

四逆汤加减对老年 2 型糖尿病患者糖代谢、脂代谢和葡萄糖转运蛋白 4 的影响

曹睿¹ 钟旭¹ 蒋洪梅¹ 朱莹²

(1 简阳市中医医院内分泌科,简阳,641400; 2 广州中医药大学第二附属医院中药药理实验室,广州,510120)

摘要 目的:探讨四逆汤加减对老年 2 型糖尿病患者糖代谢、脂代谢和葡萄糖转运蛋白 4 的影响。方法:选取 2016 年 1—12 月简阳市中医医院内分泌科收治的 2 型糖尿病合并脂代谢异常的老年患者 88 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 44 例,对照组使用二甲双胍、瑞格列奈及阿托伐他汀联合用药治疗,观察组在对照组的基础上根据中医辨证论治给予四逆汤加减口服治疗,观察 2 组患者的临床疗效,并对其治疗前后的总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)水平进行检测分析。结果:治疗后 2 组的 FPG、HbA1c、TG、LDL-C 水平均明显降低($P < 0.05$),观察组优于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后的 GLUT4 水平明显升高,且明显优于对照组($P < 0.05$),且在治疗后,观察组的治疗总有效率 95.45%,对照组的总有效率为 79.55%,观察组明显优于对照组($P < 0.05$)。结论:在对老年 2 型糖尿病合并脂代谢异常的患者进行治疗时,根据中医辨证论治结合四逆汤加减口服,可以更加有效促进患者 GLUT4 水平的提高,控制的糖代谢及脂代谢水平。

关键词 四逆汤;辨证论治;2 型糖尿病;老年;糖代谢;脂代谢;葡萄糖转运蛋白 4;作用机制

Effects of Modified Sini Decoction on Glucose Metabolism, Lipid Metabolism and Glucose Transport Protein 4 in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Cao Rui¹, Zhong Xu¹, Jiang Hongmei¹, Zhu Ying²

(1 Department of Endocrinology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jianyang City, Jianyang 641400, China; 2 Traditional Chinese Medicine Pharmacology Laboratory of the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University, Guangdong 510120, China)

Abstract Objective: To observe and analyze the effects of Chinese medicine modified "Sini Decoction" on blood glucose, blood lipid and serum glucose transport protein 4 in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 88 elderly patients with type 2 diabetes and abnormal lipid metabolism treated in the Department of endocrinology in our hospital from January 2016 to December 2016 were randomly divided into control group and treatment group, with 44 cases in each group. The control group was treated with metformin, repaglinide and Atorvastatin, and the observation group was treated with modified Sini Decoction on the basis of treatment group according to TCM syndrome differentiation. The clinical efficacy of the two groups were observed, and the blood lipid before and after treatment (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum glucose transporter 4 (GLUT4) levels were detected and analyzed. **Results:** After treatment, the levels of FPG, HbA1c, TG and LDL-C in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, GLUT4 levels were significantly increased, and significantly better than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate of treatment group was 95.45%, and 79.55% in the control group. The treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** In the treatment of elderly type 2 diabetic patients with abnormal lipid metabolism in patients, TCM syndrome differentiation combined with Sini Decoction, can more effectively promote the level of GLUT4 in patients with increased glucose metabolism and lipid metabolism level of control, which is worthy of reference and application.

Key Words Sini Decoction; Syndrome differentiation treatment; Type 2 diabetes mellitus; Elderly; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Glucose transport protein 4; Mechanism

中图分类号:R289.5;R587.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.018

随着我国社会老龄化的日益严重,人们生活水平随着经济快速发展而不断提高,我国老年 2 型糖

尿病患者的平均血脂水平正逐步上升,脂代谢紊乱对胰岛 B 细胞功能有所破坏作用^[1-3]。同时患者存

基金项目:广东省科技计划项目(2014A020221080)

作者简介:曹睿(1982.07—),男,大学本科,主治医师,研究方向:老年病临床诊疗,E-mail:18086677@qq.com

通信作者:蒋洪梅(1973.08—),女,大学本科,主任医师,研究方向:内分泌、老年病临床诊疗,E-mail:331074464@qq.com

在胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足等情况,糖代谢紊乱又可进一步加重脂代谢紊乱,呈现恶性循环;并且脂代谢紊乱可导致葡萄糖代谢异常的进一步加重,它是老年人中的常见问题,由于糖尿病患者长期体内高血糖水平及蛋白质、脂肪代谢异常,常引起心脑血管、肾脏等重要脏器发生严重并发症,更是老年2型糖尿病的常见并发症。根据流行病学调查显示,糖尿病患者的心脑血管疾病的发病率为普通人群的3~4倍,3/4的糖尿病患者死于冠心病,因此糖尿病患者的代谢异常严重的影响患者的生存及预后^[4]。故对糖尿病患者的糖代谢和脂代谢的研究一直是国内外研究人员关注的重点。如何积极且有效的纠正患者体内的高血糖水平和脂代谢的紊乱,对提高患者预后、降低病死率至关重要。目前对2型糖尿病多采取综合干预的治疗措施,如健康教育、饮食调整、中药、西药控制等^[5-8]。在祖国医学中并没有糖尿病之名,学者多根据多饮、多食、多尿、烦渴消瘦等糖尿病的临床症状,将其归属于“消渴病”的范畴。对本病的病因,古人也进行了一定的总结,如《素问·奇病论》有云:“此必数食甘美而肥……转为消渴。”随着患者年龄的增加和病程的绵延难愈,本病的总病机多以阳虚寒凝为主。本研究采用四逆汤加减结合西药治疗2型糖尿病老年患者,并对相关机制进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1—12月期间简阳市中医医院就诊的2型糖尿病合并脂代谢异常的老年患者88例,通过随机数字表法分为对照组和观察组,每组44例。对照组患者年龄60~80岁,平均年龄(71.35±10.23)岁;平均病程(9.33±3.47)年,体重指数为(25.27±2.49)kg/m²。观察组患者年龄20~34岁,平均年龄(73.79±9.41)岁;平均病程(8.84±3.61)年,体重指数为(25.63±2.52)kg/m²。2组患者在性别、年龄、病程长短、病情轻重、体重指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)西医诊断标准:根据2013年中华医学会糖尿病学分会制定的《中国2型糖尿病防治指南(2013版)》对本研究的相关诊断标准进行制定。2)中医诊断标准:根据《中医病证诊断疗效标准》1994年版及《中药新药临床研究指导原则》2002年版中有关“消渴”中“阳虚寒凝证”相关描述对本研究中医证候诊断及疗效标准进行制定^[9-11]。

1.3 纳入标准 1)符合本课题制定的中西医诊断

标准者;2)年龄为60~80周岁者;3)空腹血糖 > 7.8 mmol/L,餐后2h血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(DCCT-HbA1c $> 7\%$, IFCC-HbA1c > 53 mmol/mol)者;4)患者无严重心脑血管疾病、肝肾功能异常、电解质紊乱、重度感染等疾病者;5)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)不符合本研究制定的西医诊断标准及中医“阳虚寒凝”标准者,年龄小于60岁或大于80岁者;2)1型糖尿病患者;3)由其他器官重大器质性病变、精神类疾病者;4)妊娠期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗期间,使用本研究治疗方案以外的药物干扰本研究相关指标评定者;2)研究期间未按规定服用药物者;3)未完成治疗擅自退出本研究者。

1.6 治疗方法 对照组:使用二甲双胍+瑞格列奈+阿托伐他汀三联药物治疗。盐酸二甲双胍缓释片(北京万辉双鹤药业有限责任公司,国药准字H20041986),口服,0.5g,1次/d;瑞格列奈片(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20000362),口服,0.5mg,1次/d;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字J20120050),口服,10mg,1次/d。以上治疗共持续2个月,治疗期间根据患者的空腹血糖情况随时调整药物用量。观察组:在对照三联用药的基础上,按中医辨证论治,给予四逆汤加减口服。方药组成:制附子9g、干姜9g、炙甘草12g、加减:兼肺热津伤者,加石膏、知母、天花粉;气血亏虚者,加党参、黄芪、大枣;兼胃阴不足者,加麦冬、栀子、山药;兼肾阴亏虚者,加熟地、牛膝、桑寄生、杜仲;阴阳两虚,下肢浮肿、尿多如膏脂者,加桑螵蛸、茯苓、泽泻。上药煎服,1剂/d,分早晚温服各100mL,共服用2个月,服药期间随证加减。

1.7 观察指标 在治疗前和治疗结束后,分别采集2组患者的空腹静脉血液5mL,对患者的相关指标进行检测。1)糖代谢及脂代谢指标:使用光电比色分析法(美国贝克曼库尔特AU680全自动生化分析仪)检测患者的总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)及糖化血红蛋白(HbA1c),并将所得的HbA1C进行IFCC-HbA1c的换算,IFCC-HbA1c(mmol/mol)=[DCCT-HbA1c(%)-2.15]×10.929。将结果进行统计处理。2)GLUT4蛋白:将采集的血液样品室温放置2h,进行离心20min,取上清进行检测。检测方法使用酶联免疫吸附试验(ELISA)对GLUT4蛋白表达水平检测,用酶标仪计算样品浓度。(操作步骤按严格按照

人葡萄糖转运蛋白4 (GLUT4) ELISA 试剂盒说明书执行,试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司)。

1.8 疗效判定标准 显效:患者相关临床症状基本消失, FPG < 7.2 mmol/L, 2hFPG < 8.3 mmol/L, FPG 比治疗前降幅 > 30%;有效:患者的临床症状基本缓解或少量存在, 7.2 mmol/L ≤ FPG ≤ 8.3 mmol/L, 8.3 mmol/L ≤ 2h FPG ≤ 10.0 mmol/L, 10% ≤ FPG 比治疗前降幅 < 30%;无效:患者的临床症状改变不明显或无改变, FPG 降幅 < 10% [9]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,所有计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用方差分析;组内比较用 *t* 检验。计数资料则使用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗后,对照组的总有效率为 79.55%,观察组的总有效率为 95.45%,观察组明显优于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 观察组临床疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
对照组(<i>n</i> = 44)	15	20	9	79.55
观察组(<i>n</i> = 44)	24	18	2	95.45*

注:与对照组比较, * *P* < 0.05

2.2 2组血糖代谢情况比较 2组在治疗后的 IFCC-HbA1c、FPG 均有明显下降 (*P* < 0.05),且观察组优于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2组血糖代谢情况比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/mol)

组别	IFCC-HbA1c	FPG
对照组(<i>n</i> = 44)		
治疗前	75.32 ± 23.51	13.22 ± 3.83
治疗后	57.16 ± 10.38*	7.91 ± 2.17*
观察组(<i>n</i> = 44)		
治疗前	74.85 ± 23.16	13.09 ± 3.97
治疗后	45.32 ± 9.64* [△]	5.83 ± 2.09* [△]

注:与本组治疗前比较, * *P* < 0.05;与对照组治疗后比较, [△] *P* < 0.05

2.3 2组脂代谢情况比较 治疗后2组的 TG、LDL-C 水平明显降低, (*P* < 0.05),且观察组要明显优于对照组 (*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 2组 GLUT4 蛋白比较 与治疗前比较,治疗后2组 GLUT4 蛋白表达水平平均上调 (*P* < 0.05);其中观察组 GLUT4 蛋白表达较对照组高 (*P* < 0.05)。见图 1。

2.5 GLUT4 蛋白与糖代谢、脂代谢的相关性分析 GLUT4 蛋白表达与 IFCC-HbA1c、FPG、TG、LDL-C 的

相关性分析中显示均呈负相关。见表 4。

表 3 2组 TG、LDL-C 比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TG	LDL-C
对照组(<i>n</i> = 44)		
治疗前	75.32 ± 23.51	4.01 ± 1.53
治疗后	57.16 ± 10.38*	2.64 ± 1.04*
观察组(<i>n</i> = 44)		
治疗前	74.85 ± 23.16	3.93 ± 1.59
治疗后	45.32 ± 9.64* [△]	1.99 ± 0.89* [△]

注:与本组治疗前比较, * *P* < 0.05;与对照组治疗后比较, [△] *P* < 0.05

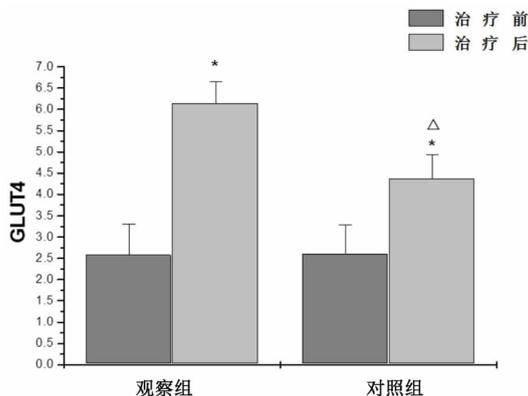


图 1 2组 GLUT4 蛋白水平比较

注:与本组治疗前比较, * *P* < 0.05;与对照组治疗后比较, [△] *P* < 0.05

表 4 GLUT4 蛋白与糖代谢、脂代谢的相关性

指标	IFCC-HbA1c	FPG	TG	LDL-C
GLUT4	<i>r</i> -0.698	-0.753	-0.664	-0.868
	<i>P</i> 0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

“消渴”在中医学的提出较早,出土于殷商时代甲骨文中就有关于“尿病”“消疾”的记载。《黄帝内经》中则进一步根据不同的病机,提出了“消瘴”“消渴”“肺消”“消中”“鬲消”等病证,对本病的病因,刘河间在《三消论》则云:“五志过极……致令消渴。”而在《灵枢·本藏篇》则提出消渴的发病与五脏娇弱有关,如“心脆则善病消瘴热中……肾脆善病消瘴易伤”。目前学者对消渴的病因病机进行总结,多认同本病的发生与先天禀赋不足,素体阴虚、饮食不节,情致失调,外感六淫,过度疲劳等原因致使机体阴虚燥热,久病阴阳相消,阴病及阳,至患者阳气亏虚,阳虚温煦无力,寒凝蕴结,日久难愈,是以本病后期主要病机以阳虚寒凝为主^[12-14]。本研究中所使用的四逆汤,出自张仲景之《伤寒论》,本用于主治少阴病,心肾阳衰寒厥之证,本研究通过加减裁使用来治疗糖尿病阳虚寒凝之证的患者,疗效也十分显

著,经过使用四逆汤加减的观察组治疗总有效率优于对照组。全方中以制附子为君,《伤寒溯源集》有云:“附子辛热,……大补命门之真阳,……”附子为大辛大热之品,为增补先天命门真火的第一要药,以迅速达到温肾壮阳,祛寒救逆的功效。干姜为其臣药,以振中焦之阳气,助附子之阳气得以升发而除里寒。制附子、干姜同用,可温壮脾肾之阳,祛寒救逆。炙甘草则为佐药,以制附子干姜之辛热伤阴,又可助干姜温阳健脾,使脾阳得健,水谷运化功能恢复正常,则“渴而饮水多,小便中有脂”“膝腿枯细,骨节酸疼”“脉微欲绝,手足麻木”等诸症自去。四逆汤全方共奏温肾壮阳,祛寒救逆;阳气化阴,阴生润燥而消渴自愈。

然而四逆汤对消渴病的的疗效机制尚不明确,因此本研究进一步探讨四逆汤加减对糖代谢、脂代谢和 GLUT4 的影响。脂肪组织除具备储存能量的功能外,还分泌多种具有不同功能的脂肪因子,在调节糖脂代谢中发挥着重要的作用,其水平和 2 型糖尿病患者、胰岛素抵抗等有着密切的相关。2 型糖尿病患者发病机制中最主要特征是胰岛素抵抗(IR),生理状况下,人体靶细胞膜仅需提供 20% 左右胰岛素受体与胰岛素正常结合,即可顺利传导胰岛素的刺激信号,调节好人体的糖代谢和脂代谢,正常发挥其生物学效应,这一生物学效应的降糖机制主要由胰岛素与胰岛素受体中的 α -亚单位结合,向下传导刺激胰岛素受体中的 β -亚单位上的酪氨酸蛋白激酶(TPK),激活 TPK 上的酪氨酸蛋白激酶使胰岛素受体发生自身磷酸化,达到活化的状态;同时,胰岛素受体的 β -亚单位与胰岛素受体底物-1(IRS-1)相结合,已活化的胰岛素受体激活 IRS-1 的多个酪氨酸残基发生磷酸化并与多种含有 SH2 结构域的蛋白质相结合,通过激活不同的信号转导通路而引起相应的生物学效应^[15];比如机体内葡萄糖的转运可能和 PI3K 信号转导通路的激活有关,该通路激活后贮存 GLUT4 的囊泡随着 PI3K 信号转导通路的激活而向细胞外膜移动,而细胞外膜上的 GLUT4 由于其增强的活性而使其在和葡萄糖结合后发生结构变化,由此转运回细胞内的葡萄糖反而恢复了原来的结构,增加机体对葡萄糖的摄取和利用率^[16]。假如,胰岛素降糖机制中的关键分子之一 GLUT4 表达异常,或上述这一生物学效应机制任何一个环节发生异常,均可能发生胰岛素抵抗,引发糖尿病。有研究显示,当 GLUT4 蛋白表达水平下调时,机体会随之出现胰岛素抵抗,降低体内葡萄糖的利用吸收,随之

出现相应的糖尿病症状,并且在合并脂代谢异常时,多以 TG 及 LDL-C 出现变化为主^[16],这与本研究观察结果一致。本研究结果显示,四逆汤加减治疗老年 2 型糖尿病患者上调 GLUT4 蛋白表达,且 GLUT4 蛋白表达情况与 IFCC-HbA1c、FPG、TG、LDL-C 的相关性分析中显示均呈负相关。然而由于本研究的条件限制,纳入研究的患者样本例数较少,研究的持续时间较短,四逆汤在老年 2 型糖尿病患者最佳疗程时间、远期疗效是否一致等方面仍需进一步完善研究。

总之,在对老年 2 型糖尿病合并脂代谢异常的患者进行治疗时,根据中医辨证论治结合四逆汤加减口服,降低 2 型糖尿病患者糖代谢和脂代谢的同时促进患者 GLUT4 水平的提高,从而增加患者对葡萄糖的吸收率和利用率,控制患者的糖代谢及脂代谢水平。

参考文献

- [1] Ametov AS, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Type 2 diabetes mellitus: Clinical aspects of genetics, nutrigenetics, and pharmacogenetics[J]. Ter Arkh, 2015, 87(8): 124-131.
- [2] CSC F, EYF W, AKC C, et al. Statin use reduces cardiovascular events and all-cause mortality amongst Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a 5-year cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 166.
- [3] Gao S, Zhao D, Qi Y, et al. The association between serum ferritin levels and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: A 10-year follow-up of the Chinese Multi-Provincial Cohort Study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 130(1): 154-162.
- [4] 冷雪, 谷丽艳, 朱芳. 2 型糖尿病中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 732-735.
- [5] 李宁. 健康管理对 2 型糖尿病患者的疗效评价[J]. 北方药学, 2012, 9(3): 71-73.
- [6] 于静, 孙朝文, 王浩激. 循证医学结合健康教育对早发 2 型糖尿病的效价分析与应用初探[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(S1): 149-150, 156.
- [7] 李有佳, 徐小彭, 梁剑梅. 维生素 B12 与叶酸联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及其对同型半胱氨酸的影响[J]. 中国药物经济学, 2012, 24(2): 97-100.
- [8] 王锋. 芪明颗粒治疗 2 型糖尿病患者干眼症的临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(20): 206-207.
- [9] 国家中医药管理局发布中华人民共和国中医药行业标准——《中医病证诊断疗效标准》[J]. 中医药管理杂志, 1994, 9(6): 2.
- [10] 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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 后插 2-后插 42 页.
- [11] 孙学东. 对《中药新药临床研究指导原则》的理解及体会[J]. 中药新药与临床药理, 1994, 2(3): 1-5.
- [12] 陈霞. 张玉琴从络病论治糖尿病周围神经病变(消渴痹证)[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(4): 18-19, 62.

糖类物质的沉积,避免血流变的异常;丹参的有效成分-丹参酮 IIA、丹酚酸 B 具有抗氧化、清除自由基、抗凋亡作用,因此在心脑血管疾病和肝纤维化中也具有积极作用。红花中羟基红花黄色素可直接改变血液流变性,改善局部微循环,降低血液黏度等;二者共同发挥作用,改善 DPN 患者血流变的异常,从而有效控制病情进展,减轻其周围神经受到的损伤。本研究结果显示,治疗后 2 组患肢正中神经、尺神经、腓总神经的 SNCV、MNCV 均明显增加,且观察组增加的更多,提示两药联合治疗 DPN 可明显改善患者患肢神经传导速度,整体临床治疗效果优于单唾液酸四己糖神经节苷脂单用。

综上所述,丹红注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗 DPN 不仅可调控患者血糖水平,缓解患者临床症状,还能提高患者患肢神经传导速度,临床疗效优于单唾液酸四己糖神经节苷脂单用;但由于本研究未能对安全性进行评估,且样本选择较为局限,因此仍需进一步扩大研究规模以确定其疗效及安全性。

参考文献

- [1] 杨婉花,张碧瑶,黄菁菁. 糖尿病周围神经病变的中医辨证和治疗进展[J]. 世界中医药,2015,10(9):1448-1452.
- [2] 胡智,朱哲宇,李勇,等. 糖尿病周围神经病变发病机制及治疗研究进展[J]. 人民军医,2017,10(4):409-411.
- [3] Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions [J]. Pharmacological Research, 2014,80(1):21-35.
- [4] 孙瑞兴. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合醒脑静注射液治疗急性脑出血临床研究[J]. 中国现代神经疾病杂志,2015,15(7):583-587.
- [5] 王鸿庆,孙继飞,徐云生. 糖尿病周围神经病变的中医研究进展[J]. 江苏中医药,2015,47(1):83-85.

- [6] 国家食品药品监督管理局. 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.
- [7] 卫生部疾病控制司.《中国糖尿病防治指南》(试行本)(节选)[J]. 中国慢性病预防与控制,2004,12(6):283-285.
- [8] 王永炎,严世芸. 实用中医内科学:中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009:144-146.
- [9] 邓红玲,张金红. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 云南中医学院学报,2013,36(2):76-78.
- [10] 张定安,王安宇,何光志,等. 水蛭胶囊联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中国医药指南,2014,12(11):286-287.
- [11] 关芳娟,高姗,关丽君. 国产与进口单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗小儿脑性瘫痪的疗效观察[J]. 中国药师,2014,17(1):123-125.
- [12] 张凡,张莉,何军. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(2):126-128.
- [13] 潘大军. 中医药治疗糖尿病周围神经病变[J]. 长春中医药大学学报,2015,28(6):39-40.
- [14] 栗娜,王战建. 丹红注射液治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展[J]. 医学综述,2014,20(11):2026-2028.
- [15] 张倩,许琳,王晓骁,等. 2206 例糖尿病患者临床联合使用丹红注射液的用药分析[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(21):2201-2205.
- [16] 陈勇,李晓琴,李燕. 丹红注射液对糖尿病伴高凝状态的疗效观察研究[J]. 西南国防医药,2017,27(12):1259-1262.
- [17] 张肖. 血清铁蛋白与糖尿病周围神经病变及神经传导速度关系的研究[D]. 唐山:河北联合大学,2014.
- [18] 张琦,王焱,樊官伟,等. 丹参及其活性成分舒张血管的作用网络和差异靶标分析[J]. 天津中医药,2016,33(12):705-709.
- [19] 庄钦,毛威. 丹参多种活性成分调节血管新生机制的研究概述[J]. 浙江中医药大学学报,2014,38(4):506-510.
- [20] 王明明,陈敏纯,李玉文,等. 羟基红花黄色素 A 联用 β -乳香酸对血瘀证模型大鼠凝血功能、NO、cGMP 的影响[J]. 中国药房,2014,25(47):4417-4419.

(2018-11-06 收稿 责任编辑:王杨)

(上接第 3030 页)

- [13] 李小娟,朱国茹. “阳虚致消”学说对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的意义及思考[J]. 中医研究,2005,18(11):4-7.
- [14] 曲文一,刘艳清,千育辉. 当归四逆汤治疗社区 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. 糖尿病新世界,2015,35(22):31-33.
- [15] Alharbi K K, Khan I A, Munshi A, et al. Association of the genetic

variants of insulin receptor substrate 1 (IRS-1) with type 2 diabetes mellitus in a Saudi population [J]. Endocrine, 2014, 47(2):472-477.

- [16] 张环,都敏,张晶晶,等. 2 型糖尿病的治疗与 GLUT4 的关系[J]. 中国临床研究,2013,26(12):1388-1389.

(2017-09-27 收稿 责任编辑:杨觉雄)