

补肾活血汤治疗糖尿病认知功能障碍的临床分析

王昱*, 金文波, 刘琳, 李曾一
(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:**探讨补肾活血汤对糖尿病认知功能障碍的改善作用及对氧化应激和炎性反应的影响。**方法:**将114例患者随机按数字表法分为对照组和实验组各57例。对照组采用尼莫地平片,30 mg/次,3次/d;拜阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d。实验组在对照组治疗的基础上内服补肾活血汤,两组疗程均为3个月。采用蒙特利尔量表(MoCA)评价治疗前后认知能力,检测治疗前后空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、总抗氧化能力(T-AOC)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。**结果:**治疗后实验组视空间与执行能力、注意力、语言、抽象、记忆及延迟回忆、定向力及MoCA量表总分高于治疗后对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后实验组HbA1c和HOMA-IR低于对照组($P < 0.01$);治疗后实验组T-AOC和SOD水平高于对照组,MDA水平低于对照组($P < 0.01$);治疗后实验组TNF- α , IL-1 β , Hcy水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**补肾活血汤能提高2型糖尿病认知功能障碍患者的认识能力,其作用机制可能是通过改善胰岛素抵抗,抗氧化应激和减轻炎症反应来实现的。

[关键词] 2型糖尿病; 认知功能障碍; 补肾活血汤; 氧化应激; 炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0196-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090196

Clinical Analysis of Bushen Huoxue Decoction in Treating Cognition Impairment of Diabetes WANG Yu*, JIN Wen-bo, LIU Lin, LI Zeng-yi (Department of Endocrinology of Nanyang City's Central Hospital, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the amelioration effect of Bushen Huoxue decoction on cognition impairment of diabetes, and to investigate its influence on oxidative stress and inflammatory response. **Method:** One hundred and four patients were randomly divided into the control group (57 cases) and the observation group (57 cases) by a random number table. Patients in the control group received 30 mg nimodipine tablets thrice daily and 100 mg aspirin enteric-coated tablets once dialy. Based on the treatment of the control group, patients in the observation group added Bushen Huoxue decoction. All patients in both two groups received 3 months of treatment. Before and after treatment, cognitive ability was evaluated by Montreal cognitive assessment (MoCA), levels of fasting blood-glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin resistance index (HOMA-IR), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), total antioxidant capacity (T-AOC), interleukin1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and homocysteine (HCY) were detected. **Result:** After treatment, scores of visuospatial skills, physical performance, attention, language, abstract, memory, delayed memory, disorientation and MoCA scale were higher in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Levels of HbA1c and HOMA-IR were lower, levels of T-AOC and SOD were higher, level of MDA was lower, levels of TNF- α , IL-1 β and Hcy were lower in the observation group than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Bushen Huoxue decoction could improve the cognitive ability of patients with type 2 diabetes mellitus. Its mechanism of action may be related to ameliorating insulin resistance, oxidative stress and inflammatory response.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; cognition impairment; Bushen Huoxue decoction; oxidative stress; inflammatory response

[收稿日期] 20141118(235)

[通讯作者] *王昱,主治医师,从事内分泌疾病的临床工作, Tel:13782075619, E-mail:13782075619@126.com

认知功能障碍(MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的一种认知功能损害状态, MCI是阿尔茨海默病(AD)的前驱表现。流行病学调查发现糖尿病与MCI之间具有显著相关性, 2型糖尿病(T2DM)是认知功能障碍的独立危险因素。近年来糖尿病认知功能障碍作为糖尿病的中枢神经系统并发症, 已逐步引起人们的重视。约有60%~70%糖尿病患者存在轻、中度认知功能障碍表现为学习和记忆能力下降。因此, 对糖尿病患者的认知功能障碍应积极研究和识别, 以便于早期发现和早期干预, 从而延缓或阻止AD的发生与发展有着重要临床意义^[1-2]。糖尿病认知功能障碍的发生可能与高血糖损害、胰岛素抵抗、脑血管及血管内皮功能损伤、氧化应激、非酶性蛋白糖基化、炎症反应以及钙离子稳态失衡等多种因素有关, 其发病机制复杂, 现代医学无特异性治疗措施, 临床主要采用控制血糖、控制并发症与合并症及使用一些改善学习和记忆功能的药物^[3]。

本病在中医学中属于“消渴”、“健忘”、“呆症”范畴, 笔者认为此证乃消渴日久, 下焦肾阴(精)耗损, 肾气亏虚, 渐至髓海失充, 脑神失养而智不足, 及痰浊、瘀血等标实阻滞脑络, 蒙蔽脑窍所致。笔者采用自拟经验方补肾活血汤治疗本病取得了较好临床疗效, 本研究从氧化应激和炎症反应方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共选择2012年8月—2014年2月河南省南阳市中心医院内分泌科114例患者作为研究对象。采用随机按数字表法分为对照组和实验组各57例。对照组男性31例, 女性26例; 年龄47~68岁, 平均(60.4±7.5)岁; T2DM病程4~12年, 平均(7.5±4.8)年; 受教育年限6~19年, 平均(9.4±4.1)年; 合并高血压28例; 合并高脂血症31例。实验组男性29例, 女性28例; 年龄50~70岁, 平均(61.1±7.8)岁; T2DM病程5~13年, 平均(7.7±4.4)年; 受教育年限6~17年, 平均(9.1±4.5)年; 合并高血压30例; 合并高脂血症26例。两组患者年龄、性别、T2DM病程、受教育年限及合并症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 T2DM诊断标准参照“中国2型糖尿病防治指南(2010年版)”^[4]进行诊断, 认知障碍(MCI)的诊断标准参照《美国精神障碍诊断与统计手册》^[5]: 患者自觉存在或由家属或知情人提供记忆力下降; 蒙特利尔量表(MoCA)量表评分<26

分; 日常生活不受影响, 日常生活能力量表(ADL)>18分; 排除抑郁以及其他原因而引起的MCI; 达不到AD的确诊标准; 病程超过3个月。

1.3 纳入标准 ①符合T2DM诊断标准, 且符合MCI诊断标准; ②年龄45~70岁; ③小学以上文化程度; ④均取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①有脑血管疾病史, 包括缺血和出血性脑血管病等导致MIC; ②先天性智能障碍患者, 有痴呆家族史, 智能障碍发生于糖尿病之前; ③中枢神经损伤的疾病及病史, 如脑外伤、脑炎、癫痫、肿瘤、感染等; ④汉密尔顿焦虑抑郁量表排除抑郁焦虑等情绪异常引起的假性痴呆; ⑤近3个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒、高渗性昏迷者; ⑥伴有严重心、肾、肝功能障碍者, 肿瘤病患者。

1.5 治疗方法 对照组口服降糖药物或胰岛素将血糖控制在理想状态; 进行控制血压及改善血脂治疗。并给予尼莫地平片(丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字H44020870), 30 mg/次, 3次/d; 拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司, 国药准字J20130078), 100 mg/次, 1次/d, 晚餐后服用。实验组在对照组治疗的基础上加服补肾活血汤, 药物组成: 黄精30 g, 生熟地黄各15 g, 肉苁蓉15 g, 黄芪30 g, 西洋参10 g, 银杏叶15 g, 水蛭2 g, 土鳖虫10 g, 泽泻15 g, 石菖蒲12 g, 远志10 g, 牡丹皮10 g, 升麻10 g, 甘草6 g。1剂/d, 常规水煎煮, 分早晚2次服用。两组疗程均为3个月。

1.6 观察指标 ①认知能力评价采用MoCA量表, 包括视空间与执行能力(交替连线测验、立方体、钟表)、命名、注意力、语言、抽象、记忆及延迟回忆、定向力等7个方面, 一共有30个单项, 每项回答/操作正确记1分, 回答错误/不知道者记0分, 总分在范围为0~30分, 得分越高, 说明认知功能越好, <26分为认知功能障碍。②检测空腹血糖(FBG), 包括糖化血红蛋白(HbA_{1c}), 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。③检测氧化应激指标, 超氧化物歧化酶(SOD), 丙二醛(MDA), 和总抗氧化能力(T-AOC)。④检测炎症因子中细胞介素1 β (IL-1 β), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和同型半胱氨酸(Hcy)。以上指标治疗前后各进行1次评价。

1.7 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, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后蒙特利尔(MoCA)量表及各维

度评分比较 与治疗前比较, 治疗后两组 MoCA 量表及各维度评分(视空间与执行能力、注意力、语言、抽象、记忆及延迟回忆、定向力)和 MoCA 量表

总分均比治疗前升高 ($P < 0.01$), 治疗后实验组 MoCA 量表及各维度评分和总分均高于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组治疗前后 MoCA 量表及各维度评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

分
score

Table 1 Comparison of all dimensions scores in MoCA scale in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	视空间执行能力	命名	注意	语言	抽象	记忆与回忆	定向力	总分
对照	治疗前	3.15 ± 0.74	2.61 ± 0.69	4.54 ± 0.81	1.71 ± 0.42	1.01 ± 0.38	1.81 ± 0.54	5.75 ± 0.93	17.9 ± 3.64
	治疗后	4.22 ± 0.82 ¹⁾	2.83 ± 0.75	5.08 ± 0.77 ¹⁾	2.04 ± 0.47 ¹⁾	1.52 ± 0.44 ¹⁾	2.25 ± 0.48 ¹⁾	6.43 ± 1.08 ¹⁾	24.6 ± 4.15 ¹⁾
实验	治疗前	2.22 ± 0.96	2.59 ± 0.77	4.57 ± 0.89	1.75 ± 0.46	0.96 ± 0.41	1.78 ± 0.59	5.61 ± 0.91	17.5 ± 3.52
	治疗后	4.84 ± 0.77 ^{1,3)}	2.85 ± 0.86	5.69 ± 0.74 ^{1,3)}	2.53 ± 0.51 ^{1,3)}	1.78 ± 0.46 ^{1,2)}	2.59 ± 0.47 ^{1,2)}	6.85 ± 0.99 ^{1,2)}	26.8 ± 4.26 ^{1,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后 FBG, HbA1c 和 HOMA-IR 变化情况比较 治疗后两组 FBG, HbA1c 和 HOMA-IR 均比治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后实验组 HbA1c 和 HOMA-IR 低于对照组 ($P < 0.01$), 治疗后两组间 FBG 水平差异无统计学意义, 见表 2。

比较 治疗后两组 TNF- α , IL-1 β , Hcy 水平均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后实验组 TNF- α , IL-1 β , Hcy 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 2 两组治疗前后 FBG, HbA1c, FINS 和 HOMA-IR 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

表 4 两组治疗前后 IL-1 β , TNF- α 和 Hcy 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 2 Comparison of FBG, HbA1c, FINS and HOMA-IR changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 4 Comparison of TNF- α , IL-1 β and Hcy changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	FBG /mmol·L ⁻¹	HbA1c /%	HOMA-IR
对照	治疗前	8.65 ± 2.11	9.33 ± 2.18	3.05 ± 1.24
	治疗后	7.08 ± 0.84 ¹⁾	7.43 ± 1.59 ¹⁾	1.93 ± 0.75 ¹⁾
实验	治疗前	8.57 ± 1.96	9.27 ± 2.25	3.11 ± 1.36
	治疗后	6.92 ± 0.95 ¹⁾	6.73 ± 1.46 ^{1,2)}	1.40 ± 0.73 ^{1,2)}

组别	时间	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹	Hcy /μmol·L ⁻¹
对照	治疗前	43.61 ± 5.77	43.61 ± 5.77	15.09 ± 2.75
	治疗后	31.49 ± 5.34 ¹⁾	31.49 ± 5.34 ¹⁾	12.38 ± 2.06 ¹⁾
实验	治疗前	42.85 ± 5.65	42.85 ± 5.65	15.34 ± 2.83
	治疗后	26.78 ± 4.86 ^{1,2)}	26.78 ± 4.86 ^{1,2)}	10.19 ± 1.87 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

2.3 两组治疗前后 T-AOC, SOD, MDA 变化情况比较 治疗后两组 T-AOC 和 SOD 水平较治疗前升高, 实验组上升更显著 ($P < 0.01$); 两组 MDA 水平较治疗前下降, 实验组下降更为明显 ($P < 0.01$), 见表 3。

3 讨论

糖尿病以阴虚燥热为基本病机。《济生方》云:“消渴之疾, 皆起于肾”, “肾脆则善病消瘵”。糖尿病日久, 必然累及肾脏, 使肾中真阴不足, 真阳亏虚, 肾精不生, 髓海不充, 脑髓空虚, 神机失用而成糖尿病认知功能障碍。“脾脆, 则善病消瘵”, 脾气虚, 运化失常, 水湿内生, 导致湿浊、痰瘀等病理产物的形成, 湿浊蒙窍, 痰瘀阻络, 则神明不彰。因此临床以补肾填精, 活血化浊, 以疏通脑络, 营养脑髓。

表 3 两组治疗前后 T-AOC, SOD, MDA 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 3 Comparison of T-AOC, SOD, MDA changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	T-AOC /U·mL ⁻¹	SOD /U·mL ⁻¹	MDA /nmol·mL ⁻¹
对照	治疗前	8.28 ± 1.26	72.49 ± 10.27	8.65 ± 1.37
	治疗后	10.52 ± 1.73 ¹⁾	83.53 ± 12.73 ¹⁾	6.43 ± 1.28 ¹⁾
实验	治疗前	8.37 ± 1.31	70.75 ± 11.05	8.72 ± 1.46
	治疗后	13.46 ± 1.89 ^{1,2)}	90.49 ± 13.42 ^{1,2)}	5.31 ± 1.07 ^{1,2)}

补肾活血汤中生地黄清热、生津, 熟地黄益精填髓, 黄精滋肾润肺、补脾益气, 肉苁蓉补肾阳、益精血, 西洋参益气生津, 黄芪大补肺脾之气, 银杏叶活血化瘀血, 水蛭、土鳖虫活血搜风通络, 泽泻利水渗湿, 石菖蒲、远志化浊开窍, 牡丹皮凉血、活血散瘀, 升麻升举阳气, 载药上行, 甘草调和诸药。全方共奏补肾填髓, 健脾益气, 通络化浊, 益智开窍之功。

2.4 两组治疗前后 TNF- α , IL-1 β 和 Hcy 变化情况

血糖失调(过高或过低)均可出现认知功能的损伤, 提示平稳调控血糖对治疗糖尿病合并认知功

能障碍重要性^[3]。胰岛素抵抗是T2 DM病重要特征,在胰岛素抵抗时,内皮细胞功能的损伤导致血脑屏障受损,胰岛素通过血脑屏障的量减少,可导致tau蛋白过磷酸化形成神经元纤维缠结及 β 淀粉样蛋白降解减少、使淀粉样沉积物(A β)增多,后二者是AD的重要特征变化^[2,7]。本研究显示治疗后实验组HbA1c和HOMA-IR低于对照组,提示了补肾活血汤能调节HbA1c,改善胰岛素抵抗,这对阻断MCI的发生、发展是有利的。

糖尿病患者和糖尿病动物模型中均存在氧化应激(OS)。血糖波动通过不同代谢途径产生的活性氧(ROS),诱导OS的发生,从而使对氧化应激敏感的多种因子激活,如炎症因子、趋化因子、金属蛋白酶、黏附分子等,介导血管内皮损伤,加速动脉粥样硬化的发展。体内OS的加剧,蛋白酶及自体吞噬介导的受损蛋白清除功能下降,可促使A β 和Tau蛋白积聚,从而AD的形成^[8-9]。

T2 DM一种慢性炎症,如血清CRP,IL-1,TNF- α ,IL-6等炎症因子水平较正常升高,且与糖尿病认知功能障碍密切相关^[10]。TNF- α 是活性作用广泛的细胞因子,高水平的TNF- α 在介导胰岛素抵抗中起到了中心介质的作用,干扰胰岛素的功能、糖代谢及升糖激素的分泌。TNF- α 可触发神经细胞损伤信号通路,参与神经的损伤。IL-1 β 在突触可塑性的维持方面发挥重要作用,进而影响认知功能,还通过影响神经发生影响认知功能,及通过影响神经递质影响认知功能^[11]。血浆Hcy水平升高与血管病密切相关,也是认知功能损害的独立危险因素。糖尿病高Hcy血症主要是通过炎症损伤、脂质沉积、代谢异常、氧化应激等途径引起颅内神经元凋亡促使并加重MCI的发生、发展^[12]。本组资料显示治疗后实验组T-AOC和SOD水平高于对照组,TNF- α ,IL-1 β ,Hcy和MDA水平低于对照组,提示了补肾活血汤改善OS,减轻炎症反应,对神经元细胞起到一定的保护作用,从而减轻MCI。

综上,补肾活血汤能升高MoCA量表视空间与

执行能力、注意力、语言、抽象、记忆及延迟回忆、定向力等维度评分,对患者智力有明显的改善作用,其作用机制可能与对抗OS和减轻炎症反应,改善胰岛素抵抗有关,对MCI的发生、发展具有防治作用。

[参考文献]

- [1] 王晓楠,白小涓,王春雷.老年2型糖尿病患者伴高同型半胱氨酸血症与轻度认知功能障碍的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(5):485-487.
- [2] 侯园花,任建功.2型糖尿病认知功能障碍[J].医学综述,2014,20(5):867-869.
- [3] 廉洁.糖尿病合并认知功能障碍最新研究进展[J].世界中西医结合杂志,2014,9(5):558-561.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J].中国糖尿病杂志,2012,20(1):81-117.
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994: 706-708.
- [6] 李娟.糖尿病合并轻度认知功能障碍的证候规律与病机的研究[D].成都:成都中医药大学,2013.
- [7] Takeda S, Sato N, Rakugi H, et al. Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function [J]. Mol Biosyst, 2011, 7(6): 1822-1827.
- [8] 朱向阳,单梅芳.2型糖尿病血糖变化对认知功能的影响[J].临床荟萃,2012,27(4):324-326.
- [9] 赵虹,骆庆和,殷明,等.氧化应激与阿尔茨海默病[J].中国老年学杂志,2013,33(16):4090-4093.
- [10] 杨帆,杨立,许旌,等.老年2型糖尿病患者的炎症因子水平与认知功能障碍的关系[J].卒中与神经疾病,2014,21(3):169-173.
- [11] 景光婵,张孟仁.脑内炎症性细胞因子与认知功能的关系[J].中国老年学杂志,2013,33(18):4658-4661.
- [12] 周广举.高Hcy血症对高龄2型糖尿病患者认知功能的影响[J].安徽医药,2014,18(8):1505-1507.

[责任编辑 何希荣]