

黄芪桂枝五物汤对气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者的治疗效果及血浆 microRNA-146a 对其诊断效能的初步研究

王静茹, 李乔

中国中医科学院附属广安门医院(南区), 北京 102600

摘要: **背景** 糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见且危害严重的慢性并发症之一, 寻找与 DPN 发生、发展及疗效相关的生物学标志物, 对于实现早期精准诊断、动态监测病情和指导个体化治疗具有重要的临床意义。近年来, 中医药如黄芪桂枝五物汤在改善 DPN 症状方面显示出一定潜力, 但其疗效的客观评价仍面临挑战。**目的** 分析黄芪桂枝五物汤对气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者的疗效, 探讨血浆 microRNA-146a 对 DPN 的诊断评估价值。**方法** 2022年1月至2023年12月中国中医科学院附属广安门医院(南区)内分泌科收治的气虚血瘀型 DPN 患者随机分为2组, 对照组在糖尿病基础治疗基础上给予甲钴胺治疗, 观察组给予甲钴胺联合黄芪桂枝五物汤加减方治疗。观察并比较两组疗效、血糖、神经传导速度、中医证候积分及血浆 microRNA-146a 水平的变化, 分析 microRNA-146a 对 DPN 的诊断效能。**结果** 最终分析共纳入 54 例气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者, 其中观察组 28 例, 男女比例为 19:9, 平均年龄(35.2±8.5)岁。对照组 26 例, 男女比例为 17:9, 平均年龄(36.8±7.9)岁, 两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组总有效率显著高于对照组(89.3% vs 57.7%, $P=0.008$)。治疗后两组患者胫神经传导速度均显著提升($P<0.05$), 但观察组较对照组改善更明显[左胫神经: (44.14±3.39) m/s vs (41.95±3.03) m/s, $P=0.016$; 右胫神经: (43.07±3.01) m/s vs (41.39±2.22) m/s, $P=0.024$]。治疗后两组患者空腹血糖及餐后 2 h 血糖均较同组治疗前显著降低, 且观察组较对照组降低更明显[空腹血糖: (7.13±0.78) mmol/L vs (7.86±1.08) mmol/L, $P=0.006$; 餐后 2 h 血糖: (9.65±0.78) mmol/L vs (10.47±1.49) mmol/L, $P=0.013$]。治疗后观察组血浆 microRNA-146a 水平高于对照组 [$M(IQR)$: 15.46(5.41~23.11) vs 8.65(4.16~11.94), $P=0.018$]。血浆 microRNA-146a 对 DPN 的诊断效能: ROC-AUC (95%CI) 为 0.769(0.614~0.905), 诊断阈值为 10。**结论** 黄芪桂枝五物汤加减方可减轻气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者的神经症状及神经缺陷, 增加神经传导速度, 改善临床症状, 并增加血浆 microRNA-146a 表达。血浆 microRNA-146a 的表达水平对 DPN 具有一定的诊断与评估价值, 提示其有望成为潜在的诊断标志物。

关键词: 中医药; 黄芪桂枝五物汤; 气虚血瘀型; 周围神经病变; 血浆 microRNA-146a

中图分类号: R587.2; R255.6

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2026)01-0083-07

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25042105

引用本文: 王静茹, 李乔. 黄芪桂枝五物汤对气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者的治疗效果及血浆 microRNA-146a 对其诊断效能的初步研究 [J]. 解放军医学院学报, 2026, 47 (1): 83-89.

Preliminary study in patients with Qi deficiency and blood stasis type of diabetic peripheral neuropathy: Therapeutic effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and diagnostic effect of plasma microRNA-146a

WANG Jingru, LI Qiao

South Area of Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102600, China

Corresponding author: LI Qiao. Email: liqiaozb@163.com

Abstract: Background Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common and serious chronic complications of diabetes. Identifying biological markers related to the occurrence, development, and treatment efficacy of DPN is of great clinical significance for achieving early precise diagnosis, dynamic monitoring of the condition, and guiding individualized treatment. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM), such as Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, has shown certain potential in improving DPN symptoms, but objective evaluation of its efficacy still faces challenges. **Objective** To analyze the efficacy of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on patients with Qi deficiency and blood stasis type DPN, and explore the diagnostic evaluation

收稿日期: 2025-04-21

基金项目: 中国中医科学院广安门医院(南区)院级科研基金(Y2021-10); 中国中医科学院广安门医院(南区)第4批倪青主任医师学术经验传承

第一作者: 王静茹, 硕士, 主治医师。Email: zifude@126.com

通信作者: 李乔, 硕士, 副主任医师。Email: liqiaozb@163.com

value of plasma microRNA-146a for DPN. **Methods** Patients with Qi deficiency and blood stasis type DPN admitted to the Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital (South District), China Academy of Chinese Medical Sciences, from January 2022 to December 2023 were randomly divided into control group (Western medicine group) and observation group (TCM addition group). The control group received mecobalamin treatment based on basic diabetes treatment, while the observation group received mecobalamin combined with modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction. Efficacy, blood glucose levels, nerve conduction velocity, TCM syndrome scores, and changes in plasma microRNA-146a levels were observed. The levels of microRNA-146a were compared with those in non-DPN diabetic patients to evaluate its diagnostic efficacy for DPN. **Results** A total of 54 patients with diabetes mellitus peripheral neuropathy of the Qi deficiency and blood stasis type were included in the final analysis. Among them, the observation group consisted of 28 cases, with 19 males and 9 females, aged (35.2 ± 8.5) years. The control group consisted of 26 cases, with 17 males and 9 females, aged (36.8 ± 7.9) years. The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (89.3% vs 57.7% , $P=0.008$). After treatment, the tibial nerve conduction velocity in both groups was significantly improved ($P<0.05$), but the improvement in the observation group was more significant than that in the control group (left tibial nerve: $[44.14 \pm 3.39]$ m/s vs $[41.95 \pm 3.03]$ m/s, $P=0.016$; right tibial nerve: $[43.07 \pm 3.01]$ m/s vs $[41.39 \pm 2.22]$ m/s, $P=0.024$). After treatment, the fasting blood glucose and 2-hour postprandial blood glucose in both groups were significantly lower than those before treatment in the same group, and the reduction in the observation group was more significant than that in the control group (fasting blood glucose: $[7.13 \pm 0.78]$ mmol/L vs $[7.86 \pm 1.08]$ mmol/L, $P=0.006$; 2-hour postprandial blood glucose: $[9.65 \pm 0.78]$ mmol/L vs $[10.47 \pm 1.49]$ mmol/L, $P=0.013$). After treatment, the plasma microRNA-146a level in the observation group was higher than that in the control group ($[M[Q]R]: 15.46(5.41 - 23.11)$ vs $8.65(4.16 - 11.94)$, $P=0.018$). The ROC-AUC of diagnostic efficacy of plasma microRNA-146a for DPN was 0.769 (95% CI: 0.614 - 0.905), with a diagnostic threshold of 10. **Conclusion** Modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction can alleviate neurological symptoms and defects in patients with Qi deficiency and blood stasis type DPN, increase nerve conduction velocity, improve clinical symptoms, and increase plasma microRNA-146a expression. The expression level of plasma microRNA-146a has certain diagnostic and evaluation value for DPN, suggesting that it has the potential to become a potential diagnostic marker.

Keywords: traditional chinese medicine; Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; Qi deficiency and blood stasis syndrome; peripheral neuropathy; plasma microRNA-146a

Cited as: Wang JR, Li Q. Preliminary study in patients with Qi deficiency and blood stasis type of diabetic peripheral neuropathy: Therapeutic effect of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and diagnostic effect of plasma microRNA-146a [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2026, 47(1): 83-89.

糖尿病发病率逐年升高,是仅次于肿瘤和心血管疾病的第三大常见疾病^[1]。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,且是导致2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者截肢和死亡的重要原因^[2-3]。当前西医针对DPN的治疗,主要在控制血糖的基础上予以营养神经类药物,可缓解疾病症状,但整体疗效有限,仍有部分患者症状改善不明显^[4-5]。近年来,中医通过多方面、多靶点的作用机制,在糖尿病周围神经病变治疗中显示出独特的优势。黄芪桂枝五物汤作为中医经典方剂,具有抗炎、免疫调节、促进血液循环、神经保护和组织修复作用,可改善DPN患者临床症状^[6]。但DPN的早期诊断仍然是临床实践中面临的一个挑战。有研究表明miRNAs与DPN的发生发展密切相关,但两者之间互相影响的机制比较复杂,目前仍无定论。通过改变或者修饰相关miRNAs的表达,可作为DPN诊疗的新靶点,这已成为近年来研究的热点^[7]。本研究使用黄芪桂枝五物汤联合甲钴胺片治疗糖尿病周围神经病变(气虚血瘀型),并探讨其对患者神经传导速度及microRNA-146a的影响,旨在为临床医师对DPN

的有效治疗及早期诊断提供循证学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2023年12月中国中医科学院附属广安门医院(南区)内分泌科收治的气虚血瘀型DPN患者(患者组)。纳入标准:(1)符合西医DPN诊断标准;(2)符合中医辨为气阴两虚夹瘀型诊断;(3)年龄20~70岁。排除标准:(1)其他病因引起的神经病变,如颈腰椎病变、脑梗死、格林—巴利综合征;(2)严重动静脉血管性病变等;(3)药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤;(4)入院资料不全,伴有严重基础心脑血管疾病、脑卒中、严重心肝肾障碍、传染病、恶性肿瘤、有精神或认知障碍者。此外,本研究还采集了30例无周围神经病变的糖尿病(非DPN)患者的血液microRNA-146a水平资料。纳入标准:(1)确诊为糖尿病,病程和患者组相近;(2)年龄和患者组相近,20~70岁。排除标准:(1)急性心功能不全、脑血管病、肝病、恶性肿瘤、慢性肾功能不全及血液系统疾病等患者;(2)糖尿病急性并发症,以及严重感染、

手术应激情况；(3)有甲亢、皮质醇增多症等内分泌系统疾病患者。

本研究获中国中医科学院附属广安门医院医学伦理委员会批准(编号：中国中医科学院广安门医院医学伦理委员会EC-AF-054)，所有患者签署知情同意书。

1.2 诊断标准

DPN患者组西医诊断标准：参照中华医学会糖尿病学分会制定的2017年版《中国2型糖尿病防治指南》中DPN的诊断标准：(1)明确的糖尿病病史；(2)诊断糖尿病时或之后出现的神经病变；(3)临床症状和体征与DPN的表现相符；(4)有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者，5项检查(踝反射、针刺痛觉、振动觉、压力觉、温度觉)中任1项异常；无临床症状者，5项检查中任2项异常，临床诊断为DPN。DPN患者组中医诊断标准：为气阴两虚夹瘀型，辨证参照2007年中华中医药学会颁布的《糖尿病中医防治指南·糖尿病周围神经病变》。主症：肢体麻木，如蚁行感，肢末时痛，多刺痛，夜间为甚。次症：神疲气短，五心烦热，自汗，失眠多梦，腰膝酸软，头晕耳鸣。舌脉：舌质暗淡或有瘀点，苔薄或花剥少津，脉细数或细涩。满足主症2项、次症2项，舌脉各1项即可辨为此证。

1.3 研究分组与治疗方法

对照组：给予控制血糖及甲钴胺营养神经治疗。参照2017年版《中国2型糖尿病防治指南》中DPN的治疗原则。(1)基础治疗：糖尿病健康教育，低盐低脂糖尿病饮食，适当运动，控制体质量等；(2)控制血糖：合理选用口服降糖西药或胰岛素，使空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L，餐后2 h血糖 ≤ 10.0 mmol/L；(3)营养神经治疗：甲钴胺片0.5 mg 3/日口服(日本卫材)，2周为1个疗程；共治疗2个疗程。

观察组：在对照组治疗基础上，给予口服黄芪桂枝五物汤治疗。药物组成：黄芪30 g，桂枝10 g，芍药10 g，当归10 g，桃仁10 g，红花3 g，川芎10 g，川牛膝10 g，生姜20 g，大枣4枚，用400 mL水煎煮1.5 h，留取约200 mL，早晚各服1次，每次100 mL。煎服法：由我院煎药室代煎服，每剂煎200 mL，每日1剂，早晚餐后30 min各分服100 mL。2周为1个疗程，共治疗2个疗程。随证加减：由主管医师根据证候变化随证加减。

本研究还采集了30例无周围神经病变的糖尿

病(非DPN)患者的血液microRNA-146a水平资料，作为microRNA-146a研究单项的阴性对照组。

1.4 评价指标及测量方法

1.4.1 综合疗效 依据中医证候积分采用尼莫地平法进行评估。即：(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显效：临床症状基本消失，证候积分减少 $\geq 70\%$ ，神经传导速度提高 $\geq 10\%$ ；有效：临床症状较前好转，证候积分减少30%~69%，神经传导速度提高 $\geq 5\%$ ；无效：临床症状无改善或加重，神经传导速度未增加甚至延缓。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 中医证候积分 参照2007年《糖尿病中医防治指南·糖尿病周围神经病变》及2002年《中药新药临床研究指导原则》中糖尿病周围神经病变气虚血瘀证表现，即肢体麻木，肢末多刺痛、夜间为甚，神疲气短，五心烦热，自汗，失眠多梦，腰膝酸软，头晕耳鸣等共8项，每个症状分为无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分)4个等级，并分别给予相应的分数；舌质暗淡、有瘀点、苔花剥少津各计1分，脉细数、细涩各计1分。

1.4.3 运动神经传导速度 使用肌电图检测双侧胫神经的运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)及感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)，采用丹麦维迪公司生产的KeypointTM型肌电图机检测。

1.4.4 血糖等常规指标 对治疗前后两组患者空腹(禁食8 h)血糖、餐后2 h(进食开始计时)血糖进行检测，采用静脉血浆血糖监测仪器(全自动生化分析仪)进行分析。

1.4.5 常规临床检查指标 一般检查项目(心率、血压、呼吸等)、血、尿、便常规、心电图和肝肾功能检查。各项指标均于治疗前后各检测1次。

1.4.6 血浆microRNA-146a水平 采用实时定量PCR检测，并以U6等内参基因校准，测定血液中microRNA-146a的相对水平。其引物信息列于表1。

1.5 样本量估算

本研究主要的研究指标为血浆microRNA-146a水平，故按定量资料成组研究设计。估算公式来自孙振球主编的研究生教材《医学统计学》(人民卫生出版社)第4版P573：

$$n_{\text{各组}} = 2 \times (\mu_{\alpha} + \mu_{\beta})^2 / (\delta/S)^2 + \mu_{\alpha}/4。$$

根据预研究实践，两组均数差 δ 约为8~16，取最小值8，样本标准差 S 分别为3~8间，取最大

表 1 PCR测定所用引物序列

Tab. 1 Primer sequences used in PCR assays

基因名称	引物名称	引物序列
U6(内参)	U6-up	CTCGCTTCGGCAGCACATATACT
	U6-down	ACGCTTCACGAATTTCGCTGTCT
	U6-RT	ACGCTTCACGAATTTCGCTGTCT
hsa-microRNA-146a	hsa-microRNA-146a-5p-F	CGGCATGAGAACTGAATTCC
	hsa-microRNA-146a-5p-RT	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGATATTCGCACTGGATACGACAACCCAT
	miR-R2	TCGTATCCAGTGCAGGGTC

值 8, 最小的 δ/S 比值约为 1(8/8)。同时设定 $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$, 据此计算得各组样本量为 22, 共 44 例, 放大 20% 为(不少于)52 例。

1.6 统计学方法

采用 SPSS26.0 进行数据分析。研究资料中的计量数据, 均行正态性检验, 正态计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述, 两组间的比较为成组 t 检验或校正 t 检验(统计量为 t), 组内前后比较为配对 t 检验(统计量为 t)。偏态资料以中位数 $M(IQR)$ 描述, 比较为 Wilcoxon 秩检验(统计量为 Z)。计数资料以例数及率描述, 两组比较为卡方检验或校正卡方检验(统计量为 χ^2)。此外, 相关分析采用 Pearson 相关检验。诊断评估价值分析为受试者工作特征曲线(receiver operation characteristic, ROC)分析。统计检验水准 $\alpha=0.05$, 均为双侧检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

60 例气虚血瘀型糖尿病周围神经病变患者进行随机分组, 每组 30 例, 其中 6 例因自身原因退出研究(观察组 2 例, 对照组 4 例), 最终 54 例纳入分析。其中男 36 例, 女 18 例。年龄 26~60 岁, 平均(36.0 \pm 8.6)岁。两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

2.2 两组疗效及安全性评价比较

2.2.1 治疗有效率 观察组总有效率显著高于对

表 2 两组患者基线资料比较

Tab. 2 Comparison of baseline data between the two groups

指标	观察组(n=28)	对照组(n=26)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	19/9	17/9	0.037	0.847
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	35.2 \pm 8.5	36.8 \pm 7.9	0.702	0.486
糖尿病病史/(周, $\bar{x}\pm s$)	8.15 \pm 3.20	8.71 \pm 3.70	0.596	0.554
空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9.93 \pm 2.90	9.51 \pm 2.44	0.574	0.569

照组(89.29% vs 57.69%, $P=0.008$), 见表 3。

表 3 两组糖尿病周围神经病变临床疗效对比(例, %)

Tab. 3 Clinical efficacy comparison of diabetic peripheral neuropathy between the two groups (n, %)

疗效	观察组(n=28)	对照组(n=26)	χ^2 值	P 值
显效	19(67.9)	13(50.0)	7.007	0.008
有效	6(21.4)	2(7.7)		
无效	3(10.7)	11(42.3)		
总有效	25(89.3)	15(57.7)		

2.2.2 神经传导速度 治疗后两组患者胫神经传导速度均明显提升($P<0.05$), 但观察组较对照组改善更明显[左胫神经: (44.14 \pm 3.39) m/s vs (41.95 \pm 3.03) m/s, $P=0.016$; 右胫神经: (43.07 \pm 3.01) m/s vs (41.39 \pm 2.22) m/s, $P=0.024$]。见表 4。

2.2.3 血糖 治疗后两组患者空腹血糖及餐后 2 h 血糖均较同组治疗前显著降低, 且观察组较对照组降低更明显[空腹血糖: (7.13 \pm 0.78) mmol/L vs (7.86 \pm 1.08) mmol/L, $P=0.006$; 餐后 2 h 血糖: (9.65 \pm 0.78) mmol/L vs (10.47 \pm 1.49) mmol/L, $P=0.013$]。见表 4。

表 4 治疗前后两组患者血糖及神经传导速度比较

Tab. 4 Comparison of blood glucose and nerve conduction velocity between the two groups before and after treatment

指标	观察组(n=28)		对照组(n=26)		组间比较 P 值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9.93 \pm 2.90	7.13 \pm 0.78	9.51 \pm 2.44	7.86 \pm 1.08	0.568	0.006
餐后 2 h 血糖/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	12.48 \pm 3.14	9.65 \pm 0.78	12.34 \pm 2.98	10.47 \pm 1.49	0.867	0.013
左胫神经/(m/s, $\bar{x}\pm s$)	39.41 \pm 2.86	44.14 \pm 3.39	39.5 \pm 2.77	41.95 \pm 3.03	0.907	0.016
右胫神经/(m/s, $\bar{x}\pm s$)	37.81 \pm 1.76	43.07 \pm 3.01	37.90 \pm 1.68	41.39 \pm 2.22	0.848	0.024

各指标各组内治疗前后相比, 均为 $P<0.05$ (未在表内列示)。

2.2.4 安全性评价 两组患者治疗前后均未出现恶心呕吐、皮疹等不良反应，血常规、肝肾功能和心电图检查均未见明显异常改变。

2.3 血浆 microRNA-146a 水平变化诊断周围神经病变效能评价

本研究观测到 DPN 患者血浆 microRNA-146a 随病情有明显变化，提示其可能和周围神经病变病情有密切关联。而本研究采集的对照组相应数据，与 DPN 患者水平有显著差异。

2.3.1 microRNA-146a 水平变化 两 DPN 患者组治疗前的血液 microRNA-146a 水平相近，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组的病情有明显好转，对应的血浆 microRNA-146a 水平显著升高($P<0.05$)。而对照组血浆 microRNA-146a 水平升高幅度不大，治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组的血浆 microRNA-146a 水平显著高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 5。

表 5 两患者组血液 microRNA-146a 水平前后比较 [M(IQR)]
Tab. 5 Comparison of blood microRNA-146a levels before and after treatment between the two groups (M[IQR])

时间	观察组(n=28)	对照组(n=26)	U 值	P 值
治疗前	6.12(2.55 ~ 10.42)	6.34(2.61 ~ 11.53)	0.290	0.772
治疗后	15.46(5.41 ~ 23.11)	8.65(4.16 ~ 11.94)	2.366	0.018

表中数据为 microRNA-146a 相对水平，按 2023020420 批次检测结果进行全集校正/归一化处理。观察组组内前后比较 $P<0.05$ ，对照组组内前后比较 $P>0.05$ 。

2.3.2 血液 microRNA-146a 水平与周围神经病变的关联关系 由表 6 知，阴性对照组(无 DPN 糖尿病患者)的血浆 microRNA-146a 水平明显偏高，而 DPN 患者组(由观察组和对照组合并)则明显偏低。Pearson 相关显示血浆 microRNA-146a 水平和 DPN 显著相关($r=-0.328$, $P=0.016$)。相关数据散点图见图 1。

表 6 血液 microRNA-146a 水平和周围神经病变的相关性 [M(IQR)]

Tab. 6 Correlation between blood microRNA-146a levels and peripheral neuropathy [M(IQR)]

指标	DPN 患者组(n=54)	无 DPN 糖尿病患者组(n=30)	r 值	P 值
microRNA-146a	6.26(2.55, 10.81)	17.82(9.52, 20.86)	-0.328	0.016

2.3.3 血浆 microRNA-146a 水平对糖尿病患者周围神经病变 DPN 的诊断评估效能 以血液 microRNA-146a 为 DPN 诊断效应指标，并参考临

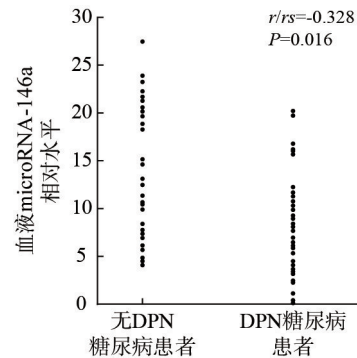


图 1 血液 microRNA-146a 水平和周围神经病变的相关性
Fig. 1 Correlation between blood microRNA-146a levels and peripheral neuropathy

床实践划分成若干个组段。再以 DPN 患者组($n=54$)为阳性样本，无 DPN 糖尿病患者组($n=30$)为阴性样本，行 ROC 分析。结果显示：血浆 microRNA-146a 对糖尿病患者周围神经病变 DPN 有一定的诊断评估效能：ROC-AUC(95% CI)为 0.769(0.614 ~ 0.905)，诊断阈值为 10，灵敏度、特异度、准确度分别为 0.759(41/54)、0.767(23/30)、0.762(64/84)，对应的 ROC 分析曲线见图 2。

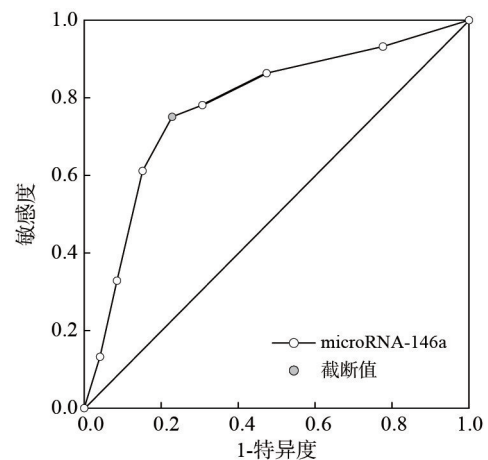


图 2 ROC 曲线
Fig. 2 ROC curve

3 讨论

DPN 是糖尿病引起的以周围神经损伤为特征性疾病，以对称性多发性感觉神经病变为一般表现，并从下肢远端逐渐向近端进展^[8]。由于 DPN 尚缺乏有效治疗及早期诊断方法，通常出现症状时已经处于不可逆阶段，因而有效治疗及早期诊断十分必要^[9]。

本研究并非简单的中药与西药叠加，而是在中医“益气活血通痹”理论指导下，将经典方剂黄芪桂枝五物汤与现代神经营养药物甲钴胺相结

合,结果显示观察组改善证候总有效率显著高于对照组(89.29% vs 57.69%, $P < 0.05$),为中西医结合治疗DPN提供了临床循证证据。长期高血糖状态会导致机体氧化应激及炎症水平处于较高水平,并对血管造成损伤,导致血液循环受阻,此外,糖基化终末产物在神经内膜滋养血管中的长期沉积,使得血管管腔狭窄甚至闭塞,导致神经血供不足,发生病变^[15-16]。DPN中医可归属为“消渴”“痹症”“血痹”“麻木”“痿证”等范畴。气虚在早期DPN中更为常见,随着疾病的发展,DPN逐渐发展为气虚血瘀之症^[17]。黄芪桂枝五物汤由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣组成,主治营卫虚弱之血痹。方中君药黄芪三两甘温补气,补在表之卫气。臣药桂枝三两散风寒而温经通痹。黄芪得桂枝,固表而不留邪。桂枝得黄芪,散邪而不伤正,且通脉温阳之力大增。芍药三两养血和营而通血痹。桂、芍相伍,共调营卫。佐以生姜六两辛温,疏散风邪。大枣十二枚甘温,养血益气。共奏益气温经,和营通痹之效^[18]。现代药理学研究显示,黄芪能够抑制血小板聚集、降低全血黏度、改善血流动力学^[19]。桂枝中的桂皮油、桂皮醛等有效成分能促进血管扩张,改善血液循环。鸡血藤中的有效成分具有抗血小板聚集、调节血脂、抗炎、抗氧化等药理活性^[20]。白芍中的白芍总苷有免疫调节、抗炎、神经保护等作用^[21];梅寒颖等^[22]的动物实验显示,白芍总苷可能通过调节Toll样受体4/MyD88/NF- κ B信号通路活性,减少炎症因子,发挥抗炎作用。裴超等^[23]研究报道,红花中有效成分可作用于核转录因子- κ B等信号通路发挥炎症抑制作用。本方中药材通过改善血液循环、减轻氧化应激、抗炎等药理作用,使周围神经血供恢复正常,改善神经功能,抑制炎症。

根据研究报道,DPN患者体内炎症水平高于正常水平^[10-11]。microRNA-146a为多功能非编码小分子RNA,是参与天然免疫的调控因子,主要通过调控核转录因子- κ B(NF- κ B)相关通路的靶基因进行调控而影响细胞代谢,特别是影响炎症反应的进程^[12]。有研究显示,高加索人microRNA-146a基因多态性与DPN相关^[13]。王国凤^[14]研究显示,microRNA-146a基因多态性是糖尿病患者发生DPN的危险因素。本研究显示,两DNP患者组治疗前的血液microRNA-146a水平相近,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组的病情明显好转,对应的血浆microRNA-146a水平显著升高($P <$

0.05)。因此microRNA-146水平与DPN病情相关,与上述研究结论基本一致。

与既往研究相比,本研究的发现既有一致性,也有其独特性。一致性方面:多项研究已证实黄芪桂枝五物汤或类似的益气活血方剂能够有效改善DPN患者的神经症状和传导速度^[18]。本研究再次验证了这一结论,进一步巩固了该疗法在临床中的地位。独特性方面:目前大多数相关研究集中于临床疗效观察或对部分炎症因子的影响,而直接探讨中药对DPN患者microRNA表达影响的研究较少见。本研究引入了microRNA-146a这一微观指标,治疗后观察组的病情明显好转,对应的血浆microRNA-146a水平显著升高($P < 0.05$)。关于黄芪桂枝五物汤可显著上调microRNA-146a的发现,为该领域的机制研究提供了新的实验依据。我们的结果与基础研究中“microRNA-146a是重要的炎症负调控因子”的结论相呼应,推测其可能是中药发挥抗炎、神经保护作用的一个关键环节。

本研究存在若干不足之处。首先,我们观察到了黄芪桂枝五物汤联合甲钴胺可改善胫神经运动神经传导速度、胫神经感觉传导速度并与microRNA-146a变化相关,但这仅为相关性结论,其确切的因果关系及下游分子机制有待细胞与动物实验进一步验证。其次,尽管我们尽力控制了煎药流程,但中药成分的复杂性仍可能导致个体间暴露剂量存在差异。再次,本研究主要评估了大纤维神经功能,未来可纳入小纤维神经的评估指标以更全面反映疗效。最后,本研究为单中心设计且疗程较短,其结果需通过多中心、大样本及长期随访研究加以证实。

综上,本研究采用黄芪桂枝五物汤联合方法治疗DPN,结果显示,观察组症候积分改善程度、空腹血糖、餐后2h血糖及神经传导速度显著优于传统治疗,提示黄芪桂枝五物汤可有效改善患者症状,治疗后观察组microRNA-146a水平高于对照组,提示microRNA-146水平与DPN发病及病情严重程度相关,黄芪桂枝五物汤可显著上调microRNA-146a的水平,进而抑制炎症表达,改善神经传导速度。本研究亦采集的部分阴性对照组(无DPN的糖尿病患者)血浆microRNA-146a数据,发现其中位水平均在17以上,明显高于DPN患者(都在10以下)。ROC分析结果显示,血浆miR-146a对DPN有较高的诊断效能,提示其有可能成为DPN的早期诊断标志物,未来可进一步开展机

制研究及大样本诊断性能研究。

作者贡献 王静茹: 论文撰写; 李乔: 审读和修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: zifude@126.com。

参考文献

- 1 Wu YS, Shen Y, Sun HL. Intelligent algorithm-based analysis on ultrasound image characteristics of patients with lower extremity arteriosclerosis occlusion and its correlation with diabetic mellitus foot [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2021/7758206>.
- 2 中国老年医学学会烧创伤分会, 中华医学会烧伤外科学分会, 中国医师协会创面修复专业委员会, 等. 糖尿病足溃疡合并下肢血管病变的外科诊疗全国专家共识 (2024 版) [J]. 2024 (3): 206-220.
- 3 Wang WM, Ji QH, Ran XW, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy: A population-based cross-sectional study in China [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39 (8): e3702.
- 4 符雨嫣, 覃肖潇, 程文迪, 等. 乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床综合评价 [J]. *世界临床药物*, 2022, 43 (7): 911-916.
- 5 张颖, 刘小溪, 张兰. 血塞通定向透药导入疗法联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30 (11): 1162-1166.
- 6 熊德庆. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经痛大鼠的治疗作用 [J]. *海峡药学*, 2017, 29 (4): 38-40.
- 7 张馨允, 王泽华, 姚思宇, 等. miR-146a 多态性与糖尿病周围神经病变及临床疗效的相关性研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26 (1): 71-75.
- 8 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组, 国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室, 在线阅读, 等. 国家基层糖尿病神经病变诊治指南 (2024 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16 (5): 496-511.
- 9 姜天缘, 刘芳. 糖尿病周围神经病变的机制与治疗: 最新进展与研究动态 [J]. 2024, 16 (6): 604-610.
- 10 Baum P, Toyka KV, Blüher M, et al. Inflammatory

mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN): new aspects [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19): 10835.

- 11 Ristikj-Stomnaroska D, Risteska-Nejashmijk V, Papazova M. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7 (14): 2267-2270.
- 12 Olivieri F, Prattichizzo F, Giuliani A, et al. miR-21 and miR-146a: The microRNAs of inflammaging and age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101374.
- 13 Ciccacci C, Morganti R, Di Fusco D, et al. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51 (4): 663-671.
- 14 王国凤, 尹冬, 徐宁, 等. miR-146a rs2910164 多态性对 miR-146a 表达的影响及与糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27 (2): 102-107.
- 15 蒋靓星, 朱平, 谷锦, 等. 糖尿病患者周围神经病变患者炎症因子与 D-二聚体的相关性研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39 (2): 197-200.
- 16 姜静雯, 黄淑玉, 廖世波, 等. 凝血功能与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17 (12): 791-793.
- 17 冯连艳, 邓秀敏, 邵岩. 糖尿病周围神经病变的病机特点及中医治疗策略 [J]. *中外医药研究*, 2024 (21): 160-162.
- 18 黄永悦, 梁妙红. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变气虚血瘀证的疗效及对患者中医证候的影响 [J]. *内蒙古中医药*, 2025, 44 (7): 62-63.
- 19 吕琴, 赵文晓, 王世军, 等. 黄芪活血功效及现代药理学研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (9): 215-224.
- 20 官杰, 冯兴中, 刘剑刚, 等. 鸡血藤防治动脉硬化相关药理作用的研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30 (3): 385-389.
- 21 杨山景, 封安杰, 孙越, 等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展 [J]. 2021 (13): 1627-1633.
- 22 梅寒颖, 刘炬, 汤曾耀. 基于 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路探讨白芍总苷抑制干燥综合征模型小鼠炎症的作用机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32 (9): 1293-1299.
- 23 裴超, 邵霖霖, 刘晶, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨红花治疗视网膜静脉阻塞的作用机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32 (11): 1844-1851.

(责任编辑: 潘越, 施晓亚)