

編號：CCMP97-RD-024

加味黃耆桂枝五物湯對糖尿病神經病變 病患之療效與安全性評估

蔡嘉一

台中榮民總醫院

摘 要

本研究以台中榮民總醫院新陳代謝科與中國醫藥大學附設醫院門診病患為對象，採隨機雙盲療程共12週。由2008年3月至2009年9月止，共篩檢126位患者，其中有120位簽署受試者同意書，納入試驗程序。112例糖尿病神經病變患者完成全部的療程與療效評估，其中治療組57例，對照組55例，所有受試者肝、腎功能均無變差，顯示此試驗中藥有一定之安全性。

我們可從 SF-36 問卷統計看出生活品質在第 16 週，除社交情況、心理健康外的其餘面向，以及簡式疼痛量表的感覺面向在第 8 週，密西根神經病變分別在第 4、8、12 週，短式馬吉爾疼痛的疼痛感覺面向以及總分分別在第 4、8、12 週以及第 8、12 週均有顯著改善。在客觀的神經傳導檢查方面，腓神經、脛神經的 F 波，以及脛神經的潛時有顯著改善。以上結果顯示中藥(JWHGWWT)對糖尿病神經病變患者的疼痛症狀、生活品質與神經傳導速度均有改善效果。

關鍵詞：糖尿病神經病變、神經傳導檢查、隨機分配臨床試驗

Number: CCMP97-RD-024

The Evaluation of Safety and Efficacy of JWHGWT on Diabetic Neuropathy

Tsai Chia-I

Taichung Veterans General Hospital

ABSTRACT

126 participants with diabetic neuropathy were screened in endocrine and metabolism clinics of Taichung Veterans General Hospital and Chinese Medical University Hospital. 120 of them were randomly distributed into a double-blind, 12weeks, placebo-controlled procedure. 112 of them were completely measured by MNSI, SF-BPI, SF-36, SF-MCQ, NCV, AC sugar, HbA1c, lipid profiles, liver and kidney functions.

Safety evaluations including GPT and Creatinine revealed no deterioration after treatment. Several domains in MNSI, SF-BPI, SF-36, SF-MPQ questionnaires revealed significant improvements. F-wave in peroneal, tibial nerves and distal latency in tibial nerve in objective nerve conduction studies revealed significant improvements.

Keywords: Diabetic neuropathy, Nerve conduction studies, Randomized clinical trial

壹、前言

根據衛生署統計，糖尿病從 76 年以後持續佔台灣地區十大死因排行的第五位，91 年起登國人十大死亡率第四位，96 年後居第五位，而且經常引發或加重其他中老年人慢性病的嚴重度。糖尿病神經病變則是糖尿病慢性病變中發生率最高的併發症，根據何橈通等人的報告，在初期約有 7.5% 患者合併神經病變，但患病時間若超過 25 年，則有高達 50% 的比率合併神經病變，而且常嚴重影響生活品質。目前西醫治療糖尿病神經病變藥物主要有 Analgesics (如 NSAIDs、Tramadol 等)、Antidepressants (如 TCAs、SSRIs、Duloxetine 等)、Capsaicin topical cream 以及 Anticonvulsants (如 Pregabalin 等) 等四大類，然而部分病人在服用後卻容易出現影響腎臟功能變化、藥物成癮、頭暈、嗜睡、姿態性低血壓、皮膚燒灼感甚至是再生性不良貧血等副作用。因此，如何發現較無副作用的替代性治療是一重要目標。

貳、材料與方法

本試驗需先取得各問卷作者之使用授權書，而後試驗計畫需先提交執行機構相關委員會「台中榮民總醫院人體試驗委員會」包含醫學倫理暨人體試驗審查表、受試者同意書、申請單位同意書、研究場所同意書、人體試驗計畫書、主持人並參加臨床試驗相關訓練課程證書影本等必須文件，經審查回覆後，取得進行人體試驗之核准文件試驗編號：「C08009」。

本研究以台中榮民總醫院與中國醫藥大學附設醫院新陳代謝科門診病患為對象，採隨機雙盲療程共 12 週。由 2008 年 3 月至 2009 年 9 月止，共篩檢 126 位患者，其中有 120 位簽署受試者同意書並進入試驗程序，總計完成 112 例糖尿病神經病變患者的療程與療效評估，其中治療組 57 例，對照組 55 例。其中一組為服用安慰劑，另一組則服用加味黃耆桂枝五物湯，我們透過兩組病患之簡式-簡易疼痛量表 (BPI)、生活品質問卷 (SF-36)、密西根神經病變篩檢量表 (MNSI)、短式馬吉爾疼痛問卷表 (SF-McGill) 神經傳導速度檢查 (NCV)、神經學檢查 (NE) 和血中 AC sugar、HbA1c、血脂、肝腎功能等改變之比較，來評估加味黃耆桂枝五物湯對糖尿病神經病變病患之療效與安全性。

患者納入條件需符合 1997 年 ADA 糖尿病診斷，經醫師說明後，病患志願參與試驗，並簽署受試者同意書。或四肢中有感覺異常或疼痛亦可，但需排除年齡在十八歲以下之學齡前兒童或青少年、懷孕或哺乳之婦女、酒精或藥物成癮、肝腎功能異常者及過去六個月內有腦中風、心肌梗塞、重大外傷或手術者。受試者在確定接受試驗並簽下同意書後，由本院中西藥臨床試驗中心負責隨機分組而進入分組 (A, B)。A 組抽血 (生化含 AC sugar、HbA1c、Chol、TG、Cr、GPT)。並且給予 JWHGWT (加味黃耆桂枝五物湯) 藥粉 4 週。B 組抽血 (生化含 AC sugar、HbA1c、Chol、TG、Cr、GPT)。並且給予安慰劑藥粉 4 週。並測量 NCV、VAS、BPI、MNSI、SF-McGill、SF-36 等指標。

JWHGWT 藥粉每人每日三餐飯後各服用一包。4 週後測量 BPI、SF-36、SF-McGill、MNSI，病史及不良反應詢問。A 組給予 JWHGWT 藥粉 4 週。B 組給予安慰劑 4 週。第 8 週重複以上程序，至第 12 週施行抽血 (生化含 AC sugar、HbA1c、Chol、TG、Cr、GPT)，並測量 NCV、VAS、SF-36、MNSI、SF-McGill、SF-36，病史及不良反應詢問，完成全部實驗步驟。若研究中有患者血糖大於 270 mg/dl，將由新陳代謝科專科醫師判定是否需要經標準緊急流程處理或是需要退出研究。(如圖一)

圖一：試驗流程

簽署同意書

經 1 個月 run-in period 血糖控制穩定，且符合 inclusion criteria

抽血（生化含 AC sugar、HbA1c、Chol、TG、Cr、GPT）

驗尿（一般、懷孕試驗）

符合納入標準後

排除

納入收案（電腦隨機編號，並且雙盲）

NCV、VAS、SF-36、MNSI、Mcgill、BPI

A 組

服用 JWHGWT 藥粉

B 組

服用安慰劑

四週後

VAS、SF-36、MNSI、Mcgill、BPI

A 組

服用 JWHGWT 藥粉

B 組

服用安慰劑

四週後

VAS、SF-36、MNSI、Mcgill、BPI

A 組

服用 JWHGWT 藥粉

B 組

服用安慰劑

四週後

抽血（生化含 AC sugar、HbA1c、Chol、TG、Cr、GPT）

NCV、VAS、SF-36、MNSI、Mcgill、BPI

參、結果

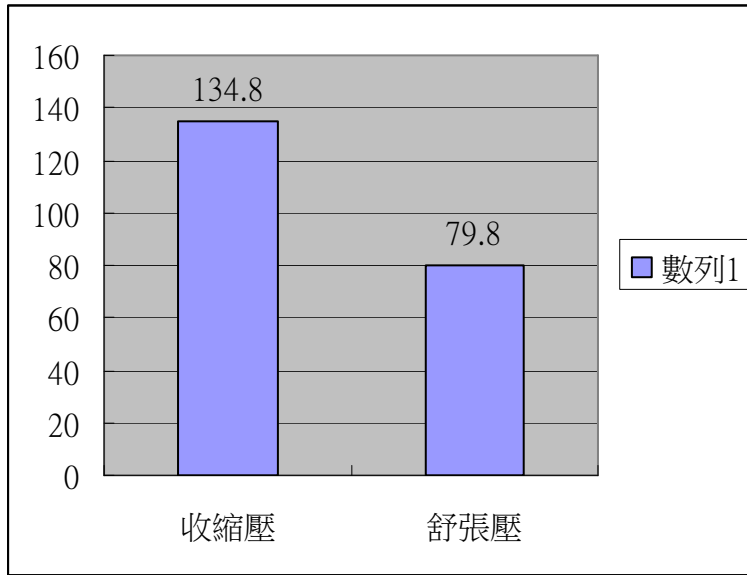
篩選期 (Visit 0) 收案 126 人數，有 6 人條件不符合無法納入收案。在第一階段 (Visit 1) 中已順利完成收案病人為 120 例，第四階段 (Visit 4) 已完成全部試驗者則為 112 例，其中約有 15% 病患因肝或腎功能高出標準值、肢端麻痛嚴重程度不足、居住地遙遠及工作時間無法配合且有部分病人年邁已多重用藥或無法獨立前往就醫回診、住院、感冒不適等眾多原因影響回診。即便收案如此艱困，我們仍努力尋求多方管道積極收案，並鼓勵已收案之病人按時回診接受安全性評估，大多數病人皆穩定回診，且完成 2 階段的 NCV 檢查。

Table 1. Patient's Assignment, Values at Screening, and Safety Values

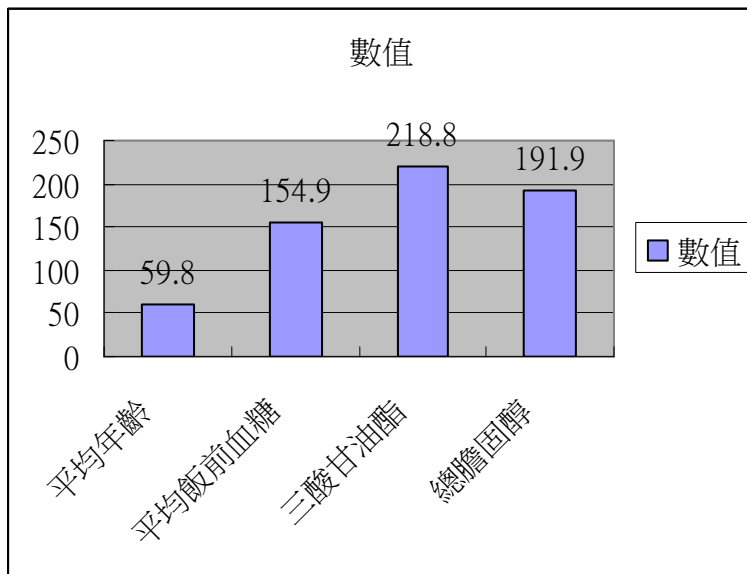
Variable	Control Group (N=55)	Treatment Group (N=57)	P Value
Screening values			
Male, n(%)	28(50)	29(51.79)	1.000
Female, n(%)	27(50)	28(48.21)	1.000
Age-yr	60.46±10.60	60.71±10.20	0.899
Height-cm	162.11±8.07	162.14±7.04	0.983
Weight-kg	66.49±10.28	67.00±12.44	0.813
Body-mass index	25.24±3.08	25.41±3.87	0.796
Duration of diabetes(years)	9.91±6.68	10.59±6.49	0.586
Duration of DPN(years)	2.88±2.55	2.49±1.86	0.353
Baseline safety values			
GPT	23.04±8.24	25.82±13.67	0.195
Creatinine	1.06±0.22	1.06±0.25	0.883
Fasting glucose-mmol/liter	154.68±47.82	155.84±50.70	0.902
HbA1c	7.86±1.63	8.11±1.71	0.422
Triglycerides-mmol/liter	200.76±183.67	171.69±195.91	0.421
Total cholesterol-mmol/liter	187.18±49.22	189.65±38.08	0.767

: Data were presented as mean ± SD

在此次收案的病人中男女比例各 50%，平均收縮壓為 134.8 毫米汞柱，平均舒張壓為 79.8 毫米汞柱（圖一）。



圖一、平均年齡約 60.6 歲，平均飯前血糖為 155.3mg/dl，平均糖化血色素更為 8.0%，平均三酸甘油酯為 186.2 mg/dl，平均總膽固醇為 188.4 mg/dl。



圖二、在療效評估方面：評估各項生活品質(研究問卷 SF-36)在第 16 週(visit 4)與基準點(Baseline)之變化，除社交情況(SF)、心理健康 (MH) 外，其餘面向均獲顯著改善且優於對照組 (P<0.05) (表二)，而治療組的簡式疼痛量表(BPI)問卷總分的感覺面向 (Sensory) 在第 8 週(visit 3) 與基準點之變化也有顯著改善，並優於對照組 (p<0.05) (表三)。

Table.2.Short-Form 36 Questionnaire Scores

DOMAINS	Control group N=55	Treatment group N=57	P Value
Baseline			
PF	62.07±26.10	51.71±29.73	0.15
RP	31.03±42.60	13.57±27.35	0.06
BP	46.82±18.98	43.06±11.61	0.36
GH	35.48±18.22	29.43±13.60	0.13
VT	46.37±17.62	41.71±13.17	0.23
SF	64.22±19.11	60.71±17.71	0.45
RE	55.17±44.79	34.29±46.08	0.07
MH	65.66±20.27	62.74±8.98	0.48
PCS	34.73±8.81	31.26±6.98	0.08
MCS	45.66±10.49	43.06±7.57	0.26
Time2-Baseline			
PF	-8.27±31.35	4.00±32.17	0.13
RP	-6.03±39.33	-1.43±35.33	0.62
BP	5.72±16.56	13.49±14.70	0.05
GH	-3.79±14.41	3.86±18.84	0.08
VT	0.34±18.27	8.43±15.23	0.06
SF	-4.74±19.31	2.50±22.44	0.18
RE	-20.69±44.02	6.67±66.08	0.05
MH	1.52±22.41	10.17±9.37	0.06
PCS	-0.82±8.39	1.36±8.72	0.32
MCS	-2.00±10.69	3.93±10.66	0.03*
Time3-Baseline			
PF	8.65±27.15	21.85±36.25	0.14
RP	2.88±51.15	48.15±39.18	<.0001**
BP	9.12±19.36	28.30±17.20	<.0001**
GH	-4.50±22.48	21.67±19.82	<.0001**
VT	2.88±20.01	16.67±18.55	0.012*
SF	2.40±22.92	14.81±23.27	0.056
RE	-16.67±63.42	48.15±68.77	<.0001**
MH	0.31±23.21	10.81±11.73	0.046*
PCS	3.54±10.66	11.60±11.01	<.0001**
MCS	-2.81±13.59	7.61±12.16	0.004*
Time4-Baseline			
PF	2.00±23.85	21.72±34.26	0.019*
RP	-8.00±56.24	50.86±47.00	<.0001**
BP	12.76±21.84	29.66±18.46	0.003**
GH	-0.80±23.06	24.14±23.24	<.0001**
VT	8.00±20.00	21.72±19.65	0.014*
SF	4.00±26.20	14.22±31.29	0.203
RE	-21.33±68.64	51.72±62.10	<.0001**
MH	7.52±27.09	17.52±16.26	0.115
PCS	1.58±10.30	11.39±11.18	0.002*
MCS	0.18±16.01	10.23±13.95	0.017*

#PF: physical function(身體活動)、RP: role limitation due to physical problems(活動限制)、BP: bodily pain(身體疼痛)、GH: general perception of health(自評健康)、VT: vitality(活力狀態)、SF: social functioning(社交情況)、MH: mental health (心理健康)、RE: role limitation due to emotional problems(心理限制)、PCS: physical component scale(身體組成指標)、MCS: mental component scale(心理組成指標)。

Table.3 Short-Form Brief Pain Instrument Questionnaire Scores

DOMAINS	Control group N=55	Treatment group N=57	P Value
Baseline			
Sensory	20.79±8.68	26.03±9.80	0.03*
Daily life	28.08±15.98	31.20±11.37	0.4
Time2-Baseline			
Sensory	0.83±9.85	-3.68±7.96	0.087
Daily life	-0.68±13.57	-5.62±13.82	0.220
Time3-Baseline			
Sensory	-3.17±12.50	-14.38±9.65	<.0001**
Daily life	-11.73±19.17	-15.58±13.02	0.414
Time4-Baseline			
Sensory	-6.58±10.50	-12.62±12.81	0.113
Daily life	-9.76±17.30	-19.48±15.05	0.073

治療組的密西根神經病變問卷總分分別在第 4、8、12 週與基準點之變化有顯著改善(表四)。

Table 4. Modified Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire Scores

	Control group N=55	Treatment group N=57	P Value
Baseline	32.95±14.38	45.02±17.07	<0.001***
Time2-Baseline	- 1.02±9.01	- 11.75±10.69	<0.001***
Time3-Baseline	- 2.97±11.65	- 23.05±13.58	<0.001***
Time4-Baseline	- 1.03±11.42	- 28.05±14.65	<0.001***

短式馬吉爾疼痛問卷(SF-MPQ)的疼痛感覺面向以及總分分別在第 4、8、12 週以及第 8、12 週與基準點之變化有顯著改善(表五)。

Table 5. Short-Form McGill Pain Questionnaire Scores

DOMAINS	Control group N=55	Treatment group N=57	P Value
Sensory			
Baseline	5.91±3.77	7.30±3.42	0.046*
Time2-Baseline	0.04±3.04	- 1.93±2.58	0.001**
Time3-Baseline	0.13±3.06	- 3.36±3.01	<0.001***
Time4-Baseline	- 0.07±3.36	- 3.85±3.20	<0.001***
Affective			
Baseline	1.66±1.75	2.22±1.54	0.077
Time2-Baseline	0.43±1.06	- 0.43±1.52	0.003**
Time3-Baseline	0.26±1.13	- 0.93±1.60	<0.001***
Time4-Baseline	0.41±1.26	- 1.07±1.68	<0.001***
VAS			
Baseline	4.07±1.53	4.98±1.39	0.002**
Time2-Baseline	-0.04±1.38	- 1.55±1.16	<0.001***
Time3-Baseline	-0.10±1.56	- 2.50±1.61	<0.001***
Time4-Baseline	-0.31±1.61	- 3.10±1.69	<0.001***

另在客觀療效評估的神經傳導檢查方面，治療組腓神經的 F 波之變化有顯著改善，而在脛神經的 F 波變化亦有改善趨勢，幾達顯著(表六)。

Table 6. Comparisons in Nerve Conduction Velocity between control and treatment groups

Characteristic	Control group N=55	Treatment group N=57	P Value
F-wave distal latency in tibial (m/s)			
Pre-therapy	46.84±14.36	45.00±14.44	0.503
post-therapy	49.60±10.56	42.13±18.34	0.052
F-wave distal latency in peroneal (m/s)			
Pre-therapy	43.67±17.58	38.53±20.34	0.156
post-therapy	46.86±15.81	34.74±22.09	0.012*
MNCV in tibial (m/s)			
Pre-therapy	43.31±5.88	42.31±11.11	0.550
post-therapy	43.58±5.44	42.43±13.27	0.402
MNCV in common peroneal (m/s)			
Pre-therapy	40.73±9.74	41.41±10.30	0.719
post-therapy	54.06±71.27	40.35±9.63	0.267
Distal Latency sural (m/s)			
Pre-therapy	1.91±1.38	1.86±1.42	0.857
post-therapy	1.83±1.44	2.16±1.36	0.335
Amplitude in sura l(uv)			
Pre-therapy	6.42±6.33	6.37±6.37	0.969
post-therapy	6.91±7.49	7.87±7.37	0.600
Amplitude in tibial (uv)			
Pre-therapy	7169.09±4193.38	7113.16±4587.18	0.946
post-therapy	6970.00±3322.08	7258.06±5003.12	0.787
Amplitude in peroneal (uv)			
Pre-therapy	3645.45±2202.40	3357.02±2587.91	0.527
post-therapy	3631.43±2277.87	3325.81±3033.92	0.642
Distal latency in tibial			
Pre-therapy	3.88±1.07	3.65±1.04	0.249
post-therapy	4.00±0.87	3.74±0.93	0.240
Distal latency in peroneal			
Pre-therapy	4.16±1.24	4.28±1.16	0.589
post-therapy	4.43±0.97	4.80±1.00	0.138

以上結果顯示中藥(JWHGWWT)對糖尿病神經病變患者的疼痛症狀、生活品質與神經傳導速度均有改善效果。

在安全性評估方面，我們發現患者肝腎功能平均指數分別為：24.4mg/dl 和 1.06mg/dl，都在安全範圍內。而有 21.43% 病患主訴服藥後有口乾現象；13.39% 病人有便秘主訴；1% 患者則主訴有口苦感覺，其餘患者則對此藥品適應良好，無嚴重不良反應產生。(圖三)

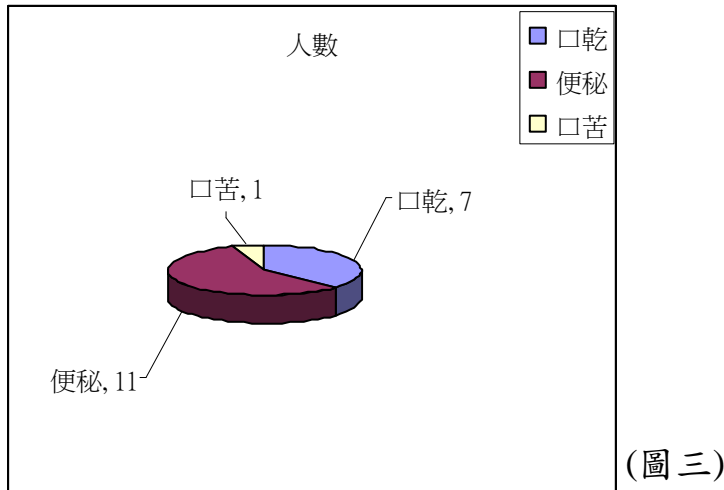


Table 7. Adverse Events.

Event	Control group N=55		Treatment group N=57		P Value
	No.	%	No.	%	
Adverse events					
dry mouth	15	13.39	24	21.43	1.000
constipation	9	8.04	15	13.39	0.052
bitter sensation of mouth	0	0	1	0.89	1.000

肆、討論

在收案病患的描述上，截至目前為止，雖無特意分層收案，此次收案的病人中男女比例各約 50%。根據行政院衛生署國民健康局在 2001 年至 2002 年完成之「台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之盛行率調查」，顯示 45 歲以上的男性高血糖盛行率為 15.5%，女性為 14.0%，65 歲以上的男性為 18.8%，女性 22.8%，老年女性罹患高血糖的盛行率較男性高。可見與本計畫所收案糖尿病神經病變族群男女比例有所不同。

平均年齡為 60.6 歲，可見多屬中高年齡層的糖尿病族群。平均收縮壓為 134.8 毫米汞柱，平均舒張壓為 79.8 毫米汞柱，根據美國國家高血壓防治委員會對 18 歲以上成人高血壓之定義，在收縮壓上屬於正常偏高血壓，在舒張壓控制上尚可接受。平均飯前血糖為 155.3mg/dl 高出標準值許多，糖化血色素更在 8.0% 左右，可見所收案族群血糖控制非屬理想，但亦為事前所預計。三酸甘油酯指數為 186.2 mg/dl 左右及總膽固醇在 188.4mg/dl 左右，可見所收案族群血脂肪數值偏高，因為根據美國糖尿病協會(2003)所建議，三酸甘油酯濃度要低於 150 毫克/毫升為佳(超過 400 毫克/毫升是高危險，介於 150-399 毫克/毫升是中度危險)。

在安全性評估方面，從進行之受試者以及完成試驗之個案回診反應得知，無論是服用治療組與安慰劑，均無嚴重之不良反應，除了有部分病患反應有口乾、燥熱、便秘，經詢問受試者後可能其原因應為飲食習慣與生活作息較不規律所造成，另外本試驗藥品黃耆桂枝五物湯主要作用為通陽活血，這也是造成這些反應可能原因之一。而所用試驗中藥多為臨床常見藥品，故預期患者並無肝腎功能異常之變化。

早在【金匱要略】，中醫學就有糖尿病神經病變症狀以及脈象的探討，如《血痺虛勞病脈證並治第六》謂“血痺，陰陽俱微，寸口關上微，尺中小緊，外證身體不仁，如風痺狀，黃耆桂枝五物湯主之”。傳統中醫典籍中並無糖尿病神經病變病名的直接記載，但在『血痺』、『不仁』、『痰濁』及『血瘀』中可以找到相關論述。主要認為身體末梢微血管在正常情況下可供給末梢神經，屬“絡脈”、“營陰”範疇，營運周身以滋養全身經絡、四肢百骸。當糖尿病發生，而使陰液代謝異常，血管中膏脂輸化不利，就會引起末梢神經的病理性改變。故糖尿病神經病變可理解為末梢血循環運行不利，傳統中醫治療也以調和營衛、活血通絡為首則。

在療效評估的指標上，由於痛覺是一種主觀感覺，因此我們以三份主觀痛覺問卷來做為療效評估的基準點，治療組的密西根神經病變問卷總分

分別在第 4、8、12 週與基準點之變化有顯著改善。顯示本試驗中藥所造成的麻、痛覺改善，可由密西根神經病變問卷敏銳測量出患者於一個月內症狀改善達顯著效果，且此一效果可於第二、三月持續並加強。短式馬吉爾疼痛問卷(SF-MPQ)疼痛感覺面向以及總分分別在第 4、8、12 週以及第 8、12 週與基準點之變化有顯著改善。其中第十六項視覺類比量尺，實驗組與對照組相比，實驗組的痛覺改善程度雖未達顯著，但仍顯示隨投藥時間而有症狀改善之加強效果，相較而言第十七項數字類比量尺，則未顯示此一效果，可能也因此間接影響總分未達顯著改善。簡式疼痛量表(BPI)問卷總分的感覺面向在第 8 週(visit 3)與基準點之變化也有顯著改善，並優於對照組 ($p < 0.05$)，其中日常生活面向，在實驗組與對照組相比中，實驗組的痛覺改善程度雖未達顯著，但仍顯示隨投藥時間而有症狀改善之加強效果。

在療效評估方面：評估各項生活品質(研究問卷 SF-36)在第 16 週(visit 4)與基準點(Baseline)之變化，除社交情況(SF)、心理健康 (MH) 外，其餘面向均獲顯著改善且優於對照組 ($P < 0.05$)，顯示此試驗中藥對生活品質之改善有明顯之效果，但因多數患者屬年邁之病人，可能體力不足、同時罹患多種慢性病以及生活型態上之不便而造成社交情況和心理健康方面並無顯著改善。另在客觀療效評估的神經傳導檢查方面，治療組腓神經的 F 波之變化有顯著改善，而在脛神經的 F 波變化亦有改善趨勢，由於 F 波是主要用於測量神經根的功能，推測本試驗中藥作用點與神經根功能改善有關，而脛神經屬於下肢神經之主幹，推測本試驗中藥作用點與下肢神經主幹功能改善有關。

伍、結論與建議

在此計劃的病人群中，符合條件者其實不少，但仍有多數患者因為肝腎功能異常而排除，所以流失不少病人數。且部分病人因年邁已服用多種慢性病藥品因而影響研究用藥之順服度或是神經病變肢端麻痛症狀不夠嚴重，影響其繼續服用藥品意願。再加上許多居住地非中部地區之患者經由電話詢問後，經過研究團隊積極給予相關衛教諮詢，能願意請假撥冗參與，故本計畫收案個數中仍有約 20% 非屬台中縣市鄰近地區，來電電話中更有多數居住在北部，使得原本有意參與計畫之個案因路途遙遠、交通不便利確實影響其參加意願。

未來建議可尋求各種可能管道擴大收案來源，包含：

1. 邀請中區其他醫院新陳代謝科共同協助轉介病患。
2. 透過各糖尿病衛教網站以及病友團體宣導此訊息。
3. 透過糖尿病衛教中心協助轉介合適之病人。
4. 透過本院或中區其他醫院神經內科或疼痛科門診轉介合適病人。

從統計結果中，我們可看出中藥加味黃耆桂枝五物湯對糖尿病神經病變患者有明顯改善趨勢。也建議未來在各項相關臨床計畫之設計應考慮納入更多病案來源方案，以及增加病人就診之便利性，俾使試驗能更加順利完成。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號CCMP97-RD-024 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. 林宜信，臺灣中藥製劑尋寶導覽—臺灣中藥 GMP 實施概況暨藥廠簡介；行政院衛生署中醫藥委員會；2006.12
2. 林宜信，臺灣建構中藥用藥安全環境計畫（2005）研究成果彙編；行政院衛生署中醫藥委員會；2006.12
3. YanQing Tong, HuoMing Hou, Effects of Huangqi Guizhi Wuwu Tang on Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Altern Complement Med* 2006;12:483 - 487.
4. 馬麗，黃耆桂枝五物湯對糖尿病周圍神經病變微循環障礙的影響，遼寧中醫雜誌 2006 年第 33 卷第 2 期，PP140-141
5. 榮曉琦，益氣活血通絡法治療糖尿病神經病變 42 例；河南中醫，2002，4(7): 26
6. 周暉，補陽還五湯合六味地黃湯加減治療糖尿病周圍神經病變；河南中醫，2003，23(1): PP 29
7. 張爍、李益明，糖尿病周圍神經病變的臨床檢查方法，*Chinese Journal Of Practical Internal Medicine*；Jun2006，Vol.126，No.111，PP858-860
8. 孫素紅、張宏生，糖尿病周圍神經病變的臨床療效評定標準歸類及分析廣西中醫學院學報；2007 年第 10 卷第 3 期，PP 90-92
9. Mechele Collins, BSC (Hons) and James R. McFarlane, PHD: An Exploratory Study Into the Effectiveness of a Combination of Traditional Chinese Herbs in the Management of Type 2 Diabetes . *Diabetes Care* 29:945-946, 2006
10. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF: Cause-specific mortality in a population with diabetes: South Tees Diabetes Mortality Study. *Diabetes Care* 25:43-48, 2002
11. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ,: Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 26:1277-1294, 2003
12. Hulley S. B., Cummings S. R., Browner W.S., Grady D. Newman T.B. *Designing Clinical Research*. 3nd, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
13. Lorne H. Zinman, FRCPC, Mylan Ngo, BSC, Eduardo T. Ng, MD: Low-Intensity Laser Therapy for Painful Symptoms of Diabetic

- Sensorimotor Polyneuropathy-A controlled trial. *Diabetes Care* 27:921–924, 2004
14. Mark J. Brown, MD, Shawn J Bird, Natural Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Zenarestat Study Population. *Diabetes Care* 27:1153–1159, 2004
15. H. Lesser, MD, PhD, U. Sharma, PhD, Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy A randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-2110
16. V. M. Jose, A. Bhansali .Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy *Diabetic Medicine* 24,377-383, 2007
17. Kochar DK, Rawat N: Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 97:33 -38, 2004