

· 临床研究 ·

羊藿通络丸治疗糖尿病周围神经病变临床研究※

● 刘华珍^{1*} 徐子亮²

摘 要 目的:观察羊藿通络丸治疗糖尿病周围神经病变的疗效及安全性。方法:将 320 例患者随机分为治疗组和对照组各 160 例。对照组予甲钴胺片治疗,治疗组在对照组的基础上加用羊藿通络丸,疗程为 12 周,观察治疗前后中医证候积分,多伦多临床评分系统(TCSS)评分肌电图变化等。结果:治疗组在中医证候、TCSS 评分、肌电图方面的改善明显优于对照组。结论:羊藿通络丸能显著提高糖尿病周围神经病变临床疗效。

关键词 羊藿通络丸;糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是临床常见病、多发病、疑难病,患病率在 10%~96%^[1],主要表现为:对称性、逆行性、渐进性四肢麻木、疼痛、无力、泌汗功能异常、足溃疡、坏疽,甚则危及患者生命。目前,尚无特效治疗方法。近年来笔者应用羊藿通络丸治疗脾肾阳虚湿瘀阻络型的 DPN 患者,取得满意疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病人来源于本院内分泌科门诊 2013 年 4 月至 2016 年 10 月诊治的辨证属脾肾阳虚湿瘀阻络型的 DPN 患者共 320 例,随机分为治疗组 160 例和对照组 160 例。治疗组男性 79 例,女性 81 例;年龄(54.99 ± 5.8)岁;糖尿病病程(10.03 ± 2.59)年;DPN 病程(4.76 ± 2.20)年。对照组男性 80 例,女性 80 例;年龄(54.95 ± 5.75)岁;糖尿病病程(10.08 ± 2.57)年;DPN 病程(4.78 ± 2.21)年。两组患者的年龄、性别、病程等资料比较,均无显著差异($P > 0.05$)。

※基金项目 山东省中医药科技发展计划项目(No. 2013ZDZK-136)

*作者简介 刘华珍 女 教授,主任医师,省级重点专科学科带头人,济宁市中医院内分泌科主任,医学学士,研究方向:糖尿病及并发症等内分泌代谢疾病

• 作者单位 1. 山东省济宁市中医院(山东 济宁 272000); 2. 山东省济宁市中西医结合医院(山东 济宁 272000)

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国 2 型糖尿病防治指南》^[1]制定:明确的糖尿病病史;在诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;临床症状和体征与 DPN 的表现相符;以下 4 项检查中如果任 1 项异常则诊断为 DPN:①踝反射异常(或踝反射正常,膝反射异常);②针刺痛觉异常;③振动觉异常;④压力觉异常。

需排除其它病因引起的神经病变,如颈腰椎病变(神经根压迫、椎管狭窄、颈腰椎退行性变)、脑梗塞、格林-巴利综合征,排除严重动静脉血管性病变(静脉栓塞、淋巴管炎)等,尚需鉴别药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。如根据以上检查仍不能确诊,需要进行鉴别诊断的患者,可做神经肌电图检查。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年试行版)^[2]制定脾肾阳虚湿瘀阻络证的辨证标准。主症:乏力、肢体麻木、肢体疼痛;次症:畏寒肢冷、腰膝酸软、胫前瘀斑、下肢浮肿;舌象:舌淡(暗)胖苔白滑和/或舌下脉络青紫迂曲或舌质暗或有瘀斑,苔白滑;脉象:沉细无力和/或沉迟和/或沉涩。确诊:具备主证 2 项及次证 2 项或 2 项以上者,参考舌象、脉象即可确诊。

1.3 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准;(2)年龄 40 至 65 岁;(3)经 2 周导入期降糖治疗后,空腹血糖 4.4~7.0mmol/L,糖化血红蛋白 $\leq 7.5\%$;(4)TCSS 神

经病变分级评分 ≥ 6 分; (5) 对治疗方案有良好的依从性, 并自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1) 由营养障碍、感染、中毒等引起的周围神经病变; (2) 神经传导速度未检出者; (3) 血压大于 140/90mmHg; (4) 合并糖尿病酮症酸中毒、感染等有急剧病情变化或其他严重疾病; (5) 对研究用药过敏者; (6) 妊娠及哺乳期妇女者; (7) 有酗酒和长期大量吸烟史; (8) 研究者认为不适宜参加临床试验者。

1.5 治疗方法 两组均给予控制饮食、运动、降糖、调脂、稳定血压等基础治疗。对照组予甲钴胺片(日本卫材株式会社生产)口服, 每次 500 μ g, 每日 3 次。治疗组在对照组的基础上加用羊藿通络丸(由本院制剂室制备), 药物组成: 炙淫羊藿 10g, 桂枝 10g, 人参 6g, 麸炒白术 12g, 茯苓 10g, 炒白芍 9g, 川芎 9g。上药水泛为丸, 每次服 9 克, 每日 2 次, 温开水送服。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标

1.6.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年试行版)^[2] 制定: 乏力、肢体麻木、肢体疼痛等主症根据无、轻、中、重分别记为 0、2、4、6 分; 畏寒肢冷、腰膝酸软、胫前瘀斑、下肢浮肿等次症根据无、轻、中、重分别记为 0、1、2、3 分; 舌脉象不记分。

1.6.2 TCSS 评分 TCSS 评分标准参照 Toronto 临床

评分系统

1.6.3 肌电图 采用丹麦维迪公司 Keypoint 型肌电/诱发电位仪测定神经传导速度, 室温保持 20 ~ 28 $^{\circ}$ C, 患者皮温 28 ~ 30 $^{\circ}$ C 之间。

1.6.4 安全性指标 不良事件随时观察记录; 观察记录体温、血压、呼吸、心率、血、尿、大便常规检查、肾功能(BUN、Cr)、肝功能(ALT、AST)、心电图等指标。

1.7 疗效标准 中医证候疗效判定标准参照消渴病痹症(糖尿病周围神经病变)中医临床路径^[3] 制定。临床痊愈: 临床症状、体征消失或基本消失, 积分减少 $\geq 90\%$ 。显效: 临床症状、体征明显改善, 积分减少 $\geq 70\%$ 。有效: 临床症状、体征均有好转, 积分减少 $\geq 30\%$ 。无效: 临床症状、体征均无明显改善, 积分减少 $< 30\%$ 。

注: 计算公式(尼莫地平法)为: [(治疗前积分 - 治疗后积分) \div 治疗前积分] $\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行处理。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候疗效比较 治疗组总有效率为 81.88%, 对照组总有效率为 53.13%, 治疗组疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组中医证候综合疗效比较 [n (%)]

| 组别 | n | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|-----|-----------|------------|------------|------------|--------------------------|
| 治疗组 | 160 | 12 (7.50) | 40 (25.00) | 79 (49.38) | 29 (18.13) | 131 (81.88) [△] |
| 对照组 | 160 | 5 (3.13) | 28 (17.50) | 52 (32.50) | 75 (46.88) | 85 (53.13) |

注: 与对照组比较, $^{\Delta} P < 0.01$

2.2 两组治疗前后 TCSS 评分比较 两组治疗后 TCSS 总分均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 治疗组比对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 TCSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|-----|------------------|-------------------------------|
| 治疗组 | 160 | 10.97 \pm 2.50 | 7.01 \pm 2.69 ^{*△} |
| 对照组 | 160 | 10.93 \pm 2.61 | 7.66 \pm 3.57 [*] |

注: 与治疗前比较, $^* P < 0.01$; 与对照组比较, $^{\Delta} P < 0.05$

2.3 两组肌电图比较

2.3.1 两组治疗前后腓总神经运动传导速度比较 治疗组治疗后的腓总神经传导速度较治疗前提高 (P

< 0.05), 而对照组治疗前后比较无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组腓总神经运动传导速度 (m/s) 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|-----|------------------|--------------------------------|
| 治疗组 | 160 | 37.47 \pm 4.95 | 38.89 \pm 4.98 ^{*△} |
| 对照组 | 160 | 37.06 \pm 5.18 | 37.42 \pm 5.45 |

注: 与治疗前比较, $^* P < 0.01$; 与对照组比较, $^{\Delta} P < 0.05$

2.3.2 两组治疗前后腓肠神经感觉传导速度比较 两组治疗前后无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.4 安全性评价 两组在研究过程中,体温、血压、呼吸、心率、血、尿、大便常规检查、肾功能(BUN、Cr)、肝功能(ALT、AST)、心电图等安全性观察指标无异常。未见药物不良反应。

3 讨论

糖尿病周围神经病变(DPN)是现代医学病名,属中医学“消渴病痹证”范畴。本病多为消渴病日久失治、误治导致气血阴阳亏虚、经脉失养或痹阻而发病,常见手足麻木刺痛等神经系统症状。中医辨证论治分为:气虚血瘀证、寒凝血瘀证、阴虚血瘀证、痰瘀阻络证、肝肾阴虚证^[3]。但笔者长期临床观察发现脾肾阳虚、湿瘀阻络证更为常见^[4],其主要表现除神经系统见症外,兼见下肢浮肿、形寒肢冷、胫前瘀斑、腰膝酸软、舌淡(暗)胖苔白滑、脉沉细无力或沉迟涩等。究其原因:消渴病后期多为阴阳两虚之证,血糖控制达标后,口渴多饮、咽干口燥、五心烦热等阴虚症状消失,下肢浮肿、形寒肢冷等阳虚症状突出。针对病机治以温补脾肾、祛湿通络,宗《伤寒论》附子汤意,根据慢性病治疗的特点,创制了羊藿通络丸。方中炙淫羊藿辛、甘,温,归肝、肾经,功能补肾阳,强筋骨,祛风湿,为君药;桂枝辛、甘,温,归心、肺、膀胱经,功能发汗解肌,温通经脉,助阳化气,平冲降气,为臣药;人参甘、微苦、微温,归脾、肺、心、肾经,功能大补元气,补

脾益肺,生津养血,为臣药;白术苦、甘,温,归脾、胃经,功能健脾益气,燥湿利水,止汗,为臣药;茯苓甘、淡,平,归心、肺、脾、肾经,功能利水渗湿,健脾宁心,为佐药;炒白芍苦、酸,微寒,归肝、脾经,功能养血调经,敛阴止汗,柔肝止痛,为佐药;川芎辛,温,归肝、胆、心包经,功能活血行气,通络止痛,辛香走串,为血中气药,可引药入络,直达病所,为使药。全方共奏温补脾肾、祛湿通络的功效。

本观察表明:在常规治疗的基础上,加用羊藿通络丸治疗 DPN,在疗效、TCSS 评分、肌电图方面的疗效优于单纯西药治疗组,安全性高,疗效显著,药物剂型选用丸剂,更适合慢性病治疗的特点,方便患者久服、常服,具有较高的临床应用及推广价值。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会中国 2 型糖尿病防治指南制订委员会. 中国 2 型糖尿病防治指南[S]. 2010.
- [2] 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,2002:233-237.
- [3] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医临床路径(合订本)消渴病痹证(糖尿病周围神经病变)中医临床路径[S]. 2010:158-159.
- [4] 刘华珍,徐子亮. 加味附子汤治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 中国中医急症,2013,22(1):51-72.

(收稿日期:2017-10-18)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第 23 页)

气、年龄和宿疾等因素可以影响感染后咳嗽的病性和转归,致使机体外感六淫后出现从寒化、热化或夹湿、化燥等不同转化。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽

的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.

[2] Braman S S. Postinfectious Cough: ACCP Evidence - Based Clinical Practice Guidelines [J]. chest,2006,129:138S-146S.

[3] 吴蕾,许银姬,陈远彬,等. 风寒方治疗感染后咳嗽 85 例多中心双盲随机对照临床研究[J]. 中医杂志,2013,54(22):1917-

1921.

[4] 许银姬,辛瑾琛,林琳. 加味止嗽散治疗感染后咳嗽 30 例[J]. 上海中医药杂志,2008,42(2):25-26.

[5] 王珊珊. 金沸止嗽散治疗感染后咳嗽(风寒恋肺证)临床观察[D]. 中国中医科学院,2016.

(收稿日期:2017-12-11)

(本文编辑:蒋艺芬)