

两种药物联合治疗对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及血流变学的影响

刘丛华, 宁金堂(山东省东营市人民医院 257091)

【摘要】 目的 探讨丹参川穹嗪联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及血流变学的影响。**方法** 将84例糖尿病周围神经病患者随机分成观察组与对照组,每组42例。两组患者均严格控制血糖,观察组患者给予丹参川穹嗪联合甲钴胺静脉滴注治疗,对照组给予甲钴胺静脉滴注治疗,两组疗程均为4周。观察两组患者临床疗效、神经传导速度及血流变学的变化。**结果** 观察组患者总有效率、感觉正中神经、腓神经传导速度、运动正中神经、腓神经传导速度、血管内径变化率明显高于对照组;空腹血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血浆黏度、高切黏度、低切黏度、收缩期血管峰值血流速度(PSV)、内膜中层厚度(IMT)、管径狭窄率均明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 丹参川穹嗪联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变患者临床疗效明显,有效提高神经传导速度,改善血液流变学状态。

【关键词】 丹参川穹嗪; 甲钴胺; 糖尿病周围神经病变; 神经传导速度; 血流变

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.21.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)21-2992-03

Influence of two-drug combination therapy on nerve conduction velocity and hemorheology in patients with diabetic peripheral neuropathy LIU Cong-hua, NING Jin-tang (Dongying Municipal People's Hospital, Dongying, Shandong 257091, China)

【Abstract】 Objective To study the influence of Danshen ligustrazin combined with mecobalamin on the nerve conduction velocity and hemorheology in the patients with diabetic peripheral neuropathy. **Methods** 84 patients with diabetic peripheral neuropathy were divided into the observation group and the control group, 42 cases in each group. The blood sugar in the two group was strictly controlled. The observation group was given Danshen ligustrazin combined with mecobalamin by intravenous drip, while the control group was given intravenous drip of mecobalamin with the treatment course of 4 weeks. The clinical efficacy and the change of nerve the conduction velocity and hemorheology were observed in the two groups. **Results** The total effective rate, conduction velocity of median and peroneal sensory nerve, conduction velocity of median and peroneal motor nerve and change rate of blood vessel diameter in the observation group were significantly higher than those in the control group; while fasting blood glucose, TC, TG, plasma viscosity, high shear viscosity, low shear viscosity, PSV, IMT and diameter stenosis rate were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Danshen ligustrazin combined with mecobalamin has distinct clinical effect for treating diabetic peripheral neuropathy, effectively increase the nerve conduction velocity and improve the hemorheologic state.

【Key words】 Danshen ligustrazin; mecobalamin; diabetic peripheral neuropathy; nerve conduction velocity; hemorheology

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病的常见并发症,是对发生于神经系统病变的总称,以肢体麻木、烧灼感、痛觉迟钝等感觉障碍为主要临床表现。该病发病机制复杂,目前尚缺乏理想治疗方案^[1]。常用的干预药物呈现多类性,如神经营养药物、降糖药、微循环制剂、抗血小板聚集、抗自由基制剂、抗氧化剂、醛糖还原抑制剂等,缺少特异性治疗手段^[2]。自2011年11月至2013年10月,本院使用丹参川穹嗪联合甲钴胺治疗DPN患者42例,同期设仅使用甲钴胺治疗的同病种患者42例进行疗效对照,旨在探讨一种有效的药物治疗方案,以改善DPN患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年11月至2013年10月在本院住

院治疗的DPN患者84例,均符合世界卫生组织制定的2型糖尿病诊断标准和DPN诊断标准^[3],及郑白蒂等^[4]DPN诊断标准。随机将84例患者分成观察组及对照组,每组42例。排除标准:(1)严重心、脑、肝、肾疾病;(2)造血系统疾病;(3)2周内使用过甲钴胺注射液或其他营养神经药物者;(4)其他原因引起的周围神经病变。两组患者性别构成、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 诊断标准 DPN诊断标准结合文献^[5]:(1)临床症状符合糖尿病并发的神经病变;(2)病变为对称性;(3)具有以下肢为主的感觉及运动神经病变的症状及体征;(4)神经生理或神经系统检查异常结果大于或等于2项。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男/女 (n/n)	平均年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	周围神经病变 病程(年)	餐后 2h 血糖 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)
观察组	42	24/18	53.62±6.78	10.76±0.84	3.28±1.14	12.12±3.45	17.13±4.32
对照组	42	25/17	54.12±7.01	10.92±1.12	3.34±1.17	11.67±4.26	17.03±5.12

1.3 方法 两组患者均采取糖尿病饮食控制及口服药或胰岛素降糖治疗。对照组患者给予甲钴胺注射液(扬子江药业集团有限公司生产,国药准字 H20058993,500 毫克/支)500 μg + 0.9%氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注治疗,每天 1 次;观察组在对照组基础上给予丹参川芎嗪注射液(贵州益佰兴业制药有限公司生产,国药准字 H52020959,5 毫升/支)10 mL+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注治疗,每天 1 次。两组均以 2 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。治疗期间停用其他营养神经的药物极有可能影响血流变学的药物。

1.4 观察指标及检测方法 观察两组患者临床症状及腱反射的变化、血液生化指标、神经传导速度、血流变学、血管功能。采用岛津全自动生化分析仪(CL-7200)测定血液生化指标,包括空腹血糖、餐后 2 h 血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG);采用日本光电公司神经肌电图仪(5504K)检测正中神经及腓神经的感觉神经传导速度及运动神经传导速度;采用北京普生自清洗旋转式黏度计(LBY-N6A)检测血流变变化,包括血浆黏度、高切黏度及低切黏度。采用彩色多普勒超声检查内膜中层厚度(IMT)、充盈状态下血管管径(D1)、静息状态下血管管径(D0)、管径狭窄率、收缩期血管峰值血流速度(PSV)。血管内径变化率为(D1-D0)/D0。

1.5 疗效判断标准 参照《糖尿病周围神经病变诊疗规范》拟定疗效评判标准^[6],显效为肢端疼痛、麻木感较前明显减轻,自觉症状消失或明显缓解,腱反射明显改善;有效为肢端疼痛、麻木感较前轻度减轻,自觉症状有所缓解,腱反射有所改善;无效为症状无明显改善甚至加重,腱反射无明显改善。

1.6 统计学处理 采取 SPSS16.5 统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采取 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采取 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者的治疗总有效率(92.86%)明显高于对照组(78.57%)($\chi^2 = 6.285, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	42	28(66.67)	11(26.19)	3(7.14)	39(92.86)
对照组	42	17(40.48)	16(38.09)	9(21.43)	33(78.57)

2.2 两组患者治疗前后生化指标比较 两组患者治疗前血糖、血脂指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者血糖、血脂指标明显改善,观察组空腹血糖、TC、TG 水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后 TG 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后神经传导速度比较 治疗前两组患者感觉及运动神经传导速度,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治

疗后神经传导速度均明显高于治疗前,观察组感觉正中神经、腓神经传导速度、运动正中神经、腓神经传导速度明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后血糖、血脂指标变化($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	n	治疗时间	空腹血糖	餐后 2 h 血糖	TC	TG
观察组	42	治疗前	12.12±3.45	17.13±4.32	5.24±0.21	2.76±0.24
		治疗后	5.37±0.42	7.33±0.58	4.72±0.18	2.32±0.16
对照组	42	治疗前	11.67±4.26	17.03±5.12	5.23±0.28	2.75±0.18
		治疗后	6.47±4.23	7.32±4.26	5.06±0.32	2.56±0.17

2.4 两组患者治疗前后血流变学比较 两组患者治疗前血流变学比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组治疗后低切黏度略低于治疗前,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组血浆黏度、高切黏度、低切黏度均明显低于治疗前,且均低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后神经传导速度变化($\bar{x} \pm s, \text{m/s}$)

组别	n	治疗时间	感觉神经传导速度		运动神经传导速度	
			正中神经	腓神经	正中神经	腓神经
观察组	42	治疗前	41.04±2.23	35.48±1.77	43.74±3.03	40.31±2.17
		治疗后	49.68±2.39	46.29±2.36	51.05±2.89	49.79±2.65
对照组	42	治疗前	40.85±2.26	35.52±1.82	43.62±3.10	40.24±2.20
		治疗后	44.55±1.97	41.85±3.52	47.26±2.47	45.66±2.44

注:与对照组治疗前比较,* $P > 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后血流变学比较($\bar{x} \pm s, \text{MPa/s}$)

组别	n	治疗时间	血浆黏度	高切黏度	低切黏度
观察组	42	治疗前	2.95±0.39	5.84±0.49	35.60±2.89
		治疗后	2.54±0.27	4.96±0.52	33.35±3.02
对照组	42	治疗前	2.94±0.38	5.69±0.50	34.98±2.88
		治疗后	2.87±0.34	5.46±0.48	34.13±2.66

2.5 两组患者的下肢血管相关指标 观察组患者治疗后 PSV、IMT、管径狭窄率明显低于对照组,(D1-D0)/D0 明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者下肢血管相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PSV(cm/s)	IMT(mm)	(D1-D0)/D0	管径狭窄率
观察组	42	48.56±5.68	0.07±0.01	0.22±0.03	1.57±0.22
对照组	42	65.15±7.01	0.12±0.02	0.11±0.01	2.82±0.32
<i>t</i>		5.851	6.582	10.254	6.478
<i>P</i>		0.041	0.035	0.018	0.037

3 讨 论

糖尿病患者发生 DPN 的概率较大,60%~90%的糖尿病患者并发周围神经病变^[7]。常涉及感觉神经、运动神经与自主神经,病理改变表现出阶段性脱髓鞘,损害轴索再生能力^[8]。临床上主要表现为四肢对称性感觉障碍与运动障碍。DPN 发病机制目前尚未完全阐明,考虑与高血糖状态下微血管受损、氧化应激、代谢障碍、血流动力学改变以及神经营养因子缺乏等诸多原因有关^[9]。在这些因素的共同作用下,血小板黏附、凝集并释放 5-羟色胺等血管收缩因子,导致血管收缩、狭窄甚至闭塞不通,神经细胞缺血性缺氧,最终导致神经组织受损^[10-11]。临床试验表明,仅仅依靠降低血糖,对于预防糖尿病慢性并发症作用效果不太理想^[12]。故治疗 DPN 除了控制血糖,改善微循环及营养神经细胞同样重要^[13]。

甲钴胺系维生素 B₁₂ 的衍生物,临床常用于治疗 DPN,作为一种内源性辅酶 B₁₂,甲钴胺注射后可在转甲基作用下进入神经细胞,参与代谢过程,促进脂类、蛋白及核酸的合成,改善神经细胞传递及代谢障碍,通过刺激轴突细胞再生及促进髓鞘合成而修复受损神经细胞,同时还能促进神经递质的合成,提高神经传导速度,从而缓解肢体疼痛或麻木感^[14],延缓神经病变的进展。但单用甲钴胺注射液疗效不甚满意^[15]。本研究对照组单用甲钴胺总有效率仅为 78.57%。

丹参具有改善微循环的作用,可明显缓解糖尿病患者因血液黏稠度过高、微循环障碍所致的肢体麻木等症状。川芎嗪则具有保护神经系统的作用,唐泽耀等^[16]研究认为疼痛相关的背根神经节嘌呤受体 P2X-离子通道型受体 3 作用有关。丹参川芎嗪系丹参和川芎嗪的混合提取物,具有提高机体抗凝和纤溶活性、抑制血小板聚集、加速红细胞流速、降低血液黏度,明显改善微循环的效果。本研究结果表明,治疗后观察组患者的 TC、TG 水平明显低于对照组,提示丹参川芎嗪对血脂控制的作用。李江平等^[17]指出丹参川芎嗪治疗 DPN 患者既能够改善微循环,又能有效促进神经纤维的恢复。而李华^[5]使用丹参川芎嗪联合甲钴胺治疗 38 例 DPN 患者,结果表明,观察组总有效率为 89.5%,且神经传导速度明显优于对照组。

本研究结果显示,观察组患者的治疗总有效率优于对照组($P < 0.05$),且在提高神经传导速度及改善血流变学方面均明显优于对照组($P < 0.05$),观察组血管功能改善亦明显高于对照组,与文献报道结果一致。进一步分析研究两组患者治疗前后血糖变化,可以明显看出丹参川芎嗪有一定地调节血糖功能,现代药理试验表明,丹参川芎嗪具有刺激胰岛 β 细胞,通过分泌胰岛素使受损胰岛细胞修复,从而抑制糖原增生^[18]。可见,丹参川芎嗪联合甲钴胺治疗 DPN,通过不同的作用机制起到互补和增强疗效的作用,具有明显的临床优势。

综上所述,丹参川芎嗪联合甲钴胺治疗 DPN 患者临床疗效明显,有效提高神经传导速度,改善血管功能及血液流变学状态,是一种行之有效的药物治疗方案。

参考文献

[1] Slangen R, Pluijms WA, Faber CG, et al. Sustained effect of spinal cord stimulation on pain and quality of Life in

painful diabetic peripheral neuropathy[J]. Br J Anaesth, 2013,111(6):1030-1031.

- [2] 李鸣一,向靓,张军,等. 血塞通联合硫辛酸治疗 2 型糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(8):963.
- [3] 学殿. 糖尿病神经病变的诊断与治疗[J]. 中国糖尿病杂志,2002,10(5):300-302.
- [4] 郑白蒂,胡国贤,朱禧星,等. 糖尿病性神经病变治疗的探讨[J]. 中华内科杂志,1981,20(9):523-535.
- [5] 李华. 丹参川芎嗪联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效分析[J]. 中国医药科学,2012,2(2):82-83.
- [6] 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):638-640.
- [7] 鲍哲. α -硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国现代医生,2012,50(30):68-69.
- [8] 李仕明. 糖尿病足与相关并发症的诊治[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:274-280.
- [9] Dey I, Midha N, Singh G, et al. Diabetic schwann cells suffer from nerve growth factor and neurotrophin-3 underproduction and poor associability with axons[J]. Glia, 2013,61(12):1990-1999.
- [10] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)摘登[J]. 新医学,2010,24(3):208-210.
- [11] Vinik AI, Bril V, Litchy WJ, et al. Sural sensory action potential identifies diabetic peripheral neuropathy responders to therapy[J]. Muscle Nerve, 2005,32(5):619-625.
- [12] Lefèbre P. Diabetes yesterday, Today and tomorrow. The action of the International Diabetes Federation[J]. Rev Med Liege, 2005,60(5/6):273-277.
- [13] 李劲榆. 糖尿病周围神经病变相关因素研究进展[J]. 检验医学与临床,2012,9(2):207-209.
- [14] 宁尚侠,李桃荣. α -硫辛酸注射液联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变 30 例[J]. 中国药业,2013,22(9):62-63.
- [15] 赵涌琪,蒋晓江. 前列地尔注射液治疗糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 检验医学与临床,2011,8(17):2107-2108.
- [16] 唐泽耀,王世龙,林原. 川芎嗪对糖尿病神经组织并发症保护作用及机制的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2011,25(1):114-118.
- [17] 李江平,姚沛. 丹参川芎嗪联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(33):55-56.
- [18] 尤向阳. 弥可保加川芎嗪治疗老年性糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 吉林医学,2010,31(6):774.

(收稿日期:2014-01-10 修回日期:2014-03-15)