

注射用灯盏花素治疗糖尿病周围神经病变 45 例

石雨时¹, 袁艺^{2*}, 李如星¹, 吕仲琴¹, 张平³

(1. 宁夏中卫市第三人民医院, 宁夏 中卫 755000;

2. 宜宾市第二人民医院, 四川 宜宾 644000; 3. 宁夏固原市原州区医院, 宁夏 固原 756000)

[摘要] **目的:**探讨注射用灯盏花素对糖尿病周围神经病变(DPN)患者神经功能和氧化应激的影响。**方法:**90例DPN患者随机按数字法分为观察组和对照组各45例。对照组采用甲钴胺片0.5 mg/次,3次/d。疗程12周。观察组在对照组基础上加用注射用灯盏花素50 mg,1次/d,2周为1个疗程,间隔2周后进行下一疗程,共3个疗程。记录治疗前后神经症状、体征评分,检测治疗前后正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的运动传导速度(MNCV)和感觉传导速度(SNCV),检测血清总抗氧化能力(TAOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)。**结果:**观察组总有效率91.11%,优于对照组的71.11% ($P < 0.05$);治疗后两组神经症状、体征评分及总分均较治疗前显著下降,观察组评分低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后两组正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的MNCV均有明显改善,观察组的改善优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后两组正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的SNCV均有明显改善,观察组的改善优于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组TAOC、SOD水平较治疗前升高,并高于对照组 ($P < 0.05$),MDA水平显著下降,并低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**注射用灯盏花素能改善DPN患者神经症状、体征,改善神经运动神经传导速度和感觉传导速度,疗效显著,其作用机制可能与减轻氧化应激损伤有关。

[关键词] 糖尿病周围神经病变; 注射用灯盏花素; 神经功能; 氧化应激

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0274-04

[doi] 10.11653/syjf2013230274

Breviscapine Injection the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy of 45 Cases

SHI Yu-shi¹, YUAN Yi^{2*}, LI Ru-xing¹, LV Zhong-qin¹, ZHANG Ping³

(1. The Third People's Hospital of Zhongwei, Zhongwei 755000, China;

2. The Second People's Hospital of Yibin City, Yibin 644000, China;

3. Disease Department of Yuanzhou Hospital Ningxia Guyuan, Guyuan 756000, China)

[Abstract] **Objective:** Breviscapine injection To observe the influence on nerve function and oxidative stress of patients with diabetic peripheral neuropathy disease. **Method:** Ninety patients were randomly divided into observation group ($n = 45$) and control group ($n = 45$). Patients in the control group were treated with conventional Western therapy. Patients in observation group were treated with mecobalamine tablets, 0.5 mg/time, 3 times/d, 12 weeks as on cycle. Breviscapine injection was added to the patients in observation group, 50 mg, 1 times/d, 2 weeks for one cycle, interval of two weeks after the next course of treatment. Recorded neurological symptoms and signs scores before and after treatment, detected conduction velocity (MNCV) and sensory conduction velocity (SNCV) of the median nerve, ulnar nerve, peroneal nerve, tibial nerve, and detected serum total antioxidant capacity (TAOC), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) before and after the treatment. **Result:** The total efficacy of the observation group (91.11%) was significantly better than the control group (71.11%) ($P < 0.05$). After treatment, neurological symptoms, signs score and

[收稿日期] 20130709(170)

[基金项目] 四川省中医药管理局项目(20101075Z-1)

[第一作者] 石雨时,副主任医师,从事中西医结合糖尿病临床工作,Tel:13723336069,E-mail:zwsfeyy@126.com

[通讯作者] *袁艺,主治医师,从事中西医结合老年病临床工作,Tel:13309093886,E-mail:939098187@qq.com

total score were decreased significantly, and the score of observation group was lower than the control group ($P < 0.01$). MNCV of median nerve, ulnar nerve, peroneal nerve, tibial nerve showed significant improvement, the improvement of the observation group was better than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); SNCV of median nerve, ulnar nerve, peroneal nerve, tibial nerve showed significant improvement, the improvement of the observation group was better than the control group ($P < 0.01$); After treatment, TAOC, SOD levels of the observation group were raised and was higher than the control group ($P < 0.05$), MDA levels were significantly decreased, and lower than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Breviscapine injection can improve the patients with DPN on neurological symptoms and signs, and can improve nerve motor nerve conduction velocity and sensory conduction velocity. Curative effect is distinct and its mechanism may reduce oxidative stress injury.

[**Key words**] diabetic peripheral neuropathy; Breviscapine injection; nerve function; oxidative stress

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,成人糖尿病发病率可达到60%^[1],是造成糖尿病足及截肢的最主要原因。有症状的糖尿病自主神经病变出现后5~8年内死亡率为29%~44%^[2], DPN的防治已成为糖尿病研究的重要课题。近年来中医界对于DPN的研究非常活跃,从理论探讨、临床研究到基础研究,都取得了不少进展。灯盏花具有散寒解毒、活血舒筋、止痛之功,近年来,笔者以注射用灯盏花素治疗DPN取得一定的临床疗效,本研究观察了注射用灯盏花素对DPN患者神经功能和氧化应激的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 90例患者来自于宜宾市第二人民医院和中卫市第三人民医院2010年4月-2012年10月门诊或住院患者,随机按数字法分为对照组和观察组各45例。对照组男25例,女21例;年龄34~70岁,平均(57.9±10.8)岁;糖尿病病程(10.7±2.6)年;神经病变病程(37.8±10.4)月。观察组男23例,女22例;年龄36~74岁,平均(58.4±11.2)岁;糖尿病病程(11.2±2.3)年;神经病变病程(36.1±11.2)月。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照世界卫生组织糖尿病周围神经国际协作研究(WHOPNTF)的关于糖尿病周围神经病变的诊断标准研究^[3]:①符合世界卫生组织(WHO)的糖尿病诊断标准(1999年);②四肢(至少在双下肢)有持续性疼痛和/或感觉异常;③双侧或一侧踝反射减弱;④振动觉减弱;⑤主侧(以利手侧算)神经传导速度减低;⑥除外其他因素(如遗传、酒精中毒、尿毒症、甲减、药物等)引起的周围神经病变。

1.2.2 血瘀型辨证标准 参照中华中医药学会《糖尿病中医防治指南·糖尿病周围神经病变》^[4]制定:四肢麻木、疼痛加重,多呈刺痛,下肢为主,入夜痛甚,如有手套、袜套、蚁行样感觉,肌肉无萎缩,口唇舌暗,或紫暗、瘀斑、舌下静脉紫暗怒张。

1.3 纳入标准 ①符合于糖周围神经病变DPN诊断标准;②年龄在25~75岁者;③取得知情同意后均可入选。

1.4 排除标准 ①其他类型糖尿病者;②糖尿病酮症、高渗状态、心功能不全、有明确缺氧、处于严重应激状态者;③合并其他神经病变者;④严重心、肝、肾功能异常者及精神病患者;⑤长期大量饮酒史或服用接触可能致周围神经损害的药物、以及接触影响神经传导速度的药物或毒物者;⑥过敏体质或有对多种药物过敏史者;⑦妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 两组均给予控制饮食、加强运动及常规药物降血糖等基础治疗。对照组采用甲钴胺片(卫材株式会社,批号021104C)0.5 mg/次,3次/d。疗程3个月。观察组加用灯盏花素注射液(湖南恒生制药股份有限公司,批号10763)50 mg/支,用250 mL的生理盐水溶解后使用,1次/d,2周为1疗程,间隔2周后进行下一疗程,共3个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 神经症状、体征评分^[5] ①周围神经症状:包括运动、感觉、自主神经症状。A.运动:肌肉无力(肩带肌上肢近端、手、腕部及下肢);B.感觉:感觉异常(包括麻木、烧灼、蚁走感、冷感、皮肤瘙痒等)、疼痛等;C.自主神经:位置性头晕、阳痿、排尿障碍、便秘腹泻交替、出汗异常等。评分标准:0分:无症状;1分:症状轻微,对工作、日常生活及睡眠无明显影响;2分:症状较重,对工作和生活有不同程度的影响,偶尔需要对症治疗,但不影响睡眠;3分:症状严重,影响睡眠和工作,需要对症治疗。②周围神经

体征:包括肌力、跟腱反射、深浅感觉、下肢营养及外观。A. 肌力:0 分:正常;1 分 轻度减退(IV ~ V)。B. 跟腱反射:0 分:正常;1 分:减低;2 分:消失;3 分:膝和跟腱反射均减退或消失。C. 深浅感觉:0 分:正常;1 分:踝以下异常(减退或过敏);2 分:踝以下消失;3 分:膝以下减退或消失。D. 下肢营养及外观包括皮肤(干燥、脱屑)、足部检查(溃疡、畸形、胼胝等)、足背动脉搏动情况等,0 分:正常;1 分:异常。

1.6.2 神经电生理检测 仪器型号:BJABR—XLTEK(美国四通道肌电诱发电位仪)。检测正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉传导速度(SNCV)。

1.6.3 检测血清总抗氧化能力(TAOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA),试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,批号为 1047/2042/0139,分别采用 Fe^{3+}/Fe^{2+} 还原法、黄嘌呤氧化酶法和硫代巴比妥酸法测定 TAOC, SOD 和 MDA。

1.7 疗效标准 《中药新药治疗糖尿病的临床研究》^[6] 和《实用内分泌学》^[7] 关于糖尿病周围神经病变的疗效标准结合临床实际拟定制定:完全缓解:症状、体征基本消失,中医证候和糖尿病周围神经病变积分均减少 $\geq 90\%$, 神经传导速度恢复正常;显效:症状、体征明显好转,中医证候和糖尿病周围神经病变积分均减少 $\geq 70\%$, 神经传导速度提高 $\geq 10\%$;有效:症状、体征好转,中医证候和糖尿病周围神经病变积分均减少 $\geq 30\%$, 神经传导速度及波幅提高 $\geq 5\%$;无效:未达到以上标准者。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 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 观察组总有效率 91.11%, 对照组 71.11%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较($n = 45$)

组别	完全缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	12	11	9	13	71.11
观察	21	13	7	4	91.11 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后神经症状和体征评分变化比较 治疗后两组神经症状、体征评分及总分均较治疗前有显著下降,观察组评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后神经症状和体征评分变化比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)
分

组别	时间	神经功能	周围神经症状	周围神经体征
对照	治疗前	13.16 \pm 1.58	6.79 \pm 1.27	6.27 \pm 1.04
	治疗后	8.78 \pm 1.25 ¹⁾	4.65 \pm 0.82 ¹⁾	4.84 \pm 0.77 ¹⁾
观察	治疗前	13.05 \pm 1.62	6.82 \pm 1.31	6.19 \pm 0.95
	治疗后	6.86 \pm 1.17 ^{1,2)}	3.78 \pm 0.74 ^{1,2)}	3.34 \pm 0.61 ^{1,2)}

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

2.3 两组治疗前后 MNCV 神经变化比较 治疗后两组正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的 MNCV 均有明显改善,观察组的改善优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 3。

2.4 两组治疗前后 SNCV 神经变化的比较 治疗后两组正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的 SNCV 均有明显改善,观察组的改善优于对照组($P < 0.01$), 见表 4。

表 3 两组治疗前后 MNCV 神经变化比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

$m \cdot s^{-1}$

组别	时间	正中	尺	腓总	胫后
对照	治疗前	42.3 \pm 2.58	42.7 \pm 2.37	37.6 \pm 2.75	36.8 \pm 2.47
	治疗后	46.8 \pm 3.24 ¹⁾	46.1 \pm 2.83 ¹⁾	39.2 \pm 2.68 ¹⁾	38.3 \pm 2.66 ¹⁾
观察	治疗前	41.7 \pm 2.46	42.1 \pm 2.42	37.1 \pm 2.66	36.5 \pm 2.51
	治疗后	48.6 \pm 2.93 ^{1,3)}	48.6 \pm 2.89 ^{1,3)}	40.5 \pm 2.80 ^{1,2)}	39.7 \pm 2.63 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (表 5 同)。

表 4 两组治疗前后 SNCV 神经变化比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

$m \cdot s^{-1}$

组别	时间	正中	尺	腓总	胫后
对照	治疗前	34.6 \pm 2.62	35.4 \pm 2.55	30.3 \pm 2.81	29.4 \pm 2.62
	治疗后	37.9 \pm 2.48 ¹⁾	38.3 \pm 2.62 ¹⁾	34.9 \pm 2.71 ¹⁾	31.2 \pm 2.65 ¹⁾
观察	治疗前	35.1 \pm 2.59	35.8 \pm 2.57	30.8 \pm 2.85	29.7 \pm 2.63
	治疗后	39.4 \pm 2.46 ^{1,2)}	40.7 \pm 2.83 ^{1,2)}	38.1 \pm 2.82 ^{1,2)}	34.8 \pm 2.74 ^{1,2)}

2.5 两组治疗前血清 TAOC, SOD 和 MDA 比较 治疗后对照组 TAOC, SOD 变化不明显, MDA 水平较降低 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 TAOC, SOD 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.01$), 并高于对照组 ($P < 0.05$), MDA 水平显著下降, 并低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 两组治疗前后血清 TAOC, SOD 和 MDA 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	TAOC/ $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	SOD/ $\text{NU}\cdot\text{mL}^{-1}$	MDA/ $\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$
对照	治疗前	10.2 ± 2.85	78.6 ± 17.3	7.5 ± 1.14
	治疗后	11.3 ± 2.91	82.1 ± 19.5	6.9 ± 0.84 ¹⁾
观察	治疗前	10.5 ± 2.96	77.3 ± 20.5	7.6 ± 1.08
	治疗后	12.8 ± 2.87 ^{1,2)}	90.7 ± 18.6 ^{1,2)}	6.1 ± 0.73 ^{1,3)}

2.6 安全性评价 两组研究过程均未出现明显药物不良反应。

3 讨论

DPN 可表现为远端对称性多发性神经病变、局灶性单神经病变(或称单神经病变)、非对称性多发病灶性神经病变、多发神经根病变^[8]。导致 DPN 的发病机制较为复杂,有多种机制参与其病变,可能与多元醇通路、氧化应激、晚期糖基化终产物、蛋白激酶 C 及多种神经营养因子有关^[9-10],但至今尚未完全阐明。现代医学的治疗措施包括血糖控制、神经修复、抗氧化应激、改善微循环、改善代谢紊乱及多种对症处理措施等综合治疗措施^[11],但很多药物在动物实验中有效,临床疗效并不满意。

DPN 属于消渴痹证,因消渴日久,耗伤气阴,阴阳气血亏虚,血行瘀滞,脉络痹阻所致,属本虚标实证。病位在肌肤、筋肉、脉络,内及肝、肾、脾等脏腑,以气血阴阳亏虚为本,痰瘀阻络为标,血瘀以其不同的程度而贯穿于 DPN 整个病程的始终^[11]。

灯盏花素是从灯盏花中提取的黄酮类有效成分,灯盏花素的主要功效是活血化瘀、通经活络。现代药理研究证实本品具有扩张血管,抑制血小板聚集,改善微循环,改善组织缺血缺氧,加速神经代谢功能,对神经代谢起保护和修复作用^[12]。注射用灯盏花素具有质量稳定、纯度高、无热原等特点,其中有效成分灯盏花乙素含量超过 99%,因此减少了输液反应,临床使用较为安全。

结果显示,与单纯甲钴胺治疗相比,采用注射用灯盏花素结合甲钴胺治疗 DPN 后神经症状、体征评分及总分均较治疗前显著下降,表明了注射用灯盏花素能改善 DPN 患者神经系统症状(运动、感觉、自主神经)和体征;神经电生理检测显示注射用灯盏

花素能提高正中神经、尺神经、腓总神经、胫前神经的 MNCV 和 SNCV,提示了注射用灯盏花素修复了损伤的神经,改善了神经组织传递。注射用灯盏花素能升高 DPN 患者血清 TAOC, SOD 水平,降低 MDA 水平,提示了注射用灯盏花素通过减轻氧化应激而对神经系统提供保护作用,使糖尿病神经病变有所改善。

综上,资料显示注射用灯盏花素治疗 DPN 有显著疗效,其作用机制可能与减轻氧化应激损伤,改善患者神经功能有关。

[参考文献]

- [1] Boulton A J M, Vinik A I, Arezzo J C, et al. Diabetic neuropathies a statement by the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2005, 28(4):956.
- [2] Gregg E W, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey [J]. Diabetes Care, 2004, 27(7):1591.
- [3] 朱禧星. 现代糖尿病学[M]. 上海:科学技术出版社, 2000:333.
- [4] 中国糖尿病防治指南编写组. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2004:28.
- [5] Fekdman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy[J]. Diabetes Care, 1994, 17(11):1281.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:233.
- [7] 廖二元, 超楚生. 实用内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:15621.
- [8] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 糖尿病周围神经病变诊疗规范征求意见稿[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8):638.
- [9] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54(6):1615.
- [10] Schmeichel A M, Schmelzer J D, Low P A. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy[J]. Diabetes, 2003, 52(1):165.
- [11] 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(2):260.
- [12] 张晓莉, 刘四海, 周芳, 等. 灯盏花的药理活性研究[J]. 四川生理科学杂志, 2008, 30(2):75.

[责任编辑 蔡仲德]