

来曲唑片联合益母草颗粒对多囊卵巢综合征患者外周血 FOXO1、SAP 和 DAPK1 表达的影响研究[△]

刘 慧^{1*}, 陈卫军¹, 祁 琳¹, 王振国², 苏 彬², 朱 旭³, 张 磊^{1#} (1. 中国人民武装警察部队特色医学中心药剂科, 天津 300162; 2. 中国人民武装警察部队特色医学中心研究部, 天津 300162; 3. 天津医科大学研究生院, 天津 300203)

中图分类号 R984;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0552-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.008

摘 要 目的:探讨来曲唑片联合益母草颗粒对多囊卵巢综合征(PCOS)患者的治疗效果及对外周血叉头转录因子 O1 (FOXO1)、血清淀粉样蛋白 P(SAP)和血清死亡蛋白激酶 1(DAPK1)表达的影响。方法:选取 2017 年 8 月至 2020 年 3 月中国人民武装警察部队特色医学中心收治的 PCOS 患者 154 例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组(77 例)和治疗组(77 例)。对照组患者于月经来潮的第 5 日开始口服来曲唑片,1 次 5 mg,1 日 1 次,连服 5 d,此为 1 个疗程;治疗组患者在对照组的基础上同时口服益母草颗粒,1 次 15 g,1 日 2 次,从月经来潮第 5 日起连续服用至下次月经来潮,此为 1 个疗程;两组患者均连续治疗 3 个疗程。比较两组患者治疗前后的临床疗效、性激素和糖代谢水平,以及 FOXO1、SAP 和 DAPK1 的表达情况。结果:治疗组患者的总有效率为 98.70%(76/77),高于对照组(90.91%,70/77),差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后性激素(血清黄体生成素、卵泡刺激素和睾酮)水平均降低,且治疗组患者治疗后性激素水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后空腹胰岛素(FINS)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均降低,且治疗组患者治疗后的 FINS、IGF-1 水平及 HOMA-IR 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后的血清 FOXO1、SAP 和 DAPK1 表达水平低于治疗前,且治疗组患者治疗后的 FOXO1、SAP、DAPK1 表达水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:来曲唑片联合益母草颗粒治疗 PCOS 患者,可有效提高临床疗效,改善患者性激素水平、糖脂代谢异常和卵泡凋亡情况。

关键词 益母草颗粒; 多囊卵巢综合征; 转录因子 FOXO1; 血清淀粉样蛋白 P; 血清死亡蛋白激酶 1

Effects of Letrozole Tablets Combined with Leonurus Granules on the Expression of Peripheral Blood FOXO1, Serum Amyloid Protein P and Death Associated Protein Kinase 1 in Patients with Polycystic Ovary Syndrome[△]

LIU Hui¹, CHEN Weijun¹, QI Lin¹, WANG Zhenguo², SU Bin², ZHU Xu³, ZHANG Lei¹ (1. Dept. of Pharmacy, Specialty Medical Center of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 2. Research Department, Specialty Medical Center of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 3. School of Graduates, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Letrozole tablets combined with Leonurus granules in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its effects on the expression of peripheral blood transcription factor FOXO1, serum amyloid protein P (SAP) and death associated protein kinase 1 (DAPK1). **METHODS:** Totally 154 patients with PCOS admitted into Specialty Medical Center of Chinese People's Armed Police Force from Aug. 2017 from Mar. 2020 were selected and divided into control group (77 cases) and treatment group (77 cases) via random number table. Patients in the control group took Letrozole tablets orally on the 5th day of menstruation, 5 mg a time and once a day, 5 days for 1 course of treatment. Patients in the treatment group took Leonurus granules orally based on the control group, 15 g a time and twice a day, from the 5th day of menstruation until the next menstruation for 1 course of treatment; both groups were given continuous 3 courses of treatment. The clinical efficacy, sex hormone and glucose metabolism levels, the expression of FOXO1, SAP and DAPK1 before and after treatment were compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of treatment group was 98.70% (76/77), which was higher than 90.91% (70/77) in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). Compared with before

△ 基金项目:天津市科技计划项目(No. 16ZXHLSY00120);武警后勤部科研项目(No. CWJ18L004)

* 药师。研究方向:药剂学。E-mail:liuhui0412@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:药剂学。E-mail:13821329588@163.com

treatment, the sex hormone (serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone) levels of both groups were decreased after treatment, the sex hormone levels of the treatment group after treatment were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with before treatment, the expression levels of fasting insulin (FINS), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin resistance index (HOMA-IR) of both groups were decreased after treatment, the expression levels of FINS, IGF-1 and HOMA-IR of the treatment group after treatment were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The expression levels of serum FOXO1, SAP and DAPK1 of both groups were lower than those before treatment, the expression levels of serum FOXO1, SAP and DAPK1 of the treatment group after treatment were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Letrozole tablets combined with Leonurus granules in the treatment of PCOS can effectively improve the clinical efficacy, promote sex hormone levels, glucolipid metabolism disorder and follicles apoptosis.

KEYWORDS Leonurus granules; Polycystic ovary syndrome; Transcription factor FOXO1; Serum amyloid protein P; Serum death associated protein kinase 1

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 在我国的发病率约为 10%, 是导致不孕的主要疾病之一^[1-2]。PCOS 的主要特征为卵泡发育障碍导致排卵异常, 并伴有激素分泌紊乱、胰岛素抵抗和糖脂代谢异常等, 临床治疗主要为调节内分泌水平、促进排卵等对症治疗。来曲唑为第 3 代芳香化酶抑制剂, 可抑制雄激素向雌激素转化, 从而抑制雌激素对性腺轴的负反馈调节, 使促性腺激素分泌增加, 促进卵泡发育成熟, 对 PCOS 有很好的治疗效果^[3]。益母草颗粒由益母草提取制备而成, 具有活血调经的功效, 可治疗排卵障碍等疾病^[4]。本研究采用来曲唑片联合益母草颗粒治疗 PCOS, 取得了很好的治疗效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2017 年 8 月至 2020 年 3 月中国人民武装警察部队特色医学中心收治的 154 例 PCOS 患者。患者病程 2~8 年, 平均(5.02±2.84)年; 年龄 22~40 岁, 平均(30.25±4.12)岁。纳入标准: (1)符合 PCOS 诊断标准, 超声表现为多囊卵巢并伴有高雄激素血症^[5]; (2)既往无针对性治疗; (3)入组前 3 个月内未使用激素类药物; (4)本研究获得伦理委员会批准, 所有参与者均知情同意。排除标准: (1)既往有精神类病史者; (2)其他可引起高雄激素血症、卵巢功能障碍等疾病者^[5]; (3)合并甲状腺等其他内分泌器官疾病者; (4)有严重的肝肾功能不全或其他重大疾病者; (5)既往有药物过敏史者。将患者按随机数字表法分为治疗组和对照组, 各 77 例。对照组患者年龄 22~40 岁, 平均(30.57±3.82)岁; 病程 2~8 年, 平均(4.94±2.10)年。治疗组患者年龄 22~39 岁, 平均(29.48±3.71)岁; 病程 2~8 年, 平均(5.44±2.53)年。两组患者一般资料间的均衡性较高, 具有可比性。

1.2 方法

对照组患者于月经来潮第 5 日起口服来曲唑片 (规格: 2.5 mg), 1 次 5 mg, 1 日 1 次, 连服 5 d, 此为 1 个疗程。治疗组患者在对照组的基础上口服益母草颗粒 (规格: 每袋装 15 g), 1 次 15 g, 1 日 2 次, 从月经来潮第 5 日起, 连续服用至下次月经来潮, 此为 1 个疗程。两组患者均连续治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标

比较两组患者治疗前后的激素 (卵泡刺激素、黄体生成素

和睾酮)和糖代谢相关指标[空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素样生长因子 1]水平, 以及外周血中叉头转录因子 O1(FOXO1)、血清淀粉样蛋白 P(SAP)和血清死亡蛋白激酶 1(DAPK1)的表达变化; 记录不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

治愈: 临床表现消失或明显改善, 血清性激素水平及排卵基本恢复正常; 有效: 临床表现有所改善, 血清性激素水平及排卵情况有所恢复; 无效: 临床表现、血清性激素水平等无改善^[6]。总有效率=(治愈病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件处理数据, 激素水平、糖代谢相关指标等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 进行独立样本 t 检验; 临床疗效等计数资料采用率 (%) 的形式表示, 应用 χ^2 检验; $P<0.05$ 可认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组患者的总有效率为 98.70% (76/77), 高于对照组 (90.91%, 70/77), 差异有统计学意义($\chi^2=4.75, P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组 PCOS 患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups of PCOS patients

组别	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组 (n=77)	22	54	1	98.70
对照组 (n=77)	21	49	7	90.91

2.2 两组患者性激素水平比较

与治疗前比较, 两组患者治疗后血清黄体生成素、睾酮及卵泡刺激素水平均降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗组患者治疗后的黄体生成素、睾酮及卵泡刺激素水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血糖相关指标比较

两组患者治疗后空腹胰岛素、胰岛素样生长因子 1 水平及 HOMA-IR 均降低, 与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组患者治疗后空腹胰岛素、胰岛素样生长因子 1 水平及 HOMA-IR 均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者相关细胞因子水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗后 FOXO1、SAP 和 DAPK1 表达水平降低,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组患者治疗后 FOXO1、SAP 和 DAPK1 表达水平低于对照组,差异

均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

对照组患者不良反应发生率为 3.90% (3/77),治疗组为 5.19% (4/77),两组的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.15,P=0.699$)。

表 2 两组 PCOS 患者治疗前后性激素水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	黄体生成素/(U/L)		卵泡刺激素/(U/L)		睾酮/(nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 ($n=77$)	19.87±1.95	11.46±1.59 *	6.57±0.85	3.68±0.38 *	6.87±0.78	3.06±0.60 *
对照组 ($n=77$)	18.24±2.01	15.24±1.87 *	6.80±0.92	5.04±0.58 *	6.46±0.90	5.26±0.64 *
t	1.24	5.21	1.35	3.39	1.12	3.96
P	0.215	0.000	0.212	0.000	0.402	0.000

表 3 两组 PCOS 患者治疗前后血糖相关指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	空腹血糖/(mmol/L)		空腹胰岛素/(mU/L)		HOMA-IR		胰岛素样生长因子 1/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 ($n=77$)	5.28±0.67	5.28±0.57	22.08±2.72	12.42±2.42	5.18±1.51	3.17±0.36	142.84±9.66	101.06±8.66
对照组 ($n=77$)	5.18±0.73	5.25±0.61	22.35±3.43	16.83±2.38	5.32±1.75	4.01±0.24	131.73±7.43	124.71±5.89
t	0.65	0.25	0.16	8.24	0.42	5.67	1.02	6.31
P	0.347	0.806	0.849	0.000	0.595	0.000	0.451	0.000

表 4 两组患者治疗前后 FOXO1、SAP 和 DAPK1 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	FOXO1/(μ g/L)		SAP/(mg/L)		DAPK-1/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 ($n=77$)	1.35±0.21	0.98±0.17	21.57±3.04	12.02±2.63	2.52±0.57	1.30±0.26
对照组 ($n=77$)	1.38±0.18	1.18±0.16	21.36±2.58	15.82±2.64	2.67±0.53	1.94±0.24
t	0.89	7.60	0.40	9.08	0.17	4.01
P	0.366	0.000	0.754	0.000	0.758	0.000

3 讨论

近年来,我国 PCOS 患者数逐年增多,PCOS 严重影响了女性的身心健康及生活质量。目前,PCOS 的病因尚未完全阐明,可能与激素分泌功能紊乱、遗传和环境等多种因素有关^[7]。中医认为,PCOS 可归为“月经不调”范畴,为肝瘀气滞造成排卵障碍^[8]。PCOS 主要表现为多毛、痤疮、糖脂代谢异常和胰岛素抵抗等,以对症治疗为主。

来曲唑是临床上推荐使用的促排卵药物,其临床疗效及安全性较克罗米芬、曲普瑞林等更好^[9]。其通过抑制芳香化酶,减少雄激素向雌激素转化,消除雌激素对性腺轴的负反馈调节,使促性腺激素分泌增加,并提高卵泡刺激素受体的敏感性,促进卵泡发育及排出,对 PCOS 有很好的治疗效果^[10]。来曲唑还可改善子宫内膜及宫颈状态,利于妊娠并减少多胎发生^[11]。叶瑞翔等^[12]的研究结果发现,地塞米松联合来曲唑治疗 PCOS 患者,可有效调节激素水平,改善排卵,用药安全可靠。益母草在《神农本草经》和《本草纲目》等中有记载,其含有益母草碱等大量活性物质,具有活血调经的功效,对心脑血管也有较好的保护作用^[13-14]。益母草颗粒由益母草提取制备而成,可显著改善 PCOS 患者性激素水平,提高排卵率^[15]。有研究结果表明,枸橼酸氯米芬胶囊联合益母草颗粒可改善 PCOS 患者血清炎症因子水平^[16]。可见来曲唑和益母草在治疗 PCOS 方面均有较好疗效,但是将来曲唑与益母草颗粒联合应用的研究鲜有报道。本研究结果发现,来曲唑片联合益母草颗粒治疗 PCOS 患者,可提高总有效率,使黄体生成素、睾酮和卵泡刺激素水平均显著降低,提示联合用药临床疗效确切。

胰岛素抵抗是 PCOS 的一个重要特征,导致患者胰岛素、胰岛素样生长因子 1 水平升高^[17]。胰岛素样生长因子 1 在结

构和功能上与胰岛素高度同源,可促进脂肪合成、抑制脂肪分解;此外,胰岛素样生长因子 1 还参与优势卵泡的选择、卵子成熟和卵泡闭锁,可协同胰岛素引起雄激素水平升高,而高雄激素水平降低了胰岛素敏感性进而加剧胰岛素抵抗,影响卵巢排卵功能^[18]。HOMA-IR 是评价胰岛素抵抗的重要指标,胰岛素抵抗等因素导致了 PCOS 患者糖脂代谢异常,进一步损害了患者健康^[19]。FOXO1 为调节代谢、凋亡和应激等的重要转录因子,可升高血浆葡萄糖水平,增加极低密度脂蛋白的产生^[20]。研究结果发现,FOXO1 在卵泡颗粒细胞凋亡中发挥重要作用,其在 PCOS 患者血清中表达增加,提示 FOXO1 参与卵泡的成熟过程^[21-22]。SAP 为血清中的一种淀粉样沉淀蛋白,在 PCOS 患者中高表达,与 PCOS 血脂代谢异常密切相关^[23]。DAPK1 为死亡信号通路中的调节因子,可参与颗粒细胞的凋亡^[24]。本研究结果发现,使用来曲唑片联合益母草颗粒治疗后,PCOS 患者空腹胰岛素水平、HOMA-IR 及胰岛素样生长因子 1 水平降低,表明胰岛素抵抗状况得到了改善;患者 FOXO1、SAP 及 DAPK1 表达水平也显著降低,说明糖脂代谢紊乱得到纠正,且卵泡凋亡状况可能有所改善。

综上所述,来曲唑片联合益母草颗粒治疗 PCOS 可有效改善患者的临床症状和性激素水平,改善糖脂代谢情况,具有较好的临床应用价值。

参考文献

[1] LI R, ZHANG Q F, YANG D Z, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. Hum Reprod, 2013, 28(9): 2562-2569.
[2] 俞美华. 骨化三醇联合坤泰胶囊对多囊卵巢综合征患者血清单核细胞趋化因子 1、瘦素水平变化及妊娠率的影响[J]. 中国综

- 合临床, 2018, 34(5): 463-467.
- [3] 郑会芹, 裴玉勤. 来曲唑联合醋酸曲普瑞林对多囊卵巢综合征患者性激素水平及子宫内膜容受性的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(12): 1672-1674.
 - [4] 叶林虎, 贺梅, 赵欣黔, 等. 益母草及其制剂的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(2): 56-60.
 - [5] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
 - [6] 中国人民解放军总后勤部卫生部, 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 71-77.
 - [7] 忽欣怡, 安利峰. 多囊卵巢综合征病因学研究进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(8): 30-33.
 - [8] 王睿, 张丽梅. 多囊卵巢综合征中医治疗研究进展[J]. 黔南民族医学学报, 2021, 34(1): 30-32.
 - [9] 张晓娟, 周瑞民, 宋丽燕. 来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的效果比较[J]. 实用临床医学, 2019, 20(4): 61-63.
 - [10] 吕霄, 唐海, 张建伟. 来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的 Meta 分析及 GRADE 评价[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(9): 1222-1231.
 - [11] 范妍琰, 尹华敏. 来曲唑辅助治疗对排卵障碍性不孕患者子宫内膜厚度及妊娠率的影响[J]. 河南医学研究, 2020, 29(24): 4518-4520.
 - [12] 叶瑞翔, 文建英, 徐学芳, 等. 来曲唑联合地塞米松对多囊卵巢综合征患者血清抗米勒管激素、一氧化氮和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(9): 1077-1080.
 - [13] 雷月月. 益母草治疗月经不调的研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(32): 1, 3.
 - [14] 谢晓芳, 陈俊仁, 李刚敏, 等. 益母草对子宫的药理作用研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(9): 1263-1266.
 - [15] 孙艳华, 邵莹. 益母草颗粒联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征伴不孕患者性激素水平及排卵率的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(18): 3041-3043.
 - [16] 张小莎, 张伟. 益母草颗粒联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1805-1809.
 - [17] 何文丽, 李鑫. 多囊卵巢综合征患者 IGF-1 表达与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 4994-4996.
 - [18] 李海燕, 尚琦. 胰岛素样生长因子-1 与多囊卵巢综合征发病的相关性分析[J]. 大理大学学报, 2019, 4(4): 71-74.
 - [19] BIAGETTI B, SIMÓ R. Acromegaly: diabetes and HOMA-IR[J]. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed), 2021, 68(1): 1-2.
 - [20] 冷芹, 方有燕, 李君, 等. 转录因子 FOXO1 在多囊卵巢综合征中的作用研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(4): 413-417.
 - [21] LUO M, ZHENG L W, WANG Y S, et al. Genistein exhibits therapeutic potential for PCOS mice via the ER-Nrf2-Foxo1-ROS pathway[J]. Food Funct, 2021, 12(18): 8800-8811.
 - [22] KAJIHARA T, UCHINO S, SUZUKI M, et al. Increased ovarian follicle atresia in obese Zucker rats is associated with enhanced expression of the forkhead transcription factor FOXO1[J]. Med Mol Morphol, 2009, 42(4): 216-221.
 - [23] 马志宾, 陈燕, 苏永. 促排卵汤对多囊卵巢综合征患者血清淀粉样蛋白 P、脂肪因子与白介素-18 的影响研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(5): 651-654.
 - [24] SHLOH R, BIALIK S, KIMCHI A. Ser289 phosphorylation activates both DAPK1 and DAPK2 but in response to different intra-cellular signaling pathways[J]. Cell Cycle, 2019, 18(11): 1169-1176.

(收稿日期:2021-08-27 修回日期:2022-02-06)

(上接第 551 页)

发油类等化合物,具有抗血液凝固、解热镇静、营养神经、抵御炎症和控制血糖等药理活性^[16]。细辛具有强心、降压、抵御炎症、提高机体代谢和止痛等多种药理作用^[17]。白芍具有抗血液凝固、神经保护、抵御细菌、抵抗炎症和镇痛等作用^[18]。另外,本研究中,两组患者均未见明显的不良反应,可见自拟温阳通络汤安全耐受,为临床推广提供了较大的可能性。

综上所述,自拟温阳通络汤治疗阳虚血瘀证 DPN 患者,可改善神经传导速度,减轻机体炎症反应,疗效显著。本研究由于客观条件有限,为单中心、小样本临床研究,后续将进一步进行多中心、大样本量的长期随访研究。

参考文献

- [1] SELVARAJAH D, KAR D, KHUNTI K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(12): 938-948.
- [2] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病周围神经病变辨证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1648-1656.
- [3] 张秀君, 杨静棉, 马晓晶, 等. 益气活血、温阳通络法对 2 型糖尿病周围神经病患者糖脂代谢、血液流变学和心电图的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(28): 3088-3092.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [5] 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.
- [6] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016 年版)[J]. 中医杂志, 2017, 58(7): 625-630.
- [7] 周海平, 周君, 杨涛, 等. 糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(2): 187-190.
- [8] HICKS C W, SELVIN E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(10): 86.
- [9] 赵丽娜, 高雅楠, 马国库. 中医补气活血通络法治疗糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 广东医学, 2020, 41(6): 646-648, 后插 1.
- [10] 时立新. 糖尿病神经病变的机制与药物治疗[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 446-448.
- [11] 王文越, 刘珊, 吕琴, 等. 黄芪-当归药对益气活血药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 207-216.
- [12] 刘涛, 柴昊, 窦继元. 温阳通络宣痹汤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(15): 100-102.
- [13] 刘畅, 邱新萍, 马万千. 加减小痹汤配合针刺对糖尿病周围神经病变炎症因子和血液流变学指标的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 117-120.
- [14] 刁元元, 李玉梅, 李晓文, 等. 黄芪抗糖尿病并发症的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 123-128.
- [15] 李昕统, 徐明月, 高丽君, 等. 黄芪当归药对治疗糖尿病下肢血管病变研究进展[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(7): 774-777.
- [16] 陈国铭, 钟晓莹, 赵金龙, 等. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变靶点预测与机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 214-222.
- [17] 范建夏, 于文霞, 张丽蕊. 麻黄细辛附子汤合圣愈汤化裁治疗阴阳两虚夹瘀型糖尿病周围神经病变经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(9): 72-75.
- [18] 王倩, 李柳潼, 马永彝, 等. 白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(12): 1093-1098.

(收稿日期:2021-12-28 修回日期:2022-02-23)