木丹颗粒联合甲钴胺治疗痛性糖尿病周围神经病变的临床观察

齐 月[1,2] 于世家[2]

(1 辽宁中医药大学,沈阳,110847; 2 辽宁中医药大学附属医院内分泌科,沈阳,110032)

摘要 目的:观察木丹颗粒联合甲钴胺片治疗痛性糖尿病周围神经病变(Painful Diabetic Peripheral Neuropathy,PDPN)患者的临床疗效。方法:将100例PDPN患者随机分为治疗组50例和对照组50例。在控制血糖基础上,对照组给予甲钴胺治疗4周;治疗组在对照组治疗基础上加服木丹颗粒治疗4周,疗程结束后,观察2组临床疗效及治疗前后腓总神经传导速度(NCV)变化。结果:2组治疗后TCSS均有改善($P<0.05$),但以治疗组改善明显;2组对疼痛均有缓解,但治疗组总有效率为86%,高于对照组;治疗组治疗后,腓总神经运动传导速度及感觉传导速度疗效均优于对照组($P<0.05$)。结论:木丹颗粒联合甲钴胺辅助治疗PDPN,对神经传导速度及疼痛的改善有良好作用,且无明显不良反应。

关键词 痛性糖尿病周围神经病变;木丹颗粒;甲钴胺

The Clinical Effect of Mudan Particles Combined with Mecobalamine in the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy

Qi Yue, Yu Shijia

(1 *Liaoning University of Chinese Medicine*; 2 *TCM Hospital of Endocrine District of Liaoning*, *Shenyang* 110032, *China*)

Abstract **Objective**: To investigate the efficacy of Mudan Particles combined with mecobalamine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN). **Methods**: One hundred patients with PDPN were randomly divided into treatment group (n=50) and the control group (n=50). Based on the basic control of blood glucose, the control group were treated with mecobalamine; the treatment group were treated with Mudan Particles in addition to the control group. Observe the treatment effect and the peroneal nerve conduction velocity of two groups before and after treatment. **Results**: TCSS of the two groups improved after treatment ($P<0.05$, but the treatment group improved rather significantly. For pain, the total effective rate of the treatment group (86%) was higher than that of the control group. After treatment, MCV and SCV of common personal nerve of the treatment group were faster than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Mudan Particles combined with mecobalamine have a good effect on nerve conduction velocity improvement and pain relief in the treatment of PDPN, and have no significant adverse reaction.

Key Words Painful diabetic peripheral neuropathy; Mudan Particles; Mecobalamine

中图分类号:R255.4 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.03.013

糖尿病周围神经病变(Diabeitie Peripheral Neuropathy,DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,是糖尿病患者致残的主要原因,其发病率高达70%~90%。然而其中有25%的糖尿病患者表现为痛性糖尿病周围神经性病变(Painful Diabetic Peripheral Neuropathy,PDPN)。PDPN是神经痛的一个常见形式。临床以肢体疼痛、感觉过敏、麻木、灼热冰凉为特征,多于夜间睡眠时加重并伴有不同程度的焦虑等情绪改变,使患者忍受躯体及精神上的痛苦,严重影响患者的生活质量。缓解疼痛,已是治疗PDPN的主要任务。目前,关于PDPN治疗的临床资料报道较少。辽宁中医药大学附属医院2013年7月至2014年7月,采用木丹颗粒联合甲钴胺治疗PDPN患者100例,取得了较好疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本文100例PDPN患者均来自于2013年7月至2014年7月在我院内分泌科住院的患者,随机分为治疗组和对照组。治疗组50例中,男26例,女24例;年龄36~70岁,平均54.72岁;糖尿病病史3~18年,平均6.9年;伴周围神经病变病史3个月至10年,平均56年;对照组50例中,男23例,女27例;年龄38~69岁,平均58.12岁;糖尿病病史3~17年,平均6.7年;伴周围神经病变病史5个月~9.5年,平均4.6年;2组资料经统计学处理

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81072912)

作者简介:齐月(1981—),女,博士在读,主治医师,主要研究方向:中医药治疗糖尿病及其并发症,E-mail:qiyue0269@163.com

通信作者:于世家(1957—),男,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中医药治疗内分泌疾病,Tel:(024)31961190

无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

1.2　纳入标准　目前,PDPN 的诊断标准不统一。100 例以下肢疼痛为主的 PDPN 所有患者均符合下列标准:1)符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准[1]的 2 型糖尿病的病史,患者伴有下肢神经疼痛(包括:灼痛、刺痛,常见表述为电刺样疼痛);2)痛觉检查:用 10 g 尼龙丝试验阳性及膝腱反射减弱;3)传导速度:疼痛主侧下肢的腓总神经运动传导速度(MCV)<45 m/s,感觉传导速度(SCV)<40 m/s;4)排除其他原因所致的周围神经病变引起的下肢疼痛。考虑治疗的安全性及结果评定的科学性,

1.3　排除标准　1)严重肝肾功能损害及心脑血管疾病者;2)影响疼痛主观评价及不配合治疗的抑郁症及其他精神类疾病者;3)年龄 <35 岁及 >75 岁者;4)合并酮症酸中毒及其他急性并发症者。

1.4　治疗方法　2 组患者均给予饮食控制、口服降糖药或胰岛素控制血糖治疗。待血糖稳定(控制空腹血糖(FPG)于 5 ~ 8 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 hPG)7 ~ 10 mmol/L 之间),糖化血红蛋白(HbA1c)控制在 7.5% 以下水平,持续 4 周以上。对照组口服甲钴胺片 500 μg(卫材株式会社),3 次/d,同时,加用安慰剂,及减少患者疼痛表述的心理暗示等不利因素。疗程为 4 周。治疗组在对照组基础上加用木丹颗粒 7 g/袋,每日分 3 次冲服,疗程为 4 周。

1.5　疗效判定标准

1.5.1　多伦多临床评分系统(TCSS)评分[2]　TCSS 评分包括症状评分、反射评分及感觉评分 3 部分。神经症状包括足部的疼痛、麻木、针刺感、乏力、共济失调及上肢相似症状,如正常计 0 分,存在相应症状计 1 分,共 6 分;神经反射包括双侧的踝反射及膝反射,正常计 0 分,减弱计 1 分,消失计 2 分,共 8 分;感觉功能检查包括足踇趾的针刺觉、温度觉、轻触觉、振动觉、位置觉 5 项,正常 0 分,异常 1 分,共 5 分;总分 19 分。

1.5.2　疼痛程度　疼痛评分法:分别于治疗前后观察患者疼痛程度。我们引入数字评分法,来测评患者的疼痛程度及其伴随焦虑情绪的改变。将疼痛分为 5 个等级(见图 1)。

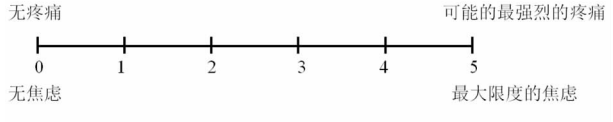

图 1　疼痛数字评分法

按照以下疼痛评分法评价治疗后疗效。无疼痛为显效;疼痛好转或止痛药物治疗量降低 50% 以上为有效;疼痛恶化或无变化为无效。

1.5.3　肌电图　应用上海产神经电生理检测仪检测,疼痛主侧腓总神经传导速度增加 5.0 m/s 或恢复正常为显效;神经传导速度较前增加 <5.0 m/s 为有效;MCV 及 SCV 较前无变化为无效。

1.6　统计学方法　应用 SPSS 13.0 软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以率表示,组间比较采用卡方检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2 组治疗前后 TCSS 评分比较　见表 1。

表 1　2 组治疗前后 TCSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	50	9.27 ± 3.24	7.14 ± 2.16 *△
对照组	50	9.54 ± 2.81	8.12 ± 3.05 *

注:与本组治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,△$P<0.05$。

2.2　2 组治疗前后疼痛变化　见表 2。

表 2　2 组治疗前后疼痛变化(例)

组别	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	19	24	7	86.0
对照组	10	21	19	62.0
总计	30	45	25	75.0

2.3　2 组 NCV 疗效结果比较　见表 3。

表 3　2 组治疗前后主侧腓总神经 MCV 及 SCV 改变

组别	MCV(m/s)		SCV(m/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	40.27 ± 3.72	57.68 ± 4.38	38.69 ± 5.40	49.62 ± 4.69
对照组	40.03 ± 5.38	46.51 ± 4.03	38.02 ± 5.43	44.05 ± 4.12

注:$P<0.05$。

2.4　安全性　2 组治疗前后血糖、肝肾功能等检查均无显著变化。临床应用未发现不良反应。

3　讨论

痛性糖尿病神经病变(PDPN)属于感觉性周围神经病变,是糖尿病最常见的慢性并发症,其发病率占糖尿病患者的 50%[3-4],20% ~30% 的患者会出现痛觉异常[5],并伴睡眠障碍和抑郁,严重影响患者的生活质量。其特征为自发性、顽固性疼痛,弥散而持续,疼痛可发生在躯体任何神经,最常见于交感神经,伴明显的血管自主神经症状和皮肤营养障碍。现代医学对 PDPN 发病机制目前亦尚未完全明确,公认的观点认为,疼痛的产生可能与长期严重的高血糖毒性、钠通道糖毒性、钠通道表达和分布的改变

等因素有关[6]。目前用于治疗糖尿病神经病变疼痛的主要药物有抗惊厥药物,抗抑郁药物及阿片类药物,虽能不同程度缓解疼痛,但在改善躯体功能、改善生活质量及安全性等方面存在一定差异。

本文就 PDPN 产生疼痛的可能机制,结合木丹颗粒及甲钴胺对其可能产生的影响进行讨论分析。PDPN 的疼痛的可能机制为:1)传导疼痛的有髓纤维和无髓纤维受损或再生时,可产生自发性神经冲动,高血糖可使疼痛耐受力下降,痛觉阈值降低。有研究表明[7],血糖不稳定可增加疼痛症状,控制血糖能减少 60% 的 PDPN 的发病率。2)目前国际公认 PDPN 的归类是"糖尿病性感觉运动性神经病理性疼痛",多项研究[8]证实是交感神经与感觉神经相互作用参与并调节的神经病理性疼痛。其中,神经病变主要是由于高血糖诱发微循环障碍而产生,最终可导致痛性糖尿病神经病变的发生。其发病与神经内膜微血管病变导致神经营养障碍有关[9]。

甲钴胺是维生素 B_{12} 的衍生物,促进神经组织的核酸、蛋白质及脂肪的新陈代谢,促进神经递质类物质的合成,促进轴突运输及再生,特别是能促进构成髓鞘的主要脂质卵磷脂的合成,从而促进髓鞘的形成,并可直接入神经细胞内,刺激轴浆蛋白质的合成,使轴突受损区域再生,加快修复损伤的神经组织,使神经突触传递通畅,促进神经递质乙酰胆碱的生成。改善神经传导速度[10-11]。临床研究表明该药对缓解肢痛、麻木等症状,改善腱反射等神经体征,改善神经传导速度等方面具有肯定作用,对痛性糖尿病周围神经病变有一定治疗作用[12]。但其有可能造成脱髓鞘作用加剧,导致神经轴突发生变性或者萎缩,诱发麻木以及疼痛等症状,故其疗效具有一定的局限性[13]。

于世家经过多年临床及实验研究,认为 PDPN 属于中医"痹证"范畴[14],其基本病机在于气虚和血瘀,特别是血瘀贯穿于糖尿病周围神经病变神经痛的始终,疼痛夜晚加重的发作特点,则责之瘀血作祟,符合瘀血疼痛发作的特点[15]。所谓"久病必虚""久患者络",血行不畅,脉络淤滞,不通则痛。根据"气为血帅,血为气母"的原则,在临床治疗中,在降糖的基础上,应以益气活血,通络止痛为主要原则,疼痛才能从根本上得到控制。中药复方制剂木丹颗粒是益气活血法的代表药物。方中延胡索、川芎具有行气活血祛瘀止痛功效;配鸡血藤、苏木、丹参以增强活血化瘀之力,配三七,又可助活血止痛;用黄芪意在益气活血、养血,达到祛瘀生新的功效。诸药共用可起到祛瘀生新,益气活血以及通络止痛等功效[16]。现代药理研究表明,活血化瘀的中药,一方面具有抗凝,调脂,溶栓,去除血管内瘀血,疏通血管,改善血液流变学,使血管壁光滑,血流畅通,恢复受损神经弹性,改善麻木,缓解疼痛的作用;另一方面具有改善微循环,扩张微血管,增加血液通透性,增加神经血流量,提高神经传导速度,防止疾病复发等作用。

总之,笔者采用木丹颗粒配合甲钴胺治疗 PDPN,运用中西医结合治疗,收到了良好的疗效,且方法简便,值得临床推广。

参考文献

[1]陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社,2005:1026.

[2]Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic poly neuropathy[J]. Diabetes Care, 2002, 25(11):2048-2052.

[3]吕树泉,张淑芳,苏秀海,等. 糖尿病周围神经病变中医药治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(2):205-207.

[4]许樟荣. 糖尿病周围神经病变[J]. 中国医刊,2011,46(3):90.

[5]梅斌,刘煜敏,么冬爱. 盐酸度洛西丁与加巴喷丁治疗糖尿病周围神经痛疗效对比[J]. 武汉大学学报,2010,31(6):32.

[6]Teslaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy[J] Diabetologia, 2005, 48:805-807.

[7]Oyibo S O, Prasad Y D, Jackson N J, et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study[J]. Diabet Med, 2002, 19(10):870-873.

[8]王晓丹,冯艺. 感觉神经和交感神经功能联合测定在痛性糖尿病周围神经病变诊断中的价值[J]. 中国疼痛医学杂志,2010,16(3):148-151.

[9]史轶蘩. 协和内分泌和代谢学[M]. 北京:科学出版社,2000:1357-1358.

[10]Krarup C, Mokdivan M. Nerve conduction and extabdity studies in peripheral nerve disorders[J]. Cur Opin Neurol, 2009, 22(5):460-466.

[11]Okakda K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erkl/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model[J]. Exp Neurol, 2010, 222(2):191-203.

[12]单鸣,詹云,陈劲秋,等. 维生素 B_{12} 足三里穴位注射治疗糖尿病周围神经病变临床体会[J]. 中国中医急症,2009,18(11):1883-1884.

[13]田宏彦,张志国. 木丹颗粒与弥可保治疗糖尿病周围神经病变疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(25):3166-3167.

[14]黄晓华. 糖尿病周围神经病变中医药治疗现状[J]. 四川中医,2011,29(4):52-53.

[15]杨青青,李全民. 糖尿病周围神经病变筛查与诊断进展[J]. 中国医药,2013,8(6):876-878.

[16]蒋洪梅. 木丹颗粒治疗糖尿病神经病变的临床效果分析[J]. 内蒙古中医药,2013,32(5):83-84.

(2014-10-12 收稿 责任编辑:王明)