

独活寄生汤口服或熏蒸对气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者 MDA 和 GSH-Px 水平的影响

崔杰 谈力欣 牛素贞 谷春芳
(石家庄市第二医院,河北石家庄 050051)

摘要 目的:观察在控制血糖的基础上分别应用独活寄生汤口服或熏蒸治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变(DPN),对患者血清丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平的影响。方法:气虚血瘀型DPN患者按随机数字表法分为中药口服组和中药熏蒸组。中药口服组在常规降糖基础上另予独活寄生汤口服;中药熏蒸组在常规降糖基础上另予独活寄生汤熏蒸。2组均以治疗10d为1个疗程,治疗3个疗程。观察并比较2组患者治疗前后血清MDA和GSH-Px水平的变化,应用临床症状积分减少百分比及感觉神经电流阈值(CPT)定量检测判定临床疗效。结果:与本组治疗前比较,独活寄生汤口服或熏蒸治疗均可明显升高气虚血瘀型DPN患者血清GSH-Px水平($P<0.05$),降低MDA水平($P<0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。中药口服组与中药熏蒸组临床症状总有效率分别为83.9%、86.4%,差异无统计学意义($P=0.805$)。2组患者治疗后双侧正中神经及腓肠神经的电流阈值(CPT值)均较治疗前明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:独活寄生汤口服或熏蒸均可改善气虚血瘀型DPN患者临床症状和神经电流阈值,其升高血清GSH-Px水平并降低MDA水平的作用可能是其治疗DPN有效的机制之一,多样化的给药途径可以更好地满足临床需求。

关键词 糖尿病周围神经病变 独活寄生汤 中药熏蒸 丙二醛 谷胱甘肽过氧化物酶 神经电流阈值 气虚血瘀 中西医结合疗法

中图分类号 R587.205 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2018)12-0027-04
基金项目 河北省中医药管理局科研计划项目(2017123)

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病患者最常见的慢性并发症和致残因素之一,《中国2型糖尿病防治指南》^[1]指出,60%~90%的糖尿病患者均有不同程度的DPN。伴随糖尿病病程的延长,DPN发病率会逐渐增加^[2],常因病情隐匿且进展缓慢而被忽视。本病临床多表现为肢体麻木、疼痛或痛觉过敏、肌肉无力或萎缩等,始见于四肢远端,特别是下肢神经最先受累,且以对称性病变多见,是造成糖尿病足及截肢的主要原因之一^[3]。本病发病机制尚未完全阐明,多数学者认为与氧化应激、血管损伤、代谢紊乱以及神经营养因子缺乏等诸多因素有关^[4-5]。DPN可归属于中医学“痹证”“痿证”范畴,与独活寄生汤主治病证病机一致。近年来诸多临床实践证明,独活寄生汤口服或熏蒸可改善DPN患者肢体症状^[6-7],笔者临床运用独活寄生汤治疗DPN亦获得确切疗效。本研究观察了独活寄生汤口服或熏蒸治疗DPN的疗效及其与氧化应激反应的相关性,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年5月我院门诊或病房治疗的糖尿病合并周围神经病变患者

131例,均自愿接受中药口服治疗或中药熏蒸治疗并签署知情同意书,按随机数字表法分为中药口服组64例和中药熏蒸组67例。中药口服组男33例,女31例;年龄49~72岁,平均年龄(62.3±5.6)岁;糖尿病病程5~18年,平均病程(12.4±4.1)年;周围神经病变病程7~15年,平均病程(9.5±2.2)年。中药熏蒸组男34例,女33例;年龄52~74岁,平均年龄(62.9±5.2)岁;糖尿病病程4~17年,平均病程(12.1±4.3)年;周围神经病变病程6~17年,平均病程(9.8±2.7)年。治疗期间中药口服组脱落2例,实际完成62例;中药熏蒸组脱落1例,实际完成66例。2组实际完成患者性别、年龄、病程及病情等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经石家庄市第二医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《现代糖尿病学》^[8]中DPN的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]^[23]及《消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准》^[10]制定。消渴伴见肢体麻木、疼痛、冷凉

等主症,次症为气短乏力、神疲倦怠、恶风畏寒,舌质黯淡有瘀点或瘀斑,舌下静脉紫暗怒张,舌苔薄白或白腻,脉象沉细无力或沉弦,辨证属于气虚血瘀证。

1.3 纳入标准 符合DPN中西医诊断标准且中医辨证属气虚血瘀证者;血糖控制稳定者;年龄 ≤ 75 岁且肢体行动自如者;知情同意。

1.4 排除标准 经相关检查证实由营养障碍、感染、化学物质损害及金属中毒等因素引起的周围神经病变;有慢性酒精中毒病史;4周内糖尿病酮症酸中毒或严重感染病史;已合并有心脑血管、肝、肾及造血系统等严重疾病;近期有双手指、足部及下肢皮肤破溃或感染。

2 治疗方法

2组患者均给予降糖药物治疗,包括磺脲类、双胍类、糖苷酶抑制剂,必要时可应用胰岛素类药物,合并高血压、冠心病、高脂血症等疾病的患者相应给予降压、扩冠、调脂、抗血小板等治疗,同时配合饮食控制、运动等基础治疗,使血糖水平控制在空腹 $<7.0\text{mmol/L}$,餐后 $<10.0\text{mmol/L}$,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $<7.0\%$ 。所有入选病例血糖控制稳定,且治疗前后30d所用药物均未做调整。

2.1 中药口服组 在控制血糖达标综合治疗的基础上,给予独活寄生汤口服,处方:独活9g,桑寄生6g,杜仲6g,怀牛膝6g,细辛6g,秦艽6g,茯苓6g,肉桂6g,防风6g,川芎6g,人参6g,当归6g,甘草6g,赤芍6g,生地6g。中药饮片购自河北藁氏盛泰药业有限公司,石家庄市柏林药材加工厂。每日1剂,加水1500mL浸泡(1、4季度浸泡4h,2、3季度浸泡2h)后放入煎药包装机(SCK2000型,天津三延精密机械有限公司)煎煮,取汁400mL,分2次口服。治疗10d为1个疗程,连续治疗3个疗程。

2.2 中药熏蒸组 在控制血糖达标综合治疗的基础上,给予独活寄生汤熏洗,处方同中药口服组,每日1剂,药材加水2500mL浸泡(浸泡时间同前)后放入中药熏蒸治疗床(SZ-88I型,大连鹏达医疗器械有限公司)中加热煎煮后取汁1000mL,熏蒸双侧上下肢,每次30min,温度维持在 $(40\pm 2)^\circ\text{C}$,每日2次。治疗10d为1个疗程,连续治疗3个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 临床症状积分 依据《中药新药临床研究指导原则》^{[9][24]}对糖尿病DPN患者的临床症状进行分级量化评分。(1)麻木:无肢体麻木0分;手指足趾麻木1分;手足持续麻木2分;膝下或肘下麻木3分。(2)疼痛:无肢体疼痛0分;手足刺痛阵作,30min内可缓解1分;膝下或肘下疼痛时间 $\leq 3\text{h}$,按之痛甚2分;膝下或肘下持续疼痛、拒按,服药方止3分。(3)乏力:

无倦怠乏力0分;气短,不耐劳力1分;仅限轻体力劳动2分;不耐劳力,动辄气短3分。(4)畏寒:无恶寒肢冷0分;肢端冷凉1分;肢端冷凉,周身畏寒2分;形寒肢冷,得温不减3分。以此为据,分别计算DPN患者治疗前后症状积分及积分减少率。症状积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

3.1.2 感觉神经定量检测 应用感觉神经定量检测仪(NEUROMETER CPT/C,美国Neurotron公司生产),选取双侧食指、双侧第一脚趾作为测试点,分别采用3种频率(2000Hz,250Hz,5Hz)正弦波电刺激,将测得的电流阈值即CPT值输入已确立标准化正常值的软件进行分析,判定正中神经、腓肠神经的功能状态。患者于治疗前后均通过该系统检测,定量显示感觉神经电流阈值的变化。

3.1.3 血清丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)测定 MDA测定采用比色法(TBA法),单位为nmol/mL,试剂盒由南京建成生物工程研究所生产(批号A003-1)。GSH-Px测定采用比色法,单位为活力单位,定义为每0.1mL血清在37 $^\circ\text{C}$ 反应5min,扣除非酶促反应作用,使反应体系中谷胱甘肽(GSH)浓度降低 $1\mu\text{mol/L}$ 为一个酶活力单位,试剂盒由南京建成生物工程研究所生产(批号A002-3)。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

3.2 疗效评定标准 显效:症状明显减轻或消失,症状积分减少率 $\geq 70\%$;有效:症状有改善,症状积分减少率 $\geq 30\%$, $<70\%$;无效:症状无改变,症状积分减少率 $<30\%$ 。

3.3 安全性检测 观察记录治疗过程中各种不良反应发生情况,治疗前后检测2组患者肝肾功能、血常规及凝血四项等指标,以评价治疗的安全性。

3.4 统计学方法 所有数据应用SPSS 19.0统计软件进行分析,计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,多组间计量资料比较采用方差分析、*t*检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.5 治疗结果

3.5.1 2组患者临床疗效比较 见表1。2组总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.157, P=0.805$)。

3.5.2 2组患者感觉神经电流阈值变化比较 结果见表2。治疗后中药口服组与中药熏蒸组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5.3 2组患者治疗前后血清MDA和GSH-Px水平比较 结果见表3。2组治疗后血清MDA和GSH-Px水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.6 不良反应 治疗过程中中药口服组有2例患者自觉中药口服口感差,不能坚持30d的治疗过程;中药熏蒸组有1例患者经熏蒸治疗后出现局部皮肤红疹,属

过敏反应, 停止治疗后症状逐渐缓解至消失。此3例患者脱落。其他患者治疗前后检测肝肾功能、血常规及凝血四项均未见异常变化。

4 讨论

糖尿病可归属于中医学“消渴病”范畴, DPN可称为消渴痹症, 病机为气血阴阳亏虚为本, 瘀血、寒湿为标, 总属本虚标实之证, 多虚多瘀^[1], 治疗上以益气养血、益肾温经、化瘀通络为主。经方独活寄生汤方中独活为君, 辛苦微温, 善治伏风, 除久痹, 且性善下行, 以祛下焦与筋骨间的风寒湿邪; 合细辛入少阴肾经, 长于搜剔阴经之风寒湿邪, 且止痛功效较佳; 佐秦艽、防风祛风通络, 诸药合用治标为重; 肉桂、杜仲、桑寄生、地黄益肾助阳; 人参补气助阳, 鼓舞血行, 合茯苓以除湿健脾; 当归、川芎、赤芍补血行血, 使气血相合, 阴阳平衡, 经脉得养, 治本固根; 怀牛膝引血下行, 引药归经; 甘草调和诸药。全方共奏补气养血、益肾化瘀、祛

风止痛之功。水煎温服, 是最传统、最常用的中医治疗手段, 方法简捷, 但口感欠佳使得治疗范围受到一定程度的限制。中药熏蒸疗法是对传统外治疗法的创新与发展, 其利用熏蒸的温热刺激促进患处皮肤的血液循环及淋巴循环, 有助于药物经皮肤腠理直接吸收进入病灶, 改善肢体末梢循环障碍及局部组织营养, 通过温度、经络腧穴及药物的三重作用发挥止痛功效^[12]。

氧化应激是糖尿病各并发症发生的共同病理机制, 其产生的过氧化物导致血管内皮损伤是DPN发生的关键环节。氧化应激是指体内活性氧化物质的产生和抗氧化防御系统之间失衡, 从而导致组织损伤的一种状态, 即引起活性氧在细胞内的毒性作用, 造成脂质过氧化及神经元DNA损伤。MDA为脂质过氧化物的最终产物, 它能使蛋白质(酶类)、核酸和脂类发生交联, 使生物膜变性, 细胞突变衰老甚至死亡。测定MDA可反映脂质过氧化水平并间接反映细胞受损坏的程度。GSH-Px是细胞内抗脂质过氧化作用的酶保护系统的主要内源酶之一, 它可通过去除超氧离子和过氧化氢以减轻和阻断脂质过氧化作用的一级引发作用, 还可通过还原氢氧化物来减轻和阻止二级引发作用, 从而保护细胞膜结构和功能完整。GSH-Px是反映机体抗氧化能力的重要指标, 机体通过增加GSH-Px活性对氧

表1 治疗组与对照组患者临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
中药口服组	62	16 (25.8)	36 (58.1)	10 (16.1)	52 (83.9)
中药熏蒸组	66	18 (27.3)	39 (59.1)	9 (13.6)	57 (86.4)

表2 治疗组与对照组患者治疗前后感觉神经电流阈值比较

组别	时间	左侧正中神经			右侧正中神经		
		2000Hz	250Hz	5Hz	2000Hz	250Hz	5Hz
中药口服组	治疗前	418.35±130.84	219.51±89.56	139.51±64.71	423.82±130.77	233.10±75.09	145.23±44.52
	治疗后	337.22±113.85*	174.90±77.37*	109.99±59.65*	333.67±97.22*	174.46±71.20*	107.08±41.03*
中药熏蒸组	治疗前	432.16±114.38	204.32±81.69	146.27±68.71	419.51±98.56	226.14±68.53	150.09±69.21
	治疗后	358.49±109.53*	160.12±99.51**	103.75±52.44**	334.45±102.37*	179.51±101.24**	114.42±43.59**

注:与本组治疗前比较, *P<0.05, **P<0.01。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后血清MDA和GSH-Px水平比较

组别	例数	时间	MDA (nmol/mL)	GSH-Px (U/0.1mL)
中药口服组	62	治疗前	6.4±1.8	109.3±26.7
		治疗后	4.9±1.1*	136.2±34.8**
中药熏蒸组	66	治疗前	6.6±2.0	106.9±30.9
		治疗后	4.8±1.3*	142.7±37.1**

注:与本组治疗前比较, *P<0.05, **P<0.01。

化应激产生反应。MDA及GSH-Px二者共同反映氧化应激水平。本研究结果表明, 糖尿病周围神经病变患者经过独活寄生汤口服或熏蒸治疗后血清MDA水平明显降低, GSH-Px水平明显升高, 机体的抗氧化能力得到提高, 氧化应激状态得到改善, 从而修复了神经传导系统, 使患者恢复肢体感觉功能。

感觉神经电流阈值测定(CPT)是一种无痛、无创伤、定量显示感觉神经阈值的测定方法, 其敏感性高, 特异性强, 客观性优, 通过不同频率的电刺激来检测不同的神经纤维, 即2000Hz、250Hz、5Hz电刺激的CPT值分别与粗有髓鞘神经纤维(Aβ纤维)、细有髓鞘神经纤维(Aδ纤维)及无髓鞘神经纤维(C纤维)功能相关, 它能准确评价糖尿病周围神经病变的损伤程度, 并预测糖尿病足发生的危险性, 为临床疗效的评估提供了客观依据^[13]。本研究结果显示, 独活寄生汤口服及熏蒸治疗均能显著降低感觉神经纤维的电流阈值, 从而有效地改善DPN之临床症状, 而感觉神经电流阈值(CPT)为探索其理论基础及判定临床疗效提供了客观依据。

综上, 独活寄生汤口服与熏蒸对DPN患者具有良好的临床疗效, 可明显改善症状与感觉神经阈值, 且未见明显的不良反应, 其作用机制可能与调节及

“通腑泻肺方”对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者肺肠功能的影响

程璐 鲁俊 陈明祺 陈秋华 周海琪 王醒 蒋华

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:探讨通腑泻肺方对脓毒症相关的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺氧合、肠黏膜屏障功能及炎症介质水平的影响。方法:将收住入院的常规治疗脓毒症相关的ARDS患者随机分为治疗组和对照组,每组20例,对照组给予脓毒症及ARDS的常规治疗,并予温开水鼻饲,治疗组在对照组常规治疗的基础上,给予鼻饲通腑泻肺方,2组均连续治疗7d。观察2组患者治疗前及治疗后第4天、第7天气血分析、肠黏膜屏障、脂质过氧化相关指标及炎症因子指标的变化。结果:2组患者治疗后第4天氧合指数、丙二醛,第7天氧合指数、二胺氧化酶、白介素-6比较差异有统计学意义($P<0.05$),第7天碱剩余水平比较差异有显著统计学意义($P<0.01$)。结论:通腑泻肺方可改善脓毒症合并ARDS患者氧合功能和肠黏膜屏障功能,抑制炎症因子释放。

关键词 脓毒症 急性呼吸窘迫综合征 通腑泻肺方 肠黏膜屏障 鼻饲 中西医结合疗法 气血分析 炎症因子
中图分类号 R631.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)12-0030-03
基金项目 江苏省中医药管理局项目(LZ13046)

脓毒症是宿主对感染应答失调所致的威胁生命的器官功能障碍^[1],器官功能障碍是脓毒症的核心。而肺是脓毒症最早及最易受到攻击的

脏器,因而脓毒症常并发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),结合胃肠道功能障碍所致的内毒素释放、肠道菌群易位是

改善患者的氧化应激损伤相关。独活寄生汤口服治疗与熏蒸治疗疗效差异不明显,多样化的给药途径可以更好地满足临床需求。有关中药剂量与疗效的相关性及时效性尚有待进一步研究和探讨。

参考文献

[1] 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,2014:138.
 [2] 钟玲,吴世和,郭常辉,等.尼莫通治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J].中国糖尿病杂志,1999,7(1):48.
 [3] 刘砾砾,夏宁.糖尿病周围神经病变研究进展[J].广西医科大学学报,2010,27(2):317.
 [4] 杨昕,刘志民.氧化应激和炎症反应与初诊2型糖尿病合并周围神经病变的关系[J].现代中西医结合杂志,2017,26(4):346.
 [5] BROWNLEE M.The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J].Diabetes,2005,54(6):1615.
 [6] 周蓓,董萍,李晗,等.加减独活寄生汤熏蒸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J].河北中医,2016,38(8):1198.
 [7] 哲剑虹.独活寄生汤化裁联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经

病变临床观察[J].陕西中医,2017,38(1):49.
 [8] 朱禧星.现代糖尿病学[M].上海:复旦大学出版社,2012:333.
 [9] 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.
 [10] 中国中医药学会内科学会消渴病专业委员会.消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J].中国医药学报,1993,8(3):54.
 [11] 葛红霞.从虚、瘀论治糖尿病周围神经病变[J].河北中医,2009,31(2):209.
 [12] 胡绍文,郭瑞林.实用糖尿病学[M].北京:人民军医出版社,1998:2271.
 [13] 潘晓丽,叶红莲,冯雪梅.电流感觉阈值测试在2型糖尿病小纤维神经病变的早期诊断价值[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(6):398.

第一作者:崔杰(1970—),女,本科学历,主治医师,研究方向为糖尿病及其并发症的诊疗。15032766598@qq.com

收稿日期:2018-05-29

编辑:吴宁