

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.027

不同剂量甲钴胺联合 GM1 治疗糖尿病周围神经病变疗效观察

高鹏举¹ 罗国刚² 李强¹ 宋海英¹ 牛向宏¹ 张勃¹

(1 陕西省榆林市星元医院神经内一科 陕西 榆林 719000;

2 陕西省西安市交通大学第一附属医院神经内科 陕西 西安 710065)

摘要 目的:探讨不同剂量甲钴胺联合单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1)治疗糖尿病周围神经病变的疗效。**方法:**收取2013年3月至2016年3月我院收治的糖尿病周围神经病变患者116例作为研究对象,按照随机数字表法分为A、B组各58例。A组患者使用高剂量甲钴胺联合GM1治疗,B组患者使用常规剂量甲钴胺联合GM1治疗。对两组治疗效果、神经电生理、不良反应以及患者生活质量进行观察与比较。**结果:**A组患者治疗显效率和总有效率分别为63.79%和96.55%,显著高于B组的39.66%和84.48%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者腓神经及正中神经运动神经传导速度(MCV)以及感觉神经传导速度(SCV)均显著提高,与治疗前相比有显著差异,且A组变化幅度明显高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A组不良反应发生率为6.70%,B组为3.45%,两组相较差异不显著($P>0.05$)。治疗后A组生活质量得分高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**高剂量甲钴胺联合GM1治疗糖尿病周围神经病变与常规剂量相比具有更好的疗效,有助于患者生活质量的提高,值得临床推广应用。

关键词:糖尿病周围神经病变;甲钴胺;单唾液酸四己糖神经节苷脂

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)21-4108-04

Clinical Effect of Different Dose of Methyl Cobalamin Combined GM1 in Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy Patients

GAO Peng-ju¹, LUO Guo-gang², LI Qiang¹, SONG Hai-ying¹, NIU Xiang-hong¹, ZHANG Bo¹

(1 1st Neurology Department, Xing Yuan Hospital of Yulin of Shaanxi Province, Yulin, Shaanxi, 719000, China;

2 Neurology Department, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi, 710065, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of different dose of methyl cobalamin combined ganglioside GM1 in treatment of diabetic peripheral neuropathy patients. **Methods:** 116 patients with diabetic peripheral neuropathy patients accepted in our hospital from March 2013 to March 2016 were selected and randomly divided into group A and B with 58 cases in each group. The patients in group A were given high dose methyl cobalamin combined GM1, and the patients in group B were given regular dose methyl cobalamin combined GM1. The clinical effect, neuroelectrophysiology, adverse reactions and life quality of two groups were observed and compared. **Results:** The remarkable effect rate and total efficiency of group A were 63.79% and 96.55% respectively, obviously higher than 39.66% and 84.48% of group B with statistical significance ($P<0.05$). motor nerve conduction velocity (MCV) and sensory nerve conduction velocity (SCV) of sural nerves and median nerve of two groups after treatment were obviously better than before, and the indexes were improved much better in group A than those of group B with statistical significance ($P<0.05$). The adverse reaction rate of group A was 6.70%, of group B was 3.45%, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The life quality score of group A after treatment was much higher than that of group B ($P<0.05$). **Conclusions:** Using high dose methyl cobalamin combined GM1 has good effect in treatment of diabetic peripheral neuropathy patients, which is good at life quality improvement and worth of clinical applications.

Key words: Diabetic peripheral neuropathy; Methyl cobalamin; GM1

Chinese Library Classification(CLC):R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4108-04

前言

糖尿病周围神经病变发生率可达60%~90%,是糖尿病患者较为常见的并发症之一^[1]。该类患者常以肢体麻木、疼痛等为临床表现,严重者可出现肌肉萎缩甚至需要截肢,给患者生理

及心理均带来了极为严重的影响^[2]。因此,对糖尿病周围神经病变患者及早开展有效治疗意义重大。甲钴胺联合单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1)已广泛应用于糖尿病周围神经病变的治疗当中,取得了良好的临床疗效^[3,4]。然而有研究针对糖尿病周围神经病变采用不同剂量甲钴胺进行治疗,并在研究中称大剂量甲钴胺可在不增加不良反应发生风险的前提下提高治疗效果^[5,6]。本研究使用不同剂量甲钴胺联合GM1治疗糖尿病周围神经病变,意图优化传统治疗方案,获得最佳治疗效果及安全性。现报道如下。

作者简介:高鹏举(1975-),男,本科,主治医师,主要研究方向:神经内科方面,电话:13772944699,

E-mail: gaopengju_197504@medicinepaper.cn

(收稿日期:2016-11-23 接受日期:2016-12-21)

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

入选本研究的患者均需满足 1999 年 WHO 发布的糖尿病诊断标准^[7],且符合以下条件:① 出现神经感觉异常,例如麻木感、针刺感、烧灼感等;② 腱反射及膝反射减弱或消失;③ 肌电图提示腓神经及正中神经感觉传导速度减慢或消失;④ 排除合并其他系统严重疾病的患者;⑤ 排除因其他原因导致的周围神经病变。

1.2 一般资料

按照上述标准,收取 2013 年 3 月至 2016 年 3 月我院收治的糖尿病周围神经病变患者 116 例作为研究对象,研究开展前已获得我院医学伦理委员会批准,并与相关患者或其家属签署知情同意书。按照随机数字表发将其分为 A、B 两组,每组各 58 例。A 组患者中包含男性患者 31 例,女性 27 例,年龄 32~73 岁,平均年龄(52.9 ± 6.4)岁,糖尿病病程 9 个月~21 年,平均病程(9.9 ± 2.3)年;B 组患者中包含男性患者 33 例,女性 25 例,年龄 35~76 岁,平均年龄(53.2 ± 6.8)岁,糖尿病病程 7 个月~23 年,平均病程(10.1 ± 2.3)年。两组患者在一般资料方面不具有差异($P>0.05$),组间可比性高。

1.3 治疗方法

所有患者均采取饮食控制、降糖药物以及胰岛素当常规降糖治疗。A 组患者使用高剂量甲钴胺联合 GM1 治疗,具体用药为:甲钴胺(生产企业:江苏四环生物制药有限公司;批准文号:国药准字 H20056653)1000 μg 避光静脉注射,1 次/d,3 次/w,隔日用药;GM1(生产企业:齐鲁制药有限公司;批准文号:国药准字 H20046213)40 mg 静脉注射,1 次/d。按此方案治疗 2 周后将 GM1 改为 20 mg/d 静脉注射继续治疗 2 周。B 组患者使用常规剂量甲钴胺联合 GM1 治疗,甲钴胺剂量为 500 $\mu\text{g}/\text{d}$ 避

光静脉注射,3 次/w,隔日用药,GM1 用量与 A 组相同,治疗 2 周后以 GM1 维持剂量(20 mg/d)继续治疗 2 周。两组均进行为期 4 周的治疗。

1.4 观察指标

本研究涉及的观察指标包括临床疗效的评定、神经电生理、不良反应以及患者生活质量。① 临床疗效:参考文献报道进行评定^[8],分为显效(患者自觉症状明显好转或消失,腱反射和膝反射明显恢复,肌电图检测结果提示明显恢复)、有效(患者自觉症状减轻,腱反射和膝反射有所好转,肌电图检测结果提示部分恢复)以及无效(患者自觉症状无明显改变,腱反射和膝反射好转不明显,肌电图与治疗前比较无明显变化)。显效+有效为总有效例数;② 神经电生理:采用神经肌电图仪对患者优势侧肢体腓神经及正中神经运动神经传导速度(MCV)以及感觉神经传导速度(SCV)进行检测;③ 不良反应:主要包括恶心呕吐、食欲减退、面色潮红等;④ 生活质量^[9]:采用生活质量综合评定问卷-74(GQOLI-74)对患者治疗后生活质量进行考察,该量表包含躯体功能、社会功能及心理功能三方面内容,分数越高,生活质量越好。

1.5 统计学方法

将获得数据使用 SPSS 18.0 统计学分析软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较选择 t 检验;计数资料以率表示,组间比较选择卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

A 组患者治疗显效率和总有效率分别为 63.79 %和 96.55 %,B 组患者治疗显效率和总有效率分别为 39.66 %和 84.48 %,A 组临床疗效明显优于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical effect of two groups [n(%)]

Groups	n	Remarkable effective	Effective	Ineffective	Total efficiency
Group A	58	37(63.79)	19(32.76)	2(3.45)	56(96.55)
Group B	58	23(39.66)	26(44.83)	9(15.52)	49(84.48)
P		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组神经电生理比较

两组治疗前腓神经及正中神经 MCV 和 SCV 检测结果近似,均无显著差异($P>0.05$)。治疗后两组患者腓神经及正中神

经 MCV 和 SCV 均得到了显著提高,与治疗前相比有显著差异($P<0.05$)。且 A 组变化幅度明显高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组神经电生理比较($\bar{x} \pm s$, m/s)

Table 2 Comparison of neuroelectrophysiology of two groups($\bar{x} \pm s$, m/s)

Groups	Time	MCV		SCV	
		Sural nerve	Median nerve	Sural nerve	Median nerve
Group A(n=58)	Before treatment	38.05 $\pm$ 3.12	42.39 $\pm$ 2.98	36.91 $\pm$ 2.63	41.62 $\pm$ 4.08
	After treatment	48.13 $\pm$ 3.68 ^{ab}	55.08 $\pm$ 3.51 ^{ab}	50.12 $\pm$ 3.31 ^{ab}	52.36 $\pm$ 3.79 ^{ab}
Group B(n=58)	Before treatment	38.23 $\pm$ 3.54	43.01 $\pm$ 2.62	37.04 $\pm$ 2.71	41.20 $\pm$ 4.12
	After treatment	44.29 $\pm$ 3.17 ^a	48.53 $\pm$ 2.90 ^a	43.32 $\pm$ 3.26 ^a	47.44 $\pm$ 3.24 ^a

Note: Compared to before treatment, ^a $P<0.05$; Compared to group B, ^b $P<0.05$.

2.3 两组不良反应比较

两组患者治疗过程中不良反应较少,症状轻微,未经治疗均自行缓解。治疗过程中两组患者血液生化指标检测结果亦显

示无肝肾功能损害表现。两组均有个别患者发生不良反应,以食欲缺乏、皮疹以及面色潮红较常见。A组不良反应发生率为6.70%,B组为3.45%,两组相较差异不显著($P>0.05$)。见表3。

表3 两组不良反应比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of adverse reactions of two groups [n(%)]

Groups	n	Nausea and vomiting	Loss of appetite	Rash	Flushing	Total
Group A	58	1(1.72)	0(0.00)	2(3.45)	1(1.72)	4(6.70)
Group B	58	0(0.00)	1(1.72)	0(0.00)	1(1.72)	2(3.45)
P						>0.05

2.4 两组生活质量比较

两组患者治疗后生活质量得分比较结果显示,A组在躯体

功能、社会功能及心理功能三方面得分均高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组生活质量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of life quality of two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Physical functioning	Social function	Mental function
Group A	58	62.18 $\pm$ 6.92	59.41 $\pm$ 6.04	58.29 $\pm$ 6.23
Group B	58	57.45 $\pm$ 6.38	53.11 $\pm$ 6.12	52.64 $\pm$ 6.30
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

作为较为常见的糖尿病并发症,糖尿病周围神经病变的发病机制未完全明确。有研究者认为,糖尿病周围神经病变主要是由于血糖长时间处于高水平而导致微血管发生病变,致使血管发生闭塞,无法正常为神经传输营养,因此导致神经营养障碍,周围神经病变发生^[10]。另有研究认为,微血管发生病变后神经也可产生相应变化,例如神经内膜缺氧、神经纤维损伤等,进而影响体内正常脂代谢,引起神经病变发生^[11]。针对糖尿病周围神经病变的治疗标准尚未统一,甲钴胺和GM1均是治疗糖尿病周围神经病变的常用药。甲钴胺是一种具有生物活性的内源性辅酶B12,可转移至神经细胞细胞器,发挥促进神经内核算、蛋白及脂肪代谢的作用,此外还可促进DNA、RNA的合成,加快损伤神经修复速度^[12]。GM1是一种糖神经鞘脂类物质,位于细胞膜表面,具有促进神经系统生长发育及生理功能恢复的作用,可促进神经损伤恢复。GM1亦可降低兴奋性氨基酸的神经毒性,纠正离子失衡,提高内源性营养因子表达,促进神经再生^[13]。甲钴胺联合GM1是一种较为常见的治疗方法,且在临床上甲钴胺剂量多为500 $\mu\text{g/d}$ ^[14-16]。然而笔者发现不少研究结果显示,大剂量甲钴胺单药治疗糖尿病周围神经病变可较小剂量甲钴胺单药获得更好的临床效果^[17,18];另有研究使用大剂量甲钴胺联合卡马西平或前列地尔治疗,也取得了令人满意的效果^[19]。但是关于不同剂量甲钴胺联合GM1的相关报道尚不多见。因此本研究以此为切入点进行考察。

本研究结果显示,采用常规剂量甲钴胺联合GM1治疗的B组治疗总有效率为84.48%,与钟雯等的研究结果相似^[20],但高剂量甲钴胺联合GM1治疗的A组治疗总有效率高达96.55%,显著高于使用常规剂量甲钴胺时的治疗效果,令人满意。神经电生理检测结果比较,A组患者运动及感觉神经的恢复也优于B组。不良反应方面,两组均未出现严重的并发症,仅有数例

患者出现轻微恶心呕吐、皮疹等现象,未经治疗自行缓解。治疗过程中抽取静脉血进行的生化检查结果也证实,两组治疗并未对患者肝功能产生影响,证实大剂量甲钴胺仍处于安全用药范围内,不会对患者造成额外的伤害。糖尿病患者患病时间较长,针对其治疗不应仅考虑缓解症状或短期目标的实现,还应当把患者生活质量改善作为治疗的要点之一。本研究中,A组患者治疗后生活质量明显优于B组,证实大剂量甲钴胺联合GM1对于患者生活质量改善具有积极的意义。

大剂量甲钴胺提高治疗效果,主要表现在患者疼痛、麻木等自觉症状在短时间得到有效控制,腱反射、膝反射逐渐恢复,心电图显示MCV及SCV明显改善。分析大剂量甲钴胺疗效较好的原因,笔者认为可能与上文所述甲钴胺作用机制有一定关系,即促进神经组织核算、蛋白质及脂肪代谢,刺激神经细胞,促进轴突受损区域再生,大剂量甲钴胺静脉注入体内,可在更短时间内发挥作用。至于大剂量发挥作用的具体原因,应当从血药浓度或药代动力学等方面进行考评,仍需要进行一系列的基础及临床研究。本研究认为,大剂量甲钴胺(1000 $\mu\text{g/d}$)的使用在患者可耐受的安全范围内。然而有研究显示,大剂量组不良反应发生率也有所提高^[21]。我们认为,该结果的产生可能与患者自身的身体状况密切相关,因此在开展治疗方案前,应当仔细评价患者自身状况,对于身体各项功能较差的患者不可用药过量^[22]。此外,大剂量用药势必增加治疗费用,对于有此方面要求的患者也应另做打算。

综上所述,高剂量甲钴胺联合GM1治疗糖尿病周围神经病变与常规剂量相比具有更好的疗效,有助于患者生活质量的提高,值得临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] He R, Liu F. Diabetic peripheral neuropathy and diabetic foot [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96(32): 2536-2538
- [2] Viswanathan V, Kumpatla S, Rao VN. Radiographic Abnormalities in

- the Feet of Diabetic Patients with Neuropathy and Foot Ulceration [J]. J Assoc Physicians India, 2014, 62(11): 30-33
- [3] Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S, et al. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(4): 442-450
- [4] Dziemidok P, Dąbrowski M, Makara-Studzińska M. Relationship between diabetic neuropathy and occurrence of depression among diabetic patients [J]. Psychiatr Pol, 2016, 50(2): 407-415
- [5] Ikeda K, Iwasaki Y, Kaji R. Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2015, 354(1-2): 70-74
- [6] Shibuya K, Misawa S, Nasu S, et al. Safety and efficacy of intravenous ultra-high dose methylcobalamin treatment for peripheral neuropathy: a phase I/II open label clinical trial [J]. Intern Med, 2014, 53(17): 1927-1931
- [7] Fan R, Xu M, Wang J, et al. Sustaining Effect of Intensive Nutritional Intervention Combined with Health Education on Dietary Behavior and Plasma Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus Patients [J]. Nutrients, 2016, 8(9): 560
- [8] Jin HY, Lee KA, Park TS. The impact of glycemic variability on diabetic peripheral neuropathy [J]. Endocrine, 2016, 53(3): 643-648
- [9] Zhao S, Sampson S, Xia J, et al. Psychoeducation (brief) for people with serious mental illness [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 9(4): CD010823
- [10] Nie C, Bao HP. Analysis of the related risk factors of diabetic peripheral neuropathy [J]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2012, 26(6): 467-469
- [11] Kim YA, Kim ES, Hwang HK, et al. Prevalence and Risk Factors for the Peripheral Neuropathy in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease[J]. Vasc Specialist Int, 2014, 30(4): 125-132
- [12] Xu Q, Pan J, Yu J, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(2): 99-105
- [13] Cats EA, van der Pol WL, Tio-Gillen AP, et al. Clonality of anti-GM1 IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and the Guillain-Barré syndrome [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(5): 502-504
- [14] Spence JD. Homocysteine lowering for stroke prevention: Unraveling the complexity of the evidence [J]. Int J Stroke, 2016, 11(7): 744-747
- [15] Li S, Chen X, Li Q, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial [J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(5): 777-785
- [16] Trippe BS, Barrentine LW, Curole MV, et al. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with L-methylfolate-methylcobalamin-pyridoxal-5-phosphate: results of a real-world patient experience trial [J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(2): 219-227
- [17] Wang QP, Bai M, Lei D. Effectiveness of acupuncture in treatment of facial spasm: a meta-analysis [J]. Altern Ther Health Med, 2012, 18(3): 45-52
- [18] Hong L, Zhang J, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E1 in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(8): 1283-1286
- [19] Lu E, Meng Y. Comment on Deng et al. entitled "meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with prostaglandin E1 in the treatment of diabetic peripheral neuropathy" [J]. Endocrine, 2014, 47(3): 973-974
- [20] 钟雯,李又空,曾姣娥,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的疗效观察[J].中国医师进修杂志, 2015, 38(03): 227-229
- Zhong Wen, Li You-kong, Zeng Jiao-e, et al. Clinical effect of GM1 in treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2015, 38(03): 227-229
- [21] Vas PR, Edmonds ME. Early recognition of diabetic peripheral neuropathy and the need for one-stop microvascular assessment [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(9): 723-725
- [22] Rahimi Z, Moradi M, Nasri H. A systematic review of the role of renin angiotensin aldosterone system genes in diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic neuropathy [J]. J Res Med Sci, 2014, 19(11): 1090-1098

(上接第 4158 页)

- [17] Hussain S. Evaluation of alveolar grafting with tibial graft in adolescent patients[J]. Indian J Dent Res, 2013, 24(6): 659-663
- [18] Sullivan JP. Implant placement in the aesthetic zone following an autogenous bone graft from an intraoral site: a case study [J]. Prim Dent J, 2013, 2(4): 49-55
- [19] Topçuoğlu HS, Demirbuga S, Tuncay Ö, et al. The effects of Mtwo, R-Endo, and D-RaCe retreatment instruments on the incidence of dentinal defects during the removal of root canal filling material [J]. J Endod, 2014, 40(2): 266-270
- [20] Ahmedbeyli C, İpçi ŞD, Çakar G, et al. Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without acellular dermal matrix graft on complete defect coverage for the treatment of multiple gingival recessions with thin tissue biotype [J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(3): 303-310