

# 依帕司他联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠 治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察

刘艳晓

平顶山市第一人民医院内分泌代谢科, 河南 平顶山 467000

**摘要:** **目的** 探析依帕司他联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗糖尿病周围神经病变(DNP)的疗效及安全性。**方法** 前瞻性选取内分泌科 2013 年 3 月至 2014 年 3 月收治的 120 例 DNP 患者,采用随机抽签法将其分为两组,每组 60 例。两组均行常规综合对症治疗,对照组单纯给予依帕司他片,治疗组在此基础上给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠。对比分析两组患者治疗效果、神经功能恢复情况以及不良反应发生情况。**结果** 治疗组总有效率为 76.67%,明显高于对照组的 60.00% ( $\chi^2 = 3.8511, P = 0.0497$ );治疗后两组患者正中神经、尺神经、腓总神经、胫神经运动传导速度和感觉传导速度较治疗前均明显增加( $P$  均  $< 0.05$ );治疗组改善情况明显优于对照组( $P$  均  $< 0.05$ );两组胫神经 H 反射潜伏期比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );对照组不良反应发生率(5.00%)与治疗组(3.33%)比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 依帕司他联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗 DNP 疗效显著,可改善患者神经传导速度,促进神经功能恢复,不良反应发生率低。

**关键词:** 糖尿病周围神经病变; 依帕司他; 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠

**中图分类号:** R 587.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)05-0616-03

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DNP)是糖尿病极为常见的一种并发症<sup>[1]</sup>,无论是 1 型还是 2 型糖尿病 DNP 发病率均较高,男女发病率相近,日常血糖控制情况直接影响周围神经病变的发生率,据临床统计资料显示,有 10%~50% 糖尿病患者发生 DNP,且随着病程延长发病率呈上升趋势<sup>[2]</sup>。DNP 可累及感觉、运动、植物神经,导致患者感觉和运动障碍,主要临床表现为肢体远端和躯干部分麻木、疼痛、异样感,呈手套样或者袜子样,严重者可发生肌肉萎缩。DNP 者截肢占非外伤性截肢的 50%~75%,严重损害患者的生存质量,5~10 年病死率高达 25%~50%<sup>[3]</sup>。

目前,DNP 发病机制尚不明确,众多学者专家及大量临床研究认为其与长期严重高血糖导致代谢障碍、微循环异常以及免疫紊乱等密切相关<sup>[4]</sup>,由此,临床上尚无特效的治疗方案,建议给予综合治疗(包括非药物和药物治疗),严格控制血糖水平为防治 DNP 的基础措施,但部分患者虽严格控制血糖依旧不能完全改善神经功能,在一定时间内血糖控制并不一定必然带来临床症状的好转<sup>[5]</sup>。本研究笔者采用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合依帕司他治疗 DNP,取得了显著效果。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经本院医学伦理委员会审核批准,在患者知情同意并签署知情同意书条件下,前瞻性选取 2013 年 3 月至 2014 年 3 月内分泌科收治的 120 例 DNP 患者。纳入标准:均符合 2010 年美国糖尿病学会(ADA)DNP 指南制定的诊断标准<sup>[6]</sup>;近期均未接受其他治疗神经病变药物。排除标准:难以控制的高血压及急性脑血管病;合并严重心、肝、肾功能不全;近期有糖尿病酮症酸中毒等急性并发症;合并影响神经传导的疾病诸如重症肌无力、皮炎、低钾血症、低钙血症、腰椎间盘突出等;合并周围血管闭塞者。采用随机抽签法将其分为两组,每组 60 例。对照组男 34 例,女 26 例;年龄 43~78 岁,平均(55.68±8.26)岁;糖尿病病程 6~15 年,平均(9.76±3.18)年;DNP 病程 2~6 年,平均(3.58±1.26)年;空腹血糖 7.5~16.5 mmol/L,平均(11.5±2.6)mmol/L;糖化血糖蛋白 7.2%~11.6%,平均(8.9±1.2)%。治疗组男 33 例,女 27 例;年龄 42~78 岁,平均(55.28±8.36)岁;糖尿病病程 5~16 年,平均(9.82±3.26)年;DNP 病程 2~8 年,平均(3.84±1.25)年;空腹血糖 7.4~16.8 mmol/L,平均(11.8±2.5)mmol/L;糖化血糖蛋白 7.3%~11.8%,平均(9.1±1.4)%。两组患者在性别构成比、年龄、糖尿病病程、DNP 病程、血糖水平、糖化血糖蛋白水平等

基本临床资料方面比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 两组患者入院后均给予常规综合治疗<sup>[7]</sup>, 主要措施包括糖尿病饮食、运动干预, 根据血糖水平选择口服降糖药或者胰岛素治疗, 治疗前 2 周控制血糖水平达标 (空腹血糖  $< 7.0$  mmol/L、餐后 2 h 血糖  $< 10.0$  mmol/L, 糖化血红蛋白  $< 7.0\%$ )。对照组给予依帕司他 (扬子江药业集团南京海陵药业有限公司, 国药准字: H20040012, 规格: 50 mg/片), 剂量为 50 mg/d, 分 3 次口服, 连续服用 4 周。治疗组在对照组用药基础上给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗, 将 60 mg 加入 250 ml 生理盐水中静脉滴注, 1 次/d, 1 周后改为 20 mg 肌内注射, 1 次/d, 连用 1 周, 治疗 2 周后继服依帕司他 2 周。治疗期间需密切监测患者血糖、血脂、肝肾功能、血尿常规等变化情况, 调整降糖药物严格控制血糖水平, 检测治疗前后神经传导速度, 观察记录患者神经症状和体征改善情况。

**1.3 观察项目** 采用丹麦 KEVTOINT 肌电图仪, 使用表面电极检测两组患者治疗前、治疗后上肢正中神经和尺神经、下肢腓总神经和胫神经的运动神经传导速度 (MNCV)、感觉神经传导速度 (SNCV)<sup>[8]</sup>, 同时观察两组患者治疗前后感觉和腱反射等临床症状及体征改善情况。

**1.4 疗效评价标准** 从患者临床症状、神经系统体征、神经电生理检查等方面综合评估治疗效果, 将其分为显效、有效、无效<sup>[9]</sup>。显效: 患者临床症状消失或者显著减轻, 神经系统检查示深、浅感觉及腱反射恢复, 肌电图检测提示神经传导速度较治疗前增加超过 5 m/s 或者恢复正常; 有效: 患者临床症状不同程度减轻, 深、浅感觉以及腱反射明显好转, 肌电图检测提示神经传导速度较治疗前增加  $< 5$  m/s; 无效: 患者临床症状和体征无改善或恶化, 腱反射无改善, 肌电图检测提示神经传导速度无改善甚至减慢。总有效率 = 显效率 + 有效率。

**1.5 统计学处理** 本研究采用 SPSS18.0 软件包对所得的数据进行统计学分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内比较采用配对  $t$  检验, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料采用率表示, 用  $\chi^2$  检验和校正  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疗效分析** 治疗组显效率、总有效率分别为 36.67%、76.67% 明显高于对照组的 20.00%、60.00%, 组间比较差异均有统计学意义 ( $P$  均  $<$

0.05)。见表 1。

**2.2 治疗前后神经传导速度变化情况** 治疗后, 治疗组和对照组患者正中神经、尺神经、腓总神经、胫神经 MNCV 和 SNCV 较治疗前均明显增加, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 且治疗组 MNCV 和 SNCV 改善情况明显优于对照组, 组间比较差异亦有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2、3。治疗组胫神经 H 反射潜伏期为 29.2 s, 稍小于对照组的 30.8 s, 但比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者治疗效果对比分析 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	60	22(36.67) <sup>a</sup>	24(40.00)	14(23.33)	46(76.67) <sup>a</sup>
对照组	60	12(20.00)	24(40.00)	24(40.00)	36(60.00)

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 MNCV 变化情况对比  
( $n = 60, \text{m/s}, \bar{x} \pm s$ )

组别	正中神经	尺神经	腓总神经	胫神经
对照组				
治疗前	40.12 $\pm$ 2.16	33.64 $\pm$ 3.38	32.35 $\pm$ 1.18	31.28 $\pm$ 3.15
治疗后	44.26 $\pm$ 2.58 <sup>a</sup>	38.52 $\pm$ 4.56 <sup>a</sup>	35.48 $\pm$ 1.56 <sup>a</sup>	36.54 $\pm$ 4.28 <sup>a</sup>
治疗组				
治疗前	41.08 $\pm$ 2.25	33.65 $\pm$ 3.26	32.82 $\pm$ 1.26	31.58 $\pm$ 3.26
治疗后	46.56 $\pm$ 3.28 <sup>ab</sup>	40.18 $\pm$ 3.64 <sup>ab</sup>	39.45 $\pm$ 1.98 <sup>ab</sup>	38.96 $\pm$ 4.85 <sup>ab</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 SNCV 变化情况对比  
( $n = 60, \text{m/s}, \bar{x} \pm s$ )

组别	正中神经	尺神经	腓总神经	胫神经
对照组				
治疗前	33.52 $\pm$ 3.26	41.28 $\pm$ 3.25	30.08 $\pm$ 2.06	36.35 $\pm$ 3.68
治疗后	37.38 $\pm$ 3.65 <sup>a</sup>	44.35 $\pm$ 5.08 <sup>a</sup>	34.62 $\pm$ 1.26 <sup>a</sup>	41.18 $\pm$ 3.96 <sup>a</sup>
治疗组				
治疗前	33.28 $\pm$ 3.24	41.16 $\pm$ 3.28	30.34 $\pm$ 2.28	36.24 $\pm$ 3.18
治疗后	40.18 $\pm$ 3.06 <sup>ab</sup>	46.18 $\pm$ 4.16 <sup>ab</sup>	36.28 $\pm$ 2.16 <sup>ab</sup>	44.58 $\pm$ 5.34 <sup>ab</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 不良反应** 用药期间, 对照组 3 例出现轻微腹部不适, 经对症治疗后缓解, 不良反应发生率为 5.00%; 治疗组 1 例出现恶心, 1 例肌内注射单唾液酸四己糖神经节苷脂钠后轻微肿痛, 对症处理后均痊愈, 不良反应发生率为 3.33%, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

DNP 为糖尿病最常见的一种并发症, 发病率高达 32.7%, 多为双侧同时起病, 可累及感觉、运动以及自主神经, 多以感觉神经受累为主, 严重者可导致感觉缺失、疼痛、难治性溃疡、感染以及创口难以愈合, 最终可导致截肢<sup>[10-11]</sup>。

目前, DNP 尚无特效的治疗方法, 主要从严格控制血糖水平、纠正血脂异常、控制高血压、加强足部护理、定期筛查及病情评估等方面进行预防<sup>[12-13]</sup>。依帕司他作为一种新型的可逆性非竞争型醛糖还原酶抑制剂, 糖尿病患者处于高血糖状态, 糖酵解已达到极限, 多元醇通路代谢明显加强, 依帕司他能有效阻断多元醇旁路, 改善患者多元醇的代谢紊乱, 提高  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性, 纠正神经组织结构和功能异常; 同时其还能抑制神经组织细胞的山梨醇代谢中的还原酶, 进而减少山梨醇聚集, 增加坐骨神经中髓神经纤维密度, 增加腓肠神经髓鞘厚度、轴突面积以及轴突圆柱率; 抑制蛋白激酶信号通路, 增加内皮 NO 产生, 抑制高糖介导的中性粒细胞内皮细胞黏附因子表达, 减少 DNP 患者羟甲基赖氨酸产物和其前体物质的水平, 进而改善神经传导功能, 预防轴突变性及轴突胶质分离。有动物试验证实依帕司他能有效改善 DNP 动物模型神经传导速度、神经纤维的水肿及神经的形态学异常, 促进神经再生<sup>[14]</sup>, 已被广泛应用于临床治疗 DNP, 疗效显著, 能明显改善患者的生存质量。

注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液, 具有“神经重构”、促进多种因素所致的中枢神经系统损伤功能恢复、增强体内营养因子的作用、促进神经生长、减少病灶周围神经细胞死亡及挽救去除营养物质的神经细胞等作用。有临床研究证实该药能有效减少糖尿病周围神经的损伤, 促进病变神经的修复、再生, 促进 DNP 治疗效果<sup>[15]</sup>。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠可改善细胞膜酶活性进而减轻神经细胞水肿程度, 其含唾液的糖神经鞘脂, 存于哺乳动物细胞膜内, 神经系统中含量丰富, 为神经细胞膜构成成分, 在神经发生、生长、分化过程中发挥着极其重要的作用, 对于修复损伤神经也具有极其重要作用, 能促进神经再生、轴突生长、突触形成, 恢复神经支配功能, 改善患者的神经传导功能, 促进脑电活动及其他神经电生理指标恢复正常水平, 保护细胞膜及细胞膜各种酶活性恢复等<sup>[16]</sup>。

本研究采用依帕司他联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗 DNP, 疗效显著, 显效率、总有效率分别为 36.67%、76.67% 明显高于单纯应用依帕司他治疗 DNP 的 20.00%、60.00%。两种药物联合应用治疗 DNP, 具有不同机理, 不仅能修复受损神经, 同时还能改善神经细胞代谢状况, 促进神经修复进而调整体内神经细胞营养代谢, 明显改善 DNP 患者神经传导速度, 提示神经节苷脂能修复患者神经鞘作用,

调整代谢紊乱。H 反射潜伏期延迟提示神经纤维髓鞘损伤严重, 甚至已经造成近端神经根病变, 本研究患者胫神经 H 反射均缩短, 但两组间比较差异无统计学意义, 需扩大样本并延长观察时间进一步研究胫神经 H 反射恢复情况。

综上所述, 依帕司他联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗 DNP 疗效显著可显著改善患者神经传导速度, 促进神经功能恢复, 不良反应发生率。

## 参考文献

- [1] 施君, 张文川. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2012, 32(1): 116-119.
- [2] 刘砾砾, 夏宁. 糖尿病周围神经病变研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(2): 317-319.
- [3] 王国凤, 徐宁, 尹冬, 等. 糖尿病周围神经病变的诊断和治疗新进展[J]. 中国全科医学, 2012, 15(15): 1661-1663, 1667.
- [4] 胡仁明, 樊东升. 糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638-640.
- [5] 杨冰. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变 36 例[J]. 中国药业, 2013, 22(21): 72-74.
- [6] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatment [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [7] 郑轶. 依帕司他治疗糖尿病并发周围神经病变的疗效观察[J]. 河北医药, 2013, 35(9): 1317-1318.
- [8] 郭磊, 刘鹏鹰. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变大鼠的疗效评价[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(13): 4-7.
- [9] 张晓兰, 韩峰, 郭晓珍. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 山东医药, 2013, 53(25): 54-55.
- [10] 张海涛, 李湘. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变 40 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(6): 138-139.
- [11] 汤云昭, 倪长霖, 汪玮琳, 等. 依帕司他治疗糖尿病感觉神经病变的临床疗效观察[J]. 中国现代医生, 2014, 52(26): 55-57.
- [12] 戴红艳. 注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠的研究概况[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(7): 245-246.
- [13] 王哲, 魏宁, 赵英召, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(2): 107-109.
- [14] 张超群, 李晓苗, 李源, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液对糖尿病周围神经病变的神经传导速度的作用[J]. 陕西医学杂志, 2010, 39(7): 829-830.
- [15] 陈莉峰. 依帕司他联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2014, 31(2): 278-279, 280.
- [16] 刘薇, 李湘, 刘剑萍. 依帕司他联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 湘南学院学报(医学版), 2014, 16(2): 31-33.