



中华中医药学会专家共识

木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变 临床应用专家共识

Expert consensus on the clinical application of Mudan granules
in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

(稿件类型：公示稿)

(本稿完成时间：2024年5月)

年 月 日发布

中华中医药学会 发布

目录

前言	II
引言	III
1. 共识推荐意见 / 共识建议概要表	1
2. 范围	2
3. 药物基本信息	2
3.1 木丹颗粒方解	2
3.2 药物组成	3
3.3 功能主治	3
3.4 药品审批及发展概况	3
4. 临床问题清单	3
5. 疾病诊治概要	4
5.1 中医诊断要点	4
5.2 西医诊断要点	4
6. 临床应用建议	5
6.1 适应症	5
6.2 有效性	5
6.3 用法、用量及疗程	6
6.4 联合用药	6
7. 安全性	6
7.1 不良反应	6
7.2 禁忌	7
7.3 注意事项	7
8. 利益冲突说明	7
附录 A	8
A.1 中医基础理论	8
A.2 药学研究	8
A.3 药理研究	12
A.4 非临床安全性研究	14
A.5 临床有效性研究	15
附录 B	17
B.1 研究进展	17
参考文献	19

前言

本共识为中华中医药学会专家共识。

本共识按照 GB/T1.1-2020 的技术要求起草。

本共识由厦门大学附属第一医院、辽宁奥达制药有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草负责单位：厦门大学附属第一医院、北京中医药大学。

本共识起草参与单位：厦门大学附属第一医院、北京中医药大学、辽宁中医药大学附属医院、郑州颐和医院、安徽中医药大学第一附属医院、上海中医药大学附属曙光医院、天津中医药大学第一附属医院、清华大学玉泉医院、江苏省中医院、重庆市急救医疗中心（重庆市第四人民医院）、长春中医药大学附属医院、锦州医科大学、大连市第三人民医院、中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区、南昌大学第二附属医院、天津医科大学朱宪彝纪念医院、陕西省人民医院、兰州市第一人民医院、吉林省吉林中西医结合医院、武汉市普仁医院、乌鲁木齐市中医医院、新疆医科大学第二附属医院、咸阳市核工业 215 医院。

本共识主要起草人：杨叔禹、代春美。

本共识指导委员会专家：杨叔禹、陈薇、代春美、刘建平、于世家、赵志刚。

本共识专家组成员：杨叔禹、陈薇、于世家、赵志刚、方朝晖、陆灏、吴深涛、冯兴中、王旭、赵能江、邓武权、何泽、代春美、侯桂梅、彭晓韧、张美英、韩丽萍、李小凤、张莹丽、姜殿德、黄伟、肖艳、秦毅、梁崇上。

本共识工作组成员：王勇、白西仓、李尧军、陈刚。

引言

糖尿病性周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy, DPN）是最常见的糖尿病慢性并发症。2 型糖尿病患者神经病变的发生发展与糖尿病病程、血糖控制状况、肥胖、胰岛素抵抗和慢性低度炎症等因素相关，病程 10 年以上者易出现明显的神经病变临床表现。糖尿病神经病变以远端对称性多发性神经病变最具代表性，主要临床表现为双侧肢体麻木、疼痛、感觉异常等。新确诊 2 型糖尿病患者的 DPN 发病率为 10%~15%，糖尿病病程 10 年以上者的 DPN 患病率则大于 50%^[1]。

木丹颗粒具有益气活血、通络止痛的功效。用于治疗糖尿病性周围神经病变属气虚络阻证，临床表现为四肢末梢及躯干部麻木、疼痛及感觉异常；或见肌肤甲错、面色晦暗、倦怠乏力、神疲懒言、自汗等。自被纳入 2009 年国家医保目录以来，木丹颗粒一直收录于医保药品目录中，随着临床应用的广泛和研究的深入，亟需建立木丹颗粒临床应用专家共识。

在多位专家的指导下，通过总结、整理木丹颗粒上市前后的临床研究证据、研究资料，结合专家在临床中的用药经验，制定本专家共识。本专家共识明确了木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变临床应用的适应症、证候特点、用法用量、使用疗程、安全性、有效性、联合用药、注意事项、特殊人群用药等问题，形成指导性文件。本专家共识可用于指导临床医生应用木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变，通过改善四肢末端及躯干部的麻木、疼痛、感觉异常等症状，从而使患者受益。对提升临床疗效和安全性，规范临床医疗行为、保障医疗安全等方面具有重要的指导意义。

本共识充分考虑临床证据和专家临床经验，对于有证据支持的临床问题形成推荐意见，对没有证据支持的临床问题形成共识建议。

本共识制定共收集 27 份利益声明表，其中专家与项目秘书 23 份，企业人员 4 份，利益声明表均实名签署，声明表扫描件提交共识归口单位统一存档。在本共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。

本共识制定由辽宁奥达制药有限公司资助，企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不参与任何共识决策工作。

木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变临床应用专家共识

1. 共识推荐意见/共识建议概要表

本共识一共达成 10 条共识推荐意见和 4 条共识建议，具体见表 1 和表 2。

表 1 本共识达成的推荐意见概要表

序号	共识问题	证据内容	证据级别	推荐/建议强度	票数	投票轮数
1	木丹颗粒是否可以改善糖尿病性周围神经病变 (DPN) 患者的中医证候, 包括肌肤甲错、面色晦暗、倦怠乏力、神疲懒言、自汗等?	木丹颗粒可以改善糖尿病性周围神经病变 (DPN) 患者的中医证候, 包括肌肤甲错、面色晦暗、倦怠乏力、神疲懒言、自汗等。	D 级	强推荐	17/21 强推荐 3/21 弱推荐 1/21 不推荐	1
2	木丹颗粒治疗 DPN 是否可以单用? 还是需要联合西药?	木丹颗粒治疗 DPN 可以单用, 也可以联合西药。	不适用 GRADE 分级	强推荐	18/21 强推荐 3/21 弱推荐	1
3	木丹颗粒的不良反应和使用禁忌是什么?	木丹颗粒的不良反应包括: 个别病例出现胃肠道不适、恶心呕吐、腹泻。出现头部相关反应, 如头痛、头胀、眩晕、瞌睡。还有肝功能异常、皮疹者病情加重, 心电图出现异常, 尿常规出现异常, 低血糖反应等报道。有其它伴随出血性疾病患者在急性出血期禁用木丹颗粒, 过敏体质及对本品过敏者禁用。	不适用 GRADE 分级	强推荐	13/21 强推荐 7/21 弱推荐 1/21 不推荐	1
4	木丹颗粒是否可以改善 DPN 患者的外周神经传导速度?	木丹颗粒可以改善 DPN 患者的外周神经传导速度。	D 级	强推荐	19/21 强推荐 2/21 弱推荐	1
5	木丹颗粒是否可以改善 DPN 患者的外周感觉异常的症状, 包括疼痛、麻木等?	木丹颗粒可以改善 DPN 患者的外周感觉异常的症状, 包括疼痛、麻木等。	D 级	强推荐	20/21 强推荐 1/21 弱推荐	1
6	木丹颗粒是否可以改善 DPN 患者的血液流变学指标?	木丹颗粒可以改善 DPN 患者的血液流变学指标, 包括纤维蛋白原、全血高切粘度、血浆粘度、全血低切粘度。	D 级	强推荐	17/21 强推荐 4/21 弱推荐	1
7	木丹颗粒是否可以和其它治疗糖尿病的中药、西药联用?	木丹颗粒可以和其它治疗糖尿病的中药、西药联用。	D 级	强推荐	19/21 强推荐 2/21 弱推荐	1

8	服用木丹颗粒是否需要定期检查血常规和肝功能?	服用木丹颗粒需要定期检查血常规和肝功能。	不适用 GRADE 分级	强推荐	11/21 强推荐 7/21 弱推荐 2/21 无明确推荐 1/21 不推荐	1
9	木丹颗粒联合其它西药治疗 DPN, 用法用量是否有变化?	木丹颗粒联合其它西药治疗 DPN, 用法用量未发生变化。	不适用 GRADE 分级	强推荐	15/21 强推荐 5/21 弱推荐 1/21 无明确推荐	1
10	木丹颗粒是否具有经济学优势?	木丹颗粒具有经济学优势。	不适用 GRADE 分级	强推荐	19/21 强推荐 1/21 弱推荐 1/21 无明确推荐	1

表 2 本共识达成的共识建议概要表

序号	建议问题	建议内容	建议、中立、不推荐	票数	投票轮数
1	DPN 症状恢复或好转后, 继续服用木丹颗粒是否可以巩固疗效?	DPN 症状恢复或好转后, 继续服用木丹颗粒可以巩固疗效。	建议	17/21 建议 4/21 中立	1
2	有出血倾向的患者是否可以服用木丹颗粒?	有其它伴随出血性疾病的患者在急性出血期禁用木丹颗粒, 其它情况遵医嘱。	建议	15/21 建议 5/21 中立 1/21 不推荐	2
3	木丹颗粒是否可以和活血化瘀类中药联用?	木丹颗粒可以和活血化瘀类中药联用, 但应酌情减量, 并遵医嘱。	建议	15/21 建议 5/21 中立 1/21 不推荐	1
4	在血糖不达标的情况下, 是否可以使用木丹颗粒治疗 DPN?	在血糖不达标的情况下, 可以使用木丹颗粒治疗 DPN。	建议	21/21 建议	1

2. 范围

本共识介绍了木丹颗粒基本信息、临床应用建议, 结合临床资料相关证据, 明确了木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变临床应用中适应症、证候特点、用法用量、使用疗程、安全性、有效性、联合用药、注意事项、特殊人群用药等问题。

本共识适用于医院的中医、西医、中西医结合临床医师、药师, 尤其是内分泌科、神经内科等相关学科的医师, 有助于应用木丹颗粒的临床医师治疗糖尿病性周围神经病变患者用药, 也可供护理人员 and 患者参考。

3. 药物基本信息

3.1 木丹颗粒方解

木丹颗粒的组方来源于辽宁中医药大学附属医院于世家教授的经验方。

木丹颗粒方中黄芪为补气要药，味甘，性微温，大补元气，使气旺血行，能去瘀而不伤正。由于糖尿病性周围神经病变是在消渴日久、气虚络阻的基础上形成的，所以黄芪取其益气行血之意，为方中君药；延胡索，辛散温通，《本草纲目》中记载“延胡索能行血中气滞，气中血滞，故专治一身上下之痛”，所以延胡索具有活血化瘀，行气止痛的功能；三七，味甘微苦，性辛无毒，活血散瘀，止痛，更能祛瘀生新。《本草求真》中记载三七“能于血分化其血瘀”，《医学衷中参西录》中记载该药适用于“经络作痛者，外敷内服，奏效尤捷”，能补益气血，使气旺血行；延胡索与三七作为臣药，辅助君药共同起活血化瘀，通络止痛的作用；赤芍味苦，微寒，能散瘀止痛。《本草逢源》中记载赤芍“善行血中之滞，故有瘀血留着作痛者重之”；丹参味苦，性微寒，为活血化瘀之要药；川芎，辛散温通，既能活血又能行气，为“血中气药”，《本草正》中记载，川芎能“破瘀蓄，通血脉，解结气，逐疼痛”。红花，味辛性温，专入血分，能活血化瘀，通调经脉；苏木，味甘、咸，性平，能活血祛瘀。五药合用，共奏益气活血、化瘀止痛之功，为处方中佐药。鸡血藤，味甘苦，性温，既能补血，又能活血。《饮片新参》中记载，鸡血藤能“祛瘀血，生新血，流利经脉”。所以鸡血藤具有行血补气，舒筋活络之功，在方中既能佐助君、臣药养血通络、化瘀止痛，又能引经报使，直达经络。木丹颗粒全方配伍，具益气行滞、活血祛瘀、通络止痛之功。

3.2 药物组成

木丹颗粒黄芪，延胡索(醋制)，三七，赤芍，丹参，川芎，红花，苏木，鸡血藤等组成。

3.3 功能主治

益气活血，通络止痛。用于治疗糖尿病性周围神经病变属气虚络阻证，临床表现为四肢末梢及躯干部麻木、疼痛及感觉异常；或见肌肤甲错、面色晦暗、倦怠乏力、神疲懒言、自汗等。

3.4 药品审批及发展概况

木丹颗粒是由辽宁奥达制药有限公司生产的专利中成药，批准文号国药准字 Z20080033，执行标准为国家药品标准 YBZ00422008，上市之初因适应症填补临床空白，是治疗糖尿病性周围神经病变急需的药品，自 2009 年纳入国家医保目录，一直为国家医保乙类药品。

木丹颗粒曾获辽宁省科学技术二等奖和专利优秀奖。在现行糖尿病及糖尿病性周围神经病变指南、专家共识推荐用药中，木丹颗粒是仅有的功能主治为治疗糖尿病性周围神经病变的中成药，具有重要的临床创新性。从疾病病因病机理论和临床应用的实践中，均能体现和证实木丹颗粒的中医药特色。

4. 临床问题清单

表 3 本共识回答的临床问题清单

序号	临床问题
1	木丹颗粒是否可以改善 DPN 患者的中医证候，包括肌肤甲错、面色晦暗、倦怠乏力、神疲懒言、自汗等？
2	木丹颗粒治疗 DPN 是否可以单用？还是需要联合西药？
3	木丹颗粒的不良反应和使用禁忌是什么？
4	木丹颗粒是否可以改善 DPN 患者的外周神经传导速度？
5	木丹颗粒是否可以改善 DPN 患者的外周感觉异常的症状，包括疼痛、麻木等？
6	木丹颗粒是否可以改善 DPN 患者的血液流变学指标？
7	木丹颗粒是否可以和其它治疗糖尿病的中药/西药联用？
8	服用木丹颗粒是否需要定期检查血常规和肝肾功能？
9	DPN 症状恢复或好转后，继续服用木丹颗粒是否可以巩固疗效？
10	木丹颗粒联合其它西药治疗 DPN，用法用量是否有变化？
11	有出血倾向的患者是否可以服用木丹颗粒？
12	木丹颗粒是否可以和活血化瘀类中药联用？
13	木丹颗粒是否有经济学优势？
14	在血糖不达标的情况下，是否可以使用木丹颗粒治疗 DPN？

5. 糖尿病性周围神经病变疾病诊治概要

5.1 中医诊治要点

糖尿病性周围神经病变是糖尿病常见的慢性并发症之一，本病属中医学“血痹”、“麻木”、“痛证”、“痿证”等范畴。国家中医药管理局在 2010 年发布的中医诊疗方案中，将糖尿病性周围神经病变命名为“消渴病痹症”。

因糖尿病日久耗伤气阴，阴阳气血亏虚，血行瘀滞，脉络痹阻所致，属本虚标实病证。病位在肢体、脉络，涉及肝、肾、脾等脏腑，以气血阴阳亏虚为本，痰浊瘀血痹阻脉络为标。糖尿病性周围神经病变病机随着糖尿病病程进展动态演变。分期辨证治疗，麻木为主期辨证为气虚血瘀症，治则益气活血，化瘀通痹，主方黄芪桂枝五物汤；阴虚血瘀症治则滋阴活血，柔筋缓急，主方芍药甘草汤；气阴两虚夹瘀证治则益气养阴，活血通络，主方参芪地黄汤。疼痛为主期辨证为阴阳两虚夹瘀痰证、阳虚寒凝证，治则温肾健脾，祛痰通络，主方济生肾气丸。肌肉萎缩为主期主要辨证为肝肾亏虚证，治则温经散寒，通络止痛，主方当归四逆汤等^[1]。

5.2 西医诊治要点

糖尿病性周围神经病变（DPN）是指在排除其他原因的情况下，糖尿病患者出现周围神经功能障碍相关的症状和（或）体征。主要表现为四肢末端的麻木、疼痛、冷感等感觉异常症状。有感觉神经和运动神经障碍的临床表现，通常为对称性，下肢较上肢严重。早期先出现感觉神经障碍的临床表现，出现肢端感觉异常，袜套或手套状分布，伴有麻木、针刺、灼热、蚁走感、发凉或如踏棉垫感，有时伴有痛觉过敏。随后有肢痛，以隐痛、刺痛或烧灼样痛为主，夜间及寒冷季节加重。晚期则出现运动神经障碍的临床表现，肌张力减弱，肌力减弱以至肌萎缩、瘫痪。肌萎缩多见于手、足小肌肉和大腿肌。无临床症状者，结合体征、理化检查进行评价。

糖尿病性周围神经病变是一种排除性诊断，其诊断标准为：（1）具有明确的糖尿病病史；（2）在确诊糖尿病时或确诊之后出现的神经病变；（3）出现神经病变的临床症状，如疼痛、麻木、感觉异常等，5项检查（踝反射、振动觉、压力觉、温度觉、针刺痛觉）任意1项异常；若无临床症状，则5项检查任意2项异常也可诊断；（4）排除其他原因所致的神经病变，包括具有神经毒性的药物（如化疗药物）、维生素B12缺乏、颈腰椎疾病（压迫、狭窄、退行性变）、脑梗死、慢性炎症性脱髓鞘性神经病变、遗传性神经病变和血管炎、感染（如获得性免疫缺陷综合征）及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。如根据以上检查仍不能确诊，需要进行鉴别诊断，可以进行神经电生理检查^[2]。

糖尿病性周围神经病变的防治在于早发现早治疗，其发病率和严重程度与高血糖的持续时间和血糖水平密切相关。治疗包括针对病因和发病机制的治疗。营养神经、抗氧化应激、改善微循环、抑制醛糖还原酶活性、改善细胞能量代谢等药物以及活血化瘀的中成药临床上都经常使用且有一定效果。针对其疼痛的治疗，还需要应用某些止痛的药物以及非药物治疗^[2]。

6. 临床应用建议

6.1 适应症

药品说明书的功能主治

益气活血，通络止痛。用于治疗糖尿病性周围神经病变属气虚络阻证，临床表现为四肢末梢及躯干部麻木、疼痛及感觉异常；或见肌肤甲错、面色晦暗、倦怠乏力、神疲懒言、自汗等。

6.2 有效性

专家共识推荐意见、共识建议的有效性

木丹颗粒可以改善 DPN 患者的中医证候，包括肌肤甲错、面色晦暗、倦怠乏力、神疲懒言、自汗等。（证据级别：D 级，推荐强度：强推荐）

木丹颗粒可以改善 DPN 患者的外周神经传导速度。（证据级别：D 级，推荐强度：强推荐）

木丹颗粒可以改善 DPN 患者的外周感觉异常的症状，包括疼痛、麻木等。（证据级别：D 级，

推荐强度：强推荐)

木丹颗粒可以改善 DPN 患者的血液流变学指标，包括纤维蛋白原、全血高切粘度、血浆粘度、全血低切粘度。（证据级别：D 级，推荐强度：强推荐）

DPN 症状恢复或好转后，继续服用木丹颗粒可以巩固疗效。（共识建议：建议）

6.3 用法、用量及疗程

(1) 药品说明书的用法用量

饭后半小时服用，用温开水冲服。一次 1 袋（7g），一日 3 次。4 周为一疗程，可连续服用两个疗程。

(2) 专家共识推荐意见的用法用量

木丹颗粒联合其它西药治疗 DPN，用法用量未发生变化。（推荐强度：强推荐）

6.4 联合用药

专家共识推荐意见、共识建议的联合用药

木丹颗粒治疗 DPN 可以单用，也可以联合西药。（推荐强度：强推荐）

木丹颗粒可以和其它治疗糖尿病的中药、西药联用。（证据级别：D 级，推荐强度：强推荐）

木丹颗粒可以和活血化瘀类中药联用，但应酌情减量，并遵医嘱。（共识建议：建议）

7. 安全性

7.1 不良反应

(1) 药品说明书记载的不良反应

偶见恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应，一般不影响继续治疗，如较严重请停止服用。偶见皮疹或转氨酶升高，如有发生请停止服用。

(2) 专家共识推荐意见的不良反应

个别病例出现胃肠道不适，及恶心、呕吐、腹泻。出现头部相关反应，如头痛、头胀、眩晕、瞌睡。偶有肝功能异常者、皮疹者病情加重，心电图出现异常、尿常规出现异常、低血糖反应等报道。（推荐强度：强推荐）

(3) 药品上市前临床研究的不良反应信息

II 期、III 期临床研究对所有受试者进行了安全性分析，尤其注意了木丹颗粒对受试者肝功能的影响，结果有 1 例与服用木丹颗粒“可能有关”；另外有 1 例为用药后腹泻、皮疹，也与服用木丹颗粒“可能有关”。从总体来看，木丹颗粒的安全性较好。分析中，腹泻及皮疹占有所有受试者(336 例)的

2.9%，谷丙转氨酶异常升高者占所有受试者的 2.9%。

(4) 国家不良反应监测中心检索到的不良反应信息

根据国家药品不良反应中心自发呈报系统 2016—2020 年报道数据，使用木丹颗粒的患者中共 189 例发生不良反应，其中严重不良反应 1 例，一般不良反应 188 例，不良反应主要表现为恶心、腹泻、呕吐，主要涉及胃肠系统、皮肤及皮肤附属器损害、中枢及外周神经系统损害等，其中胃肠系统不良反应占比最多，停用或减少用量后不良反应转归较好。

7.2 禁忌

(1) 药品说明书的禁忌

过敏体质及对本品过敏者禁用。

(2) 专家共识共识建议的使用禁忌

有其它伴随出血性疾病的患者在急性出血期禁用木丹颗粒，其它情况遵医嘱。（共识建议：建议）

7.3 注意事项

(1) 药品说明书的注意事项

本品适用于血糖得到有效控制（空腹血糖 $\leq 8\text{mmol/L}$ 、餐后 2 小时血糖 $\leq 11\text{mmol/L}$ ）的糖尿病性周围神经病变患者。

本品尚无严重肝肾功能障碍、妊娠妇女、哺乳期妇女、18 岁以下青少年以及 70 岁以上老龄患者等特殊人群的研究数据，如需使用请在医师指导下服用。

定期监测血糖、糖化血红蛋白。

(2) 专家共识推荐意见、共识建议的注意事项

服用木丹颗粒需要定期检查血常规及肝肾功能。（推荐强度：强推荐）

在血糖不达标的情况下，可以使用木丹颗粒治疗 DPN。（共识建议：建议）

8. 利益冲突说明

在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。

本共识企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不参与任何共识决策工作。

附录 A

A. 1 糖尿病性周围神经病变中医基础理论

糖尿病（消渴）日久，气阴两虚，气虚血行无力致瘀血内停，阻滞经络，气血运行不畅，经脉不通，即久病入络、久病必虚、久病必瘀、络脉失养、不通则痛，构成了糖尿病性周围神经病变基本病机，为益气活血化瘀药的使用奠定了理论基础。近年来的研究表明，气虚络阻是导致糖尿病并发症的产生和加重的根本原因，是贯穿糖尿病及其并发症始终的重要病机。根据中医气旺则血行，血行则痛止的理论，以益气行滞，活血祛瘀，通络止痛为治法。

A. 2 药学研究

A. 2.1 物质基础

(1) 黄芪

本品为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. Var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge] 的干燥根。黄芪味甘，性微温，入脾、肺经，能够补中益气、固表利水、托脓毒和生肌。黄芪的主要化学成分为多糖、皂苷类、黄酮类及氨基酸、微量元素、甾醇类物质等。黄芪多糖（APS）可以作用于人体多个系统，可作为免疫促进剂或调节剂，具有增强免疫系统功能、抗氧化、延缓衰老和降血糖等作用。主要由葡聚糖和杂多糖组成。皂苷类为黄芪中重要的有效成分，用于调节体内血糖，增强机体免疫力，促进生长，提高机体抗氧化能力。黄芪中的黄酮类成分 30 多种，包括毛蕊异黄酮、3-羟基-9,10-二甲氧基紫檀烷等^[3]。

黄芪的药理作用包括抗肿瘤、保护心脑血管、提高免疫功能、保护肺功能、保护肾组织、修复肝损伤、调节肠功能、调节血压、改善血管病变、抗衰老、防治骨质疏松症、抗氧化应激、腹膜保护、抗辐射、保护视网膜神经节细胞、胰岛素增敏及防治糖尿病血管并发症等方面。黄芪可能通过调节能量代谢、氨基酸代谢及脂代谢稳态发挥心脑血管保护作用。APS 可抑制高糖诱导下肾小管上皮细胞凋亡。黄芪甲苷可能通过抑制 PI3K/Akt/FoxO1 信号增加肾组织细胞自噬活性，减缓了 2 型糖尿病肾病的发展进程。黄芪对高血压大鼠有一定降压作用，可改善血管重构，其机制可能与其调节内质网应激（ERS）保护性和促凋亡因子有关。研究发现 APS 治疗 2 型糖尿病的机制与增加骨骼肌中 PKB/Akt 丝氨酸磷酸化水平，促进骨骼肌细胞 PKB/Akt 的核转位，增加其活性有关，具有良好的胰岛素增敏作用。一项研究结论表明糖尿病患者内皮祖细胞（EPCs）在体内的归巢能力下降，糖尿病患者 EPCs 给予 APS 干预后能增强其定向归巢到血管损伤部位的能力^[3]。

黄芪活性成分主要通过调节内质网应激（ERS）、减轻炎症反应、减少细胞凋亡、抑制肾的纤维化进程等机制来发挥对糖尿病肾病的治疗作用。其降低糖尿病肾病微量白蛋白尿的机制还可能与抑制肾素-血管紧张素系统的过度激活有关。研究发现，APS 可通过降低糖尿病模型大鼠视网膜中 Akt、ICAM-1、TNF- α 和 VEGF 的水平，进而减少白细胞在糖尿病病变的视网膜黏附、影响 Akt-VEGF 信号

通路，最终起到对糖尿病模型大鼠视网膜病变的保护作用^[4]。

(2) 延胡索

本品为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎。炮炙方法为取净延胡索，照醋灸法(通则 0213)炒干或照醋煮法(通则 0213)煮至醋吸尽，切厚片或用时捣碎。延胡索化学成分主要包括生物碱类和甾体类、有机酸、糖类等。延胡索所含有的多种化学成分分别在中枢神经系统、消化系统、心血管系统及垂体肾上腺皮质系统均产生积极影响，发挥镇静、抗焦虑、催眠、镇痛、抗心律失常、抗溃疡、抗心肌缺血等功效，同时亦可起到较好的抗肿瘤、治疗妇科病等作用，且以延胡索乙素作用最为广泛且效力更强，而延胡索总碱、去氢延胡索甲素及左旋延胡索乙素等亦发挥了积极的作用。延胡索乙素可抑制杏仁体释放多巴胺进而调节印防己毒素对大鼠自主与被动活动及旋转次数的影响，且对大鼠大脑匀浆乙酰胆碱无明显抑制作用，说明延胡索乙素具有较好的镇静及抗焦虑作用。延胡索总碱的镇痛效价可达吗啡的 40%，且比吗啡类药物成瘾率低。而在各成分中，延胡索乙素的镇痛作用最强，其次为丑素，甲素镇痛作用较弱。研究表明，延胡索制剂的镇痛作用高峰均出现于 30min 内并可持续约 2h。研究表明左旋延胡索乙素对神经性疼痛具有显著的抑制作用，同时可有效改善抗肿瘤药物奥沙利铂在抗肿瘤过程中所产生的疼痛。研究指出醋制及酒制的延胡索抗炎镇痛效果更加显著^[5]。

(3) 三七

本品为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎。三七含有皂苷类、黄酮类、环肽类、甾醇类、糖类和氨基酸等多种化学成分，其中皂苷类化合物通常被认为是三七的主要活性成分。现代研究表明，三七及其总皂苷提取物具有多种生物活性，包括保护心脑血管系统、保护神经系统、抗肿瘤、抗菌抗炎及其他药理作用。三七总皂苷能够减少血脑屏障损伤，生成新的毛细血管从而缓解梗死引起的脑部损伤，也可抑制血管增殖，抗脑缺血或缺血再灌注损伤，应对脑缺血再灌注引起的氧化应激等达到保护脑组织的目的。研究表明，三七中的人参皂苷抗心肌缺血、抗肿瘤、保护肾脏、保护神经系统、抗炎抗菌。有研究表明，三七皂苷类成分能起到防止或延缓糖尿病肾病发病的作用，可拮抗肾小管上皮细胞和足细胞氧化应激而抑制糖尿病肾病的发生与发展。在修复受损神经元作用上，三七及其总皂苷能够上调海马神经元神经生长因子和神经营养性酪氨酸激酶受体水平，增强前脑碱性成纤维细胞生长因子的表达，促进海马齿状回颗粒细胞下层细胞活化、促进神经再生^[6]。

(4) 赤芍

本品为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *Paeonia veitchii* Lynch 的干燥根。赤芍性微寒，味苦，属清热药下属分类的清热凉血药，用于热入营血、温毒发斑、肝郁胁痛及痈肿疮疡等。赤芍已被鉴定出含有赤芍总苷、没食子酸、赤芍总黄酮以及新木脂素苷类化合物等多种有效化学成分。在诸多有效化学成分中，以赤芍总苷的作用相对更加广泛。经过实验证明，其有效成分表现出

神经保护、抗抑郁、调控血糖血脂、抗炎抑菌、抗肿瘤、抗氧化及调节免疫等作用。研究表明，赤芍的有效化学成分能够对神经系统相关细胞产生较好的保护作用，还能够抑制糖基化-氧化应激反应以及醛糖还原酶活性，从而改善 D-半乳糖诱导的衰老大鼠学习记忆能力，说明赤芍总苷还具有较好的改善记忆力的功效。将赤芍与川芎配伍，联合应用后能够有利于受损脑组织和神经的恢复，进而对神经具有更好的保护作用，这也再次说明了赤芍对神经系统的保护作用。赤芍提取物对内分泌系统的调控作用表现在赤芍乙醇提取物是一种有效的抗糖尿病草药提取物，具有多种降糖生物活性。赤芍提取物对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤具有相当程度的保护作用。赤芍不宜与藜芦同用，且血虚无瘀以及痈疽已溃者需慎服^[7]。

(5) 丹参

本品为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎。丹参的化学成分主要有二萜类、三萜类、酚酸类、黄酮类以及含氮类化合物、内酯类化合物、多糖等。其中二萜类与酚酸类化合物是丹参的主要活性成分。丹参是活血化瘀、凉血消痈的传统中药，具有改善微循环、扩张血管、防治动脉粥样硬化、抗炎、抗肿瘤、降血压、降血脂的多种作用。丹参中丹参酮 I、丹参醇 A 等成分含有醌类结构母核及二萜类结构特征，称为二萜醌类。酚酸类成分是一类含有酚环的有机酸，可视为咖啡酸的衍生物。网络药理学研究发现，丹参中的水溶性成分迷迭香酸、丹酚酸 B 和丹参素可通过 40 多个靶点和 16 条途径发挥抗动脉粥样硬化的作用。其中丹参素可通过降低甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的水平而有效减少大鼠主动脉脂质沉积，并通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路，增加 Nrf-2 和 I 型血红素氧合酶(HO-1)的表达而有效防治动脉粥样硬化的发生。丹参水提物显著降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平。丹参中的水溶性成分丹参素、丹酚酸 A、丹酚酸 B 和原儿茶醛联合应用于自发性高血压大鼠时，可显著降低自发性高血压大鼠的收缩压。丹参中的酚酸类成分具有良好的抗氧化活性。神经元内的氧化应激促进了阿尔茨海默病相关病理环境中的线粒体功能障碍，丹酚酸 B 的应用会大大减轻神经元中过量线粒体超氧化物的产生。丹参在临床上常用于治疗心脑血管疾病、消化系统疾病、妇科疾病、糖尿病等^[8]。

(6) 川芎

本品为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎。川芎具有活血行气、祛风止痛的功效，属于活血化瘀类药中的活血止痛药。其主要化学成分为挥发油、生物碱和多糖，包含苯酐及其二聚体、生物碱、有机酚酸、多糖以及脑苷脂和神经酰胺等类化合物，在镇痛、抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、细胞保护、改善心功能等方面有作用。川芎素对慢性坐骨神经压迫损伤神经病理性痛有良好的镇痛作用，其机制可能与上调 GABA 通路中 GABA、GAD 表达和下调 GAT1 表达相关。川芎及其提取物可以通过不同的信号通路发挥抗炎作用。现代医学证实川芎提取物具有良好的抗氧化活性，临床常用于心脑血管疾病的治疗。川芎提取物对缺氧的神经小胶质细胞有明显保护作用，对大鼠脑缺血损伤有保护作用，可能与抑制 NF- κ B 信号通路的激活有关。川芎总提取物具有显著的抗凝血活性，从数据库中搜索筛选川芎的活性成分，发现新绿原酸、1-H-苯并咪唑-2-胺、3,8-二羟

基酰内酯、川芎三萜四个活性成分和凝血酶、抗凝血酶 III、凝血因子 Xa、血栓调节蛋白具有较高结合活性^[9]。

(7) 红花

本品为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花，是活血通络、祛瘀止痛的良药。红花中的主要生物活性组分是黄酮及黄酮苷类物质，与红花的药理作用密切相关。其它还含有生物碱、聚炔、亚精胺、甾醇、木脂素、多糖等类别。药理研究表明，红花中的红花黄色素、羟基红花黄色素等主要成分具有改善心肌血液循环、降血压、扩血管、抗凝血、抑制血栓形成、镇痛和免疫抑制等作用。红花中的聚炔类成分主要以十碳和十三碳为主，亚精胺类化合物大多为含 3 个香豆酰基的亚精胺衍生物。红花中发现的木脂素类结构较少。红花提取物能够起到降低血脂、降血压、软化血管的作用，同时还可以促进微循环，从而起到抗心肌缺血、调节血液流变学的作用。红花水提物能清除超氧化物、羟基自由基等，免受氧化应激诱导的毒性。红花黄色素可显著减少醋酸所致的小鼠扭体数，并可提高热板所致的小鼠疼痛阈值，还有清除氧自由基、抑制脂质过氧化的作用，起到抗炎、镇痛、抗氧化的作用。研究发现红花多糖具有促进人外周血单个核细胞增殖的作用，使单核细胞中 γ -干扰素、IL-2 水平升高，具有抗肿瘤、免疫调节作用^[10]。

(8) 苏木

苏木为豆科云实属植物苏木 *Caesalpinia sappan* L. 的干燥心材，具有活血祛瘀、消肿止痛的功效，常用于治疗跌打损伤、闭经痛经、产后瘀阻等。苏木化学成分复杂，主要包括原苏木素、巴西苏木素、高异黄酮、苏木查尔酮、二苯类和其他类成分。苏木及其所含化学成分生物活性多样，如抗炎、抗肿瘤、免疫抑制、抗菌、舒张血管、抗氧化、镇静、干预糖尿病等。苏木的抗多种炎症作用主要表现在其多种提取成分能够抑制多种细胞炎性因子如 TNF- α 和 IL-6 的产生而发挥作用。从苏木中分离的氧化巴西苏木素和原苏木素 A 具有较强的免疫抑制作用，是治疗过度免疫反应相关疾病的潜在药物。苏木提取物、巴西苏木素还具有舒张血管活性的作用^[11]。

(9) 鸡血藤

本品为豆科植物密花豆 *Spatholobus suberectus* Dunn 的干燥藤茎。鸡血藤具有活血补血、调经止痛、舒筋活络的功效，用于月经不调、血虚萎黄、麻木瘫痪、风湿痹痛等症。目前已从鸡血藤中分离出黄酮、酚酸、甾醇、萜类、木脂素、蒽醌等化学成分，其具有保护心脑血管系统、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、肝保护、抗炎等作用。黄酮类化合物是鸡血藤主要的化学成分，是一类重要的活性物质，其结构类型多样，目前从鸡血藤中分离出来的黄酮类化合物包括异黄酮、二氢黄酮、二氢黄酮醇、查尔酮、黄烷醇、原花青素等。鸡血藤对多种肿瘤细胞都具有抑制作用，其作用机制主要与诱导肿瘤细胞死亡、转移和清除自由基相关。研究报道鸡血藤水提醇浸膏、总黄酮成分及非黄酮成分对花生四烯酸诱导的血小板聚集有抑制作用，总黄酮为其主要的有效成分。鸡血藤通过 Nrf2/ 抗氧化反应元件 ARE 通路，抑制晚期糖基化终末产物，改善血脂异常，降低氧化压力，减轻 db/db 小

鼠的糖尿病肾病。鸡血藤乙醇提取物通过激活 AKT-AMPK 信号通路展现出抗糖尿病作用，显著增强葡萄糖的摄取。另外，对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的 α 葡萄糖酶活性有潜在的抑制作用，并显著降低餐后血糖水平，还能增强糖尿病小鼠的抗氧化能力，阻断糖异生过程^[12]。

A. 2. 2 工艺研究及质量控制

木丹颗粒的制备工艺研究是遵循祖国医药学理论，运用现代科学技术，体现中药现代化的制备工艺。制备工艺设计依据处方药材特性，临床应用疗效和剂型要求以及使用、携带、贮藏、运输均方便等方面来设计制备工艺路线和实验步骤。全方共九味药材组成，制备工艺的设计与研制包括三部分，即原药材属于贵细药材，磨成细粉入药；采用乙醇热回流提取法和水煎煮法。按照药材性质和剂型特点，将贵细药材三七粉碎成细粉入药，延胡索（醋制）以延胡索乙素作为指标考察，采用乙醇热回流法。丹参采用浸膏制备方法。对其余黄芪、赤芍等药材采用水煎煮法。本制备工艺稳定、有效组份含量高。

质量标准研究中，以方中三七、赤芍作为制剂中内在质量控制，鉴别延胡索中延胡索乙素，丹参中丹参酮 II A 以及苏木。以高效液相色谱法测定本品中芍药苷的含量。三七为贵细药材，以含量较高的人参皂苷 Rg1 作为含量测定指标，按中国药典颗粒剂有关规定，进行全面检查，能够较好地控制产品的内在质量。

A. 3 药理研究

A. 3. 1 主要药效学研究

木丹颗粒主要药效学实验研究，是依据该方药的功能和临床应用范围进行设计的。木丹颗粒（5.90、11.80g/kg，i.g.）给药 2~3 周对链脲霉素糖尿病大鼠尾神经传导速度减慢具有明显的改善作用。木丹颗粒（5.90g/kg，i.g.）给药 3 周对糖尿病大鼠红细胞山梨醇含量升高有显著抑制作用，但对大鼠的血糖升高没有明显影响，能显著增加糖尿病大鼠的痛阈值。组织病理学观察表明，木丹颗粒 5.90g/kg 和 11.80g/kg 对糖尿病大鼠坐骨神经、肝、肾、胰腺、视网膜组织病理学改变有保护作用。木丹颗粒（2.95、5.90、11.80g/kg，i.g.）给药 1 周对急性血瘀模型大鼠血浆比粘度和红细胞压积的异常升高有保护作用。木丹颗粒（8.56、17.12g/kg，i.g.）对醋酸所致小鼠扭体反应有明显的抑制作用。木丹颗粒对胶原蛋白引起的小鼠偏瘫或致死没有保护作用。木丹颗粒（4.28、8.56、17.12g/kg）灌胃给药 1 周后，对肾上腺素引起的小鼠急性血糖升高没有明显影响，提示木丹颗粒没有明显的降血糖作用。结果显示，木丹颗粒对糖尿病性周围神经病变有治疗作用，且表现有活血和镇痛作用。

A. 3. 2 作用机制研究

A. 3. 2. 1 木丹颗粒能够提高糖尿病大鼠神经传导速度

杨文强等^[13]研究发现木丹颗粒给药 4 周后对糖尿病大鼠神经传导速度有显著增加的作用。陈慧

晓等^[14]实验证实,糖尿病大鼠给予木丹颗粒和硫辛酸治疗 12 周后,神经传导速度明显优于硫辛酸组。周密等^[15]研究发现,经木丹颗粒干预后,糖尿病大鼠尾热痛阈值(TPT)在 4、8、12 周均显著升高,糖尿病大鼠坐骨神经的感觉神经传导速度(MNCV)和运动神经传导速度(SNCV)在 12 周显著升高。

A. 3. 2. 2 木丹颗粒对糖尿病大鼠神经的保护和修复作用

李莹莹等^[16]研究发现,木丹颗粒可以显著的降低糖尿病大鼠背根神经节细胞凋亡、减缓或减轻糖尿病大鼠背根神经节病理损伤的程度,表明木丹颗粒对糖尿病大鼠的背根神经节具有十分显著的保护作用。杨文强等^[13]经表皮内神经纤维及周围神经组织病理学实验证实,经木丹颗粒治疗后,可以改善糖尿病大鼠足迹步态参数、表皮内神经纤维形态、数量,周围神经病理损伤亦得到改善。而且,木丹颗粒不仅可以改善有髓大纤维的病变,加快神经传导速度,改善神经功能,更可以对糖尿病早期的小神经纤维起到改善作用。于世家等^[17]研究发现木丹颗粒能够上调糖尿病大鼠坐骨神经神经生长因子 mRNA 表达,起到修复受损神经的作用。

A. 3. 2. 3 木丹颗粒对代谢及氧化应激的影响

王镁等^[18]研究发现,STZ 糖尿病大鼠 6 周后坐骨神经 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性明显降低,经木丹颗粒治疗后, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性显著升高。李长辉等^[19]研究证实,木丹颗粒能够降低痛性糖尿病性周围神经病变(Painful diabetes mellitus neuropathy, PDPN)大鼠血清中 5-HT 水平,升高 $\beta\text{-EP}$ 水平。陈慧晓等^[14]研究发现,木丹颗粒能够干预糖尿病大鼠坐骨神经相关蛋白表达,减少细胞凋亡,并降低氧化应激水平。李莹莹等^[16]研究证实,木丹颗粒能降低糖尿病大鼠脊髓组织中丙二醛(MDA)水平,提高谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,发挥其抗氧化作用。于世家等^[20]研究发现,给予木丹颗粒灌胃糖尿病大鼠连续 3 周,治疗后对糖尿病大鼠尾神经传导速度减慢有显著增加作用,且红细胞山梨醇含量明显下降。

A. 3. 2. 4 木丹颗粒对信号通道的影响

齐月等^[21]研究结果表明,木丹颗粒上调 PDPN 大鼠 kv7.3 蛋白 mRNA 表达,下调钙离子通道蛋白 mRNA 表达,对 PDPN 的钾离子通道功能障碍有一定的改善作用,从而减轻了 PDPN 所引起神经性疼痛等症状。李莹莹等^[22]实验证明,木丹颗粒能抑制糖尿病大鼠背根神经节线粒体中 CytCd 蛋白释放、降低血清中 p38 MAPK 水平、抑制背根神经节中 p38 MAPK 磷酸化,最终达到抑制细胞凋亡、保护背根神经节的目的。周密等^[15]实验证实木丹颗粒能够显著降低 TLR4、MyD88、NF- κ B 和 p38 MAPK 的 mRNA 和蛋白的表达,表明木丹颗粒能够调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路和 TLR4/p38 MAPK 通路,改善炎症反应,改善周围神经功能损伤,从而防治 DPN。赵宏贺等^[23]通过中药药理数据库和分析平台、化学专业数据库采集木丹颗粒中 9 味中药主要化学成分和作用的靶点,在三个疾病基因数据库中收集糖尿病性周围神经病变相关靶点。结果木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变靶点共 157 个,其中 $\beta\text{-谷甾醇}$ 、豆甾醇、槲皮苷、山柰酚、木樨草素、芒柄花黄素、毛蕊异黄酮等 7 种活性成分通过作用于 TP53、肿瘤坏死因子、RELA 原癌基因、转录因子活化蛋白-1、丝裂原活化蛋白激酶 1、

丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 等关键靶点, 参与 Pathways in cancer 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、NF- κ B 信号通路, Dopaminergic synapse 等多种信号通路起到治疗糖尿病性周围神经病变的作用。本研究证实木丹颗粒是通过多成分基于多靶点作用于多通路对糖尿病性周围神经病变起到治疗作用。

A. 3. 2. 5 木丹颗粒改善 DPN 大鼠的炎症反应

周密等^[15]研究结果显示木丹颗粒能够显著降低 TNF- α 和 IL-6 的含量, 表明其能够改善 DPN 大鼠的炎症反应。刘率男等^[24]研究证实木丹颗粒可显著改善肥胖性胰岛素抵抗 MSG 小鼠的胰岛素抵抗和 β 细胞功能紊乱状态, 可能与其降低 MSG 小鼠胰腺中炎症反应有关。孙梦圆等^[25]的研究表明木丹颗粒对 DPN 大鼠血糖、代谢以及坐骨神经功能起到一定的干预作用, 且早期干预效果更佳, 其机制可能与木丹颗粒降低血清中 Hcy 及 TGF- β 1 含量, 减轻炎症反应有关。

A. 3. 2. 6 木丹颗粒治疗疼痛

齐月等^[26]实验说明痛性糖尿病性周围神经病变 (PDPN) 发生机制可能与钙离子通道功能障碍有关, 而木丹颗粒在某种程度上对其钙离子通道功能障碍有一定的改善作用, 具有降低 PDPN 大鼠 N 型 Ca^{2+} 通道的 mRNA 表达量的作用, 该作用可能通过直接或间接途径, 减少 PDPN 背根神经节和脊髓钙内流, 缓解了背根神经节内钙滞留状态, 从而减轻了痛性糖尿病性周围神经病变所引起神经性疼痛等症状。齐月等^[27]实验过程发现模型组 PDPN 大鼠 PI3K/AKT 信号通路被激活引起组织损伤。木丹颗粒干预 PDPN 大鼠模型后, 明显升高神经组织 PI3K 和 AKT mRNA 含量, 使 PI3K 和 AKT 蛋白表达升高, 减轻神经组织的炎性损伤, 而且效果呈剂量相关性, 随着木丹颗粒的剂量增加而更明显, 减轻胰岛素抵抗, 增加胰岛素的敏感性, 减少神经组织细胞凋亡, 发挥缓解糖尿病神经病理性疼痛作用。

A. 4 非临床安全性研究

木丹颗粒毒理学研究发现, 给小鼠灌胃剂量相当于人临床用量的 176 倍, 未见死亡, 体重与对照组比较无差异, 行为活动、外观也未见异常。

木丹颗粒长期毒性实验, 采用大鼠灌胃给药, 其剂量相当于人临床口服剂量的 10、20、40 倍, 连续给药六个月, 其结果显示, 动物的一般活动, 外周血象, 白细胞分类, 肝肾功能, 碱性磷酸酶, 血糖, 胆固醇, 胆红素, 白蛋白, 总蛋白等各项生化指标均无明显影响, 对重要脏器不引起明显的病理改变。在所试剂量范围内无明显毒副作用。停药 4 周后, 也未见明显异常。结果表明, 木丹颗粒长期用药比较安全。

A. 5 临床有效性研究

A. 5. 1 木丹颗粒改善 DPN 临床症状, 提高临床总有效率

齐月、于世家^[28]观察木丹颗粒联合甲钴胺片治疗痛性糖尿病性周围神经病变患者的临床疗效，治疗后多伦多临床评分系统 TCSS 评分下降，缓解疼痛症状，总有效率为 86%，高于对照组，木丹颗粒联合甲钴胺治疗 PDPN 对神经传导速度及疼痛的改善有良好作用。邢清、母义明等^[29]采用总症状评分(TSS)观察木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病性周围神经病变(DPN)的疗效，结果用药后 TSS 评分改善，表明木丹颗粒和甲钴胺二者联用在治疗糖尿病性周围神经病变患者的麻木、疼痛、感觉异常、烧灼感等方面作用有叠加效果。寇秋爱等^[30]研究木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变(气虚络阻证)的安全性和有效性。采用随机、阳性药平行对照、多中心临床试验方法，试验组口服木丹颗粒，完成 325 例，对照组口服弥可保片，完成 107 例，8 周为 1 个疗程，结果显示木丹颗粒对糖尿病性周围神经病变的肌电图疗效的总有效率 68.47%；中医证候疗效的总有效率为 90.99%。木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变改善患者的临床症状，如四肢麻木、疼痛等效果明显。郭洪彦^[31]将 83 例 PDPN 患者，分为腺苷钴胺组 40 例和木丹颗粒组 43 例，治疗后木丹颗粒组主观症状问卷评分(TSS)、多伦多临床评分系统(TCSS)评分低于腺苷钴胺组。王立娜等^[32]将 82 例 PDPN 患者分为贝前列素钠组和木丹颗粒组，治疗后，木丹颗粒组密歇根糖尿病神经病变评分量表(MDNS)和密歇根神经病变筛查量表(MNSI)评分明显降低。赵丹^[33]将 100 例 PDPN 患者随机分为胰激肽原酶组和木丹颗粒组，治疗 8 周后木丹颗粒组神经症状改善更明显，总有效率 92%。张洁等^[34]将木丹颗粒联合甲钴胺、 α -硫辛酸治疗气虚血瘀型糖尿病性周围神经病变，气虚血瘀型糖尿病性周围神经病变患者随机分为治疗组 42 例和对照组 40 例。对照组给予西药甲钴胺和 α -硫辛酸治疗，治疗组在西药治疗基础上联合中药木丹颗粒口服，疗程均为 4 周。结果治疗组四肢灼热、麻木、疼痛等症状改善优于对照组，治疗组总有效率 90%。

A. 5. 2 木丹颗粒提高神经传导速度

王英娜等^[35]观察木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变的临床疗效，依据随机数字表法分为对照组 50 例，服用甲钴胺，治疗组 50 例，服用木丹颗粒加甲钴胺，治疗 4 周后，两组均提高了腓总神经的 MNCV、SNCV，治疗组优于对照组。方志辉等^[36]对木丹颗粒治疗 DPN 的临床随机对照试验(RCT)进行 Meta 分析，结果木丹颗粒相比单纯西药治疗 DPN 在总有效率、改善腓总神经(包括感觉纤维和运动纤维)传导速度、改善正中神经(包括感觉纤维和运动纤维)传导速度、改善胫神经传导速度上均有明显优势。常辰等^[37]应用甲钴胺(对照组)和甲钴胺与木丹颗粒联合治疗糖尿病性周围神经病变的临床疗效，各观察 49 例。治疗后，观察组肢体麻木和刺痛感、肢端温度感觉障碍、肢端反射灵敏度、肢体无力感水平明显改善，观察组正中神经、腓总神经、胫前神经的 MNCV 和 SNCV 水平明显快于对照组。田卫^[38]选择 67 例 DPN 患者，按随机数字表法分为实验组(木丹颗粒联合依帕司他) 35 例，对照组(单用依帕司他) 32 例，治疗 4 周后，实验组治疗总有效率 97.14%，明显高于对照组的 68.75%。两组腓总神经、正中神经的 MNCV、SNCV 较治疗前明显上升，实验组提升更明显。戚纪周等^[39]选择 112 例糖尿病性周围神经病变患者，以随机数字表法分为木丹颗粒组和甲钴胺组各 56 例，治疗 12 周后证实木丹颗粒组正中神经、腓总神经的 MNCV 和 SNCV 均得到显著改善。

A. 5.3 木丹颗粒改善糖脂代谢

张愨等^[40]将 48 例 DPN 患者，分为观察组（木丹颗粒联合胞磷胆碱钠胶囊）25 例，对照组（木丹颗粒联合甲钴胺）23 例，结果证实，用药 4、8 周后以及治疗结束后 4 周，2 组患者的密歇根神经病变筛查（MDNS）、密歇根糖尿病神经病变记分（MNSI）评分均较治疗前显著下降；用药 8 周后及治疗结束后 4 周，观察组患者 MDNS、MNSI 评分均较对照组显著降低，观察组治疗 DPN 在促进神经细胞及髓鞘磷脂合成的同时可改善血液微循环障碍。徐涛等^[41]将 50 例 DPN 患者，随机分为对照组（甲钴胺）和治疗组（甲钴胺和木丹颗粒），各 25 例，治疗 12 周后，木丹颗粒组血浆纤维蛋白原明显降低。闻宝华等^[42]将 96 例 DPN 患者按随机数表法分为 A 组（基础治疗加甲钴胺）、B 组（A 组基础上加用 α -硫辛酸）、C 组（A 组基础上加用木丹颗粒与 α -硫辛酸），每组 32 例。治疗 10d 后，木丹颗粒组 FPG、2hPG、总胆固醇、TG、低密度脂蛋白胆固醇显著降低，高密度脂蛋白胆固醇显著升高。李俊等^[43]将 70 例糖尿病性周围神经病变患者采用随机数字表法分为对照组（甲钴胺）和治疗组（甲钴胺加木丹颗粒）各 35 例，治疗 8 周，治疗后治疗组患者生活质量评分高于对照组，血小板聚集度、三酰甘油水平低于对照组。木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变可有效改善患者的生活质量和血流动力学，降低血脂指标，提高神经传导速度，且安全性较高。

A. 5.4 木丹颗粒降低氧化应激和减轻炎症反应

写亚强^[44]采用随机数字表法将 80 例糖尿病性周围神经病变患者分别采用木丹颗粒联合甲钴胺及 α -硫辛酸治疗和甲钴胺及 α -硫辛酸治疗。治疗后，观察组超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）显著降低，血清超氧化物歧化酶（SOD）显著增高。张婧婧等^[45]观察分析 96 例气虚络阻证的糖尿病性周围神经病变患者治疗前后炎症因子超敏 C 反应蛋白（hs-CRP），NOD 样受体蛋白-3（NLRP3）、白细胞介素 1 β （IL-1 β ）、白细胞介素 18（IL-18），氧化应激指标丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）、总抗氧化能力，疼痛物质 β 内啡肽（ β -EP）、5-羟色胺（5-HT）等。治疗后两组 hs-CRP、NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平均较治疗前降低，观察组炎症因子水平较对照组明显降低，观察组血清氧化指标较对照组改善更明显。

附录 B

B.1 研究进展

1、“木丹颗粒治疗 DPN 的用法用量及疗程是什么？”

木丹颗粒治疗 DPN 的用法用量及疗程，1 袋（7g）/次，3 次/日。木丹颗粒的疗程为 10 天-16 周。

证据如下：

直接证据：木丹颗粒的用法用量均为口服，1 袋（7g）/次，3 次/日。

木丹颗粒的疗程为 10 天-16 周，具体如下：2 项研究（Wen BH2018^[42]、Xie YQ2019^[44]）为 10 天；7 项研究（Gao HP2018^[46]、Shan JZ2020^[47]、Luo GG2013^[48]、He Y2013^[49]、Wang DJ2014^[50]、Mei LN2017^[51]、Zhao JZ2016^[52]）为 2 周；2 项研究（Feng CE2015^[53]、Zhou BA2016^[54]）为 3 周；27 项研究（Wang HY2017^[55]、Deng XJ2020^[56]、Guo HY2019^[31]、Zhang W2019^[57]、Wu WY2018^[58]、Shen YD2018^[59]、Zu Q2019^[60]、Chen Y2020^[61]、Chen H2014^[62]、Xing Q2014^[29]、Mi WX20014^[63]、Lai J2014^[64]、Ning LN2015^[65]、Bai HB2015^[66]、Qi Y2015-a^[67]、Qi Y2015-b^[28]、Dong M2015^[68]、Zhang J2016^[69]、Zhang YP2016^[70]、Wang YN2016^[35]、Xia CJ2016^[71]、Wang LN2016^[32]、Xia WY2017^[72]、Lu BH2012^[73]、Du J2018^[74]、Wang J2019^[75]）为 4 周；3 项研究（Xia HX2020^[76]、Wu XF2014^[77]、Zhou MQ2016^[78]）为 1 个月；1 项研究（Liang MM2017^[79]）为 6 周；19 项研究（Chang C2017^[37]、Gong WF2020^[80]、Li JX2020^[81]、Yin LS2019^[82]、Yao LQ2018^[83]、Xu QJ2018^[84]、Tian W2019^[38]、Gong SJ2018^[39]、Zhao D2019^[33]、Miao LY2020^[86]、She GP2020^[87]、Li J2019^[43]、Xie X2012^[88]、Mo JX2013^[89]、Bai HC2013^[90]、Dong Y2014^[91]、Ma WC2014^[92]、Lin JH2014^[93]、Liu L2015^[94]）为 8 周；7 项研究（Ma YY2020^[95]、Tian HY2011^[96]、Mi YX2013^[97]、Jiang HM2013^[98]、Ha SYT2015^[99]、Jiang XM2015^[100]、Li LS2015^[101]）为 2 个月；1 项研究（Xie QH2017^[102]）为 9 周；8 项研究（Jia RM2020^[103]、Yang LM2020^[104]、Xu T2017^[105]、Rao XJ2019^[106]、Sun XY2020^[107]、Li L2016^[108]、Yang JJ2017^[109]、Qi JZ2019^[39]）为 12 周；1 项研究（Zhi L2020^[110]）为 16 周；1 项研究（Wang Y2019^[111]）未报告疗程。

间接证据：糖末宁煎剂疗程为 2 周-8 周。1 项研究（Zhou XM2012^[112]）为 14~28 天；2 项研究（Wang L2006^[113]、Wang M2003^[114]）为 4 周；2 项研究（Yu SJ2002^[115]、Kou QA2007^[30]）为 8 周。

2、“DPN 患者在有其它疾病或其它糖尿病并发症/合并症的情况下是否可以服用木丹颗粒？”

DPN 患者在有其它疾病或其它糖尿病并发症/合并症的情况下可以服用木丹颗粒。

证据如下：

直接证据：3 项研究（Chang C2017^[37]、Yin LS2019^[82]、Wu WY2018^[58]）报道了患者合并高血压或冠心病；2 项研究（Xia HX2020^[76]、Wen BH2018^[42]）报道了患者合并高血压或冠心病或高脂血症；1 项研究（Zhao D2019^[33]）报道了患者合并糖尿病肾病或糖尿病视网膜病变或糖尿病血管病变；1 项研究（Xie X2012^[88]）报道了患者合并高血压；4 项研究（Mo JX2013^[89]、Dong Y2014^[91]、Li L2016^[108]、Wang LN2016^[32]）报道了患者合并高血压或高脂血症。

间接证据：1 项研究（Yu SJ2002^[115]）报道了患者合并眼底病变或肾脏病变；1 项研究（Wang L2006^[113]）报道了患者合并视网膜病变或早期肾病。

3、木丹颗粒治疗 DPN 是否需要中医辨证分型？

木丹颗粒治疗 DPN 需要中医辨证分型。中医辨证分型为血瘀证、气虚络阻证、气虚血瘀证、气虚血瘀并寒凝脉络证。

证据如下：

一共有 17 项研究报道了患者的中医辨证分型为血瘀证、气虚络阻证、气虚血瘀证、气虚血瘀并寒凝脉络证。其中 3 项研究（Yu SJ2002^[115]、Wu ZL2002^[116]、Wang L2006^[113]）报道了患者为血瘀证；3 项研究（Yang LM2020^[104]、Luo GG2013^[48]、Kou QA2007^[30]）报道了患者为气虚络阻证；8 项研究（Deng XJ2020^[56]、Gong WF2020^[80]、Yao LQ2018^[83]、Zhi L2020^[110]、Chen Y2020^[61]、Mi YX2013^[97]、Qi Y2015-a^[67]、Zhang J2016^[69]）报道了患者为气虚血瘀证；3 项研究（Tian HY2011^[96]、Jiang HM2013^[98]、Du J2018^[74]）报道了患者为气虚血瘀并寒凝脉络证。

4、木丹颗粒是否可以和其它治疗糖尿病的中药/西药联用？

木丹颗粒可以和治疗糖尿病的西药联用，包括甲钴胺（口服、注射液）、硫辛酸（口服、注射液）、依帕司他、贝前列素钠、胰激肽原酶、前列地尔注射液、羟苯磺酸钙等。

参 考 文 献

- [1] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病周围神经病变病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1648-1656.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(6): 540-557.
- [3] 胡妮娜, 张晓娟, 等. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 76-80.
- [4] 马艳春, 胡建辉, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.
- [5] 关秀峰, 王锐, 等. 延胡索的化学成分与药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2020, 294(3): 57-60.
- [6] 黄依丹, 成喜欣, 等. 近五年三七化学成分、色谱分析、三七提取物和药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2584-2596.
- [7] 杨玉赫, 徐雪娇, 等. 赤芍化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师, 2021, 9: 42-44.
- [8] 单晓晓, 洪帮振, 等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5496-5511.
- [9] 张晓娟, 张燕丽, 等. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [10] 李响, 俱蓉等. 红花化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 928-939.
- [11] 邓成杰, 刘爽, 等. 苏木化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 810-826.
- [12] 高志杰, 朱彤彤, 等. 鸡血藤化学成分及药理活性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(4): 67-74.
- [13] 杨文强, 于炎冰, 等. 木丹颗粒对实验性大鼠糖尿病周围神经病变的疗效研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(12): 1099-1102.
- [14] 陈慧晓, 杨俊朋, 等. 中成药木丹颗粒对糖尿病大鼠坐骨神经干预作用的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4): 359-362.
- [15] 周密, 姚伟洁. 木丹颗粒对糖尿病周围神经病变大鼠 TLR4 相关通路的调控作用研究[J]. 西部中医药, 2021, 34(10): 52-56.
- [16] 李莹莹, 于世家. 木丹颗粒对 STZ 诱导糖尿病大鼠背根神经节神经元细胞凋亡的影响[J].

西部中医药, 2016, 29(6):16-18.

[17] 于世家, 张兰, 等. 糖末宁颗粒剂对糖尿病大鼠坐骨神经神经生长因子基因表达影响的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(2):169-170.

[18] 王镁, 于世家, 等. 木丹颗粒对实验性糖尿病大鼠坐骨神经 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(6):391-392.

[19] 李长辉, 于世家. 木丹颗粒对糖尿病大鼠血清致痛物质 5-HT、 β -EP 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(5):25-27.

[20] 于世家, 王镁, 等. 糖末宁对糖尿病大鼠神经传导速度和红细胞山梨醇的影响[J]. 中成药, 2004, 26(5):405-407.

[21] 齐月, 于世家. 木丹颗粒对痛性糖尿病周围神经病变大鼠 kv7.3 基因表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3):552-554.

[22] 李莹莹, 于世家. 木丹颗粒对糖尿病大鼠背根神经节蛋白表达及血清 p38 MAPK 的影响[J]. 河南中医, 2015, 35(10):2359-2361.

[23] 赵宏贺, 王丽, 等. 基于网络药理学及分子对接探究木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变分子机制研究[J]. 中医临床研究, 2021, 13(25):1-7.

[24] 刘率男, 孙素娟, 等. 木丹颗粒对谷氨酸钠诱导的胰岛素抵抗小鼠胰岛 β 细胞功能影响的实验研究. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(7):853-858.

[25] 孙梦圆, 赵宏贺, 等. 木丹颗粒对不同病程糖尿病周围神经病变大鼠血清中 Hcy 及 TGF- β 1 的影响. 山西中医, 2021, 37(10):51-53.

[26] 齐月, 于世家, 等. 木丹颗粒对痛性糖尿病周围神经病变大鼠钙通道基因表达的影响[J]. 时诊国医国药, 2015, 26(4):774-776.

[27] 齐月, 刘彦彤, 等. 木丹颗粒通过调控 PI3K/AKT 通路改善糖尿病大鼠神经病理性疼痛的研究[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2):176-181.

[28] 齐月, 于世家. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗痛性糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 世界中医药, 2015, 10(3):356-358.

[29] 邢清, 母义明等. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 8:715-717.

[30] 寇秋爱, 张广德, 等. 糖末宁颗粒治疗糖尿病性周围神经病变(气虚络阻证)432 例临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1):66-69.

[31] 郭洪彦. 木丹颗粒联合腺苷钴胺治疗 2 型糖尿病患者痛性远端对称性多发性神经病变的疗效观察. 辽宁中医, 2019, 46(4):776-778.

[32] 王立娜, 杜娟, 等. 木丹颗粒联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(9):1890-1891.

- [33] 赵丹. 木丹颗粒联合胰激肽原酶治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2):343-3456.
- [34] 张洁, 仇盛蕾, 等. 木丹颗粒治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变临床疗效[J]. 北京中医药, 2016, 35(12):1166-1168.
- [35] 王英娜, 于世家. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变临床观察研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(6):87-89.
- [36] 方志辉, 陈晓庆, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变疗效的 Meta 分析[J]. 新中医, 2017, 49(8):154-158.
- [37] 常辰, 李艳. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5):792-795.
- [38] 田卫. 木丹颗粒联用常规西药治疗糖尿病周围神经病变对患者疗效及肌电图影响分析[J]. 中医临床研究, 2019, 11(5):74-76.
- [39] 戚纪周, 李璐, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(11):1678-1679.
- [40] 张愨, 王钧刚, 等. 木丹颗粒联合胞磷胆碱钠胶囊治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(10):872-874.
- [41] 徐涛, 郝丽梅, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. 世界中医药, 2017, 12(2):266-268.
- [42] 闻宝华, 沈山梅. 不同方案治疗糖尿病周围神经病变的疗效比较[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2018, 15(3):81-84.
- [43] 李俊, 范芳伟, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(9):70-71.
- [44] 写亚强. 木丹颗粒联合甲钴胺及 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10):2109-2111.
- [45] 张婧婧, 曹雯, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变患者的疗效及对其血清氧化应激、炎症因子及疼痛物质水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(12):2265-2270.
- [46] 郜惠平. 木丹颗粒联合硫辛酸、甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(2):19-21.
- [47] 尚靖智, 刘淑妍, 等. 木丹颗粒联合西药治疗 DPN 的效果及安全性观察[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(1):62-63.
- [48] 骆桂根, 刘基平, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺注射液治疗 DPN(气虚络阻证)疗效观察[C]. 江西省中西医结合学会内分泌专业委员会第二次学术会议、内分泌与代谢性疾病中西医结合诊治新进展学习班资料汇编. 南昌, 2013.

- [49] 贺毅,朱燕,等.木丹颗粒联合弥可保治疗糖尿病性周围神经病变疗效观察[J].中国药物经济学,2013,6:254-255.
- [50] 王东济.中西医结合治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J].山西中医,2014,30(3):20-21.
- [51] 梅丽娜,吴昌安.木丹颗粒联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变46例观察[J].浙江中医杂志,2017,52(1):70.
- [52] 赵菊珍,王现军,等.木丹颗粒治疗糖尿病性周围神经病变疗效分析[J].医药论坛杂志,2017,38(10):149-151.
- [53] 冯翠娥,石振东.木丹颗粒联合贝前列素钠、依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(1):44-46.
- [54] 周保安.木丹颗粒联合硫辛酸注射液治疗糖尿病神经病变疗效观察[J].实用糖尿病杂志,2016,12(3):15-17.
- [55] 王海源.木丹颗粒联合甲钴胺注射液对糖尿病周围神经病变治疗的观察[J].糖尿病新世界,2017(9):177-178.
- [56] 邓学娟,任胜洪.木丹颗粒联合硫辛酸注射液治疗糖尿病周围神经病变患者疗效观察[J].基层医学论坛,2020,24(16):2234-2237.
- [57] 张雯,张虹.木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的效果[J].中国医药指南,2019,17(31):158-159.
- [58] 吴维颖.木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的效果及对神经传导速度的影响[J].临床医学工程,2018,25(8):1071-1072.
- [59] 沈亚东,吴继峰.胰激肽原酶联合木丹颗粒与甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J].糖尿病新世界,2018(11):14-17.
- [60] 俎青,徐炳欣.木丹颗粒联合前列地尔对糖尿病周围神经病变患者下肢神经传导速度的影响[J].中国合理用药探索杂志,2019,16(10):12-14.
- [61] 陈勇.木丹颗粒联合甘精胰岛素治疗痛性糖尿病周围神经病变的效果观察[J].中国实用医刊,2020(15):108-111.
- [62] 陈贺.木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J].中国医药指南,2014,12(31):244-245.
- [63] 米婉霞,马珍.木丹颗粒联合甲钴胺、 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].中国地方病防治杂志,2014,29(1):170.
- [64] 赖珺,王丽芳.木丹颗粒联合西药治疗糖尿病周围神经病变临床疗效对比研究[J].亚太传统医药,2014,10(3):99-100.
- [65] 宁丽娜.木丹颗粒联合硫辛酸、甲钴胺治疗周围神经病变疗效对比[J].世界最新医学信

息文摘, 2015, 15(43):29.

[66] 白弘波, 孙明谨, 等. 木丹颗粒联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[C]. 中国转化医学和整合医学研讨会, 北京, 2015.

[67] 齐月, 于世家. 木丹颗粒对痛性糖尿病周围神经病变氧化应激的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7):1561-1563.

[68] 董明, 闻梓钧. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(7):1278-1279.

[69] 张洁, 仇盛蕾, 等. 木丹颗粒治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变临床疗效[J]. 北京中医药, 2016, 35(12):1166-1168.

[70] 张雅萍, 彭雪峰, 等. 木丹颗粒联合弥可保、硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效分析[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2016, 18(6):454-457.

[71] 夏陈婕. α -硫辛酸、木丹颗粒联合治疗糖尿病周围神经病变对 Hcy 的影响及临床效果[J]. 中外医学研究, 2016, 14(9):61-63.

[72] 夏文阳. 木丹颗粒联合西药治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(10):21-22.

[73] 陆冰华. 木丹颗粒联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(6):898.

[74] 杜静. 木丹颗粒治疗糖尿病神经病变的临床效果研究[J]. 北方医学, 2018, 15(8):80-81.

[75] 王晶, 傅松波, 等. 红景天乳膏联合木丹颗粒治疗 2 型糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(10):143-147.

[76] 夏慧贤, 闫莉红, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变患者的效果[J]. 湖南医学研究, 2020, 29(24):4557-4559.

[77] 吴小芬. 木丹颗粒联合甲钴胺及 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[D]. 兰州:甘肃中医学院, 2014.

[78] 周梅清. 木丹颗粒联合甲钴胺、加巴喷丁治疗痛性糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11):2317-2319.

[79] 梁萌萌, 赵志刚. 木丹颗粒联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(8):25-26.

[80] 宫维峰, 王颜刚. 木丹颗粒联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J]. 中国医药, 2020, 15(5):716-720.

[81] 李建新. 观察木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2020, 15(1):147-148.

[82] 尹礼松. 木丹颗粒联合甲钴胺片对糖尿病周围神经病变治疗的效果[J]. 中外医学研

究, 2019, 17(17):60-61.

[83] 姚丽琴. 木丹颗粒在糖尿病周围神经病变气虚血瘀证中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(15):104-106.

[84] 徐秋菊. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(3):186-187.

[85] 龚苏娟. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 糖尿病新世界, 2018(8):174-175.

[86] 苗林艳, 郑海霞. 木丹颗粒联合甲钴胺及 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激的影响[J]. 糖尿病新世界, 2020(7):191-193.

[87] 余广萍. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的效果评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(49):169, 171.

[88] 谢欣. 木丹颗粒联合西药治疗 2 型糖尿病周围神经病变随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(5):53-54.

[89] 莫建勋, 叶焯, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病远端对称性多发性神经病变的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11):2561-2563.

[90] 白鸿超. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 国外医药抗生素分册, 2013, 34(13):133-134.

[91] 董勇. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变 30 例观察[J]. 中国药师, 2014, 17(4):660-661.

[92] 马文成. 木丹颗粒治疗糖尿病合并周围神经病变的研究[J]. 中国处方药, 2014, 12(8):119-120.

[93] 林继红. 木丹颗粒联用弥可保治疗糖尿病性周围神经病变的临床观察[J]. 中国社区医师, 2014, 30(20):101-102.

[94] 刘林, 秦贵军. 木丹颗粒联合依帕司他治疗老年糖尿病周围神经病变的疗效及对同型半胱氨酸的影响[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(1):85-86.

[95] 马媛媛. 木丹颗粒联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者运动及感觉神经传导速度的影响[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(5):127-128.

[96] 田宏彦, 张志国. 木丹颗粒与弥可保治疗糖尿病周围神经病变疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(25):3166-3167.

[97] 弭艳旭, 弭艳红, 周凤娟. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(11):65-66.

[98] 蒋洪梅. 木丹颗粒治疗糖尿病神经病变的临床效果分析[J]. 内蒙古中医药, 2013(2):83-84.

- [99] 哈斯也提. 研究木丹颗粒治疗糖尿病合并周围神经病变的临床效果[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(23):168-169.
- [100] 江小敏. 木丹颗粒应用于糖尿病神经病变患者的临床研究[J]. 中国医学工程, 2015, 23(7):61, 63.
- [101] 李兰生. 对比木丹颗粒与弥可保治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(16):30-31.
- [102] 解其华. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2017, 5(16):30.
- [103] 贾荣梅, 高倩, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病神经病变的临床研究[J]. 北京医学, 2020, 42(3):201-204.
- [104] 杨丽梅, 贾荣梅, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺对 2 型糖尿病周围神经病变气虚络阻证的疗效及对神经电生理和氧化应激指标的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(2):181-184.
- [105] 徐涛, 郝丽梅, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. 世界中医药, 2017, 12(2):266-268.
- [106] 饶小娟, 吴毓敏. 木丹颗粒联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(4):370-373.
- [107] 孙晓燕, 刘书霞. 甲钴胺联合木丹颗粒治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 医药与保健, 2020, 28(6):108-109.
- [108] 李玲, 于鹏. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变 60 例疗效观察[C]. 国际数字医学会数字中医药分会成立大会暨首届数字中医药学术交流会, 珠海, 2016.
- [109] 杨井金, 张美彪, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效及安全性分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(28):113-114.
- [110] 支蕾. 木丹颗粒联合甲钴胺与依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [111] 王勇, 刘磊. 甲钴胺联合木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的效果观察[J]. 中外女性健康研究, 2019, 10(19):123-124.
- [112] 周孝明. 糖末宁治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中外医疗, 2012(5):113.
- [113] 王丽, 于世家. 糖末宁治疗 DPN 临床疗效和机理研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 3(4):26-27.
- [114] 王镁, 张兰, 等. 糖末宁治疗糖尿病周围神经病变 100 例临床观察[J]. 中医药学报, 2003, 31(6):37-39.
- [115] 于世家. 糖末宁对糖尿病周围神经病变血浆 β -内啡呔水平和神经电生理影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2002, 20(3):270-272.

[116] 吴兆利. 糖末宁煎剂对 DPN 血瘀证患者血液流变学的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(4):207-208.

GS/CACM 公示稿