

舒血宁注射液联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病周围神经病变的临床研究

郭丽敏, 林珊珊, 田应芳, 杨雪梅, 王隽书

首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院 内分泌科, 北京 100043

摘要: **目的** 评价舒血宁注射液联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病周围神经病变的有效性与安全性。**方法** 选取2016年9月—2017年9月首都医科大学石景山教学医院收治的糖尿病周围神经病变患者125例, 随机分成对照组(62例)和治疗组(63例)。对照组口服羟苯磺酸钙胶囊, 2粒/次, 3次/d; 治疗组在对照组的基础上静脉滴注舒血宁注射液治疗, 20 mL加入250 mL生理盐水, 1次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者腓总神经运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)及密西根糖尿病神经病评分(MDNS)评分、多伦多临床评分(TCSS)评分、NO和内皮素-1(ET-1)水平。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为83.87%, 显著低于治疗组的96.83%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者腓总神经MNCV和SNCV均显著加快($P < 0.05$), 且治疗组MNCV和SNCV明显快于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者MDNS和TCSS评分均显著降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者MDNS和TCSS评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者NO水平明显升高($P < 0.05$), ET-1水平明显降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者NO和ET-1水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组临床药物不良反应发生率为3.17%, 显著低于对照组的14.52%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 舒血宁注射液联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病周围神经病变疗效确切, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 舒血宁注射液; 羟苯磺酸钙胶囊; 糖尿病周围神经病变; 腓总神经; 密西根糖尿病神经病评分; 多伦多临床评分; 内皮素-1

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2594-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.027

Clinical study on Shuxuening Injection combined with calcium dobesilate in treatment of diabetic peripheral neuropathy

GUO Li-min, LIN Shan-shan, TIAN Ying-fang, YANG Xue-mei, WANG Juan-shu

Department of Endocrinology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Shuxuening Injection combined with calcium dobesilate in treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Patients (125 cases) with diabetic peripheral neuropathy in Beijing Shijingshan Hospital from September 2016 to September 2017 were randomly divided into control (62 cases) and treatment (63 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Calcium Dobesilate Capsules, 2 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Shuxuening Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the MNCV and SNCV of peroneal nerve, MDNS scores, TCSS scores, NO and ET-1 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 83.87%, which was significantly lower than 96.83% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MNCV and SNCV of peroneal nerve in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and the MNCV and SNCV in the treatment group after treatment was significantly faster than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, MDNS and TCSS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the MDNS and TCSS scores in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, NO levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and ET-1 levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the NO and ET-1 levels in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 3.17%, which was significantly lower than 14.52% in

收稿日期: 2018-05-08

作者简介: 郭丽敏(1981—), 硕士, 主治医师, 研究方向为内分泌与代谢病学。E-mail: 631288902@qq.com

the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shuxuening Injection combined with calcium dobesilate in treatment of diabetic peripheral neuropathy has significant curative effect and high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Shuxuening Injection; Calcium Dobesilate Capsules; diabetic peripheral neuropathy; peroneal nerve; MDNS; TCSS; ET-1

糖尿病周围神经病变是一种常见的由糖尿病引起的慢性并发症,发病率可达 90%^[1]。目前临床上对于糖尿病周围神经病变的发病机制尚不明确,但研究认为其与高血糖引起的氧化应激损伤、微血管病变等因素有关,因此如何改善患者的氧化应激状态是治疗糖尿病周围神经病变的关键^[2]。羟苯磺酸钙是临床上常用的一种血管保护剂,对临床上出现的微血管循环障碍性疾病具有较好的治疗效果^[3]。舒血宁注射液是一种从银杏叶中提取的总黄酮类制剂,不但具有抗心肌缺血、抗脑缺血的作用,同时还可通过改善血液流变学改善受损的神经细胞^[4]。本研究将舒血宁注射液与羟苯磺酸钙联合应用于糖尿病周围神经病变的治疗,取得了一定的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 9 月—2017 年 9 月在首都医科大学石景山教学医院诊治的糖尿病周围神经病变患者 125 例为研究对象,所有患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南》中关于 2 型糖尿病的诊断^[5],同时也应符合以下症状:皮肤出现异样感,如麻木、针刺感、蚁走感、烧灼感等,同时患者膝腱反射消失;运动神经传导速度显著减慢。其中男 59 例,女 66 例,年龄 46~73 岁,平均年龄 (62.17 ± 8.31) 岁,病程 2~11 年,平均病程 (6.88 ± 2.76) 年。

排除标准:患者由其他原因所致的周围神经病变;患者合并有严重的肝肾功能不全;治疗前 2 周使用过其他影响本次研究的药物;不配合研究人员进行研究者;未签订知情同意书者。

1.2 药物

羟苯磺酸钙胶囊由贵州天安药业股份有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 F723672;舒血宁注射液由朗致集团万荣药业有限公司生产,规格 2 mL/支,产品批号 16080721。

1.3 分组及治疗方法

在随机、双盲、对照的原则下将所有患者分成对照组 (62 例) 和治疗组 (63 例),其中对照组男 30 例,女 32 例,平均年龄 (62.40 ± 8.08) 岁,平

均病程 (6.67 ± 2.87) 年;治疗组男 29 例,女 34 例,平均年龄 (62.01 ± 8.53) 岁,平均病程 (7.03 ± 2.55) 年。两组患者在性别、年龄和病程等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服羟苯磺酸钙胶囊,2 粒/次,3 次/d;治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注舒血宁注射液治疗,20 mL 加入 250 mL 生理盐水,1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:患者各项临床特征均显著性减轻,神经传导速度恢复正常或较治疗前增加 2 m/s 以上;有效:患者各项临床特征均有所减轻,神经传导速度较治疗前有所改善;无效:患者各项临床特征无变化或加重,神经传导速度无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 腓总神经的运动神经传导速度 (MNCV) 和感觉神经传导速度 (SNCV) 采用 NDI-200 型神经诊断仪对所有患者 MNCV 和 SNCV 进行测定。

1.5.2 密西根糖尿病神经病评分 (MDNS)^[7] 采用密歇根糖尿病神经病变评分量表对患者治疗前后周围神经病变程度进行评分,总分 0~46 分,总分 >6 分则为异常,分数越高,周围神经病变程度越严重。

1.5.3 多伦多临床评分 (TCSS)^[8] 采用多伦多临床评分系统对患者治疗前后的临床症状进行评价,总分 0~19 分,分数越高表明周围神经病变临床症状越严重。

1.5.4 血清 NO 水平 采用免疫比浊法,使用贝克曼 AU680 全自动生化仪 (贝克曼库尔特商贸有限公司) 进行检测。

1.5.5 血清内皮素-1 (ET-1) 水平 采用人内皮素-1 检测试剂盒 (上海沪震实业有限公司) 对两组患者治疗前后的血清 ET-1 水平进行检测。

1.6 不良反应

统计两组患者治疗期间的药物不良反应情况。

1.7 统计学分析

本研究数据采用 SPSS 18.0 软件进行处理,其中治疗前后运动神经和感觉神经传导速度、MDNS

和 TCSS 评分、NO 和 ET-1 水平均采用 t 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 药物不良反应发生率等计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 28 例, 有效 24 例, 无效 10 例, 总有效率为 83.87%; 治疗组显效 32 例, 有效 29 例, 无效 2 例, 总有效率为 96.83%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者腓总神经 MNCV 和 SNCV 比较

治疗后, 两组患者腓总神经 MNCV 和 SNCV 均显著加快, 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 MNCV 和 SNCV 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 两组患者 MDNS 和 TCSS 评分比较

治疗后, 两组患者 MDNS 和 TCSS 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 MDNS 和 TCSS 评分

明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者 NO 和 ET-1 水平比较

治疗后, 两组患者 NO 水平明显升高, ET-1 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 NO 和 ET-1 水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间, 两组患者均发生轻微药物不良反应, 针对性治疗后未造成任何严重伤害, 其中治疗组临床药物不良反应发生率为 3.17%, 显著低于对照组的 14.52%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

我国已成为全球糖尿病第一大国, 发病率日益上升, 且出现年轻化趋势, 慢性并发症是糖尿病主要危害^[9], 其中糖尿病周围神经病变极为常见, 主要以双侧肢体麻木、蚁走、触电样感觉为主, 严重

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	62	28	24	10	83.87
治疗	63	32	29	2	96.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组腓总神经 MNCV 和 SNCV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on MNCV and SNCV of common peroneal nerve between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MNCV/(m·s ⁻¹)		SNCV/(m·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	31.04 ± 2.09	39.72 ± 2.51*	31.03 ± 1.83	36.94 ± 1.97*
治疗	63	30.66 ± 2.15	45.97 ± 2.83*▲	31.16 ± 1.78	44.27 ± 2.05*▲

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

表 3 两组 MDNS 和 TCSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on MDNS and TCSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MDNS 评分		TCSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	21.17 ± 3.79	18.11 ± 3.30*	17.18 ± 0.73	14.11 ± 0.46*
治疗	63	20.94 ± 3.88	14.65 ± 3.12*▲	17.34 ± 0.67	10.73 ± 0.32*▲

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

表4 两组 NO 和 ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on NO and ET-1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		ET-1/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	2.47 $\pm$ 0.48	2.95 $\pm$ 0.54*	40.13 $\pm$ 5.58	32.16 $\pm$ 2.88*
治疗	63	2.53 $\pm$ 0.44	3.61 $\pm$ 0.62* [▲]	39.89 $\pm$ 5.76	23.83 $\pm$ 2.16* [▲]

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

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	发热/例	面部潮红/例	胃部灼热/例	发生率/%
对照	62	3	3	2	1	14.52
治疗	63	1	1	0	0	3.17*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

者可出现下肢剧烈疼痛及溃疡、坏疽等症状,必要时须进行截肢治疗,因此周围神经病变成为糖尿病最主要的致残因素之一^[10]。如何降低致残率、致死率,积极提升患者的生活质量在治疗糖尿病周围神经病变时具有重要意义。

羟苯磺酸钙是一种血管保护剂,可通过调节毛细血管通透性、降低血管内活性物质的活性、抑制山梨醇的生成以及促进胶原纤维的生成来改善糖尿病周围神经病变的缺血缺氧症状,同时还可加快神经传导速度、提高神经反应性,从而达到保护微血管的作用^[11]。中医认为舒血宁注射液具有活血化瘀、通脉舒络、益气健脑的功效,药理研究表明舒血宁注射液可以清除体内自由基、抑制细胞膜脂质过氧化,而且还可扩张血管、降低血管阻力,从而改善糖尿病周围神经病变的微循环状态,促进疾病的痊愈^[12]。

本研究结果发现,舒血宁联合羟苯磺酸钙治疗组的总有效率显著高于羟苯磺酸钙单独治疗组,另外治疗后两组患者腓总神经的运动神经和感觉神经传导速度均显著加快,且治疗组患者腓总神经的传导速度改善更明显,同时治疗后两组患者的 MDNS 和 TCSS 评分均显著降低,且治疗组降低更明显,以上数据表明两者药物的联用可显著改善糖尿病周围神经病变的疾病状态,减轻其临床不适症状,对恢复因高血糖所致的神经损害有积极地治疗作用。临床研究发现,糖尿病周围神经病患者体内均存在血管收缩性物质 ET-1 和血管内皮扩张物质 NO 的

不平衡状态,这可能是导致血管内皮功能障碍的主要原因。血清 ET-1 水平的升高可导致患者体内 NO 水平的减少,从而加重患者神经组织的缺血缺氧状态,加重神经组织的损伤^[13]。本研究结果发现,治疗后两组患者的 NO 和 ET-1 水平均显著改善,且治疗组改善更明显,表明药物的联用可显著改善患者体内血管标志物的血清水平,从分子水平上改善了患者神经组织的缺血缺氧状态,对彻底治愈该病起到了积极作用。

综上所述,舒血宁注射液联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病周围神经病变疗效确切,无明显药物不良反应,安全性高,是一种安全、有效的治疗方案。

参考文献

- [1] 钱肇仁,钟学礼. 糖尿病神经病变 [J]. 医学综述, 2006, 12(16): 997-998.
- [2] 施 君,张文川. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2012, 32(1): 116-119.
- [3] 杨文波,王红雁. 羟苯磺酸钙的药理作用及临床应用 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28(7): 1043-1044.
- [4] 史 勇,王 雷. 舒血宁注射液药理作用研究新进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(10): 1555-1557.
- [5] 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, 30(8): 893-942.
- [6] 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.
- [7] Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of

- Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, 108(5): 477-481.
- [8] 刘 凤, 毛季萍, 颜 湘, 等. 多伦多临床评分系统在糖尿病周围神经病变中的应用价值 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2008, 33(12): 1137-1141.
- [9] 胡善联, 刘国恩, 许樟荣, 等. 我国糖尿病流行病学和疾病经济负担研究现状 [J]. 中国卫生经济, 2008, 27(8): 5-8.
- [10] 许樟荣. 糖尿病周围神经病变 [J]. 中国医刊, 2011, 46(3): 90-92.
- [11] 尹占霞, 赵丹阳. 羟苯磺酸钙联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 323-325.
- [12] 陈军霞, 张 霞, 刘金玲, 等. 舒血宁注射液临床应用研究进展 [J]. 中国药物评价, 2015, 32(5): 297-301.
- [13] 王春梅, 刘 艳, 王 艳, 等. 内皮素、一氧化氮与糖尿病周围神经病变关系的研究 [J]. 医学新知, 2002, 12(1): 10-12.