

- [14] 周珣,李浩. 血脂水平与不同类型脑卒中患者疾病严重程度相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 24(16):89-90.
- [15] 慈光胜,潘丽萍. 血脂水平与脑卒中患者疾病严重程度关系的研究[J]. 医学综述, 2015, 4(20):3795-3797.
- (收稿日期:2017-06-24 修回日期:2017-09-21)
- 短篇论著 •

糖尿病周围神经病变患者应用鼠神经生长因子联合胰岛素泵后血清 Cys-C 水平的变化

高 妍,李立彬,贾兴泽,张 文,林 荣,赵婷丽,赵朝晖

(冀中能源邢台矿业集团有限责任公司总医院内三科,河北邢台 054000)

摘 要:目的 探讨糖尿病周围神经病变患者应用鼠神经生长因子(NGF)联合胰岛素泵后血清胱抑素 C(Cys-C)水平变化。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 9 月该院接诊的 86 例糖尿病周围神经病变患者,通过随机数表法分为观察组(n=43)和对照组(n=43)。两组均给予降糖、控制饮食、合理运动等常规措施,在此基础上,对照组使用胰岛素泵治疗,观察组联合鼠 NGF 注射液。比较两组治疗前后神经传导速度、症状积分的变化;治疗前后抽取 3 mL 空腹静脉血,采用免疫比浊法检测血清 Cys-C 的变化并比较临床疗效。结果 治疗后,两组运动传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV)、症状积分及血清 Cys-C 较治疗前均显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 MCV、SCV 均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),症状积分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 Cys-C 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组临床疗效总有效率明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 鼠 NGF 联合胰岛素泵可有效抑制糖尿病周围神经病变患者血清 Cys-C 的表达,通过对血清 Cys-C 的检测给予针对性的治疗,有助于提高治疗效果。

关键词:糖尿病周围神经病变; 鼠神经生长因子; 胰岛素泵; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.037

文章编号:1673-4130(2018)01-0119-03

中图法分类号:R587.2

文献标识码:B

糖尿病周围神经病变是糖尿病中较为常见的慢性并发症,其主要以累及周围神经为特性,临床症状多表现肢体麻木、对称性肢体疼痛、自发性疼痛、肢体敏感性降低等,对患者的日常生活质量造成严重影响^[1]。随着糖尿病病程的延长,病情逐渐加重,也是患者致死、致残的重要原因之一^[2]。胰岛素泵可有效将血糖控制在理想范围内,并有助于减轻并发症,但其对患者周围神经病变症状改善不显著^[3]。神经生长因子(NGF)是最早发现的神经营养因子,其在神经元存活、生长、分化、突触形成和突触可塑性、神经再生及神经退行性疾病中产生着重要的作用^[4]。近年来,已有较多研究证实,血清胱抑素 C(Cys-C)的变化在周围神经病变中发挥着重要的作用,对其检测可判断疾病严重程度^[5-6]。因此,本研究通过对血清 Cys-C 的检测,探讨鼠 NGF 联合胰岛素泵治疗糖尿病周围神经病变的治疗优势,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 9 月该院接诊的糖尿病周围神经病变患者 86 例。研究已获

得伦理委员会批准实施。纳入标准:(1)符合世界卫生组织(WHO)糖尿病分类及诊断标准^[7];(2)糖尿病史,伴有四肢或下肢感觉异常,包括麻木、疼痛、烧灼感、蚁行感、肢体发凉等症状,少数有肢体无力表现;(3)通过神经系统检查存在不同程度的感觉衰退,肌张力减弱,踝、膝反射消失或减弱;(4)运动传导速度(MCV) <45 m/s,感觉神经传导速度(SCV) <40 m/s;(5)知情同意此次研究。排除标准:(1)由于其他原因所致的周围神经病变,例如脊髓病变、颅脑病变、药物中毒等;(2)心、肝、肾功能严重障碍;(3)糖尿病视网膜增殖病变;(4)对本次试验药物过敏。通过随机数表法分为 2 组。观察组 43 例,男 24 例,女 19 例,年龄 48~64 岁,平均(56.14 $\pm$ 1.93)岁,病程 2~9 年,平均(5.79 $\pm$ 1.04)年。对照组 43 例,男 22 例,女 21 例,年龄 46~65 岁,平均(56.20 $\pm$ 1.87)岁,病程 2~10 年,平均(5.83 $\pm$ 1.01)年。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组均给予降糖、控制饮食、合理运动等常规措施。对照组使用丹纳 Diabecare II SG 胰岛素

泵,门冬胰岛素规格为 3 mL:300 IU,厂家:丹麦诺和诺德公司,国药准字 J20100124,总量=体质量×(0.2~0.6)U/d,一半为基础量,一半为餐后使用量,并根据患者血糖控制情况调整剂量。观察组在此基础上应用鼠 NGF 注射液,规格 30 μg,厂家为丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 S20100005,剂量 30 μg 的肌肉注射,1 次/天。两组均连续治疗 21 d。

1.3 观察指标 神经传导速度:使用丹麦 Keypoint 四通道肌电图诱发电位仪测定 MCV、SCV 的变化;症状积分:包括麻木、烧灼感、刀割样刺痛、刺痛 4 个阳性症状,根据严重程度(无、轻度、中度、重度)和发作频率(偶尔、经常、持续)进行评价,分别记录 0~3.66 分,记录总分,得分越高,提示症状表现越严重;血清 Cys-C:抽取 3 mL 空腹静脉血,以 3 000 r/min 离心 5 min,提取上清液后,置于冷冻室内保存以备检测,采用免疫比浊法检测,试剂盒购于上海科华生物工程股份有限公司。

1.4 疗效评定标准 显效:治疗后临床症状(包括肢体麻木、疼痛感消失,腱反射等)恢复正常,肌电图神经传导速度得到的增加程度≥5 m/s 或恢复正常;有效:治疗后临床症状有所改善,肌电图神经传导速度增加程度<5 m/s;无效:临床症状、神经传导速度未得到明显改善,甚至加重;以显效+有效为总有效率^[8]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件包处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料 χ^2 检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组神经传导速度变化 治疗前,两组 MCV、SCV 比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组 MCV、SCV 较治疗前均显著改善,差异有统计学意义(*P*<0.05);观察组 MCV、SCV 均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组神经传导速度变化($\bar{x} \pm s$,m/s)			
组别		MCV	SCV
观察组	治疗前	35.35±2.12	33.23±1.38
	治疗后	48.19±2.73*#	44.57±1.85*#
对照组	治疗前	35.39±2.10	33.19±1.40
	治疗后	41.04±2.23*	38.13±1.52*

注:与治疗前比较,**P*<0.05;与对照组比较,#*P*<0.05

2.2 两组症状积分变化 观察组治疗前症状积分为(11.27±1.78)分,治疗后症状积分为(4.16±0.79)分;对照组治疗前症状积分为(11.30±1.75)分,治疗后症状积分为(8.23±1.05)分。两组治疗前症状积分比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组症状积分较治疗前均显著降低,差异有统计学意义(*P*<0.05),观察组症状积分明显比对照组低,差异有统计

学意义(*P*<0.05)。

2.3 两组血清 Cys-C 水平变化 观察组治疗前血清 Cys-C 为(3.54±0.77)mg/L,治疗后血清 Cys-C 为(0.79±0.14)mg/L;对照组治疗前血清 Cys-C 为(3.51±0.78)mg/L,治疗后血清 Cys-C 为(1.57±0.35)mg/L。两组治疗前血清 Cys-C 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组血清 Cys-C 水平较治疗前均显著降低,差异有统计学意义(*P*<0.05),观察组血清 Cys-C 水平明显比对照组低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 两组临床疗效比较 观察组治疗后临床疗效总有效率为 93.02%,明显优于对照组的 67.44%,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	43	22(51.16)	18(41.86)	3(6.98)	40(93.02)*
对照组	43	14(32.56)	15(34.88)	14(32.56)	29(67.44)

注:与对照组比较,**P*<0.05

3 讨 论

相关数据表明,大约有 2/3 的糖尿病患者存在亚临床或临床周围神经病变症状,有 50% 的糖尿病患者有对称性多神经病变,25% 的患者有腕管综合征,5% 的患者有自主神经病变,少部分患者有非对称性远端神经病变^[9]。近年来的研究提出,糖尿病周围神经病变的发生和代谢紊乱、血管功能障碍、氧化应激、神经营养因子缺乏存在着密切的关系^[10-11]。高血糖本身便可对神经产生一定的毒性作用,持续的高血糖会引发神经传导功能障碍;且糖代谢紊乱会使神经内膜中微血管循环发生改变,同时此类患者常有血液流变等异常现象,纤维蛋白原容易沉积,可引发管腔狭窄、闭塞等,致使神经缺血、缺氧,导致原发性轴突变性、继发性脱髓鞘等,最终形成神经病变。而在糖尿病周围神经病变中,由于 NGF 的减少或缺乏,致使逆向运输至神经元的 NGF 减少,损伤神经元^[12]。因此,对于该病的治疗不仅需有效控制血糖,同时还应给予改善循环、营养神经类药物。

鼠 NGF 主要是由小鼠颌下腺所分离纯化的生物活性蛋白,相对分子质量为 26.5×10³,其具有保护感觉神经元、交感神经元的效果,有助于缓解损伤程度,促使再生的神经纤维得以生长,恢复神经功能^[13]。相关研究证实,在周围神经遭受损伤后,其相应的轴突、胞体可利用外源性的 NGF,令 NGF 到达相应的胞体,经过一系列的代谢合成,促使轴突定向再生,促进髓鞘形成,避免脱髓鞘病变,使胞体和靶器官的神经功能环路得以重建^[14-15]。临床上有关 NGF 在周围神经损伤后的再生及修复作用已得到广泛证实。赵重熙等^[16]研究得出结论,鼠 NGF 可有效缓解神经功能

损害症状,有助于周围神经运动纤维的再生。

Cys-C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族种的成员,属半胱氨酸蛋白酶抑制剂,在糖尿病周围神经病变的发生、发展过程中发挥的作用极其重要。Cys-C 可对同型半胱氨酸(Hcy)分解相关酶的过程产生抑制作用,改善 Hcy 水平,而高水平的 Hcy 可导致氧化应激反应,损伤血管内皮细胞,进而损伤神经髓鞘碱基蛋白,形成周围神经损伤。袁娟^[17]的报道指出,在糖尿病周围神经病变患者中,血清 Cys-C 明显高于健康人群。陈兰英等^[18]研究也证实,血清 Cys-C 可反映糖尿病周围神经病变的严重程度,对其的监测有助于疾病的早期诊治、预防。

本研究显示,胰岛素泵联合鼠 NGF 的患者治疗后血清 Cys-C 降低程度更明显,分析鼠 NGF 可改善患者神经元有关,但具体作用机制有待进一步深入研究。HU 等^[19]的研究证实,在改善糖尿病周围神经病变患者神经元损伤程度后,有助于降低血清 Cys-C 的表达。此外,研究还显示,联合鼠 NGF 的患者治疗后 MCV、SCV 得到明显提高,症状积分明显改善,且治疗后总有效率高达 93.02%,效果优于单独使用胰岛素泵的患者,与官常荣等^[20]研究具有相似性。通过分析,由于联合用药有助于改善周围神经损伤,缓解疾病严重程度,提高治疗效果,其内在机制可能和联合用药对血清 Cys-C 表达抑制作用更明显相关。

综上所述,鼠 NGF 联合胰岛素泵可有效抑制糖尿病周围神经病变患者血清 Cys-C 的表达,通过对血清 Cys-C 的检测给予针对性的治疗,有助于提高治疗效果。

参考文献

- [1] 蚁淳,陈佩仪,陈琳莹. 糖尿病周围神经病变诊断、治疗和护理的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(12):1363-1366.
- [2] MERRIWETHER E N, HASTINGS M K, BOHNERT K L, et al. Impact of foot progression angle modification on plantar loading in individuals with diabetes mellitus and peripheral neuropathy[J]. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016, 2(1):15-23.
- [3] 率红莉,汪津洋. 糖尿病周围神经病变治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(4):377-382.
- [4] PARK J H, KANG S S, KIM J Y, et al. Nerve growth factor attenuates apoptosis and inflammation in the diabetic cornea[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(15): 6767-6775.
- [5] 董飞,郎丰龙. 2 型糖尿病周围神经病变患者的血清胱抑

- 素 C 水平及其临床意义[J]. 中国医药指南, 2016, 14(8): 101-102.
- [6] 张研,崔巍,温言,等. 2 型糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸水平的检测及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(5):998-1003.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8):2-4.
- [8] 陆祖谦,丁维. 糖尿病周围神经病变诊治进展[J]. 药品评价, 2013, 10(17):35-42.
- [9] PASNOOR M, DIMACHKIE M M, KLUDING P, et al. Diabetic neuropathy Part 1: Overview and symmetric phenotypes[J]. *Neurol Clin*, 2013, 31(2):425-445
- [10] 聂发传,石英. 糖尿病周围神经病变发生机制研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(1):122-125.
- [11] PAPANAS N, ZIEGLER D. Emerging drugs for diabetic peripheral neuropathy and neuropathic pain[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2016, 21(4):393-407.
- [12] 胡影影,李全民. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(20):4050-4053.
- [13] 齐刚,李竞,刘勇. α -硫辛酸联合鼠神经生长因子治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(12):1241-1244.
- [14] DOSREIS R C, KOPRUSZINSKI C M, NONES C F, et al. Nerve growth factor induces facial heat hyperalgesia and plays a role in trigeminal neuropathic pain in rats[J]. *Behav Pharmacol*, 2016, 27(6):528-535.
- [15] SONG J N, LIU Z W, SUI L, et al. Dynamic expression of nerve growth factor and its receptor Trk A after sub-arachnoid hemorrhage in rat brain[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(8):1278-1284.
- [16] 赵重熙,马军,何宁,等. 局部应用神经生长因子对周围神经损伤后骨折早期愈合的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(15):2320-2324.
- [17] 袁娟. 糖尿病周围神经病变患者血浆 Hcy 和 Cys-C 水平变化及意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(12):2119-2121.
- [18] 陈兰英,郑芬萍,李红. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清胱抑素 C 水平及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8):700-703.
- [19] HU Y, LIU F, SHEN J, et al. Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study of a Chinese type 2 diabetic population[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(5):641-648.
- [20] 官常荣,朱英标,丁莉,等. 鼠神经生长因子联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10):892-894.

(收稿日期:2017-07-11 修回日期:2017-09-29)