

痉的功效,适用于小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证。本研究结果显示,熄风止动片对小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证的 YGTSS 积分、单项中医症状等均有改善作用,其改善程度不劣于对照药疏必利片。熄风止动片组出现 2 例不良反应为头痛、头晕,发生率为 1.85%,而疏必利片组出现 4 例不良反应,为嗜睡、头痛或恶心呕吐,发生率为 3.70%,显示出熄风止动片临床用药的安全性。

参考文献

- [1] Jankovic J. Tourette's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1184-1192.
- [2] Jankovic J. Differential diagnosis and etiology of tics [J]. *Adv*

Neurol, 2001, 85: 15-29.

- [3] 金嵘,郑荣远,黄斌,等. 浙江省温州地区 7~16 岁人群 Tourette 综合征患病率调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 131-133.
- [4] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD-3) [M]. 第 3 版. 济南:山东科学技术出版社, 2001, 160-162.
- [5] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 第一版. 北京:中国中医药出版社, 2002, 139.
- [6] 吴家骅. 抽动障碍的分类、诊断及病情严重程度评估 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2002, 17(4): 196-197.
- [7] Drolet B, Rousseau G, Daleau P, et al. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2001, 6: 255-260.

(收稿日期 2009-12-10)

叶酸和维生素 B₁₂ 干预治疗糖尿病肾病的临床观察

张蓓¹, 宋淑萍²

(1. 天津市天和医院 药剂科, 天津 300050; 2. 天津市天和医院 内分泌科, 天津 300050)

摘要:目的 观察叶酸联合维生素 B₁₂ 干预治疗糖尿病肾病的临床疗效。方法 90 例糖尿病肾病患者随机分为治疗组(45 例)和对照组(45 例),对照组给予控制血糖及相应对症治疗,治疗组在采用对照组治疗方法的基础上加用叶酸和维生素 B₁₂,两组疗程均为 14 d。比较两组病人的肝肾功能,24 h 尿中微量白蛋白(udnary albumin)、叶酸、维生素 B₁₂、同型半胱氨酸(Hcy)等水平。结果 与对照组比较,治疗组病人 24 h 尿蛋白的量、Hcy 明显降低 ($P < 0.05$),其他指标两组间差异无统计学意义。结论 叶酸联合维生素 B₁₂ 干预治疗能明显降低糖尿病肾病患者 24 h 尿微量白蛋白和 Hcy 水平,对糖尿病肾病患者的肾脏有保护作用。

关键词: 叶酸; 维生素 B₁₂; 糖尿病肾病

中图分类号: R979.9

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)02-0151-03

Clinical observation of folic acid tablets in combination with Vitamin B₁₂ tablets for diabetic nephropathy

ZHANG Bei, SONG Shu-ping

(1. Pharmacy Department, Tianhe Hospital, Tianjin 300050, China; 2. Endocrinology Department, Tianhe Hospital, Tianjin 300050, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of folic acid tablets in combination with Vitamin B₁₂ tablets for diabetic nephropathy. **Methods** A total of 90 patients with diabetic nephropathy were randomly divided into two groups: control group (45 cases) and treatment group (45 cases). Patients in the control group received blood sugar control and other therapies according to the symptoms. Patients in the treatment group received folic acid tablets and Vitamin B₁₂ on the basis of therapies described in the control group. Both the treatment courses in the two groups were 14 days. The indices of the two groups were compared, including liver function, kidney function, 24 h urinary microalbumin, folic acid, Vitamin B₁₂ and homocysteine (Hcy). **Results** Compared with that of control group, patients in the treatment group had a lower 24 h urinary microalbumin and homocysteine ($P < 0.05$). There was no statistic significance in other comparisons between the two groups. **Conclusion** Folic acid tablets in combination with Vitamin B₁₂ tablets are safe and effective to lower the 24 h urinary microalbumin and Hcy of patients with diabetic ne-

phropathy, and can protect the kidney of patients.

Key words: folic acid; Vitamin B₁₂; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy)是终末期肾病的主要病因,也是糖尿病主要并发症及死亡原因。在已知的糖尿病肾病发病机制中,除高血糖、高血压、血脂紊乱及血液流变学改变外,血清同型半胱氨酸(Hcy)与糖尿病肾病间关系的研究受到关注。有关研究表明,高 Hcy 是血管疾病的可能危险因素^[1-2];也与糖尿病微血管并发症的发生相关^[3-4];血浆 Hcy 水平每升高 5 μmol/L,微量白蛋白尿的危险增加 1.33 倍^[5]。叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 分别为 Hcy 代谢过程中一碳单位的载体、胱硫醚合成酶及蛋氨酸合成酶的辅酶,约 2/3 的高 Hcy 发生是由于这些维生素缺乏而导致内皮功能失调。笔者采用叶酸联合维生素 B₁₂ 治疗糖尿病肾病患者,观察患者 24 h 尿微量白蛋白的量、Hcy 等指标的变化。结果叶酸联合维生素 B₁₂ 治疗糖尿病肾病,通过降低血浆 Hcy 水平,减缓对微血管的损伤。该治疗方法有益于预防或延缓糖尿病肾病微血管和大血管并发症的发生、发展,从而为探索新的、经济有效的早期防治糖尿病肾病并发症的手段,提高治疗糖尿病肾病的整体水平提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2006 年 7 月~2008 年 7 月在天津市天和医院内分泌科住院的糖尿病肾病患者 90 例,其中男 40 例、女 50 例,平均年龄(58.8±12.15)岁,糖尿病病程 5~17 年,平均 10 年。

1.2 糖尿病肾病诊断标准与排除标准

糖尿病肾病诊断标准为:24 h 尿微量白蛋白小于 1.0 g、大于 0.3 g,并排除其他疾病如急慢性肾炎、充血性心力衰竭、发热和泌尿系感染等引起的蛋白尿和肾功能不全者。

排除合并肝功能异常、每天吸烟多于 5 支、近 3 个月内应用叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 者。

1.3 治疗方法

将上述 90 例患者随机分为治疗组和对照组,每组 45 例,对照组给予胰岛素控制血糖及相应的对症治疗;治疗组在给予对照组治疗方案的基础上口服叶酸片(天津力生制药股份有限公司生产,批号 0706010,规格:每片 5 mg),每次 5 mg,每日 3 次,维生素 B₁₂ 片(卫材中国药业有限公司产甲钴胺,批号 060917A,规格:每片 500 μg),每次 500 μg,每日 3 次,连服 14 d。

1.4 观察指标

采集两组患者干预治疗前和干预治疗 14 d 后的过夜空腹 12 h 的血样,清晨取外周静脉血 5 mL 用于血液生化指标检测;取静脉血 3 mL,1 个 h 内测定 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 的量。比较两组治疗前、治疗后 14 d 的空腹血糖、血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、糖化血红蛋白,24 h 尿微量白蛋白、叶酸、维生素 B₁₂、Hcy 等水平。用全自动生化分析仪(日立 7170A automatic analyzer)测定空腹血糖、BUN、Cr。用 Nycocardreader II 仪器,通过干化学法测定糖化血红蛋白(Glycohe-moglobin)、24 h 尿微量白蛋白。采用荧光偏振免疫分析法(雅培公司的 AXSYM 系统)测定血清 Hcy。采用双标记放免法(gama 计数器)测定叶酸、维生素。

1.5 统计学处理

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,自身及组间差异分析采用 *t* 检验。应用 SPSS11.5 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 两组治疗前相关指标比较

两组治疗前空腹血糖、Cr、BUN、糖化血红蛋白,24 h 尿微量白蛋白、叶酸、维生素 B₁₂、Hcy 等指标的差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组治疗后相关指标比较

两组治疗 14 d 后,24 h 尿微量白蛋白、Hcy 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他指标的差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关指标比较结果见表 1。

表 1 两组糖尿病肾病患者治疗后相关指标的比较($\bar{x} \pm s, n=45$)

组别	空腹血糖/ (mmol·L ⁻¹)	糖化血 蛋白/%	叶酸/ (nmol·L ⁻¹)	Hcy/ (μmol·L ⁻¹)	Cr/ (μmol·L ⁻¹)	BUN/ (mmol·L ⁻¹)	维生素 B ₁₂ / (pmol·L ⁻¹)	24 h 尿微量白 蛋白/g
对照	4.6±2.34	9.07±2.51	5.7±1.93	25.6±2.52	95.29±60.17	6.86±4.81	386.63±115.05	0.73±0.33
治疗	5.1±1.80	10.17±2.26	13.8±3.52	13.8±1.50*	88.68±13.25	5.70±2.85	828.22±260.13*	0.27±0.23*

与对照组比较: * $P < 0.05$

2.3 不良反应

在治疗组患者中未发现严重不良反应,仅2例出现一过性胃不适,未作特殊处理,自行恢复正常;1例出现皮疹,经抗过敏治疗后改善。对照组未出现不良反应。

3 讨论

Hcy是一种含硫氨基酸,大部分Hcy在血中通过二硫键与白蛋白结合,少部分游离Hcy参与循环。Hcy主要通过甲基化和转硫途径进行代谢,甲基化需要N-5-甲基四氢叶酸转甲基酶及其辅酶维生素B₁₂;转硫化需胱硫醚β-合成酶及维生素B₆,正常的血Hcy浓度的维持依赖于Hcy在细胞内代谢的平衡,任何导致其代谢所需要酶或相关因子缺陷以及代谢物异常均可影响Hcy的血清浓度^[6]。肾脏既是Hcy的排泄器官,也是代谢器官。15%动脉血Hcy流经肾小球滤过,然后几乎均被肾小球重吸收,在肾实质中通过转甲基和硫基途径被代谢,血液循环中Hcy保持动态平衡,有赖于肾功能正常。终末期肾病血清Hcy升高,主要由于肾组织循环Hcy代谢功能降低所致^[7]。当叶酸、维生素B₆、维生素B₁₂等缺乏(营养因素)和Hcy代谢过程中的一些酶的基因突变(遗传因素),均可导致血中Hcy的升高。另外,年龄、性别、种族、生活习惯、地区、药物及一些疾病等因素均会影响血Hcy的水平。

近年研究提示,糖尿病肾病与血管内皮损伤有关^[8]。实验证明^[2],慢性肾病及糖尿病肾病因排泄Hcy功能障碍,血中总Hcy升高使病情恶化,亦易引起心脑血管疾病,使病死率增加;高Hcy在其他危险因素增加时与其有协同效果,进而加重肾脏疾病血管病变的危险;糖尿病肾病患者的Hcy水平较高、频率异常,肾小管内皮细胞的胱硫醚β-合成酶对Hcy的脱硫作用被认为是血液中非蛋白结合型Hcy很重要的代谢途径。而随着肾小球滤过率下降及肾脏破坏,肾小管Hcy代谢异常又导致血清Hcy进一步增高,从而形成恶性循环。

本项临床观察表明,口服叶酸片和维生素B₁₂可降低糖尿病肾病患者血清Hcy,减少24h尿微量白蛋白,在糖尿病肾病的发生、发展中有治疗作用。Moat^[9]的研究表明,相对维生素B₁₂、维生素B₆、维

生素B₂等B族维生素而言,叶酸降低血浆Hcy的能力最强。Setola等^[10]发现给予叶酸5mg/d和维生素B₁₂500μg/d干预后,代谢综合征患者血浆Hcy水平下降27.8%,胰岛素抵抗及血管内皮功能均得到改善。故提倡在临床上应对高Hcy的糖尿病患者,给予叶酸+维生素B₁₂治疗,可以有效降低Hcy水平,同时患者耐受良好、不良反应少,经济负担小,是较为理想的疗法。目前叶酸和维生素B₁₂对临床降低Hcy和减少24h尿微量白蛋白尿是迅速有效的,但尚无有关降低Hcy对糖尿病肾病患者慢性并发症影响的长期、大规模临床研究,补充维生素后的远期效果如何,停药后有无反复,尚需要大规模的前瞻性研究进一步论证。

参考文献

- [1] Robinson K, Athearn K, Refsum H, *et al.* Low circulating folate and vitamin B₆ concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1998, 97(5):437-438.
- [2] 马 韬,熊大迁,蔡红蓉,等.血液同型半胱氨酸测定结果在相关疾病中的应用[J].*检验医学与临床*,2009,7(6):1151-1152.
- [3] 杨国庆,陆菊明,潘长玉.血浆同型半胱氨酸对2型糖尿病视网膜病变的影响[J].*中华内科杂志*,2002,41(1):34-38.
- [4] Rudy A, Kovalska I, Stręczkowski H, *et al.* Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2008, 31(2):112-117.
- [5] Jager A, Kostense P J, Nijpels G, *et al.* Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro) albuminuria: The hoorn study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 21(1):74-81.
- [6] 汤 群,路国平,龚兰生.高同型半胱氨酸血症与血管性疾病 [J]. *国外医学:内科学分册*, 2000, 27(2):154-158.
- [7] 郭清华,陆菊明,秦海红,等.2型糖尿病微血管病患者血浆同型半胱氨酸的变化及其机制的探讨 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10(1):32.
- [8] 陈 健,张金枝,程龙献.高同型半胱氨酸血症:心脑血管疾病的独立危险因素 [J]. *心血管病学进展*, 2000, 86(6):585-587.
- [9] Moat S J, Lang D, McDowell I F, *et al.* Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease [J]. *J Nutr Biochem*, 2004, 15(2):64-79.
- [10] Setola E, Monti L D, Galluccio E, *et al.* Insulin resistance and endothelial function are improved after folate and vitamin B₁₂ therapy in patients with metabolic syndrome: relationship between homocysteine levels and hyperinsulinemia [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(4):483-489.

(收稿日期 2010-01-22)