

糖脉康颗粒联合甲钴胺、依帕司他治疗糖尿病神经源性膀胱的临床研究

吴天天

中国人民解放军海军总医院, 北京 100048

摘要: **目的** 探讨糖脉康颗粒联合甲钴胺、依帕司他治疗神经源性膀胱的临床疗效。**方法** 选取2012年8月—2014年7月中国人民解放军海军总医院收治的110例糖尿病神经源性膀胱患者, 随机分组, 对照组在一般治疗基础上口服甲钴胺片0.5 mg, 3次/d; 口服依帕司他片50 mg, 3次/d; 治疗组在对照组的基础上冲服糖脉康颗粒5 g, 3次/d。两组均连续治疗8周。比较两组糖尿病相关指标、红细胞醛糖还原酶(AR)、尿动力学、肌电/诱发电位以及疗效。**结果** 治疗后治疗组总胆固醇(TC)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血尿素氮(BUN)和红细胞AR改善明显, 与对照组在HbA1c、BUN和红细胞AR比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后两组尿动力学指标均明显好转, 治疗组残余尿量、平均尿流速、最大尿流速和逼尿肌压力均明显优于对照组($P < 0.05$ 、 0.01)。治疗后两组球海绵体肌反射(BCR)潜伏期明显降低, 阴部神经躯体感觉诱发电位(SSEP)波幅增加, 两组比较BCR潜伏期和波幅、SSEP波幅差异具有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后治疗组有效率为83.64%, 对照组的为74.54%, 治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 糖脉康颗粒联合甲钴胺、依帕司他能够改善糖尿病相关指标、尿动力学指标、神经传导功能, 提高了临床疗效。

关键词: 糖脉康颗粒; 甲钴胺; 依帕司他; 糖尿病; 神经源性膀胱

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)03-0295-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.015

Clinical study of Tangmaikang Granules combined with methylcobalamin and epalrestat in treatment of diabetic neurogenic bladder

Wu Tian-tian

NAVY General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Tangmaikang Granules combined with methylcobalamin and epalrestat in treatment of diabetic neurogenic bladder. **Methods** The patients with diabetic neurogenic bladder (DNB) (110 cases) of NAVY General Hospital from August 2012 to July 2014 were randomly divided into control and treatment groups. The patients in the control group were *po* administered with Methylcobalamin Tablets 0.5 mg (three times daily) and Epalrestat Tablets 50 mg (three times daily) on the basis of conventional treatment. Patients in treatment group were *po* administered with Tangmaikang Granules on the basis of control group, 5 g/time, three times daily. Each group was treated for 8 weeks. Diabetes related indexes, erythrocyte aldose reductase (AR), urodynamics, electromyography (EMG)/ evoked potential (EP), and efficacies were compared. **Results** After treatment, total cholesterol, HbA1c, BUN, and erythrocyte AR in treatment group were improved better, and there were differences between two groups in HbA1c, BUN, and erythrocyte AR with statistically significant difference ($P < 0.01$). Urodynamics indicators in treatment group were obviously improved, and the average urine flow rate, residual urine volume, maximum urine flow rate, and detrusor pressure in the treatment group were better than those in the control group, and there were differences between two groups after treatment ($P < 0.05$, 0.01). There were obvious reducing in bulbocavernosus reflex (BCR) latency, but increasing in somatosensory evoked potential (SSEP) of two groups after treatment, and there were differences between two groups ($P < 0.01$). The efficacies in the control and treatment groups were 83.64% and 74.54%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tangmaikang Granules combined with methylcobalamin and epalrestat can improve diabetes related indexes, urodynamics, nerve conduction function, and efficacies.

Key words: Tangmaikang Granules; methylcobalamin; epalrestat; diabetes; diabetic neurogenic bladder

收稿日期: 2014-12-19

作者简介: 吴天天, 女, 主管药师, 研究方向为临床药理学。Tel: (010)66957619 E-mail: 102072156@qq.com

糖尿病神经源性膀胱 (diabetic neurogenic bladder, DNB) 是糖尿病常见并发症, 发病比例约占患者的 20%^[1], 临床以尿频、尿失禁、排尿不尽为主要表现, 常导致泌尿系统感染, 甚至发展为终末期肾病。对 DNB 的治疗并无特效疗法, 临床多以理疗、电刺激、排尿训练等物理治疗为主, 虽然也有利用甲钴胺、莫沙比利、胰激肽原酶等药物治疗的报道, 但效果不佳^[2]。糖脉康颗粒在糖尿病的治疗中获得满意效果。因此本研究采用糖脉康颗粒联合甲钴胺、依帕司他治疗糖尿病神经源性膀胱, 临床效果满意。

1 资料与方法

1.1 一般资料

中国人民解放军海军总医院收治的病例共 110 例, 收集时间为 2012 年 8 月—2014 年 7 月。其中, 男性 57 例, 女性 53 例, 年龄 42~74 岁, 平均年龄 (55.12±18.39) 岁, 中位年龄 55.37 岁, 糖尿病病程 7~13 年, 平均病程 (7.24±1.34) 年。患者入组后由接诊人员按照计算机得到随机号码分为两组, 分组过程实施分配隐藏。治疗组 55 例, 男性 28 例, 女性 27 例, 年龄 (55.08±13.76) 岁, 中位年龄 55.23 岁, 病程 (7.11±1.17) 年; 对照组 55 例, 男性 29 例, 女性 26 例, 年龄 (57.16±19.51) 岁, 中位年龄 55.42 岁, 病程 (7.37±1.43) 年。两组患者各基线资料差异无统计学意义, 可比性良好。

本研究通过伦理学验证, 批准号 IRB20120611-0014, 研究了患者承受风险小于其所获收益, 且已向患者说明利弊, 所有患者均表示自愿参加, 且签署知情同意书。

1.2 研究标准

研究标准参考糖尿病标准参考 2010 年美国糖尿病协会标准^[3]和中华中医药学会糖尿病分会 2011 年糖尿病神经源性膀胱中医诊疗标准^[4], 满足: (1) 患者伴有不同程度的尿频、尿失禁、排尿不尽、排尿费力等临床表现, 严重者下腹充盈膨胀; (2) 超声检查膀胱残余尿量 ≥100 mL。排除: (1) 前列腺增生、外伤等导致的下尿路梗阻患者; (2) 服用抗胆碱能药物引起的排尿困难或中枢神经病变、维生素 B₁₂ 缺乏等导致的膀胱神经损伤; (3) 治疗期间服用止痛、解痉或胃动力药物者; (4) 治疗期间服用神经药物治疗者。

1.3 治疗方案

对患者进行糖尿病健康教育, 积极治疗基础疾

病, 实行严格饮食控制, 适当运动, 控制血压, 及时调整胰岛素用量, 血糖控制目标: 空腹血糖在 7.0 mmol/L 以下。对患者进行耻骨上按摩, 鼓励患者定时排尿, 如果患者已出现尿路感染, 给予抗感染治疗。对照组口服甲钴胺片 (扬子江药业集团南京海陵药业有限公司, 规格 0.5 mg/片, 批号 100637) 0.5 mg, 3 次/d; 口服依帕司他片 (扬子江药业南京海陵药业有限公司, 规格 50 mg/片, 批号 110323) 50 mg, 3 次/d; 治疗组在对照组的基础上冲服糖脉康颗粒 (四川升和药业股份有限公司, 规格 5 g/袋, 批号 10083211) 5 g, 3 次/d。两组均连续治疗 8 周。

1.4 观察指标

检测患者治疗前后糖尿病相关指标, 如总胆固醇 (TC)、血尿素氮 (BUN) 和肌酐 (Scr) 以及糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平。

荧光法进行红细胞醛糖还原酶 (AR) 测定, 以反应过程中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADP) 与强碱产生的应该信号强度反映 AR 活性。

使用 Laborie 尿流动力检查仪 (加拿大) 对两组患者进行尿流动力学检查, B 超测定残余尿量。

Keypoint 肌电/诱发电位仪 (丹麦) 进行球海绵体肌反射 (BCR) 和阴部神经躯体感觉诱发电位 (SSEP) 测定: 患者平卧位, 将检测电极依次插入左右两侧球海绵体肌和坐骨海绵体肌, 记录 BCR、SSEP, 以两侧平均值作为研究中总结果记录。

1.5 疗效判断

根据文献报道将治疗效果分为显效、有效、无效^[4]。显效: 患者症状体征明显减轻, 能够自行排尿, B 超检测残余尿量 <100 mL, 肾盂积水消失; 有效: 症状体征减轻, 肾盂积水减轻, 残尿 100~200 mL; 无效: 治疗症状无明显改善。以 (显效+有效)/总数计算总有效率。

1.6 不良反应观察

对两组患者可能的不良反应如胃肠道不良反应、皮疹等进行观察。

1.7 统计学分析

分析软件为 SPSS 20.0 软件包, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 两组比较以成组 *t* 检验进行; 计数资料以百分数进行描述, χ^2 检验进行比较, 疗效比较以 Ridit 分析进行。

2 结果

2.1 两组患者糖尿病相关指标和红细胞 AR 比较

治疗后治疗组 TC、HbA_{1c}、BUN 和红细胞 AR

改善明显, 对照组 HbA1c、BUN 和红细胞 AR 改善明显, 与治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后两组在 HbA1c、BUN 和红细胞 AR 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者尿动力学比较

治疗后两组尿动力学指标均明显好转, 与治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01); 治疗组残余尿量、平均尿流速、逼尿肌压力和最大尿流速均明显优于对照组 ($P < 0.05$ 、 0.01)。见表 2。

2.3 两组患者肌电/诱发电位比较

治疗后两组 BCR 潜伏期明显降低, SSEP 波幅增加, 与治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 两组比较 BCR 潜伏期和波幅、SSEP 波幅差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组患者疗效比较

治疗后治疗组有效率为 83.64%, 对照组的为 74.54%, 治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者糖尿病相关指标和红细胞 AR 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

Table 1 Comparison on diabetes related indexes and erythrocyte AR between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

组别	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	AR/(U·g ⁻¹)
对照	治疗前	6.09 ± 3.29	7.35 ± 3.81	8.51 ± 2.42	115.4 ± 39.2	5.24 ± 1.18
	治疗后	6.03 ± 1.43	6.33 ± 2.45**	7.34 ± 3.29**	109.4 ± 32.1	3.43 ± 1.09**
治疗	治疗前	6.11 ± 1.65	7.33 ± 2.12	8.54 ± 2.18	113.32 ± 32.4	5.21 ± 0.19
	治疗后	5.98 ± 2.01**	5.96 ± 1.24**▲▲	6.68 ± 2.91**▲▲	104.3 ± 28.4	1.39 ± 0.23**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 2 两组患者尿动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

Table 2 Comparison on urodynamic index between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

组别	观察时间	残余尿量/mL	平均尿流速/(mL·s ⁻¹)	逼尿肌压力/cmH ₂ O	最大尿流速/(mL·s ⁻¹)
对照	治疗前	289.3 ± 83.2	6.6 ± 2.5	13.7 ± 7.2	12.7 ± 5.3
	治疗后	131.9 ± 39.2**	7.0 ± 3.2**	14.5 ± 4.8**	13.1 ± 5.8*
治疗	治疗前	287.2 ± 45.7	6.7 ± 2.1	13.9 ± 4.3	12.6 ± 3.9
	治疗后	96.3 ± 21.3**▲▲	7.8 ± 1.8**▲▲	16.9 ± 5.6**▲	15.6 ± 6.3*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 3 两组患者肌电/诱发电位比较

Table 3 Comparison on EMG/EP between two groups

组别	观察时间	BCR		SSEP	
		潜伏期/ms	波幅/mV	潜伏期/ms	波幅/mV
对照	治疗前	52.99 ± 11.39	0.50 ± 0.19	41.55 ± 23.40	1.26 ± 0.78
	治疗后	48.37 ± 9.37**	0.64 ± 0.13**	41.21 ± 20.16	1.69 ± 1.01**
治疗	治疗前	52.13 ± 12.32	0.51 ± 0.20	41.48 ± 10.84	1.23 ± 0.97
	治疗后	44.34 ± 10.22**▲▲	0.72 ± 0.12**▲▲	40.32 ± 19.33	1.88 ± 0.63**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 4 两组治疗有效率比较

Table 4 Comparison on efficiency between two groups

组别	n/例	显效	有效	无效	总有效率/%
对照	55	17	24	14	74.54
治疗	55	21	25	9	83.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 不良反应

治疗期间两组各出现 1 例胃肠道不适,停药 1 d 缓解,随后恢复用药,未影响正常治疗。

3 讨论

糖尿病神经源性膀胱 (diabetic neurogenic bladder, DNB) 严重影响了患者是生命质量。目前 DNB 机制未明,治疗也缺乏特异性的有效手段。甲钴胺能够刺激蛋白、核酸和卵磷脂合成,使受损的神经得到恢复和再生,是多数神经病变时最为常用的治疗药物^[5];依帕司他能够抑制醛糖还原酶活性,使组织内肌醇含量和 Na^+/K^+ ATP 酶活性均得到提高,从而提高神经传导速度,逼尿肌和尿道括约肌功能得以恢复,是 DNB 治疗的新型药物^[6],但目前 DNB 治疗有效率不高,本研究也显示,对照组治疗的总有效率不足 80%。对 DNB 病因,多数学者^[7]认为,糖尿病患者的高血糖所致的微血管病变、血管性缺血缺氧和代谢障碍可以导致周围神经病变,神经轴索血运障碍,交感和副交感神经受损,引起 DNB 的产生。在此过程中,肌醇储备耗竭和多元醇通路活性异常可能发挥关键性作用。高血糖可引起氧化应激,使醛糖还原酶活性增加,山梨醇合成增多,从而导致神经和血管肌醇合成减少,磷酸肌醇代谢降低,最终使 Na^+/K^+ 泵活性降低,细胞内外离子分配异常,膀胱肌肉收缩障碍。Chartier-Kastler^[8]认为,针对 DNB 病因,多环节、多层次干预,有助于改善治疗效果。中医药治疗能够从整体上对患者进行调理,在 DNB 治疗上具有无可比拟的优势。

糖脉康颗粒有效组成为黄芪、丹参、生地、麦冬、怀牛膝、葛根等。药理学研究^[9-10]证明,这些药物具有降低胆固醇、改善血管内皮功能、改善血液流变学指标、清除和对抗自由基、抗炎、改善细胞缺氧状态、减少血小板黏附等功效。目前,糖脉康颗粒已经用于糖尿病眼底病变、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变的治疗中取得良好效果。本研究对 DNB 进行治疗,结果也发现,糖脉康能够明显改善患者尿动力学指标,患者残余尿量、平均尿流速、最大尿流速和逼尿肌压力均得到明显改善,患者主观症状和体征也得到明显改善。

考虑到 DNB 的发生可能与糖尿病神经病变有关系,研究中纳入了 BCR、SSEP 来对神经功能进行评价。结果发现,治疗组 BCR 波幅和潜伏期均明显改善。由于 BCR 主要以阴部神经刺激导致球

海绵体肌为主^[11],其异常主要说明周围神经病变,SSEP 则主要与脊髓功能和周围神经传入功能有关^[12]。本研究中 SSEP 仅有波幅两组间有差异,而潜伏期两组差异并无统计学意义,说明糖脉康颗粒对 DNB 的治疗主要体现在对周围神经的作用上。而对多元醇通路和代谢异常中的关键因子红细胞 AR 的分析发现,AR 水平明显降低,说明糖脉康能够抑制醛糖还原酶活性,减少山梨醇的合成,从而减少神经组织中山梨醇的蓄积;在对两组生化指标的分析中还发现,治疗组 HbA1c 水平降低,说明糖脉康颗粒还具有蛋白非酶糖化抑制剂的作用,两者联合,均有利于神经传导速度的改善。这也进一步证实,DNB 的发病周围神经病变可以具有关键作用,改善非酶糖化代谢异常和纠正山梨醇通路活性均可以改善神经传导功能,进而提高 DNB 的疗效。

综上所述,DNB 的发病原因是多层次、多角度的,糖脉康颗粒能够从上至下对发病的各个环节发生作用,最终发挥神经病变的治疗效果,改善患者膀胱功能。由于中成药中成分复杂,或许还有更为深层的原因和机制有待进一步探讨。

参考文献

- [1] 冀明,史本康.糖尿病神经源性膀胱尿道功能障碍的发病机制及治疗进展[J].山东医药,2010,50(46):112-113.
- [2] 邓国忠,潘爱明,衡卫军,等.莫沙必利联合胰激肽原酶治疗糖尿病神经源性膀胱疗效观察[J].山东医药,2011,51(35):81-83.
- [3] 常宝成.2010 版美国糖尿病协会《糖尿病诊疗标准》修订内容解读[J].国际内分泌代谢杂志,2010,34(5):321-325.
- [4] 中华中医药学会糖尿病分会.糖尿病神经源性膀胱中医诊疗标准[J].世界中西医结合杂志,2011,6(4):342-346.
- [5] 石峰,吴永新,林霖.硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病神经源性膀胱的疗效观察[J].中国实用医药,2010,5(36):73-75.
- [6] 王丽娜,周慧敏,郭玉卿,等. α -硫辛酸联合依帕司他和甲钴胺治疗糖尿病神经源性膀胱的临床研究[J].国际内分泌代谢杂志,2014,34(4):332-334.
- [7] Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients[J].Intern Med, 2009, 38(6): 472-475.

- [8] Chang S, Hypolite JA, Mohanan S, *et al.* Alteration of the PKC-mediated signaling pathway for smooth muscle contraction in obstruction-induced hypertrophy of the urinary bladder [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(7): 823-832.
- [9] Chartier-Kastler E, Averous M, Barooa B, *et al.* Diabetes and urination disorders [J]. *Prog Urol*, 2010, 10(1): 14-23.
- [10] 郭莹辉, 张海燕, 张海超, 等. 糖脉康联合依帕司他治疗糖尿病神经源性膀胱的临床研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(22): 57-59.
- [11] 吴玉敏, 刘俊芳, 郭选贤. 中西医结合治疗糖尿病神经源性膀胱及对尿流动力学的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(16): 454-457.
- [12] 张芸芸, 邵 蓓, 葛东红, 等. 糖尿病性神经源性膀胱患者球海绵体肌反射及阴部神经体感诱发电位与超声尿动力学的相关性 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 399-401.
- [13] Paul J D, Mark R R, Mark R C, *et al.* Treatment of tibial plateau fractures by limited internal fixation [J]. *Clin Orthop*, 2011, 339(13): 47-57.