

不同剂量甲钴胺联合硫辛酸 对糖尿病周围神经病变患者周围神经传导功能的影响

王朝霞, 李亚钊

宝鸡市中心医院肾病内科, 陕西 宝鸡 721008

【摘要】 目的 探讨不同剂量甲钴胺联合硫辛酸对糖尿病周围神经病变患者周围神经传导功能的影响。方法 选择宝鸡市中心医院肾病内科 2018 年 1 月至 2019 年 3 月期间收治的 82 例糖尿病周围神经病变患者为研究对象, 根据随机数表法将患者分为观察组和对照组各 41 例, 对照组患者给予 α -硫辛酸和小剂量(500 μ g/d)甲钴胺治疗, 观察组患者则给予 α -硫辛酸及大剂量(1 000 μ g/d)甲钴胺治疗, 疗程均为 3 周。分别于治疗前、治疗后使用症状总评分法(TSS)评估两组患者的神经症状, 测定双侧胫总、腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV), 并记录两组患者的不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组患者的 TSS 总分及疼痛、灼热感、感觉异常、麻木评分分别为(5.12 \pm 1.25)分、(1.34 \pm 0.58)分、(1.85 \pm 0.54)分、(1.26 \pm 0.36)分、(1.58 \pm 0.49)分, 明显低于对照组的(7.68 \pm 1.87)分、(2.14 \pm 0.49)分、(2.27 \pm 0.67)分、(2.06 \pm 0.52)分、(2.26 \pm 0.51)分, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者的胫神经 MNCV、SNCV 及腓神经 MNCV、SNCV 分别为(34.15 \pm 3.05) m/s、(34.95 \pm 2.19) m/s、(35.65 \pm 2.57) m/s、(35.17 \pm 1.67) m/s, 明显高于对照组的(32.94 \pm 2.81) m/s、(32.97 \pm 1.93) m/s、(33.37 \pm 3.01) m/s、(33.89 \pm 2.07) m/s, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗期间两组患者均无药物相关不良反应发生。**结论** 大剂量的甲钴胺联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变可以更加显著地改善神经传导速度, 缓解患者的临床症状, 且不增加不良反应的发生风险, 具有较好的安全性。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病周围神经病变; 甲钴胺; 硫辛酸; 神经传导

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)06-0702-03

Effects of different doses of methylcobalamin combined with lipoic acid on peripheral nerve conduction function in patients with diabetic peripheral neuropathy. WANG Zhao-xia, LI Ya-zhao. Department of Nephrology, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effects of different doses of methylcobalamin combined with lipoic acid on peripheral nerve conduction function in patients with diabetic peripheral neuropathy. **Methods** A total of 82 cases of patients with diabetic peripheral neuropathy treated in Department of Nephrology, Baoji Central Hospital from January 2018 to March 2019 were selected as the research objects. The patients were divided into the observation group and control group according to random number table method, with 41 cases in each group. The control group was treated with α -lipoic acid and low dose (500 μ g/d) of methylcobalamin, while the observation group was treated with α -lipoic acid and high dose (1 000 μ g/d) methylcobalamin. The treatment course lasted three weeks. The total symptom scale (TSS) was used to evaluate the neurological symptoms of the patients before and after treatment, Motor nerve conduction velocity (MNCV) and sensory nerve conduction velocity (SNCV) of bilateral tibial and peroneal nerves were measured, and adverse reactions were recorded. **Results** After treatment, the total score of TSS, pain, burning sensation, abnormal sensation, and numbness in the observation group were 5.12 \pm 1.25, 1.34 \pm 0.58, 1.85 \pm 0.54, 1.26 \pm 0.36 and 1.58 \pm 0.49 respectively, which were significantly lower than corresponding 7.68 \pm 1.87, 2.14 \pm 0.49, 2.27 \pm 0.67, 2.06 \pm 0.52, 2.26 \pm 0.51 in the control group (all $P < 0.05$); the tibial nerve MNCV, SNCV, peroneal nerve MNCV, SNCV in the observation group were (34.15 \pm 3.05) m/s, (34.95 \pm 2.19) m/s, (35.65 \pm 2.57) m/s, (35.17 \pm 1.67) m/s, respectively, which were significantly higher than corresponding (32.94 \pm 2.81) m/s, (32.97 \pm 1.93) m/s, (33.37 \pm 3.01) m/s, (33.89 \pm 2.07) m/s in the control group (all $P < 0.05$). No

通讯作者: 李亚钊, E-mail: nlplyz@163.com

Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six minute walk test [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(5): 111-117.

[9] CELLI BR, COTE CG, MARIN JM, et al. The bodymass index, air flow capacity index in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350(10): 1005-1012.

[10] 熊金梦, 毛科稀, 叶旭军. 辅助性 T 细胞与慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(8): 574-576.

[11] 王仪雯, 王岷, 王珺, 等. 基于数据挖掘的慢性阻塞性肺疾病现代中医临床用药规律探究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 68-73.

[12] AMER MS, WAHBA HM, ASHMAWI SS, et al. Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with chronic obstructive pulmonary dis-

ease [J]. Lung India, 2010, 27(4): 225-229.

[13] 韩燕, 王清馨, 罗丹, 等. 八段锦对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺康复影响 Meta 分析[J]. 护理学报, 2017, 24(9): 15-19.

[14] LIU X, FAN T, LAN Y, et al. Effects of Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation on Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective, Single-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study [J]. J Altern Complement Med, 2015, 21(10): 610-616.

[15] XU JH, XU B, DENG YQ. Efficacy on chronic obstructive pulmonary disease at stable stage treated with cutting method and western medication [J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2014, 34(10): 951-955.

(收稿日期: 2019-08-17)

drug-related adverse reactions occurred in the two groups during the treatment. **Conclusion** In the treatment of diabetic peripheral neuropathy, high dose of mecobalamin combined with α -lipoic acid can significantly improve nerve conduction velocity, alleviate clinical symptoms, and does not increase the risk of adverse reactions, with good safety.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic peripheral neuropathy; Mecobalamin; Lipoic acid; Nerve conduction

近年来,我国糖尿病的患病人数不断增加,调查^[1]显示糖尿病患者总数已经达到了9 240万。糖尿病对健康最大的危害主要是由于各种并发症引起的,其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者较多发糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN),临床上可出现疼痛、不同程度的感觉减退等症状,是引起T2DM患者感染、溃疡、坏疽甚至截肢致残的重要病因^[2]。DPN的发病因素及发病机制复杂,多种因素如代谢紊乱、微循环障碍、缺乏神经营养因子、氧化应激反应等参与到了本病的发生与发展过程,其中神经损伤和微血管病变是其主要病理生理变化^[3]。 α 硫辛酸作为一种超强抗氧化剂,具有显著的抗氧化作用;甲钴胺作为内源性的辅酶B12,可以有效改善DPN患者的神经传导功能,两者均是治疗DPN的常用药物^[4]。本研究以糖尿病周围神经病变患者为研究对象,对比了不同剂量甲钴胺联合硫辛酸对周围神经传导功能的影响,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择宝鸡市中心医院2018年1月至2019年3月期间收治的82例DPN患者进行研究。纳入标准:①年龄 >18 岁;②均符合2型糖尿病及DPN的诊断标准^[5]。排除标准:①1型糖尿病及其他类型糖尿病患者;②其他原因,如神经根压迫、椎管狭窄、脑梗死、格林-巴列综合征、酒精中毒、尿毒症等引起的神经病变;③妊娠期妇女及哺乳期妇女;④精神疾病者;⑤近1个月接受过甲钴胺、叶酸、硫辛酸药物治疗者。根据随机数表法将患者分为观察组和对照组各41例,观察组中男性22例,女性19例;年龄44~74岁,平均(63.7 \pm 6.2)岁;糖尿病病程3~17年,平均(8.9 \pm 2.3)年;DPN病程1~5年,平均(3.1 \pm 0.8)年。对照组中男性24

例,女性17例;年龄46~75岁,平均(64.1 \pm 6.9)岁;糖尿病病程3~16年,平均(8.4 \pm 2.5)年;DPN病程1~6年,平均(3.2 \pm 0.9)年。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情并签署同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均常规进行健康宣教,使用口服降糖药物或注射胰岛素控制血糖,血糖控制目标:空腹血糖 <7.0 mmol/L,餐后2 h血糖 <11.0 mmol/L;对照组给予 α 硫辛酸注射液(奥力宝,德国史达德生产)治疗,用法:600 mg+250 mL生理盐水(NS),静脉滴注,1次/d;同时应用小剂量甲钴胺注射液(弥可保,卫材制药公司生产)治疗,用法:500 μ g+250 mL NS,静脉滴注,1次/d。观察组应用甲钴胺注射液剂量为1 000 μ g/次,余治疗同对照组。疗程均为3周。

1.3 观察指标与评价方法 分别于治疗前、治疗后使用国际通用的症状总评分法(TSS)^[6]评估患者的神经症状,该评分法包括4项症状即疼痛、感觉异常、灼热感、麻木,从轻到重分别为0~3.66分。同时采用肌电诱发电位仪测定神经传导速度,包括双侧胫总、腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)。治疗期间监测患者血尿常规、肝肾功能,记录有无恶心呕吐、过敏等药物不良反应。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的临床症状比较 治疗后,两组患者的TSS总分及疼痛、灼热感、感觉异常、麻木评分较治疗前明显降低,且观察组降低更加明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后的TSS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	阶段	总评分	麻木	疼痛	感觉异常	灼热感
观察组	41	治疗前	10.16 \pm 2.15	2.92 \pm 0.61	2.63 \pm 0.71	2.74 \pm 0.73	2.75 \pm 0.79
		治疗后	5.12 \pm 1.25 ^a	1.58 \pm 0.49 ^a	1.34 \pm 0.58 ^a	1.26 \pm 0.36 ^a	1.85 \pm 0.54 ^a
		t 值	12.976	10.966	9.218	8.467	6.022
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	41	治疗前	10.48 \pm 3.12	2.78 \pm 0.65	2.56 \pm 0.63	2.64 \pm 0.65	2.66 \pm 0.52
		治疗后	7.68 \pm 1.87	2.16 \pm 0.51	2.14 \pm 0.49	2.06 \pm 0.52	2.27 \pm 0.67
		t 值	4.929	4.805	3.370	4.462	2.944
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的神经传导速度比较 治疗后,两组患者的胫神经、腓神经MNCV、SNCV均较治疗前显著增快,且观察组增快更加明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗期间的不良反应比较 治疗期间监测两组患者的血尿常规及肝肾功能均正常,未发现与药物相关的过敏、恶心呕吐等不良反应。

表 2 两组患者治疗前后的神经传导速度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	阶段	MNCV (m/s)		SNCV (m/s)	
			胫神经	腓神经	胫神经	腓神经
观察组	41	治疗前	31.66±2.13	31.58±2.22	31.52±1.93	32.24±1.82
		治疗后	34.15±3.05 ^a	35.65±2.57 ^a	34.95±2.19 ^a	35.17±1.67 ^a
		t 值	4.286	4.437	4.128	3.992
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	41	治疗前	31.42±2.24	31.55±2.37	31.46±1.86	31.82±1.96
		治疗后	32.94±2.81	33.37±3.01	32.97±1.93	33.89±2.07
		t 值	2.708	3.042	3.597	3.087
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^aP<0.05。

3 讨论

糖尿病是一种世界范围内严重威胁人类健康、生活质量与生命安全的常见内分泌代谢性疾病,2006 年国际糖尿病联盟估计全世界糖尿病患者的总人数为 2.46 亿,且以每年新发 700 万患者数的速度逐年增加,预计到 2025 年的总患者数可以达到 3.8 亿。DPN 是该病最常见的慢性并发症之一,该病在临床上最常见的表现为双侧肢体末端出现对称性的感觉异常,患者初始可以出现的症状包括灼热、电击样不适、麻木及蚁走感、感觉迟钝(短袜及手套分布)等^[7-8];随之可出现肢体不同程度的疼痛,疼痛症状在夜间及寒冷季节可以明显加重;然后再出现触觉及温度觉的损伤,腱反射、振动觉减弱或消失。本研究纳入的患者临床症状也以疼痛、感觉异常、灼热感、麻木为主,所采用的评估工具也是从这四个方面进行评价。但是当病情出现进展加重,患者则会不同程度的丧失保护性感觉,感染容易在四肢末端发生,严重时可出现溃烂和坏疽,大大增加了截肢的可能性,导致患者的残疾^[9]。因此,对于 DPN 临床上应该早期采取有效的治疗措施,以改善患者的预后^[10]。

DPN 目前尚缺乏特异性的疗法,临床上多采用综合治疗措施包括适量运动及合理饮食、控制血糖、调节血脂及改善微循环、营养神经等。 α 硫辛酸作为一种抗氧化剂,对减轻血管内皮损伤有利,其治疗本病的机制在于抑制脂质氧化、改善微循环,并且可以增加神经 Na^+/K^+ -ATP 酶活性,纠正神经肽类的缺陷,促进神经纤维的再生^[11-12]。动物研究表明 α 硫辛酸对于糖尿病轴突萎缩具有明显的减轻和延缓作用,且能够改善坐骨神经脱髓鞘病理改变,进而对神经功能有改善作用,这一作用的发挥可能与 α 硫辛酸具有的修复受损神经、促进轴突再生和神髓鞘的形成等作用有关^[13]。GOMES 等^[14]对 DPN 患者应用 α 硫辛酸治疗的效果进行了观察,发现应用后患者的神经反应性及传导速度明显增快,临床症状获得缓解。但是 DPN 的治疗是综合性的,本研究在应用 α 硫辛酸的基础上,加用甲钴胺进行治疗。甲钴胺即甲基维生素 B_{12} ,通过钴分子上所连接的甲基化基团从而参与机体内甲基化转移的过程,可以有效促进受损神经区域轴索的再生,进而达到促进受损神经组织修复、改善神经传导功能的治疗目

的^[15-16]。甲钴胺现在已经广泛应用于 DPN 的临床治疗,但是常用剂量为 500 $\mu\text{g}/\text{d}$,近年来临床上不断有研究探索加大甲钴胺剂量对 DPN 的改善作用。本研究针对大剂量甲钴胺的作用进行了观察。结果发现两组患者治疗后胫神经、腓神经的 MNCV、SNCV 均较治疗前明显增快,且观察组快于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);同时,观两组患者治疗后与治疗前比较,TSS 评分包括总评分及感觉异常、疼痛、灼热感、麻木均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗期间无药物相关不良反应发生,说明了在应用 α 硫辛酸基础上,大剂量的甲钴胺对改善神经传导速度及临床症状的作用更加明显,且不增加不良反应的发生风险,因而同样具有较好的安全性。

综上所述,大剂量的甲钴胺联合 α -硫辛酸治疗 DPN 可以更加显著地改善神经传导速度,缓解患者的临床症状,且具有较好的安全性。

参考文献

- [1] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1010.
- [2] 李荣,林惠京.虎符铜砭刮痧治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J].海南医学,2019,30(12):1516-1518.
- [3] 刘杰,孙冰,班博,等.糖尿病周围神经病变氧化应激等相关机制探讨[J].北京医学,2015,37(1):16-19.
- [4] 杨昕,刘志民.前列地尔联合 α -硫辛酸及甲钴胺治疗初诊 2 型糖尿病周围神经病变疗效观察[J].中国药业,2016,25(19):13-16.
- [5] 臧丽,巴建明.糖尿病周围神经病变的诊治[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(8):3257-3259.
- [6] ZIEGLER D, AMETOV A, BARINOV A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial [J]. Diabetes Care, 2006, 29(11): 2365-2370.
- [7] 赫广玉,孙成林,刘玉佳,等.糖尿病周围神经病变神经损害特点及相关因素分析[J].中国糖尿病杂志,2014,22(2):118-121.
- [8] 潘琦,王晓霞,王忆力,等.北京地区老年糖尿病患者周围神经病变现状调查[J].中华老年医学杂志,2018,37(9):1036-1041.
- [9] 莫建德,黄萍,李双蕾,等.Ⅱ型糖尿病周围神经病变的相关危险因素多中心调查[J].公共卫生与预防医学,2018,29(3):81-83.
- [10] 王蕊,安建立,朱悦雨,等.强化神经营养方案辅助胰岛素对糖尿病周围神经病变患者治疗及预后的影响[J].临床与病理杂志,2017,37(7):1412-1417.
- [11] 万芳,曹玲玲. α 硫辛酸对 2 型糖尿病周围神经病变患者功能恢复及预后的影响[J].中国当代医药,2018,25(36):46-48.
- [12] 王艳红,岳宗相,黄荣利,等.前列地尔联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J].检验医学与临床,2016,13(15):2097-2099.
- [13] CLOUGH GF, MCCORMICK KG, SCORLETTI E, et al. Higher body fat percentage is associated with enhanced temperature perception in NAFLD: results from the randomised Wessex Evaluation of fatty Liver and Cardiovascular markers in NAFLD with OMacor thErapy trial (WELCOME) trial [J]. Diabetologia, 2016, 59(7): 1422-1429.
- [14] GOMES MB, NEGRATO CA. Alpha-Lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases [J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6(1): 1-18.
- [15] 彭晓智,裴翔,胥政.甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效及其对患者血浆同型半胱氨酸水平的影响[J].海南医学,2016,27(10):1597-1598,1599.
- [16] 侯静雯,侯志梅,王娜,等.依帕司他联合甲钴胺治疗老年 2 型糖尿病周围神经病变的疗效[J].医学综述,2017,23(5):1013-1017.

(收稿日期:2019-11-20)