

# 黄芩甙对糖尿病患者周围神经传导速度和尿微量白蛋白排泄的影响

董砚虎 钱薇薇

**内容提要** 目的 :为观察中药黄芩甙对糖尿病患者周围神经传导速度和尿微量白蛋白排泄的影响及临床意义。方法 :将病程 5 年以上的 74 例糖尿病患者 ,随机分为黄芩甙治疗组和对照组 ,对照组常规治疗 ,黄芩甙治疗组在常规口服降糖药或胰岛素治疗的基础上 ,每日加服黄芩甙胶囊 3g ,连续观察治疗 6 个月。结果 :黄芩甙治疗组 ,治疗后醛糖还原酶 (AR)活性显著降低 ,尿微量白蛋白排泄率较对照组明显减少 ,神经传导速度趋于稳定和部分改善 ,而对照组未见明显改善。结论 :黄芩甙具有明显抑制 AR 活性作用 ,并可有效的改善糖尿病患者周围神经传导速度 ,减少尿蛋白 ,对糖尿病肾病及神经病变具有改善和延缓作用。

**关键词** 糖尿病 醛糖还原酶 神经传导速度 尿微量白蛋白 黄芩甙

**Effect of Baicalin on Nerve Conduction Velocity and Urinary Microalbumin Excretion in Patients with Diabetes Mellitus** DONG Yan-hu , QIAN Wei-wei *Qingdao Institute and Hospital of Endocrinology and Diabetes , Shandong ( 266033 )*

**Objective :** To observe the effect of baicalin on periperal nerve conductive velocity ( NCV ) and urinary microalbumin excretion ( UMAE ) in patients with diabetes mellitus and to explore its significance. **Methods :** Seventy-four patients of diabetes mellitus with duration of disease more than 5 years were randomly divided into 2 groups. Conventional treatment was given to them all , and to the patients in the treated group , additional 3 g baicalin capsule was given once a day for 6 continuous months. **Results :** In the treated group , aldose reductase activity in red blood cell was significantly lowered and UMAE reduced markedly after treatment. Meantimes , the NCV in them was tended to stabilize and partial improved , while that in the control group worsened further. **Conclusion :** Baicalin has effect in inhibiting activity of aldose reductase , it could improve the NCV and decrease the UMAE in diabetes patients , so as to improve or delay the occurrence of complicated nephropathy and neuropathy.

**Key words** diabetes mellitus , aldose reductase , nerve conductive velocity , urinary microalbumin , baicalin

周围神经病变和肾病是糖尿病最常见的两种慢性并发症 ,近年来研究表明 ,高血糖引起的醛糖还原酶 (aldose reductase , AR)活性升高 ,多元醇通路异常活化是导致糖尿病慢性并发症的重要机制。醛糖还原酶抑制剂 (ARI)对糖尿病神经病变的防治作用已被动物实验和临床研究所证实。我们将中药黄芩提取物黄芩甙 (baicalin)作为 ARI 治疗糖尿病患者 32 例 ,观察了黄芩甙对糖尿病患者周围神经传导速度和尿微量白蛋白排泄的影响。

## 资料与方法

**1 临床资料** 选择我院 1998~1999 年住院的糖尿病患者 74 例 (男 35 例 ,女 39 例) ;均符合 WHO 糖

尿病诊断标准<sup>(1)</sup> ,并排除原发性肾小球病变、泌尿系感染、营养不良、慢性酒精中毒等。随机分为常规治疗加黄芩甙治疗组 (简称治疗组) 37 例 ,其中 1 型糖尿病 10 例 (男 6 例 ,女 4 例) ,年龄 (33.2 ± 13.6) 岁 ,病程 (7.8 ± 2.1) 年 ,空腹血糖 (12.4 ± 4.3) mmol/L ,餐后 2h 血糖 (16.7 ± 4.1) mmol/L ; 2 型糖尿病 27 例 (男 12 例 ,女 15 例) ,年龄 (45.7 ± 24.2) 岁 ,病程 (8.4 ± 3.4) 年 ,空腹血糖 (11.2 ± 1.6) mmol/L ,餐后 2h 血糖 (12.9 ± 3.4) mmol/L ; 常规治疗组 (简称对照组) 37 例 ,其中 1 型糖尿病 11 例 (男 5 例 ,女 6 例) ,年龄 (32.6 ± 14.3) 岁 ,病程 (7.3 ± 2.2) 年 ,空腹血糖 (12.9 ± 3.9) mmol/L ,餐后 2h 血糖 (16.1 ± 4.6) mmol/L ; 2 型糖尿病 26 例 (男 12 例 ,女 14 例) ,年龄 (47.2 ± 25.4) 岁 ,病程 (8.1 ± 3.7) 年 ,空腹血糖 (10.9 ± 1.8) mmol/L ,餐后 2h 血糖 (12.6 ± 3.8) mmol/L。两组病例的年龄、性

别、类型、病程及血糖差异均无显著性 ( $P > 0.05$ ), 观察期间因故退出或失访者 13 例, 其中治疗组 5 例, 对照组 8 例, 实际完成 61 例, 治疗组 32 例, 对照组 29 例。

2 治疗方法 观察前 2 型糖尿病患者给予口服美吡达 5~10mg 或糖适平 30~60mg, 每日 3 次口服, 必要时联合应用二甲双胍 0.25~0.5g, 每日 3 次; 或胰岛素治疗; 所有 1 型糖尿病患者均给予胰岛素 (诺和灵 R) 0.6~1.2U/d, 三餐前皮下注射, 使两组空腹血糖分别控制在  $(9.1 \pm 1.9)$  mmol/L 和  $(9.0 \pm 2.0)$  mmol/L, 然后继续维持原治疗方案, 治疗组加用黄芩甙 (上海中药一厂生产, 由本院中药加工厂制成胶囊, 每粒含黄芩甙 0.25g) 每天 3g 口服, 疗程 6 个月。

3 观察项目及检测方法 观察前分别测定空腹血糖、外周血红细胞 AR 活性、24h 尿微量白蛋白、肢体运动和感觉神经传导速度及肝功能、血肌酐、尿素氮等, 其中外周血红细胞 AR 活性测定: 参照 Song 氏法<sup>(2)</sup>加以改进, 采用荧光法检测 AR 活性 (本院正常值为 0~1.08U/gHb); 神经传导速度 (NCV) 测定: 采用丹麦产 Keping 肌电图仪, 对右侧胫神经和腓总神经的运动神经传导速度 (MCV), 以及右侧正中神经和尺神经的肌肉动作电位和感觉神经动作电位波幅测定; 尿微量白蛋白测定采用放免分析法 (中国原子能科学研究院放免药盒, 按说明书操作), 空腹血糖、血肌酐、尿素氮、肝功能采用全自动生化分析仪 (美国 Beckman CX-4 型及配套试剂) 测定。

4 统计学方法 计量资料采用  $t$  检验。

## 结 果

1 黄芩甙对红细胞 AR 活性及空腹血糖的作用比较 见表 1。治疗前, 两组 AR 活性均明显升高。治疗后治疗组 AR 活性较治疗前明显下降 ( $P < 0.01$ ), 而对照组下降不显著 ( $P > 0.05$ ), 两组 AR 活性下降幅度差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。治疗前后两组血糖水平及下降幅度差异均无显著性。表明黄芩甙降

表 1 黄芩甙对红细胞 AR 活性及空腹血糖的作用比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	AR 活性 (U/gHb)	空腹血糖 (mmol/L)
治疗	32	治疗前	2.42 ± 0.85
		治疗后	1.29 ± 0.85* <sup>△</sup>
对照	29	治疗前	2.39 ± 0.79
		治疗后	2.46 ± 0.91

注: 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>△</sup>  $P < 0.01$

低 AR 活性与血糖变化无关。

2 黄芩甙对周围神经传导速度和肌肉及感觉神经动作电位的影响 见表 2。治疗前, 两组腓总神经和胫神经患者 MCV 均有不同程度降低, 治疗后, 治疗组 MCV 略有改善, 但无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而对照组呈进行性下降趋势。治疗组与对照组比较, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 两组肌肉动作电位波幅相近, 治疗后亦无显著变化。治疗前, 两组感觉神经动作电位均降低, 治疗后治疗组明显升高 ( $P < 0.05$ ), 而对照组则维持在治疗前水平。

3 黄芩甙对尿蛋白排泄量 (UAE) 及排泄率 (AER) 的影响 见表 2。治疗前, 两组 UAE 和 AER 均明显升高, 两组升高幅度相似, 差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 治疗组 UAE 及 AER 均有所下降 ( $P < 0.05$ ), 而对照组则明显高于治疗前和治疗组 ( $P < 0.05$ )。

4 不良反应 患者对黄芩甙耐受性好, 用药过程中未见胃肠道及肝、肾功能改变等不良反应。

## 讨 论

糖尿病性神经病变和糖尿病肾病等慢性并发症, 目前尚缺乏特异性治疗方法。多元醇通路学说, 为 ARI 治疗慢性并发症提供了理论依据<sup>(3)</sup>。动物实验表明, ARI 可改善糖尿病 BB 鼠的神经传导速度, 防止轴突变性和轴突分离<sup>(4)</sup>。临床研究也证实, ARI 对改善糖尿病性神经病变患者的主观症状有效, 并使神经传导速度增加<sup>(5)</sup>。ARI 可使糖尿病肾病尿蛋白减少, 有效的缓解糖尿病肾病的发生与发展<sup>(6~8)</sup>。

表 2 黄芩甙对右侧腓总神经、胫神经 MCV, 正中神经、尺神经动作电位波幅及 UAE、AER 变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数		MCV (m/s)		肌肉动作电位波幅 (MV)		神经动作电位波幅 (MV)		UAE (mg/24h)	AER ( $\mu$ g/min)
			腓总神经	胫神经	正中神经	尺神经	正中神经	尺神经		
治疗	32	疗前	28.9 ± 5.2	28.2 ± 6.5	10.2 ± 3.3	10.4 ± 3.6	11.9 ± 4.6	10.8 ± 4.9	71.9 ± 25.7	47.9 ± 17.1
		疗后	31.4 ± 6.1 <sup>△</sup>	31.8 ± 5.2 <sup>△</sup>	10.3 ± 3.5	10.2 ± 3.4	14.8 ± 5.4*	14.2 ± 5.4*	60.8 ± 19.8* <sup>△</sup>	37.2 ± 13.2* <sup>△</sup>
对照	29	疗前	28.4 ± 6.7	27.9 ± 5.4	10.5 ± 3.4	10.3 ± 3.1	12.2 ± 5.2	11.6 ± 5.1	69.5 ± 23.2	46.3 ± 15.5
		疗后	26.9 ± 5.3	26.5 ± 4.8	10.6 ± 3.7	10.4 ± 3.3	11.9 ± 6.1	11.1 ± 5.9	76.3 ± 25.4*	50.9 ± 16.9*

注: 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>△</sup>  $P < 0.05$

ARI 种类很多,终因副反应较大而临床应用受限。中药黄芩多被中医用于治疗消渴症。将含有黄芩甙的中草药用于治疗糖尿病性周围神经病,也发现有改善症状和神经组织传导速度的作用。黄芩的化学成分主要含黄酮类化合物,尤以黄芩甙含量最高,体外及动物实验表明具有较强抑制 AR 活性作用<sup>(9)</sup>。

本研究选择的糖尿病患者病程较长,均有不同程度神经传导速度减慢。黄芩甙治疗后患者的神经传导速度趋稳定,部分神经传导速度较治疗前有改善,以受损较重的下肢神经更为明显,由于用药过程中患者的血糖仍高,导致糖尿病慢性并发症发生发展的基础仍然存在,故对照组患者的神经传导速度呈进行性下降趋势,尤其下肢神经 MCV 降低进展快,该结果与 Giugliano 等<sup>(10)</sup>治疗 ARI 疗效相似。黄芩甙治疗后的感觉神经动作电位也有明显改善。本研究患者的尿微量白蛋白明显增高,治疗 6 个月后,对照组继续增加,而治疗组则减少,显著低于对照组。提示黄芩甙对肾脏病变具有改善和延缓发展的作用。

#### 参 考 文 献

- 董视虎,钱荣立主编.糖尿病及其并发症的当代治疗.济南:山东科技出版社,1994:13—14.
- 沈守祥,董视虎,孟祥凤,等.红细胞醛糖还原酶荧光法的建立及意义.潍坊医学院学报 1997;19:244.
- King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanism of diabetic complications. Endocrinol Metab Clin N Amer 1996;25:255.
- Sima AA, Prashar A, Zhang WX, et al. Preventive effect of long-term aldose reductase inhibition (ponalrestat) on nerve conduction and surreal nerve structure in the spontaneously diabetic bio-breeding rat. J Clin Invest 1990;85(5):1410.
- Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: the end fan era or thinned for different trial designs? Diabetes 1997;46(Suppl 2):S82.
- Firdman EA. Renal syndrome in diabetes. Endocrinol Metab Clin N Amer 1996;25:293.
- Passariello GN. Effect tolrestat on urinary albumin excretion in patients with diabetes nephropathy. Diabetologia 1991;34(Suppl 12):A 28101.
- Harati Y. Diabetes and the nerve system. Endocrinol Metab Clin N Amer 1996;25:325.
- 谢明智,申竹芳.黄酮类化合物对醛糖还原酶的抑制作用.药学报 1986;21:721.
- Giugliano D, Marfella R, Quatraro A, et al. Tolrestat for mild diabetic neuropathy: A 52-week, randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1993;118:7.

(收稿 2002-04-01 修回 2002-09-20)

## 沉痛悼念本刊编委王佩教授

中国共产党党员、离休干部、中国中医研究院原副院长,原北京针灸骨伤学院筹备处负责人,资深研究员《中国中西医结合杂志》中文版编委王佩教授,因病医治无效,于 2002 年 11 月 2 日 20 时 55 分在北京逝世,享年 75 岁。

王佩教授的一生是为党和人民的事业战斗的一生。他于 1927 年 4 月出生于黑龙江省庆安县一个贫农家庭,1949 年 4 月加入中国共产党,1947 年 5 月~1951 年 7 月就读于沈阳中国医科大学,1951 年 9 月~1954 年 10 月于沈阳中国医科大学任助教,1954 年 10 月~1975 年 8 月任卫生部教育司科委办公室副科长、副主任,1975 年 8 月~1978 年 9 月在中国中医研究院科研处工作,1978 年 9 月~1980 年 10 月任中国中医研究院中心实验室副主任、主任,1980 年 10 月~1984 年 2 月任中国中医研究院副院长兼中心实验室主任,1984 年 2 月~1994 年 9 月任原北京针灸骨伤学院筹备处负责人,1994 年 9 月离休后继续从事教学、科研工作。

王佩教授早年参加革命,长期从事中西医结合及中医药现代研究的管理、教学及科研工作,为党和国家贡献了自己毕生的精力。在他任中国中医研究院副院长期间,参与领导了多个与发展中国传统医药事业密切相关的科研工作。负责筹建了具有 14 个学科的中心实验室,并在此基础上发展为中医基础理论研究所。在他任原北京针灸骨伤学院筹备处负责人期间,任劳任怨,积极工作,为学校的发展做出了积极的、突出的贡献,曾多次被评为优秀党员。他还担任了生理、实验针灸两学科的教学工作,领导中青年教师从无到有创建教研室,购置设备、编写教材、摸索实验,教学效果良好,受到历届学生的好评。他多次参加国际学术会议,发表论文十余篇,被聘为美国夏威夷东方药学院和台湾阳明大学的客座教授,与国外学者建立了广泛的联系,在担任本刊编委期间,关心本刊的发展,支持本刊工作。

王佩教授的逝世,使我党失去了一位好党员、好干部、好同志。我们要化悲痛为力量,认真学习王佩教授的革命精神和优秀品德,以“三个代表”重要思想为指导,奋发努力,扎实工作,为把我刊办成国际知名、国内一流的杂志而奋斗。

(本刊讯)