

降糖合剂治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效

黄秋明^{1,2}, 赵涛² (1. 武汉大学医学院 湖北 武汉 430071; 2. 孝感市中心医院 湖北 孝感 432000)

[摘要] 目的 评价降糖合剂治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效,并初步探讨其作用机制。方法 60例DNP患者随机分为两组:治疗组和对照组,每组30例。在饮食控制和常规降糖治疗的基础上,对照组给予甲钴胺片0.5 mg,po,tid;治疗组在对照组基础上给予降糖合剂50 ml,po,tid。两组疗程均为4周。治疗前后观察临床症状和体征,进行外周血空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(PPG_{2h})、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血浆黏度(PV)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)和神经传导速度(NCV)测定。结果 治疗组临床有效率(86.67%)明显高于对照组(63.33%)($P < 0.05$),NCV、FPG、PPG_{2h}、HbA_{1c}、PV、ET、NO等检测指标治疗组治疗前后比较,均有明显改善($P < 0.05$);与对照组相比,治疗组治疗后NCV、PV、ET和NO均有显著差异($P < 0.05$)。观察期内未发现降糖合剂的不良反应。结论 降糖合剂联合甲钴胺治疗DPN安全有效,其作用机制可能与保护血管内皮细胞、改善血液流变性、扩张外周微血管,增加滋养神经的微血管的血供和氧供,阻止或逆转DPN受损的外周神经纤维有关。

[关键词] 降糖合剂;糖尿病周围神经病变;临床疗效

[中图分类号] R977.1⁺5 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2013)02-0126-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.02.012

Clinical efficacy of Jiangtang Mixture on diabetic peripheral Neuropathy

HUANG Qiu-ming^{1,2}, ZHAO Tao² (1. School of Medicine, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. Xiaogan Centre Hospital, Xiaogan 432000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and explore the mechanism of Jiangtang Mixture in treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** 60 cases of DPN patients were randomly divided into treatment group and control group with 30 cases in each group. Two groups were all treated with a diet control, routine hypoglycemic therapy, the control group was treated with Methylcobalamin Tablet 0.5 mg, po, tid. While the treatment group was treated with Jiangtang Mixture 50 ml, po, tid, on the basis of the control group. The course of treatment was 4 weeks in each group. Before and after treatment, clinical signs and symptoms were observed and determined, including fasting plasma glucose (FPG), the 2 hours postprandial blood glucose (PPG_{2h}), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), plasma viscosity (PV), endothelin (ET), nitric oxide (NO), and nerve conduction velocity (NCV). **Results** The total effective rate of the treatment group (86.67%) was significantly higher than that of the control group (63.33%) ($P < 0.05$). There were significant differences in levels of the indexes, such as NCV, FPG, PPG_{2h}, HbA_{1c}, PV, ET and NO in the treatment group before and after treatment ($P < 0.05$), but only in the four indexes, such as NCV, PV, ET and NO, the treatment group compared with the control group showed significantly differences after treatment ($P < 0.05$). Adverse reactions of Jiangtang Mixture did not find in the observation period. **Conclusion** Jiangtang Mixture combined with Methylcobalamin to treat DPN was safe and effective. The mechanism could be related to protect vascular endothelial cell, improve blood rheology, expand the peripheral microvascular, nourish the nerve with blood and oxygen supply, prevent or reverse impaired peripheral nerve fibers of DPN.

[Key words] Jiangtang Mixture; diabetic peripheral neuropathy; clinical efficacy

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病常见的并发症之一,在糖尿病患者中发病率达30%~90%,其主要临床特征为四肢感觉、运动功能障碍,临床上尚无特效药物及特异性疗法^[1,2]。近年来,中医药治疗用于DPN日益受到临床的关注。本研究采用降糖合剂和甲钴胺治疗DPN,旨在考察降糖合剂的临床疗效和安全性,

并对降糖合剂作用机制进行初步研究。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准 ①符合1999年WHO糖尿病诊断标准及DPN的诊断标准^[1];②签署知情同意书。

1.2 病例排除标准 ①年龄小于18岁或大于70岁的患者;②哺乳、妊娠或准备妊娠者;③已知对相关成分过敏者;④合并严重心、肝、肺、肾、血液系统

[作者简介] 黄秋明(1971-),男,本科,硕士在读,副主任药师。E-mail: yxb0712hys@163.com.

疾病和精神疾病患者;⑤糖尿病酮症酸中毒、足部溃疡或坏疽等并发症患者;⑥其它原因(如化学物质中毒、中风后遗症)引起的周围神经病变。病例剔除标准:①不符合纳入标准者或病例报告不规范者;②出现过敏性休克、严重脏器损害等严重不良反应而被迫中止者(因严重不良反应而退出观察的病例不纳入疗效分析,但纳入不良反应统计内);③病人不配合或不规范用药者;④患者自行要求退出者。

1.3 病例分组 按“不平衡指数最小的分配原则^[3]”对入选患者按年龄、病程、病情分层,同层内的患者随机分为治疗组和对照组。

1.4 治疗方案

1.4.1 基础治疗 常规降糖药物治疗和饮食控制。

1.4.2 对照组 在基础治疗的基础上加服甲钴胺片(卫材(中国)药业有限公司,批准文号:国药准字H20030812),每次0.5 mg,3次/d,疗程4周。

1.4.3 治疗组 在对照组的基础上加服降糖合剂(孝感市中心医院制剂室配制,主要成份有黄芪、桂枝、茯苓、山药、当归、芍药、丹参、甘草、大枣等,采用水煎煮提取、浓缩而成,1 ml药液相当于0.7 g原药材。规格:300 ml,批准文号:鄂药制字H20082334)每次50 ml,3次/d,疗程4周。

1.5 观察指标及方法 观察并记录患者症状、体征改善情况;测定患者治疗前、后正中神经和腓总神经的传导速度(NCV);测定患者治疗前、后空腹血糖

(FPG)、餐后2 h血糖(PPG_{2h})、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血浆黏度(PV)、血浆内皮素(ET)、血清一氧化氮(NO)等指标的浓度。其中,ET采用γ放射免疫法测定,NO采用硝酸还原酶法测定。

1.6 疗效判定标准^[4] 显效:自觉症状消失,跟、膝腱反射基本恢复,肌电图NCV增加值>5 m/s或恢复正常;有效:自觉症状明显减轻,跟、膝腱反射未完全恢复,肌电图NCV较前增加值<5 m/s;无效:自觉症状无好转,跟、膝腱反射无改善,肌电图NCV无变化。

1.7 安全性评价 观察患者出现的异常症状、体征,监测血常规、肝肾功能,并按药品不良反应判断标准进行因果判断后予以确认。

1.8 统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数的比较采用t检验;两样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 入选患者临床基线资料详见表1。入选患者均为2011年1月~2012年6月期间的住院病例。治疗组与对照组患者在性别、年龄、糖尿病(DM)病程、DPN病程和体重指数(BMI)等基线资料的比较,均无统计学差异($P > 0.05$),两组间具有可比性。

表1 治疗组和对照组患者临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄(岁)	DM病程(年)	DNP病程(年)	BMI(kg/m ²)
		男	女				
治疗组	30	16	14	59.7±5.8	8.8±3.5	4.1±1.7	24.46±1.35
对照组	30	15	15	60.6±3.3	8.4±3.6	3.9±1.6	24.53±1.27

2.2 两组临床疗效对比 治疗组有效率(86.67%)高于对照组有效率(63.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$),两组临床疗效结果详见表2。

表2 两组临床疗效对比[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	11(36.67)	15(50.00)	4(13.33)	26(86.67) ¹⁾
对照组	30	7(23.33)	12(40.00)	11(36.67)	19(63.33)

$\chi^2 = 4.36$,¹⁾ $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.3 两组治疗前后神经传导速度对比 对于正中神经、腓总神经而言,无论是感觉传导速度(SNCV)还是运动传导速度(MNCV),两组治疗前经统计学分析均无差异($P > 0.05$);两组治疗前后对比,均较治疗前有明显提高($P < 0.05$);治疗后检测结果表

明,治疗组较对照组提高更为明显($P < 0.05$),具体结果详见表3。

2.4 两组治疗前后生化指标对比 FPG、PPG_{2h}、HbA_{1c}、PV、ET、NO等指标两组治疗前经统计学分析均无差异($P > 0.05$);治疗组治疗后较治疗前比较,均有明显改变($P < 0.05$),其中PV、ET、NO等指标较对照组治疗后有明显改变($P < 0.05$);对照组对FPG、PPG_{2h}、HbA_{1c}等指标也有明显改变($P < 0.05$),而对于PV、ET、NO则改变不明显($P > 0.05$)。结果详见表4。

2.5 安全性评价 两组患者在观察期内未见明显不良反应发生,治疗前后血常规、肝肾功能检测结果均无明显改变,无一例因不良反应而退出观察的病例。

表3 两组治疗前后神经传导速度对比($n=30$ $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{m/s}$)

组别	MNCV		SNCV	
	正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
治疗组				
治疗前	43.27 \pm 5.47	39.22 \pm 5.31	41.55 \pm 6.12	37.58 \pm 4.38
治疗后	49.38 \pm 4.23 ¹⁾²⁾	44.96 \pm 4.75 ¹⁾²⁾	46.72 \pm 4.55 ¹⁾²⁾	43.82 \pm 4.27 ¹⁾²⁾
对照组				
治疗前	42.45 \pm 5.66	38.90 \pm 5.51	41.33 \pm 5.86	37.46 \pm 4.12
治疗后	45.72 \pm 4.35 ²⁾	41.12 \pm 5.01 ²⁾	43.11 \pm 4.65 ²⁾	41.57 \pm 4.21 ²⁾

注: ¹⁾ $P < 0.05$ 治疗后与对照组比较; ²⁾ $P < 0.01$ 同组治疗前后比较。

表4 治疗前后患者 FPG、PPG_{2h}、HbA_{1c}、PV、ET、NO 变化($n=3$ $\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)	PPG _{2h} (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	PV (mPa · s)	ET (pg/L)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组						
治疗前	10.3 \pm 2.0	14.3 \pm 2.6	8.6 \pm 1.3	1.72 \pm 0.53	79.41 \pm 21.57	44.68 \pm 17.65
治疗后	8.3 \pm 2.1 ¹⁾²⁾	10.7 \pm 2.8 ¹⁾²⁾	6.4 \pm 1.7 ¹⁾²⁾	1.16 \pm 0.42 ¹⁾²⁾	52.62 \pm 17.38 ¹⁾²⁾	75.45 \pm 28.64 ¹⁾²⁾
对照组						
治疗前	10.3 \pm 2.2	14.7 \pm 2.2	8.4 \pm 1.5	1.65 \pm 0.45	78.76 \pm 20.74	43.28 \pm 19.32
治疗后	8.6 \pm 2.3 ²⁾	11.2 \pm 2.3 ²⁾	6.3 \pm 1.4 ²⁾	1.49 \pm 0.39	76.08 \pm 22.58	47.36 \pm 16.38

注: ¹⁾ $P < 0.05$ 治疗后与对照组比较; ²⁾ $P < 0.05$ 同组治疗前后比较。

3 讨论

糖尿病周围神经病变(DPN)发病率高,其发病机制至今尚未完全阐明。现代医学多种研究表明^[1],其发生可能与机体长期处于高血糖状态下,引起代谢异常、微血管损害、神经营养因子缺乏、抗氧化应激作用减弱等有关,最终导致神经组织缺血、缺氧。而中医学认为^[2],DPN以凉、麻、痛、痿等主要症状为其临床表现,其病理机制是以气虚、阴虚或阳虚为本,以淤血、痰浊为标,血瘀以其不同程度贯穿于DPN整个病程的始终。

降糖合剂是在本院传统方剂^[5]的基础上研制的一种中药制剂^[6],其处方是由黄芪、桂枝、茯苓、山药、当归、芍药、丹参、甘草、大枣等组分组成。方中黄芪、茯苓、山药、生地益气养阴;桂枝散风寒而温经通痹,与前者相伍益气温阳、和血通脉;当归具有补血活血之功效;芍药有养血敛阴、止痛收汗之功效;生姜其性温经通阳,疏散风邪;方中佐以大枣、甘草补中益气。诸药合用,具有益气活血、化痰通络之功效,与中医治疗DPN理论相吻合。现代药理学也证实^[7~11],降糖合剂方中黄芪能直接扩张外周血管、降低自由基的形成或增加自由基清除作用,对细胞缺氧性损伤有直接保护作用;茯苓具有增强免疫、降血糖的作用;山药具有降血糖、降血脂作用;生地能增加葡萄糖消耗和转运,降低血糖,改善胰岛素抵抗,并且其作用不依赖胰岛素的存在;丹参具有扩张血管、降血脂、改善红细胞变形性、抑制血小板聚集、抗血栓形成、降低血管阻力、从而有效提高微循环灌注,改善神经组织的血供和氧供。桂枝甘草水提取

物可通过改善内皮细胞分泌功能,调节凝血和纤溶系统,起到抑制血栓形成的效果。本研究结果也表明,降糖合剂联合神经修复剂甲钴胺能明显改善DPN患者神经传导速度,FPG、PPG_{2h}、HbA_{1c}等血糖指标均有明显改善。其疗效优于单纯口服甲钴胺对照组($P < 0.05$),且治疗期间未观察到明显的不良反应。提示在基础降糖、控制饮食的基础上,降糖合剂联合甲钴胺治疗DPN有较好临床疗效。

另据文献报道^[12~14],DPN患者血管内皮功能受损的启动因素之一为血糖升高,激活血管内皮细胞的蛋白激酶C,使血管内皮受损,受损的内皮释放血管舒张物质减少,导致血管收缩物质增加。血清NO水平的降低与血浆ET水平的升高,在糖尿病神经病变的发生、发展中占有非常重要的地位。本研究结果也表明,两组在血糖水平一致的情况下,治疗组能明显降低血浆黏度(PV)和内皮素(ET)水平,同时升高一氧化氮(NO)水平,而对照组对血浆PV、ET、NO水平的影响不明显。虽然两组均能改善DPN患者神经传导速度,但治疗组较对照组更明显。提示降糖合剂能够改善血液流变性、扩张外周微血管,增加滋养神经的微血管的血供和氧供,阻止或逆转DPN外周神经纤维损害的形成和发展,这也充分体现了中医药在DPN治疗中的特色与优势。

综上所述,降糖合剂联合甲钴胺治疗DPN是安全有效的,其作用可能是通过发挥益气活血、化痰通络之功效,改善血液流变性、扩张外周微血管,增加滋养神经的微血管的血供和氧供,与甲钴胺协同修

(下转第142页)

表 3 样品含量测定结果

生产厂家及批号	平均含量 (mg/g)	RSD (%)
内蒙古蒙药股份有限公司(批号 110340)	0.936 4	0.7
乌兰浩特中蒙制药有限公司(批号 100908)	0.776 5	0.2

3 讨论

3.1 参考文献中采用溶剂回流提取法和超声提取法提取羟基红花黄色素 A,本实验采用超声提取法提取羟基红花黄色素 A,方法简单快速。在实验过程中,曾采用 10% 甲醇、25% 甲醇、35% 甲醇作为提取溶剂进行提取测定。结果表明:25% 甲醇提取杂质较少且含量较高,效果最好;提取时间分别选择在 30、40、50 min 提取。结果表明:40 min 即可基本提取完全。

3.2 流动相的选择,有文献报道采用乙腈作为流动相,成本较高,为了减少成本,我们采用甲醇-0.18% 乙酸溶液(30:70)和甲醇-0.18% 乙酸溶液(20:80),甲醇-0.5% 乙酸溶液(20:80)等为流动相,通过比较,将流动相定为甲醇-0.5% 乙酸溶液(20:80),保留时间适宜,分离度良好。

3.3 伊赫汤共有药材二十五味,药味较多,干扰成分较多,选择含量测定指标较困难,本实验首次对其进行含量测定研究,具有一定研究意义。

3.4 本实验对方中的红花进行含量测定,为更好的控制其质量,有待于进一步对其他药材或成分进行相关测定。

【参考文献】

- [1] 马领籽,那 贡. 伊赫汤的药理作用分析[J]. 蒙医药, 2000, 14(4): 37.
- [2] 卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·蒙药标准[S]. 1998: 157.
- [3] 中国药典 2010 版. 一部[S]. 2010: 141.
- [4] 王焕芸,冯 欣,武 娜. RP-HPLC 测定七味葡萄散中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(16): 1465.
- [5] 王玉华,郝美玲,王 伟. HPLC 测定蒙成药檀香清肺二十味丸中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 中成药, 2008, 30(1): 143.
- [6] 寇培艳. HPLC 法测定当归-10 味散中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 北方药学, 2012, 9(3): 7.
- [7] 陈兴莉,王慧春. HPLC 法测定回生甘露丸中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(9): 1556.
- [8] 吴 锋,豆久锋,陈忠良. HPLC 法测定祛风止痛胶囊中羟基红花黄色素 A[J]. 中草药, 2010, 41(11): 1817.
- [9] 郑永彪. RP-HPLC 测定藏药十三味红花丸中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(2): 159.
- [10] 韩占友. HPLC 法测定蒙药敖乐木斯-5 中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 4(2): 57.

[收稿日期]2012-06-25

[修回日期]2012-09-19

(上接第 128 页)

复受损的外周神经。本研究仅对降糖合剂的近期目标进行了考察,其远期疗效和详细作用机制尚有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会内分泌代谢医师分会. 糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638.
- [2] 中华中医药学会. 糖尿病周围神经病变中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 9(22): 119.
- [3] 王 琪,胡良平,毛 玮,等. 如何把握实验设计的随机原则[J]. 药学服务与研究, 2010, 10(3): 171.
- [4] 管晓峰,陈智绍,黄淑玉,等. 参生系列方剂在 2 型糖尿病慢性并发症中的临床应用[J]. 临床内科杂志, 2002, 19(增刊): 142.
- [5] 黄秋明,李 艳,胡红艳,等. 降糖合剂的薄层色谱鉴别[J]. 中国药师, 2009, 12(8): 1166.
- [6] 李 庆,叶 真,倪海祥. 糖尿病周围神经病变的临床评估和诊断进展[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(10): 1388.

- [7] 张先淑,胡先明. 茯苓三萜化合物的药理作用及临床应用研究进展[J]. 重庆工贸职业技术学院学报, 2011, 24(4): 46.
- [8] 孙晓生,谢 波. 山药药理作用的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 353.
- [9] 刘 朵,章丹丹,卞 卡. 地黄药理药化及配伍研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 748.
- [10] 邬浩杰. 丹参的药理作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(5): 694.
- [11] 罗丹冬,张会平,王沛坚,等. 桂枝甘草汤提取物抗血栓形成的药效及机理的初步研究[J]. 新中医, 2010, 42(7): 109.
- [12] Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, et al. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes[J]. Diabetes, 2004, 53(8): 2060.
- [13] 柴伟栋,陈家伟,沈 捷,等. 葡萄糖、胰岛素对内皮细胞一氧化氮和内皮素 1 分泌影响的对比研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(2): 170.
- [14] 王春梅,刘 艳,王 艳,等. 内皮素、一氧化氮与糖尿病周围神经病变关系的研究[J]. 医学新知杂志, 2002, 12(1): 10.

[收稿日期]2012-09-18

[修回日期]2012-11-06