

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.016
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.016>

津力达颗粒联合硫辛酸治疗2型糖尿病性周围神经病变的疗效

曹桂，彭静静，赵淑杰

(吉林大学第二医院内分泌科，长春 130021)

[摘要] 目的：观察津力达颗粒联合硫辛酸对2型糖尿病性周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)的临床疗效。方法：选取2016年8月至2017年10月于吉林大学第二医院内分泌科就诊的2型糖尿病合并周围神经病变患者62例。随机分为观察组和对照组，每组各31例。对照组在院期间给予硫辛酸注射剂0.6 g/d静脉点滴，出院后改为硫辛酸胶囊0.2 g口服，3次/d；观察组在对照组基础上加用津力达颗粒9 g口服，3次/d，两组连续治疗12周。比较两组患者治疗前后的临床疗效、多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)评分、神经传导速度[胫神经及腓总神经的运动传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)和感觉传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)]、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)及糖化血红蛋白(HbA1c)。结果：经过12周的治疗，观察组的有效率显著高于对照组($P<0.05$)；两组患者的TCSS评分降低、神经传导速度增加($P<0.05$)，且观察组较对照组差异更显著，具有统计学意义($P<0.05$)；治疗后观察组FPG、餐后2 h PG及HbA1c水平均较对照组有所下降，但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论：津力达颗粒联合硫辛酸治疗2型DPN，既可改善患者临床症状，又可加快神经传导速度，疗效显著。

[关键词] 糖尿病；糖尿病性周围神经病变；津力达颗粒；硫辛酸

Efficacy of Jinlida granules combined with alpha-lipoic acid on the treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy

CAO Gui, PENG Jingjing, ZHAO Shujie

(Department of Endocrinology, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract **Objective:** To observe the clinical effect of Jinlida granules combined with alpha-lipoic acid on type 2 diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods:** A total of 62 type 2 diabetic patients with DPN from August 2016 to October 2017 in Second Hospital of Jilin University were randomly divided into a treatment group and a control group, with 31 in each group. The control group received alpha-lipoic acid 0.6 g/d in normal saline 250 mL given by intravenous once a day during the hospital, and then changed to alpha-lipoic acid capsule (0.2 g/time, 3 times/d) after discharge. The treatment group was added Jinlida granules (9 g/time, 3 times/d) on the basis of the control group. The treatment lasted for 12 weeks. The changes of symptoms and signs, Toronto clinical scoring system (TCSS) score, nerve conduction velocity, fasting blood glucose (FPG), 2 h PG and HbA1c were measured and

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-26

通信作者 (Corresponding author): 赵淑杰, Email: zsjdr@sina.com

compared. **Results:** After 12 weeks of treatment, the effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the TCSS score was decreased and the nerve conduction velocity was accelerated significantly after 12 weeks of treatment in both groups (all $P<0.05$), and the difference of the treatment group was more obvious, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, FPG, 2 h PG and HbA1c in the treatment group tended to decrease compared with the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion:** Jinlida granules combined with alpha-lipoic acid in the treatment of type 2 DPN not only can improve the clinical symptoms but also accelerate the nerve conduction velocity, and the curative effect is definite.

Keywords diabetes; diabetic peripheral neuropathy; Jinlida granules; alpha-lipoic acid

糖尿病性神经病变可累及神经系统的任何部分,而在糖尿病性周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)中,远端对称性多发性神经病变是最常见的类型,根据不同诊断标准患病率达10%~96%^[1]。DPN可导致糖尿病足溃疡、坏疽、截肢,致残致死率高^[2]。但DPN病因复杂,病理生理机制尚未完全明确,目前主要采用传统的经典治疗方法,如甲钴胺、硫辛酸、依帕司他、前列腺素E1等,但这些药物疗效不一,单一用药效果不尽人意。津力达颗粒具有健脾助运、益气养阴的功效,从整体调节出发,不仅可降低患者血糖、改善胰岛素抵抗、保护β细胞,还可改善循环、调节血脂、抗氧化应激、保护神经损伤、改善周围神经病变症状。本研究旨在观察津力达颗粒联合硫辛酸治疗2型DPN的疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016年8月至2017年10月于吉林大学第二医院内分泌科住院的2型DPN患者62例。入选患者均符合《中国2型糖尿病防治指南(2013版)》^[1]中2型糖尿病及DPN的诊断,糖化血红蛋白(HbA1c)6.5%~7.5%。排除标准:1)非糖尿病导致的周围神经病变者;2)合并感染或糖尿病急性并发症者;3)合并心脑肝肾等重要脏器损害者;4)过敏体质者;5)治疗前1个月及治疗期间未使用其他作用于神经的药物。将62例患者随机分为观察组与对照组,每组31例。观察组男15例,女16例;年龄(55.13 ± 6.76)岁;糖尿病病程(6.26 ± 2.73)年;HbA1c (6.93 ± 0.28)%。对照组男16例,女15例;年龄(56.00 ± 6.99)岁;糖尿病病程(6.32 ± 2.95)年;HbA1c (6.92 ± 0.26)%。两组患者间性别、年龄、病程等一般情况差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经吉林大学第二医院医学伦理委员

会审核批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

两组均给予糖尿病教育、合理饮食运动、降糖、降脂、降压等综合治疗。对照组患者住院期间给予硫辛酸注射剂0.6 g/d静脉点滴,出院后改为硫辛酸胶囊(江苏万禾制药有限公司,国药准字H2010158,规格:0.1g*24粒/盒)0.2 g/次,3次/d,餐前0.5 h口服。观察组在对照组基础上加用津力达颗粒(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字Z20050845,规格:9g*9袋)9g/次,3次/d,餐后温开水冲服。两组均连续治疗12周。

1.3 观察指标

在治疗前及治疗后12周清晨空腹抽取静脉血监测空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)和HbA1c。采用多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)评估治疗前后两组患者的神经症状、神经反射及感觉功能。由吉林大学第二医院肌电图室同一位医师于治疗前后测定患者的一侧肢体胫神经及腓总神经的运动传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)和感觉传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)。

1.4 疗效判定

疗效判定标准参照文献[3]。显效:四肢疼痛、灼烧和麻木等感觉症状明显缓解或消失,腱、膝、踝反射恢复正常,肌电图神经SNCV或MNCV恢复正常或较治疗前增加 >5 m/s。有效:四肢疼痛、灼烧和麻木等感觉症状个别或部分缓解,腱、膝、踝反射未完全恢复正常,肌电图神经SNCV或MNCV较治疗前增加3~5 m/s。无效:上述症状及肌电图神经传导速度均无明显改善。计算公式:总有效率=(显效+有效)/总数×100%。

1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示；两两比较采用t检验。疗效为计数资料，以率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖变化

治疗前后两组患者FPG, 2 h PG及HbA1c水平均无明显变化；观察组较对照组有下降的趋势，但差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 两组治疗效果比较

治疗12周后，观察组治疗总有效率为87.1%[显

效18例(58.1%)、有效9例(29.0%)、无效4例(12.9%)]，显著高于对照组的71.0%[显效10例(32.3%)、有效12例(38.7%)、无效9例(29.0%)]，差异有统计学意义($\chi^2=11.226$, $P=0.024$)。

2.3 两组 TSCC 评分比较

治疗前两组TSCC评分相比，差异无统计学差异($P>0.05$)；治疗后两组评分均低于治疗前，且治疗后观察组TCSS评分明显低于对照组，两组间差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.4 两组治疗前后神经传导速度比较

治疗后观察组胫神经及腓总神经MNCV、SNCV较治疗前及对照组明显提高，差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

表1 2组治疗前后血糖变化($n=31$)

Table 1 Blood glucose changes before and after the treatment in the 2 groups ($n=31$)

组别	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbAlc/%
观察组			
治疗前	6.93 ± 0.45	9.73 ± 0.81	6.93 ± 0.28
治疗后	6.82 ± 0.35	9.50 ± 0.64	6.81 ± 0.27
P	0.289	0.259	0.066
对照组			
治疗前	6.88 ± 0.51	9.70 ± 0.88	6.92 ± 0.26
治疗后	6.86 ± 0.31	9.62 ± 0.73	6.86 ± 0.29
P	0.867	0.697	0.298

表2 2组治疗前后肌电图及TCSS评分变化($n=31$)

Table 2 Changes of EMG and TCSS scores before and after the treatment in the 2 groups ($n=31$)

组别	MNCV/(m·s ⁻¹)		SNCV/(m·s ⁻¹)		TCSS评分
	胫神经	腓总神经	胫神经	腓总神经	
观察组					
治疗前	36.51 ± 1.24	37.26 ± 1.19	36.81 ± 1.13	37.85 ± 1.27	9.68 ± 0.98
治疗后	42.31 ± 3.46 ^{**}	44.65 ± 5.77 ^{**}	41.82 ± 2.78 ^{**}	44.93 ± 5.46 ^{**}	6.94 ± 0.51
对照组					
治疗前	36.22 ± 1.38	37.20 ± 1.63	36.44 ± 1.06	37.80 ± 1.77	9.48 ± 1.12
治疗后	39.92 ± 3.32 [*]	41.17 ± 3.76 [*]	39.51 ± 2.38 [*]	41.96 ± 3.80 [*]	8.16 ± 1.04 [*]

与治疗前相比, ^{*} $P<0.05$ ；与对照组相比, ^{**} $P<0.05$ 。

Compared with pre-treatment, ^{*} $P<0.05$; compared with the control group, ^{**} $P<0.05$.

3 讨论

DPN是2型糖尿病最常见的并发症，同时是糖尿病非外伤性截肢的主要原因之一，临床所表现的肢体麻木、疼痛、蚁爬感、灼热感等症状，具有久、顽、杂的病变特点，其发病机制^[4]复杂，主要由长期高糖毒性作用导致的异常代谢通路(多元醇通路、己糖胺通路、PKC通路、PARP通路等)引起，多种代谢产物(糖基终末化产物、活性氧自由基、脂质等)在细胞内堆积，异常的代谢通路和代谢产物引起细胞内氧化应激反应，长期氧化应激反应又激活异常代谢通路，最终使神经细胞受损、坏死或凋亡。因此，血糖代谢紊乱是发病基础。

中医认为DPN属中医消渴合并痹证、痿证、血痹、脉痹范畴，其基本病机与气阴两虚、痰浊瘀血阻滞、络脉痹阻有关。《中国2型糖尿病防治指南(2017版)》^[1]新增糖尿病与中医药章节，同时推荐津力达颗粒为唯一可用于2型糖尿病治疗的中成药。津力达颗粒由人参、黄精、葛根、苦参、黄连、淫羊藿、苍术、茯苓等10余种中药组成，以络病理论^[5]指导方剂，从脾论治，健脾生津，益气养阴，清热化湿，在降糖同时调节脏腑机能。

Lian等^[6-7]研究证实：津力达颗粒在糖尿病前期、糖尿病及糖尿病相关并发症的治疗中均可发挥作用，主要通过直接降低血糖水平，提高胰岛细胞功能，解除高糖毒性，减轻氧化应激反应，减少高糖在周围神经细胞内的蓄积。宋郁珍等^[8-9]研究发现：在津力达颗粒给药30 d和8周后，2型糖尿病大鼠丙二醛(malondialdehyde, MDA)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等水平降低，超氧化歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH)等水平升高；且津力达颗粒还可降低血糖水平及改善胰岛素抵抗。金鑫等^[10-11]研究发现：津力达颗粒连续给药8周后，2型和1型糖尿病大鼠均出现胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平下降，高密度脂蛋白水平上升。

本研究未观察到两组患者在治疗前后血糖水平有明显变化，但观察组较对照组有下降趋势，考虑与入组患者例数较少及观察时间不长有关，未来有待进一步研究证实。但在血糖水平无明显变化的情况下，观察组患者DPN症状及神经电生理情况仍较对照组有明显改善，提示津力达颗粒有独立于降血糖之外的治疗DPN机制，与上述相关研究结果^[6-13]相符。

综上所述，津力达颗粒联合硫辛酸对DPN

发生发展过程中的不同角度、不同环节进行综合治疗，证明联合用药较单一用药可明显改善DPN的症状和神经电生理的指标，从而提高临床疗效和患者生活质量。

参考文献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.
- Chinese Diabetes Society. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013)[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 30(10): 893-942.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes[J]. JAMA, 2005, 293(2): 217-228.
- 汤晓丹, 参英. 神经系统临床生理学(下)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 4-5.
- TANG Xiaodan, SHEN Ying. Clinical physiology of nervous system (part II)[M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2003: 4-5.
- 陆游, 陆颖理. 糖尿病性周围神经病变发生机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(10): 1441-1445.
- LU You, LU Yingli. Progress in pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University. Medical Science, 2017, 37(10): 1441-1445.
- 吴以岭. 脉络论[M]. 北京: 科学技术出版社, 2010: 972-973.
- WU Yiling. Contextualism[M]. Beijing: Science and Technology Press, 2010: 972-973.
- Lian F, Tian J, Chen X, et al. The efficacy and safety of Chinese herbal medicine jinlida as add-on medication in type 2 diabetes patients ineffectively managed by metformin monotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130550.
- Tian J, Lian F, Yang L, et al. Evaluation of the Chinese herbal medicine Jinlida in type 2 diabetes patients based on stratification: Results of subgroup analysis from a 12-week trial[J]. J Diabetes, 2018, 10(2): 112-120.
- 宋郁珍, 赵建红, 王军媛, 等. 津力达颗粒对2型糖尿病大鼠氧化应激作用的影响[J]. 河南中医, 2013, 33(6): 875-876.
- SONG Yuzhen, ZHAO Jianhong, WANG Junyuan, et al. Effects of Jinlida granule on oxidative stress in type 2 diabetic rats[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2013, 33(6): 875-876.
- 刘安宁, 张高生, 黄晶, 等. 津力达颗粒对2型糖尿病大鼠骨骼肌氧化应激水平以及SIRT3表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(4): 323-325.
- LIU Anning, ZHANG Gaosheng, HUANG Jing, et al. The effects

- of Jinlida granules on the muscle oxidative stress and the expression of SIRT3 in diabetic rats[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017, 16(4): 323-325.
10. 金鑫, 张会欣, 崔雯雯, 等. 津力达颗粒对高脂诱导的胰岛素抵抗ApoE^{-/-}小鼠骨骼肌SREBP-1c的影响[J]. 中成药, 2015, 37(4): 705-710.
JIN Xin, ZHANG Huixin, CUI Wenwen, et al. Effect of Jinlida granules on SREBP-1c in skeletal muscle in fat-induced insulin resistance ApoE^{-/-} mice[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2015, 37(4): 705-710.
11. 薛嵩, 卢晓晓, 王超群, 等. 津力达颗粒对1型糖尿病大鼠脂代谢及氧化应激的影响[J]. 北京医学, 2016, 38(4): 319-321.
XUE Song, LU Xiaoxiao, WANG Chaoqun, et al. The effect of Jinlida granules on lipid metabolism and oxidative stress in type 1 diabetic rats[J]. Beijing Medical Journal, 2016, 38(4): 319-321.
12. 马晶, 吴东红, 柳杰, 等. 津力达颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J]. 中国医药, 2017, 12(9): 1363-1366.
MA Jing, WU Donghong, LIU Jie, et al. Clinical effect of Jinlida granules combined with methyl cobalamin on diabetic peripheral neuropathy[J]. China Medicine, 2017, 12(9): 1363-1366.
13. 刘鹏, 桂玉恒. 津力达颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. 中国当代医药, 2012, 19(5): 106-107.
LIU Peng, GUI Yuheng. The curative effect of Jinlida particles joint Mecobalamin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. China Modern Medicine, 2012, 19(5): 106-107.

本文引用: 曹桂, 彭静静, 赵淑杰. 津力达颗粒联合硫辛酸治疗2型糖尿病性周围神经病变的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(6): 1234-1238. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.016

Cite this article as: CAO Gui, PENG Jingjing, ZHAO Shujie. Efficacy of Jinlida granules combined with alpha-lipoic acid on the treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(6): 1234-1238. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.016