

糖周灵胶囊治疗糖尿病周围神经病变 的临床疗效及安全性研究※

● 李 军 易小玲 王庆淑 王映坤 杨海燕 邓乐巧

摘 要 目的:对糖周灵胶囊治疗糖尿病周围神经病变的疗效及安全性做出评价。方法:250例糖尿病周围神经病变的患者随机分为治疗组和对照组,治疗组125例,对照组125例。治疗组给予糖周灵胶囊(2粒,每日3次),对照组给予甲钴胺片(500μg,每日三次),90天后进行临床疗效、神经传导速度、症状改善情况及毒副作用评估。结果:(1)治疗组总有效率79.2%优于对照组64.8%($P<0.05$);(2)治疗组在改善感觉神经的传导速度方面明显优于对照组($P<0.01$),在改善运动神经的传导速度方面与治疗组等效($P>0.05$)。(3)两组均能明显改善临床症状,治疗组在改善感觉减退及感觉缺失方面明显优于对照组($P<0.01$)。结论:糖周灵胶囊治疗糖尿病周围神经病变疗效确切,无毒副作用。

关键词 糖周灵胶囊 糖尿病 周围神经病变 甲钴胺

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,发生率达50~60%。糖尿病周围神经病变严重影响患者的生活质量,给患者带来巨大痛苦,但目前临床上尚缺乏特异性治疗方法。2003~2006年我们应用糖周灵胶囊治疗周围神经病变(DPN),取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 入选标准 (1)糖尿病符合1998年世界卫生组织WHO关于糖尿病的诊断标准^[1];(2)DPN诊断标准参照密歇根神经病变筛选检查方法^[2]。

1.2 排除标准及剔除标准 (1)患者在用药前是血糖高于正常,但经过饮食控制,增加活动量等后,空腹血糖 $<7.0\text{mmol/L}$,或餐后血糖 $<11.1\text{mmol/L}$;(2)年龄在18岁以下,妊娠或哺乳期妇女,对本药过敏者;(3)不合作者(指不能配合饮食,或不按规定用药而影响疗效者)。

1.3 一般资料 采用简单随机法将对250例DPN患者分为治疗组(糖周灵胶囊组)125例,对照组(甲钴胺片组)125例,两组患者的性别、年龄、体重指数、血压、糖尿病及合并DPN病程,经统计学处理无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	性别(例)		年龄(y)	体重指数 (kg/m^2)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	糖尿病病程 (y)	神经病变病程 (y)
	男	女						
对照组	61	64	63.0±13.1	23.3±2.4	136.0±18.0	79.4±10.0	10.1±4.5	3.4±1.6
治疗组	64	61	62.4±10.5	23.4±2.8	134.5±18.7	80.5±11.4	9.4±3.3	3.4±1.7
P值			0.691	0.949	0.501	0.406	0.182	0.985

1.4 治疗方法 两组患者在治疗期间均给予常规降糖治疗。治疗组给糖周灵胶囊(昆明市中医医院制剂

室提供)2粒/次,0.5g/粒,3次/日;对照组给以甲钴胺片(由日本株氏会社生产),500μg/次,3次/日。两组均以30天为一疗程。可连服3个疗程,两组患者观察期间禁用其他治疗周围神经病变的药物及活血化瘀药物。

※基金项目 本研究为昆明市科委立项研究(No:昆科计字03S40118)

•作者单位 云南省昆明市中医医院(650011)

1.5 观察指标 服药后每 1 个月观察肢体疼痛、肢体麻木、局部灼热、局部怕冷、感觉减退及感觉缺失等主观症状,行数字症状评价并记录;每 1 个月行糖尿病神经病变记分并记录。治疗前行空腹血糖、餐后 2 小时血糖、肝肾功能、血脂及心电图检查,治疗 3 个月后给予复查。观察两侧肢体的正中神经、尺神经、胫神经和腓总神经的运动传导速度;观察两侧肢体正中神经和尺神经的感觉传导速度;并记录不良反应。

1.6 疗效标准 参照 WHO PNTF(周围神经病变疗效标准)^[3]。显效:主要症状体征基本消失(正常)或显著改善,总积分下降 70% 以上,感觉传导速度较前增加 2m/s 以上或恢复正常;有效:主要症状体征有较好改善,总积分下降 30% 以上,感觉传导速度较前增加 1m/s;无效:达不到上述标准。

1.7 统计学分析 临床观察结果记录在统一印制的临床观察表格上,并进行妥善保管。数据采用 SPSS10.0 统计学软件进行处理。所有计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较选用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

2.1.1 患者临床疗效比较 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效(n)					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	125	33	48	44	64.8
治疗组	125	22	77	26	79.2 [△]

注:与对照组比较,△ $P < 0.05$ 。

2.1.2 患者临床疗效变化比较 见表 3。

表 3 两组患者临床疗效变化情况比较 (%)			
组别	1 月总有效率	2 月总有效率	3 月总有效率
对照组	22.4	57.6	64.8
治疗组	28	69.6 [*]	79.2 [*]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 数字症状评价比较

2.2.1 患者治疗前症状积分对比 见表 4。

表 4 治疗前两组症状积分比较表($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	肢体疼痛	麻木	发热	发冷	感觉减退	感觉缺失
对照组	125	3.46 ± 1.7	3.61 ± 1.1	1.9 ± 1.4	2.45 ± 1.6	2.58 ± 1.5	1.09 ± 1.2
治疗组	125	3.20 ± 2.0	3.88 ± 1.3	2.0 ± 1.5	2.46 ± 1.6	2.63 ± 1.8	1.11 ± 1.2
P 值		0.279	0.097	0.704	0.969	0.821	0.918

2.2.2 患者治疗后症状积分对比 见表 5。

表 5 治疗后两组症状积分比较表($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	肢体疼痛	麻木	发热	发冷	感觉减退	感觉缺失
对照组	125	1.38 ± 1.4	1.76 ± 1.2	0.84 ± 1.1	1.16 ± 1.2	1.36 ± 1.3	0.55 ± 1.0
治疗组	125	1.62 ± 1.4	1.63 ± 1.2	0.87 ± 2.0	0.84 ± 1.2	0.72 ± 1.0	0.24 ± 0.8
P 值		0.190	0.399	0.909	0.054	0.001	0.010

2.3 两组治疗前后心电图变化情况

2.3.1 患者治疗前后运动神经传导速度对比 见表 6。

表 6 两组治疗前后运动神经传导速度比较($\bar{x} \pm s$)									
组别	正中神经		尺神经		胫神经		腓总神经		
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	
对照组									
治疗前	43.6 ± 7.7	42.0 ± 7.4	42.8 ± 5.9	43.9 ± 6.0	37.4 ± 5.6	36.3 ± 5.9	40.0 ± 6.1	39.6 ± 5.8	
(125)									
治疗后	44.2 ± 7.2	43.6 ± 7.9 [△]	42.8 ± 5.7	44.5 ± 6.3	38.5 ± 5.5 ^{△△}	37.8 ± 5.0 ^{△△}	41.4 ± 5.5 ^{△△}	40.7 ± 5.3 ^{△△}	
治疗组									
治疗前	44.1 ± 7.0	42.5 ± 6.6	43.8 ± 6.1	43.0 ± 5.5	36.6 ± 6.7	36.8 ± 7.4	40.4 ± 6.2	40.9 ± 6.7	
(125)									
治疗后	45.0 ± 6.2	43.6 ± 6.2 [△]	44.1 ± 6.4	44.4 ± 4.7 ^{△△}	37.8 ± 4.6 [△]	38.4 ± 5.3 [△]	42.1 ± 5.4 ^{△△}	42.5 ± 5.6 ^{△△**}	

注:同组治疗前后比较,△ $P < 0.05$;△△ $P < 0.01$;组间比较,** $P < 0.01$ 。

2.3.2 患者治疗前后感觉神经传导速度对比 见表7。

表7 两组治疗前后感觉神经传导速度比较($\bar{x} \pm s$)

组别		正中神经		尺神经	
		左侧	右侧	左侧	右侧
对照组(125)	治疗前	38.4±5.8	39.8±5.9	39.5±6.0	40.3±5.5
	治疗后	38.1±5.3	39.6±5.6	40.6±5.6 [△]	39.8±5.6
治疗组(125)	治疗前	39.6±5.2	40.7±4.9	40.6±6.9	40.6±6.2
	治疗后	40.0±5.3 ^{※※}	41.7±5.5 ^{△※※}	41.6±5.3	41.6±5.8 ^{△※}

注:同组治疗前后比较,△P<0.05;组间比较,※P<0.05;※※P<0.01。

2.4 患者治疗前后生化指标对比 见表8。

表8 两组治疗前后生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG	2hPG	BUN	Cr	ALT	AST	TC	TG	LDL	HDL	
对照组(125)	治疗前	9.6±2.9	15.3±3.9	5.35±3.19	83.6±21.9	26.3±14.2	26.9±13.3	4.60±1.16	2.50±0.87	2.50±0.82	1.25±0.46
	治疗后	7.1±1.6 ^{△△}	9.4±2.2 ^{△△}	5.27±2.53	84.0±21.9	26.6±10.0	26.9±9.8	4.55±0.97	2.51±0.65	2.52±0.89	1.26±0.30
治疗组(125)	治疗前	9.3±2.9	14.5±4.2	5.11±1.83	81.8±22.7	24.5±8.0	26.4±7.8	4.37±1.46	2.54±1.89	2.35±0.78	1.26±0.43
	治疗后	6.7±1.6 ^{△△}	9.3±1.9 ^{△△}	5.00±1.82	81.1±21.3	24.1±7.7	26.0±6.9 [*]	4.33±1.44	2.39±1.34	2.34±0.59	1.27±0.36

注:同组治疗前后比较,△P<0.05,△△P<0.01;组间比较,※P<0.05。

2.5 不良反应 两组均未见明显不良反应。没有患者因不良反应退出本研究。

3 讨论

糖尿病周围神经病变(以下简称DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,也是影响糖尿病预后的主要因素,该病早期呈相对可逆性,后期发展为顽固性难治性神经损伤。轻者仅表现为肢体麻木、疼痛、温觉不敏感,有手套、袜套样感觉,手指灵活性差,肌电图提示神经传导速度减慢或神经元受损;严重者则出现肢体部分功能失代偿,上下肢肌肉萎缩、肢体废用,丧失工作能力,甚至出现下肢溃疡或截肢。是导致糖尿病患者致残的主要原因之一。

由于现代医学对糖尿病周围神经病变的确切发病机制尚未完全阐明,从根本上讲在糖尿病周围神经病变的诊治没有根本的突破性进展。甲钴胺片是目前现代医学治疗糖尿病周围神经病变的常用药物,甲钴胺片是维生素B12(氰钴胺)的衍生物。甲基维生素B12转运至神经细胞器中,促进核酸,蛋白质及卵磷脂的合成,通过刺激轴突的再生,修复损伤的神经。动物实验表明,单用甲基维生素B12对糖尿病周围神经病变的形态损伤有一定的防治作用,且改善糖尿病周围感觉神经损害的疗效优于运动神

经,临床研究发现甲基维生素B12可改善患者的自发性肢体疼痛、肢体麻木、皮肤感觉减退等症状,一项纳入30项临床试验总计1949例患者的Meta分析结果显示,甲基维生素B12可明显改善糖尿病周围神经病变患者的临床症状和体征,能明显改善糖尿病周围神经传导速度^[4-5]。

中国中医古代文献没有糖尿病周围神经病变病名,据其临床表现应属中医“痹证”、“血痹”、“不仁”的范畴。根据中医整体观及辨证论治的思想,结合多年的临床实践经验及历代中医古籍文献记载,糖尿病的基本病机是阴虚燥热,其中阴虚为本,燥热为标。但随着糖尿病病情的进展,并发症的出现,日久伤阴耗气,阴损及阳,终致气血阴阳俱虚。阴虚则脉络滞涩,血行不畅;气虚则无力行血;阳虚则寒,寒凝血行不畅,瘀血阻络;血虚日久则脉络痹阻,筋脉失养,因而发生周围神经病变,出现肢体麻木、疼痛等症状。故DPN的发病与消渴病日久,气阴两虚甚至气血阴阳俱虚,气虚血瘀,脉络痹阻有关。正如《灵枢·百病始生》所说:“是故虚邪之中人也,始于皮肤,……留而不去,则传入于络脉,在络之时,病于肌肉,其病之时急,大经乃成,留而不去,传舍于经,……稽留而不去,息而成积,或着孙络,或着络脉”。DPN的基本病机特点为本虚标实,因虚致瘀变生而

来。虚为气血阴阳虚损,瘀为瘀血,贯穿疾病始终。以虚为本,以瘀为标。而瘀血这一病理产物又反过来影响本病的发展。因此 DPN 患者具有病程长、病势缠绵难愈的临床特点,并符合久病入络的日久病深,易入难出,不易速愈及有形邪实,瘀阻络脉,留伏较深,坚结不散而成痼疾的特点。现代医学研究认为:DPN 的发生与糖尿病微血管病变致神经滋养血管管壁基膜增厚,有糖蛋白沉积,血小板凝聚或纤维素沉积,管腔变窄,以致血瘀缺血;血液流变学异常,全血粘度增高等有关,其共同点是四肢微血管血流减慢。与祖国医学对 DPN 的认识有相似之处。综上所述,糖尿病周围神经病变的基本病机为:本虚标实之症,其中本虚为阴阳气血亏虚,标实为瘀阻络脉,病位在肝、脾、肾,以肾为本,具有久病入络、病程长、病情复杂、虚实夹杂、病势缠绵难愈的特点。

基于临床诊治糖尿病周围神经病变的需要,遵循中医整体观及辨证论治的思想,紧扣糖尿病周围神经病变的基本病机。研制的糖周灵胶囊源于我院王映坤主任医师 30 余年来运用于临床的验方,采用现代科技手段将该处方制成中药胶囊。组方原则:(1)先拟扶正,以达到治疗未病,截断延缓干血癥瘕的形成的目的。(2)在健脾益气养血的基础上,辅以活血祛瘀、温阳通络。(3)结合 DPN“络脉以通为用”的特点,佐以辛香虫蚁之品搜剔络中混处之邪。(4)考虑消渴病多始于阴虚的特点,使以滋养肝肾、引邪下行之品。具体药物组成:该方以黄芪与三七共为君药,能健脾益气活血、通络止痛;以当归、川芎、鸡血藤为臣药,能养血活血、行气止痛、祛瘀通络、舒筋活络;以全虫、水蛭、羌活、细辛、粉葛、延胡索为佐药,能搜风通络止痛、温经散寒、祛风止痛、通经消癥;以牛膝为使药,行滋养肝肾、引药下行之功。现代药理研究也表明:黄芪、三七、当归、葛根具有降血糖作用;三七、羌活、细辛、川芎、延胡索则具有较强的抗炎镇痛作用;牛膝具有改善红细胞变形能力,降低纤维蛋白原水平的作用。大部分中药均具有扩张血管、改善微循环、抑制血小板聚集,抗氧化、抗血栓形成,降低血粘度、抗动脉硬化作用。全方的主要作用为:益气养血、活血通络、搜风止痛。充分发挥中药复方制剂的多靶点,多方位的整体治疗优势。动物实验表明:糖周灵胶囊明显改善糖尿病大鼠坐骨神经传导性,降低血糖和恢复光辐射所致疼痛敏感性的作用,且作用均明显优于甲钴胺组($P < 0.01$);此外,糖周灵胶囊组还有显著抑制正常大鼠

体内血栓形成以及镇痛作用^[6]。我们的临床研究亦表明:(1)治疗组总有效率 79.2% 优于对照组 64.8% ($P < 0.05$)。(2)治疗组在改善感觉神经的传导速度方面明显优于对照组 ($P < 0.01$),在改善运动神经的传导速度方面与治疗组等效 ($P > 0.05$)。(3)两组均能明显改善临床症状,治疗组在改善感觉减退及感觉缺失方面明显优于对照组 ($P < 0.01$)。(4)两组治疗前后空腹血糖、餐后两小时血糖均有明显的降低, $P < 0.001$;组间比较没有差异 ($P > 0.05$)。(5)两组治疗前后肾功、肝功及血脂均无明显变化 ($P > 0.05$)。(6)两组治疗后均未见明显不良反应。

本研究结果提示:糖尿病周围神经病变患者在血糖控制的基础上,合用糖周灵胶囊可以进一步改善患者临床症状、感觉神经传导速度,并且无明显毒副作用,对糖尿病周围神经病变具有较好的临床疗效。

参考文献

- [1]叶任高,陆再高主编,内科学(第六版)[M].北京:人民卫生出版社,2004,797.
- [2]EL Feldman, MJ Sterens, PK Thomas, et al. A practical Two - Step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy[J]. Diabetes care 17;1281 - 1289.
- [3]蒋雨平,陆费汉倩,郑白蒂,等.糖尿病性多发性周围神经病的 WHO PNTF 诊断标准和 10 年随访[J].上海医科大学学报,1993,20: 9 - 13.
- [4]张蜀平,陆菊明,潘长玉,等.弥可保对糖尿病周围神经病变治疗作用的研究实验[J].中华内分泌代谢杂志,1998,14(2):130.
- [5]贾海燕,田浩明,魏 东.甲基维生素 B12 治疗糖尿病周围神经病变的系统评价(英文)[J].中国循证医学杂志,2005,5:609 - 618.
- [6]王映坤,李 军,舒 晔,等.糖周灵对糖尿病大鼠神经病变影响的实验研究[J].中医研究,2007,20(3):17 - 19.

