

· 专题研究 ·

糖尿病痛性神经病变药物治疗的疗效和安全性研究

邹俊杰 赵瑛 石勇铨 郑骄阳 刘志民

【摘要】 **目的** 探讨钙离子拮抗剂(尼莫地平,商品名尼莫同)、前列腺素 E₁ 制剂[前列地尔(商品名保达新)、前列腺素 E₁ 脂微球制剂(商品名凯时)]、胰激肽原酶制剂(商品名怡开)、维生素(Vit)B₁₂ 衍生物(甲钴胺,商品名弥可保)治疗糖尿病痛性神经病变的疗效及安全性。**方法** 采用随机盲法将 150 例糖尿病痛性神经病变患者随机均分为 5 组:A 组予尼莫地平 10 mg 加入 1 000 ml 生理盐水静脉滴注,8 h 滴完,每日 1 次,疗程为 14 d; B 组予前列地尔 20 μg 加入 250 ml 生理盐水静脉滴注,疗程为 14 d; C 组予前列腺素 E₁ 脂微球制剂 20 μg 加入 40 ml 生理盐水静脉注射,疗程为 28 d; D 组予胰液肽原酶注射液 40 U 肌肉注射,疗程为 28 d; E 组予甲钴胺 500 μg 肌肉注射,疗程为 28 d。**结果** 5 组患者的临床症状均有不同程度改善,A、B、C、D 和 E 组治疗有效率分别为 76.7% (23/30 例)、66.7% (20/30 例)、70.0% (21/30 例)、80.0% (24/30 例)和 70.0% (21/30 例);神经传导速度及踝 肱指数均有不同程度的改善,治疗过程中肝、肾功能及血、尿常规无明显改变;E 组治疗后踝 肱指数有所改善,但治疗前、后的差异无显著性。**结论** 钙离子拮抗剂、前列腺素 E₁ 制剂、胰激肽原酶制剂、VitB₁₂ 衍生物治疗糖尿病痛性神经病变的疗效显著,安全可靠,可推广应用于临床。

【关键词】 糖尿病;神经病变;前列腺素 E₁;尼莫同;弥可保

Investigation on the efficacy and safety of nimodipine, PGE₁, Lipo PGE₁, kininogenase and methylcobalam in in the treatment of painful diabetic neuropathy ZOU Junjie, ZHAO Ying, SHI Yongquan, et al Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of nimodipine (Nimotop), PGE₁, Lipo PGE₁, kininogenase and methylcobalam in in the treatment of painful diabetic neuropathy. **Methods** 150 patients with painful diabetic neuropathy were randomly divided into 5 groups: treated with nimodipine (Nimotop); with PGE₁; with Lipo PGE₁; with kininogenase; with methylcobalam in. All patients were treated for 2 or 4 weeks. The changes of the clinical symptoms and signs were observed. Liver and kidney functions, blood routine were also recorded. **Results** NCV, ABI, the symptoms and signs of patients in the five groups ameliorated significantly. The Liver and kidney function, blood routine had not changed remarkably. **Conclusion** The efficacy of nimodipine, PGE₁, Lipo PGE₁, kininogenase and methylcobalam in in the treatment of painful diabetic neuropathy is obvious. (Shanghai Med J, 2005, 28: 20-22)

【Key words】 Diabetes mellitus; Neuropathy; PGE₁; Nimotop; Methylcobalam in

糖尿病痛性神经病变是常见的糖尿病慢性并发症,多因糖尿病引起局部组织小血管急、慢性缺血及缺氧导致神经纤维损伤造成疼痛,另外也可能由末梢循环障碍及山梨醇通路、肌醇降低、非酶促组织蛋白糖基化等代谢紊乱引起疼痛,临床选择治疗方案较困难^[1]。针对糖尿病痛性神经病变的发病机制,本研究应用钙离子拮抗剂(尼莫地平)、前

列腺素 E₁ 制剂、胰激肽原酶制剂及维生素(Vit) B₁₂ 衍生物等药物治疗糖尿病痛性神经病变,并观察其疗效及安全性。

对象与方法

一、研究对象

150 例 2 型糖尿病患者,均符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准,病程为 6 ~ 17 年,同时伴有:糖尿病痛性神经病变的临床表现,如烧灼感、针刺感、电击感和痉挛性疼痛;肌电图检查神经传导速度(NCV)有以下两项或两项以上减慢,包括正中神经、尺神经和胫神经的运动传导速

基金项目:上海市科委重大科技攻关项目(04dz19503)

作者单位:200003 上海,第二军医附属大学长征医院内分泌科(邹俊杰、石勇铨、郑骄阳、刘志民),神经内科(赵瑛)

度 (MNCV)和腓浅神经、正中神经感觉传导速度 (SNCV); 排除其他神经系统疾患。

将 150例患者随机分为 5组:A组 30例,男 18例,女 12例;平均年龄为 (66 ±8)岁;B组 30例,男 16例,女 14例;平均年龄为 (67 ±8)岁;C组 30例,男 19例,女 11例;平均年龄为 (65 ±8)岁;D组 30例,男 18例,女 12例;平均年龄为 (66 ±7)岁;E组 30例,男 17例,女 13例;平均年龄为 (65 ±8)岁。所有患者均自愿参加该项研究,并签署知情同意书。

二、治疗方法

所有患者均采用胰岛素强化治疗方案。血糖控制指标为空腹血糖 (FBG) < 7. 0 mmol/L,餐后 2 h血糖 (PBG) < 10. 0 mmol/L。A组:予尼莫地平 (尼莫同,德国拜耳公司) 10 mg加入 1 000 ml生理盐水静脉滴注,8 h滴完,每日 1次,疗程为 14 d;B组:予前列腺素 E₁ 制剂 (前列地尔,商品名保达新,德国 SCHWARZ药厂) 20 μg加入 250 ml生理盐水静滴,疗程 14 d;C组:予前列腺素 E₁ 脂微球制剂 (商品名凯时,北京泰德制药有限公司) 20 μg加入 40 ml生理盐水静脉注射,疗程为 28 d;D组:予胰激肽原酶注射液 (商品名怡开,常州千红生化制药有限公司) 40 U肌肉注射,疗程为 28 d;E组:予甲基 Vit B₁₂ (甲钴胺,商品名弥可保,日本卫材公司) 500 μg肌肉注射,疗程为 28 d。

三、神经电生理检查

应用 Neuropack 2型神经电位诱发仪进行电生理检查,测量正中神经、尺神经和胫神经的 MNCV,以及腓浅神经和正中神经的 SNCV。

四、踝 肱指数 (ABI)测定

应用日本 Fukuda Denshi公司提供的 VaSera VS-1000型 ABI测定仪于治疗前、后检测 ABI。

五、疗效判定

与治疗前相比,症状消失为显效;症状减轻或改善为好转;症状无明显变化为无效。肌电图检查示同一患者有 2条或 2条以上神经 NCV提高 5 m/s为显效, 2 m/s为有效, <2 m/s为无效。有效率计算包括显效和有效。

六、统计学处理

应用 SPSS 10. 0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率以百分率表示,同一组治疗前、后比较采用配对 *t*检验。

结 果

一、各组的疗效

治疗后 5组患者糖尿病痛性神经病变的临床症状均有不同程度的改善,A、B、C、D和 E组的治疗有效率分别为 76. 7% (23/30例)、66. 7% (20/30例)、70. 0% (21/30例)、80. 0% (24/30例)和 70. 0% (21/30例);肌电图检查 NCV改善有效率分别为 70. 0% (21/30例)、60. 0% (18/30例)、66. 7% (20/30例)、76. 7% (23/30例)和 66. 7% (20/30例)。与治疗前相比,各组正中神经 NCV均有显著提高 (*P* < 0. 05),见表 1。

治疗后,A、B、C、D组的 ABI均较治疗前显著改善 (*P* < 0. 05);E组治疗后 ABI虽也有改善,但与治疗前的差异无显著性 (*P* < 0. 05)。见表 2。

二、不良反应

治疗期间,A组有 3例、B组有 2例出现头晕、皮肤潮红;C组有 1例注射部位出现红肿;上述不良反应的症状均轻微,故未退出治疗。各组治疗前、后的肝、肾功能及血、尿常规均无明显异常,未发生严重不良事件。

表 1 治疗前、后正中神经MNCV和 SNCV的变化 (m/s)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		MNCV	SNCV	MNCV	SNCV
A	30	36.75 ±5.28	38.92 ±6.22	40.71 ±4.69	45.48 ±5.84
B	30	38.21 ±4.59	41.75 ±5.48	41.65 ±5.54	46.25 ±4.95
C	30	40.38 ±6.01	39.55 ±4.68	44.59 ±6.71	43.34 ±6.12
D	30	39.44 ±5.26	38.75 ±5.11	45.47 ±6.85	43.46 ±6.24
E	30	38.79 ±6.28	41.75 ±6.34	43.73 ±5.80	45.19 ±5.91

与治疗前相比: *P* < 0. 05, *P* < 0. 01

表 2 治疗前、后 AB 的变化

组别	例数	疗程 (d)	治疗前 ABI	治疗后 ABI
A	30	14	0.86 ± 0.16	1.01 ± 0.15
B	30	14	0.88 ± 0.17	0.95 ± 0.13
C	30	14	0.87 ± 0.16	0.96 ± 0.15
D	30	28	0.84 ± 0.15	0.90 ± 0.14
E	30	28	0.89 ± 0.14	0.91 ± 0.16

与治疗前相比: P < 0.05, P < 0.01

讨 论

目前,糖尿病痛性神经病变的发病机制尚未完全明确,但代谢异常和血管损害在糖尿病神经病变的发生、发展中起重要作用。尼莫地平属二氢吡啶类离子拮抗剂,可增加神经血流量,改善缺血、缺氧而缓解症状^[2,3]。本研究显示,尼莫地平治疗糖尿病痛性神经病变的疗效显著,不良反应小,可能为治疗糖尿病痛性神经病变较理想的药物。

前列腺素 E₁ 是一种具有多种生物活性的血管扩张剂,其作用机制主要为通过调节腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性,促使细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的浓度增加,激活蛋白激酶使血管扩张,抑制血小板聚集,增加红细胞变形能力,从而改善微循环,增加组织的血流灌注量^[4]。前列腺素 E₁ 脂微球制剂是一种新型制剂,受到脂质微球的保护,用药后能在血管部位发挥局部作用^[5]。本研究发现,两种前列腺素 E₁ 制剂(保达新、凯时)均可取得较满意的临床效果,MNCV和 SNCV也有不同程度的改善,提示两种药物均可应用于治疗糖尿病周围神经病变。由于两组间患者疼痛程度、心电图检查及疗效判定所涉及的变量较多,缺乏可比性,因此未行组间疗效比较。

甲钴胺是 Vit B₁₂ 的衍生物,参与体内核酸、蛋白质和脂质的代谢,可改善糖尿病周围神经病变的症状,加快 NCV^[6]。怡开注射液可使体内激肽原降解成激肽,从而扩张血管,改善微循环,同时也可作为活化因子激活纤溶酶原,产生防止血栓形成和基底膜增厚的生理作用^[7,8]。本研究显示这两种药物治疗糖尿病痛性神经病变均安全、有效。

尼莫地平、前列腺素 E₁、胰激肽原酶对糖尿病神经病变均有明显的改善作用,间接证实了循环障碍及缺血学说在糖尿病神经病变中的作用,扩张血管及改善微循环应为糖尿病神经病变治疗的靶点,微循环障碍的产生机制及血管扩张药物的作用机

制尚需进一步明确。

ABI是指踝部收缩压和前臂收缩压的比值,临床上已广泛用于糖尿病患者外周血管功能状况的诊断和预后分析,通常情况下静息 ABI应 > 1.0, 0.8 ~ 1.0 为可疑下肢动脉狭窄^[9,10]。美国糖尿病协会建议 50 岁以上的糖尿病患者均应进行 ABI 测定和筛查^[11]。本研究中各组药物治疗后患者 ABI 均有不同程度的改善,E 组的 ABI 虽有改善,但与治疗前比较差异无显著性,提示钙离子拮抗剂尼莫地平、前列腺素 E₁ 制剂、胰激肽原酶制剂除可改善神经病变的症状及体征外,对糖尿病性下肢病变也有一定的治疗和预防作用,但仍需更大样本和更长时间的临床研究加以进一步证实。

参 考 文 献

- 1 Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *DiabetMed*, 2003, 20: 88-98.
- 2 Biessels GJ, terLaak MP, Hamers FP, et al Neuronal Ca²⁺ dysregulation in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol*, 2002, 447: 201-209.
- 3 Muck W, Heine PR, Breuel HP, et al The effect of multiple oral dosing of nimodipine on glibenclamide pharmacodynamics and pharmacokinetics in elderly patients with type-2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1995, 33: 89-94.
- 4 Castagno PL, DiMolfetta L, Merlo M, et al Prospects of prostanoid therapy. Preliminary results. *Minerva Cardioangiol*, 2000, 48: 9-18.
- 5 Koriyama T, Inafuku S, Kinata K, et al Recent-onset bell palsy complicated by diabetes: comparison of steroid and lipopolysaccharide E(1) therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127: 1338-1340.
- 6 Yaqub BA, Siddique A, Sulmani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*, 1992, 94: 105-111.
- 7 Emanuela C, Madeddu P. Human tissue kallikrein: a new bullet for the treatment of ischemia. *Curr Pharm Des*, 2003, 9: 589-597.
- 8 Emanuela C, Madeddu P. Angiogenesis therapy with human tissue kallikrein for the treatment of ischemic diseases. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004, 97: 679-687.
- 9 Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, et al Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1029-1035.
- 10 Shinozaki T, Hasegawa T, Yano E. Ankle-arm index as an indicator of atherosclerosis: its application as a screening method. *J Clin Epidemiol*, 1998, 51: 1263-1269.
- 11 Helmer DA, Tseng CL, Brimacombe M, et al Applying diabetes-related Prevention Quality Indicators to a national cohort of veterans with diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26: 3017-3023.

(收稿日期: 2004-11-17)

(本文编辑: 王小燕)