

· 药物研究 ·

鲑鱼降钙素联合依帕司他对老年 2 型糖尿病伴骨质疏松患者周围神经病变疼痛的疗效观察

包勤文 申潇竹 龚晨 聂毛晓 董燕

连云港市第二人民医院, 222006

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 05-0588-04

摘要: **目的** 观察鲑鱼降钙素联合依帕司他对老年 2 型糖尿病 (T2DM) 伴骨质疏松患者周围神经病变 (DPN) 疼痛的疗效。**方法** 选择老年 2 型糖尿病周围神经病变伴骨质疏松的患者 78 例, 采用密歇根神经病变筛查量表 (MNSI) 与密歇根糖尿病神经病变评分量表 (MDNS) 评分后, 随机分为实验组 (A 组, 40 例) 和对照组 (B 组, 38 例)。A 组予以骨质疏松症基础治疗药物 (钙剂、维生素 D) 的基础上, 再给予鲑鱼降钙素联合依帕司他, B 组予以骨质疏松症基础治疗基础上, 给予甲钴胺联合依帕司他, 分别于实验开始时以及实验后 4 周进行 MNSI、MDNS 以及疼痛评分。疼痛评分联合采用主客观评价法, 即主诉疼痛程度分级法 (VRS 法)、视觉模拟法 (VAS 划线法)、Wong-Banker 面部表情量表法 (FPS-R)。**结果** 两组间疗效差异有统计学意义, 患者主观感觉在实验开始时其差异无统计学意义, 但实验 4 周后差异有统计学意义。**结论** 鲑鱼降钙素联合依帕司他对 T2DM 伴骨质疏松患者的 DPN 疼痛具有改善作用, 且呈时间依赖性, 4 周以上疗效显著。

关键词: 2 型糖尿病 骨质疏松症 糖尿病周围神经痛 鲑鱼降钙素 依帕司他

Efficacy of salmon calcitonin combined with epalrestat on peripheral neuropathy pain in type 2 diabetic elderly patients with osteoporosis

BAO Qinwen, SHEN Xiaozhu, GONG Chen, NIE Maoxiao, DONG Yan

The Second People's Hospital in Lianyungang, Lianyungang 222006, China

Corresponding author: BAO Qinwen, Email: huhmlyg@163.com

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of salmon calcitonin combined with epalrestat on peripheral neuropathy (DPN) pain in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis. **Methods** Seventy-eight elderly T2DM cases with DPN and osteoporosis were selected. After application of the Michigan neuropathy screening scale (MNSI) and Michigan diabetic neuropathy rating scale (MDNS), they were randomly divided into experimental group (A, 40 patients) and control group (B, 38 patients). Patients in group A received salmon calcitonin combined with epalrestat, while patients in group B received basic treatment of osteoporosis drugs (calcium and vitamin D) combined with epalrestat. MNSI, MDNS, and pain score were evaluated in 4 weeks. Pain scores and subjective pain evaluation methods, VRS, VAS, and FPS-R, were used. **Results** Statistical analysis of the results suggested that the difference of the efficacy between the two groups was statistically significant. The subjective feeling of the patients was not significantly different at the beginning, but it was statistically significant after 4 weeks. **Conclusion** Salmon calcitonin combined with epalrestat can relieve DPN pain in elderly patients with T2DM and osteoporosis. The effect is time-dependent, and it is remarkable after 4 weeks.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Diabetic peripheral neuropathic pain; Calcitonin; Epalrestat

糖尿病病程进展过程中多伴随糖尿病周围神经病变 (DPN), 它是糖尿病周围神经痛最常见的原因。糖尿病周围神经病变经历数月或数年^[1-2], 给糖尿病患者带来极大的痛苦, 严重影响患者的生活质量, 目前尚无特效缓解药物。同时, 糖尿病患者并发

骨质疏松症, 增加患者的疼痛^[3]。本文探讨联合应用鲑鱼降钙素与依帕司他来治疗 2 型糖尿病伴骨质疏松的周围神经病变疼痛, 并对治疗效果进行对比分析, 以便观察 2 型糖尿病周围神经病变伴骨质疏松患者周围神经痛的缓解情况, 提高其生活质量。

* 通讯作者: 包勤文, Email: huhmlyg@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

本院 2012 年 3 月至 2014 年 5 月老年医学科、内分泌科就诊的糖尿病周围神经痛(PDN)患者,作为研究对象,其符合 2003 年美国糖尿病协会制定的 ADA 以及 PDN 诊断标准^[4],同时依据 1999 年中国老年学学会骨质疏松委员会推出的骨质疏松诊断标准^[5],对研究对象进一步筛选,以双能 X 线记录结果为依据,同时对肝肾功能、自身免疫指标、甲状腺功能、甲状旁腺功能、性腺功能、肿瘤标志物也进行相关检查,以便排除其他原因引起的继发性骨质疏松症,依据排除标准最终确定研究对象 78 人。患者筛选过程获得本院伦理委员会批准,以及受试者同意,并且签署了知情同意书。然后按 Excel 随机数生成器将入选患者随机分为实验组和对照组,两组人数分别为 40 例与 38 例。排除标准:①其他疾病引起的周围神经痛。②严重的急性并发症,如酮症酸中毒,高渗性非酮症高血糖综合征,乳酸性酸中毒;③有严重心脏、肝脏或肾脏功能异常。④一周前使用其他镇痛药;⑤甲状腺功能亢进症、甲状旁腺亢进症、Cushing 综合症、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、混合性结缔组织病、慢性胰腺疾病、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等疾病。⑥长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂、甲状腺激素等药物。

1.2 治疗方法

由于患者伴随高血压、冠心病、高血脂等多种疾患,两组均控制血糖、血脂、血压治疗(患者实验前血糖水平见表 1),并且使用治疗骨质疏松的基础药物(钙尔奇 D,300 mg/d;骨化三醇,0.25 ug/d);实验组:采用鲑鱼降钙素(北京诺华制药公司)50 IU/d,灭菌注射用水 2 ml 稀释后肌肉注射,连用 4 周,同时餐前口服依帕司他(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司)50 mg/次,每日 3 次,连用 4 周;对照组:给予甲钴胺注射液(卫材(中国)药业有限公司)0.5 mg,溶于 10 ml 生理盐水中静脉推注,一天一次,共 4 周;同时餐前口服依帕司他(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司)50 mg/次,每日 3 次,连用 4 周。治疗 4 周后对所有患者进行有效性和安全性评价。

1.3 观察指标

糖尿病周围神经病变检测应用密歇根神经病变筛查量表(Michigan neuropathy screening instrument, MNSI)与密歇根糖尿病神经病变评分量表(Michigan diabetic neuropathy score, MDNS),疼痛评

分联合采用主客观评价法,即主诉疼痛程度分级法(VRS 法)、视觉模拟法(VAS 划线法)、Wong-Banker 面部表情量表法(FPS-R)。不良反应监测包括:头晕、头痛、乏力、疲倦、震颤、视物模糊、嗜睡、腹胀、腹泻、恶心、口干、食欲不振、转氨酶升高等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm SD$)表示,组间差异比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料比较采用卡方检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者实验前性别、年龄、病程、BMD、FPG、HbA1C、2hPG、BUN、Cr、CH、TG、LDL 等以及应用降糖药方面具有良好的可比性(见表 1)。

表 1 患者一般资料比较

Table 1 Comparison general data of the patients

观察指标	对照组	实验组
人数 numbers	38	40
年龄(岁) Age(year)	76.4 ± 7.1	77.4 ± 6.9
性别(男/女) Sex(m/f)	18/20	19/21
T1DM/T2DM (人数)	3/35	2/38
病程(年) Course(year)	65.4 ± 10.9	63.1 ± 10.6
体重指数(kg/m ²) BMI(kg/m ²)	25.3 ± 3.6	25.5 ± 3.1
FPG(mmol/L)	9.4 ± 0.9	9.5 ± 0.9
2hPG(mmol/L)	10.15 ± 1.35	10.13 ± 0.67
HbA1C(%)	7.53 ± 1.38	7.57 ± 1.42
BMD(mmol/L)	股骨颈 L2-4	0.811 ± 0.12
TC(mmol/L)	4.32 ± 0.91	4.28 ± 0.88
TG(mmol/L)	2.44 ± 0.51	2.39 ± 0.48
LDL-C(mmol/L)	3.12 ± 0.67	3.02 ± 0.55
BUN(mmol/L)	5.62 ± 0.91	5.64 ± 0.87
Cr(umol/L)	104.32 ± 13.22	107.32 ± 13.22
血钙(mmol/L)CA	2.22 ± 0.11	2.13 ± 0.09
饮食控制 Diet control	18(26.9)	17(26.5)
胰岛素 Insulin	20(30.1)	19(29.6)
二甲双胍 Metformin HCL	21(31.4)	18(29.9)
格列酮类 Glitazones	9(13.5)	10(13.2)
阿卡波糖 Acarbose	18(26.9)	18(26.9)

注:治疗前实验组与对照组比较,*P* 值均大于 0.05,差异无统计学意义,具有可比性

Before treatment, compared with the control group, the *P* values of the experimental group were greater than 0.05, having no significant difference and being comparable

2.2 MNSI 与 MDNS 的评分比较

治疗4周后,实验组 MNSI 与 MDNS 评分,较对照组治疗前后及实验组治疗前均明显降低, $P < 0.05$; 对照组治疗前后 MNSI 与 MDNS 评分均无明显差异(见表2)。

2.3 周围神经疼痛程度评分

采用主诉疼痛程度分级法(VRS法)、视觉模拟法(VAS划线法)、Wong-Banker面部表情量表法(FPS-R)。治疗4周后,实验组的FPS-R评分均较对照组及实验前明显降低, $P < 0.05$; 对照组实验前后的FPS-R评分均无明显差异(见表3)。

表2 两组患者治疗前后 MNSI 与 MDNS 评分比较

Table 2 Comparison of MNSI and MDSN score between the two groups before and after the treatment

观察指标	对照组(38例)		实验组(40例)	
	治疗前 Before	治疗后 After	治疗前 Before	治疗后 After
MDNS	21.15 ± 5.35	19.15 ± 4.33	20.13 ± 4.67	14.83 ± 5.49 *
MNSI	5.53 ± 1.38	4.92 ± 0.97	5.57 ± 1.42	2.61 ± 1.31 *

注: *表示实验组治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$); *表示对照组与实验组在治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)

* indicates there is a statistically significant ($P < 0.05$) difference when comparing experimental group before and after treatment; * indicates there is a statistically significant ($P < 0.05$) difference when comparing control group with experimental group before and after the treatment

表3 两组患者治疗前后疼痛分级评分比较

Table 3 Comparison of pain grade between the two groups before and after treatment

观察指标		对照组(38例)		实验组(40例)	
		治疗前 Before	治疗后 After	治疗前 Before	治疗后 After
疼痛分级 VRS Pain score of VRS	0级	0	3	0	12
	1级	9	12	17	23
	2级	24	20	19	4
	3级	5	3	4	1
VAS		6.8 ± 2.6	6.2 ± 2.5	6.7 ± 2.5	1.5 ± 0.8 *
FPS-R		3.4 ± 0.9	3.3 ± 0.9	3.5 ± 0.9	1.4 ± 0.5 *

注: *治疗4周后两组 VRS、VAS、FPS-R 评分比较,实验组均明显低于对照组(均 $P < 0.05$),差异有统计学意义。参见表3

* Comparison of two groups of VRS, VAS and FPS-R scores after 4 weeks of treatment, the experimental group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$), the difference was statistically significant. See table 3

3 讨论

鲑鱼降钙素是一种肽类激素,一般从鲑鱼中提取,具有较好的抑制骨吸收、促进骨重建的作用。鲑鱼降钙素还能够可能直接作用于中枢神经,减轻患者周围神经疼痛,提高患者生活质量。

作为糖尿病的常见并发症,糖尿病周围神经病变(DPN)发生率达25%以上^[6],神经病变通常危害感觉神经、运动神经及植物神经,导致疼痛、麻木以及多种自主神经功能障碍。其病变过程缓慢,机制尚不完全清楚^[7]。张家庆等发现,2型糖尿病患者的血浆β-EP水平偏低,糖尿病并发症患者的β-EP降低更为明显^[8]。降钙素是人体调节骨钙代谢的重要内源性激素。其短期作用表现为迅速抑制破骨细胞的活性,防止骨钙丢失,长期作用表现为降低骨钙转换。作为一种多肽激素,鲑鱼降钙素以往多用于治疗骨质疏松症,能通过破骨细胞受体抑制破骨细胞的活性,减少破骨细胞的数量,从而抑制破骨细胞功能、抑制骨的吸收。鲑鱼降钙素也能调节前

列腺素代谢,具有中枢性镇痛作用^[9],对各种代谢性骨病疼痛有特殊的治疗效果。通过抑制环氧化酶活性减少或抑制疼痛介质前列腺素和血栓素的合成,降低血钙从而调节疼痛受体的敏感性而止痛。由于疼痛的控制,病人的生活质量也随之提高,由疼痛产生的痛苦、抑郁、焦虑等心理负担相应减轻。近年来国外研究表明降钙素可用来治疗多种顽固性疼,其镇痛机制较为复杂。鲑鱼降钙素常用于抑制骨吸收与稳定血清钙浓度,可抑制环磷酸腺苷(cAMP)系统,使cAMP水平降低,而β-EP的镇痛作用与cAMP呈负相关,所以cAMP降低可使β-EP镇痛作用增强。过去治疗DPN的药物有维生素、苯妥英钠、654-2等疗效不佳,且不良反应较多。本试验采用鲑鱼降钙素作为一种治疗DPN的方法,不仅能减轻肢体疼痛,也能改善肢体传导,未见较大不良反应,治疗期间有3例出现恶心、呕吐,给予胃复安对症处理后症状消失,有5例出现轻度恶心,无需特殊处理,11例出现面部潮红,无头晕、多尿、寒战、过敏等病例发生。

到我院就诊的糖尿病周围神经病变患者,经常伴随着不同程度的骨质疏松症状。对阿托品类镇痛药物存在抵抗,其疼痛病因复杂,尚未明确。鲑鱼降钙素有镇痛、改善钙平衡,缓解乃至阻碍破骨细胞的生长。而依帕司他是可逆性的醛糖还原酶,对醛糖还原酶有选择性抑制作用^[10],能抑制糖尿病性外周神经病变患者红细胞中山梨醇的积累,显著改善患者的自觉症状和神经功能障碍,显著提高运动神经传导速度和自主神经机能^[11];另外,依帕司他也可改善坐骨神经的血流并使其肌醇含量回升,其在治疗慢性疼痛,尤其是持续性躯体及四肢形式周围神经疼痛方面效果肯定。

本研究将鲑鱼降钙素联合依帕司他治疗糖尿病伴随骨质疏松患者的周围神经痛取得了较好的疗效。患者治疗4周后 VRS、VAS、FPS-R 评分显著低于对照组。由此推断鲑鱼降钙素联合依帕司他能够改善周围神经痛觉,提高神经膜稳定性。醛糖还原酶抑制类的药物是 DPN 治疗的一线用药^[12]。分析数据结果显示:鲑鱼降钙素联合依帕司他组治疗糖尿病伴随骨质疏松的患者的周围神经痛改善情况远较单纯使用依帕司他组好,差异具有统计学意义,且其副作用小,值得推广使用。

【参 考 文 献】

- [1] 吕树泉,张淑芳,苏秀海,等. 糖尿病周围神经病变中医药治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2): 205-207
Lv Shuquan, Zhang Shufang, Su Xiuhai, et al. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy with traditional Chinese Medicine [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2013, 15(2): 205-207. (in Chinese)
- [2] 申潇竹,田昌荣. 西替普兰联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗老年痛性糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(5): 333-336
Shen Xiaozhu, Tian Changrong. Clinical observation of elderly painful diabetic peripheral neuropathy via citalopram combined with a single sialic acid four hexose ganglioside [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2014, 20(5): 333-336. (in Chinese)
- [3] 宣淼,张秀珍. 鲑鱼降钙素对绝经后骨质疏松症的疗效观察[J]. 同济大学学报(医学版), 2008, 29(1): 56-58.
Xuan Miao, Zhang Xiuzhen. Clinical observation of postmenopausal osteoporosis via Salmon calcitonin [J]. Journal of Tongji University (Medicine Edition), 2008, 29(1): 56-58. (in Chinese)
- [4] 董爱莲. 鲑鱼降钙素在老年糖尿病并发骨质疏松中的疗效观察[J]. 中国医药科学, 2012, 2(16): 62-64.
Dong Ailian. Clinical observation of treatment effect of Salmon calcitonin in the elderly diabetes complicated with osteoporosis in [J]. China Medical Science, 2012, 2(16): 62-64. (in Chinese)
- [5] 栗昕. 鲑鱼降钙素在老年糖尿病并发骨质疏松中的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(18): 3506-3507.
Li Xin. Clinical observation of Salmon calcitonin in elderly diabetes complicated with osteoporosis [J]. China Journal of Gerontology, 2011, 31(18): 3506-3507. (in Chinese)
- [6] 林敏英. 鲑鱼降钙素联合护理干预治疗老年糖尿病合并骨质疏松症的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(11): 72-73.
Lin Mingying. Clinical observation of salmon calcitonin combined with intervention efficacy of nursing in the treatment of senile diabetes mellitus complicated with osteoporosis [J]. Journal of clinical rational drug use, 2013, 6(11): 72-73. (in Chinese)
- [7] 许春伶,赵倩,王雯,等. 艾塞那肽对糖尿病周围神经损伤大鼠的神经保护作用[J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(6): 442-444.
Xu Chunling, Zhao Qian, Wang Wen, et al. Protection of Exenatide neural damage on rats with diabetic peripheral [J]. Clinical Neurology Miscellaneous nerve, 2011, 24(6): 442-444. (in Chinese).
- [8] 倪洪岗,李雪梅. 加味四顾汤对2型糖尿病痛性神经病变患者β-内啡呔水平的影响[J]. 山东医药, 2011, 52(9): 66-68.
Ni Honggang, Li Xuemei. Effect of Jiawei sigu Decoction on type 2 beta endorphins levels of diabetic neuropathy patients [J]. Shandong Medical Journal, 2011, 52(9): 66-68. (in Chinese)
- [9] 肖璐,吴克芹,周萍. 鲑鱼降钙素联合康复护理治疗老年骨质疏松骨痛的效果[J]. 实用临床医学, 2011, 12(10): 75-77.
Xiao Lu, Wu Keqin, Zhou Ping. Effect of salmon calcitonin combined with rehabilitation nursing for elderly osteoporotic ostealgia [J]. Practical Clinical medicine, 2011, 12(10): 75-77. (in Chinese)
- [10] 崔冉,程晓芸,杨蓬,等. 曲伸降钙素对2型糖尿病周围神经病变伴骨质疏松患者疼痛治疗作用的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(9): 776-778.
Cui Ran, Cheng Xiaoyun, Yang Peng, et al. Observing effect of Qushen calcitonin on type 2 diabetic peripheral neuropathy with bone pain of osteoporotic [J]. Chinese Journal of diabetes, 2013, 21(9): 776-778. (in Chinese)
- [11] 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): 57-58.
Guo Yinghui, Zhang Haiyan, Zhang Haichao, et al. Clinical research of Tangmaikang combined with epalrestat in treatment of diabetic neurogenic bladder [J]. Practical Clinical Medicine, 2012, 16(22): 57-58 (in Chinese)
- [12] 刘斌. 依帕司他治疗2型糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(28): 3585-3586.
Liu Bin. Observing the effect of epalrestat on treatment of type 2 diabetes peripheral neuropathy [J]. Modern Western Medicine, 2010, 19(28): 3585-3586. (in Chinese)

(收稿日期: 2015-03-23)