

依帕司他联合甲钴胺治疗 糖尿病周围神经病变的疗效观察

周建敏

(江苏省昆山市第三人民医院 内分泌科, 江苏 昆山, 215300)

摘要:目的 观察依帕司他片联合甲钴胺片治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效。方法 将70例糖尿病周围神经病变患者随机分为2组,甲钴胺组($n=35$)予以甲钴胺片,联合用药组($n=35$)予以依帕司他片联合甲钴胺片,2组均治疗12周。观察用药前后患者神经系统症状及体征评分变化。结果 与治疗前比较,2组治疗后神经系统症状及体征评分均显著改善($P<0.05$),但与甲钴胺组比较,联合用药组改善更显著($P<0.05$)。结论 依帕司他联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效显著。

关键词: 依帕司他; 甲钴胺; 糖尿病周围神经病变

中图分类号: R 587.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)17-102-03 DOI: 10.7619/jcmp.202017028

Effect of epalrestat combined with mecobalamin in treatment of diabetic peripheral neuropathy

ZHOU Jianmin

(Department of Endocrinology, Kunshan City Third People's Hospital, Kunshan, Jiangsu, 215300)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of epalrestat tablets combined with mecobalamin tablets in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** A total of 70 patients with diabetic peripheral neuropathy were randomly divided into two groups. Mecobalamin group ($n=35$) was given mecobalamin tablets, while combined group ($n=35$) was treated with epalrestat tablets and mecobalamin tablets in combination, and both groups were treated for 12 weeks. Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) was used to observe the changes of neurological symptoms and signs before and after treatment. **Results** Compared with treatment before, the scores of symptoms and signs of nervous system after treatment in the two groups were significantly improved ($P<0.05$). Compared with mecobalamin group, the combined group improved more significantly ($P<0.05$). **Conclusion** Epalrestat combined with mecobalamin is effective in the treatment of diabetic peripheral neuropathy.

Key words: epalrestat; mecobalamin; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病神经病变是糖尿病非常常见的慢性并发症之一,病变可累及患者的中枢神经及周围神经,但以后者最为多见。糖尿病周围神经病变(DPN)是指周围神经功能出现障碍,临床上以下肢对称性病损较为常见。10年以上病程的糖尿病患者易出现明显的神经病变的临床表现^[1],常用的经典治疗药物甲钴胺可通过修复神经细胞、促进轴突再生与髓鞘形成来改善患者的临床症状,而依帕司他主要通过抑制醛糖还原酶和阻止多元醇旁路发挥治疗作用。本研究观察依帕司他联合甲钴胺治疗DPN的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2019年11月本院内分泌科门诊及住院患者70例为研究对象,其中男41例,女29例;年龄59~72岁,平均(64.51±3.73)岁;病程9~15年,平均(12.26±1.92)年。所有患者符合《糖尿病周围神经病诊断和治疗共识》^[2]的诊断标准,所有患者血糖均控制良好,空腹血糖<7 mmol/L,餐后血糖<10 mmol/L,糖化血红蛋白<7%。排除肝、肾功能异常及其他原因

引起的神经系统病变者。

1.2 方法

将 70 例患者随机分为 2 组,甲钴胺组($n = 35$)患者予以甲钴胺片(卫材中国药业生产,批号 1909060)0.5 mg 口服,3 次/d;联合用药组($n = 35$)予以依帕司他片(扬子江药业集团生产,批号 19071901)50 mg 联合甲钴胺片 0.5 mg 口服,3 次/d。2 组均治疗 12 周后观察疗效。

1.3 观察指标

采用密歇根神经病变筛查法(MNSI)观察用药前后患者神经系统症状及体征评分变化。

表 1 2 组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	病程/年	糖化血红蛋白/%	空腹血糖/(mmol/L)	餐后 2 h 血糖/(mmol/L)
甲钴胺组	35	64.82 ± 3.91	12.13 ± 2.05	7.22 ± 1.12	7.86 ± 1.65	13.76 ± 2.38
联合用药组	35	64.26 ± 3.68	12.35 ± 1.99	7.20 ± 1.09	7.90 ± 1.71	13.81 ± 2.44

与治疗前比较,2 组治疗后神经系统症状及体征均显著改善($P < 0.05$);与甲钴胺组比较,联合用药组改善更显著($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 MNSI 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时点	神经症状评分	神经体征评分
甲钴胺组($n = 35$)	治疗前	6.35 ± 2.67	2.19 ± 0.34
	治疗后	4.62 ± 0.85*	1.68 ± 0.27*
联合用药组($n = 35$)	治疗前	6.37 ± 2.58	2.18 ± 0.36
	治疗后	3.11 ± 0.61**	1.14 ± 0.19**

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与甲钴胺组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

DPN 是糖尿病常见的慢性并发症之一,研究^[3]表明,61.8%的 2 型糖尿病患者会出现不同程度的糖尿病周围神经病变,临床表现为肢体远端出现自发性的疼痛以及痛觉过敏,且有夜间加重的特点,容易引起患者失眠、焦虑和抑郁,进而严重影响生活质量^[4]。除此以外,DPN 还容易导致患者并发糖尿病足,出现足部感染、溃疡或坏疽^[5]。DPN 的病因与发病机制目前尚不完全清楚,近年研究多认为,DPN 主要与高血糖引起的代谢紊乱、血管损伤、氧化应激、神经营养障碍、多元醇旁路途径的激活、蛋白糖基化异常等因素有关。

目前,临床治疗 DPN 常用药物为甲钴胺,甲钴胺是维生素 B₁₂ 的衍生物,是蛋氨酸合成酶的辅酶,与维生素 B₁₂ 相比,更易进入神经元细胞,能够促进神经细胞内核酸代谢、细胞内脂质及蛋白的合成,从而修复受损的周围神经,促进神经细胞轴突的再生和髓鞘的形成,继而改善神经症状^[6]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前,2 组患者年龄、病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖等情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

多元醇旁路途径的激活是 DPN 发生的另一重要因素。在长期高血糖情况下,醛糖还原酶的活性增强,多元醇途径被激活,山梨醇旁路活跃,葡萄糖经醛糖还原酶催化生成山梨醇,生成的山梨醇大量沉积在神经组织中,从而破坏神经细胞的结构及功能。高血糖导致细胞合成的磷脂酰肌醇下降,转化生成的二脂酰甘油和三磷酸肌醇减少,导致钠钾 ATP 酶活性下降,细胞内钙离子积聚,神经传导速度减慢,神经朗飞结肿胀,进一步发展为不可逆的轴突神经胶质病变及结旁的脱髓鞘病变。钠钾 ATP 酶活性下降还可造成依赖钠离子转运的多种物质如氨基酸、肌酸等物质细胞摄取的过程受阻,从而导致细胞功能及结构出现异常。醛糖还原酶是多元醇旁路的限速酶,而依帕司他是一种可逆的醛糖还原酶竞争性抑制剂,通过抑制醛糖还原酶的活性,减少葡萄糖转变为山梨醇,从而减少山梨醇在神经细胞中的沉积,进而使受损的神经细胞功能得到恢复与改善^[7-11]。

多项研究文献报道^[12-15]依帕司他治疗糖尿病周围神经病变能缓解 DPN 患者的临床症状及表现,同时具有提高周围神经传导的速度的作用。使用依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的机制除了抑制醛糖还原酶的活性,减少葡萄糖转变为山梨醇这一机制外,还具有提高机体的超氧化物歧化酶(SOD)的活性,继而增加 DPN 患者的抗氧化能力,从而能够改善患者神经细胞受损情况。另外,依帕司他还可降低 DPN 患者体内的丙二醛和 8-羟基脱氧鸟苷的水平,并且参与了体内同型

半胱氨酸(Hcy)的代谢,同时研究也发现使用依帕司他能有效降低 DPN 患者体内的血清 Hcy 的水平,并且能进一步降低 DPN 患者体内的一氧化氮水平,改善 DPN 患者的症状。研究^[16-19]表明,蛋白激酶 C 被激活是糖尿病患者发生神经病变的重要因素之一,依帕司他治疗 DPN 能抑制高血糖状态下诱发的蛋白激酶 C 的激活,进而减少羟甲基赖氨酸产物;还能增加轴突面积,提高神经纤维密度,提高神经传导速度。大量的临床使用经验表明,依帕司他治疗 DPN 具有较高的安全性,患者的依从性较好。

本研究采用经典 MNSI 对患者治疗前后神经系统病变的症状和体征进行量化评估。与单一神经病变症状体征检查比较, MNSI 能够更加全面地反映患者病情发展程度与变化。本研究结果显示,与治疗前相比较, 2 组治疗后神经系统症状及体征评分均显著改善($P < 0.05$)。而联合用药组神经系统症状及体征改善更显著($P < 0.05$),与相关文献报道结果相一致^[20-22]。

综上所述,与甲钴胺单药治疗比较,依帕司他联合甲钴胺治疗 DPN 的疗效更加显著。但本研究存在样本量小、观察时间短等不足之处,尚须进行多中心、大样本的临床试验以进一步验证结论。

参考文献

[1] POP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, *et al.* Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136 - 154.

[2] 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.

[3] 毕艳. 中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(8): 467 - 469.

[4] SLOAN G, SHILLO P, SELVARAJAH D, *et al.* A new look at painful diabetic neuropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 144: 177 - 191.

[5] 朱平, 任萌, 徐刚, 等. 糖尿病周围神经病变和血管病变对糖尿病足溃疡的相互作用及相关性探讨[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21: 1074 - 1077.

[6] 勾重阳, 张金超, 张秀媛. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(19): 140 - 143.

[7] 刘香兰. 依帕司他联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者生存质量的影响[J]. 中国基层医药, 2017, 24(11): 1623 - 1626.

[8] 段宇芬. 依帕司他、硫辛酸、前列地尔联合治疗老年人糖尿病周围神经病变 44 例[J]. 中国基层医药, 2016, 23(5): 695 - 698.

[9] 朱蓓. 依帕司他对糖尿病周围神经病变患者血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(5): 16 - 18.

[10] 李燕妮, 刘红丽, 郭秋野. 依帕司他联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效及复发率[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(21): 36 - 37.

[11] 周作荣, 郑媛, 金江丽等. 依帕司他、罗格列酮、前列地尔联合治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(11): 1281 - 1283.

[12] 成殷勤. 甲钴胺、依帕司他联合神经血管治疗仪治疗糖尿病周围神经病变临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(4): 70 - 71.

[13] 黄晓丹, 李艳敏, 刘章臣. 依帕司他对糖尿病周围神经病变患者下肢神经传导速度的影响观察[J]. 哈尔滨医药, 2019, 39(2): 112 - 113.

[14] 张敏睿, 魏广玉. 依帕司他联合甲钴胺治疗老年 2 型糖尿病周围神经病变腓总神经及正中神经传导速度的影响[J]. 国医药指南, 2019, 17(14): 28 - 29.

[15] 冯李明. 依帕司他联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(79): 154 - 155.

[16] 李平, 马建华, 高佳麟, 等. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变安全性和有效性的随机、对照、多中心临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(9): 743 - 747.

[17] 宋佳佳, 李素梅. α -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病痛性神经病变的临床效果观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(9): 798 - 802.

[18] 王杨, 刘畅. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效及机制[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(1): 93 - 95.

[19] 蔡文婷, 李小毅, 毛春谱. 依帕司他在糖尿病并发症治疗中的作用[J]. 中外医学研究, 2017, 15(33): 24 - 26.

[20] 张春芳. 依帕司他联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床效果观察[J]. 中国基层医药, 2017, 24(9): 1370 - 1372.

[21] 陈杨, 陈曦, 代瑞环. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变 60 例临床分析建议[J]. 医药前沿, 2018, 8(9): 75 - 76.

[22] 胡泽富, 王思为. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变对照研究的 Meta 分析[J]. 中国基层医药, 2018, 25(2): 175 - 179.

科研伦理小知识

Q: 何为利益冲突披露?

A: 指作者、编辑、审稿人等有义务根据期刊提出的利益冲突标准,将自己有可能涉嫌有利益冲突的社会关系与经济关系告知期刊。不同期刊的标准也因国别、学科及评审对象等而存在差异。

摘自《科技期刊国际化问答 100 例》