

补肾通络方对糖尿病周围神经病变氧化应激影响

张社峰*, 杨辰华

(河南省中医药研究院, 郑州 450003)

[摘要] **目的:**观察补肾通络方对糖尿病周围神经病变(DPN)氧化应激影响。**方法:**将 48 例 DPN 患者随机分为治疗组 30 例,对照组 18 例,两组均给予常规治疗 + 硫辛酸针,治疗组在对照组基础上配合补肾通络方治疗,疗程 90 d。观察患者临床疗效及血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHOL)、神经传导速度、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)的变化。**结果:**治疗后总有效率治疗组 83.3%,对照组为 66.7%,两组比较差异显著($P < 0.05$)。两组治疗后空腹血糖(FBG),HbA1c,TG,CHOL 较治疗前显著下降($P < 0.05$);且治疗组 TG,CHOL 下降明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)较治疗前明显提高($P < 0.01, P < 0.05$);治疗组提高明显优于对照组($P < 0.01$)。治疗后两组 MDA 较治疗前明显下降,SOD 较治疗前明显提高($P < 0.01, P < 0.05$);治疗组 MDA 下降、SOD 提高明显优于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在对照组治疗基础上配合补肾通络方治疗 DPN 可以提高临床疗效,改善血脂代谢,降低氧化应激反应,提高神经传导速度。

[关键词] 糖尿病周围神经病变;氧化应激;补肾通络方

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0297-04

[doi] 10.11653/syfy2013130297

Influence of Bushen Tongluo Fang on Diabetic Peripheral Neuropathy Oxidative Stress

ZHANG She-feng*, YANG Chen-hua

(Henan Province Chinese Medicine Research Institute, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the influence Bushen Tongluo fang on diabetic peripheral neuropathy (DPN) oxidative stress. **Method:** Forty-eight DPN patients were randomly divided into 2 groups, 30 cases in treatment group and 18 cases in control group, two groups were given conventional treatment and lipoic acid for 90 days, in the same time the treatment group were given Bushen Tongluo fang. The clinical curative effect and

[收稿日期] 20121226(002)

[基金项目] 河南省科技攻关项目(122102310161)

[通讯作者] 张社峰,硕士,主治医师,从事中医糖尿病及相关并发症的临床与科研,Tel:0371-66331725,E-mail:zhangshefeng@gmail.com

- [5] 张永香,张强. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后的心肌保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):308.
- [6] 王志杰. 丹红注射液辅助治疗急性脑梗死 34 例疗效观察[J]. 新中医,2013,23(2):11.
- [7] 肖跃红,刘洪波. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛的应用分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(2):211.
- [8] 顾惠民,吴玲玉. 丹红注射液联合中医康复治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中国中医急症,2013,21(3):435.
- [9] 李学林,唐进法,孟菲. 10409 例丹红注射液上市后安全性医院集中监测研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):26.
- [10] 李学林,唐进法,孟菲,等. 丹红注射液上市后安全性 4 种评价方法的比较[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):29.

[责任编辑 邹晓翠]

changes of blood sugar, haemoglobin A1c (HbA1c), triglyceride (TG), total cholesterol (CHOL), nerve conduction velocity, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) were observed. **Result:** After treatment, the total effective rate of treatment group was 83.3%, and the placebo group was 66.7%. Between the two groups, the difference was significant ($P < 0.05$). The levels of fasting blood glucose (FBG), HbA1c, TG, CHOL in two groups were significant declined than before ($P < 0.05$), and TG, CHOL declined was better in treatment group than control group ($P < 0.05$). After treatment, motor nerve conduction velocity (MNCV), sensory nerve conduction velocity (SNCV) in two groups were obviously improved than before ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and the improvement in treatment group was better than control group ($P < 0.01$). After treatment, MDA was markedly reduced ($P < 0.01$) and SOD obviously improved ($P < 0.01$, $P < 0.05$) in two groups, and the effect in treatment group was better than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Bushen Tongluo fang on the basis of conventional treatment and lipoic acid in the treatment of DPN patients can improve the clinical curative effect, improve lipid metabolism, reduce oxidative stress reaction and improve nerve conduction velocity.

[Key words] diabetic peripheral neuropathy; oxidative stress; Bushen Tongluo fang

糖尿病神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病主要的慢性并发症之一, 70% 的糖尿病患者要承受其所带来的困扰^[1], 近年研究认为该病的发生可能与糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 的形成、多元醇代谢、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 途径激活及微血管病变等有关, 而氧化应激反应渗透于上述多种因素中, 是糖尿病周围神经病变发生的基础机制^[2]。控制糖尿病并发症需从控制氧化应激入手, 抗氧化治疗是 DPN 新的治疗方向。笔者观察了补肾通络方对 DPN 血清氧化应激指标丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例均来源于 2010 年 3 月至 2012 年 5 月河南省中医药研究院内分泌科住院及门诊病人共 48 例, 按纳入顺序 2:1 比例随机分为治疗组 30 例, 对照组 18 例。治疗组男 17 例, 女 13 例, 年龄 (53.1 ± 7.2) 岁, 体重指数 (BMI) $26 \sim 33 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 平均 (29.3 ± 3.2) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 糖化血红蛋白 (HbA1c) $7.0\% \sim 10.0\%$, 平均 (8.7 ± 1.3)%, 糖尿病 (DM) 病程 (7.3 ± 2.2) 年, DPN 病程 (3.7 ± 1.8) 年; 对照组男 10 例, 女 8 例, 年龄 (51.4 ± 6.9) 岁, BMI $25 \sim 33 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 平均 (28.7 ± 2.9) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, HbA1c $7.1\% \sim 9.8\%$, 平均 (8.3 ± 1.6)%, DM 病程 (7.6 ± 2.4) 年, DPN 病程 (3.4 ± 1.7) 年; 入选时两组一般资料、病程、病情等资料差异均无显著性, 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准采用 WHO 糖尿病专家委员会建议的糖尿病诊断标准^[3], 并符合 1988 年美国糖尿病协会和神经病协会联合推荐的 DPN

诊断标准^[4]。中医辨证符合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, 证属气阴两虚、络脉痹阻者^[5]。

1.3 纳入标准 符合 DM, DPN 诊断及中医气阴两虚、络脉痹阻证辨证标准的门诊或住院患者。

1.4 排除标准 有严重的基础疾病, 如: 心功能不全、肝肾功能障碍、恶性肿瘤等预计影响疗效评价; 合并糖尿病足者; 其他原因所致的周围神经病变者; 近 1 个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒以及感染者; 妊娠糖尿病、甲亢或肝炎等所致的高血糖患者; 妊娠、哺乳期患者。

1.5 剔除标准 不符合纳入标准而误入的病例; 依从性差, 未按治疗方案用药及观察者; 观察期间合并使用其他药物, 影响疗效及不良反应观察者; 因不良反应停药者, 不纳入疗效分析, 但纳入不良反应统计。

1.6 终止试验标准 受试者出现严重不良反应/事件, 研究者认为有必要中止试验。

1.7 治疗方法

1.7.1 对照组 按照《中国 2 型糖尿病防治指南》要求给予常规治疗, 包括饮食、运动指导及根据病情选用口服降糖药或皮下注射胰岛素, 达到相应血糖控制目标, 并在常规治疗基础上予生理盐水 200 mL + α 硫辛酸 450 mg 静滴, 1 次/d, 连用 2 周。

1.7.2 治疗组 在对照组的基础上加服补肾通络方: 川续断、桑寄生、川牛膝、细辛、桂枝、黄芪、当归、赤芍、生地黄、麻黄、地龙、甘草。每粒 0.5 g, 每次 4 粒, 日 3 次, 口服。30 d 为 1 个疗程, 观察 3 个疗程。

1.8 观察项目

1.8.1 疗效指标 ①中医证候积分参照消渴病(糖尿病)的分期辨证与疗效评价标准^[6];②神经传导速度:采用美国 Cadwell-Sierra II 神经肌电图仪,室温保持在 25~27℃,使用表面电极测定腓总、正中神经传导速度,分别于治疗前后各检查 1 次;③血清氧化应激指标测定:丙二醛(MDA)应用硫代巴比妥酸法测定,超氧化物歧化酶(SOD)应用黄嘌呤氧化酶测定。

1.8.2 一般实验室指标 血糖、HbA1c、甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHOL)。

1.8.3 安全性检测 观察记录各种不良反应症状,检测肝、肾功能、血常规、凝血四项等指标,以评价治疗的安全性。

1.9 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》的疗效判定标准进行判定:①显效:治疗后临床症状基本消失, $n \geq 70\%$;②有效:治疗后临床症状明显改善, $33\% \leq n < 70\%$;③无效:治疗后临床症状无明显改善, $n < 33\%$ 。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分} / \text{治疗前总积分}) \times 100\%$$

表 2 两组治疗前后 FBG, HbA1c, TG, CHOL 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	mmol·L ⁻¹			
			FBG	HbA1c	CHOL	TG
治疗	30	治疗前	11.36 ± 2.13	8.6 ± 1.2	7.68 ± 1.46	3.76 ± 0.46
		治疗后	6.35 ± 1.73 ¹⁾	6.9 ± 1.7 ¹⁾	4.13 ± 1.77 ^{1,2)}	1.96 ± 0.67 ^{1,2)}
对照	18	治疗前	11.78 ± 2.36	8.1 ± 1.7	7.56 ± 1.62	3.89 ± 0.72
		治疗后	6.4 ± 1.61 ¹⁾	7.0 ± 1.6 ¹⁾	5.62 ± 1.93 ¹⁾	2.54 ± 0.45 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后神经传导速度变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	m·s ⁻¹			
			MNCV		SNCV	
			正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
治疗	30	治疗前	50.31 ± 4.73	39.21 ± 1.43	42.23 ± 1.96	28.71 ± 1.46
		治疗后	58.12 ± 3.27 ^{1,3)}	43.57 ± 1.78 ^{1,3)}	46.71 ± 1.42 ^{1,3)}	32.33 ± 2.13 ^{1,3)}
对照	18	治疗前	51.92 ± 3.96	39.06 ± 1.61	41.31 ± 1.52	28.76 ± 1.79
		治疗后	55.17 ± 4.35 ²⁾	41.23 ± 1.97 ¹⁾	44.19 ± 1.81 ¹⁾	29.99 ± 1.43 ²⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$;与对照组比较³⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.4 两组治疗前后 MDA, SOD 变化 治疗后两组 MDA 较治疗前明显下降, SOD 较, 治疗前明显提高($P < 0.01, P < 0.05$); 治疗组 MDA 下降、SOD 提高明显优于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 不良反应 治疗组在治疗过程中发现 1 例皮肤过敏, 停药后症状缓解, 对照组在治疗过程中未见不良反应, 两组比较无显著差异。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经 90 d 治疗后, 治疗组总有效率为 83.3%, 对照组总有效率 66.7%。两组比较差异显著($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	30	14	11	5	83.3 ¹⁾
对照	18	3	9	6	66.7

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后空腹血糖(FBG), HbA1c, TG, CHOL 变化比较 治疗后两组 FBG, HbA1c, TG, CHOL 较治疗前明显下降($P < 0.05$); 治疗后两组 FBG, HbA1c 比较, 差异无显著意义; 治疗组 TG, CHOL 下降明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后神经传导速度变化 治疗后两组运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)较治疗前明显提高($P < 0.01, P < 0.05$); 治疗组提高明显优于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

表 4 两组治疗前后 SOD, MDA 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	U·L ⁻¹	
			MDA/nmol·mL ⁻¹	SOD
治疗	30	治疗前	6.67 ± 0.72	72.12 ± 8.96
		治疗后	4.47 ± 0.54 ^{1,3)}	101.72 ± 9.33 ^{1,3)}
对照	18	治疗前	6.98 ± 0.57	67.92 ± 7.81
		治疗后	6.43 ± 0.68 ²⁾	73.35 ± 7.03 ²⁾

3 讨论

DPN 的发病机制可能糖基化终产物的形成、多元醇代谢、蛋白激酶 C 途径激活及微血管病变有关,而氧化应激反应渗透于上述因素之中,不但可以直接诱发 DPN,而且渗透于 DPN 发病机制的多种因素中^[2],是 DPN 的基础发病机制和核心发病机制,抗氧化治疗能够修复神经损伤,是 DPN 治疗的关键环节。有学者研究认为抗氧化治疗能够改善周围神经的营养状态和传导速度等,从而有效地缓解或消除糖尿病多发性神经病变症状,但目前的抗氧化治疗尚无特效药物。现代药理研究表明众多中药具有抗氧化作用^[7-9],蔡某善等研究认为益气化痰通经方药脑安胶囊能够降低脂质过氧化酶 MDA 的产生,发挥抗氧化作用,从而降低高血糖导致的氧化应激损伤^[10]。笔者认为 DPN 主要病机是本虚标实,肾阳虚为病变之本,瘀血阻络为病变之标,肾虚血瘀是糖尿病及其神经并发症共同的病理基础,补肾通络是治疗 DPN 的重要方法^[11]既往笔者应用补肾通络方治疗 DPN 效果显著,据此推测肾虚、血瘀双因素驱动下的局部代谢异常,毒性产物的瘀积、炎症反应增加是氧化应激反应发生的始动因素,肾虚血瘀和氧化应激反应之间在 DPN 发病中有一定关联性。药理研究表明补肾化痰中药有明确的抗自由基功效^[12],DPN 多见于疾病发展的中后期,符合“久病及肾”、“久病必瘀”的中医理论,DPN 虽然临床表现复杂多变,但病变累及部位多以下肢为主,除麻木、疼痛、肌肉萎缩等共同见症外,多兼有腰膝酸软无力、畏寒肢冷、男子阳痿、女性性欲淡漠等肾虚表现,符合中医“腰者肾之府”,“腰膝以下,肾气主之”的理论。DPN 多因病程较长,或病情控制不佳,病程迁延,肾虚逐渐加重,诸脏功能不足,不能帅血运行,血流缓慢,瘀阻脉络,“不通则疼”;试验室检查发现患者血液流变性异常,血液黏稠,红细胞变形能力降低,血小板聚集性增强,微循环灌注不足等“无形之瘀”。综上,结合现代药理研究成果,在上述思路指导下笔者优化处方组合,选用川续断、桑寄生、川牛膝、细辛、桂枝、黄芪、当归、赤芍、生地黄、麻黄、地龙、甘草组方补肾通络方治疗 DPN,方中川续断、桑寄生、川牛膝以补肝肾、强筋骨;桂枝、细辛,温经散寒,温通经脉;生地黄滋阴凉血并制约桂枝、细辛之

燥;黄芪、当归、赤芍以益气活血;甘草调和诸药,诸药合用,共奏补肾化痰通络之效,切合 DPN 肾虚血瘀之病机。

本研究显示,治疗组临床总有效率、降脂、改善神经传导速度效果优于对照组,提示在西药治疗基础上加用补肾通络中药能有效提高临床疗效。观察结果也显示,治疗后治疗组能明显降低 MDA、提高 SOD 水平,提示补肾通络方可以通过降低 DPN 患者的氧化应激水平从而促进神经功能修复。

[参考文献]

- [1] Vinik A I, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes[J]. Am J Manag Care, 2003, 9(Suppl 3):63.
- [2] 屈岭,梁晓春. 糖尿病周围神经病变与氧化应激关系的研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 27(8):764.
- [3] 南征,高彦彬,钱秋海. 糖尿病中西医结合治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:159.
- [4] American Diabetes Association American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San antonio conference on diabetic neuropathy[J]. Diabetes Care, 1983, 11:592.
- [5] 中国中医药学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3):54.
- [6] 吕仁和,张法荣,高彦彬,等. 消渴病(糖尿病)的分期辨证与疗效评价标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3):50.
- [7] 赵俊宏. 中药抗氧化药理研究近况[J]. 中医药信息, 1997, 14(5):20.
- [8] 赵梅英. 浅谈中药的抗氧化作用[J]. 陕西中医, 2005, 26(6):578.
- [9] 金昕,陶枫,陆灏,等. 中药抗氧化在糖尿病中应用进展.[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(4):110.
- [10] 蔡谋善,黄肖群,曾令海,等. 脑安胶囊对糖尿病大鼠海马 Tau 蛋白超磷酸化及氧化应激的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 12(3):169.
- [11] 杨辰华. 从肾虚血瘀论治糖尿病周围神经病变[J]. 中医研究, 2007, 20(3):9.
- [12] 安思红. 肾虚衰老与自由基[J]. 辽宁中医杂志, 1996, 23(8):246.

[责任编辑 邹晓翠]