患者流行病学及治疗状况调查[J].中华心血管病杂志,2002(30):24-27.
[11]王可文,余天泰.余天泰教授调气法治疗冠心病的经验[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(13):25-27.
[12]高学敏.中药学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007.
[13]王硕仁,徐西.党参益气强心、活血化淤作用的研究[J].中药药理与临床,1994(1):32-37.
[14]秦腊梅,阎艳芳.党参补气强心作用的实验研究[J].中国中药杂志,1994,19(4):238-240.
[15]邓刚民,许津.茯苓素一种潜在的醛固酮拮抗剂[J].中国抗生素杂志,1992,17(1):34.
[16]陈荣昌,孙桂波.附子及其复方中药的药理作用研究进展[J].中草药,2014,45(6):883-885.
[17]赵建一.桂枝的药理研究及临床新用[J].光明中医,2010,25(8):1546.
(本文编辑:张文娟 本文校对:叶明华 收稿日期:2018-04-15)

木丹颗粒治疗糖尿病并自主神经病变的临床疗效及机制探讨※

叶 翔 张太阳* 李淑兵

(江西省中西医结合医院内分泌科,江西 南昌 330003)

摘 要:**目的** 评价木丹颗粒治疗糖尿病合并自主神经病变的临床疗效,观察治疗前后中医症候积分、心血管自主神经病变体征积分以及血小板选择蛋白(P-selectin)、内皮细胞选择素(E-selectin)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平变化,探讨其疗效及作用机制。**方法** 将患者随机分为甲钴胺治疗组(对照组)、木丹颗粒治疗组(治疗组)进行比较观察,记录治疗前后中医症候积分、心血管自主神经病变体征积分,同时测定治疗前后血小板选择蛋白(P-selectin)、内皮细胞选择素(E-selectin)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)。**结果** 2组治疗后中医症候积分、心血管自主神经病变体征积分均有明显改善,但治疗组优于甲钴胺组。治疗组P-selectin、E-selectin、ICAM-1表达水平均有改善($P<0.05$),对照组无明显变化($P>0.05$)。**结论** 相比弥可保,木丹颗粒可以更有效地改善糖尿病自主神经病变患者神经功能,减轻临床症状,其机制可能与P-selectin、E-selectin、ICAM-1水平降低有关。

关键词:糖尿病;自主神经病变;木丹颗粒;心血管自主神经病变体征积分;血小板选择蛋白;内皮细胞选择素;细胞间黏附分子-1;消渴;痹证
doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2018.14.044 文章编号:1672-2779(2018)-14-0100-04

Discussion on the Clinical Curative Effect and Mechanism of Mudan Granule on Diabetes Mellitus with Autonomic Neuropathy

YE Xiang, ZHANG Taiyang, LI Shubing

(Department of Endocrinology, Jiangxi Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Jiangxi Province, Nanchang 330003, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical curative effect of Mudan granule in treating patients with diabetic cardiac autonomicneuropathy, and to observe TCM symptom score and the levels change of P-selectin, E-selectin and ICAM-1, then to discuss the clinic curative effect and mechanism. **Methods** 60 DCAN patients undertook this research. All patients were consistent with 1999 WHO T2DM diagnostic criteria. 60 patients were randomly divided into two groups and respectively treated by Mudan granule and Mecobalamin injection. The TCM symptom score and cardiac autonomic neuropathy symptom score were measured at the beginning and the end of the experiment. At the same time, levels of P-selectin, E-selectin and ICAM-1 of each patient of the two groups were recorded before the beginning of the treatment and at the end of the treatment weeks. **Results** Mudan granule was able to obviously improve the TCM symptom score. In addition, the treatment group can ameliorate the levels of P-selectin, E-selectin and ICAM-1 ($P < 0.05$), but the control group had no marked change ($P>0.05$). **Conclusion** Mudan granule owns an obviously curative effect that can improve the nerves function of DCAN patients. The general therapeutic effectiveness is better than that of Methycobal. The possible mechanism may concerned with ameliorate the levels of P-selectin, E-selectin and ICAM-1.

Keywords: diabetes mellitus; autonomic neuropathy; Mudan granule; cardiac autonomic neuropathy symptom score; P-selectin; E-selectin; ICAM-1; consumptive thirst; arthromyodynia

糖尿病心脏自主神经病变(diabetic cardiac autonomic neuropathy,DCAN)**是糖尿病神经系统并发症中的一种,临床表现复杂多样。患者由于心脏自主神经受损,交感神经和迷走神经活动失衡,心率和血液动力学发生改变,使无症状心肌缺血、心肌梗死、恶性心律失常增加。**DCAN**发病隐匿,猝死率或病死率高**[1]**,因此需早期诊断,积极治疗。**

临床上木丹颗粒主要用于治疗糖尿病性周围神经病变属气虚络阻证,有多项研究证实其疗效确切。但对于自主神经病变尚未有相关研究。为此,本研究应用木丹颗粒治疗糖尿病自主神经病变,从临床有效性、安全性、适应证和卫生经济学等多方面进行临床验证和综合评价,观察其疗效及作用机制,为早期积极防治糖尿病相关并发症提供依据及新的思路,现报道如下。

※ 基金项目:江西省卫计委中医药科研计划基金课题【No.2014A128】
*通讯作者:zhangtaiyang666@126.com

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1 资料与方法

1.1 一般资料 60例糖尿病心血管自主神经病变气虚血瘀证患者均来自江西省中西医结合医院内分泌科2014年8月—2016年3月收治的住院及门诊病人。随机分为2组：甲钴胺治疗组（对照组）、木丹颗粒治疗组（治疗组）各30例，2组在患者的年龄、病程、男女比例等方面差异无统计学意义（$P>0.05$），均具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 ①糖尿病的诊断标准：符合中华医学会糖尿病学分会建议在我国人群中采用WHO（1999）诊断标准[2]。②2型糖尿病诊断标准：采用1997年ADA建议的糖尿病病因学分型标准[3]。③存在心脏自主神经病变临床表现（心悸、胸闷、心前区疼痛等）同时具备以下5项体征中任何一项：①静息心率>90次，或对正常情况下能改变心率的刺激不产生反应。②立卧位每分钟心率差<10次/min。③乏氏动作反应指数≤1.10。④体位性低血压，立卧位收缩压差>30 mmHg或立卧位舒张压差>20 mmHg，伴有临床症状（心悸，头昏，胸闷等）。⑤起立后第15次及30次心搏时心率比值，30/15比值<1.03。

1.2.2 中医辨证标准 结合临床，同时参照2002年5月国家药物监督管理局发布的《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》制定糖尿病心血管自主神经病变气虚血瘀证诊断标准。主症：胸闷、气短，动则甚，心前区隐痛或刺痛。次症：多汗、心悸、心慌。舌脉：舌紫暗，有瘀斑或瘀点，舌体胖大，脉沉细或结代。

具备主症2项；或主症1项加次症2项，即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述糖尿病心脏自主神经病变；②中医辨证分型为气虚血瘀型。③年龄18~70岁，性别不限。④自愿加入本试验，并签定知情同意书者。

1.4 排除标准 不符合病例纳入标准者；3个月内有糖尿病急性并发症者（即糖尿病酮症酸中毒、糖尿病非酮症性高渗综合征、乳酸性酸中毒）；有严重糖尿病其它慢性并发症者（如心绞痛发作、大面积脑梗、眼底出血、坏疽等）；合并外伤、感染等各种应激状态，肝、肾功能严重异常者；合并肿瘤、结核、造血系统等严重原发性疾病者；3个月内有各种手术病史及输血病史者；儿童、妊娠或准备妊娠，以及哺乳期妇女；长期服用激素类药物者。如符合以上排除标准中任何一项者，则此病员不能入选。

1.5 观察指标

1.5.1 中医症候积分 参照2002年5月国家药物监督管理局发布的《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》[4]并结合临床实际，选择胸闷、气短，动则甚，心前区隐痛或刺痛，多汗，心悸，心慌，采用半定量等级计分评价方法，按无、轻、中、重分层标准，分别计0，1，2，3分，以总评分评价疗效结果。分别于治疗前、治疗后进行计分登记，观察治疗前后积分变化。

1.5.2 心血管自主神经病变体征评分 症状、体征观察：按统一的分级标准进行评分，见表1。心血管自主神经病变体征积分：按计算公式[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%]，显效：心脏自主神经病变症状（心悸、胸闷、心前区疼痛）消失或明显好转，DCAN体征基本正常，积分减少≥80%，有效：症状好转，体征积分减少30%~79%，无效：症状无好转，体征积分减少<40%。

表1 心血管自主神经病变体征评分表

体征	重(6)	中(4)	轻(2)	无(0)
静息心率	>110次/min	101~110次/min	91~100次/min	≤90次/min
立卧位收缩压差	>30 mmHg	21~30 mmHg	11~20 mmHg	≤10 mmHg
立卧位舒张压差	>20 mmHg	16~20 mmHg	11~15 mmHg	≤10 mmHg
立卧位每分钟心率差	<5 次/min	5~9 次/min	10~14次/min	≥15次/min
乏氏动作反应指数	<1.05	1.05~1.12	1.13~1.20	≥1.21
30/15 比值	<1.010	1.010~1.019	1.020~1.029	≥1.030

1.6 生化指标检测 测定：病人20:00禁食，次晨空腹抽取静脉血2 mL。治疗前后测定：内皮细胞选择素（E-selectin）、细胞间黏附分子-1（ICAM-1），应用酶联免疫吸附（ELISA）法，试剂盒由美国Biosourze公司提供。血小板选择蛋白（P-selectin）活化测定：试剂选用异硫氰酸荧光素标记的血小板P选择素单克隆抗体（P选择素-FITC美国库尔特公司）。操作严格按试剂盒说明书进行。同时测定治疗前后肝、肾功能。

1.7 疗效评定标准 临床痊愈：中医临床症状、体征消失或基本消失，症候积分减少≥90%；显效：中医临床症状、体征明显改善，症候积分减少≥70%；有效：中医临床症状、体征均有好转，症候积分减少≥30%；无效：中医临床症状、体征无明显改善，甚或加重，症候积分减少不足30%。

注：计算公式（尼莫地平法）为[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%

1.8 统计学方法 统计分析采用SPSS 15.0统计软件进行处理。所有统计检验均采用双侧检验，$P\leq0.05$即认为差异具有统计学差异。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示：对所检测的指标均进行正态性检验，组内治疗前后比较采用配对样本t检验，组间比较采用独立样本t检验；计数资料采用非参数检验。

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 结果

2.1 2组治疗前后临床具体症状积分比较

表2 2组治疗前后临床具体症状积分及改善率比较

组别	症状积分(分)		痊愈	显效	有效	无效	改善率(%)
	治疗前	治疗后					
治疗组	13.67±1.62	6.32±1.45	1	6	18	5	83.3
对照组	14.45±0.79	9.38±1.62	0	4	15	11	63.3

治疗后临床症状总积分均有明显改善（$P<0.05$）。

2.2 2组治疗前后心血管自主神经病变体征积分比较

表3 2组治疗前后心血管自主神经病变体征积分及改善率比较

组别	症状积分(分)		痊愈	显效	有效	无效	改善率
	治疗前	治疗后					
治疗组	20.80±1.42	12.10±0.42	2	5	18	5	83.3
对照组	21.32±0.93	16.40±1.53	0	4	17	9	70.0

2组治疗后心血管自主神经病变体征积分均有明显改善（$P<0.05$），但治疗组优于对照组（$P<0.05$）。

2.2 2组治疗前后P-selectin、E-selectin、ICAM-1比较

表4 2组治疗前后P-selectin、E-selectin、ICAM-1比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	P-selectin(活化率%)	E-selectin(ug/L)	ICAM-1(ug/L)
治疗组	30	治疗前	9.61±1.14	83.27±28.66	493.37±112.72
		治疗后	5.53±1.21	61.33±25.36	352.28±87.57
对照组	30	治疗前	9.44±1.21	79.42±31.35	517.29±121.30
		治疗后	8.26±1.03	69.75±30.12	428.62±125.24

治疗前2组比较，$P>0.05$，治疗后2组比较，$P<0.05$。治疗组前后比较，$P<0.05$。对照组治疗前后比较，$P>0.05$。

3 讨论

DCAN是危害严重的糖尿病慢性并发症，发病率高。目前尚无大型流行病学调查结果，有研究表明发病率在16.8%~53.2%[5-6]，伴有临床症状者5年死亡率高达50%，其中心源性猝死占28%[7]。临床主要表现为持续性窦性心动过速、无症状性心肌缺血和无痛性心肌梗死等。ACCORD研究显示DCAN阳性患者的死亡率比阴性患者高1.55~2.14倍[8]。鉴于以上临床实际情况，对DCAN的早期筛查和诊断，及时治疗就显得尤为重要。因临床表现隐匿、检测技术尚欠完善等，造成在糖尿病临床治疗和并发症预防工作中对DCAN的危害认识不足，对其患病情况以及相关危险因素也欠深入认识。

临床常用的检测DCAN的方法包括标准心血管反射试验、心率变异性（HRV）分析、压力反射敏感性（BRS）分析以及影像学方法（核素显像）等，前3项因具有无创性和简便性已大量应用于自主神经病变的检测中。标准心血管反射试验为Ewing等于1985年报道了一组非侵入性心血管反射试验，以心率和血压对刺激的反应来测量心血管自主神经的功能，是一种较经典的方法。包括Valsalva动作指数、30/15比值（立、卧位心率改变）、呼吸差、体位性血压改变、持续握拳升压反应5项。目前临床上采用在San Antonio会议[9]上推荐的Ewing心血管反射试验，是心脏自主功能测试的“金标准”[10]。本研究即采用了此方法，临床易于操作，便于记录。

糖尿病神经病变病理改变广泛，研究证实，神经传导速度的降低与循环中细胞黏附分子的水平增加具有显著相关性，测定细胞黏附分子能预测神经病变的发生。细胞黏附分子，尤其是血小板选择蛋白（P-selectin）、细胞间黏附分子-1（ICAM-1），可以介导内皮细胞损伤及血管病变[11]，在动脉粥样硬化的病理过程中起着重要的作用[12]，是DPN发生、发展的独立因素。在一项与细胞黏附分子有关的糖尿病并发症发病机制的前瞻性研究中，血小板选择蛋白、内皮细胞选择素（E-selectin）水平的升高是判断和预测糖尿病神经病变的主要危险因素[13]。证据[14]表明，内皮细胞黏附分子在糖尿病血管综合征的发病过程中发挥重要作用，主要包括细胞间黏附分子-1、E-选择素，在高糖刺激下会表达升高。血清黏附因子以及部分炎症因子的富集可能通过影响细胞间信号转导或者干扰正常功能[15]，参与高血压合并糖尿病患者的疾病进展。长期高血糖是微血管病变发病的中心环节，机体蛋白发生糖基化，形成的糖基化终末产物可激活NF-kB转录因子，引起转录增加，VCAM-1、ICAM-1表达水平升高，炎症反应加剧，使得供给神经营养的微血管阻塞及神经损伤。

糖尿病自主神经病变病机以肾阴虚为本，燥热为标，兼有素体不足、或心虚胆怯、或久病不愈等原因，久病燥热伤气，以致机体气阴两虚；气虚不能推动血行，以致气虚血瘀；加之燥热津亏，津液不足，以致津枯血燥，使脏腑、经脉失于濡养。既有“虚”的因素，也有“瘀”的因素。虚主要责之于脾、肾，“肾为先天之本”，真阴不足，易化燥生热，机体失于濡养；“脾乃后天之本”，脾失健运，气血生化乏源，不能充养机体。“瘀”为瘀血，瘀血阻滞，气血不达，肢体经脉失养，故发为肢体麻木不仁；心脉失养，故而时有心慌心悸。临床实践中，糖尿病患者多有手足青紫，肌肤甲错，舌质暗紫或舌体瘀斑、瘀点，脉细涩等瘀血证表现。

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

木丹颗粒由黄芪、延胡索、三七、赤芍、丹参等九味中药组成，具有益气行滞、活血祛瘀、通络止痛的功能。可以补元气、化瘀血，改善糖尿病症状；祛瘀血，恢复血管壁弹性，缓解疼痛；增加血流量，提高神经传导速度，防止疾病复发[16]。木丹颗粒参考处方来源于辽宁中医药大学附属医院的医院制剂糖末宁汤剂，用于治疗糖尿病性周围神经病变。现代药理研究证实，活血化瘀类中药具有抑制血小板聚集，降低血黏度的作用，丹参和苏木还能阻断抑制醛糖还原酶，降低山梨醇、果糖及糖基化蛋白的作用，延胡索具有明显的镇痛效果。该药经过著名糖尿病专家于世家教授多年的探索和观察积累了大量的临床经验，并已显示出较好的疗效。有研究[17]显示，木丹颗粒是通过调整影响神经代谢物质水平、修复受损神经、提高神经传导速度、解除机体疼痛症状和改善微循环等综合作用，延缓或逆转DPN的发生发展。经过10余年大量相关实验显示，木丹颗粒治疗气虚络阻证糖尿病性周围神经病变，既符合中医辨证论治的思想，同时又有现代药效学结论的支持[18-20]。以往工作证实木丹颗粒，对具有血瘀发病机制的糖尿病周围神经病变具有良好的临床疗效，但目前对于具有同样中医发病机制的自主神经病变尚未开展规模性临床评价和观察，缺乏临床治疗依据。

本研究以此为基础，根据“异病同治”的理论基础，木丹颗粒用于气虚血瘀型糖尿病心脏自主神经病变，取得较好的临床疗效。基于此，观察其心血管自主神经病变体征积分变化，同时观察与糖尿病神经病变的相关黏附分子，试图分析其可能的作用机制。结果表明，木丹颗粒能降低自主神经病变患者的中医症候积分及自主神经病变体征积分，改善临床症状，比弥可保具有更好的疗效。从研究结果来看，其具有更好的改善作用，机制可能与降低黏附分子水平有关。有相关研究[21]表明木丹颗粒通过降低糖尿病大鼠sVCAM-1、sICAM-1水平，减轻炎症反应，从而达到防治DPN的作用，与本研究结果基本一致。目前临床治疗糖尿病自主神经病变多以营养神经、抗醛糖还原酶、改善循环等对症治疗，但疗效欠佳。而以辨证论治为基础中医药结合西药治疗多能取得比单一西药治疗更好的疗效。本研究为我们进一步深入了解中医药相关作用机制提供新的思路，为早期积极防治糖尿病相关并发症提供参考。鉴于中医药的作用机制的复杂性、多样性，仍需更进一步的深入研究。

参考文献

[1]Maser RE，Pfeifer MA，Dorman JS，et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III[J].Arch Intern Med，2010，150(3):1218-1222.

[2]王吉耀.内科学[M].北京:人民卫生出版社，2005:972.

[3]American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care，1997，12(20):1183-1183.

[4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社，2002:233-237.

[5]Ziegler D，Gries FA，Muhlen H，et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers.The Diacan Multicenter Study Group [J].Diabetes Metab，1993，19(12):143-151.

[6]VaIensi P，Huard JP，Giroux C，et al.Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients[J]. Diabetes complications，1997，11(3):180-187.

[7]Toyty JP，Niakanen LK，Mantysarri MJ，et al. Occurrence，predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NlDDM，ten year follow up from in diagnosis[J].Diabetes，1996，45(3):308-312.

[8]Pop-Busui R，Evans GW，Gerstein HC，et al. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial[J].Diabetes Care，2010，33(12):1578-1584.

[9]American Diabetes Association，American Academy of neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy[J].Diabetes Care，1988，11(3):592-597.

[10]Tesfayes，Boulton AJ，Dyck PJ，et al. Diabetic neuropathies：update on definitions，diagnostic criteria，estimation of severity，and treatments [J].Diabetes Care，2010，33(2):2285-2293.

[11]李弋南，金建生，张燕林，等.血清晚期氧化蛋白产物、细胞间黏附分子1、白介素1β与糖尿病肾病的关系及辛伐他汀的干预研究[J].中国全科医学，2012，15(1C):266-269.

[12]Luo，W，et al.P-selectin glycoprotein ligand-1 deficiency leads to cytokine resistance and protection against atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice[J].Atherosclerosis，2012，220(1):110-117.

[13]Jude E，Abbott CA，Young MJ，et al. Potential role of cell adhesion molecules in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Diabetologia，1998，6(41):330-336.

[14]Kimura R，Ishida T，Kuriyama M，etal.Interaction of endothelial ceil-selective adhesion molecule and MAGI-1 promotes mature cell-cell adhesionvia activation of Rho A[J].Genes Cells，2010，5(15):385-396.

[15]Wang Liu ZQ，Huo YQ，et al. Change of hs-CRP，sVCAM-1，NT-pro BNP levels in patients with pregnancy-induced hypertension after therapy with magnesium sulfate and nifedipine[J]. Asian Pac J Trop Med，2013，6(11):897-901.

[16]赵步长，赵涛，赵明中.糖尿病周围神经病变的发病机制及中药木丹颗粒干预研究新进展[J].中国医药导报，2013，10(12):33-35.

[17]寇秋爱，张广德，魏子孝，等.糖末宁颗粒治疗糖尿病性周围神经病变(气虚络阻证)432例临床研究[J].中药新药与临床药理，2007，18(1):66-69.

[18]吕锐，李尧军，田桂芳，等.木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变的作用机制[J].中国新药杂志，2009，18(2):123-126.

[19]周孝明.糖末宁治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中外医疗，2012，5(5):113-113.

[20]王巍，于世家，谢映红.糖末宁颗粒对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经血管内皮生长因子表达的影响[J].中华保健医学杂志，2012，14(1):19-21.

[21]王巍，于世家.糖末宁对实验性DPN大鼠血清sVCAM-1、sICAM-1含量的影响[J].实用糖尿病杂志，2009，5(2):30-31.

(本文编辑：张文娟　本文校对：王春华　收稿日期：2018-05-04)

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net