

参芪降糖颗粒联合银杏叶胶囊治疗 糖尿病周围神经病变 52 例

汪晓妹

(青海大学附属医院, 西宁 810000)

[摘要] **目的:**探讨参芪降糖颗粒、银杏叶胶囊联合甲钴胺及 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效及对氧化应激指标和血清胱抑素 C(Cys-C)水平的影响。**方法:**104 例 DPN 患者随机按数字表法分为西药组和中西医结合组各 52 例。西药组采用甲钴胺片,0.5 mg/次,3 次/d;和硫辛酸胶囊,0.6 g/次,1 次/d,口服。中西医结合组在西药组治疗的基础上加服参芪降糖颗粒,2 g/次,3 次/d;和银杏叶胶囊,2 粒/次,3 次/d。两组疗程均为 3 个月。进行治疗前后临床症状积分和多伦多(Toronto clinical scoring system, TCSS)临床评分系统评价;检测治疗前后正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的运动传导速度(MNCV)和感觉传导速度(SNCV),检测血清总抗氧化能力(TAOC),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)和 Cys-C 水平。**结果:**经 Ridit 分析,中西医结合组临床疗效优于西药组($P < 0.05$);治疗后中西医结合组临床症状积分和 Toronto 临床系统评分低于西药组($P < 0.01$);治疗后中西医结合组正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经感觉传导速度(SNCV)和运动传导速度(MNCV)均比西药组有提高($P < 0.01$);治疗后中西医结合组 SOD,MDA 和 Cys-C 水平低于西药组($P < 0.01$),TAOC 水平高于西药组($P < 0.01$)。**结论:**参芪降糖颗粒、银杏叶胶囊联合甲钴胺及 α -硫辛酸治疗 DPN 疗效优于单纯西药治疗,其作用机制可能与减轻氧化应激损伤,降低血清 Cys-C 水平有关。

[关键词] 糖尿病周围神经病变;参芪降糖颗粒;银杏叶胶囊;中西医结合疗法;氧化应激;血清胱抑素 C
[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)05-0201-05
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050201

Effect of Shenqi Jiangtang Granules Integrated Ginkgo Leaf Capsules Therapy in Treating 52 Cases with Diabetes Peripheral Neuropathy WANG Xiao-mei (Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative effects of Shenqi Jiangtang granules, Ginkgo leaf capsules jointed with mecobalamine and α -lipoic acid in treating diabetes peripheral neuropathy (DPN) and to investigate its influence on levels of oxidative stress indicators and serum cystatin C (Cys-C). **Method:** One hundred and four DPN patients were randomly divided into the Western medicine group (52 cases) and the combination group (52 cases), Patients in the Western medicine group took 0.5 mg mecobalamine tablets thrice daily and 0.6 g thioctic acid capsules once daily. On the basis of therapy in the Western medicine group, patients in the combination group added 2 g Shenqi Jiangtang granules and 2 pieces of Ginkgo leaf capsules thrice daily. All patients in the two groups received 3 months of treatment. Integral scores of symptoms and Toronto (Toronto clinical scoring system, TCSS) clinical grading were conducted before and after therapy. Motor conduction velocity (MNCV) and sensory conduction velocity (SNCV) of median nerve, ulnar nerve, the common peroneal nerve, anterior tibial nerve were detected. Levels of serum total antioxidant capacity (TAOC), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and Cys-C were tested before and after treatment. **Result:** The curative effects in the combination group were superior to those in the western medicine group ($P < 0.05$). After therapy, clinical symptom integral and Toronto clinical scores in the combination group were lower than those in the western medicine group ($P < 0.01$). MNCV and SNCV of median nerve, ulnar nerve, common peroneal nerve, anterior tibial nerve in the combination group had higher improvement as compared with those in the Western medicine group ($P <$

0.01). Levels of SOD, MDA and Cys-C in the combination group were inferior to those in the western medicine group ($P < 0.01$), while the TAOC level was higher than that in the Western medicine group ($P < 0.01$).

Conclusion: The curative effects of Shenqi Jiangtang granules, Ginkgo leaf capsules jointed with mecobalamine and α -lipoic acid therapy is superior to using Western medicine alone in treating DPN disease. Its mechanism may be related to relieving oxidative stress injury and reducing serum Cys-C level.

[**Key words**] diabetes peripheral neuropathy; Shenqi Jiangtang granules; Ginkgo leaf capsules; traditional Chinese combined western medicine therapy; oxidative stress; serum inhibition C

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,主要临床特征为四肢远端感觉、运动障碍,挛急疼痛为特征,是糖尿病患者致残的主要原因。血管损伤、代谢紊乱、神经营养因子缺乏、氧化应激等多因素共同作用导致此病的发生,但确切机制仍然不清。目前尚无特效治疗 DPN 的方法,主要治疗措施为控制血糖、血压、调整血脂、神经营养及镇静止痛等对症处理措施,效果均欠佳^[1-2]。临床常用不同作用机制的药物联合治疗 DPN,以提高疗效。甲钴胺是维生素 B₁₂的衍生物,能刺激轴浆蛋白质及血旺细胞合成卵磷脂,修复髓鞘,具有促进神经再生和激活的作用,能改善神经传导速度^[3]; α -硫辛酸是强效抗氧化剂,能清除自由基和活性氧发挥抗氧化作用,增加神经营养血管的血流量,改善神经传导速度,系统评价的结果显示采用 α -硫辛酸联合甲钴胺的方法治疗糖尿病周围神经病变更加有效^[4]。

DPN 属于中医“消渴痹证”,其病机为气阴两伤,脉络瘀阻。参芪降糖颗粒益气养阴,滋脾补肾之功,银杏叶胶囊能活血化瘀通络,本研究探讨了在甲钴胺及 α -硫辛酸治疗的基础上,采用参芪降糖颗粒联合银杏叶胶囊的中西医结合方案治疗 DPN 的临床疗效,并探讨该结合方案对氧化应激指标总抗氧化能力(TAOC),丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD)及血清胱抑素 C(Cys-C)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择青海大学附属医院内分泌科 2012 年 10 月—2014 年 4 月符合条件的 104 例患者作为研究对象,随机按数字表法分为西药组和中西医结合组各 52 例。西药组男 27 例,女 25 例;年龄 48~70 岁,平均(58.1±11.4)岁;糖尿病病程 7~18 年,平均(9.8±3.4)年;DPN 病程 3 个月~2.5 年,平均(8.5±7.4)个月。中西医结合组男 29 例,女 23 例;年龄 50~70 岁,平均(58.9±10.1)岁;糖尿病病程 8~20 年,平均(10.6±3.1)年;DPN 病程 3 个月~2.8 年,平均(9.4±6.8)个月。两组患者性

别、年龄、糖尿病及 DPN 病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照“糖尿病周围神经病变中医防治指南”^[5]制定。①有糖尿病病史或诊断糖尿病的证据;②出现感觉、运动神经病变的临床表现;③神经电生理检查的异常改变。并排除中毒性末梢神经炎,感染性多发性神经根神经炎,结节性多动脉炎,脊髓空洞症及下肢其他神经病变等疾病。

1.2.2 中医辨证标准^[5] 气或(和)阴虚兼血瘀症。主证:肢体麻木、肢体不温等感觉异常;肢体疼痛、刺痛或灼痛。次证:气短乏力,神疲倦怠,自汗畏风,易于感冒;或五心烦热,失眠多梦,皮肤干燥,腰膝酸软,头晕耳鸣;口干少饮,便秘;或肌肉无萎缩,口唇舌暗,或紫暗、瘀斑、舌下静脉紫暗怒张等。主证必备,结合次证即可进行诊断。

1.3 纳入标准 ①符合 DPN 诊断标准且符合中医气或(和)阴虚兼血瘀证辨证者;②年龄不超过 70 岁者;③取得受试者知情同意;④取得知情同意后均可入选。

1.4 排除标准 ①近 1 个月内有糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱或处于其他严重应激状态者;②存在其他可能引起周围性神经病的因素,如药物、铅、苯、汽油、乙醇等有机溶剂或其他毒物接触的职业因素。③中医辨证以阳虚寒凝为主者;④合并严重心、肝、肾功能异常者及精神病患者;⑤过敏体质或有对多种药物过敏史者。

1.5 治疗方法 基础治疗:给予糖尿病健康教育,饮食控制,控制血糖,保持血糖、血压平稳等处理。西药组口服甲钴胺片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字 H20030812],0.5 mg/次,3 次/d;和硫辛酸胶囊(蓬莱诺康药业有限公司,国药准字 H20133253),0.6 g/次,1 次/d,口服。中西医结合组在西药组治疗的基础上加服参芪降糖颗粒(鲁南厚普制药有限公司,国药准字 Z10950075),2 g/次,3 次/d;和银杏叶胶囊(常州兰陵制药有限公司,国药

准字 Z20040100), 2 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 3 个月。

1.6 观察指标 ①临床症状积分,四肢疼痛、四肢发凉、肢软无力、感觉减退、肢软麻木、肌肉萎缩,根据不同程度分别记录 0, 2, 4, 6 分^[1]。②Toronto 临床系统评分^[1],包括症状分、反射分和感觉试验分,得分越高,神经功能受损越严重,总分最高 19 分。③神经电生理检查,采用丹麦产 DISA2000 型肌电图仪进行正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的运动传导速度(MNCV)和感觉传导速度(SNCV)检测。④采用 Fe³⁺/Fe²⁺还原法检测血清总抗氧化能力(TAOC),黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD),硫代巴比妥酸法检测丙二醛(MDA),试剂盒由武汉汉博生物公司提供,Cys-C 采用全自动生化分析仪。以上指标均在治疗前后各进行 1 次评价。

1.7 疗效标准 临床痊愈:肢体麻、凉、痛、痿的症状、体征消失或基本消失,证候积分≥90%。显效:肢体麻、凉、痛、痿的症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%。有效:肢体麻、凉、痛、痿的症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%;无效:肢体麻、凉、痛、痿的症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经 Ridit 分析,中西医结合组临床疗效优于西药组,差异有统计学意义(*P* <

0.05),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较
Table 1 Comparison of curative effects for two groups

组别	临床痊愈	显效	有效	无效
西药	10	14	18	10
中西医结合	16	25	8	3

2.2 两组治疗前后临床症状积分和 Toronto 临床评分比较 治疗后两组临床症状积分和 Toronto 临床评分均比治疗前下降,治疗后中西医结合组临床症状积分和 Toronto 临床评分均低于西药组(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 两组治疗前后临床症状积分和 Toronto 临床评分比较($\bar{x} \pm s$, *n* = 52)

Table 2 Comparison of clinical symptom integral and Toronto clinical scores for two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, *n* = 52)

组别	时间	临床症状	Toronto 临床
西药	治疗前	15.6 ± 2.8	13.4 ± 2.1
	治疗后	9.5 ± 2.2 ¹⁾	6.8 ± 1.7 ¹⁾
中西医结合	治疗前	16.7 ± 2.9	13.7 ± 2.3
	治疗后	5.4 ± 1.7 ^{1,2)}	3.9 ± 1.2 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.01;与西药组治疗后比较²⁾ *P* < 0.01(表 3 ~ 5 同)。

2.3 两组治疗前后正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的运动传导速度(MNCV)比较 治疗后两组正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的 MNCV 均比治疗前提高,中西医结合组传导速度好于西药组(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 两组治疗前后正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经运动 MNCV 比较($\bar{x} \pm s$, *n* = 52)

Table 3 Comparison of movement MNCV of median nerve, ulnar nerve, common peroneal nerve, anterior tibial nerve for two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, *n* = 52)

组别	时间	正中神经	尺神经	腓总神经	胫前神经
西药	治疗前	44.6 ± 3.15	45.4 ± 3.53	39.5 ± 2.75	37.9 ± 2.63
	治疗后	49.2 ± 3.73 ¹⁾	50.1 ± 3.83 ¹⁾	41.7 ± 2.98 ¹⁾	40.3 ± 2.66 ¹⁾
中西医结合	治疗前	43.9 ± 3.51	44.8 ± 3.37	38.7 ± 2.73	37.4 ± 2.48
	治疗后	51.6 ± 3.93 ^{1,2)}	53.2 ± 4.14 ^{1,2)}	43.5 ± 3.05 ^{1,2)}	42.7 ± 2.63 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经感觉传导速度(SNCV)比较 治疗后两组正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的 SNCV 均比治疗前提高,中西医结合组传导速度好于西药组(*P* < 0.01),见表 4。

2.5 两组治疗前后血清 TAOC, SOD, MDA 和 Cys-C 比较 治疗后两组 SOD, MDA 和 Cys-C 水平均比治疗前下降,中西医结合组下降更为显著(*P* < 0.01);两组 TAOC 较治疗前上升,中西医结合组上升更为显著(*P* < 0.01),见表 5。

表 4 两组治疗前后正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经感觉 SNCV 比较($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 4 Feeling SNCV of median nerve, ulnar nerve, common peroneal nerve, anterior tibial nerve for two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	时间	正中神经	尺神经	腓总神经	胫前神经
西药	治疗前	42.8 ± 3.87	41.7 ± 3.15	38.4 ± 3.46	39.6 ± 3.75
	治疗后	47.9 ± 4.28 ¹⁾	46.9 ± 4.32 ¹⁾	42.6 ± 4.17 ¹⁾	43.2 ± 3.94 ¹⁾
中西医结合	治疗前	42.4 ± 3.76	42.1 ± 2.97	37.9 ± 3.52	40.2 ± 3.81
	治疗后	50.6 ± 4.63 ^{1,2)}	49.8 ± 4.45 ^{1,2)}	45.3 ± 4.42 ^{1,2)}	46.8 ± 4.28 ^{1,2)}

表 5 两组治疗前后血清 TAOC,SOD,MDA 和 Cys-C 比较($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 5 The two groups before and after treatment comparison of serum TAOC,SOD,MDA and Cys-C levels($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	时间	TAOC/U·mL ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹	MDA/nmol·L ⁻¹	Cys-C/mg·L ⁻¹
西药	治疗前	9.6 ± 2.71	70.4 ± 13.6	6.6 ± 1.27	2.64 ± 0.42
	治疗后	11.3 ± 2.85	82.1 ± 19.5	5.0 ± 0.92 ¹⁾	1.79 ± 0.37 ¹⁾
中西医结合	治疗前	9.5 ± 2.65	71.7 ± 15.2	6.8 ± 1.15	2.57 ± 0.40
	治疗后	13.1 ± 2.94 ^{1,2)}	88.6 ± 14.8 ^{1,2)}	4.2 ± 0.65 ^{1,3)}	1.30 ± 0.35 ^{1,2)}

3 讨论

DPN 是因消渴日久,耗伤气阴,阴阳气血亏虚,血行瘀滞,脉络痹阻所致,属本虚标实证。病位在脉络、肌肤、筋肉,以气(阴)血亏虚为本,瘀血阻络为标。《普济方》云:“肾消口渴,眼湿阴痿,手足烦疼”。《证治要诀》载:“消渴日久,精血亏耗,可致雀盲或四肢麻木疼痛”。《圣济总录》载:“消渴者,久不治,则经络壅涩,留于肌肉,变为痈疽”。可见“气不至则麻”、“血不荣则木”、“气血失充则痿”,或机体失于充养、血行艰涩、瘀血阻络、脉络不通、四肢偏废均导致“麻木”、“血痹”、“痛证”、“痿证”的发生^[5-6]。

参芪降糖颗粒中人参、黄芪大补元气,五味子、地黄、麦冬、天花粉等滋阴生津,覆盆子、枸杞子等滋肾固本,山药、茯苓健脾和胃。实验及临床研究显示参芪降糖颗粒能降低血糖,改善胰腺β细胞的形态和数目,能对抗胰岛素、促进β细胞的修复、促进胰岛素分泌、增强胰岛素生物活性的作用,还能调节血脂^[7]。银杏叶胶囊其有效成分能清除自由基,拮抗血小板激活因子,改善血流动力学与血液流变学,降低血液黏稠度等多功能^[8],二药合作共奏益气养阴清热,活血化瘀,通经活络之功,正投 DPN 气阴两虚,脉络瘀阻的病机特点。

本组资料显示参芪降糖颗粒、银杏叶胶囊联合甲钴胺及α-硫辛酸治疗 DPN 后,临床症状积分和 Toronto 临床评分显著下降并低于西药组,正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经感觉传导速度(SNCV)和运动传导速度(MNCV)均比西药组提高,

提示了参芪降糖颗粒和银杏叶胶囊使用减轻了 DPN 症状、体征,提高了周围神经的传导速度。

DPN 的发病机制复杂,其中氧化应激学说倍受关注。糖尿病的特征是慢性高血糖导致的细胞代谢失调,高血糖所致的活性氧自由基(ROS)升高,过度激活糖代谢的异常通路,进而又促进 ROS 的生成。ROS 等可接氧化损伤 DNA,蛋白质、脂质等生物大分子,造成神经元和血管内皮细胞结构和功能紊乱。氧化应激还能通过晚期糖基化终末产物形成、蛋白激酶 C 途径激活、多元醇代谢及己糖胺通路 4 条经典高血糖损伤途径激活多种细胞信号转导分子,最终改变细胞内的基因表达、蛋白质功能,使内皮细胞和神经元功能失调,细胞凋亡,可见氧化应激反应贯穿于 DPN 的血管学说和代谢学说^[9-10]。MDA 为不饱和脂肪酸脂质过氧化反应的终产物,反映糖尿病患者机体脂质过氧化水平。血清 SOD 及 T-AOC 水平反映机体抗氧化应激能力,T-AOC 是对糖尿病氧化应激所致 DPN 的保护因素。研究显示 MDA 是 DPN 重要影响因素之一,且与 TAOC,SOD 呈负相关^[11-12]。本研究结果显示参芪降糖颗粒能提高 DPN 患者血清 TAOC,SOD 水平,降低 MDA 水平,具有抗氧化应激作用而对减轻糖尿病神经损伤,因而能改善 DPN。

Cys-C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,近年来学者已经注意到其与糖尿病微血管病变的关系,可通过对微血管内皮产生影响或直接损害神经组织而导致 DPN 的发生发展,血清 Cys-C 水平是其独立危险因素,可反映 DPN 程度^[13]。本研究显示治疗后

中西医结合组 Cys-C 低于西药组,提示了参芪降糖颗粒和银杏叶胶囊的使用能降低 DPN 血清 Cys-C,减轻了神经损害程度。

综上,参芪降糖颗粒、银杏叶胶囊联合甲钴胺及 α -硫辛酸治疗 DPN 疗效优于单纯西药治疗,其作用机制可能与减轻氧化应激损伤,降低血清 Cys-C 水平有关。

[参考文献]

[1] 庞国明,闫镛,朱璞,等. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿[J]. 中华中医药杂志,2010,25(2): 260-264.

[2] 邱鸿琳. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变临床研究进展[J]. 广西中医药大学学报,2013,16(2): 99-101.

[3] Okakda K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model[J]. Exp Neurol,2010,222(2):191-203.

[4] 李竞,张琳,赵湜. α -硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析[J]. 中国医药导报,2013,10(3):88-90.

[5] 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,2011,22(9): 119-121.

[6] 张涛静,龚燕冰,周晖,等. 糖尿病周围神经病变的中西医结合诊治[J]. 中华中医药杂志,2014,29(8): 2433-2436.

[7] 闫冬雪,杨振华,李艳颖,等. 参芪降糖颗粒干预糖耐量减低临床研究[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(5):786-787.

[8] 金萍. 银杏叶的药理功能及银杏叶胶囊临床治疗高脂血症的研究[J]. 首都医药,2012,12(8):50-51.

[9] 施丽丽,任明山,吴元洁. 糖尿病周围神经病变与氧化应激研究现状[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(1):94-96.

[10] Obrosova I G, Drel V R, Oltman C L, et al. Role of nitrosative stress in early neuropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-diabetic rats[J]. Am J Physiol,2007,293(6):E1645-1655.

[11] 孟柳,朱筠. 2 型糖尿病周围神经病变与血清 TAOC, MDA,SOD 相关性研究[J]. 实用糖尿病杂志,2011,7(5):18-19.

[12] 刘杰,孙冰,班博,等. 芪桂类方内外合治气阴两虚兼瘀瘀阻络型 2 型糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(9):1053-1058.

[13] 陈兰英,郑芬萍,李红. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清胱抑素 C 水平及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(8):700-703.

[责任编辑 何希荣]