

依帕司他与甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效比较

梁彩虹¹, 岳宗刚²

1. 重庆市开州区人民医院内分泌科, 重庆 405400;

2. 重庆市开州区人民医院神经内科, 重庆 405400

摘要: **目的** 比较依帕司他和甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效。**方法** 选取2015年4月至2016年4月开州区人民医院门诊DPN患者100例,随机分为依帕司他组(50例)和甲钴胺组(50例),治疗期间随访12周。治疗前后采用密歇根神经病变评分法(MNSI)进行症状、体征评分,同时采用肌电图测定患者右侧尺神经、正中神经和腓总神经的感觉及运动神经传导速度。比较治疗后上述指标不同随访时间点的变化。**结果** (1)第4、8、12周,两组患者神经症状评分、神经体征评分和评分改善值较治疗前均有明显改善(P 均 <0.05)。(2)依帕司他组患者在第4和12周神经症状评分改善值明显优于甲钴胺组(P 均 <0.05),在第4、8、12周神经体征评分改善值明显优于甲钴胺组(P 均 <0.05)。(3)依帕司他组患者在第12周正中神经、尺神经及腓总神经的运动和感觉神经传导速度均较治疗前明显改善(P 均 <0.05),甲钴胺组尺神经-运动神经传导速度在第12周较治疗前明显改善(P 均 <0.05)。(4)两组间安全性指标(血红蛋白、肝功能、肾功能)比较均无统计学差异(P 均 >0.05)。**结论** 短期内依帕司他治疗DPN,在改善神经病变的症状体征和神经传导速度方面优于甲钴胺。

关键词: 糖尿病周围神经病变; 依帕司他; 甲钴胺; 密歇根神经病变评分法

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)03-0400-03

Effective comparison of epalrestat and mecobalamin on diabetic peripheral neuropathy

LIANG Cai-hong*, YUE Zong-gang

* Department of Endocrinology, Chongqing Kaizhou District People's Hospital, Chongqing, 405400, China

Corresponding author: YUE Zong-gang, E-mail: epilepsy@163.com

Abstract: Objective To compare the curative effect of epalrestat and mecobalamin on diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** A total of 100 outpatients with DPN from April 2015 to April 2016 were enrolled and randomly divided into epalrestat group and mecobalamin group ($n=50$, each). All patients were followed-up for 12 weeks during treatment period. The symptoms and signs were assessed by Michigan neuropathy screening instrument (MNSI) before and after treatment. Meanwhile, electromyography was used to measure the sensory and motor nerve conduction velocity of right ulnar, median and common peroneal nerves. The changes of above-mentioned indexes at different follow-up timepoints were compared after treatment between two groups. **Results** At 4-, 8-, 12-week after treatment, the improvement of neurological symptoms and signs scores were significantly superior to those before treatment in both two groups (all $P < 0.05$). The improvement of neurological symptoms scores at 4-, 12-week after treatment and neurological signs scores at 4-, 8-, 12-week after treatment in epalrestat group were significantly better than those in mecobalamin group respectively (all $P < 0.05$). At 12th week after treatment, the nerve conduction velocities of motor and sensory nerves of right ulnar, median and common peroneal nerves were significantly improved compared with pre-treatment in epalrestat group (all $P < 0.05$), and the nerve conduction velocities of motor and sensory nerves of right ulnar nerve were significantly improved only compared with pre-treatment in mecobalamin group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in safety index including hemoglobin, liver function and renal function between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** In the short-term effects, epalrestat is superior to mecobalamin in improving symptoms, signs and nerve conduction velocity of DPN patients.

Key words: Diabetic peripheral neuropathy; Epalrestat; Mecobalamin; Michigan neuropathy screening instrument

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见的并发症之一。中华医学会糖尿病学分会在1991年至2000年对糖尿病患者的分析发现神经病变占60.3%^[1]。DPN病变广泛,存在感觉异常和丧失,严重者可导致足部感染、溃疡、坏疽甚至截肢。目前治疗DPN除针对血糖和糖化血红蛋白的病因治疗,还需基于发生机制的治疗^[2-3]。经典神经营养药物——甲钴胺治疗DPN的疗效和安全性得到充分认可。近年来醛糖还原抑制剂——依帕司他在防治DPN的作用越来越得到重视^[4-5]。目前国内外比较这两种药物治疗DPN疗效和安全性的临床研究较少。本研究旨在通过随机对照研究比较依帕司他与甲钴胺治疗DPN的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年4月至2016年4月重庆市开州区人民医院门诊的糖尿病周围神经病变患者100例,其中男52例,女48例;年龄(52±18)岁;糖尿病病程(6±3)年。临床特征均符合WHO糖尿病专家委员会提出的2型糖尿病诊断标准(1999)以及糖尿病周围神经病变诊断标准^[6]。

1.2 治疗方法 将上述100例患者随机分为两组:(1)甲钴胺组50例,男25例,女25例。在一般控制血糖治疗的基础上,予甲钴胺[弥可保,卫材(中国)有限公司,国药准字J20040024]口服0.5 mg/次,3次/d,连续服用12周。(2)依帕司他组50例,男27例,女23例。在一般控制血糖治疗的基础上,予依帕司他(唐林,扬子江药业集团,国药准字H20040012)口服50 mg/次,3次/d,连续服用12周。

1.3 观察项目

1.3.1 症状和体征 在治疗第0、4、8、12周,采用密歇根神经病变评分法(MNSI)对患者进行随访。MNSI包括症状问卷(15个问题)和体征检查(4项),症

状评分满分为13分,体征检查满分为8分^[7]。

1.3.2 神经生理检查 在治疗第0、12周,采用肌电图测定右侧尺神经、正中神经和腓总神经的感觉及运动神经传导速度。测试由接受过统一专业培训的测试员操作。

1.3.4 安全性评价 在治疗第0、12周,测定血常规、尿常规、肝肾功能,并记录不良事件。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,治疗前后疗效比较采用配对 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 疗效评价 在第4、8、12周,两组患者神经症状评分、神经体征评分和评分改善值较治疗前均有明显改善(P 均 < 0.05)。依帕司他组患者在第4和12周神经症状评分改善值明显优于甲钴胺组(P 均 < 0.05),在第4、8、12周神经体征评分改善值明显优于甲钴胺组(P 均 < 0.05)。见表1、表2。依帕司他组患者在第12周正中神经、尺神经、腓总神经的运动及感觉神经传导速度均较治疗前明显改善(P 均 < 0.05),甲钴胺组尺神经-运动神经传导速度在第12周较治疗前明显改善($P < 0.05$)。见表3。

2.2 安全性评价 依帕司他组和甲钴胺组均无严重不良事件发生。将各治疗组治疗前后的血红蛋白、肝功能(谷丙转氨酶)、肾功能(肌酐)等生化指标比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表4。

3 讨论

DPN的发病机制涉及多个方面,多元醇旁路的过度激活被认为是重要一面^[8-9]。由于醛糖还原酶是多元醇通路的重要限速酶,所以多种醛糖还原酶抑

表1 两组治疗不同时间神经症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	神经症状评分				神经症状评分改善值			
		0周	4周	8周	12周	0周	4周	8周	12周
甲钴胺组	50	5.4±2.7	4.1±2.4 ^a	3.8±2.1 ^a	3.2±2.0 ^a	-	-0.8±-1.2 ^{ab}	-1.2±-1.4 ^a	-1.8±-1.6 ^{ab}
依帕司他组	50	5.6±2.4	4.2±2.3 ^a	3.7±2.2 ^a	3.0±2.0 ^a	-	-1.1±-1.4 ^a	-1.4±-1.1 ^a	-2.4±-1.2 ^a

注:与0周相比,^a $P < 0.05$;与依帕司他组相比,^b $P < 0.05$ 。

表2 两组治疗不同时间神经体征评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	神经体征评分				神经体征评分改善值			
		0周	4周	8周	12周	0周	4周	8周	12周
甲钴胺组	50	1.72±1.73	1.58±1.61 ^a	1.42±1.52 ^a	1.26±1.37 ^a	-	-0.12±-0.81 ^{ab}	-0.21±-0.94 ^{ab}	-0.54±-1.20 ^{ab}
依帕司他组	50	1.83±1.62	1.70±1.63 ^a	1.47±1.32 ^a	1.20±1.34 ^a	-	-0.18±-1.14 ^a	-0.34±-0.88 ^a	-0.61±-0.96 ^a

注:与0周相比,^a $P < 0.05$;与依帕司他组相比,^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后神经传导速度测定比较 ($n=50, m/s, \bar{x} \pm s$)

组别	正中神经 - 运动		正中神经 - 感觉		尺神经 - 运动	
	0 周	12 周	0 周	12 周	0 周	12 周
甲钴胺组	49.52 ± 4.75	50.01 ± 4.07	44.23 ± 9.43	44.74 ± 8.97	48.87 ± 8.98	51.23 ± 5.78 ^a
依帕司他组	48.63 ± 8.02	50.54 ± 5.78 ^a	44.73 ± 7.16	46.32 ± 6.13 ^a	47.20 ± 7.17	51.64 ± 5.01 ^a
组别	尺神经 - 感觉		腓总神经 - 运动		腓总神经 - 感觉	
	0 周	12 周	0 周	12 周	0 周	12 周
甲钴胺组	47.32 ± 7.29	48.52 ± 4.53	39.93 ± 3.89	40.54 ± 2.92	47.32 ± 7.29	48.52 ± 4.53
依帕司他组	43.46 ± 5.32	48.85 ± 4.24 ^a	40.32 ± 2.98	44.23 ± 1.93 ^a	43.46 ± 5.32	48.85 ± 4.24 ^a

注:与 0 周相比,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血红蛋白、谷丙转氨酶、肌酐水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血红蛋白(g/L)		谷丙转氨酶(U/L)		肌酐($\mu\text{mol/L}$)	
		0 周	12 周	0 周	12 周	0 周	12 周
甲钴胺组	50	135 ± 29	128 ± 25	23 ± 15	28 ± 12	78 ± 32	71 ± 33
依帕司他组	50	139 ± 20	131 ± 20	27 ± 15	31 ± 10	65 ± 40	78 ± 32

制剂被尝试用于 DPN 的治疗^[10-11]。依帕司他是目前唯一被批准在日本及我国上市的醛糖还原酶抑制剂^[3]。迄今为止,不少临床研究评估了依帕司他治疗 DPN 的有效性和安全性^[5,12-15]。针对 1 型及 2 型糖尿病以及不同严重程度的 DPN 患者,依帕司他可以不同程度改善症状、体征和神经传导速度。本研究结果也显示在 4~12 周的疗程中,依帕司他可以明显改善 DPN 患者症状、体征和神经传导速度。甲钴胺是治疗 DPN 的传统药物,主要通过甲基化功能参与体内甲基转移作用,从而改善修复受损神经细胞,改善 DPN 的症状、体征和神经传导速度。本研究结果显示在 4~12 周的疗程中,甲钴胺可以明显改善 DPN 患者症状、体征,但仅尺神经运动神经传导速度在治疗 12 周后较治疗前有改善,而其他各神经运动、感觉较治疗前无明显变化。国内外一些研究比较了依帕司他和甲钴胺治疗 DPN 的疗效^[14]。总体荟萃分析显示依帕司他治疗 DPN 在症状改善方面与甲钴胺相似,在神经传导方面与甲钴胺也无明显差别。不过,本研究表明依帕司他治疗 DPN 在第 4 周和第 12 周对神经症状改善方面明显优于甲钴胺,在第 4 周和第 8 周对神经体征改善方面也明显优于甲钴胺。这与近期李平等^[4]研究结果相似。然而,本研究纳入的样本量相对较少,随访时间较短,有待纳入更大样本、随访更长时间来进一步证实依帕司他治疗糖尿病周围神经病变相对于甲钴胺的优越性。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病慢性并发症调查组. 全国住院糖尿病患者慢性并发症及其相关危险因素 10 年回顾性调查分析[J]. 中国糖尿病杂志,2003,11(4):232-237.

[2] 韦永金. 糖尿病周围神经病变的诊断和治疗新进展[J]. 医药卫生:文摘版,2016(8):75.

[3] Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, et al. Diabetic neuropathy[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,2013,42(4):747-787.

[4] 李平,马建华,高佳麟,等. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变安全性和有效性的随机、对照、多中心临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2015,31(9):743-747.

[5] Li QR, Wang Z, Zhou W, et al. Epalrestat protects against diabetic peripheral neuropathy by alleviating oxidative stress and inhibiting polyol pathway[J]. Neural Regen Res,2016,11(2):345-351.

[6] 衡先培. 糖尿病性神经病变诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.

[7] 张春风,谢云,葛焕琦,等. 密歇根神经筛查量表在糖尿病神经病变中诊断截点的观察[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(7):602-607.

[8] 胡影影,李全民. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2016,22(20):4050-4053.

[9] Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions[J]. Pharmacol Res,2014,80:21.

[10] Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy a review[J]. J Diabetes Complicat,2010,24(5):354-360.

[11] Tentolouris N, Alexiadou K, Makrilakis K, et al. Standard and emerging treatment options for diabetic neuropathy[J]. Curr Pharm Des, 2014,20(22):3689-3704.

[12] 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):131-132.

[13] Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy[J]. Diabet Med, 2012, 29(12):1529-1533.

[14] 贾佳,余江毅. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(9):782-788.

[15] 王杨,刘畅. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效及机制[J]. 中国老年学杂志,2015,35(1):93-95.

收稿日期:2017-10-15 修回日期:2017-11-10 编辑:周永彬