

丹参多酚酸盐联合前列地尔治疗痛性糖尿病神经病变的疗效观察

朱艺平, 黄盛新*, 钟 健, 黎 玮, 周华东, 莫明鉴

广西民族医院, 广西 南宁 530023

摘 要: **目的** 观察丹参多酚酸盐联合前列地尔治疗糖尿病痛性神经病变的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 5 月—2016 年 5 月在广西民族医院治疗的痛性糖尿病周围神经病变患者 126 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 63 例, 对照组静脉注射前列地尔注射液, 10 μg 加入生理盐水或 5% 葡萄糖溶液 10 mL, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸盐, 200 mg 加入生理盐水或 5% 葡萄糖溶液 250~500 mL, 1 次/d, 两组患者均连续治疗 2 周。治疗后, 观察两组临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后神经传导速度、视觉模拟评分 (VAS) 和匹茨堡睡眠质量指数量表 (PSQI) 评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.9% 和 93.6%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的正中神经、胫神经和腓总神经的运动神经传导速度和感觉神经传导速度均高于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且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 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VAS 和 PSQI 评分均较治疗前降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 VAS 和 PSQI 评分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 丹参多酚酸盐联合前列地尔治疗痛性糖尿病神经病变疗效显著, 明显改善患者自觉症状和睡眠质量, 显著提高周围神经传导速度, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 注射用丹参多酚酸盐; 前列地尔注射液; 痛性糖尿病神经病变; 神经传导速度

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)03-0428-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.016

Clinical observation of alprostadil combined with salvianolate in treatment of painful diabetic neuropathy

ZHU Yi-ping, HUANG Sheng-xin, ZHONG Jian, LI Wei, ZHOU Hua-dong, MO Ming-jian

Guangxi Minzu Hospital, Nanning 530023, China

Abstract: **Objective** To observe the curative effect of alprostadil combined with salvianolate in treatment of painful diabetic neuropathy. **Methods** Patients (126 cases) with painful diabetic neuropathy in Guangxi Minzu Hospital from May 2014 to May 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Patients in the control group were iv administered with Alprostadil Injection, 10 μg added into normal saline or 5% glucose injection 10 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Salvianolate for injection on the basis of the control group, 200 mg added into normal saline or 5% glucose injection 250 — 500 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the nerve conduction velocity, scores of VAS and PSQI scores were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.9% and 93.6%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the motor nerve conduction velocity and sensory nerve conduction velocity of median nerve, tibial nerve, and common peroneal nerve in two groups were significantly higher than those before treatment, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). These indicators in the treatment group were increased more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of VAS and PSQI in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these clinical symptom scores in treatment group were decreased more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Alprostadil combined with salvianolate has a significant clinical efficacy in treatment of painful diabetic neuropathy, can improve subjective symptom and sleep quality, and enhance nerve conduction velocity, which has a certain clinical application value.

Key words: Salvianolate for injection; Alprostadil Injection; painful diabetic neuropathy; nerve conduction velocity

收稿日期: 2016-11-15

作者简介: 朱艺平 (1979—), 女, 主治医师, 主研方向为中西医诊治内分泌及代谢性疾病。Tel: 18102661693 E-mail: zhuyiping77@163.com

*通信作者 黄盛新, 工作于广西壮族自治区民族医院。

糖尿病为全身性代谢性疾病,糖尿病神经病变的发病率很高,约30%,而50%糖尿病患者疾病过程中必定将发展成为神经病变^[1]。据统计,其中10%~20%糖尿病周围神经病变患者会在病程中出现疼痛的症状,发病率较高。这种以疼痛为主要表现的糖尿病周围神经病变称之为痛性糖尿病神经病变。主要表现为肢端呈对称性疼痛,夜间尤甚,常伴有焦虑、失眠、抑郁等精神症状,严重影响患者的工作及生活质量^[2]。本病目前无特效的治疗方法,是世界疼痛治疗领域的一大难题。前列地尔注射液为临床上治疗痛性糖尿病神经病变的常用药物,能够扩张血管,减少血栓形成,改善微循环^[3]。丹参多酚酸盐具有活血化瘀通脉的作用,质量易控、毒副反应小以及疗效稳定,临床上主要用于胸痛、胸闷、心悸等症状的冠心病心绞痛的治疗^[4]。本研究应用丹参多酚酸盐联合前列地尔治疗痛性糖尿病神经病变,疗效显著。

1 资料与方法

1.1 一般资料

筛选2014年5月—2016年5月广西民族医院门诊和住院的痛性糖尿病周围神经病变患者126例。

纳入标准:(1)符合1999年WHO制定的糖尿病诊断标准;(2)病程超过5年;(3)伴有显著的自发性神经疼痛、麻木等神经系统病变表现;(4)神经电生理检查的异常改变:如神经传导速度延迟、波幅降低;肌电图出现纤颤电位或正相电位等失神经电位,体感诱发电位发现早期的潜伏期延长等^[5];(5)年龄50~80岁;(6)无心、脑、肾等重大疾病或心、脑、肾等疾病处于稳定期;(7)所有患者均签署知情同意书。

排除标准:排除其他神经病变以及其他原因所致的疼痛。

1.2 药物

前列地尔注射液由西安立邦制药有限公司生产,规格2 mL:10 μ g,产品批号060104;注射用丹参多酚酸盐由上海绿谷制药有限公司生产,规格50 mg/瓶,产品批号060218。

1.3 分组及给药方法

将126例患者按就诊先后顺序分为对照组和治疗组,每组各63例,其中对照组男32例,女31例;年龄51~79岁,平均年龄(63.4 $\pm$ 6.1)岁;平均病程(12.7 $\pm$ 1.7)年;糖化血红蛋白(HbA1c), (6.71 $\pm$ 0.66) mmol/L。治疗组男30例,女33例;年

龄52~80岁,平均年龄(63.3 $\pm$ 6.0)岁;平均病程(12.8 $\pm$ 1.7)年,HbA1c(6.73 $\pm$ 0.76) mmol/L。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均给予常规治疗,包括糖尿病饮食运动及个体化的降血糖治疗,同时监测血糖变化及加强糖尿病的宣教,使空腹血糖控制在4.4~7.0 mmol/L,非空腹血糖控制在<10 mmol/L。两组患者入组后禁止使用止痛药、抗癫痫及三环类抗抑郁等药物。对照组静脉注射前列地尔注射液,10 μ g加入生理盐水或5%葡萄糖溶液10 mL,1次/d;治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸盐,200 mg加入生理盐水或5%葡萄糖溶液250~500 mL,1次/d,两组患者均连续治疗2周。

1.4 疗效评判标准

显效:患者自觉症状完全消失,视觉模拟评分(VAS)和匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分降低程度 $\geq$ 50%,同一患者 $\geq$ 2条神经的传导速度提高 $\geq$ 5 m/s或恢复正常;有效:患者自觉症状有所好转,VAS和PSQI评分降低程度在25%~50%,同一患者 $\geq$ 2条神经的传导速度提高2~5 m/s;无效:患者自觉症状无任何改善,甚至加重,VAS和PSQI评分降低程度<25%,同一患者 $\geq$ 2条神经的传导速度提高<2 m/s。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 两组神经传导速度 周围神经传导速度的变化使用丹麦DISA2000肌电图仪测量,测定治疗前后正中神经、胫神经和腓总神经的运动神经传导速度和感觉神经传导速度。

1.5.2 两组VAS评分^[6] 疼痛强度的变化评定疼痛强度的标准采用VAS评分,0分表示无痛,10分表示难以忍受的最剧烈的疼痛,中间部分表示不同程度的疼痛,让患者根据自我感觉在横线上标记,表示疼痛的程度。

1.5.3 两组PSQI评分^[7] 睡眠质量的变化睡眠程度的评定采用PSQI评分,0分代表睡眠没有困难,21分代表在睡眠方面非常困难。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间休克、心衰、腹胀腹泻、恶心呕吐、皮疹等不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

采用SPSS 17.0统计分析软件对数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资

料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 30 例, 总有效率为 80.9%; 治疗组显效 37 例, 有效 22 例, 总有效率为 93.6%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	21	30	12	80.9
治疗	63	37	22	4	93.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组神经传导速度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

Table 2 Comparison on nerve conduction velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

组别	观察时间	感觉神经传导速度/(m·s ⁻¹)			运动神经传导速度/(m·s ⁻¹)		
		正中神经	胫神经	腓总神经	正中神经	胫神经	腓总神经
对照	治疗前	35.16 ± 1.11	37.40 ± 1.03	36.16 ± 1.11	35.24 ± 1.40	32.67 ± 3.60	35.45 ± 1.59
	治疗后	37.94 ± 1.34*	42.15 ± 2.22*	39.65 ± 2.58*	39.79 ± 1.86*	33.03 ± 3.51*	42.86 ± 2.25*
治疗	治疗前	35.31 ± 1.54	37.31 ± 1.55	36.33 ± 1.54	35.27 ± 1.87	35.38 ± 1.43	32.08 ± 1.38
	治疗后	41.56 ± 1.99*▲	44.21 ± 2.32*▲	40.73 ± 2.13*▲	43.14 ± 2.33*▲	45.11 ± 2.43*▲	41.20 ± 2.51*▲

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 VAS 和 PSQI 评分比较

治疗后, 两组患者 VAS 和 PSQI 评分均较治疗前降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 VAS 和 PSQI 评分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组 VAS 和 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

Table 3 Comparison on VAS and PSQI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

组别	VAS 评分/分		PSQI 评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	7.86 ± 0.84	5.93 ± 0.62*	16.43 ± 1.97	11.53 ± 0.74*
治疗	7.90 ± 0.81	3.41 ± 0.40*▲	16.49 ± 1.95	10.64 ± 0.74*▲

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

2.4 两组不良反应比较

治疗后, 两组的肝功能、肾功能、血常规、尿常规、血糖与治疗前相比差异无统计学意义。且治

2.2 两组神经传导速度比较

治疗后, 两组患者的正中神经、胫神经和腓总神经的运动神经传导速度和感觉神经传导速度均高于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且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。

疗期间两组均无休克、心衰、腹胀腹泻、恶心呕吐、皮疹等不良反应发生。

3 讨论

糖尿病是常见病多发病, 糖尿病性神经病变是一组在糖尿病基础上发生的神经系统损害, 而痛性糖尿病神经病变系糖尿病感觉运动神经病变的一种类型, 多见于控制不太好的 1 型或 2 型糖尿病患者。目前其发病原因和机制尚未明确, 大多数学者认为是神经缺氧缺血、氧化应激、多元醇旁路过度活跃、晚期糖基化产物增加、蛋白激酶 C 增加、生长因子缺乏、遗传因素及免疫异常等因素综合引起^[5]。在这些因素的共同作用下, 神经细胞缺氧、神经纤维退行性变、节段性脱髓鞘及神经传导障碍^[8], 主要表现为机体麻木、疼痛等感觉和运动障碍, 可引起下肢坏疽, 甚至截肢, 严重影响患者的身心健康。目前仍缺乏有效的治疗方法, 多数采用控制血糖、改善微循环以纠正神经纤维缺血缺氧, 营养神经来减轻疾病症状和减缓疾病的进展^[9]。

前列地尔是一种血小板聚集抑制剂和血管扩张剂,主要作用于前列环素,既可抑制血小板合成,又可释放血栓素A₂,显著降低血栓素A₂的水平,抑制氧自由基,使血液黏度降低,有效改善血液的高凝状态,改善微循环;同时前列地尔还具有普遍扩血管作用,因其具有易于分布到受损血管部位的靶向特性,因此对缺血部位的血管作用显著;此外,前列地尔能与血小板表面特异性受体结合,激活腺苷酸环化酶,增加神经细胞内肌醇含量,增加红细胞变形能力,使神经内膜血流量增加,提高了运动神经传导速度,加强了神经营养^[10]。以脂微球为药物载体的静脉注射用前列地尔制剂,由于脂微球的包裹,前列地尔不易失活,作用时间长,对血管的病变处有较好的亲和力,副作用较少^[11]。从中医方面来说,痛性糖尿病神经病变属于中医“消渴、痹症”的范畴,气阴亏虚是其发病基础,气阴不足,脉络失养,不荣则痛;痰瘀痹阻,脉络不通则痛是其病理基础,而在痛性糖尿病神经病变的整个过程中血瘀贯穿始终,且是主要致病因素,因此治疗应围绕“瘀血”进行。丹参多酚酸盐是从丹参中提取的丹参多酚酸盐类化合物,主要成分为丹参乙酸镁,提纯度高,成分较传统丹参注射液单一,不良反应少,具有活血、化瘀、通脉的功能。研究显示^[12-13],丹参多酚酸盐可促进开放钾通道,抑制炎症反应,促进内皮细胞活性,抑制醛糖还原酶活性,减轻钙超载,可减轻缺血,改善循环,可调节血清中NO和血浆中ET水平,改善受损害的血管内皮功能。丹参多酚酸盐可改善痛性糖尿病神经病变患者临床症状,可能与改善微循环、抗氧化、清除自由基等有关。

本研究显示,治疗后,治疗组的总有效率(93.6%)显著高于对照组(80.9%),两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者VAS和PSQI评分均较治疗前降低,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组VAS和PSQI评分均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的正中神经、胫神经和腓总神经的运动神经传导速度和感觉神经传导速度均高于治疗前,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且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($P<0.05$)。

综上所述,丹参多酚酸盐联合前列地尔治疗痛性糖尿病神经病变疗效显著,明显改善患者自觉症状和睡眠质量,显著提高周围神经传导速度,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Callaghan B C, Cheng H T, Stables C L, *et al.* Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 521-534.
- [2] Sadosky A, Schaefer C, Mann R, *et al.* Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 6: 79-92.
- [3] 汤晟凌, 梁晓美, 张国勇. 前列地尔注射液的药理作用与临床应用进展 [J]. *中国药房*, 2012, 23(25): 2383-2384.
- [4] 张晓雷, 陈俊华, 郭春霞, 等. 丹参多酚酸盐的药理作用研究 [J]. *世界临床药物*, 2013, 34(5): 292-297.
- [5] 廖二元. 内分泌代谢学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1380.
- [6] Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain the prithvi raj lecture: presented at the third world congress of world institute of pain, barcelona 2004 [J]. *Pain Pract*, 2005, 5(2): 85-94.
- [7] Smyth C. The pittsburgh sleep quality index [J]. *Medsurg Nurs*, 2003, 12(4): 261-262.
- [8] 周厚地, 张 瑞, 童 强, 等. 鼠神经生长因子联合甲钴胺短期治疗糖尿病痛性神经病变的疗效观察 [J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(15): 1593-1595.
- [9] 迟家敏. 实用糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 531-532.
- [10] 魏 薇, 袁 红, 冯媛媛. 前列地尔治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(12): 76-77.
- [11] 白丽娜, 周 旻, 李月红. 前列地尔脂微球载体制剂的药理作用机制的研究进展 [J]. *中日友好医院学报*, 2008, 22(1): 47-49.
- [12] 赵 琳. 丹参多酚酸盐对糖尿病周围神经病变患者炎症细胞因子及周围神经传导速度的影响 [J]. *中医学报*, 2014(12): 1724-1726.
- [13] 焦 亮, 张淑贵. 丹参多酚酸盐对初诊的2型糖尿病血管内皮功能的保护作用 [J]. *糖尿病新世界*, 2015(23): 21-23.