doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.032

α-硫辛酸联合依帕司他对糖尿病周围神经病变患者血糖、神经传导速度及血清炎症因子的影响*

孙成芝 汪发莲 杨君慧 张 蕾 潘雪萍

（西宁市第一人民医院内分泌科 青海 西宁 810000）

摘要 目的:探讨α-硫辛酸联合依帕司他对糖尿病周围神经病变(DPN)患者血糖、神经传导速度及血清炎症因子的影响。**方法:**选取2016年7月~2019年12月期间我院收治的DPN患者460例，按随机数字表法将上述患者分为对照组（n=230）和研究组(n=230),对照组患者予以依帕司他治疗,研究组则在对照组的基础上联合α-硫辛酸治疗,比较两组患者疗效、血糖、神经传导速度、血清炎症因子及不良反应。**结果:**研究组治疗2个月后的临床总有效率为86.09%(198/230),高于对照组的69.13%(159/230)(*P*<0.05)。两组治疗2个月后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)均下降,且研究组低于对照组(*P*<0.05)。两组治疗2个月后正中神经运动神经传导速度(MCV)和感觉神经传导速度(SCV)及腓总神经MCV、SCV均升高,且研究组高于对照组(*P*<0.05)。两组治疗2个月后白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)均下降,且研究组低于对照组(*P*<0.05)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。**结论:**α-硫辛酸联合依帕司他治疗DPN患者,疗效显著,可有效降低血糖,改善神经传导速度及血清炎症因子水平,且安全性较好。

关键词:α-硫辛酸;依帕司他;糖尿病周围神经病变;血糖;神经传导速度;炎症因子

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)20-3947-04

Effects of α-lipoic Acid Combined with Epalrestat on Blood Glucose, Nerve Conduction Velocity and Serum Inflammatory Factors in Diabetic Peripheral Neuropathy*

SUN Cheng-zhi, WANG Fa-lian, YANG Jun-hui, ZHANG Lei, PAN Xue-ping

(Department of Endocrine, Xining First People's Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of α-lipoic acid combined with epalrestat on blood glucose, nerve conduction velocity and serum inflammatory factors in patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods:** 460 DPN patients who were treated in our hospital from July 2016 to December 2019 were sleected, they were randomly divided into two groups: control group (n=230) and study group (n= 230). Patients in the control group were treated with epalrestat, while patients in the study group were treated with -lipoic acid on the basis of the control group. The efficacy, blood glucose, nerve conduction velocity, serum inflammatory factors and Adverse reactions. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was 86.09% (198/230), which was higher than 69.13% (159/230) of the control group (*P*<0.05). Fasting blood glucose (FPG), 2 hours postprandial blood glucose (2hPG) in the two groups decreased after 2 months of treatment and the level in the study group was lower than that in the control group (*P*<0.05). The MCV and SCV of median nerve and common peroneal nerve in the two groups were higher than those in the control group (*P*<0.05). Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor -α(TNF-α), hypersensitive -C reactive protein (hs-CRP) decreased in the two groups after 2 months of treatment and the level in the study group was lower than that in the control group (*P*<0.05). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (*P*>0.05). **Conclusion:** α-lipoic acid combined with epalrestat is effective in the treatment of DPN. It can effectively reduce blood glucose, improve nerve conduction velocity and serum inflammatory factor level, and has good safety.

Key words: α-lipoic acid; Epalrestat; Diabetic peripheral neuropathy; Blood glucose; Nerve conduction velocity; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)20-3947-04

前言

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病，近年来,由于人们生活习惯的改变,使糖尿病的发生率逐年升高,对人们

* 基金项目:青海省科技厅计划项目(9631011Y0225)

作者简介:孙成芝(1975-),女,本科,副主任医师,研究方向:糖尿病神经病变,E-mail: qhsw69@163.com

（收稿日期:2020-04-10 接受日期:2020-04-30）

的生活质量产生了严重影响[1-3]。由于糖尿病患者长期处于高血糖状态，因此易发生血管、神经等方面的并发症，其中以糖尿病周围神经病变（Diabetic peripheral neuropathy，DPN）较为常见[4,5]。DPN 可引起机体神经功能受损、剧烈疼痛、肢体感觉异常等症状，病情严重者甚至出现糖尿病足，导致截肢，严重威胁患者生命健康[6,7]。现临床针对 DPN 的治疗尚无统一方案，依帕司他为新型醛糖还原酶抑制剂，可有效改善机体代谢紊乱，但用于治疗 DPN 时通常无法达到理想预期[8,9]。α- 硫辛酸是一种抗氧化剂，有研究证实该药在缓解多种疾病的氧化应激上效果显著[10]。鉴于此，本研究通过探讨α- 硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 的效果，以期为临床 DPN 的治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月 ~2019 年 12 月期间我院收治的 DPN 患者 460 例，纳入标准：（1）糖尿病诊断标准参考《中国 2 型糖尿病防治指南》[11]：空腹血糖（Fasting blood-glucose，FPG）≥ 7.0 mmol/L，餐后 2 h 血糖（2h postprandial blood glucose，2hPG）≥ 11.1 mmol/L，糖化血红蛋白（Glycosylated hemoglobin，HbA1c ）≥ 6.5%；（2）均出现 DPN 相关症状，如神经功能受损、剧烈疼痛、肢体感觉异常等；（3）患者及其家属知情本研究且签署同意书；（4）对本次研究用药耐受者。排除标准：（1）精神状态异常，无法配合治疗者；（2）合并严重的心、肝、肾功能不全者；（3）原发性神经功能损伤者；（4）存在动静脉血管病变、恶性肿瘤者；（5）妊娠哺乳期妇女。按随机数字表法将上述患者分为对照组（n=230，依帕司他治疗）和研究组（n=230，α- 硫辛酸联合依帕司他治疗），其中对照组男 135 例，女 95 例，年龄 36-70 岁，平均（52.68± 5.71）岁，病程 1-7 年，平均（3.96± 0.94）年；体质量指数 20.8~26.5 kg/m^2，平均（23.16± 0.87）kg/m^2。研究组男 128 例，女 102 例，年龄 38~71 岁，平均（53.07± 6.15）岁，病程 1-8 年，平均（4.06± 0.92）年；体质量指数 20.7~27.5 kg/m^2，平均（23.34± 0.95）kg/m^2。两组一般资料比较无差异（P>0.05），临床资料均衡可比。

1.2 方法

两组均给予降血糖、控制饮食等基础治疗，根据患者的血糖水平予以适量胰岛素注射液注射或口服降糖药，同时加强运动干预。在此基础上，对照组患者给予依帕司他（扬子江药业集团南京海陵药业有限公司，国药准字 H20040012，规格：50mg）治疗，口服，50 mg/ 次，3 次 /d；研究组在对照组的基础上联合α- 硫辛酸注射液（上海现代哈森(商丘)药业有限公司，国药准字 H20056403，规格：20 mL:0.6 g）治疗，20 mL α- 硫辛酸加入到 250 mL 生理盐水中，混匀，静脉滴注给药，1 次 /d。两组均治疗 2 个月。

1.3 观察指标

（1）记录两组治疗 2 个月后的临床总有效率。疗效判定标准如下[12]：显效：神经传导速度加快 >5 cm/s，患者神经功能受损、剧烈疼痛、肢体感觉异常等症状基本消失；有效：神经传导速度加快在 0~5 cm/s 之间，上述临床症状有所改善；无效：神经传导速度无加快，患者临床症状未见改善甚至加重。总有效率 = 显效率 + 有效率。（2）于治疗前、治疗 2 个月后采用上海诺诚电气有限公司生产的 Neurocare-C 肌电图仪测量患者的正中神经和腓总神经的肌电图指标：运动神经传导速度 (Motor nerve conduction velocity，MCV) 和感觉神经传导速度（ Sensory nerve conduction velocity，SCV）。（3）于治疗前、治疗 2 个月后抽取患者清晨空腹静脉血 4 mL，经 3800 r/min 离心 12 min，离心半径 13 cm，分离上清液，置于 -40℃冰箱中待测。选用上海透景生命科技股份有限公司试剂盒，参考试剂盒说明书，采用酶联免疫吸附法检测白介素 -6（Interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、超敏 -C 反应蛋白（hypersensitive-c-reactive protein，hs-CRP）。（4）记录两组治疗期间不良反应发生情况。（5）于治疗前、治疗 2 个月后采用德国宝灵曼公司生产的血糖检测仪检测两组患者的 FPG、2hPG 水平。

1.4 数据处理方法

以 SPSS 20.0 进行数据的统计处理，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，行 t 检验，计数资料以[n(%)]表示，行 x^2 检验，P<0.05 表示组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

研究组治疗 2 个月后的临床总有效率为 86.09%（198/230），高于对照组的 69.13%（159/230）（P<0.05）；详见表1。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects between the two groups [n(%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=230)	58(25.22)	101(43.91)	71(30.87)	159(69.13)
Study group(n=230)	83(36.09)	115(50.00)	32(13.91)	198(86.09)
x^2				19.027
P				0.000

2.2 两组血糖水平比较

两组治疗前 FPG、2hPG 比较差异无统计学意义（P>0.05）；两组治疗 2 个月后 FPG、2hPG 均下降，且研究组低于对照组（P<0.05）；详见表 2。

2.3 两组神经传导速度比较

两组治疗前正中神经 MCV、SCV 及腓总神经 MCV、SCV 比较差异无统计学意义（P>0.05）；两组治疗 2 个月后正中神经 MCV、SCV 及腓总神经 MCV、SCV 均升高，且研究组高于对照组（P<0.05）；详见表 3。

表 2 两组血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of blood glucose levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)	
	Before treatment	After 2 months of treatment	Before treatment	After 2 months of treatment
Control group(n=230)	8.37± 0.73	7.08± 0.74[a]	12.53± 0.47	9.48± 0.54[a]
Study group(n=230)	8.45± 0.61	5.93± 0.66[a]	12.46± 0.42	7.23± 0.47[a]
t	1.275	17.589	1.684	47.665
P	0.203	0.000	0.093	0.000

Note: compared with before treatment, [a]*P*<0.05.

表 3 两组神经传导速度比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of nerve conduction velocity between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Median nerve MCV(cm/s)		Median nerve SCV(cm/s)		Common peroneal nerve MCV (cm/s)		Common peroneal nerve SCV (cm/s)	
	Before treatment	After 2 months of treatment	Before treatment	After 2 months of treatment	Before treatment	After 2 months of treatment	Before treatment	After 2 months of treatment
Control group (n=230)	41.05± 4.68	45.29± 5.82[a]	40.23± 4.73	44.19± 4.96[a]	37.90± 4.26	41.82± 5.24[a]	39.36± 4.13	44.38± 5.34[a]
Study group (n=230)	40.79± 3.12	49.38± 4.57[a]	39.89± 4.64	48.29± 5.13[a]	38.41± 4.62	45.69± 4.21[a]	39.67± 5.19	48.59± 4.07[a]
t	0.701	8.382	0.778	8.714	1.023	8.732	0.709	9.409
P	0.484	0.000	0.437	0.000	0.219	0.000	0.479	0.000

Note: compared with before treatment, [a]*P*<0.05.

2.4 两组炎性因子水平比较

两组治疗前 IL-6、hs-CRP、TNF-α 比较差异无统计学意义（*P*>0.05）；两组治疗 2 个月后 IL-6、hs-CRP、TNF-α 均下降，且研究组低于对照组（*P*<0.05）；详见表 4。

表 4 两组炎性因子水平比较

Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups

Groups	IL-6(ng/L)		hs-CRP(mg/L)		TNF-α(nmol/L)	
	Before treatment	After 2 months of treatment	Before treatment	After 2 months of treatment	Before treatment	After 2 months of treatment
Control group(n=230)	355.76± 46.24	268.62± 54.31[a]	11.27± 1.05	7.75± 1.38[a]	41.43± 4.25	31.87± 5.74[a]
Study group(n=230)	354.83± 52.09	175.97± 38.06[a]	11.34± 1.73	3.26± 0.86[a]	40.94± 5.86	22.39± 4.67[a]
t	0.202	21.187	0.525	41.877	1.027	19.429
P	0.840	0.000	0.600	0.000	0.305	0.000

Note: compared with before treatment, [a]*P*<0.05.

2.5 两组不良反应发生率比较

两组不良反应发生率比较无差异（*P*>0.05）；详见表 5。

表 5 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Dizziness and nausea	Facial flushing	Decreased appetite	Skin sensibility	Total incidence rate
Control group(n=230)	7(3.04)	6(2.61)	8(3.48)	5(2.17)	26(11.30)
Study group(n=230)	10(4.35)	8(3.48)	10(4.35)	7(3.04)	35(15.22)
x^2					1.531
P					0.216

3 讨论

DPN 的典型特点为：从四肢末端开始，产生对称性的感觉异样，且下肢比上肢程度重；运动神经受累后可表现出感觉迟

钝或肌力减退。该病发病机制极其复杂,但目前研究发现线粒体电子传递呼吸链超氧化物产生过多是包括 DPN 在内的糖尿病慢性并发症的共同机制[13-15]。当机体处于高血糖状态时,多元醇途径、糖基化终末产物途径、蛋白激酶 C 途径和氨基己糖途径激活均是线粒体呼吸链中氧自由基生成过多导致的结果[16,17]。自由基增加过多导致三磷酸腺苷酶活性降低,神经节去极化受到阻滞,因而减慢神经传导速度[18]。严格、稳定的控制血糖可减轻症状,但不少血糖控制理想的糖尿病患者仍会发生 DPN,故单纯的依靠控制血糖并不能很好的防治 DPN 的发生。依帕司他对肢体疼痛、麻木等症状均有缓解作用,但单独使用改善效果有限[19]。α- 硫辛酸是强效抗氧化剂,可抑制多种氧化物的代谢循环,减弱氧化反应,近年来逐渐应用于 DPN 的治疗中[20]。因此,本研究以此为依据尝试联合应用依帕司他和α- 硫辛酸并观察其对 DPN 的疗效。

本次研究结果显示,研究组的 FPG、2hPG 控制效果以及疗效均优于对照组, 表明 α- 硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 患者,效果显著。究其原因,依帕司他通过调控 Na^+-K^+-ATP 酶的活性,减轻细胞水肿程度,继而恢复细胞功能,改善 DPN 症状;同时依帕司他对血糖也有一定的控制作用[21-23]。α- 硫辛酸进入机体后,可清除自由基,减轻机体氧化应激反应,同时还可促进机体葡萄糖的吸收,从而达到维持血糖平衡、修复神经功能障碍等目的[24,25]。本研究中两组患者神经传导速度均有所改善,且研究组的改善效果更佳。这可能是因为依帕司他作为一种可逆性的醛糖还原酶非竞争性抑制剂,可防止神经组织的山梨醇蓄积和肌醇减少,进而改善神经传导速度[26]。而 α- 硫辛酸可刺激抗氧化物质及神经纤维再生,促进神经生长因子等物质逐步恢复正常;同时还可促进神经髓鞘中脂蛋白的形成,加快了受损神经的修复[27]。两组药物从不同的作用机制出发,发挥协同作用,共同促进神经传导速度的提升。以往研究表明[28],DPN 是一种细胞因子介导的慢性炎症反应, 炎症介质的大量产生和分泌,可介导神经炎症的发生,致使神经组织结构和功能被破坏,导致 DPN 的形成和病情进展。本研究中两组患者炎症反应均有所缓解,且研究组患者的炎症因子控制效果更好。究其原因,氧化应激作为 DPN 的始发因素, 在高血糖环境下可促进炎症因子大量分泌而加重炎症反应;α- 硫辛酸作为目前已知的最强的抗氧化剂之一,除了可缓解氧化应激外,还可抑制机体炎症反应,阻止疾病进展[29,30]。另两组不良反应发生率比较无差异,表明 α- 硫辛酸联合依帕司他治疗安全性较好, 不会增加不良反应发生率。本次研究因时间限制,未能观察患者的远期疗效,后续报道中将进行进一步的深入分析。

综上所述,α- 硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 患者,疗效显著,可有效降低血糖,改善神经传导速度及血清炎症因子水平,且安全性较好。

参 考 文 献(References)

[1] Kiyani M, Yang Z, Charalambous LT, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: Health care costs and complications from 2010 to 2015 [J]. Neurol Clin Pract, 2020, 10(1): 47-57

[2] Sendi RA, Mahrus AM, Saeed RM, et al. Diabetic peripheral neuropathy?among Saudi diabetic patients: A multicenter cross-sectional study at primary health care setting [J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(1): 197-201

[3] Shanb AA, Youssef EF, Al Baker WI, et al. The Efficacy of Adding Electromagnetic Therapy or Laser Therapy to Medications in Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy [J]. J Lasers Med Sci, 2020, 11 (1): 20-28

[4] Kalteniece A, Ferdousi M, Azmi S, et al. Corneal confocal microscopy detects small nerve fibre damage in patients with painful diabeticneuropathy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 3371

[5] Jeannin AC, Salem JE, Massy Z, et al. Inactive matrix gla protein plasma levels are associated with peripheral neuropathy in Type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0229145

[6] Pek SLT, Lim SC, Ang K, et al. Endothelin-1 predicts incident diabetic peripheral neuropathy in Type 2 Diabetes: a cohort study[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(4): 429-438

[7] Lin JY, Zhu N, He YN, et al. Stereological study on the numerical plasticity of myelinated fibers and oligodendrocytes in the rat spinal cord with painful diabetic neuropathy [J]. Neuroreport, 2020, 31(4): 319-324

[8] 毛春谱, 张晓乐, 刘春燕, 等. α- 硫辛酸联合前列地尔对糖尿病周围神经病变患者血清炎症因子及神经传导速度的影响[J].现代生物医学进展, 2018, 18(23): 4497-4501

[9] 彭少林, 杨水冰, 沙永红, 等. 依帕司他对糖尿病周围神经病变患者同型半胱氨酸和多伦多临床评分的影响[J].中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(7): 489-492

[10] Pieralice S, Vari R, Minutolo A, Maurizi AR, et al. Biomarkers of response to alpha-lipoic acid ± palmitoiletanolamide treatment in patients with diabetes and symptoms of peripheral neuropathy [J]. Endocrine, 2019, 66(2): 178-184

[11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017年版)[J].中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67

[12] 高克环, 李静, 吕志超, 等. 芩连翘皮方佐治糖尿病周围神经病变临床研究[J].中国药业, 2020, 29(2): 58-60

[13] Mizokami-Stout KR, Li Z, Foster NC, et al. The Contempo rary Prevalence of Diabetic Neuropathy in Type 1 Diabetes: Findings From the T1D Exchange[J]. Diabetes Care, 2020, 43(4): 806-812

[14] Jeyam A, McGurnaghan SJ, Blackbourn LAK, et al. Diabetic Neuropathy Is a Substantial Burden in People With Type 1 Diabetes and Is Strongly Associated With Socioeconomic Disadvantage: A Population-Representative Study From Scotland[J]. Diabetes Care, 2020, 43 (4): 734-742

[15] Lutchmansingh K, Venkatesh YS, Boppana LKT, et al. The Slipping Slipper Sign: A Poor Man's Test for Severe Diabetic Peripheral Neuropathy[J]. J Neuromuscul Dis, 2020, 7(2): 175-181

[16] Eleftheriadou I, Dimitrakopoulou N, Kafasi N, et al. Endothelial progenitor cells and peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2020, 34(4): 107517

[17] Wang L, Chopp M, Szalad A, et al. Exosomes Derived From Schwann Cells Ameliorate Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Mice[J]. Diabetes, 2020, 69(4): 749-759

[18] Straube R, Müller G, Voit-Bak K, et al. Metabolic and Non-Metabolic Peripheral Neuropathy: Is there a Place for Therapeutic Apheresis?[J]. Horm Metab Res, 2019, 51(12): 779-784

(下转第 3901 页)

elderly and senile patients[J]. Klin Lab Diagn, 2019, 64(12): 730-735

[12] van de Wouw J, Sorop O, van Drie RWA, et al. Perturbations in myocardial perfusion and oxygen balance in swine with multiple risk factors: a novel model of ischemia and no obstructive coronary artery disease[J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(2): 21

[13] 向义桂, 杨庚秀, 冯家银. 2 型糖尿病合并冠心病患者 PCI 后预后不良的危险因素分析[J].心脑血管病防治, 2019, 19(6): 568-569, 585

[14] Jantrapirom S, Nimlamool W, Chattipakorn N, et al. Liraglutide Suppresses Tau Hyperphosphorylation, Amyloid Beta Accumulation through Regulating Neuronal Insulin Signaling and BACE-1 Activity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): E1725

[15] Wu L, Gao L, Cao Y, et al. Analysis of the protective mechanism of liraglutide on retinopathy based on diabetic mouse model [J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(8): 2096-2101

[16] Lin CH, Shao L, Zhang YM, et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(3): 275-285

[17] 杨正荣, 暴雪丽, 董陈露, 等. 2 型糖尿病合并冠心病中医证型相关性研究进展[J].环球中医药, 2017, 10(5): 631-635

[18] 陆岩. 芪参益气滴丸治疗糖尿病、心脏病合并心功能不全的临床疗效观察[J].中医临床研究, 2015, 7(35):107-108

[19] 覃松柏, 祝艳. 芪参益气滴丸对糖尿病合并冠心病患者高迁移率族蛋白 B1 和血清网膜素 1 水平的影响[J].现代中西医结合杂志, 2017, 26(5): 525-528

[20] Vigili de Kreutzenberg S, Solini A, Vitolo E, et al. Silent coronary heart disease in patients with type 2 diabetes: application of a screening approach in a follow-up study[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(6): 952-957

[21] 陈雅璐, 何贵新, 秦伟彬, 等. 西药联合芪参益气滴丸治疗冠心病有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(10): 125-129

[22] 王正斌, 孙国举, 秦小飞. 芪参益气滴丸对冠状动脉介入术后炎症因子及心脏不良事件的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(19): 3320-3322

[23] Li J, Chen Y, Zhang L, et al. Total saponins of panaxnotoginseng promotes lymphangiogenesis by activation VEGF-C expression of lymphatic endothelial cells[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 193: 293-302

[24] Li W, Hu X, Wang S, et al. Characterization and anti-tumor bioactivity of astragalus polysaccharides by immunomodulation [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 145: 985-997

[25] Zang W, Bian H, Huang X, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) Astragalus Membranaceus and Curcuma Wenyujin Promote Vascular Normalization in Tumor-derived Endothelial Cells of Human Hepatocellular Carcinoma [J]. Anticancer Res, 2019, 39 (6): 2739-2747

[26] Li L, Hou X, Xu R, et al. Research review on the pharmacological effects of astragaloside IV [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2017, 31(1): 17-36

[27] 朱江. 心肌梗死后心力衰竭患者血清 microRNA-155 表达水平及其临床意义[J].中国现代医学杂志, 2019, 29(8): 106-110

[28] 刘亚洋, 李鹤, 朱源生. 芪参益气滴丸对冠心病慢性心力衰竭病人心功能、免疫功能及 micro RNA155 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(11): 1342-1344

[29] 张凯旋, 耿巍, 姜一鸣, 等. 芪参益气滴丸对射血分数保留心力衰竭的疗效观察[J].临床荟萃, 2019, 34(11): 995-998

[30] 谢艾林, 王保和. 芪参益气滴丸抗动脉粥样硬化作用机制研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(6): 854-857

（上接第 3950 页）

[19] Wang X, Lin H, Xu S, et al. The clinical efficacy of epalrestat combined with α-lipoic acid in diabetic peripheral neuropathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(6): e9828

[20] Nguyen N, Takemoto JK. A Case for Alpha-Lipoic Acid as an Alternative Treatment for Diabetic Polyneuropathy[J]. J Pharm Pharm Sci, 2018, 21(1s): 177s-191s

[21] Li QR, Wang Z, Zhou W, et al. Epalrestat protects against diabetic peripheral neuropathy by alleviating oxidative stress and inhibiting polyol pathway[J]. Neural Regen Res, 2016, 11(2): 345-351

[22] Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy[J]. Diabet Med, 2012, 29(12): 1529-1533

[23] 勾重阳, 张金超, 张秀媛. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J].中国医药导报, 2019, 16(19): 140-143

[24] Tasci I, Demir CF, Kuloglu T. Effects of Alpha Lipoic Acid on Loss of Myelin Sheath of Sciatic Nerve in Experimentally Induced Diabetic Rats[J]. Med Arch, 2018, 72(3): 178-181

[25] Jiang DQ, Xu LC, Jiang LL, et al. Fasudil combined with methylcobalamin or lipoic acid can improve the nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(27): e11390

[26] 热娜古丽·艾尼, 艾合买提江·由努斯. 苦碟子注射液联合依帕司他对糖尿病周围神经病变的疗效及对神经传导速度的影响 [J].药物评价研究, 2019, 42(11): 2198-2201

[27] Zhao M, Chen JY, Chu YD, et al. Efficacy of epalrestat plus α-lipoic acid combination therapy versus monotherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(6): 1087-1095

[28] 杨晓燕, 赵立群, 贾睿博. 2 型糖尿病周围神经病变患者 NSE、炎症状况及其诊断价值分析[J].湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(5): 132-135

[29] 胡一俊. 依帕司他联合 α- 硫辛酸治疗老年糖尿病周围神经病变的效果及对氧化应激反应的影响[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(4): 327-330

[30] Davidson EP, Coppey LJ, Shevalye H, et al. Impaired Corneal Sensation and Nerve Loss in a Type 2 Rat Model of Chronic Diabetes Is Reversible With Combination Therapy of Menhaden Oil, α-Lipoic Acid, and Enalapril[J]. Cornea, 2017, 36(6): 725-731