

# 养经煎协定方联合甲钴胺片改善阳虚寒凝、络脉瘀阻型糖尿病周围神经病变患者神经电生理的临床效果和作用机制

陈元史 黎传宝

(海南省琼海市中医院,琼海,571400)

**摘要** 目的:观察用养经煎协定方联合甲钴胺片改善阳虚寒凝、络脉瘀阻型糖尿病周围神经病变患者神经电生理的临床效果,探讨其治疗糖尿病周围神经病变的作用机制。方法:选取2017年2月至2018年2月琼海市中医医院收治的糖尿病周围神经病变患者110例作为研究对象,随机分为对照组与观察组,每组55例,对照组给予甲钴胺片口服,观察组在对照组基础上给予养经煎协定方口服治疗,连续治疗1个月。比较2组患者治疗前后的临床疗效及多伦临床评分系统(TCSS)评分,观察治疗前后2组患者神经传导速度的改善情况,监测血清中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平。结果:观察组有效率90.90%明显高于对照组的76.36%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,2组患者的神经传导速度较治疗前均有所改善,观察组患者的正中神经、腓总神经的神经传导速度SNCV、MNCV均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组患者的TCSS评分较治疗前显著降低,观察组患者的TCSS评分(4.02  $\pm$  1.80)分,明显低于对照组的(7.28  $\pm$  1.42)分,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组患者的外周血HIF-1 $\alpha$ 、sVCAM-1、MBP水平较治疗前显著降低,观察组患者的上述因子水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:养经煎协定方利于提高阳虚寒凝、络脉瘀阻证糖尿病周围神经病变患者的神经传导速度,在改善症状方面优势明显,可能是通过干预外周血HIF-1 $\alpha$ 、sVCAM-1、MBP水平以减轻神经微血管的内皮细胞损伤而保护神经实现的。

**关键词** 养经煎协定方;甲钴胺片;糖尿病周围神经病变;临床研究

## Exploration on Clinical Efficacy and Mechanism of the Combination of Empirical Formula of Yangjing Decoction and Mecobalamine Tablets in the Improvement of Neuroelectrophysiology in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy of Yang Deficiency, Cold Coagulation and Collaterals Stasis

Chen Yuanshi, Li Chuanbao

(Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine in Hainan Province, Qionghai 571400, China)

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy of an empirical formula of Yangjing Decoction combined with ecobalamine tablets to improve the neuroelectrophysiology in patients with diabetic peripheral neuropathy of yang deficiency, cold coagulation and collateral stasis, and to explore the mechanism of the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods:** A total of 110 cases of diabetic peripheral neuropathy admitted in Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2017 to February 2018 were selected as research subjects and treated, and they were randomly divided into control group and obserbation group, with 55 cases in each group. The control group was given oral mecobalamine tablets. On the treatment basis of the control group, the obserbation group was given the empirical formula of Yangjing Decoction orally. The treatment course lasted for a month. Clinical efficacy of the 2 groups of patients and Toronto clinical scoring system (TCSS) scores before and after the treatment were compared. Improvements of nerve conduction velocity in the 2 groups of patients before and after the treatment were observed. Levels of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and myelin basic protein (MBP) were monitored. **Results:** The effective rate of the obserbation group was 90.90%, significantly higher than 76.36% in the control group ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the nerve conduction velocity of the 2 groups of patients was improved compared with that before the treatment. In the obserbation group, the nerve conduction velocity of the median nerve and the nerve conduction velocity of common peroneal nerve, SNCV and MNCV, were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The TCSS scores of the 2 groups were significantly lower than those before the treatment, and the TCSS score (4.02  $\pm$  1.80) of the obserbation group was significantly lower than that of the control group (7.28  $\pm$  1.42) ( $P < 0.05$ ). Peripheral blood HIF-1, sVCAM-1, MBP levels of the 2 groups were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The empirical formula of Yangjing Decoc-

tion can improve the nerve conduction velocity of patients with diabetic peripheral neuropathy of yang deficiency, cold coagulation and collaterals stasis, and has prominent advantages in improving symptoms. Its efficacy may be related to that it can protect the nerve by intervening the levels of HIF-1 $\alpha$ , sVCAM-1 and MBP in peripheral blood to reduce the lesions of endothelial cells in nerve microvessels.

**Key Words** Empirical formula of Yangjing Decoction; Mecobalamin tablets; Diabetic peripheral neuropathy; Clinical research  
中图分类号: R289.5; R587 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.030

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,可累及全身周围神经系统的任何部分,严重者可导致足部溃疡、坏疽甚至截肢,是增加糖尿病患者死亡率的主要原因<sup>[1]</sup>。目前,DPN的发病机制尚未十分明确,普遍认为与神经营养因子的缺乏、代谢性炎症反应递质的升高、氧化应激损伤、血管损伤微循环障碍等因素有关<sup>[2]</sup>。现代医学临床上主要采用神经营养制剂、抗氧化剂、血管扩张剂等治疗,但疗效不甚满意。甲钴胺是辅酶型维生素B<sub>12</sub>制剂,能够参与神经组织代谢过程,使神经髓鞘中脂质卵磷脂合成加速,髓鞘形成加快,轴索结构蛋白的输送加快,轴索成分的再生过程增快,神经冲动传导和神经功能快速恢复<sup>[3]</sup>。近年来,中医药治疗DPN具有多途径、多环节、多靶点的优势与特色,临床报道证实,中药在营养神经、调节脂质代谢、减轻氧化应激损伤、保护内皮细胞功能等方面表现出良好效果<sup>[4]</sup>。DPN患者以“阳虚寒凝、络脉瘀阻”为主要病机,可出现肢体麻木、疼痛、腱反射减弱或消失、肌肉无力甚至萎缩等主要临床症状,主张以养经煎协定方联合甲钴胺片进行辨治。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年2月至2018年2月就诊于海南省琼海市中医医院的糖尿病周围神经病患者110例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组55例。对照组中男30例,女25例;年龄45~75岁,平均年龄(53.74 $\pm$ 3.25)岁;糖尿病病程3~13年,平均病程(6.42 $\pm$ 1.37)年;周围神经病变病程1~5年,平均病程(2.7 $\pm$ 0.4)年;舒张压(81.42 $\pm$ 7.35)mmHg;收缩压(133.25 $\pm$ 10.78)mmHg;体质量指数(23.45 $\pm$ 1.63)kg/m<sup>2</sup>;合并高脂血症23例,高血压21例,冠心病17例;观察组中男32例,女23例;年龄45~75岁,平均年龄(54.23 $\pm$ 3.07)岁;糖尿病病程3~15年,平均病程(6.51 $\pm$ 1.22)年;周围神经病变病程1~5年,平均病程(2.2 $\pm$ 0.7)年;舒张压(80.75 $\pm$ 7.26)mmHg;收缩压(130.42 $\pm$ 10.93)mmHg;体质量指数

(23.45 $\pm$ 1.63)kg/m<sup>2</sup>;合并高脂血症23例,高血压21例,冠心病17例;2组患者的一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)》<sup>[5]</sup>中阳虚寒凝、络脉瘀阻证DPN的诊断,结合临床症状、腱反射检查、肌电图、神经系统检查等确诊。主症:1)肢端麻木、发凉;2)肢端自发性疼痛;3)感觉异常或减退。次症:1)口唇、面色紫暗;2)肢软无力;3)腰膝酸软。舌质紫暗,有瘀斑或瘀点,脉沉细或沉涩。主症须1)2)3)必备,次症须第1)项必备,多于2项即可,结合舌脉诊断。

1.3 纳入标准 1)所有患者治疗前血糖控制平稳,符合上述阳虚寒凝、络脉瘀阻证诊断标准;2)四肢肌腱反射减弱或消失,深浅感觉明显减退;3)肌电图显示运动和感觉神经传导速度减慢;4)下肢运动和感觉神经传导速度分别低于45 m/s、40 m/s,上肢运动和感觉神经传导速度分别低于50 m/s、49 m/s;5)神经系统检查可示足部皮肤发凉、变薄、干燥、溃疡;6)近4周内未服用相关治疗药物;7)本研究经伦理委员会批准,签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)其他中医证型者;2)合并严重动静脉血管病变者;3)合并有严重肝肾功能障碍、心力衰竭者;4)妊娠糖尿病患者;5)合并糖尿病足、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病者;6)由营养障碍、化学药物损害、感染、甲状腺功能减退症、脑卒中、颈腰椎等其他原因引起的周围神经病变者;7)近期使用过本研究药物者。

1.5 脱落与剔除标准 1)意识障碍、精神疾病、严重心理疾患无法配合研究者;2)依从性差、资料不完整、药物过敏者;3)有严重感染性疾病者;4)自然脱落、无故失联者;5)治疗过程中突发意外事件需换治疗方案治疗者。

1.6 治疗方法 2组患者均给予控制饮食、血糖、血脂、血压、营养神经及改善微循环等常规治疗。对照组患者在此基础上给予甲钴胺片(卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20030812)餐后口服,

0.5 mg/次,3 次/d,连续治疗 1 个月。

观察组患者在对照组的基础上给予养经煎协定方联合治疗,方药组成如下:黄芪 30 g、炒党参 15 g、炮附片 10 g、桂枝 20 g、杜仲 15 g、细辛 3 g、花椒 15 g、威灵仙 10 g、川牛膝 15 g、赤芍 30 g、川芎 20 g、水蛭 6 g、络石藤 15 g、伸筋草 10 g、积雪草 9 g、白芥子 10 g、黄芩 9 g、甘草 6 g。随证加减,下肢发凉甚者加入蜈蚣、没药;痛甚者加入地龙、延胡索;瘀血甚者加入当归、路路通;乏力甚者加入炒白术;腰膝酸软甚者加入炒杜仲、桑寄生;纳少甚者加入炒麦芽;每日 1 剂,水煎服,早晚温服,连续治疗 1 个月。

1.7 观察指标 1)治疗前、治疗 4 周后采用肌电图仪(NDI-092 型号,上海海神医疗电子仪器有限公司生产)测定正中神经和腓总神经的感觉神经传导速度(SNCV)和运动神经传导速度(MNCV)。2)治疗前、治疗 4 周后采用多伦多临床神经病变评分(TC-SS)<sup>[6]</sup>对神经症状、感觉功能、神经反射 3 个领域的评分进行评价。对疼痛、下肢麻木、感觉异常、行走不利、乏力等神经症状根据有无给予 0 分(正常)、1 分(有症状)评价,满分 6 分;对右侧拇指的痛觉、触觉、位置觉、温度觉、振动觉等 5 项感觉功能评价用 0 分(正常)、1 分(异常),满分 5 分;对双侧踝反射、膝反射等神经反射用 0 分(正常)、1 分(减弱)、2 分(消失)分评价,满分 8 分,TCSS 总分 19 分。3)治疗前、治疗 4 周后于清晨抽取患者空腹静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定血清中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平,试剂盒均由南京信帆生物技术有限公司提供,严格按照试剂盒操作说明书进行操作。

1.8 疗效判定标准 参照《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016 年版)》<sup>[5]</sup>进行。显效:临床症状消失或基本消失,肌电图神经传导速度增加 $\geq 5$  m/s,腱反射恢复至正常;有效:临床症状好转,肌电图神经传导速度增加为 3~5 m/s,腱、膝反射未

恢复至正常;病情无变化甚者加重。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,神经传导速度、TCSS 评分、血清细胞因子水平等计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,数据符合正态分布,且方差齐,组间比较用独立样本  $t$  检验;计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组患者疗效比较 观察组有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
对照组( $n=55$ )	23	19	13	76.36
观察组( $n=55$ )	37	13	5	90.90*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.047$ ,\* $P < 0.05$

2.2 2 组患者神经传导速度比较 治疗后 2 组患者的神经传导速度较治疗前均有所改善,观察组患者的正中神经、腓总神经的神经传导速度 SNCV、MNCV 均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 2 组患者 TCSS 评分比较 治疗后,2 组患者的 TCSS 评分较治疗前显著降低,观察组患者的 TCSS 评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 2 组患者外周血因子水平比较 治疗后,2 组患者的外周血 HIF-1 $\alpha$ 、sVCAM-1、MBP 水平较治疗前显著降低,观察组患者的上述因子水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

现代研究认为,糖尿病发生周围神经病变的机制主要是因为糖尿病患者体内终末糖基化产物累积较多,诱发神经内血管组织缺血、缺氧,促进炎症反应递质释放,激活多元醇通路,进而诱发周围神经病变<sup>[7]</sup>。HIF-1 $\alpha$  即是机体在缺氧条件下所产生的一种重要的蛋白质调节因子,糖尿病患者体内的终末

表 2 2 组患者神经传导速度比较( $\bar{x}\pm s$ ,m/s)

组别	正中神经		腓总神经	
	SNCV	MNCV	SNCV	MNCV
对照组( $n=55$ )				
治疗前	40.64 $\pm$ 2.11	45.26 $\pm$ 2.37	33.73 $\pm$ 5.52	36.48 $\pm$ 2.78
治疗后	50.37 $\pm$ 2.43*	51.74 $\pm$ 3.54*	38.57 $\pm$ 6.10*	39.57 $\pm$ 3.02*
观察组( $n=55$ )				
治疗前	40.72 $\pm$ 2.07	45.32 $\pm$ 2.28	33.62 $\pm$ 5.42	36.37 $\pm$ 2.73
治疗后	59.04 $\pm$ 4.58* $\Delta$	57.43 $\pm$ 5.39* $\Delta$	51.74 $\pm$ 7.31* $\Delta$	46.01 $\pm$ 4.74* $\Delta$

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组患者 TCSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	治疗前	治疗后
对照组(n=55)	11.57 ± 1.56	7.28 ± 1.42*
观察组(n=55)	11.63 ± 1.53	4.02 ± 1.80*
t 值	0.771	4.297
P 值	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$

表4 2组患者外周血因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)	sVCAM-1 (ng/mL)	MBP (%)
对照组(n=55)			
治疗前	879.35 ± 73.52	97.25 ± 17.40	84.40 ± 4.78
治疗后	507.50 ± 52.48*	63.44 ± 13.25*	52.17 ± 2.93*
观察组(n=55)			
治疗前	885.06 ± 83.11	98.38 ± 15.37	83.15 ± 5.67
治疗后	264.17 ± 20.64* $\Delta$	22.30 ± 10.12* $\Delta$	23.45 ± 1.74* $\Delta$

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

糖基化产物广泛沉积于神经内血管,使管腔狭窄、闭塞,造成神经内膜血流减少、缺血和缺氧,诱发患者血清 HIF-1 $\alpha$  升高<sup>[8]</sup>。sVCAM-1 是一种糖蛋白,与神经内血管病变高度相关,其水平升高可导致神经血管内膜炎性反应加重,促成小栓子形成,严重堵塞毛细血管,诱发神经血管组织缺血、缺氧,加重神经损害<sup>[9]</sup>。MBP 则是一种神经髓鞘含有的脂蛋白,是营养神经髓鞘的重要营养物质,利于维持中枢神经髓鞘结构及功能的稳定,能够在一定程度上反映周围神经损害的范围及严重程度<sup>[10]</sup>。结合本研究结果可见,DPN 患者神经传导速度明显降低,外周血 HIF-1 $\alpha$ 、sVCAM-1、MBP 水平代偿性升高,这证实,DPN 患者存在明显的神经纤维损害。而随着治疗后神经症状的缓解及神经传导速度的改善,外周血 HIF-1 $\alpha$ 、sVCAM-1、MBP 水平明显下降,这说明,外周血 HIF-1 $\alpha$ 、sVCAM-1、MBP 水平变化能有效反映 DPN 患者神经内膜的血管病变的严重程度,可用于临床评估疗效。另一方面也说明,DPN 的发生主要原因在于微小血管病变引发局部微循环体系出现异常,致神经组织血液供应不足,组织缺血缺氧可引起神经内膜营养供应缺乏,致神经发生退行性改变,导致其功能缺损,使得多元醇通路代偿性激活,从而出现明显的神经纤维损害,与相关报道结果一致<sup>[11-12]</sup>。

中医学并无“糖尿病周围神经病变”之病名,临床多将其归属于“痹病”“痿病”的范畴。患者多因消渴日久,元阳受损,阳虚寒凝,阳气不化,四肢失于温养,加之寒湿、瘀血、浊邪阻络,则发生肢体疼痛、

麻木<sup>[13]</sup>。临床治之当首先辨清虚实,注重脾肾双补、扶正固本。养经煎协定方中黄芪、炒党参主温补脾阳,补后天以固本;现代研究认为,黄芪的主要活性成分黄芪甲苷具有降血糖、降血脂、改善胰岛素抵抗、改善内皮细胞与新生血管功能、抗炎、抗氧化、神经保护等作用。动物实验研究证实,黄芪甲苷能改善糖尿病模型大鼠有髓神经纤维脱髓鞘、神经外膜糖化蛋白的沉积现象,提高神经细胞膜和红细胞膜 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性以及神经组织中 GSH-Px 活性,抑制醛糖还原酶异常表达,提高神经传导速度和神经敏感性,改善大鼠 DPN 症状<sup>[14]</sup>。附子为补助元阳之主药,利于清阳之气得升;桂枝性味辛温,可温通血脉、利水助阳;细辛为辛香通散之品,可开经络之壅遏,助药力易达病所;花椒辛温,长于温中止痛;杜仲主人肝肾,功可强腰膝、补肝肾、利关节、强筋骨;威灵仙功可祛风除湿、通络止痛;川牛膝、赤芍、川芎、水蛭功可活血化瘀,使气行血行,尤其水蛭一味,味咸入血,气腥善行,可逐瘀血而不伤新血;现代医学认为,川芎嗪(TMP)对以糖尿病为代表的代谢性疾病并发周围神经系统病变具有一定保护作用,尤其对周围神经同种异体移植细胞再生具有保护作用,且能明显改善周围神经疼痛<sup>[15]</sup>。水蛭可有效改善局部血液微循环,抑制血小板的异常凝聚,有效缓解 DPN 病变所致的疼痛症状,显著提高受损神经的传导速度<sup>[16]</sup>;络石藤气味平和,专于舒筋活络,增强通经活血之功;伸筋草长于舒筋活络、祛风除湿、消肿止痛;积雪草功在清热利湿,解毒消肿;金艳和高晓洁<sup>[17]</sup>研究发现,积雪草苷可以下调脊髓 IL-1、TNF 水平,抑制脊髓背角小胶质细胞的活性,从而减轻糖尿病周围神经痛。白芥子辛能入肺,温能发散,故有利气豁痰、温中开胃、散痛消肿、辟恶之功;黄芩善清肺胃之热,有泻火解毒、燥湿消浊之功;药理研究证实,黄芩素有抗氧化应激、抗炎、抗菌、抗血栓形成、保护神经元等多种生物效用,可通过抗氧化应激、抑制蛋白激酶 C(PKC)、P3 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)及多元醇通路的激活等途径延缓 DPN 的发生<sup>[18]</sup>。甘草健脾和中、调和诸药。全方配伍,攻补兼施,共奏益气温阳、疏通经络之功。

本研究结果显示,采用养经煎协定方联合甲钴胺片治疗的 DPN 患者疗效明显增加;尤其对于患者神经症状、感觉功能、神经反射 3 个领域的 TCSS 评分干预效果更为明显,更利于提高患者的神经传导速度,其效果明显优于单纯的甲钴胺治疗。

总之,加用养经煎协定方治疗 DPN 效果理想,

其扶正与祛邪并举,符合“阳虚寒凝、络脉瘀阻证”DPN的病机特点,利于改善神经症状,提高神经传导速度,可能是通过干预外周血 HIF-1 $\alpha$ 、sVCAM-1、MBP 水平以减轻神经微血管的内皮细胞损伤而保护神经实现的。但是因本研究样本量有限,其药物的具体起效机制还要进一步证实探讨。

参考文献

[1] Meyer-Hamme G, Friedemann T, Greten HJ, et al. ACUDIN-ACU-puncture and laser acupuncture for treatment of Diabetic peripheral Neuropathy: a randomized, placebo-controlled, partially double-blinded trial[J]. BMC Neurol,2018,18(1):40.

[2] Esser P, Collett J, Maynard K, et al. Single Sensor Gait Analysis to Detect Diabetic Peripheral Neuropathy: A Proof of Principle Study [J]. Diabetes Metab J,2018,42(1):82-86.

[3] 宋丹,杨娟,倪洪岗,等.补阳还五汤加减联合  $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对 SOD、MDA、T-AOC 等氧化应激指标的影响[J]. 贵州医药,2018,42(7):859-860.

[4] 王宏伟,冷锦红. 糖尿病周围神经病变的中医药治疗研究进展 [J]. 中医药信息,2017,34(4):124-128.

[5] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)[J]. 中医杂志,2017,58(7):625-630.

[6] 刘凤,毛季萍,颜湘,等. 多伦多临床评分系统在糖尿病周围神经病变中的应用价值[J]. 中南大学学报:医学版,2008,33(12):1137-1141.

[7] Jin HY, Lee KA, Park TS. The impact of glycemic variability on diabetic peripheral neuropathy[J]. Endocrine,2016,53(3):1-6.

[8] 张丽,罗荔,陆春晖,等. 血清缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、髓鞘碱性蛋白和

超敏 C 反应蛋白在糖尿病周围神经病变中的变化及临床意义 [J]. 中国医药导报,2017,14(15):174-178.

[9] 王英英,唐咏春. 老年 2 型糖尿病周围神经病变患者血清白细胞介素-1 $\beta$ 、同型半胱氨酸、可溶性血管细胞黏附分子-1 的水平变化及意义[J]. 中国老年学杂志,2018,38(1):77-79.

[10] 欧玉玲. 丹参多酚酸盐联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 北方药学,2019,16(2):90-91.

[11] 袁海波. 桃红四物汤合参芪麦味地黄汤治疗气阴两虚兼瘀型糖尿病周围神经病变 25 例[J]. 环球中医药,2018,11(2):299-302.

[12] 齐敬霄. 评价  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2016,16(73):120-120,124.

[13] 黄俊臣,马茂芝,赵明刚,等. 足浴 2 号方治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 中医学报,2018,33(6):996-1000.

[14] 尤良震,林逸轩,方朝晖,等. 黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(24):4700-4706.

[15] 唐泽耀,王世龙,林原. 川芎嗪对糖尿病神经组织并发症保护作用及机制的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2011,25(1):114-118.

[16] 刘璇,高美凤,孔毅. 水蛭化学成分及药理作用的研究进展[J]. 药物生物技术,2017,24(1):76-80.

[17] 金艳,高晓洁. 积雪草苷对糖尿病周围神经痛的作用及其机制 [J]. 中药药理与临床,2013,29(5):39-41.

[18] 王星,李彩娜,申竹芳. 黄芩素对糖尿病周围神经病变保护作用机制研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(1):70-72,76.

(2018-11-07 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1765 页)

[7] 许隽永,赵玉萍,刘青兰,等. 蒲地蓝可炎宁牙膏治疗复发性阿弗他溃疡的临床研究[J]. 口腔医学,2016,36(11):1023-1026.

[8] 张敬,王婷婷,漆明. 复发性阿弗他溃疡患者外周血中 TGF- $\beta$ 1 和 IL-10 的表达水平及其临床意义[J]. 实用口腔医学杂志,2014,30(1):81-84.

[9] 洪滔. 西帕依固龈液联合口炎清颗粒治疗复发性阿弗他溃疡临床疗效观察[J]. 实用口腔医学杂志,2014,30(3):431-433.

[10] Oyetola EO, Mogaji IK, Agho TO, et al. PATTERN OF PRESENTATION OF ORAL ULCERATIONS IN PATIENTS ATTENDING AN ORAL MEDICINE CLINIC IN NIGERIA[J]. Ann Ib Postgrad Med, 2018,16(1):9-11.

[11] 陈思宇,刘健,季于琪. 半导体激光治疗轻型复发性阿弗他溃疡疗效的 Meta 分析[J]. 海南医学,2018,29(18):2628-2632.

[12] 刘丹. 雷尼替丁联合西地碘含片治疗复发性阿弗他溃疡的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2017,32(2):311-313.

[13] 邹玉红,杨静,陈春华. 复发性口腔溃疡患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-2,6 与免疫功能的相关性[J]. 海南医学院学报,2015,21(9):1299-1301.

[14] 刘好好,许子悦,谢春雨,等. 复发性口腔溃疡与 T 细胞免疫研究进展[J]. 现代免疫学,2016,36(1):72-75.

[15] 张子川,李珊,方会清. 复发性阿弗他溃疡患者 25 羟维生素 D 水平的研究[J]. 北京口腔医学,2017,25(1):24-26.

[16] Arafa MG, Ghalwash D, El-Kersh DM, et al. Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films: A randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers[J]. Sci Rep,2018,8(1):18056.

[17] 陈光,张子川,李珊. 复发性阿弗他溃疡患者机体总抗氧化能力(T-AOC)的含量变化与意义[J]. 现代口腔医学杂志,2017,31(4):232-234.

[18] Thakrar P, Chaudhry SI. Oral Ulceration: An Overview of Diagnosis and Management[J]. Prim Dent J,2016,5(1):30-33.

[19] Han J, He Z, Li K, et al. Microarray analysis of potential genes in the pathogenesis of recurrent oral ulcer[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(10):12419-12427.

[20] 洪晨,王翔,王文梅,等. 复发性阿弗他溃疡的心理因素分析 [J]. 中国实用口腔科杂志,2017,10(6):345-348.

(2019-02-26 收稿 责任编辑:王明)