DOI:10.16016/j.1000-5404.201503022

短篇论著

鼠神经生长因子联合甲钴胺短期治疗糖尿病痛性神经病变的疗效观察

周厚地,张 瑞,童 强,郑宏庭 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院内分泌科)

[摘要] **目的** 探讨鼠神经生长因子联合甲钴胺治疗痛性糖尿病神经病变的疗效。**方法** 选择痛性糖尿病神经病变患者83例,随机分为单用甲钴胺组(A组)42例,甲钴胺+鼠神经生长因子组(B组)41例,均连续治疗14天,治疗前后采用视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS)和匹茨堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index,PSQI)评估,及正中神经,胫神经,腓总神经的运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity,MCV)和感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity,SCV)检查。**结果** A、B两组在治疗后VAS评分(A组7.36±1.56 *vs* 7.39±1.63,B组5.12±1.24 *vs* 3.95±1.01)和PSQI评分(A组15.33±2.51 *vs* 15.84±2.36,B组11.28±2.09 *vs* 10.07±2.21)均有下降,而B组较A组降低更明显,有统计学意义($P<0.05$);治疗后B组腓总神经的MCV较治疗前有提高(33.86±3.21 *vs* 36.03±3.25),有统计学意义($P<0.05$),B组胫神经的SCV较治疗前(32.04±3.28 *vs* 36.89±3.45)和A组(33.03±3.5 *vs* 36.89±3.45)都有提高,有统计学意义($P<0.05$);A组总有效率48.8%,B组总有效率75.6%,有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 鼠神经生长因子联合甲钴胺治疗痛性糖尿病神经病变效果优于单用甲钴胺。

[关键词] 鼠神经生长因子;甲钴胺;痛性糖尿病神经病变;疗效
[中图法分类号] R587.2; R747.9; R977.6 [文献标志码] A

糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy,DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,有报道发现,糖尿病患者中的10%~20%会在病程中出现疼痛的症状,而在合并有神经病变并发症的患者中疼痛的发生率更高[1],因此,我们将这种以疼痛为主要表现的糖尿病周围神经病变称为痛性糖尿病神经病变(Painful diabetic neuropathy,PDN)。它主要的临床症状包括肢端对称性疼痛,夜间加重,继而可能引起失眠,焦虑,影响工作及生活质量[2]。甲钴胺是临床上常用的治疗糖尿病周围神经病变的药物,而鼠神经生长因子主要成分是从小鼠颌下腺中提取纯化的神经生长因子,具有促进神经损伤恢复的作用。我们用鼠神经生长因子联合甲钴胺治疗PDN,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

筛选2012年10月至2014年9月在我院内分泌科住院治疗的2型糖尿病PDN患者,糖尿病诊断符合WHO 1999年标准,患者同时符合以下纳入标准:(1)患者有触诱发痛,痛觉过敏,自发痛,可有夜间加重表现,四肢肢端感觉麻木减退;(2)神经电生理检查:神经运动传导速度(motor nerve conduction velocity,MCV)<45 m/s,神经感觉传导速度(sensory nerve conduction velocity,SCV)<40 m/s;并且排除:(1)其他神经病变;(2)其他原因所致的疼痛。

1.2 方法

1.2.1 分组情况 按上述入排标准选取83例患者,入组时随机分为:甲钴胺组(A组)与甲钴胺+鼠神经生长因子组(B组),两组患者的各项基本指标无统计学差异($P>0.05$),具体见表1。

表1 入选患者基线资料

组别	n	年龄 (岁,$\bar{x}\pm s$)	性别 男	性别 女	糖尿病病程 (年,$\bar{x}\pm s$)	HbA1C [($\bar{x}\pm s$)%]
A组	42	62.7±6.3	17	25	8.4±2.4	7.8±1.2
B组	41	62.3±5.9	17	24	8.6±2.5	7.9±1.0

1.2.2 具体治疗方案 两组患者在住院治疗期间均给予包括糖尿病饮食控制,血糖监测等在内的糖尿病综合治疗措施,并根据血糖水平个体化的制定降糖药物方案,将血糖控制在空腹血糖4.4~7.0 mmol/L,

[基金项目] 国家青年科学基金项目(81401601)
[通信作者] 郑宏庭,E-mail: fnf7703@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150722.0905.006.html(2015-07-22)

非空腹血糖 < 10 mmol/L。A 组:给予甲钴胺注射液(日本卫材公司,进口药品注册证号 H20130206,规格 0.5 mg/1 mL/瓶),0.5 mg/次,1 次/d,肌内注射,连续 14 d;B 组:甲钴胺注射液,0.5 mg/次,1 次/d,肌内注射,联合鼠神经生长因子(武汉海特生物制药股份公司,国药准字 S20060051,规格 20 μg/2 mL/瓶),20 μg/次,1 次/d,肌内注射,连续 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 镇痛效果 采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)量化患者的疼痛,用一条长约 10 cm 的游动标尺,一面标有 10 个刻度,两端分别为"0"分端和"10"分端,0 分表示无痛,10 分代表难以忍受的最剧烈的疼痛。

1.3.2 睡眠质量 采用匹茨堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index,PSQI)量化睡眠程度,0 分指睡眠没有困难,21 分指在睡眠方面非常困难。

1.3.3 神经功能 正中神经,胫神经,腓总神经的运动神经传导速度测定和感觉神经传导速度测定。

1.4 疗效判断

①显效:患者自觉症状完全消失,VAS 及 PSQI 评分降低程度≥50%,同一患者≥2 条神经的传导速度提高≥5 m/s 或恢复正常为显效;②有效:患者自觉症状有所好转,VAS 及 PSQI 评分降低程度在 25% – 50% 之间,同一患者≥2 条神经的传导速度提高在 2 ~ 5 m/s 之间为有效;③无效:患者自觉症状无任何改善,甚至加重,VAS 及 PSQI 评分降低程度 < 25%,同一患者≥2 条神经的传导速度提高 < 2 m/s 为无效。有效率计算包括显效和有效。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 VAS 评分,PSQI 评分比较

治疗前 A、B 两组患者 VAS 评分,PSQI 评分无统计学差异($P > 0.05$),治疗后两组患者 VAS 评分,PSQI 评分有统计学差异($P < 0.05$)(见表 2)。

表 2 A、B 组 PDN 患者营养神经治疗前后 VAS、PSQI 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	VAS 评分		PSQI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	42	7.36 ±1.56	5.12 ±1.24[a]	15.33 ±2.51	11.28 ±2.09[a]
B 组	41	7.39 ±1.63	3.95 ±1.01[ab]	15.84 ±2.36	10.07 ±2.21[ab]

a:$P < 0.05$,与治疗前比较;b:$P < 0.05$,与 A 组比较

2.2 两组患者治疗前后神经传导速度比较

治疗前 A、B 两组患者正中神经,胫神经,腓总神经的感觉、运动神经传导速度无统计学差异($P > 0.05$),治疗后两组患者的神经传导速度部分有统计学差异(见表 3)。

表 3 A、B 组 PDN 患者营养神经治疗前后神经传导速度的比较($\bar{x} \pm s$,m/s)

组别	n	MCV		SCV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	42				
正中神经		42.35 ±4.56	43.05 ±4.22	38.12 ±3.26	39.64 ±3.90
胫神经		38.48 ±3.99	38.83 ±3.45	32.67 ±3.60	33.03 ±3.51
腓总神经		34.75 ±3.61	35.26 ±3.97	33.92 ±4.02	34.57 ±4.25
B 组	41				
正中神经		41.47 ±4.05	42.95 ±3.64	38.53 ±3.79	39.58 ±3.97
胫神经		39.00 ±3.69	39.82 ±3.56	32.04 ±3.28	36.89 ±3.45[ab]
腓总神经		33.86 ±3.21	36.03 ±3.25[a]	34.15 ±4.41	35.96 ±4.18

a:$P < 0.05$,与治疗前比较;b:$P < 0.05$,与 A 组比较

2.3 2 组有效率比较

A 组显效 1 例,有效 19 例,无效 22 例,总有效率 48.8%;B 组显效 3 例,有效 28 例,无效 10 例,总有效率 75.6%,两组相比较有统计学差异($P < 0.05$)。

3 讨论

本研究显示,通过 2 周的治疗,痛性糖尿病神经病变的患者部分可有症状的缓解,即便在单用甲钴胺这组也有接近一半的患者治疗有效,当加用鼠神经生长因子之后有效率明显提高。有研究显示[3],高达 2/3 的糖尿病患者会进展为糖尿病周围神经病变,而随着病程的延长,15% – 25% 的糖尿病周围神经病变患者会发展成为痛性糖尿病神经病变。在我们的研究中看到,使用两种营养神经的药物联用,有效率约 3/4。

痛性糖尿病神经病变的发病机制尚不完全清楚,但认为与神经损伤使炎症因子的释放引起有髓神经纤维密度减少有关[4],且最近认为神经胶质细胞(包括星形胶质细胞和小胶质细胞)与神经性疼痛有关,因为他们的形成与神经元有密切的联系[5,6]。因此认为对痛性糖尿病神经病变的治疗中要使用营养神经的药物[7]。我们研究中用到的甲钴胺又称甲基维生素 B12,是蛋氨酸合成酶辅酶,它可以通过促进髓鞘的主要结构磷脂酰胆碱合成从而提高髓鞘的形成,也可恢复神经键的传达延迟和神经传达物质的减少,还有研究认为神经损伤可能跟维生素 B1 和 B12 不足有关[8],而临床用甲钴胺也已证实可改善 DPN 症状。鼠

神经生长因子是从小鼠颌下腺中提取的神经生长因子,是一种生物活性蛋白,可以促进神经损伤恢复,而神经生长因子是维持感觉神经及交感神经元生长、发育和功能必需的营养因子,具有调节神经递质表达,加强神经再生等作用。这两者联用从机制上讲既能促进外周神经元的存活,又能促进神经髓鞘的形成,而我们的研究中也观察到,二者联用组效果确实更好,要优于单用甲钴胺组。

营养神经的药物联用在以往的文献中已有报道[9-13],其治疗时间大多在3周以上,有的超过1月。但也有少数文献表明[14,15],甲钴胺和鼠神经生长因子在应用2周后可以见效。在我们的实际临床工作中,相当一部分患者因为个体原因,很难持续使用这些药物保证足够的疗程,因此我们选用患者相对更容易达到的住院时间——2周,来观察治疗的有效率,希望寻找到一个更切实际的治疗方案及疗程。从本研究中可以看出,因为使用药物治疗只有2周,因此神经传导速度的结果变化不大,但患者自觉症状改善较明显,睡眠质量也有所提高,如果延长治疗时间,有效率可能会进一步增加。在研究中我们还注意到,痛性糖尿病神经病变除了客观的检查可体现外,另外一些评判要靠患者的主观感受,这就涉及心理因素,因此我们应该多跟患者交流,多给患者关爱,减轻患者焦虑,也能提高药物的作用效果。当然两药甚至多药联用在提高疗效的同时也必定会增加医疗花费,因此我们需要在疗效与经济成本之间进行权衡。

参考文献:

[1] Veves A, Backonja M, Malik R A. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options[J]. Pain Med, 2008, 9(6): 660-674.

[2] Sadosky A, Schaefer C, Mann R, *et al*. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2013, 6: 79-92.

[3] Rosenberg C J, Watson J C. Treatment of painful diabetic peripheral neuropathy[J]. Prosthet Orthot Int, 2015, 39(1): 17-28.

[4] Vadivelu N, Kai A, Maslin B, *et al*. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 95-105.

[5] Zhuo M, Wu G, Wu L J. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain[J]. Mol Brain, 2011, 4: 31.

[6] Vincent A M, Callaghan B C, Smith A L, *et al*. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(10): 573-583.

[7] 张岱, 王佑民. 糖尿病痛性神经病变[J]. 安徽医药, 2011, 15(12): 1595-1598.

[8] Azhary H, Farooq M U, Bhanushali M, *et al*. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2010, 81(7): 887-892.

[9] Fonseca V A, Lavery L A, Thethi T K, *et al*. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial[J]. Am J Med, 2013, 126(2): 141-149.

[10] Xu Q, Pan J, Yu J, *et al*. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(2): 99-105.

[11] Hernandez-Ojeda J, Cardona-Munoz E G, Roman-Pintos L M, *et al*. The effect of ubiquinone in diabetic polyneuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(4): 352-358.

[12] Wang H, Romano G, Frustaci M E, *et al*. Fulranumab for treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized controlled trial[J]. Neurology, 2014, 83(7): 628-637.

[13] Xu G, Lv Z W, Feng Y, *et al*. A single-center randomized controlled trial of local methylcobalamin injection for subacute herpetic neuralgia[J]. Pain Med, 2013, 14(6): 884-894.

[14] 杨怡, 宋晓华, 刘金艳;等. α-硫辛酸联合甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变临床价值分析[J]. 中国医药导报, 2012, 9(8): 86-87.

[15] Rocco M L, Balzamino B O, Petrocchi-Passeri P, *et al*. Effect of Purified Murine NGF on Isolated Photoreceptors of a Rodent Developing Retinitis Pigmentosa[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124810.

(**收稿**:2015-04-04;**修回**:2015-05-04)

(编辑 栾 嘉)