

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

王丽娜 周慧敏 郭玉卿 康岩 刘璠

【摘要】 目的 观察比较应用 α -硫辛酸、依帕司他和甲钴胺单独或联合治疗糖尿病神经源性膀胱(DNB)的效果。**方法** 将 DNB 患者 110 例随机分为 4 组, α -硫辛酸联合依帕司他和甲钴胺治疗组(A 组, $n=25$), α -硫辛酸联合甲钴胺治疗组(B 组, $n=35$), 依帕司他联合甲钴胺治疗组(C 组, $n=32$), 甲钴胺治疗对照组(D 组, $n=18$), 疗程为 3 周, 3 周后 A、C 组继续应用依帕司他至 12 周。治疗前及治疗后 3 周、12 周 B 超测定膀胱残余尿量(RUV)及进行尿流动力学检查。**结果** 4 组治疗后 RUV 较前均减少, 差异有统计学意义($P<0.05$); A、B、C 组治疗 3 周后膀胱初尿容量(BS)均较治疗前减少, 最大尿流率(MFR)、最大尿流率时逼尿肌压力(Pdet)增加, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05), 其中 A 组 RUV、BS 改善程度较 B 组明显, B 组较 C 组明显, 其组间差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后 3 组间 MFR、Pdet 差异无统计学意义(P 均 >0.05), D 组以上指标除 RUV 外治疗前、后变化无统计学意义(P 均 >0.05); 12 周后 4 组 RUV 较治疗前差异仍有统计学意义($P<0.05$), A 组 BS 改善程度较 B、C 组明显, B 组与 C 组比较差异无统计学意义(P 均 >0.05); 治疗 3 周后 A 组总有效率 88.0%, B 组 85.7%, C 组 62.5%, D 组 50%, A、B 两组之间疗效比较无统计学意义(P 均 >0.05), 与 C、D 组疗效比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** α -硫辛酸联合依帕司他、甲钴胺治疗 DNB 效果较好。

【关键词】 糖尿病神经源性膀胱; 尿流动力学; 膀胱残余尿量; α -硫辛酸; 依帕司他; 甲钴胺

Clinical study of alpha-lipoic acid combined with epalrestat and mecobalamin on neurogenic bladder in patients with diabetes Wang Lina, Zhou Huimin, Guo Yuqing, Kang Yan, Liu Fan. Department of Endocrinology, The First Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China
Corresponding author: Zhou Huimin, Email: zhouhuimindocor@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of alpha-lipoic acid alone or in combined with epalrestat and mecobalamin on diabetic neurogenic bladder. **Methods** 110 patients with diabetic neurogenic bladder were randomly divided into four groups, alpha-lipoic acid combined with epalrestat and mecobalamin group (group A, $n=25$), alpha-lipoic acid combined with mecobalamin group (group B, $n=35$), epalrestat combined with mecobalamin group (group C, $n=32$) and mecobalamin group (group D, $n=18$). After 3 weeks, group A and C were treated with epalrestat for another 9 weeks, and the other two groups discontinued the treatment. The residual urine volume of bladder (RUV) using B-ultrasound and urodynamic indices were tested at 0th, 3th and 12th week. **Results** After treatment, RUV of four groups decreased significantly ($P<0.05$). The beginning of a sense of capacity (BS) in group A, B and C decreased significantly, pressure at maximum flow rate (Pdet) and the maximum flow rate (MFR) increased significantly (all $P<0.05$). Compared with group B, RUV and BS decreased significantly in group A (all $P<0.05$). Compared with group C, RUV and BS decreased significantly in B group (all $P<0.05$). There were no significant change of MFR and Pdet among group A, B and C (all $P>0.05$). There were no significant change of the urodynamic indices in group D before and after treatment (all $P>0.05$). At the end of 12 weeks, RUV in all of groups were still improved compared with that before treatment. RUV and BS of group A were superior to group B and C. The effective rate in group A, B, C and D was 88.0%, 85.7%, 62.5% and 50.0%, respectively. The effectiveness of group A and B were superior to group C and D, and there were no significant changes between A and B (all $P>0.05$). **Conclusion** Alpha-lipoic acid combined with epalrestat and mecobalamin has a better therapeutic effects on diabetic neurogenic bladder.

【Key words】 Diabetic neurogenic bladder; Urodynamics; Residual urine volume of bladder; Alpha-lipoic acid; Epalrestat; Mecobalamin

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 241-244)

糖尿病神经源性膀胱(DNB)是糖尿病常见的慢性并发症之一,常并发尿潴留及泌尿系统感染,严重者可导致肾功能损害。本研究通过给 DNB 患者 α -硫辛酸、依帕司他及甲钴胺单独或联合治疗,寻找治疗该病的最佳方案。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象 选择 2011 年 10 月至 2013 年 9 月在河北医科大学第一医院内分泌科住院的 DNB 患者 110 例,其中男 54 例,女 56 例,均为 2 型糖尿病患者,糖尿病病史 5~20 年,年龄(59.4 ± 11.2)岁,随机分为 4 组, α -硫辛酸联合依帕司他及甲钴胺联合治疗组(A 组, $n=25$), α -硫辛酸联合甲钴胺治疗组(B 组, $n=35$),依帕司他联合甲钴胺治疗组(C 组, $n=32$),甲钴胺治疗对照组(D 组, $n=18$)。4 组在性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义。DNB 入选标准:(1)符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准。(2)伴有尿频、尿急,尿流变细,排尿时间延长,下腹部胀感或扪及肿物或尿潴留、尿失禁。(3)排尿后 B 超测定膀胱残余尿量(RUV) >100 ml。(4)B 超排除前列腺肥大、尿路梗阻性疾病,除外药物性及颅脑和脊髓疾病所致的尿残余,并除外合并有心、脑血管、肝、肾、造血系统等严重危及生命的原发性疾病及精神障碍患者。

1.2 研究方法 所有患者均进行饮食控制,降糖药物采用二甲双胍联合瑞格列奈,或二甲双胍联合胰岛素强化降糖,使空腹血糖 <7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 <10.0 mmol/L,同时降血脂及血压,鼓励患者定时排尿,每 3~4 h 主动排尿 1 次,每次尽量排空膀胱,尿潴留 >150 ml 或溢出性尿失禁者留置导尿,导尿期间每 3~4 h 排空 1 次膀胱,合并尿路感染者给予抗生素治疗,疗程结束后拔除导尿管。A 组患者给予 α -硫辛酸注射液(德国史达德大药厂)0.6 g 入生理盐水 250 ml 避光静脉滴注,1 次/d,依帕司他片(扬子江药业)50 mg 餐前口服,3 次/d,甲钴胺注射液(卫材药业有限公司)2 mg 静脉注射,1 次/d;B 组患者给予 α -硫辛酸注射液 0.6 g 入生理盐水 250 ml 避光静脉滴注,1 次/d,甲钴胺注射液 2 mg 静脉注射,1 次/d;C 组给予依帕司他片 50 mg 餐前口服,3 次/d,甲钴胺注射液 2 mg 静脉注射,1 次/d;D 组患者作为对照组仅给予甲钴胺注射液 2 mg 静脉注射,1 次/d。疗程均为 3 周。3 周后 A、C 组患者继续口服依帕司他片至 12 周结束。治疗前及 12 周后测定患者空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、肝、肾功能、糖化血红蛋白(HbA1c)等指标,治疗前及治疗后 3 周、12 周 B 超测定 RUV

并行尿流动力学检查(加拿大 Laborie 尿流动力检查仪)测定最大尿流率(MFR)、最大尿流率时逼尿肌压力(Pdet)及膀胱初尿意容量(BS)。

1.3 临床疗效判定 治疗 3 周后评定:(1)治愈:症状消失,完全恢复正常排尿,B 超显示 RUV <100 ml。(2)好转:症状减轻,B 超显示 RUV 较治疗前减少 50% 以上。(3)无效:症状无明显好转,B 超显示 RUV 较前无明显变化。

1.4 统计学处理 所有数据均使用 SPSS11.5 统计软件处理。计量资料进行正态性检验,正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布者进行自然对数转换正态化后分析,治疗前、后比较用 t 检验,多组间均数比较采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般生化指标 4 组患者治疗前 HbA1c、空腹血糖、血脂等指标差异无统计学意义,12 周后 HbA1c、空腹血糖、血脂等指标较治疗前明显下降,差异有统计学意义(P 均 <0.05),组间比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),肝、肾功能异常无统计学意义(表 1)。

2.2 4 组治疗前、后 B 超 RUV 及尿流动力学指标比较 4 组治疗后 RUV 较前均减少,差异有统计学意义(P 均 <0.05);A、B、C 3 组治疗 3 周后 BS 均较前减少,MFR、Pdet 增加,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),其中 A 组 RUV、BS 改善程度较 B 组明显,B 组较 C 组明显,MFR 及 Pdet 在 3 组间差异无统计学意义(P 均 >0.05),D 组以上各尿流动力学指标治疗前、后变化均无统计学意义(P 均 >0.05);12 周后 4 组 RUV 较治疗前差异仍有统计学意义,A 组 RUV 及 BS 改善程度较 B、C 组明显,B 组与 C 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 临床疗效比较 治疗 3 周后,A 组总有效率 88.0%,B 组 85.7%,C 组 62.5%,D 组 50.0%,A、B 两组之间疗效比较无统计学意义,与 C、D 组疗效比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05),见表 3。

3 讨论

神经源性膀胱属于糖尿病自主神经病变,其典型表现为膀胱感觉降低、排尿费力、膀胱容量及残余尿量增加,其发病机制复杂。由于糖尿病患者长期处于高血糖状态,导致微血管病变,神经轴索血运障碍后,出现节段性脱髓鞘改变和轴突变性等损害,引起神经传导功能障碍,当支配膀胱的交感、副交感神经受累时即出现 DNB^[1]。同时高血糖可引起

表 1 4 组患者生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)		HbA1c(%)	FPG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
A 组	25	治疗前	10.85 ± 2.76	11.13 ± 3.53	6.21 ± 1.17	3.42 ± 1.23
		治疗后	7.02 ± 1.09 ^a	8.12 ± 1.23 ^a	4.78 ± 0.82 [*]	1.19 ± 0.72 ^a
B 组	35	治疗前	10.75 ± 2.87	10.82 ± 3.46	6.08 ± 1.10	3.22 ± 1.31
		治疗后	6.73 ± 0.89 ^a	7.65 ± 1.24 ^a	4.65 ± 0.75 [*]	1.24 ± 0.73 ^a
C 组	32	治疗前	10.82 ± 2.63	11.21 ± 3.65	6.12 ± 1.06	3.36 ± 1.24
		治疗后	6.85 ± 1.02 ^a	7.53 ± 1.51 ^a	4.81 ± 0.88 [*]	1.21 ± 0.81 ^a
D 组	18	治疗前	10.81 ± 2.14	11.17 ± 3.42	6.13 ± 1.23	3.25 ± 1.26
		治疗后	7.01 ± 1.04 ^a	8.06 ± 1.15 ^a	4.74 ± 0.72 [*]	1.15 ± 0.69 ^a

注:与治疗前相比,^{*} $P < 0.05$;FPG:空腹血糖;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;A 组:α-硫辛酸、依帕司他及甲钴胺联合治疗组;B 组:α-硫辛酸、甲钴胺联合治疗组;C 组:依帕司他及甲钴胺联合治疗组;D 组:甲钴胺治疗对照组

表 2 4 组患者治疗前、后尿流动力学检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)		RUV(ml)	BS(ml)	Pdet(cmH ₂ O)	MFR(ml/s)
A 组	25	治疗前	286.4 ± 42.2	562.3 ± 121.7	28.6 ± 6.7	8.4 ± 2.3
		治疗后 3 周	62.6 ± 18.7 ^b	324.5 ± 103.1 ^b	33.9 ± 6.3 ^a	13.7 ± 2.6 ^a
		治疗后 12 周	70.5 ± 18.2 ^b	351.7 ± 102.9 ^b	33.6 ± 6.4 ^a	13.2 ± 2.3 ^a
B 组	35	治疗前	289.6 ± 43.7	560.6 ± 123.2	29.6 ± 6.2	8.1 ± 2.2
		治疗后 3 周	97.5 ± 20.3 ^{bc}	360.7 ± 103.4 ^{bc}	33.2 ± 6.0 ^a	13.1 ± 2.6 ^a
		治疗后 12 周	115.7 ± 24.2 ^{bc}	420.3 ± 102.9 ^{bc}	31.8 ± 6.6 ^a	11.4 ± 2.7 ^a
C 组	32	治疗前	288.5 ± 44.3	554.3 ± 122.4	28.7 ± 6.4	8.2 ± 2.1
		治疗后 3 周	124.3 ± 32.4 ^{bd}	423.2 ± 108.1 ^{bd}	32.6 ± 6.1 ^a	11.3 ± 2.2 ^a
		治疗后 12 周	112.6 ± 23.8 ^{bc}	413.8 ± 107.2 ^{bc}	31.7 ± 6.5 ^a	11.1 ± 2.5 ^a
D 组	18	治疗前	279.5 ± 42.1	564.3 ± 124.3	29.3 ± 6.2	8.2 ± 2.1
		治疗后 3 周	194.3 ± 32.2 ^a	525.1 ± 116.6	29.7 ± 6.1	9.3 ± 2.4
		治疗后 12 周	225.4 ± 38.1 ^a	545.6 ± 121.2	30.2 ± 6.8	8.8 ± 2.6

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 A 组治疗后相比,^c $P < 0.05$;与 B 组治疗后相比,^d $P < 0.05$;RUV:膀胱残余尿量;BS:膀胱初尿容量;Pdet:最大尿流率时逼尿肌压力;MFR:最大尿流率;A 组:α-硫辛酸、依帕司他及甲钴胺联合治疗组;B 组:α-硫辛酸、甲钴胺联合治疗组;C 组:依帕司他及甲钴胺联合治疗组;D 组:甲钴胺治疗对照组

表 3 4 组患者治疗后 3 周临床疗效对比

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效率
A 组	25	8(32.0%)	14(56.0%)	3(12.0%)	88.0%
B 组	35	10(28.6%)	20(57.1%)	5(14.3%)	85.7%
C 组	32	3(10.0%)	17(53.1%)	12(37.5%)	62.5% ^{ab}
D 组	18	1(5.6%)	8(44.4%)	9(50.0%)	50.0% ^{ab}

注:与 A 组相比,^a $P < 0.05$;与 B 组相比,^b $P < 0.05$

氧化应激,导致多元醇旁途径被激活,使外周神经山梨醇积聚;高血糖还可导致醛糖还原酶活性增加,使葡萄糖转化为山梨醇,同时使神经组织内的肌醇合成减少,导致磷酸肌醇的代谢降低,最终降低 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,使细胞内 Na⁺增多, Ca²⁺内流减少,抑制膀胱肌肉收缩^[2]。另外有研究表明,蛋白质非酶糖基化、神经营养因子减少也参与 DNB 的形成^[3-4]。

针对以上可能的发病机制,本研究在治疗 DNB 时以降糖、降压、降脂为基础,应用 α-硫辛酸、依帕司他及甲钴胺单独或联合治疗,以期找到治疗该病的最优方案。其中 α-硫辛酸是天然抗氧化剂,能清除氧自由基,减弱氧化应激,加快神经传导,修复神经肽缺陷,使神经肽 Y、神经生长因子及 P 物质恢复正常^[5]。硫辛酸还可纠正高血糖引起的内皮衍生性超极化因子和一氧化氮的异常,调节一氧化氮介导的内皮细胞依赖性血管扩张;同时可通过增加 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,恢复周围神经能量消耗的主要通路,这对于小神经纤维的兴奋传导尤为重要^[6]。依帕司他为醛糖还原酶抑制剂,通过抑制醛糖还原酶在多元醇代谢途径中的活性,减少山梨醇和果糖在周围神经细胞内的蓄积,纠正多元醇代谢紊乱,恢复肌醇及 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,并抑制蛋白激酶信号通路,增加内皮细胞一氧化氮的生成,从而抑制

高糖介导的中性粒细胞与内皮细胞黏附及内皮黏附因子的表达,纠正微血管病变及血流动力学异常,增加神经传导速度,改善感觉和运动神经功能,有效地改善糖尿病神经病变^[7-9]。甲钴胺为维生素 B₁₂ 的甲基化活性制剂,可以进入神经细胞中促进卵磷脂、核酸、蛋白质的合成,刺激轴突再生,修复损伤的神经,改善糖尿病神经病变的症状,增加神经传导速度。

本研究结果显示,应用 α -硫辛酸、依帕司他单独或联合治疗,对 DNB 效果均较单独应用甲钴胺明显,其中 α -硫辛酸联合依帕司他及甲钴胺组与 α -硫辛酸联合甲钴胺组效果较好,总有效率分别达 88% 及 85.7%,尿流动力学各指标较治疗前明显改善。3 周时 α -硫辛酸联合甲钴胺组较依帕司他联合甲钴胺组尿流动力学指标改善显著,但 12 周时 α -硫辛酸联合甲钴胺组尿流动力学各指标略有反弹,依帕司他联合甲钴胺组效果稳定,12 周时两组尿流动力学各指标相当,考虑口服药起效虽缓慢,但连续应用 12 周后其效果与静脉应用 α -硫辛酸 3 周相当。而甲钴胺对照组 3 周时 RUV 较前明显减少,症状缓解,但尿流动力学检查各指标无明显变化,总有效率仅 50%,考虑与强化降糖、降压、降脂、定时排尿或导尿等基础治疗有关,因血糖的控制降低了高血糖产生的一系列代谢产物^[10]。无论应用 α -硫辛酸或依帕司他均能改善 DNB 患者的尿流动力学指标,不能住院患者可在门诊应用依帕司他治疗,其 3 个月治疗效果与 α -硫辛酸相当,单独应用甲钴胺及基础治疗则难以达到临床治疗要求,而针对发病机制将抗氧化剂、醛糖还原酶抑制剂及促神经修复剂三药联用

临床疗效最佳。

综上所述,应用 α -硫辛酸联合依帕司他及甲钴胺治疗 DNB 疗效显著,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 黄克岭.老年女性膀胱颈梗阻伴糖尿病患者 40 例尿动力学分析[J].中国老年学杂志,2012,32(5):1069-1070.
- [2] 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.
- [3] Donnan J, Ledger S. An update on the treatment and management of diabetic peripheral neuropathy[J]. CANNT J, 2007, 16(4):32-36.
- [4] Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies[J]. Altern Med Rev, 2006, 11(4):294-329.
- [5] 常胜军. 硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 实用神经疾病杂志, 2009, 12(19):57-58.
- [6] 章晓燕, 刘芳, 贾伟平. α -硫辛酸与糖尿病周围神经病变[J]. 国外医学内分泌学分册, 2005, 25(4):262-264.
- [7] Shen B, Vetri F, Mao L, et al. Aldose reductase inhibition ameliorates the detrimental effect of estrogen replacement therapy on neuropathology in diabetic rats subjected to transient forebrain ischemia[J]. Brain Res, 2010, 1342(1342):118-126.
- [8] Calderone V, Testai L, Martelli A, et al. Anti-ischaemic activity of an antioxidant aldose reductase inhibitor on diabetic and non-diabetic rat hearts[J]. J Pharm Pharmacol, 2010, 62(1):107-113.
- [9] Gu J, Wang JJ, Yan J, et al. Effects of lignans extracted from Eucommia ulmoides and aldose reductase inhibitor epalrestat on hypertensive vascular remodeling[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(1):6-13.
- [10] 王云汉, 杨进. 糖尿病膀胱病研究进展[J]. 现代临床医学, 2012, 38(2):83-84.

(收稿日期:2014-01-13)

• 消息 •

2014 年第 5 期部分文题介绍

1. 内脂素在妊娠糖尿病孕妇血清及胎盘组织中的表达 2. 中老年人群 25-羟维生素 D 与代谢综合征的相关性分析 3. 糖尿病性动脉粥样硬化患者尿 8-羟基脱氧鸟苷的变化及其临床意义 4. 脉管复康片对糖尿病肢体动脉闭塞症患者内皮细胞功能影响的临床研究 5. 肌肉生长抑制素前肽基因干预对高脂饮食诱导的肥胖小鼠脂代谢的影响 6. 趋化素的研究进展 7. 人群迁徙对糖尿病患病率的影响及相关因素 8. 雄激素与糖脂代谢 9. Irisin 与代谢性疾病关系的研究进展 10. miR-375 与 2 型糖尿病相关性研究进展 11. 二甲双胍的抗炎作用及其与糖尿病肾脏保护的关系 12. DPP-4 抑制剂的肾保护作用研究进展 13. 食欲素干预单纯性肥胖的作用机制 14. 维生素 D 对非酒精性脂肪性肝病的保护作用

本刊编辑部