

银丹心脑血管软胶囊联合 α -硫辛酸注射液 治疗糖尿病周围神经病变 49 例

潘峰^{1*}, 沈江宜², 郑文旭¹

(1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473000; 2. 南阳市南石医院, 河南 南阳 473005)

[摘要] **目的:**观察银丹心脑血管软胶囊联合 α -硫辛酸注射液治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效及机制探讨。**方法:**将 98 例糖尿病周围神经病变患者随机按数字表法分为治疗组和对照组各 49 例;两组患者均接受糖尿病的常规治疗。对照组给予 α -硫辛酸注射液静脉滴注治疗,600 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服银丹心脑血管软胶囊,4 粒/次,3 次/d;两组疗程均为 4 周。触觉用尼龙丝单丝法检测,温度觉采用 Tip Therm 温度浅感觉仪检测;腱反射检测包括踝反射及膝反射检测,采用多伦多临床神经病变(TCSS)进行评分;证候积分参照糖尿病症状分级量化表进行评分;检测两组患者治疗前后正中神经、腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)及感觉神经传导速度(SNCV)的变化,检测治疗前后血糖、血脂、血清丙二醛(MDA),一氧化氮(NO),超氧化物歧化酶(SOD)和血管内皮素(ET-1)水平。**结果:**治疗组临床总有效率为 89.8%,对照组为 73.47%,治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗后治疗组的正中神经 MNCV 和 SNCV 传导速度明显高于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后血糖均比治疗前下降($P < 0.01$),但两组间比较无统计学意义;治疗组治疗后血脂水平较治疗前显著下降($P < 0.01$);治疗后治疗组患者血清 SOD 和 NO 水平均明显高于对照组($P < 0.05$);治疗后治疗组血清 MDA 和 ET-1 水平均低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**银丹心脑血管软胶囊联合 α -硫辛酸注射液治疗糖尿病周围神经病变临床疗效显著,其作用机制可能与调节血脂代谢和 MDA,SOD,NO 及 ET-1 水平有关。

[关键词] 糖尿病神经病变; 银丹心脑血管软胶囊; α -硫辛酸注射液; 神经传导速度

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0171-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180171

Effect of Soft Capsule of Yindan Xinnaotong Combined with DL-thioctic Acid in Treating 49 Cases with Diabetic Peripheral Neuropathy PAN Feng^{1*}, SHEN Jian-yi², ZHENG Wen-xu¹ (1. Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China; 2. Nanyang Nanshi Hospital, Nanyang 473005, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of soft capsule of Yindan Xinnaotong combined with DL-thioctic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy and explore its mechanisms. **Method:** Ninety-eight patients with diabetic peripheral neuropathy were randomly divided into observation group and control group by the number table method, with 49 patients in each group. The patients in both groups received conventional treatment. The patients in control group were given Lipoic acid injection with 600 mg/time and *qd*. In addition to the therapy of control group, patients in treatment group were given 4 pieces soft capsules of Yindan Xinnaotong, *tid*. Both groups received a 4-week treatment. Tactile sensation and temperature sensation were detected by Semmes-weinstein method and Tip Threm sensation detector method respectively. Tendon jerk includes knee jerk and ankle jerk. Toronto clinical scoring system (TCSS) was used to evaluate the aforementioned detection. Sensory nerve conduction velocity (SNCV) and motor nerve conduction velocity (MNCV) for median nerve and peroneal nerve in both groups were observed, and blood sugar and blood lipids, the level of serum acetylcholinesterase malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD) and endothelin-1 (ET-1) were compared between two groups. **Result:** The total effective rate in the treatment group was 89.8%, which was superior to 73.47% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, SNCV and MNCV of median nerve for patients in treatment groups were higher than those of control ($P < 0.05$). After treatment, level of blood sugar was

[收稿日期] 20150114(113)

[基金项目] 河南省卫生计生科技攻关项目(2011GG014)

[通讯作者] * 潘峰, 硕士, 住院医师, 从事周围神经病变的临床研究, Tel: 18637006688, E-mail: pppfff850423@163.com

decreased in both groups ($P < 0.05$), but with no significant difference between them. Blood lipids were obviously decreased in treatment group than before the treatment ($P < 0.01$). After treatment, levels of SOD and NO in the treatment group were higher than those of control group ($P < 0.05$), while levels of MDA and ET-1 in the treatment group were lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The curative effect of soft capsule of Yindan Xinnaotong combined with DL-thioctic acid is efficient in treating diabetic peripheral neuropathy, and its mechanism may be related with adjustment of the organism lipid metabolism and levels of MDA, SOD, NO and ET-1.

[Key words] diabetic peripheral neuropathy; soft capsule of Yindan Xinnaotong; DL-thioctic acid; nerve conduction velocity

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,其发病率和危害程度都很高,且随病程的延长而加重。糖尿病周围神经病变可累及神经系统,是糖尿病致残、致死的主要原因之一^[1]。当前中医药治疗 DPN 得到了糖尿病学术界的认可,特别是中西医结合治疗优于单纯的西药或中药治疗^[2]。

银丹心脑血管通软胶囊具有活血化瘀、行气止痛,消食化滞之功;常用于治疗气滞血瘀引起的各种病症^[3]。临床发现银丹心脑血管通软胶囊对 DPN 有较好临床疗效^[3]。 α -硫酸锌注射液作为强效抗氧化应激治疗 DPN 临床效果良好^[4]。但尚未见将二者配合治疗 DPN 的临床报道。研究认为丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD),一氧化氮(NO)及血管内皮素-1(ET-1)水平对 DPN 病情及预后的评价具有重要价值^[5]。本研究旨在观察银丹心脑血管通软胶囊联合 α -硫酸锌注射液治疗 DPN 的临床疗效及其对体内 MDA, SOD, NO 和 ET-1 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年7月—2014年9月期间河南省南阳市中心医院神经科收治的 DPN 患者作为研究对象,除去脱落和失访共计纳入符合研究条件者98例,采取随机按数字表法分为对照组和治疗组各49例。对照组男23例,女26例;年龄42~65岁,平均(51.4±8.5)岁;病程2~11年,平均(5.5±1.9)年;治疗组男25例,女24例;年龄45~63岁,平均(47.9±7.2)岁;病程1.5~9年,平均病程(6.2±2.5)年。两组患者性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 糖尿病诊断参照2010年美国糖尿病学会指南的相关标准^[6]。糖尿病并发周围神经病变的诊断标准参照 WHO 关于糖尿病并发神经病变的诊断标准^[7]:①感觉神经表现异常,包括肢体麻木、肌无力、疼痛;②深浅感觉减退,跟腱反射减弱或消失;③电生理检查显示有不同程度的神经传导障碍;④排除其他原因导致的周围神经损害。

1.3 纳入标准 ①符合上述糖尿病周围神经病变诊断标准;②30岁≤年龄≤70岁;③停用其他治疗糖尿病神经病变的药物至少2周;④无其他严重糖尿病并发症;⑤患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女;②过敏体质人群;③感染、化学物质损害、营养障碍等其他疾病引起的周围神经病变;④合并严重脑、心、肝、肺、肾等功能不全者;⑤合并酮酸中毒等急性并发症者;⑥治疗期间不合作或不按规定用药者。

1.5 治疗方法 两组病人均给予糖尿病常规治疗。对照组, α -硫辛酸注射液(山西亚宝药业,国药准字 H20044676),250 mL 0.9% 氯化钠注射液中加入 600 mg α -硫辛酸注射液,静脉滴注,1次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服银丹心脑血管通软胶囊(贵州百灵药业,国药准字 Z20027144),4粒/次,3次/d。两组患者疗程均为4周。

1.6 观察指标 ①测定神经传导速度,应用肌电图仪测量治疗前后患者正中神经、腓总神经等运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)的变化。②血糖、血脂测定,治疗前后抽取患者血液,测定血糖[餐前(FPG),餐后2h血糖(PPG)],血脂[总胆固醇(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG)]。③检测治疗前后血清丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD),一氧化氮(NO)及血管内皮素-1(ET-1)水平,于早晨空腹抽取静脉血3 mL,离心10 min,分别取上层血清分装4份,放置-80℃冰箱冷冻保存;MDA测定采用化学比色法,试剂盒(南京建成生物公司,批号 A003-1);血清 NO 水平测定采用硝酸还原酶法,试剂盒(A012);血清 SOD 水平采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(北京世纪奥科生物技术有限公司,批号 153624);ET-1 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法测定,试剂盒(上海科敏生物科技有限公司,批号 E-EL-H0064)。④触觉用尼龙丝单丝法检测,温度觉采用 Tip Thcrm 温度浅感觉仪检测;腱反射检测包

括踝反射及膝反射检测,采用多伦多临床神经病变(TCSS)进行评分。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》。显效:临床症状、体征明显改善,证候总积分减少 $\geq 70\%$,触觉、温度及腱反射恢复正常或上升1级,神经传导速度提高 $> 5 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$;有效:临床症状、体征均有所减轻,证候总积分减少 $\geq 30\%$,触觉、温度及腱反射部分恢复正常,神经传导速度提高 $> 2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ 。无效:临床症状、体征均无明显好转或甚至加重,证候总积分减少 $< 30\%$,触觉、温度及腱反射无好转,神经传导速度无变化。

1.8 统计学方法 数据分析采用SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组临床总有效率为

89.8%,优于对照组的73.47%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy in two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	17	19	13	73.47
治疗	24	20	5	89.80 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后神经传导速度比较 治疗后两组患者正中神经、腓总神经的MNCV,SNCV均有显著性提高($P < 0.01$),治疗后治疗组传导速度明显高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组治疗前后血糖、血脂水平比较 治疗后两组血糖均比治疗前下降($P < 0.01$),但两组间比较差异无统计学意义;治疗组治疗后血脂水平(TC, TG, LDL-C)均较治疗前下降($P < 0.01$),见表3。

表2 两组治疗前后神经传导速度比较($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 2 Comparison of nerve conduction velocity before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$

组别	时间	MNCV		SNCV	
		正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
对照	治疗前	39.1 \pm 4.6	37.3 \pm 4.9	38.4 \pm 4.0	32.9 \pm 3.7
	治疗后	46.5 \pm 6.1 ¹⁾	44.6 \pm 5.2 ¹⁾	42.5 \pm 4.3 ¹⁾	38.3 \pm 5.1 ¹⁾
治疗	治疗前	39.7 \pm 4.8	37.6 \pm 4.8	39.1 \pm 5.7	33.2 \pm 3.4
	治疗后	51.1 \pm 5.9 ^{1,2)}	45.2 \pm 6.1 ¹⁾	46.3 \pm 4.9 ^{1,2)}	37.8 \pm 4.7 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表4同)。

表3 两组治疗前后血糖和血脂水平比较($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 3 Comparison of blood sugar and fat before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

$\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	FPG	PPG	TC	TG	LDL-C
对照	治疗前	8.45 \pm 1.37	13.97 \pm 2.89	7.09 \pm 2.22	2.51 \pm 1.34	4.62 \pm 2.62
	治疗后	6.31 \pm 1.51 ¹⁾	9.25 \pm 1.39 ¹⁾	6.92 \pm 2.11	2.49 \pm 1.49	4.57 \pm 2.44
治疗	治疗前	8.62 \pm 2.51	14.17 \pm 2.15	6.15 \pm 2.24	2.57 \pm 1.52	4.59 \pm 2.16
	治疗后	6.12 \pm 1.50 ¹⁾	9.11 \pm 1.72 ¹⁾	5.04 \pm 1.15 ¹⁾	1.52 \pm 0.77 ¹⁾	3.23 \pm 1.24 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组血清SOD,NO,MDA及ET-1水平比较 两组治疗后血清SOD和NO水平均比治疗前上升($P < 0.01$),治疗组高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组血清MDA和ET-1水平均比治疗前降低($P < 0.01$),治疗组低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

DPN的发生机制十分复杂,其发病机制尚不十分明确。中医称之为“消渴病”,认为其基本病机特点为内热伤阴、日久络脉淤结所致。因此改善DPN患者的神经组织代谢及微循环,纠正神经缺血、缺氧,修复神经传导障碍,是临床治疗DPN的治则。

银丹心脑血管通软胶囊由银杏叶、灯盏细辛、丹参、绞股蓝、山楂、大蒜、三七、冰片等8味药物组成;其中银杏叶、丹参益心活血祛瘀、凉血消痈止痛,共为君药;灯盏细辛祛风寒、活筋络;绞股蓝益气消痈止痛;山楂消积行瘀;三七具有止血祛瘀;大蒜具有温中健胃、消食理气;冰片具有清热散毒、开窍醒神;诸药合用,共奏活血化瘀、行气止痛之功^[8]。

α -硫辛酸为一类天然的具有类似维生素作用的氧化应激强效抑制剂,在患者体内可转化为还原型二氢硫辛酸(DH-LA); α -硫辛酸和DH-LA二者结合渗入细胞各个部位,清除患者体内有害自由基,发挥

表 4 两组治疗前后血清 MDA, SOD, NO 及 ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 4 Comparison of serum MDA, SOD, NO, and ET-1 before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	时间	MDA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SOD/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	5.81 ± 1.61	43.11 ± 10.19	46.51 ± 15.04	88.94 ± 16.41
	治疗后	4.06 ± 1.13 ¹⁾	49.97 ± 11.23 ¹⁾	65.67 ± 16.19 ¹⁾	80.17 ± 15.07 ¹⁾
治疗	治疗前	5.72 ± 1.82	44.33 ± 11.27	45.56 ± 12.01	86.34 ± 13.17
	治疗后	3.31 ± 1.05 ^{1,2)}	53.24 ± 13.69 ^{1,2)}	69.98 ± 17.77 ^{1,2)}	76.51 ± 10.21 ^{1,2)}

强大的抗氧化作用^[9]。α-硫辛酸能使线粒体电子传递呼吸链中断而抑制过多超氧化物的产生,达到改善糖尿病患者的临床症状,比如麻木、疼痛、灼痛感等,最后治疗血糖及高血糖造成的神经病变。本研究中对照组给予α-硫辛酸,临床疗效和神经传导等评分较治疗前均有显著改善,与上述文献报道一致。

高血脂状态的血液会给血管内皮产生更大的压力,血液组分和因子也更易于沉积在血管壁;而银丹心脑通软胶囊具有一定的降脂作用,因此银丹心脑通软胶囊可通过降脂的作用达到“活血”之功,同时有助于更好的“化瘀”。研究表明 DPN 病情的发展与体内 SOD, NO 水平密切相关。体内氧自由基活性增强可抑制 SOD 活性,这一反应也最终加速了 DPN 病情的发展。而活性氧自由基增加会引起 MDA 含量显著增加,因此用易于测量的氧化产物 MDA 来反映活性氧自由基的含量^[10]。研究发现,抑制灭活内源性 NO 可改善 DM 损伤部位的神经血流量和神经受损程度,提示 NO 耗损对糖尿病周围神经病变的损害起到了介导作用^[11]。本实验结果显示,治疗后两组患者的 MDA 水平明显降低、NO 和 SOD 显著上升 ($P < 0.05$),且治疗组临床疗效改善明显,与对照组比较差异有统计学意义,提示银丹心脑通软胶囊联合硫辛酸注射液改善糖尿病患者的神经病变症状可能与其清除机体内多余的氧自由基密切相关。

ET-1 可收缩血管平滑肌,造成神经缺氧、缺血性损害,如临床表现有周围神经的传导速度变慢。研究发现血浆 ET-1 水平与糖尿病的微血管病变,血中 ET-1 浓度异常升高参与了糖尿病微血管损伤的发展过程,故与 DPN 密切相关^[12]。本实验治疗后 ET-1 水平明显降低,尤其是联合治疗组 ET-1 降低更明显,提示银丹心脑通软胶囊联合硫辛酸可能通过抑制 ET-1 合成或释放从而改善周围神经的血管内皮病变。此外,联合治疗组患者较对照组在血糖和血脂上均无明显差异,提示银丹心脑通软胶囊对 DPN 的改善可能与纠正糖脂代谢障碍无关。

综上,银丹心脑通软胶囊联合治疗联合可明显

改善 DPN 患者的神经传导速度,临床疗效优于单纯西药治疗,其作用机制可能与其抑制患者体内 MDA, SOD, NO 和 ET-1 水平有关,其进一步的机制尚待研究。

[参考文献]

[1] 尚画雨,夏志,张丹,等. 8 周游泳运动对 2 型糖尿病大鼠周围神经病变的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(4): 719-724.

[2] 吴群励,梁晓春. 中药复方干预治疗糖尿病周围神经病变的实验研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(19): 775-778.

[3] 陈小武. 银丹心脑通软胶囊治疗糖尿病周围神经病变 31 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5): 587-588.

[4] 梅海云. 硫辛酸注射液对糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(14): 84-85.

[5] 俞璐,袁群,邵致格. 糖脉康颗粒治疗 2 型糖尿病的疗效观察及其对血管内皮素-1 的影响[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2440-2442.

[6] 吴捷,邹大进. 2010 年美国糖尿病学会指南推行用糖化血红蛋白筛查和诊断糖尿病的背景[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(3): 226-228.

[7] Morales-Vidal S, Morgan C, McCoyd M, et al. Diabetic peripheral neuropathy and the management of diabetic peripheral neuropathic pain [J]. Postgrad Med, 2012, 124(4): 145-153.

[8] 王敏,王桂华. 银丹心脑通软胶囊对腔隙性脑梗死患者血液流变学及血脂的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(8): 847-849.

[9] 张璞文,丁美会,杨喻晓,等. 硫辛酸抗氧化性及其生理保健功能研究进展[J]. 科技通报, 2009, 25(4): 432-436.

[10] Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic B cell failure[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7): 1756-1760.

[11] 赵伟成,廖美娟,张文璇,等. 糖尿病大鼠神经病理疼痛增强脊髓神经型一氧化氮合酶的表达[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(8): 1158-1161.

[12] Ozkul A, Ayhan M, Yenisey C, et al. The role of oxidative stress and endothelial injury in diabetic neuropathy and neuropathic pain [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2010, 31(2): 261-264.

[责任编辑 何希荣]