

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.019

芩连翘皮方佐治糖尿病周围神经病变临床研究*

高克环¹,李静²,吕志超²,刘晶晶¹,裴玉梅^{3△}

(1. 河北省唐山市第九医院,河北唐山 063000; 2. 河北省唐山市中医医院,河北唐山 063000;
3. 河北省唐山市工人医院,河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨芩连翘皮方佐治糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效,以及对患者临床症状和神经传导速率的影响。方法 选取唐山市第九医院2017年4月至2018年8月收治的DPN患者162例,采用随机数字表法分为对照组及治疗组,各81例。两组患者均予常规DPN治疗,并静脉滴注前列地尔注射液,治疗组患者加服芩连翘皮方。两组均连续治疗4周。结果 治疗组总有效率为82.72%,明显高于对照组的67.90%($\chi^2=8.463, P=0.004 < 0.05$);治疗后,两组患者的神经传导速率[包括正中神经、腓总神经的运动传导速率(MCV)及正中神经、腓肠神经的感觉传导速率(SCV)]明显快于治疗前($P < 0.05$),且治疗组明显快于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者的多伦多临床神经病变评分(TCSS)及中医证候评分均明显低于治疗前,且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$);两组均未发现明显不良反应。结论 在西药治疗的基础上加用芩连翘皮方治疗DPN,可有效缓解患者的临床症状,加快神经传导速率。

关键词:糖尿病周围神经病变;芩连翘皮方;辅助治疗;临床疗效

中图分类号:R932;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0058-03

Qinlian Qiaopi Formula in the Adjuvant Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

GAO Kehuan¹, LI Jing², LYU Zhichao², LIU Jingjing¹, PEI Yumei³

(1. Tangshan Ninth Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000; 2. Tangshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000;
3. Tangshan Workers Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Qinlian Qiaopi Formula in treating diabetic peripheral neuropathy(DPN) and its effect on clinical symptoms and nerve conduction rate. **Methods** A total of 162 patients with DPN treated in the hospital from April 2017 to August 2018 were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, 81 cases in each group. Both groups were given conventional DPN treatment, and alprostadil injection was given intravenously. The treatment group were added with Qinlian Qiaopi Formula. Both groups were treated continuously for 4 weeks. **Results** The total effective rate in the treatment group was 82.72%, which was significantly higher than the 67.90% in the control group ($\chi^2 = 8.463, P = 0.004 < 0.05$). After treatment, the nerve conduction velocity of the two groups [Including the motor conduction velocity (MCV) of the median nerve and the common peroneal nerve and the sensory conduction velocity (SCV) of the median and sural nerves] were significantly faster than before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was significantly faster than the control group ($P < 0.05$); after treatment, the Toronto Clinical Neuropathy Score (TCSS) and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores of the two groups were significantly lower than before the treatment, and the treatment group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$); no significant adverse reactions were found in either group. **Conclusion** The treatment of DPN by adding Qinlian Qiaopi Formula on the basis of western medicine treatment can effectively alleviate the clinical symptoms of patients and accelerate the nerve conduction rate.

Key words: diabetic peripheral neuropathy; Qinlian Qiaopi Formula; adjuvant treatment; clinical efficacy

糖尿病周围神经病变(DPN)临床多表现为感觉及自主神经异常,与糖尿病肾病及糖尿病视网膜病变同为糖尿病常见并发症^[1]。DPN疾病的发病机制较复杂,且尚未明确,文献报道中多认为与长期血糖异常升高导致大血管和微血管病变,免疫功能、神经营养因子合成分泌降低及代谢障碍具有密切关系^[2]。DPN属中医“痹症”范畴,发病机制主要为气阴亏虚、血脉瘀阻,因此中医临床治疗多以益气养血、化瘀通络及活血解毒为主。《奇效良方》中记载托里金银地丁散能治诸恶疮、肿毒疼痛,此

方剂由黄连、黄芩、连翘、金银花、甘草等中药配伍而成。本研究中采用芩连翘皮方(由黄芩、黄连、连翘、桑白皮及山药5味中药组方),旨在通过益气解毒治疗DPN。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国糖尿病防治指南》^[2]中DPN诊断标准,具体表现为有肢体感觉神经或运动神经病变表现,双侧或一侧踝反射减弱,肌电图检查显示异常;符

*基金项目:河北省中医药类科研计划课题[2019221]。

第一作者:高克环,女,大学本科,主治医师,研究方向为内分泌疾病及其并发症的治疗,(电子信箱)1010804177@qq.com。

△通信作者:裴玉梅,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为内分泌疾病的基础与临床,(电子信箱)1519464172@qq.com。

合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中医诊断标准,表现为肢体麻木无力,且时常出现刺痛灼痛,入夜痛感加剧,神疲乏力倦怠,气短懒言,自汗,舌质淡暗或有瘀点,舌下静脉紫暗怒张,苔薄白,脉细涩;意识及生命体征稳定;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:化学物质损害、感染等其他原因引起的周围神经病变;妊娠期或哺乳期;精神、心理疾病;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取唐山市第九医院2017年4月至2018年8月收治的DPN患者162例,采用随机数字表法分为对照组和治疗组,各81例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 81$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	糖尿病病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	DPN病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
对照组	43/38	53.94 ± 7.91	10.82 ± 1.08	8.91 ± 0.92
治疗组	40/41	53.78 ± 7.77	10.70 ± 1.17	8.73 ± 0.78
χ^2/t 值	0.222	0.114	0.678	1.343
P 值	0.637	0.910	0.499	0.181

1.2 方法

两组患者均接受常规DPN治疗,包括饮食控制、体育锻炼,以及口服格列美脲片(江苏万邦生化医药股份有限公司,国药准字H20010575,规格为每片2mg)、盐酸二甲双胍肠溶片(北京利龄恒泰药业有限公司,国药准字H20073157,规格为每片0.5g)等,必要时予胰岛素注射液(通化东宝药业股份有限公司,国药准字H22021702,规格为每支10mL:400U)治疗,使血糖维持在正常水平;并予前列地尔注射液(北京泰德制药股份有限公司,国药准字H10980023,规格为每支1mL:5 μ g)1~2mL静脉滴注,1次/天。治疗组患者加服芩连翘皮方(组方黄芩30g,黄连15g,连翘15g,桑白皮10g,山药6g),加水煎煮浓缩至200mL,1剂/天,早晚分2次温服。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)神经传导速率^[2]。分别于治疗前后采用肌电图(NDI-092型海神肌电图诱发电位仪)测定患者的神经传导速率,包括正中神经、腓总神经的运动传导速率(MCV)及正中神经、腓肠神经感觉传导速率(SCV)。2)多伦多临床神经病变评分(TCSS)^[3]。分别于治疗前后对患者的神经症状、神经反射及感觉功能进行评分,满分19分。其中,神经症状评价包括下肢麻木、疼痛、针刺样感觉、乏力、走路不稳及上肢相似症状等6项标准,有上述症状之一的计1分,无则不计分,满分为6分;神经反射评价包括踝反射及膝反射2项标准,双侧分别

计分,上述1项症状消失计2分,症状减弱计1分,无以上症状不计分,满分为8分;感觉功能评价标准主要为右侧拇指的痛觉、触压觉、痛觉、位置觉及震动觉,以上1项异常计1分,正常不计分,满分为5分。计算6项症状总分即为本研究的TCSS评分。3)中医证候评分^[4]。按《中药新药临床研究指导原则(试行)》中关于消渴病的临床研究,分别于治疗前后对患者的中医临床症状进行评分,包括倦怠乏力、肌肤甲错、肢体麻木、多汗、肢体刺痛、气短懒言6个症状,其中症状无或消失计0分,偶尔发生计2分,间断发生计4分,持续发生计6分,计算6个症状的总和。

疗效判定^[2,4]:显效,下肢感觉障碍、麻木等自觉症状均消失,且膝跟腱反射恢复正常,肌电图神经传导速率增加大于5m/s;有效,下肢感觉障碍、麻木等自觉症状及膝跟腱反射均得到改善,肌电图神经传导速率增加小于5m/s;无效,下肢感觉障碍、麻木等自觉症状及膝跟腱反射均无改善,或有加重,肌电图神经传导速率无明显改变。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:记录患者治疗期间心血管系统疾病、消化道反应、血液指标异常、转氨酶升高、皮疹、头晕头疼等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,符合正态分布组间比较行 t 检验,不符合正态分布组间行Mann-Whitney秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。治疗过程中,两组均未发现明显不良反应。

3 讨论

DPN的发病机制主要跟多元醇代谢通路异常、神经营养因子减少、血管病变等因素有关^[5],患者常表现

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 81$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	45(55.56)	10(12.35)	26(32.10)	55(67.90)
治疗组	53(65.43)	14(17.28)	14(17.28)	67(82.72)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 8.463$,* $P = 0.004 < 0.05$ 。

表3 两组患者TCSS及中医证候评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 81$)

组别	TCSS评分		中医证候评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10.74 ± 2.11	8.19 ± 1.00*	13.37 ± 1.47	9.12 ± 0.78*
治疗组	10.89 ± 2.25	7.10 ± 1.22*	13.23 ± 1.49	7.63 ± 1.26*
t 值	0.742	6.278	0.583	9.073
P 值	0.458	<0.001	0.560	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者神经传导速率比较($\bar{X} \pm s, m/s, n=81$)

组别	正中神经 MCV(m/s)		腓总神经 MCV(m/s)		正中神经 SCV(m/s)		腓肠神经 SCV(m/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44.19 ± 3.61	47.85 ± 1.85*	42.35 ± 2.32	47.95 ± 1.71*	44.71 ± 1.33	47.87 ± 1.53*	41.97 ± 1.73	45.07 ± 7.78*
治疗组	43.99 ± 3.03	53.04 ± 2.22*	42.79 ± 2.13	53.30 ± 2.39*	44.21 ± 1.32	51.66 ± 1.96*	42.11 ± 2.02	50.89 ± 7.47*
t 值	0.742	16.540	0.157	16.340	0.890	13.800	0.481	9.539
P 值	0.458	<0.001	0.875	<0.001	0.374	<0.001	0.631	<0.001

为肢体感觉下降,温度感觉下降,肢体末端感觉降低,运动与感觉神经传导速率减慢等。当前临床治疗 DPN 的措施很多,包括饮食控制、体育锻炼等,以及口服格列美脲、二甲双胍等降糖西药治疗。汪海霞等^[6]采用益气通络汤对 60 例 DPN 患者进行治疗,结果显示,该中药方剂能显著改善患者的临床症状及神经传导速率。中医认为,DPN 主要是由于消渴日久、气血亏虚及血瘀脉滞引起^[7],治疗 DPN 应以祛瘀通络、养血通痹为主。

本研究结果显示,相较对照组,治疗组总有效率显著升高($P < 0.05$),TCSS 评分及中医证候评分均显著降低($P < 0.05$),表明加用芩连翘皮方治疗 DPN 的临床疗效显著高于单一西药治疗。前列地尔为西医临床常用的新型血管活性药物,具有扩张外周血管、降低血液黏稠度及拮抗血管聚集等作用,然而长期使用不仅降低临床疗效,且带来的不良反应也随之增多^[8],故本研究在此基础上加用芩连翘皮方。方中黄芩为君药,有益气健脾功效,其余药物均为臣药,其中黄连清热燥湿,连翘清热解毒、消肿散结,桑白皮利水消肿,山药补脾养胃、生津益肺。黄芩中含有的总黄酮能改善 DPN,黄芩素可降低血压及抗血栓形成,同时还具有抗氧化作用^[9]。邓茜^[10]的研究显示,黄芩素能抑制 NF- κ B 通路的激活,从而对糖尿病导致的肾脏炎症起到缓解作用。黄连中的小檗碱具有抑制 B 细胞中 ASK1 蛋白的表达,降低胰岛素抵抗及减少 B 细胞凋亡作用^[11]。山药水煎液能降低由四氧嘧啶、外源性葡萄糖及肾上腺素导致的糖尿病模型小鼠的血糖、血脂及心肌肝原水平^[12]。此外,山药多糖也具有降血糖的功效^[13]。桑白皮水提物的醇沉部位能显著降低糖尿病模型小鼠的血糖水平,从桑白皮中分离纯化得到的 moran A 糖蛋白为其发挥降血糖作用的活性成分之一^[14]。连翘叶能降低链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病模型小鼠血浆中的总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白水平,同时提升高密度脂蛋白水平,发挥调血脂作用^[15]。可见,芩连翘皮方中诸味中药均有降血糖作用。此外,在 DPN 中神经电生理检测不仅能提示病变的性质,还能明确神经受累的范围及程度。目前多认为神经传导速率减慢是脱髓鞘病变的表现,是 DPN 严重受损的表现。本研究中,两组患者治疗后的 MCV 和 SCV 均显著加快($P < 0.05$),且治疗组显著快于对照组($P < 0.05$)。

综上所述,在西药治疗基础上加用芩连翘皮方治疗 DPN 临床疗效显著,可有效缓解患者的临床症状及加快神经传导速率。

参考文献:

- [1] 高妍,李立彬,曹梅娜,等. 依帕司他、 α -硫辛酸联合胰岛素强化治疗对老年糖尿病周围神经病变患者氧化应激反应的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(17):4254-4256.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社,2014:138-143.
- [3] PERKINS BA, OLALEYE D, ZINMAN B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic[J]. Diabetes Care,2001,24(2):250-256.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- [5] 曹谦,李同霞. 葛根芩连汤联合硫辛酸治疗老年糖尿病周围神经病变临床疗效评价[J]. 中华中医药学刊,2017,35(9):2443-2445.
- [6] 汪海霞,杨波,耿玉强,等. 益气通络汤联合硫辛酸注射液治疗气阴两虚兼血瘀证糖尿病周围神经病变 60 例临床观察[J]. 中医杂志,2018,59(13):1131-1134.
- [7] 李云飞. 益气活血通脉方治疗糖尿病周围神经病变气虚血瘀证疗效观察[J]. 亚太传统医药,2018,14(6):177-178.
- [8] 李翔,韩宜潼,刘晓彤. 尼莫地平联合前列地尔治疗 2 型糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国实用医药,2015,10(7):4-6.
- [9] 乔民,白鸥,张丽明. 中药黄芩及其伪品的快速鉴定[J]. 中华中医药杂志,2005,20(11):696-697.
- [10] 邓茜. NF- κ B 和 Fc γ R 在糖尿病肾病中的作用及黄芩素干预研究[D]. 广州:广州中医药大学,2013.
- [11] 安俊梅. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 38 例[J]. 中国中医急症,2010,19(6):962.
- [12] 贺琴,谭华炳. 山药的药理作用和防治 2 型糖尿病临床应用研究进展[J]. 浙江中医药大学学报,2010,34(1):131-132.
- [13] 王珺,徐俊杰. 山药多糖的组成及其药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2018,39(4):304-306.
- [14] 钟国连,邱立明,高晓梅. 桑白皮水-醇提取物对糖尿病模型大鼠血糖和血脂的影响[J]. 实验动物科学与管理,2003,20(2):24-25.
- [15] 刘静,杨建雄. 连翘叶对糖尿病小鼠的降血糖作用研究[J]. 农业科学与技术(英文版),2013,14(1):98-99.

(收稿日期:2019-05-19)