

复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[△]

崔恒菁^{1*},朱伟嵘²,周金晶¹,肖勤³,黄菁菁¹,沈小珩²,杨婉花^{1#}(1.上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科,上海 200025;2.上海交通大学医学院附属瑞金医院中医科,上海 200025;3.上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0223-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.19

摘要 目的:观察复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效及安全性。方法:选取我院2015年6月—2016年4月DPN患者97例,按随机数字表法分为A组(复方芍药治疗组,46例)和对照组(51例),后者根据患者临床症状和经济情况分为B组(依帕司他+贝前列素钠联合组,12例)、C组(吡喃硫胺+甲钴胺联合组,12例)、D组(依帕司他组,27例)。4组患者均使用降糖药控制血糖。在此基础上,A组患者加服复方芍药胶囊0.9 g,tid;B患者加服依帕司他片50 mg,tid+贝前列素钠片40 μg,tid;C组患者加服吡喃硫胺片50 mg,tid+甲钴胺片0.5 mg,tid;D组患者加服依帕司他片50 mg,tid。4组患者的疗程均为6个月。观察各组患者的临床疗效,比较其治疗前后多伦多临床评分系统(TCSS)评分,正中神经和腓总神经运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV)及潜伏期、振幅,血液流变学、血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐等指标,并记录不良反应发生情况。结果:A、B组患者的总有效率(82.61%、83.33%)显著高于C、D组(33.33%、66.67%),且D组显著高于C组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,4组患者TCSS评分,正中神经MCV、SCV、潜伏期及振幅,腓总神经MCV及振幅,腓总神经SCV、潜伏期及振幅,全血高切黏度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,A、B、D组患者TCSS评分均较治疗前显著降低,且A、B组显著低于C、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A、B组患者正中神经MCV、潜伏期及振幅,C组患者正中神经振幅,D组患者正中神经MCV及振幅均显著优于治疗前,且A、B组患者正中神经MCV、潜伏期及振幅均显著优于C、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A、B、C组患者腓总神经MCV、潜伏期及振幅均显著优于治疗前,且A、B组患者腓总神经MCV及振幅均显著优于C、D组,A、B、D组患者腓总神经潜伏期的改善程度显著优于C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A、B、D组患者正中神经SCV、潜伏期及振幅以及腓总神经SCV及振幅均显著优于治疗前,且A组患者正中神经SCV、潜伏期及振幅和腓总神经SCV及振幅,B组患者正中神经SCV、潜伏期及振幅和腓总神经振幅均显著优于C、D组,D组患者正中神经SCV显著优于C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A组患者全血高切黏度较治疗前显著降低,且显著低于B、C、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而A、B组患者的总有效率和TCSS评分比较,4组患者治疗前后血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。4组患者均未见明显不良反应发生。结论:复方芍药胶囊治疗DPN疗效显著,可改善患者正中神经和腓总神经传导速度、潜伏期、振幅及全血高切黏度,其效果与依帕司他联合贝前列素钠相当,且优于吡喃硫胺联合甲钴胺以及依帕司他单药治疗;同时,该药不会影响患者的血糖、血脂、血肌酐水平,安全性较高。

关键词 糖尿病周围神经病变;复方芍药胶囊;依帕司他;贝前列素钠;吡喃硫胺;甲钴胺;神经传导;血液流变学

Clinical Observation of Compound Xionshao Capsules in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

CUI Hengjing¹, ZHU Weirong², ZHOU Jinjing¹, XIAO Qin³, HUANG Jingjing¹, SHEN Xiaoheng², YANG Wanhua¹

(1.Dept. of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2.Dept. of TCM, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3.Dept. of Neurology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

- [7] 苏爱芳,卜霄.雌孕激素序贯疗法在稽留流产刮宫术后的临床应用研究[J].中国计划生育杂志,2013,21(11):744-745.
- [8] 陶艳玲,徐鑫,甄学慧.稽留流产清宫后即时应用屈螺酮炔雌醇片的临床观察[J].中国妇幼保健,2013,28(31):

5211-5212.

- [9] KUZEL D, HORAK P, HRAZDIROVA L, et al. "See and treat" hysteroscopy after missed abortion[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2011, 20(1):14-17.

- [10] KUZEL D, TOTTH D, CINDR J, et al. Minimally invasive and hysteroscopic diagnosis and treatment of patients after organ transplantation[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010, 35(2):339-345.

△基金项目:上海市科委科研项目(No.12401903000)

*药师,博士。研究方向:神经药理学。电话:021-64370045-673201。E-mail:chj40692@rjh.com.cn

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:021-64674478。E-mail:yangwanhuaxy@163.com

(收稿日期:2017-02-14 修回日期:2017-06-19)

(编辑:段思怡)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Compound xiongshao capsules in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN). METHODS: A total of 97 DPN patients selected from our hospital during Jun. 2015-Apr. 2016 were divided into group A (compound xiongshao treatment group, 46 cases) and control group (51 cases) according to random number table. The latter was divided into group B (epalrestat+beraprost sodium group, 12 cases), group C (fursultiamine+mecobalamin group, 12 cases) and group D (epalrestat group, 27 cases) according to clinical symptoms and economic situation of patients. Four groups were given antidiabetic drugs for blood glucose control. Based on it, group A was additionally given Compound xiongshao capsules 0.9 g, tid; group B was additionally given Epalrestat tablets 50 mg, tid+Beraprost sodium tablets 40 μg, tid; group C was additionally given Fursultiamine tablets 50 mg, tid+Mecobalamin tablets 0.5 mg, tid; group D was additionally given Epalrestat tablets 50 mg, tid. All groups were treated for 6 months. Clinical efficacies were observed. TCSS scores, motor nerve conduction velocity (MCV), sensory nerve conduction velocity (SCV), incubation period and amplitude of median nerve and common peroneal nerve, the levels of hemorheology indexes, blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipid, serum creatinine were compared before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Total response rates of group A and B (82.61%, 83.33%) were significantly higher than those of group C and D (33.33%, 66.67%), total response rate of group D was significantly higher than that of group C, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in TCSS scores, MCV, SCV, incubation period and amplitude of median nerve, MCV and amplitude of common peroneal never, SCV, incubation period and amplitude of common peroneal never or whole blood high-shear viscosity among 4 groups ($P>0.05$). After treatment, TCSS scores of group A, B and D were decreased significantly compared to before treatment, and those of group A and B were lower than those of group C and D, with statistical significance ($P<0.05$). MCV, incubation period and amplitude of median nerve in group A and B, amplitude of median nerve in group C, MCV and amplitude of median nerve in group D were significantly better than before treatment; MCV, incubation period and amplitude of median nerve in group A and B were significantly better than group C and D, with statistical significance ($P<0.05$). MCV, incubation period and amplitude of common peroneal never in group A, B, C were significantly better than before treatment, MCV and amplitude of common peroneal never in group A, B were significantly better than group C, D; the improvement of incubation period of common peroneal never in group A, B, D were significantly better than group C, with statistical significance ($P<0.05$). SCV, incubation period and amplitude of median nerve, SCV and amplitude of common peroneal nerve in group A, B and D were significantly better than before treatment; SCV, incubation period and amplitude of median nerve, SCV and amplitude of common peroneal nerve in group A, SCV, incubation period and amplitude of median nerve and amplitude of common peroneal nerve in group B were significantly better than group C and D; SCV of median nerve in group D was significantly better than group C, with statistical significance ($P<0.05$). Whole blood high-shear viscosity of group A was decreased significantly compared to before treatment, and significantly lower than those of group B, C and D, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in total response rate and TCSS score between group A and B, and in the levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipid or serum creatinine among 4 groups ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 4 groups. CONCLUSIONS: Compound xiongshao capsules shows significant therapeutic efficacy for DPN, and improves nerve conduction velocity, incubation period and amplitude of median nerve and common peroneal nerve, whole blood high-shear viscosity. Its effect is similar to that of epalrestat combined with beraprost sodium, and better than those of fursultiamine combined with mecobalamin, epalrestat alone. It does not affect the blood glucose, blood lipid and serum creatinine levels with good safety.

KEYWORDS Diabetic peripheral neuropathy; Compound xiongshao capsules; Epalrestat; Beraprost sodium; Fursultiamine; Mecobalamin; Nerve conduction velocity; Hemorheology

糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)是在排除其他原因的情况下,糖尿病患者出现与周围神经功能障碍相关的症状或体征,临床表现为四肢远端感觉异常抑或运动障碍,并以感觉神经受累为主,可出现冷凉、麻木、疼痛、乏力等症状,甚至溃疡感染导致创口难以愈合,最终可能导致截肢,严重影响了患者的生活质量,造成家庭和社会的沉重负担^[1]。由于DPN的西医病因机制尚不十分明确,但结合其临床表现,大多数中医将其归于“消渴病”范畴,并兼有“痹症”“痿症”,认为其是由饮食不节、情志失调、劳欲过度、素体阴虚等引起^[2]。复方芎苈胶囊是针对DPN治疗而研制的中成药,可用于治疗消渴病引起的阴虚血瘀、脉络

阻滞之症。对于年龄大、病程长的DPN患者,该药可明显改善其临床症状^[2]。而目前DPN的常规治疗方案主要为依帕司他、依帕司他联用贝前列素钠、呋喃硫胺联用甲钴胺3种^[3]。本研究系统性地考察了复方芎苈胶囊治疗DPN的临床疗效及安全性,并对其可能的机制进行了初步探讨,为该制剂再评价提供了临床试验结果,并为后续复方芎苈胶囊治疗DPN的药理学机制研究和成药性研究提供了研究思路及依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合糖尿病诊断标准^[4-5];(2)符合糖尿病周围神经病变诊断标准^[3,6];(3)年龄35~80岁;(4)

采用饮食控制、运动和降糖药等方法,血糖控制在良好或一般水平(血糖为8~8.5 mmol/L,糖化血红蛋白约7.5%)。

排除标准:(1)经检查证实患有严重心、脑、血管并发症及严重肝、肾功能损害者;(2)需要长期接受激素治疗者;(3)近2周内发生严重感染者;(4)近1个月内发生糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱及合并感染者;(5)对治疗药物过敏或者过敏体质者;(6)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

选择2015年6月—2016年4月于我院门诊就诊的DPN患者共97例,按照随机数字表法分为A组(复方芍药治疗组,46例)和对照组(51例)。A组男性28例、女性18例,年龄53~70岁,平均(65.7±8.2)岁。为了对比复方芍药胶囊治疗DPN的临床疗效,根据患者临床症状和经济情况将对照组分为B(依帕司他+贝前列素钠联合)组、C(呋喃硫胺+甲钴胺联合)组、D(依帕司他)组,其中B组12例,男性9例、女性3例,年龄55~70岁,平均(64.6±7.9)岁;C组12例,男性5例、女性7例,年龄54~70岁,平均(65.4±9.4)岁;D组27例,男性14例、女性13例,年龄51~70岁,平均(64.4±8.2)岁。A、B、C、D组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

各组患者均使用降糖药控制血糖。在此基础上,A组患者加服复方芍药胶囊(上海交通大学医学院附属瑞金医院委托上海方心制药科技有限公司生产,批准文号:沪药制字Z04100601,规格:0.3 g)0.9 g, tid; B、C、D组患者根据其临床症状和经济情况选用不同方案:其中,B组患者加服依帕司他片(山东达因海洋生物制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20050893,规格:50 mg)50 mg, tid+贝前列素钠片(北京泰德制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20083588,规格:20 μg)40 μg, tid; C组患者加服呋喃硫胺片(上海信谊九福药业有限公司,批准文号:国药准字H31022172,规格:25 mg)50 mg, tid+甲钴胺片[卫材(中国)药业有限公司,批准文号:国药准字H20143107,规格:0.5 mg(薄膜衣片)]0.5 mg, tid; D组患者加服依帕司他片50 mg, tid。4组患者的疗程均为6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效指标 ①参照《中药新药临床研究指导原则》中周围神经病变的疗效判定标准^[7]观察4组患者的临床疗效。疗效判定标准——显效:症状完全消失或明显减轻,感觉及腱反射正常,神经传导速度正常或增加超过5 m/s;有效:症状有所减轻,感觉及腱反射好转,神经传导速度增加小于5 m/s;无效:症状未见改善,感觉及腱反射无变化甚至恶化,神经传导速度无明显变化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数×

100%。②采用多伦多临床评分系统(TCSS)评分^[8]从神经症状、神经反射和感觉功能等3个方面对患者的DPN临床症状进行评价——TCSS评分总分0~5分者为DPN阴性,6~8分者为轻度DPN,9~11分者为中度DPN,12~19分者为重度DPN。③采用DK-2740型肌电图仪(丹麦Medtronic公司)测定4组患者的正中神经和腓总神经运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV)及潜伏期、振幅。④采用AU5800型全自动生化分析系统(美国Beckman Coulter公司)测定患者治疗前后的血液流变学指标(全血高切黏度)。

1.4.2 安全性指标 ①为考察药物间相互作用及对患者相关指标的影响,本研究采用AU5800型全自动生化分析系统测定4组患者治疗前后的血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐水平。②观察4组患者治疗期间(治疗后第60、90、120天和治疗结束时)及随访期间(完成治疗后第30、150天)不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用Ridit检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者临床疗效比较

A、B、C、D组患者的总有效率分别为82.61%、83.33%、33.33%、66.67%。其中,A、B组患者的总有效率显著高于C、D组,且D组显著高于C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而A、B组患者的总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 4组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies among 4 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
A组	46	18	20	8	82.61**
B组	12	6	4	2	83.33**
C组	12	1	3	8	33.33
D组	27	8	10	9	66.67*

注:与C组比较,* $P<0.05$;与D组比较,** $P<0.05$

Note: vs. group C, * $P<0.05$; vs. group D, ** $P<0.05$

2.2 4组患者治疗前后TCSS评分比较

治疗前,4组患者TCSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,A、B、D组患者TCSS评分均较治疗前显著降低,且A、B组显著低于C、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。C组患者治疗前后TCSS评分比较,A、B组患者治疗后TCSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 4组患者治疗前后正中神经和腓总神经MCV、潜伏期及振幅比较

治疗前,4组患者正中神经MCV、潜伏期及振幅比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,A、B组患者正中神经MCV、潜伏期及振幅,C组患者正中神经振

表2 4组患者治疗前后TCSS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of TCSS scores among 4 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时期	TCSS评分
A组	46	治疗前	10.78 ± 2.20
		治疗后	8.44 ± 2.22 ^{*#Δ}
B组	12	治疗前	10.61 ± 2.67
		治疗后	8.43 ± 2.11 ^{*#Δ}
C组	12	治疗前	10.50 ± 1.84
		治疗后	9.67 ± 2.10
D组	27	治疗前	10.65 ± 2.15
		治疗后	9.11 ± 2.42 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与C组比较,[#] $P < 0.05$;与D组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P < 0.05$; vs. group C, [#] $P < 0.05$; vs. group D, ^Δ $P < 0.05$

表3 4组患者治疗前后正中神经和腓总神经MCV、潜伏期及振幅比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of MCV, incubation period and amplitude of median nerve and common peroneal nerve among 4 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	正中神经			腓总神经		
			MCV, m/s	潜伏期, ms	振幅, mV	MCV, m/s	潜伏期, ms	振幅, mV
A组	46	治疗前	45.71 ± 2.70	7.80 ± 1.22	5.74 ± 1.63	43.20 ± 2.51	3.56 ± 0.63	3.25 ± 0.84
		治疗后	50.60 ± 2.57 ^{*#Δ}	6.56 ± 1.73 ^{*#Δ}	7.28 ± 2.12 ^{*#Δ}	48.82 ± 2.23 ^{*#Δ}	3.29 ± 0.38 ^{*#}	4.27 ± 0.72 ^{*#Δ}
B组	12	治疗前	46.40 ± 2.18	7.50 ± 1.57	5.00 ± 2.29	43.61 ± 2.63	3.82 ± 0.66	3.28 ± 0.89
		治疗后	50.93 ± 2.73 ^{*#Δ}	6.73 ± 1.97 ^{*#Δ}	6.98 ± 2.97 ^{*#Δ}	48.42 ± 2.69 ^{*#Δ}	3.46 ± 0.37 ^{*#}	4.29 ± 1.06 ^{*#Δ}
C组	12	治疗前	46.88 ± 1.97	7.10 ± 1.32	6.08 ± 1.49	43.90 ± 2.87	3.51 ± 1.10	3.22 ± 0.45
		治疗后	48.13 ± 2.26	6.87 ± 1.25	6.63 ± 1.33 [*]	44.17 ± 2.25	3.46 ± 0.56	3.67 ± 0.71
D组	27	治疗前	45.72 ± 3.01	7.78 ± 1.46	5.86 ± 1.69	43.67 ± 2.57	3.59 ± 0.54	3.25 ± 0.68
		治疗后	48.31 ± 3.94 [*]	7.17 ± 2.05	6.73 ± 1.53 [*]	45.65 ± 2.67 [*]	3.27 ± 0.37 ^{*#}	3.83 ± 0.78 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与C组比较,[#] $P < 0.05$;与D组比较,^Δ $P < 0.05$;治疗前后差值与C组比较,^{*} $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P < 0.05$; vs. group C, [#] $P < 0.05$; vs. group D, ^Δ $P < 0.05$; difference value vs. group C before and after treatment, ^{*} $P < 0.05$

2.4 4组患者治疗前后正中神经和腓总神经SCV、潜伏期及振幅比较

治疗前,4组患者正中神经和腓总神经SCV、潜伏期及振幅比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,A、B、D组患者正中神经SCV、潜伏期及振幅和腓总神经SCV及振幅均显著优于治疗前,且A组正中神经SCV、潜

幅,D组患者正中神经MCV及振幅均显著优于治疗前,且A、B组正中神经MCV、潜伏期及振幅均显著优于C、D组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而C组患者治疗前后正中神经MCV及潜伏期比较,D组患者治疗前后正中神经潜伏期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前,4组患者腓总神经MCV及振幅比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但潜伏期比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$,故对各组患者治疗前后潜伏期的差值进行比较)。治疗后,A、B、D组患者腓总神经MCV、潜伏期及振幅均显著优于治疗前,且A、B组腓总神经MCV及振幅均显著优于C、D组,A、B、D组腓总神经潜伏期的改善程度均显著优于C组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而C组患者治疗前后腓总神经MCV、潜伏期及振幅比较,A、B、D组腓总神经潜伏期改善程度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

伏期及振幅和腓总神经SCV及振幅,B组正中神经SCV、潜伏期及振幅和腓总神经振幅均优于C、D组,D组正中神经SCV显著优于C组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而A、B、D组患者治疗前后腓总神经潜伏期比较,C组患者治疗前后正中神经和腓总神经SCV、潜伏期及振幅比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 4组患者治疗前后正中神经和腓总神经SCV、潜伏期及振幅比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of SCV, incubation period and amplitude of median nerve and common peroneal nerve among 4 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	正中神经			腓总神经		
			SCV, m/s	潜伏期, ms	振幅, mV	SCV, m/s	潜伏期, ms	振幅, mV
A组	46	治疗前	47.51 ± 2.33	2.98 ± 0.45	6.16 ± 2.39	47.38 ± 2.21	2.01 ± 0.46	7.79 ± 3.13
		治疗后	51.56 ± 2.19 ^{*#Δ}	2.10 ± 0.47 ^{*#Δ}	7.38 ± 2.88 ^{*#Δ}	51.46 ± 2.31 ^{*#Δ}	1.83 ± 0.34	9.01 ± 3.23 ^{*#Δ}
B组	12	治疗前	46.37 ± 2.89	3.17 ± 0.44	6.47 ± 2.47	46.58 ± 2.64	2.08 ± 0.36	7.86 ± 3.10
		治疗后	50.55 ± 2.75 ^{*#Δ}	2.34 ± 0.52 ^{*#Δ}	7.63 ± 2.44 ^{*#Δ}	50.43 ± 2.14 [*]	1.90 ± 0.33	9.03 ± 3.38 ^{*#Δ}
C组	12	治疗前	45.38 ± 2.07	3.16 ± 0.26	6.68 ± 2.39	46.20 ± 3.17	2.08 ± 0.29	8.40 ± 3.16
		治疗后	46.27 ± 3.18	2.94 ± 0.46	7.23 ± 2.84	47.21 ± 2.33	2.01 ± 0.28	8.57 ± 2.27
D组	27	治疗前	45.78 ± 2.37	3.18 ± 0.54	6.41 ± 2.27	46.45 ± 2.21	2.09 ± 0.48	7.88 ± 3.07
		治疗后	49.60 ± 2.54 ^{*#}	2.58 ± 0.48 [*]	7.30 ± 2.54 [*]	48.63 ± 2.66 [*]	1.91 ± 0.38	8.53 ± 2.54 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与C组比较,[#] $P < 0.05$;与D组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P < 0.05$; vs. group C, [#] $P < 0.05$; vs. group D, ^Δ $P < 0.05$

2.5 4组患者治疗前后血液流变学指标比较

治疗前,4组患者的全血高切黏度比较,差异均无统

计学意义($P > 0.05$)。治疗后,A组患者全血高切黏度较治疗前显著降低,且显著低于B、C、D组,差异均有统计

学意义($P < 0.05$)。而B、C、D组患者治疗前后全血高切黏度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

2.6 安全性评价结果

2.6.1 4组患者治疗前后血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐水平比较 治疗前,4组患者血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐水平比较,差异均无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,4组患者上述指标均未发生显著变化,组间及组内比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表6。

2.6.2 不良反应 4组患者治疗及随访期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

表6 4组患者治疗前后血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Comparison of the levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipid and serum creatinine among 4 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	血糖,mmol/L,	糖化血红蛋白,%	三酰甘油(TG),mmol/L,	总胆固醇(TC),mmol/L,	高密度脂蛋白(HDL),mmol/L	低密度脂蛋白(LDL),mmol/L	血肌酐, μ mol/L
A组	46	治疗前	8.30±2.57	7.18±1.45	1.62±0.64	4.74±0.93	1.30±0.66	3.06±0.46	77.73±17.88
		治疗后	8.31±2.57	7.18±1.33	1.62±0.63	4.75±0.92	1.30±0.65	3.08±0.48	76.64±15.88
B组	12	治疗前	8.32±2.52	7.13±1.11	1.61±0.67	4.76±0.90	1.29±0.53	3.07±0.44	75.33±19.94
		治疗后	8.33±1.97	7.25±0.86	1.62±0.65	4.75±0.86	1.28±0.42	3.08±0.50	75.83±18.16
C组	12	治疗前	8.53±2.90	7.74±0.98	1.63±0.55	4.86±0.97	1.29±0.33	3.07±0.48	77.42±14.43
		治疗后	8.52±2.34	7.75±0.72	1.63±0.47	4.88±0.95	1.29±0.29	3.03±0.50	77.25±11.64
D组	27	治疗前	8.46±2.47	7.06±1.39	1.66±0.57	4.79±0.97	1.28±0.26	2.96±0.64	76.60±13.81
		治疗后	8.47±2.47	7.08±1.39	1.66±0.53	4.80±0.98	1.27±0.28	2.99±0.59	75.66±13.80

复方芍药胶囊是针对DPN的治疗而研制的中成药,由川芎、赤芍、黄精、地骨皮、海藻、水飞蓟、桑枝、防风、桂枝、黄芪、川牛膝、瓦松等12味中药组成,具有养阴生津、除虚热、活血化瘀、除湿开痹、解毒的功效。全方药味较多,但主次有序,“君臣佐使”层次分明,符合中医方剂学组方原则^[9],可用以治疗“消渴病”引起的阴虚血瘀、脉络阻痹之症。现代植物化学及中药药理学研究显示,复方芍药胶囊的有效部位为川芎多糖、黄精多糖和赤芍总苷等^[10-11],提示复方芍药胶囊的药理作用可能涉及多种机制,通过多个靶点介导对DPN的治疗作用^[12]。本研究系统性地评价了复方芍药胶囊的临床疗效及安全性,同时初步探讨了该药治疗DPN的可能机制。

本研究结果显示,复方芍药胶囊可显著降低患者的TCSS评分,其对患者正中神经和腓总神经传导速度、潜伏期及振幅的改善作用及总有效率均显著优于吡喃硫胺+甲钴胺联合治疗。吡喃硫胺与甲钴胺都是B族维生素类似物,作用都与神经营养有关。本研究结果显示该组(C组)患者的总有效率最低(33.33%),可能因为神经营养障碍并非DPN病情发展的关键^[13]。该结果提示对于DPN患者,单纯进行神经营养治疗的效果可能不佳;DPN的治疗并非仅仅需要神经营养药物,还需要联合使用作用靶点为DPN主要病理机制的药物(如醛糖还原酶抑制剂依帕司他、抗血小板药物贝前列素钠^[14]等),才能达到更好的治疗效果。

本研究结果还显示,复方芍药胶囊对于正中神经和腓总神经传导速度、潜伏期及振幅等方面的改善作用近

表5 4组患者治疗前后全血高切黏度比较($\bar{x} \pm s$,mPa·s)

Tab 5 Comparison of the levels of whole blood high-shear viscosity among 4 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,mPa·s)

组别	n	治疗前	治疗后
A组	46	4.11±0.37	3.88±0.40** ^{△□}
B组	12	4.11±0.37	4.14±0.38
C组	12	4.12±0.30	4.11±0.36
D组	27	4.11±0.31	4.10±0.30

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与B组比较,[#] $P < 0.05$;与C组比较,[△] $P < 0.05$;与D组比较,[□] $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. group B, [#] $P < 0.05$; vs. group C, [△] $P < 0.05$; vs. group D, [□] $P < 0.05$

表6 4组患者治疗前后血糖、糖化血红蛋白、血脂、血肌酐水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Comparison of the levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipid and serum creatinine among 4 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	血糖,mmol/L,	糖化血红蛋白,%	三酰甘油(TG),mmol/L,	总胆固醇(TC),mmol/L,	高密度脂蛋白(HDL),mmol/L	低密度脂蛋白(LDL),mmol/L	血肌酐, μ mol/L
A组	46	治疗前	8.30±2.57	7.18±1.45	1.62±0.64	4.74±0.93	1.30±0.66	3.06±0.46	77.73±17.88
		治疗后	8.31±2.57	7.18±1.33	1.62±0.63	4.75±0.92	1.30±0.65	3.08±0.48	76.64±15.88
B组	12	治疗前	8.32±2.52	7.13±1.11	1.61±0.67	4.76±0.90	1.29±0.53	3.07±0.44	75.33±19.94
		治疗后	8.33±1.97	7.25±0.86	1.62±0.65	4.75±0.86	1.28±0.42	3.08±0.50	75.83±18.16
C组	12	治疗前	8.53±2.90	7.74±0.98	1.63±0.55	4.86±0.97	1.29±0.33	3.07±0.48	77.42±14.43
		治疗后	8.52±2.34	7.75±0.72	1.63±0.47	4.88±0.95	1.29±0.29	3.03±0.50	77.25±11.64
D组	27	治疗前	8.46±2.47	7.06±1.39	1.66±0.57	4.79±0.97	1.28±0.26	2.96±0.64	76.60±13.81
		治疗后	8.47±2.47	7.08±1.39	1.66±0.53	4.80±0.98	1.27±0.28	2.99±0.59	75.66±13.80

似于或优于依帕司他+贝前列素钠联合治疗,该组(A组)患者的总有效率、TCSS评分也与后者(B组)相近,提示两者治疗效果相当。醛糖还原酶在哺乳动物体内催化葡萄糖向山梨醇转化,山梨醇在山梨醇脱氢酶的作用下转化为果糖,山梨醇和果糖在细胞内积聚而形成渗透压梯度,进而造成渗透应激,引起免疫炎症反应,是DPN的主要病理机制^[15]。依帕司他为醛糖还原酶抑制剂,能有效抑制糖尿病患者体内多器官中山梨醇含量的异常升高,对DPN有明确的治疗作用^[16]。相关研究发现,黄酮类化合物可在一定程度上抑制醛糖还原酶^[17],复方芍药胶囊组方中水飞蓟、桂枝和黄芪都富含具有类似作用的黄酮类化合物^[18]。贝前列素钠具有抗血小板及扩血管作用,其机制与激活腺苷酸环化酶和抑制钙离子内流有关^[19]。复方芍药胶囊组方中的川芎和赤芍具有抗血小板聚集及抑制钙离子内流的作用^[20]。此外,赤芍总苷及川芎嗪都能通过降低二磷酸腺苷(ADP)以抑制血小板的聚集^[21-22]。本研究同时也发现,服用复方芍药胶囊的患者全血高切黏度较治疗前显著降低,而其他3种治疗方案并无类似作用。依帕司他单药治疗(D组)患者的总有效率低于复方芍药胶囊治疗组(A组)和依帕司他+贝前列素钠联合治疗组(B组),表明同时具有抗血小板、扩血管、抑制醛糖还原酶等作用的联合用药对于DPN的临床疗效要优于醛糖还原酶抑制剂单药治疗。

安全性评价结果显示,A组患者在治疗期间联合使用复方芍药胶囊和降糖药,比较其治疗前后血糖和糖化血红蛋白水平均无较大波动,表明复方芍药胶囊与降糖

药间并无相互作用,并不会影响患者的降糖效果。此外,治疗前后各组患者的血脂、血肌酐水平亦无明显变化,治疗及随访期间也并未发生明显的不良反应,提示各治疗方案的安全性均较高。

综上所述,复方芍药胶囊治疗DPN疗效显著,可显著降低患者的全血高切黏度,改善其正中神经和腓总神经传导速度、潜伏期及振幅,其效果与依帕司他联合贝前列素钠相当,且优于呋喃硫胺联合甲钴胺以及依帕司他单药治疗;同时,该药不会影响患者的血糖、血脂、血肌酐水平,安全性较高。但本研究样本量偏小,仍需扩大样本量进一步探讨。

参考文献

[1] CANDRILLI SD, DAVIS KL, KAN HJ, et al. Prevalence and the associated burden of illness of symptoms of diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2007, 21(5): 306-314.

[2] 张永健,徐江红,曹亮,等. 中医药治疗糖尿病周围神经病变研究进展[J]. 河北中医, 2014, 36(11): 1737-1739.

[3] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 糖尿病周围神经病诊断和治疗共识[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(11): 787-789.

[4] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S81-S90.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南: 2007年版[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1245.

[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] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233.

[8] 刘凤,毛季萍,颜湘,等. 多伦多临床评分系统在糖尿病周围神经病变中的应用价值[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(12): 1137-1141.

[9] 杨婉花,张碧瑶,黄菁菁. 糖尿病周围神经病变的中医辨证和治疗进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(9): 1448-1452.

[10] 张伟杰,王鹏,杨明俊,等. 川芎、赤芍多糖活性分析及其比较[J]. 中药材, 2011, 34(10): 1569-1574.

[11] 雷震,杨光义,叶方,等. 黄精多糖药理作用及临床应用研究概述[J]. 中国药师, 2012, 15(1): 114-115.

[12] 周金晶,杨婉花,崔恒菁. 复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变作用机制的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 2009-2012.

[13] SEKIYAMA S, TAKAGI S, KONDO Y. Peripheral neuropathy due to thiamine deficiency after inappropriate diet and total gastrectomy[J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2005, 30(3): 137-140.

[14] 唐珊,梅红,温洪华,等. 依帕司他联合贝前列素钠治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(4): 305-308.

[15] SCHEMMEL KE, PADIYARA RS, D'SOUZA JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review[J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24(5): 354.

[16] HU X, LI S, YANG G, et al. Efficacy and safety of aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87096.

[17] DHANDRA DE U, DEBNATH T, SEN D, et al. Three-dimensional quantitative structure-activity relationships and docking studies of some structurally diverse flavonoids and design of new aldose reductase inhibitors[J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2015, 6(1): 13-18.

[18] 黄河胜,马传庚,陈志武. 黄酮类化合物药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(10): 589-592.

[19] PENG L, LI J, XU Y, et al. The protective effect of beraprost sodium on diabetic nephropathy by inhibiting inflammation and p38 MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Int J Endocrinol*, 2016. DOI:10.1155/2016/1690474.

[20] 杨明山. 抗血小板聚集药物防治缺血性卒中研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(2): 140-145.

[21] 邱灿华,陈健文,蓝秀健,等. 赤芍总苷抗血栓作用的研究[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(11): 1076-1078, 1090.

[22] 李秋怡,干国平,刘焱文. 川芎的化学成分及药理研究进展[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(7): 1298-1299.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-11-08)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅