

加味补肝汤对糖尿病周围神经病变患者神经生长因子的影响

程富香 陈泽奇* 傅擎宇

中南大学湘雅医院中西医结合研究所, 湖南省长沙市湘雅路 87 号, 410008)

基金项目: 湖南省卫生厅中医药科研基金资助项目(6202-38);

湖南省重点学科建设经费资助(湘教通 2001-179 号)

* 通讯作者: czq4471680@yahoo.com.cn, 13707487672

[摘要] **目的** 观察加味补肝汤对糖尿病周围神经病变(DPN)患者的临床疗效,并探讨其神经保护作用机制。**方法** 将 80 例 DPN 患者随机分为治疗组和对照组各 40 例,另选 40 例健康体检者作为正常组。治疗组和对照组患者均予以基础治疗,治疗组加服加味补肝汤,对照组肌肉注射维生素 B₁、维生素 B₁₂,两组疗程均为 8 周。于治疗前后检测患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,同时进行肌电图神经传导速度(NCV)的测定并观察临床疗效。**结果** 治疗组总有效率为 82.5%,对照组总有效率为 57.5%,治疗组总有效率显著高于对照组($P<0.05$);两组治疗后 NCV 均明显高于治疗前($P<0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组 NCV 的升高更为明显($P<0.05$);两组治疗后均较治疗前血清 IGF-1 水平升高、VEGF 水平降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组血清 IGF-1 的升高更为明显,VEGF 降低的更为明显($P<0.05$)。**结论** 加味补肝汤能有效改善 DPN 患者的临床症状,提高患者血清 IGF-1 水平、降低 VEGF 水平,可能为其治疗 DPN 机制之一。

[关键词] 糖尿病周围神经病变;加味补肝汤;血管内皮生长因子;胰岛素样生长因子-1;神经传导速度

Influence of Jiawei Bugar Decoction on the Neural Growth Factor of the Diabetic Peripheral Neuropathy

CHENG Fuxiang, CHEN Zeqi, FU Qingyu

(Xiangya Hospital, Central-South University, Changsha 410008)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect and neural protection mechanism of Jiawei Bugar Decoction (Modified decoction for reinforcing the liver) on the diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** Eighty DPN patients were randomized into treatment group and control group with 40 in each. Forty healthy subjects were selected as normal control. The two intervention groups received basic treatment, the treatment group was additionally administered Jiawei Bugar Decoction, while the control group injected vitamin B₁ and vitamin B₁₂ intramuscularly. The treatment lasted 8 weeks in both groups. Before and after treatment, the levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) of the patients were detected, simultaneously the electromyographic nerve conduction velocity (NCV) was measured for observing the clinical efficacy. **Results** The total effective rate of the treatment group was 82.5%, significantly higher than that of the control group (57.5%, $P<0.05$). After treatment, NCV of both groups was significantly higher than before treatment ($P<0.05$), compared with the control group, the NCV increase in the treatment group was more significant ($P<0.05$). The level of IGF-1 was increased and the level of VEGF decreased in both groups than before treatment ($P<0.05$), compared with the control group after treatment, the IGF-1 increase and VEGF decrease in the treatment group were more significant ($P<0.05$). **Conclusion** Jiawei Bugar Decoction functions to improve effectively the clinical symptoms and increase the IGF-1 level and decrease the VEGF level of the DPN patients. This may be one of its mechanisms in treating DPN.

Key Words diabetic peripheral neuropathy (DPN); Jiawei Bugar Decoction (Modified decoction for reinforcing the liver); vascular endothelial growth factor (VEGF); insulin-like growth factor 1 (IGF-1); nerve conduction velocity (NCV)

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一。据调查,有 10%~50% 的糖尿病患者发生 DPN,且随糖尿病病程的延长,其发病率呈明显上升趋势^[1]。有症状的糖尿病自主神经病变出现后 5~8 年内死

亡率为 29%~44%,对患者健康状况和生活质量有较大影响^[2-4]。经多年的临床观察,加味补肝汤对 DPN 患者具有良好的疗效^[5]。既往研究表明,加味补肝汤具有减轻糖尿病模型大鼠周围神经结构和功能的损伤,延缓神经病变进程的作用^[6]。为了进一

步探讨加味补肝汤治疗 DPN 的疗效机制,我们观察了加味补肝汤对 DPN 患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响,现报道如下。

1 资料

1.1 一般资料

收集 2009 年 8 月至 2010 年 7 月在湘雅医院内分泌科及中西医结合科住院 DPN 患者 80 例。采用完全随机设计方案,由随机数字表中得出的 80 个随机数按入院时间分配给 2 组,得奇数者为治疗组,偶数者为对照组。治疗组 40 例,男 21 例,女 19 例;年龄 40~67 岁,平均 52.4 岁;糖尿病病程 2~12 年,平均 5.8 年;DPN 病程平均 3.6 年。对照组 40 例,男 24 例,女 16 例;年龄 36~69 岁,平均 54.5 岁;糖尿病病程 3~9 年,平均 5.4 年;DPN 病程平均 3.7 年。两组患者在年龄、性别、病程及病情构成上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。同时选择正常组 40 例,来源于同期湘雅医院健康体检者,男 20 例,女 20 例;年龄 35~70 岁,平均 55.2 岁。

1.2 诊断标准

糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织(WHO)诊断标准^[7],DPN 诊断标准参照《糖尿病及其并发症中西医诊治学》^[8]中的相关标准制定:①有肢体感觉、运动神经病变表现,如肢体麻木、疼痛、肌无力等,深浅感觉明显减退,膝、跟腱反射减弱或消失;②肌电图示运动神经和感觉神经传导速度减慢;③排除其他原因所致的神经病变。

1.3 纳入及排除标准

纳入符合上述诊断标准者,年龄 30~70 岁,知情同意者。排除:①存在严重肝肾损害或心脑血管疾病患者;②妊娠期、拟妊娠或哺乳期妇女;③合并有甲状腺功能亢进等影响血糖的疾病;④合并有其他自身免疫性疾病而于近期使用过皮质类固醇激素;⑤合并糖尿病酮症酸中毒等急性并发症者;⑥由其他因素(如遗传、酒精中毒、尿毒症、甲状腺功能减退、药物中毒等)引起的周围神经病变。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均予以基础治疗,即在糖尿病教育、合理饮食的基础上,予以胰岛素皮下注射后或口服降糖药,使空腹血糖控制在 $\leq 7\text{mmol/L}$,餐后血糖控制在 $\leq 10\text{mmol/L}$ 。对照组:在基础治疗上予以维生素 B_1 100mg(天津药业焦作有限公司,国药准字

H41020100)、维生素 B_{12} 500 μg (天津药业焦作有限公司,国药准字 H41020633),肌肉注射,每日 1 次;治疗组:在基础治疗上加服加味补肝汤,药物组成:当归 10~12g,熟地黄、白芍各 10~15g,川芎 9~12g,木瓜 10~15g,麦冬、桑寄生、枸杞子、丹参各 15~20g,酸枣仁 10g,甘草 3~5g。局部灼热者加葛根、忍冬藤各 15~20g;局部发凉者去麦门冬,加(制)附片 6~10g、桂枝 6~10g。每日 1 剂,水煎 2 次分 2 次服。两组均 8 周为 1 个疗程,1 个疗程后统计疗效。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 肌电图神经传导速度(NCV)的测定 采用丹麦 Medtronic 公司生产的肌电图仪,型号 DK-2740。在安静的室内环境、适宜室温下,检测双侧腓肠神经的感觉传导速度^[9]。

2.2.2 血清 IGF-1、VEGF 水平的测定 患者治疗前后均采空腹静脉血 3ml,静置 15min 后,以 3000r/min 离心 10min,分离血清,置于 -70°C 冰箱内保存待测。实验采用双抗体夹心 ELISA 法测定血清 VEGF、IGF-1 浓度。

2.3 疗效评定标准

参考文献^[10]拟定,显效:自觉症状消失,膝、跟腱反射基本恢复正常,NCV 增加 $\geq 5\text{m/s}$,或恢复正常;有效:自觉症状明显减轻,膝、跟腱反射未恢复正常,NCV 增加 $< 5\text{m/s}$;无效:自觉症状无好转,膝、跟腱反射无改善,NCV 无变化。

2.4 统计学方法

数据均经 SPSS 18.0 软件处理,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 40 例中,显效 12 例,有效 21 例,无效 7 例,总有效率为 82.5%;对照组 40 例中,显效 5 例,有效 18 例,无效 17 例,总有效率为 57.5%。两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组优于对照组。

3.2 两组患者治疗前后 NCV 比较

表 1 两组患者治疗前后 NCV 比较(m/s, $\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	40.15 $\pm$ 5.5	49.18 $\pm$ 5.4
对照组	40	40.4 $\pm$ 5.0	46.6 $\pm$ 5.8*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表 1 示,两组治疗后 NCV 均明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组 NCV 的升高更为明显($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后血清 VEGF、IGF-1 水平比较

表 2 示,两组患者治疗前血清 VEGF、IGF-1 水平均较正常组差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后均较治疗前血清 IGF-1 水平升高、VEGF 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组血清 IGF-1 的升高更为明显,VEGF 降低的更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后及正常组 VEGF、IGF-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	VEGF(pg/ml)	IGF-1(ng/ml)
正常组		40	56.73±8.39	295.84±69.45
治疗组	治疗前	40	161.42±17.03*	155.67±58.60*
	治疗后	40	109.29±18.91△▲	248.43±58.86△▲
对照组	治疗前	40	169.49±21.27*	154.64±64.55*
	治疗后	40	122.29±24.47△	204.29±73.72△

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与本组治疗前比较,△ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

4 讨论

DPN 的病理改变主要为神经远端变性、神经纤维丧失、阶段性脱髓鞘和髓鞘再生,故该病被认为是一种远端轴突病。大量研究表明,VEGF 既是血管生长因子又是血管通透性因子,有两个相同的多肽链通过二硫键交联构成的同源二聚体糖蛋白,具有促进血管内皮细胞增殖、刺激体内新生血管生成、增加血管壁通透性及维持血管正常状态和完整性的功能^[11]。缺氧可上调 VEGF 基因的表达水平已为众多实验所证实^[12]。本研究发现,DPN 患者血清 VEGF 浓度明显高于正常组,经加味补肝汤治疗后 VEGF 浓度明显降低,且比对照组降低的更为明显($P<0.05$)。提示加味补肝汤在改善 DPN 症状的同时,可显著降低 VEGF 的表达,起到了改善周围神经功能状态的功效。

神经生长因子是重要的神经营养因子,其中 IGF-1 能促进神经细胞发育,刺激轴突、髓鞘及突触形成,支持成熟神经元的存活,调节轴突及突触的再生,对神经细胞正常生长、发育的调节具有重要作用^[13]。有研究发现 DPN 患者血清 IGF-1 水平显著下降,提示 IGF-1 降低在 DPN 发生中起重要作用

用^[14]。实验研究亦发现糖尿病大鼠 IGF-1 基因表达下调与 DPN 的发生、发展密切相关^[15],且注射外源性 IGF-1 对糖尿病大鼠周围神经病变具有治疗作用^[16]。本研究发现,DPN 患者血清 IGF-1 浓度明显低于正常组,经加味补肝汤治疗后 IGF-1 浓度明显升高,且比对照组升高的更为明显($P<0.05$)。提示加味补肝汤在改善 DPN 症状的同时,可激活神经保护因子 IGF-1 的表达。

DPN 属中医学“消渴”合并“痹证”范畴。中医学认为肝主疏泄和主藏血,该功能对气血运行和分布作用是相互配合,相辅相成的。消渴日久,肝肾精亏则肝血不足;肝主筋,筋失血养则肢体麻木,屈伸不利等,这些表现与 DPN 临床症状相符;根据中医久病必瘀,久病入络理论,糖尿病日久可损伤肢体脉络,则并发 DPN,因此调肝养肝活血通络是治疗 DPN 的重要手段之一。补肝汤出自《医宗金鉴·杂病心法要诀·虚劳》篇,是滋养肝血的代表方剂。加味补肝汤由四物汤加酸枣仁、甘草、木瓜、丹参、桑寄生、枸杞子、麦冬、天花粉等组成,方中熟地黄甘温具补,归经肝肾,养血滋阴,为君药;当归辛苦甘温,归经入肝,补血活血,用以为臣;佐以白芍,苦酸微寒,养血敛阴;木瓜、甘草酸甘化阴,舒筋活络;麦冬、酸枣仁滋养肝肾;使以川芎,辛温入肝,活血行气;配桑寄生、枸杞子补肾养肝,丹参活血通络,天花粉清热生津、润燥止渴等,全方共奏养肝活血通络之功。本实验结果显示,加味补肝汤联合常规治疗与单用常规治疗均能改善 DPN 患者的自觉症状、膝/跟腱反射和 NCV,但加用加味补肝汤的疗效显著高于西医常规治疗。我们进一步检测了患者血清 VEGF 和 IGF-1 水平,提示加味补肝汤干预可显著升高 DPN 患者的血清 IGF-1 水平并降低血清 VEGF 水平,其疗效优于单纯西医常规治疗,说明其疗效机制可能与血清 VEGF 和 IGF-1 水平的改变有密切关系。本试验为单中心、小样本的前期研究,尚存在检验效能偏低的局限,需要进一步的机理研究和大样本临床试验的验证。

参考文献

[1]Aszmann O,Tassler PL,Dellon AL. Changing the natural history of diabetic neuropathy: incidence of ulcer/amputation in the contra lateral limb of patients with a unilateral nerve decompression procedure[J]. Ann Plast Surg,2004,53 (6):517-522.

[2]Davies M, Brophy S,Williams R,et al. The prevalence,

- severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(7): 1518-1522.
- [3] Boulton AJ. Treatments for diabetic neuropathy[J]. Curr Diab Rep, 2001, 1(2): 127-132.
- [4] Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies[J]. Med Clin North Am, 2004, 88(4): 947-999.
- [5] 陈泽奇. 加味补肝汤治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国临床康复, 2003, 7(27): 3766-3767.
- [6] 叶仁群, 陈泽奇, 贺钰磊, 等. 加味补肝汤对糖尿病大鼠坐骨神经结构和功能的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(11): 87-89.
- [7] A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999[J]. Diabet Med, 1999, 16(9): 716-730.
- [8] 吕仁和. 糖尿病及其并发症中西医诊治学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 391.
- [9] 蒋晓宇, 徐晓薇, 刘建华. 神经传导速度对糖尿病周围神经病变的诊断价值[J]. 医学理论与实践, 2009, 22(4): 454.
- [10] 林甲宜, 戴伦, 徐结桂. 葛根素注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(5): 269-271.
- [11] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid[J]. Science, 1983, 219(4587): 983-985.
- [12] Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, et al. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells; implications for fracture healing[J]. Plast Reconstr Surg, 2002, 109(7): 2384-2397.
- [13] 衡先培. 糖尿病性神经病变诊断与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 12-23.
- [14] 李红, 张曼云. 胰岛素样生长因子-1 与糖尿病周围神经病变的关系[J]. 河北医学, 2001, 7(10): 893-896.
- [15] 李剑波, 汪承亚, 陈家伟, 等. 糖尿病大鼠外周神经病变与胰岛素样生长因子-1 基因表达异常的关系[J]. 中国临床康复, 2004, 8(33): 7420-7423.
- [16] 许光武, 俞茂华, 叶红英, 等. 小剂量牛乳短链胰岛素样生长因子-1 可改善糖尿病大鼠周围神经病变[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(4): 231-234.

(收稿日期: 2010-10-20; 修回日期: 2010-12-21)

[编辑: 邓 媛]

“2011 全国中医妇科临床诊疗新技术高级研修班”通知

为提高我国中医妇科诊疗技术水平, 加强学术交流。由中华中医药学会继续教育部、中医杂志社主办, 中华中医药学会妇科分会协办, 北京东方博联经济信息咨询中心承办的“2011 全国中医妇科临床诊疗新技术高级研修班”, 拟于 2011 年 8 月 12 日~14 日在湖南省长沙市举办, 届时将邀请我国中医药行业相关领导、中医妇科领域知名专家等列席会议并授课。本次“研修班”主题为“传承名老中医临证经验, 挖掘科技创新诊疗成果”, 旨在加强全国各地区中医妇科领域学术交流与合作, 进一步提高中医妇科工作人员理论、临床诊疗水平及科研创新能力。本次“研修班”为 2011 年中华中医药学会继续教育项目, 参会代表经考核合格, 将颁发继续医学教育 I 类学分 10 分。

1. 拟邀请以下专家授课: 尤昭玲(国家首席健康科普专家, 中华中医药学会妇科分会主任委员, 世界中医药学会联合会妇科分会常务副会长, 国家中医药管理局重点学科中医妇科学学术带头人、博士生导师; 题目: IVF-ET 中医辅助疗法临床运用); 罗颂平(博士生导师, 中华中医药学会妇科分会候任主任委员; 题目: 复发性流产的中医药防治); 赵新广(湖南中医药大学教授、博士后、研究生导师, 中华中医药学会妇科分会常务委员、秘书长; 题目: 妇科方药安全性研究现状分析及对策思考); 杜慧兰(主任医师, 博士研究生导师, 中华中医药学会妇科分会副主任委员, 世界中医药学会联合会妇科专业委员会副主任委员, 河北省中医药学会妇科分会主任委员, 国际传统与现代生殖医学协会副主席; 题目: 子宫内膜异位症的中医治疗); 谈勇(江苏省中医院主任医师、教授, 中华中医药学会妇科分会副主任委员, 江苏省中医药学会妇科专业委员会主任委员; 题目: 妇科名老中医夏桂成教授对排卵障碍性疾病的认识与诊治对策)。

2. 论文征集与交流: 为使会议内容更具实用性, 方便各位参会代表相互交流和学, 本研修班自即日起将在全国中医妇科领域征集优秀论文, 并编辑《优秀论文汇编》, 撰稿内容参见会议主题, 凡入选《优秀论文汇编》的论文将颁发优秀论文证书, 符合刊用标准的将优先在《中医杂志》上发表。

3. 投稿要求: 论文必须真实可靠, 引文准确, 2500 字左右; 文末附注作者简介: 姓名、年龄、性别、职务、职称、地址、电话、传真、电子邮箱等; 每篇论文收取工本费 300 元(只接收电子文稿); 根据来稿内容及会议安排, 将符合要求的论文安排大会或专题分组会上宣读。

4. (学习班费用): 1200 元/人(含培训费、资料费、餐费、合影及继续教育学分证书等)住宿统一安排, 费用自理。

联系电话: 010-68625036(兼传真), 13522333787, 联系人: 李阳。

网址: www.jtcm.net.cn, 投稿信箱: zyzz1955@163.com。