

# 单味中药治疗糖尿病周围神经病变研究进展

孙朦朦 刘苇苇 倪青

**【摘要】** 中药治疗糖尿病周围神经病变疗效确切,具有多靶点、多层面、多途径等优势。单味中药治疗糖尿病周围神经病变研究取得一定的进展,本文主要细述不同中药及其有效成分治疗糖尿病周围神经病变(DPN),通过改善其不同的发病机制而取得一定的效果;水飞蓟素、槲皮素、牛蒡子、黄芩素、葛根素通过改善代谢因素进行干预治疗;灯盏花素、刺五加注射液、当归注射液、银杏叶注射液、丹参粉针、川芎嗪注射液、水蛭注射液治疗 DPN 主要通过改善其血管因素;桑白皮则通过影响神经因子的表达治疗 DPN。同时,就该领域面临的问题进行分析及展望。

**【关键词】** 单味中药; 糖尿病周围神经病变; 实验研究; 临床研究

**【中图分类号】** R587.2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.02.020

**Research of single herbs in the treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy** SUN Meng-meng, LIU Wei-wei, NI Qing, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: SUN Meng-meng, E-mail: shuiruohe@126.com

**【Abstract】** Although Diabetic peripheral neuropathy seriously affect the patient's quality of life, but its mechanism is still not completely clear. Compared to the modern medicine, traditional Chinese medicine treatment of diabetic peripheral neuropathy is more targets and multifaceted. In the research of Single taste of Chinese herbal medicine in treating diabetic peripheral neuropathy has achieved certain progress. According to the pathogenesis of DPN includes three aspects: Metabolic factors (includes Polyol pathway hyperactivity, Inositol reduce, Non-enzymatic Glycation end product formation); Vascular disease factors (includes Abnormal fluid rheology, Vascular disorders, Vasoactive factors); The lack of neurotrophic factors, the author reviewed the research progress and problems to be solved in experimental studies and clinical studies of single taste of Chinese herbal and their extracts to treat diabetic peripheral neuropathy. The single taste of Chinese herbal, which Through the way of Inhibition of the polyol pathway hyperactivity of DPN intervention treatment, include Silymarin, Quercetin, Arctium, Baicalein, Puerarin etc. The way of Breviscapine, Ciwujia injection, Angelica sinensis injection, Ginkgo biloba injection to treat DPN is regulating abnormal blood rheology. Some other single taste of Chinese herbal may stimulate the expression of neurotrophic factors increased to treat DPN. The lack of recognized disease and syndrome animal model, unified diagnostic criteria and unified clinical evaluation are still to be further studied.

**【Key words】** Single taste of Chinese herbal; Diabetic peripheral neuropathy; Experimental studies; Clinical studies

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)的发病率可达 25%~90%,但其发病机制目前尚不完全清楚,文献记载有多方面的因

素。中医药治疗 DPN 多靶点、多层面具有一定的疗效和优势。笔者主要通过发病机制的 3 方面:代谢因素(多元醇通路亢进、肌醇减少、非酶糖基化终产

基金项目:北京市科技计划重大项目(研发攻关类)课题(D08050703020802)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院[孙朦朦(硕士研究生)、刘苇苇(硕士研究生)、倪青]

作者简介:孙朦朦(1988-),女,2010 级在读硕士研究生。研究方向:中医内科糖尿病周围神经病变诊疗规范。E-mail:shuiruohe@126.com

物形成)、血管病变(血液流变学异常、血管障碍、血管活性因子)、神经营养因子缺乏分别综述实验研究以及临床研究近几年对单味中药的有效成分及中药制剂干预治疗该病的研究进展。

## 1 多元醇通路亢进及代谢因素的相关的干预研究

持续高血糖时使得多元醇通路亢进<sup>[1]</sup>,葡萄糖经醛糖还原酶催化生成山梨醇,使得大量山梨醇和果糖聚集,神经细胞内渗透压增高,致神经细胞肿胀、变性,神经传导速度减慢;葡萄糖在高糖条件下竞争性抑制细胞对肌醇的摄取使肌醇减少,同时山梨醇通路的活跃亦可导致肌醇合成的减少,最终使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性下降,周围神经传导速度减慢;高血糖可引起蛋白质糖基化,非酶糖基化终产物形成<sup>[2]</sup>,从而破坏了髓鞘的完整性、轴突变性萎缩,使其结构和功能发生变化;细胞内基质蛋白可营养周围神经,而基质蛋白非酶促糖基化可使其营养作用受到损害。

### 1.1 水飞蓟素

水飞蓟素是从植物水飞蓟中提取的有效成分,郑冬梅等<sup>[3]</sup>给链脲佐菌素诱导的实验性糖尿病(STZ-DM)大鼠予水飞蓟素灌胃,糖尿病对照组和正常对照组均给予等量蒸馏水灌胃3个月,结果显示水飞蓟素糖尿病组较糖尿病对照组 SNS 含量低;水飞蓟素糖尿病组神经传导速度较糖尿病对照组快,但慢于正常对照组。水飞蓟素明显降低糖尿病大鼠红细胞山梨醇含量、抑制糖醛还原酶活性,提高了神经传导速度。郑冬梅等<sup>[4]</sup>的研究还表明水飞蓟素能够减轻大鼠坐骨神经结构的改变,以提高神经传导速度。这与 Sima 等<sup>[5]</sup>研究糖醛还原酶抑制剂能有效改善神经结构与功能的结果相一致。

### 1.2 槲皮素

槲皮素主要组成成分为黄酮类化合物,王宝江等<sup>[6]</sup>给四氧嘧啶诱导的实验性糖尿病大鼠喂服不同浓度梯度的槲皮素 50 天,结果显示随着槲皮素剂量的增加,神经传导速度明显增加,当剂量增加到 6.4 ml/kg 时,与弥可保的药效相一致。槲皮素具有较强的抑制醛糖还原酶的作用,其提高神经传导速度,可能因其能降低组织中山梨醇含量有关。

### 1.3 牛蒡子

牛蒡子主要有效成分为牛蒡甙、脂肪油、维生素 A、生物碱等。王桂霞等<sup>[7]</sup>给 STZ-DM 大鼠予牛蒡子灌胃治疗 16 周,结果显示治疗组非酶糖基化终产物

含量明显降低,神经传导速度增快。牛蒡子能通过降血糖、减少糖基化终末产物以改善周围神经传导速度;黄少花等<sup>[8]</sup>研究牛蒡子具有镇痛抗炎功效;魏东<sup>[9]</sup>研究牛蒡子具有降血脂、抗动脉硬化的功能,这些研究对于治疗 DPN 都有一定的辅助作用。

### 1.4 黄芩素

黄芩主要含有黄芩素、黄芩苷、黄芩苷元等有效成分,付明耀<sup>[10]</sup>予 STZ-DM 大鼠不同浓度黄芩素灌胃治疗 3 个月,结果显示黄芩素明显减低实验大鼠山梨醇的水平,改善神经传导速度;董砚虎等<sup>[11]</sup>观察 74 例患者研究发现黄芩苷通过抑制醛糖还原酶活性来保护周围神经。

### 1.5 葛根素

葛根素是从中药野葛中提取的单体,钟艺等<sup>[12]</sup>对 D-半乳糖诱导的糖尿病大鼠予不同剂量葛根素腹腔注射 42 天,结果显示葛根素降低糖基化产物水平、抑制醛糖还原酶活性;陈秀芳等<sup>[13]</sup>研究发现葛根素可提高糖尿病大鼠血液 NO 含量、维持神经内膜血管张力以达到保护周围神经的作用;邝石峰等<sup>[14]</sup>研究发现葛根素通过对血小板凝集的抑制改善周围神经病变。葛根素注射液也在临床得到应用,林甲宜等<sup>[15]</sup>在维生素常规治疗上给予对照组加用甲钴胺注射液,实验组加用葛根素注射液静脉滴注 60 天,结果显示治疗组症状和体征改善,其机制是通过抑制蛋白的非酶性糖基化作用,加快 DPN 患者神经传导速度;李荷英等<sup>[16]</sup>的临床研究发现葛根素的有效成分可有效地扩张血管,抑制血小板的凝集,提高周围神经的传导速度;张益民<sup>[17]</sup>的临床研究葛根素治疗 DPN 可能与其能改善神经组织的缺血缺氧有关。

## 2 血管病变的干预研究

糖尿病高血糖时,血液流变学异常<sup>[18]</sup>使得神经内膜血管中红细胞的可塑性变差、血小板粘附和聚集能力增强,血流减慢,导致神经组织缺血缺氧;毛细血管基底膜增厚,出现血管障碍<sup>[19]</sup>,内皮细胞的病变,管腔狭窄,导致神经组织灌注不足,致神经缺血、缺氧和功能异常。糖尿病患者血管活性因子减少<sup>[20]</sup>主要表现为 PGI<sub>2</sub> 抑制与 NO 合成减少,神经血管收缩,导致微血管血流速减慢,加重神经组织缺血缺氧。

### 2.1 灯盏花素

灯盏花素是从中药灯盏细辛中提取的灯盏甲素、灯盏乙素的混合物。刘立新等<sup>[21]</sup>给 STZ-DM 大

鼠予灯盏花素腹腔注射 3 个月, 研究结果显示灯盏花素是通过扩张血管、降低阻力以改善坐骨神经传导速度。谢雄根等<sup>[22]</sup>研究灯盏花素通过降低血液粘滞度、抗凝等机制提高神经传导速度, 与赵锦国等<sup>[23]</sup>研究结果相一致。灯盏花素注射液现已应用于临床, 彭乙华等<sup>[24]</sup>在对照组甲钴胺肌注的基础上加用灯盏花素注射液静脉滴注 2 周, 结果显示神经传导速度明显改善。研究因灯盏花素具有扩张血管、抗血小板凝聚等功效。吴静等<sup>[25]</sup>认为灯盏花素治疗 DPN 因其黄酮是醛糖还原酶抑制剂对 AR 由较强的抑制作用, 灯盏乙素具有改善微循环、抗凝, 灯盏花素能明显升高 NO 水平, 通过降低 AR 活性有效地治疗 DPN。

## 2.2 刺五加注射液

刺五加注射液由五加皮科植物刺五加中提纯而成, 有效成分包含总黄酮、异嗪吡啶、丁香甙和刺五加甙等。应卫婵等<sup>[26]</sup>在西医对照组弥可保肌肉注射基础上加用刺五加注射液静脉滴注 4 周, 结果显示治疗组神经传导速度有显著增加, 症状体征有明显的改善, 其机制与刺五加改善微循环、改善血液流变学、抗凝聚有关。司巧梅<sup>[27]</sup>临床研究刺五加治疗 DPN 有明显的疗效, 其机制与刺五加能改善红细胞的可塑性、扩张血管、抗血栓, 同时还能清除氧自由基有明显的相关性。

## 2.3 银杏叶注射液

银杏叶的提取物主要包括银杏黄酮甙、银杏苦内酯、白果内酯等, 潘启明等<sup>[28]</sup>在西医口服甲钴胺、肌肉注射 B 组维生素的基础上加用银杏叶注射液静脉滴注 30 天, 结果显示治疗 DPN 患者组症状与体征显效明显, 红细胞压积、纤维蛋白原均下降。相关研究<sup>[29-31]</sup>显示银杏叶注射液能扩张血管、抗血栓、清除氧自由基改善神经组织缺血缺氧。

## 2.4 当归注射液

当归的主要成分为阿魏酸, 陈慧芳等<sup>[32]</sup>在西医 VitB1、弥可保治疗的基础上加用当归注射液静脉滴注 4 周, 结果显示治疗组神经传导速度明显改善。其治疗 DPN 机制主要是通过抑制血小板的聚集、抗血栓。

## 2.5 丹参粉针

丹参有效成分主要为脂溶性非醌色素类化合物, 如丹参酮 II A、丹参酮 II B 等。陈晓<sup>[33]</sup>在对照组常规治疗的基础上丹参粉针剂加入生理盐水静滴 12 周, 结果表明治疗组的症状与体征的改善明显。丹参通过扩张血管、改善微循环、增加血流量、改善

周围组织的缺血、缺氧达到治疗 DPN 的目的。

## 2.6 川芎嗪注射液

川芎嗪注射液是中药川芎的提取物, 韩亚玲等<sup>[34]</sup>在西医治疗的基础上加用川芎嗪注射液静滴 4 周, 结果显示治疗组神经传导速度明显提高, 症状和体征明显改善。川芎嗪注射液具有抗血小板凝集、改善微循环的作用, 可有效的治疗 DPN。

## 2.7 水蛭注射液

水蛭主要含有水蛭素、类肝素、抗血栓素等多种生物活性物质。刘春红<sup>[35]</sup>在西医常规治疗的基础上加用水蛭注射液静脉滴注 2 个月, 结果显示治疗组神经传导速度提高, 水蛭注射液通过加快微循环的灌注、抗凝、扩张血管的作用治疗 DPN。这与刘娟等<sup>[36]</sup>的研究结果相一致。

## 3 神经营养因子(neurotrophin, NT)缺乏的干预研究

神经营养因子<sup>[37]</sup>具有加强神经再生, 刺激神经递质表达等生理特征, 对神经系统的生长、修复和发挥功能起着重要的作用。与 DPN 有关的 NTs 包括: 神经生长因子 (NGF)、胰岛素样生长因子 (IGF) 等。

马松涛等<sup>[38]</sup>给四氧嘧啶诱导的实验性糖尿病大鼠予桑白皮提取物灌胃给药 8 周, 实验结果显示大剂量桑白皮组 NGF 表达显著, 碱性髓鞘蛋白表达增加, 均优于弥可保组, 桑白皮通过促进神经营养因子的表达、增加髓鞘蛋白以修复周围神经。其另一研究<sup>[39]</sup>还证实桑白皮提取物还能增加血清超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性, 降低神经组织中 AGEs 的含量, 但其作用机制尚不清楚。

## 4 结语与展望

糖尿病周围神经病变的发病机制复杂, 是多种因素相互作用的结果, 与代谢因素、血管病变、神经营养因子缺乏、遗传因素、自身免疫功能等方面密切相关。近年来随着现代医学的研究, 单味中药治疗 DPN 取得一定的进展, 其中代谢因素和血管病变起着重要的作用, 但尚未见中医药在遗传因素、自身免疫功能等方面的研究。可能存在的问题: (1) 近几年中药复方治疗 DPN 的研究记载有很多, 考虑可能中药治疗讲究配伍规律, 单味中药治疗的效果不及复方的治疗; (2) 实验研究例数甚少, DPN 动物模型判断标准的严格、新的病证结合动物模型还未见雏形有一定的相关性; (3) 随着量表的引入, 中医

药对症治疗的临床疗效评价应该更能得到世界的认可。因此,单味中药治疗 DPN 研究开发尚有很大的潜力,应当充分发挥中医药治疗的优势和特色,真正有效地为提高临床医学水平做贡献。

### 参 考 文 献

- [1] 毕爱霞. 糖尿病周围神经病变发病机理的探讨[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 2(3): 184.
- [2] Wada R, Yaguhashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy [J]. Ann NY Acad Sci, 2005(1043): 598-604.
- [3] 郑冬梅, 陈丽, 陈青, 等. 水飞蓟素对糖尿病大鼠周围神经病变的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(6): 406-408.
- [4] 郑冬梅, 陈青, 郭军, 等. 醛糖还原酶抑制剂对实验性糖尿病大鼠周围神经病变的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(7): 37-39.
- [5] Sima AA, Prashar A, Nathaniel V, et al. Overt diabetic neuropathy: repair of axoglial dysjunction and axonal atrophy by aldose reductase inhibition and its correlation to improvement in nerve conduction velocity [J]. Diabet Med, 1993, 10(2): 115-121.
- [6] 王宝江, 张家英, 李丹, 等. 槲皮素对糖尿病性周围神经病变治疗的实验研究[J]. 中国医药导报, 2008, 4(14): 18-20.
- [7] 王桂霞, 李汶娟, 王秀军, 等. 牛蒡子对糖尿病大鼠蛋白非酶糖化的影响及对糖尿病神经病变的防治作用[J]. 医学信息, 2010, 23(1): 49, 51.
- [8] 黄少花, 黄礼德, 刘胜利. 牛蒡子提取物镇痛抗炎作用的实验研究[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(1): 7-9.
- [9] 魏东. 牛蒡抗氧化降血脂保健功能研究[J]. 食品科学, 2008, 29(2): 380-383.
- [10] 付明耀. 黄芩素对糖尿病神经合并症的影响[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2006, 23(2): 263-264.
- [11] 董砚虎. 黄芩素治疗糖尿病周围神经病变的初步观察[J]. 中国糖尿病杂志, 1999, 7(6): 352-355.
- [12] 钟艺, 谭海荣, 潘竞锵, 等. 葛根素对 D-半乳糖诱导大鼠抑制蛋白非酶糖基化及增强胰岛素敏感性的作用[J]. 中国药物与临床, 2007, 7(8): 576-579.
- [13] 陈秀芳, 董敏, 雷康福, 等. 葛根素对糖尿病大鼠坐骨神经损伤的影响[J]. 温州医学院学报, 2010, 40(5): 441-444, 449.
- [14] 邝石峰, 武凤鸣, 罗利, 等. 葛根素对大鼠后肢缺血再灌注损伤骨骼肌和周围神经的保护作用[J]. 解剖学研究, 2011, 33(2): 142-145.
- [15] 林甲宜, 戴伦, 徐结桂. 葛根素注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(5): 269-271.
- [16] 张益民. 葛根素注射液治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(1): 147.
- [17] 李荷英, 王敏珍. 葛根素与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(5): 6-7.
- [18] 伍绍铮, 曹仁贤. 糖尿病周围神经病变发病机制研究进展[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 467-468.
- [19] Yangihashi S. Pathology of diabetic neuropathy, a review from the updated literature of last 10 year [J]. Nippon Rinsho, 2002, 60(10): 204.
- [20] 屈传强, 郭洪志. 糖尿病神经病变发病机制研究进展[J]. 山东医药, 2003, 43(1): 59-60.
- [21] 刘立新, 吴秀品, 陈立峰, 等. 灯盏花素对实验性 2 型糖尿病大鼠周围神经病变防治作用的研究[J]. 疑难病杂志, 2007, 6(10): 605-607.
- [22] 谢雄根, 李强翔. 灯盏花素对糖尿病大鼠神经传导调节作用[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(11): 1415-1416.
- [23] 赵锦国, 张爱英, 于志强. 灯盏花素对高黏滞血症并血脂异常患者血液流变学和血脂的影响[J]. 疑难病杂志, 2005, 4(4): 239.
- [24] 彭乙华, 曾恒礼, 蔡燕, 等. 灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(13): 1003-1005.
- [25] 吴静, 钟慧菊, 孙志湘, 等. 灯盏花素治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 湖南医科大学学报, 2002, 27(4): 337-340.
- [26] 应卫婵, 程赣萍, 邵锦根. 刺五加注射液治疗糖尿病周围神经病变的临床探讨[J]. 海峡医学, 2005, 17(3): 101-103.
- [27] 司巧梅. 刺五加治疗糖尿病周围神经病变 26 例[J]. 光明中医, 2003, 18(107): 41-42.
- [28] 潘启明, 朱怀珍, 何东亮, 等. 银杏叶注射液配合西药治疗糖尿病周围神经病变 33 例疗效观察[J]. 新中医, 2008, 40(1): 43-44.
- [29] 郭良苏. 舒血宁联合黄芪注射液治疗糖尿病周围神经病变 30 例[J]. 山东医药, 2005, 45(22): 34.
- [30] 王新强, 杨庆河, 孟范文. 银杏达莫治疗糖尿病周围神经病变 47 例疗效观察[J]. 山东医药, 2005, 45(11): 44.
- [31] 曹卫华, 刘志辉, 崔星慧, 等. 银杏达莫对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(9): 800-801.
- [32] 陈慧芳, 肖劲松, 李晓宁. 当归注射液治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 数理医药学杂志, 2006, 19(5): 495-496.
- [33] 陈晓. 丹参粉针剂治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 四川中医, 2002, 20(9): 44.
- [34] 韩亚玲, 李立平, 赵立平. 川芎嗪注射液治疗糖尿病周围神经病变 40 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(7): 79.
- [35] 刘春红. 水蛭注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 河北中医, 2002, 24(6): 464-466.
- [36] 刘娟, 高翠霞, 刘秋月. 水蛭地龙注射液治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国康复, 2004, 19(5): 268-269.
- [37] Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy [J]. Diabetologia, 2001, 44(11): 1973.
- [38] 马松涛, 张效科. 桑白皮提取物对糖尿病大鼠神经生长因子、碱性髓鞘蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(10): 760, 763.
- [39] 马松涛, 王秋林, 张效科. 桑白皮提取物对实验性糖尿病神经病变的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(12): 776-777.

(收稿日期: 2012-11-29)

(本文编辑: 秦楠)