

- iting protein phosphatase 2A activity [J]. *Nature Med*, 2013, 19 (2):232-237.
- 13 Yoshinori O. Molecular dissection of autophagy two ubiquitin-like systems[J]. *Nature Review*, 2001, (2):211-216.
- 14 Yao H, Zhao D, Khan SH, et al. Role of autophagy in prion protein-induced neurodegenerative diseases[J]. *Acta Biochimica Biophysica Sinica*, 2013, 45(6):494-502.
- 15 Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease[J]. *New England J Med*, 2013, 368(7):651-662.
- 16 Rubinshtein DC, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging[J]. *Cell*, 2011, 146(5):682-695.
- 17 Orenstein SJ, Sheng HK, Tasset I, et al. Interplay of LRRK2 with chaperone-mediated autophagy [J]. *Nature Neuroscience*, 2013, (3350):1-16.

[收稿日期 2017-04-05][本文编辑 黄晓红]

临床研究 · 论著

复方益消复瘫汤联合鼠神经生长因子治疗 2型糖尿病合并脑梗死的疗效评价

刘正国, 包志英, 祁琴

作者单位: 733299 甘肃, 天祝县疾病预防控制中心(刘正国); 733299 甘肃, 天祝县藏医院内科(包志英); 730020 兰州, 甘肃省第三人民医院内分泌科(祁琴)

作者简介: 刘正国(1971-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 中医治疗糖尿病及并发症。E-mail: gszcdctb@126.com

通讯作者: 祁琴(1981-), 女, 大学本科, 硕士学位, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗糖尿病及并发症。E-mail: 358802011@qq.com

[摘要] 目的 评价复方益消复瘫汤联合鼠神经生长因子(mNGF)治疗2型糖尿病合并脑梗死的疗效。

方法 选取2015-08~2016-08该院收治的2型糖尿病合并脑梗死患者98例作为研究对象,按照随机数字表法分为治疗组和对照组各49例。在常规降糖治疗的同时,对照组给予mNGF治疗,治疗组在对照组基础上联合复方益消复瘫汤治疗,两组均治疗8周。观察两组患者的临床疗效、神经功能、日常生活能力以及血浆内皮功能等指标。**结果** 治疗组基本痊愈5例,显效29例,有效12例,无效3例。对照组基本痊愈2例,显效23例,有效11例,无效13例。治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。治疗8周后治疗组神经功能缺损评分(NIHSS)和日常生活能力量表(ADL)评分分别为(5.74 ± 1.28)分和(16.57 ± 3.43)分,均低于对照组($P < 0.01$);治疗组的内皮素(ET)值和一氧化碳(NO)值分别为(55.43 ± 6.27)pg/ml和(73.58 ± 7.40)μmol/L,均优于对照组($P < 0.01$)。**结论** 复方益消复瘫汤联合mNGF能够有效改善2型糖尿病合并脑梗死患者血糖和神经功能,提高临床疗效。

[关键词] 复方益消复瘫汤; 鼠神经生长因子; 2型糖尿病; 脑梗死; 临床疗效

[中图分类号] R 587.1; R 743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)12-1179-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.12.15

The therapeutic effect of compound Yixiaofutan decoction combined with mNGF on type 2 diabetes mellitus complicated with cerebral infarction LIU Zheng-guo, BAO Zhi-ying, QI Qin. *Centre for Disease Control and Prevention of Tianzhu County, Gansu 733299, China*

[Abstract] **Objective** To evaluate the therapeutic effect of compound Yixiaofutan decoction combined with mouse nerve growth factor (mNGF) on Type 2 diabetes mellitus complicated with cerebral infarction. **Methods** Ninety-eight patients with Type 2 diabetes mellitus complicated with cerebral infarction were collected as the research subjects and were divided into the treatment group ($n = 49$) and the control group ($n = 49$) by random number table. The control group was treated with mNGF plus conventional glucose-lowering treatment, while the treatment group received the same therapy as the control group plus compound Yixiaofutan decoction. The clinical effect, neurologic function, activities of daily living and plasma endothelial function were compared between the two groups 8 weeks af-

ter treatment. **Results** In the treatment group, 5 cases were cured, 29 cases remarkably effective, 12 cases effective and 3 cases ineffective. In the control group, 2 cases were cured, 23 remarkably effective, 11 cases effective and 13 cases ineffective. The therapeutic effect of the treatment group was obviously superior to that of the control group ($P < 0.05$); The scores of NIHSS and ADL in the treatment group [(5.74 ± 1.28) and (16.57 ± 3.43)] were significantly lower than those in the control group 8 weeks after treatment ($P < 0.01$). After treatment, the improvements of the levels of ET and NO in the treatment group [(55.43 ± 6.27) pg/ml and (73.58 ± 7.40) μ mol/L] were better than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Compound Yixiaofutan decoction combined with mNGF can effectively improve the blood sugar level and the neural function in the patients with Type 2 diabetes mellitus complicated with cerebral infarction and improve their clinical curative effects.

[Key words] Compound Yixiaofutan decoction; Mouse nerve growth factor(mNGF); Type 2 diabetes mellitus; Cerebral infarction; Clinical effect

2型糖尿病属于临床常见内分泌紊乱性疾病,其临床表现为消瘦、多食、多尿等,如不能及时控制,可导致神经病变,累及脑血管,从而引起脑梗死^[1]。有研究表明^[2],2型糖尿病合并脑梗死发病率呈上升趋势,其致死率与致残率较高,严重影响患者生活质量。目前临床多采用鼠神经生长因子(mouse nerve growth factor, mNGF)治疗,能够改善患者神经功能,但长期使用可造成食欲低下^[3]。中医从整体出发采用辨证施治,其在治疗2型糖尿病合并脑梗死方面具有独特优势。本研究采用中药方剂复方益消复瘫汤联合 mNGF 治疗 2 型糖尿病合并脑梗死,取得了满意的效果,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015-08 ~ 2016-08 我院收治的 2 型糖尿病合并脑梗死患者 98 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 49 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	合并脑梗死 病程(月)
		男	女			
治疗组	49	26	23	62.19 \pm 10.25	9.36 \pm 2.31	4.37 \pm 1.05
对照组	49	28	21	62.38 \pm 10.22	9.46 \pm 2.37	4.49 \pm 1.12
χ^2/t	-	0.165	0.097	0.212	0.547	
P	-	0.685	0.914	0.675	0.323	

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)依据《中国 2 型糖尿病防治指南》^[4]和《各类脑血管疾病诊断要点》^[5]的诊断标准确诊为 2 型糖尿病合并脑梗死的患者;(2)依从性较好的患者。排除标准:(1)其他类型糖尿病患者;(2)严重心、肝、肾功能异常者;(3)对本研究所使用药物过敏者;(4)严重感染性或

传染性疾病者;(5)患有妨碍评估的躯体功能或精神障碍者。

1.3 治疗方法 (1)对照组:给予常规降糖药物。丹麦诺和诺德公司产的门冬胰岛素 30 注射液(批号国药准字 J20100037,规格 3 ml:300 IU),剂量 30 IU/d,三餐时皮下注射,持续治疗 8 周。同时给予 mNGF(舒泰神生物制药股份有限公司,国药准字 S20060023,规格 30 μ g)治疗,肌肉注射,30 μ g/次,1 次/d,持续治疗 8 周。(2)治疗组:在对照组基础上联合复方益消复瘫汤治疗。组方:黄芪 30 g,鬼箭羽 20 g,地龙 15 g,黄连 12 g,马齿苋 10 g,桑枝 15 g,水蛭 15 g。将上述药物加水 500 ml 浸泡 4 h,大火煮沸后改用文火煎至 250 ml,早晚饭后温服,2 次/d,持续治疗 8 周。

1.4 疗效评判标准 经过 8 周规范治疗后比较两组患者治疗效果:根据临床症状、美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)以及血糖水平进行综合评估,其中疗效指数为治疗前后积分之差与治疗前积分的比值^[6]。基本痊愈:临床症状基本消失,NIHSS 评分减少 $\geq 91\%$,空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(2hPG)水平恢复正常;显效:临床症状显著改善,NIHSS 评分减少 46% ~ 90%,FPG < 7.2 mmol/L,2hPG < 8.3 mmol/L;有效:临床症状有所改善,NIHSS 评分减少 18% ~ 45%,FPG < 8.3 mmol/L,2hPG < 10.0 mmol/L;无效:不符合上述标准。

1.5 观察指标 (1)NIHSS:分别于入院时、治疗后 8 周采用 NIHSS 评分法进行评估,本量表主要包含忽视症、构音障碍、上下肢运动、凝视、意识、视野等 11 个条目,分值越高,表明神经功能缺损越严重。(2)日常生活能力:分别于入院时、治疗后 8 周采用日常生活能力量表(ADL)^[7]进行评估,本量表共包含躯体生活自理量表和工具性日常生活能力量表,共包含 14 项,满分 64 分,其中 ≤ 16 分为完全正常, > 16 分为不同程度功能下降。(3)血浆内皮功能:

分别于入院时、治疗后8周检测血浆内皮素(ET)和一氧化氮(NO)。血浆ET的检测方法:采用放射免疫分析法采集空腹手臂静脉血2 ml,加入10% EDTA-Na 230 μl和抑肽酶40 μl,混匀4℃、3 000 r/min离心10 min分离血浆,置-20℃冰箱保存待测。试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供,严格按照说明书操作步骤进行检测。血浆NO的检测方法:采用硝酸还原酶法,即用硝酸还原酶特异性地将NO-3还原为NO-2,通过显色深浅测定其浓度的高低,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,严格按照说明书要求进行检测。

1.6 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两样本t检验、配对t检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组临床疗效比较(n)

组别	例数	基本痊愈	显效	有效	无效
治疗组	49	5	29	12	3
对照组	49	2	23	11	13

注:经秩和检验, $Z = 2.413, P = 0.016$

2.2 两组NIHSS和ADL评分比较 治疗8周后治疗组的NIHSS和ADL评分均低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

表3 两组NIHSS和ADL评分比较[($\bar{x} \pm s$),分]

组别	例数	NIHSS		ADL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	49	11.49 ± 3.21	5.74 ± 1.28	34.49 ± 5.27	16.57 ± 3.43
对照组	49	11.25 ± 3.18	7.68 ± 1.39	35.21 ± 5.36	18.64 ± 3.29
t	-	0.372	4.916	-0.671	3.514
P	-	0.631	0.000	0.248	0.001

2.4 两组治疗前后血浆内皮功能比较 治疗前两组的ET、NO值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组的ET和NO值差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表4。

表4 两组治疗前后血浆内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET(pg/ml)		NO(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	49	78.68 ± 7.35	55.43 ± 6.27	46.95 ± 6.54	73.58 ± 7.40
对照组	49	79.57 ± 7.26	63.51 ± 6.32	48.69 ± 6.27	65.42 ± 7.66
t	-	-0.603	7.156	-1.344	8.989
P	-	0.232	0.000	0.171	0.000

3 讨论

3.1 脑梗死属于糖尿病常见并发症,其发病率为正常人的3~5倍,其临床特点为病程长、恢复慢、预后差,如治疗不及时可造成神经功能严重损伤,累及微血管,导致内皮细胞增生肥大,降低毛细血管数目,甚至发生小血管闭塞^[8]。此外脑部病变可造成脑萎缩,严重时致残甚至危及生命,严重影响患者生命健康。

3.2 mNGF在临床中广泛用于治疗2型糖尿病合并脑梗死,其有效成分来自于小鼠颌下腺,是一种生物活性分子^[9]。其作为重要的神经营养因子,在交感神经、胚胎感觉的生长与发育中起着关键性作用,并能有效维护神经系统完整性。动物实验表明,mNGF修复大鼠神经功能,并改善由神经功能所致运动功能障碍。此药物能够维持感觉和交感神经元的生长,促进其分化,并诱导神经纤维生长,防止损伤后的神经细胞坏死,并通过影响中枢神经系统而起到修复神经效果^[10]。本病属于慢性病,病程长,需长期治疗,但长期服用mNGF可刺激胃肠道功能,降低治疗依从性,影响治疗效果。

3.3 中医将糖尿病归于“消渴病”范畴,将脑梗死归于“中风”范畴,二者属于不同类型疾病,但具有共同发病机制:饮食不节、脾失运化、聚湿生痰、气机不畅,导致气滞血瘀,脑络受阻,发为中风;痰湿内蕴、水湿不利、久而化燥,灼耗津液,发为消渴。肝气郁结、忧思伤脾、血行不畅、气机不顺、郁而化火、灼伤胃液,发为消渴;郁怒伤肝、气逆血乱,上犯于脑,则为中风。纵欲过度、肝虚肾亏、脉络受阻,发为中风^[11]。糖尿病合并脑梗死发病基础是气虚血瘀,消渴日久、脾虚胃弱、气机不畅、血行受阻、堵塞脉络、致气滞血瘀。其病机关键在于毒损脑络,阴阳失衡,脏腑失调,脉络受阻,湿毒内蕴,血瘀日久,化热生毒。针对该病病因和病机,中医治疗原则为活血化瘀、清热解毒、疏经通络、益气活血。复方益消复瘫汤中黄芪性温,归于肺经和脾经,可托毒生肌、益气升阳、活血通络、调节脏腑;鬼箭羽性寒,归于脾经,具有疏经通络、破血杀虫之功效;水蛭归于肝经,善破瘀活血;地龙性寒,归于脾经和肝经,能够通经活络、利尿消肿、清热解毒;马齿苋性寒,可散血消肿、解毒通络;黄连具有泻火解毒、清热润肺之功效;黄芪为君药,水蛭、鬼箭羽为臣药,马齿苋为佐药,上述药物共奏活血化瘀、益气活血之功效。

3.4 现代药理研究表明^[12],黄芪中有效成分黄芪多糖能够双向调节血糖,降低血糖,并改善胰岛素抵

抗。且其中的黄酮类激活红细胞,抑制血栓形成。通过减轻脑缺血损伤、清除自由基等,保护心血管系统。鬼箭羽中有效成分草酰乙酸钠具有降血糖作用,并能刺激胰岛素分泌,促进葡萄糖利用。其还具有抗血栓作用。水蛭可通过抑制血小板聚集,从而防止血栓形成,并能抑制血小板活化,改善内皮功能障碍。其水煎液能够降低脑细胞凋亡,从而保护脑神经细胞。地龙提取物具有抗血栓作用,通过扩张微血管改善血液循环,在治疗脑梗死方面具有重要作用。马齿苋能够改善胰岛素抵抗,并能降低血糖水平。复方益消复瘫汤与 mNGF 联合使用,可有效提高治疗效果。有研究表明^[13],二者联合使用可有效降低血糖水平,改善神经功能。本研究结果显示治疗组临床疗效、NIHSS 和 ADL 评分均优于对照组,与上述研究结果基本一致,提示二者联合使用可改善血糖和神经功能,提高治疗效果和日常生活能力。

3.5 血糖波动性升高,能够加速血管内皮细胞的凋亡,促进血管并发症的发生与发展^[14],内皮功能损伤可形成动脉粥样硬化,其在糖尿病合并脑梗死的发展中具有重要作用。作为血液与血管组织的屏障,其具有分泌与合成功能。通过释放 ET、NO 等血管活性物质,能够有效调整血管紧张度,此外其还参与血栓形成、血小板活化等。有研究表明^[15],内皮细胞与脑血管疾病存在密切联系,其功能紊乱可导致脑梗死发生。ET 属于缩血管物质,NO 属于细胞间传递分子,二者在机体生理与病理活动中起到参与和调节作用。内皮细胞受损后,可大量合成 ET,由于反馈调节作用,可导致 NO 增多,进而通过抑制 ET 而保护脑缺血。但内皮细胞障碍可导致 ET、NO 失衡,加重病情。有研究表明^[16],采用复方益消复瘫汤联合 mNGF 能够改善 2 型糖尿病合并脑梗死患者血浆内皮功能。本研究结果显示,治疗组 ET、NO 水平优于对照组,与上述研究结果基本一致。

综上所述,复方益消复瘫汤联合 mNGF 能够降低 2 型糖尿病合并脑梗死患者血糖水平,改善神经功能和血浆内皮功能,提高日常生活能力和临床疗

效。但由于样本数量、时间等因素限制,本研究存在不足之处,今后进一步扩大样本进行深入研究。

参考文献

- 董洁玉. 肌注神经生长因子治疗糖尿病合并急性外展神经麻痹的临床疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(6): 559 - 560.
- 杜海燕, 杜晓华. 鼠神经生长因子联合红花黄素治疗老年糖尿病合并脑梗塞[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(5): 84 - 87.
- 陈林江, 张红, 李凯, 等. 鼠神经生长因子对 2 型糖尿病周围神经病变的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(30): 5861 - 5863, 5981.
- 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.
- 中华神经科学会, 中国神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经外科杂志, 1997, 13(1): 3 - 4.
- 盛莉. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中国乡村医药, 1995, (1): 45.
- 佚名. 日常生活能力量表(ADL)[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2006, 11(11): 516.
- Rehni AK, Nautiyal N, Perez-Pinzon MA, et al. Hyperglycemia/hypoglycemia-induced mitochondrial dysfunction and cerebral ischemic damage in diabetics[J]. Metab Brain Dis, 2015, 30(2): 437 - 447.
- 张扬, 张帆, 钟华. 鼠神经生长因子对急性外展神经麻痹合并糖尿病的疗效研究[J]. 中国药业, 2014, 23(5): 10 - 12.
- 刘建月, 余勤, 杨薇. 神经生长因子对糖尿病合并缺血性视神经病变患者的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(15): 87 - 88.
- 臧志萍, 孙志升, 韩东利, 等. 益消复瘫汤治疗 2 型糖尿病并脑梗死的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(1): 76 - 79.
- 杨文学, 赵刚. 中西医结合治疗糖尿病合并脑梗死的临床分析[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 43(10): 1940 - 1941.
- 赵洪斌, 魏国光. 中西医结合治疗糖尿病合并脑梗死 52 例临床观察[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(14): 71 - 72.
- 彭云波, 颜晓东. 糖尿病血糖波动与氧化应激[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(5): 517 - 520.
- 单若莹. 丹红注射液对老年糖尿病合并脑梗塞患者血管内皮功能的影响分析[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(16): 118 - 119.
- 吴珂. 中西医结合治疗糖尿病合并急性脑梗死临床研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(6): 121 - 122.

[收稿日期 2017-01-16][本文编辑 刘京虹]