

3 冯颖,许贤豪,冀成君. 阿尔茨海默病相关基因载脂蛋白 E 的多态性分析[J]. 中华神经科杂志,1998;31:139-42.

4 Boerwinkle E. The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man; simultaneous estimation of the frequency and effects of apolipoprotein E polymorphism and residual polygenic effects on cholesterol, beta-lipoprotein and triglyceride levels [J]. *Ann Hum Genet*,1987;51:211-26.

5 Hallman DW,Boerwinkle E,Saha N,et al. The apolipoprotein E polymorphism;a comparison of allele frequencies and effects in nine populations [J]. *Am J Hum Genet*,1991;49:338-46.

6 Dallongeville J,Cacan SL,Davignon J. Modulation of plasma triglyceride level by apoE phenotype analysis[J]. *J Lipid Res*,1992;33:447-54.

7 Davignon J,Gregg RE,Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis[J]. *Curr Sci*,1993;5(1):1-21.

8 James M,Hagberg B,Kenneth RW,et al. ApoE gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein lipid levels[J]. *Physiol Genomics*,2000;4:101-8.

9 Eggertsen G,Tegelman R,Ericsson S,et al. Apolipoprotein E polymorphism in a healthy population; variation of allele frequency with age and relation to serum lipid concentrations [J]. *Clin Chem*,1993;39:2125-9.

10 朱铁兵,王中林,赵水平,等. 载脂蛋白 E 基因对血脂代谢的调节及其与冠心病的关系 [J]. 湖南医科大学报,1998;23(2):149-51.

11 Kataoka S,Robbins DC,Cowa LD,et al. Apolipoprotein E polymorphism American Indians and its relation to plasma lipoproteins and diabetes: the strong heart study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,1996;16:918-21.

12 Srinivasan SR,Lnhholm C,Wattigney W,et al. Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipoprotein concentration in black versus white children; The Bogalusa Heart Study [J]. *Metabolism*,12:381-6.

[2009-12-14 收稿 2010-03-17 修回]  
(编辑 曹梦园)

## 前列地尔联合依帕司他对糖尿病周围神经病变的疗效

魏桂蓉 (娄底市中心医院药剂科,湖南 娄底 417000)

**【摘要】** 目的 评价前列地尔(曼新妥)联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效。方法 将糖尿病周围神经病变患者随机分为3组,联合治疗组给予曼新妥联合或依帕司他治疗曼新妥,其他两对照组1组仅给予依帕司他治疗,3组基础治疗方案相同,疗程均为2w,比较两组治疗前后神经症状、体征及神经传导速度。结果 与对照组相比,联合治疗组显效率(66.7%)明显高于对曼新妥(47.6%)及依帕司他组(52.3%)( $P < 0.05$ ),神经传导速度明显提高( $P < 0.05$ )。结论 曼新妥联合依帕司他可明显提高治疗糖尿病周围神经病变的疗效。

**【关键词】** 糖尿病周围神经病变;曼新妥;依帕司他

**【中图分类号】** R587 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9202(2012)09-1804-02;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.09.011

糖尿病患者前列腺素 E 的合成减少<sup>[1]</sup>,相反,其生理拮抗剂血栓素 A2 浓度升高,从而引起血管收缩,使组织器官血流下降,加重组织器官的缺血缺氧。有文献报道,应用曼新妥注射液治疗糖尿病并发症,如糖尿病足、糖尿病神经病变和糖尿病肾病效果显著<sup>[2]</sup>。山梨醇能影响神经细胞功能,它在神经元内蓄积会引起糖尿病性支配感觉运动的外周神经病症状。依帕司他可以可逆地抑制与糖尿病性并发症的发病机制相关的多元醇代谢中葡萄糖转化为山梨醇的醛糖还原酶而发挥作用<sup>[3]</sup>,我院应用前列地尔(商品名:曼新妥)与依帕司他(唐林)联合治疗糖尿病感觉神经病变取得较好的疗效。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2008年8月至2011年8月我院内分泌科住院2型糖尿病患者63例(WHO1999年糖尿病诊断分型标准),同时伴有四肢感觉异常:刀割样痛、烧灼感、麻木及针刺样

疼痛,并排除其他疾病所致的周围神经病变。将患者随机分为3组,其中联合治疗组21例:男11例,女10例,年龄45~71(63.3±8.5)岁,病程5~20(10.7±5.9)年,体质指数(BMI)22~30(26.7±3.4)kg/m<sup>2</sup>,糖化血红蛋白(HbA1c)6.1~11.0(7.8±1.2)%;曼新妥组21例:男14例,女7例,年龄48~75(63.4±8.9)岁,病程6~21(12.2±7.1)年,BMI21~30(26.2±14.0)kg/m<sup>2</sup>,HbA1c6.5~12.0(7.9±1.3)%;依帕司他组21例:男12例,女9例,年龄50~74(62.4±8.4)岁,病程7~22(13.3±7.8)年,BMI21~29(26.1±5.0)kg/m<sup>2</sup>,HbA1c6.6~11.8(8.1±2.1)%。上述指标3组均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 治疗方法** 3组均给予常规降糖药物控制血糖,其中曼新妥组给予前列地尔注射液(前列腺素 E 脂微球载体制剂由哈药集团生物工程股份有限公司生产,商品名曼新妥,国药准字 H20084045)10 μg 溶于 0.9% 生理盐水 100 ml 中,1 次/d 静点;依帕司他组加用依帕司他(商品名:唐林,江苏扬子江制药厂)50 mg/次,口服,3 次/d;联合治疗组在同样应用曼新妥同时,加用依帕司他 50 mg/次,口服,3 次/d。3 组疗程均为 2 w。在用药前、治疗 1 w 和治疗 2 w 时记录生命体征(体重、脉搏、血压、呼吸),理化指标;记录不良反应时间、症状、程度和用药

基金项目:湖南省卫生厅课题(B 2010-121);湖南省科技厅博士专项基金(2010RS4019);娄底市科技局课题(娄市科学[2010]18号)

第一作者:魏桂蓉(1978-),女,博士,主管药师,主要从事糖尿病药物治疗方面研究。

的关系。3组患者均行糖尿病教育,饮食控制,胰岛素降血糖治疗,保持血糖,血压平稳。试验期内不使用其他扩血管药物。

**1.3 检测指标** 两组患者分别于治疗前后测量感觉神经传导速度和记录症状变化。神经传导速度(NCV)采用丹麦 DAN-TEC 公司产 OISA 2000 型肌电图仪测定,在局部皮肤温度保持一致的情况下,使用表面电极刺激,记录主侧肢体正中神经,腓浅神经运动传导速度(MNCV)及正中神经,腓浅神经感觉传导速度(SNCV)。

**1.4 疗效判定** 显效:自觉症状明显好转,MNCV,SNCV 较前增加 2 m/s 以上或恢复正常;有效:自觉症状改善,MNCV,SNCV 较前有增加;无效:症状不减轻,MNCV,SNCV 无变化。

**1.5 统计学处理** 在 SPSS 13.0 统计软件中,计量资料结果均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较进行配对 *t* 检验。

## 2 结果

**2.1 3组临床疗效比较** 联合治疗组显效17例,有效3例,无效1例,曼新妥治疗组显效10例,有效9例,无效2例,依帕司他治疗组显效11例,有效8例,无效2例,总有效率均为90.4%,总有效率无差别( $P > 0.05$ );经统计学处理,联合治疗组显效率66.7%及与曼新妥组47.6%及依帕司他组52.3%相比明显升高( $P < 0.05$ )。

**2.2 3组 MNCV,SNCV 比较** 治疗前3组 NCV 之间差异无统计学意义,治疗后3组的 MNCV,SNCV 均有增加,但联合治疗组的 MNCV,SNCV 增加更显著( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 治疗前后两组神经传导速度变化( $\bar{x} \pm s, m/s, n = 21$ )

组别	MNCV		SNCV	
	正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
联合治疗组治疗前	38.9 ± 2.3	38.3 ± 4.2	38.0 ± 3.7	30.1 ± 3.2
治疗后	54.6 ± 3.7 <sup>1)2)</sup>	48.6 ± 6.1 <sup>1)2)</sup>	50.1 ± 4.8 <sup>2)</sup>	42.0 ± 3.7
曼新妥组治疗前	37.7 ± 3.1	37.9 ± 5.8	37.9 ± 2.8	29.2 ± 2.9
治疗后	44.0 ± 6.1 <sup>1)</sup>	43.9 ± 4.8 <sup>1)</sup>	41.6 ± 4.5 <sup>1)</sup>	35.3 ± 3.1 <sup>1)</sup>
依帕司他组治疗前	39.1 ± 4.2	37.7 ± 3.8	38.1 ± 6.9	29.2 ± 4.1
治疗后	43.5 ± 5.2 <sup>1)</sup>	42.8 ± 4.7 <sup>1)</sup>	42.5 ± 5.7 <sup>1)</sup>	36.8 ± 3.9 <sup>1)</sup>

与本组治疗前比较:1)  $P < 0.05$ ;与曼新妥组或依帕司他组比较:2)  $P < 0.05$

**2.3 不良反应** 曼新妥注射液治疗糖尿病肾病期间出现了不良反应,主要症状有血管轻微发红、瘙痒、疼痛,但是症状都较轻且例数较少,减慢滴速后症状减轻或消失。

## 3 讨论

病理学研究显示,糖尿病患者可以出现神经纤维的萎缩、脱髓鞘、滋养神经的毛细血管基底膜增厚、玻璃样变性等改变,其发生与微血管病变密切相关。血管病变易引起微血管硬化、变性、管腔狭窄,导致微循环障碍,使神经细胞营养不良,神经细胞纤维化,发生结构和功能损害。其发病机制可能与代谢紊乱激活醛糖还原酶介导的多元醇途径,最终导致蛋白激酶介导

的钠-钾 ATP 酶活性下降,ATP 生成减少,神经功能传导障碍有关。因糖代谢紊乱导致神经内膜中微血管循环改变、血管结构改变,同时糖尿病患者血液流变学异常,纤维蛋白易于沉积,病情发展可导致管腔狭窄闭塞,微循环障碍导致神经缺血缺氧发生,而产生恶性循环,引起原发性轴索变性和继发性脱髓鞘,最终导致神经病变<sup>[4,5]</sup>,因此严格控制血糖同时改善微循环尤为重要。

曼新妥注射液即前列地尔注射液,是以脂质微球为药物载体的静脉注射前列腺素 E1 制剂,是一种高效生理活性物质,具有抑制血小板聚集、防止微血栓的形成,稳定溶酶体,减轻继发性局部组织炎症和免疫反应。通过脂微球包裹的前列腺素 E1 避免了肺部的失活,药物释放作用稳定,能够靶向聚集于炎症部位及病变血管处,而发挥更好的疗效。持续防止动脉硬化形成及扩张血管平滑肌等作用<sup>[6,7]</sup>。通过改善血流动力学,抑制血小板聚集,降低血小板的高反应和血栓素 A (TXA) 水平,抑制血小板活化;可激活脂蛋白酶及促进甘油三酯水解,降低血脂和血黏度;抑制血管交感神经末梢释放去甲肾上腺素,使血管平滑肌舒张,改善微循环;降低血液的黏滞性,使胰岛素的作用易于发挥,进而改善糖代谢,改善微循环。依帕司他是一种新型的醛糖还原酶抑制剂。葡萄糖在醛糖还原酶的作用下产生山梨醇和果糖,但神经细胞无法利用山梨醇和果糖,导致二者在神经细胞内大量蓄积,导致神经水肿、脱髓鞘和坏死。研究表明,依帕司他能有效改善糖尿病多元醇代谢的紊乱,减少山梨醇和果糖在周围神经组织的蓄积,增加 NCV,从而有效改善糖尿病周围神经病变<sup>[8]</sup>,本研究表明,曼新妥联合依帕司他可明显提高糖尿病周围神经病变的疗效,这无疑可以为糖尿病周围神经病变提供新思路。

## 4 参考文献

- 蒋晓宇. 前列地尔治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 牡丹江医学院学报,2009;309(2):49-50.
- 田光磊,王凤红. 弥可保、前列地尔联合刺五加治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中华临床医学杂志,2008;9(2):36-8.
- 夏晓英. 依帕司他联合甲钴胺及前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国医药指南,2010;8(19):55-7.
- 刘伟芳,施丽芳. 凯时联合弥可保治疗对糖尿病心脏病自主神经病变患者心率变异性的影响[J]. 中国医学导报,2010;7(24):50-2.
- 姜良花,王忠富,杨同艳. LipoPGEI 治疗 DP N 疗效观察[J]. 实用糖尿病杂志,2007;3(1):31-3.
- 王子明,梁凯. 凯时注射液治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 海南医学院学报,2009;15(11):1403-4.
- 孟俊华,李晓英,邵丽敏,等. 前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效和安全性[J]. 药物不良反应杂志,2006;8(1):22-3.
- Hanada Y, Nakamura J, Naruse K, et al. Epalrestat, an aldose reductase inhibitor, reduces the levels of Nepsilon-(carboxymethyl) lysine protein adducts and their precursors in erythrocytes from diabetic patients [J]. Diabetes Care, 2000;23(10):1539-44.

[2011-09-21 收稿 2012-01-20 修回]

(编辑 曹梦园)

# 前列地尔联合依帕司他对糖尿病周围神经病变的疗效

作者: [魏桂蓉](#)  
作者单位: [娄底市中心医院药剂科, 湖南娄底, 417000](#)  
刊名: [中国老年学杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Gerontology](#)  
年, 卷(期): 2012, 32 (9)

## 参考文献(8条)

1. [蒋晓宇](#) 前列地尔治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[期刊论文]-[牡丹江医学院学报](#) 2009(02)
2. [田光磊](#), [王凤红](#), [弥可保](#)、前列地尔联合刺五加治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 2008(02)
3. [夏晓英](#) [依帕司他联合甲钴胺及前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察](#)[期刊论文]-[中国医药指南](#) 2010(19)
4. [刘伟芳](#), [施丽芳](#) [凯时联合弥可保治疗对糖尿病心脏自主神经病变患者心率变异性的影响](#) 2010(24)
5. [姜良花](#), [王忠富](#), [杨同艳](#) [LipoPGEI治疗DP N疗效观察](#) 2007(01)
6. [王子明](#), [梁凯](#) [凯时注射液治疗早期糖尿病肾病临床观察](#)[期刊论文]-[海南医学院学报](#) 2009(11)
7. [孟俊华](#), [李晓英](#), [邵丽敏](#) [前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效和安全性](#)[期刊论文]-[药物不良反应杂志](#) 2006(01)
8. [Hamada Y](#), [Nakamura J](#), [Naruse K](#) [Epalrestat, an aldose reductase inhibitor, reduces the levels of Nepsilon-\(carboxymethyl\) lysine protein adducts and their precursors in erythrocytes from diabetic patients](#)[外文期刊] 2000(10)

## 引证文献(1条)

1. [白彩琴](#), [张峰](#), [田毅](#), [吕双燕](#), [张莉](#) [糖尿病周围神经病变患者生活质量调查研究](#)[期刊论文]-[现代生物医学进展](#) 2013(21)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zglxzz201209011.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zglxzz201209011.aspx)