

筋脉通胶囊对糖尿病周围神经病变患者 钠—钾—腺苷三磷酸酶活性的影响

张克俭* 梁晓春* 崔丽英* 郭赛珊* 郝炜欣* 贾力* 徐慧媛*

摘要 为观察筋脉通胶囊对糖尿病周围神经病变患者钠—钾—腺苷三磷酸酶($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$)活性的影响,分别设立健康人组(30例)、糖尿病非神经病变组(非DN组,19例)及糖尿病神经病变组(DN组,60例),DN组随机分为治疗组、对照组各30例,观察 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、临床症状、血糖、神经传导速度等指标的变化。观察到DN患者 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性较健康人明显下降,服用筋脉通胶囊后,患者的临床症状、血糖、红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性、神经传导速度明显改善,在改善神经传导速度方面较对照组更具优势。初步证明筋脉通胶囊在改善DN患者的临床症状、增加神经传导速度的同时,能提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性。

主题词 糖尿病神经病变/中药疗法 糖尿病神经病变/代谢 @ 筋脉通胶囊

糖尿病神经病变(DN)是糖尿病的慢性并发症之一,据报道新发现的糖尿病病人中有神经病变者占90%。我们根据多年临床经验研制了筋脉通胶囊,治疗气阴两亏、肾虚血瘀型的糖尿病周围神经病变患者,临床初步观察到可改善患者肢体麻木、疼痛、发凉等症状。近年研究表明钠—钾—腺苷三磷酸酶($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$)活性的变化处于代谢障碍的关键环节,为探讨筋脉通胶囊的作用机理,我们观察了此药对DN患者神经传导速度和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性等指标的影响。

1 临床资料

健康人30例,男14例,女16例,年龄40~70岁。非DN组19例,男6例,女13例,年龄38~64岁。其中合并糖尿病眼底病变3例,肾脏病变2例。DN组共60例,男26例,女34例,年龄38~70岁。其中合并糖尿病眼底病变21例、肾脏病变9例。DN组和非DN组的年龄、性别、体重指数差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。DN组又随机分为2组:治疗组30例,筋脉通组,男14例,女16例,眼底病变8例,肾脏病变9例;对照组30例,男12例,女18例,眼底病变13例,肾脏病变10例。组间差异无显著性($P>0.05$)。

诊断标准:采用1980年WHO糖尿病的诊断标

准^[1],卫生部1993年颁布糖尿病辨证分型标准^[2],以及血瘀证研究国际会议制定的血瘀证诊断标准^[3]。糖尿病周围神经病变及肾脏病变参照钟学礼《临床糖尿病学》的有关诊断标准^[4]。糖尿病眼底病变按1983年我国眼底协作组制定的糖尿病眼底病变分期标准^[4],由我院眼科负责诊断。

中医辨证分型标准:临床有口干多饮、倦怠乏力、自汗、腰膝酸软、足跟痛、肢麻肢痛、肢体怕凉、大便秘结、舌暗瘀斑、苔白、脉细弦或细涩可辨证为气阴两虚、肾虚血瘀。

2 治疗及观察方法

受试者进入观察后停用一切中药2周,保持原来的饮食控制及降糖药的用法及用量,第2周末测定空腹血糖(FBG)、餐后2小时血糖(PBG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、甘油三酯(TG)、血清胆固醇(TC)及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 等指标(以光化学法测定红细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性),采用单盲给药法,治疗组给予筋脉通胶囊(由生黄芪、生地黄、丹参、葛根、水蛭、菟丝子、女贞子、桂枝等组成),每粒胶囊含生药2g,每次5粒,每日3次,餐后半小时服用。对照组给予金匱肾气胶囊,每粒胶囊含生药2g,每次5粒,每日3次,服法同上。疗程8周,疗程末复查上述各项指标,其中治疗组、对照组各有25例及18例患者复查了肌电图。

统计学处理:计量资料均用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,显著性检验用 t 检验,计数资料用个数及百分率表示,其显著性检验用 χ^2 检验。上述数据处理均用POMS及EXCEL数据处理系统。

3 结果

3.1 各组红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性变化比较:DN组、非DN组 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性(每小时 $0.33 \pm 0.29 \mu\text{molPi}/\text{mg}$ 蛋白、 $0.34 \pm 0.39 \mu\text{molPi}/\text{mg}$ 蛋白)均明显低于健康人组(每小时 $0.67 \pm 0.33 \mu\text{molPi}/\text{mg}$ 蛋白, $P<0.05$)。DN组、非DN组间差异无显著性($P>0.05$)。经直线相关分析,DN患者的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性与FBG、PBG之间无相关性, $r=-0.0396$ 及 0.0237 ($P>0.05$)。治疗组、对照组治疗前后 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性分别为每小时

* 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院中医科(100730)

收稿日期:2000-04-14;修回日期:2000-11-16

0.34±0.38μmolPi/mg 蛋白、0.61±0.52μmolPi/mg 蛋白,对照组分别为每小时 0.37±0.35μmolPi/mg 蛋白,0.53±0.32μmolPi/mg 蛋白,两组均较疗前明显升高($P<0.05$),两组间疗后比较差异无显著性($P>0.05$)。两组疗后与正常组比较差异亦无显著性($P>0.05$)。

3.2 两组血糖、血脂变化比较:表 1、表 2 示,治疗组、对照组疗后 FBG 较疗前降低,有显著的统计学意义($P<0.05$)。两组间疗后 FBG 值差异无显著性($P>0.05$)。两组疗后 PBG 较疗前下降,有显著的统计学意义($P<0.05$)。两组疗后 PBG 值差异无显著性($P>0.05$)。两组疗后 TC、TG 值较疗前比较,两组间疗后 TC、TG 值比较差异均无显著性($P>0.05$)。

3.3 两组腓神经运动神经传导速度(MNCV)和波幅(AMP)变化比较:表 3 示,治疗组治疗后 MNCV 与疗前相比无明显变化($P>0.05$),AMP 与疗前比较有较大幅度提高,有显著的统计学意义($P<0.05$)。对照组 MNCV 疗后较疗前增高,但无统计学意义($P>0.05$),AMP 亦无明显变化($P>0.05$)。两组疗后 MNCV、AMP 比较差异无显著性($P>0.05$)。

3.4 两组感觉神经传导速度(SNCV)及波幅(AMP)的变化比较:表 4 示,治疗组患者正中神经指 1、指 3 AMP、尺神经 SNCV 疗后较疗前明显改善($P<0.05$)。对照组腓神经、腓神经 AMP 疗后较疗前明显改善($P<0.05$)。尺神经 SNCV 治疗组疗后较对照组有明显提高($P<0.05$)。

3.5 两组神经运动末端潜伏期(ML)及波幅(AMP)的变化比较:表 5 示,治疗组正中神经、尺神经 ML 疗后较疗前明显缩短($P<0.05$)。正中神经 AMP 疗后较疗前明显提高($P<0.05$)。对照组腓神经 ML 疗后较疗前明显缩短($P<0.05$),尺神经、腓神经 AMP 疗后较疗前明显提高($P<0.05$)。正中神经、尺神经治疗组

表 1 两组治疗前后 FBG、PBG 的变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FBG(mmol/L)		PBG(mmol/L)	
		疗前	疗后	疗前	疗后
治疗组	30	10.2±3.9	8.3±3.0*	11.1±4.2	8.8±3.1*
对照组	30	10.3±3.2	8.4±2.3*	11.7±4.2	10.0±2.9*

与疗前比较, * $P<0.05$ 表 2 两组治疗前后 TC、TG 的变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)	
		疗前	疗后	疗前	疗后
治疗组	30	4.9±0.9	5.0±1.2	1.5±1.0	1.7±2.0
对照组	30	5.2±0.5	5.2±1.3	2.2±1.8	2.2±2.7

表 3 两组治疗前后 MNCV 及 AMP 的变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MNCV(m/s)		AMP(μV)	
		疗前	疗后	疗前	疗后
治疗组	25	42.0±5.2	43.7±4.9	2.9±1.9	4.2±2.7*
对照组	18	39.8±14.9	42.1±14.9	2.7±1.7	3.6±2.4

与疗前比较, * $P<0.05$

疗后 ML 较对照组明显缩短($P<0.05$)。

3.6 筋脉通胶囊、金匱肾气胶囊对临床症状的影响:临床症状按轻、中、重分级。经治疗后由重改善为轻或消失为显效;由中改善至轻或由重改善至中为有效;未变化或加重为无效。治疗组、对照组疗后症状(口干多饮、倦怠乏力、自汗、腰膝酸软、足跟痛、肢麻肢痛、肢体怕凉、大便秘结、胃脘不适)有明显改善,有效率从 32%到 87%,其中口干喜饮一项治疗组的有效率(87%)较对照组(40%)明显增高,有显著的统计学意义($P<0.05$)。

3.7 筋脉通胶囊对肝、肾的影响:患者服用筋脉通胶囊后,ALT、BUN、Cr、尿常规较疗前无异常变化。

4 讨论

$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 是一种浆膜转运 ATP 酶,保持细胞膜两侧 Na^+ 、 K^+ 的浓度梯度。神经细胞中 K^+ 的跨膜梯度主要决定轴突膜静止时的电位^[5], Na^+ 浓度

表 4 两组治疗前后 SNCV 及 AMP 的变化比较($\bar{x}\pm s$)

分类	组别	例数	SNCV(m/s)		AMP(μV)	
			疗前	疗后	疗前	疗后
正中神经指 1	治疗组	25	39.3±6.7	40.6±8.7	9.7±7.4	12.2±9.0**
	对照组	18	38.1±12.1	40.0±6.7	8.5±5.4	9.2±6.1
正中神经指 3	治疗组	25	45.1±6.6	45.2±8.1	5.6±3.3	7.4±5.5*
	对照组	18	42.6±13.1	42.0±13.0	4.3±2.7	4.9±3.2
尺神经	治疗组	25	49.4±5.8	52.3±4.8**	6.8±2.8	7.4±3.0
	对照组	18	50.6±7.7	50.2±7.8	5.6±3.0	6.1±3.0
腓神经	治疗组	25	45.4±12.5	47.7±13.2**	1.6±1.1	1.6±1.0
	对照组	18	39.5±20.5	42.7±22.2	0.8±0.6	1.0±0.8*
腓肠神经	治疗组	25	44.2±11.7	46.5±6.7	4.5±4.2	5.8±5.2
	对照组	18	42.0±14.3	45.0±11.0	2.5±2.5	3.6±2.8*

与疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 5 两组治疗前后 ML、AMP 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

分类	组别	例数	ML(m/s)		AMP(μ V)	
			疗前	疗后	疗前	疗后
正中神经	治疗组	25	3.9 $\pm$ 0.6	3.7 $\pm$ 0.5* Δ	10.6 $\pm$ 4.6	13.0 $\pm$ 4.7*
	对照组	18	4.0 $\pm$ 1.0	4.0 $\pm$ 1.0	11.6 $\pm$ 4.7	12.6 $\pm$ 4.8
尺神经	治疗组	25	2.6 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.3* Δ	10.1 $\pm$ 2.7	11.1 $\pm$ 2.5
	对照组	18	2.5 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 0.4	9.0 $\pm$ 2.8	10.3 $\pm$ 3.9*
腓神经	治疗组	25	4.2 $\pm$ 2.2	3.7 $\pm$ 1.1	3.8 $\pm$ 2.6	5.1 $\pm$ 3.3
	对照组	18	3.4 $\pm$ 1.3	3.1 $\pm$ 1.0*	2.6 $\pm$ 1.7	4.0 $\pm$ 2.7**

与疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

的正常保证动作电位的产生和传导, Na^+ 通过电压控制的 Na^+ 通道进入细胞是一个主动转运过程,产生的动作电位是正常神经信息传导的基础^[6]。生理情况下,细胞内游离的 MI(肌醇)经膜上的磷脂酶作用逐步形成肌醇磷脂(PI)、一磷酸肌醇磷脂(PIP)、二磷酸肌醇磷脂(PIP_2),而后 PIP_2 在磷酸酯酶 C 的作用下,形成二酰甘油(DG)和三磷酸肌醇^[7]。DG 在 Ca^{2+} 的参与下激活蛋白激酶 C 以控制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 的代谢。已证实蛋白激酶 C 使 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 磷酸化^[8],从而发挥一系列的生理功能。DN 时,高血糖竞争性地与 MI 载体结合及多元醇代谢通路活性升高导致细胞内 MI 耗竭,MI 合成 PIP_2 减少,以致 DG 的合成减少,降低了蛋白激酶 C 的活性,从而导致 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性下降。大量的临床和动物研究均证实 DN 时神经、红细胞膜 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性降低^[9]。我们观察发现,DN 患者 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性较正常人下降,与文献报道相符。非 DN 组与 DN 组比较, $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性无明显差别,主要因为部分非 DN 组病人合并有肾脏及眼底病变。糖尿病的神经、肾脏及眼底病变的发生发展均与高血糖所致的血管和代谢障碍有关。

糖尿病周围神经病变(DN)在传统医学中无相应的确切病名,但对于糖尿病神经病变的临床表现,古籍中有其论述,如《丹溪心法》中说:消渴病可出现“腿膝枯细,骨节酸痛”,《王旭高医案》中亦记载:消渴日久,但见“手足麻木”。经过大量的临床实践,我们观察到 DN 以气阴两虚、肾虚血瘀为多见,故以益气养阴、补肾活血为法,研制成筋脉通胶囊。临床观察到筋脉通胶囊可明显改善病人肢体麻、凉、痛等症状,并可明显增加患者的神经传导速度及波幅,同时缩短神经运动末端潜伏期,并可提高 DN 患者 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性。已有的研究提示,金匱肾气丸对 DN 的疗效也十分显著^[7],本研究显示,筋脉通胶囊与金匱肾气胶囊均可明显提高 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性,但筋脉通胶囊在改善 DN 临床症状及神经传导速度方面优于金匱肾

气胶囊,说明筋脉通胶囊在治疗 DN 的其它发病机制方面存在优势。筋脉通胶囊在益气养阴的基础上增加了补肾活血药,温补肾阳药有提高 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性的作用^[10],而且血管障碍在 DN 的发病机制中起着重要的作用,提示筋脉通胶囊较好的疗效可能和其作用于 DN 发病机制的多个靶点有关,对 DN 的防治能够起到一定的作用。

参考文献

- 戴自英主编.实用内科学.第 10 版.北京:人民卫生出版社,1999:839.
- 中华人民共和国卫生部制定发布.中药新药临床研究指导原则(第一辑).1993:215-218.
- 血症证诊断参考标准.中西医结合杂志,1989,9(2):111;252,276.
- 钟学礼主编.临床糖尿病学.上海:上海科技出版社,1991.
- Rang HP, Ritchie JM. On the electrogenic sodium pump in mammalian nonmyelinated nerve fibres and its activation by various external cations. J Physiol, 1968, 196(1):183.
- Catterall WA. Molecular properties of voltage-sensitive sodium channels. Annu Rev Biochem, 1986, 55:953-985.
- 会田熏. 汉方药のラットレンズaldose reductase およびト sorbitol 蓄积. ホルモンと臨床,1985,33:75.
- Yeh LA, Ling L, English L, et al. Phosphorylation of the(Na,K)-ATPase by a plasmalemma-bound protein kinase in friend erythroleukemia cells. J Biol Chem 1983,258(10):6567-6574.
- Scarpini E, Bianchi R, Moggio M, et al. Decrease of nerve $\text{Na}^+, \text{K}^+-\text{ATPase}$ activity in the pathogenesis of human diabetic neuropathy. J Neurol Sci, 1993, 120(2):159-167.
- 陈明人. 右归丸及右归丸加牛膝对“阳虚”动物 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性的影响. 江西中医药,1991,22:47-48.
- 吴寿金,李德玉. 降血糖植物多糖的研究概况. 中草药,1992,23:549-554.
- 朱建伟,郑广娟. 川芎、丹参对大鼠脑中单胺氧化酶、过氧化脂质及组织学影响. 中药药理与临床,1996,12(3):6-7.
- 赵英,闻杰,孙忠人. 女贞子对小鼠脑、肝过氧化脂质含量及肝 SOD 活性的影响. 中医药学报,1990,6:47-48.
- Brismar T, Sima AA. Changes in nodal function in nerve fibers of the spontaneously diabetic BB-Wistar rat: potential clamp analysis. Acta Physiol Scand, 1981, 113(4):499-506.