· 临床研究 ·

前列地尔联合常规治疗对 2 型糖尿病周围神经病变患者的临床疗效

莫巍[a], 叶圣荣[b]
(浙江台州市中西医结合医院, a 内科, b 中医科, 317523)

[摘要] **目的** 观察前列地尔联合常规治疗对 2 型糖尿病周围神经病变患者的临床疗效, 并探讨其对患者血清同型半胱氨酸(Hcy)及抗氧化能力的影响。**方法** 以入院病例号为编号, 根据随机数字表, 将 120 例 2 型糖尿病周围神经病变患者随机分成两组, 每组 60 例。对照组按照常规治疗方法, 观察组同时静脉滴注前列地尔。30 d 后, 观察临床疗效, 对比治疗前后正中神经与腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)、多伦多临床神经病变评分(TCSS)、Hcy 及总抗氧化能力(T-AOC), 并记录不良反应。**结果** 观察组总有效率为 85.0%(51/60), 高于对照组为 71.7%(43/60), $P<0.05$; 治疗后, 观察组正中神经和腓总神经的 SNCV 分别为(49.9 ± 1.6)m/s 和(40.8 ± 2.6)m/s, 正中神经和腓总神经的 MNCV 分别为(45.5 ± 3.4)m/s 和(40.3 ± 2.4)m/s, 高于治疗前水平和对照组相关指标水平($P<0.05$); 观察组 TCSS 评分(7.8 ± 0.7)分, 低于对照组(11.4 ± 0.5)分($P<0.05$); 两组多伦多保肢评分(TESS)差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组 Hcy 水平均降低, 观察组 Hcy(13.9 ± 1.8)μmol/L, 低于对照组($P<0.05$); 两组 SOD 和 T-AOC 水平升高, 观察组分别为(86.8 ± 2.8)nu/mL 和(14.5 ± 2.4)u/mL, 高于对照组($P<0.05$)。**结论** 前列地尔联合常规可有效改善 2 型糖尿病患者周围神经病变程度, 改善运动和感觉神经传导速度, 提高 TCSS 评分, 可能与降低患者 Hcy 和提高机体抗氧化能力有关。

[关键词] 糖尿病神经病变; 神经传导; 半胱氨酸; 前列地尔
DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.030

Clinical observation of alprostadil combined with routine treatment in type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy

*Mo Wei**, *Ye Shengrong* (* *Department of Internal Medicine, Taizhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Taizhou* 317523, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the clinical efficacy of alprostadil combined with routine therapy in type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy, and to explore its effect on serum homocysteine (Hcy) and antioxidant capacity. **Methods** According to the random number table, 120 patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy were randomly divided into two groups with 60 cases in each group. The patients of the control group were given conventional treatment, while the patients of the observation group were given alprostadil intravenously. 30 days later, the clinical efficacy was observed. The motor nerve conduction velocity (MNCV) and sensory nerve conduction velocity (SNCV), TCSS score, serum Hcy and antioxidant capacity of median nerve and common peroneal nerve were compared before and after treatment. The adverse reactions were recorded. **Results** The total effective rate of observation group was 85.0% (51/60), higher than that of control group 71.7% (43/60), $P<0.05$. After treatment, the SNCV of median nerve and common peroneal nerve in observation group were (49.9 ± 1.6) m/s and (40.8 ± 2.6) m/s respectively, and the SNCV of median nerve and common peroneal nerve were (45.5 ± 3.4) m/s and (40.3 ± 2.4) m/s respectively, higher than those before treatment and those of control group, $P<0.05$. The TCSS score of the observation group was (7.8 ± 0.7), lower than that of the control group (11.4 ± 0.5), $P<0.05$. There was no significant difference in TESS score between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum Hcy in both groups were lower than before treatment, the levels of serum Hcy was (13.9 ± 1.8) μmol/L in the observation group, lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of serum SOD and T-AOC in the two groups were higher than before treatment, those in the observation group was (86.8 ± 2.8) nu/mL and (14.5 ± 2.4) u/mL respectively, higher than those of the control group,

基金项目: 浙江省钱江人才计划项目(2013R10026)
作者简介: 莫巍, 主治医师, Email: 63705346@qq.com

$P<0.05$. **Conclusion**　Alprostadil combined with routine therapy can effectively improve the degree of peripheral neuropathy, motor and sensory nerve conduction velocity and TCSS score in patients with type 2 diabetes mellitus, which may be related to the decrease of Hcy and the increase of antioxidant capacity.

[**Keywords**]　Diabetic neuropathies; Neural conduction; Cysteine; Alprostadil

糖尿病性周围神经病变(DPN)是指 2 型糖尿病(T2DM)发展到一定阶段导致的周围神经功能异常[1],发病率为 60%~90%,多起病隐匿,发展至晚期时具有不可逆的特点,降低患者生活质量[2]。因此,早期有效治疗可改善预后情况,提高神经传导速度,具有重要意义。本研究观察前列地尔联合常规治疗对 DPN 疗效,分析其对 DPN 神经传导速度的影响,并从其对血清同型半胱氨酸(Hcy)及超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)的影响,分析其可能的作用机制。

1　对象与方法

1.1　研究对象　选取 2014 年 10 月至 2017 年 10 月我科收治的 120 例 DPN 患者,根据随机数字表,分为对照组和观察组。对照组男 35 例,女 25 例;年龄范围 35~75 岁,年龄(54.4±4.4)岁;治疗前 T2DM 病程范围 5~15 年,病程(10.3±2.8)年;治疗前 DPN 病程范围 1~10 年,病程(7.3±2.8)年,其中 <5 年者 27 例,≥5 年者 33 例;体质指数(BMI)为(24.7±3.2)kg/m^2。观察组男 34 例,女 26 例;年龄范围 34~75 岁,年龄(53.2±4.7)岁;治疗前 T2DM 病程范围 5~15 年,病程(10.5±2.6)年;治疗前 DPN 病程范围 1~10 年,病程(7.2±2.4)年,其中 <5 年者 25 例,≥5 年者 35 例;BMI 为(24.8±3.4)kg/m^2。两组年龄、性别构成等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2　标准

1.2.1　DPN 诊断标准[3]　(1)符合 T2DM 诊断标准:空腹血糖(FPG)>7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖(OGTT)>11.1 mmol/L;(2)具有神经病变导致的麻木,感觉障碍等症状和体征;(3)肌电图检查提示神经损伤;(4)温觉、足底感觉等不同程度减弱,敏感性下降,反射消失,神经传导速度减慢。

1.2.2　纳入标准　(1)符合 DPN 诊断标准;(2)患者签订书面知情同意书。

1.2.3　排除标准　(1)其他类型糖尿病,糖尿病酮症、高渗状态者;(2)已合并严重并发症,如肝肾功能异常、心力衰竭、严重感染等;(3)腰椎病变及脉管炎等原因导致的周围神经病变;(4)过敏体质;既往精神性疾病史或认知障碍患者;(5)足背动脉搏动消失或明显减弱。

1.3　治疗方法　严格控制血糖水平,糖尿病饮食,给予患者糖尿病相关知识宣教;对照组给予 500 μg/d 甲钴胺肌内注射营养神经;观察组每天同时静脉滴注前列地尔注射液 10 μg(北京泰德制药股份有限公司生产)+0.9% 氯化钠注射溶液 250 mL,治疗 30 d。

1.4　疗效评定

1.4.1　疗效评估　(1)显效:症状消失,感觉功能恢复,肌反射正常,神经传导速度增加 20% 以上;(2)有效:症状好转,肌腱反射改善,神经传导速度增加,但没超过 20%;(3)无效:症状及感觉功能无好转,腱反射仍消失,肌电图检查无变化。总有效率=(显效+有效)/每组总人数×100%。

1.4.2　神经电生理指标　检测正中神经与腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV),最终得分为重复测量 3 次求平均值。

1.4.3　多伦多临床神经病变评分(TCSS)[4]　(1)神经症状:下肢麻木、疼痛、针刺样感觉、乏力、走路不稳及上肢相似症状,有计 1 分,无计 0 分,共 6 分;(2)神经反射:踝反射及膝反射,双侧分别计分,消失计 2 分,减弱计 1 分,正常计 0 分,共 8 分;(3)感觉功能:右侧拇趾的痛觉、温度觉、触压觉、振动觉及位置觉,异常计 1 分,正常计 0 分,共 5 分;总分为三部分的分数之和,共 19 分。

1.4.4　血清 Hcy 及 T-AOC　清晨空腹采肘静脉血 4 mL,离心。以 ELISA 法检测血清 Hcy。采用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD,采用 Fe^{3+}/Fe^{2+} 还原法测定 T-AOC。

1.4.5　安全性指标评价　采取多伦多保肢评分(TESS)不良反应量表,观测治疗前后患者血、尿、便常规、肝肾功能、心电图变化。

1.5　统计学处理　采用 SPSS22.0 进行统计分析,定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;定性资料用例数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 治疗效果对比 观察组总有效率为 85.0%(51/60),高于对照组为 71.7%(43/60),$P<0.05$。见表 1。

表 1 两组治疗效果对比

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效[例(%)]
对照组	60	13	30	19	43(71.7)
观察组	60	22	29	9	51(85.0)
χ^2 值					4.658
P 值					0.031

2.2 神经电生理指标对比 治疗后,观察组正中神经和腓总神经的 SNCV 分别为(49.9 ± 1.6) m/s 和(40.8 ± 2.6) m/s,正中神经和腓总神经的 MNCV 分别为(45.5 ± 3.4) m/s 和(40.3 ± 2.4) m/s,高于治疗前水平和对照组相关指标水平($P<0.05$)。见表 2。

2.3 TCSS 评分和 TESS 评分比较 观察组 TCSS 评分(7.8 ± 0.7)分,低于对照组(11.4 ± 0.5)分,$P<0.05$;两组 TESS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 血清 Hcy 及抗氧化能力 治疗后,两组 Hcy 水平均降低,观察组 Hcy(13.9 ± 1.8) μmol/L,低于对照组,$P<0.05$;两组SOD和TAOC水平升高,观察组分别为(86.8 ± 2.8) nu/mL 和(14.5 ± 2.4) u/mL,高于对照组,$P<0.05$。见表 4。

表 3 两组患者 TCSS 评分和 TESS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	TCSS 评分		治疗后
		治疗前	治疗后	TESS 评分
对照组	60	14.5 ± 0.8	11.4 ± 0.5	6.0 ± 1.6
观察组	60	14.6 ± 0.9	7.8 ± 0.7	5.8 ± 1.8
t 值		0.643	32.416	0.643
P 值		0.261	<0.001	0.261

注:TCSS 为多伦多临床神经病变评分;TESS 为多伦多保肢评分

3 讨论

近 30 年我国糖尿病发病率呈逐年上升趋势,成年人患者每年新增近 10%,其中 2 型糖尿病占 90%。随着病程的延长,DPN 成为常见并发症[5-8]。

前列地尔为血管活性药物,可增加细胞内环磷酸腺苷浓度,发挥扩血管作用,并可有效调节体内脂质代谢,抑制神经髓鞘异常脂肪合成,可阻断神经纤维脱髓鞘得进一步损伤[9]。该药物还可抑制血小板聚集,改善局部组织微循环,发挥促纤溶和溶栓作用,其本身对血管内微血栓具有清除功能,抑制氧化应激反应,缓解神经的缺氧、缺血的目的,从而促进损伤神经恢复。神经电生理学检查为评估 DPN 的金指标[10]。本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组,观察组正中神经和腓总神经的 SNCV 和 MNCV 高于对照组,证实了前列地尔促进损伤神经

表 2 两组神经电生理指标对比($\bar{x} \pm s$,m/s)

组别	例数	正中神经 SNCV		腓总神经 SNCV		正中神经 MNCV		腓总神经 MNCV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	39.1 ± 2.3	45.9 ± 1.3	32.1 ± 3.2	36.2 ± 2.4	34.8 ± 2.6	40.3 ± 2.4	32.1 ± 1.4	36.3 ± 2.7
观察组	60	38.5 ± 2.4	49.9 ± 1.6	32.3 ± 3.4	40.8 ± 2.6	35.2 ± 2.5	45.5 ± 3.4	31.5 ± 3.5	40.3 ± 2.4
t 值		1.398	15.029	0.332	10.070	0.859	9.678	1.233	8.557
P 值		0.082	<0.001	0.370	<0.001	0.196	<0.001	0.110	<0.001

注:MNCV 为运动神经传导速度;SNCV 感觉神经传导速度

表 4 两组血清 Hcy 及抗氧化能力对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy(μmol/L)		SOD(nu/mL)		T-AOC(u/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	21.4 ± 2.5	17.9 ± 1.7	72.1 ± 4.2	80.2 ± 2.7	9.1 ± 1.6	11.3 ± 1.4
观察组	60	21.5 ± 2.6	13.9 ± 1.8	72.3 ± 4.4	86.8 ± 2.8	9.2 ± 1.5	14.5 ± 2.4
t 值		0.215	12.514	0.255	13.143	0.353	8.921
P 值		0.415	<0.001	0.399	<0.001	0.362	<0.001

注:Hcy 为同型半胱氨酸;SOD 为超氧化物歧化酶;T-AOC 为总抗氧化能力

恢复、提高神经传导功能的作用。近年来，有研究显示[11]，TCSS 评分成为 2 型糖尿病周围神经病变简便、有效的筛查工具，即使无神经电生理检查条件，仍可单独作为治疗方案疗效评价的参考依据，本研究结果显示，观察组 TCSS 评分低于对照组，再次说明应用前列地尔可有效改善患者神经相关症状、神经反射功能及感觉功能。TESS 评分两组差异无统计学意义，提示前列地尔具有可靠的安全性。

为进一步研究其可能的作用机制，以 Hcy、SOD、T-AOC 为切入点，Hcy 为维持体内氨基酸水平平衡的重要指标，为提示动脉粥样硬化的独立危险因子[12]，胰岛素可影响氨基酸水平代谢，其抵抗可导致 Hcy 代谢障碍，从而导致糖尿病患者高 Hcy 血症，Hcy 本身具有细胞毒作用，可刺激氧化应激反应，损伤血管内皮，损伤神经纤维，因此 DPN 患者体内 Hcy 水平高于无并发症的糖尿病患者，这已被临床研究证实。治疗后，两组 Hcy 水平均降低，观察组 Hcy 低于对照组，提示前列地尔可通过抑制 Hcy 水平发挥神经纤维保护作用。有学者研究显示[13-14]，氧化与抗氧化能力之间的失衡是 DPN 发病机制之一，即前述提到的氧化应激反应环节，氧化应激能够影响线粒体内能量调节，而神经元缺少能量，最终导致神经元受损。SOD 是自由基损伤和组织清除自由基作用的敏感指标，T-AOC 是近年研究发现的用于衡量机体抗氧化系统功能状况的综合性指标，可反映机体自由基代谢的状态及机体防御体系的抗氧化能力的强弱。治疗后，两组 SOD 和 T-AOC 水平升高，观察组高于对照组，提示前列地尔具有抑制氧化应激反应作用，提高机体抗氧化能力，从而发挥促进神经功能恢复的作用。

综上所述，前列地尔联合常规可有效改善 2 型糖尿病患者周围神经病变程度，改善运动和感觉神经传导速度，提高 TCSS 评分，可能与降低患者 Hcy 和提高机体抗氧化能力有关。

参考文献

[1] 衡元培. 糖尿病神经病变与治疗[J]. 北京：人民卫生出版社，2007，26(2)：229.

[2] 汪会琴，胡如英，武海滨，等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学，2016，5(1)：37-39.

[3] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志，2000，8(1)：5-6.

[4] 张丰姣，赵艳利，任健. 前列地尔与硫辛酸治疗糖尿病神经病变效果观察[J]. 中国实用神经疾病杂志，2018，8(8)：857-860.

[5] 孙晶，邵加庆. 血糖波动与糖尿病神经病变的关系[J]. 国际内分泌代谢杂志，2018，7(3)：204-208.

[6] 潘宇平，陈婉，郑启东，等. 甲钴胺联合 α-硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的效果[J]. 中国临床保健杂志，2018，21(5)：633-635.

[7] 栗明，杨珊娜，杨可，等. 中药治疗糖尿病性周围神经病变的药理学研究进展[J]. 中国临床保健杂志，2016，19(1)：107-110.

[8] 陈若平，徐将，林海燕，等. α-硫辛酸对糖尿病周围神经病变的疗效及氧化应激的影响[J]. 中国临床保健杂志，2014，17(6)：567-570.

[9] 刘瑛. 前列地尔治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国中医药科技，2014，15(z1)：106-107.

[10] 车春晖，魏笑凡，黄华品，等. 糖尿病周围神经病患者神经电生理与临床症状相关分析[J]. 中华全科医师杂志，2016，7(5)：366-370.

[11] 孙敏，白亚娟，方桂珍. 多伦多临床评分系统对糖尿病周围神经病变筛查价值分析[J]. 护理与康复，2015，12(5)：403-405.

[12] 赵耕，张盈莹，谢云. 血清糖化清蛋白、同型半胱氨酸与糖尿病合并心血管疾病的相关性研究[J]. 国际内分泌代谢杂志，2018，8(3)：145-148.

[13] 孙璐. OSAHS 氧化应激反应对胰岛素 mRNA 和 SAPK 的影响作用[J]. 临床肺科杂志，2018，11(7)：1318-1320.

[14] 史亦男，张楠，崔圆，等. 氧化应激与糖尿病及其血管并发症研究进展[J]. 中国老年学杂志，2016，7(18)：4664-4666.

（收稿日期：2018-11-09）