DOI:10.14172/j.issn1671-4008.2016.08.018

木丹颗粒治疗糖尿病性自主神经病疗效观察

郑能愐,谢文娟

[关键词]　糖尿病;糖尿病自主神经病;自主神经症状量表;心率变异性分析;木丹颗粒
[中图分类号]　R744.5+1　　[文献标志码]　B

糖尿病自主神经病(diabetic autonomic neuropathy,DAN)是以自主神经病变为首发症状的糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy,DPN),一般隐袭起病,缓慢发展,表现为排汗异常、胃肠道症状、性功能减退、排尿困难、直立性低血压以及静息时心动过速等[1,2]。目前的治疗原则主要是控制血糖和糖化血红蛋白水平、抗氧化应激、改善代谢紊乱、改善微循环、神经营养修复和对症治疗[1-3]。许多基础[4-7]和临床研究[8]发现木丹颗粒可以通过改善山梨醇代谢、修复神经损伤和神经保护等机制来改善糖尿病自主神经病症状。笔者采用木丹颗粒治疗糖尿病自主神经病,以自主神经症状量表分析(autonomic symptom profile,ASP)[9]和心率变异性分析(heart rate variability,HRV)[10]来评估疗效将更加客观、科学。

1　资料与方法

1.1　一般资料　入选标准[1]:(1)符合 1999 年WHO 修订的糖尿病诊断标准;(2)存在周围神经病变的临床表现(如肢体感觉障碍、腱反射减退或消失、肌无力等)和(或)电生理的证据;(3)自主神经病变为首发症状,表现为排汗异常、胃肠道症状、性功能减退、排尿困难、直立性低血压、反射性晕厥、瞳孔运动障碍、血管舒缩功能障碍、以及静息时心动过速等;(4) 排除导致周围神经病变和自主神经病变的其他原因,如急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病、腓骨肌萎缩症、多系统萎缩、帕金森病等;(5)签署知情同意书,同意配合治疗。

选取 2012 年 6 月—2015 年 12 月笔者所在医院神经内科和内分泌科收治且符合上述标准的 DAN 患者 79 例进行研究,随机分为观察组(49 例)和对照组(30 例),观察组治疗方案为:常规基础治疗+木丹颗粒治疗,观察组治疗方案为:仅给予常规基础治疗。其中观察组的临床资料为病程 1~11 年;男 30 例,女 19 例;年龄 20~75 岁,平均(56.6±14.4)岁;1 型糖尿病 11 例,2 型糖尿病 38 例。对照组的临床资料为病程 1~12 年;男 16 例,女 14 例;年龄 22~74 岁,平均(57.3±13.5)岁;1 型糖尿病 6 例,2 型糖尿病 24 例。

[作者单位] 264200 山东威海,解放军 404 医院神经内科(郑能愐),门诊部(谢文娟)

1.2　治疗方法　(1)常规基础治疗。控制血糖、血脂、血压、改善微循环等药物治疗,将空腹血糖控制在 4.4~7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖控制在 4.4~10.0 mmol/L,血脂、血压控制在正常或接近正常水平。(2)木丹颗粒治疗。口服木丹颗粒(糖末宁颗粒,奥达制药有限公司)7 g 治疗,3 次/d,疗程为 4 周。

1.3　观察和评价指标　入组患者均于治疗 4 周后进行自主神经症状量表的问卷调查和 24 h 动态心电图检查。(1)ASP 问卷调查方法[9]。采用 Suarez 建立的自主神经症状量表(ASP),该量表涵盖直立耐受功能、分泌功能、男性性功能、排尿功能、胃轻瘫、腹泻、便秘、瞳孔运动、血管舒缩、反射性晕厥、睡眠等方面内容, 由受检者根据问卷内容填涂量表,无法独立完成时,由实验实施者提问填写,实验实施者根据受检者的填涂内容的赋值(即填涂圈后的分数值)来统计分值。(2)HRV 分析方法[10]。24 小时动态心电图检查所使用的仪器选用英国 OXFORD 公司生产的 Medilog Excel 三通道 Holter 分析系统,对 HRV 分析采用时域指标如:24 小时全部正常窦性心搏间期(SDNN)、每 5 分钟正常窦性心搏间期标准差的平均值(SDNN5)、每 5 分钟正常窦性心搏间期平均值的标准差(SDANN)、相邻正常窦性心搏间期差值的方根(RMSSD)、24 小时记录正常窦性心搏间期差值>50 ms 的百分比(PNN50)。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,参数比较采用成组 t 检验进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组患者一般资料比较　两组患者的病程、性

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

别比例、年龄差异比较，经 t 检验，P 值均>0.05，无统计学意义。

2.2 两组患者 ASP 评分值 观察组治疗后 ASP 评分值为 6.79±1.53，对照组治疗后为 7.72±1.44，经 t 检验，P 值<0.05，具有统计学意义。

2.3 两组患者 HRV 各项指标结果 观察组 HRV 各项指标结果明显优于对照组，经 t 检验，P 值均<0.05，具有统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者 HRV 各项指标结果比较

	SDNN(ms)	SDNN5(ms)	SDANN(ms)	RMSSD(ms)	PNN50(%)
观察组	129.33±19.59	49.29±20.78	117.67±22.46	52.73±17.86	9.57±3.96
对照组	115.61±14.57	43.25±14.38	109.51±26.44	43.88±13.61	7.52±4.87

3 讨 论

DAN 的病因和发病机制目前尚不清楚，大多数学者认为是多因素所致，主要包括代谢机制异常、免疫机制异常、微血管病变、生长因子缺乏、层黏连蛋白缺乏等[11]，导致自主神经纤维脱髓鞘或轴索变性脱失等病理改变。临床症状主要表现为排汗异常、胃肠道症状、性功能减退、排尿困难、直立性低血压以及静息时心动过速等。目前许多相关临床研究仅局限于观察临床症状程度的改善，采用的评价标准主要是自觉症状积分标准（如显效、好转、无效），存在一定程度的主观性，笔者采用 ASP 和 HRV 诸指标来评估疗效将更加客观、量化。

ASP 是 Suarez 等[9]在自主反射筛选量表(autonomic reflex screen，ARS)基础上改制而成的，评价直立耐受功能、分泌功能、男性性功能、排尿功能、胃轻瘫、腹泻、便秘、瞳孔运动、血管舒缩、反射性晕厥、睡眠等方面的内容，是目前国际公认的最全面、系统量化自主神经症状损害程度的量表。笔者发现观察组患者 ASP 评分较对照组明显下降，提示自主神经症状明显改善。

HRV 是公认的判断糖尿病心血管自主神经病变最准确、最敏感的指标，比 Ewing 心血管反射试验更能早期发现心脏自主神经病变，推荐临床常规应用[10]，目前临床上通常采用 SDNN、SDNN5、SDANN、RMSSD、PNN50 等指标来进行 HRV 的时域分析。笔者发现观察组患者 SDNN、SDNN5、SDANN、RMSSD、PNN50 等指标较对照组明显改善，提示心血管自主神经症状明显改善。

木丹颗粒主要由黄芪、延胡索(醋制)、三七、赤芍、丹参、川芎、红花、苏木、鸡血藤组成，具有益气活血、祛瘀生新、通络止痛等功效，特别适合应用于气虚脉阻证的糖尿病周围神经病(主要表现为四肢麻木、四肢疼痛、倦怠乏力、神疲懒言、自汗、肌肤甲错、面色晦暗、舌体胖、舌质暗或有瘀斑)，而绝大多数糖尿病自主神经病患者临床表现符合气虚脉阻证。国内学者王镁等[4]发现 DPN 大鼠模型坐骨神经 Na^+-K^+-ATP 酶的活性显著降低，而 Na^+-K^+-ATP 酶的活性与胫、腓神经传导速度显著相关，木丹颗粒能够明显提高 Na^+-K^+-ATP 酶的活性从而改善神经传导速度。于世家等[5]发现木丹颗粒可以减轻 DPN 大鼠模型体内红细胞山梨醇 (red blood cell sorbitol，RBCS)蓄积，改善山梨醇代谢来治疗 DPN。王巍等[6]研究发现木丹颗粒可以改善 DPN 大鼠神经神经膜细胞以及轴突中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)表达降低，提示木丹颗粒对神经组织的保护作用。于世家等[7]发现木丹颗粒可以通过上调神经生长因子(neurotrophic growth factor，NGF)mRNA 表达来实现其防治 DPN 的作用。寇爱秋等[8]观察木丹颗粒治疗 DPN(气虚脉阻证)的安全性和有效性试验显示，木丹颗粒在改善神经传导速度方面优于甲钴胺，其安全性良好，无明显的不良反应。综上所述，木丹颗粒通过改善山梨醇代谢、修复神经损伤和神经保护等机制来改善 DPN 动物模型和 DPN 患者的相关指标。

笔者发现木丹颗粒可以改善 ASP 分值和 HRV 指标，反映患者的主观临床症状和客观物理检查结果均提示疗效显著，改善自主神经症状，减轻自主神经损害，支持以上的治疗机制学说。但是该研究患者的例数相对较少，缺乏长期的临床随访，缺乏药物不良反应的监测，建议进一步扩大样本量并进行多中心随机对照双盲研究以全面评估疗效以及药物不良反应。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Tesfaye S，Bouhon AJ，Dyck PJ，et al. Diabetic neuropathies：update on definitions，diagnostic criteria，estimation of severity，and treatments[J]. Diabetes Care，2010，33(10)：2285-2293.

[3] Bril V. Treatments for diabetic neuropathy[J]. J Peripher Nerv Syst，2012，17(S2)：22-27.

[4] 王 镁，张 兰，于世家，等. 木丹颗粒对实验性糖尿病大鼠坐

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

骨神经 Na^+-K^+-ATP 酶活性的影响[J]. 中国新药与临床病理, 2003,14(6):391-392.
[5] 于世家,王　镁,张　兰,等. 糖末宁对糖尿病大鼠神经传导速度和红细胞山梨醇的影响[J]. 中成药,2004,26(5):405-407.
[6] 王　巍,于世家,谢映红. 糖末宁颗粒对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华保健医学杂志,2012,14(1):19-21.
[7] 于世家,张　兰,王　镁,等. 糖末宁颗粒剂对糖尿病大鼠坐骨神经生长因子基因表达影响的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2004,20(2):169-170.
[8] 寇爱秋,张广德,魏子孝,等. 糖末宁颗粒治疗糖尿病性周围神经病变(气虚脉阻证)432 例临床研究[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(1):66-69.
[9] Suarez GA,Opfer-Gehrking TL,Offord KP,et al.The Autonomic Symptom Profile:a new instrument to assess autonomic symptoms[J]. Neurology,1999,52(3):523-528.
[10] PoP-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes:a clinical perspective[J]. Diabetes Care,2010,33(2):434-441.
[11] 栾　松,崔丽英. 糖尿病性周围神经病发病机制和电生理研究进展[J]. 临床神经电生理学杂志,2005,14(1):44-47.

[2016-02-15 收稿,2016-03-13 修回]　[本文编辑:王军红]

DOI:10.14172/j.issn1671-4008.2016.08.019

热性惊厥患者血清 NSE、CK-MB、hs-cTnT 水平及临床意义

李　冉,孙兆燕,李　华

[关键词]　热性惊厥;神经元特异性烯醇化酶;肌酸激酶同工酶;超敏肌钙蛋白 T;心肌损伤;脑损伤
[中图分类号]　R725　　[文献标志码]　B

热性惊厥(febrile seizures,FS)是颅外感染性疾病初期急起发热时出现的惊厥发作,儿童时期较为常见,发病率约为 2%~5%。近年来有临床研究显示 FS 对机体可能产生多器官损害,而心、脑是其中最易受损的脏器。本研究通过观察 FS 患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)水平变化,探讨不同类型热性惊厥对脑组织及心肌的影响。现将结果报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2013 年 7 月—2015 年 6 月在新汶矿业集团莱芜中心医院儿科住院治疗的 FS 患者共 83 例,其原发疾病均为上下呼吸道感染,排除伴随心血管疾病、颅内感染、癫痫、脑性瘫痪及其他各种脑部器质性病变的惊厥患者。所有入选患者根据临床表现分为单纯性热性惊厥组(simple febrile seizures,SFS)和复杂性热性惊厥组(complex febrile seizures,CFS)。目前 FS 分型标准尚不完全统一,笔者综合分析参考文献[1-3],制定如下分型标准。单纯性热性惊厥:(1)惊厥呈全面性发作,通常为全面性强直阵挛发作;(2)发作时间短,持续不超过 10 min;(3)一次热程中只有一次惊厥发作;(4)惊厥发作后不遗留异常的神经系统体征。同时具备以上 4 个条件方能诊断 SFS。复杂性热性惊厥:(1)局限性惊厥发作;(2)惊厥持续时间长(≥10 min),甚至呈惊厥持续状态;(3)丛集式发作,一次热程中尤其是 24 h 内惊厥反复发作≥2 次。具备以上任何一条即可诊断 CFS。按以上标准将 83 例 FS 患者分为两组,其中 SFS 组 62 例,男 48 例,女 14 例,男女比例为 3.43:1,平均年龄(2.62±1.46)岁;CFS 组 21 例,男 16 例,女 5 例,男女比例 3.20:1,平均年龄(2.70±1.39)岁。另在同时期于本科室住院的单纯上呼吸道感染患者中随机抽取 30 例作为对照组。三组患者在性别、年龄方面的差异经比较均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2　方法　所有患者入院后 2 h 内抽取静脉血 4 ml,使用罗氏公司生产的 Roche Cobas-601 电化学发光检测仪分别检测。试剂为配套试剂。所有测定步骤均严格按照操作说明书进行,由专一技师统一操作,剔除溶血标本。NSE 参考范围<16.30 ng/ml,CK-MB 定量为 0.10~4.94 ng/ml,hs-cTnT 为 0.00~14.00 pg/ml,高于此范围为异常。

1.3　统计学处理　采用 PEMS 3.2 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　三组患者 NSE、CK-MB、hs-cTnT 异常率比较　将 SFS 组和 CFS 组患者 NSE、CK-MB、hs-cTnT 的异常率分别和对照组进行比较。SFS 组与对

[作者单位] 271100 山东莱芜,山东省新汶矿业集团莱芜中心医院儿科(李冉,孙兆燕,李华)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net