

八味芪丹胶囊联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变临床观察

张进军¹, 陈晓雯¹, 金虹², 张景景², 王静²

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012)

[摘要]目的 观察八味芪丹胶囊联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床疗效及对患者血清铁蛋白及氧化应激指标的影响, 探讨其可能的作用机制。方法 将 62 例糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)患者随机分成观察组和对照组, 每组 31 例。两组均以个体化降糖为基础治疗, 对照组另口服依帕司他, 观察组在对照组疗法的基础上加用八味芪丹胶囊, 疗程均为 4 周。分别采用中医证候评分、多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)评定临床疗效, 采用神经电检诊仪检测神经传导速度, 采用化学比色法检测血清铁蛋白(serum ferritin, SF), 硫代巴比妥酸法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平, 化学发光法检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平。结果 治疗后两组患者中医证候评分、TCSS 评分均较治疗前明显减少($P < 0.05$), 且观察组减少程度大于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组患者神经传导速度均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 且观察组较对照组提高更为明显($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清 SF、MDA 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), SOD 水平明显升高($P < 0.05$); 且观察组 SF、MDA 水平的降低程度以及 SOD 水平的升高程度均大于对照组($P < 0.05$)。结论 八味芪丹胶囊联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变的疗效优于单用依帕司他, 且能有效提高神经传导速度, 其机制可能与调节铁代谢途径、改善氧化应激反应有关。

[关键词]八味芪丹胶囊; 2 型糖尿病周围神经病变; 依帕司他; 氧化应激; 神经传导速度

[中图分类号]R587.2 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2021.01.007

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是指患者被诊断为糖尿病时或之后出现的周围神经功能障碍, 主要表现为肢体疼痛、麻

木、感觉异常等, 是糖尿病常见的慢性并发症之一。目前, 西医对 DPN 的治疗主要通过降低血糖、改善微循环、抗氧化应激、营养神经、改善代谢紊乱及疼痛管理来控制病情发展^[1]。临床常用依帕司他、硫辛酸、甲钴胺联合治疗, 虽有一定疗效, 但仍有部分患者症状改善不明显。因用药种类繁多, 患者本身服用降血糖、降血压、调血脂药物已较多, 再多药联用会导致不良反应增加、患者依从性差、医疗费用增多等弊端^[2]。近年来, 中医药在治疗 DPN 的基础和

基金项目:安徽省名中医及基层名中医工作室建设项目(中医药发展秘[2018]11号)

作者简介:张进军(1978-), 男, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师

通信作者:陈晓雯(1958-), 女, 主任医师, 硕士研究生导师, chxw001@yeah.net

Capsule combined with eszopiclone, and those in the control group were given eszopiclone alone; each course of treatment was 2 weeks, and both groups were treated for two courses. The two groups were compared in terms of total traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score and the total score of Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) before treatment and after 2 and 4 weeks of treatment. PSQI was used to evaluate overall response after 4 weeks of drug withdrawal. **Results** Before treatment, there were no significant differences in total TCM syndrome score and the total score of PSQI between the two groups ($P > 0.05$). After 2 and 4 weeks of treatment, there were significant differences in total TCM syndrome score and the total score of PSQI between the two groups ($P < 0.05$). The treatment group had a significantly better long-term clinical outcome than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wuling Capsule combined with eszopiclone has marked clinical efficacy and good safety in the treatment of insomnia with disharmony between heart and kidney.

[Key words] Wuling Capsule; Insomnia; Disharmony between heart and kidney; Eszopiclone

临床研究方面,取得了较大的进展,整体疗效凸显,中药复方具有多途径、多靶点等特点,具有简化治疗方案之优势。有学者对中药复方治疗 DPN 的机制进行了探讨,如周雯等^[3]观察黄芪桂枝五物汤对 DPN 大鼠的影响,发现其具有抗氧化应激、调控炎症反应和促进损伤神经营养修复等作用。笔者临床采用八味芪丹胶囊联合依帕司他治疗 DPN 取得满意疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 所有患者均符合中华医学会《中国 2 型糖尿病防治指南》(2017 年版)^[1] DPN 诊断标准;经肌电图等神经电生理检查确定胫神经、腓总神经、腓肠神经和腓浅神经传导速度减慢。

1.1.2 中医辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4],拟定 DPN 气阴两虚夹瘀型辨证标准。主症:肢体麻木、肢体疼痛;次症:肢体发凉、倦怠乏力、口干咽燥、五心烦热、腰膝酸软;舌脉:舌体胖大,舌紫暗或有瘀斑,脉细涩无力。具备主症 1 项以上和次症 2 项,参照舌脉即可确诊。

1.2 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②符合上述中医辨证标准;③年龄为 30~70 岁;④愿意接受八

味芪丹胶囊联合依帕司他进行 DPN 的系统治疗;⑤签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①其他原因引起的周围神经病变;②合并糖尿病酮症等糖尿病危重并发症;③有贫血病史,近期进行过输血、铁剂治疗;④患有甲状腺疾病、各种急慢性感染、溶血、恶性肿瘤等;⑤合并有严重的心脑血管疾病、肝肾功能不全的原发性疾病,或有精神疾患;⑥有药物过敏史。

1.4 伦理学审查 本研究经安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准,伦理审查批件号为 2019AH-20。

1.5 一般资料 选取安徽中医药大学第一附属医院老年病中心内分泌科住院部 2019 年 12 月至 2020 年 7 月收治的 DPN 患者作为研究对象,共选取 62 例患者,随机分为治疗组和对照组,每组 31 例,两组患者一般资料(见表 1)比较,差异无统计学意义[性别: $\chi^2=0.072, P=0.788$;年龄: $t=0.584, P=0.561$;病程: $Z=-1.936, P=0.530$;空腹血糖(fasting blood glucose, FBG): $t=-0.189, P=0.850$;餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG): $t=-1.333, P=0.188$;糖基化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c): $t=-0.265, P=0.792$],具有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别/例		年龄/岁	病程/年	FBG/(mmol/L)	2hPG/(mmol/L)	HbA1c/%
		男	女					
对照	31	20	11	55.39±9.09	7.89±5.88	8.37±3.26	15.04±4.23	8.41±2.47
观察	31	21	10	54.10±8.28	5.40±5.83	8.53±3.31	16.60±4.96	8.56±2.07

2 方法

2.1 治疗方法 依据 2017 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》^[1],两组患者均以个体化降糖方案为基础治疗,对于合并高血压、高脂血症等疾病的患者进行降血压、调血脂对症治疗。对照组在此基础上予以依帕司他(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,国药准字 H20040012)每次 50 mg,每日 3 次,口服,疗程为 4 周;观察组在对照组基础上予以八味芪丹胶囊(安徽省中医药大学第一附属医院院内制剂;皖药制备字: BZ20080014;规格:每粒 0.4 g,每盒 36 粒),每次 3 粒,每日 3 次。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候评分 主症(肢体麻木、肢体疼痛)分为无、轻、中、重 4 级,分别计 0、2、4、6 分;次症(肢体发凉、倦怠乏力、口干咽燥、五心烦热、腰膝酸软)分为无、轻、中、重 4 级,分别计 0、1、2、3 分;主症 2 项,次症 5 项,总分 27 分。

2.2.2 多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)评分 采用 TCSS 评价患者神经功能^[5],包括症状评分、反射评分、感觉检测评分 3 项内容,总分 19 分。TCSS 诊断 DPN 的截点值: TCSS ≥ 6 分;分值越高表明功能越差。

2.2.3 周围神经传导速度 治疗前后均进行神经电生理检查,测定运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)及感觉神经传导速度(sense nerve conduction velocity, SNCV);仪器采用上海海神医疗电子仪器有限公司生产的神经电检测仪(型号规格:NDI-200P+)。

2.2.4 血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平 采集患者治疗前后空腹外周静脉血,离心处理。采用化学比色法检测 SF,硫代巴比妥酸法检测 MDA 水平,化学发光法检测 SOD 水平;仪器采用日立公司 7600 型生化

分析仪。

2.2.5 安全性指标 监测肝肾功能、心电图等,记录治疗期间不良反应发生情况。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。两组数据比较采用两个独立样本 t 检验(数据全呈正态分布)或 Mann-Whitney U 检验(数据不全呈正态分布)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医证候评分比较 两组患者治疗前中医证候评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者中医证候评分均较治疗前明显减少($P<0.05$),且观察组减少程度大于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	中医证候评分		
		治疗前	治疗后	差值
对照	31	17.13±2.64	10.51±2.34*	6.61±3.13
观察	31	17.48±2.58	7.65±1.96*	9.83±3.10 [#]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后 TCSS 评分比较 两组患

表 4 两组患者治疗前后周围神经传导速度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MNCV/(m/s)					
		腓总神经			胫神经		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	31	45.57±4.21	47.39±3.84*	1.81±0.77	43.75±5.12	45.94±4.68*	2.18±0.83
观察	31	45.05±5.62	50.95±4.82*	5.90±1.43 [#]	43.82±5.56	48.49±4.88*	4.67±1.76 [#]

SNCV/(m/s)

组别	n	SNCV/(m/s)					
		腓肠神经			腓浅神经		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	31	47.54±6.83	49.31±6.37*	1.77±0.83	45.57±6.30	47.72±5.70*	2.15±0.92
观察	31	46.85±7.56	51.56±6.05*	4.71±2.46 [#]	43.75±6.66	49.19±5.46*	5.44±1.97 [#]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

表 5 两组患者治疗前后 SF、SOD、MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SF/(ng/mL)			MDA/(nmol/mL)			SOD/(U/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
		对照	31	226.3±106.4	171.4±78.5*	55.0±35.6	5.65±0.68	4.50±0.56*	1.15±0.79	207.2±17.1
观察	31	219.7±156.0	91.8±46.1*	127.9±113.7 [#]	5.68±0.83	3.96±0.64*	1.72±0.96 [#]	201.1±25.7	229.9±23.0*	28.8±5.2 [#]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3.5 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者在治疗期间均未发生严重不良反应。

4 讨论

4.1 DPN 发病机制与铁代谢途径及氧化应激 DPN 是糖尿病常见的慢性并发症之一,其发病率占糖尿病患者的 60%~90%^[6]。目前,DPN 的发生被认为是由多种因素共同作用所导致的,高血糖引起的代

谢紊乱是其发病的始动因素,继而氧化应激、血管损伤、免疫损伤等因素参与其中,其中氧化应激贯穿 DPN 发病的始终,并起到关键作用^[7]。

表 3 两组患者治疗前后 TCSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TCSS 评分		
		治疗前	治疗后	差值
对照	31	10.48±0.89	8.52±0.96*	1.96±1.35
观察	31	10.32±0.45	6.81±0.65*	3.51±0.98 [#]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3.3 两组患者治疗前后周围神经传导速度比较 治疗前两组患者周围神经传导速度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者神经传导速度均较治疗前明显提高($P<0.05$),且观察组较对照组提高更为明显($P<0.05$)。见表 4。

3.4 两组患者治疗前后血清 SF、SOD、MDA 水平比较 治疗前两组患者 SF、SOD、MDA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者血清 SF、MDA 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),SOD 水平明显升高($P<0.05$);且观察组 SF、MDA 水平的降低程度以及 SOD 水平的升高程度均大于对照组($P<0.05$)。见表 5。

近年来,诸多国内外医学工作者研究显示,铁与糖代谢存在双向调节的作用,铁代谢通过影响胰岛素抵抗等诱发糖代谢紊乱,而长期高水平的血糖引起铁过载从而破坏铁代谢通路,在此关系中,氧化应

谢紊乱是其发病的始动因素,继而氧化应激、血管损伤、免疫损伤等因素参与其中,其中氧化应激贯穿 DPN 发病的始终,并起到关键作用^[7]。

激是至关重要的枢纽。过量的铁通过催化氧自由基的生成,氧自由基过度氧化神经细胞膜脂质成分,导致神经细胞结构和功能的变性,抗氧化酶活性的降低及脂质过氧化物的堆积导致铁蛋白水平升高,使机体处于氧化应激状态,两者之间的紧密关系与糖尿病及慢性并发症的发生、发展密切相关^[8-10]。

SOD和MDA是机体内与氧化应激状态相关的经典指标,研究表明,三者活性水平的高低与DPN的发生发展密切相关。SOD水平的下降、MDA水平的增高影响DPN的氧化应激状态和神经病变程度^[7,11]。国内学者观察DPN患者SF与神经传导速度及SOD、MDA相关性,结果表明DPN患者SF水平上升,导致氧化应激反应加强,进而出现微循环障碍,神经轴索出现病变及脱髓鞘发生,引发神经损伤,出现神经病变症状^[12-14]。

4.2 DPN与气阴两虚夹瘀证 根据DPN的“麻木”“疼痛”到“痿软”的病变发展过程,可将之归属于“血痹”“痹证”和“痿证”范畴,现代医家一般认为该病当属于“消渴病痹证”。阴虚燥热以致伤津耗液为消渴病基本病机,这已被历代多数医家所共识。病程日久,则津伤及气,气阴两伤则运血无力,血行不畅则瘀血阻络,从而出现肢体麻木、疼痛等感觉异常。八味芪丹胶囊(原名复方健胰胶囊)具有益气养阴、活血化瘀之效,其治疗DPN屡获良效。方中黄芪补脾肺之气、止渴生津,临床多以生用,因炙则滞之,生黄芪使元气足,则气行血行;丹参活血化瘀、通络止痛,两药相合,以补为本,以通为用,补通并行,共为君药。葛根具有升阳生津、鼓舞胃气之用,助黄芪运化气机;绞股蓝益气养阴、清热解毒,功似人参,但对阴虚火旺、气阴两虚之人又无温燥之弊;山药、山茱萸平补肺、肝、脾、肾四脏之阴,兼清虚热,与葛根、绞股蓝相合益气养阴,共为臣药。鬼箭羽破血通络止痛,苦丁茶清热生津止渴,两药共为佐使,全方益气活血、养阴清热、通络止痛,切中气阴两虚夹瘀之病机。既往临床研究^[15-16]显示,该药在有效降低血糖、调节血脂、改善胰岛功能、改善血流动力的同时,还具有明显的抗氧化应激、调节细胞炎症因子表达水平的作用。

4.3 八味芪丹胶囊与依帕司他的联合应用 依帕司他是一种可逆性醛糖还原酶非竞争性抑制剂,是临床治疗DPN常用药物之一,其通过抑制醛糖还原酶活性,改善多元醇代谢紊乱和减少山梨醇在神经细胞内的积聚,从而减少神经细胞坏死、损伤^[17]。依帕司他与八味芪丹胶囊联合应用,前者改善代谢紊乱,后者抗氧化应激,两药共用,可改善周围神经

病变的临床症状,提高神经传导速度。

本研究结果显示,治疗后两组患者中医证候评分、TCSS评分明显低于治疗前,神经传导速度均有明显改善,但观察组改善更为明显,表明两药联用能够有效缓解患者临床症状,提高临床疗效,提高神经传导速度,改善周围神经功能。治疗后两组患者血清SF、MDA水平明显降低,血清SOD水平升高,但观察组改善更为明显,表明联合用药能有效降低SF,显著提高抗氧化应激能力。故八味芪丹胶囊治疗DPN的作用机制可能与调节铁代谢,降低血清SF的表达水平,改善氧化应激反应有关。

综上所述,八味芪丹胶囊联合依帕司他治疗DPN疗效显著,能有效提高神经传导速度,改善神经传导功能,降低SF和改善氧化应激水平。

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(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [2] 林飞鸿, 伍瑚, 吕志云. 依帕司他联合甲钴胺治疗老年2型糖尿病周围神经病变的疗效及对患者满意度的影响[J]. 中国实用医药, 2018, 13(34): 114-115.
- [3] 周雯, 方颖, 储全根, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠血清IL-1 β 、TNF- α 、NGF和坐骨神经NGF mRNA的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(3): 67-71.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [5] BRILV, PERKINS B A. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic poly neuropathy[J]. Diabetes Care, 2002, 25(11): 2048-2052.
- [6] 毕艳. 中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 7(8): 467-469.
- [7] 杨昕, 刘志明. 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): 346-349.
- [8] WLAZLO N, VAN GREEVENBROEK M, FERREIRA I, et al. Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin: the cohort on diabetes and atherosclerosis maastricht(CODAM) study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(2): 309-315.
- [9] 江燕. 铁过载对糖代谢的影响及其相关机制的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [10] 李彩艳, 林凤平, 赵辛元, 等. 血清铁蛋白与2型糖尿病的关系探讨[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(4): 354-356.
- [11] 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): 16-19.
- [12] 魏剑芬, 吴乃君, 陈冬, 等. 糖尿病周围神经病变患者血清铁蛋白与氧化应激反应的相关性[J]. 广东医学,

- 2014,35(18):2887-2889.
- [13] 张学杰,李惠,杨雪梅.血清铁蛋白在糖尿病周围神经病变患者中的表达及意义[J].糖尿病新世界,2016(13):109-110.
- [14] 曾勇,马昌军,熊小芹.肌电图参数与糖尿病周围神经病变患者血清铁蛋白、氧化应激反应的相关性[J].海南医学院学报,2017,23(23):3215-3218.
- [15] 陈晓雯,邓正定,张进军,等.复方健胰颗粒对30例代谢综合征血管病变患者 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 的影响[J].中国中医急症,2010,19(10):1656-1657,1682.
- [16] 张进军,陈晓雯,李居一,等.复方健胰胶囊对非酒精性脂肪肝病患者血清超敏 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 和白介素-18 的影响[J].安徽中医药大学学报,2014,33(1):24-27.
- [17] 王思明,季秀娟,姜群群.评价依帕司他联合硫辛酸治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床疗效[J].中国基层医药,2018,25(24):3225-3227.

(收稿日期:2020-11-12)

Clinical Effect of Bawei Qidan Capsule Combined with Epalrestat in Treatment of Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy

ZHANG Jin-jun¹, CHEN Xiao-wen¹, JIN Hong², ZHANG Jing-jing², WANG Jing²

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China; 2. Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China)

[Abstract] Objective To investigate the clinical effect of Bawei Qidan Capsule combined with epalrestat in the treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy, its influence on serum ferritin (SF) and oxidative stress indices, and possible mechanism of action. **Methods** A total of 62 patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN) were enrolled and randomly divided into observation group and control group, with 31 patients in each group. The patients in the control group were given individualized hypoglycemic therapy and oral epalrestat, and those in the observation group were given Bawei Qidan Capsule in addition to the treatment in the control group; the course of treatment was 4 weeks for both groups. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score and Toronto clinical scoring system (TCSS) were used to evaluate clinical outcome; a neuroelectric detective and diagnostic instrument was used to measure nerve conduction velocity; chemical colorimetry was used to measure SF, the thiobarbituric acid method was used to measure the level of malondialdehyde (MDA), and chemiluminescence was used to measure the level of superoxide dismutase (SOD). **Results** After treatment, both groups had significant reductions in TCM syndrome score and TCSS score ($P < 0.05$), and the observation group had significantly greater reductions than the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups had a significant increase in nerve conduction velocity ($P < 0.05$), and the observation group had a significantly greater increase than the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups had significant reductions in the levels of SF and MDA ($P < 0.05$) and a significant increase in the level of SOD ($P < 0.05$), and compared with the control group, the observation group had significantly greater reductions in SF and MDA and a significantly greater increase in SOD ($P < 0.05$). **Conclusion** Bawei Qidan Capsule combined with epalrestat has a better clinical effect than epalrestat alone in the treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy and can effectively improve nerve conduction velocity, possibly by regulating iron metabolic pathways and improving oxidative stress response.

[Key words] Bawei Qidan Capsule; Type 2 diabetic peripheral neuropathy; Epalrestat; Oxidative stress; Nerve conduction velocity