木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效

徐涛¹ 郝丽梅¹ 张焱² 刘长春¹ 刘红旭³

(1 煤炭总医院神经内科,北京,100028; 2 煤炭总医院内分泌科,北京,100028; 3 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

摘要 目的:观察木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效。方法:将2015年7月至2015年12月在我院神经内科门诊就诊的50例2型糖尿病并发糖尿病周围神经病变的患者,按随机数字表分为对照组及治疗组,每组各25例,2组患者均进行饮食、运动及常规降糖药物等基础治疗,对照组的药物主要为甲钴胺。治疗组同时给予甲钴胺和木丹颗粒治疗,连服12周。记录2组患者治疗前、治疗后的神经传导速度、TCSS评分、VAS和TSS评分;血浆纤维蛋白原及肝肾功能指标,判定临床总有效率。结果:治疗后,治疗组TCSS、TSS评分及刺痛、感觉减退、烧灼感VAS评分均明显改善,正中神经的感觉传导速度明显提高,血浆纤维蛋白原显著降低,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组的治疗总有效率亦显著高于对照组($P < 0.05$)。结论:木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变,可有效改善临床症状,尤其对刺痛及烧灼症状,提高患者的生活质量,安全且可靠,值得临床推广使用。

关键词 糖尿病周围神经病变;木丹颗粒;甲钴胺;临床疗效

The Effect of Mudan Granule combined with Macobalamine in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

Xu Tao¹, Hao Limei¹, Zhang Yan², Liu Changchun¹, Liu Hongxu³

(1 Neurology Department of China Meitan General Hospital, Shanxi 100028, China; 2 Endocrinology Department of China Meitan General Hospital, Shanxi 100028, China; 3 Beijing Hospital of Traditional Medicine affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Mudan Granule combined with macobalamine in treating diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods:** Fifty cases of diabetes II patients admitted in our hospital from July 2015 to December 2015 were collected and randomly divided into control group and treatment group, with 25 cases in each. Basic treatment including dietary regulation and regular medication were given to both groups, only with the difference of major medicine (Mudan Granule and macobalamine in the treatment group and macobalamine in the control group). Treatment lasted for 12 weeks. Nerve conductive velocity (NCT), TCSS, VAS, and TSS were recorded before and after treatment. Also, serum fibrinogen and liver and kidney function indices were recorded to access the total effective rate. **Results:** After treatment, the scores of TCSS, TSS and VAS in stabbing pain, loss of sensation and burning pain were significantly improved in the treatment group, along with NCT and the level of serum fibrinogen. Comparing with the control group, the improvement is statistically significant ($P < 0.05$). In addition, the total effective rate is significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Mudan Granule combined with macobalamine has a significant effect on relieving DPN symptoms especially in stabbing and burning pain-relieving. It can improve the living quality of patients, also secure and reliable, which can be promoted in clinical practice.

Key Words Diabetic peripheral neuropathy; Mudan Granule; Macobalamine; Clinical effect

中图分类号:R242;R255.4;R587.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.007

糖尿病周围神经病变(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)是神经内科门诊最常见的周围神经疾病,也是糖尿病最常见的并发症之一,DPN的发生与糖、蛋白质、脂的代谢紊乱及微血管病变等多因素相互作用相关,综合发病原因较为复杂,迄今尚未完全明确,因此既缺乏统一有效的治疗方法,也无特效的治疗药物。临床上最常用具有一定神经修复作用的

甲钴胺,但是,单独应用甲钴胺治疗DPN的疗效往往并不确切。中医理论认为DPN与“消渴日久,气血亏虚,血运不畅,闭阻脉络”即“瘀血”有密切关系,为临床应用活血化瘀法治疗DPN提供了理论依据^[1]。木丹颗粒是我国研制的治疗DPN的新型口服中药制剂,本文观察木丹颗粒和西药甲钴胺联合治疗DPN患者的临床疗效,现报道如下。

基金项目:首都医科大学附属北京中医医院脑心同治实验室项目(编号:20170101)

作者简介:徐涛(1972.03—),神经病学博士,药理学博士后,Tel:(010)64667755,E-mail:xutao1972@126.com

通信作者:刘红旭,男,博士研究生导师,研究方向:心血管病的中西医结合研究,E-mail:lxh_263.net

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015年9月至2015年12月在我院神经内科门诊就诊的50例2型糖尿病并发DPN的患者。患者按随机数字表分为对照组及治疗组,每组各25例,观察组中男14例,女11例,平均年龄(59.3 ± 6.1)岁,糖尿病平均病程(7.4 ± 1.7)年,DPN平均病程(3.5 ± 1.1)年,对照组中男13例,女12例,平均年龄(57.9 ± 7.3)岁,糖尿病平均病程(7.8 ± 2.0)年,DPN平均病程(3.7 ± 1.6)年。2组患者性别、年龄、病程均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 符合中国2型糖尿病防治指南(2013年版)确定为2型糖尿病^[2];有四肢感觉异常,呈灼痛、热痛、刀割样、针刺样疼痛,常于夜间加重和/或睡眠障碍;其临床症状及体征与DPN相符,可见温度觉异常,尼龙丝检查足部感觉消失,振动觉异常,踝反射减弱或消失;四肢神经传导速度检查提示2项及以上出现潜伏期延长和/或传导速度减慢。

1.3 排除标准 其他导致周围神经病变的疾病以及存在肝肾功能不全的患者。

1.4 治疗方法 2组患者均进行饮食、运动及常规降糖药物治疗,对照组给予针对DNP的治疗药物主要为甲钴胺0.5 mg/次、3次/d;治疗组给予针对DNP的治疗药物为甲钴胺0.5 mg/次、3次/d,木丹颗粒7 g/次、3次/d(餐后0.5 h),连服12周。

1.5 观察指标 神经传导速度(NCV)检测、多伦多临床评分系统(TCSS)评分、阳性症状数字化的视觉量表(VAS)评分以及神经病变总体症状(Total Symptoms Score, TSS)评分,并判定治疗总有效率。NCV检测:测量正中神经、腓总神经的感觉神经传导速度(SCV)和运动神经传导速度(MCV),记录数据并分析。血液指标:肌酐(Cr)、谷丙转氨酶(ALT)、血液纤维蛋白原(FIB)。安全性指标:观察患者耐受性以及治疗过程中的不良事件,检测肝肾功能指标。

1.6 疗效判定标准 TCSS评分^[3]:包括神经症状、神经反射与感觉功能3项:1)神经症状包括下肢麻木、刺痛、烧灼感、走路不平衡,如踩棉花感、乏力及上肢症状,各1分,共6分;2)神经反射需检测双侧的膝、踝反射,反射消失、减弱、正常计分别记2分、1分、0分,共8分;3)感觉功能检测足拇趾感觉评分,包括位置觉、触压觉、振动觉、温度觉和痛觉5项,共0~5分。TCSS评分总分为19分,DPN诊断以6分为切点,划分为3个等级:0~5分不存在DPN;6~8分为轻度;9~11分为中度,12~19分为重度。VAS评分:包括刺痛、麻木、感觉减退、烧灼四项内容。

“0”代表患者感觉强度为零,“10”代表患者感觉强度最大,患者用数字指出其感觉强烈程度。TSS评分^[4]:根据患者下肢刺痛、麻木、感觉减退、烧灼四个症状的严重程度(无、轻度、中度、重度)和发生频率(偶发、频发、持续)进行分级。其中严重程度分级参考VAS的评分:<3.5分为轻度;3.5~6.5分为中度;>6.5分为重度。按发生频率分级:偶发:1周出现2~3次;频发:1天出现1~2次;持续:几乎每天都有症状。二者综合,症状强度分数0~3.66分不等,四种症状总分0~14.64分。见表1。

表1 TSS评分参考标准

发生频率	无	轻度	中度	重度
偶发	0	1.00	2.00	3.00
频发	0	1.33	2.33	3.33
持续	0	1.66	2.66	3.66

治疗总有效率评定^[5]:参照患者自觉症状、膝腱反射及神经电生理检查结果拟定疗效评估。治愈:四肢麻木、刺痛、感觉障碍及烧灼感等症状均基本消失,膝腱反射恢复正常,SCV/MCV增加 ≥ 5 m/s;好转:四肢麻木、疼痛、感觉障碍及烧灼感等症状均明显改善,膝腱反射明显改善,SCV/MCV增加 < 5 m/s;无效:临床症状、体征及辅助检查等均未见明显改善,甚至加重。治疗总有效率计算公式为:(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法 所有数据均进行统计学分析,计量资料采用“均数 $\pm$ 标准差”表示,计数资料采用百分数(%)表示, t 和 χ^2 进行检验,统计结果以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 NCV检测 治疗前2组SCV及NCV比较无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,对照组及治疗组SCV及NCV均有不同程度增加,其中治疗组正中神经SCV比治疗前显著提高($P < 0.05$),且与对照组相比具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 TCSS、VAS、TSS评分及总有效率 治疗前2组TCSS、VAS及TSS评分比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组TCSS和TSS评分均有不同程度降低,治疗组显著优于对照组($P < 0.05$)。2组VAS评分均有不同程度降低,治疗组刺痛、感觉减退及烧灼VAS评分较治疗前显著降低($P < 0.05$),其明显优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2组治疗总有效率统计,对照组显效10例,总有效率56%,治疗组显效14例,总有效率76%,显著高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表 2 2 组 NCV 及临床评分比较 (n = 25)

组别	NCV (m/s)				神经病变及临床症状(分)					
	正中神经		腓总神经		TCSS	TSS	VAS			
	SCV	MCV	SCV	MCV			刺痛	麻木	感觉减退	烧灼
对照组	34.7 ± 3.92	38.2 ± 4.02	33.4 ± 2.88	39.8 ± 2.41	11.9 ± 1.65	10.4 ± 1.33	7.48 ± 0.86	6.39 ± 0.42	8.10 ± 0.82	7.42 ± 0.73
治疗组	37.5 ± 2.66	40.7 ± 2.68	36.3 ± 2.07	40.5 ± 3.63	8.04 ± 0.47*	9.13 ± 0.69	7.36 ± 0.34	5.29 ± 0.53*	6.59 ± 0.62*	6.47 ± 0.45
治疗前	35.1 ± 3.08	39.4 ± 2.44	34.6 ± 3.18	39.7 ± 2.79	11.5 ± 1.09	11.3 ± 2.32	7.98 ± 0.82	7.41 ± 0.63	7.91 ± 0.67	7.60 ± 0.58
治疗后	42.7 ± 4.49* [△]	41.4 ± 3.87	37.2 ± 3.64	41.6 ± 3.58	6.96 ± 0.60* [△]	7.96 ± 0.78* [△]	5.10 ± 0.73* [△]	5.42 ± 0.57	5.97 ± 0.54* [△]	5.17 ± 0.41* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 2 组临床疗效比较 (n = 25)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	25	10	4	11	56%
治疗组	25	14	5	6	76%*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 血液指标 2 组患者 Cr、ATL 以及对照组的 FIB 在治疗前后对比均无显著变化 ($P > 0.05$); 治疗组 FIB 在治疗后比治疗前显著降低,有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗后与对照组相比有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组血液指标比较 (n = 25)

组别		FIB (g/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)
对照组	治疗前	3.50 ± 0.34	90.1 ± 7.86	21.6 ± 2.43
	治疗后	3.57 ± 0.42	87.5 ± 5.53	22.9 ± 3.16
治疗组	治疗前	3.46 ± 0.49	88.2 ± 6.27	22.7 ± 3.38
	治疗后	2.64 ± 0.31* [△]	89.7 ± 5.49	23.6 ± 3.64

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 安全性及不良反应 2 组患者在治疗期间均未见明显肝肾功能异常改变。对照组出现 1 例皮疹,给予抗过敏药物治疗 1 d 后皮疹逐渐消退,继续进行治疗。治疗组出现 1 例低血糖反应,给予补糖、对症治疗迅速好转,继续进行治疗,余未见其他不良反应,2 组不良反应发生率差异无统计学意义。

3 讨论

中医学中 DPN 属“痹证”范畴,其中气阴两虚为本,瘀血阻络为标,故中医治疗多采用益气养阴、活血通络法治疗^[6]。其中木丹颗粒已在中医诊疗常规中成为了临床指南用药^[7]。木丹颗粒的主要成分有三七、黄芪、赤芍、丹参、川芎、苏木、延胡索、鸡血藤等,以往的研究发现木丹颗粒具有独特的三环疗法,补元气、化瘀血,改善糖尿病症状;祛瘀血,恢复血管壁弹性,缓解疼痛;增加血流量,提高神经传导速度,防止疾病复发^[8]。其中赤芍、丹参、川芎、红花、苏木、鸡血藤等有明显的活血化瘀、疏通经络等作用,多靶点协同干预微血管病变。丹参、苏木可增强微循环抗氧化能力,减轻氧化损伤,修复受损害的神经。三七及延胡索通络止痛具有明显镇痛作

用。特别是在木丹颗粒与西药联合应用时效果明显优于单用西药治疗,尤其适用于临床表现为四肢末梢及躯干部麻木、疼痛(如烧灼、电击、针刺、刀割、截肢样痛)及感觉异常等症状的 DPN^[9-10]。

本文采用木丹颗粒联合甲钴胺治疗 DPN,并给予连续用药 12 周。结果显示,联合治疗有效的改善患者的临床症状,尤其是刺痛及烧灼症状,提高患者的生活质量,甚至使部分 NCV 出现了明显提高。联合用药的治疗有效率显著优于单用甲钴胺治疗。本研究同时发现,木丹颗粒可明显降低血浆纤维蛋白原水平,进一步说明本药的活血化瘀疗法与 DPN 的临床疗效改善有一定关系,为本病临床应用活血化瘀法提供了实践依据,且治疗过程中无不良反应发生,值得推广应用。

参考文献

- [1] 谢欣. 木丹颗粒联合西药治疗 2 型糖尿病周围神经病变随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(5): 53-54.
- [2] 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): 447-497.
- [3] 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.
- [4] Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population[J]. Diabetologia, 1993, 36: 150-154.
- [5] 陈爱丽. 羟苯磺酸钙与硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(15): 60-62.
- [6] 严建英. 中药治疗糖尿病及其并发症的应用分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(74): 116.
- [7] 庞国明, 闫镛, 朱璞, 等. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 260-264.
- [8] 赵步长, 赵涛, 赵明中. 糖尿病周围神经病变的发病机制及中药木丹颗粒干预研究新进展[J]. 中国医药导报, 2013, 10(12): 33-35.
- [9] 宁丽娜. 木丹颗粒联合硫辛酸、甲钴胺治疗周围神经病变疗效对比[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(43): 29.
- [10] 赖珺, 王丽芳, 曾纪荣. 木丹颗粒联合西药治疗糖尿病周围神经病变临床疗效对比研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(3): 99-100.

(2017-02-20 收稿 责任编辑:徐颖)