

甲钴胺联合叶酸治疗糖尿病周围神经病变合并高同型半胱氨酸血症的临床观察

闫洪岭^{1*}, 张爱华², 李慧琼², 陈雄兵², 朱圣群², 陈接强², 孙莉萍²(1.青岛市市立医院内分泌科, 山东 青岛 266000; 2.三峡大学第三临床医学院/葛洲坝中心医院内分泌科, 湖北 宜昌 443001)

中图分类号 R587 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)36-5087-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.36.16

摘要 目的:观察甲钴胺联合叶酸治疗糖尿病周围神经病变(DPN)合并高同型半胱氨酸(Hcy)血症的疗效和安全性。方法:回顾性分析40例DPN合并高Hcy血症患者资料,并作为高Hcy组,同期选择30例DPN但Hcy正常者为正常Hcy组。正常Hcy组患者给予控制饮食、降糖药或胰岛素控制血糖等常规治疗,使空腹血糖 <7.0 mmol/L,餐后2 h血糖 <11.0 mmol/L;在此基础上,高Hcy组患者给予甲钴胺注射液500 μ g,肌肉注射,每日1次+叶酸片5 mg,口服,每日1次。两组患者均以14 d为1个疗程,连续治疗2个疗程。观察高Hcy组患者的临床疗效,治疗前后Hcy水平、胫神经、腓神经的运动神经传导速度(MNCV)和自主神经传导速度(SNCV)、症状总评分(TSS),并与正常Hcy组进行比较,记录高Hcy组患者不良反应发生情况。结果:治疗后,高Hcy组患者总有效率为75.0%;高Hcy组患者Hcy、TSS评分均显著低于同组治疗前,但高于正常Hcy组,胫神经、腓神经的MNCV和SNCV均显著高于同组治疗前,但低于正常Hcy组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高Hcy组患者不良反应发生率为5.0%。结论:在常规治疗的基础上,甲钴胺联合叶酸治疗DPN合并高Hcy血症的疗效较好,可明显降低Hcy水平,改善神经传导速度,且安全性较好。
关键词 甲钴胺;叶酸;糖尿病周围神经病变;同型半胱氨酸;疗效;安全性

Clinical Observation of Mecobalamin Combined with Folic Acid in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy with Hyperhomocysteinemia

YAN Hong-ling¹, ZHANG Ai-hua², LI Hui-qiong², CHEN Xiong-bing², ZHU Sheng-qun², CHEN Jie-qiang², SUN Li-ping²(1.Dept. of Endocrinology, Qingdao Municipal Hospital, Shandong Qingdao 266000, China; 2.Dept. of Endocrinology, the Third Clinical Medical College of Three Gorges University/Gezhouba Central Hospital, Hubei Yichang 443001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of mecobalamin combined with folic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN) with hyperhomocysteinemia. METHODS: Data of 40 DPN patients with high hyperhomocysteinemia were enrolled into high Hcy group and 30 DPN patients with normal Hcy were enrolled into normal Hcy group. Normal Hcy group was given diet control, hypoglycemic drugs or insulin for controlling glucose and other conventional treatment to make the fasting plasma glucose was lower than 7.0 mmol/L and 2 h postprandial glucose lower than 11.0 mmol/L; based on it, high Hcy group was given Mecobalamin injection 500 μ g by intramuscular injection, once a day+Folic acid tablet 5 mg, once a day. 14 d was a treatment course and it lasted 2 courses. Clinical efficacy, Hcy level, the motor nerve conduction velocity (MNCV) and sensory nerve conduction velocity (SNCV) of tibial and peroneal nerve and total symptom scale (TSS) score before and after treatment in high Hcy group were observed and compared with normal Hcy group, and the incidence of adverse reactions in high Hcy group was recorded. RESULTS: After treatment, the total effective rate in high Hcy group was 75.0%; Hcy and TSS score in high Hcy group were significantly lower than before and higher than normal Hcy group, MNCV and SNCV of tibial and peroneal nerve were significantly higher than before and lower than normal Hcy group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions of high Hcy group was 5.0%. CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, Mecobalamin combined with folic acid has good efficacy in the treatment of DPN with hyperhomocysteinemia, it can significantly reduce plasma Hcy levels and improve nerve conduction velocity in patients with DPN, with good safety.

KEYWORDS Mecobalamin; Folic acid; Diabetic peripheral neuropathy; Homocysteine; Efficacy; Safety

成30例临床观察[J].陕西中医学院学报,2003,26(5):38.

[9] 马勇,陈金飞,张允申.活血通络汤防治深静脉血栓形成

的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):194.

[10] 王彬,李霞,张玥,等.消栓通脉颗粒调节Toll受体介导的炎症反应治疗深静脉血栓[J].中国新药与临床,2012,31(5):254.

* 主治医师,硕士。研究方向:内分泌疾病。电话:0532-82789506。E-mail:stoneyan1269@126.com

(收稿日期:2015-05-12 修回日期:2015-11-03)

(编辑:陈宏)

糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)是2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者最主要的慢性并发症之一,其发病率可高达60%以上^[1]。DPN也是引起T2DM患者感染、糖尿病足溃疡及坏疽甚至截肢致残的重要原因,但目前临床上缺乏有效地治疗方法。近年来有研究指出,糖尿病患者常合并高同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)血症,高Hcy可引起氧化应激反应,产生过量的氧化产物,对神经髓鞘蛋白的代谢产生不利影响并损伤血管内皮细胞,最终导致周围神经病变^[2]。为此,在本研究笔者观察了甲钴胺联合叶酸治疗DPN合并高Hcy血症的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2014年1月—2015年1月青岛市市立医院收治的40例DPN合并高Hcy血症的患者资料,并将其作为高Hcy组,其中男性26例,女性14例,年龄(68.8±9.2)岁,糖尿病病程(8.7±3.4)年。糖尿病诊断均符合《中国2型糖尿病防治指南》(2013年版)中的诊断标准^[3];DPN诊断标准^[4]:(1)有T2DM病史,或血糖符合T2DM诊断标准的糖耐量曲线;(2)出现感觉、运动或自主神经病变的症状及体征;(3)异常的神经电生理改变。排除标准:(1)严重肝肾功能不全、恶性肿瘤;(2)近3个月使用过甲钴胺、叶酸等影响Hcy代谢的药物;(3)其他原因如神经根压迫、椎管狭窄等引起的神经病变。另同期选择30例DPN但Hcy正常者资料作为正常Hcy组,其中男性18例,女性12例,年龄(67.4±8.8)岁,糖尿病病程(8.3±3.7)年。两组患者年龄、性别、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

正常Hcy患者给予控制饮食、降糖药或胰岛素控制血糖等常规治疗,使空腹血糖<7.0 mmol/L,餐后2 h血糖<11.0

mmol/L;在此基础上,高Hcy组患者给予甲钴胺注射液(日本卫材制药公司,规格:1 ml:500 μg)500 μg,肌肉注射,每日1次+叶酸片(常州制药厂,规格:5 mg/片)5 mg,口服,每日1次。两组患者均以14 d为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.3 观察指标

观察高Hcy组患者治疗前后Hcy水平、胫神经、腓神经的运动神经传导速度(MNCV)和自主神经传导速度(SNCV)、症状总评分(TSS),并与正常Hcy组进行比较;记录高Hcy组患者不良反应发生情况。TSS:评分范围0~3分,如出现偶尔、经常或持续有麻木与疼痛的症状则在原有分值基础上分别再加0.1、0.2、0.3分。分数越高表示症状越严重。

1.4 疗效判定标准

显效:症状基本消失或明显减轻,膝腱反射恢复正常或明显改善,MNCV和(或)SNCV较治疗前增加 ≥ 5 m/s;有效:症状略有减轻,膝腱反射较治疗前略有改善,MNCV和(或)SNCV较治疗前增加<5 m/s;无效:未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高Hcy组患者临床疗效

治疗后,高Hcy组患者显效6例,有效24例,无效10例,总有效率为75.0%。

2.2 两组患者治疗前后Hcy、神经传导速度、TSS评分比较

治疗后,高Hcy组Hcy、TSS评分均显著低于同组治疗前,但高于正常Hcy组,胫神经、腓神经的MNCV和SNCV均显著高于同组治疗前,但低于正常Hcy组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后Hcy、神经传导速度、TSS评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of Hcy, MNCV and SNCV and TSS between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Hcy, μmol/L	胫神经MNCV, m/s	腓神经MNCV, m/s	胫神经SNCV, m/s	腓神经SNCV, m/s	TSS, 分
正常Hcy组	30		12.7±4.3	34.9±1.2	34.1±1.5	34.3±1.6	33.9±1.3	3.3±1.0
高Hcy组	40	治疗前	27.2±8.1	31.9±1.5	31.6±1.3	31.7±1.4	31.2±1.6	4.6±1.1
		治疗后	20.4±6.3*	33.1±1.1*	32.9±1.1*	32.8±1.2*	32.8±1.2*	3.8±1.2*

注:与治疗前及正常Hcy组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment and normal Hcy group, * $P<0.05$

2.3 不良反应

高Hcy组患者未见过敏、肝肾功能不全等严重不良反应发生,仅有2例患者出现食欲不振,不良反应发生率为5.0%;均未停药,经对症治疗后好转。

3 讨论

随着社会的进步及人们生活方式、饮食结构的不断改变,

糖尿病患病率逐年增加。流行病学调查显示,我国糖尿病患者总数已高达9 240万^[5]。DPN是T2DM患者最常见的慢性并发症和致残因素之一,临床主要表现为疼痛及感觉减退,严重者可出现自发性疼痛,影响患者生活质量^[6]。一般认为DPN的发生和发展与高血糖等代谢障碍、神经营养因子缺乏、微循环障碍、氧化应激反应和自身免疫紊乱等多种因素有关。Hcy是

一种含硫非必需氨基酸,是甲硫氨酸和半胱氨酸代谢过程中的中间产物。有研究表明,糖尿病代谢异常的主要表现为高Hcy血症^[7]。孙秀丽等^[8]对比T2DM患者与非T2DM患者的Hcy水平,发现T2DM患者的Hcy水平明显增高,指出T2DM患者普遍存在Hcy代谢异常。有研究认为,Hcy可通过影响神经髓鞘蛋白代谢,引起周围神经病变;高Hcy可通过氧化应激反应、一氧化氮途径对微血管的内皮细胞造成损伤,从而加重神经病变;高Hcy可对机体相关维生素的吸收造成影响,已成为导致周围神经病变的重要因素^[9-10]。陈福莲等^[11]研究指出,糖尿病患者Hcy水平与神经传导速度呈负相关,Hcy可作为DPN的预测因子。

甲钴胺又称甲基维生素B₁₂,在由Hcy合成蛋氨酸的转甲基反应过程中起着重要作用,其可通过甲基化反应起到促进键鞘形成及轴突生长,修复受损细胞、提高神经传导速度的作用^[12]。叶酸是蛋氨酸循环中的一种重要辅酶,补充叶酸是目前已知降低Hcy的最有效的方法。叶酸可通过一氧化氮系统的保护作用拮抗低密度脂蛋白和Hcy对内皮细胞的协同损伤作用^[13]。

本研究结果显示,治疗后,高Hcy组患者总有效率为75.0%;高Hcy组患者Hcy、TSS评分均显著低于同组治疗前,但高于正常Hcy组,胫神经、腓神经的MNCV和SNCV均显著高于同组治疗前,但低于正常Hcy组,差异均有统计学意义。高Hcy组患者不良反应发生率为5.0%。

综上所述,在常规治疗的基础上,甲钴胺联合叶酸治疗DPN合并高Hcy血症的疗效较好,可显著降低Hcy水平,改善神经传导速度,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心进一步验证。

参考文献

- [1] 魏华,谭春兰,熊旻利,等.糖尿病周围神经病变诊断与治疗新进展[J].广东医学,2011,32(5):545.
- [2] 陈德鹏.血浆同型半胱氨酸和胱抑素C与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2014,22

(12):1 071.

- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2013年版[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893.
- [4] 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):3 257.
- [5] 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):1 090.
- [6] 李伟.糖尿病周围神经病变患者生活质量调查分析[J].海南医学,2013,24(13):2 003.
- [7] 王菲,黄莹,宗桂芝.2型糖尿病患者血清高敏C反应蛋白、胱抑素C及同型半胱氨酸的表达及其临床意义[J].中国医药导报,2014,11(14):82.
- [8] 孙秀丽,宋先锋.2型糖尿病患者血清脂质、CRP及血浆Hcy检测及意义[J].山东医药,2010,50(43):62.
- [9] 李剑波,成玉泽,石敏,等.血浆同型半胱氨酸与2型糖尿病外周神经病变的相关性[J].中华内科杂志,2011,50(1):14.
- [10] 吴庆庆,周少雄,李琛,等.血浆同型半胱氨酸和炎症反应与糖尿病周围神经病变的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(8):847.
- [11] 陈福莲,王文汇,陈森,等.血浆同型半胱氨酸和胱抑素C在糖尿病周围神经病变中的作用[J].中国老年学杂志,2010,30(1):19.
- [12] 潘鑫辉,朱肖群,莫健平.甲钴胺联合前列地尔治疗糖尿病周围神经病变46例[J].中国现代医生,2012,50(6):59.
- [13] 高展,丛文东,罗丹.不同剂量叶酸及维生素B₁₂治疗高同型半胱氨酸血症疗效分析[J].河北医药,2012,34(17):2 614.

(收稿日期:2015-06-12 修回日期:2015-10-22)

(编辑:陈宏)

国家卫生计生委副主任刘谦会见世卫组织西太区主任申英秀

本刊讯 2015年11月18日上午,国家卫生计生委副主任刘谦在京会见了来华出席卫生立法国际经验研讨会的世卫组织西太区主任申英秀。

刘谦表示,各国虽国情不同,但在医疗卫生事业发展中面临的问题相似,目前是制定《深化医药卫生体制改革“十三五”规划》的关键时期,中国希望通过立法推动和规范医改工作,在这样的时间召开卫生立法国际经验研讨会正当其时。他感

谢世卫组织和申英秀本人对中国卫生立法工作的持续关注和支

持,表示中国愿继续与世卫组织加强在相关领域的合作。申英秀表示,中国的卫生发展对于整个西太平洋区域乃至全球具有重要意义,世卫组织将继续支持中国的卫生立法工作,推动中国医改取得新的积极进展。

国家卫生计生委国际司、法制司相关负责同志参加了会见。