

黄芪桂枝五物汤联合鼠神经生长因子治疗 糖尿病周围神经病变临床观察

刘玲¹, 李惠林¹, 赵恒侠¹, 楚淑芳¹, 刘德亮¹, 张学文²

1. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033; 2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

[摘要] 目的: 观察黄芪桂枝五物汤联合鼠神经生长因子治疗糖尿病周围神经病变临床疗效。方法: 将纳入标准的 76 例患者均分为 2 组各 38 例。2 组患者均接受糖尿病的基础治疗, 包括糖尿病宣教、控制饮食、适当运动和控制血糖。西药组予 2 mL 灭菌注射用水加注射用鼠神经生长因子 18 μ g 肌肉注射, 每天 1 次。中西药组在西药组治疗方案的基础上辨证加减使用黄芪桂枝五物汤, 2 组患者的治疗疗程均为 8 周。观察 2 组临床疗效、腓肠神经感觉神经传导速度 (SNCV)、腓总神经运动神经传导速度 (MNCV) 及多伦多临床评分系统 (TCSS) 评分。结果: 治疗后, 2 组临床疗效比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组 8 周治疗结束后, MNCV 均较前改善, 前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 治疗后, 2 组 SNCV 均较前改善, 前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 2 组组间 SNCV、MNCV 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组 8 周治疗结束后, TCSS 评分均有降低, 前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 中西药组治疗后 TCSS 评分比西药组降低更明显, 2 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 中西药组与西药组均有良好的临床疗效, 均能改善神经传导速度, 且黄芪桂枝五物汤联合鼠神经生长因子治疗糖尿病周围神经病变的中西药组在临床疗效、改善 TCSS 评分方面优于西药组。

[关键词] 糖尿病周围神经病变; 中西医结合疗法; 黄芪桂枝五物汤; 感觉神经传导速度 (SNCV); 运动神经传导速度 (MNCV); 多伦多临床评分系统 (TCSS)

[中图分类号] R587.1 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 06-0056-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.06.019

Clinical Observation of Huangqi Guizhi Wuwu Tang Combined with Rat Nerve Growth Factor for Diabetic Peripheral Neuropathy

LIU Ling, LI Huilin, ZHAO Hengxia, CHU Shufang, LIU Deliang, ZHANG Xuewen

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Huangqi Guizhi Wuwu tang combined with rat nerve growth factor for diabetic peripheral neuropathy. Methods: Divided 76 cases of patients according with standards into two groups randomly, 38 cases in each group. Both groups received the fundamental treatment for diabetic, including popularization and education of diabetic, diet control, proper exercises and blood glucose control. Western medicine group was treated with 2 mL of sterile water for injection and 18 μ g of rat nerve growth factor for intramuscular injection once per day. On the basis of the treatment of western medicine group, the combination group was treated with modified Huangqi Guizhi Wuwu tang. Both groups received treatment for 8 weeks. Observed the clinical effect, sensory nerve conductive velocity (SNCV), motor nerve conductive velocity (MNCV) and score of Toronto clinical scoring system (TCSS) in both groups. Results: Compared the clinical effect in both groups, the difference being significant ($P < 0.05$). After 8 weeks of treatment, MNCV in both groups were improved when compared with those before treatment, the difference being significant ($P < 0.01$, $P < 0.05$). SNCV in both groups after treatment were improved, comparing with those before treatment, the difference being significant ($P < 0.01$). After treatment, there was no significant difference being found in the comparison of SNCV, MNCV between two groups ($P > 0.05$). After 8 weeks of treatment, TCSS scores in both groups were decreased when compared with those before treatment, the difference being significant ($P < 0.01$). The decrease of TCSS score in the combination group was more obvious

[收稿日期] 2017-02-25

[作者简介] 刘玲 (1984-), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗内分泌及代谢性疾病的诊治与研究工作。

[通讯作者] 李惠林, E-mail: sztcmlhl@163.com。

than that in the western medicine group, the difference being significant ($P < 0.01$). Conclusion: The combination group and western medicine group both have good clinical effect and can improve the nerve conductive velocity. The clinical effect and improvement of TCSS of the therapy of Huangqi Guizhi Wuwu tang combined with rat nerve growth factor for diabetic peripheral neuropathy in the combination group are superior to those in the western medicine group.

Keywords: Diabetic peripheral neuropathy; Integrated Chinese and western medicine therapy; Huangqi Guizhi Wuwu tang; Sensory nerve conductive velocity (SNCV); Motor nerve conductive velocity (MNCV); Toronto clinical scoring system (TCSS)

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)在糖尿病患者中发病率高,是糖尿病(diabetic mellitus, DM)常见的慢性并发症,临床表现为四肢末梢麻木、刺痛、蚁爬感等感觉异常,从而易致肢体损伤、破溃,特别是下肢坏疽、截肢,是糖尿病致残的主要原因之一^[1],严重影响患者的生活质量。由于高血糖等多种病因共同作用引起的周围神经损伤,病变可累及运动及感觉神经,存在多个致病环节,发病机制尚未完全阐明,目前尚无良好的治疗方法。糖尿病周围神经病变相当于中医学的消渴病痹证,黄芪桂枝五物汤是其中有着良好效果的方药之一^[2-3]。笔者在控制糖尿病的同时,采用黄芪桂枝五物汤加减联合鼠神经生长因子治疗气虚血瘀证 DPN 患者共 76 例,疗效满意,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合 WHO1999 年制定的糖尿病诊断标准。

1.2 纳入标准 DPN 符合:①四肢或双下肢有麻木、疼痛(多呈刺痛)、蚁爬感等感觉异常;②双侧踝反射、膝反射减弱或消失;③双足或单足的 Semmes-Weinstein 单丝检测(10 g 尼龙丝)试验(+);④肌电图提示腓肠神经的感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV) < 45 m/s, 腓总神经的运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV) < 40 m/s。

1.3 中医辨证 参照 2007 年中华中医药学会糖尿病分会发布的《糖尿病中医防治指南》,及国家中医药管理局“十一五”重点专科组制定的消渴病痹证证候分型,辨证为气虚血瘀证。症见:肢体末端麻木不仁,如有蚁爬感,肢末时痛,多呈刺痛,或自觉灼热,下肢为主,入夜痛甚;气短乏力,神疲倦怠,自汗畏风,易于感冒,舌质淡暗,或有瘀点,苔薄白,脉细涩。

1.4 排除标准 脑血管病变引起的肢体麻木、膝腱反射减弱或消失,终末期肾病、甲状腺功能减退症、酒精中毒、药物等引起的周围神经病变,入组前 2 周使用过治疗糖尿病周围神经病变的药物。

1.5 一般资料 观察病例为 2015 年 6 月—2016 年 6 月本院门诊及住院治疗的 DPN 患者,共 76 例。按随机数字表法分为 2 组各 38 例。西药组男 19 例,女 19 例;平均年龄(55.8±4.9)岁;糖化血红蛋白(HbA1c)(8.0±0.6)%;DM 病程(10.9±

3.6)年;DPN 病程(5.9±3.1)年。中西药组男 21 例,女 17 例;平均年龄(53.9±4.7)岁;HbA1c(7.8±0.9)%;DM 病程(9.8±3.9)年;DPN 病程(5.0±3.5)年。2 组性别、年龄、HbA1c、DM 及 DPN 病程等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2 组患者均接受糖尿病的基础治疗,包括糖尿病宣教、控制饮食、适当运动和控制血糖。

2.1 西药组 予 2 mL 灭菌注射用水加注射用鼠神经生长因子 18 μg(国药准字 S20060052,厦门北大之路生物工程有限公司),肌肉注射,每天 1 次。

2.2 中西药组 在鼠神经生长因子治疗的基础上,辨证加减使用黄芪桂枝五物汤,处方:黄芪 30 g,桂枝、白芍、地龙各 15 g,生姜、炙甘草各 5 g,鸡血藤 20 g,当归、红花各 10 g。上方以水 600 mL,煎取 250 mL,复煎兑汁,每天 1 剂,早、晚分服。

2 组疗程均为 8 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效;②治疗前后腓总神经 MNCV、腓肠神经 SNCV;③多伦多临床评分系统(TCSS)评分,西药组及中西药组治疗前后用 TCSS 对临床症状、体征进行评分。

3.2 统计学方法 用 SPSS22.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后自身比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照卫生部 2002 年制定的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]和有关文献[5]制订:显效:神经传导速度增加 ≥ 5 m/s 或恢复正常,临床症状如四肢末端麻木、刺痛、蚁爬感等消失,踝、膝反射基本恢复正常;有效:神经传导速度增加 < 5 m/s,临床症状明显减轻,踝、膝反射有所恢复;无效:神经传导速度无明显变化,临床症状无好转,踝、膝反射无改善。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗结束后,2 组临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示中西药组比单纯西药组疗效更佳。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
西药组	38	7	15	16	57.9
中西药组	38	10	21	7	81.6 ^①

与西药组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后神经传导速度比较 见表2。2组治疗8周结束后, MNCV均较前改善, 前后比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$); 治疗后, 2组SNCV均较前改善, 前后比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 治疗后, 2组组间SNCV、MNCV分别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组治疗前后神经传导速度比较($\bar{x} \pm s$) m/s

组别	时间	SNCV	MNCV
西药组	治疗前	41.98 \pm 5.67	37.84 \pm 3.15
	治疗后	45.51 \pm 5.83 ^①	40.65 \pm 4.23 ^①
中西药组	治疗前	41.09 \pm 5.01	38.92 \pm 3.18
	治疗后	44.35 \pm 4.94 ^①	41.02 \pm 3.74 ^②

与治疗前比较, ① $P < 0.01$, ② $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后TCSS评分比较 见表3。2组8周治疗结束后, TCSS评分均有降低, 前后比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 提示2组治疗方法均能改善DPN患者治疗后症状、体征; 中西药组治疗后TCSS评分比西药组降低更明显, 2组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后TCSS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	治疗前	治疗后
西药组	11.78 \pm 1.78	8.06 \pm 2.04 ^①
中西药组	11.45 \pm 2.13	7.05 \pm 1.95 ^{②③}

与治疗前比较, ① $P < 0.01$; 与西药组治疗后比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

DPN的发病机制及途径有多种, 西医学仍未完全阐明, 目前认为高血糖可直接促进神经细胞凋亡, 高血糖状态下山梨醇生成增加, 进一步导致细胞内钙离子积聚, 神经传导速度减慢; 此外高血糖促使糖基化终产物积聚, 影响神经功能, 还使神经的再生修复受阻; 糖尿病状态下, 氧化应激反应增强以及脂肪代谢异常等, 亦可造成神经损伤。由于DPN患者存在内源性神经生长因子的功能障碍或数目减少, 通过给予补充外源性神经生长因子的方法, 能增加神经元修复蛋白质的生成, 从而起到修复神经元的作用^[6]。主要来源于小鼠颌下腺的注射用鼠神经生长因子(恩经复), 与人体内神经生长因子达到90%以上的相似度, 肌肉注射能起到补充神经生长因子的作用, 从而有效提升患处的神经生长因子浓度, 进而对感觉及运动神经元起到修复作用^[7]; 可以减少由于神经毒性造成的氧自由基增多、糖基化异常、梨醇积聚等, 增加抗氧化的能力。研究显示

注射用鼠神经生长因子能提高患者的生活质量, 因其可以改善神经功能障碍及缩小感觉障碍的面积^[8]; 此外还能促进神经递质的合成, 促进中枢及外周神经神经元生长、分化、再生, 临床上常用来治疗各种神经损伤^[9-10]; 经证实是目前治疗DPN的有效药物。此项研究显示, 鼠神经生长因子可以改善糖尿病周围神经病变患者的症状、体征, 显著提高腓肠神经的感觉神经传导速度以及腓总神经的运动神经传导速度, 疗效较满意。

DPN属中医学消渴病痹证, 其表现的肢体末端麻木不仁, 肢末时痛, 亦相当于中医学的血痹。通过大量临床研究, 本病的中医病机可以概括为脾气虚弱、痰瘀阻络。患者多因久病损伤正气, 气虚卫气不固, 外邪乘虚入中血脉, 发为血痹^[11]。黄芪桂枝五物汤源自《金匮要略》, “血痹阴阳俱微, 寸口关上微, 外证身体不仁, 如风痹状, 黄芪桂枝五物汤主之”, 其功用为益气温经、和血通痹, 主治血痹。糖尿病患者多因久病不愈, 损伤正气, 或素体虚弱, 气血不足, 气虚无以运行血液, 致瘀血内生, 气虚血瘀肢体失养, 故见肢体麻木不仁, 血脉痹阻, 不通则痛, 故见肢体刺痛; 气血虚不能濡养机体, 可见神疲倦怠、乏力之象; 气虚营卫不和、卫表不固, 风邪乘虚而入, 故有蚁爬感, 并见自汗畏风、易于感冒; 舌脉亦为气虚血瘀的本虚标实之象。因气血虚弱为本虚, 加之风邪外袭, 邪客于血脉, 使气血闭阻为标实, 符合血痹病机, 故选用黄芪桂枝五物汤。方中黄芪有益卫固中、补气行气、祛邪外出之功; 桂枝温经通阳、又可祛散外邪, 与黄芪配伍, 益气温阳、和血通经; 桂枝得黄芪, 益气而振奋卫阳; 黄芪得桂枝, 固表而不留邪。白芍养血和营通痹, 与桂枝相伍, 调和营卫, 驱散在表之风邪。生姜发散风邪, 温行血脉, 以助桂枝之力。大枣与生姜相配, 助桂、芍调和营卫; 炙甘草调和诸药。鸡血藤、当归、地龙、红花共奏养血活血、通络化瘀之功。全方配伍, 共奏补气行气、养血活血之功, 使风邪除、气血行。方药对证, 故见显效。西医研究亦显示, 三萜黄芪苷和多糖等作为黄芪的主要成分^[12], 可以起到保护神经纤维的作用; 桂枝的有效成分桂皮醛和桂皮酸, 可改善微循环、扩血管、镇痛; 异黄酮类、二氢黄酮等为鸡血藤的有效成分, 可以改善血流动力学, 起抗凝作用等; 进一步为黄芪桂枝五物汤有效治疗糖尿病周围神经病变提供现代医学证据。

综上所述, 黄芪桂枝五物汤加减可以有效改善DPN患者的症状、体征, 提高双下肢感觉及运动神经传导速度, 疗效显著, 是治疗DPN安全有效的方法, 为临床治疗提供新的思路与方法, 值得临床深入研究应用。

[参考文献]

- [1] Feng L, Liu WK, Deng L et al. Clinical efficacy of aconitum-containing traditional Chinese medicine for diabetic peripheral neuropathic pain [J]. The American journal of Chinese medicine, 2014, 42(1): 109-117.

- [2] 顾静, 车敏, 李海龙, 等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的系统评价[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 776-779.
- [3] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 通心络胶囊对糖尿病周围神经病变小鼠黏附分子的作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 95-98.
- [4] 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, 2002: 233-236.
- [5] 张志兰, 王倩. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 38 例疗效观察[J]. 临床荟萃, 2003, 18(3): 153-154.
- [6] 黄文森, 邓少雄, 吴晴翼. 鼠神经生长因子联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(11): 875-876.
- [7] 林婧, 胡晓晴, 张昊, 等. 注射用鼠神经生长因子治疗慢性多发性周围神经病的初步临床评价[J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(2): 80-83.
- [8] 杨兴. 鼠神经生长因子联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 大家健康, 2014, 8(13): 36-37.
- [9] 侯代玉, 徐莹, 李洁, 等. 甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者血浆同型半胱氨酸的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(5): 455-458.
- [10] 赵拥军. 大剂量甲钴胺片联合马来酸桂哌齐特注射液用于痛性糖尿病神经病变的疗效分析[J]. 当代医学, 2013, 19(17): 33.
- [11] 余秋平, 仇菲, 周源. 全小林治疗糖尿病末梢神经病变经验[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 161.
- [12] 杨晓琴. 黄芪桂枝五物汤与依帕司他联用对 2 型糖尿病周围神经病变的有效性研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 687-689.

(责任编辑: 刘淑婷)

恩替卡韦联合疏肝健脾方治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察

张宏伟

长兴县人民医院消化内科, 浙江 长兴 313100

[摘要] 目的: 观察恩替卡韦联合疏肝健脾方治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效。方法: 将 112 例中医辨证为肝郁脾虚证的慢性乙型肝炎患者按照随机数字表法分为 2 组各 56 例, 对照组给予恩替卡韦进行治疗, 观察组在对照组治疗方案的基础上予疏肝健脾方进行治疗, 2 组均治疗 48 周。观察治疗前后 2 组临床症状、体征改善情况, 乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg)、乙肝病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴情况, 并于治疗前及治疗后检测 2 组肝纤维指标 [透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、Ⅲ型胶原 (Ⅲ-C)、Ⅳ型前胶原 (PⅣ-P)] 及肝功能指标 [谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、白蛋白 (Alb)]。结果: 观察组总有效率 80.4%, 高于对照组 60.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候总积分均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组积分值低于对照组, 2 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中医证候总有效率观察组 91.1%, 高于对照组 73.2%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 HA、LN、Ⅲ-C、PⅣ-P 均较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但观察组降低更为明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 ALT、AST、TBil、Alb 均较治疗前有改善, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组改善更为明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 HBeAg 转阴率及 HBV-DNA 转阴率均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 恩替卡韦联合疏肝健脾方可改善慢性乙型病毒性肝炎患者的临床症状, 临床疗效良好, 其作用机制可能与改善患者肝功能, 抑制肝纤维化有关。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎; 恩替卡韦; 疏肝健脾方; 肝功能; 肝纤维指标; 中医证候积分

[中图分类号] R512.6⁺2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 06-0059-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.06.020

[收稿日期] 2016-11-20

[作者简介] 张宏伟 (1972-), 男, 副主任医师, 主要从事神经内科临床工作。