和检验， $p=0.230$ ，无统计学意义)；两组踝肱指数分别为 0.423 和 0.451，组间差异无统计学意义($p=0.422$)。提示两组基线水平相近，具有可比性。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between the two groups [n, (%); ($\bar{x} \pm s$)]

表 1. 两组患者基线资料对比[n, (%); ($\bar{x} \pm s$)]

项目		实验组(n = 41)	对照组(n = 41)	χ^2/t	p
性别	男	24 (58.54)	23(56.10)	0.043	0.836
	女	17 (41.46)	18(43.90)		
年龄(岁)		60.83 $\pm$ 10.74	61.04 $\pm$ 9.50	-0.106	0.916
BMI (kg/m ²)		22.95 $\pm$ 1.84	23.20 $\pm$ 1.73	-0.528	0.599
吸烟(%)		9 (21.95)	8 (19.51)	0.125	0.725
糖尿病病程(年)		6.86 $\pm$ 1.72	6.81 $\pm$ 1.86	0.161	0.873
高血压(%)		15 (36.59)	14 (34.15)	0.071	0.791
WHR		0.83 $\pm$ 0.15	0.85 $\pm$ 0.10	-0.608	0.544
FINS (mIU/L)		7.01 $\pm$ 1.87	6.98 $\pm$ 1.85	0.123	0.902

3.2. 足背经皮氧分压与踝肱指数改善情况

图 1 显示，治疗后两组足背经皮氧分压均较治疗前显著升高：实验组升至 37.8 mmHg，对照组升至 32.7 mmHg；实验组改善幅度明显优于对照组，组间差异具有高度统计学意义($p < 0.001$, *)。图 2 显示，治疗后两组踝肱指数均较治疗前提升：实验组踝肱指数均值升至 1.011，对照组升至 0.957；两组间差异具有统计学意义(Wilcoxon 秩和检验， $p = 0.0066$)。提示两种干预方案均可改善下肢血管病变患者的踝肱指数，但实验组改善幅度更优。

3.3. 糖代谢指标变化

图 3 以箱线图结合散点抖动图展示空腹血糖、餐后 2 小时血糖及糖化血红蛋白治疗前后变化量(治疗后 - 治疗前)。结果显示：空腹血糖变化量两组间差异无统计学意义(无统计学意义)；餐后 2 小时血糖变化量组间差异具有极显著统计学意义(***, $p < 0.001$)，实验组较对照组呈现更大幅度的降低趋势；糖化血红蛋白变化量组间差异无统计学意义(无统计学意义)。提示实验组干预措施在改善餐后血糖方面具有更显著的疗效优势。

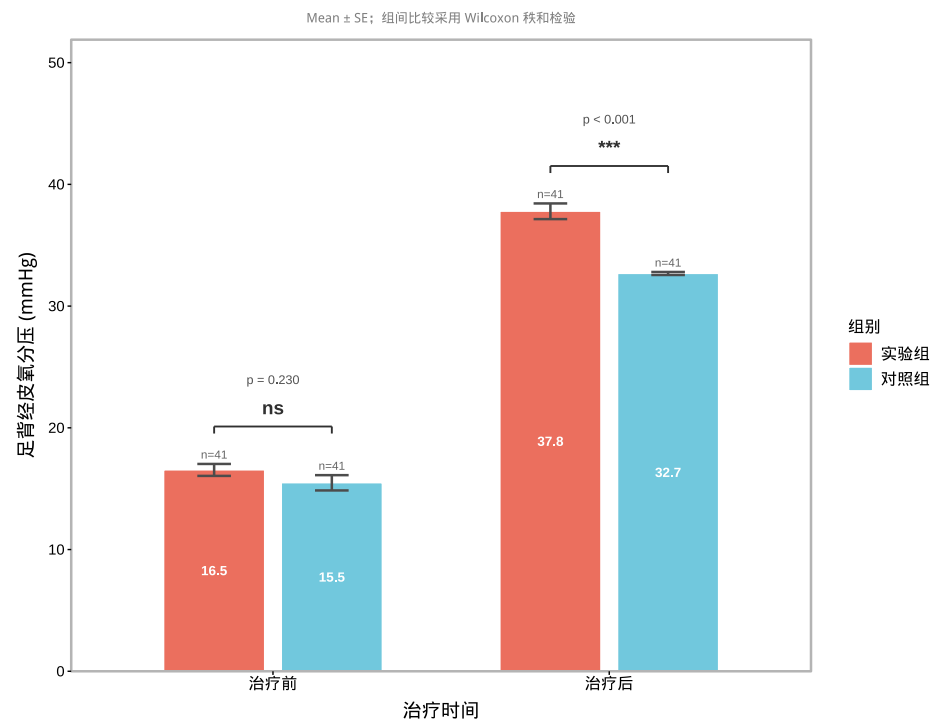


Figure 1. Comparison of transcutaneous oxygen partial pressure (TcPO₂) in the foot dorsum of the two groups of patients before and after treatment

图 1. 两组患者足背经皮氧分压(TcPO₂)治疗前后比较

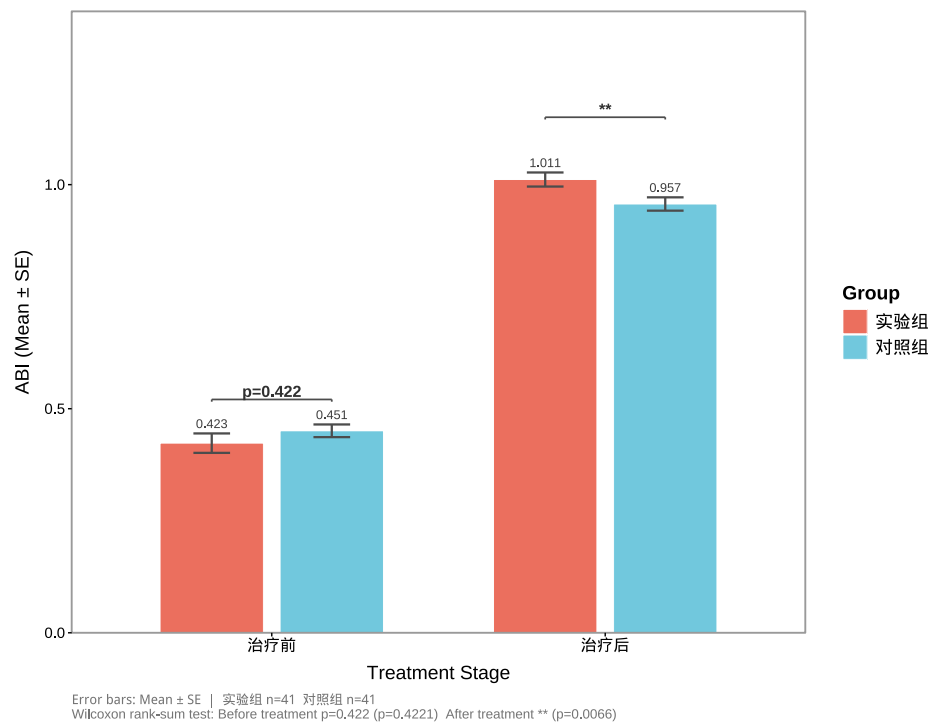


Figure 2. Comparison of ankle-brachial index (ABI) before and after treatment in the two groups of patients (mean $\pm$ standard error)

图 2. 两组患者治疗前后踝肱指数(ABI)比较(均值 $\pm$ 标准误)

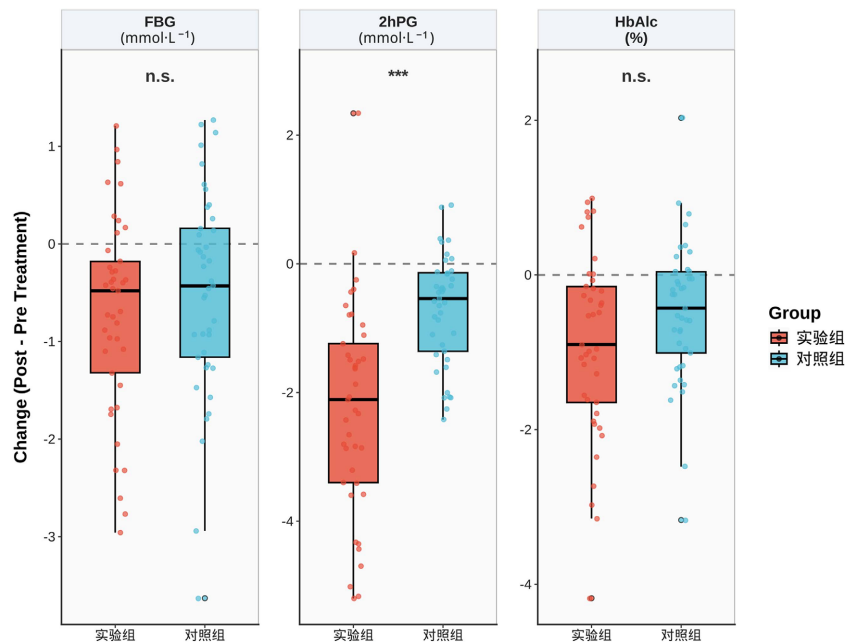


Figure 3. Comparison of changes in two sets of glucose metabolism indicators before and after treatment

图 3. 两组糖代谢指标治疗前后变化量比较

3.4. 血液流变学指标变化

图 4 显示, 在六项血液流变学指标治疗前后变化量中, 全血中切粘度($p < 0.001$)、全血低切粘度($p < 0.001$)及红细胞聚集指数($p < 0.001$)三项指标两组差异具有统计学意义, 实验组中位变化量均低于对照组, 提示实验组在降低血液黏滞性及改善红细胞聚集方面疗效更显著; 而全血高切粘度($p = 0.188$)、血浆粘度($p = 0.161$)及纤维蛋白原($p = 0.241$)三项指标组间差异无统计学意义。图 5 进一步展示两组治疗前后各指标分布, 总体趋势显示实验组治疗后各指标中位数较治疗前均有不同程度下降, 且降幅普遍大于对照组, 提示实验组干预对改善血液流变学指标具有更明显效果。

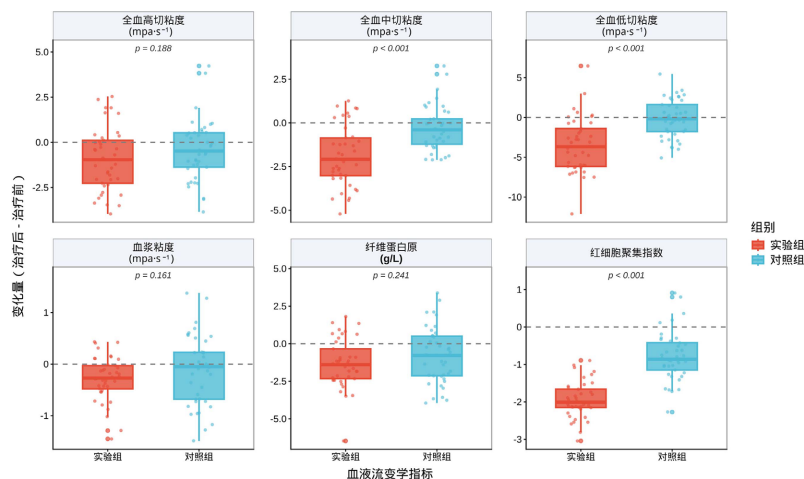


Figure 4. Box plot comparing the changes in blood rheology indicators before and after treatment in the two groups

图 4. 两组血液流变学指标治疗前后变化量对比箱线图

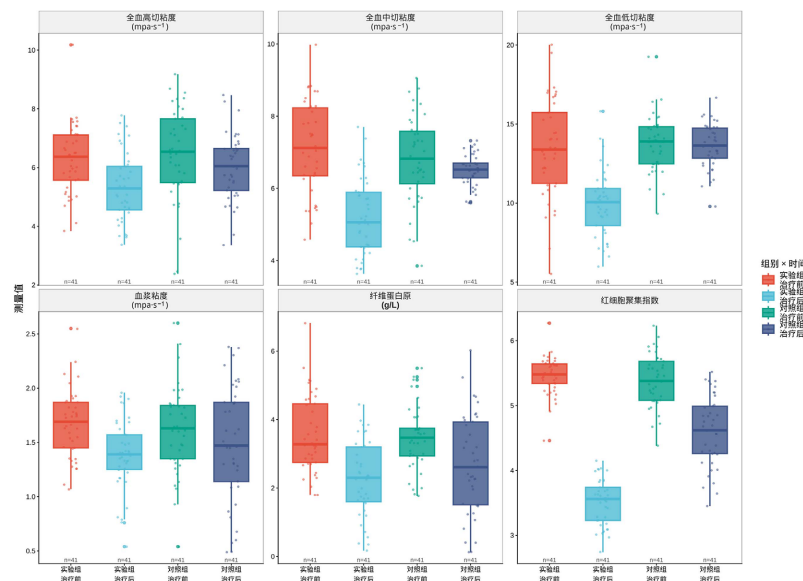


Figure 5. Box plot diagrams of the distribution of various hemorheological indicators before and after treatment in the two groups
图 5. 两组治疗前后血液流变学各指标分布箱线图

3.5. 中医证候总积分与相关性分析

图 6 显示，实验组中医证候总积分变化量中位数约为-12 分，整体集中于-15 至-8 分区间；对照组中位数约为-4 分，分布范围较宽且更接近 0 值。两组间 Wilcoxon 秩和检验差异具有极显著统计学意义($p < 0.001$)，表明实验组在改善中医证候总积分方面显著优于对照组。

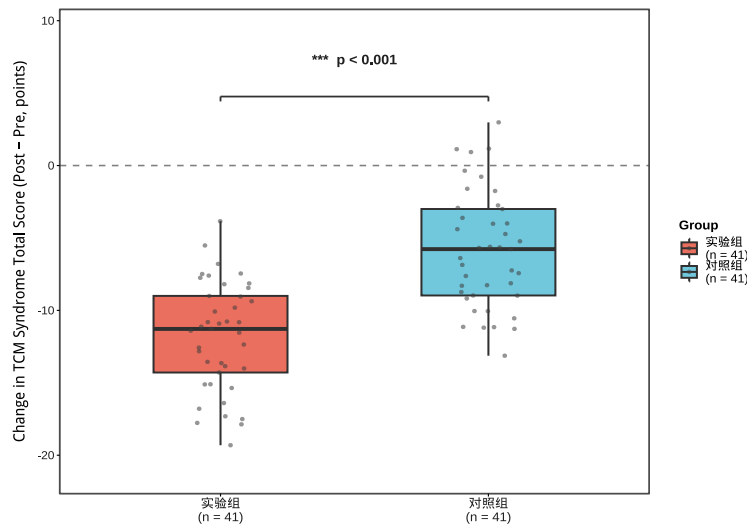
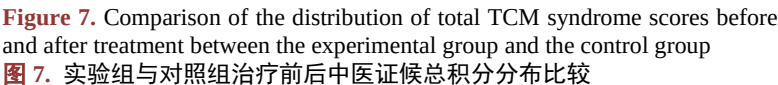
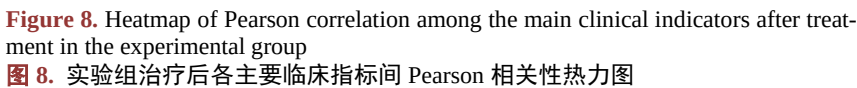


Figure 6. Comparison of changes in the total score of TCM syndromes before and after treatment between the two groups
图 6. 两组中医证候总积分治疗前后变化量比较

图 7 进一步显示，两组治疗后中医证候总积分均较治疗前显著降低(均 $p < 0.001$)，且实验组下降幅度更明显，治疗后积分分布更集中，组内变异度降低。



4. 讨论

糖尿病下肢血管病变(LEAD)是2型糖尿病最常见的慢性并发症之一,以远端肢体动脉粥样硬化性狭窄或闭塞为特征,临床可表现为间歇性跛行、静息痛甚至足溃疡和坏疽,是导致糖尿病患者截肢的首要原因[18]。从中医视角看,该病归属于“消渴病痹证”“脱疽”范畴,痰瘀阻络型为临床常见证型,以刺痛、痛有定处、肢体麻木、肌肤甲错等为主要表现。糖尿病患者发生下肢动脉病变的风险是非糖尿病人群的2~4倍,约15%~25%的糖尿病患者一生中会发生足溃疡,其中约50%合并下肢血管病变[19]。当前西医治疗虽有一定疗效,但在逆转血管病变、改善微循环方面仍存在不足,尤其在基层医疗环境中,血运重建手段可及性有限[20]。中医药以整体观念和辨证论治为特色,在改善症状、调节血液状态方面具有潜在优势,但亟需高质量临床证据支持。

本研究采用前瞻性、单中心、随机分组、安慰剂对照的临床研究设计,纳入2023年9月至2024年12月于万盛经开区中医院就诊的痰瘀阻络型糖尿病下肢血管病变患者82例,随机分为试验组(基础治疗+五虫通络丸)与对照组(基础治疗+中药安慰剂),每组各41例[21]。研究系统评价两组足背经皮氧分压(TcPO₂)、踝肱指数(ABI)、糖代谢指标、血液流变学指标及中医证候总积分的变化。本研究的主要优势在于:采用前瞻性随机安慰剂对照设计,证据等级较高[22];以TcPO₂和ABI作为下肢血管病变的核心客观评价指标,同时结合血液流变学和中医证候积分,形成了从宏观功能到微观血液状态再到患者主观感受的多层次评价体系[23];通过相关性热力图分析,初步揭示了血糖控制、血液流变学与微循环灌注指标间的协同变化关系。与既往多为小样本、非随机或缺乏安慰剂对照的中药临床观察不同,本研究采用前瞻性随机安慰剂对照设计,显著提升了证据等级[21]。

值得重点讨论的是,本研究试验组TcPO₂改善幅度明显大于ABI改善幅度。其可能原因在于二者反映的血管层级和病理生理基础不同。ABI是踝部动脉收缩压与肱动脉收缩压之比,主要反映踝部大中动脉的狭窄或闭塞及血流动力学代偿,受动脉中膜钙化、侧支循环、血压波动和测量误差影响。糖尿病患者常合并下肢动脉中膜钙化,血管壁僵硬,ABI可表现为假性正常甚至升高,因此对早期或远端微血管病变不够敏感。TcPO₂则通过足背皮肤电极直接测定局部组织氧分压,反映毛细血管水平的氧输送与氧耗平衡,受微血管舒缩、内皮功能、红细胞变形与聚集、血液黏滞度、毛细血管密度和开放数量、组织水肿及代谢状态影响。五虫通络丸联合基础治疗可能主要作用于微循环,而非直接逆转大血管粥样硬化斑块,故表现为TcPO₂改善更突出,而ABI改善相对有限。TcPO₂作为反映局部组织氧合状态的敏感指标,能够捕捉到ABI难以察觉的微循环层面变化[20]。这一“TcPO₂改善优于ABI”的分离现象提示,评价中医药治疗LEAD时,不能仅以ABI作为主要终点,应联合TcPO₂等微循环指标,才能更全面反映药物对远端组织灌注的改善作用。

五虫通络丸改善微循环的可能机制,可从方药配伍和虫类药特性进行深入分析。方中黄芪补气行血,桂枝温通经脉,赤芍、白芷、醋乳香、醋没药活血止痛,虫类药全蝎、烫水蛭、蜈蚣、地龙、炒僵蚕搜风通络。黄芪主要成分黄芪多糖、黄芪甲苷可抗氧化、抗炎、保护血管内皮,促进一氧化氮生成,改善微血管舒张;桂枝所含桂皮醛等可扩张外周血管、促进循环;赤芍、乳香、没药等可抑制血小板聚集、降低纤维蛋白原和血液黏滞度。虫类药可能是关键环节:水蛭含水蛭素,可直接抑制凝血酶,发挥抗凝、抗血栓作用,降低血浆纤维蛋白原和血粘度;地龙含蚯蚓纤溶酶,可激活纤溶系统,抑制血小板聚集,改善红细胞变形性;蜈蚣、全蝎含多肽和酶类,具有抗凝、抗血栓、镇痛及抗炎作用;僵蚕可抑制血小板聚集、降低血液黏滞性。上述药物协同可减少红细胞聚集、降低全血中低切粘度和血浆粘度、改善红细胞变形能力,抑制白细胞黏附和微血栓形成,保护血管内皮,增加毛细血管开放和灌注,从而提升足背TcPO₂。本研究中试验组全血中切粘度、全血低切粘度、红细胞聚集指数及餐后2小时血糖(2hPG)改善,与这一

多靶点微循环改善路径相符。餐后高血糖与内皮功能障碍、氧化应激及血液黏滞性增加密切相关，五虫通络丸改善 2 hPG 可能进一步间接改善微循环。

从临床实践的角度来看，本研究的发现具有重要的应用价值和现实意义。当前西医对 LEAD 的治疗主要依赖降糖、调脂、抗血小板聚集及血运重建等手段，但药物治疗对已形成的动脉狭窄逆转作用有限，血运重建术则受限于适应症严格、术后狭窄率高及基层医院可及性不足等问题。本研究结果表明，五虫通络丸联合基础治疗可显著改善患者的足背 TcPO₂、ABI、餐后 2 小时血糖(2 hPG)、全血中切粘度、全血低切粘度及红细胞聚集指数，且中医证候总积分改善幅度显著优于对照组，提示该药物可作为基层医疗环境中 LEAD 患者的一种有效辅助治疗选择。尤其值得关注的是，本研究中试验组 2 hPG 的改善幅度显著优于对照组，而餐后高血糖已被证实与血管内皮功能障碍、氧化应激及血液黏滞性增加密切相关。血液流变学异常，特别是红细胞聚集性增强和低切粘度升高，是导致微循环障碍和组织缺氧的重要因素[24]。五虫通络丸通过改善红细胞聚集指数和全血低切粘度，可能间接促进了下肢微循环灌注的改善，这一效应在相关性分析中得到了进一步印证——ABI 与全血低切粘度、TcPO₂ 之间呈显著相关。上述结果提示，五虫通络丸的多靶点作用特点与 LEAD 复杂的病理机制相契合，其临床应用有望延缓下肢血管病变进展，降低截肢风险，改善患者远期预后。

本研究的结果还为中医药治疗 LEAD 的疗效评价方法学提供了新的思路。传统中医药临床研究多依赖中医证候积分作为主要疗效指标，但其主观性强、客观化程度不足。本研究将中医证候积分与 TcPO₂、ABI 及血液流变学等客观指标相结合，发现试验组中医证候总积分下降幅度与客观指标改善趋势一致，且治疗后积分分布更集中、组内变异度降低，提示五虫通络丸的疗效具有较好的均一性和可重复性。这一发现支持了在中医药临床研究中采用主客观指标联合评价策略的合理性。未来应在此基础上开展多中心、大样本、长疗程的随机对照试验，并结合动物实验和细胞实验深入探讨五虫通络丸对血管内皮功能、炎症因子及氧化应激通路的分子机制，以进一步推动其临床转化与推广应用[21]。

尽管本研究通过前瞻性、随机、安慰剂对照设计获得了较为可靠的疗效证据，但仍存在若干局限性需予以正视。首先，本研究为单中心、小样本临床试验(n = 82)，统计效能有限，且单中心招募可能限制结果的外部推广性，未来亟需多中心、大样本研究加以验证。其次，本研究未结合动物实验或细胞实验等湿实验手段，未能从分子层面揭示五虫通络丸对血管内皮功能、炎症因子及氧化应激通路的具体作用机制，限制了对其疗效生物学基础的深入阐释。此外，本研究缺乏动态血糖监测、血管超声定量分析及生活质量量表等临床验证手段，疗效评价维度尚不够丰富。疗程有限亦使长期疗效与安全性难以评估，且未随访截肢、心血管事件等硬终点。最后，安慰剂未进行成分分析或盲法验证，可能引入一定偏倚，且未按病程、年龄等开展亚组分层分析，可能掩盖不同人群间的疗效差异。未来研究应在上述方面加以完善，以提供更高级别的循证依据。

综上，本研究证实五虫通络丸联合基础治疗可显著改善瘀瘀阻络型糖尿病下肢血管病变患者的足背经皮氧分压、踝肱指数、餐后 2 小时血糖、全血中切及低切粘度、红细胞聚集指数及中医证候总积分，疗效优于单纯基础治疗，且安全性良好。相关性分析初步揭示了血糖控制、血液流变学改善与微循环灌注之间的协同变化关系，提示该方可能通过多靶点、多途径的网络调控机制发挥整体疗效。本研究为五虫通络丸的临床应用提供了循证支持，彰显了中医药辨证论治的独特价值。后续应开展多中心、大样本、长疗程的随机对照试验，并结合组学技术与湿实验深入探究其作用靶点与分子通路，推动该制剂在糖尿病下肢血管病变防治中的转化应用与学术推广。

伦理声明

研究已通过医院伦理委员会审批(伦理批件号：2024003)。

基金项目

本研究获重庆市卫健委中医药项目基金资金支持，基金编号 2024WSJK136。

参考文献

- [1] Yang, Z., Han, B., Zhang, H., Ji, G., Zhang, L. and Singh, B.K. (2021) Association of Lower Extremity Vascular Disease, Coronary Artery, and Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2021**, Article ID: 6268856. <https://doi.org/10.1155/2021/6268856>
- [2] Buso, G., Aboyans, V. and Mazzolai, L. (2019) Lower Extremity Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *European Journal of Preventive Cardiology*, **26**, 114-124. <https://doi.org/10.1177/2047487319880044>
- [3] Tian, Y., Sun, X., Zhu, C., Sun, H., Shi, Y., Liu, T., et al. (2021) Treatment of Diabetic Foot Ulcers with Necrotizing Fasciitis in the Lower Leg Using the STAGE Principles: A Report of 9 Cases with a Literature Review. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **20**, 150-157. <https://doi.org/10.1177/1534734620943021>
- [4] Pang, X., Han, J., Ye, W., Sun, X., Ding, Y., Huang, W., et al. (2017) Lower Extremity Peripheral Arterial Disease Is an Independent Predictor of Coronary Heart Disease and Stroke Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China. *International Journal of Endocrinology*, **2017**, Article ID: 9620513. <https://doi.org/10.1155/2017/9620513>
- [5] Rawshani, A., Eliasson, B., Boren, J., Sattar, N., Bhatt, D., El-Khalili, L., et al. (2024) Non-Coronary Peripheral Arterial Complications in People with Type 2 Diabetes: A Swedish Retrospective Cohort Study. *The Lancet Regional Health—Europe*, **39**, Article ID: 100888. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100888>
- [6] Chen, Q., Zhu, H., Shen, F., Zhang, X., Xu, Z., Ran, X., et al. (2020) Sex-Influenced Association of Metabolic Syndrome with Lower Extremity Arterial Disease in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, **34**, Article ID: 107537. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107537>
- [7] Xiang, H., Song, R., Ouyang, J., Zhu, R., Shu, Z., Liu, Y., et al. (2021) Organelle Dynamics of Endothelial Mitochondria in Diabetic Angiopathy. *European Journal of Pharmacology*, **895**, Article ID: 173865. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173865>
- [8] Purga, S.L., Sidhu, M., Farkouh, M. and Schulman-Marcus, J. (2017) Recent Insights into Pharmacologic Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **31**, 459-470. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6750-1>
- [9] Ji, Q., Xu, S., Sun, F., Xu, W., Jiao, K., Shi, B., et al. (2016) Simultaneous Control of Blood Glucose, Blood Pressure, and Lipid among Drug-Treated Type 2 Diabetes Patients from Shaanxi Province, North-Western China: A Multicenter Study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, **19**, 784-792. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.181359>
- [10] Zuo, H.J., Wang, W.H., Deng, L.Q. and Su, J.L. (2018) Control of Cardiovascular Disease Risk Factors among Patients with Type II Diabetes in a Primary-Care Setting in Beijing. *Journal of the American Society of Hypertension*, **12**, 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.12.006>
- [11] Chinese Association of Orthopaedic Surgeons (CAOS), Taskforce Group of Tibial Cortex Transverse Transport Technique for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers (2020) Expert Consensus on the Treatment of Diabetic Foot Ulcers Using Tibial Transverse Transport (2020). *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, **34**, 945-950.
- [12] Finžgar, M., Frangež, H.B., Cankar, K. and Frangež, I. (2021) Transcutaneous Application of the Gaseous CO₂ for Improvement of the Microvascular Function in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Microvascular Research*, **133**, Article ID: 104100. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104100>
- [13] Bakeer, M., Funk, G. and Valipour, A. (2020) Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Imprint on Pharmacological and Non-Pharmacological Therapy. *Annals of Translational Medicine*, **8**, Article No. 1472. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2219>
- [14] Chung, K.F. (2018) Precision Medicine in Asthma: Linking Phenotypes to Targeted Treatments. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **24**, 4-10. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000434>
- [15] Pang, B., Li, Q., Qin, Y., Dong, G., Feng, S., Wang, J., et al. (2020) Traditional Chinese Medicine for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e19102. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019102>
- [16] He, S., Zhao, T., Guo, H., Meng, Y., Qin, G., Goukassian, D.A., et al. (2016) Coordinated Activation of VEGF/VEGFR-2 and PPAR δ Pathways by a Multi-Component Chinese Medicine DHI Accelerated Recovery from Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetic Mice. *PLOS ONE*, **11**, e0167305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167305>
- [17] Gong, G., Yuan, H., Liu, Y. and Qi, L. (2016) Investigation of the Effects and Mechanisms of Mai Tong Formula on Lower Limb Macroangiopathy in a Spontaneous Diabetic Rat Model. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 8076796. <https://doi.org/10.1155/2016/8076796>

-
- [18] Udovichenko, O.V., Afanas'eva, D.M., Shirshov, O.N., Dadova, L.V., Nosenko, E.M., Berseneva, E.A., *et al.* (2020) Phenomenon of Unstable TcPO₂ Level in Transcutaneous Oximetry in Patients with Diabetes Mellitus. *Angiology and vascular surgery*, **26**, 16-21. <https://doi.org/10.33529/angio2020119>
- [19] Rembe, J., Aal-Jelo, M., Shabes, P., Wolters, K.H., Duran, M., Wagenhäuser, M.U., *et al.* (2025) Predictors of Post-amputation Complications in Major Lower Limb Amputations: The Role of wifl Scoring and Pre-Amputation Transcutaneous Oximetry (TcPO₂). *International Wound Journal*, **22**, e70785. <https://doi.org/10.1111/iwj.70785>
- [20] Abraham, P., Ramondou, P., Hersant, J., Sempore, W.Y., Feuilloy, M. and Henni, S. (2021) Investigation of Arterial Claudication with Transcutaneous Oxygen Pressure at Exercise: Interests and Limits. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **31**, 218-223. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.03.003>
- [21] Zabor, E.C., Kaizer, A.M. and Hobbs, B.P. (2020) Randomized Controlled Trials. *Chest*, **158**, S79-S87. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.013>
- [22] Msaouel, P., Lee, J. and Thall, P.F. (2023) Interpreting Randomized Controlled Trials. *Cancers*, **15**, Article No. 4674. <https://doi.org/10.3390/cancers15194674>
- [23] Leenstra, B.S., Kuppens, G.Z.L., van Bergen, A., de Kleijn, R., de Borst, G.J. and Verhoeven, B. (2021) Comparison of Photo-Optical Transcutaneous Oxygen Tension Measurement with Electro-Chemical Transcutaneous Oxygen Tension Measurement in Patients with Arterial Claudication. *Annals of Vascular Surgery*, **77**, 274-279. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.05.019>
- [24] Raberin, A., Burtscher, J., Connes, P. and Millet, G.P. (2022) Hypoxia and Hemorheological Properties in Older Individuals. *Ageing Research Reviews*, **79**, Article ID: 101650. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101650>