

本文引用:周亚丽,曲琳,周亚平,姜国辉.加味黄连温胆汤对糖尿病周围神经病变患者神经功能的保护作用观察[J].湖南中医药大学学报,2018,38(1):96-99.

加味黄连温胆汤对糖尿病周围神经病变患者神经功能的保护作用观察

周亚丽¹,曲琳¹,周亚平²,姜国辉^{1*}

(1.潍坊医学院附属青岛内分泌糖尿病医院内分泌科,山东 潍坊 261000;

2.潍坊市人民医院分院脑科医院内分泌科,山东 潍坊 261000)

〔摘要〕目的 观察黄连温胆汤对糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)患者神经功能的保护作用。方法 选择88例糖尿病周围神经病变患者,随机分为观察组与对照组各44例。两组均口服降糖药或胰岛素控制血糖,对照组口服甲钴胺片,观察组在对照组基础上联合黄连温胆汤治疗,疗程均4周。比较两组治疗前后的中医证候积分、正中神经与腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)、治疗总有效率及不良反应总发生率。结果 治疗后两组主症积分、次症积分与总积分较治疗前均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组治疗后的正中神经与腓总神经的MNCV与SNCV均较治疗前升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),观察组治疗后的正中神经的MNCV与SNCV为(52.14±4.20) m/s和(44.28±4.01) m/s,高于对照组(50.04±3.97) m/s和(42.35±3.96) m/s;腓总神经的MNCV与SNCV为(47.58±3.99) m/s和(42.77±4.05) m/s,高于对照组(45.46±4.17) m/s和(40.34±3.92) m/s,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。观察组总有效率为81.82%,高于对照组61.36%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应总发生率分别为9.09%和4.55%,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 黄连温胆汤具有益气活血、通脉清热作用,治疗DPN有助于改善患者中医证候并提高神经传导速度,疗效佳且安全性高,值得推广。

〔关键词〕糖尿病;周围神经病变;黄连温胆汤;神经功能;传导速度

〔中图分类号〕R255.4;R289.3

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.01.025

Protective Effect of Modified Huanglian Wendan Decoction on Neurological Function in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy

ZHOU Yali¹, QU Lin¹, ZHOU Yaping², JIANG Guohui^{1*}

(1. Department of Endocrinology, Qingdao Affiliated Hospital of Endocrinology and Diabetes, Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261000, China; 2. Department of Endocrinology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the protective effect of Huanglian Wendan decoction on neurological function in patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** Eighty-eight cases of DPN patients were randomly divided into the observation group and control group, 44 cases in both group. Both groups were orally administrated with hypoglycemic agents or insulin to control blood glucose. The control group was treated with mecobalamin tablets. The observation group was treated with Huanglian Wendan decoction on the basis of the control group, the course of treatment were for 4 weeks. The TCM syndromescores, the motor nerve conduction velocity (MNCV) and sensory nerve conduction velocity (SNCV) of median nerve and peroneal nerve before and after treatment, the total effective rate of treatment and the total incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the primary syndrome score, secondary syndrome score, total syndrome score decreased before treatment in both groups ($P<0.05$) and the indicators in observation group were lower than those in the observation group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The levels of MNCV and SNCV in the median nerve and

〔收稿日期〕2017-10-26

〔基金项目〕潍坊市科技计划项目(20159023)。

〔作者简介〕周亚丽,女,硕士,副主任医师,研究方向:内分泌。

〔通讯作者〕*姜国辉,男,博士,教授,副主任医师,E-mail:13370830026@163.com。

peroneal nerve after treatment increased than before treatment in both groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). The MNCV and SNCV of median nerve after treatment in observation group were (52.14 ± 4.20) m/s and (44.28 ± 4.01) m/s, which were higher than (50.04 ± 3.97) m/s and (42.35 ± 3.96) m/s in control group ($P<0.05$). The MNCV and SNCV of peroneal nerve after treatment in observation group were (47.58 ± 3.99) m/s and (42.77 ± 4.05) m/s, which were significantly higher than (45.46 ± 4.17) m/s and (40.34 ± 3.92) m/s in control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The total effective rate was 81.82% in the observation group, which was higher than 61.36% in the control group ($P<0.05$). The overall incidence of adverse reactions in two groups were 9.09% and 4.55% ($P>0.05$). **Conclusion** The Huanglian Wendan decoction shows the effects of Yiqi Huoxue (benefiting Qi for activating blood circulation) and Tongmsi Qingre (Tongmai and clearing heat). It can improve the TCM symptoms and the nerve conduction speed in the treatment of DPN patients, with good efficacy and high safety, worthy of promoting.

〔**Keywords**〕 diabetes; peripheral neuropathy; Huanglian Wendan decoction; neurological function; conduction speed

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是常见的糖尿病慢性并发症,据报道^[1]约60%的糖尿病患者在发病10年内并发DPN,出现一种甚至多种与周围神经功能障碍相关的症状及体征,其中以远端对称性感觉多发性神经病变最常见,严重者可致残,对患者生活质量造成较大影响。西药治疗DPN疗效欠佳,中西医结合治疗已经成为本病的临床治疗趋势^[2]。DPN属中医“痹证”“痿证”范畴,治宜益气活血、通脉清热。有研究显示^[3],黄连温胆汤具有健脾除湿、理气通脉之功。本文以88例糖尿病周围神经病变患者为例,观察黄连温胆汤对糖尿病周围神经病变患者神经功能的保护作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院2015年1月~2017年5月收治的糖尿病周围神经病变患者88例,按随机数字表法分为观察组与对照组各44例。观察组男19例、女25例;年龄38~68岁,平均52.88岁;BMI $(24\sim 27)$ kg/m²;糖尿病病程2~9年,平均4.98年;周围神经病变病程1~4年,平均2.41年。对照组男21例、女23例;年龄36~70岁,平均53.46岁;糖尿病病程3~11年,平均5.27年;周围神经病变病程1~5年,平均2.63年。两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 中医辨证标准 湿热困脾型:主症:口渴喜冷饮,脘腹满闷,多食易饥,头身困重;次症:形体肥胖,倦怠乏力,心胸烦闷,身热不扬,小便黄赤,大便不爽;舌脉:舌红苔黄腻,脉弦数或弦滑。符合主症与次症中任意2项并具备舌脉即可判定。

1.2.2 纳入标准 (1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[4]与《糖尿病周围神经病变诊疗规

范(征求意见稿)》^[5]中糖尿病周围神经病变诊断标准;(2)符合中医辨证标准;(3)入组前3个月内未采取治疗;(4)年龄18~70岁;(5)体重指数(BMI) ≥ 24 kg/m²;(6)经医院伦理委员会同意,患者签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 (1)合并心、肝、肾功能损害与脑血管疾病者;(2)入组前1月内有严重感染、创伤、手术、糖尿病高渗性昏迷或酮症酸中毒者;(3)对治疗药物过敏者;(4)妊娠或哺乳期女性。

1.3 治疗方法

两组均予以常规糖尿病教育,调整饮食、适当运动,口服降糖药或胰岛素积极控制血糖。

1.3.1 对照组 口服甲钴胺片(亚宝药业集团股份有限公司生产,规格:0.5 mg×20片)治疗:0.5 mg/次,3次/d,餐前口服。疗程4周。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合黄连温胆汤进行治疗。组方:川黄连 25 g,牛膝 20 g,竹茹、法半夏、茯苓、丹参各 15 g,枳实、炙甘草 12 g,化橘红 9 g。1剂/d,文火水煎2次,共煎煮1 h,取汁400 mL,早餐与晚餐前半小时各服1次。疗程4周。

1.4 观察指标与判定标准

1.4.1 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中糖尿病病情程度分级标准:(1)口渴喜冷饮:无,0分;饮水量稍增,3分;饮水量增加一半,6分;增加1倍,9分。(2)脘腹满闷:无,0分;进食后脘满闷,3分;进食后脘腹满闷,6分;持续脘腹满闷,9分。(3)多食易饥:无,0分;饥饿感明显,3分;餐前饥饿难忍,6分;饥饿难忍并出现低血糖反应,9分。(4)头身困重:无,0分;头身欠清爽,3分;头沉身重,懒活动,6分;头沉身重,嗜睡,9分。(5)体型肥胖、倦怠乏力、心胸烦闷、身热不扬、小便黄赤、大便不爽均为无,0分;有,3分。主症最高分36分,次证最高18分,总积分54分。 ≤ 18 分为轻度,19~36分为中度, ≥ 37 分为重度。比较两组治疗前后的中医证候积分。

1.4.2 神经功能 应用肌电图诱发电位仪(购自上海海神医疗电子仪器有限公司,型号NDI-092)检测两组患者治疗前后正中神经与腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)。

1.4.3 临床疗效 参照《内分泌学》^[7]中疗效标准及临床实际拟定:肢体麻木症状明显缓解,正中神经与腓总神经的MNCV与SNCV增大5 m/s,为显效;肢体麻木症状减轻,正中神经与腓总神经的MNCV与SNCV增大但不足5 m/s,为有效;未达以上标准,为无效。总有效率=(显效+有效)/例数×100%。

1.4.4 不良反应 记录两组治疗期间不良反应发生情况,比较不良反应总发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件处理数据,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,行 t 检验;计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验,理论频数 <5 时采取连续校正卡方,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医证候积分比较

两组治疗前主症积分、次症积分与总积分的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组主症积分、次症积分与总积分较治疗前均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表1。

表1 两组DPN患者治疗前后中医证候积分比较

($n=44, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	主症积分		次症积分		总积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.22±4.30	12.54±3.19**	12.38±3.65	6.66±2.00***	30.60±6.54	19.10±3.79***
对照组	17.74±4.01	14.05±3.37*	12.01±4.01	9.22±2.61**	29.75±5.89	23.27±3.51**
t	0.542	2.158	0.453	5.164	0.641	5.355
P	0.590	0.034	0.652	0.000	0.524	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后正中神经、腓总神经功能的比较

2.2.1 正中神经 两组治疗前正中神经的MNCV与SNCV比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组正中神经MNCV与SNCV均升高($P < 0.05$),且观察组治疗后的MNCV与SNCV均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组DPN患者治疗前后正中神经功能的比较 ($\bar{x} \pm s$, m/s)

组别	例数	MNCV		SNCV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	46.29±4.31	52.14±4.20*#	38.98±3.58	44.28±4.01*#
对照组	44	47.03±4.19	50.04±3.97*	39.22±4.11	42.35±3.96*
t	-	0.817	2.410	0.292	2.272
P	-	0.416	0.018	0.771	0.026

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2.2 腓总神经 两组治疗前腓总神经的MNCV与SNCV比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组腓总神经的MNCV与SNCV均升高,且观察组治疗后的MNCV与SNCV均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表3。

2.3 两组治疗总有效率的比较

观察组总有效率为81.82%,高于对照组61.36%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组DPN患者治疗前后腓总神经功能的比较 ($\bar{x} \pm s$, m/s)

组别	例数	MNCV		SNCV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	43.01±4.25	47.58±3.99*#	36.10±3.64	42.77±4.05*#
对照组	44	42.69±4.04	45.46±4.17*	37.25±3.91	40.34±3.92**
t	-	0.362	2.437	1.428	2.860
P	-	0.718	0.017	0.157	0.005

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

表4 两组DPN患者治疗总有效率的比较 [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	44	16(36.36)	20(45.45)	8(18.18)	36(81.82)*
对照组	44	9(20.45)	18(40.91)	17(38.64)	27(61.36)
χ^2	-				4.526
P	-				0.033

注:与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗后不良反应情况比较

两组治疗期间均未见明显肝肾功能变化与心肌酶异常,其中观察组出现3例恶心、1例腹泻,不良反应总发生率为9.09%(4/44);对照组出现1例恶心、1例呕吐,总发生率为4.55%(2/44),两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

DPN的发病机制复杂,目前主要认为^[8]是糖代

谢紊乱状态下糖基化终产物沉积、局部微血管受损、神经营养因子减少等多种因素的共同作用引起。也有专家提出^[9],高糖及其代谢产物对神经因子有一定毒性作用,可使机体抗氧化能力降低而造成神经轴索变性,导致DPN。

DPN病机为消渴病迁久不愈致患者气阴亏损、气血运行不畅,血行瘀滞、筋脉失养,同时伴脉络痹阻、郁而化热,为湿热困脾之证,中医治疗应以益气活血、通脉清热为主要原则。本研究对照组采用常规甲钴胺片进行治疗,观察组则加用黄连温胆汤治疗,结果显示观察组经治疗后中医主症、次症及总积分均明显下降,在相当的基线水平下,观察组中医证候积分较对照组下降更明显($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。DPN的发生导致患者周围神经水肿、坏死,对神经功能有显著影响,具体表现为神经传导速度减慢,故本研究除观察患者中医证候积分外,另外选择正中神经与腓总神经的MNCV与SNCV作为主要观察指标,结果显示两组治疗前的正中神经与腓总神经的MNCV与SNCV均处于相当水平,治疗后观察组正中神经与腓总神经的MNCV与SNCV均更高,且观察组高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示观察组患者的神经传导速度得到更大提升。

黄连温胆汤中包含川黄连、牛膝、竹茹、法半夏、枳实、云苓、丹参、炙甘草、化橘红等中药材,其中川黄连苦寒,可清热燥湿、泻火解毒以解脾困,重用以为君药。有现代研究发现^[10-12],川黄连中含生物碱,可抑制肝脏糖原异生且促进葡萄糖酵解,并通过对中枢神经的抑制作用发挥镇痛、镇静作用。牛膝补肝肾、强筋骨、活血通经、引血下行;丹参活血养血、祛瘀止痛;化橘红散寒燥湿、利气消痰;法半夏燥湿化痰,竹茹清热涤痰,枳实理气消痰,有辛散苦泻之力,为血分中之气药;三者理气燥湿以助脾运,使湿去则热无以附,为臣药。茯苓健脾和胃、祛除湿热;炙甘草补脾和胃、益气复脉;二者合用健脾化湿以除湿之源,同为佐使。诸药合用,共奏清热燥湿、活血通络之功,缓解患者相关证候的同时亦提高神经传导速度,改善神经功能,最终使患者肢体麻木症状得到缓解。本研究结合患者中医证候的改善情况及神经传导速度对临床疗效进行评估,结果显示观察组治疗总有效率达81.82%,高于对照组61.36%,表明

黄连温胆汤的应用针对此病机用药,收效更佳。陈志明^[13]、张卫华^[14]等动物试验也证实,黄连温胆汤具有神经调节及抑制神经细胞凋亡作用,可对神经功能进行保护,与本研究结论相符。不良反应观察结果显示,两组未见严重不良反应,以轻微恶心、呕吐及腹泻为主,均自行缓解,治疗过程中未停药,提示黄连温胆汤副作用小,安全可靠。

综上所述,黄连温胆汤治疗DPN可益气活血、通脉清热,有效改善患者中医证候并保护其神经功能,促进神经传导速度的恢复,疗效佳且未见明显不良反应,值得推广。

参考文献:

- [1] 施君,张文川.糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2012,32(1):116-119.
- [2] 陈威妮,刘志龙,段素静,等.当归四逆汤对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度和踝肱指数的影响[J].湖南中医药大学学报,2016,36(7):62-64.
- [3] 刘杏,程丑夫,金朝晖.程丑夫教授运用黄连温胆汤经验举隅[J].湖南中医药大学学报,2014,34(10):24-26.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
- [5] 胡仁明,樊东升.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] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:41-42.
- [7] 廖二元,超楚生.内分泌学[M].北京:人民卫生出版社,2001.
- [8] 谢宝强,周青美.甲钴胺与法舒地尔联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J].中国老年学杂志,2012,32(5):949-950.
- [9] 汪玮琳,朱红,王绍欣,等.依帕司他联合 α -硫辛酸治疗老年糖尿病周围神经病变的疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(19):4854-4856.
- [10] 胡亚耘,董慧.小檗碱对NIT-1细胞胰岛素分泌的影响[J].湖南中医药大学学报,2017,37(7):730-735.
- [11] 刘海逸,张欣荣,岳晓丹,等.黄连解毒汤对糖耐量减低大鼠的糖尿病延缓作用[J].国际内分泌代谢杂志,2017,37(3):149-154.
- [12] 王晓青,钟连江,陈文宇,等.中药足浴联合血栓通治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国生化药物杂志,2017,37(4):186-188.
- [13] 陈志明,石富国,张卫华,等.黄连温胆汤对2型糖尿病小鼠海马区Bel-2、Bax、IGF-1、IGF-1R蛋白表达的影响[J].药学与临床研究,2011,19(6):501-504.
- [14] 张卫华,刘舟,石富国,等.黄连温胆汤对2型糖尿病小鼠学习记忆及海马神经细胞形态的影响[J].时珍国医国药,2012,23(4):948-949.

(本文编辑 李杰)