

# 晚蚕沙外熨联合甲钴胺治疗寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变临床疗效研究

董霞 梁利娜 李秀峰 张凯贤 邢桂娥 徐磊 王阿芳 魏淑凤

**摘要** **目的** 探讨晚蚕沙外熨联合甲钴胺对寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变患者临床疗效。**方法** 将2017年3月~2019年5月231例北京中医药大学房山医院门诊收治的寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变患者随机分为实验组(甲钴胺500 $\mu$ g,3次/天,口服+晚蚕沙外熨肢体麻凉痛部位, $n=121$ 例)和对照组(甲钴胺500 $\mu$ g,3次/天,口服, $n=110$ 例),治疗周期为4周,观察两组治疗前后临床有效率、临床症状积分、肢运动神经传导速度(MNCV)以及感觉神经传导速度(SNCV)、多伦多(Toronto)临床神经病变评分的差异。**结果** 实验组总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组临床症状积分及Toronto临床评分较治疗前均明显下降,MNCV与SNCV较治疗前均明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,实验组临床症状积分较对照组下降更加明显( $P<0.05$ )、MNCV与SNCV较对照组提升更加明显( $P<0.05$ )。**结论** 晚蚕沙外熨联合甲钴胺口服可有效改善寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变患者的临床症状及多伦多临床神经病变评分,较单纯甲钴胺口服临床疗效更好,值得临床推广。

**关键词** 晚蚕沙 甲钴胺 寒凝血瘀 糖尿病周围神经病变

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.07.024

**Clinical Effect of Night Silkworm Exfoliation Combined with Mecobalamin in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy of Cold Blood**

**Stasis Type.** Dong Xia, Liang Lina, Li Xiufeng, et al. Department of Rheumatology and Endocrinology, Fangshan Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China

**Abstract Objective** To explore the clinical effect of night silkworm exfoliation combined with mecobalamin on patients with diabetic peripheral neuropathy of cold blood stasis type. **Methods** From March 2017 to May 2019, 231 patients with cold-coagulation and blood stasis type diabetic peripheral neuropathy admitted to our hospital's outpatient clinic were randomly divided into the test group (Mecobalamin 500 $\mu$ g, 3 times/d, oral + night silkworm sand external ironing the area of numbness and pain,  $n=121$  cases) and the control group (Mecobalamin 500 $\mu$ g, 3 times/d, oral,  $n=110$  cases). The treatment period was 4 weeks. The clinical effective rate and clinical symptom scores of the two groups before and after treatment were observed. And the difference in Toronto clinical scores was compared. **Results** The total effective rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the clinical symptom scores and Toronto clinical scores of the two groups were significantly lower than those before treatment, and the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ). After treatment, the clinical symptom scores of the experimental group decreased more significantly than the treatment group ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Night silkworm sand external ironing combined with oral administration of mecobalamin can effectively improve the clinical symptoms and Toronto clinical neuropathy scores in patients with diabetic peripheral neuropathy of cold blood stasis type. It has better clinical efficacy than oral mecobalamin alone and is worthy of clinical promotion.

**Key words** Late silkworm excrement; Mecobalamin; Cold blood stasis; Diabetic peripheral neuropathy

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病患者常见的慢性并发症,其起病隐匿,发生率高,致残率高<sup>[1,2]</sup>。其发病机制尚未完全明确,多认为是与糖尿病患者血糖长期未得到有效控制而引起机体代谢紊乱、微循环障碍、免疫缺陷等

原因有关<sup>[3]</sup>。患者主要临床症状表现为对称性疼痛、肢体麻木、感觉障碍,对患者的生存质量和寿命构成极大威胁<sup>[4]</sup>。因此早期诊断和有效治疗有重要的临床意义。既往临床常规治疗方案为在控制血糖的基础上应用甲钴胺等营养神经类西药,以延缓患者病情进展,改善患者临床症状,但该疗法仅为对症治疗,临床疗效并不理想,而近年来,经临床不断研究与实践,中医药疗法在DPN患者的治疗中取得了较大进展,并且在大量研究报道中显示出了令人鼓舞的结

基金项目:北京市科技计划项目(Z161100000516023)

作者单位:102400 北京中医药大学房山医院风湿内分泌科

通讯作者:魏淑凤,电子邮箱:weifeng19711009@126.com

果<sup>[5]</sup>。本研究旨在从中西医结合干预 DPN 的角度出发,运用甲钴胺口服联合晚蚕沙外熨治疗寒凝血瘀型 DPN,探讨晚蚕沙外熨治疗 DPN 的临床疗效,为临床 DPN 的诊治提供更多选择。

### 对象与方法

1. 一般资料:将 2017 年 3 月 ~ 2019 年 5 月北京中医药大学房山医院收治的 231 例寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变患者纳入研究并随机分为实验组和对照组。实验组 121 例,其中男性 61 例,女性 60 例,患者年龄 50 ~ 69 岁,患者平均年龄  $57.71 \pm 6.34$  岁,糖尿病病程 5 ~ 15 年,平均病程  $8.42 \pm 3.21$  年;对照组 110 例,其中男性 58 例,女性 52 例,患者年龄 49 ~ 68 岁,平均年龄  $57.59 \pm 6.28$  岁,糖尿病病程 5 ~ 14 年,平均病程  $8.37 \pm 3.19$  年。

2. 纳入标准和排除标准:纳入标准:①符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013)》中所提出的 2 型糖尿病周围神经病变西医临床诊断标准;②符合中华中医药学会制定的《糖尿病周围神经病变中医防治指南》中所提糖尿病周围神经病变中医临床诊断标准,且经中医辨证为寒凝血瘀证,即肢体麻木,或小腿抽搐,腿足挛急,发凉冷痛,夜间为甚,失眠多梦,神疲乏力,腰膝酸软,头晕耳鸣,舌质淡胖色暗,苔白滑,脉细数或细涩<sup>[6]</sup>;③受试年龄 15 ~ 70 岁;④空腹血糖  $5.0 \sim 7.0$  mmol/L,餐后血糖  $6.5 \sim 10.0$  mmol/L,糖化血红蛋白  $< 7.5\%$ ;⑤局部皮肤完整无破溃,无凝血功能障碍;⑥应用依帕司他、甲钴胺、硫辛酸等相关治疗药物停药 1 周以上;⑦入组前已告知本研究方案详情,且由患者本人签署知情同意入组书。排除标准:①不符合中医寒凝血瘀证诊断标准及西医诊断标准的 DPN 患者;②年龄  $< 15$  岁,或  $> 70$  岁者;③妊娠、正准备妊娠或哺乳期患者,有严重肝、肾、心功能不全者;④有过敏体质或对治疗用药、对照药过敏者;⑤非糖尿病所引起的周围神经病变或合并其他周围神经病变病因;⑥合并严重感染、下肢破溃、高渗性昏迷等糖尿病急性并发症;⑦合并有精神疾病、认知障碍、意识障碍等而无法配合本次研究。

3. 研究方法:对照组予西药甲钴胺  $500\mu\text{g}$ (商品名:弥可保,卫材中国药业有限公司)口服,每天 3 次;实验组在对照组基础上加用晚蚕沙外熨肢体麻凉痛部位。由药剂科专业人员经火炒制预处理后的晚蚕沙,炒制后取 500g 蚕沙并加入黄酒 100ml 予以浸泡 2h,然后取大小约  $12\text{cm} \times 20\text{cm}$  的分隔布袋,将浸泡

后的蚕沙装入其中并置于已预热为  $42^\circ\text{C}$  的恒温箱中,放置 1h 后,用毛巾包裹分隔布袋并在患者肢体麻凉痛部位来回熨敷,每次 20min,每天熨敷 2 次,每天更换 1 次晚蚕沙。治疗周期 4 周。

4. 观察指标:观察两组患者年龄、糖尿病病程、治疗前后临床症状积分、治疗前后下肢运动神经传导速度(MNCV)以及感觉神经传导速度(SNCV)、多伦多(Toronto)临床神经病变评分以及临床有效率。其中 MNCV、SNCV 使用肌电图仪检测,临床症状包括肢体麻木、肢体痛、手足畏寒发凉,每个症状按轻中重分别记 2 分、4 分、6 分,症状积分采用尼莫地平法:(治疗前积分 - 治疗后积分)  $\div$  治疗前积分  $\times 100\%$ ,积分越高说明症状越重。

5. 疗效评价标准<sup>[6]</sup>:参照《中药新药临床研究指导原则》,将患者疗效按临床痊愈、显效、有效、无效四类评价,其中临床痊愈为治疗后各项临床症状、体征基本消失或全部消失,MNCV 及 SNCV 加快幅度  $> 5\text{m/s}$ ,症状积分减少  $\geq 90\%$ 。显效为治疗后各项临床症状、体征明显缓解,MNCV 及 SNCV 加快幅度为  $3 \sim 5\text{m/s}$ ,症状积分减少  $\geq 70\%$ 。有效为治疗后各项临床症状、体征有所好转,MNCV 及 SNCV 加快幅度  $< 3\text{m/s}$ ,症状积分减少  $\geq 30\%$ 。无效为治疗后各临床症状、体征无改善或加重,MNCV 及 SNCV 无加快,症状积分减少  $< 30\%$ 。计算  $1 - \text{无效率}$  为治疗总有效率并用于两组疗效评价比较。

6. 统计学方法:采用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用  $t$  检验,计数资料以率( $\%$ )表示,用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组一般资料比较:两组患者年龄、糖尿病病程比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1)。

表 1 两组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	糖尿病病程(年)
对照组	110	$57.59 \pm 6.28$	$8.42 \pm 3.21$
实验组	121	$57.71 \pm 6.34$	$8.37 \pm 3.19$

2. 两组 MNCV、SNCV 比较:治疗后,两组 MNCV、SNCV 较治疗前均明显提升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),实验组 MNCV、SNCV 较对照组提升更为明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表2 治疗前后两组 MNCV、SNCV 比较 ( $\bar{x} \pm s, m/s$ )

组别	MNCV		SNCV	
	正中神经	腓神经	正中神经	腓神经
对照组 ( $n = 110$ )				
治疗前	40.21 ± 1.66	38.24 ± 1.87	40.22 ± 2.81	33.64 ± 1.91
治疗后	45.56 ± 2.45*	41.56 ± 2.11*	44.73 ± 2.55*	37.55 ± 2.23*
实验组 ( $n = 121$ )				
治疗前	39.52 ± 1.61	38.21 ± 1.65	40.24 ± 2.81	33.61 ± 2.01
治疗后	54.33 ± 2.04**#	47.33 ± 2.27**#	50.45 ± 2.62**#	42.21 ± 2.67**#

与同组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较, #  $P < 0.05$

2. 两组临床疗效评价: 实验组总有效率(临床痊愈 + 显效 + 有效)明显高于对照组 ( $P < 0.05$ , 表3)。

表3 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	110	0(0)	5(4.5)	59(53.5)	46(42.0)	58.0
实验组	121	5(4.1)	14(11.6)	86(71.1)	16(13.2)	86.8*

与对照组比较, \*  $P < 0.05$

3. 两组临床症状积分及 Toronto 临床评分比较: 治疗后两组临床症状积分及 Toronto 临床评分较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。实验组临床症状积分较治疗组下降更加明显, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ , 表4)。

表4 两组临床症状积分及 Toronto 临床评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	临床症状积分	Toronto 临床评分
对照组 ( $n = 110$ )		
治疗前	9.38 ± 2.26	10.72 ± 2.87
治疗后	6.15 ± 2.98*	8.32 ± 3.85*
实验组 ( $n = 121$ )		
治疗前	9.62 ± 2.33	10.57 ± 2.42
治疗后	4.58 ± 2.66**#	7.18 ± 2.93*

与同组治疗前比较, \*  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较, #  $P < 0.01$

4. 安全性评价: 两组患者在治疗前后监测血常规及肝肾功能, 均未见明显异常。

### 讨 论

糖尿病是临床中最为常见的慢性内分泌性疾病, 并且具有发生率高、病程长、难治愈、并发症多、病死率高的特点, 若患者未经有效治疗, 在长期高血糖作用下, 可引发眼、肾、神经、血管等多组织、器官并发症, 而其中, DPN 即为高发并发症类型<sup>[7,8]</sup>。近年来, 随着生活水平不断提高、人们不良饮食习惯的不断增多以及我国老龄化趋势的不断加深, 糖尿病发

生率也呈爆发式增长, 随之而来的, DPN 患者也愈发多见, 而 DPN 也是糖尿病患者残疾、死亡的主要原因之一, 因此, DPN 的治疗也越来越受到临床重视, 如何进一步提高患者临床疗效、改善一直是临床重点研究问题。既往, 以神经营养类西药为主的常规治疗方案多是对症治疗, 不仅价格昂贵, 并且作用较为单一, 往往无法获得满意的临床疗效<sup>[9,10]</sup>。

在中医学理论中, DPN 可归属于“麻木”、“不仁”、“血痹”、“痿证”等范畴中, 认为其主要是因糖尿病病程日久, 气阴损耗致使阴阳气血亏虚, 血行不畅, 脉络痹阻而发病, 而在中医临床辨证中, 寒凝血瘀证十分常见, 其病理机制常涉及“寒、湿、虚、瘀”, 属典型的本虚标实证<sup>[11]</sup>。故本研究从 DPN 患者中寒凝血瘀的发病机制出发, 运用中药(晚蚕沙)外熨疗法温经散寒、活血通络止痛针对性治疗寒凝血瘀型 DPN。晚蚕沙性味辛、温, 归肝、脾经, 具有祛风除湿、和胃化浊、活血通络等功效; 而现代研究认为晚蚕沙不仅具有良好的抗炎镇痛作用, 并且可抑制  $\alpha$ -糖苷酶活性而改善机体糖、脂代谢异常<sup>[12,13]</sup>。《本草拾遗》:“炒黄, 袋盛浸酒, 去风缓诸节不随, 皮肤顽痹, 腹内宿冷, 冷血, 瘀血, 腰脚痛冷”。黄酒别名又称为清酒或米酒, 味辣、辛、微甘, 性大热, 药性升、散皆可, 具有祛风御寒、活血化瘀之功效, 使用黄酒炮制晚蚕沙, 不仅能促使晚蚕沙成分溶解、药效增加, 并且二者合用之下可进一步提高温经散寒、活血通络之功效。外熨法是在传统中医“烫熨疗法”发展而来, 指的是将炮制后的中药包裹加热, 于患者不适或病变部位的穴位、经络处来回摩擦、运转, 此时中药药性可通过温热之力的刺激透过皮肤, 渗入血脉、经络, 并发挥行气活血、化瘀止痛、温经通络、散寒除湿的作用<sup>[14]</sup>。有研究显示局部热熨疗法对糖尿病周围神经病变的疗效确切<sup>[15]</sup>。

综上所述, 与单独应用甲钴胺治疗 DPN 比较, 联合晚蚕沙(黄酒制)热熨治疗患者肢体麻木、畏寒发

凉等症改善更为明显,且无明显不良反应,操作方便,价格低廉,易于被患者所接受,可作为一种适宜技术长期在基层临床推广。

### 参考文献

- 1 杨帆, 凤梅, 玉娇. 糖尿病周围神经病变的临床研究进展[J]. 医学综述, 2017, 34(2): 1991-1996
- 2 Wu Y, Huang Y, Huang H, *et al.* Porous Fe@C composites derived from silkworm excrement for effective separation of anisole compounds [J]. ACS Omega, 2019, 4(25): 21204-21213
- 3 潘琦, 晓霞, 忆力. 北京地区老年糖尿病患者周围神经病变情况调查[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(9): 1036-1041
- 4 杨小辉, 毛庆龙, 唐哲明, 等. 周围神经减压对糖尿病周围神经病神经感觉恢复的研究[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(1): 53-55
- 5 Li Q, Liao S, Zhi H, *et al.* Characterization and sequence analysis of potential biofertilizer and biocontrol agent *Bacillus subtilis* strain SEM-9 from silkworm excrement [J]. Can J Microbiol, 2019, 65(1): 45-58
- 6 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组. 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
- 7 Zheng TY, Su SL, Cai HD, *et al.* Silkworm excrement bacterial communities diversity in different instars based on 16S rDNA sequence analysis [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2017, 42(16): 3098-3105
- 8 Li Q, Liao S, Wei J, *et al.* Isolation of *Bacillus subtilis* strain SEM-

- 2 from silkworm excrement and characterisation of its antagonistic effect against *Fusarium* spp [J]. Can J Microbiol, 2020, 66(6): 401-412
- 9 Duan H, Zhang Q, Liu J, *et al.* An integrated approach based on network pharmacology combined with experimental verification reveals AMPK/PI<sub>3</sub>K/Akt signaling is an important way for the anti-type 2 diabetic activity of silkworm excrement [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 601-616
- 10 国家药品监督管理局. 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: 235-237
- 11 赵天奇, 张兰. 糖尿病周身神经病变中西医结合诊治研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(11): 216-219
- 12 Wang R, Guo J, Xu Y, *et al.* Evaluation of silkworm excrement and mushroom dreg for the remediation of multiple heavy metal/metalloid contaminated soil using pakchoi [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2016, 124: 239-247
- 13 张凯贤, 魏淑凤, 董霞, 等. 晚蚕沙外敷治疗寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变的初步探讨[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(7): 760-763
- 14 刘泉, 乔凤霞, 叶菲, 等. 蚕沙提取物的抗糖尿病作用研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 16(19): 1589-1592
- 15 李秀峰, 董霞, 魏淑凤. 晚蚕沙外敷治疗老年人糖尿病周围神经病变的效果评价[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(4): 399-402

(收稿日期: 2021-03-01)

(修回日期: 2021-03-04)

(接第 143 页)

- 6 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学(第 7 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 223-241
- 7 中华医学会儿科学分会呼吸学组儿科支气管镜协作组, The Pediatric Bronchoscopy Collaborative Group, The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, 等. 儿科支气管镜术指南(2009 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(10): 740-744
- 8 中国儿童肺炎原体肺炎感染实验室诊断规范和临床实践专家共识(2019 年) [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(5): 366-373
- 9 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 856-862
- 10 毕永春, 罗浔阳, 李玉麒, 等. CRP 与血常规联合检测在儿科急性上呼吸道感染诊断中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(10): 1738-1740
- 11 Waites KB, Xiao L, Liu Y, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond [J]. Clin Micro Rev, 2017, 30(3): 747-809
- 12 陈秋雨. 肺炎支原体肺炎免疫机制研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(4): 231-234
- 13 Wang K, Gao M, Yang M, *et al.* Transcriptome analysis of bronchoalveolar lavage fluid from children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia reveals novel gene expression and immunodeficiency [J]. Human Genomics, 2017, 11(1): 4

- 14 Hanna Knihtilä, Anne Kotaniemi-yrjänen, Pelkonen AS, *et al.* Serum chitinase-like protein YKL is linked to small airway function in children with asthmatic symptoms [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30(8): 803-809
- 15 Lee CG, Hartl D, Lee GR, *et al.* Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis [J]. J Exp Med, 2009, 206(5): 1149-1166
- 16 Simone MC Spoorberg, Stefan MT Vestjens, Ger T Rijkers, *et al.* YKL-40, CCL18 and SP-D predict mortality in patients hospitalized with community-acquired pneumonia [J]. Respirology, 2017, 22(3): 542-550
- 17 Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine [J]. FEBS Letters, 1992, 307(1): 97-101
- 18 Abul H, Abul A, Khan I, *et al.* Levels of IL-8 and myeloperoxidase in the lungs of pneumonia patients [J]. Mole Cell Biochem, 2001, 217(1-2): 107-112
- 19 Zhou J, Ren L, Chen D, *et al.* IL-17B is elevated in patients with pneumonia and mediates IL-8 production in bronchial epithelial cells [J]. Clinical Immunology, 2017, 175: 91-98
- 20 Letuve S, Kozhich A, Arouche N, *et al.* YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages [J]. J Immunol, 2008, 181(7): 5167-5173

(收稿日期: 2021-01-30)

(修回日期: 2021-02-20)