

· 临床论著 ·

筋脉通治疗糖尿病周围神经病变的临床观察*

梁晓春¹ 崔丽英¹ 郭赛珊¹ 张克俭¹ 郝炜欣¹ 贾力¹ 张宏² 孙仁宇² 李本红¹ 杜红¹

内容提要 **目的:**观察中药筋脉通治疗糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DN)的临床疗效并探讨其作用机理。**方法:**检测 28 名健康人和 66 例 DN 患者的红细胞醛糖还原酶活性(red blood cell aldolase reductase activity, RBC-AR)和红细胞山梨醇(red blood cell sorbitol, RBC-S)等指标的变化。并随机将 66 例 DN 患者分为筋脉通治疗组和金匱肾气治疗组(各 33 例)观察其对 RBC-AR 活性、RBC-S 浓度、神经传导速度等指标的影响。**结果:**DN 患者 RBC-AR 活性和 RBC-S 浓度明显高于健康人。用筋脉通治疗后 RBC-AR 活性和 RBC-S 浓度明显下降,神经传导速度增快($P < 0.05$, $P < 0.01$),在某些神经传导速度及波幅的改善方面优于金匱肾气治疗组。**结论:**筋脉通能够减轻 DN 患者临床症状,改善病变神经传导速度,降低醛糖还原酶活性,减轻红细胞山梨醇的蓄积,对防治糖尿病神经病变有较好的疗效。

关键词 糖尿病周围神经病变 筋脉通 神经传导速度 醛糖还原酶 山梨醇

Clinical Study on Jinmaitong Composita on Diabetic Peripheral Neuropathy Liang Xiaochun, Cui Liying, Guo Saishan, et al *Peking Union Medical Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing (100730)*

Objective: To verify the effect of Jinmaitong composita (JMTC) on red blood cell aldolase reductase activity (RBC-AR), RBC sorbitol (RBC-S) and nerve conductive velocity in diabetic peripheral neuropathy (DN). **Methods:** Sixty-six patients with DN were divided randomly into two groups, 33 patients in treated group treated with JMTC and 33 cases in the control group treated with Jinkui Shenqi (JKSQ), RBC-AR, RBC-S and nerve transmission speed were observed before and after three months treatment. **Results:** Level of RBC-AR, RBC-S apparently decreased and nerve conductive velocity increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) after JMTC treatment. **Conclusion:** JMTC was able to improve the nerve conduction significantly with a lowering of RBC-AR and RBC-S and has good result in treating Diabetic peripheral neuropathy.

Key words Jinmaitong composita (JMTC), diabetic peripheral neuropathy, nerve conduction velocity, aldolase reductase activity, sorbitol

糖尿病周围神经病变(DN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,由于发病机理尚未完全阐明,至今仍无确实有效的治疗药物。中药复方筋脉通能够明显改善糖尿病神经病变患者的临床症状,为观察该复方治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效并探讨其作用机理,我们观察了筋脉通对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及红细胞醛糖还原酶活性(RBC-AR)、红细胞山梨醇(RBC-S)等指标的影响。

资料与方法

1 临床资料 66 例 DN 患者均有糖尿病病史,并伴有明显的肢体末端疼痛、麻木、发凉及少数伴有无

力等症状,神经系统检查有不同程度的痛觉减弱(或)过敏,音叉震动觉减弱,四肢腱反射减弱或消失。神经传导速度提示周围神经损害,除外了其他原因所致的周围神经病变。随机将患者分为两组,各 33 例,筋脉通治疗组(简称筋脉通组)男 14 例,女 19 例;年龄(59.48 ± 8.92)岁;糖尿病病程(10.20 ± 2.76)年;糖尿病神经病变病程(2.73 ± 2.76)年;合并糖尿病视网膜病变 23 例;合并临床糖尿病肾病 5 例;口服降糖药治疗者 28 例;胰岛素治疗者 2 例;单用中药治疗者 3 例;空腹血糖(9.33 ± 2.77)mmol/L;餐后 2h 血糖(12.15 ± 4.12)mmol/L。金匱肾气治疗组(简称金匱组)男 16 例,女 17 例;年龄(58.72 ± 7.77)岁;糖尿病病程(10.67 ± 6.96)年;糖尿病神经病变病程(3.8 ± 3.7)年。合并糖尿病视网膜病变 19 例;合并临床糖尿病肾病 4 例;口服降糖药治疗者 27 例;胰岛素治疗者 4 例;单用中药治疗者 2 例。空腹血糖为(10.57 ± 3.97)

* 本课题为国家中医药管理局科研基金资助课题(No. 95B41)

1. 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院(北京 100730); 2. 中国医学科学院中国协和医科大学基础医学研究所

mmol/L;餐后 2h 血糖(11.76 ± 4.42)mmol/L;两组治疗前均衡性检验无显著差别($P > 0.05$),具有可比性。健康对照组为本院职工,共 28 名,经体格检查除外心、肺、肝、肾等器官疾病,男 10 名,女 18 名,年龄为(56.23 ± 8.12)岁。

2 治疗方法 患者停用一切中药 4 周,保持原来的饮食控制和口服降糖药及胰岛素的用法和用量,4 周末测定空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(PBG)、RBC-AR、RBC-S、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、谷丙转氨酶(SGPT)等指标。采用双盲给药,治疗组给予筋脉通胶囊(由生黄芪、生地、丹参、葛根、水蛭、菟丝子、女贞子、桂枝组成),每粒相当于生药 2g,每次 5 粒,每日 3 次,餐后 0.5h 服用;对照组给予金匱肾气胶囊(由桂枝、附子、生地、牡丹皮、茯苓、泽泻、山茱萸、淮山药组成),每粒相当于生药 2g,每次 5 粒,每日 3 次。两组疗程均为 12 周。治疗末测定神经传导速度及治疗前全部观察指标。神经传导速度采用丹麦生产巨峰牌肌电图机,由本院神经内科肌电图室测定,采取表面电极顺行性测定感觉和运动神经传导速度,包括上肢的正中神经和尺神经,下肢的腓神经和腓肠神经。RBC-AR、RBC-S 浓度均采用荧光法。主要参照宋惠萍⁽¹⁾、周云平等⁽²⁾报道的方法。用红细胞内剩余还原型辅酶 II (NADPH)和还原型辅酶 I (NADH)表示 AR 活性。NADPH、NADH、山梨醇脱氢酶(SDH)均为美国 Sigma 产品,DL-甘油醛为美国 Aldrich Chem Co 产品。用日立 MFP-4 荧光分光光度计测定 NADH 的荧光强度。FBG、PBG 采用葡萄糖氧化酶法测定。TC、TG、BUN、Cr、SGPT 采用酶法测定。

3 统计学处理 计量资料采用 t 检验。RBC-AR 用数据范围表示,用秩和分析进行组间比较。计数资料用个数及百分率表示,显著性检验用 χ^2 检验。

结 果

1 DN 患者和健康对照组 RBC-AR 和 RBC-S 的比较 见表 1。DN 患者 RBC-AR、RBC-S 均比健康对照组明显增高($P < 0.01 \sim 0.001$)。

2 两组治疗前后 RBC-AR、RBC-S 的比较 见表 2。治疗 12 周后,筋脉通组和金匱组 RBC-AR、RBC-S 均明显降低($P < 0.01, P < 0.001$);两组间比较无明显差异($P > 0.05$)。

3 两组治疗前后 FBG、PBG、TC、TG 水平的比较 见表 3。治疗 12 周后,筋脉通组和金匱组 FBG、PBG 均明显降低($P < 0.01, P < 0.05$);两组间比较无明显差别($P > 0.05$)。筋脉通组对 TC、TG 均有下降

的趋势,但无统计学意义($P > 0.05$)。

4 筋脉通对神经传导速度的影响

4.1 两组治疗前后对运动神经传导速度(MNCV)和波幅(AMP)的影响 见表 4。治疗 12 周后,筋脉通组腓神经 MNCV 有所改善,但无统计学意义($P > 0.05$);AMP 有明显提高($P < 0.01$);金匱组腓神经 MNCV、AMP 均无明显改变($P > 0.05$);两组比较 AMP 有显著性差异($P < 0.01$)。筋脉通组尺神经 MNCV 明显增快($P < 0.01$);金匱组无明显变化($P > 0.05$);两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。两组尺神经 AMP 均无明显变化($P > 0.05$);两组间比较无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 DN 患者和健康对照组 RBC-AR、RBC-S 的比较

组别	例数	RBC-AR(U/gHb)		RBC-S
		NADPH	NADH	(nmol/gHb, $\bar{x} \pm s$)
健康对照	28	0~0.300	0~0.015	28.22 ± 5.41
DN	66	0.060~0.822**	0.001~0.013**	$49.44 \pm 9.98^*$

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.001$

表 2 两组治疗前后 RBC-AR、RBC-S 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RBC-AR(U/gHb)		RBC-S
	NADPH	NADH	(nmol/gHb)
筋脉通			
疗前	0.4491 ± 0.2188	0.0045 ± 0.0021	48.57 ± 10.57
疗后	$0.2504 \pm 0.1774^{**}$	$0.0022 \pm 0.0015^{**}$	$28.09 \pm 6.35^{**}$
金匱			
疗前	0.4713 ± 0.1690	0.0054 ± 0.0049	50.33 ± 9.42
疗后	$0.3343 \pm 0.2258^*$	0.0054 ± 0.0121	$37.06 \pm 7.84^{**}$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.001$;每组治疗前后例数均为 33

表 3 两组治疗前后血糖和血脂的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	FBG	PBG	TC	TG
筋脉通				
疗前	9.33 ± 2.77	12.15 ± 4.12	5.11 ± 0.98	1.90 ± 1.71
疗后	$8.34 \pm 2.38^{**}$	$9.43 \pm 3.01^{**}$	5.09 ± 0.97	1.66 ± 0.96
金匱				
疗前	10.57 ± 3.98	11.76 ± 4.42	5.31 ± 1.30	1.77 ± 1.50
疗后	$9.64 \pm 3.34^*$	$10.80 \pm 4.07^*$	5.60 ± 1.40	1.97 ± 2.49

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;每组治疗前后例数均为 33

表 4 两组治疗前后 MNCV 和 AMP 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	腓神经		尺神经	
	MNCV(m/s)	AMP(mV)	MNCV(m/s)	AMP(mV)
筋脉通				
疗前	45.06 ± 7.56	2.40 ± 1.80	51.36 ± 6.74	10.07 ± 4.90
疗后	46.49 ± 6.26	$3.90 \pm 2.30^{* \wedge}$	$54.56 \pm 6.00^{* \wedge}$	9.07 ± 3.96
金匱				
疗前	45.39 ± 10.00	3.93 ± 3.32	48.99 ± 7.06	8.22 ± 4.85
疗后	43.04 ± 8.50	3.88 ± 2.84	48.88 ± 6.20	8.72 ± 4.98

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与金匱组治疗后比较, $^{\wedge}P < 0.05$, $^{\wedge\wedge}P < 0.01$;每组治疗前后例数均为 33

表 5 两组治疗前后对感觉神经传导速度和 AMP 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	正中神经指 1		正中神经指 3		尺神经		腓神经		腓肠神经	
	SNCV(m/s)	AMP(μ V)	SNCV(m/s)	AMP(μ V)	SNCV(m/s)	AMP(μ V)	SNCV(m/s)	AMP(μ V)	SNCV(m/s)	AMP(μ V)
筋脉通	44.05 $\pm$ 6.80	11.72 $\pm$ 6.01	48.75 $\pm$ 6.24	6.44 $\pm$ 3.71	50.18 $\pm$ 5.95	6.83 $\pm$ 2.67	47.88 $\pm$ 6.24	1.67 $\pm$ 1.23	47.87 $\pm$ 7.45	4.12 $\pm$ 3.73
	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(31)	(31)	(29)	(29)
金匱	46.06 $\pm$ 6.46 [*] Δ	13.00 $\pm$ 7.10 [*]	49.60 $\pm$ 6.44	7.92 $\pm$ 4.93 [*]	53.72 $\pm$ 5.34 ^{**} $\Delta\Delta$	7.62 $\pm$ 2.91	51.07 $\pm$ 6.08 ^{**}	1.99 $\pm$ 1.47	48.58 $\pm$ 7.91	5.55 $\pm$ 4.52 [*]
	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(31)	(31)	(29)	(29)
筋脉通	39.47 $\pm$ 8.82	8.03 $\pm$ 5.64	43.13 $\pm$ 9.57	5.00 $\pm$ 3.90	49.66 $\pm$ 7.55	5.98 $\pm$ 2.81	45.47 $\pm$ 7.19	1.56 $\pm$ 1.01	46.07 $\pm$ 8.23	3.40 $\pm$ 4.07
	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(30)	(30)	(28)	(28)
金匱	37.87 $\pm$ 8.63	9.61 $\pm$ 6.24	43.34 $\pm$ 9.10	5.35 $\pm$ 3.49	49.49 $\pm$ 7.30	6.39 $\pm$ 3.36	45.80 $\pm$ 11.26 [*]	1.44 $\pm$ 0.82	45.15 $\pm$ 8.64	4.20 $\pm$ 4.08
	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(30)	(30)	(28)	(28)

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与金匱组治疗后比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$; () 内为例数

4.2 两组治疗前后对感觉神经传导速度(SNCV)和 AMP 的影响 见表 5。治疗 12 周后,筋脉通组正中神经指 1、尺神经、腓神经 SNCV 均明显增快($P < 0.05$, $P < 0.01$);正中神经指 3、腓肠神经 SNCV 虽治疗后有改善,但无显著性差异($P > 0.05$)。金匱组仅腓神经 SNCV 明显增快($P < 0.05$);两组间比较正中神经指 1 和尺神经 SNCV 差别显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)。筋脉通组正中神经、腓肠神经 AMP 均有明显提高($P < 0.05$);其余神经无显著性差异($P > 0.05$)。

5 对肝、肾功能的影响 治疗后两组患者 SGPT、BUN、Cr 无变化,说明无明显毒副作用。

6 临床症状改善情况 临床症状按轻、中、重分级。治疗后由重改善为轻或消失为显效;由中改善至轻或由重改善至中为有效;未变化或加重为无效。筋脉通组治疗前肢体麻木 28 例,治疗后显效 7 例,有效 15 例,无效 6 例;治疗前肢体疼痛 30 例,治疗后显效 15 例,有效 10 例,无效 5 例;治疗前肢体怕凉 27 例,治疗后显效 6 例,有效 14 例,无效 7 例。金匱组肢体麻木治疗前 26 例,治疗后显效 4 例,有效 14 例,无效 8 例;治疗前肢体疼痛 31 例,治疗后显效 10 例,有效 9 例,无效 12 例;治疗前肢体怕凉 25 例,治疗后显效 8 例,有效 11 例,无效 6 例。两组比较仅肢体疼痛有明显差别($P < 0.05$)。

讨 论

糖尿病神经病变可累及周围神经和植物神经,临床上表现为对称性多发周围神经病变和非对称性单一或多发周围神经病变,筋脉通是我们根据临床经验配制的纯中药制剂,由生黄芪、生地、丹参、葛根、水蛭、菟丝子、女贞子、桂枝组成,具有益气养阴、补肾活血、温经通脉之功效。用筋脉通治疗后患者肢体凉、麻、痛的症状明显减轻,同时反映髓鞘功能的神经传导速度和反映轴索功能的波幅亦有不同程度的改善。

近年研究表明,多元醇代谢途径的激活和糖尿病

神经病变的发生和发展关系密切⁽³⁾。当组织中葡萄糖大量增加时,AR 被激活,催化葡萄糖大量还原为山梨醇,使其在细胞内大量堆积,干扰了肌醇的摄取,肌醇的减少影响磷脂酰肌醇的代谢,二酯酰甘油和多磷酸肌醇的释放减少,影响蛋白激酶 C 和钙调节蛋白的活性,继而 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性下降,使神经细胞内外 Na^+ 梯度下降,导致神经细胞水肿、坏死、神经纤维脱髓鞘和轴索变性以及神经传导速度减慢。用 AR 抑制剂干预后可使糖尿病大鼠神经组织中的山梨醇和果糖含量减少,并可防止半乳糖血症大鼠神经组织中肌醇含量的降低,维持正常 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,改善神经传导速度^(3,4)。本研究观察到糖尿病周围神经病变患者红细胞 AR 活性、山梨醇浓度均明显高于健康人,采用中药复方筋脉通治疗后红细胞 AR 活性明显抑制,红细胞内山梨醇的蓄积亦得到了改善,同时空腹血糖和餐后血糖亦有明显的降低,因此该方是通过降低血糖改善了多元醇代谢,或是直接作用于醛糖还原酶,还是综合作用的结果,有待今后进一步研究。

参 考 文 献

1. 宋惠萍,李 季,韩秀云,等. II 型糖尿病患者红细胞的醛糖还原酶活性与细胞损伤. 中华内分泌代谢杂志 1992;8(2): 72—74.
2. 周云平,张家庆. 醛糖还原酶(AR)的荧光光度法测定及其在糖尿病大鼠晶体 AR 测定中的应用. 中华内分泌代谢杂志 1989;5(3):159—161.
3. Greene DA, Lattimer SA. Altered sorbitol and myo-inositol metabolism as the basis for defective protein kinase C and $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ regulation in diabetic neuropathy. Ann NY Acad Sci 1986;488:344—340.
4. Hotta N, Kakuta H, Fukasawa M, et al. Effects of a fructose-rich diet and the aldose reductase inhibitor, ONO-2235, on the development of diabetic neuropathy in streptozotocin-treated rats. Diabetologia 1985;28:176—180.

(收稿:1999-01-20 修回:1999-05-10)