

# 糖尿病周围神经病变治疗药物研究进展

率红莉\*, 汪津洋(天津市安宁医院, 天津 300300)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0377-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.30

**摘要** 目的:为糖尿病周围神经病变(DPN)的药物治疗提供参考。方法:就近年来DPN药物治疗研究进展进行文献归纳和综述。结果:用于对因治疗的西药包括控制血糖的药物(如胰岛素、磺酰脲类药物等)、扩张血管及改善微循环的药物(如钙离子拮抗药、血管紧张素II-1型受体拮抗药、血管紧张素转换酶抑制剂等)、降低血黏度及抗凝和溶栓药物(如前列腺素E<sub>1</sub>及其类似物、阿司匹林等)、改善代谢紊乱的药物(如肌醇、醛糖还原酶抑制剂等)、抗氧化的药物(如 $\alpha$ -硫辛酸、维生素E和维生素C等)、增加神经营养与修复神经的药物(如甲钴胺、神经生长因子等),用于对症治疗的西药主要是减轻或缓解疼痛的药物(如非甾体抗炎药、三环类抗抑郁药、抗惊厥药等),中医药治疗DPN的方法包括内服中药(如活血化瘀类中药)、使用中药注射剂(如丹参注射液、丹红注射液等)、针刺经络、熏洗足浴。结论:DPN的发病机制复杂,其治疗除严格控制血糖外,还要从其他途径入手,针对导致DPN的各种病因探索更有效、更特异性的治疗方案,寻找治疗的新靶点将是今后研发DPN治疗药物的方向。

**关键词** 糖尿病周围神经病变;治疗;药物;研究进展

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之一,也是糖尿病患者致残的主要原因。它是指因糖尿病持续高血糖状态及其所致各种病理生理改变而导致的神经系统损伤,可累及全身周围神经系统任何部分,可导致足部溃疡、坏疽以至截肢,给患者带来极大的肉体和精神痛苦,对患者的生活质量和生存期造成了严重的影响。随着糖尿病发病率的不断上升,DPN的发病率高达60%~90%,其中30%~40%无症状<sup>[1]</sup>。

DPN的发病机制比较复杂,如胰岛素抵抗、氧化应激、线粒体功能紊乱、葡萄糖代谢异常、神经营养改变、蛋白激酶C(Protein kinase C, PKC)途径的激活等都可能产生作用<sup>[2]</sup>。如何有效预防、治疗DPN已成为目前重要的公共卫生问题之一。治疗DPN严格控制血糖是基础和关键,同时还需要辅以其他针对可能的病因和症状的处理。现就近年来DPN药物治疗研究进展综述如下。

## 1 西药对因治疗

### 1.1 控制血糖

控制正常的血糖水平不仅能改善神经细胞的血流和营养,还能防止多元醇通路的激活及蛋白质的非酶糖化作用,从根本上预防、延缓或阻止DPN的发生发展,故严格而有效地控制血糖是治疗DPN的关键和基础。控制血糖的药物主要包括胰岛素、磺酰脲类药物、双胍类药物、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素释放促进剂、胰岛素增敏剂、醛糖还原酶抑制剂、糖原异生抑制剂8种。随着新药的开发及老药新药理作用的发现,一些免疫抑制药物如烟酰胺(NAA)、环孢素A(CsA)、赛美松等可以有效地防止或推迟胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)的发生<sup>[3-4]</sup>。微量元素铬、锌、钒等在胰岛素的合成、分泌、储存、活性以及能量底物代谢等方面起着重要的作用。

### 1.2 扩张血管,改善微循环

1.2.1 钙离子拮抗药 钙离子拮抗药主要有氨氯地平、硝苯地平、尼莫地平。目前文献报道应用于DPN较多的是尼莫地

平。尼莫地平主要通过抑制血管平滑肌细胞膜上的电压依赖性钙通道而减少钙离子进入细胞内,使细胞内游离钙水平降低,抑制钙离子和钙调蛋白结合,使血管平滑肌松弛,开放侧支循环,抗血小板聚集,增加血液供应。经DPN患者临床试验证明,该药可降低血黏度、血脂,因此其不仅对DPN的发生有预防作用,还可使DPN症状改善<sup>[5-6]</sup>。

1.2.2 血管紧张素II-1型受体(AT<sub>1</sub>)拮抗药 目前,在我国应用的AT<sub>1</sub>拮抗药有氯沙坦、缬沙坦和伊贝沙坦,后两者的基本作用和特点与氯沙坦相似。AT<sub>1</sub>拮抗药氯沙坦虽被广泛用于高血压、冠心病及肾功能不全的治疗,但也可改善糖尿病微血管病变的血管收缩、痉挛,促进微血管生长,增加神经内毛细血管密度,改善及增加供氧神经微血管的血液供应,提高神经内膜氧分压,从而改善神经缺血缺氧状态,因而有助于DPN的治疗。研究还表明,在控制好血糖、血压的基础上,联合应用氯沙坦与甲钴胺有助于提高DPN的治疗改善率,是一种有效的治疗方法<sup>[7]</sup>。Stefano C等<sup>[8]</sup>在具有高心血管危险因素的高血压病患者中应用缬沙坦的研究显示,该药可通过阻滞肾素-血管紧张素系统(RAS),尤其是AT<sub>1</sub>受体,显著降低新发2型糖尿病发病率达23%。

1.2.3 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) ACEI类药物有卡托普利、依那普利、奎那普利、苯那普利、西拉普利等,常用的是卡托普利、依那普利。ACEI作用机制可能是提高体内胰岛素受体的敏感性,改善胰岛素介导的糖代谢,提高肌肉等外周组织对糖的摄取能力,致使血糖水平降低。有研究显示,依那普利能够不同程度地改善机体对胰岛素的敏感性,减轻胰岛素抵抗,改善糖代谢,降低血糖和血脂,阻止DPN的发展<sup>[9]</sup>。

1.2.4  $\alpha$ 受体阻滞药  $\alpha$ 受体阻滞药通过阻断血管平滑肌 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体,使动、静脉血管扩张,从而改善微循环。其中,哌唑嗪、特拉唑嗪选择性地作用于突触后 $\alpha_1$ 受体;乌拉地尔、盐酸丁咯地尔、酚妥拉明兼有 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体阻滞作用。盐酸丁咯地尔是 $\alpha$ 肾上腺素能受体拮抗药,还有较弱的钙离子拮抗作用,可扩张血管,降低外周阻力,有效提高供血量,抑制血小板聚集,改善微循环,改善糖尿病患者的神经缺血缺氧状况,防止DPN的发生

\* 副主任药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:022-24396902。E-mail:shuaihongli100@sina.com

发展。酚妥拉明是非选择性 $\alpha$ 受体阻滞药,对 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体具有相似的亲和力,能扩张微动脉、小动脉,缓解微血管痉挛,从而改善微循环灌注,改善DPN患者的生活质量<sup>[10]</sup>。

1.2.5 抗胆碱药 山莨菪碱(654-2)为阻断M胆碱受体的抗胆碱药,对大脑皮层有明显镇静作用,可通过植物神经调节血管紧张度和全身平滑肌,扩张全身小动脉、静脉,增加周围微循环血量,并有阻止红细胞、血小板聚集,降低血流阻力,加速血液流动,改善微循环的作用。因此,在常规控制饮食及口服药物治疗基础上,使用山莨菪碱(654-2)治疗DPN疗效较满意<sup>[11-12]</sup>。

1.2.6 磷酸二酯酶(Phosphodiesterase, PDE)抑制剂 此类药目前主要有氨力农、米力农、西洛他唑。西洛他唑是一种选择性的PDE抑制剂,可通过抑制PDE活性而减少环磷酸腺苷(cAMP)的降解,从而升高血小板和血管内的cAMP水平,发挥抑制血小板聚集和扩张血管的作用。因此,西洛他唑能有效改善DPN患者微循环,增加周围神经组织的微循环灌注,改善缺血、缺氧状态,从而改善神经组织功能<sup>[13-15]</sup>。

1.2.7 血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂 VEGF是1989年从培养的牛垂体滤泡星状细胞中分离出的一种多肽。VEGF的生物学功能通过其特异性受体(VEGF receptor, VEGFR)介导,VEGF与VEGFR发生特异性高亲和力结合后可以形成二聚体,继而激活磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C,后者水解磷脂酰肌醇二磷酸,产生二酯酰甘油和肌醇三磷酸,进而可激活胞浆内PKC,发挥其最重要的两大生物学功能,即增加血管通透性和诱发新生血管形成。VEGF在缺氧、高糖、氧化应激及生长因子等因素影响下,参与糖尿病微血管病变的发生、发展。在动物实验中,VEGF抑制剂可减轻1型或2型糖尿病大鼠的肾脏重量及体积的增大、改善肾小球高滤过和蛋白尿<sup>[16]</sup>,为治疗糖尿病微血管病变(如DPN)提供了一条新途径。目前,临床常用该类药有曲安奈德、塞来昔布等。

1.2.8 非肽类内皮素受体拮抗药 此类药物有阿魏酸钠、波生坦、西他生坦、阿曲生坦等。阿魏酸钠是一种新的非肽类内皮素受体拮抗药,为一种血管内皮保护剂,能清除自由基,防治脂质过氧化损伤,拮抗内皮素引起的血管收缩升压及血管平滑肌细胞增殖,从而减轻血管内皮损伤;可通过增加一氧化氮的合成松弛血管平滑肌;可通过抑制血小板聚集、抗凝血,改善血液流变学特征;可通过抑制胆固醇的合成降低血脂,影响补体,增强免疫机能,并具有一定的镇痛解痉作用。有研究显示,阿魏酸钠联合高压氧对改善DPN具有一定的临床疗效,是治疗DPN的一种较好方法,不仅可改善神经传导速度,还可改善患者的四肢麻木、疼痛、感觉减退等临床症状<sup>[17]</sup>。

1.2.9 硫胺素类药物 硫胺素类药物是糖代谢途径中关键的辅酶,它可能通过激活转酮醇酶,使过量的葡萄糖经磷酸戊糖途径代谢,减少了参与上述异常代谢途径的反应物,从而减少具有细胞毒性作用的产物的生成和细胞凋亡,保护血管内皮细胞。硫胺素类药物有可能成为控制糖尿病微血管并发症的有效药物,进而对DPN起防治作用<sup>[18]</sup>。常用硫胺素类药物如维生素B<sub>1</sub>。

### 1.3 降低血黏度及抗凝、溶栓药物

1.3.1 前列腺素E<sub>1</sub>(Prostaeyclin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>)及其类似物 PGE<sub>1</sub>具有扩张血管、降低血液黏稠度、抗血小板聚集等作用,是临床上应用比较成熟的药物。前列地尔是PGE<sub>1</sub>脂微球制剂,是一种具有多种生物学活性的血管扩张剂,通过调节腺苷酸环

化酶和磷酸二酯酶活性,促使细胞内环磷酸腺苷浓度增加,激活一系列的蛋白激酶,从而促进血管扩张,抑制血小板聚集,进而增加组织的血液灌流和改善微循环<sup>[19-20]</sup>。PGE<sub>1</sub>以脂微球为载体可减少对血管刺激,显著降低肺内失活率,所需剂量也较小,用于治疗DPN能有效促进受损神经功能的恢复。

1.3.2 阿司匹林 阿司匹林具有抗血小板聚集、降低血液黏稠度等多种作用,已经被推荐用于糖尿病和非糖尿病患者心血管事件的一级预防和二级预防。阿司匹林具有防止高血糖引起的山梨糖醇积蓄和糖异生作用,对DPN也有着预防和治疗作用<sup>[21]</sup>。

1.3.3 蝮蛇抗栓酶(Ahalsantinfarctasum) 蝮蛇抗栓酶是从蛇毒中提取的蛋白酶制剂,其有效成分是精氨酸酯酶。其通过降低血液黏度和血浆纤维蛋白原、血脂水平等改善血液循环,从而促进DPN病变恢复。薛文颖等<sup>[22]</sup>研究证实,蝮蛇抗栓酶对改善非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者血液流变学特征有较好的作用,能祛脂、抗凝、降低血液黏稠度以及促进血液循环,同时可降低DPN等并发症的发生率,是NIDDM患者早期预防相关并发症的有效药物。

1.3.4 尿激酶(UK) 尿激酶可降低纤维溶解酶激活抑制物的活性,增加纤溶酶活性,从而溶解纤维蛋白,由此发挥溶栓效应。该药能使血流进一步畅通,使血管扩张,使微循环得到改善,从而促进神经传导功能的恢复,同时有降血脂和降血糖作用,故治疗DPN有较好疗效<sup>[23]</sup>。

1.3.5 巴曲酶(Batroxobin) 巴曲酶是由巴西蝮蛇毒液中提取的一种新型单成分溶血栓剂,具有增强纤溶系统活性,增加红细胞变形能力,降低血管阻力,从而改善微循环及减少血栓形成等作用。王宇石等<sup>[24-25]</sup>研究发现,巴曲酶能降低血中纤维蛋白原的含量,降低全血黏度、血浆黏度,使血管阻力下降,增加血流,进而能明显改善DPN大鼠周围神经的传导速度。

1.3.6 氯吡格雷 氯吡格雷是一种新型抗血小板药物。Dash A等<sup>[26]</sup>观察了氯吡格雷对糖尿病肾病(DN)早期微量蛋白尿的治疗作用,发现能显著降低DN早期微量蛋白尿。临床研究显示,该药对DN、DPN及糖尿病大血管病变有较好的治疗和改善作用<sup>[27]</sup>。推测氯吡格雷可能的作用机制是抑制血小板聚集,降低人体血液黏度,增加红细胞变形力,从而改善肾脏血液循环,降低肾小球蛋白的滤过率。

1.3.7 舒洛地特 舒洛地特是一种新型天然糖胺聚糖,不仅有抗凝作用,还有抑制血小板黏附和聚集、改善血液流变学、降血脂、抗增生和维持血管壁的选择性通透性的作用,具有广泛而较强的抗血栓形成作用。据报道,该药还可以抗氧化应激和降低胞间黏附分子1等作用,可减轻足细胞损伤,减少结蛋白表达,对老龄DN大鼠足细胞损伤具有保护作用<sup>[28-29]</sup>。提示该药也可以用于DPN的防治。

1.3.8 己酮可可碱 己酮可可碱通过抑制磷酸二酯酶活性,能阻断cAMP转变为AMP,是一种新型的血管活性药物。其可激活红细胞膜上磷酸二酯酶活性,增加红细胞变形能力,抑制血小板和红细胞聚集,降低纤维蛋白原浓度,有效改善微循环,增加组织供氧。有研究证实,使用己酮可可碱(潘通)治疗DPN,患者的临床症状和体征、神经传导速度、血液流变学指标明显改善<sup>[30]</sup>。

### 1.4 改善代谢紊乱

1.4.1 肌醇 神经组织中肌醇的代谢紊乱与DPN的发生有

关。姜冉华<sup>[31]</sup>报道,38例DPN患者,用肌醇1.0~1.5g,每日3次口服,30天1疗程,1~3疗程后,症状全部减轻或消失,全部达显效。糖尿病患者神经组织中肌醇含量减少,Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性下降,直接影响神经组织中Na<sup>+</sup>依赖性氨基酸转运,而内服肌醇,可补充神经组织中肌醇的不足,促进末梢神经组织细胞功能恢复,改善神经传导。因此,肌醇不失为一种治疗DPN的有效药物。

**1.4.2 醛糖还原酶抑制剂 (Aldose reductase inhibitors, ARIs)** 醛糖还原酶(AR)是多元醇代谢通路中的关键限速酶,使用ARIs可以抑制AR活性,从而降低细胞内山梨醇和果糖浓度,恢复细胞内肌醇的浓度,增加Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性,从而改善神经血液供应,加快神经传导速度和形态学异常,使DPN的组织结构得以恢复。目前常用的ARIs有依帕司他(Epalrestat)、托瑞司他(Tolrestat)、AS-3201(Ranirestat)和菲达瑞斯(Fidarestat)。依帕司他<sup>[32-33]</sup>和托瑞司他<sup>[34]</sup>已经在临床上使用并取得一定效果,但是应用时间较短,还需进行更多的积累。

**1.4.3 晚期糖基化终末产物 (Advanced glycation end products, AGEs) 抑制剂** 氨基胍为AGEs抑制剂,能明显抑制AGEs的形成,长期改善高血糖状态下AGEs在血管壁上的积聚,从而发挥其对DPN的防治作用。该药可改进实验性DPN大鼠坐骨-胫骨神经与尾神经的神经传导速度,减轻神经纤维脱髓鞘及轴突变性<sup>[35]</sup>。

**1.4.4 N-乙酰基-L-肉毒碱 (N-acetyl-L-carnitine, ALC)** 有研究发现,肉毒碱代谢异常也是DPN的一个重要发病原因,而糖尿病患者体内该物质显著减少。Sima AA<sup>[36]</sup>评估了以ALC治疗DPN的随机对照试验,提示ALC可以有效缓解DPN的疼痛症状,并能提高神经纤维再生和振动感觉。Evans JD等<sup>[37]</sup>的临床试验也得到类似结果。

**1.4.5 PKC抑制剂** PKC激活是糖尿病内皮功能受损的一种重要机制,细胞内高血糖可以激活PKC途径,增加反应性氧化产物的产生,并可通过PKC-NF-κB上调系膜细胞间黏附分子1,从而加速动脉粥样硬化的发生,与DPN发生关系密切。因此,也有研究者考虑使用PKC抑制剂进行治疗,如一项多中心随机双盲对照临床试验证实,PKC抑制剂Ruboxistaurin (RBX, LY333531)可以缓解轻症DPN患者的感觉症状并改善其神经功能<sup>[38-39]</sup>。

## 1.5 抗氧化

**1.5.1 α-硫辛酸** α-硫辛酸是已知天然抗氧化剂中效果较强的一种维生素,它能够增加围神经的血流速度,改善血供;清除自由基,减少自由基对神经损伤;减少山梨醇,避免神经纤维水肿、坏死;促进神经元生长,从而改善神经细胞的功能。最初该药是被用于治疗DN,后来不少研究发现该药对DPN也有较好的效果。临床研究显示,α-硫辛酸能显著改善有疼痛的DPN患者的症状和神经传导速度<sup>[40-41]</sup>。

**1.5.2 维生素C和维生素E** 维生素C(L-抗坏血酸)和维生素E均为抗氧化剂,可通过降低血脂、软化血管壁、降低血黏度和保护神经细胞,对DPN起到辅助治疗作用。据报道,维生素C可显著改善2型糖尿病患者的认知功能障碍,具有抗氧化功能,能显著提高患者抗氧化能力,进而最终达到改善患者认知功能障碍的目的<sup>[42]</sup>。另外,维生素C还可延缓DN进展。不同病变程度的DN患者维生素C水平均较非DN患者低,而给予维生素C辅助治疗的DN患者肾小球滤过率较对照组显著改

善<sup>[43]</sup>。因此,维生素C在改善糖尿病患者神经认知功能、保护肾功能上具有重要作用。在高血糖状态时,由于维生素E与红细胞膜的结合受损,导致已降低的抗氧化防御水平进一步加重。饮食补充维生素E可增加脂肪酸代谢,降低脂质过氧化,改善神经血流和形态学改变<sup>[44]</sup>。

**1.5.3 依达拉奉 (Edaravone)** 依达拉奉是一种具有捕获羟自由基活性的抗氧化剂,可对抗自由基与铁离子引起的脂质过氧化反应,抑制血管内皮细胞损伤,减轻组织缺血及损伤,改善神经缺氧,改善微循环尤其是改善神经传导,从而减轻神经功能损害。有研究显示,依达拉奉能够有效改善DPN患者肱二头肌肌腱以及膝反射情况、加快感觉神经传导速度和运动神经传导速度、降低肌电位,最终提高治疗效果,改善患者生活质,且副作用小、安全性高,为临床治疗DPN探索了一种新的治疗药物<sup>[45]</sup>。

**1.5.4 还原型谷胱甘肽 (GSH)** 糖尿病患者高血糖能导致内皮细胞内过氧化,发生氧化应激,氧自由基增多,自由基清除剂减少,而自由基对内皮素1(ET-1)的合成和释放有诱导作用。GSH作为体内最重要的自由基清除剂,可明显降低血浆ET-1水平,提高DPN患者周围神经的传导速度(且血浆ET-1水平与DPN患者周围神经的传导速度呈负相关),从而保护血管内皮细胞,减轻微血管损害,进而起到治疗DPN的作用<sup>[46]</sup>。

**1.5.5 褪黑素** 褪黑素作为目前抗氧化作用最强的抗氧化剂,可以通过直接清除自由基和提高抗氧化酶的活性发挥抗氧化作用。有研究表明,褪黑素可以提高坐骨神经内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低丙二醛含量,改善DPN模型大鼠坐骨神经超微结构变化和运动神经传导速度以及摆尾阈值的变化,可促进其神经修复与再生,改善临床症状,增加神经传导速度<sup>[47]</sup>。

## 1.6 增加神经营养与修复神经

**1.6.1 甲钴胺** 甲钴胺为维生素B<sub>12</sub>在体内的活性代谢产物,是蛋氨酸合成酶的辅酶,具有促进神经内核酸、蛋白、脂肪代谢的作用,可促进DNA、RNA的合成,从而提高髓鞘的形成,加快修复损伤的神经组织,改善神经组织传递及代谢障碍,促进轴索内运输和轴索再生,对2型糖尿病患者DPN损伤的恢复有较好的疗效,对改善糖尿病合并末梢神经病变有显著的效果<sup>[48]</sup>。大量的临床研究均证实甲钴胺对于DPN有明显的防治作用,特别是对周围感觉神经损害的疗效更佳<sup>[49]</sup>。

**1.6.2 神经生长因子 (NGF)** 动物实验显示,糖尿病大鼠的血浆及神经节中NGF含量下降,补充外源性NGF有利于增加神经存活数量,刺激神经元胞体和树突发育,增加神经纤维在支配靶区的密度,对受损伤的神经元有保护作用<sup>[50-51]</sup>。NGF不但可调节神经系统功能,也是一种免疫调节因子,同时具有神经营养、神经保护和促神经生长作用。

**1.6.3 三磷酸胞苷二钠 (CTP)** CTP直接参与甘油磷脂与核酸的合成,并通过多种途径参与脑磷脂的合成,而脑磷脂和卵磷脂是神经细胞膜的主要成分,因而CTP在提高神经细胞膜的合成方面有重要作用。此外,CTP还能保护血脑屏障,有效地为神经细胞提供所需要的能量,对抗由兴奋性氨基酸、自由基引起的神经细胞损伤,提高细胞抗损伤、再生和修复能力,促进神经突起的再生长<sup>[2]</sup>,并改善支配血管的神经功能,有助于延缓DPN发生。杨渭临等<sup>[52]</sup>研究结果显示,CTP治疗组疼痛、麻木、感觉异常等症状较对照组改善,神经传导速度的提

高也显著优于对照组( $P<0.05$ )。

**1.6.4 单唾液酸神经节苷脂(GMI)** GMI不但可促进神经细胞分化、神经突生长及突触形成,还参与神经可塑性的调节和脑损伤后的功能恢复,因此被认为对中枢或外周神经系统具有神经营养和保护作用。全胜麟等<sup>[53]</sup>研究了在控制好血糖的基础上联合应用GMI和甲钴胺治疗老年DPN,结果治疗组运动神经和感觉神经传导速度较对照组(单用甲钴胺)加快,对老年DPN的疗效较对照组更好。

**1.6.5 小牛血去蛋白提取物** 其通过促进细胞对葡萄糖的摄取和利用(不依赖胰岛素)增加细胞对氧的摄入和利用,从而使三磷酸腺苷(ATP)生成增加,促进细胞能量代谢,改善细胞功能。此药口服适用于DPN等各种类型的糖尿病神经病变,疗效较显著,有口服制剂和注射剂可供临床选用。李健飞等<sup>[54]</sup>用小牛血去蛋白提取物(爱维治)治疗糖尿病周围神经病变,多数患者临床症状有不同程度改善,而且神经电生理检查结果也有改善。

## 2 西药对症治疗

疼痛和痛觉异常是DPN的主要症状之一,通常反复或持续存在,严重影响患者的生活和工作,因此减轻或缓解疼痛的对症治疗不可忽视。轻度疼痛常选用非甾体抗炎药(如扶他林、布洛芬、瑞力芬、萘普生、塞来考昔等),中、重度疼痛有以下药物供选择<sup>[55]</sup>:

### 2.1 三环类抗抑郁药

该类药通过抑制神经突触对5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质的再摄取,从而抑制疼痛感受器,提高疼痛阈值,此外还可以降低 $\alpha_2$ 和 $\beta$ 肾上腺素能受体的敏感性,因此镇痛效果较强,是目前临床上治疗严重神经性疼痛最有效的药物。该类药有舍曲林、帕罗西汀、氟西汀和西酞普兰等。

### 2.2 抗惊厥药

该类药通过减少神经元 $\text{Na}^+$ 和 $\text{Ca}^{2+}$ 的内流,间接加强对 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的抑制作用,通过消耗兴奋性神经递质谷氨酸的存储或阻断谷氨酸的作用位点N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA受体)以降低其活性。对于使用三环类抗抑郁药无效或有禁忌的患者,可考虑使用此类药物缓解疼痛。该类药有加巴喷丁、普瑞巴林、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪等。

### 2.3 部分抗心律失常药

如利多卡因和美西律等,可以通过阻滞 $\text{Na}^+$ 进入细胞,降低细胞去极化能力和神经组织自发性电活动而减轻疼痛。

## 3 中医药治疗

中医药治疗DPN方法多样,除常规口服药物,还包括静脉注射、外洗、穴位注射、推拿等治疗手段,有整体调节、标本兼顾、无明显毒副作用的特点。

### 3.1 内服中药

内服中药治疗DPN主要是以应用活血化瘀类中药为主,如自拟参芪活血汤、加味附子汤在西药降糖的基础上能有效改善患者的血液循环,具有降糖、降脂、抗凝以及改善肢体供血等功效<sup>[15,56]</sup>。

### 3.2 使用中药注射剂

一些中药制剂具有保护细胞、抑制血小板聚集和黏附、扩张血管与改善血液循环的作用,从而可改善缺血、缺氧,促进神经细胞的功能恢复,提高神经传导速度,止痛效果明显,可使疼痛持续时间及病程缩短,减轻DPN患者的痛苦。现代研

究发现,丹参注射液(含丹参酚酸和丹参酮)有抗血栓形成、改善微循环、抗氧化损伤等作用;丹红注射液(含红花、丹参等)可扩张血管,改善微循环,改善神经缺血、缺氧,加速神经细胞代谢和改善传导功能,对神经细胞起保护和修复作用<sup>[57-58]</sup>。

### 3.3 针灸刺络

针灸疗法是中医传统疗法之一,可明显改善局部血液微循环,进而改善神经功能,同时对患者整体的代谢水平也有一定的调节作用。研究结果显示<sup>[59]</sup>,对DPN患者采用常规饮食、运动和降糖治疗同时,加针刺下肢双侧足三里、太溪、三阴交、血海、梁丘、阳陵泉穴,双侧足三里行温针灸,背部针刺双侧关元、肾俞、气海俞、大肠俞穴等,治疗组疗效明显优于对照组( $P<0.05$ )。

### 3.4 熏洗足浴

中药熏洗足浴通过患部或足部腧穴、“反射区”将中药活性成分传输到体内,并对人体机能进行全方位、多层次的调节。有研究<sup>[60-61]</sup>对DPN患者同时采用控制血糖(药物和饮食控制)及中药熏洗足浴疗法等措施进行治疗,结果中药熏洗足浴疗法可有效缓解患者肢体麻木、灼热、刺痛、发冷症状,有助于改善DPN患者的微循环障碍。

## 4 结语

综上所述,DPN发病机制是由多种因素共同作用形成的,十分复杂,其中高血糖引起的代谢、血管、神经营养因子、自身免疫障碍及基因表达异常等诸多因素均参与了DPN的发生发展,在疾病早期引发神经的代谢异常和电生理改变,晚期则引起神经形态学改变。一旦患者出现神经形态学改变,则很难逆转。因此,对DPN的治疗除严格控制血糖外,还要从其他途径入手,针对导致DPN的各种病因探索更有效、更特异性的治疗方案,寻找治疗的新靶点将是今后研发DPN治疗药物的方向。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南[M].北京:北京医科大学出版社,2007:33.
- [2] Habib AA, Brannagan TH 3rd. Therapeutic strategies for diabetic neuropathy[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010, 10(2):92.
- [3] 顾明君,钟学礼,朱禧星.环孢素A对葡萄糖代谢和 $\beta$ 细胞的影响[J].上海医学,1990,13(12):728.
- [4] 翟乃海,杨光升.蝮蛇抗栓酶治疗2型糖尿病并发周围神经病变32例疗效观察[J].中华实用医药杂志,2003,3(8):745.
- [5] 王薇.尼莫地平治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].山西医药杂志:下半月刊,2011,40(2):111.
- [6] 陈建宏.尼莫地平治疗糖尿病周围神经病变63例[J].中国药业,2012,21(9):53.
- [7] Portero-Otín M, Pamplona R, Boada J, et al. Inhibition of renin angio tensin system decreases renal protein oxidative damage in diabetic rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008,368(3):528.
- [8] Gian BB, Stefano C, Roberta F, et al. Effects of valsartan treatment on indicators of cardiovascular damage in newly diagnosed hypertensive patients: a prospective, twelve-month, open-label, pilot study[J]. *Curr Ther Res Clin*

- Exp*, 2010, 71(5):309.
- [9] 高宏, 王桂荣. 依那普利对高血压病患者血糖、胰岛素、脂蛋白水平影响的研究[J]. 实用医技杂志, 2003, 10(3): 209.
- [10] 刘召茹, 周茂京, 辛秀香. 甲钴胺联合丁咯地尔治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(5):139.
- [11] 王苓. 葛根素联合654-2治疗糖尿病周围神经病变39例[J]. 山东医药, 2005, 45(35):57.
- [12] 陈才学. 甲钴胺联合山莨菪碱治疗糖尿病周围神经病变116例疗效观察[J]. 临床合理用药, 2010, 3(12):60.
- [13] 邹慧. 西洛他唑联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国医药杂志, 2012, 7(12):1525.
- [14] 曾志复. 西洛他唑片联合依帕司他片对糖尿病周围神经病变疗效分析[J]. 海峡药学, 2010, 22(12):131.
- [15] 李杏英. 自拟参芪活血汤配合西洛他唑治疗糖尿病周围血管病变疗效观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(23):58.
- [16] 云鹏, 邓德明. 血管内皮生长因子与糖尿病微血管病变[J]. 长江大学学报(自科版)医学卷, 2007, 4(3):321.
- [17] 黎杰. 阿魏酸钠联合高压氧治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(8):43.
- [18] 李斌, 刘恒明. 硫胺素类药物治疗糖尿病微血管病变研究进展[J]. 医药导报, 2007, 26(2):177.
- [19] 刘丽辉, 石乃鑫, 许颖. 前列地尔治疗糖尿病周围神经病变60例[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(16):3185.
- [20] 葛立群, 白志刚, 张海燕. 前列地尔联合通心络治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(48):65.
- [21] 顾崇典. 藻酸双酯钠与小剂量阿司匹林联合维生素E预防2型糖尿病并发症[J]. 临床医学, 2010, 30(10):43.
- [22] 薛文颖, 刘宁, 张艳. 蝮蛇抗栓酶对2型糖尿病患者血液流变学的影响[J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2(3):167.
- [23] 姚红. 尿激酶治疗糖尿病性周围神经病变24例[J]. 南华大学学报:医学版, 2001, 29(3):306.
- [24] 王宇石, 朱丹, 徐静, 等. 巴曲酶对实验性糖尿病大鼠周围神经传导速度的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22(3):241.
- [25] 王宇石, 程门雪, 饶明俐. 巴曲酶对糖尿病周围神经病大鼠血液流变性的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(1):58.
- [27] 冯江超, 张捷. 氯吡格雷对糖尿病肾病早期微量蛋白尿的治疗作用观察[J]. 四川医学, 2010, 31(11):1627.
- [26] Dash A, Maiti R, Akantappa Bandakkanavar TK, et al. Novel drug treatment for diabetic nephropathy[J]. *Hong Kong J Nephrol*, 2011, 13(1):19.
- [28] 杨绪枫, 汪年松. 舒洛地特治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(4):365.
- [29] 陈铖, 梁伟, 丁国华, 等. 舒洛地特对老龄糖尿病大鼠足细胞的保护作用[J]. 医药导报, 2012, 29(10):1258.
- [30] 买风云. 己酮可可碱与依达拉奉联合治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国临床实用医学, 2012, 4(1):202.
- [31] 姜冉华, 王秀艳. 口服肌醇治疗糖尿病末梢神经病变38例疗效观察[J]. 实用内科杂志, 1991, 11(4):88.
- [32] 穆媛, 宋春青, 庄映辉. 醛糖还原酶抑制剂治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 临床荟萃, 2011, 26(13):1166.
- [33] 黎艳东. 依帕司他联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 药物与临床, 2012, 9(22):82.
- [34] Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic poly neuropathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 17(4):CD004572.
- [35] 刘长山, 王秀军, 柳林, 等. 氨基胍、黄芩苷对糖尿病大鼠组织非酶糖化及视网膜细胞凋亡的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(6):33.
- [36] Sima AA. Acetyl-L-carnitine in diabetic polyneuropathy: experimental and clinical data[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(Suppl 1):13.
- [37] Evans JD, Jacobs TF, Evans EW. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Ann Pharmacother*, 2008, 42(11):1686.
- [38] 谢伟蓉, 曹阳, 肖顺汉, 等. 糖尿病血管病变的药物治疗进展[J]. 四川生理科学杂志, 2008, 30(1):35.
- [39] Casellini CM, Barlow PM, Rice AL, et al. A 6-month, randomized, double-masked, placebo-controlled study evaluating the effects of the protein kinase C-beta inhibitor ruboxistaurin on skin microvascular blood flow and other measures of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(4):896.
- [40] 金雪花, 付鸿玉, 唐海燕, 等.  $\alpha$ -硫辛酸、甲钴胺、前列地尔联合治疗糖尿病周围神经病变58例临床观察[J]. 当代医学, 2011, 17(3):151.
- [41] 罗素娟.  $\alpha$ -硫辛酸联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(3):302.
- [42] 张松筠, 易莲, 张庆九, 等. 维生素C对老年2型糖尿病患者轻度认知功能障碍的影响及机制研究[J]. 中国临床实践, 2010, 13(98):2903.
- [43] 黄莉, 闫文珍, 段大航. 维生素C对糖尿病肾病的治疗作用概述[J]. 中国民康医学, 2008, 20(12):1354.
- [44] Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5):1589.
- [45] 许元胜. 依达拉奉联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效分析[J]. 医学信息, 2012, 25(12):98.
- [46] 王焕君, 管晓玲, 李曙远, 等. 还原型谷胱甘肽对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(29):57.
- [47] 张德刚, 赵瑛, 黄霄群, 等. 褪黑素对糖尿病周围神经病变大鼠氧化应激及周围神经功能和形态的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(50):9917.
- [48] 付庆林, 饶高峰. 甲钴胺联合前列地尔治疗2型糖尿病周围神经病变的疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(7):490.
- [49] 谢宝强, 周青美. 甲钴胺与法舒地尔联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(5):949.
- [50] 郭振元, 刘云爱. 鼠神经生长因子治疗糖尿病周围神经病

# 氨氯地平抗动脉粥样硬化研究进展

何家乐<sup>1\*</sup>, 张国瑞<sup>2</sup>, 刘弘<sup>1</sup>(1.解放军第152中心医院, 河南平顶山 467000; 2.河北省人民医院, 石家庄 050051)

中图分类号 R543.1+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0382-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.31

**摘要** 目的:探讨氨氯地平抗动脉粥样硬化(AS)的机制,为临床治疗提供参考。方法:系统检索近年来国内、外氨氯地平抗AS研究的相关文献,并进行分析、归纳和总结。结果:有关氨氯地平的基础研究和临床试验证据均证实其具有良好的抗AS作用;氨氯地平抗AS的可能作用机制包括抗炎、抗氧化-氧化应激和抑制氧自由基的形成、改善内皮功能、抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移。结论:长期服用氨氯地平不仅能有效、持久、平稳降压,还可通过多途径及机制抗AS进展以及稳定、逆转AS斑块。

**关键词** 氨氯地平;动脉粥样硬化;研究进展

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是临床实践中常见的病理改变,是多种心血管疾病的病理基础,给人类健康带来严重威胁。AS发生发展涉及多种因素,主要包括血脂、血糖、血压异常、肥胖、吸烟等。既往研究表明,形成AS的可能机制有:炎症反应、血管内皮损伤、血小板的黏附及聚集、血管平滑肌细胞的增殖和迁移、氧化及自由基损伤、细胞内及血管内膜下Ca<sup>2+</sup>沉积等。钙通道阻滞药(Calcium channel blockers, CCB)氨氯地平是心血管疾病领域内最常用的药物之一,目前主要用于治疗高血压、冠心病、肥厚型心肌病等疾病。近年来,随着对CCB类药物研究的深入,越来越多的研究证据显示长效CCB类药物氨氯地平在有效降压的同时尚具有抗AS发生发展的作用,该作用可能与众多机制有关。现结合近年相关文献对氨氯地平抗AS研究进展综述如下。

## 1 AS研究进展与氨氯地平作用及优势

### 1.1 AS研究进展

AS是临床实践中十分常见的病理性改变,是冠心病、卒中等多种心血管疾病的病理基础。AS的发生发展与众多因素相关,主要包括血脂代谢紊乱、血糖代谢紊乱、血压异常、肥胖、吸烟等。除此之外,在AS的发病过程中,炎症反应、血管内皮

损伤及功能障碍<sup>[1]</sup>、血小板聚集及血栓形成、血管平滑肌细胞增殖和迁移、血流动力学等因素也起着重要作用。新近有研究表明,巨噬细胞凋亡碎片清除障碍可加重脂纹处动脉壁炎症,引发单核细胞聚集,加速AS进展;巨噬细胞释放的大量组织因子可刺激新生血管的形成,而新生血管极易导致斑块破裂、出血及血栓形成<sup>[2-3]</sup>。此外有研究显示,自身免疫反应及长期暴露于烟草和废气环境等因素在AS形成早期起着重要作用<sup>[4]</sup>。既往大量基础及临床研究已证实,积极有效防治AS及稳定和逆转AS斑块将显著降低冠心病、卒中等心血管事件的发生率及死亡率。

### 1.2 长效CCB类药物氨氯地平作用及优势

CCB类药物可选择性阻滞Ca<sup>2+</sup>经钙通道进入细胞,从而使细胞内Ca<sup>2+</sup>水平降低,调节平滑肌细胞功能,目前广泛应用于高血压、心绞痛、心律失常、肥厚性心肌病、卒中等心血管等疾病的治疗。长期的临床实践及研究已证实,氨氯地平在联合治疗中可能具有以下优势:①降压疗效强,作用平稳、持久,个体差异较小,与其他类型降压药物联合应用能明显增强降压作用;②可用于肾功能受损患者;③对血糖、血脂无明显影响;④高钠饮食不影响其降压疗效;⑤其没有任何绝对禁忌证等。

变35例临床观察[J].卒中与神经疾病,2011,18(6):364.

[51] 张哲林,魏芳,赵世刚.神经生长因子联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J].内蒙古医学院学报,2011,33(1):37.

[52] 杨渭临,李秀丽,章琳.三磷酸胞苷二钠配伍灯盏花素、甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变67例疗效观察[J].陕西医学杂志,2010,39(9):1206.

[53] 全胜麟,王卫.单唾液酸神经节苷脂联合甲钴胺对老年糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].山东医药,2011,51(17):57.

[54] 李健飞,陈日坚,沈闲茹.爱维治治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].医药前沿,2011(11):185.

[55] 黄培坚.痛性糖尿病神经病变药物治疗现状和进展[J].海

南医学,2010,21(3):109.

[56] 刘华珍,徐子亮.加味附子汤治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J].中国中医急症,2013,22(1):51.

[57] 单亚利,吴宏生,刘景.丹红注射液结合中药外洗治疗糖尿病周围神经病变60例[J].世界中医药,2010,5(3):175.

[58] 赵慧玲,关红雨,李新艳,等.丹参注射液穴位注射治疗糖尿病周围神经病变33例[J].世界中医药,2009,4(4):221.

[59] 李岩,赵桂君,陈英华,等.针刺治疗代谢综合征50例[J].针灸临床杂志,2010,26(5):18.

[60] 李青,吴泉.中药熏洗治疗糖尿病周围神经病变150例临床研究[J].云南中医中药杂志,2009,30(12):26.

[61] 刘静.中药足浴辅助治疗糖尿病伴周围神经病变的效果观察[J].天津护理,2010,18(1):38.

(收稿日期:2013-04-11 修回日期:2013-12-02)

\* 主管药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0375-3843460。E-mail:hekale@163.com