

· 临床 ·

参蝎止痛胶囊治疗糖尿病周围神经病变脉络瘀阻证临床观察

金燊懿, 陈清光, 姚政, 陆灏*

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200120)

[摘要] 目的:观察参蝎止痛胶囊治疗糖尿病周围神经病变(DPN)脉络瘀阻证的临床疗效,评价其有效性和安全性。方法:采用随机对照试验的设计方法,在均接受基础治疗的情况下,将104例患者分为参蝎止痛胶囊治疗组(治疗组,53例)和硫辛酸片对照组(对照组,51例),观察治疗前后两组患者多伦多神经病变评分(TCSS),犹他神经症状评分(UENS),中医证候评分;视觉模拟评分(VAS),踝肱指数(ABI),震动感觉阈值(VPT);终点事件足溃疡、行经皮冠状动脉介入术(PCI),死亡及复合终点事件;糖脂代谢相关指标及安全性指标。结果:与本组治疗前比较,治疗后两组患者TCSS,UENS,中医证候评分均显著降低($P<0.01$),VAS,糖化血红蛋白(HbA1c)均明显降低($P<0.05$);随访时两组患者右ABI,总胆固醇(TC),低密度脂蛋白(LDL)水平均明显降低($P<0.05$),高密度脂蛋白(HDL)水平均明显升高($P<0.05$),对照组餐后2h血浆葡萄糖(2hPG),HbA1c水平均明显升高($P<0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组的VAS明显降低($P<0.05$)。治疗后及随访时,与对照组比较,治疗组的2hPG水平均明显降低($P<0.05$)。两组患者间的终点事件及安全指标,差异无统计学意义,但治疗组复合终点事件发生率趋势较对照组低。结论:参蝎止痛胶囊治疗糖尿病周围神经病变临床疗效确切,并在疼痛症状改善上比硫辛酸更安全有效。

[关键词] 参蝎止痛胶囊; 硫辛酸; 糖尿病周围神经病变; 脉络瘀阻证

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)08-0081-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202430

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20201012.1709.002.html>

[网络出版日期] 2020-10-13 10:30

Clinical Observation of Shenxie Zhitong Capsule in Treating Diabetic Peripheral Neuropathy of Stagnant Blockade of Collaterals

JIN Shen-yi, CHEN Qing-guang, YAO Zheng, LU Hao*

(Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Shenxie Zhitong capsule in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN) of stagnant blockade of collaterals, and evaluate its effectiveness and safety. **Method:** The 104 patients were randomly divided into the Shenxie Zhitong capsule treatment group (the treatment group, 53 patients) and the alpha lipoic acid group (control group, 51 patients), and two groups were compared by random and contrast test. The changes of the Toronto clinical scoring system (TCSS), utah early neuropathy scores (UENS), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, visual analysis scale (VAS), ankle brachial index (ABI), vibrating perception threshold (VPT) before and after treatment were compared between two groups, and the endpoint events, such as foot ulcers, percutaneous coronary intervention (PCI), death and composite endpoint events, related indicators of glucose and lipid metabolism and safety

[收稿日期] 20200922(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503552,81874434);上海市科委科研项目(17401970100,14401930600,17401970600);上海市中医专科(专病)联盟建设项目中医糖尿病专科联盟建设项目[ZY(2018-2020)-FWTX-4011];上海市中医临床重点实验室项目(14DZ2273200);上海市临床重点专科项目(shslezdzk05401)

[第一作者] 金燊懿,在读博士,从事中医内分泌疾病临床与研究,E-mail:jinsy1993@163.com

[通信作者] *陆灏,博士,主任医师,从事中医内分泌疾病临床与研究,Tel:021-20256535,E-mail:luhao403@163.com

indicators were recorded among patients. **Result:** Compared with the data before treatment, the scores of TCSS, UENS, and TCM syndromes in two groups were significantly reduced ($P<0.01$) after treatment, and VAS and glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) were significantly reduced ($P<0.05$), during follow-up visit, the levels of right ABI, total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein (LDL) in two groups were significantly reduced ($P<0.05$), and high-density lipoprotein (HDL) level was significantly increased ($P<0.05$). control group in control group, the 2-hour postprandial plasma glucose (2 h PG) and HbA1c levels were significantly increased ($P<0.05$). Compared with control group, the VAS of the treatment group after treatment was significantly reduced ($P<0.05$). After treatment and during follow-up visit, compared with control group, the 2 h PG levels of the right toe in the treatment group were significantly reduced ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in endpoint events and safety indicators between two groups, but the incidence trend of composite endpoint events in the treatment group was lower than that in control group. **Conclusion:** Shenxie Zhitong capsule has definite clinical curative effect in treating diabetic peripheral neuropathy, which is more safe and effective than alpha lipoic acid in improving pain symptoms.

[Key words] Shenxie Zhitong capsule; alpha lipoic acid; diabetic peripheral neuropathy; stagnant blockade of collaterals

2型糖尿病(T2DM)是发病率逐年增加的慢性疾病,其发病机制尚不完全清楚,主要是由胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能失常导致体内葡萄糖稳态受损而发病^[1]。我国成人2型糖尿病患病率已达10.4%,2型糖尿病及其并发症已经成为威胁国民生命健康的主要原因之一^[2]。糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的并发症之一,也是糖尿病患者致残致死的主要原因^[3]。DPN可导致患者出现以自发性疼痛伴痛觉过敏和痛觉超敏为特征的糖尿病周围神经病理性疼痛(DPNP)^[4],严重影响患者的生活质量。

多数研究认为DPN是由高血糖引起的代谢紊乱、血管损伤、神经营养因子缺乏、氧化应激、炎症等多因素导致的周围神经损伤,临床表现以四肢对称性疼痛和感觉异常为主^[5]。目前临床治疗DPN主要是从对因和对症治疗入手。对因治疗主要指在控制血糖的基础上,针对神经病变的发病机制进行治疗。长期血糖控制不佳,是导致糖尿病各种急慢性并发症发生的关键,故防治DPN需坚持控制血糖。醛糖还原酶抑制剂依帕司他主要通过抑制DPNP患者的多元醇代谢途径,从而有效改善DPN患者的症状,但只能延缓疾病进展,不能使其逆转^[6]。神经生长因子可影响感觉和自主神经元的生长发育,并参与成年期相关神经元与其轴索的维持和再生,研究发现神经生长因子在DPN患者体内表达降低,外源性给予可促进神经再生^[7]。但目前大多数研究仅停留在动物实验,缺乏相关的临床试验,限制了其临床应用。氧化应激在DPN发病机制

中占主导地位,因此抗氧化剂的使用对防治DPN至关重要。抗氧化剂代表药物硫辛酸主要通过清除自由基,抑制过氧化反应,增加神经内膜血流量,提高周围神经的还原型谷胱甘肽含量等方式改善神经功能,另外,硫辛酸还可提高胰岛素敏感性^[8]。相关研究发现,DPN患者每日口服或静滴硫辛酸600 mg都可有效改善神经病变症状,且不良反应少^[9-11]。因硫辛酸使用广泛,且疗效较为确切,故本研究选取硫辛酸作为对照药物。对症治疗主要包括控制疼痛和改善自主神经症状。疼痛是DPN患者的常见症状,严重者可影响其日常活动及心理素质,因此对以疼痛为主的患者可尽量减少其疼痛,临床上可选择三环类抗抑郁剂、抗癫痫类药物、镇痛剂,这几种药物虽可暂时缓解疼痛,但不良反应较多,易产生依赖性,不建议使用^[12]。

上海中医药大学附属曙光医院丁学屏教授依据“肝风一证,虽多上冒巅顶,亦有旁走四肢者”的记叙,结合糖尿病神经病变患者多为病程日久,肝肾精血亏耗,从而引起肝风内动的病机,创立DPN“内风窃络”发病理论,并依据叶天士“虫蚁飞走诸灵,搜剔经络”之说,选用全蝎、僵蚕、蕲蛇、蜈蚣等虫类药,以息风通络止痛法贯穿DPN治疗始终,经临床运用颇具疗效^[13-14]。参蝎止痛胶囊为上海中医药大学附属曙光医院院内制剂(沪药制字Z04100919),由三七、全蝎、地鳖虫、蜈蚣组成,具有息风通络、化瘀止痛的功效。本研究目的是采用国内外公认的DPN评判标准,评估参蝎止痛胶囊治疗DPN的临床疗效,以期治疗DPN提供更好的

方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均来源于2018年1月至2019年6月上海中医药大学附属曙光医院内分泌科住院DPN患者,共纳入104例,随访1年,于2020年6月结束随访。采用随机对照的研究方案,根据简

单随机化分组方法,并将随机分配方案隐匿,将纳入病例分为治疗组和对照组。试验方案经曙光医院伦理委员会审核批准,批件号[2018-599-28-01],符合伦理学要求。治疗前,两组患者(治疗组53例,对照组51例)一般情况的差异无统计学意义。见表1。

表1 两组患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general observations between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	DM病程/月	体质量指数/kg·m ⁻²	收缩压[Med(Q ₁ ,Q ₃)]/mmHg	舒张压[Med(Q ₁ ,Q ₃)]/mmHg
对照	51	64.36±7.08	173.48±84.97	24.62±2.51	130.0(117.5,130.0)	80.0(70.0,80.0)
治疗	53	62.23±7.32	145.67±70.68	25.58±3.67	130.0(130.0,140.0)	80.0(80.0,80.0)

注:1 mmHg≈0.133 kPa。

1.2 诊断标准

1.2.1 糖尿病诊断标准 参照WHO所公布的糖尿病诊断标准^[15]。①有典型的糖尿病“三多一少”(烦渴引饮、多食善饥、小溲频数及不明原因的体质量下降)症状,空腹血糖(FPG,至少8 h内未摄入热量而测得的静脉血浆葡萄糖浓度)≥7.0 mmol·L⁻¹,和(或)任意时间的静脉血浆葡萄糖水平≥11.1 mmol·L⁻¹。②无典型的“三多一少”症状,FPG≥7.0 mmol·L⁻¹,和/或葡萄糖耐量试验(OGTT)中,餐后2 h血浆葡萄糖(2 h PG)≥11.1 mmol·L⁻¹。满足上述2项中任意1个条件,且重复检测仍符合,即可诊断为糖尿病。

1.2.2 DPN诊断标准 参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[2]所制定的DPN诊断标准。①明确的糖尿病病史;②诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;③临床症状和体征与DPN的表现相符;④有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者,5项检查(踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉)中任1项异常;无临床症状者,5项检查中任2项异常,临床诊断为DPN;⑤排除以下情况,其他病因引起的神经病变,如颈腰椎病变(神经根压迫、椎管狭窄、颈腰椎退行性变),脑梗死,格林-巴利综合征;严重动静脉血管性病变(静脉栓塞、淋巴管炎)等;药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。如根据以上检查仍不能确诊,需要进行鉴别诊断,可以做神经肌电图检查。

1.2.3 中医辨证标准 参考《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)》^[16]所制定DPN脉络瘀阻证。主证为肢体麻木、疼痛,感觉不敏。次证为肢末时痛,多呈刺痛,下肢为主,入夜痛甚。舌

脉,舌质暗,或有瘀点,苔薄白,脉弦涩。

1.3 纳入标准 年龄18~75岁;符合上述糖尿病的诊断标准;并且病史至少>1年。血糖控制平稳至少3个月,糖化血红蛋白(HbA_{1c})在7.0%~11.0%。符合上述DPN的诊断标准,多伦多神经病变评分(TCSS)>5分者。已签署知情同意书。以上各项均为“是”,方可纳入。

1.4 排除标准 排除其他原因(肌病和其他神经系统的疾病)引起的神经病变者;妊娠或哺乳期妇女;近3个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒、严重低血糖者;近3个月内曾使用硫辛酸制剂;有严重心、肝、肾等并发症,或合并有其他严重原发性疾病,精神病、心理疾病、行为异常患者;对治疗方案中相关药物过敏,不适合接受本治疗方案者。符合以上一条者即予排除。以上各项均为“否”,方可纳入。

1.5 中止试验标准 试验中发生严重不良事件或不能耐受的不良反应;试验中受试者足部出现溃疡;试验中受试者因血管病变需行血管重建术者;受试者自愿退出试验。

1.6 治疗方法 治疗组给予基础治疗+参蝎止痛胶囊。参蝎止痛胶囊(上海中医药大学附属曙光医院,沪药制字Z04100919),3粒/次,2次/日,口服。对照组给予基础治疗+硫辛酸片。硫辛酸片(山东齐都药业有限公司,国药准字H20100152,0.3 g/粒),2粒/次,1次/日,早餐前半小时口服。基础治疗为所有受试者在试验过程中应具备合理的饮食运动习惯,可根据受试者自身情况,参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[2]中饮食和运动治疗的相关章节,在入组前予每位受试者详细宣教,低脂饮食,积极参加锻炼。为使受试者血糖尽可能达到理想水平,应据其具体情况,参照《中国

2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[2]中关于降糖药物选择的相关内容,为其制定最佳降糖方案。合并高血压病、高脂血症、冠心病等其他慢性疾病的患者,为控制血压、血脂等情况,可维持适当的对症治疗。所纳入病例中,已使用治疗DPN相关药物的,维持原药物及剂量不变;未使用者,除试验所用药物外,不加用其他治疗DPN相关药物。

治疗期12周后统计疗效。所有受试者治疗期结束后,记录相关情况。整个试验过程中,出现中止试验标准中的任意一种情况,则试验中止。

1.7 观察指标

1.7.1 一般项目观察 初诊时统一由经过培训的医师记录患者年龄(岁),体质量指数($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$),DM病程(月),收缩压(mmHg)及舒张压(mmHg)等。

1.7.2 主要疗效指标 TCSS,分为症状、反射,大足趾感觉等3大项目。犹他神经症状评分(UENS)^[17],分为大足趾的背曲,分段针刺觉,脚趾或足背感觉过敏,大足趾振动觉,大足趾位置觉,踝反射等6大项目。此评分方法为双侧累积记分,最高分为42分,总分>6分可认为存在DPN。中医证候评分,所有症状有则记为“1”分,无则记为“0”分,总分共计17分。

主要疗效指标通过对受试者进行详细问诊或相关标准检查而获得,需记录治疗前后、随访时的TCSS,UENS,中医证候评分。

1.7.3 次要疗效指标 视觉模拟评分(VAS)^[18],向受试者详细说明这根直线所代表的意义,然后受试者经自我评估,在直线上做出标记,用直尺测量出直线最左端至标记处的距离,用cm表示。踝肱指数(ABI),采用ES-100 V3 Bidop型便携式双向多普勒血流探测仪(日本Hadeco公司)。震动感觉阈值(VPT),采用Sensimeter A200型数字震动感觉阈值检测仪(北京蓝讯时代科技有限公司)。VPT为0~50 V,若患者在电压值为50 V时仍感觉不到,则VPT记为51 V。

1.7.4 糖脂代谢相关指标 糖代谢,FPG,2 h PG,HbA1c。脂代谢,总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白(HDL),低密度脂蛋白(LDL)。试剂盒购自上海骏实生物科技有限公司,批号分别为18031004, 18031004, 18060431, 18071013, 18040312,18051814,18051815。

治疗前后受试者需清晨空腹(禁食约12 h)于上海中医药大学附属曙光医院检验科抽取静脉血,并由该院检验科医师采用葡萄糖氧化酶法检测FPG,

2 h PG,采用DXC800型特自动化生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司);HbA1c采用糖化血红蛋白仪(美国伯乐公司)检测;甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶法检测脂代谢相关指标,采用DXC800型特自动化生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)。

1.7.5 终点事件 在整个试验过程中,关注纳入病例是否发生终点事件,如足溃疡,行PCI术,死亡等,一旦发生,则试验中止,并记录终点事件情况。

1.7.6 安全性评价 安全性指标,丙氨酸氨基转移酶(ALT),血尿素氮(BUN),血肌酐(SCr)。受试者需清晨空腹于曙光医院检验科抽取静脉血,并由检验科医师辅助检测ALT(酶偶联法),BUN(紫外-谷氨酸脱羧酸脱氢酶法),SCr(离子交换色谱法)。分别记录治疗前后的安全性指标。不良事件观察,在用药期间,关注纳入病例是否发生不良事件,如胃肠道反应等,一旦发生,应立即停药,咨询患者的相关症状、持续时间及缓解情况,并进行记录。

1.8 统计学方法 运用统计分析软件SPSS 24.0版进行统计分析。所有统计结果均采用双侧检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。计量资料若符合或接近正态分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间治疗前后比较采用两样本 t 检验;计量资料若不符合正态分布,采用M(P25,P75)表示,组内治疗前后比较采用配对样本Wilcoxon符号秩检验,组间治疗前后比较采用两独立样本秩和检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

共有95例患者完成治疗期,并在患者完成治疗期后随访1年,随访期间,不对纳入病例进行严格干预,其治疗方案由临床医生和患者自行选择。随访时,尽量安排患者来曙光医院采集相关信息,拒绝者,主要通过电话询问其终点事件情况。最终采集到主要疗效指标的患者共67例(治疗组33例,对照组34例),27例患者仅得知其终点事件情况(治疗组15例,对照组12例),1例治疗组患者失访,最终共94例病例完成随访。

2.1 两组患者不同时期各指标的比较

2.1.1 两组患者不同时期主要疗效指标比较 与本组治疗前比较,治疗后及随访期两组TCSS,UENS,中医证候评分均显著降低($P<0.01$)。见表2。

2.1.2 两组患者不同时期次要疗效指标比较 与本组治疗前比较,治疗后两组VAS水平均降低($P<0.05$);治疗后与对照组比较,治疗组VAS水平

表2 两组患者不同时期主要疗效指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of main efficacy indicators in two groups at different periods ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	TCSS	UENS	中医证候
对照	34	治疗前	10.94±2.57	9.38±1.99	4.15±2.29
		治疗后	9.68±2.65 ¹⁾	8.47±2.05 ¹⁾	2.88±1.30 ¹⁾
		随访	9.76±2.61 ¹⁾	7.79±2.40 ¹⁾	3.74±1.81 ¹⁾
治疗	33	治疗前	10.30±2.42	9.39±1.78	4.12±2.69
		治疗后	8.27±2.18 ¹⁾	7.88±2.00 ¹⁾	2.48±1.77 ¹⁾
		随访	9.24±3.15 ¹⁾	7.00±2.86 ¹⁾	3.70±1.90 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

表3 两组患者不同时期次要疗效指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of secondary efficacy indicators in different periods between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VAS/cm	ABI		VPT/V			
				左侧	右侧	左足趾	右足趾	左足背	右足背
对照	34	治疗前	4.07±1.90	1.13±0.16	1.16±0.15	22.33±12.66	21.94±13.49	22.82±11.38	21.60±10.69
		治疗后	3.56±1.73 ¹⁾	1.13±0.17	1.12±0.20	21.93±15.03	24.82±14.58	18.87±14.12	24.66±11.30
		随访	4.80±2.23 ¹⁾	1.08±0.16	1.09±0.19 ¹⁾	26.16±15.30	27.39±12.53	24.69±14.52	24.74±15.09
治疗	33	治疗前	3.90±1.20	1.20±0.17	1.20±0.16	16.29±8.58	13.66±6.77 ²⁾	15.83±9.43	15.46±9.66
		治疗后	3.02±1.09 ^{1,2)}	1.16±0.10	1.14±0.13	12.81±5.05	15.82±6.10 ²⁾	14.68±10.85	16.68±9.05
		随访	3.10±2.30 ¹⁾	1.15±0.08	1.12±0.09 ¹⁾	15.82±12.75	12.93±9.22 ²⁾	16.02±10.32	15.64±13.15

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

表4 两组患者不同时期糖脂代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of related indicators of glucose and lipid metabolism between two groups in different periods ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FPG/mm \cdot L ⁻¹	2 h PG/mm \cdot L ⁻¹	HbA1c/%	TG/mm \cdot L ⁻¹	TC/mm \cdot L ⁻¹	HDL/mm \cdot L ⁻¹	LDL/mm \cdot L ⁻¹
对照	34	治疗前	8.36±2.61	11.55±2.96	8.04±1.45	1.72±1.15	4.54±0.88	1.04±0.26	2.50±0.76
		治疗后	8.81±3.24	11.47±2.54	7.76±1.37 ¹⁾	1.81±1.09	4.46±0.99	1.08±0.30	2.46±0.80
		随访	8.88±2.51	13.13±2.88 ¹⁾	8.15±1.96 ¹⁾	1.73±1.02	4.37±0.78 ¹⁾	1.07±0.28 ¹⁾	2.32±0.56 ¹⁾
治疗	33	治疗前	9.15±4.77	10.24±2.19	8.05±1.83	1.84±1.22	5.06±1.96	1.03±0.22	2.97±1.72
		治疗后	7.82±2.19	9.82±1.67 ²⁾	7.44±1.30 ¹⁾	1.74±1.10	4.72±1.39	1.00±0.27	2.68±1.25
		随访	7.76±2.05	10.98±2.80 ²⁾	7.74±1.39	1.55±0.95	4.44±1.34 ¹⁾	1.11±0.25 ¹⁾	2.47±1.09 ¹⁾

2.2 终点事件情况观察比较 整个试验过程中,治疗组(共48例)中2例患者发生足溃疡,无患者行PCI术,无死亡病例;对照组(共47例)中2例患者发生足溃疡,3例患者行PCI术,1例患者死亡。通过Fisher确切概率法观察比较两组患者病例的各项终点事件(足溃疡,PCI术,死亡)及复合终点事件发生情况,可见两组患者的各项终点事件及复合终点事件发生情况差异均无统计学意义,但治疗组复合终点事件发生率趋势低于对照组。见表5。

2.3 两组患者安全性指标观察比较 两组治疗后各安全性指标较本组治疗前差异无统计学意义。

降低($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,对照组随访时右ABI水平降低($P < 0.05$)。治疗后及随访时与对照组比较,治疗组右足趾VPT水平平均降低($P < 0.05$)。见表3。

2.1.3 两组患者不同时期糖脂代谢相关指标比较

与本组治疗前后比较,对照组随访期2 h PG水平升高($P < 0.05$);治疗后及随访期与对照组比较,治疗组的2 h PG水平平均降低($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后两组HbA1c水平平均降低($P < 0.05$);随访期对照组HbA1c水平升高($P < 0.05$);两组随访期的TC,LDL水平平均降低,HDL水平平均升高($P < 0.05$)。见表4。

表5 两组患者终点事件情况观察比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Observation and comparison of end-point events between two groups ($\bar{x} \pm s$) %

组别	例数	足溃疡	PCI术	死亡	复合终点事件
对照	47	4.26	6.38	2.13	12.77
治疗	48	4.17	0	0	4.17

见表6。

3 讨论

糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的微血管并发症之一,可导致患者出现麻木、蚁行、灼热、触电样感觉,多从远端足趾上行达膝上,患者可有穿袜与戴手套样异常感觉;DPN引起的神经性疼痛

表6 两组患者安全性指标观察比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Observation and comparison of safety indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/ μ mol·L ⁻¹
对照	治疗前	23.50±12.37	5.42±1.84	67.16±23.59
	治疗后	22.87±15.31	5.89±1.72	69.01±23.96
治疗	治疗前	22.92±11.49	5.82±1.73	68.21±22.02
	治疗后	23.54±16.31	5.57±1.66	66.55±19.39

发生在大约三分之一的糖尿病患者中,呈针刺痛、灼痛感,昼轻夜重,以痛觉过敏(对有害刺激的反应性增强)、痛觉超敏(对正常无害刺激的痛性反应)以及自发性疼痛为主要特征^[19]。同时DPN也是糖尿病足溃疡发展的关键启动因素,是大多数国家非创伤性下肢截肢的最常见原因,资料显示糖尿病足溃疡截肢者的5年死亡率高达44%~68%,甚至超过某些肿瘤疾病的死亡率^[20]。可见,DPN可严重影响患者的生命健康和生存质量,积极寻找有效防治途径是应对DPN的根本策略。

参蝎止痛胶囊为曙光医院自制制剂,由三七9g,全蝎3g,土鳖虫12g,蜈蚣9g组成。药中三七性温、味甘微苦,可化瘀止血、消肿定痛,有化瘀不伤正之效;全蝎性平、味辛、有毒,功在息风止痉,通络止痛;土鳖虫性寒、味咸、有小毒,可破血逐瘀,续筋接骨;蜈蚣性温、味辛、有毒,可以息风止痉,通络止痛,药力较全蝎更强。四药均可入肝经,三七、土鳖虫功擅活血,全蝎、蜈蚣旨在息风通络,加之虫类药物可搜剔经络,松动病根,诸药配合,寒温不偏,直达病所。DPN没有相应的中医病名,隶属于“血痹”“痿证”“麻木”等,诸多学者认为该病为本虚标实之证,治疗当标本兼顾,以活血通络法贯穿治疗的全过程^[21]。虫类药物属于中医特色用药,具有活血通络,息风镇痉止痛的功效,研究发现,虫类药物可有效改善DPN,其镇痛机制与抗氧化、降低血黏度、调节细胞代谢、调节免疫、降糖等途径有关^[22]。

当前关于糖尿病周围神经病变的发病机制尚不完全清楚,一般认为与代谢紊乱、循环障碍、氧化应激、神经营养因子缺乏等密切相关。其中,代谢紊乱包括多元醇途径激活、己糖胺途径激活,ADP-核糖聚合酶途径,蛋白质非酶糖基化增强,蛋白激酶C途径激活,炎症通路、脂质代谢紊乱等;循环障碍包括血管结构功能异常,血流变异常,血管活性因子改变,氧化应激、线粒体功能障碍可以直接损伤神经细胞,也可以通过上述途径间接引起神经

细胞凋亡,而神经营养因子则主要与雪旺细胞的合成和凋亡相关^[23]。因此DPN的形成是由多种因素共同作用的结果,目前用于治疗DPN的药物主要是针对改善糖脂代谢异常,缓解疼痛等对症治疗,尚缺乏有效治疗药物^[24]。

参蝎止痛胶囊是以虫类药物为主的中药制剂,经临床运用疗效颇佳,但一直缺乏临床研究证据,不利于本药的推广运用。本研究结果发现,参蝎止痛胶囊不仅可有效改善DPN患者的主要、次要指标和糖脂代谢指标,其终点事件、安全性指标的发生趋势较低,治疗期间,3例患者发生胃肠道反应,其中治疗组1例,对照组2例,未见其他不良反应,通过Fisher确切概率法比较两组患者病例的不良反应情况,可见两组患者的不良反应情况差异不具有统计学意义。可见参蝎止痛胶囊综合效果优于硫辛酸。本次研究为进一步推广参蝎止痛胶囊在糖尿病周围神经病变中的应用提供了临床证据。

由于DPN的治疗往往需要长期或终身治疗,其后续结果及不良反应仍需要定期随访。本研究虽然初步证明了参蝎止痛胶囊可有效改善DPN患者的疼痛症状,但其不足在于样本数仍较少,观察时间仍较短,不能采集到远期疗效的数据。因此对于本方的疗程设置、疗效机制及远期疗效等方面均有待进一步探讨。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] KRENTZ N A J, GLOYN A L. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16 (4):202-212.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] ROSENBERGER D C, BLECHSCHMIDT V, TIMMERMAN H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy [J]. J Neural Transm, 2020, 127(4):589-624.
- [4] RAGHU A L B, PARKER T, AZIZ T Z, et al. Invasive electrical neuromodulation for the treatment of painful diabetic neuropathy: systematic review and Meta-analysis [J]. Neuromodulation, 2020, 76 (3) : 1-9.
- [5] SINGH R, KISHORE L, KAUR N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future

- directions[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 80:21-35.
- [6] 张勇. 依帕司他对于治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(9): 130-131.
- [7] 鲁佳,董勤. 神经生长因子与糖尿病周围神经病变的相关性及针灸干预作用的研究进展[J]. *中医学报*, 2011, 26(11):1400-1402.
- [8] HAN T T, BAI J F, LIU W, et al. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(4):465-471.
- [9] ZIEGLER D, NOWAK H, KEMPLER P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a Meta-analysis [J]. *Diabet Med*, 2004, 21(2):114-121.
- [10] DAN Z, ALEXANDER A, ALEXEY B, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11):2365-2370.
- [11] PAPANAS N, MALTEZOS E. α -Lipoic acid, diabetic neuropathy, and Nathan's prophecy [J]. *Angiology*, 2012, 63(2):81-83.
- [12] 何刚,吴素琴. 虫类药物治疗糖尿病痛性神经病变体会[J]. *河北中医*, 2013, 35(10):1487-1488.
- [13] 姚政,陶枫,丁学屏. 灵异胶囊治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2005, 39(8): 21-22.
- [14] 丁学屏,叶伟成,沈远东,等. 灵异胶囊治疗糖尿病周围神经病变及其对体表电生理的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2001, 15(1): 27-29.
- [15] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7):539-553.
- [16] 方朝晖,吴以岭,赵进东. 糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)[J]. *中医杂志*, 2017, 58(7):625-630.
- [17] SINGLETON R J, BIXBY B, RUSSELL W J, et al. The utah early neuropathy scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy[J]. *J Peripheral Nerve Soci*, 2008, 13:218-227.
- [18] AJROUD-DRISS S, CHRISTIANSEN M, ALLEN J A, et al. Phase 1/2 open-label dose-escalation study of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(6): 1279-1286.
- [19] GRIGGS R B, SANTOS D F, LAIRD D E, et al. Methylglyoxal and a spinal TRPA1-AC1-Epac cascade facilitate pain in the db/db mouse model of type 2 diabetes[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 127(11):76-86.
- [20] SELVARAJAH D, KAR D, KHUNTI K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(12):123-127.
- [21] 任海迪,胡晓灵. 糖尿病周围神经病变中西医结合研究进展[J]. *新疆中医药*, 2018, 36(6):79-82.
- [22] 陈瑛,姚政,陈清光,等. 虫类药物治疗糖尿病周围神经病变的疗效和机制研究概况[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(1):182-184.
- [23] FARMER K L, LI C, DOBROWSKY R T. Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach?[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(4):880-900.
- [24] BONHOF G J, HERDER C, STROM A, et al. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1):153-192.

[责任编辑 张丰丰]