

## 养血散寒颗粒治疗糖尿病周围神经病变

邹本良, 张广德\*, 王燕秋, 邵鑫, 魏子孝  
(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

**[摘要]** **目的:**观察养血散寒颗粒治疗糖尿病周围神经病变(气血不足、寒湿痹阻型)临床疗效。**方法:**60例糖尿病周围神经病变患者随机平均分为治疗组和对照组,两组均进行基础降糖治疗。治疗组给予养血散寒颗粒治疗,对照组给予甲钴胺片治疗。两组均进行中医症状计分,测神经传导速度。试验共计12周。试验结束后进行两组症状计分、神经传导速度疗效比较。**结果:**治疗组总有效率为72.41%,对照组有效率为14.29%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组治疗前后自身比较中医证候积分均明显降低( $P < 0.01$ ),治疗后两组间中医证候积分比较有统计学差异( $P < 0.01$ );治疗组和对照组神经传导速度在组内、组间比较均无显著性差异。**结论:**养血散寒颗粒治疗气血不足、寒湿痹阻型糖尿病周围神经病变可以有效改善临床症状,尤其对疼痛、乏力症状改善明显。临床综合疗效优于甲钴胺片治疗。两组对改善神经传导速度均不明显。

**[关键词]** 养血散寒颗粒; 气血不足; 寒湿痹阻型; 糖尿病周围神经病变

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0156-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150156

**Yangxue Sanhan Granule in Treating Diabetic Peripheral Neuropathy** ZOU Ben-liang, ZHANG Guang-de\*, WANG Yan-qiu, SHAO Xin, WEI Zi-xiao (Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical therapeutic effect of Yangxue Sanhan granule in treating the diabetic peripheral neuropathy (Qi and blood deficiency, cold-dampness syndrome). **Method:** Totally sixty patients with diabetic peripheral neuropathy were randomly divided into the treatment group and the control group and treated for the basic hypoglycemia. The treatment group was administered with Yangxue Sanhan granules, while the control group was given mecobalamin tablets. The study lasted for 12 weeks. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom score and nerve conduction velocity of both groups were detected during and after the study. **Result:** The total effective rate of the treatment group was 72.41%, and that of the control group was 14.29%, with statistical differences ( $P < 0.05$ ). Both groups showed lower TCM symptom scores compared with their own scores before and after the treatment ( $P < 0.01$ ) and statistical differences in TCM symptom scores after the treatment ( $P < 0.01$ ), without intra-group and inter-group significant difference in the nerve conduction velocity. **Conclusion:** Yangxue Sanhan granules can treat the diabetic peripheral neuropathy (Qi and blood deficiency, cold-dampness syndrome), effectively improve the clinical symptoms, particularly such symptoms as pain and fatigue, with a better comprehensive clinical efficacy than mecobalamin tablets. However, both groups showed no notable improvement in the nerve conduction velocity.

**[Key words]** Yangxue Sanhan granules; Qi and blood deficiency; cold-dampness syndrome; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病慢性并发症发病率最高的疾病<sup>[1]</sup>,以麻木、疼痛、感觉异常为常见症状,严

重时伴有肌肉萎缩等,也是发生糖尿病足的重要因素之一,严重影响糖尿病患者的生活质量和生命。DPN发病机制涉及多个因素,目前临床西医采取改

**[收稿日期]** 20141104(025)

**[基金项目]** 中国中医科学院优势病种项目(ZYK2005Y1102012-1)

**[第一作者]** 邹本良,博士,副主任医师,从事内分泌代谢性疾病的中西医结合研究, Tel:010-62835387, E-mail: forestzbl@sina.com

**[通讯作者]** \*张广德,硕士,主任医师,从事内分泌代谢性疾病的研究, Tel:010-62835386, E-mail: zgd641101@126.com

善循环、营养神经、抗氧化、抑制醛糖还原酶等综合治疗可以取得一定疗效<sup>[2-3]</sup>,但治疗费用较高。根据中医理论,DPN属于本虚标实之病,气虚、血虚或阳虚是本,瘀血、痰浊是标。近些年中医药治疗DPN研究也积累了很多的经验和证据<sup>[4-5]</sup>,大多采用补气、养血、活血通络等治法,部分取得了不错的疗效。本科在学术带头人、全国名老中医——魏子孝老中医指导和带领下多年来进行了一系列的DPN研究工作,制定了一系列经验方,从内服、外洗、外用等多个方面进行DPN的治疗,包括通痹汤、温肾通络栓、养血散寒颗粒等。其中养血散寒颗粒主要针对DPN气血不足、寒湿痹阻型,具有益气养血,温阳通络作用,临床使用多年,反馈疗效明显。为验证养血散寒颗粒治疗DPN的临床疗效,课题组设计了本项探索性研究。作者博士论文即以DPN为研究对象,在本课题的设计、方案实施和资料分析等方面承担了大量工作。通过本研究可以进一步验证养血温阳法治疗DPN的理论依据,并期望能继续挖掘中药治疗DPN的优势。选择使用制川乌、制草乌这类疗效突出但又具有毒性中药是本研究创新点,是对有毒中药进行现代临床研究新的尝试。在科学的方剂设计和药物制作工艺为基础,经西苑医院伦理委员会审核并通过进行本项临床研究。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本临床试验自2012年3月—2013年4月共入选病例60例,全部病例均来自中国中医科学院西苑医院内分泌科病房和门诊,随机分为治疗组和对照组各30例。治疗组男19例,女11例;年龄24~69岁,平均(55.90±9.15)岁;糖尿病(DM)病程36~264个月,平均(135.00±62.17)个月;对照组男18例,女22例;年龄30~70岁,平均(59.33±9.85)岁;DM病程3~300个月,平均(112.63±63.160)个月。DPN试验结束共脱落3例,其中对照组2例脱落,治疗组1例脱落。两组一般资料经统计学处理,差异无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 入选标准

**1.2.1 西医入选标准**<sup>[6-7]</sup> ①符合美国糖尿病学会(ADA)1999年糖尿病诊断标准,年龄18~70岁,男女不限;②快速空腹血糖 $\leq 7.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和快速餐后2h血糖 $\leq 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;③有1种以上的外周神经或植物神经症状,如四肢末梢对称性发凉、麻木、疼痛;④尼龙丝检查、温度觉、振动觉、踝反射异常;

⑤主侧腓总神经感觉、运动传导速度低于同年龄组正常传导速度。符合①~③,⑤条件,参考④内容即可入选。

## 1.2.2 中医气血不足、寒湿痹阻型入选标准

<sup>[8]</sup>

主证:下肢(或四肢)发凉怕冷,麻木(或疼痛);次证:倦怠乏力、纳差或伴大便稀溏;舌脉:舌质淡、黯或有瘀斑,舌体或胖大,苔薄白或腻,脉沉细或弱;符合主证2个症状或同时具有1个主证,1个次证者参照舌脉象即可诊断。

**1.3 治疗** 两组患者均进行糖尿病教育、饮食控制及运动治疗;选用口服降糖药物或胰岛素控制血糖。治疗组:养血散寒颗粒(药物组成包括生黄芪、鸡血藤、红花、制川乌、制草乌、生甘草。每袋含生药10g,中国中医科学院西苑医院药剂科生产,标准号20110801),每次1袋,口服,每日3次。对照组:甲钴胺片[药物购于卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20030812],每次0.5mg,口服,每日3次。两组疗程均为12周。

**1.4 观察指标** 疗效观察指标:中医临床症状积分;神经传导速度。安全性观察指标:血常规、尿常规、便常规、心电图、肝、肾功能。

## 1.5 疗效判定标准

**1.5.1 证候判定标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》,临床痊愈:肢体麻、凉、痛的症状、体征消失或基本消失,证候积分 $\geq 90\%$ 。显效:肢体麻、凉、痛的症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:肢体麻、凉、痛的症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:肢体麻、凉、痛的症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。计算公式(尼莫地平法)如下。

$$\text{证候积分} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

**1.5.2 肌电图神经传导速度疗效评定标准** 显效:肌电图神经传导速度恢复正常或增加 $5 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ 以上;有效:肌电图神经传导速度较前增加 $3 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ 以上;无效:肌电图神经传导速度增加不足 $3 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ 或减少者。

**1.6 统计学方法** 使用SPSS 17.0统计。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组综合疗效比较** 治疗组临床综合疗效显效率为41.38%,有效率为31.03%,总有效率为72.41%;对照组临床综合疗效显效率为3.57%,有

效率为 10.71%，总有效率为 14.29%，两组临床综合疗效经非参数检验其差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 临床综合疗效比较

Table 1 Comparison of comprehensive clinical effect between two groups

组别	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
治疗	12(41.38)	9(31.03)	8(27.59)	72.41 <sup>1)</sup>
对照	1(3.57)	3(10.71)	24(85.71)	14.29

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 中医证候积分比较** 治疗前两组患者中医证候积分比较无显著性差异。经  $t$  检验显示,两组治疗前后自身比较中医证候积分均明显降低 ( $P < 0.01$ ),并且治疗后两组中医证候积分比较有统计学差异 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

**2.3 中医证候改善情况比较** 治疗组中以疼痛、乏力症状改善明显,其有效率分别为 58.60%, 79.31%;对照组以麻木症状改善较明显,有效率为 64.29%;经统计分析,治疗组肢体疼痛、乏力证候改善与对照组相比有统计学意义 ( $P < 0.05$ );余症状的改善较对照组无统计学意义。见表 3。

表 4 治疗前后神经传导速度比较

Table 4 Comparison of nerve conduction velocity before and after treatment

组别	时间	SNCV				MNCV			
		例数	正中神经/ $m \cdot s^{-1}$	例数	腓浅神经/ $m \cdot s^{-1}$	例数	正中神经/ $m \cdot s^{-1}$	例数	腓总神经/ $m \cdot s^{-1}$
对照	治疗前	17	46.20	14	38.65	28	48.35	27	37.90
	治疗后	17	44.00	14	39.40	28	47.90	27	38.00
治疗	治疗前	19	47.90	11	38.00	28	46.95	29	38.80
	治疗后	19	45.90	11	38.70	28	47.10	29	38.90

**2.5 安全性评价及不良事件** 两组治疗前后,血糖、血常规、尿常规、便常规、心电图、肝、肾功能比较均无统计学意义。两组患者治疗期间均未出现不良反应。

### 3 讨论

DPN 以麻、木、痛为主证,故中医诊疗可参考古代文献“血痹”“麻木”“痿证”等疾病,如《素问·痹论篇》云:“病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通,皮肤不营,故为不仁。故不仁由经络不通,营卫之行涩形成。”朱丹溪认为“麻属气血虚,木属湿痰死血”。总结其病机,为消渴日久,脏腑功能失调,气血阴阳不足,气血运行不畅,经络不通所致,也就是久病入络、久病必成瘀。病变脏腑涉及肝、脾、肾。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	28	13.00 $\pm$ 2.85	10.14 $\pm$ 2.37 <sup>1)</sup>
治疗	29	13.38 $\pm$ 3.26	7.52 $\pm$ 2.91 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 中医证候改善比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment between two groups cases(%)

症状	对照组( $n=28$ )		治疗组( $n=29$ )	
	有效	无效	有效	无效
肢体麻木	18(64.29)	10(35.71)	14(48.25)	15(51.72)
乏力	5(17.86)	23(82.14)	23(79.31)	6(20.69) <sup>1)</sup>
发凉	3(10.71)	25(89.29)	9(31.03)	20(68.97)
大便稀溏	4(14.29)	24(85.71)	5(17.24)	24(82.76)
疼痛	7(25)	21(75)	17(58.60)	12(41.38) <sup>2)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 神经传导速度比较** 经秩和检验显示,治疗前各组患者同一神经传导速度比较无显著性差异。治疗后,各组间、组内、差值比较无显著性差异。见表 4。

其病机特点为本虚标实,虚实夹杂。气血阴阳亏虚为本,痰瘀阻络为标。魏子孝老中医认为气、血、阳虚,瘀血阻络是 DPN 主要病因,故拟方养血散寒颗粒治疗。其中生黄芪大补元气,为君药,鸡血藤养血通络,红花活血化瘀通络,共为臣药,制川乌、制草乌大辛大热,祛风散寒,温经止痛为佐药,生甘草解毒、调和诸药为使药。全方气血同补,温经通脉,而且止痛力强。试验结果也证实养血散寒颗粒在综合临床疗效和缓解疼痛、乏力等症状方面要优于甲钴胺片。两组肌电图神经传导速度改善均不明显,可能与治疗时间较短有关。

组方中制川乌、制草乌在方剂中的使用是其特点,由于对川乌、草乌“有大毒”的恐惧和乌头碱副

作用的担忧,目前临床制川乌、制草乌饮片在口服汤剂中使用非常谨慎,中成药使用更是少之又少。但DPN部分患者疼痛症状非常剧烈,临床使用各种止痛中药如延胡索、乳香、没药、蜂房,或走窜通络的虫类药物蜈蚣、全蝎等,效果均不理想,甚至包括西药止痛治疗。如何能缓解DPN患者的疼痛症状是一重大难题!而川乌、草乌在历代文献提到可以治疗各种疼痛,如川乌《神农本草经》记载:“除寒湿,治手足折伤,拘挛、膝痛不能行走,破肿块坚硬、血痕”。草乌又名“断肠草”,《别录》:“消胸上痰,冷食不下,心腹冷疾,脐间痛,肩胛痛不可俛仰,目中痛不可久视……寒热历节掣引腰痛,不能行步,痈肿脓结”。《东医宝鉴》:“治风湿麻痹疼痛,发破伤风汗”。现代药理研究<sup>[9]</sup>乌头碱具有麻醉、止痛、降糖、抗癌等作用,大剂量能阻断神经节,这也是川乌、草乌具有止痛作用的原因。关于川乌、草乌毒性研究,动物试验结果揭示川草乌毒性最大和药效最佳在煎煮时间和给药剂量两方面完全重叠,均是煎煮30 min,临床药物剂量的120倍<sup>[10-11]</sup>。养血散寒颗粒从保证制川乌、制草乌安全剂量和其他几个方面来避免乌头碱导致的毒副作用,①组方中有生甘草配伍,缓解毒性。药理研究证实草乌经甘草、黑豆炮制后,毒性降低而不影响其镇痛效力;②药物加工:首先制川乌,制草乌经过了1.5 h以上的煎煮,然后再滤过,浓缩,混匀,干燥,粉碎成细粉。乌头碱的毒性减小到原先的几分之一;③药物含量:计算养血散寒颗粒每袋含制川乌、制草乌生药各0.2 g,1日3次口服剂量累计符合药典制川乌、制草乌每天1.5~3 g。同时,试验方案排除了合并心肌病、心律失常等患者,获得了伦理委员会的批准。并在试验随访中加强患者检测,每次随访时心电图复查,并告知患者如出现乌头碱中毒早期症状及时与负责医生联系,早期发现,早期治疗。整个试验过程中未发现一例可疑乌头碱中毒病人。有毒中药是双刃剑,合理使用将会非常利于提高中医治疗的疗效,但把握不

好也容易导致严重的安全性事件。本试验初步验证了养血散寒颗粒治疗气血不足,寒湿痹阻型DPN的疗效和安全性,如广泛使用还需要更大样本量的临床试验和更多的证据来支持。

#### [参考文献]

- [1] 廖二元. 内分泌代谢病学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2012:1375.
- [2] 罗卓章,刘红霞,吴沛镛,等.  $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺、前列地尔对糖尿病周围神经病变的治疗疗效观察[J]. 实用糖尿病杂志,2014,10(4):53-55.
- [3] 赵保明,罗丹,刘玮芳. 甲钴胺联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(18):117-118.
- [4] 张敬一,史国兵,徐博. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的Meta分析[J]. 沈阳药科大学学报,2014,31(8):643-648.
- [5] 何丰华,李秋梅,刘毓姿. 中药复元活血汤治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J]. 中国医药导报,2014,11(27):53-57.
- [6] 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)[S]. 北京:北京大学医学出版社,2011:5.
- [7] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 糖尿病周围神经病变诊疗规范征求意见稿[J]. 中国糖尿病杂志,2009,17(8):638-640.
- [8] 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.
- [9] 王慧玉,孙晖,陆欣,等. 乌头属中药成分的构效关系研究进展[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2011,13(6):1022-1026.
- [10] 刘瑶,彭成. 草乌煎煮时间、给药剂量与毒性的相关性研究[J]. 成都中医药大学学报,2008,31(1):50-54.
- [11] 刘瑶,彭成. 川乌煎煮时间和给药剂量与毒性的相关性研究[J]. 时珍国医国药,2008,19(8):1803-1805.

[责任编辑 邹晓翠]