黄连素联合甲钴胺片治疗糖尿病脑病疗效观察及对血清miR-132-3p、miR-137表达与胰岛素抵抗的影响

牛耕，周先炎，陶录岭

南阳市第二人民医院中医科，河南 南阳 473000

［摘要］**目的：**观察黄连素联合甲钴胺片治疗糖尿病脑病疗效及对患者血清miR-132-3p、miR-137表达及胰岛素抵抗的影响。**方法：**选取2021年1月—2023年10月南阳市第二人民医院接受治疗的120例糖尿病脑病患者，按随机数字表法分为治疗组及对照组各60例。对照组接受常规治疗联合甲钴胺片治疗，治疗组在对照组基础上加用黄连素治疗。比较2组临床疗效及不良反应发生情况，比较2组治疗前后血糖、中医证候评分、血清miR-132-3p、miR-137表达、胰岛素抵抗指数的变化。**结果：**治疗组临床疗效总有效率为88.33%（53/60），对照组为73.33%（44/60），2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白水平均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组上述3项水平均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组思维迟钝、倦怠嗜卧、脑转耳鸣、舌暗脉沉中医证候评分均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组上述4项评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组miR-132-3p、miR-137表达水平、胰岛素抵抗指数均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组miR-132-3p、miR-137表达水平、胰岛素抵抗指数均低于对照组（$P<0.05$）。治疗组不良反应发生率为8.33%（5/60），对照组不良反应发生率为3.33%（2/60），2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**黄连素联合甲钴胺片治疗糖尿病脑病疗效较好，能降低患者血清miR-132-3p、miR-137表达水平及胰岛素抵抗指数，安全性高。

［关键词］糖尿病脑病；黄连素；甲钴胺片；miR-132-3p；miR-137；胰岛素抵抗
［中图分类号］R259；R277.7 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）07-0115-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.07.020

Observation on the Efficacy of Berberine Combined with Mecobalamin Tablets for Diabetic Encephalopathy and Its Effect on Serum miR-132-3p and miR-137 Expression and Insulin Resistance

NIU Geng, ZHOU Xianyan, TAO Luling

Department of Traditional Chinese Medicine, Nanyang Second General Hospital, Nanyang Henan 473000, China

Abstract: Objective: To observe the efficacy of berberine combined with Mecobalamin Tablets in the treatment of diabetic encephalopathy and its effect on patients' serum miR-132-3p and miR-137 expression, and insulin resistance. **Methods:** A total of 120 patients with diabetic encephalopathy treated at the Nanyang Second General Hospital from January 2021 to October 2023 were selected and divided into a treatment group and a control group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The control group received conventional treatment combined with Mecobalamin Tablets, while the treatment group was additionally treated with berberine based on the control group. The clinical effects and adverse reactions in the two groups were compared, as well as the blood glucose, traditional Chinese medicine syndrome scores, the expression of serum miR-132-3p and miR-137, insulin

［收稿日期］2024-08-08
［修回日期］2025-01-25
［基金项目］河南省中医药科学研究专项课题（2022ZY2071）
［作者简介］牛耕（1988-），男，主治医师，E-mail：niug1988@163.com。

resistance indexes before and after treatment. **Results**: The total effective rate of clinical effects in the treatment group was 88.33%(53/60), and that in the control group was 73.33%(44/60), with the difference between the two groups being significant ($P<0.05$). After treatment, the fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, and glycosylated hemoglobin levels in both groups were decreased compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above three levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome scores of slow thinking, fatigue and somnolence, dizziness and tinnitus, and dark tongue and deep pulse in the two groups were decreased compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above four scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the expression levels of miR-132-3p and miR-137 and the insulin resistance indexes in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the expression levels of miR-132-3p and miR-137 and the insulin resistance indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was 8.33%(5/60), and that in the control group was 3.33%(2/60); there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: Berberine combined with Mecobalamin Tablets has a good therapeutic effect on diabetic encephalopathy, which can reduce the expression levels of serum miR-132-3p and miR-137 and the insulin resistance indexes in patients, with high safety.

Keywords: Diabetic encephalopathy; Berberine; Mecobalamin Tablets; miR-132-3p; miR-137; Insulin resistance

糖尿病引起的脑病与肾精亏损相关，不仅严重影响患者生活质量，还可能加剧糖尿病的进程[1]。当前糖尿病脑病的治疗策略多集中在血糖控制和缓解神经症状上，但这些方法常伴随着恶心、呕吐等不良反应[2-3]。研究表明，黄连素能够增加胰岛素敏感性，促进胰岛素分泌，有明显的降糖作用[4]。甲钴胺是维生素B_{12}的衍生物，它能进入神经细胞，促进核酸和蛋白质合成，加快修复损伤的神经组织，临床上常用于治疗神经系统疾病[5-7]。本研究观察黄连素联合甲钴胺片治疗糖尿病脑病的疗效及对血清中miR-132-3p、miR-137表达与胰岛素抵抗的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ①符合糖尿病诊断标准[8]。根据空腹血糖、随机血糖或口服葡萄糖耐量试验作为糖尿病诊断的主要依据，没有糖尿病典型临床症状时必须重复检测以确认诊断。②符合糖尿病脑病诊断标准[9]。经核磁共振检查显示存在脑灰质、白质弥漫性退变，伴有认知功能障碍，糖尿病患者简易精神状态量表(MMSE)评分为21～26分。

1.2 辨证标准 符合《糖尿病及其并发症中西医诊治学》[10]中肾虚瘀阻型辨证标准。神疲乏力、腰膝酸软、气短懒言、自汗盗汗、形体消瘦，肢体麻木、疼痛，或有针刺感，或肌肤甲错，即皮肤粗糙、干燥、脱屑，像鱼鳞一样，或出现肢体浮肿，尤以下肢为甚，按之凹陷不起，或有胸闷胸痛、心悸怔忡；舌质紫暗或有瘀斑、瘀点，舌下脉络迂曲、扩张，色紫暗；脉细涩或沉涩。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄40～70岁；病程≥3年。

1.4 排除标准 合并其他脑部或神经病变；糖尿病酮症酸中毒；合并其他严重器官疾病；合并抑郁症等精神疾病。

1.5 一般资料 选取2021年1月—2023年10月在南阳市第二人民医院接受治疗的120例糖尿病脑病患者，按随机数字表法分为治疗组及对照组各60例。对照组男41例，女19例；平均年龄(61.73±5.34)岁；平均病程(4.25±1.23)年。治疗组男38例，女22例；平均年龄(62.65±5.84)岁；平均病程(3.94±1.17)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经南阳市第二人民医院医学伦理委员

会审批(2022-LY023-01-K01)。

2 治疗方法

2组均进行常规基础治疗，饮食控制总热量，每日摄入1.2～1.5 g/kg蛋白质，每周运动5～7天，并给予常规降糖西药控制血糖。

2.1 对照组 给予甲钴胺片(成都通德药业有限公司，国药准字H20243019，规格：0.5 mg)治疗，每次1片，每天3次。连续治疗3个月。

2.2 治疗组 在对照组基础上口服黄连素片(沈阳奥吉娜药业有限公司，国药准字H21020874，规格：0.1 g)治疗，每次0.2 g，每天3次。连续治疗3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血糖及胰岛素指标。取空腹静脉血5 mL，离心半径10 cm，3 000 r/min离心10 min，取上清液。生化分析仪测定空腹血糖、餐后2 h血糖和糖化血红蛋白，化学发光法检测空腹和餐后2 h胰岛素水平，并计算胰岛素抵抗指数。③中医证候评分。中医证候评分参照文献[11]中相关内容拟定评分标准，包括思维迟钝、倦怠嗜卧、脑转耳鸣、舌暗脉沉，均按症状无、轻、中、重分别计为0～3分，评分越高表示越严重。④miRNA检测。于治疗前后24 h内采集患者3 mL血液样本至无菌干燥试管中，血液凝固后离心(3 000 r/min，5 min)以分离上清液。利用TRIzol法从上清液中提取总RNA，并通过Agilent 2100生物分析仪评估RNA质量。随后，按照SYBR® Premix Ex Taq™试剂盒指导，将RNA逆转录为cDNA进行分析。使用StepOnePlus™实时荧光定量PCR系统，依据$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法量化miR-132-3p和miR-137的表达，每个样本设置3个重复孔，每孔2次测定。反应混合物包括10 μL SYBR，1 μL 0.2 μmol/L的上下游引物，1 μL cDNA，用去离子水补至20 μL。程序设定为：95 ℃预变性3 min，后续35循环(95 ℃变性5 s，56 ℃退火30 s，72 ℃延伸25 s)，最后65 ℃ 5 min，95 ℃ 50 s冷却。miR-132-3p引物序列为上游5′- TGCGCTAACAGTCTACAGCCA-3′，下游5′-CCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3′；miR-137引物序列为正向5′-UUAUUGCUUAAGAAUACGCGUAG-3′，反向5′-CUACGCGUAUUCUUAAGCAAUAA-3′。⑤不良反应。包括呼吸、血压、体温水平，定期检查2组心电图、肝功能及肾功能水平，记录是否出现不良反应，包括乏力、皮疹、恶心、呕吐等。

3.2 统计学方法 应用SPSS24.0统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组内比较采用配对样本t检验，组间比较采用独立样本t检验，非正态分布的计量资料以四分位数[M(Q_{25}，Q_{75})表示，组内比较采用威尔科克森配对符号秩检验，组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 显效：空腹血糖＜7.2 mmol/L，餐后2 h血糖＜8.3 mmol/L，或空腹血糖、餐后2 h血糖水平降低超过30%，糖化血红蛋白下降至6.2%以下或降低超过治疗前的40%；有效：空腹血糖＜8.3 mmol/L，餐后2 h血糖＜10.0 mmol/L，或空腹血糖、餐后2 h血糖水平降低超过20%，糖化血红蛋白降低超过10%但未达显效标准；无效：患者症状未改善甚至加重，空腹血糖及餐后2 h血糖水平降低率＜20%[11]。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组临床疗效总有效率为88.33%，对照组为73.33%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	26(43.33)	18(30.00)	16(26.67)	44(73.33)
治疗组	60	38(63.33)	15(25.00)	7(11.67)	53(88.33)
χ^2值					4.357
P值					0.037

4.3 2组治疗前后血糖指标比较 见表2。治疗前，2组血糖指标值比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白水平均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述3项水平均低于对照组($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后中医证候评分比较 见表3。治疗前，2组中医证候评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组思维迟钝、倦怠嗜卧、脑转耳鸣、舌暗脉沉中医证候评分均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述4项评分均低于对照组($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后miRNA表达水平及胰岛素抵抗指数比较 见表4。治疗前，2组miRNA表达水平及胰岛素抵抗指数比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗后，2组miR-132-3p、miR-137表达水平、胰岛素抵抗指数均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组miR-132-3p、miR-137表达水平、胰岛素抵抗指数均低于对照组（$P<0.05$）。

表2　2组治疗前后血糖指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	空腹血糖（mmol/L）		餐后2 h血糖（mmol/L）		糖化血红蛋白（%）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	9.74±1.65	6.24±1.32①	13.54±1.89	10.96±1.04①	7.74±1.07	6.61±1.42①
治疗组	60	9.53±0.97	5.07±0.77①	13.01±2.03	9.28±1.31①	7.96±1.33	5.74±0.89①
t值		0.850	5.930	1.480	7.780	0.998	4.021
P值		0.403	<0.001	0.149	<0.001	0.326	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

表3　2组治疗前后中医证候评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	例数	思维迟钝		倦怠嗜卧		脑转耳鸣		舌暗脉沉	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	2.00(2.00,3.00)	2.00(1.00,2.00)①	2.00(2.00,3.00)	2.00(1.00,2.00)①	2.50(2.00,3.00)	2.00(1.00,2.00)①	2.00(1.00,4.00)	2.00(1.00,3.00)①
治疗组	60	3.00(2.00,3.00)	1.50(1.00,2.00)①	3.00(2.00,4.00)	1.00(1.00,2.00)①	3.00(2.00,3.00)	1.00(1.00,2.00)①	2.00(3.00,3.00)	1.00(1.00,2.00)①
Z值		−1.843	−2.619	−1.570	−2.350	−1.065	−4.214	−0.782	−4.645
P值		0.065	0.009	0.116	0.019	0.287	<0.001	0.434	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

表4　2组治疗前后miRNA表达水平及胰岛素抵抗指数比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	miR-132-3p		miR-137		胰岛素抵抗指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	3.00(3.00,4.00)	3.00(2.00,3.00)①	2.00(2.00,2.75)	2.00(2.00,2.00)①	2.00(2.00,3.00)	2.00(1.00,3.00)①
治疗组	60	3.00(3.00,4.00)	1.00(1.00,2.00)①	2.00(1.00,3.00)	1.00(1.00,2.00)①	3.00(2.00,3.75)	1.00(1.00,2.00)①
Z值		−1.204	−6.252	−0.999	−3.843	−1.134	−3.874
P值		0.228	<0.001	0.318	<0.001	0.257	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.6　2组不良反应发生率比较　见表5。治疗组不良反应发生率为8.33%（5/60），对照组不良反应发生率为3.33%（2/60），2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表5　2组不良反应发生率比较　例（%）

组　别	例数	肠胃不适	腹泻	总不良反应
对照组	60	2(3.33)	0	2(3.33)
治疗组	60	3(5.00)	2(3.33)	5(8.33)
χ^2值				0.607
P值				0.436

5　讨论

糖尿病脑病是一种由于糖尿病引起的中枢神经系统并发症，其特征包括认知功能下降、记忆力减退、注意力和执行功能障碍等[12]。尽管目前已有一些治疗糖尿病及其并发症的方法，如血糖控制、生活方式干预等，但是对于糖尿病脑病的有效治疗方法仍然有限。

本研究结果显示，治疗组临床疗效总有效率高于对照组，证明黄连素联合甲钴胺片治疗糖尿病脑病效果良好。既往研究显示，黄连素具有血糖调节作用[13]。2组治疗后空腹血糖、餐后2 h血糖及糖化血红蛋白均降低，且治疗组均低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），表明联合使用黄连素对血糖的调节作用优于单用甲钴胺。糖尿病脑病的发展与高血糖状态密切相关。长期的高血糖会导致多种代谢紊乱，进而引发和加剧神经系统的损伤[14-15]。黄连素通过调节血糖水平，直接减少高血糖对神经系统的损害。既往研究显示，其可能通过影响胰岛素的分泌和敏感性、改善葡萄糖的利用效率，从而帮助维持血糖水平在正常范围内[16]。本研究对2组胰岛素抵

抗指数进行比较发现，治疗后治疗组胰岛素抵抗指数低于对照组（$P<0.05$），与上述研究结果相符。

中医学认为，糖尿病患者久病入络，气机逆乱，肾精亏虚，故而浊毒内生，损伤脑络[17]。黄连素具有清热解毒之效，因此可用于治疗糖尿病脑病患者。本研究显示，治疗后2组中医证候各项评分均有降低，且治疗组均低于对照组（$P<0.05$），证实黄连素联合甲钴胺片对糖尿病脑病患者症状缓解效果更显著。

此外，近年来有研究猜测黄连素作为小檗碱对miR-132-3p与BACE1-AS结合表达、miR-137表达存在影响[18-19]。临床研究指明，miR-132-3p在阿尔茨海默病、帕金森病和脑损伤等疾病中通过调控下游靶基因如MeCP2，促进神经发育和可塑性，提供神经保护，以及调控炎症反应，从而维护神经系统的健康状态[20]。miR-137的功能则更加倾向于影响神经发育和精神疾病。其通过靶向与神经发育相关的基因如Mind bomb-1和LSD1，调控细胞分化和增殖[21-22]。此外，miR-137还参与神经损伤后的修复过程，通过影响神经干细胞的行为促进受损神经组织的恢复，对认知功能和神经网络具有重要影响。本研究结果显示，治疗后2组miR-132-3p、miR-137表达水平均有降低，且治疗组低于对照组（$P<0.05$），表明黄连素对与神经损伤相关微小RNA表达的影响更为显著，这可能是对糖尿病脑病患者神经功能起积极作用的关键因素。同时本研究结果显示，采用黄连素联合治疗对患者不良反应无明显影响，治疗安全性较高。

综上，黄连素联合甲钴胺片治疗糖尿病脑病疗效较好，能降低患者血清miR-132-3p、miR-137表达水平及胰岛素抵抗指数，安全性高。

[参考文献]

[1] 刘申贝，戴瑛，赵军宁. 糖尿病脑病的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2019，33(6)：444-445.
[2] 孙红美，尹彤，贾建军. 多奈哌齐的药物基因组学研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2023，25(6)：670-672.
[3] 蔺宁宁. 盐酸多奈哌齐对老年痴呆患者治疗效果、认知水平和生活能力的影响[J]. 中国现代药物应用，2023，17(24)：121-123.
[4] 张日东，魏敬. 黄连素降糖作用机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展，2010，10(17)：3350-3352.
[5] 罗春英，吴建能，杨靖. α-硫辛酸联合甲钴胺对老年痛性糖尿病周围神经病变氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志，2016，36(10)：2398-2399.
[6] 陈晓媛，曹怀敏，王佳佳，等. 黄连素治疗2型糖尿病的效果[J]. 中国城乡企业卫生，2023，38(3)：160-162.
[7] 刘萍，张丹丹，韩俊阁，等. 木丹颗粒联合甲钴胺片治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 重庆医学，2023，52(22)：3429-3433.
[8] ALBERTI K G，ZIMMET P Z. Definition，diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1：diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med，1998，15(7)：539-553.
[9] 王丽杰，刘炜. 糖尿病脑病的诊治认识[J]. 解放军保健医学杂志，2006，8(1)：60-62.
[10] 吕和仁，赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医诊治学[M]. 北京：人民卫生出版社，2009：262.
[11] 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，2002：215.
[12] LESZEK J，TRYPKA E，TARASOV V，et al. Type 3 Diabetes Mellitus：A Novel Implication of Alzheimers Disease[J]. Curr Top Med Chem，2017，17(12)：1331-1335.
[13] 张微，彭观景，黄春，等. 黄连素对血糖波动诱导的内皮损伤的保护机制[J]. 系统医学，2023，8(18)：37-40.
[14] CHENG L，LI W，CHEN Y，et al. Autophagy and diabetic encephalopathy：mechanistic insights and potential therapeutic implications[J]. Aging and Disease，2022，13(2)：447.
[15] SHI S，YIN H J，LI J，et al. Studies of pathology and pharmacology of diabetic encephalopathy with KK-Ay mouse model[J]. CNS Neuroscience & Therapeutics，2020，26(3)：332-342.
[16] 陈晓媛，曹怀敏，王佳佳，等. 黄连素治疗2型糖尿病的效果[J]. 中国城乡企业卫生，2023，38(3)：160-162.
[17] 孙大伟，冯丽莎，吴晓翠，等. 基于Sirt1探讨糖尿病脑病“瘀毒阻络”中医病机及治法[J]. 中医学报，2019，34(8)：1621-1624.
[18] 周景芬，张开，张林英，等. 小檗碱通过上调miR-137抑制APP表达调控阿尔茨海默病的发生发展[J]. 中国老年学杂志，2021，41(17)：3766-3770.
[19] HU J，DUAN H，ZOU J，et al. METTL3-dependent N6-methyladenosine modification is involved in berberine-mediated neuroprotection in ischemic stroke by enhancing the stability of NEAT1 in astrocytes[J]. Aging (Albany NY)，2024，16(1)：299.
[20] ZHANG W，YE F，XIONG J，et al. Silencing of miR-132-3p protects against neuronal injury following status epilepticus by inhibiting IL-1β -induced reactive astrocyte (A1) polarization[J]. The FASEB Journal，2022，36(10)：e22554.
[21] CHANNAKKAR A S，SINGH T，PATTNAIK B，et al. MiRNA-137-mediated modulation of mitochondrial dynamics regulates human neural stem cell fate[J]. Stem Cells，2020，38(5)：683-697.
[22] TIAN R，WU B，FU C，et al. miR-137 prevents inflammatory response，oxidative stress，neuronal injury and cognitive impairment via blockade of Src-mediated MAPK signaling pathway in ischemic stroke[J]. Aging (Albany NY)，2020，12(11)：10873.

（责任编辑：吴凌，郭雨驰）