

·临床研究·

甲钴胺与马来酸桂哌齐特联合治疗 糖尿病下肢神经病变的疗效观察

雷 涛¹ 张秀珍¹

摘要 目的: 探讨甲钴胺与马来酸桂哌齐特在 2 型糖尿病合并下肢周围神经病变治疗中的疗效及血管内皮功能的变化。方法: 选择 2 型糖尿病合并下肢周围神经病变的病例 60 例, 随机分甲钴胺治疗组(1 组)和甲钴胺与马来酸桂哌齐特治疗组(2 组), 每组 30 例, 1 组给予甲钴胺治疗, 2 组在甲钴胺治疗的基础上加用马来酸桂哌齐特治疗, 疗程 14 天, 治疗前后观察临床症状, 测定血管内皮细胞功能和肌电图。结果: 经过治疗, 1 组运动传导速度、感觉传导速度, 以及临床症状有一定程度的改善, 但差异无显著性意义($P>0.05$), 2 组治疗后运动传导速度、感觉传导速度明显增快, 同时临床症状改善明显($P<0.01$); 两组治疗前血内皮素、D-二聚体和 C 反应蛋白(CRP)均高于正常, 治疗前后比较差异有显著性意义($P<0.05$), 而 1 组血内皮素、D-二聚体和 CRP 均有一定程度的下降但差异无显著性意义($P>0.05$)。结论: 甲钴胺与马来酸桂哌齐特联合治疗在 2 型糖尿病合并下肢周围神经病变治疗中可改善血管内皮的功能和下肢周围神经病变, 缓解临床症状, 疗效显著。

关键词 甲钴胺; 马来酸桂哌齐特; 糖尿病; 神经病变; 肌电图

中图分类号 R587.1, R741.0, R651.3 文献标识码: A

文章编号: 1001-1242(2006)-06-0522-03

Clinic observation of combined therapeutic effect of Cinpezide Maleate and mecobalamin on diabetic peripheral neuropathy in lower limb/LEI Tao, ZHANG Xiuzhen//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2006, 21(6):522—524

Abstract Objective: To observe the therapeutic effect of Cinpezide Maleate (CM) and mecobalamin and changes of endothelial function on peripheral neuropathy in lower limb in diabetic patients. **Method:** Sixty diabetic patients with peripheral neuropathy in lower limb were randomly divided into two groups including treatment group (group 2) and control group (group 1), each with 30 cases. Group 2 received the combined therapy of CM and mecobalamin, meanwhile group 1 were administrated mecobalamin for 14 days. The clinical presentation were observed and the changes of endothelial function and electromyographic were tested pre- and post-therapy in both groups. **Result:** There was a significant improvement in MCV, SCV and clinic presentation in group 2 ($P<0.01$), but no significant change in group 1 ($P>0.05$) after therapy. The plasma levels of endothelin, D-dimer and C reactive protein (CRP) was higher in both groups before therapy. The plasma levels of endothelin, D-dimer and CRP decreased in group 2 after therapy ($P<0.05$), meanwhile the plasma levels of endothelin and D-dimer and CRP were lower in group 1 but no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Combined therapy of CM and mecobalamin can improve the clinic presentation, vascular endothelial function and peripheral neuropathy in lower limb in diabetic patients.

Author's address Dept. of Endocrinology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai, 200065

Key words mecobalamin; cinpezide maleate; diabetes; neuropathy; electromyography

糖尿病神经病变是糖尿病常见的慢性并发症, 其下肢周围神经病变发生较早, 临床表现多样, 若不及时治疗, 常使患者痛苦不堪, 甚至发生坏疽而被迫截肢, 严重时危及患者生命。因此, 如何治疗糖尿病的下肢神经病变, 减少致残率, 一直是糖尿病下肢神经病变的重点和难点。目前针对这方面的治疗方法较多, 但大多数效果不佳。甲钴胺(弥可保)是一种治疗糖尿病神经病变效果较佳的药物, 但单用效果也不尽如人意, 而马来酸桂哌齐特(克林澳)是一种新型的钙离子通道阻滞剂, 具有独特的腺苷增效及钙拮抗双重药理作用, 可应用于心脑血管疾病及神经

疾病, 如将两者合用可能发挥一定的协同作用, 临床上这方面未见报道, 在此观察两者合用后对糖尿病合并下肢神经病变患者神经传导改变、临床疗效和内皮细胞功能的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1 上海同济大学附属同济医院内分泌科, 上海新村路 389 号, 200065

作者简介: 雷涛, 男, 主任医师, 副教授, 博士

收稿日期: 2005-08-24

选择住院的 2 型糖尿病合并下肢血管神经病变的患者 60 例, 所有病例均符合 1999 年 WHO 诊断标准, 周围血管神经病变参照许曼英《糖尿病学》的标准^[1], 除外其他原因所致的周围血管神经病变且无严重的心、肝、肾病变及功能衰竭, 无出血性疾病及出血倾向者, 其中男 36 例, 女 24 例, 平均年龄 61 岁, 糖尿病病程平均 14 年, 糖尿病周围血管神经病变平均 6 年。

1.2 方法及疗效评定

上述病例入选后给予糖尿病饮食, 采用胰岛素降低血糖, 随机分 2 组, 每组 30 例。第 1 组给予甲钴胺治疗, 用甲钴胺 500 μ g 肌注, 每天 1 次。第 2 组在甲钴胺治疗的基础上加用马来酸桂哌齐特 240mg/d, 静滴, 两组在治疗前和治疗 14 天后观察临床症状改善情况, 测定下肢肌电图, 同时测定血管内皮的生化指标。

1.2.1 患者下肢的临床表现及检查按评分量化^[2]: 其中下肢有针刺样痛或刀割样痛、异常冷热感和烧灼感等症状之一者, 为 1 分, 若夜间加重为 2 分, 总分 ≥ 3 分为异常。

神经检查用尼龙单丝检查双下肢的触、痛觉, 0 分: 无异常, 1 分: 损害局限在脚趾, 2 分: 在脚的中部以下, 3 分: 在踝关节以下, 4 分: 在小腿中部, 5 分在膝关节以下。

膝反射、踝反射正常为 0 分, 增强引出为 1 分, 消失为 2 分, 总分大于或等于 5 分为异常。

1.2.2 下肢神经肌电图检查: 测定时室内温度 25 $^{\circ}$ C, 分别采用下肢腓、胫神经的运动神经传导速度 (motor nerves conduction velocity, MCV) 和感觉神经传导速度 (sensory nerves conduction velocity, SCV)。

1.2.3 临床生化指标的检测: 血内皮素、D-二聚体、C 反应蛋白 (c reactive protein, CRP) 测定采用酶联免疫法。

1.3 统计学分析

计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 并用方差分析法进行统计。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的临床表现

治疗前, 两组下肢均有不同程度的疼痛、麻木等异常, 甲钴胺治疗组经过治疗后症状有一定程度的改善, 但差异无显著性意义 ($P>0.05$), 甲钴胺与马来酸桂哌齐特治疗组治疗后症状改善明显 ($P<0.01$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后运动和感觉神经传导速度的变化

治疗前两组运动和感觉神经传导速度均减慢。经过治疗, 甲钴胺治疗组运动传导速度以及感觉传导速度有一定程度的改善, 但差异无显著性意义 ($P>0.05$), 甲钴胺与马来酸桂哌齐特治疗组治疗后运动传导速度, 以及感觉传导速度明显增快, 差异有非常显著性意义 ($P<0.01$) (表 2)。

2.3 两组治疗前后血内皮素、D-二聚体和 CRP 的变化

两组血浆内皮素、D-二聚体和 CRP 治疗前均高于正常。经过治疗, 甲钴胺与马来酸桂哌齐特治疗组血内皮素、D-二聚体和 CRP 均下降, 差异非常显著 ($P<0.05$), 而甲钴胺治疗组血浆内皮素、D-二聚体和 CRP 均有一定程度的下降但差异无显著性意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者治疗前后的临床表现比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	症状评分	体征评分
1 组			
治疗前	30	6.5 $\pm$ 0.6	7.6 $\pm$ 0.9
治疗后	30	5.8 $\pm$ 0.5	6.7 $\pm$ 0.8
2 组			
治疗前	30	6.6 $\pm$ 0.5	7.8 $\pm$ 0.8
治疗后	30	3.4 $\pm$ 0.3 ^{①②}	4.6 $\pm$ 0.5 ^{①②}

①组内治疗前后比较 $P<0.01$; ②组间治疗后比较 $P<0.01$

表 2 两组治疗前后运动和感觉神经传导速度变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MCV (m/s)		SCV (m/s)	
		胫神经	腓总神经	腓浅神经	腓肠神经
1 组					
治疗前	30	36.8 $\pm$ 8.5	35.2 $\pm$ 7.6	26.2 $\pm$ 8.3	30.8 $\pm$ 13.8
治疗后	30	38.2 $\pm$ 9.1	37.6 $\pm$ 9.5	28.4 $\pm$ 8.9	32.4 $\pm$ 15.2
2 组					
治疗前	30	36.1 $\pm$ 7.6	36.1 $\pm$ 6.8	27.4 $\pm$ 9.1	31.2 $\pm$ 13.3
治疗后	30	40.2 $\pm$ 8.3 ^①	39.7 $\pm$ 7.5 ^①	31.8 $\pm$ 8.4 ^①	36.7 $\pm$ 14.5 ^②

组内治疗前后比较: ① $P<0.05$; ② $P<0.01$

表 3 两组治疗前后血内皮素、D-二聚体和 CRP 的变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	内皮素 (μ g/L)	D-二聚体 (mg/L)	CRP (mg/L)
1 组				
治疗前	30	185 $\pm$ 46.3	0.32 $\pm$ 0.14	1.48 $\pm$ 0.62
治疗后	30	169 $\pm$ 42.5	0.30 $\pm$ 0.13	1.36 $\pm$ 0.59
2 组				
治疗前	30	181 $\pm$ 45.6	0.34 $\pm$ 0.14	1.45 $\pm$ 0.65
治疗后	30	154 $\pm$ 40.2 ^①	0.29 $\pm$ 0.12 ^①	1.26 $\pm$ 0.57 ^①

①治疗前后比较 $P<0.05$

3 讨论

糖尿病周围神经病变是糖尿病常见的并发症之一, 其发生率较高, 但发病机制尚未阐明, 近年大量临床和实验研究显示, 代谢异常和血管损害对糖尿病神经病变的发生和发展具有极其重要的作用。血

管的损害主要在微血管病变,表现为毛细血管基底膜增厚、血管内皮细胞肿胀、增生、透明变性,糖蛋白沉积,管腔狭窄从而导致神经缺血、缺氧^[3]。

肌电图记录神经肌肉的生物电活动,可以判断神经肌肉所处的功能状态,它是评价神经肌肉功能的“金标准”。对于糖尿病患者而言,下肢肌电图检查是判断糖尿病下肢神经病变的一个重要的客观指标,可以早期准确地发现糖尿病的下肢神经病变,对其及时治疗有重要的临床意义^[4-5]。为减少肌电图检查中可能的影响,检查前一天患者要洗澡、洗头并穿宽松的内衣和内裤,检查前要吃饱饭同时停服影响神经传导的药物如新斯的明等,检查时要关闭手机及BP机电源开关。

感觉神经传导速度的异常是糖尿病神经损害的早期表现,而且是亚临床型神经病变的最常见改变^[6]。本组在糖尿病下肢神经病变中研究发现,部分患者在无明显临床症状时,对作为感觉神经的腓肠神经和腓浅神经就出现传导速度的减慢,部分患者甚至出现传导速度消失的情况。而作为运动神经的腓总神经和胫神经,其传导速度的减慢没有感觉神经明显,这可能与后者更靠近远端和部位较为表浅而易出现微循环障碍有一定关系。甲钴胺通过甲基转化反应,在由高半胱氨酸合成为蛋氨酸过程中起辅酶作用,可直接使轴索结构蛋白的输送正常化,促进轴突受损区域再生;同时促进髓鞘的卵磷脂合成从而修复损伤的髓鞘,改善神经传导速度^[7]。本组资料也发现经过一定的甲钴胺治疗,糖尿病患者的运动和感觉神经传导速度和临床症状评分有一定程度的改善但差异无显著性意义,说明单用甲钴胺治疗糖尿病神经病变效果有限。

用甲钴胺与马来酸桂哌齐特联合治疗后无论是临床评分还是神经传导速度均显著提高。目前认为马来酸桂哌齐特具有独特的腺苷增效及钙拮抗双重药理作用,能扩张小血管的平滑肌,解除毛细血管的痉挛,降低血管阻力,有效提高微循环灌注,同时抑制血小板聚集,改善红细胞变形能力^[8],所以马来酸桂哌齐特能有效地改善糖尿病患者的神经缺血、缺氧情况。而联合应用甲钴胺与马来酸桂哌齐特治疗可发挥神经修复和改善微循环等多重作用,在治疗2周其神经病变的症状就开始减轻,如自觉症状中的疼痛感和麻木感均有所改善,而且神经肌电图检查SCV和MCV均有提高。在药物使用过程中未发现肝肾功能的损害和胃肠道的不适,所以在临床治

疗糖尿病下肢神经病变更主张联合用药。

在糖尿病神经病变中,微血管病变在其中起主要作用,为此本组观察与血管内皮病变密切相关的血内皮素、D—二聚体和C反应蛋白的变化。目前研究表明,内皮素主要引起内皮细胞的损害,而D—二聚体与微血栓形成和凝血系统密切相关,C反应蛋白主要反映血管内皮的炎性反应^[9]。结果发现,在未治疗前,糖尿病合并下肢神经病变的患者血内皮素增高,而D—二聚体和C反应蛋白也有一定的增高,单用甲钴胺治疗时,三者有一定的下降但差异无显著性意义。经过甲钴胺与马来酸桂哌齐特的联合治疗,糖尿病下肢神经病变患者血清内皮素、D—二聚体和C反应蛋白均有一定程度的下降,差异非常显著,提示甲钴胺与马来酸桂哌齐特联合治疗可能有一定的改善内皮细胞功能和防止内皮损害的作用,这种作用可能与马来酸桂哌齐特抑制腺苷重吸收及降解,增强腺苷的生物效应有关,腺苷可与血管内皮细胞、白细胞和血小板表面的A₂受体结合,促进细胞内cAMP形成,抑制血小板和白细胞在血管内的黏附激活和血管外浸润,减少氧自由基的形成,防止内皮细胞的损伤。同时腺苷可降低血液黏度,抑制血小板聚集,改善末梢循环内血液高凝状态,通过改善微循环使周围神经组织缺血缺氧状态得到纠正,使神经组织病变得恢复。而甲钴胺可促进神经传导,有利于神经细胞的修复,因此两者合用可明显提高治疗效果。

参考文献

- [1] 许曼音主编.糖尿病学[M].第1版.上海:上海科学技术出版社,2003.447.
- [2] Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics[J]. Muscle Nerve, 1998, 11:21.
- [3] Kashyap AS, Anand KP, Kashyap S, et al. Peripheral neuropathy[J]. Lancet, 2004, 364(9446):1664.
- [4] 杨英武. 糖尿病性周围神经病肌电图分析 [J]. 医药论坛杂志, 2003,24(15):57.
- [5] 李辉, 黄芳. 神经肌电图检查对糖尿病周围神经病变的诊断价值[J]. 中国临床康复, 2003, 7(4):652.
- [6] Walker R. Diabetes and peripheral neuropathy: keeping people on their own two feet[J]. Br J Community Nurs, 2005, 10(1):33.
- [7] 陈日坚, 郑颖嘉, 徐丽珊. 弥可保肌肉注射改善糖尿病性周围神经传导速度的定量测试[J]. 中国临床康复, 2002, 6(9):1280.
- [8] 张丽, 黄道飞, 刘胜. 心脑血管新药马来酸桂哌齐特药理及临床综述[J]. 中国临床医药研究杂志, 2002, 76:7002.
- [9] 孙桂珍. C反应蛋白在冠心病中的临床价值 [J]. 医学综述, 2004, 10(1):21—22.