

# 糖脉康颗粒联合西洛他唑治疗糖尿病周围神经病变的临床研究<sup>△</sup>

刘晓霞\*, 刘天#, 何东盈, 魏爱生(佛山市中医院内分泌科, 广东佛山 528000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)05-0560-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.012

**摘要** 目的:探讨糖脉康颗粒联合西洛他唑治疗糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)的临床疗效。方法:选取2018年4月至2019年12月佛山市中医院收治的DPN患者80例,根据随机分层抽样法分为对照组40例(西洛他唑治疗)和观察组40例(在对照组的基础上联合糖脉康颗粒治疗)。观察两组患者的临床疗效、血糖指标、血清指标、神经传导速度及不良反应发生情况。结果:治疗3个月后,两组患者糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖及餐后2h血糖(2hPG)水平均较治疗前明显降低,且观察组患者HbA<sub>1c</sub>、空腹血糖及2hPG水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组、对照组患者的临床总有效率分别为92.50%(37/40)、72.50%(29/40),观察组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗3个月后,两组患者丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及白细胞介素6(IL-6)水平均较治疗前明显降低,超氧化物歧化酶(SOD)水平较治疗前明显升高;且观察组患者MDA、TNF- $\alpha$ 及IL-6水平明显低于对照组,SOD水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗3个月后,两组患者腓总神经运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV),正中神经MCV、SCV均较治疗前明显升高,且观察组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组、观察组患者的不良反应发生率分别为12.50%(5/40)、17.50%(7/40),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:糖脉康颗粒联合西洛他唑治疗DPN,可有效控制患者血糖,改善神经传导速度,且安全可靠,其主要作用机制可能与调节SOD、MDA、TNF- $\alpha$ 及IL-6等细胞因子水平有关。

**关键词** 糖脉康颗粒;西洛他唑;糖尿病周围神经病变;临床研究

## Clinical Study on Tangmaikang Granules Combined with Cilostazol in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy<sup>△</sup>

LIU Xiaoxia, LIU Tian, HE Dongying, WEI Aisheng (Dept. of Endocrinology, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Foshan 528000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Tangmaikang granules combined with cilostazol in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **METHODS:** Totally 80 patients with DPN admitted into Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from Apr. 2018 to Dec. 2019 were extracted to be divided into the control group (treated with cilostazol) and the observation group (treated with Tangmaikang granules on the basis of the control group) via the random number table, with 40 cases in each group. The clinical efficacy, blood glucose index, serum index, nerve conduction velocity and the incidence of adverse drug reactions of two groups were observed. **RESULTS:** After treatment of 3 months, the levels of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fasting blood glucose and 2 h postprandial blood glucose (2 hPG) in both groups were significantly lower than those before treatment, and the levels of HbA<sub>1c</sub>, fasting blood glucose and 2 hPG in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The total clinical effective rates of the observation group and the control group were respectively 92.50% (37/40) and 72.50% (29/40), and the observation group was significantly higher than the control group, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment of 3 months, compared with before treatment, the levels of malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and interleukin 6 (IL-6) in both groups decreased significantly, while the level of superoxide dismutase (SOD) increased significantly; the levels of MDA, TNF- $\alpha$  and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the level of SOD was significantly higher than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment of 3 months, the motor nerve conduction velocity (MCV), sensory nerve conduction velocity (SCV), median nerve MCV and SCV in both groups were significantly higher than those before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group, the differences were

△ 基金项目:广东省中医药局科研项目(No. 20182147)

\* 主治中医师,硕士。研究方向:内分泌代谢疾病。E-mail:yu52621@126.com

# 通信作者:主任中医师,硕士。研究方向:内分泌代谢疾病。E-mail:83027850@qq.com

statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidences of adverse drug reactions in the control group and observation group were respectively 12.50% (5/40) and 17.50% (7/40), the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Tangmaikang granules combined with cilostazol in the treatment of DPN can effectively control the blood glucose in patients, improve the nerve conduction velocity with higher safety. The main mechanism of action may be related to the regulation of SOD, MDA, TNF- $\alpha$  and IL-6 and other cytokine levels.

**KEYWORDS** Tangmaikang granules; Cilostazol; Diabetic peripheral neuropathy; Clinical study

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病患者的常见并发症之一, 主要是由于糖代谢过程中产生的有害产物对神经造成损伤而引起, 临床以肢体疼痛、麻木、烧灼和感觉减退等症状为主<sup>[1-2]</sup>。既往资料显示, DPN 患者病程长且症状呈不可逆性发展, 需尽早控制在控制血糖的基础上辅以改善微循环、神经修复和镇痛等药物, 以改善患者预后<sup>[3]</sup>。西洛他唑具有抑制血小板聚集的作用, 可发挥抗栓效果, 既往常用于治疗慢性动脉闭塞性溃疡、疼痛等局部性疾病, 其用于 DPN 的治疗可获得较好的疗效, 但效果不稳定, 需优化治疗方案<sup>[4]</sup>。中医药治疗 DPN 具有丰富经验和独特优势, 糖脉康颗粒是由黄芪、赤芍、地黄、丹参、桑叶、葛根及淫羊藿等药材加工制成的颗粒剂, 常用于辅助治疗糖尿病<sup>[5]</sup>, 但有关其治疗 DPN 的相关报道尚不多见。因此, 本研究探讨了糖脉康颗粒与西洛他唑联合治疗 DPN 的疗效, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2018 年 4 月至 2019 年 12 月佛山市中医院收治的 DPN 患者 80 例。纳入标准: (1) 西医诊断参考《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[6]</sup>, 糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 6.5\%$ , 空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2 hPG)  $\geq 11.1$  mmol/L; (2) 患者及其家属知情本研究且签署了同意书; (3) 中医诊断依据《中药新药临床研究指导原则》, 辨证分型为气阴两虚、脉络瘀阻证。排除标准: (1) 严重的心、肝、肾功能不全者; (2) 妊娠期或处于哺乳期的妇女; (3) 存在动静脉血管病变或并发恶性肿瘤者; (4) 有活动性肝炎、急性感染、心力衰竭及其他活动性疾病者; (5) 精神状态异常, 无法配合治疗者; (6) 合并糖尿病其他并发症者。

根据随机分层抽样法将 80 例患者分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组患者中, 男性患者 24 例, 女性患者 16 例; 平均年龄 (48.08 $\pm$ 5.74) 岁; 平均病程 (5.53 $\pm$ 0.67) 年; 平均体重指数 (24.48 $\pm$ 1.54) kg/m<sup>2</sup>。观察组患者中, 男性患者 27 例, 女性患者 13 例; 平均年龄 (47.93 $\pm$ 4.66) 岁; 平均病程 (5.46 $\pm$ 0.52) 年; 平均体重指数 (24.23 $\pm$ 1.47) kg/m<sup>2</sup>。两组患者一般资料相似, 具有可比性。本研究经过医院伦理委员会审核通过。

### 1.2 方法

两组患者均指导其常规适量运动、控制饮食, 根据自身血糖水平继续服用相应口服降糖药或注射胰岛素治疗, 嘱其戒烟戒酒, 养成良好的生活习惯。在此基础上, 对照组患者给予西洛他唑片 (规格: 50 mg) 治疗, 1 次 100 mg, 1 日 2 次, 口服。观察组患者给予西洛他唑片 (治疗方案同对照组); 同时给予

糖脉康颗粒 (规格: 每袋装 5 g) 治疗, 口服, 1 次 5 g, 1 日 3 次。两组患者均治疗 3 个月。

### 1.3 观察指标

(1) 临床疗效。(2) 应用丹麦丹迪公司生产的 Neuromatic 2 000 M/C 型肌电图仪检测两组患者治疗前、治疗 3 个月后的腓总神经、正中神经的运动神经传导速度 (MCV) 和感觉神经传导速度 (SCV)。(3) 采集患者治疗前、治疗 3 个月后的清晨空腹静脉血 6 ml, 经常规离心处理后待测。采用液相色谱法测定 HbA<sub>1c</sub> 水平。采用德国宝灵曼公司生产的血糖检测仪检测两组患者的空腹血糖、2 hPG 水平。参考上海晶抗生物工程有限公司生产的试剂盒说明书, 采用酶联免疫吸附法检测血清超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 及白细胞介素 6 (IL-6) 水平。(4) 安全性, 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 疗效评定标准

患者疼痛、肢体麻木较治疗前明显减轻, 神经传导速度明显好转或正常为显效; 神经传导速度较治疗前提高, 上述临床症状较治疗前减轻为有效; 上述临床症状无改善, 神经传导速度无变化为无效。总有效率 = (显效病例数 + 有效病例数) / 总病例数  $\times 100\%$ <sup>[7]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对本研究数据进行处理, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  表示组间差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后血糖水平比较

治疗 3 个月后, 两组患者 HbA<sub>1c</sub>、空腹血糖及 2 hPG 水平均较治疗前明显降低, 且观察组患者均明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血糖水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of blood glucose index between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	HbA <sub>1c</sub> /%	空腹血糖/(mmol/L)	2 hPG/(mmol/L)
观察组 (n=40)	治疗前	11.52 $\pm$ 1.88	7.61 $\pm$ 0.93	12.46 $\pm$ 1.67
	治疗 3 个月后	6.79 $\pm$ 1.07**	5.48 $\pm$ 0.72**	6.61 $\pm$ 0.91**
对照组 (n=40)	治疗前	11.46 $\pm$ 1.52	7.56 $\pm$ 1.32	12.52 $\pm$ 1.24
	治疗 3 个月后	8.35 $\pm$ 1.26*	6.63 $\pm$ 0.87*	8.18 $\pm$ 1.35*

注: 与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. the control group, # $P < 0.05$

### 2.2 两组患者临床疗效比较

观察组、对照组患者的临床总有效率分别为 92.50% (37/40)、72.50% (29/40), 观察组患者明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%) ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=40)	15 (37.50)	22 (55.00)	3 (7.50)	37 (92.50)
对照组(n=40)	10 (25.00)	19 (47.50)	11 (27.50)	29 (72.50)
$\chi^2$	1.455	0.450	5.541	5.541
P	0.228	0.502	0.019	0.019

### 2.3 两组患者治疗前后血清指标水平比较

治疗3个月后,两组患者MDA、TNF- $\alpha$ 及IL-6水平均较治疗前明显降低,且观察组患者明显低于对照组;而两组患者的SOD水平明显升高,且观察组患者明显高于对照组,上述差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后血清指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 3 Comparison of serum index between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	SOD/(nmol/L)	MDA/(U/ml)	TNF- $\alpha$ /(pg/L)	IL-6/(pg/L)
观察组(n=40)	治疗前	24.64 $\pm$ 4.29	7.19 $\pm$ 0.59	25.62 $\pm$ 3.48	22.28 $\pm$ 2.58
	治疗3个月后	38.04 $\pm$ 4.15 <sup>**</sup>	3.25 $\pm$ 0.71 <sup>**</sup>	14.09 $\pm$ 3.62 <sup>**</sup>	13.94 $\pm$ 2.92 <sup>**</sup>
对照组(n=40)	治疗前	24.52 $\pm$ 3.25	7.15 $\pm$ 0.72	25.37 $\pm$ 2.62	22.34 $\pm$ 3.31
	治疗3个月后	31.46 $\pm$ 4.18 <sup>*</sup>	5.08 $\pm$ 0.65 <sup>*</sup>	19.43 $\pm$ 2.58 <sup>*</sup>	17.52 $\pm$ 3.46 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; vs. the control group, <sup>#</sup> $P < 0.05$

### 2.4 两组患者治疗腓总神经及正中神经的MCV、SCV比较

治疗3个月后,两组患者腓总神经及正中神经的MCV、SCV均较治疗前明显升高,且观察组患者均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

表4 两组患者治疗前后腓总神经及正中神经的MCV、SCV比较( $\bar{x} \pm s, m/s$ )Tab 4 Comparison of MCV and SCV of common peroneal nerve and median nerve between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, m/s$ )

组别	时间	腓总神经 MCV	腓总神经 SCV	正中神经 MCV	正中神经 SCV
观察组(n=40)	治疗前	37.44 $\pm$ 5.13	35.61 $\pm$ 4.13	41.24 $\pm$ 3.38	39.98 $\pm$ 3.19
	治疗3个月后	46.37 $\pm$ 5.09 <sup>**</sup>	44.83 $\pm$ 4.19 <sup>**</sup>	48.37 $\pm$ 5.41 <sup>**</sup>	48.85 $\pm$ 5.23 <sup>**</sup>
对照组(n=40)	治疗前	37.29 $\pm$ 3.08	35.87 $\pm$ 5.02	41.33 $\pm$ 3.12	40.24 $\pm$ 3.65
	治疗3个月后	41.56 $\pm$ 4.12 <sup>*</sup>	40.03 $\pm$ 4.82 <sup>*</sup>	44.90 $\pm$ 34.21 <sup>*</sup>	44.21 $\pm$ 4.85 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

Note vs. before treatment, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; vs. the control group, <sup>#</sup> $P < 0.05$

### 2.5 不良反应

治疗期间,对照组患者发生恶心呕吐2例,肠胃不适1例,头晕2例,不良反应发生率为12.50%;研究组患者发生恶心呕吐3例,肠胃不适及头晕各2例,不良反应发生率为17.50%;两组患者不良反应发生率组间比较的差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.392, P = 0.531$ )。

## 3 讨论

糖尿病是因各种因素导致血糖较高的一种代谢性疾病,我国现已成为全球糖尿病高发大国,DPN作为糖尿病的常见微血管并发症之一,其发病率亦呈升高趋势<sup>[8-10]</sup>。当机体长期处于高血糖状态时,可引起肌醇以及多元醇代谢的相关代谢途径活跃,导致大量的糖基化终末产物分泌增加,最终使神经细胞功能和结构均发生变化<sup>[11]</sup>。DPN发病机制复杂,其中氧化应激被认为是DPN发生的病理基础,可通过促进细胞变性、

坏死,进而损坏神经细胞及血管;同时,氧化应激可使血液高凝,加速血管血栓形成,病情严重者可导致MCV、SCV障碍<sup>[12-13]</sup>。随着研究的深入,学者们逐渐认识到长期高血糖导致的机体微炎症反应状态在外周神经组织缺氧、缺血这一病理过程中发挥了重要作用<sup>[14-15]</sup>。

西洛他唑为新型抗血小板聚集药,具有增加血液循环供应、扩张血管、改善神经血液灌注以及抑制血小板聚集等多种药理作用,作用于DPN可有效改善神经病变症状<sup>[16]</sup>。此外,西洛他唑可通过提高钠离子、钾离子活性,促进受损的神经细胞修复,从而改善神经传导功能<sup>[17]</sup>。既往的研究结果证实,西洛他唑可促进神经功能恢复,减少血液中炎症因子的表达<sup>[18]</sup>。中医将DPN归纳于“消渴痹证”“消渴肢痹”等范畴,多因消渴迁延不愈,致使瘀血内阻,血行不畅,脉络闭塞。故中医治疗DPN主张以活血化瘀、通络止痛为主<sup>[19]</sup>。糖脉康颗粒属于中成药制剂,其所含的黄芪利水消肿,健脾补气,益卫固表;赤芍散瘀止痛,清热凉血;地黄滋阴凉血生津;桑叶平抑肝阳,疏散风热;葛根解肌退热,生津止渴;丹参祛瘀止痛,活血调经;淫羊藿祛风除湿,补肾壮阳;全方有益气活血、化瘀止痛之效<sup>[20-21]</sup>。本研究中,相较于单用西洛他唑治疗者,联合糖脉康颗粒治疗者的血糖控制效果更佳,MCV、SCV改善效果更好,疗效值得肯定,可能与中西医结合治疗可发挥协同增效作用有关。

高血糖状态除了可减慢机体血液流速,还会提高自由基含量。MDA水平可反映机体细胞受自由基损伤的程度;SOD水平可以反映机体的抗氧化能力,可通过催化超氧自由基的歧化反应来清除自由基;MDA、SOD的动态平衡可有效反映机体氧化应激程度<sup>[22]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-6是机体常见的炎症因子,一方面,其可以促进白细胞介素的生成,诱发机体炎症,刺激炎症因子聚集;另一方面,随着炎症因子水平升高,细胞血管内皮因子的释放会加快,引起微血管基膜增厚,导致神经组织血流减小,甚至引起缺血缺氧致神经细胞凋亡,进而引起神经损伤<sup>[23]</sup>。本研究中,糖脉康颗粒联合西洛他唑治疗DPN,可有效改善机体氧化应激及炎症反应。现代药理研究结果表明,葛根中所含葛根素成分能增强各组织细胞对于胰岛素的敏感性,有效改善机体血糖;黄芪不仅可双向调节血糖,还可发挥抗炎、抗氧化的效果;桑叶中的活性成分有生物碱、黄酮和多糖等,具有抗应激、降血糖、抗衰老和调节血脂等多重药理作用<sup>[24-25]</sup>。同时,本研究中,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明应用糖脉康颗粒联合西洛他唑治疗具有一定的安全性。

综上所述,糖脉康颗粒联合西洛他唑治疗DPN,可有效控制血糖,改善神经传导速度,且安全可靠,其作用机制可能与调节SOD、MDA、TNF- $\alpha$ 及IL-6等细胞因子水平有关。

## 参考文献

- [1] 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): 938-948.

(下转第566页)