

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.17.012

温阳活血通痹方对糖尿病性周围神经病变阳虚寒凝血瘀证神经传导速度及血浆 Hcy 的影响

李光善^{1,2}, 黄达¹, 李鸣镝^{*}, 林兰¹

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 青岛市海慈医疗集团)

摘要 目的 观察温阳活血通痹方联合西药治疗糖尿病性周围神经病变 (DPN) 阳虚寒凝血瘀证临床疗效。方法 将 60 例 DPN 患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。两组均接受降血糖基础治疗, 对照组在此基础上加用甲钴胺片, 每次 0.5 mg, 每日 3 次。治疗组在对照组治疗基础上配合服用温阳活血通痹方, 每日 1 剂。两组均治疗 4 周为 1 个疗程, 共 2 个疗程。疗程结束后观察两组患者临床疗效, 并观察两组患者治疗前后临床症状评分, 胫神经、腓肠神经、腓总神经传导速度和血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 变化。结果 治疗组临床总有效率为 70.0%, 对照组为 46.5%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组和对照组各项临床症状评分及 Hcy 均有明显下降, 各神经传导速度较治疗前均有明显提高, 与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 温阳活血通痹方联合西药可改善 DPN 阳虚寒凝血瘀证临床症状及患者神经传导速度和血浆 Hcy, 是治疗 DPN 的有效方剂。

关键词 糖尿病性周围神经病变; 阳虚寒凝血瘀证; 温阳活血通痹方; 神经传导速度

糖尿病性周围神经病变 (DPN) 是常见、难治、顽固的糖尿病并发症, 是引起糖尿病患者足部病变的重要因素之一^[1]。据报道, 糖尿病病程 10 年以上者中有 60% ~ 90% 的人患有不同程度的 DPN^[2]。我们在临床工作中以温阳通络益气活血通痹为法, 应用温阳活血通痹方治疗 DPN 之阳虚寒凝血瘀证获得满意疗效。本研究采用前瞻、随机、对照的方法进行观察, 通过临床症状评分、同型半胱氨酸 (Hcy)、神经传导速度变化进行疗效评定, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 DPN 诊断标准 1) 所有病例均符合 2 型糖尿病诊断标准^[3]。2) 有 DPN 临床表现: 双足麻木、足底发板或疼痛、双足发凉、双足趾尖有刺痛或钝痛、双足感觉过敏或踩棉花感等。3) 肌电图检测胫神经、腓肠神经、腓总神经传导速度减慢。符合上述 2 项或以上即可诊断。

1.1.2 中医辨证标准 依据《中西医结合糖尿病诊疗标准》^[4]和《糖尿病中医防治指南》^[5]辨证为阳虚寒凝血瘀证: 主症: 双下肢怕凉, 肢体麻木, 双足发凉, 有刺痛, 或钝痛, 夜间尤甚; 次症: 肢体困倦, 面色晦暗, 怕冷, 舌质暗, 或有瘀点, 苔白, 脉细涩。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断和中医辨证标准; 2) 年龄 35 ~ 75 岁; 3) 知情同意。

1.3 排除标准

1) 由颈腰椎病变、格林-巴利综合征等所致周围神经病变; 2) 合并严重心功能不全、肝功能异常、肾功能不全、轻度非增生性视网膜病变以上、脑梗死或脑出血患者; 3) 妊娠或哺乳期妇女; 4) 空腹血糖 $> 9 \text{ mmol/L}$ 持续 4 周以上或餐后 2 h 血糖 $> 15 \text{ mmol/L}$ 持续 4 周以上。

1.4 一般资料

收集 2011 年 10 月至 2013 年 10 月中国中医科学院广安门医院内分泌科门诊就诊的 DPN 患者, 共 60 例, 用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 18 例, 女 12 例; 年龄 42 ~ 72

基金项目: 中国博士后科学基金课题 (2013M530857)

* 通讯作者: mdlee2009@126.com, (010) 88001423

岁, 平均 (49.6 ± 5.6) 岁; DPN 病程 6 ~ 18 个月, 平均 (18.21 ± 12.37) 个月。对照组中男 17 例, 女 13 例; 年龄 43 ~ 69 岁, 平均 (50.3 ± 5.4) 岁; DPN 病程 7 ~ 21 个月, 平均 (17.97 ± 12.54) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗: 两组患者均进行糖尿病健康教育, 控制饮食, 合理餐后运动, 所有患者均接受胰岛素降血糖治疗方案。治疗前至少 2 周皮下胰岛素注射治疗, 空腹血糖控制在 6.5 ~ 8.3 mmol/L, 餐后 2 h 血糖控制在 8.3 ~ 12.0 mmol/L。高脂血症患者服用他汀类降脂药物, 疼痛严重则可服用卡马西平 (连续服药超过 1 周则排除), 治疗期间不服用阿司匹林、复合维生素及其他营养神经药物。

对照组: 基础治疗加服甲钴胺片 (北京星昊医药股份有限公司, 每片 0.5 mg, 国药准字 H20060865, 批号 121107), 每次 0.5 mg, 每日 3 次。

治疗组: 基础治疗加服甲钴胺片与温阳活血通痹方。甲钴胺片用法与用量同对照组。温阳活血通痹方组成: 炮附片 6 g, 杜仲 15 g, 川牛膝 15 g, 鸡血藤 30 g, 黄芪 15 g, 当归 10 g, 党参 15 g, 白芥子 10 g, 白芷 15 g, 伸筋草 10 g。下肢发凉为主者加没药 10 g、桂枝 10 g、蜈蚣 2 条温阳通脉; 下肢疼痛为主者加延胡索 20 g、川芎 10 g、地龙 10 g 通络止痛。每日 1 剂, 水煎分 2 次服。

两组均以 4 周为 1 个疗程, 均治疗 2 个疗程。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 临床症状积分 参照《中西医结合糖尿病诊疗标准》^[3]、《糖尿病中医防治指南》^[4] 中的 DPN 临床症状, 主症: 轻计 2 分, 中计 4 分, 重计 6 分; 次症: 轻计 1 分, 中计 2 分, 重计 3 分, 正常计 0 分, 舌脉不计分。

2.2.2 神经传导速度测定 (NCV) 治疗前后用 Medtronic 公司的 DK-2740 全功能肌电图诱发电位仪测定双侧胫神经、腓肠神经、腓总神经的 NCV

变化。

2.2.3 血浆 Hcy 测定 治疗前后于禁饮食 12 h 后空腹抽静脉血 4 ml, 立即加入预冷的乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管中, 置冰浴中保存, 样本采集后 10 min 内离心分离血浆 (4℃, 2500 r/min, 10 min), 并置 -20℃ 保存。应用日立 7600 全自动生化分析仪循环酶法检测血浆 Hcy 水平。

2.2.4 安全性指标 治疗前后分别检测两组患者血、尿、大便常规及心电图, 并观察其他不良反应。

2.3 疗效判定标准

参照国家中医药管理局《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5] 和《中医病证诊断疗效标准》^[6] 制定。显效: 中医临床症状、体征明显改善, 临床症状积分减少 $> 70\%$, NCV 提高 ≥ 5 m/s。有效: 中医临床症状、体征均有好转, $30\% \leq$ 临床症状积分减少 $\leq 70\%$, NCV 提高 < 5 m/s。无效: 中医临床症状、体征均无明显改善或加重, 临床症状积分减少 $< 30\%$, NCV 无明显改善。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件, 计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 t 检验, 计数资料进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后临床症状评分比较

表 1 示, 治疗前两组患者各临床症状评分及总分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者各项临床症状评分及总分均有明显下降, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组各临床症状评分及总分下降较对照组明显, 具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后血浆 Hcy 水平、神经传导速度比较

表 2 示, 治疗前两组患者 Hcy 及各神经传导速度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组 Hcy 较治疗前均有明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组 Hcy 改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组胫神经、腓肠神经、腓总神经传

表 1 两组糖尿病性周围神经病患者治疗前后临床症状评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	下肢怕凉	下肢麻木	下肢疼痛	双足发凉	总评分
治疗组	治疗前	30	3.11 ± 0.81	3.45 ± 1.65	3.91 ± 1.57	3.22 ± 1.11	12.33 ± 4.63
	治疗后	30	1.22 ± 0.71* Δ	2.32 ± 1.24* Δ	1.82 ± 1.51* Δ	1.34 ± 0.97* Δ	6.12 ± 3.87* Δ
对照组	治疗前	30	3.08 ± 0.77	3.41 ± 1.77	3.83 ± 1.78	3.18 ± 1.43	12.17 ± 4.55
	治疗后	30	2.32 ± 0.92*	2.86 ± 1.61*	2.78 ± 1.76*	2.34 ± 1.22*	9.12 ± 3.93*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表 2 两组糖尿病性周围神经病患者治疗前后血浆 Hcy 水平、神经传导速度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	胫神经 (m/s)	腓肠神经 (m/s)	腓总神经 (m/s)
治疗组	治疗前	30	22.6 $\pm$ 4.23	35.1 $\pm$ 2.21	33.8 $\pm$ 4.22	37.1 $\pm$ 3.65
	治疗后	30	13.4 $\pm$ 5.17 ^{**Δ}	41.2 $\pm$ 3.31 ^{**Δ}	39.6 $\pm$ 2.86 ^{*Δ}	40.7 $\pm$ 3.33 ^{*Δ}
对照组	治疗前	30	21.8 $\pm$ 4.35	34.9 $\pm$ 2.24	34.1 $\pm$ 4.11	36.9 $\pm$ 3.72
	治疗后	30	17.1 $\pm$ 4.27 [*]	38.1 $\pm$ 2.81 [*]	36.9 $\pm$ 2.78 [*]	38.2 $\pm$ 3.22 [*]

注: Hcy, 同型半胱氨酸; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

导速度较治疗前均有明显提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后两组比较, 治疗组各神经传导速度均高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者临床疗效比较

治疗组显效 9 例 (30%), 有效 12 例 (40%), 无效 9 例 (30%), 总有效率 70.0%。对照组显效 5 例 (16.7%), 有效 9 例 (30%), 无效 16 例 (53.3%), 总有效率为 46.5%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组优于对照组。

3.4 不良反应

两组患者治疗前后血、尿、大便常规及心电图均未见异常。两组均未发现不良反应。

4 讨论

糖尿病性周围神经病变发病机制尚不清楚。糖尿病病程中多种因素协同导致神经病变引起 DPN 肢体麻木、疼痛、发凉、酸胀和下肢无力等临床症状, 严重影响患者生存质量。血浆 Hcy 水平升高时, 影响髓鞘碱基蛋白和神经递质的功能及 Hcy 相关维生素的吸收, 易导致神经病变, 是糖尿病神经病变发生发展的危险因子^[7-8]。甲钴胺是一种内源性的辅酶, 作用于神经细胞, 促进雪旺细胞膜的细胞蛋白和核酸、脂质的合成, 修复受损的神经组织, 促进髓鞘形成和轴突再生, 是维持神经系统正常功能的必要物质, 现应用于高 Hcy 血症和周围神经病变的治疗^[9]。

DPN 属于中医学“痹症”“痿证”“麻木”的范畴。糖尿病久病不愈, 久病入络, 久病必瘀, 耗伤气血, 气血不足, 营卫失调, 脉络空虚, 气血运行不畅, 瘀毒内生, 脉络瘀阻^[10-11], 可导致 DPN。瘀毒内生是 DPN 病理基础, 脉络瘀阻是 DPN 的病理生理状态。因此, 我们认为治疗 DPN 活血通痹为基本治法, 辨证佐以温阳、益气、养阴, 标本兼治, 才能有效延缓病变进展, 获得满意疗效。

温阳活血通痹方中炮附片、杜仲、川牛膝、鸡血藤等温阳通经活络止痛, 《守世保元》曰“盖

气者, 血之帅也, 气行则血行, 气止则血止, 气虚则寒, 气温则血滑, 气寒则血凝”, 故用川牛膝补肝肾通阳祛瘀, 引药下行。《本草纲目》中记载, “盖肝主筋, 肾主骨, 肾充则骨强, 肝充则筋健, 屈伸利用, 皆属于筋。杜仲色紫而润, 味甘微辛, 其气温平, 甘温能补, 微辛能润, 故能入肝而补肾, 子能令母实也”。黄芪、党参、当归等益气养血活血, 益卫固表, 白芥子、白芷、伸筋草等化瘀通络活血通痹。现代药理研究发现, 活血化瘀中药可扩张血管, 抑制血小板凝集, 降低血液粘稠度, 改善血管内缺氧缺血^[12]。诸药合在温阳通络益气、活血化瘀通痹, 使气旺血行, 养血活血通络, 祛瘀而不伤正, 通达四肢使血行四肢, 痹通荣至, 诸症得解。

本研究发现, 西药加用温阳活血通痹方在改善临床症状、神经传导速度, 降低血浆 Hcy 水平均优于西药治疗。本研究样本量较少, 今后需扩大病例数, 进行大规模的临床与基础研究, 以进一步阐释温阳活血通痹方的作用机制。

参考文献

- [1] 宋卫东, 侯念宗. 糖尿病性周围神经病变与糖尿病足 [J]. 国际骨科学杂志, 2011, 32(3): 180-181.
- [2] 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.
- [3] 中国中西医结合学会糖尿病专业委员会. 中西医结合糖尿病诊疗标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(1): 94-95.
- [4] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 25-30.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 233-237.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 25-31.
- [7] 赵永飞, 蒋雨平. 钴胺代谢与钴胺 C 病 [J]. 中国临床神经科学, 2004, 12(4): 401-405.
- [8] 董燕燕, 陈光亮. 高同型半胱氨酸血症危害及致病机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(9): 1205-

1208.

⑧] ZHANG YF, NING G. Mecobalamin [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2008, 17(6): 953-964.

⑩] 林兰. 现代中医糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 611.

⑪] 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: 320-343.

⑫] 梁晓春, 郭赛珊. 活血化瘀法在糖尿病及其慢性微血管并发症治疗中的作用 [J]. 环球中医药, 2009, 2(2): 118-120.

Effects of Wenyang Huoxue Tongbi Fang (温阳活血通痹方) on Nerve Conduction Velocity and Plasma Hcy of Diabetic Peripheral Neuropathy with Yang-deficiency, Congealing Cold and Blood Stasis Syndrome

LI Guangshan^{1,2}, HUANG Da¹, LI Mingdi¹, LIN Lan¹

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. The Hiser Health System, Qingdao)

ABSTRACT Objective To observe clinical effects of *Wenyang Huoxue Tongbi Fang* (温阳活血通痹方) combined with western medicine on diabetic peripheral neuropathy (DPN) with Yang-deficiency, congealing cold and blood stasis syndrome. **Methods** Sixty patients with DPN were randomly divided into treatment group and control group, 30 cases in each group. Both groups were given the basic treatment to regulate blood sugar level. On this basis, the control group also took mecobalamine, 0.5 mg each time, three times a day. On this basis of the control group, the treatment group also took *Wenyang Huoxue Tongbi Fang*, one dose daily. Both groups were treated for 2 courses of treatment with 4 weeks for one course. Change of clinical symptom scores, nerve conduction velocity of tibial nerve, sural nerve and nervus peroneus communis and plasma homocysteine (Hcy) before and after treatment in both two groups were observed. **Results** The total effective rate was 70.0% in the treatment group, and 46.5% in the control group. The curative effect in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). After treatment, clinical symptom scores and Hcy decreased significantly in the treatment group and the control group, nerve conduction velocity was much higher than that before treatment. Compared with those before treatment, the differences had statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the improvement of treatment group was superior to the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** *Wenyang Huoxue Tongbi Fang* combined with western medicine may improve clinical symptoms of patients with DPN with Yang-deficiency, congealing cold and blood stasis syndrome clinical symptoms, nerve conduction velocity and plasma Hcy. It is an effective prescription for treating DPN.

Keywords diabetic peripheral neuropathy; Yang-deficiency; congealing cold and blood stasis syndrome; *Wenyang Huoxue Tongbi Fang* (温阳活血通痹方); nerve conduction velocity

(收稿日期: 2016-01-26; 修回日期: 2016-02-05)

编辑: 叶 晨

第十届聚医杰全国中医百佳名医暨民间中医论坛征文通知

本次会议由中国民间中医药研究开发协会特色医疗分会和北京聚医杰医药科学研究院联合主办。会议定于 2016 年 11 月 5 日-8 日(4 日报到)在北京召开。特邀请各级中医药特色医疗名医、民间名中医、乡村名中医投稿并报名参加本次会议。

一、会议内容: 1. 邀请相关领导介绍《中医法》立法进程和《中医药发展战略规划》要点及国家扶持民间中医、民营中医医疗机构方面的政策,并听取民间中医的意见和建议; 2. 总结聚医杰 2016 年的各项工作及评选表彰 2016 年度聚医杰各类优秀人才、优秀学术论文、优秀学术成果等; 3. 请国医大师、国医名师介绍中医药特色疗法经验; 4. 邀请有关专家作中医药实用技术培训; 5. 学术交流; 6. 召开第二届“中国民间中医药研究开发协会特色医疗分会全体理事会”; 7. 主办“聚医杰文艺晚会”; 8. 为参会代表颁发“传承中医、积极奉献”纪念奖章。

二、征文内容: 1. 运用中医药和民间疗法治疗各种疑难病、常见病、多发病的特色疗法经验及民间特技、单方验方等; 2. 创办民营中医医疗机构的经验及体会; 3. 发展民间中医药事业的意见建议等。文稿须打印,附 100 字左右作者简介。入选论文将安排在有关书刊上发表,并邀请作者参会。

三、会议费用: 每位参会代表须交参会报名费 300 元、会务费(含纪念品及培训资料费)1500 元,会期食宿、参观统一安排,费用自理。

四、参会报名方法: 请在 10 月 20 日前将交流论文(无论文者也可报名)及申报各种表彰的报评材料、个人 2 寸彩照 4 张、参会报名费 300 元从邮局寄往: 北京 100036-98 信箱“第十届百佳名医会”会务组叶续宗收,邮编 100036,电话: 010-83210238、18600893817、18500577884、18515917952, Email: 13366005273@163.com。会议详情请登录: www.zgtsyl.com 查询。