

生脉散加味联合基础疗法治疗糖尿病周围神经病变 50例临床研究

高速¹ 田雪¹ 姜维娜¹ 马尧²

(1.辽宁中医药大学附属医院,辽宁沈阳110032;2.辽宁中医药大学附属第二医院,辽宁沈阳110000)

摘要 目的:观察生脉散加味治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效并探索其治疗机制。方法:100例DPN患者随机分为治疗组与对照组,每组50例。对照组予糖尿病基础治疗联合口服二甲双胍,治疗组予糖尿病基础治疗联合中药汤剂生脉散加味口服,疗程均为2个月。观察并比较2组患者治疗前后中医证候评分、神经病变评分(MDNS)、神经传导速度和血清丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)活性水平及总抗氧化能力(TAOC)的改变情况,比较2组临床疗效。结果:治疗组总有效率为90.0%,明显优于对照组的70.0%($P<0.05$)。治疗后2组患者中医证候评分、MDNS评分均较治疗前明显下降($P<0.05$, $P<0.01$),且治疗组明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后2组患者神经传导速度较治疗前明显改善,治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$)。治疗后2组患者TAOC/MDA显著提高,血清SOD活性及TAOC水平显著提高,MDA水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),TAOC与MDA水平变化呈显著负相关($r=-0.203$, $P<0.01$),且治疗组改善程度优于对照组($P<0.01$)。治疗过程中所有患者未出现显著与治疗药物相关的不良反应。结论:运用生脉散加味治疗DPN可明显提高临床疗效,有效促进症状的改善,其治疗机制可能与抗氧化应激有关。

关键词 糖尿病周围神经病变;生脉散;神经传导速度;氧化应激;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(2019)05-0028-04

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见的并发症,其发病与体内高凝状态、高脂血症、高血糖导致体内微血管损伤、微循环障碍、代谢紊乱而引起神经缺血、缺氧密切相关^[1]。急慢性高血糖状态可引起活性氧自由基过量生成,超过自身抗氧化能力,引起氧化应激状态,进一步引起组织损伤。本病西医治疗以对症为主,远期疗效并不显著。中医学认为,DPN的主要病机为络气虚滞、肝肾亏虚、络脉瘀阻,可治以通络化痰、补肾益气,生脉散功效与此相合^[2]。本研究使用生脉散加味联合糖尿病基础治疗,观察中药对DPN患者的临床疗效并探索其治疗机制,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2015年3月至2018年3月在本院治疗的DPN患者100例,采用随机对照方法分为治疗组与对照组,每组50例。治疗组:男26例,女24例;平均年龄(60.83 ± 5.26)岁;糖尿病平均病程(10.17 ± 3.78)年,神经病变平均病程(3.82 ± 1.04)年;空腹血糖(FBG)水平(12.26 ± 0.78) mmol/L,餐后血糖(PBG)水平(16.09 ± 2.07) mmol/L。对照组:男25例,女25例;平均年龄(61.17 ± 6.05)岁;

糖尿病平均病程(10.22 ± 4.03)年,神经病变平均病程(3.77 ± 1.12)年;FBG水平(12.32 ± 0.89) mmol/L,PBG水平(16.17 ± 2.18) mmol/L。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[3-4] 符合糖尿病WHO诊断标准;存在四肢或双下肢出现感觉异常或持续性疼痛;一侧或两侧踝反射减弱;振动觉出现减弱(与胫骨内侧比内踝较弱);神经传导速度明显下降;除外其他致病因素所致的周围神经病变(如药物、甲状腺功能减退、尿毒症、酒精中毒、遗传)。

1.2.2 中医辨证标准 参考中华中医药学会糖尿病(消渴病)专业委员会制定的辨证标准,所有患者均证属络脉痹阻、气阴两虚证^[5]。

1.3 纳入标准 符合糖尿病西医诊断,年龄在35至75岁之间;符合络脉痹阻、气阴两虚证辨证标准;严格进行饮食控制,稳定运动量在2周以上,空腹血糖 ≤ 8.0 mmol/L,稳定控制 ≥ 1 个月;糖化血红蛋白 $\leq 7.5\%$;具有神经病变症状表现;痉挛性疼痛、电击感、异样感、针刺感、麻木感、烧灼感,直立性低血压,

夜间疼痛加重,难以区分冷热水;神经电生理检查:神经传导速度减慢;坐位血压 $\leq 140/90\text{mmHg}$;患者知情并签署同意书。

1.4 排除标准 合并发生糖尿病酮症酸中毒者;合并有严重的肝肾功能异常或有严重心脑血管疾病者;哺乳或妊娠期妇女;不能配合进行观察者。

1.5 剔除标准与脱落标准 剔除标准:血糖控制不佳,超出规定范围;合并发生严重心脑血管疾病;合并发生糖尿病酮症酸中毒;服用其他DPN治疗药物;出现意外情况患者不能继续接受治疗。脱落标准:所有纳入试验患者进行临床治疗后,退出临床试验或没有完成试验,均视为脱落病例。

2 治疗方法

2组患者均先予1个月基础治疗:通过胰岛素、口服降糖药、适当运动、控制饮食来调节血糖,维持糖化血红蛋白(HbA1c) $<7.5\%$,FBG $<8.0\text{mmol/L}$,PBG $<10.0\text{mmol/L}$;根据具体病情情况选择合适药物控制甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、血压在正常范围内。

2.1 治疗组 继续基础治疗的同时予生脉散加味,药物组成:全蝎6g、鬼箭羽10g、丹参15g、狗脊15g、续断15g、黄芪20g、麦冬15g、山茱萸15g、人参20g、五味子15g,每日1剂,水煎分早晚2次口服,每次300mL。

2.2 对照组 继续基础治疗的同时予弥可保[卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20030812]口服,500 μg /次,3次/d。

2组疗程均为2个月。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候评分和糖尿病神经病变评分(MDNS) 治疗前后对2组患者进行中医证候评分和MDNS评分。中医证候评分根据患者肢端疼痛、肤色黯淡、四末不温、手足麻痹、皮温下降症状,按无、轻、中、重程度分别记0、2、4、6分^[4-6];根据密歇根糖尿病神经病变评分量表^[7],MDNS评分越低提示神经病变程度越轻。

3.1.2 神经传导速度 运用Reporter型肌电图检测仪(意大利百胜公司生产)测量腓总神经、胫后神经、正中神经的运动神经传导速度(MNCV)及感觉神经传导速度(SNCV),治疗前后各测量1次。

3.1.3 血清氧化应激指标 试剂盒由南京建成生物工程研究

所提供,采用Fe³⁺/Fe²⁺化学法检测总抗氧化能力(TAOC),采用黄嘌呤氧化酶测定超氧化物歧化酶(SOD),采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA),治疗前后各检测1次,计算TAOC/MDA抗氧化比值,进行相关性分析。

3.1.4 基础指标及安全性指标 治疗前后测定2组患者血压、血脂、HbA1c、FBG、PBG;治疗期间记录出现的不良反应,检测肝、肾功能和血常规。

3.2 疗效判定标准^[4] 完全缓解:病情显著好转,神经传导速度恢复正常,中医临床症状完全消失;显效:神经传导速度升高大于10%,中医临床症状评分减少大于70%;有效:神经传导速度升高大于5%,中医临床症状评分减少大于30%;无效:神经传导速度及中医症状评分无显著改善,均未达到有效标准。

3.3 统计学方法 数据分析运用SPSS 19.0统计软件。计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,使用独立样本t检验进行组间比较,使用配对t检验进行组内比较,若为非正态分布资料,则使用非参数检验;计数资料(率)运用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者临床疗效比较 见表1。

组别	例数	完全缓解	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	9(18.0)	17(34.0)	19(38.0)	5(10.0)	45(90.0)*
对照组	50	5(10.0)	13(26.0)	17(34.0)	15(30.0)	35(70.0)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后中医证候评分、MDNS评分比较 见表2。

组别	例数	中医证候评分		MDNS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	32.65 \pm 4.54	14.34 \pm 6.91 ^{###}	21.46 \pm 2.99	12.37 \pm 4.47 ^{###}
对照组	50	32.19 \pm 4.19	27.06 \pm 9.65*	21.11 \pm 2.77	18.62 \pm 7.05*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,## $P < 0.01$ 。

3.4.3 2组患者治疗前后神经传导速度比较 见表3。

组别	时间	MNCV			SNCV		
		正中神经	胫后神经	腓总神经	正中神经	胫后神经	腓总神经
治疗组 (n=50)	治疗前	52.74 \pm 2.71	38.74 \pm 1.21	38.05 \pm 1.26	41.15 \pm 1.96	28.77 \pm 1.20	27.15 \pm 1.26
	治疗后	57.18 \pm 2.72 ^{##}	42.87 \pm 2.49 ^{##}	42.24 \pm 2.47 ^{##}	45.90 \pm 2.93 ^{##}	33.90 \pm 1.27 ^{##}	32.08 \pm 1.79 ^{##}
对照组 (n=50)	治疗前	51.95 \pm 0.44	38.76 \pm 1.62	37.79 \pm 1.57	40.49 \pm 1.48	28.49 \pm 1.39	26.92 \pm 1.33
	治疗后	53.05 \pm 3.78	40.49 \pm 1.54 [*]	40.32 \pm 1.34 [*]	42.59 \pm 2.05 [*]	30.32 \pm 2.03 ^{**}	30.02 \pm 2.91 ^{**}

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,## $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组患者治疗前后氧化应激指标比较 结果见表4。TAOC与MDA水平变化呈显著负相关($r=-0.203, P<0.01$)。

3.5 2组患者基础指标及不良反应发生情况 2组患者治疗前后及组间比较,各基础指标(血压、血脂、糖化血红蛋白、血糖)无统计学差异($P>0.05$),可以排除因血压、血脂、糖化血红蛋白、血糖的异常波动对结果产生影响。治疗期间2组患者均未出现与使用药物有关的过敏及不良反应,且治疗前后肝、肾功能和血常规检查结果均在正常范围内,无显著性差异。

4 讨论

DPN发病机制复杂,目前公认的发病机制有生长因子缺乏、氨基己糖途径、蛋白激酶C(PKC)途径、晚期糖基化终末产物(AGEs)途径、多元醇途径。研究证实,DPN发病的基础机制及核心为氧化应激,因氧化应激而触发疾病发生,形成“氧化应激学说”^[8-9]。学说认为,当处于DM状态时,会诱发氧化应激发生,进一步激发其他发病机制,激发后产生大量自由基,使氧化应激反应进一步加剧。因此选用有效安全的抗氧化药物治疗DPN已成为研究的新方向。目前治疗DPN的主要抗氧化剂有维生素E、维生素C、褪黑素、牛磺酸、 α -硫辛酸,而口服弥可保治疗DPN同样可起到修复和营养神经的抗氧化应激作用^[10-11]。DPN通过抗氧化治疗可降低体内氧化应激产物的含量,改善氧化应激状态,减少神经组织的氧化损伤,对神经组织进行修复及保护,达到治疗目的^[12]。

DPN归属于中医学“痿证”“痹证”范畴,由于消渴病久病迁延不愈,久病久虚入络而引发此病,出现变证、并病。阴虚燥热为消渴病主要病机,久病耗伤机体正气,致营卫失调,脉络空虚,出现气血亏虚,气血运行失调,瘀阻脉络,诱发诸病证。因此从络病理论出发对DPN进行治疗往往取得不错疗效^[13-14]。DPN发病的主要病机为瘀阻脉络、络虚气滞、肝肾亏虚,应以化痰通络、养阴益气、滋补肝肾为主要治则。本研究使用生脉散加味,方中山茱萸、麦冬、黄芪、五味子、人参滋补肝肾、养阴益气,狗脊、续断增进强筋壮骨之功,鬼箭羽、丹参可活血养血,补而不滞,逐瘀同时而无破血之弊,配合全蝎祛风通络。

本研究结果表明,DPN患者加用生脉散加味治疗后显著提高了神经传导速度并改善临床症状,总有效率明显优于对照组,且用药安全。2组患者治疗后TAOC/MDA显著提高,血清SOD活性及TAOC水平显

表4 治疗组与对照组治疗前后血清MDA、SOD、TAOC水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	MDA (nmol/mL)	SOD (NU/mL)	TAOC (U/mL)	TAOC/MDA (U/nmol)
治疗组	治疗前	50	7.05±0.35	69.02±7.19	6.93±0.53	1.11±0.20
	治疗后	50	4.18±0.45 ^{###}	98.18±7.15 ^{###}	9.33±0.77 ^{###}	2.45±0.35 ^{###}
对照组	治疗前	50	6.96±0.44	68.46±8.03	6.85±0.52	1.12±0.17
	治疗后	50	6.15±0.80 [*]	72.19±10.54 [*]	7.77±1.07 [*]	1.33±0.22 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,## $P<0.01$ 。

著提高,MDA水平显著降低,TAOC与MDA水平变化呈显著负相关,且治疗组优于对照组,提示通过治疗,明显改善了患者体内氧化应激状态,尤其是治疗组。TAOC/MDA比值可以用来反映机体综合氧化应激反应程度,与对照组比较,治疗组的综合氧化应激反应程度显著降低。在糖尿病的发生、发展进程中,氧化应激产生的主要机制有:抗氧化系统清除能力减弱、蛋白激酶C(PKC)的活化、多元醇通路的活性增高、蛋白质的非酶糖化、糖自氧化。从上述分析可以看出,患者机体的总抗氧化能力(TAOC)、SOD水平的下降及丙二醛(MDA)的增加,与DPN发病密切相关。因此补充抗氧化剂为治疗DPN的重要措施,抗氧化剂能够清除体内生成的自由基,帮助机体恢复并提高抗氧化能力。中药药理学研究证实,鬼箭羽、丹参、黄芪、狗脊、续断、山茱萸等药物均可起到抗脂质过氧化、抑制氧自由基的作用,但各味中药在复方中的药理作用机制并未阐明。治疗前后2组患者血脂血糖水平稳定,证明生脉散加味的治疗作用并不是因为血脂血糖水平的下降才达到的,而是通过抑制体内氧化应激反应来起到治疗效应的。因此,可推测生脉散加味治疗DPN的机制为拮抗体内氧化应激造成的损伤,但方剂中各单味药的有效成分、作用靶点、具体的作用机制尚未明确,有待进一步研究。

参考文献

- [1] YANG W Y, LU J M, WENG J P, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090.
- [2] 程艳刚, 荆然, 谭金燕, 等. 生脉散的现代药理及作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5): 253.
- [3] 陆俊茜, 项坤三, 贾伟平, 等. ADA及WHO糖尿病诊断标准在中国人中检出率的变化及迁移[J]. 中国糖尿病杂志, 1999, 7(5): 259.
- [4] 曹仁颐, 曹志新. 血糖异常老年人的心血管病: ADA与WHO糖尿病诊断标准的比较[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2000, 20(6): 328.
- [5] 王文锐, 王波, 陈洁, 等. 糖尿病心脏自主神经病变患者中医证候学观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 3021.
- [6] 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.

加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后 气血两虚证 35 例临床研究

刘博¹ 王玉梅² 张莉² 周少英¹ 王涛¹ 王晓丽¹ 孙江江¹

(1. 邯郸市中心医院, 河北邯郸056008; 2. 邯郸市第一医院, 河北邯郸056002)

摘要 目的:观察加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后气血两虚证的临床疗效。方法:选取老年胃癌术后气血两虚证患者70例,按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组35例。治疗组使用加味十全大补汤联合瑞素肠内营养支持治疗,对照组仅使用瑞素治疗。治疗10d后观察并比较2组患者治疗前后中医症候积分、免疫指标、炎症指标水平,比较治疗后2组患者每日氮平衡、总蛋白(TP)、前白蛋白(PA)指标水平,并比较2组临床疗效。结果:2组患者治疗后头晕目眩、少气懒言、神疲乏力、心悸失眠、面色少华、畏寒肢冷、自汗盗汗、唇甲色淡等中医症候均较治疗前明显改善($P<0.01$),治疗组改善程度明显优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗组患者每日氮平衡、TP、PA随时间增长的趋势明显优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。2组患者的CD4⁺ T淋巴细胞亚群及CD4⁺/CD8⁺均较治疗前明显提高($P<0.01$), CD8⁺ T淋巴细胞亚群较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗组各指标改善程度较对照组更加显著($P<0.05$)。2组患者的白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)均较治疗前显著降低($P<0.01$),治疗组下降程度较对照组更加显著($P<0.05$)。治疗组中医症候总有效率为94.3%,明显高于对照组的65.7%($P=0.009$)。结论:加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后气血两虚证能减轻中医症候,改善营养状况,提高免疫功能,减轻炎症反应,临床疗效确切。

关键词 胃癌术后;老年人;气血两虚;肠内营养;十全大补汤;瑞素

中图分类号 R735.2 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)05-0031-04

基金项目 2017年河北省中医药管理局科研计划项目(2017294)

手术切除肿瘤是胃癌治疗的基本方法和主要手段^[1]。术后营养不良是老年胃癌患者常见且突出的并发症,肠内营养(enteral nutrition, EN)可改善老年胃癌患者术后营养不良状态,同时降低因此带来的并发症发生率及死亡率^[2]。许多研究表明,中西医结合肠内营养治疗老年胃癌术后患者具有显著优势^[3]。中医学认为,胃癌术后,患者元气大伤,且术中

失血导致气血两虚,术后出现正气亏虚,祛邪无力,脾失健运,日久消耗正气^[4]。术后的治疗原则为补益气血,十全大补汤是经典方剂,对肿瘤细胞的生长具有抑制作用,还能改善营养状态,提高血清氨基酸水平^[5]。笔者近年来在临床上运用加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后气血两虚证取得了满意的效果,现将相关临床研究结果报道如下。

- [7] 张春风,谢云, PRIYADARSHINI Y Z, 等. 密歇根筛查量表对糖尿病神经病变的诊断价值[J]. 天津医药, 2013, 41(3): 208.
- [8] 刘杰,孙冰,班博,等. 糖尿病周围神经病变氧化应激等相关机制探讨[J]. 北京医学, 2015, 37(1): 16.
- [9] 张琰,何煜,廖婷婷,等. 还原型谷胱甘肽对早期2型糖尿病肾病氧化应激状态的影响[C]//中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编. 2013: 380.
- [10] 张蜀平,陆菊明,潘长玉. 弥可保对糖尿病周围神经病变治疗作用的实验研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 14(2): 130.
- [11] 张福华,聂志奎. 弥可保治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(7): 897.
- [12] 郭妮. 抗氧化应激在糖尿病周围神经病变治疗中的作用研

究[J]. 右江民族医学院学报, 2013, 35(5): 678.

- [13] 刘晓军,徐春,孙小萌,等. 银丹心脑通胶囊对2型糖尿病患者氧化应激及血管内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 708.
- [14] 陈盛业. 张兰对糖尿病周围神经病变络病学说新识[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 172.

第一作者: 高速(1982—), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合治疗内分泌代谢性疾病. lnzygs@sohu.com

修回日期: 2018-12-05

编辑: 吴宁