

己酮可可碱和贝前列素钠片对糖尿病周围神经病变患者发生下肢动脉硬化闭塞症风险的干预效应及多因素 Logistic 回归分析

郭宇*, 曹慧芳, 张文博

(河南科技大学第一附属医院内分泌科, 河南 洛阳 471000)

[摘要] **目的** 分析糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 患者发生下肢动脉硬化闭塞症 (lower extremity arteriosclerosis occlusive disease, LEAOD) 的危险因素, 比较己酮可可碱与贝前列素钠片的疗效与安全性。**方法** 纳入 2023 年 1 月至 2025 年 3 月河南科技大学第一附属医院收治的 140 例 DPN 患者 (80 例合并 LEAOD 为 LEAOD 组, 60 例非 LEAOD 为非 LEAOD 组), 采用多因素 Logistic 回归筛查 LEAOD 的危险因素, 将 80 例 LEAOD 组随机均分并接受己酮可可碱或贝前列素钠片治疗 (各 40 例), 评估干预效果。**结果** 年龄 ≥ 60 岁、合并冠心病及糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C, CysC) 水平高和脂联素水平低是影响 DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素 ($P < 0.05$)。己酮可可碱组患者的治疗总有效率为 87.50%, 与贝前列素钠片组患者 (77.50%) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 己酮可可碱组患者不良反应发生率为 22.50%, 与贝前列素钠片组患者 (27.50%) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 合并冠心病及 HbA1c、LDL-C、CysC 高表达和脂联素低表达是 DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素, 己酮可可碱与贝前列素钠片均可作为改善 LEAOD 的有效药物, 临床可基于患者代谢-炎症特征选择靶向干预药物。

[关键词] 糖尿病周围神经病变; 下肢动脉硬化闭塞症; 己酮可可碱; 贝前列素钠片; 危险因素

[中图分类号] R543.5; R587.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 04-0383-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202504290271

Interventional Effects of Pentoxifylline and Beraprost Sodium Tablets on the Risk of Lower Extremity Arteriosclerosis Occlusive Disease in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Multivariate Logistic Regression Analysis

GUO Yu, CAO Huifang, ZHANG Wenbo

(Endocrinology Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors for the occurrence of lower extremity arteriosclerosis occlusive disease (LEAOD) in patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN), and to compare the efficacy and safety of pentoxifylline and beraprost sodium tablets. **Methods** A total of 140 DPN patients admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology between January 2023 and March 2025 were enrolled, comprising 80 cases with LEAOD (LEAOD group) and 60 cases without LEAOD (non-LEAOD group). Multivariate logistic regression was employed to screen for risk factors. The LEAOD group was then equally randomized to receive either pentoxifylline or beraprost sodium tablets (40 cases each), and the interventional efficacy was evaluated. **Results** Age ≥ 60 years old, concomitant coronary artery disease, elevated levels of glycated hemoglobin (HbA1c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and cystatin C (CysC), as well as decreased adiponectin levels were identified as independent risk factors for LEAOD in DPN patients ($P < 0.05$). The total effective rate was 87.50% in the pentoxifylline group and 77.50% in the beraprost sodium tablet group, with no statistically significant difference observed between the two groups ($P > 0.05$). Similarly, the incidence of adverse reactions did not differ significantly between the pentoxifylline group (22.50%) and the beraprost sodium tablet group (27.50%) ($P > 0.05$). **Conclusion** Concomitant coronary artery disease and elevated levels of HbA1c, LDL-C and CysC, along with decreased adiponectin levels, are significant risk factors for the occurrence of LEAOD in DPN patients. Both pentoxifylline and beraprost sodium tablets are effective therapeutic options for improving LEAOD. Targeted pharmacological intervention drugs can be selected clinically based on the metabolic-inflammation characteristics of patients.

[Key words] diabetic peripheral neuropathy; lower extremity arteriosclerosis occlusive disease; pentoxifylline; beraprost sodium tablet; risk factor

接受日期: 2025-11-27

基金项目: 河南省科技攻关计划联合共建项目
(No. LHGJ20230465)

***通信作者:** 郭宇, 主治医师

研究方向: 糖尿病及并发症

E-mail: 18538899366@163.com

糖尿病是全球高发的慢性疾病, 糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是其常见的并发症之一, 常合并下肢动脉硬化闭塞症 (lower extremity arteriosclerosis occlusive disease, LEAOD), 是导致糖尿病足甚至截肢的重要危险因

素^[1-2]。因此,如何准确评估 DPN 患者发生 LEAOD 的风险并实施有效治疗,已成为临床关注的重点。己酮可可碱和贝前列素钠片均是 DPN 合并 LEAOD 的常用治疗药物。其中,己酮可可碱能提高红细胞变形能力、调节炎症因子释放,从而改善微循环障碍^[3];贝前列素钠片则可选择性扩张肾小球入球小动脉、抑制血小板衍生生长因子 β 释放,进而延缓肾功能下降^[4]。然而,目前关于上述 2 种药物对 DPN 合并 LEAOD 疗效的差异仍缺乏系统研究。基于此,本研究运用多因素 Logistic 回归分析识别 DPN 患者发生 LEAOD 的独立危险因素,同时比较己酮可可碱与贝前列素钠片治疗 DPN 合并 LEAOD 的疗效与安全性,旨在为 DPN 的综合管理提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究样本量通过 G*Power 3.1 软件进行估算。设定检验效能 $1-\beta=0.8$, $\alpha=0.05$ (双侧),预期效应量为中等程度 (Cohen's $d=0.5$),2 组样本量分配比例 $k=n_2/n_1=1$ 。查表得 $Z_{1-\alpha}=1.645$, $Z_{1-\beta}=0.84$,代入公式 $n=\frac{(Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})^2 \times (1+1/k)}{d^2}+1$,计算得每组所需最小样本量为 $n \approx 51$ 例。本研究纳入 2023 年 1 月至 2025 年 3 月于河南科技大学第一附属医院就诊的 80 例 DPN 合并 LEAOD 的患者 (LEAOD 组) 和 60 例 DPN 未合并 LEAOD 的患者 (非 LEAOD 组) 资料进行回顾分析。纳入标准:①DPN 符合《基层糖尿病周围神经病的筛查及治疗 (2020)》^[5]中关于 DPN 的诊断标准;LEAOD 符合《下肢动脉硬化性闭塞症治疗指南》^[6]中关于 LEAOD 的诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁,临床资料齐全;③入院前 1 个月无创伤史且术前 3 个月无手术史;④确诊 DPN 前下肢功能健全,可正常活动。排除标准:①患有恶性肿瘤、感染性疾病、血管系统疾病、免疫系统疾病或神经系统疾病;②合并糖尿病急性并发症;③合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍;④存在未控制住的严重感染或败血症等严重血液疾病;⑤确诊 DPN 前因车祸、药物、疾病等导致下肢功能障碍。本研究通过医院伦理委员会审批 [伦审 (2023-026) 号],所有入组患者均按要求签署知情同意书。

1.2 资料收集与 LEAOD 危险因素筛选

所有入组的 DPN 患者均根据多伦多临床评分系统 (Toronto clinical scoring system, TCSS)^[7]进行严重程度分层,通过培训的研究人员按照标准化流

程调取并收集研究对象的一般资料、基础疾病及实验室检查结果等相关信息。①一般资料:通过查阅电子病历系统获取年龄、性别、糖尿病病程;体重指数 (body mass index, BMI) 由研究人员在患者入院时,使用标准身高尺和体重秤测量后计算得出 $BMI=\text{体重 (kg)}/\text{身高}^2 (\text{m}^2)$ 。②实验室指标:所有患者于入院次日清晨采集空腹 8 h 以上的肘静脉血。使用全自动生化分析仪 (瑞士罗氏公司,型号:Roche Cobas c702) 及配套试剂盒进行检测。采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG);采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c);采用化学发光免疫分析法检测空腹 C 肽 (fasting C-peptide, FCP)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C, CysC);采用酶比色法检测血脂 4 项 [总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)];采用全自动血液分析仪 (日本希森美康株式会社,型号:Sysmex XN-9000) 检测白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、淋巴细胞绝对值 (absolute lymphocyte value, LYM)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb);采用尿酸酶法检测血尿酸;采用免疫比浊法检测脂联素、脂蛋白 a;通过慢性肾脏病流行病学协作组公式计算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)。③合并症:结合患者自述病史及查阅入院记录、既往诊断证明进行合并症确认,如高血压、慢性阻塞性肺疾病 (简称“慢阻肺”)、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称“冠心病”)、高脂血症。

1.3 分组与治疗

由独立统计人员使用计算机生成随机数字序列,将 LEAOD 组患者按 1:1 比例随机分配至以下 2 组。①己酮可可碱组 ($n=40$):在常规降糖、降压等基础治疗上加用己酮可可碱 (石药集团有限公司,国药准字 H13023190,规格:0.6 g/片),初始剂量为每日 1 次,1 次 1 片,口服 (随餐服用),治疗 4 周后,若患者出现严重头痛、消化道出血等无法耐受的情况,则暂停用药;若踝肱指数 (ankle-brachial index, ABI) 较基线改善不足 10% 且无禁忌证,可增量至每日 3 次,每次 1 片,连续治疗 24 周。②贝前列素钠片组 ($n=40$):在常规降糖、降压等基础治疗上加用贝前列素钠片 (北京泰德制药股份有限公司,国药准字 H20083588,40 μg /片),基础剂量为每次 40 μg (1 片),口服,每日 3 次

(餐前空腹服用)。治疗 4 周后, 依据药品说明书及临床共识^[8], 若收缩压持续 $< 90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$, 下同) 或发生黏膜出血事件(如鼻衄、牙龈出血), 则剂量调整为每次 $20 \mu\text{g}$ (半片), 每日 2 次; 若出现外周水肿加重(下肢周径较基线增加 $> 2 \text{ cm}$), 则联合小剂量呋塞米 ($20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗, 连续治疗 24 周。

1.4 药物疗效与安全性评估

1.4.1 临床疗效 参考国内外相关指南和共识制定疗效判定标准^[9-10]。①痊愈: 无自发痛/麻木等症状, 间歇性跛行距离 $\geq 500 \text{ m}$, 基线 Wagner 1~3 级溃疡完全愈合(上皮覆盖 $\geq 100\%$); TCSS 评分 ≤ 5 分(基线 ≥ 8 分), 腓肠神经传导速度 $\geq 45 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, ABI ≥ 0.9 且趾肱指数 ≥ 0.7 , 计算机断层血管成像显示狭窄率 $< 30\%$ 。②显效: 间歇性跛行、静息痛等症状显著改善, 视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分下降 $\geq 50\%$, 跛行距离提升 $\geq 200 \text{ m}$, Wagner 分级下降 ≥ 2 级; TCSS 评分下降 ≥ 5 分, 神经传导速度提升 $\geq 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, ABI 提升 ≥ 0.15 , 超声多普勒峰值收缩速度提升 $\geq 40\%$ 。③有效: 间歇性跛行、静息痛等症状部分缓解, VAS 评分下降 $\geq 30\%$, 跛行距离提升 $\geq 100 \text{ m}$, Wagner 分级下降 1 级, TCSS 评分下降 ≥ 3 分, 神经传导速度提升 $\geq 3 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, ABI 提升 ≥ 0.10 , 经皮氧分压提升 $\geq 10 \text{ mmHg}$ 。④无效: 间歇性跛行、静息痛等症状无改善或恶化, VAS 评分下降 $< 30\%$ 或加重, 跛行距离无变化/缩短, 溃疡面积扩大 $\geq$

20%; TCSS 评分下降 < 3 分, ABI 变化 < 0.10 或下降。临床总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 安全性评估 治疗期间统计出血相关事件(消化道出血、牙龈出血)、头痛、心血管事件(体位性低血压、水肿)、皮疹瘙痒、胃肠道反应的发生例数, 计算不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计分析。计数资料以例 (%) 表示, 行 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素分析: 首先对收集的变量(如年龄、BMI、糖尿病病程、HbA1c、血脂指标等)进行单因素分析, 将其中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归模型, 以是否发生 LEAOD 为因变量, 筛选独立危险因素, 结果以比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。DPN 合并 LEAOD 的疗效评价采用 t 检验或 χ^2 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

单因素分析显示, 年龄、合并冠心病、糖尿病病程、FPG、HbA1c、LDL-C、CysC、脂联素水平是影响 DPN 患者发生 LEAOD 的相关因素 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 单因素分析影响 DPN 患者发生 LEAOD 的相关因素

项目	LEAOD 组 ($n = 80$)	非 LEAOD 组 ($n = 60$)	χ^2/t	P
年龄/例 (%)			6.689	0.010
<60 岁	47 (58.75)	22 (36.67)		
≥ 60 岁	33 (41.25)	38 (63.33)		
性别/例 (%)			0.298	0.585
男	49 (61.25)	34 (56.67)		
女	31 (38.75)	26 (43.33)		
糖尿病病程/例 (%)			9.545	0.002
<5 年	27 (33.75)	36 (60.00)		
≥ 5 年	53 (66.25)	24 (40.00)		
TCSS 评分/分 ($\bar{x} \pm s$)	9.11 $\pm$ 2.13	8.46 $\pm$ 2.37	1.702	0.091
BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($\bar{x} \pm s$)	25.83 $\pm$ 3.51	24.97 $\pm$ 4.13	1.330	0.186
FPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	9.51 $\pm$ 1.31	8.42 $\pm$ 1.18	5.081	< 0.001
HbA1c/% ($\bar{x} \pm s$)	9.47 $\pm$ 1.42	8.59 $\pm$ 1.43	3.618	< 0.001
FCP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	2.30 $\pm$ 0.53	2.17 $\pm$ 0.51	1.460	0.147
TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	4.16 $\pm$ 1.19	3.79 $\pm$ 1.23	1.795	0.075
TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	1.65 $\pm$ 0.41	1.57 $\pm$ 0.35	1.215	0.226
HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	1.24 $\pm$ 0.41	1.35 $\pm$ 0.33	1.705	0.091
LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	3.10 $\pm$ 0.56	2.70 $\pm$ 0.55	4.214	< 0.001

续表 1

项目	LEAOD 组 ($n=80$)	非 LEAOD 组 ($n=60$)	χ^2/t	P
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	6.29 $\pm$ 1.33	6.16 $\pm$ 1.28	0.582	0.562
LYM/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	2.11 $\pm$ 0.62	2.02 $\pm$ 0.51	0.916	0.361
Hb/ $g \cdot L^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	146.69 $\pm$ 10.85	149.73 $\pm$ 11.23	1.616	0.108
尿酸/ $\mu mol \cdot L^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	391.16 $\pm$ 44.59	378.69 $\pm$ 39.12	1.725	0.087
CysC/ $mg \cdot L^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	1.47 $\pm$ 0.33	1.28 $\pm$ 0.29	3.548	0.001
脂联素/ $mg \cdot L^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	5.33 $\pm$ 1.41	7.16 $\pm$ 1.34	7.762	<0.001
脂蛋白 a/ $mg \cdot L^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	304.83 $\pm$ 33.02	295.79 $\pm$ 31.67	1.631	0.105
eGFR/ $mL \cdot min^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)	96.12 $\pm$ 10.69	98.37 $\pm$ 12.33	1.154	0.251
合并症/例 (%)				
高血压	29 (36.25)	27 (45.00)	1.094	0.296
慢阻肺	12 (15.00)	11 (18.33)	0.277	0.598
冠心病	45 (56.25)	19 (31.67)	8.349	0.003
高脂血症	32 (40.00)	29 (48.33)	0.968	0.325

DPN:糖尿病周围神经病变;LEAOD:下肢动脉硬化闭塞症;TCSS:多伦多临床评分系统;BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;FCP:空腹C肽;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;WBC:白细胞计数;LYM:淋巴细胞绝对值;Hb:血红蛋白;CysC:半胱氨酸蛋白酶抑制剂C;eGFR:肾小球滤过率

2.2 多因素 Logistic 回归分析 DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素

将单因素分析中影响 DPN 患者发生 LEAOD 的相关因素作为自变量 (X), DPN 患者发生 LEAOD 作为因变量 (Y), 发生记为 1、未发生记为 0。对其他自变量进行赋值, 见表 2。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型进行校正, 采用向前似然比法进行变量筛选。结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、合并冠心病及 HbA1c、LDL-C、CysC 水平高、脂联素水平低是影响 DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 变量赋值表

变量名称	变量	赋值
年龄	X_1	<60 岁 = 0, ≥ 60 岁 = 1
糖尿病病程	X_2	<5 年 = 0, ≥ 5 年 = 1
FPG	X_3	实际值
HbA1c	X_4	实际值
LDL-C	X_5	实际值
CysC	X_6	实际值
脂联素	X_7	实际值
合并冠心病	X_8	否 = 0, 是 = 1

表 3 多因素 Logistic 回归分析 DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数项	-12.126	0.561	9.692	<0.001	-	-
年龄 ≥ 60 岁	1.124	0.306	13.492	<0.001	3.077	1.597~6.398
合并冠心病	0.995	0.296	11.300	<0.001	2.705	1.621~4.277
HbA1c	0.767	0.305	6.234	<0.001	1.914	1.658~2.815
LDL-C	0.578	0.381	3.498	0.015	1.310	1.121~2.265
CysC	0.711	0.258	6.380	<0.001	1.816	1.619~2.594
脂联素	0.711	0.258	6.380	<0.001	1.816	1.619~2.594

2.3 己酮可可碱组与贝前列素钠片组基线资料比较

2 组患者基线资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 4。

2.4 己酮可可碱组与贝前列素钠片组临床疗效比较

己酮可可碱组患者治疗总有效率为 87.50%, 与贝前列素钠片组患者 (77.50%) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

2.5 己酮可可碱组与贝前列素钠片组不良反应发生率比较

己酮可可碱组患者不良反应发生率为 22.50%, 与贝前列素钠片组患者 (27.50%) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

3 讨论

本研究对影响 DPN 患者发生 LEAOD 的主要危险因素进行探讨。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 ≥ 60 岁、合并冠心病及 HbA1c、LDL-C、CysC 水平高和脂联素水平低是影响 DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素 ($P < 0.05$)。究其原因, ①年龄 ≥ 60 岁: 随着年龄增长, 血管内皮功能逐渐减退, 血流调节能力下降, 易导致血管硬化、管腔狭窄及血流速度减缓, 血液滞留时间延长, 从而促进脂质沉积与动脉粥样硬化斑块形成, 增加 LEAOD 发生风险^[11]。②合并冠心病: 该类患者常存在全身性血管病变, 冠状动脉供血不足可能引起全身循环障碍, 下肢动脉血流减少, 进一步加剧动脉粥样硬化进程, 提高 LEAOD 的发生率^[12]。③HbA1c 高表达: 高水平 HbA1c 通过多种途径促进动脉粥样硬化。临床相关研

究显示,持续性高血糖促进血红蛋白非酶糖基化,生成的晚期糖基化终末产物与血管内皮细胞受体结合,激活核因子 κ B 通路,诱发氧化应激和炎症反应,导致内皮细胞凋亡;同时减少一氧化氮和前列环素释放,增强内皮素-1 活性,引起血管持续收缩^[13]。此外,HbA1c 水平升高可增强肝脂酶活性,促进低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化修饰为氧化型 LDL(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),而 ox-LDL 被巨噬细胞吞噬后转化为泡沫细胞,沉积于血管内膜下,构成动脉粥样硬化斑块的核心^[14]。④LDL-C:致动脉粥样硬化机制不仅涉及血脂水平升高,还包括 LDL 亚型的毒性与功能异常。小而密的 LDL 因粒径较小(< 25.5 nm)、抗氧化能力弱,更易侵入血管内皮并转化为 ox-LDL,后者通过

清道夫受体 CD36 被巨噬细胞大量摄取,形成泡沫细胞的效率较普通 LDL-C 高出 3 倍^[15]。ox-LDL 还可诱导内皮细胞表达黏附分子,促进单核细胞黏附与内膜下迁移,同时抑制内皮修复能力,延长炎症反应周期,从而破坏血管内皮屏障^[16]。⑤CysC:作为一种循环细胞因子,CysC 在生理状态下参与细胞外基质降解,维持血管壁结构与功能;其水平异常升高则会激活血管重塑过程,损害内皮功能,是动脉粥样硬化等血管病变发生的重要机制^[17]。⑥脂联素:脂联素是脂肪细胞分泌的一种特异性蛋白,可通过抑制血管内皮细胞及核转录因子的信号通路,调节腺苷酸活化蛋白激酶信号转导,增强内皮保护作用,从而稳定动脉粥样硬化斑块^[18]。临床实践中应对具有上述危险因素的糖尿病患者予以重点关注。

表4 己酮可可碱组与贝前列素钠片组基线资料比较

组别	n	年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	BMI/kg·m ⁻² ($\bar{x} \pm s$)	性别/例 (%)		糖尿病病程/年 ($\bar{x} \pm s$)	TCSS评分/分 ($\bar{x} \pm s$)
				男	女		
己酮可可碱组	40	64.73 $\pm$ 8.16	25.81 $\pm$ 3.52	25 (62.50)	15 (37.50)	8.51 $\pm$ 2.12	9.44 $\pm$ 1.18
贝前列素钠片组	40	62.38 $\pm$ 7.83	25.44 $\pm$ 3.72	24 (60.00)	16 (40.00)	8.14 $\pm$ 3.58	9.13 $\pm$ 1.05
χ^2/t		1.314	0.457		0.053	0.562	1.241
P		0.193	0.649		0.818	0.575	0.218

组别	n	高血压/ 例 (%)	慢阻肺/ 例 (%)	冠心病/ 例 (%)	高脂血症/ 例 (%)	使用他汀类药物/ 例 (%)	使用抗血小板药物/ 例 (%)
己酮可可碱组	40	16 (40.00)	7 (17.50)	24 (60.00)	17 (42.50)	35 (87.50)	29 (72.50)
贝前列素钠片组	40	13 (32.50)	5 (12.50)	21 (52.50)	15 (37.50)	34 (85.00)	27 (67.50)
χ^2/t		0.487	0.392	0.457	0.208	0.105	0.238
P		0.485	0.531	0.499	0.648	0.745	0.626

表5 己酮可可碱组与贝前列素钠片组临床疗效比较

组别	n	痊愈/例 (%)	显效/例 (%)	有效/例 (%)	无效/例 (%)	总有效合计/例 (%)
己酮可可碱组	40	9 (22.50)	16 (40.00)	10 (25.00)	5 (12.50)	35 (87.50)
贝前列素钠片组	40	4 (10.00)	14 (35.00)	13 (32.50)	9 (22.50)	31 (77.50)
χ^2						1.385
P						0.239

表6 己酮可可碱组与贝前列素钠片组不良反应发生率比较

组别	n	出血相关事件/ 例 (%)	头痛/ 例 (%)	心血管事件/ 例 (%)	皮疹瘙痒/ 例 (%)	胃肠道反应/ 例 (%)	不良反应合计/ 例 (%)
己酮可可碱组	40	3 (7.50)	1 (2.50)	1 (2.50)	1 (2.50)	3 (7.50)	9 (22.50)
贝前列素钠片组	40	2 (5.00)	3 (7.50)	1 (2.50)	2 (5.00)	3 (7.50)	11 (27.50)
χ^2							0.267
P							0.606

在临床干预层面,本研究对 80 例 DPN 合并 LEAOD 的患者分别接受己酮可可碱和贝前列素钠片治疗,结果提示 2 种药物在改善微循环障碍和调节血管舒缩功能方面虽机制不同,但疗效和安全性相近。尽管总体耐受性相当,二者的药理作用仍存

在明显差异:①己酮可可碱作为磷酸二酯酶抑制剂,通过抑制红细胞聚集与炎症介质释放,增强红细胞变形能力,减少促炎因子生成,从而提高组织氧供、减轻内皮损伤,并通过降低血液黏稠度改善下肢血流,延缓动脉硬化进展^[19-20]。己酮可可碱抑制血小

板活化因子的特性还有助于减少微血栓形成,对糖尿病血管闭塞具有抗炎和抗栓双重保护作用。②贝前列素钠片作为前列腺素 I₂ 类似物,通过激活前列腺素受体介导血管舒张和抑制血小板聚集^[21];其上调环磷酸腺苷水平可选择性扩张末梢血管、抑制血小板黏附,改善内皮依赖性舒张功能^[22];同时,该药还能抑制血管平滑肌增殖与重塑因子表达,延缓神经滋养血管病变,协同减缓 DPN 合并 LEAOD 的进展。进一步分析显示,己酮可可碱组以出血倾向为主,贝前列素钠片组则更易引起血管扩张相关症状。这一差异提示临床选择药物时需结合患者的具体情况,合并慢性消化道疾病或凝血功能异常者宜选用贝前列素钠片;而存在严重微循环障碍或静息痛的患者,则可优先考虑己酮可可碱以强化血流改善。

综上所述,年龄 ≥ 60 岁、合并冠心病及 HbA_{1c}、LDL-C、CysC 水平高和脂联素水平低是影响 DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素,己酮可可碱与贝前列素钠片在改善 LEAOD 的疗效和安全性方

面无显著差异,临床中可结合患者具体情况,针对性选择治疗药物。需要注意的是,虽然本研究在探讨 DPN 患者发生 LEAOD 的危险因素方面取得一定进展,但在对比己酮可可碱与贝前列素钠片改善 LEAOD 的疗效和安全性方面仍存在一定局限性:①本研究纳入 80 例患者属单中心探索性试验,未针对关键亚组(如不同溃疡分级、肾功能分期)进行分析,可能掩盖特定人群的药效差异。②本研究主要依赖 ABI、TCSS 评分等客观指标,未纳入数字评定量表或糖尿病特异性生活质量量表等主观指标。然而,DPN 合并 LEAOD 患者的疼痛感知与功能受限是指导临床治疗决策的核心因素,上述指标的缺失可能导致对患者真实获益的评估偏差。③研究仅设 24 周观察期以评估短期不良反应(如头痛、出血倾向),未监测贝前列素钠片可能引起的视网膜水肿或己酮可可碱可能引起的肝酶异常。同时,由于未分析治疗成本(贝前列素钠片月费用为己酮可可碱的 4.7 倍),一定程度上限制了其在基层医疗中的推广价值。

【参考文献】

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] 王冠,赵亚男,程志新. 2 型糖尿病患者发生下肢动脉硬化闭塞症的危险因素分析[J]. *中国医药*, 2023, 18(6): 855-859.
- [3] 郭小勇,田艳霜,曹庆,等. 糖尿病足合并下肢动脉粥样硬化闭塞症患者腔内介入治疗效果观察[J]. *中国医药*, 2022, 17(8): 1180-1183.
- [4] Zhou J, Jiang S, Li Z, et al. Beraprost sodium delays the decline of glomerular filtration rate in patients with diabetic nephropathy: a retrospective study[J]. *Diabetes Ther*, 2023, 14(3): 497-506.
- [5] 于利平,邢小燕. 基层糖尿病周围神经病的筛查及治疗[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(3): 269-272.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(24): 1883-1896.
- [7] 王芳. 3 种评分系统在糖尿病周围神经病变筛查中价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(11): 1141-1143.
- [8] 程军. 贝前列素钠片合理应用评价标准的建立及应用[J]. *中南药学*, 2020, 18(8): 1401-1404.
- [9] 杨博华. 动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(2016 年修订稿)[J]. *北京中医药*, 2016, 35(10): 909-910.
- [10] Gerhard-Herman M D, Gornik H L, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(11): 1465-1508.
- [11] Wu Y, Dong D, Zhu L, et al. Interpretable machine learning models for detecting peripheral neuropathy and lower extremity arterial disease in diabetics: an analysis of critical shared and unique risk factors[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2024, 24(1): 200.
- [12] Jiang A J, Gu H, Feng Z R, et al. Heart rate-corrected QT interval: a novel diagnostic biomarker for diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(5): 850-857.
- [13] 李杰,陈婷婷,孙楠楠,等. 牡丹皮组分抑制“毒损因子 AGEs”生成的作用及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(12): 3215-3223.
- [14] Hasheminasabgorji E, Jha J C. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: role of inflammation and ROS-redox-sensitive factors[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1602.
- [15] Vishnu Chander S, Sarumathy S, Nanda Kumar R, et al. Association of serum cystatin C level with carotid arterial wall elastic resistance as a potential marker for detection of early stage atherosclerosis[J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e38543.
- [16] Wang Z C, Niu K M, Wu Y J, et al. A dual Keap1 and p47^{phox} inhibitor ginsenoside Rb1 ameliorates high glucose/ox-LDL-induced endothelial cell injury and atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 824.
- [17] Alvarino R, Alfonso A, Pérez-Fuentes N, et al. Extracellular cyclophilins A and C induce dysfunction of pancreatic microendothelial cells[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 980232.
- [18] 王花,李光来,罗蓉. 2 型糖尿病患者脂联素、胱抑素 C、载脂蛋白 A1/载脂蛋白 B 与下肢动脉粥样硬化性疾病的关系[J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(1): 65-68.
- [19] Liang X, Wang Y, Zhao C, et al. Systematic review the efficacy and safety of cilostazol, pentoxifylline, beraprost in the treatment of intermittent claudication: a network meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0275392.
- [20] 梁新雨,冯夏,高玉杰,等. 不同药物治疗下肢动脉硬化闭塞症伴间歇性跛行有效性和安全性的网状 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(6): 655-666.
- [21] Hirano A, Kadoya H, Takasu M, et al. Effects of beraprost on intestinal microcirculation and barrier function in a mouse model of renal failure[J]. *Microcirculation*, 2024, 31(8): e12889.
- [22] Chen L, Gao Y, Liu M, et al. Efficacy and safety of pentoxifylline for chronic venous leg ulcers: study protocol for a multicenter randomized controlled trial in China (ESPECT study)[J]. *Trials*, 2023, 24(1): 491.

(责任编辑:康银花)