

芪桂类方内外合治气阴两虚兼痰瘀阻络型 2 型糖尿病周围神经病变的临床研究

刘杰¹ 孙冰² 班博² 张梅² 孙海玲² 李萍² 李艳英² 张艳红²

摘要 **目的** 评价芪桂类方内外合治气阴两虚兼痰瘀阻络型 2 型糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)的疗效,并对其作用机制进行初步探讨。**方法** 采用随机数字表法,将 62 例气阴两虚兼痰瘀阻络型的 DPN 患者分为试验组和对照组,每组各 31 例。两组患者均给予一般综合治疗,对照组予甲钴胺片口服,500 μg/次,每日 3 次。试验组在此治疗基础上予芪桂合剂口服,200 mL/次,每日 2 次;另外配合芪桂活血洗剂每晚泡脚外洗 10~15 min,连续应用 3 个月。通过两组患者治疗前、治疗 2、3 个月后中医证候积分及多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)进行疗效评价;并测定治疗 2、3 个月时两组患者神经传导速度及血清总抗氧化能力(T-AOC)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。**结果** 治疗 2、3 个月时试验组患者中医证候及 TCSS 评分疗效总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。试验组患者神经传导速度较治疗前明显提高($P < 0.01$);两组治疗前后右正中神经、双侧胫神经、双侧腓总神经运动支及左正中神经、双侧尺神经、左胫神经感觉支传导速度差值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 2、3 个月时,与本组治疗前比较,试验组血清 T-AOC、SOD 水平明显升高,MDA 显著降低($P < 0.01$),对照组仅 SOD 明显升高($P < 0.01$);治疗 2 个月时,两组患者 T-AOC 升高水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而 MDA 降低水平、SOD 升高水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 3 个月时,两组患者 T-AOC 升高水平、MDA 降低水平、SOD 升高水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未发生不良反应。**结论** 芪桂类方内外合治联合甲钴胺治疗 DPN 安全有效,且疗效比单纯应用甲钴胺显著,其作用机制可能与抗氧化应激有关。

关键词 芪桂类方;芪桂活血洗剂;甲钴胺;糖尿病周围神经病变;氧化应激

Treatment of Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy Patients of Qi-Yin Deficiency Complicated Phlegm-Dampness Blocking Collaterals Syndrome by Internal Application of Qigui Mixture and External Application of Qigui Huoxue Lotion: a Clinical Study LIU Jie¹, SUN Bing², BAN Bo², ZHANG Mei², SUN Hai-ling², LI Ping², LI Yan-ying², and ZHANG Yan-hong² 1 Graduate School of Shandong University, Jinan (250100), China; 2 Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shandong (272029), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy of internal application of Qigui Mixture (QM) and external application of Qigui Huoxue Lotion (QHL) in treating type 2 diabetic peripheral neuropathy (DNP) patients of qi-yin deficiency complicated phlegm-dampness blocking collaterals syndrome (QYD-PDBCS), and to primarily discuss its mechanism. **Methods** Totally 62 DPN patients of QYD-PDBCS were randomly assigned to the treatment group (31 cases) and the control group (31 cases). All patients received routine comprehensive therapy. Patients in the control group took Mecobalamin Tablet, 500 μg each time, 3 times per day. Patients in the treatment group additionally took QM, 200 mL per day, twice daily. Besides, they had foot bath in QHL 10–15 min every evening for 3 months. The efficacy was assessed by Chinese medical symptom integrals and Toronto clinical scoring system (TCSS) before treatment, 2 and 3 months after treatment. The nerve conduction velocity was determined; the serum levels of total antioxidant capacity (T-

基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(No. 2011–230)

作者单位:1.山东大学研究生院(济南 250100);2.济宁医学院附属医院内分泌科(山东 272029)

通讯作者:孙冰, Tel:18678763091, E-mail:sdsunb@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.09.1053

AOC), malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD) were detected 2 and 3 months after treatment. Results The total effective rates of Chinese medical symptom integrals and TCSS score were obviously higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The nerve conduction velocity was significantly improved in the treatment group, when compared with before treatment ($P < 0.01$). There was statistical difference in the nerve conduction velocity difference of right median nerve motor branch, bilateral tibial nerve motor branches, bilateral common peroneal nerve motor branches, bilateral ulnar nerve sensory branches, and left tibial nerve sensory branch ($P < 0.05$). Compared with before treatment, serum levels of T-AOC and SOD significantly increased, and the level of MDA decreased significantly in the treatment group after 2 and 3 months of treatment ($P < 0.01$). But only the SOD level increased significantly in the control group ($P < 0.01$). There was no statistical difference in increased T-AOC level between the two groups after 2 months of treatment ($P > 0.05$), but there was statistical difference in increased SOD level and decreased MDA level ($P < 0.05$). There was statistical difference in increased T-AOC and SOD levels and decreased MDA level between the two groups after 3 months of treatment ($P < 0.05$). No adverse reaction occurred during the therapeutic course. Conclusions The internal application of QM and external application of QHL combined with Mecobalamine in treating DPN was safe and effective, with more significant efficacy than using Mecobalamine alone. Its mechanism might be associated with resistance to oxidative stress.

KEYWORDS Qigui Mixture; Qigui Huoxue Lotion; Mecobalamine; diabetic peripheral neuropathy; oxidative stress

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,是糖尿病足病因的最关键因素^[1],严重影响患者的生活质量,造成沉重的社会和经济负担。目前 DPN 作用机制尚未明确,至今仍缺乏有效的防治药物。有研究发现,氧化应激是包括 DPN 在内的糖尿病慢性并发症的共同机制^[2],因此抗氧化应激已成为治疗 DPN 的一大热点,开发安全有效的抗氧化应激药物成为治疗 DPN 的新方向。DPN 患者在中医学理论整体辨证上以气阴两虚兼痰瘀阻络病机者居多,故本研究应用中药(芪桂类方)内服外用治疗气阴两虚兼痰瘀阻络型 DPN,观察其综合疗效,并从氧化应激方面初步探讨其治疗机制。

资料与方法

1 诊断标准 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的诊断标准参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[3];DPN 诊断标准参照 2010 年中华医学会糖尿病学分会 DPN 诊断标准^[4];中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]和中国中医药学会(消渴病)专业委员会制定的辨证标准筛选。

2 纳入标准 (1)符合 DPN 的诊断标准及中医辨证标准;(2)年龄 30~75 岁,且一般综合治疗后,空腹血糖(FPG) < 7.0 mmol/L, 2 h PBG < 10.0 mmol/L, HbA1c < 7.0%;(3)受试者知情同意,自愿

签署知情同意书。

3 排除标准 (1)严重的肝、肾功能异常或严重心血管和造血系统疾病者;(2)妊娠期及哺乳期妇女;(3)近 1 个月内有糖尿病酮症酸中毒等急性并发症者;(4)近 1 个月合并严重感染者;(5)合并双下肢血管病变、水肿、足部溃疡、感染的患者;(6)有酗酒或有吸毒史者。

4 一般资料 62 例均为 2012 年 9 月—2013 年 4 月济宁医学院附属医院内分泌科住院患者,均符合纳入标准。采用随机数字表法及随机数余数法将其分为试验组和对照组,每组 31 例,试验组男 15 例,女 16 例,平均年龄(54.93 ± 11.27)岁,糖尿病病程(9.95 ± 8.38)年,神经病变病程(2.50 ± 2.87)年;对照组男 15 例,女 16 例,平均年龄(57.37 ± 9.68)岁,糖尿病病程(8.43 ± 7.11)年,神经病变病程(2.40 ± 2.24)年。两组患者治疗前 FPG、2 h PBG、TG、TC 等一般资料比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法

5.1 一般综合治疗阶段 所有病例均接受糖尿病教育,通过饮食控制,适当运动,为减少不同降糖药物对 DPN 疗效及治疗机制的影响,所有病例均选用胰岛素皮下注射控制血糖,血糖控制在 FPG < 7.0 mmol/L, 2 h PBG < 10.0 mmol/L, HbA1c < 7.0%,并针对患者血压、血脂情况适当用药,使血压、

血脂控制在正常范围。干预时间为 1 个月。

5.2 治疗阶段 在维持上述一般综合治疗的基础上,对照组给予甲钴胺片〔卫材(中国)药业有限公司生产,生产批号:120207A〕口服,500 μg/次,每日 3 次。试验组给予甲钴胺片口服,剂量、用法同对照组,同时给予芪桂合剂口服,该合剂由黄芪、桂枝、赤芍、白芍、防风、鸡血藤、首乌藤、白僵蚕、全蝎等药物组成,为自动电子煎药机加工的袋装液体汤剂,200 mL/次,每日 2 次;另外予芪桂活血洗剂每晚泡脚外洗 10~15 min,该洗剂由黄芪、桂枝、红花、乳香、没药、白芍、花椒、透骨草、千年健、鸡血藤等药物组成,水煎,水温控制在 35~40 ℃。连续应用 3 个月。

6 观察指标

6.1 安全性指标 包括血常规、肝、肾功能,记录用药期间的不良反应。

6.2 血脂及血糖指标检测 于治疗前、治疗后 2、3 个月各检测 1 次 TG、TC;FPG、2 h PBG 每周检测 1 次。

6.3 观察指标及疗效评价 (1)评价中医证候及糖尿病周围神经病变积分:积分评定采用尼莫地平法^[6],即(治疗前积分-治疗后积分)/(治疗前积分)×100%。评分标准:症状无或消失,计 0 分;偶有症状,计 2 分;症状时发,每日均有,计 4 分;症状夜间加重,服药不能自控,计 6 分。疗效评定标准:治疗后积分较治疗前积分减少>30%为有效;治疗后积分较治疗前积分减少<30%为无效。(2)采用多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TC-SS)^[6]评价神经病变分级:内容包括神经症状、神经反射及感觉功能检查评分 3 部分,共 19 分,评分>5 分为阳性。疗效评定标准:患者肢体麻木、疼痛和乏力等不适明显减轻,自觉症状消失或明显改善,TCSS 评分下降≥5 分为显效;患者肢体麻木、疼痛、乏力等不适轻度减轻,自觉症状好转,TCSS 评分下降≥3 分为有效;患者自觉症状无改善甚至恶化,TCSS 评分下降<3 分为无效。(3)神经电生理检查:神经传导测定采用丹麦维迪公司生产的 Keypoint 型肌电诱发电位仪,分别测定双侧正中神经、尺神经、胫神经、腓总神经运动支及感觉支的传导速度。(4)血清氧化应激指标:采用 Fe³⁺/Fe²⁺还原法测定总抗氧化能力(T-AOC),黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD),硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)。试剂盒由南京建成生物工程研究所提供(生产批号:20130508),操作按照说明书进行。

7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计分析软

件对数据进行统计分析。计量资料进行正态性检验后,服从正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 本研究过程中患者因不能按要求随访而退出试验,试验组脱落 2 例,对照组脱落 1 例,试验组实际完成 29 例,对照组完成 30 例,两组脱落病例数比较,差异无统计学意义,脱落病例只记录不良反应。

2 两组患者治疗前后生化指标比较(表 1) 两组患者治疗前后 FPG、2 h PBG、TG、TC 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 两组患者治疗前后生化指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FPG	2 h PBG	TG	TC
试验	29	治疗前	5.60±0.83	9.08±0.98	1.04±0.45	4.60±0.89
		治疗 2 个月	5.70±0.81	9.10±0.89	1.05±0.46	4.55±0.85
		3 个月	5.55±0.85	8.98±0.93	1.04±0.43	4.57±0.90
对照	30	治疗前	5.98±0.68	8.79±0.88	1.20±0.30	4.92±0.87
		治疗 2 个月	5.98±0.88	8.73±0.96	1.12±0.29	4.95±0.72
		3 个月	5.89±0.62	8.76±0.87	1.20±0.26	4.82±0.82

3 两组患者治疗 2、3 个月中医证候疗效比较(表 2) 治疗 2、3 个月时试验组总有效率均明显优于对照组(*P*<0.05)。

表 2 两组患者治疗 2、3 个月中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治疗 2 个月		治疗 3 个月	
		有效	无效	有效	无效
试验	29	17(58.6)*	12(41.4)	24(82.8)*	5(17.2)
对照	30	9(30.0)	21(70.0)	16(53.3)	14(46.7)

注:与对照组比较,**P*<0.05

4 两组患者治疗 2、3 个月时 TCSS 评分疗效比较(表 3) 治疗 2、3 个月时试验组患者 TCSS 评分疗效均明显优于对照组(*P*<0.05)。

5 两组患者治疗前后氧化应激指标比较(表 4) 与本组治疗前比较,治疗 2、3 个月时,试验组 T-AOC、SOD 均显著升高,MDA 均显著降低(*P*<0.01),对照组仅 SOD 升高(*P*<0.01),T-AOC 升高、MDA 降低不明显(*P*>0.05)。治疗 2 个月时,两组 T-AOC 升高水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),而 MDA 降低及 SOD 升高水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗 3 个月时,两组 T-AOC 升高水平、MDA 降

表 3 两组患者治疗 2、3 个月 TCSS 评分疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治疗 2 个月				治疗 3 个月			
		显效	有效	无效	总有效率(%)	显效	有效	无效	总有效率(%)
试验	29	2(6.9)	16(55.2)	11(37.9)	62.1 [*]	5(17.2)	19(65.6)	5(17.2)	82.8 [*]
对照	30	1(3.3)	9(30.0)	20(66.7)	33.3	2(6.7)	15(50.0)	13(43.3)	56.7

注:与对照组比较, **P* < 0.05

低水平及 SOD 升高水平比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

6 两组患者治疗前后运动及感觉神经传导速度比较(表 5、6) 与治疗前比较, 治疗 2 个月时, 试验组神经传导速度显著提高(*P* < 0.01), 而对照组右尺神经、左胫神经、右腓总神经运动支神经传导速度及双侧正中神经、双侧尺神经感觉支传导速度与治疗前比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05); 两组治疗前后右尺神经、双侧胫神经、双侧腓总神经运动支及右正中神经、双侧尺神经、左胫神经、右腓总神经感觉支传导速度差值比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。与治疗前比较, 治疗 3 个月时, 试验组神经传导速度显著提高(*P* < 0.01), 而对照组右尺神经运动支、左正中神经感觉支传导速度无明显改善(*P* > 0.05); 两组治疗前后右正中神经、双侧胫神经、双侧腓总神经运动支及左正中神经、双侧尺神经、左胫神经感觉支传导速度差值比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 4 两组患者治疗前后氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	T-AOC (U/mL)	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)
试验	29	治疗前	9.47 ± 2.94	6.28 ± 2.56	68.36 ± 10.98
		治疗 2 个月	11.21 ± 2.91 ^{**}	3.82 ± 2.18 ^{**}	80.36 ± 12.14 ^{**}
		治疗 3 个月	11.42 ± 2.00 ^{**}	2.98 ± 1.50 ^{**}	80.93 ± 12.08 ^{**}
		差值 1	1.74 ± 3.11	-2.46 ± 2.48 ^{△△}	11.99 ± 11.57 [△]
		差值 2	1.96 ± 2.22 ^{△△}	-3.30 ± 2.74 ^{△△}	12.57 ± 14.24 [△]
对照	30	治疗前	9.08 ± 3.64	5.43 ± 2.95	65.80 ± 17.38
		治疗 2 个月	9.35 ± 3.46	4.98 ± 1.71	71.69 ± 14.15 ^{**}
		治疗 3 个月	9.48 ± 3.12	4.44 ± 1.76	71.52 ± 13.80 ^{**}
		差值 1	0.27 ± 3.79	-0.45 ± 3.07	5.89 ± 10.41
		差值 2	0.40 ± 2.90	-0.99 ± 2.77	5.72 ± 10.92

注:与本组治疗前比较, **P* < 0.05, ***P* < 0.01; 与对照组比较, [△]*P* < 0.05, ^{△△}*P* < 0.01; 差值 1 为治疗 2 个月 - 治疗前; 差值 2 为治疗 3 个月 - 治疗前; 表 5、6 同表 4

表 5 两组患者治疗前后运动神经传导速度比较 (m/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	右正中神经	左正中神经	右尺神经	左尺神经	右胫神经	左胫神经	右腓总神经	左腓总神经
试验	29	治疗前	50.69 ± 5.53	50.24 ± 5.24	52.01 ± 5.52	52.22 ± 3.95	40.91 ± 5.55	40.05 ± 6.57	41.78 ± 6.75	42.74 ± 6.06
		治疗 2 个月	51.36 ± 5.58 ^{**}	50.59 ± 5.26 ^{**}	53.28 ± 4.55 ^{**}	52.93 ± 3.96 ^{**}	42.38 ± 4.94 ^{**}	41.50 ± 6.60 ^{**}	43.96 ± 6.27 ^{**}	44.77 ± 5.63 ^{**}
		治疗 3 个月	51.52 ± 5.62 ^{**}	50.69 ± 5.22 ^{**}	53.54 ± 4.12 ^{**}	53.19 ± 3.94 ^{**}	43.29 ± 4.85 ^{**}	42.90 ± 6.46 ^{**}	44.32 ± 6.46 ^{**}	44.99 ± 5.46 ^{**}
		差值 1	0.67 ± 0.25	0.35 ± 0.19	1.27 ± 1.49 ^{△△}	0.71 ± 0.22	1.47 ± 1.14 [△]	1.45 ± 0.74 ^{△△}	2.18 ± 1.32 ^{△△}	2.03 ± 1.17 ^{△△}
		差值 2	0.83 ± 0.36 ^{△△}	0.45 ± 0.15	1.53 ± 2.35	0.98 ± 0.45	2.38 ± 1.20 ^{△△}	2.85 ± 0.77 ^{△△}	2.55 ± 1.00 ^{△△}	2.25 ± 0.98 ^{△△}
对照	30	治疗前	52.00 ± 5.07	52.40 ± 4.35	55.76 ± 6.92	54.05 ± 5.59	43.99 ± 5.38	43.46 ± 6.22	46.62 ± 5.80	44.40 ± 4.73
		治疗 2 个月	52.54 ± 5.02 ^{**}	52.63 ± 4.24 [*]	55.82 ± 6.65	54.59 ± 5.60 ^{**}	44.71 ± 4.29 [*]	43.83 ± 5.70	46.82 ± 6.19	45.51 ± 4.92 ^{**}
		治疗 3 个月	52.60 ± 5.04 ^{**}	52.75 ± 4.37 [*]	56.22 ± 7.36	55.20 ± 5.68 ^{**}	45.26 ± 4.51 ^{**}	45.33 ± 5.97 ^{**}	48.02 ± 5.71 ^{**}	45.61 ± 4.21 ^{**}
		差值 1	0.54 ± 0.51	0.23 ± 0.54	0.02 ± 1.52	0.54 ± 1.01	0.72 ± 1.65	0.37 ± 1.38	0.20 ± 1.83	1.12 ± 1.23
		差值 2	0.60 ± 0.27	0.35 ± 0.82	0.45 ± 1.86	1.14 ± 0.87	1.27 ± 1.37	1.87 ± 1.18	1.40 ± 1.15	1.22 ± 1.03

表 6 两组患者治疗前后感觉神经传导速度比较 (m/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	右正中神经	左正中神经	右尺神经	左尺神经	右胫神经	左胫神经	右腓总神经	左腓总神经
试验	29	治疗前	50.30 ± 9.71	51.81 ± 10.47	56.52 ± 11.94	58.28 ± 10.11	46.89 ± 6.23	44.12 ± 7.59	45.27 ± 7.54	44.97 ± 7.30
		治疗 2 个月	51.19 ± 9.13 [*]	52.50 ± 10.06 [*]	58.02 ± 11.64 ^{**}	59.31 ± 10.09 ^{**}	47.98 ± 6.15 ^{**}	45.20 ± 7.69 ^{**}	47.86 ± 7.24 ^{**}	47.25 ± 7.33 ^{**}
		治疗 3 个月	51.40 ± 9.34 ^{**}	53.32 ± 10.16 ^{**}	58.21 ± 11.88 ^{**}	59.55 ± 10.07 ^{**}	48.45 ± 6.40 ^{**}	45.72 ± 7.53 ^{**}	47.94 ± 7.47 ^{**}	47.28 ± 7.43 ^{**}
		差值 1	0.89 ± 1.81 [△]	0.70 ± 1.44	1.49 ± 1.60 ^{△△}	1.03 ± 1.02 [△]	1.09 ± 0.60	1.08 ± 0.51 [△]	2.60 ± 0.49 [△]	2.28 ± 1.35
		差值 2	1.10 ± 0.99	1.51 ± 1.01 ^{△△}	1.69 ± 0.82 [△]	1.26 ± 0.77 [△]	1.56 ± 0.87	1.60 ± 0.90 ^{△△}	2.67 ± 0.56	2.31 ± 1.03
对照	30	治疗前	52.13 ± 9.94	53.83 ± 10.12	62.46 ± 9.96	61.91 ± 8.72	45.30 ± 4.88	45.02 ± 5.32	45.44 ± 5.98	45.23 ± 5.71
		治疗 2 个月	51.70 ± 10.42	53.76 ± 10.44	62.85 ± 9.09	62.20 ± 8.87	46.40 ± 5.01 ^{**}	45.79 ± 5.38 ^{**}	47.63 ± 5.75 ^{**}	46.79 ± 5.55 ^{**}
		治疗 3 个月	52.83 ± 10.34 ^{**}	53.81 ± 9.96	63.56 ± 9.87 ^{**}	62.63 ± 8.72 ^{**}	46.47 ± 5.05 ^{**}	45.90 ± 5.18 ^{**}	47.63 ± 5.69 ^{**}	46.93 ± 5.39 ^{**}
		差值 1	-0.43 ± 2.36	-0.08 ± 2.34	0.39 ± 2.34	0.30 ± 1.19	1.10 ± 0.66	0.76 ± 0.46	2.18 ± 0.81	1.56 ± 1.41
		差值 2	0.70 ± 1.35	-0.02 ± 1.20	1.10 ± 1.34	0.73 ± 1.21	1.23 ± 0.94	0.87 ± 1.00	2.18 ± 1.20	1.71 ± 1.28

7 不良反应发生情况 用药过程中未发现血常规、肝、肾功能异常及其他不良反应。

讨 论

DPN 是糖尿病最常见的慢性并发症之一,其主要病理改变是神经纤维再生能力减弱、神经轴突阶段性脱髓鞘,其发病机制复杂,目前尚未完全明确。从中医学理论分析,DPN 可归属于“痹证”、“痿证”、“血痹”等范畴。通过查阅古今文献,笔者发现气虚或气阴两虚兼血瘀是 DPN 的核心病机,气阴两虚兼痰瘀阻络为其重要病理环节与证型。因此,本病的中医辨证论治提倡补虚泻实、内外兼治,同时注重益气养阴、活血化瘀、化痰通脉^[7]。芪桂类方的应用即体现了这一诊治思想。

芪桂类方是指以黄芪与桂枝配伍为主的一类方剂。本课题自拟内服药“芪桂合剂”,该方由黄芪桂枝五物汤合黄芪赤风汤加活血化瘀通络之品组成(包括黄芪、桂枝、赤芍、白芍、防风、鸡血藤、首乌藤、白僵蚕、全蝎等),上述两个方剂均以黄芪为君药,《名医别录》记载黄芪能“浚三焦之根,利营卫之气,故凡营卫间阻滞,无不尽通”。黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略》,是养血活血通络,治疗血痹虚劳之代表方,以黄芪配伍桂枝、白芍、生姜、大枣组成,方中桂枝温经通痹,与黄芪配伍以益气温经通阳,白芍敛营而和血脉,全方共奏益气温经、和血通痹之效。有研究发现,黄芪桂枝五物汤能有效降低血黏度,修复神经,改善 DPN 患者的临床症状^[8]。黄芪赤风汤出自《医林改错》,以黄芪配伍赤芍、防风,补气、升阳、活血、通滞诸法兼备,使“周身之气通而不滞,血活而不瘀”(《医林改错》)。本研究在上述二方基础上,加鸡血藤、首乌藤、白僵蚕、全蝎等以增强养血活血、息风解痉、化痰通络止痛之力,诸药合用,亦符合《内经》“血实宜决之,气虚宜掣引之”的祛瘀兼补气的治疗原则。“芪桂活血洗剂”方中除芪、桂、芍益气通脉和血外,又以红花、乳香、没药、花椒、透骨草、千年健、鸡血藤活血行气、祛风除湿、舒筋止痛,用其外洗,使药物经皮肤渗透直达病所,从而改善局部血液循环,有助于迅速缓解症状。

本研究表明,治疗 3 个月时甲钴胺治疗组总有效率为 56.7%,与金立娟^[9]研究结果(68%)相似,但芪桂类方内外合治联合甲钴胺组总有效率为 82.8%,显著高于甲钴胺组,且对 DPN 患者神经传导速度也有显著改善作用,尤其对患者双侧胫神经、腓总神经运动支及双侧尺神经、左胫神经感觉支传导速度的改善幅度高于甲钴胺组($P < 0.05$)。本研究甲钴胺治疗有效率偏低,考

虑与神经病变恢复慢、不可逆性或用药疗程短有关。本研究疗效评分包括各种症状及腱反射等评分,其中 TC-SS 评分中腱反射评分占 8 分(总计 19 分),韩亚娟^[10]研究发现甲钴胺对麻木、疼痛、感觉减退、压力觉、振动觉有所改善,但对于烧灼感、温度觉及腱反射改善作用不明显,有效率偏低也可能与此有关。上述结果表明,中西药联合应用可明显改善气阴两虚兼痰瘀阻络型 DPN 患者的临床症状及神经传导速度,治疗 DPN 有协同增效作用。用药过程未发现血常规、肝、肾功能异常及其他不良事件发生,说明该药方治疗 DPN 具有安全性,值得临床推广应用。

目前研究发现,氧化应激、糖脂代谢障碍、血液流变学异常等为 DPN 发病的可能机制,其中氧化应激产生的过氧化物所致血管内皮损伤是其发生的关键环节^[3],MDA 作为多不饱和脂肪酸脂质过氧化反应的终产物,其反映糖尿病患者机体脂质过氧化水平;SOD 是红细胞内的一种胞浆低分子金属蛋白,催化超氧化自由基分子氧化/还原成氧分子和过氧化氢,从而降解氧自由基,血清 SOD 及 T-AOC 水平反映机体抗氧化应激能力。亦有研究发现,血清 T-AOC 是对糖尿病氧化应激所致神经损伤一个重要的保护因素^[11]。现代药理学研究提示众多中药具有抗氧化的作用,对减少和延缓糖尿病并发症,改善临床症状具有一定的疗效^[12]。本研究显示,经药物治疗后患者血清 MDA 水平显著下降,SOD 活性及 TAOC 水平显著升高,表明经药物干预后其氧化水平明显降低,抗氧化应激能力明显提高,且试验组较对照组更显著。高血糖、高血脂均可使机体产生过多过氧化物,本试验结果发现,治疗前后患者血糖、血脂比较,差异均无统计学意义,推测两组药物对 DPN 的疗效可能与抗氧化应激有关,而与血糖、血脂水平下降无关。有研究亦提示,甲钴胺既有营养神经及修复神经的功能,还有一定的抗氧化应激作用^[13]。

综上,本研究结果显示,芪桂类方内外合治联合甲钴胺治疗 DPN 安全有效,其疗效比单纯应用甲钴胺更为显著,且治疗 3 个月时疗效优于 2 个月,其作用机制可能与其抗氧化应激反应有关。确切的作用机制尚有待进一步深入研究证实。

参 考 文 献

- [1] Powlson AS, Coll AP. The treatment of diabetic foot infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, (Suppl 3): iii3-iii9.
- [2] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. Diabetes,

- 2005, 54(6): 1615 - 1625.
- [3] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabetes Med, 1998, 15(7): 539 - 553.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 41 - 42.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 2002: 218.
- [6] 庞国明, 闫镛, 朱璞, 等. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (2): 260 - 264.
- [7] 孙冰. 糖尿病周围神经病变中医病机探讨 [J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(1): 14 - 17.
- [8] 张保国, 刘庆芳. 黄芪桂枝五物汤现代临床应用 [J]. 中成药, 2010, 32(5): 837 - 840.
- [9] 金立娟. 糖痹清足浴治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [10] 韩亚娟. 甲钴胺和硫辛酸治疗 2 型糖尿病周围神经病变的疗效差异及机制的初步探讨 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [11] Nourooz-Zadeh J, Ziegler D, Sohr C, et al. The use of phorolasin as a probe for the determination of plasma total antioxidant capacity [J]. Clin Biochem, 2006, 39(1): 55 - 61.
- [12] 吴发宝, 陈希元. 黄芪药理作用研究综述 [J]. 中药材, 2004, 27(3): 232 - 234.
- [13] 钟历勇. 糖尿病周围神经病变的药物治疗现状 [J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(1): 1 - 6.
- (收稿: 2013 - 12 - 10 修回: 2014 - 06 - 05)

福建省举办“中西医结合临床思路与方法”继续医学教育

2014 年 6 月 26—28 日, 福建省继续医学教育项目—中西医结合临床思路与方法在福建中医药大学顺利举办。全国名老中医杜建教授、中国中西医结合学会科研院所工作委员会首届主任委员刘献祥教授、福建中医药大学中西医结合学院院长施红教授等中西医结合临床实践专家, 就中西医结合临床科研思路与方法、病证结合在老年病、肿瘤、骨性关节炎、糖尿病、小儿哮喘、急、慢性肾炎、骨折等临床各科的具体应用, 上述疾病“病证结合”临床常用经方和验方、临床医生在病证结合中的常见错误, 以及对中医“藏象”实质的细胞分子生物学理论探讨、中西医结合临床治疗思路的拓展和改进等多方面内容进行了探讨和交流。中西医“病证结合”临床诊疗方法有效地将西医的微观局部分析法与中医的宏观整体辨证法相结合, 极大提高了临床疾病的诊治疗效, 造福患者, 是值得提倡和发展的医学模式。福建省人民医院、福建省第二人民医院、福建省三明中西医结合医院、福鼎市医院、惠安县医院等多地、市、县医院的中医、中西医结合以及中西医结合学院中青年教师和研究生参加了本次继续教育。既有各位专家临床实践的经验精华, 又有“病证结合”基础研究的创新思维和方法, 本次继续教育内容精彩纷呈, 使学员获益良多。

(福建中医药大学中西医结合学院供稿)