

血栓通注射液联合依帕司他和甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察

许学忠¹, 穆攀伟², 王曼曼²

1. 海南省万宁市人民医院 内科, 海南 万宁 571500

2. 中山大学附属第三医院 内分泌科, 广东 广州 440100

摘要: **目的** 探讨血栓通注射液联合依帕司他和甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 4 月—2015 年 8 月在海南省万宁市人民医院接受治疗的糖尿病周围神经病变患者 144 例, 随机分为对照组 (70 例) 和治疗组 (74 例)。对照组口服依帕司他片, 50 mg/次, 3 次/d; 同时静脉滴注甲钴胺注射液, 0.5 mg 加入生理盐水 200 mL, 1 次/d, 3 次/周。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注血栓通注射液, 2 mL 溶于生理盐水 250 mL, 1 次/d。两组均连续治疗 8 周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后正中神经、腓神经的运动神经和感觉神经传导速度的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.43%、90.54%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者正中神经、腓神经的运动神经和感觉神经传导速度均较治疗前有明显增加, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 血栓通注射液联合依帕司他和甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变具有较好的临床疗效, 能明显改善患者神经传导速度, 且在治疗过程中未发现严重的不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 血栓通注射液; 依帕司他片; 甲钴胺注射液; 糖尿病周围神经病变

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)04-0479-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.017

Clinical observation of Xueshuantong Injection combined with epalrestat and Mecobalamin Injection in treatment of diabetic peripheral neuropathy

XU Xue-zhong¹, MU Pan-wei², WANG Man-man²

1. Department of Internal Medicine, Wanning People's Hospital of Hainan Province, Wanning 571500, China

2. Department of Endocrinology, The Third Hospital Affiliated to Sun Yat-Sen University, Zhongshan 440100, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Xueshuantong Injection combined with epalrestat and Mecobalamin Injection in treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Patients (144 cases) with diabetic peripheral neuropathy in Wanning People's Hospital of Hainan Province from April 2013 to August 2015 were randomly divided into control ($n=70$) and treatment ($n=74$) groups. The patients in the control group were *po* administered with Epalrestat Tablets, 50 mg/time, three times daily, and they were iv administered with Mecobalamin Injection, 0.5 mg added into normal saline 200 mL, once daily, three times weekly. The patients in the treatment group were iv administered with Xueshuantong Injection on the basis of the control group, 2mL added into normal saline 250 mL, once daily. The patients in two groups were treated for 8 week. After treatment, the efficacy was evaluated, and the conduction velocity of movement and sensory nerve of median nerve and peroneal nerve in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 81.43% and 90.54%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the conduction velocity of movement and sensory nerve of median nerve and peroneal nerve in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xueshuantong Injection combined with epalrestat

收稿日期: 2015-08-25

作者简介: 许学忠 (1978—), 主治医师, 研究方向是内科疾病的诊疗。Tel: 13389858280 E-mail: xuxuezhong8280@163.com

and Mecobalamin Injection has clinical curative effect in treatment of diabetic peripheral neuropathy, and can significantly improve nerve conduction velocity, and there was no serious adverse reactions in the process of treatment, which has a certain clinical application value.

Key words: Xueshuantong Injection; Epalrestat Tablets; Mecobalamin Injection; diabetic peripheral neuropathy

周围神经病变是糖尿病慢性并发症之一, 发生率高达 40%~60%, 临床症状主要以持续性疼痛、麻木及感觉减退为主, 严重影响患者的生活质量^[1-2]。目前认为其发病与代谢、血管自身免疫、氧化应激异常及神经体液生长因子缺乏有关。血栓通注射液是一种中药制剂, 具有抗凝、溶栓、扩张血管等作用, 能改善机体微循环, 有利于神经传导功能的恢复^[3]。依帕司他是一种醛糖还原酶抑制剂, 能改善神经传导速度^[4]。甲钴胺是一种内源性的辅酶 B12, 主要应用于周围神经病变的治疗^[5]。目前对于糖尿病周围神经病变尚无特效药物治疗, 临床上多采用联合用药方案进行。本研究采用血栓通注射液联合依帕司他和甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变, 取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 4 月—2015 年 8 月在海南省万宁市人民医院接受治疗的糖尿病周围神经病变患者 144 例作为研究对象, 其中, 男性 82 例, 女性 62 例; 年龄 44 岁~75 岁, 平均年龄 (57.1 ± 15.8); 平均糖尿病病程 (9.2 ± 4.6) 年, 糖尿病周围神经病变病程 (62.4 ± 15.8) 月; 空腹血糖水平 (6.28 ± 0.88) mmol/L, 糖化血红蛋白 (6.44 ± 0.18) %。

纳入标准 (1) 患者疾病诊断符合 WHO 制定的糖尿病诊断标准^[6]; (2) 18 岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 72 岁, 性别不限, 空腹血糖水平 $\leq$ 6.5 mmol/L, 糖化血红蛋白 $\leq$ 7.0%; (3) 有明显的四肢疼痛、麻木及异常感觉, 肌电图显示运动感觉神经功能异常, 排除其他周围神经病变; (4) 患者知情并且签署知情同意书, 自愿参加。

排除标准 (1) 近期服用抗氧化药物如维生素 E 或维生素 C、肝肾功能不全糖尿病急性并发症、严重心脑血管疾病、其他原因引起的神经病变; (2) 正在参与其他研究项目。

1.2 药物

血栓通注射液由丽珠集团利民制药厂生产, 规格 2 mL : 70 mg (三七总皂苷), 产品批号 20120821; 依帕司他片由扬子江药业集团南京海陵药业有限公

司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 20120418; 甲钴胺注射液由长春海悦药业有限公司生产, 规格 1 mL : 0.5 mg, 产品批号 20120414。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将患者随机分为对照组 (70 例) 和治疗组 (74 例)。其中, 对照组男性 40 例, 女性 30 例; 年龄 44 岁~75 岁, 平均年龄 (56.9 ± 15.4) 岁; 平均糖尿病病程 (9.3 ± 4.5) 年, 糖尿病周围神经病变平均病程 (62.8 ± 15.4) 月, 平均空腹血糖水平 (6.31 ± 0.85) mmol/L, 平均糖化血红蛋白 (6.33 ± 0.15) %。治疗组男性 42 例, 女 32 例; 年龄 45 岁~72 岁, 平均年龄 (56.7 ± 14.5) 岁; 平均糖尿病病程 (9.3 ± 4.5) 年, 糖尿病周围神经病变病程 (62.8 ± 15.4) 月; 空腹血糖水平 (6.24 ± 0.82) mmol/L, 糖化血红蛋白 (6.31 ± 0.16) %。两组患者在性别组成、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予常规降糖治疗和运动、饮食干预。对照组口服依帕司他片, 50 mg/次, 3 次/d; 同时静脉滴注甲钴胺注射液, 0.5 mg 加入生理盐水 200 mL, 1 次/d, 3 次/周。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注血栓通注射液, 2 mL 溶于生理盐水 250 mL, 1 次/d。两组均连续治疗 8 周。

1.4 临床疗效评定^[7]

显效: 患者临床症状明显消失或出现明显好转, 通过肌电图检查可以观察到神经传导速度明显增加, 大于 5 m/s 以上; 有效: 患者自觉症状改善, 通过肌电图检查可观察到神经传导速度较治疗前增加少, 一般少于 4.9 m/s 者; 无效: 患者临床症状未改善或有加重趋势, 肌电图检查显示神经传导速度治疗前后无明显变化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用丹麦生产的 DISA2000 型肌电图机检测两组治疗前后正中神经、腓神经的运动神经和感觉神经传导速度。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无发热、

恶心、过敏、头痛、腹泻等不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件对整理的数据进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 总有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 23 例, 有效 34 例, 无效 13 例, 总有效率为 81.43%; 治疗组患者显效

42 例, 有效 25 例, 无效 7 例, 总有效率为 90.54%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经传导速度变化比较

治疗后, 两组患者正中神经、腓神经的运动神经和感觉神经传导速度均较治疗前有明显增加, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	70	23	34	13	81.43
治疗	74	42	25	7	90.54*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组神经传导速度变化比较

Table 2 Comparison on nerve conduction velocity between two groups

组别	观察时间	运动神经传导速度/(m·s ⁻¹)		感觉神经传导速度/(m·s ⁻¹)	
		正中神经	腓神经	正中神经	腓神经
对照	治疗前	45.3 ± 2.9	38.6 ± 3.2	42.6 ± 3.1	37.6 ± 2.3
	治疗后	47.6 ± 3.1*	42.6 ± 2.0*	45.3 ± 1.9*	41.5 ± 2.8*
治疗	治疗前	45.8 ± 2.7	39.4 ± 3.1	43.3 ± 2.5	37.9 ± 2.6
	治疗后	51.4 ± 3.2*▲	46.2 ± 2.8*▲	49.2 ± 2.8*▲	44.5 ± 1.8*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生 1 例发热, 不良反应发生率为 1.43%; 治疗组发生 2 例发热, 1 例恶心, 不良反应发生率为 4.05%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

糖尿病周围神经病变的发病机制至今尚未完全阐明, 普遍认为血管障碍和代谢障碍是糖尿病周围神经病变发病的最主要原因^[8]。患者长期高血糖状态下使神经内膜微血管管壁增厚、管腔变狭窄, 影响血液顺畅流通, 使神经纤维缺血缺氧, 导致神经功能障碍。此外, 在高糖状态下, 醛糖还原酶活性增强, 葡萄糖转化为山梨醇, 造成山梨糖和果糖大量蓄积, 从而使神经细胞水肿、脱髓鞘和坏死, 导致糖尿病周围神经病变的发生^[9]。因此, 联合使用针对血管障碍和代谢障碍的药物成为目前治疗糖尿

病周围神经病变的有效方法之一^[10]。

血栓通注射液的有效成分为三七总皂苷, 三七总皂苷具有以下几点作用: (1) 抑制血小板聚集和调节血管收缩的作用, 改善微血管循环, 减少进一步损伤; (2) 对血脂、血液黏度和钙离子通道进行调节, 促进周围神经功能快速恢复; (3) 抑制神经细胞凋亡。研究显示, 血栓通注射液能有效降低血液黏度和血小板聚集性^[11], 为滋养神经细胞供给血液和氧气, 明显改善患者肢体麻木、疼痛、感觉减退等自觉症状^[3], 且能透过血脑屏障治疗脑出血^[12]。依帕司他是一种醛糖酶还原抑制剂, 通过抑制醛糖还原酶活性, 减少葡萄糖转化为山梨糖, 减少山梨醇和果糖在周围神经组织的蓄积, 提高运动神经、感觉神经传导速度, 改善糖尿病周围神经病变^[4]。临床研究显示, 依帕司他能提高机体的抗氧化应激能力和降低氧化应激对组织损伤, 改善微血管循环,

使神经传导速度加快,有效缓解糖尿病周围神经病变的临床症状^[13]。甲钴胺是一种内源性的辅酶 B12,其分子结构中含有一个甲基基团,能参与物质的甲基转换及核酸、蛋白质和脂类的代谢。甲钴胺易转运至神经细胞的细胞器中,促进核酸、蛋白质及卵磷脂的合成,通过刺激轴突再生,修复损伤神经,改善糖尿病神经病变的症状,增加神经传导速度^[14]。

本研究结果显示,治疗组的总有效率明显高于对照组,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者治疗后运动神经、感觉神经传导速度明显增快,增快效果优于对照组患者($P < 0.05$),说明血栓通注射液联合依帕司他和甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变具有较好的临床效果。甲钴胺能明显改善周围神经病变,此外,在依帕司他减少山梨醇和果糖在周围神经组织的蓄积的基础上,血栓通注射液通过对血小板的聚集进行调节,防止血小板出现聚集现象,进一步提高纤维蛋白溶解酶活性。另外,通过对微血管进行调节,改善微循环血液供给,有效避免缺血血管进一步损伤,明显改善局部微循环的血液流动,改善组织缺血、缺氧状态,抑制炎症反应,三种药物同时使用具有协同增强作用,因此治疗效果明显优于对照组。另外,研究结果也显示,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明该治疗方案具有较高的安全性,耐受性好。

综上所述,血栓通注射液联合依帕司他和甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变具有较好的临床疗效,能明显改善患者神经传导速度,且在治疗过程中未发现严重的不良反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 黄辉东. 糖尿病周围神经病变的发病机制及药物治疗[J]. 中国实用医药, 2013, 8(16): 257-258.
- [2] 官大隽. 治疗糖尿病周围神经病变的药物研究进展[J]. 天津药学, 2013, 25(1): 66-69.
- [3] 张 琴. 血栓通注射液的临床应用进展[J]. 湖南中医药导报, 2004, 10(4): 63-64.
- [4] 郑琪蓉, 苏 青. 依帕司他的药理作用及临床应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(11): 876-884.
- [5] 李庆玲, 杨红梅. 糖脉康颗粒联合甲钴胺和 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 342-345.
- [6] 谢锦桃, 刘 军, 周盛鹏, 等. 美国糖尿病协会 2009 糖尿病诊疗指南解读[J]. 中国全科医学, 2009, 12(14): 1255-1257.
- [7] 陆祖谦, 丁 维. 糖尿病周围神经病变诊治进展[J]. 药品评价, 2013(17): 35-42.
- [8] 胡宪忠, 姚 军. 糖尿病周围神经病变患者神经病理及临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(10): 57-58.
- [9] 蔡乃青. 糖尿病周围神经病变患者微循环状态变化研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(24): 36-38.
- [10] 率红莉, 汪津洋. 糖尿病周围神经病变治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(4): 377-382.
- [11] 王炎炎, 朱会超, 许文平, 等. 注射用血栓通对高脂血症家兔血小板功能的影响[J]. 中草药, 2015, 46(3): 396-400.
- [12] 王旭梅, 赵 蕤, 王少峡, 等. 注射用血栓通(冻干)透过血脑屏障研究[J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 384-389.
- [13] 罗 琳, 韩文群. 甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 现代临床医学, 2010, 34(7): 83-84.
- [14] 张永进, 丁建强, 李建华. 甲钴胺在神经系统疾病中的应用[J]. 中国医药科学, 2012, 2(14): 19-21.