

# 甲基维生素 B<sub>12</sub> 联合叶酸与维生素 B<sub>6</sub> 治疗糖尿病周围神经病变 15 例\*

马叶萍<sup>1</sup>, 孙新芳<sup>1</sup>, 俞钟明<sup>2</sup>, 金华伟<sup>2</sup>, 朱麒钱<sup>2</sup>

(浙江省绍兴市人民医院 1. 神经内科; 2. 内分泌科, 312000)

**[摘要]** 目的 探讨甲基维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、维生素 B<sub>6</sub> 不同组合治疗 2 型糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效。方法 将 45 例 DPN 患者随机分为单用组、二联组和三联组各 15 例, 分别给予甲基维生素 B<sub>12</sub> 0.5 mg, po, tid; 甲基维生素 B<sub>12</sub> 0.5 mg, po, tid, 加叶酸 5 mg, po, qd; 甲基维生素 B<sub>12</sub> 0.5 mg, po, tid, 加叶酸 5 mg, po, qd, 及维生素 B<sub>6</sub> 10 mg, po, tid, 比较治疗前和治疗后 1, 3 个月症状改善情况及血浆同型半胱氨酸(Hcy)浓度变化。结果 单用组、二联组、三联组在给药 1, 3 个月时均可以改善 DPN 临床症状、体征, 并可轻度提高神经传导速度, 但 3 组间差异无显著性; 在高同型半胱氨酸血症(Hhcy)患者中, 可以观察到三联组治疗 DPN 疗效优于其他两组, 3 组 Hcy 均较治疗前降低, 三联组降低 Hcy 有优于其他两组的趋势。结论 甲基维生素 B<sub>12</sub> 治疗 DPN 有一定疗效, 但对提高其神经传导速度效果并不理想。甲基维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、维生素 B<sub>6</sub> 三联治疗 Hhcy 的 DPN 可能有一定临床应用价值, 并伴随着 Hcy 降低。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; 周围神经病变; 甲基维生素 B<sub>12</sub>; 叶酸; 维生素 B<sub>6</sub>

**[中图分类号]** R977.2; R287.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2008)08-0938-02

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症和主要致残因素之一, 对患者造成极大的痛苦, 严重影响生活质量。DPN 的药物治疗目前没有统一方案, 维生素类是 DPN 最基本、最早应用的药物。本研究旨在了解甲基维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、维生素 B<sub>6</sub> 不同组合治疗 2 型糖尿病并发 DPN 的疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2006 年 2 月~2007 年 6 月在我院就诊的 2 型糖尿病并发 DPN 患者 45 例, 其中男 24 例, 女 21 例, 平均(59 ± 11)岁, 糖尿病病程 6~9 a。45 例 DPN 患者在治疗前 2 周内血糖控制稳定(FPG < 7.8 mmol · L<sup>-1</sup>, PBG < 11.1 mmol · L<sup>-1</sup>)。将入选患者随机分为单用组(给予甲基维生素 B<sub>12</sub> 治疗)、二联组(给予甲基维生素 B<sub>12</sub> 加叶酸)和三联组(甲基维生素 B<sub>12</sub> 加叶酸及维生素 B<sub>6</sub>)各 15 例; 3 组患者年龄、性别、病程、病情严重程度、血糖及糖化血红蛋白(HbA1c)水平经统计学检验差异无显著性(均 P > 0.05), 具有可比性。DPN 诊断标准: ①符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准; ②周围神经病变症状: 如四肢自发性疼痛、麻木, 手足袜套感及其他感觉异常, 深浅感觉明显减退, 跟腱反射减退或消失; ③肌电图检查显示运动、感觉神经传导障碍; ④除外其他原因所致的周围神经病变。

**1.2 治疗方法** 3 组患者均先给予糖尿病常规治疗, 待血糖稳定后进入治疗期。单用组给予甲基维生素 B<sub>12</sub> (商品名: 弥可保, 卫材中国药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H20030812) 0.5 mg, po, tid。二联组给予甲基维生素 B<sub>12</sub> 0.5 mg, po, tid; 叶酸(湖北华中药业有限公司生产, 批准文号: 国药准字

H42020613) 5 mg, po, qd; 三联组给予甲基维生素 B<sub>12</sub> 0.5 mg, po, tid; 叶酸 5 mg, po, qd; 维生素 B<sub>6</sub> 片(天津力生制药股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H12020215) 10 mg, po, tid。治疗期间监测血糖、肝肾功能及血、尿常规, 调整降糖药物保持血糖稳定。询问并记录主观神经症状改善情况、不良反应。使用 XLTEK 厂家生产的 Neuro Max 1004 听体诱发电位及肌电图仪进行正中神经、腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)和腓浅神经的感觉神经传导速度(SNCV)检查。

**1.3 疗效判定标准** 显效: 周围神经病变症状消失或症状明显减轻, 膝腱反射明显改善或恢复正常, MNCV 和(或)SNCV 较治疗前增加 ≥ 5 m · s<sup>-1</sup> 或恢复正常; 有效: 症状减轻, 膝腱反射有所改善, MNCV 和(或)SNCV 较治疗前增加 < 5 m · s<sup>-1</sup>; 无效: 症状无减轻, 膝腱反射、MNCV 和(或)SNCV 无明显改善。

**1.4 统计学方法** 所有计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组独立样本的均数间比较采用 t 检验, 3 组以上样本的均数间比较采用单因素方差(ANOVA)分析, 治疗有效率的比较用  $\chi^2$  检验。所有数据采用 SPSS12.0 for Windows 统计软件包进行统计学分析。

## 2 结果

**2.1 3 组患者疗效比较** 治疗后 1, 3 个月, 3 组症状和体征均有所改善, 但各组间比较差异无显著性(均 P > 0.05), 结果见表 1; 与治疗前比较, 治疗后 1, 3 个月, 3 组神经传导速度均有轻度提高(均 P < 0.05), 但治疗后对应时期 3 组间神经传导速度比较差异无显著性(均 P > 0.05), 结果见表 2。

**2.2 高同型半胱氨酸血症(Hhcy)的 DPN 患者疗效比较和同型半胱氨酸(Hcy)变化** 将 Hcy > 15  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  作为判断 Hhcy 的标准时, 单用组 Hhcy 患者 5 例, 二联组 Hhcy 患者 6 例, 三联组 Hhcy 患者 5 例, 治疗后 1 个月, 可观察到 3 组总有效率分别为 40%, 50%, 80%; 因 3 组在治疗初始时神经传导速度、血糖等指标不均衡, 故未予治疗后组间统计比较, 但三联组提高 NCV 的幅度有优于其他两组的趋势, 结果见表 3。在 Hhcy 的 DPN 患者中, 3 组内 Hcy 治疗后均有所下降(均 P < 0.05), 组间

**[收稿日期]** 2007-09-30 **[修回日期]** 2007-11-26

**[基金课题]** \* 浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(基金编号: 2006. B. 132)

**[作者简介]** 马叶萍(1981-), 女, 浙江嵊州人, 住院医师, 硕士, 主要从事神经内科工作。电话: (0) 13757510165, E-mail: mypcornie@163.com。

治疗后对应 Hcy 水平差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 但三联组降低 Hcy 的幅度优于其他两组, 结果见表 4。

**2.3 不良反应** 二联组出现胃纳减退 1 例。全部患者治疗期间未出现心、肝、肾等不良反应。

### 3 讨论

维生素类是 DPN 最基本、最早应用的药物。维生素 B<sub>12</sub> 本身可以促进髓鞘磷脂合成, 从而有利于损伤神经的修复, 并且参与 Hcy 的代谢。甲基维生素 B<sub>12</sub> 是维生素 B<sub>12</sub> 的衍生物, 可参与物质的甲基转换以及核酸蛋白质和脂质的代谢, 促进核酸、蛋白质及卵磷脂的合成, 可通过刺激轴突的再生修复损伤的神

表 1 3 组疗效比较

组别与时间	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
单用组	15				
治疗 1 个月		2	4	9	40.0
治疗 3 个月		1	4	10	33.3
二联组	15				
治疗 1 个月		3	4	8	46.7
治疗 3 个月		3	3	9	40.0
三联组	15				
治疗 1 个月		3	5	7	53.3
治疗 3 个月		2	4	9	40.0

表 2 3 组治疗前后神经传导速度比较

$\bar{x} \pm s, m \cdot s^{-1}$

组别	例数	正中神经 MNCV			腓总神经 MNCV			腓浅神经 MNCV		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
单用组	15	49.29 ± 6.80	51.18 ± 7.60 <sup>*1</sup>	51.50 ± 7.60 <sup>*1</sup>	38.95 ± 5.20	41.60 ± 4.60 <sup>*1</sup>	42.59 ± 4.90 <sup>*1</sup>	38.60 ± 5.20	40.49 ± 5.60 <sup>*1</sup>	41.33 ± 5.90 <sup>*1</sup>
二联组	15	47.98 ± 6.80	49.98 ± 7.20 <sup>*1</sup>	50.60 ± 8.10 <sup>*1</sup>	38.66 ± 4.30	41.28 ± 5.00 <sup>*1</sup>	41.69 ± 5.50 <sup>*1</sup>	37.47 ± 3.50	39.36 ± 3.10 <sup>*1</sup>	39.91 ± 4.10 <sup>*1</sup>
三联组	15	49.05 ± 3.40	50.76 ± 2.40 <sup>*1</sup>	51.30 ± 5.30 <sup>*1</sup>	39.29 ± 6.60	41.31 ± 5.80 <sup>*1</sup>	41.55 ± 6.60 <sup>*1</sup>	37.70 ± 3.80	38.87 ± 4.70 <sup>*1</sup>	37.84 ± 4.90 <sup>*1</sup>

与本组治疗前比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.05$

表 3 3 组 Hcy 治疗前后神经传导速度

$\bar{x} \pm s, m \cdot s^{-1}$

组别	例数	正中神经 MNCV			腓总神经 MNCV			腓浅神经 SNC2		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
单用组	5	47.46 ± 3.90	49.52 ± 3.70	50.00 ± 4.50	42.62 ± 4.10	44.88 ± 4.00	45.76 ± 3.10	39.20 ± 4.80	41.40 ± 4.60	41.46 ± 5.00
二联组	6	47.80 ± 4.30	49.87 ± 4.30	52.20 ± 4.80	39.37 ± 2.60	41.63 ± 2.50	41.38 ± 4.70	37.33 ± 3.70	39.50 ± 3.60	40.23 ± 4.70
三联组	5	46.82 ± 3.20	51.56 ± 1.70	49.30 ± 7.20	36.44 ± 4.30	41.48 ± 4.50	42.52 ± 5.20	35.80 ± 2.90	40.70 ± 3.30	38.08 ± 5.00

表 4 3 组 Hcy 治疗前后血浆 Hcy 水平比较  $\bar{x} \pm s, \mu mol \cdot L^{-1}$

组别	例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
单用组	5	21.56 ± 4.50	18.98 ± 5.70 <sup>*1</sup>	17.68 ± 3.90 <sup>*1</sup>
二联组	6	22.22 ± 4.60	18.70 ± 2.80 <sup>*1</sup>	15.38 ± 5.60 <sup>*1</sup>
三联组	5	21.30 ± 4.70	16.34 ± 5.60 <sup>*1</sup>	12.40 ± 3.50 <sup>*1</sup>

与本组治疗前比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.05$

经。本研究表明, 甲基维生素 B<sub>12</sub> 治疗 DPN 有一定疗效, 与既往研究一致<sup>[1-4]</sup>, 但对于提高神经传导速度效果并不理想。

Hcy 作为一种含硫非必需氨基酸, 是心血管疾病的危险因素, 与 2 型糖尿病及其慢性并发症有一定关系<sup>[5]</sup>。DPN 除了目前已知的危险因素以外, 随着近年来研究的深入, 发现 Hcy 可能与 DPN 密切相关。AMBROSCH 等<sup>[6]</sup>研究了 65 例 2 型糖尿病患者, 其中 43 例有神经并发症, 在校正了病程、肌酐、Hcy 相关维生素、HbA<sub>1c</sub> 等因素后, 发现 Hcy 是糖尿病神经病变的独立危险因素。其作用机制并不明确, 可能通过一氧化氮 (NO) 起作用。糖尿病患者本身 NO 合成减少, 而 Hcy 亦可减少 NO 的生成, NO 水平降低可使血管平滑肌舒缩功能受损, 减少血管内皮的血流, 从而导致神经纤维损伤。也有人认为升高的 Hcy 对神经系统存在直接的细胞毒性作用<sup>[7]</sup>。非糖尿病患者的 Hcy 可以通过补充维生素 B<sub>12</sub>、叶酸和维生素 B<sub>6</sub> 等预防和治疗。孙磊等<sup>[7]</sup>的研究显示, 血清叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 与 Hcy 水平呈显著负相关, 糖尿病患者有周围神经并发症时多伴随着其水平的降低。但不同研究结果并不一致, 也有学者认为糖尿病中叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 并不低, 而是存在利用不良现象。

本研究显示, 在所有 DPN 患者中, 尚无叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 和维生素 B<sub>6</sub> 三联疗效依据, 而在 Hcy 的 DPN 中, 可以观察到三联治疗方案的疗效有优于其他两组的趋势, 并伴随着 Hcy 降低, 可

能有一定临床应用价值。其作用机制可能为通过降低 Hcy 改善血管因素、糖尿病代谢指标等改善神经病变。因本研究样本量小, 为非随机的对照试验, 故需要更大规模的临床试验来进一步验证其疗效和合适剂量、疗程。

#### [参考文献]

- [1] BOULTONA J M, MALIK R A, AREZZO J C, et al. Diabetic somatic neuropathies: a technical review [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1458 - 1486.
- [2] FELDMAN E L. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111 (4): 431 - 433.
- [3] ZIEGLER D, LUFT D. Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2002, 50: 431 - 463.
- [4] YAQUB B A, SIDDIQUE A, SULIMANI R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1992, 94 (2): 105 - 111.
- [5] DELUIS D A, FERNANDEZ N, ARRANZ M L, et al. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19 (1): 42 - 46.
- [6] AMBROSCH A, DTIERKES J, LOBMAN R, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM [J]. *Diabet Med*, 2001, 18: 185 - 192.
- [7] 孙磊, 陈丽, 任建民, 等. 同型半胱氨酸及其相关酶基因多态性与糖尿病周围神经病变的关系 [J]. *中华内分泌杂志*, 2004, 20 (6): 536 - 537.