

· 药物与临床 ·

糖尿病周围神经病变的药物治疗

郭随章(江苏省南通市肿瘤医院, 江苏 南通 226361)

摘要 目的:简介糖尿病周围神经病变的治疗药物,旨在为临床使用提供参考。**方法:**逐一陈述了其作用机制、用法及效果。**结果:**所述的甲钴胺、谷胱甘肽、尼莫地平、氟桂利嗪、门冬氨酸钾镁、酚妥拉明、二磷酸果糖、爱维治、康络素、尿激酶、蝮蛇抗栓酶、巴曲酶、蕲蛇酶以及中药制剂川芎嗪、葛根素、复方血栓通对治疗糖尿病周围神经病变都有一定疗效。**结论:**推荐使用,进一步的临床研究和验证。

关键词 周围神经病变;糖尿病;药物治疗

中图分类号:R971

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)03-0131-03

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病(DM)最常见的并发症之一,以病程长及血糖控制差者为多见。近几年大量临床及实验研究显示,其发生与血管障碍、代谢紊乱等因素的作用有关,基于这一方面,临床 DPN 治疗药物也日渐增多,现简述如下:

1 维生素类

维生素类是 DPN 最基本、最早应用的药物,正常神经组织主要依靠糖代谢供能,当维生素缺乏,糖代谢障碍,能量供应减少,神经组织最易受累。DM 患者血清中 VitB₁ 浓度相对较低,可能存在 VitB₁ 缺乏的糖代谢障碍而出现感觉异常等周围神经症状,给予 VitB₁ 100~200mg·d⁻¹或 20mg, tid, po, 其症状可以得到改善。亦有人提出 VitB₁₂ 和碳水化合物与脂肪代谢紊乱,血液中的谷胱甘肽浓度减低等有关。用 VitB₁₂ 250~500mg, qd, im 治疗有效。近年来采用一种活性 VitB₁₂ 制剂——甲钴胺(mecobalamin, 弥可宝),用甲钴胺治疗 124 例 DPN 患者, 500μg/次, im, 2 次/周, 4 周后改口服。500μg/次, tid。结果注射 4 周后, DPN 症状和体征得到改善,继续口服 8 周后,运动和感觉神经传导速度(NCV)明显提高。临床证实甲钴胺口服和肌肉注射均能明显改善提高 NCV,甲钴胺是蛋氨酸合成酶的辅酶,此酶对神经细胞内合成并用于组成轴突的结构蛋白至关重要;其另一重要作用是促进髓鞘的主要组成成分卵磷脂的合成,其与髓鞘,核糖体膜,线粒体膜,突触及受体等功能有关,故补充甲钴胺有利于 DPN 损伤神经的修复,临床上也常把甲钴胺和 VitB₁ 用于其他治疗 DPN 药物的研究对照^[1]。

2 谷胱甘肽

高血糖可使组织谷胱甘肽代谢异常,过氧化氢降解机制受损害,从而使神经组织受损伤。姚民秀等^[2]用谷胱甘肽预防和治疗 28 例糖尿病神经病变患者,其方法是在应用降血糖药较好地控制血糖后,加 1.8g 谷胱甘肽于 250mL 0.9% NS(氯化钠注射液)中静脉滴注, qd, 7~10d 为一疗程,应用 2 个疗程,结果显效 18 例(64.3%),有效 8 例(28.6%)总有效率 93.9%。肌电图示,病人 NCV 明显改善($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。用谷胱甘肽治疗高血糖患者,使过氧化氢降解机制免受损害,神经组织得到保护。

3 钙拮抗剂

3.1 尼莫地平^[3]

该药治疗 DPN 是近年来的重要发展,实验证明:该药不仅对 DPN 的发生有预防作用,还可使 DPN 症状得到改善,30mg, po, tid, 连用 8 周,有效率达 91.3%。其作用机制可能为:①增加神经血流量,改善神经缺血缺氧;②增加神经内毛细血管致密度,促进微血管生长;③改进神经突触前肾上腺素能反应;④特异性阻滞神经钙内流,有直接保护神经的作用。

3.2 氟桂利嗪^[4]

用该药治疗 DPN 患者 30 例, 10mg, po, qd 两周后剂量减半;并与维生素 B 族及山莨菪碱联用治疗, 30 例作为对照 (VitB₁ 100mg, VitB₁₂ 0.5mg; im, qd)。山莨菪碱 30mg 及 VitB₆ 500mg 加入 0.9% NS 静脉滴注, qd, 疗程均为 4 周。结果治疗组及对照组总有效率为 93% 和 70% ($P > 0.05$),但起效时间较对照组要早 ($P < 0.05$),且副作用轻微,使用方便,值得临床进一步研究应用。

4 门冬氨酸钾镁^[5]

32例DPN患者在控制饮食,口服降糖药及胰岛素治疗的基础上给予山莨菪碱及门冬氨酸钾镁注射液静脉滴注,对照组30例给予VitB₁、VitB₁₂, im, bid,两组均是4周1疗程,结果治疗组总有效率96.9%,对照组43.4%,两组比较差异显著($P < 0.05$)。

5 酚妥拉明

嵯雪英等^[6]用酚妥拉明治疗DPN 25例,在常规口服降糖药的基础上,治疗组用该药5~10mg,加入0.9%NS 250mL中静脉滴注,滴速为0.3~0.6mg·min⁻¹;对照组用VitB₁ 500mg + VitB₁₂ 500μg,分别im, qd, 7d为1疗程,间隔2d进行下一疗程。结果:治疗组显效16例(64%),有效7例(28%),总有效率92%,与对照组(总有效率55%)相比,差异显著。酚妥拉明为α-受体阻滞剂,能扩张微小血管,缓解血管痉挛,改善微循环,提高神经内膜氧分压,提高NVC,从而改善患者临床症状和体征。

6 二磷酸果糖^[7]

在继续控制好血糖的情况下,治疗组17例,用二磷酸果糖(FDP)5g溶于注射用水中静滴, qd, 连用14d,对照组16例,用VitB₁ 100mg, VitB₁₂ 250μg, im, qd, 连用14d,结果治疗组显效10例,有效7例;对照组有效10例,无效6例。两组对照,差异显著($P < 0.01$)。作用机制:DPN患者给予FDP,其作用于细胞膜,通过激活膜上的磷酸果糖激酶,增加细胞内高能磷酸键和ATP含量,促进K⁺内流,恢复细胞静息状态,有利于细胞的能量代谢和对葡萄糖的利用,从而使DPN的症状得到改善。

7 爱维治

爱维治(actovegin)治疗DPN的报道较多,崔丽英^[8]、李斌庭^[9]等分别用该药治疗DPN 30例、32例,方法是用该药30mL(1.2g)加0.9%NS 250mL静滴, qd, 10d后改为20mL(0.8g)静滴, qd, 连用10d, 20d为1疗程。王艳^[10]和李凤阁等^[11]用该药50mL(2.0g)加0.9%NS 250mL静滴, qd, 连用2周后,改为5mL·d⁻¹,缓慢im,再用2周。对照组均用VitB₁ 100mg和VitB₁₂ 250μg, im, qd, 4周为1疗程(同时加了复方丹参和卡马西平等)。结果治疗组比对照组在疼痛、麻木、发凉等症状有明显的好转($P < 0.01$),运动、感觉NCV均得到明显改善。

8 康络素

丁桂娜等^[12]用康络素40mg·d⁻¹, im另再配以穴位注射200mg·d⁻¹,连用30~40d,治疗DPN,结

果治疗3~5d,患者的双下肢疼痛麻木和(或)痉挛开始减轻,10~40d症状消失,其中2例30d停药,18例40d停药。康络素主要成分是神经节苷脂,是一种复合糖脂,它参与神经元的生长分化和再生过程,并通过钙离子的结合与分离维持神经细胞的兴奋性,对神经传导起重要作用。其机制为:①促进周围神经痛觉纤维功能的恢复,抑制神经损伤及变性部位的异常刺激;②可使炎症细胞膜稳定,减轻炎症物质(5-羟色胺,组胺)的释放作用,从而有效地缓解疼痛促进神经纤维障碍的恢复。

9 酶制剂

9.1 尿激酶

黄贵心等^[13]用尿激酶(UK)治疗DPN患者63例,1.5~2万U加0.9%NS 500mL静脉滴注, qd, 2周为1疗程,休息1周再用第2疗程。结果显效30例,有效28例,总有效率92.1%,治疗病例中未发现不良反应,安全可靠。作用机制是该药具有降低纤维溶解酶,激活抑制物的活性,增加纤溶酶的活性,从而溶解纤维蛋白达到溶栓效应,使血流进一步畅通,血管扩张,微循环得到改善,促使神经传导功能的恢复,而具有降血脂和降血糖作用,故治疗DPN有较好疗效。

9.2 蝮蛇抗栓酶

蝮蛇抗栓酶中含有神经生长因子,可营养神经和促进神经细胞生长,通过调节代谢,传递信号,增强神经传导功能。黄贵心等^[14]以该药治疗40例DPN患者,0.5U加0.9%NS 250mL静脉滴注, qd, 2周为1疗程,休息1周,再用第2疗程,有效率97.5%,显示该药对DPN有显著疗效。

9.3 巴曲酶(东菱精纯克栓酶,DF-521)

DF-521作用机制与UK相似,可促进神经传导功能恢复。晏媛等^[15]用该药治疗DPN患者35例,首剂量10BU加0.9%NS 500mL静脉滴注,40滴/min,以后5BU, qod, 2周为1疗程,对照组用UK,1.5~2万U加0.9%NS 500mL静脉滴注,60滴/min, qd, 2周为1疗程。两组用1疗程后均休息1周,再用第2疗程进行评价,结果治疗组与对照组的有效率分别为97%和73%($P < 0.05$),治疗组5项生化指标(胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白、空腹血糖)有显著改善。

9.4 蕲蛇酶

刘玉玲等^[16]用蕲蛇酶注射液治疗50例DPN,0.5U+0.9%NS 250mL,静脉滴注, qd, 10d为1疗程;对照组用辅酶A 100U + ATP 20mg + 0.9%NS

250mL 静脉滴注, qd, 10d 为 1 疗程, 结果治疗组 50 例, 显效 45 例, 占 90%, 有效 4 例, 占 8%, 总有效率 98%; 对照组 36 例, 显效 7 例, 占 49.4%, 有效 14 例, 占 38.9%, 总有效率 58.3%, 两组差异显著 ($P < 0.01$)。

10 中药制剂

10.1 川芎嗪注射液

翁孝刚等^[17]用川芎嗪治疗 105 例 DPN 患者, 280~400mg (按 $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 加入 0.9% NS 溶液中静脉滴注, qd, 每 2 周为一疗程。共 3 个疗程 (两疗程之间停药 3~4d), 结果显效 73 例 (69.52%), 有效 26 例 (24.76%), 总有效率 94.3%, 与常规治疗组比较, 差异显著。

10.2 葛根素 (普乐林注射液)

谢英才^[18]用该药治疗 31 例 DPN 患者, 静脉滴注, 总有效率 90.3%, 治疗前后空腹血糖、胆固醇、高密度脂蛋白, 差异不显著, 而甘油三酯、LDL-ch, 血粘度差异均显著 ($P < 0.05$), 且能提高 NCV。

10.3 复方血栓通

复方血栓通为纯中药制剂, 主要成分是三七、黄芪、丹参等具有活血化瘀、益气养阴、改善病变部位血液循环、营养神经的作用。毋济霞等^[19]用该药治疗 DPN 40 例, 口服其胶囊, 3 粒/次, tid, 对照组 DPN 46 例, 前 4 周, 用甲钴胺 $500\mu\text{g}$, im, qod, 后 4 周改为口服, $500\mu\text{g}$ /次, tid, 结果两组对比, 在 4 周内总有效率对照组 (82.6%) 高于治疗组 (62.5%), 差异显著 ($P < 0.05$); 但治疗第 8 周, 两组对比 (89.1% : 85.0%), 差异不显著。治疗结束后半年内随访, 复方血栓通组 24 例, 5 例复发 (20.83%); 甲钴胺组 20 例, 3 例复发 (15%), 复方血栓通和甲钴胺均可明显改善 DPN 的症状。甲钴胺肌内注射起效快, 复方血栓通价格低廉, 口服患者易接受, 两药在治疗过程中均未发现明显副作用。

本文简介了上述治疗 DPN 的药物, 临床上使用都取得了一定的疗效。维生素类是治疗 DPN 最早最基本的药物, 近年来使用的有活性的甲钴胺, 临床证实口服与肌注均能提高运动和感觉 NCV, 也作为其它药物治疗 DPN 的对照品。钙拮抗剂尼莫地平、氟桂利嗪治疗 DPN, 口服使用患者易于接受, 且尼莫地平对 DPN 还有预防作用。尿激酶、蝮蛇抗栓酶、东菱精纯抗栓酶等酶制剂是治疗 DPN 的重大发展, 临床总有效率在 90% 以上。中药制剂川芎嗪、普乐林注射液治疗 DPN 的临床疗效与酶制剂相当, 且副作用小, 使用方便, 开发的价格便宜, 故开发此

类中药制剂, 也是医药工作者的主要任务之一。爱维治在临床上治疗 DPN 用得最多, 效果显著, 值得推广。临床使用的谷胱甘肽、门冬氨酸钾镁、酚妥拉明、二磷酸果糖、康络素治疗 DPN 取得满意疗效, 但需要进一步的临床研究和验证。

参考文献:

- [1] 上海多中心临床研究协作组. 甲钴胺治疗糖尿病神经病变临床观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1997, 13(14):197.
- [2] 姚民秀, 徐倩, 李盈, 等. 谷胱甘肽治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 13(5):219.
- [3] 徐方江, 于凤泉. 糖尿病周围神经病变的药物治疗近况[J]. 临床荟萃, 1998, 13(5):219.
- [4] 刘希涛, 李美清, 马翠连. 氟桂利嗪治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(3):147.
- [5] 李永祥. 山莨菪碱与门冬氨酸钾镁联合治疗糖尿病周围神经病变 32 例[J]. 河北医药, 1996, 16(5):657.
- [6] 嵒雪英, 郇玉帮. 酚妥拉明治疗糖尿病周围神经病变 25 例临床观察[J]. 新医学, 1998, 29(4):193.
- [7] 侯辉, 刘远战, 刘素贞, 等. 二磷酸果糖治疗糖尿病周围神经病变 17 例[J]. 陕西医药杂志, 1999, 28(9):556.
- [8] 崔丽英, 汤晓英, 李本红. 爱维治静脉注射治疗糖尿病周围神经病变临床及电生理观察[J]. 中国新药杂志, 1998, 7(2):121.
- [9] 李斌庭, 陈寿非, 爱维治治疗糖尿病周围神经病变 32 例[J]. 医药导报, 1999, 18(4):224.
- [10] 王艳, 迟家敏, 孙美珍. 爱维治注射液治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国新药杂志, 1998, 7(2):123.
- [11] 李凤阁, 王素如. 爱维治治疗糖尿病周围神经病变 68 例[J]. 医药导报, 1999, 18(4):226.
- [12] 丁桂娜, 陈凌, 徐德凤. 康络素治疗糖尿病多发性神经损害的疗效观察[J]. 临床荟萃, 1997, 12(增刊):142.
- [13] 黄桂心, 何珊, 祝斌, 等. 尿激酶治疗糖尿病周围神经病变 63 例疗效观察[J]. 中国内科实用杂志, 1995, 15(12):738.
- [14] 黄桂心, 何建尤, 甄单丽, 等. 蝮蛇抗栓酶治疗糖尿病性神经病变的疗效观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1994, 10(2):116.
- [15] 晏媛, 郑萍, 亢福顺. 巴曲抗栓酶与尿激酶治疗糖尿病周围神经病变的比较[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(3):178.
- [16] 刘玉玲, 林新魁. 蕲蛇酶治疗糖尿病周围神经病变 50 例疗效观察[J]. 海峡药学, 1998, 10(4):69.
- [17] 窦敬芳. 川芎嗪治疗糖尿病周围神经病变 105 例疗效观察[J]. 新医学, 1998, 29(10):533.
- [18] 谢英才. 普乐林注射液治疗糖尿病周围神经病变 31 例疗效观察[J]. 广东医学院学报, 1998, 16(1):39.
- [19] 毋济霞, 魏祥安, 袁林, 等. 复方血栓通与甲钴胺对糖尿病周围神经病变疗效比较[J]. 医药导报, 1999, 18(4):223.

收稿日期:2003-04-03