

丹红注射液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疗效及对神经传导速度的影响

刘宏达¹ 邵祥忠¹ 孙森森² 秦廷昆¹ 谢海洋¹ 曹建¹ 梅花¹ 李林¹

(1 南通大学附属海安医院神经内科,海安,226600; 2 郑州大学附属肿瘤医院病理科,郑州,450001)

摘要 目的:探讨丹红注射液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(DPN)的疗效及对神经传导速度的影响。方法:选取2016年1月至2018年5月南通大学附属海安医院神经内科收治的DPN患者120例,按照入院序号奇偶分为对照组和观察组,每组60例。2组均给予常规对症治疗,对照组在常规对症治疗的基础上加用单唾液酸四己糖神经节苷脂,观察组在对照组的基础上联合丹红注射液治疗,4周为1个疗程,2组均连续治疗2个疗程。比较2组治疗后临床疗效,治疗前后血糖水平、周围神经病变的症状评分(TSS)、肢体神经传导速度变化情况。结果:观察组总有效率为90.00%,明显高于对照组的75.00%($P < 0.05$)。治疗后2组FBG、2 hBG水平及患肢麻木、刺痛、抽筋、乏力等TSS评分均降低,且观察组更低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。2组在治疗后患肢正中神经、尺神经、腓总神经SNCV、MNCV均明显增加,且观察组明显大于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:丹红注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗DPN有效缓解患者临床症状的同时可调控其血糖水平,改善患肢神经传导速度,整体临床疗效优于单唾液酸四己糖神经节苷脂单用。

关键词 糖尿病周围神经病变;丹红注射液;单唾液酸四己糖神经节苷脂;疗效;神经传导速度

Effects of Danhong Injection Combined with Monosialic Acid Tetrahexose Ganglioside on Diabetic Peripheral Neuropathy and Its Influence on Nerve Conduction Velocity

Liu Hongda¹, Shao Xiangzhong¹, Sun Miaomiao², Qin Yankun¹, Xie Haiyang¹, Cao Jian¹, Mei Hua¹, Li Lin¹

(1 Department of Neurology, Hai'an Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong 226600, China; 2 Pathology Department, Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract Objective: To study the effects of Danhong injection combined with monosialic tetrahexose acid ganglioside on diabetic peripheral neuropathy (DPN) and its influence on nerve conduction velocity. **Methods:** A total of 120 DPN patients in the Department of Neurology of Hai'an Hospital affiliated to Nantong University from January 2016 to May 2018 were selected as the study subjects, and divided into the control group and the experiment group according to the hospital serial number parity, 60 cases in each group. The 2 groups were treated with routine symptomatic treatment, the control group added the monosialic acid tetrahexose ganglioside on the basis of routine symptomatic treatment, the experimental group was treated with Danhong injection on the basis of the control group. The 4-week was 1 course, and the 2 groups were treated continuously for 2 courses. The clinical efficacy after treatment, blood glucose level and symptom score of peripheral neuropathy before and after treatment of TSS (Time-Sharing System) scores. Limb nerve conduction velocity changes of the 2 groups before and after treatment were compared. **Results:** The total effective rate of the experiment group was 90.00%, which was significantly higher than 75.00% of the control group ($P < 0.05$). The FBG (Fasting Blood Glucose), 2 hBG (2 Hours Postprandial Blood Glucose) levels and the TSS scores such as numbness, tingling, cramping and fatigue in the affected limbs significantly decreased in the 2 groups after treatment. The experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The SNCV (Sensory Nerve Conduction Velocity), MNCV (Motor Nerve Conduction Velocity) of median nerve, ulnar nerve and common peroneal nerve significantly increased in the 2 groups, and the experimental group was obviously higher than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Danhong injection combined with monosialic tetrahexose ganglioside can effectively relieve the clinical symptoms of patients with DPN and control their blood glucose level and improve nerve conduction velocity of affected limbs. The overall clinical efficacy is better than that of mouse nerve growth factor alone.

Key Words Diabetic peripheral neuropathy; Danhong injection; Monosialic tetrahexose acid ganglioside; Effects; Nerve conduction velocity

中图分类号:R587 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.019

糖尿病周围神经病变(DPN)作为糖尿病最为常见的一种并发症,其发病率逐年上升,已成为糖尿病

患者的主要致残因素^[1]。DPN患者主要表现为肢端有针刺感、麻木、灼热、疼痛或自觉蚁行,若未

及时干预可累及肢体运动神经,肌张力随之减弱,患者可发生运动障碍、肌肉萎缩甚至瘫痪。目前 DPN 的临床治疗仍以血糖控制药物、血管扩张剂及营养神经药物为主,临床并无特效药物,因此较多患者的临床疗效尚不理想^[2-3]。研究^[4]发现,单唾液酸四己糖神经节苷脂可促进血管性脑损伤、创伤性脑脊髓损伤神经细胞恢复,同时可保护神经细胞,促进中枢神经系统损伤后神经功能的恢复与神经重构。中医观念中,糖尿病发病是由机体阴虚燥热导致的气虚血瘀所致,因此在由糖尿病诱发的 DPN 的治疗中也应遵循活血化瘀、滋阴润燥的原则^[5]。丹红注射液是中药丹参、红花的现代工艺制剂,具有活血化瘀、通脉舒络的功效,在瘀血闭阻所致的胸痹、中风及冠心病、心绞痛等心血管疾病的治疗中取得较好疗效^[6]。本研究重点探讨丹红注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗 DPN 的疗效及对神经传导速度的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 5 月南通大学附属海安医院神经内科收治的 DPN 患者 120 例,按入院序号奇偶分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组中男 35 例,女 25 例;年龄 25~63 岁,平均年龄(43.74±10.83)岁;平均病程(6.62±1.75)年。观察组中男 38 例,女 22 例;年龄 22~62 岁,平均年龄(44.40±9.47)岁;病程 4~9 年,平均病程(6.68±1.91)年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 参照中国糖尿病防治指南^[7]的西医诊断标准;中医诊断依据为《中医内科学》^[8]辨证分型为气虚血瘀型。

1.3 纳入标准 1)所有患者均符合上述诊断标准;2)有明确的糖尿病史,且经生化检查、彩超检查等确诊为 DPN 者;3)温度觉异常、尼龙丝检查中足踝反射消失、神经传导速度(NCV)降低、振动觉异常,满足 2 项或以上者;4)均伴有不同程度的下肢麻木、刺痛等状况者;5)自愿加入本研究并对研究内容及目的知情同意者。

1.4 排除标准 1)确诊为继发性糖尿病者;2)由药物、神经根炎或其他疾病引发的神经损害者;3)重要脏器功能存在异常者;4)合并糖尿病酮症酸中毒、糖尿病足等严重并发症者等。

1.5 脱落与剔除标准 1)出现严重不良反应而停止治疗者;2)治疗中途失联者;3)治疗依从性差者等。

1.6 治疗方法 2 组均给予常规对症治疗,包括饮食疗法、运动疗法、口服常规降糖药、常规神经保护治疗等。在常规对症治疗的基础上对照组应用注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20046213),20~40 mg/d,1 次或分多次肌注;观察组在对照组的基础上联合丹红注射液(山东丹红制药有限公司,国药准字 Z20026866)治疗,使用前先溶解于 20 mL 的 0.9% 的氯化钠注射液中,静脉注射,1 支/次,1 次/d,进行 2 个疗程的治疗(4 周为 1 个疗程)。

1.7 观察指标 1)2 组临床疗效在治疗 2 个疗程后进行统计;2)分别于治疗前后待患者处于空腹、餐后 2 h 时采集 2 组静脉血,采用血糖检测仪测空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hBG);3)分别于治疗前后采用周围神经病变的症状评分(TSS)^[9]评估 2 组患者周围神经病变程度:据患肢麻木、刺痛、抽筋、乏力的严重程度分别计 0、1、2、3 分,分值越高表示症状越严重;依据以上症状发生频率分别计 1、2、3 分,分值越高表示症状发生频率越高,TSS 评分为 2 项评分之和;4)分别于治疗前后检测肢体神经传导速度,包括运动神经传导速度(MNCV);正中神经、尺神经及腓总神经的感觉神经传导速度(SNCV),仪器采用神经电生理检测仪。

1.8 疗效判定标准 治疗后临床症状明显改善或基本消失,肌电图神经传导速度较治疗前增加 $>10\%$,腱反射正常为显效;治疗后临床症状有所改善,肌电图神经传导速度增加 $5\%~10\%$,腱反射并未恢复,但有一定改善为有效;治疗后临床症状未缓解,腱反射未见改善,肌电图未达上述标准为无效^[6]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对研究数据进行统计分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组总有效率为 90.00%,高于对照组的 75.00%,2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=60$)	15(25.00)	39(65.00)	6(10.00)	54(90.00) [△]
对照组($n=60$)	11(18.33)	34(56.67)	15(25.00)	45(75.00)

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$

表 2 2 组患者治疗前后血糖水平及 TSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血糖水平(mmoL/L)		TSS 评分(分)			
	FBG	2 hBG	麻木	刺痛	抽筋	乏力
观察组(n=60)						
治疗前	11.52 ± 2.98	15.60 ± 3.27	2.42 ± 0.69	2.39 ± 0.65	2.58 ± 0.40	2.60 ± 0.55
治疗后	5.74 ± 1.30* Δ	8.03 ± 1.10* Δ	1.02 ± 0.41* Δ	1.14 ± 0.28* Δ	1.26 ± 0.19* Δ	1.07 ± 0.53* Δ
对照组(n=60)						
治疗前	11.61 ± 2.92	15.54 ± 3.31	2.50 ± 0.64	2.43 ± 0.67	2.61 ± 0.35	2.58 ± 0.56
治疗后	6.45 ± 1.44*	8.52 ± 1.16*	2.16 ± 0.47*	2.21 ± 0.32*	2.24 ± 0.45*	1.84 ± 0.43*

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

表 3 2 组患者治疗前后下肢神经传导速度变化情况($\bar{x} \pm s$,m/s)

组别	正中神经		尺神经		腓总神经	
	SNCV	MNCV	SNCV	MNCV	MNCV	SNCV
观察组(n=60)						
治疗前	42.50 ± 4.81	40.26 ± 3.87	35.20 ± 4.61	35.04 ± 4.44	37.52 ± 4.31	32.48 ± 4.03
治疗后	47.62 ± 3.90* Δ	47.20 ± 2.53* Δ	40.03 ± 4.55* Δ	40.88 ± 4.36* Δ	43.59 ± 4.60* Δ	38.32 ± 4.47* Δ
对照组(n=60)						
治疗前	41.87 ± 5.14	40.86 ± 3.35	35.32 ± 4.57	35.58 ± 4.35	37.43 ± 4.45	31.47 ± 3.49
治疗后	45.09 ± 3.45*	44.93 ± 3.25*	37.59 ± 5.16*	37.43 ± 4.10*	41.10 ± 4.62*	34.04 ± 4.88*

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

2.2 2 组患者治疗前后血糖水平及 TSS 评分比较

治疗前 2 组患者空腹血糖和餐后 2 小时血糖水平平均差别不大,TSS 评分 2 组差别也不大,2 组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后 2 组 FBG 及 2 hBG 水平及患肢麻木、刺痛、抽筋、乏力等 TSS 评分均降低,且观察组降低更多,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后下肢神经传导速度变化情况

2 组患者在治疗前尺神经、正中神经、腓总神经的 SNCV、MNCV 差别不大,2 组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。2 组在治疗后尺神经、正中神经、腓总神经的 SNCV、MNCV 均增加,且观察组增加更为明显,2 组患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

DPN 的发病机制尚未完全阐明,但血糖代谢紊乱导致的血管病变在其发病中发挥者重要作用,糖类物质沉积于周围微小血管壁,造成基底膜加厚,引发血流变的异常,而血流变的异常又会导致机体能量合成障碍,进而影响神经元能量供给,最终导致神经功能障碍^[10]。单唾液酸四己糖神经节苷脂在中枢神经系统病变的治疗中发挥着重要作用,一方面其可通过维持中枢神经细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性,从而维持细胞内外离子平衡,减轻神经细胞水肿,防止细胞内 Ca^{2+} 积聚;另一方面可消除兴奋性氨基酸的神经毒性,减轻自由基对神经细胞的损害等,最终达到加速神经修复

与恢复神经功能的效果^[11-12]。

中医认为糖尿病属“痹症”“消渴病”等范畴,消渴日久,阴阳失衡,肝、肾、气、血皆虚,进而导致津液发布困难,血脉瘀阻,四肢失养,肌肉枯荣等,最终诱发 DPN,因此不论是治疗糖尿病还是 DPN,益气扶正、化瘀通络均是其基本治则^[13]。丹红注射液由丹参、红花两味中药提取精制而成,二者配伍具有去瘀生新、活血化瘀、通脉舒络的效果,在冠心病和缺血性脑病的治疗、改善脑供血、降低血液黏度的作用方面具有显著优势^[14]。临床研究^[15-16]表明,丹参红花配伍使用亦能有效控制糖尿病患者的糖尿病肾病发生与进展;高脂及缺血状态下的人脐静脉内皮细胞内活性氧释放增加,而丹参和红花提取物能则可抑制此种活性氧的产生,促进有害细胞凋亡,进而发挥对内皮细胞的保护作用。本研究中观察组总有效率为 90.00%,明显高于对照组的 75.00%;治疗后 2 组 FBG 及 2 hBG 水平及患肢麻木、刺痛、抽筋、乏力等 TSS 评分均降低,且观察组降低的更多,提示两药联合可显著提高 DPN 患者的临床疗效,调控血糖的同时有效缓解其临床症状。

较多 DPN 患者存在神经传导速度低下,这也是导致其发生运动功能障碍的主要原因之一,因此评定患者周围神经损伤程度可客观评估治疗后 DPN 患者的神经恢复情况^[17]。研究^[18-20]表明,丹参中丹参酮 IIA、丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 等有效成分可有效抗脂质过氧化,有利于机体清除氧自由基,从而保护心血管功能,有利于阻止糖尿病患者血管中

糖类物质的沉积,避免血流变的异常;丹参的有效成分-丹参酮 IIA、丹酚酸 B 具有抗氧化、清除自由基、抗凋亡作用,因此在心脑血管疾病和肝纤维化中也具有积极作用。红花中羟基红花黄色素可直接改变血液流变性,改善局部微循环,降低血液黏度等;二者共同发挥作用,改善 DPN 患者血流变的异常,从而有效控制病情进展,减轻其周围神经受到的损伤。本研究结果显示,治疗后 2 组患肢正中神经、尺神经、腓总神经的 SNCV、MNCV 均明显增加,且观察组增加的更多,提示两药联合治疗 DPN 可明显改善患者患肢神经传导速度,整体临床治疗效果优于单唾液酸四己糖神经节苷脂单用。

综上所述,丹红注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗 DPN 不仅可调控患者血糖水平,缓解患者临床症状,还能提高患者患肢神经传导速度,临床疗效优于单唾液酸四己糖神经节苷脂单用;但由于本研究未能对安全性进行评估,且样本选择较为局限,因此仍需进一步扩大研究规模以确定其疗效及安全性。

参考文献

- [1] 杨婉花,张碧瑶,黄菁菁. 糖尿病周围神经病变的中医辨证和治疗进展[J]. 世界中医药,2015,10(9):1448-1452.
- [2] 胡智,朱哲宇,李勇,等. 糖尿病周围神经病变发病机制及治疗研究进展[J]. 人民军医,2017,10(4):409-411.
- [3] Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions [J]. Pharmacological Research, 2014,80(1):21-35.
- [4] 孙瑞兴. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合醒脑静注射液治疗急性脑出血临床研究[J]. 中国现代神经疾病杂志,2015,15(7):583-587.
- [5] 王鸿庆,孙继飞,徐云生. 糖尿病周围神经病变的中医研究进展[J]. 江苏中医药,2015,47(1):83-85.

- [6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [7] 卫生部疾病控制司.《中国糖尿病防治指南》(试行本)(节选)[J]. 中国慢性病预防与控制,2004,12(6):283-285.
- [8] 王永炎,严世芸. 实用中医内科学:中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009:144-146.
- [9] 邓红玲,张金红. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 云南中医学院学报,2013,36(2):76-78.
- [10] 张定安,王安宇,何光志,等. 水蛭胶囊联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中国医药指南,2014,12(11):286-287.
- [11] 关芳娟,高姗,关丽君. 国产与进口单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗小儿脑性瘫痪的疗效观察[J]. 中国药师,2014,17(1):123-125.
- [12] 张凡,张莉,何军. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合 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.
- [13] 潘大军. 中医药治疗糖尿病周围神经病变[J]. 长春中医药大学学报,2015,28(6):39-40.
- [14] 栗娜,王战建. 丹红注射液治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展[J]. 医学综述,2014,20(11):2026-2028.
- [15] 张倩,许琳,王晓骁,等. 2206 例糖尿病患者临床联合使用丹红注射液的用药分析[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(21):2201-2205.
- [16] 陈勇,李晓琴,李燕. 丹红注射液对糖尿病伴高凝状态的疗效观察研究[J]. 西南国防医药,2017,27(12):1259-1262.
- [17] 张肖. 血清铁蛋白与糖尿病周围神经病变及神经传导速度关系的研究[D]. 唐山:河北联合大学,2014.
- [18] 张琦,王焱,樊官伟,等. 丹参及其活性成分舒张血管的作用网络和差异靶标分析[J]. 天津中医药,2016,33(12):705-709.
- [19] 庄钦,毛威. 丹参多种活性成分调节血管新生机制的研究概述[J]. 浙江中医药大学学报,2014,38(4):506-510.
- [20] 王明明,陈敏纯,李玉文,等. 羟基红花黄色素 A 联用 β -乳香酸对血瘀证模型大鼠凝血功能、NO、cGMP 的影响[J]. 中国药房,2014,25(47):4417-4419.

(2018-11-06 收稿 责任编辑:王杨)

(上接第 3030 页)

- [13] 李小娟,朱国茹. “阳虚致消”学说对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的意义及思考[J]. 中医研究,2005,18(11):4-7.
- [14] 曲文一,刘艳清,千育辉. 当归四逆汤治疗社区 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. 糖尿病新世界,2015,35(22):31-33.
- [15] Alharbi K K, Khan I A, Munshi A, et al. Association of the genetic

variants of insulin receptor substrate 1 (IRS-1) with type 2 diabetes mellitus in a Saudi population [J]. Endocrine, 2014, 47(2):472-477.

- [16] 张环,都敏,张晶晶,等. 2 型糖尿病的治疗与 GLUT4 的关系[J]. 中国临床研究,2013,26(12):1388-1389.

(2017-09-27 收稿 责任编辑:杨觉雄)