

注射用血栓通（冻干）联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗糖尿病周围神经病变的临床研究

向庆伟^{1,2}, 陈延³, 谭子虎^{1,2}, 刘进进^{1,2}

1. 湖北省中医院, 湖北 武汉 430061
2. 湖北省中医药研究院, 湖北 武汉 430074
3. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430061

摘要: **目的** 观察注射用血栓通（冻干）联合单唾液酸神经节苷脂治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2017年9月在湖北省中医院就诊的糖尿病周围神经病变患者64例, 随机分成对照组（31例）和治疗组（33例）。对照组静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液, 40 mg溶于250 mL生理盐水, 1次/d, 连用2周, 然后改为20 mg肌肉注射, 维持2周。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用血栓通（冻干）, 0.45 g溶于250 mL生理盐水, 1次/d, 连用4周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者神经传导速度及血清NF- κ B水平和多伦多临床神经病变评分（TCSS）。**结果** 治疗后, 对照组临床总有效率为61.29%, 显著低于治疗组的84.84%, 两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后, 两组胫前神经和腓总神经的感觉神经传导速度（SNCV）传导速度均显著增加, 治疗组胫前神经和腓总神经的运动神经传导速度（MNCV）显著增加, 同组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）; 且治疗组上述神经传导速度明显快于对照组, 两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后, 两组血清NF- κ B水平和TCSS均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）; 且治疗组比对照组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。**结论** 注射用血栓通（冻干）联合神经节苷脂治疗糖尿病周围神经病变具有较好的疗效, 可降低NF- κ B水平, 减轻患者神经炎症, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用血栓通（冻干）; 单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液; 糖尿病周围神经病; 临床疗效; 多伦多临床神经病变评分; 运动神经传导速度

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)04-0893-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.038

Clinical study on Xueshuantong for injection (freeze-dried) combined with monosialotetrahexosylganglioside in treatment of diabetic peripheral neuropathy

XIANG Qing-wei^{1,2}, CHEN Yan³, TAN Zi-hui^{1,2}, LIU Jin-jin^{1,2}

1. Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan 430061, China
2. Hubei Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074, China
3. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Xueshuantong for injection (freeze-dried) combined with monosialotetrahexosylganglioside in treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Patients (64 cases) with diabetic peripheral neuropathy in Hubei Provincial Hospital of TCM from February 2016 to September 2017 were randomly divided into control (31 cases) and treatment (33 cases). Patients in the control group were iv administered with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection, 40 mg added into normal saline 250 mL, once daily for 2 weeks, then they were intramuscular injection with 20 mg for 2 weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Xueshuantong for injection (freeze-dried) on the basis of the control group, 0.45 g added into normal saline 250 mL, once daily for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the nerve conduction velocity, the serum NF- κ B level and TCSS in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 61.29%, which was significantly lower than 84.84% in the treatment

收稿日期: 2017-11-16

基金项目: 中国中医科学院中医基础理论研究所“院所协同创新”科研专项基金资助项目（YZ-1748）

作者简介: 向庆伟（1983—），主治医师，擅长糖尿病、甲状腺疾病等老年内分泌疾病诊治。Tel: 13667258523 E-mail: 185723372@qq.com

group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the conduction velocity of SNCV of anterior tibial and common peroneal in two groups was significantly increased, and the conduction velocity of MNCV of anterior tibial and common peroneal in the treatment group was significantly increased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the nerve conduction velocity in the treatment group was significantly faster than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NF- κ B level and TCSS in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xueshuantong for injection (freeze-dried) combined with monosialotetrahexosylganglioside has good clinical effect in treatment of diabetic peripheral neuropathy, can reduce the NF- κ B level and alleviate neuro inflammation, which has a certain clinical application value.

Key words: Xueshuantong for injection (freeze-dried); Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection; diabetic peripheral neuropathy; clinical effect; TCSS; MNCV

糖尿病周围神经病变 (DPN) 是糖尿病常见的慢性并发症和主要致残因素, 临床以对称性肢体疼痛感、麻木及感觉减退为主要特征^[1]。流行病学研究发现, 糖尿病周围神经病变在我国所有糖尿病并发症占大约 16.44%^[2]。临床上常用神经营养剂进行治疗, 神经节苷脂是临床常用的神经恢复药物, 具有增强神经营养因子作用、促进神经生长和髓鞘修复, 减缓或中断周围神经髓鞘脱失的作用。血栓通注射剂是从中药三七的干燥根中提取的中药制剂, 主要成分是三七总皂苷^[3-4]。研究发现, 血栓通注射剂具有提高组织缺氧耐受力、扩张血管、抑制血小板聚集等作用, 并能调控蛋白质、核酸及卵磷脂的合成, 促进神经修复, 提高神经传导速度, 从而干预糖尿病周围神经病变^[5-7]。本研究采用单唾液酸神经节苷脂联合血栓通治疗糖尿病周围神经病变, 取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 2 月—2017 年 9 月在湖北省中医院就诊的 DPN 患者 64 例, 其中男 34 例, 女 30 例; 年龄 48~82 岁, 平均年龄 (62.2±6.7) 岁; 病程 2~14 年, 平均病程 (6.9±2.52) 年。

1.2 纳入标准

参照 2013 年中国 2 型糖尿病防治指南糖尿病周围神经病变临床诊断标准^[8]: (1) 确诊糖尿病病史, 糖尿病诊断标准符合 1999 年 WHO 标准^[9]; (2) 于诊断糖尿病时或在此之后出现神经病变; (3) 出现临床症状与体征和糖尿病周围神经病变的临床表现相一致; (4) 有临床症状 (四肢感觉异常, 以下肢明显, 呈虫咬样、烧灼样、撕裂样、刀割样、深部酸痛等症状) 患者, 针刺痛觉、振动觉、压力觉、踝反射、温度觉 5 项检查出现任意 1 项异常; 无临

床症状者, 以上 5 项检查中出现任意 2 项异常, 临床诊断为糖尿病周围神经病变。(5) 病程在 5 年以上, 年龄 50~80 岁, 患者都进行了专业的临床诊断和神经专科检查, 包括病史询问、神经病学查体、血液化验、神经电生理检测; (6) 患者或家属知情同意, 患者医从性良好, 规范治疗 2 周。

1.3 排除标准

(1) 排除其他病因引起的神经病变 (如颈腰椎病变、格林-巴利综合征、脑梗死等); (2) 严重动静脉血管性病变 (淋巴管炎、静脉栓塞等); (3) 药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用以及代谢毒物的神经损伤; (4) 伴有严重糖尿病并发症或药物过敏; (5) 近期使用过本研究药物; (6) 伴有造血系统疾病、严重肝肾功能障碍、结缔组织病、自身免疫性疾病、各种急慢性感染、糖尿病周围血管病变; (7) 精神障碍患者; (8) 妊娠及哺乳期妇女。

1.4 药物

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液由齐鲁制药有限公司生产, 规格 2 mL : 20 mg, 产品批号 6G0741C10; 注射用血栓通 (冻干) 由广西梧州制药 (集团) 股份有限公司生产, 规格 250 mg/支, 产品批号 17081413。

1.5 分组及治疗方法

随机分为对照组 (31 例) 和治疗组 (33 例), 其中对照组男 18 例, 女 13 例; 年龄 50~82 岁, 平均年龄 (63.2±4.6) 岁; 病程 3~14 年, 平均病程 (6.5±2.34) 年。治疗组男 16 例, 女 17 例; 年龄 48~78 岁, 平均年龄 (60.4±7.8) 岁; 病程 2~13 年, 平均病程 (7.5±2.8) 年。两组患者的一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组注意控制饮食, 并给予口服降糖药或胰岛素等常规治疗, 维持降压、降脂、改善微循环等综

合治疗。对照组静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液, 40 mg 溶于 250 mL 生理盐水, 1 次/d, 连用 2 周, 然后改为 20 mg 肌肉注射, 维持 2 周。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用血栓通(冻干), 0.45 g 溶于 250 mL 生理盐水, 1 次/d, 连用 4 周。

1.6 疗效评价标准^[10]

显效: 治疗后患者感觉麻木、疼痛等症状消失或明显好转, 并且温度觉和触觉均恢复正常或明显好转, 感觉神经传导速度(SNCV)及运动神经传导速度(MNCV)恢复或较前增加 2 m/s 以上。有效: 治疗后患者肢端麻木、疼痛等症状, 并且温度觉和触觉较前有所改善, MNCV 和 SNCV 较前增加。无效: 相关指标未达到上述显效或有效标准。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.7 观察指标

1.7.1 多伦多临床神经病变评分(TCSS)^[11] (1) 上肢及下肢的症状共 6 分: 疼痛、麻木、针刺感、乏力、走路不平衡, 每个症状有记 1 分, 无记 0 分; (2) 深健反射(双侧膝反射及踝反射)共 8 分: 消失记 2 分, 减弱记 1 分, 存在记 0 分; (3) 脚趾的感觉共 5 分: 针刺觉、温度觉、轻触觉、振动觉及关节位置觉, 每种感觉消失记 1 分, 存在记 0 分。总分 19 分, 评分越高, 病情越重。

1.7.2 MCV、SCV 水平 采用肌电图分别检测两组患者治疗前后腓总神经、MCV 和 SCV。

1.7.3 血清核因子 κB (NF- κB) 水平 采用 ELISA

分别检测两组患者治疗前后血清 NF- κB 水平。

1.8 不良反应

观察治疗过程中用药患者可能出现的头晕、呼吸困难、体温升高和烦躁等药物不良反应情况。

1.9 统计学分析

采用统计软件 SPSS 19.0 进行分析, 治疗前后 MNCV 和 SNCV 的对比、血清学 NF- κB 对比采用 t 检验, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率选用 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 8 例, 有效 11 例, 总有效率为 61.29%; 治疗组显效 15 例, 有效 13 例, 总有效率为 84.84%, 两组患者临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经传导速度比较

治疗后, 两组胫前神经和腓总神经的 SNCV 传导速度均显著增加, 治疗组胫前神经和腓总神经的 MNCV 显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述神经传导速度明显快于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清 NF- κB 水平和 TCCS 比较

治疗后, 两组血清 NF- κB 水平和 TCCS 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且与对照组相比, 治疗组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	31	8	11	12	61.29
治疗	33	15	13	5	84.84*

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	胫前神经/($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)		腓总神经/($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)	
			MNCV	SNCV	MNCV	SNCV
对照	31	治疗前	45.3 \pm 4.6	37.1 \pm 4.9	43.3 \pm 4.0	38.2 \pm 3.9
		治疗后	46.5 \pm 4.5	42.2 \pm 4.2*	45.1 \pm 3.9	41.3 \pm 4.0*
治疗	33	治疗前	46.3 \pm 3.9	40.3 \pm 4.4	44.1 \pm 4.2	37.1 \pm 3.6
		治疗后	51.4 \pm 4.7* Δ	47.2 \pm 5.6* Δ	48.7 \pm 4.1* Δ	44.3 \pm 3.5* Δ

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

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

表3 两组血清NF-κB水平和TCSS比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on serum NF-κB level and TCSS between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NF-κB/(pg·mL ⁻¹)		TCSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	478.8±131.3	431.6±118.6*	13.74±6.24	9.11±2.21*
治疗	33	483.8±128.4	398.1±133.1*▲	13.59±8.57	7.34±2.56*▲

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

用药期间两组患者均未见明显的不良反应。

3 讨论

糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症之一,临床通常表现为对称性感觉障碍,下肢较上肢严重。其发病机制与微血管病变、代谢紊乱等相关,微血管病变以及缺血、缺氧是其重要发病机制^[12]。糖尿病微血管病变主要指微循环障碍,包括血黏度增高、血小板黏附、红细胞聚集、血栓形成等过程。糖尿病高血糖状态引起毛细血管基底膜变厚,血管内皮细胞增生,加上糖化蛋白沉积,导致微血管狭窄、闭塞,从而引起神经缺血、缺氧,神经细胞鞘膜的水肿变性,以及断裂、轴突纤维化等神经病理变化,产生感觉障碍等临床症状^[13-14]。

中医学认为糖尿病周围神经病变属于“痹证”“痿证”范畴。糖尿病周围神经病变患者多素体阴液亏虚,瘀血阻络,不通而痛,发为本病。研究发现,糖尿病周围神经病变患者的神经传导速度和血瘀证密切相关,血瘀证与糖尿病周围神经病变病程、空腹血糖具有相关性^[15]。本研究根据微循环障碍的血管病变及神经细胞鞘膜损伤的病变基础,选用血栓通联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗糖尿病周围神经病变,以期改善微循环淤血,促进神经组织修复。结果显示,两者联用可有效改善患者临床症状,改善患者神经传导速度、血清炎症指标水平以及TCSS评分,较单用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠效果明显。

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠主要成分为神经节苷脂,对神经细胞的生长和神经再生起重要作用,能够促进神经系统的发育和修复,具有神经保护作用^[16-17]。本研究应用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗糖尿病周围神经病变,31例患者中有15例患者的自觉症状好转或消失,且运动及感觉神经传导速度均增加,总有效率为61.29%。同时研究中发现

经单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗后患者均有自觉症状好转,并且血清炎症因子NF-κB明显下降,TCSS评分降低,表明单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗可有效改善糖尿病周围神经病变患者的临床症状及炎症因子水平。

血栓通注射液是以三七主根为原料,有效成分为三七总皂苷,具有活血化瘀、通脉活络功效,改善微循环,促进神经修复的作用^[18-19]。本研究应用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合血栓通治疗糖尿病周围神经病变,经治疗4周可有效改善临床症状,联合治疗的33例患者中有8例手足麻木感、刺痛以及周身乏力等自觉症状好转或消失,在肌电图检查中的感觉神经传导速度较治疗前增加2 m/s以上,但运动神经传导速度未见明显改善;11例糖尿病周围神经病变患者的自觉症状有所好转或消失,但肌电图检查未见明显改变,总有效率为84.84%,经联合治疗糖尿病周围神经病变患者神经传导速度、血清炎症因子NF-κB水平及TCSS评分均较单纯运用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠明显改善,表明单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合血栓通治疗效果更加明显,可有效改善微循环、促进神经修复以及神经传导,改善患者临床症状。

综上所述,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合血栓通治疗糖尿病周围神经病变临床疗效较好,具有改善患者微循环、促进神经修复的作用,明显提高患者的神经传导速度,有助于降低血清炎症因子水平,抑制炎症反应,改善患者临床症状,值得临床推广。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [2] 张廷群, 李瑛, 孔样梅, 等. 2080例糖尿病患者证候与并发症相关性流行病学调查报告[J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(1): 23-25.

- [3] 王忠全, 丁卓玲. 血栓通的临床应用研究进展 [J]. 中国药业, 2007, 16(11): 62-64.
- [4] 王富江, 李芮琳, 贾壮壮, 等. 注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [5] 尹光, 王荣凯, 刘树琴. 血栓通联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变 34 例疗效观察 [J]. 社区医学杂志, 2008, 6(5): 79-80
- [6] 程禹帅, 谭日标, 赵冬梅. 血栓通联合维生素 B12 治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(24): 29
- [7] 王茜, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于 Meta 分析的血栓通注射剂治疗糖尿病周围神经病变临床评价研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(9): 549-554.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [9] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a World Health Organisation Collaborations [J]. *Diabet Med*, 1999, 15(7): 539-553.
- [10] 衡先培. 糖尿病性神经病变诊断与治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 49-52.
- [11] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 糖尿病周围神经病变诊疗规范: 征求意见稿 [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 628-640.
- [12] 史铁繁. 协和内分泌代谢学 [M]. 北京: 北京科技出版社, 1999: 1357-1358.
- [13] 王慧, 娄晋宁. 糖尿病微血管病变机制的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2010, 39(8): 101-104.
- [14] 李红. 糖尿病微血管病变发病机制和治疗靶点 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2006, 35(3): 233-237.
- [15] 赵珩. 糖尿病周围神经病变神经传导速度及血瘀证的影响因素研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [16] 张凡, 张莉, 何军. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(2): 126-128.
- [17] 吴波, 李力. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗糖尿病周围神经病变 80 例疗效分析 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(5): 885-886.
- [18] 楚远珍, 张玉梅, 蔡丹, 等. 血栓通联合抗氧化药物对糖尿病周围神经病变患者神经传导功能及氧化应激反应的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(13): 1794-1797.
- [19] 顾玉梅, 杨旭. 血栓通注射液对后循环脑梗死病人血小板参数、神经功能相关因子及神经功能评分的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(19): 2460-2462.