

· 专题笔谈 ·

中西医结合防治糖尿病周围神经病变的思路及其研究

梁晓春



梁晓春教授

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一。随着病程的延长患病率可高达 90% 以上。其可累及感觉神经、运动神经和自主神经。DPN 既是糖尿病患者致残致死的主要原因之一,又是促进其他糖尿病慢性并发症发生发展的重要基础。

如:下肢感觉性神经病变又是发生足溃疡甚至足坏疽的重要因素;心脏自主神经病变是造成糖尿病患者无痛心梗的常见原因;膀胱自主神经病变常常导致反复尿路感染等等。因此,如何防治 DPN 就成为研究重点。首先要做到未病先防,治病求本,保护胰岛 β 细胞,预防 DPN 的发生;其次要既病防变,重视病变发展过程,积极抗氧化治疗;再次要关注终点,促进神经修复与再生。下面就结合笔者团队数十年的研究工作,提出中西医结合防治 DPN 的思路。

1 未病先防:治病求本—保护胰岛 β 细胞

中医学强调“未病先防”,按照“治病求本”的原则,DPN 的预防就应该从源头抓起,保护胰岛 β 细胞,严格控制血糖等代谢指标,及早阻断引起神经病变的危险因素。英国前瞻性糖尿病研究(UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)显示理想的血糖控制并不能阻止胰岛 β 细胞功能的衰竭。并发现患者被诊断为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)时, β 细胞功能就已明显受损,无论采用饮食干预、口服二甲双胍或磺脲类药物, β 细胞衰竭速度均相似^[1,2]。因此保护胰岛 β 细胞就成为预防 DPN 及其他慢性并发症的关键。胰高血糖素类肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)及抑制能灭活 GLP-1 的二肽基肽酶-4

(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)均能够改善 T2DM 患者胰岛 β 细胞的功能,增加胰岛素分泌,有效控制血糖^[3,4]。中医药或中西药联用能否起到保护胰岛 β 细胞的功能,许多研究者进行了有益的探索。笔者导师协和名医祝谌予教授临床发现许多糖尿病患者舌质紫暗,或有瘀斑瘀点或舌下静脉曲张。于 1978 年提出糖尿病患者存在瘀血的学术观点,并报道了用活血化瘀为主治疗糖尿病取得满意疗效的病例,引起国内同道的关注。然后指导研究团队开展对糖尿病血瘀证的研究,观察到糖尿病血瘀证患者的血液流变学及红细胞形态异常、红细胞变形能力减低、血浆血栓素 B_2 与 6-酮-前列环素 $F1\alpha$ 比值失常、红细胞超氧化歧化酶、 Na^+-K^+-ATP 酶、 $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$ 酶等指标的降低,在有神经血管并发症组尤为显著^[5]。并发现糖尿病患者上述指标的异常,在临床出现血瘀证之前就已经存在,根据研究结果又提出了及早使用活血化瘀药以防患于未然的学术思想。那么,活血化瘀可否改善糖脂代谢,起到保护胰岛 β 细胞的作用? 进一步研究表明祝老治疗糖尿病的经验方(由生黄芪、生地、苍术、元参、丹参、葛根、广木香、当归、川芎、赤芍、益母草组成),能够改善糖尿病患者临床血瘀征象,减低血小板聚集,改善红细胞形态及红细胞变形能力等指标。同时能够调节糖脂代谢,改善胰岛素抵抗,提示可能对胰岛 β 细胞有一定的改善作用^[5]。王玉中等^[6]报道用中药自拟方(黄芪、山药、党参、炒白术、天花粉、生地、玄参、黄连、石膏、葛根、当归、山萸肉、五味子。每日 1 剂,每剂 2 煎)联合胰岛素泵治疗 10 例初诊的 T2DM 患者。4 周后采用高葡萄糖钳夹技术评价胰岛 β 细胞功能,结果显示中药联合胰岛素泵治疗后,胰岛 β 细胞及周围组织对葡萄糖刺激的反应性明显提高,血糖得到良好控制。蔡静等^[7]报道津力达颗粒(由人参、黄精、苍术、苦参、麦冬、地黄、何首乌、山茱萸、茯苓、佩兰、黄连、知母、淫羊藿、丹参、葛根、荔枝核、地骨皮组成)能够降低糖尿病前期患者血清 nesfatin-1 水平,纠正糖尿病前期患者糖代谢紊乱,有效改善胰岛 β 细胞功能。余臣祖等^[8]观察加味六君子汤联合西药

作者单位:中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院中医科 (北京 100730)

Tel: 010-69155331, E-mail: xcliang@vip.sina.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190222. 076

对胰岛 β 细胞功能的作用。将 72 例脾虚痰湿证 T2DM 患者随机分为治疗组和对照组,两组各 36 例。治疗组在盐酸二甲双胍及阿卡波糖片基础上加用加味六君子汤,每次 200 mL,每日 3 次。疗程 3 个月。结果表明加味六君子汤联合西药组改善脾虚痰湿证 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能优于单纯西药组。亦有实验研究报道木丹颗粒、消渴停等均具有抑制胰岛 β 细胞凋亡和促进胰岛 β 细胞再生的作用^[9,10]。

2 既病防变:重视过程—抗氧化治疗

Brownlee M^[11]提出的糖尿病慢性并发症产生统一机制学说,认为氧化应激是蛋白激酶 C 激活、多元醇途径、糖基化终产物形成及炎症反应等多个病理变化的共同土壤,是导致包括 DPN 在内的糖尿病慢性并发症发生和发展的共同发病机制。提示抗氧化治疗有望成为治疗糖尿病慢性并发症的新策略。 α -硫辛酸是一种强抗氧化剂。其对 DPN 的保护机制包括增加神经血流、改善神经传导速度、增加神经 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性、抑制脂质过氧化、抗炎、保护血管内皮功能等。SYDNEY2 试验证实口服 α -硫辛酸 600 mg/日可改善 DPN 患者的神经病理症状和缺陷^[12]。Bertolotto F 等^[13]观察到运动和感觉神经传导受损的糖尿病患者用 α -硫辛酸(600 mg,每日口服)和 SOD(140 U,每日口服)联合治疗 4 个月后,患者的电生理指标和疼痛感显著改善,其中感觉神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)改善最为明显。笔者通过观察大量临床病例,得出 DPN 以肾虚血瘀,寒凝筋脉为主要证型,研制出具有补肾活血温筋通脉的中药复方筋脉通胶囊(由菟丝子、女贞子、元胡、水蛭、桂枝及细辛等组成),临床用于治疗 DPN,能够明显改善 DPN 患者的临床症状,增快神经传导速度^[14-16]。实验研究发现用筋脉通干预链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的 DPN 大鼠 16 周后,坐骨神经中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶 p22-phox 亚基、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)以及硝基酪氨酸(nitro tyrosine, NT)的表达明显降低;背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)组织中细胞色素 C、caspase-3 mRNA 和蛋白水平及细胞凋亡率显著减少;Bcl-2 mRNA 和蛋白表达明显上调。筋脉通含药血清可显著降低高糖培养的雪旺细胞中 NADPH 氧化酶 p22-phox 亚基和 iNOS 水平,培养 DRG 神经元中超氧阴离子水平降低,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)水平升高。还可降低高糖培养雪旺细胞(Schwann cell,

SC)上清液中 DNA 氧化损伤标志物 8-OHdG 的分泌量及细胞内活化的 caspase-3 mRNA 及其蛋白的表达。表明筋脉通可通过抑制氧化应激起到防治 DPN 的作用,而其抗氧化作用可能是通过抑制线粒体途径细胞凋亡而实现的^[17-22]。

3 既病防变:关注终点—神经修复与再生

DPN 是血管、神经及免疫等多种因素共同作用的结果,不管何种因素都可引起神经细胞蛋白合成障碍,轴突变性、萎缩,最终使神经细胞结构和功能改变、神经传导障碍。因此治疗 DPN 必须关注神经修复与再生。周围神经的修复再生是一个非常复杂的过程,神经损伤一旦发生,体内会启动一系列神经修复再生机制。SC 是周围神经系统特有的胶质细胞,亦称神经膜细胞。它可表达分泌神经营养因子,从而维持神经存活以及神经纤维的正常结构与功能。当神经受损时,可促进轴突再生及再生轴突的髓鞘化。研究证实 DPN 时存在神经再生修复功能的障碍,但目前缺乏确实有效的干预措施。研究发现一种运用牛痘免疫病毒疫苗接种家兔皮肤组织所提取的非蛋白性活性物质神经妥乐平,可以改善 DPN 患者的疼痛、麻木等症状,其作用机制与促进周围神经再生修复功能有关^[23,24]。实验研究发现筋脉通能够促进 SC 增殖,增强多种神经营养因子及其受体的表达。在体研究证实筋脉通对 DPN 大鼠睫状神经生长因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)及其受体 p75NTR 与 TrkA 表达较 DM 组均显著增加,且 CNTF mRNA 和 NGF mRNA 转录水平也较 DM 组明显上调^[25-28]。离体研究发现筋脉通对原代培养的 SC 的增殖活性具有明显的促进作用,能够上调高糖条件下 SC 中 NGF、CNTF 及 CNTF-mRNA 的表达,并通过调节 β -catenin、GSK-3 β 水平抑制高糖对 SC 的损伤^[29-31]。进一步观察到筋脉通主要成分中 3 种单体槲皮素(Que)、水蛭素(Hir)、桂皮醛(Cin)及其组合能够明显增强高糖培养大鼠 DRGn 细胞增殖活性,并使高糖培养大鼠 DRGn 细胞内 ROS 生成减少,Que、Hir 能够显著提高高糖培养大鼠 DRGn 细胞内 Nrf2、HO-1 蛋白及 mRNA 表达,且成剂量依赖性。证实不同中药单体作用的通路各有不同和侧重,但是按一定比例组合后较单药更具优势^[32],初步揭示了君臣佐使组方的量效配伍理论。

如上所述,单纯的降糖、减脂等措施都不可能完全逆转或预防 DPN 的发生和发展。针对 DPN 单一发病机制干预,其疗效非常有限,即使是氧化应激的统一机制学说,临床抗氧化治疗也不尽如人意。因此,一个理

想的药物应该是作用于与其发病机制相关的多靶点的制剂,而这些正是中药综合作用的优势所在。本课题组遵循中医学理论,通过长期临床观察,总结了 DPN 的临床证候特点,提出补肾活血温经法是防治 DPN 的主要治法,并研制了筋脉通。继而从导致 DPN 发生发展的不同机制入手,探讨了筋脉通的作用机制。

对于 DPN 的防治还有很长的路要走,如果能从中药中找到保护胰岛 β 细胞,促进其增殖、分化,减少其凋亡的中药及中药活性成分,有望从根本上预防 DPN 的发生,甚至逆转 T2DM 的病程。高糖引发机体产生氧化应激反应,贯穿于 DPN 多个代谢过程中,但如何提高抗氧化治疗 DPN 的疗效,还有待深入研究。对于如何阻止神经元变性和功能异常,促进变性神经元的修复再生,仍存在许多问题,如,体内体外微环境的不同;实验研究与临床试验还没有很好的衔接;中药多靶点的优势未能得到全面的体现。寻求既能抵御高糖及氧化应激等对机体带来的危害,又能促进神经修复再生作用的药物,应成为防治 DPN 的目标。

参 考 文 献

- [1] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(2): 837-853.
- [2] U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease [J]. *Diabetes*, 1995, 44(11): 1249-1258.
- [3] Dungan KM, Buse JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide [J]. *Clin Diabetes*, 2005, 23(2): 56-62.
- [4] Gutiérrez RM, Mitchell S, Solis RV. Psidium guajava: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(1): 1-27.
- [5] 梁晓春. 祝谌予教授治疗糖尿病的经验及贡献 [J]. *中国临床医生杂志*, 2008, 36(5): 68-70.
- [6] 王玉中, 王海成, 李成宏, 等. 中药联合胰岛素泵对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2010, 33(2): 134-137.
- [7] 蔡静, 赵志刚, 张力双, 等. 津力达颗粒对糖尿病前期患者血清 nesfatin-1 与胰岛 β 细胞功能影响 [J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(7): 720-723.
- [8] 余臣祖, 康学东, 党晓娟, 等. 加味六君子汤对脾虚痰湿证 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. *中国*

- 中医药信息杂志, 2017, 24(4): 36-39.
- [9] 刘率男, 孙素娟, 刘泉, 等. 木丹颗粒对谷氨酸钠诱导的胰岛素抵抗小鼠胰岛 β 细胞功能影响的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(7): 853-858.
- [10] 宋福印, 栗德林, 周景华, 等. 消渴停对胰岛 B 细胞凋亡及相关基因 Bcl-2、Fas 蛋白表达的影响 [J]. *中医药信息杂志*, 2001, 8(6): 24-26.
- [11] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820.
- [12] Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 770-776.
- [13] Bertolotto F, Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy [J]. *Drugs RD*, 2012, 12(1): 29-34.
- [14] 梁晓春, 崔丽英, 郭赛珊, 等. 筋脉通治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19(9): 517-519.
- [15] 张克俭, 梁晓春, 崔丽英, 等. 筋脉通胶囊对糖尿病周围神经病患者钠-钾-腺苷三磷酸酶活性的影响 [J]. *中医杂志*, 2001, 42(3): 159-161.
- [16] 吴群励, 梁晓春, 姜楠, 等. 中药筋脉通胶囊治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(10): 860-865.
- [17] 孙青, 梁晓春, 王普艳, 等. 筋脉通对糖尿病大鼠周围神经组织诱导型一氧化氮合酶和硝基酪氨酸表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(3): 348-352.
- [18] 赵丽, 梁晓春, 张宏, 等. 筋脉通含药血清对高糖培养的 Schwann 细胞诱导型一氧化氮合酶和 NADPH 氧化酶 p22-phox 亚基表达的影响 [J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(3): 299-305.
- [19] Yin DH, Liang XC, Zhao LI, et al. Jinmaitong decreases sciatic nerve DNA oxidative damage and apoptosis in a streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 778-786.
- [20] 石玥, 梁晓春, 张宏, 等. 筋脉通含药血清降低高糖培养大鼠雪旺细胞活性氧水平及 PARP-1 蛋白表达 [J]. *基础医学与临床*, 2012, 32(9): 1059-1063.
- [21] Yang D, Liang XC, Shi Y, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of cinnamaldehyde on protecting high glucose-induced damage in cultured dorsal root ganglion neurons of rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1): 19-27.
- [22] 孙青, 梁晓春, 张宏, 等. 筋脉通含药血清对高糖培养背根神经节神经元氧化应激及细胞凋亡的影响 [J]. *中*

- 成药, 2013, 35(7): 1390-1395.
- [23] 宁光, 邹大进, 刘伟, 等. 神经妥乐平治疗糖尿病神经病变的多中心研究[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(21): 1785-1787.
- [24] Okada M, Suzuki K, Hidaka T, et al. Complex regional pain syndrome type I induced by pacemaker implantation, with a good response to steroids and neurotrophin[J]. Intern Med, 2002, 41(6): 698-501.
- [25] 屈岭, 梁晓春, 吴群励, 等. 筋脉通对糖尿病大鼠周围神经组织神经生长因子表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2539-2544.
- [26] 吴群励, 梁晓春, 高云周, 等. 筋脉通胶囊对糖尿病大鼠坐骨神经生长因子受体 p75NTR 及 TrkA 表达的影响[J]. 北京中医药, 2013, 32(7): 548-552.
- [27] Shi Y, Liang XC, Wu QL, et al. Effect of Jinmai-tong Capsule on ciliary neurotrophic factor in sciatic nerves of diabetes mellitus rats[J]. Chin J Integr Med, 2012, 19(2): 104-112.
- [28] Qu L, Liang XC, Zhang H, et al. Effect of Jinmai-tong serum on the proliferation of rat schwann cells cultured in high glucose medium[J]. Chin J Integr Med, 2008, 14(4): 293-297.
- [29] 孙连庆, 梁晓春, 张宏, 等. 中药筋脉通对高糖培养雪旺细胞增殖及 NGF 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(8): 1019-1022.
- [30] 王普艳, 梁晓春, 张宏, 等. 筋脉通胶囊对高糖培养雪旺细胞睫状体神经营养因子表达的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(8): 736-739.
- [31] 孙莹, 梁晓春, 刘伟, 等. 筋脉通含药血清对高糖培养大鼠雪旺细胞 β -catenin、GSK-3 β 及髓鞘零蛋白表达的影响[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(4): 484-487.
- [32] Shi Y, Liang XC, Zhang H, et al. Combination of quercetin, cinnamaldehyde and hirudin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury through Nrf-2/HO-1 activation and NF- κ B inhibition[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(9): 663-671.

(收稿: 2019-02-17 在线: 2019-03-07)

责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之

黄璐琦 曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王 伟 王 阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩

王学美 王硕仁 王 舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍

吕志平 吕维柏 朱 兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘龙涛 刘 平 刘 良

刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙 燕 阳 晓 花宝金 苏 励

李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李 恩 李 涛 李焕荣 杨任民

杨宇飞 杨秀伟 连 方 时毓民 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴 烈 邱 峰 张大钊

张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳

陈士奎 陈小野 范吉平 范维琥 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 周 俊

周霭祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣

洪传岳 栗原 博(日本) 夏城东 顾振纶 徐凤芹 徐 浩 殷惠军 凌昌全 高瑞兰 郭 军

郭 艳 郭赛珊 唐旭东 黄光英 黄 熙 梅之南 曹小定 崔 红 麻 柔 梁 春 梁挺雄

梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢 恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培

戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)