

自拟温阳通络汤治疗阳虚血瘀证糖尿病周围神经病变的临床研究[△]

赵隽*,张秋瑾,徐隽斐*(上海中医药大学附属曙光医院内分泌科,上海 200021)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0549-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.007

摘要 目的:探讨自拟温阳通络汤治疗阳虚血瘀证糖尿病周围神经病变的临床效果。方法:根据信封抽签法,将2019年4月至2021年6月该院收治的阳虚血瘀证糖尿病周围神经病变患者120例均分为对照组和研究组。对照组患者接受常规治疗,研究组患者在对照组的基础上接受自拟温阳通络汤治疗。观察两组患者的疗效、中医证候评分、血糖代谢指标水平、神经传导速度、炎症因子水平和不良反应发生情况。结果:研究组患者的总有效率为93.33%(56/60),较对照组(73.33%,44/60)更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗4周后手足麻木、灼热感、感觉异常和肢末时痛等评分,空腹血糖、餐后2h血糖、白细胞介素(IL)1 β 、IL-18和肿瘤坏死因子 α 水平均较治疗前降低,且研究组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗4周后正中神经、右腓神经的运动神经传导速度和感觉神经传导速度较治疗前加快,且研究组患者快于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显的不良反应。结论:自拟温阳通络汤治疗阳虚血瘀证糖尿病周围神经病变,可改善患者神经传导速度,减轻机体炎症反应,疗效显著。

关键词 自拟温阳通络汤;阳虚血瘀证;糖尿病周围神经病变;疗效;不良反应

Self-Made Wenyang Tongluo Decoction in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy of Yang-Deficiency and Blood-Stasis Syndrome[△]

ZHAO Jun, ZHANG Qiu jin, XU Jun fei (Dept. of Endocrinology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical effect of self-made Wenyang Tongluo decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN) of yang-deficiency and blood-stasis syndrome. **METHODS:** According to the envelope lottery method, totally 120 patients with DPN yang-deficiency and blood-stasis syndrome admitted into this hospital from Apr. 2019 to Jun. 2021 were equally divided into control group and research group. The control group was given conventional therapy, the research group was given self-made Wenyang Tongluo decoction based on the control group. The efficacy, TCM symptom integral, indicators of blood glucose metabolism, nerve conduction velocity, inflammatory factors and incidences of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of the research group was 93.33% (56/60), which was higher than 73.33% (44/60) in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment, the numbness, burning sensation, abnormal sensation and end-of-limb pain scores, fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, interleukin (IL) 1 β , IL-18 and tumor necrosis factor α levels of both groups were lower than before treatment, and those of the research group were lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment, the motor nerve conduction velocity and sensory nerve conduction velocity of median nerve and right peroneal nerve of both groups were faster than before treatment, and those of the research group were faster than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). No significant adverse drug reactions were observed in both groups. **CONCLUSIONS:** The self-made Wenyang Tongluo decoction in the treatment of DPN of yang-deficiency and blood-stasis syndrome can improve the nerve conduction velocity and reduce the inflammatory response, with significant efficacy.

KEYWORDS Self-made Wenyang Tongluo decoction; Yang-deficiency and blood-stasis syndrome; Diabetic peripheral neuropathy; Efficacy; Adverse drug reactions

[△] 基金项目:上海科学技术委员会科研项目(No. 18701103739)

* 主治医师。研究方向:内分泌疾病的诊疗。E-mail:zhaxi0202@163.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:内分泌疾病的诊疗。E-mail:64843350@qq.com

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)为糖尿病患者的常见并发症,其进展缓慢,症状隐匿,随着糖尿病病程的延长而呈进行性加重^[1]。DPN的早期症状主要表现为疼痛、下肢对称性麻木、烧灼感和感觉过敏等,疾病中晚期可出现四肢溃疡、坏疽,严重者甚至需要截肢,是糖尿病患者致残、致死的主要原因之一^[2]。现代西医学对于DPN的治疗尚缺乏有针对性的措施,近年来中医药在DPN的防治中显示出一定的优势。中医将DPN归属于“痹症”范畴,认为其基本病机为消渴阴虚燥热日久,气血阴阳虚损,致使脏腑功能紊乱,加之饮食不节,情志失调,致使湿、热、痰、瘀、毒等病理产物相继出现,发为本病,病情的发生发展基本符合阳虚血瘀的动态规律演变,故而中医治疗主张治以化痰散瘀活血,补体虚兼泻邪实,标与本同治为主^[3]。本研究采用自拟温阳通络汤治疗阳虚血瘀证DPN患者,取得了较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究对象选取我院收治的DPN患者120例,观察时间为2019年4月至2021年6月。纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[4]中2型糖尿病的诊断,出现糖尿病“三多一少”症状(多食、多尿、多饮及体重减轻),空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol/L,餐后2 h血糖(2 hBG)≥11.1 mmol/L;(2)符合《糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)》^[5]中DPN的诊断,①10 g尼龙丝检查,足部感觉减退或消失,②压力觉异常,③针刺痛觉异常,④温度觉异常,⑤震动觉异常,踝反射消失,有上述5项中的2项或多项;(3)参考《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)》^[6],符合阳虚血瘀证,即肢体末端冰凉伴疼痛,肢体麻木不仁,肢体感觉异常,畏寒,乏力,腰膝酸软,舌紫黯,苔薄而白,脉沉、细、涩;(4)知情本研究治疗方案,且签署同意书。排除标准:妊娠期或哺乳期女性;最近曾诊断过糖尿病酮症酸中毒等急性电解质代谢紊乱或合并严重感染者;近期参加其他药物临床试验者;合并其他严重原发性疾病者;合并精神疾病障碍者;合并恶性肿瘤者。

将患者根据信封抽签法分为对照组和研究组。对照组60例患者中,男性27例,女性33例;DPN病程7个月至4年,平均(2.73±0.54)年;糖尿病病程2~8年,平均(4.18±0.36)年;年龄43~72岁,平均(55.79±4.42)岁;吸烟史8例,高血压史7例,高脂血症史5例。研究组60例患者中,男性24例,女性36例;DPN病程8个月至5年,平均(2.93±0.36)年;糖尿病病程3~9年,平均(4.11±0.79)年;年龄42~68岁,平均(53.72±2.53)岁;吸烟史7例,高血压史9例,高脂血症史6例。两组患者一般资料相似,具有可比性。

1.2 方法

(1)两组患者均接受口服降糖药或皮下注射胰岛素等降糖方案,配合适当饮食运动,同时控制血压、血脂等危险因素,保持良好心情,纠正不良生活方式;监测血糖,2周以上血糖水平稳定在一定范围内:糖化血红蛋白≤8.0%。(2)对照组患者采用基础降糖方案治疗,给予甲钴胺片(规格:0.5 mg),口服,1次1片,1日3次,连续治疗4周。(3)研究组患者在对照组治疗的基础上联合自拟温阳通络汤治疗,具体为当归、桂枝、通草和白芍各10 g,黄芪、生地黄各15 g,细辛8 g,川芎、鸡

血藤和络石藤各20 g。临证加减:肢体疼痛剧烈者,加用水蛭、全蝎和地龙等;口干明显者,加用天花粉、玄参等;出现水肿者,加用泽泻、白术;以下肢疼痛为甚者,加用川牛膝;严重影响睡眠者,加用酸枣仁、煅牡蛎和煅龙骨等。由我院中药房代煎中药,150 mL/袋,早晚餐后30 min温服,连续治疗4周。

1.3 观察指标

(1)依据《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)》^[6]对两组患者治疗前、治疗4周后的手足麻木、灼热感、感觉异常和肢末时痛等中医证候进行评分,按无、轻、中及重分别评为0、1、2及3分,分数越高表示症状越严重。(2)治疗前后,采用肌电图检测患者正中神经和右侧腓神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)。(3)治疗前、治疗4周后采用QID手握式血糖仪(美国雅培公司)检测两组患者FPG、2 hBG水平。(4)治疗前后,取两组患者肘静脉血约5 mL,以3 600 r/min的速度离心12 min(离心半径9 cm),取上清液并储存用于检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素(IL)1β、IL-18和肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平,严格遵守试剂盒(无锡云萃生物科技有限公司)说明书操作。(5)观察两组患者的不良反应。

1.4 疗效评定标准

治疗4周后,评价两组患者临床治疗总有效率。依据《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)》^[6]制定疗效标准:临床治愈,肢体疼痛、麻木和蚁行感等症状消失,触觉与跟腱反射、神经传导速度恢复正常;显效,神经传导速度增加>5 m/s,上述临床症状、触觉与跟腱反射明显缓解;有效,神经传导速度增加3~5 m/s,上述临床症状、触觉与跟腱反有所改善;未能达到以上诊断标准者视为无效。总有效率=临床治愈率+显效率+有效率。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.00软件,中医证候积分等计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;临床疗效等计数资料采用率(%)进行统计描述,采用 χ^2 检验;显著性检验水准取 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组患者的总有效率为93.33%(56/60),较对照组(73.33%,44/60)更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups[cases(%)]

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
研究组($n=60$)	14 (23.33)	24 (40.00)	18 (30.00)	4 (6.67)	56 (93.33)
对照组($n=60$)	8 (13.33)	17 (28.33)	19 (31.67)	16 (26.67)	44 (73.33)
χ^2	2.004	1.815	0.039	8.640	8.640
P	0.157	0.178	0.483	0.003	0.003

2.2 中医证候积分比较

两组患者治疗4周后手足麻木、灼热感、感觉异常和肢末时痛等中医证候积分均较本组治疗前降低,且研究组患者各项评分较对照组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 血糖代谢指标比较

两组患者治疗4周后FBG、2 hBG水平较本组治疗前降

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)Tab 2 Comparison of TCM symptom integral between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	时间	手足麻木积分	灼热感积分	感觉异常积分	肢末时痛积分
研究组(n=60)	治疗前	2.12±0.34	1.93±0.28	1.87±0.19	1.84±0.31
	治疗4周后	1.29±0.25*	1.23±0.26*	1.18±0.29*	1.02±0.26*
	t	15.234	14.190	15.416	15.699
	P	0.000	0.000	0.000	0.000
	对照组(n=60)	治疗前	2.07±0.29	1.86±0.23	1.94±0.25
治疗4周后		1.58±0.28	1.49±0.22	1.45±0.27	1.37±0.23
t		11.337	11.925	9.683	11.380
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与同期对照组相比,*P<0.05

Note: vs. the control group during the same period, *P<0.05

低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表3。

表3 两组患者治疗前后血糖代谢指标比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)Tab 3 Comparison of glucose metabolism indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	时间点	FBG	2 hBG
研究组(n=60)	治疗前	8.29±0.46	11.69±1.21
	治疗4周后	6.04±0.38	7.17±0.86
	t	29.210	23.865
	P	0.000	0.000
	对照组(n=60)	治疗前	8.36±0.35
治疗4周后		7.18±0.29	9.84±0.93
t		17.894	9.225
P		0.000	0.000

注:与同期对照组相比,*P<0.05

Note: vs. the control group during the same period, *P<0.05

2.4 神经传导速度比较

两组患者治疗4周后正中神经、右腓神经的MNCV、SNCV较本组治疗前加快,且研究组患者较对照组更快,差异均有统计学意义(P<0.05),见表4。

表4 两组患者治疗前后神经传导速度比较($\bar{x}\pm s$,m/s)Tab 4 Comparison of nerve conduction velocity between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, m/s)

组别	时间点	正中神经		右腓神经	
		MNCV	SNCV	MNCV	SNCV
研究组(n=60)	治疗前	41.09±5.19	36.24±6.32	37.78±5.33	37.09±5.16
	治疗4周后	49.18±5.28*	45.29±5.27*	46.24±5.28*	44.35±6.31*
	t	-8.464	-8.525	-8.735	-6.899
	P	0.000	0.000	0.000	0.000
	对照组(n=60)	治疗前	41.95±5.26	36.18±5.36	38.04±6.25
治疗4周后		45.41±6.22	41.64±6.31	42.59±5.31	40.76±5.09
t		-3.290	-5.108	-4.927	-3.721
P		0.001	0.000	0.000	0.000

注:与同期对照组相比,*P<0.05

Note: vs. the control group during the same period, *P<0.05

2.5 炎症因子指标比较

两组患者治疗4周后IL-1 β 、IL-18和TNF- α 水平较本组治疗前降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表5。

2.6 不良反应

两组患者均未发生明显的不良反应。

3 讨论

目前,DPN的发病机制还没有完全解释清楚,研究结果认为与糖脂代谢紊乱、炎症反应、血管损害和氧化应激等多种因素有关^[7]。该病病情较难逆转,因此,积极有效防治十分重要。

表5 两组患者治疗前后炎症因子指标比较($\bar{x}\pm s$)Tab 5 Comparison of inflammatory factor indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	IL-1 β /(ng/L)	IL-18/(ng/L)	TNF- α /(pg/mL)
研究组(n=60)	治疗前	52.66±5.19	75.17±7.73	42.28±5.49
	治疗4周后	31.07±4.23*	40.29±5.08*	21.92±4.28*
	t	24.399	28.288	22.655
	P	0.000	0.000	0.000
	对照组(n=60)	治疗前	53.08±4.26	74.91±5.85
治疗4周后		41.44±5.39	58.75±4.76	28.47±3.39
t		11.996	16.597	18.947
P		0.000	0.000	0.000

注:与同期对照组相比,*P<0.05

Note: vs. the control group during the same period, *P<0.05

要。西医对于DPN的治疗主要集中于降脂降糖、改善微循环和营养神经,但效果尚不理想,缺少特效治疗方法^[8]。

中西医结合为DPN的治疗提供了新的思路。古书籍中早有关于DPN的记载,《黄帝内经·素问·逆调论》记载,“荣气虚,则不仁”,消渴日久,迁延不愈,导致阴亏津伤,易生内热,痰浊、瘀毒阻滞脉络,出现麻木不仁。指出病程日久,气阴两虚,阴虚内热耗伤津液,痰瘀互结,阻滞脉络,经脉失养,出现“痹症”。现代中医学认为,DPN的病因与饮食不节、劳欲过度、外感六淫邪气和消渴久病等有关,其病机多为消渴日久,久病阴损及阳,阴阳气血俱亏虚,致使脉络不通,瘀血痰阻^[9]。因此,应滋阴养血,补气温阳,化痰散瘀,标本同治^[10]。自拟温阳通络汤是根据黄芪桂枝五物汤和当归四逆汤,并结合我院临床实践加减化裁而成,具有益气温阳、活血通络的功效,既常用于改善舌淡暗、四肢冰冷和肢体麻木等症状。本研究表明,自拟温阳通络汤治疗阳虚血瘀证DPN,可有效改善症状,进一步提高治疗效果。自拟温阳通络汤方中黄芪可益气固表,扶助正气,为治疗肌肤麻木之要药;当归调和气血、行气止痛,且当归与黄芪合用,有助于生血补血^[11];桂枝温通经脉,可助当归温通血脉,与黄芪配伍使用,共奏补气温煦之效;白芍养血敛营,可助当归滋养营分精血之功,当归又可增强白芍养血止痛之用;通草可温经散寒、通脉止痛;生地黄可补益营血、养阴生津;细辛可温经散寒止痛;川芎可活血止痛、祛风行气;鸡血藤、络石藤具有活血化瘀通络之功效;全方诸药相合,配伍严谨,通补结合,使得营血充沛,卫阳振奋,经脉温通,肌肤得养,诸症得解^[12]。

DPN的发病较为复杂,机体长期处于高血糖状态时,平滑肌细胞、神经元和内皮细胞等的氧化应激反应增强,从而改变细胞内的基因表达和蛋白功能,导致内皮细胞和神经元功能障碍和细胞凋亡。炎症损伤也是DPN发病的病理基础之一,随着炎症细胞的增多,导致外周神经的损伤。IL-1 β 、IL-18和TNF- α 均是临床常见的炎症指标,能放大炎症反应,加速病情进展^[13]。本研究表明,自拟温阳通络汤可有效降低患者血清IL-1 β 、IL-18和TNF- α 水平,改善血糖代谢和神经传导速度。药理学研究结果表明,黄芪主要包括氨基酸、黄酮类和皂苷类等成分,具有控制血糖、控制血压、免疫双向调节、抗氧化、抗衰老和抗炎等功效^[14]。当归含有挥发油类、有机酸类、维生素类和多糖类等成分,具有加速血液供应、神经修复、抗炎和镇静镇痛等作用^[15]。桂枝含有有机酸类、香豆素类和挥

(下转第555页)