

吡格列酮联合二甲双胍对2型糖尿病周围神经病变患者血尿酸变化的影响

汤备卫

江苏省南通市通州区第三人民医院 普通内科, 江苏 南通 226311

摘要: **目的** 探讨吡格列酮对2型糖尿病周围神经病变患者血尿酸变化的影响。**方法** 收集2014年7月—2015年7月在南通市通州区第三人民医院住院并确诊患有糖尿病周围神经病变的患者80例,随机分为对照组和观察组各40例,两组患者均进行饮食控制结合运动疗法等一般治疗方式。对照组给予二甲双胍治疗,0.5 g/次,每日3次。观察组在对照组的基础上给予吡格列酮治疗,吡格列酮剂量为15 mg/次,每日1次。两组服药时间均为2个月。**结果** 两组空腹血糖及餐后2 h血糖浓度经治疗后均降低,观察组低于对照组($P < 0.05$);对照组治疗前后血尿酸差异无明显变化($P > 0.05$),观察组治疗后血尿酸浓度显著降低($P < 0.05$);两组治疗后CSS评分均低于治疗前评分($P < 0.05$);治疗后观察组评分低于对照组($P < 0.05$)。

结论 吡格列酮联合二甲双胍对治疗2型糖尿病周围神经病变有一定疗效,可降低2型糖尿病周围神经病变患者血尿酸水平。

关键词: 吡格列酮;二甲双胍;2型糖尿病周围神经病变;血尿酸

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)06-1032-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.023

Effect of Pioglitazone combined with metformin on uric acid level in patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy

TANG Bei-wei

Internal Medicine Department, the Third People's Hospital of Tongzhou, Nantong 226311, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of pioglitazone on serum uric acid in patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Totally 80 cases of patients diagnosed with type 2 diabetic peripheral neuropathy from July 2014 to July 2015 in the Third People's Hospital of Tongzhou were collected and randomly and averagely divided into control group and observation group. The two groups were both given diet intervention and sports therapy. Then the patients in control group were given Metformin treatment, 0.5 g every time, three times daily. The patients in observation group were given the same treatment as in control group and meanwhile given pioglitazone treatment, 15 mg every time, once daily. Both groups were given treatment for 2 months. **Results** The fasting blood glucose and postprandial 2 h blood glucose concentration were lower after treatment in both groups, and the level in observation was lower than that in the control group, ($P < 0.05$); The changes of blood uric acid in the control group showed no obvious difference after treatment ($P > 0.05$), and the changes in observation group decreased after treatment ($P < 0.05$); After treatment, the CSS grade in two groups was lower than before ($P < 0.05$), and the score in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Pioglitazone combined with metformin shows certain curative effect for type 2 diabetic peripheral neuropathy and can reduce uric acid level in patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy.

Key words: Pioglitazone; metformin; type 2 diabetic peripheral neuropathy; blood uric acid

糖尿病是一种慢性多发代谢疾病,主要以代谢紊乱为特点,可引发多器官组织的损伤,对患者身心健康造成了严重威胁^[1]。近几十年来,我国的糖尿病患病率迅速上升。糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是其最常见的并发症之一,其发病机制尚不清楚,普遍认为是由多种因素作用的结果,如高血糖、非酶性糖化、

氧化应激、神经血流降低等^[2]。有学者研究表明血尿酸水平的升高与DPN密切相关^[3-4]。有研究发现尿酸可激活P38 MAPK,使NADH氧化酶活性增加并产生大量自由基,损害神经营养因子,损伤周围神经^[5-6]。所以DPN的发生可能与体内异常血尿酸关系密切。而吡格列酮可减少TNF- α 、NF- κ B、p38MAPK蛋白的表达,减轻神经组织免疫和炎症

收稿日期: 2016-05-11

作者简介: 汤备卫(1969—),男,江苏南通人,本科,副主任医师,研究方向为普通内科。Tel: 13861959068 E-mail: tangbeimei_9068@sina.com

损伤^[7]。本文观察吡格列酮联合二甲双胍在DPN中对血尿酸的影响,以便为临床治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

参照《糖尿病周围神经病变诊疗规范》标准^[8],选取在2014年7月—2015年7月来南通市通州区第三人民医院确诊为2型糖尿病周围神经病变的患者80例,其中男性患者43例,女性患者37例;年龄25~80岁,平均年龄(52.5±27.5)岁。根据随机分组原则分为观察组和对照组各40例。观察组中男性患者21例,女性患者19例,平均年龄(52.3±26.4)岁;对照组中男性患者22例,女性患者18例,平均年龄(52.7±25.4)岁。患者或监护人均签署知情同意书,且经过医院伦理委员会审核通过。患者的年龄、性别、病情等一般资料无统计学差异,具有可比性。

纳入标准:(1)患者治疗前空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 7.0\%$,并符合《糖尿病周围神经病变诊疗规范》标准;(2)患者自愿签写知情同意书;(3)无重症或影响试验的其他疾病;(4)患者信息及临床材料完整可靠。

排除标准:(1)患有原发性肾病、肾功能不全、恶性肿瘤、恶性贫血、等可引起血尿酸升高的疾病;(2)服用利尿剂、吡嗪酰胺等影响血尿酸生成代谢;(3)肿瘤、药物、外伤、手术等其他因素而引起的神经病变。

1.2 治疗方法

两组患者均进行饮食控制结合运动疗法等一般治疗方式。对照组给予二甲双胍治疗(齐鲁制药有限公司,规格0.25 g,批号H37020561),0.5 g/次,每日3次,服药时间2个月。观察组在对照组的基础上给予吡格列酮治疗(江苏德源药业有限公司,规格15 mg,批号20130047),吡格列酮剂量为15 mg/次,每日1次,服药时间2个月。在服药期间受试者均停止服用其他药物。

1.3 检测方法

受试患者在入院第2天和住院治疗2个月各抽血检测治疗前、治疗结束后空腹及餐后2 h血糖和血尿酸(SUA)水平。在患者入院第2天和出院的前1天进行CSS评分,根据CSS评分要求,认真操作并记录数据,并进行统计分析。

1.4 CSS评分标准

CSS评分是由Bill等^[9]提出,用于DPN的发现、监测和病情的严重程度评估,可作为临床治疗效果评价的重要手段。其内容共分为3部分:(1)症状包括下肢的针刺感、疼痛、乏力、麻木、上肢症状及走路不平衡,每个症状有为1分,无为0分,共6分;(2)双侧膝反射及踝反射消失为2分,减弱为1分,存在为0分,共8分;(3)脚趾的感觉(针刺觉、轻触觉、振动觉、温度觉、关节位置觉)消失为1分,存在为0分,共5分。总分19分。

1.5 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件,两样本均数之间比较采用*t*检验;CSS评分采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 两组血糖比较

两组空腹血糖及餐后2 h血糖浓度经治疗后均降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗前空腹血糖及餐后2 h血糖浓度比较差异无统计学差异($P > 0.05$);两组治疗后空腹血糖及餐后2 h血糖浓度比较,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 治疗前后两组空腹血糖及餐后2 h血糖的比较
($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 1 Comparison of fasting blood glucose and 2 h postprandial blood glucose between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)		餐后2 h血糖/(mmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	9.64±3.48	6.61±1.32*	13.40±6.51	10.59±3.61*
观察	9.20±3.22	5.65±1.49*#	12.70±5.46	8.03±2.32*#

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.2 两组血尿酸水平比较

治疗前,对照组与观察组血尿酸水平比较,差异无统计学意义;对照组治疗后血尿酸差异无明显变化;观察组治疗后血尿酸浓度显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组CSS评分

两组治疗前CSS评分比较,差异无统计学意义;两组治疗后CSS评分均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组治疗前后血尿酸水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)Table 2 Comparison of serum uric acid levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	血尿酸/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后
对照	483.50±50.16	487.12±56.35
观察	490.46±55.23	255.37±44.17*#

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组治疗前后 CSS 评分比较($\bar{x} \pm s, n=40$)Table 3 Comparison of CSS scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	CSS 评分/分	
	治疗前	治疗后
对照	11.01±1.35	8.54±1.27*
观察	11.56±1.13	6.69±0.86*#

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

DPN 是糖尿病最常见的并发症之一,其发病机制有多元醇通路学说、ACEs 途径、氧化应激等^[10]。Jia 等^[11]研究发现 GRP78 rs391957 启动子的多态性是发生 DPN 的一个潜在危险因素。李凤娇等^[12]对 120 例糖尿病患者进行观察发现,周围神经病变是在多种因素的作用下发生的。Dehghan 等^[13]以 4 536 例健康人群为基础,对 462 例糖尿病患者进行对比发现,血清尿酸是患糖尿病的一个重要危险因素。曹宏丽^[14]在对 1905 例患有 2 型糖尿病的患者中研究发现,DPN 患者的平均血尿酸水平高于非 DPN 患者,且 DPN 患者高尿酸血症(HUA)发生率较高。徐刚等^[15]观察临床 60 例糖尿病异常尿酸代谢患者发现,尿酸的异常代谢与 DPN 相关,是 DPN 发病的指示因素之一。王国凤等^[16]对中老年 2 型糖尿病 207 例患者中发现,血尿酸水平与 DPN 的严重程度呈正相关。由此看来,2 型糖尿病周围神经病变患者血液中尿酸水平的高低,与 DPN 有着密不可分的关系。

吡格列酮为一种新型的噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂,可以通过肝脏和肌肉组织的受体的表达增强相关蛋白酶的活性,改善胰岛素抵抗,促进血脂血糖降解,从而发挥降糖降脂的作用^[17]。二甲双胍主要通过刺激胰岛 B 细胞释放胰岛素;减少胰岛素与

血浆蛋白结合,减慢肝对胰岛素的消除,对无论有无胰岛 B 细胞功能的糖尿病患者均有降糖作用,且对一部分人有减肥的作用^[18-19]。本研究选取临床常用治疗糖尿病治疗药物,观察治疗中血尿酸变化,对 2 型糖对尿病周围神经病变的发病机制的研究有重大意义。

本研究结果显示两组空腹血糖及餐后 2 h 血糖浓度经治疗后均降低,观察组低于对照组 ($P < 0.05$),说明两组疗效对血糖控制都有效果,且联合治疗组效果更显著;对照组治疗后血尿酸差异无明显变化 ($P > 0.05$),观察组治疗后血尿酸浓度显著降低 ($P < 0.05$),说明吡格列酮对血尿酸的降低效果明显;两组治疗后 CSS 评分均低于治疗前 ($P < 0.05$);治疗后观察组评分低于对照组 $P < 0.05$,说明吡格列酮联合二甲双胍对 2 型糖尿病周围神经病变患者的病情症状缓解作用较好。

综上,吡格列酮在治疗 2 型糖尿病周围神经病变有一定疗效,可降低患者体内血尿酸水平,对患者的综合并发症症状的改善有一定效果,为揭示 2 型糖尿病周围神经病变的发病机制提供了帮助。

参考文献

- [1] 张岱,王佑民. 糖尿病痛性神经病变 [J]. 安徽医药, 2011, 15(12): 1595-1598.
- [2] Feig D I, Johnson R J. The role of uric acid in pediatric hypertension [J]. *J Ren Nutr*, 2007, 17(1): 79-83.
- [3] 郭莲,罗涌,刘维娟,等. 血尿酸对糖尿病大鼠下肢神经纤维结构的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(6): 690-695.
- [4] 辛苏萍,张磊. 血尿酸水平与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性 [J]. 临床医学, 2012, 32(9): 26-27.
- [5] Szabo C. Roles of poly (ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(1): 60-71.
- [6] Feldman E L. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(4): 431-433.
- [7] 王坤玲. 吡格列酮对 STZ 诱导的糖尿病大鼠脊髓和腓神经免疫损伤的保护作用 [D]. 天津: 天津医科大学, 2010.
- [8] 胡仁明,樊东升. 糖尿病周围神经病变诊疗规范 (征求意见稿) [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638-640.
- [9] Bill V, Perkins B A. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(11): 2048-2052.
- [10] 李廷尉. 糖尿病周围神经病变的发病机制及诊治研究

- 进展 [J]. 右江医学, 2015, 43(3).
- [11] Jia Y, Tong Y, Min L. Significance of functional GRP78 polymorphisms in predicting the onset of type 2 diabetic peripheral neuropathy in Chinese population [J]. *Neurol Res*, 2015: 1743132815Y. 0000000054.
- [12] 李凤娇, 周佩如, 黄洁微, 等. 120 例糖尿病病人周围神经病变相关因素分析 [J]. 护理研究, 2015, 20: 23.
- [13] Dehghan A, Van Hoek M, Sijbrands E J G, *et al.* High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes [J]. *Diab Care*, 2008, 31(2): 361-362.
- [14] 曹宏丽. 2 型糖尿病患者血尿酸水平与糖尿病周围神经病变及相关代谢因素的临床研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [15] 徐刚, 张扬, 赖美铮. 糖尿病周围神经病变与尿酸代谢异常 60 例临床相关性分析 [J]. 中外医学研究, 2015, 13(3): 128-129.
- [16] 王国凤, 徐宁, 杨涛. 中老年 2 型糖尿病患者血尿酸水平与糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 7: 010.
- [17] 周忠凯, 哈尼克孜·阿不都艾尼. 吡格列酮对 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性及其 hsCRP 的影响 [J]. 吉林医学, 2012, 33(11): 2321.
- [18] 吴苏豫, 耿秀琴, 周艳红, 等. 吡格列酮、瑞格列奈和二甲双胍对初发 2 型糖尿病患者血尿酸及肾功能的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(2): 181-183.
- [19] 姚庆春. 金芪降糖片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 786-790.