

丹参川芎嗪注射液联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者的治疗效果和对氧化应激反应的影响

刘 柳¹, 蒋 超¹, 赵紫昊²

1. 郑州大学第五附属医院 神经内科, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学第五附属医院 针灸科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 研究丹参川芎嗪注射液穴位注射联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变(DPN)患者的疗效, 以及对患者氧化应激反应的影响。**方法** 选取本院神经内科门诊及住院部在 2016 年 3 月—2018 年 2 月期间收治的 DPN 患者 100 例, 根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 每组 50 例。两组均给予常规降糖药物治疗以及控制饮食、运动等, 对照组给予甲钴胺片治疗, 观察组给予甲钴胺片的基础上, 联合丹参川芎嗪注射液穴位注射, 治疗 4 周为 1 个疗程, 连续 2 个疗程。观察比较两组治疗前后临床症状评分, 血清超氧化物歧化酶(SOD)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、铁蛋白(SF)、总抗氧化能力(T-AOC)和丙二醛(MDA)等氧化应激反应指标的水平, 正中神经和腓总神经运动传导速度(MNCV)、正中神经和腓总神经感觉传导速度(SNCV), 以及评价疗效。**结果** 治疗后, 两组各项指标较治疗前均有所改善($P < 0.05$), 观察组临床症状评分明显低于对照组; 观察组 SOD 水平升高, 高于对照组($P < 0.05$); GGT、SF、T-AOC、MDA 水平降低, 且低于对照组($P < 0.05$); 观察组 MNCV 和 SNCV 均升高, 且高于对照组($P < 0.05$); 观察组总有效率为 84.00%, 显著高于对照组的 64.00%($P < 0.05$)。**结论** 采用丹参川芎嗪注射液穴位注射联合甲钴胺治疗 DPN 患者, 可显著减轻患者体内氧化应激反应, 促进神经功能恢复, 改善患者临床症状, 安全性高, 值得临床推广。

关键词: 丹参川芎嗪注射液; 糖尿病周围神经病变; 甲钴胺; 氧化应激反应; 神经传导速度

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)11-2670-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.025

Effects of *Salviae Miltiorrhizae* and Ligustrazine Hydrochloride Injection on diabetic peripheral neuropathy and oxidative stress response

LIU Liu¹, JIANG Chao¹, ZHAO Zi-hao²

1. Department of Neurology, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Acupuncture, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To study the therapeutic effect of point injection of *Salvia Miltiorrhiza* and Ligustrazine Hydrochloride Injection (SMLHI) on diabetic peripheral neuropathy (DPN) patients and its effect on oxidative stress response. **Methods** A total of 100 DPN patients were selected from the Neurology Department of the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 2016 to February 2018. According to the random number table method, the patients were divided into observation group and control group with 50 cases in each group. Each group was treated with routine hypoglycemic drugs, diet control and exercise control, while the control group was treated with Mecobalamin Tablets. The observation group was treated with Mecobalamin Tablets combined with SMLHI at acupoints for 4 weeks as a course of treatment for two consecutive courses of treatment. The clinical symptom score, serum superoxide dismutase (SOD), gamma-glutamyltransferase (GGT), ferritin (SF), total anti-oxidant capacity (T-AOC), and malondialdehyde (MDA) levels, median nerve and peroneal nerve conduction velocity (MNCV), median nerve, peroneal nerve conduction velocity (SNCV), and curative effect were observed and compared before and after treatment. **Results** After treatment, the clinical symptom score of the observation group was significantly lower, and the total effective rate of the observation group was 84.00%, which was higher than that of the control group 64.00% ($P < 0.05$). The SOD level in the observation group was higher, while the GGT, SF, T-AOC, and MDA levels were lower ($P < 0.05$). The MNCV and SNCV in the observation group were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Acupoint injection of SMLHI for DPN patients can significantly reduce oxidative stress reaction *in vivo*, promote the recovery of nerve function, improve

收稿日期: 2019-01-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81671165)

作者简介: 刘 柳, 学士学位, 副主任医师, 研究方向为脑血管病。E-mail: vz1317373@163.com

clinical symptoms of patients with high safety, which is worthy of clinical promotion.

Key words: *Salvia Miltiorrhiza* and Ligustrazine Hydrochloride Injection; diabetic peripheral neuropathy; mecobalamin; oxidative stress response; nerve conduction velocity

糖尿病周围神经病变(DPN)是指糖尿病患者,在排除其他病因的情况下,出现周围神经功能障碍体征或症状,主要表现为感觉神经功能障碍,如感觉缺失、持续性疼痛或皮肤难治性溃疡,甚至需要截肢治疗,严重影响患者治疗和生活质量^[1-2]。目前 DPN 的发病机制学说众多,互相联系,互相影响,其中最关键的就是氧化应激学说,临床上常用甲钴胺治疗 DPN,通过促进叶酸代谢,抑制神经病变,但其无法改善氧化应激反应引起的损害,长期使用还存在较多副作用,因此寻找一种安全有效的药物治疗 DPN 氧化应激损害是研究的热点。丹参川芎嗪注射液是常用的治疗急性脑梗死的药物,能够活血通络,并具有较强的抗炎作用,夏菊玲等^[3]在研究中发现丹参川芎注射液能够保护化疗患者肾功能并且抑制体内氧化应激反应,目前国内关于丹参川芎注射液治疗 DPN 的研究较少,笔者从抗氧化应激反应角度出发,对本院 2016 年 3 月—2018 年 2 月期间收治的 DPN 患者采用丹参川芎注射液联合甲钴胺治疗,观察疗效及患者体内氧化应激反应的变化,为丹参川芎注射液临床用于治疗 DPN 提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院神经内科门诊及住院部在 2016 年 3 月—2018 年 2 月期间收治的 DPN 患者 100 例作为研究对象,均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[4]中 DPN 的诊断标准:①有明确的糖尿病病史,在诊断糖尿病之后出现周围神经病变;②具有感觉异常、疼痛、麻木等症状;③温度觉、压力觉、震动觉、针刺痛觉和踝反射等检查至少存在一项异常。根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 50 例,其中观察组:男 24 例,女 26 例,年龄 45~73 岁,平均年龄(57.44±12.30)岁,病程 1~18 年,平均病程(9.65±2.18)年。对照组:男 25 例,女 25 例,年龄 43~72 岁,平均年龄(58.03±12.78)岁,病程 1~19 年,平均病程(9.88±2.31)年。比较两组患者一般病历资料,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入标准

①符合 DPN 诊断标准;②年龄<80 岁;③患者及家属签署知情同意书。

1.3 排除标准

①脑梗死、椎体神经病变、格林巴利综合征等其他原因引起的周围神经病变;②药物引起的神经功能损害;③合并严重心血管、肝肾功能不全;④合并 2 型糖尿病急性并发症,如酮症酸中毒和高渗性昏迷等;⑤有缺铁性贫血病史;⑥有药物过敏史,或近期接受影响本研究结果的治疗。

1.4 治疗方法

两组均给予常规降糖药物治疗以及控制饮食、运动等,对照组给予甲钴胺片(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,规格 0.5 mg,生产批号 201510172)0.5 mg/次,口服,3 次/日。观察组给予甲钴胺片联合丹参川芎注射液穴位注射:①选择穴位:太溪、三阴交和足三里;②注射:对同侧穴位常规消毒,取 5 mL 注射器抽取丹参川芎注射液(吉林四长制药有限公司,规格 5 mL,生产批号 201601221)3 mL,先针刺太溪,垂直快速进针 1.0 cm,有得气感后,回抽无血,则缓慢注射药液 1 mL,同样方法注射三阴交和足三里,1 次/日,每隔 2 日注射对侧穴位。两组治疗 4 周为 1 个疗程,连续 2 个疗程。

1.5 观察指标

①临床症状评分:在治疗前后,对患者感觉异常、疼痛、麻木、皮肤寒冷或发热、肌肉萎缩等临床症状进行评分,每项从轻到重分为 0、2、4、6 分,统计总评分[临床症状评分减分率=(治疗前总评分-治疗后总评分)/治疗前总评分]。②血清检测指标:在治疗前后,抽取患者静脉血 3 mL,检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、铁蛋白(SF)、总抗氧化能力(T-AOC)和丙二醛(MDA)等氧化应激反应指标的水平。③神经电生理:在治疗前后,使用肌电图检测正中神经和腓总神经运动传导速度(MNCV)、正中神经和腓总神经感觉传导速度(SNCV)。④不良反应:监测肝肾功能、心电图等,记录治疗期间不良反应发生情况。

1.6 疗效标准

参考《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定疗效评价标准: ①显效: 患者临床症状基本消失, 临床症状评分减分率 $\geq 70\%$, 肌电图结果示神经传导速度增加 5 m/s 以上或恢复正常; ②有效: 患者临床症状明显改善, 临床症状评分减分率 $\geq 30\%$, 肌电图结果示神经传导速度增加, 但 < 5 m/s; ③无效: 患者临床症状无变化, 临床症状评分减分率 $< 30\%$, 肌电图结果示神经传导速度无增加、甚至减退。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.7 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以百分率表示, 用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后临床症状评分的比较

两组治疗前临床症状评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组临床症状评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组临床症状评分明显低于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组治疗前后血清氧化应激反应指标水平的比较

两组治疗前血清各项指标水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清中 SOD 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且观察组 SOD 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者血清中 GGT、

表 1 两组治疗前后临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical symptom scores before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	临床症状评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	22.39 $\pm$ 4.55	15.58 $\pm$ 3.19 [△]
观察	50	22.76 $\pm$ 4.60	12.23 $\pm$ 2.43 ^{△▲}

与本组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$, 下同
[△] $P < 0.05$ vs pre-treatment of same group; [▲] $P < 0.05$ vs post-treatment of control group, same as below

SF、T-AOC、MDA 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后周围神经传导速度的比较

两组患者治疗前 MNCV 和 SNCV 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 MNCV 和 SNCV 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组 MNCV 和 SNCV 均显著高于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组疗效的比较

观察组总有效率为 84.00%, 高于对照组的 64.00%, 差异显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应

两组患者在治疗期间均未发生严重不良反应。

3 讨论

DPN 是糖尿病常见的慢性并发症之一, 有流行病学研究^[6]显示我国成年人糖尿病患病率可达 11.6%, 其中 DPN 发病率超过 5%, 而且随着糖尿

表 2 两组治疗前后血清氧化应激反应指标水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum oxidative stress indexes before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD/(U·mL ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)	SF/(ng·mL ⁻¹)	T-AOC/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	70.96 $\pm$ 11.54	41.84 $\pm$ 5.68	239.42 $\pm$ 44.12	13.49 $\pm$ 1.80	7.75 $\pm$ 1.25
		治疗后	73.35 $\pm$ 12.60 [△]	37.36 $\pm$ 1.33 [△]	195.44 $\pm$ 36.46 [△]	12.42 $\pm$ 1.53 [△]	7.26 $\pm$ 1.18 [△]
观察	50	治疗前	71.35 $\pm$ 11.86	41.45 $\pm$ 5.77	237.48 $\pm$ 42.26	13.65 $\pm$ 1.74	7.88 $\pm$ 1.21
		治疗后	84.46 $\pm$ 15.65 ^{△▲}	28.76 $\pm$ 1.57 ^{△▲}	156.25 $\pm$ 27.58 ^{△▲}	9.12 $\pm$ 1.09 ^{△▲}	5.80 $\pm$ 0.86 ^{△▲}

表 3 两组患者治疗前后周围神经传导速度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of peripheral nerve conduction velocity between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MNCV/(m·s ⁻¹)		SNCV/(m·s ⁻¹)	
			正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
对照	50	治疗前	36.62 $\pm$ 4.79	42.05 $\pm$ 5.24	34.81 $\pm$ 4.46	37.48 $\pm$ 4.76
		治疗后	40.30 $\pm$ 5.33 [△]	44.76 $\pm$ 5.46 [△]	38.55 $\pm$ 4.97 [△]	40.29 $\pm$ 4.45 [△]
观察	50	治疗前	36.75 $\pm$ 4.67	42.10 $\pm$ 5.15	34.69 $\pm$ 4.34	37.29 $\pm$ 4.85
		治疗后	45.54 $\pm$ 6.26 ^{△▲}	49.82 $\pm$ 6.22 ^{△▲}	42.58 $\pm$ 5.95 ^{△▲}	44.62 $\pm$ 5.12 ^{△▲}

表 4 两组疗效的比较

Table 4 Comparison of therapeutic effects between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	10	22	18	64.00
观察	50	17	25	8	84.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

病病程的增加, DPN 的发病率也逐渐升高, 由于 DPN 病程长, 患者及社会医疗负担较大, 有资料^[7]显示用于 DPN 的治疗费用占到了糖尿病治疗费用的 30%以上。

关于 DPN 发病机制的研究中, 氧化应激反应是核心因素, 患者体内组织长期受到高血糖的刺激, 线粒体受损, 生成大量活性氧自由基 (ROS) 和活性氮自由基 (RNS), 使细胞氧化作用增强, 引起细胞损伤, 加上 ROS 还可以破坏细胞内蛋白质和脂肪等物质, 影响能量代谢, 加重细胞损伤^[8-9]。中医将 DPN 纳入“消渴继发痹症”“麻木”等范畴, 认为其发病是因消渴日久, 治疗效果不佳, 使脏腑功能失调, 津液亏损, 进而气随津脱、气阴两虚、血行不畅、瘀血阻络、日久生热、炼化为痰、瘀阻脉络, 发生肢体麻木、疼痛、感觉异常等症状^[10], 故治疗本病可采用活血化瘀之法, 丹参川芎嗪注射液是常用的活血化瘀药物, 近年研究^[11]发现其具有抗氧化应激的作用, 能够增强多种酶的活性, 故本研究中采用丹参川芎嗪注射液治疗 DPN。丹参川芎嗪注射液的主要成分是丹参素和盐酸川芎嗪, 丹参具有活血通络、祛瘀止痛的功效, 丹参素是从丹参中提取的主要成分, 药理研究^[12]显示丹参素能够促进纤维蛋白降解, 调节血脂和降低血液黏度, 改善微循环, 并能清除自由基。川芎嗪是川芎的主要成分, 能够降低血小板聚集性, 防止血栓形成, 还可以抑制醛糖还原酶活性, 发挥抗氧化和保护细胞的作用^[13]。本研究使用药液穴位注射, 是现代中医的一种新型治疗方法, 通过针刺对穴位的刺激, 加上药物的作用, 提高治疗效果, 与传统针灸相比, 穴位注射选穴简单, 操作时间短, 而且在注射药物的同时, 药物也会对相应穴位产生刺激, 延长了药物治疗有效期^[14]。选择太溪、三阴交和足三里作为注射穴位, 太溪为少阴经的原穴, 可滋阴补肾、扶助正气、充盛阳气; 三阴交属足太阴脾经, 具有健运脾胃、去湿化痰的作用; 足三里属足阳明胃经, 具有活血通络、凉血除热的功效, 此三穴相互配伍,

能够通调全身气血、活血通络、通畅脏腑气血, 从而濡养肢体经脉, 达到标本兼治的目的^[15]。

本研究选用 SOD、MDA、T-AOC、GGT、SF 等作为观察指标。SOD 是一种金属蛋白, 存在于红细胞内, 可分布于全身, 是机体清除自由基的最主要物质, 杨昕等^[16]研究发现 DPN 患者体内 SOD 水平与自由基水平呈负相关, SOD 主要对抗自由基损害, 维持体内氧化和抗氧化系统平衡, 来保护受损细胞。GGT 主要来源肝脏, 常用作酒精性脂肪肝的观察指标, 近年来有研究^[17]认为 GGT 亦可预测 DPN, 其水平与胰岛素抵抗指数正相关, GGT 是氧化应激反应的标志物之一, 参与谷胱甘肽 (GSH) 和谷胱甘肽过氧化酶 (GSH-Px) 的代谢, GSH 和 GSH-Px 都属于抗氧化系统, GSH 能够清除自由基, GSH-Px 通过促进 GSH 形成以及过氧化氢的分解, 还原过氧化物, 发挥保护细胞膜结构与功能的作用, DPN 患者体内氧化应激反应增强, 抗氧化能力降低, GGT 增多, 分解 GSH, 降低 GSH 和 GSH-Px 水平, 大量生成氧自由基, 破坏细胞膜, 使细胞凋亡。SF 是铁在体内的储存形式, 广泛分布在全身组织中, SF 水平与氧化应激有关, 与 SOD 呈负相关, 铁在体内能够催化脂质过氧化物, 促进过氧化脂质和自由基的形成, 破坏胰岛 B 细胞以及血管内皮细胞, 造成组织功能损害, DPN 患者长期高血糖状态, 发生氧化应激反应, 影响铁代谢, 使 SF 升高, 促进神经组织的损坏。MDA 是一种脂质过氧化物, 是氧化应激反应的产物, 可加剧细胞膜的损伤, 用来反映脂质过氧化的程度, 间接反映细胞损伤程度。T-AOC 反应机体总抗氧化能力, 在抑制氧化应激反应中起重要作用。

本研究结果显示, 治疗后, 观察组 SOD 水平升高, 高于对照组; GGT、SF、T-AOC、MDA 水平降低, 且低于对照组 ($P < 0.05$), 说明丹参川芎嗪注射液具有较强的抗氧化应激作用, 能够有效改善 DPN 患者体内氧化应激程度。神经传导速度是观察 DPN 的关键指标, 不仅能够反映神经损伤程度, 还能用来评价疗效, 比较两组神经传导速度, 发现经过治疗观察组 MNCV 和 SNCV 均升高, 均明显高于对照组, 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 提示通过抑制氧化应激, 可以促进神经细胞的恢复, 从而提高了疗效。

综上所述, 采用丹参川芎嗪注射液穴位注射治疗 DPN 患者, 可显著减轻体内氧化应激反应, 促

进神经功能恢复,改善患者临床症状,安全性高,值得临床推广。

参考文献

- [1] 饶潇潇,姚广涛,文小平. 中药干预糖尿病周围神经病变作用机制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(4): 130-133.
- [2] 王 星,李彩娜,申竹芳. 黄芩素对糖尿病周围神经病变保护作用机制研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 70-72.
- [3] 夏菊玲,袁 彬,邹春芳. 丹参川芎注射液对接受顺铂化疗方案治疗的老年食管癌患者肾功能及脂质过氧化产物的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(33): 3711-3713.
- [4] 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.
- [5] 中药新药临床研究指导原则 [S]. 2002.
- [6] 胡晓莉,孙 侃. 氧化应激与糖尿病神经病变相关性研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(4): 318-320.
- [7] 陈 平. 舒血宁治疗糖尿病周围神经病变疗效及对氧化应激和胱抑素 C 的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(8): 647-649.
- [8] 杨秀颖,张 莉,陈 熙,等. 2 型糖尿病周围神经病变机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 598-602.
- [9] 夏中尚,杜正彩,侯小涛,等. 基于 755 首中药处方治疗糖尿病用药规律的研究 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 739-744.
- [10] 孔利环,付娇阳. 丹参川芎注射液联合针刺治疗对急性缺血性脑卒中病人神经功能及 UA、BCL-2、BAX 水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(5): 627-630.
- [11] 段春红. 丹参注射液穴位注射辅助依帕司他和甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效及对氧化应激反应的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(22): 2486-2488.
- [12] 董丽荣,胡昌明,凌 娜,等. 川芎嗪注射液联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床效果及机制分析 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(19): 63-65.
- [13] 聂杰明,李海峰. 盐酸川芎嗪注射液联合鼠神经生长因子治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(16): 2307-2309.
- [14] 刘福生. 丹参川芎嗪注射液的临床应用进展 [J]. 中国处方药, 2018, 16(12): 25-26.
- [15] 倪洪岗,杨 娟,李 莉,等. 糖痹康对糖尿病大鼠背根神经节组织氧化应激、细胞凋亡的影响及机制 [J]. 山东医药, 2018, 58(46): 42-45.
- [16] 杨 昕,刘志民. 氧化应激和炎症反应与初诊 2 型糖尿病合并周围神经病变的关系 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(4): 346-349.
- [17] 宋 丹,杨 娟,倪洪岗,等. 补阳还五汤加减联合 a-硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对 SOD、MDA、T-AOC 等氧化应激指标的影响 [J]. 贵州医药, 2018, 42(7): 859-860.