

银杏叶片治疗糖尿病周围神经病变

魏学娟¹, 陈雪辉², 吴浩^{1*}, 王缙³

- (1. 北京市丰台区方庄社区卫生服务中心, 北京 100070;
2. 新乡医学院第一附属医院内分泌科, 河南 卫辉 453100;
3. 南阳医学高等专科学校第三附属医院, 河南 南阳 473000)

〔摘要〕 目的:探讨银杏叶片联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效。方法:对 144 例 DPN 患者随机分为对照组、治疗组和依帕司他组,各组均为 48 例。在一般治疗的基础上,对照组给予甲钴胺片(0.5 mg, tid),治疗组给予银杏叶片(19.2 mg, tid)联合甲钴胺片(0.5 mg, tid),依帕司他组采用依帕司他片(50 mg, tid)联合甲钴胺片(0.5 mg, tid)治疗。12 周后,比较治疗前后各组及各组间症状、体征及神经传导速度(包括腓总神经和正中神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV))的变化。结果:与对照组进行比较,治疗组改善 DPN 的总有效率 81.82%,明显优于对照组 64.58%($P<0.05$);正中、腓总神经传导速度(MNCV 和 SNCV)均显著提高,差异有显著性意义($P<0.05$)。结论:采用银杏叶片联合甲钴胺片治疗 DPN 能明显改善患者症状、体征、神经传导功能,从而达到良好的治疗效果。

〔关键词〕 糖尿病周围神经病变;银杏叶片;依帕司他;甲钴胺

〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)09-0273-04

Observation on Efficacy of *Ginkgo biloba* Extraction in Treating Patients with Biabetic Peripheral Neuropathy

WEI Xue-juan¹, CHEN Xue-hui², WU Hao^{1*}, WANG Liao³

- (1. General Practical Department of Fang Zhuang Community Health Service Center, Beijing 100070, China; 2. Endocrinological Department of the First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China; 3. Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To explore the effect of *Ginkgo biloba* tablets combined with methylcobalamin in treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Method:** One hundred and forty-four patients with diabetic neuropathy were randomly divided into three groups: the treatment group ($n=48$), the control group ($n=48$) and epalrestat group ($n=48$), administered with *G. biloba* tablets combined with methylcobalamin, epalrestat combined with methylcobalamin, respectively, for 12 weeks. In the meantime, their other treatment was same. Then changes of nervous symptoms, physical signs and conduction velocity of the three groups were observed and estimated before and after the treatment. **Result:** The curative effect of treatment group was obviously superior to the control group in the total effective rate (81.82% to 64.58%, $P<0.05$) and the sensory nerves conduction velocity (SNCV) and the motor nerve conduction velocity (MNCV) of median and peroneal nerves ($P<0.05$). **Conclusion:** These results suggest that *G. biloba* tablets combined with methylcobalamin has better efficacy in improving subjective symptoms, physical signs and nerve function than methylcobalamin in the treatment of diabetic neuropathy, providing a clinically significant means of treating diabetic neuropathy.

〔Key words〕 diabetic peripheral neuropathy; *Ginkgo biloba* tablets; epalrestat; methylcobalamin

〔收稿日期〕 20110920(015)

〔第一作者〕 魏学娟, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合内分泌学研究, Tel:13051357828, E-mail: 183445200@qq.com

〔通讯作者〕 * 吴浩, 副主任医师, 从事全科医学研究, Tel:0373-67609064, E-mail: wushunzhe@sohu.com

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是一种常见的糖尿病并发症,可累及神经系统的任何部位,其导致的肢体麻木、疼痛、感觉异常等症状严重影响患者生活质量,是使糖尿病患者致残的最常见原因^[1]。尽管有研究证实依帕司他可以通过抑制醛糖还原酶在多元醇代谢通路中的活性,减少山梨醇和果糖在周围神经细胞内的蓄积^[2-3],有效地改善 DPN,但其副作用多,更因其昂贵的价格限制其临床上普及应用。因此,充分发挥中医药优势,开发具有改善 DPN 的中药非常必要,也是近年来研究的热点。本院在应用基础药物治疗的前提下,采用银杏叶联合甲钴胺治疗 DPN,

观察其疗效,旨在寻求更有效的治疗措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察对象为本院门诊的 DPN 患者,均符合 DPN 的诊断标准^[4],排除其他原因造成的神经损害。临床表现为肢体麻木、疼痛,运动障碍等周围神经损害。查体可见深、浅感觉障碍,多呈对称性,下肢较上肢严重,远端重于近端,重者可见肌肉萎缩、肌张力下降、腱反射减弱、下肢瘫痪。肌电图示正中神经及腓神经的传导速度减慢。将 144 例患者随机分为对照组、治疗组和依帕司他组,各组均 48 例。3 组治疗前一般情况比较无显著性差异(表 1)。

表 1 治疗前各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (男/女)	年龄 /岁	DM 病程 /年	DPN 病程 /年	HbA1c /%
对照	48 (26/22)	62. 12 $\pm$ 4. 34	11. 82 $\pm$ 4. 28	5. 64 $\pm$ 1. 83	5. 24 $\pm$ 0. 39
治疗	48 (23/25)	63. 22 $\pm$ 5. 39	11. 58 $\pm$ 3. 47	5. 60 $\pm$ 1. 75	5. 32 $\pm$ 0. 33
依帕司他	48 (25/23)	63. 38 $\pm$ 5. 35	12. 16 $\pm$ 3. 82	5. 71 $\pm$ 1. 69	5. 46 $\pm$ 0. 41

组别	FPG /mmol·L ⁻¹	SBP /mmHg	DBP /mmHg	TC /mmol·L ⁻¹	LDL /mmol·L ⁻¹
对照	6. 29 $\pm$ 0. 97	131. 58 $\pm$ 7. 27	79. 88 $\pm$ 2. 59	4. 19 $\pm$ 0. 44	2. 13 $\pm$ 0. 26
治疗	6. 20 $\pm$ 0. 93	128. 95 $\pm$ 7. 98	81. 00 $\pm$ 3. 51	4. 38 $\pm$ 0. 40	1. 96 $\pm$ 0. 16
依帕司他	6. 06 $\pm$ 0. 85	127. 49 $\pm$ 8. 00	80. 22 $\pm$ 2. 84	4. 32 $\pm$ 0. 37	2. 06 $\pm$ 0. 19

注:1 mmHg=0. 133 kPa。

1.2 给药 治疗前对全部患者进行糖尿病防治教育,严格控制饮食、适当运动、口服降糖药或胰岛素控制血糖,对高血压患者进行控制血压及降脂治疗,并且停用口服镇痛药。在此基础上,对照组给予甲钴胺片,0. 5 mg/次,tid,在此基础上,治疗组和依帕司他组分别加用银杏叶片,19. 2 mg/次,tid 和依帕司他 50 mg/次,tid,口服,连续治疗 12 周。

1.3 数据采集 治疗前后,对所有患者进行询问症状、进行膝反射等检查并记录;室温保持在 24 ~ 28 ℃,采用肌电图仪对全部患者作神经电生理检查,使用表面电极(刺激和记录),测定主侧肢体正中神经、腓总神经的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)。

1.4 疗效判定^[5] ①显效:自觉症状消失,膝腱反射基本恢复正常,振动觉恢复正常,正中神经和腓总神经的神经传导速度较前增加 $> 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ 或恢复正

常;②有效:自觉症状明显减轻,膝腱反射、振动觉好转,正中神经和腓总神经的神经传导速度较前增加,但幅度 $< 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$;③无效:自觉症状无好转,膝腱反射、振动觉无改善,正中神经和腓总神经的神经传导速度无变化。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 16. 0 软件对实验结果进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后数据比较采用配对 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析及最小显著性差检验;计数资料采用 χ^2 检验,效应的强弱采用秩和检验的两两比较。 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 治疗过程中失访 4 人,1 位脑卒中死亡,2 位拒绝继续治疗,1 位随女儿去了异地。治疗后 3 组的治疗结果进行比较,各组间的有效率、显效率和总有效率差异均有统计学意义($P < 0. 05$) (表 2)。

表 2 各组治疗后疗效的比较

例(%)

组别	例数(男/女)	有效	显效	无效	总有效率
对照	48(26/22)	13(27.08)	18(37.50)	17(35.42)	31(64.58)
治疗	45(22/23)	23(52.27)	13(29.55)	8(18.18)	36(81.82) ¹⁾
依帕司他	47(25/22)	29(61.70)	14(29.79)	4(8.51)	43(91.49) ^{1,2)}

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$;与治疗组比较²⁾ $P<0.05$ 。

2.2 各组间疗效的比较 各组资料进行秩和检验的两两比较,治疗组和对照组比较,差异有显著意义($P<0.05$);依帕司他组和对照组比较,差异有显著意义($P<0.01$);治疗组和依帕司他组比较,差异无显著意义。

2.3 神经传导速度变化比较 治疗前,3组进行比较,差异无显著性意义。治疗后,治疗组、对照组和

依帕司他组的神经传导速度与其治疗前进行比较,差异均有显著性意义($P<0.05$)。

治疗后,和对照组进行比较,治疗组和依帕司他组腓总神经和正中神经的神经传导速度(MNCV和SNCV)提高,差异均有显著性意义($P<0.05$);和依帕司他组进行比较,治疗组的神经传导速度(MNCV和SNCV)略减低,差异无显著性意义(表3)。

表 3 各组治疗前后神经传导速度的变化($\bar{x}\pm s,n=48$)

组别	时间	MNCV/ $m\cdot s^{-1}$		SNCV/ $m\cdot s^{-1}$	
		腓总神经	正中神经	腓总神经	正中神经
对照	前	37.33 $\pm$ 1.90	38.30 $\pm$ 2.11	34.32 $\pm$ 1.87	35.02 $\pm$ 1.51
	后	41.89 $\pm$ 2.32 ¹⁾	43.78 $\pm$ 2.38 ¹⁾	38.62 $\pm$ 1.78 ¹⁾	39.24 $\pm$ 1.86 ¹⁾
治疗	前	36.88 $\pm$ 2.47	38.42 $\pm$ 2.47	34.12 $\pm$ 1.96	35.26 $\pm$ 1.84
	后	48.71 $\pm$ 2.70 ^{1,2)}	49.87 $\pm$ 2.57 ^{1,2)}	43.20 $\pm$ 2.14 ^{1,2)}	43.95 $\pm$ 2.15 ^{1,2)}
依帕司他	前	36.57 $\pm$ 2.36	38.74 $\pm$ 2.50	34.29 $\pm$ 2.00	34.89 $\pm$ 1.78
	后	53.26 $\pm$ 2.74 ^{1,2)}	55.21 $\pm$ 2.96 ^{1,2)}	46.17 $\pm$ 2.31 ^{1,2)}	47.79 $\pm$ 2.34 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

DPN是糖尿病常见的慢性并发症之一,其发病机制尚未完全阐明。目前多认为主要因糖代谢紊乱,山梨醇旁路代谢增强,以致山梨醇增多在神经细胞内大量蓄积,引起细胞内渗透压增高,细胞肿胀变性,神经节段性脱髓鞘。另外,长期高血糖导致神经滋养血管的内皮细胞增生、血管壁内脂肪和多糖类沉积,基底膜增厚及透明变性,以致管腔狭窄、闭塞及血栓形成,神经组织缺血缺氧。再者,神经营养因子缺乏及免疫损伤。上述因素共同作用导致DPN。

银杏叶片是银杏叶的提取物(*Ginkgo biloba* extract,EGB),主要生物活性物质为黄酮苷类和银杏内脂。以往的研究表明,EGB可以有效地防治脑缺血^[6],保护神经元^[7],预防周围神经病变^[8]。EGB也可以促进膈肌的葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)mRNA的表达,增加有氧氧化能力,糖酵解能力和呼吸链的功能^[9],改善糖代谢。并且,EGB具有广泛的药理作用:①通过抑制血小板活化因子(PAF)和血栓烷素(TXA₂)形成,降低血液黏度,抑制血小板聚集及血栓形成^[10];②通过提高红细胞超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,

清除自由基;降低可溶性细胞间细胞黏附分子-1(sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1),保护血管内皮^[11];③降低血浆血管性血友病因子(vWF)的水平,提高血浆血管内皮舒张因子(endothelium derived relaxing factor,EDRF)水平,从而增加其介导的cAMP浓度^[12],扩张血管,促进血液循环;④降低TC,TG,LDL-C,APOB,LP(a)水平,抑制脂质代谢紊乱和抗动脉粥样硬化^[13]。

本研究应用甲钴胺联合银杏叶治疗DPN,虽然各组都可改善患者的症状以及神经传导速度,但治疗组的疗效更显著,和依帕司他组进行比较,差异无显著意义。而且,其疗效的总有效率为81.82%,与对照组进行比较,差异有显著意义。本研究结果显示银杏叶片可以很好的改善NPN,这和以往的报道结果相一致。其原因可能与EGB的药理作用对DPN的病理生理基础有良好的针对性有关。另外,甲钴胺可以通过参与甲基转移促进神经组织内核酸、蛋白质及卵磷脂合成,促进损伤髓鞘的修复^[14-15]。银杏叶和甲钴胺两种药物联合应用,可以从不同方面改善DPN患者周围末梢神经的代谢与功能。

本研究在整个治疗过程中未发现明显的不良反应,患者耐受性好。甲钴胺联合银杏叶可作为一种有效的治疗 DPN 的手段,值得在临床上推广应用。

[参考文献]

[1] Wang W, Balamurugan A, Biddle J, et al. Diabetic neuropathy status and the concerns in underserved rural communities: challenges and opportunities for diabetes educators[J]. Diabetes Educ,2011, 37(4):536.

[2] Kawai T, Takei I, Tokui M, et al. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes, in relation to suppression of N-carboxymethyl lysine[J]. J Diabetes Complications,2010,24(6):424.

[3] Endo S, Matsunaga T, Fujita A, et al. Rat aldose reductase-like protein (AKR1B14) efficiently reduces the lipid peroxidation product 4-oxo-2-nonenal[J]. Biol Pharm Bull,2010,33(11):1886.

[4] 何霞,于杰,朱苹. 长春西汀治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2010,13(11):79.

[5] 李剑波,陈家伟. 糖尿病外周神经病变的发病机理研究进展[J]. 国外医学:内分泌学分册,2004,24(2):82.

[6] Saleem S, Zhuang H, Biswal S, et al. *Ginkgo biloba* extract neuroprotective action is dependent on heme oxygenase 1 in ischemic reperfusion brain injury[J]. Stroke,2008,39(12):3389.

[7] Da Silva G G, Zaroni J N, Buttow N C. Neuroprotective action of *Ginkgo biloba* on the enteric nervous system of diabetic rats [J]. World J Gastroentero, 2011, 17(7):898.

[8] Oztürk G, Anlar O, Erdoğan E, et al. The effect of

Ginkgo extract EGb761 in cisplatin-induced peripheral neuropathy in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2004, 196(1):169.

[9] Li X S, Fu Y Q, Zhou B, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extraction on contraction capacity of diaphragm from type 2 diabetic rats[J]. Chin J Applied Physiol, 2010,26(2):249.

[10] Hariu H, Hirohashi Y, Torigoe T, et al. Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of inhibitor of apoptosis protein family, livin/ML-IAP in lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2005,11(3):1000.

[11] Li X S, Fu X J, Lang X J. Effect of extract of *Ginkgo biloba* on soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with early diabetic nephropathy[J]. 2007,27(5):412.

[12] Li X S, Zheng W Y, Lou S X, et al. Effect of Ginkgo leaf extract on vascular endothelial function in patients with early stage diabetic nephropathy[J]. Chin J Integr Med,2009,15(1):26.

[13] Lim S, Yoon J W, Kang S M, et al. EGb761, a *Ginkgo biloba* extract, is effective against atherosclerosis *in vitro*, and in a rat model of type 2 diabetes[J]. PLoS One,2011,6(6): e20301.

[14] Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S, et al. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats[J]. Eur J Clin Invest, 2011,41(4):442.

[15] Jian-bo L, Cheng-ya W, Jia-wei C, et al. The preventive efficacy of methylcobalamin on rat peripheral neuropathy influenced by diabetes via neural IGF-1 levels[J]. Nutr Neurosci,2010,13(2):79.

[责任编辑 邹晓翠]