文章编号:1000-5404(2012)18-1893-04

论著

甲钴胺和胞磷胆碱片联用对糖尿病周围神经病变的疗效观察

任 欣,曹洪义,陈应辉 (611130 成都 温江,成都市第五人民医院内分泌科)

[摘要] **目的** 观察甲钴胺与胞磷胆碱片联用对糖尿病周围神经病变的疗效。**方法** 2010年10月至2011年10月间本院内分泌科收治的120例糖尿病周围神经病变患者随机分为两组(对照组60例和治疗组60例),均予降糖、降压、降脂治疗,对照组应用甲钴胺,治疗组联合应用甲钴胺和胞磷胆碱片,疗程共3个月,对比两组治疗前后血糖、血压、血脂水平,及糖尿病周围神经病变症状改善有效率和周围神经传导速率的差异。**结果** 两组治疗后糖化血红蛋白(glycated hemoglobin Alc, HbA1c)、收缩压、舒张压、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)较治疗前均有显著下降($P<0.05$),但两组之间无统计学差异($P>0.05$);两组治疗后疼痛、麻木、感觉减退等症状改善均明显($P<0.05$),而治疗组疗效更显著($P<0.05$);两组治疗后正中神经、腓总神经、胫神经运动感觉传导速度均有统计学意义的增长($P<0.05$),治疗组增长幅度更大,有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 甲钴胺及胞磷胆碱片均可有效改善糖尿病周围神经病变症状和提高周围神经运动感觉传导速度,且两者联用有协同作用,能发挥更显著的疗效。

[关键词] 甲钴胺;胞磷胆碱片;有效率;神经传导速度;糖尿病周围神经病变
[中图法分类号] R587.2;R745;R971 [文献标志码] A

Therapeutic effect of mecobalamine and citicoline on diabetic peripheral neuropathy: report of 120 cases

Ren Xin, Cao Hongyi, Chen Yinghui (Department of Endocrinology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan Province, 611130, China)

[**Abstract**] Objective To determine the effect of combined application of mecobalamine and citicoline to diabetic peripheral neuropathy. Methods A total of 120 patients with diabetic peripheral neuropathy admitted to our department from October 2010 to October 2011 were enrolled in this study. They were randomly assigned into 2 matched groups. All patients were given conventional therapy to reduce blood sugar, blood pressure and blood grease. The control group ($n=60$) was given mecobalamine, while the experimental group ($n=60$) received combinative application of mecobalamine and citicoline. After 3-month treatment as a course, the effective power and speed of nerve conduction were compared between pre- and post-treatment. Results There was significant decrease in HbA1c, systolic pressure, diastolic pressure, TG, TC, LDL-C in the 2 groups after treatment ($P<0.05$), but no difference was found between the 2 groups ($P>0.05$). Symptoms as pain, numbness and hypoaesthesia were obviously attenuated in the 2 groups ($P<0.05$), and more significant effect was seen in the experimental group ($P<0.05$). After the treatment, the velocity of motor nerve conduction was increased in the median nerve, common peroneal nerve, and tibial nerve in the 2 groups ($P<0.05$), but that of experimental group was increased more ($P<0.05$). Conclusion Both mecobalamine and citicoline can validly attenuate symptoms of diabetic peripheral neuropathy and improve the velocity of motor nerve conduction. Synergic effect is found when the 2 agents are combined together.

[**Key words**] mecobalamine; citicoline; velocity of nerve conduction; diabetic peripheral neuropathy

Corresponding author: Ren Xin, E-mail:luckyrenxin@qq.com

糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症之一,同时也是造成糖尿病意外损害致糖尿病足的重要诱因,给患者带来不适和痛苦,严重影响其生活质量。其主要病理变化是周围神经细胞损伤,轴突萎缩变性,甚至消失,髓鞘节段性或弥散性皱缩或脱髓鞘。该病系多因素作用所致,发病机制尚未完全阐明,目前已有充分实验研究证实高血糖及其引起的一系列代谢

[通信作者] 任 欣,E-mail: luckyrenxin@qq.com

紊乱,如长期高血糖状态下细胞内山梨醇增多、肌醇减少、糖化蛋白产物增多等可导致神经细胞结构和功能损伤,从而促进神经细胞凋亡,抑制神经细胞再生;此外供应神经的血管血管壁增厚,产生缺血、缺氧反应,加重微血管病变和血液动力学异常,造成神经组织缺氧,神经营养因子缺乏等。也进一步影响神经细胞功能[1-2]。甲钴胺通过促进核酸和蛋白质合成及脑磷脂合成卵磷脂,促进髓鞘形成和轴突再生而修复受损的神经组织。胞磷胆碱片通过合成磷脂酰胆碱,能修复神经细胞膜,增加供应神经的血管的血流灌注,改善周围神经病理损伤。本研究旨在证实此两种不同机制药物联用能对糖尿病周围神经病变的改善起协同作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择成都市第五人民医院内分泌科2010年10月至2011年10月间住院的2型糖尿病合并糖尿病周围神经病变患者,根据纳入标准:①性别不限,年龄40~75岁;②符合1990年WTO的2型糖尿病分型诊断标准;③符合钱肇仁等[3]制定的糖尿病周围神经病变的诊断标准:(包括:①四肢末端对称性感觉异常,如疼痛、麻木、烧灼或发凉等;②神经系统检查有不同程度的痛温觉减退或触觉异常,音叉震动觉减弱,跟腱反射减退或消失;③肌电图检查显示运动、感觉神经传导速度均显著减慢)。排除标准:①诊断1型糖尿病、妊娠糖尿病及特殊类型糖尿病者;②罹患脑血管意外及格林巴利综合征、神经炎等疾病者;③合并严重心肺肝肾功能损害及恶性肿瘤者。将纳入病例120例(所有患者均签署知情同意书,且本研究已通过本院伦理委员会批准)随机分为对照组和治疗组,对照组共60例,其中男性34例,女性26例,年龄(56.8±8.4)岁,病程(7.4±2.9)年,糖尿病周围神经病变病程(4.9±1.3)年。治疗组共60例,其中男性32例,女性28例,年龄(57.6±7.8)岁,病程(7.6±3.1)年,糖尿病周围神经病变病程(5.0±2.1)年。2组基本资料相匹配($P>0.05$)。

1.2 方法

所有入组患者均指导糖尿病饮食,均予降糖治疗力求使血糖达标(根据不同血糖水平选用口服降糖药或胰岛素),合并高血压者予降压药尽力使血压控制在130/80 mmHg以下(首选ACEI或ARB,若控制欠佳可根据血压加用钙离子拮抗剂、α受体阻滞剂、利尿剂),合并血脂异常者予降脂治疗(阿托伐他汀或非诺贝特)。对照组应用甲钴胺500 μg,每日3次,治疗组联合应用甲钴胺500 μg,每日3次,和胞磷胆碱片0.2每日3次,两组均治疗3个月。临床观察其疗效。

1.3 疗效判定

与治疗前相比,临床症状可分为显效、有效、无效、恶化4个等级。其中症状完全消失或缓解大于75%为显效,症状缓解大于25%小于75%为有效,症状无缓解或缓解小于25%为无效,症状加重为恶化。

1.4 统计学方法

应用SPSS 13.0统计软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$记录,进行t检验。等级资料进行秩和检验。

2 结果

2.1 血糖、血压、血脂水平的变化

经过降糖、降压、降脂治疗后,两组患者糖化血红蛋白、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇及低密度脂蛋白水平较治疗前均有明显下降($P<0.05$),说明上述治疗均有效。但两组数据之间差异无统计学意义($P>0.05$),说明无论基线还是治疗后血糖、血压、血脂值两组均处于同一水平。见表1。

2.2 临床症状改善的比较

对照组治疗后疼痛改善者48例,总有效率达80%,麻木减轻者52例,有效率达86.7%,感觉减退症状好转者44例,有效率达73.3%;而治疗组疼痛改善者55例,总有效率达91.6%,麻木减轻者57例,有效率达95%,感觉减退症状好转者52例,有效率达86.7%。说明两组患者治疗后较治疗前症状均有明显改善($P<0.05$),应用甲钴胺及联用胞磷胆碱片对缓解症状均有效。而治疗组治疗后症状改善程度较对照组有统计学意

表1 两组治疗前后血压、血脂、糖化血红蛋白比较

组别		HbA1c(%)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	治疗前	10.23±0.68	145±14	81±7	2.52±0.35	5.28±0.76	3.14±0.11
	治疗后	7.05±0.76[a]	128±15[a]	72±11[a]	1.66±0.21[a]	3.87±0.74[a]	2.78±0.23[a]
治疗组	治疗前	10.31±0.55[b]	144±13[b]	82±9[b]	2.56±0.29[b]	5.31±0.42[b]	3.18±0.23[b]
	治疗后	7.01±0.87[ab]	126±18[ab]	74±10[ab]	1.68±0.33[ab]	3.82±0.88[ab]	2.81±0.45[ab]
两组治疗前 t 值		−0.708 5	−0.405 4	−0.679 4	−0.267 6	−0.790 0	−1.215 3
两组治疗前 P 值		0.480 0	0.685 9	0.498 3	0.789 6	0.431 6	0.227 6
对照组治疗前后 t 值		24.153 8	6.417 8	5.346 8	16.320 6	10.296 3	10.937 6
对照组治疗前后 P 值		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0
治疗组治疗前后 t 值		24.834 7	6.279 5	4.606 0	15.516 0	11.836 3	5.671 1
治疗组治疗前后 P 值		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0
两组治疗后 t 值		0.268 2	0.661 2	−1.042 1	−0.396 1	0.336 8	−0.459 8
两组治疗后 P 值		0.789 0	0.509 8	0.299 5	0.692 9	0.736 8	0.646 8

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P>0.05$,与对照组比较

表2 两组治疗前后神经传导速度比较

组别	运动传导速度(m/s)			感觉传导速度(m/s)		
	正中神经	腓总神经	胫神经	正中神经	腓总神经	胫神经
对照组 治疗前	40±6	31±5	30±4	36±4	29±5	31±5
治疗后	45±7[a]	36±6[a]	35±4[a]	44±5[a]	35±4[a]	34±5[a]
治疗组 治疗前	39±5[b]	31±4[b]	30±5[b]	35±5[b]	30±3[b]	31±6[b]
治疗后	48±6[ac]	38±3[ac]	37±6[ac]	47±2[ac]	37±5[ac]	36±6[ac]
两组治疗前 t 值	0.991 8	0.000 0	0.000 0	1.209 7	−1.328 4	0.000 0
两组治疗前 P 值	0.323 3	1.000 0	1.000 0	0.228 9	0.187 2	1.000 0
对照组治疗前后 t 值	−4.200 8	−4.958 8	−6.846 5	−9.677 7	−7.258 3	−3.286 3
对照组治疗前后 P 值	0.000 1	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.001 3
两组治疗后 t 值	−2.520 5	−2.309 4	−2.148 3	−4.315 2	−2.419 4	−2.016 3
两组治疗后 P 值	0.013 1	0.023 3	0.034 0	0.000 0	0.017 1	0.049 6
治疗组治疗前后 t 值	−8.925 9	−10.844 4	−6.942 4	−17.260 7	−9.299 0	−4.564 4
治疗组治疗前后 P 值	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P>0.05$,与对照组比较;c:$P<0.05$,与对照组比较

义($P<0.05$),说明胞磷胆碱片对缓解神经病变症状也有效,且联用疗效更显著。

2.3 周围神经运动感觉传导速度的比较

两组治疗后较治疗前正中神经、腓总神经及胫神经的运动传导速度和感觉传导速度均有增高,且有统计学意义($P<0.05$),说明应用甲钴胺及联用胞磷胆碱片对改善神经传导功能均有效;而治疗组治疗后神经传导速度较对照组进一步增高,且有统计学意义($P<0.05$),说明胞磷胆碱片对改善神经传导速度也有效,且联用疗效更显著。见表2。

3 讨论

糖尿病周围神经病变引起糖尿病患者感觉障碍,其发病机制至今尚未完全阐明,目前多认为是在糖代谢紊乱的基础上多种因素共同作用的结果。控制高血糖及相关代谢紊乱能减轻糖尿病周围神经病变症状,延缓其进程[4]。英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS)发现糖化血红蛋白(glycated hemoglobin Alc, HbA1c)每降低1%,截肢/致命外周血管病的风险下降43%,微血管并发症的风险降低37%,同时降压、降脂治疗也可显著降低糖尿病周围神经病变风险。故本研究通过尽量控制血糖、血压、血脂达标以减少上述因素对实验结果的干扰。

甲钴胺是维生素 B_{12} 的衍生物,参与一碳单位循环,在由同型半胱氨酸合成蛋氨酸的转甲基反应过程中起重要作用。易于进入神经元细胞器,参与神经元胸腺嘧啶核苷的合成,促进叶酸的利用和核酸代谢,从而促进核酸和蛋白质合成;能促进轴突运输功能和轴突再生,能使延迟的神经突触传递和神经递质减少恢复正常,通过提高神经纤维兴奋性,恢复终极板电位诱导,可促进神经细胞从脑磷脂合成卵磷脂。对神经髓鞘中脂蛋白的形成非常重要,促进髓鞘形成和轴突再生,而修复受损的神经组织[5-6]。对缓解神经病变所致的麻木、疼痛症状有较好疗效,此已为众多临床研究所证实。本研究中应用甲钴胺治疗3个月后患者对疼痛、麻木及感觉减退症状均有明显改善,有效率分别为80%、86.7%、73.3%,且正中神经、腓总神经及胫神经的运动传导速度和感觉传导速度均有明显增高,两者改变较治疗前均有统计学意义。与王国凤[7]、吉学群等[8]研究结果一致,再次证实了甲钴胺能缓解糖尿病周围神经病变症状,延缓其进展。

胞磷胆碱为核酸类衍生物,通过与二酯酰甘油经酶催化,生成磷脂酰胆碱,后者构成双层脂膜。在卵磷脂的合成中起着重要作用,通过促进卵磷脂的合成而改善神经功能。同时能降低血管阻力,增加血流灌注,促进物质代谢,促进细胞的氧化还原过程,从而有效提高神经系统机能活动。当神经细胞膜损伤时,外源性胞磷胆碱通过不断补充原料,合成磷脂酰胆碱,能修复神经细胞膜[9],阻止周围神经细胞凋亡[10],促进周围神经再生[11],增加供应神经的血管的血流灌注,进而改善周围神经病理损伤,达到治疗目的。目前临床上多将胞磷胆碱应用于缺血性脑病的并发症治疗并取得了一定疗效,如段艳培等[12]所报道。而国内外临床研究中很少用于周围神经病变,尤其是糖尿病周围神经病变的治疗。故缺乏相关临床疗效的资料。姚薇等[13]报道用胞磷胆碱钠片治疗面神经炎取得了较好疗效。本研究联合应用甲钴胺和胞磷胆碱片较单独应用甲钴胺,在改善患者疼痛、麻木和感觉减退症状及提高正中神经、腓总神经和胫神经的运动传导速度和感

觉传导速度方面,指标均有明显统计学意义增高($P<0.05$),证实胞磷胆碱片有独立于甲钴胺的改善周围神经功能的作用。在糖尿病周围神经病变的治疗上有应用前景,具有一定创新性。

本研究数据中治疗组联用甲钴胺和胞磷胆碱片后比对照组在症状缓解有效率及周围神经运动感觉传导速度上有更好的疗效($P<0.05$),证实两药联用发挥了更好的协同作用,可同时作用于上述发病机制,通过促进神经细胞及髓鞘卵磷脂合成,改善神经微循环血液供应,从而达到缓解糖尿病周围神经病变症状,提高受损周围神经传导速度的目的。可有效延缓糖尿病周围神经病变的进展。

参考文献:

[1] 任雪芳. 实用糖尿病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2003: 389.

[2] 杨青. 糖尿病神经病变的发病机制探讨及治疗[J]. 实用糖尿病杂志, 2005, 12(1): 58-59.

[3] 钱肇仁, 钟学礼. 糖尿病神经病变[J]. 上海医学, 1984, 7(7): 426-429.

[4] 胡艳红, 王尧, 孙子林, 等. 糖基化终产物及脂代谢紊乱与糖尿病神经病变的相关分析[J]. 临床荟萃, 2006, 21(10): 693-695.

[5] 伊丽瑾, 岳蕴华. 综合治疗糖尿病周围神经病的疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2005, 4(1): 25-27.

[6] 孙蕊, 刘世超. α-硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变37例[J]. 中国医药导报, 2010, 7(33): 156-157.

[7] 王国凤, 包佃娟, 杨正兄. 丹红联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(2): 188-189.

[8] 吉学群, 王春梅, 张萍, 等. 调理脾胃针法对糖尿病周围神经病变神经传导功能的影响[J]. 针刺研究, 2010, 35(6): 443-447.

[9] Zweifler R M. Membrane stabilizer: citicoline[J]. Curr Med Res Opin, 2002, 28(Suppl 2): S14-S17.

[10] Matyja E, Taraszewska A, Naganska E, *et al*. CDP-choline protects motor neurons against apoptotic changes in a model of chronic glutamate excitotoxicity *in vitro*[J]. Folia Neuropathol, 2008, 46(2): 139-148.

[11] Ozay R, Bekar A, Kocaeli H, *et al*. Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats[J]. Surg Neurol, 2007, 68(6): 615-622.

[12] 段艳培, 郭慧, 李爱琴. 长春西汀联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(16): 2433-2434.

[13] 徐立华, 金杨. 灯盏花素联合胞二磷胆碱治疗脑梗死疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(1): 73-74.

[14] 姚薇, 李庭梅. 胞磷胆碱钠片治疗面神经炎的临床疗效观察[J]. 西部医学, 2010, 22(6): 1053-1054.

(**收稿**:2012-03-16;**修回**:2012-04-09)

(编辑 王 红)

(上接1892页)

诊断成立。但PET/CT提示肿瘤已合并胸膜、纵隔淋巴结广泛转移,无手术指征,已建议患者转至肿瘤科接受进一步治疗。

2 讨论

肺原发性横纹肌肉瘤是临床罕见的一种恶性肿瘤,目前尚无其发病率的确切报道。临床表现以咳嗽、咳痰、胸痛、胸闷为主,也可无症状,在体检时发现[1]。其主要见于年轻患者,CT表现为肺外周单发圆形、椭圆形结节或肿块,边缘清,可有分叶,密度均,可有坏死,钙化少见,增强扫描肿块明显强化[2],故肺原发性横纹肌肉瘤主要与周围型肺癌难以鉴别,需病理确诊。治疗上,肺原发性横纹肌肉瘤仍以手术切除为治疗首选。但由于肺横纹肌肉瘤易局部浸润或经血道、淋巴道转移,且因诊断较困难,确诊时常伴有胸膜、肝、肾上腺、脑、心脏等转移,放化疗效果均不满意,预后较差。

另外,本病例中,肿块表面覆盖大量坏死物,3次常规纤支镜引导下活检及刷检均未明确诊断。氩氦刀冷冻活检术可使冷冻探针上形成冰晶,通过产生超低温,使接触组织在短时间内冷冻性缺血、坏死,可以获取大块肿瘤组织,从而提高病检阳性率,为确诊提供可靠的病理学依据。目前,氩氦刀冷冻活检主要用于肿瘤病灶生长在支气管腔内的中央型肺癌,由于氩氦刀取材时组织创面较大,出血是其最常见的并发症。因此,应严格把握操作指征,完善凝血等检查,充分气道麻醉,操作过程轻柔,应定位准确后再取活检,发现出血后应保持冷静,及时高频电凝止血,并及时吸尽积血,防止窒息。同时,应尽量避免氩氦刀在取材过程中接触支气管壁,防止正常管壁冻伤。结合氩氦刀冷冻技术在肺部肿瘤中的应用现状[3],我们认为,对于支气管镜下发现的管腔内生长新生物,直接采用冷冻活检比传统活检更易获取满意的病理标本,我们将在接下来临床工作中开展相关研究,不断观察并积累临床经验。

参考文献:

[1] Ludike A, Knolle J, Schon R, *et al*. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma as a rare differential diagnosis of small cell lung cancer[J]. Pneumologie, 2005, 59(7): 456-460.

[2] 蒋书情, 陈华平. 肺横纹肌肉瘤一例[J]. 临床放射学杂志, 2009, 28(11): 1512.

[3] 黄江, 夏前明, 都刚, 等. 支气管镜冷冻活检在肺癌诊断中的临床研究[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2010, 3(3): 19-22.

(**收稿**:2012-08-02;**修回**:2012-09-06)

(编辑 邓强庭)