中西医治疗糖尿病心脏自主神经病变的研究进展

张倩 梁晓春

糖尿病心脏自主神经病变(diabetic cardiac autonomic neuropathy, DCAN)是极易被忽视的一种严重的糖尿病并发症。心脏自主神经包括交感神经和迷走神经,通过释放神经递质调整心率和心肌收缩力,使心脏活动达到动态平衡;同时,亦参与外周血管舒缩的调节,以维持人体血压的动态平衡,调整心脏负荷。DCAN患者由于心脏自主神经受损、心脏神经活动失衡,无症状性心肌缺血、心肌梗死、恶性心律失常、心源性猝死的发生率增加^[1]。根据国外一项大型 Meta 分析,心脏自主神经病变使糖尿病患者病死率升高^[2]。DCAN 发病隐匿,而潜在威胁大,因此早期诊断 DCAN,并积极治疗,预防相关终点事件的发生,是防治糖尿病并发症的一项重要内容。本文就近 10 年中西医治疗 DCAN 的研究进行综述。

一、西医治疗

1. 基础治疗:高血糖是各种病理机制的共同环节,因此良好的血糖控制应是防治 DCAN 的关键。DCCT(the diabetes control and complications trial,TD-CCT)结果显示强化血糖控制可阻止异常 RR 间期的进一步变异,并可减缓自主神经功能的恶化^[3]。据挪威一项长达 18 年的研究,1 型糖尿病患者长期血糖控制一般($HbA1c < 8.4\%$)与心脏自主神经功能的维持相关,而血糖控制不佳($HbA1c \geq 8.4\%$)与心脏自主神经功能受损相关^[4]。体育锻炼可能对糖尿病心脏自主神经病变患者有益,曾欣等研究提示有氧运动训练可以改善糖尿病患者的 HRV,使迷走神经张力增加,可能减少无症状性心肌缺血的发生率^[5]。另外减少香烟和乙醇的摄入、严格控制饮食等措施对心脏自主神经功能异常的糖尿病患者来讲也是有益的^[1]。

2. 针对发病机制的治疗:由于 DCAN 的发生和发展是通过多途径的病理机制导致的,国外学者认为可

通过抗氧化、扩血管、营养神经等治疗方式,根据发病机制选择阻断相关环节的药物,或同时通过多个环节阻断剂的联合用药,可能遏制心血管自主神经功能的恶化,甚至对改善自主神经功能有积极的作用^[1,6]。

(1) 抗氧化治疗:近年研究认为线粒体电子传递链引起超氧化物的过度产生,是引起糖尿病并发症发病机制中所有旁路活化的最早和最关键的事件。SOD、拟过氧化物酶、硫辛酸等可作为细胞内超氧化物清除剂,能改善线粒体功能,减轻强氧化物、一氧化氮前体对神经细胞 DNA 的损害。一项英国的研究提示长期给予药理剂量 VitE 可降低 2 型糖尿病患者血浆氧化应激指数和儿茶酚胺浓度,并改善 LF/HF 比率,利于改善心脏交感-迷走神经平衡,减少心血管疾病危险性^[7]。但有一项 Meta 分析的数据提示,400U/d 或更大剂量 VitE 可能会增加各种原因引起的死亡,应避免大剂量使用^[8]。强抗氧化剂 α -硫辛酸能通过抗氧化应激作用,减少自由基损害,在近年来的一些研究中,证实了 α -硫辛酸可以改善糖尿病患者心脏自主神经功能^[9]。DEKAN 的研究结果显示,56 例 DCAN 患者经 4 个月口服 α -硫辛酸 800mg/d 的治疗后,可观察到心血管自主神经功能的改善^[10]。黄雌友等观察 27 例糖尿病自主神经病变患者,经过静脉注射 α -硫辛酸注射液(奥力宝)300ml + 生理盐水 100ml 2 周的治疗后,患者 HRV 各项时域指标较治疗前明显改善,频谱分析指标 HF 增高、LF 降低、LF/HF 降低,提示交感及迷走神经张力有不同程度的升高,两者的平衡关系有所改善,患者直立性低血压的症状亦有改善,提示 α -硫辛酸静脉注射对改善糖尿病患者心脏自主神经功能有效^[11]。(2) 神经营养治疗:神经营养药物可促进神经细胞核酸、蛋白的合成,促进神经轴索的再生及髓鞘的形成。常用的药有甲基维生素 B₁₂,能渗入神经细胞内,修复受损的神经细胞,促进神经髓鞘形成和轴突再生。据闫新艳等研究结果,大剂量弥可保序贯治疗后,糖尿病自主神经病变患者的心脏自主神经功能有改善^[12]。张琳珠等报道,弥可保先静脉推注或肌内注射再改为口服,或者

基金项目:北京市自然科学基金(7082077)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科

通讯作者:梁晓春,电子信箱:xliang@vip.sina.com

开始即口服,均能改善糖尿病患者自主神经病变的症状和心脏自主神经功能^[13]。张秀华等报道大剂量甲钴胺静脉注射对评价心血管自主神经功能相关指标的改善有明显效果^[14]。3项研究均支持维生素B₁₂的衍生物对DCAN有治疗作用,治疗效果呈剂量依赖性。(3)扩血管治疗:根据导致自主神经病变的缺血缺氧学说,可通过扩张血管和改善微循环增加神经细胞的血供及氧供,使受损的神经细胞得以修复和再生。前列腺素E₁及其类似物可增加神经内膜血流,可增加神经血流量及神经内毛细血管密度,改善神经细胞缺血缺氧的状况^[15]。ACEI类药物、钙离子拮抗剂等可能通过舒血管作用为心脏自主神经病变的治疗提供额外的效益。国外一些临床研究观察了ACEI类药物,在一项使用喹那普利为期12个月的治疗研究中^[16],结果显示对改善心脏自主神经功能有效;但在另一项研究中^[17],使用群多普利同样12个月后心血管自主神经功能没有改善。目前ACEI类药物是一项有潜力的药物,但在DCAN的应用处于探索阶段,寻找具体适合的药物及验证其疗效有待进一步研究。(4)其他:选择性β受体阻滞剂可能恢复交感与副交感支配的平衡,改善自主神经症状,降低心血管事件的发生率^[6,18]。据报道β受体阻滞剂能减少心肌梗死后糖尿病患者的病死率,可能与β受体阻滞剂影响了心血管自主神经系统有关^[6]。李伟红等报道口服2.5mg比索洛尔2周后,糖尿病自主神经病变患者的各项心率变异指标有改善^[19]。但由于β受体阻滞剂可能掩盖低血糖症状,其应用尚有争议。近年国内有报道称,从川芎中分离的生物碱阿魏酸钠可改善糖尿病自主神经病变患者的心率变异指标和相关症状^[20]。醛糖还原酶抑制剂近年来亦有报道,通过阻断多元醇通路,减少山梨醇合成,可用于糖尿病神经病变的治疗。据林令华等报道,依帕司他用于治疗DCAN有效^[21]。

二、中医辨证论治

1. 气阴两虚:DCAN属于消渴病并发心悸、怔忡、胸痹、眩晕、厥证等范畴,消渴病基本病机是阴虚燥热,阴虚为本,燥热为标。多数学者认为消渴病迁延不愈,不断耗气伤阴,而致气阴两虚,心失所养,心神不宁发为本病。治疗上采用益气养阴的方法。肖凤英^[22]观察50例2型糖尿病患者,治疗组(25例)、对照组均用胰岛素降糖、氨氯地平降压,治疗组加用参麦注射液静脉滴注,2周后,治疗组心率变异性及血压昼夜节律异常的改善均优于对照组。

2. 气阴两虚,络脉瘀阻:有学者认为本病既存在气阴两虚的病机,而气不帅血,血行不畅,同时阴虚火旺,煎熬津液,又可使血脉瘀阻。因此益气养阴方药中加入活血化瘀药作为基础方疗效更好:孙腾等将56例DCAN患者分为治疗组、对照组,治疗组在常规治疗基础上加用中药益气养阴活血方:黄芪50g、山药20g、葛根15g、丹参20g、麦冬15g、贝母15g、川芎15g;燥热甚加知母、生地各15g;湿甚加茯苓20g、苍术15g;瘀甚加赤芍20g;气虚甚加太子参15g;阴虚甚加生地20g;阳虚甚加菟丝子15g;6周后,采用蹲踞试验观察心脏自主神经功能的变化,结果显示治疗组治疗前后心脏迷走、交感神经功能的改善有显著性差异,而对照组治疗前后无改善^[23]。刘静芹等观察具有益气养阴、活血化瘀作用的稳心颗粒(主要成分:党参、黄精、三七、丹参、琥珀等)对糖尿病自主神经病变患者的心率变异性影响,治疗组口服稳心颗粒对照弥可保,12周后,治疗组与对照组均显示心率变异性指标的改善,两组治疗后组间差异无统计学意义,说明中药稳心颗粒与弥可保均可改善糖尿病自主神经病变患者的HRV^[24]。彭伟献等用自拟茯苓参脉汤治疗DCAN,治疗组(19例)在常规西药治疗基础上加用自拟茯苓参脉汤:人参6g、麦冬12g、五味子10g、生黄芪30g、茯苓30g、生山药30g、花粉30g、丹参15g、川芎10g、枸杞子10g、生地10g、参三七6g、山楂15g,渴甚加生石膏,汗多加糯稻根,腹胀痛加青皮、木香;2个月后,治疗组心脏自主神经功能较常规西药治疗对照组(18例)有显著改善,全血高切黏度、血浆黏度值、红细胞最大变形指数较对照组有显著改善,推测所拟方药治疗DCAN有效的原因可能与调整血液流变学异常、改善微循环有关^[25]。

3. 瘀血阻络:有的研究在本病的治疗上更强调瘀血阻络的主要病机,治以活血化瘀为主:刘静芹等用通心络胶囊(主要为全蝎、水蛭、蜈蚣、土鳖虫和蝉蜕等5种虫类,加上冰片、赤芍药和人参等)对照弥可保治疗糖尿病自主神经病变,疗程12周,治疗组体位性低血压改善优于对照组,心脏自主神经测试优于对照组($P < 0.05$),提示通心络胶囊改善心脏自主神经功能的疗效优于弥可保^[26]。姚红卫等观察通心络胶囊联合甲钴胺治疗48例糖尿病自主神经病变患者,经过2个月治疗后,心脏自主神经功能的心率变异指标有改善,提示通心络胶囊联合甲钴胺的治疗方法有利于恢复交感-迷走神经的平衡,改善心脏自主神经功能^[27]。林甲宜等报道,具有活血化瘀等多种作用

的醋柳总黄酮(胡颓科植物醋柳的果实提取物,商品名雅达心达康)能够改善糖尿病自主神经病变患者的HRV,提示对改善心脏自主神经功能有效^[28]。

4. 心脾两虚:胡东鹏等总结林兰教授经验,认为本病多虚,多因素体不足,或心虚胆怯,或久病不愈,而致机体阴阳亏虚,当出现心功能不全、心律失常、传导阻滞时,可有心悸、心中空虚、面白头晕、脉虚细或细数等心血不足表现,病位在心脾,方选归脾汤加味:人参10g、黄芪20g、白术10g、炙甘草10g、茯神15g、远志10g、枣仁12g、龙眼肉12g、当归10g、木香6g^[29]。董柳总结全小林教授经验,认为心脾两虚而致血亏是惊悸怔忡的主要原因,方选归脾汤加减,对于心气虚而涣散者,治以培补心气为主,并加强收敛心气药物,如山萸肉、五味子、二至丸、紫石英等^[30]。李智滨等根据《医学衷中参西录》中“脾为胰之旁脏”的理论,认为本病属心脾两虚、气阴不足,治疗从脏象入手,补脾为主,辅以养阴活血的方法,对辨证属心脾两虚、气阴不足的80例DCAN患者进行临床观察,对照组(30例)及治疗组(50例)均常规西药控制血糖,治疗组加用自拟益气养阴健脾方:黄芪30g、麦冬15g、五味子6g、葛根15g、山药15g、桑叶10g、血竭10g、丹皮10g,8周后,治疗组心脏自主神经功能完全恢复正常及部分恢复正常的总有效率92%,对照组为60%,治疗组自身治疗前后及组间疗效比较均有显著性差异($P < 0.05$),显示了所拟方药对DCAN有良好的疗效^[31]。

5. 中气不足:本病进展,阴津亏耗、无以载气,多见气虚表现,治疗多选用补中益气汤。王小强研究提示,本病后期出现气虚表现时,多伴有血压调节反射弧损害,用补中益气汤加减:生黄芪45g、人参9g、当归10g、川芎9g、升麻9g、柴胡9g、白术12g、防风9g,比西药对照组从改善中医证候及心血管自主神经病变体征上显得更为有效^[32]。根据全小林教授经验,本病病久耗气,气虚可致气陷,方选补中益气汤加减以升阳举陷,剂量上重用黄芪^[30]。

三、展 望

糖尿病心脏自主神经病变导致死亡危险性增加已基本形成共识,本病正逐渐引起广泛的关注。目前关于DCAN的文献主要集中在基础研究,探索参与神经病变的多种病理机制,论述DCAN与病死率的关系,及早期检出DCAN的方法。这些研究均提示了防治DCAN的重大的意义。但是目前尚缺乏有效的治疗方案,因此下一步的研究应积极探讨DCAN的防

治,包括如何干预糖尿病患者心血管自主神经功能的不断恶化甚至逆转心血管自主神经病变。目前仍需要发掘有效的治疗药物,近年来已经出现了一些有潜力的药物,但疗效和安全性仍待进一步临床试验的验证。

中医治疗DCAN主要是用益气养阴、活血化瘀的方法,并重视补养心脾、镇惊安神。益气养阴多用生脉饮,药物可选人参或党参、太子参、麦冬、五味子、生地、玄参等;活血化瘀药有丹参、葛根、丹皮、全蝎、蜈蚣、水蛭等;培土养心、补中益气可选归脾汤、补中益气汤等,另外可加用养心安神或镇惊定悸的药物,如远志、茯神、酸枣仁、柏子仁、珍珠母、龙骨、牡蛎、紫石英等。中医治疗本病在目前一些临床观察中显示了良好的疗效,体现中药复方在本病治疗上有一定的优势。但样本量太小,观察的时间较短,由于中医辨证分型较灵活,在分型及症候改善的评价过程中容易产生观察者偏倚。今后应逐步完善相关中医理论及复方药理机制的研究,规范疗效评价,进一步实现更大样本更长时间的临床研究验证,同时观察各种终点事件的发生率,明确中医药干预带来的收益。

参考文献

- 1 Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy[J]. Diabetes Care, 2003, 26(5): 1553 - 1579
- 2 Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26(6): 1895 - 1901
- 3 The Diabetes Control and Complications Trial Research group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [J]. Diabetes Care, 1998, 21(4): 416 - 423
- 4 Larsen JR, Sjöholm H, Berg TJ, et al. Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(4): 963 - 966
- 5 曾欣, 王欣, 王伟. 运动疗法改善2型糖尿病无症状性心肌缺血的研究[J]. 中国现代医生, 2009, 47(21): 16 - 17
- 6 Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(10): 5896 - 5903
- 7 董淑雯, 孙丽萍. 长期给予药理剂量维生素E可改善2型糖尿病病人的心脏自主神经系统[J]. 国外医学内科学分册, 2002, 29(4): 175 - 176
- 8 Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality[J]. Ann Intern Med, 2005, 142(1): 37 - 46
- 9 凌丹芸, 汤正义, 王卫庆. 抗氧化剂 α -硫辛酸在糖尿病神经病变治疗中的作用[J]. 世界临床药物, 2007, 26(12): 726 - 729
- 10 Ziegler D, Schatz H, Conrad F, et al. Effects of treatment with the

- Antioxidant Alpha - lipoic Acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4 - month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(3): 369 - 373
- 11 黄雌友, 姚伟峰, 陈一丁, 等. α - 硫辛酸治疗糖尿病自主神经病变的临床研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2007, 28(19): 2314 - 2315
- 12 闫秋艳, 吴洪波, 关志宝. 弥可保阶梯治疗糖尿病自主神经病变的临床观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(21): 5010 - 5011
- 13 张琳珠, 刘静芹, 鲁建幸, 等. 弥可保对糖尿病自主神经病变心率变异的影响[J]. *承德医学院学报*, 2007, 24(2): 139 - 142
- 14 张秀华. 大剂量甲钴胺对糖尿病自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. *实用医技杂志*, 2009, 16(6): 460 - 461
- 15 宁光. 糖尿病神经病变的诊断和治疗[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(3): 附录 3 - 2 - 4
- 16 Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, *et al.* Long - term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy[J]. *Acta Cardiol*, 1998, 53(4): 201 - 209
- 17 Malik RA, Williamson S, Abbott C, *et al.* Effect of angio - tensin - converting - enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double - blind controlled trial[J]. *Lancet*, 1998, 352(9145): 1978 - 1981
- 18 夏婷. 糖尿病自主神经病变. *华西医学*, 2004, 19(3): 525 - 526
- 19 李伟红, 胡春荣, 李艳美. 比索洛尔对糖尿病自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2008, 17(4): 396 - 397
- 20 吕祖英, 翟木绪, 刘芬, 等. 阿魏酸钠对糖尿病自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. *山东医药*. 2009, 49(9): 66 - 67
- 21 林令华, 于军会, 李志改, 等. 依帕司他治疗糖尿病心脏自主神经病变疗效分析. *医学信息*, 2006, 19(4): 634 - 635
- 22 肖凤英. 参麦注射液对 2 型糖尿病心脏自主神经病变心率变异性及血压昼夜节律异常的影响[J]. *临床医药实践杂志*, 2008, 17(9): 873 - 875
- 23 孙腾, 鲍益铭, 朱洪. 益气养阴活血法治疗糖尿病心血管自主神经病变 29 例[J]. *辽宁中医学院学报*, 2002, 4(1): 25 - 26
- 24 刘静芹, 何晓蕊, 刘凯. 稳心颗粒对糖尿病自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. *中西医结合心脑血管杂志*, 2009, 7(9): 1119 - 1120
- 25 彭伟献, 杜家楼, 楼正家, 等. 益气养阴活血法治疗糖尿病心血管自主神经病变的临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2008, 15(2): 135 - 136
- 26 刘静芹, 宗燕军, 吕洪, 等. 通心络胶囊对糖尿病自主神经病变心率变异性的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(5): 601 - 604
- 27 姚红卫, 潘斌, 罗祥蓉. 通心络胶囊对糖尿病自主神经病变的影响[J]. *实用心脑血管杂志*, 2009, 17(8): 684 - 685
- 28 林甲宜, 顾东方, 刘国松, 等. 雅达心达康干预对糖尿病自主神经病变患者心率变异性和胰岛素抵抗的影响[J]. *广西中医学院学报*, 2001, 4(4): 57 - 29
- 29 胡东鹏, 倪青. 巧定病性明标本, 中西合参论治疗——辨治糖尿病心脏病的经验[J]. *辽宁中医杂志*, 2000, 27(7): 289 - 290
- 30 董柳. 全小林教授治疗糖尿病自主神经病变的经验[J]. *四川中医*, 2006, 24(4): 8 - 9
- 31 李智滨, 宋炜. 糖胶胶囊治疗 2 型糖尿病心脏自主神经病变临床观察[J]. *医学理论与实践*, 2005, 18(10): 1160
- 32 王小强. 辨证治疗糖尿病心脏自主神经病变临床研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2007, 21(3): 84 - 85

(收稿:2010-02-23)

(修回:2010-03-24)

糖尿病周围神经病变辨证分型及辨证论治研究现状

孙 青 梁晓春

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一。神经功能检查发现 60% ~ 90% 的糖尿病患者有不同程度的神经病变,其中 30% ~ 40% 无症状^[1]。中医以辨证论治的方法诊治 DPN,具有一定的疗效和优势,而辨证分型是辨证论治的前提和基础。现将近年来 DPN 的辨证分型及辨证论治研究进展综述如下。

一、辨证分型

复杂的病因病机演化规律决定了 DPN 中医辨证分型的多样化。目前对于 DPN 尚无统一的辨证分型标准,各医家多根据个人经验制定证型标准以进行临床及实验研究。梁晓春将 DPN 分为肾阴虚血瘀型、肾阳虚血瘀型、肝肾阴虚、肝风内动型、脾肾不足、痰瘀互阻型 4 型^[2]。林兰分为气血两虚、气虚血痹型、肝肾两虚、血不荣经型、脾胃虚弱、痰浊阻络型、气滞血瘀、脉络瘀阻型共 4 型^[3]。吕仁和提出“以正虚定证型,以邪实定证候”的辨证思路,将证型分为 4 型:气阴两虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、精亏髓乏;将证候分

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7082077)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科

通讯作者:梁晓春,电子邮箱:xliang@vip.sina.com