

· 慢病防治研究 ·

# 盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺对糖尿病神经源性膀胱患者疗效及其机制的研究

叶发根<sup>1</sup>, 廖解志<sup>1</sup>, 周晓慧<sup>2</sup>, 沈建强<sup>1</sup>, 谢毓芳<sup>1</sup>, 陈红<sup>1</sup>

1. 湖州市中心医院泌尿外科, 浙江 湖州 313000; 2. 湖州市中心医院内分泌科

**摘要:**目的 探讨盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺对糖尿病神经源性膀胱患者的疗效及机制。方法 将湖州市中心医院2015年3月—2016年6月收治的90例糖尿病神经源性膀胱患者随机分为2组, 每组45例。对照组予 $\alpha$ -硫辛酸治疗; 治疗组在 $\alpha$ -硫辛酸基础上予盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺治疗。干预前后采血测定血清氧化应激指标、神经活性指标、早期肾损伤指标, 进行尿动力学分析, 同时对比临床疗效及不良反应状况。结果 治疗组的有效率为88.89%, 显著高于对照组的71.11% ( $P < 0.05$ )。干预后治疗组最大尿流率、最大尿流率时逼尿肌压力、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、脑源性神经营养因子(BDNF)显著升高, 且明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。干预后治疗组膀胱残余尿量、膀胱最大测压容量、血清活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、P物质(SP)、神经肽Y(NPY)、胱抑素C(CysC)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -GT)显著降低, 且明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。2组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺对糖尿病神经源性膀胱患者疗效确切, 降低血清CysC、 $\gamma$ -GT水平, 改善氧化应激和神经活性指标, 安全性高。

**关键词:** 盐酸特拉唑嗪; 甲钴胺; 糖尿病神经源性膀胱;  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶; 胱抑素C水平

**中图分类号:** R587.2 R694 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)08-1365-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.08.027

**Effect and mechanism of terazosin hydrochloride combined Mecobalamin on diabetic neurogenic bladder** YE Fa-gen, LIAO Jie-zhi, ZHOU Xiao-hui, et al. Department of Urology, Huzhou Central Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect and mechanism of terazosin hydrochloride combined Mecobalamin on diabetic neurogenic bladder. **Methods** Ninety cases of diabetic neurogenic bladder in our hospital from March, 2015 to June, 2016 were randomly divided into 2 groups, with 45 cases in each group. The patients in the control group received alpha lipoic acid, while the patients in the treatment group received terazosin hydrochloride combined with Mecobalamin based on alpha lipoic acid. Before and after the intervention, serum oxidative stress indices, neural activity index, early renal injury index were tested. Urodynamics were analyzed, and the clinical efficacy and adverse reactions were compared.

**Results** The effective rate of the treatment group was 88.89%, which was higher than that (71.11%) of control group ( $P < 0.05$ ). After the intervention, maximum urinary flow rate, detrusor pressure at maximum urinary flow rate, glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), brain derived neurotrophic factor (BDNF) of the treatment group were significantly increased, and significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After the intervention, bladder residual urine volume, bladder maximum pressure capacity, oxygen activity (ROS), malondialdehyde (MDA), substance P (SP), neuropeptide Y (NPY), cystatin C (CysC), gamma glutamyl-transferase ( $\gamma$ -GT) of the treatment group were significantly reduced, and significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference on the incidence of adverse reaction between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Terazosin hydrochloride combined Mecobalamin have exact efficacy on patients with diabetic neurogenic bladder, it can reduce the CysC and  $\gamma$ -GT level, improve the oxidative stress and neural activity, with high safety.

**Key words:** Terazosin hydrochloride; Mecobalamin; Diabetic neurogenic bladder; Gamma glutamyl-transpeptidase; Cystatin C

糖尿病神经源性膀胱(DNB)是糖尿病并发症之一,以病程长、血糖控制差者多见,常伴排尿困难和泌尿系统感染,严重影响患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。采取及时、有效的手段来恢复 DNB 患者尿动力学,保护肾脏功能是治疗的关键。临床药物多从改善糖尿病神经损伤方面入手,甲钴胺作为常用药物逐步受到临床重视,

其促进多种神经修复物质合成,从而改善受损神经以及临床症状<sup>[3]</sup>。特拉唑嗪可选择地阻断膀胱颈、前列腺腺体内及被膜 $\alpha 1$ 受体,降低尿道阻力,疗效确切,临床得到广泛的应用<sup>[4]</sup>。本次收集我院90例糖尿病神经源性膀胱患者,来探讨盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺对血清氧化应激指标、神经活性指标、早期肾损伤指标的影响。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集我院2015年3月—2016年6月

**基金项目:**浙江省湖州市公益性技术应用研究项目(2014GYB-09)

**通信作者:**叶发根, E-mail: yefagen7701@163.com

收治的90例糖尿病神经源性膀胱患者,符合纳入标准:①糖尿病参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》<sup>[5]</sup>,伴不同程度排尿困难,经尿流动力学证实神经源性膀胱;②年龄在57~72岁。患者家属知情且同意。研究方案经本院医学伦理委员会审核通过。将90例糖尿病神经源性膀胱患者按随机分组方法,分为对照组45例和治疗组45例。对照组:男性24例,女性21例,平均年龄(61.02±6.58)岁,平均糖尿病病程(13.25±3.46)年,平均DNB病程(4.52±1.01)年;治疗组:男性25例,女性20例,平均年龄(60.91±6.47)岁,平均糖尿病病程(12.83±3.52)年,平均DNB病程(4.47±1.05)年,2组间一般资料数据对比,具有可比性( $P>0.05$ )。

1.2 排除标准 ①合并肝/肾严重功能不全、心脑血管疾病及血压控制较差;②既往1月内曾服用促胃肠动力、 $\alpha 1$ 受体阻滞剂治疗;③合并糖尿病急性并发症,泌尿系统感染;④由于前列腺肥大,药物性及尿路梗阻性原因导致排尿困难;⑤癫痫、处于妊娠期或哺乳期,伴精神疾患无法配合治疗及检查;⑥基础资料不全,依从性低,治疗依从性差。

1.3 治疗方案 2组患者予糖尿病基础治疗,口服降糖药物,制定合理的饮食方案,个体化控制血糖、血压、血脂,必要时静脉滴注胰岛素,泌尿系统感染者抗感染治疗。对照组予 $\alpha$ -硫辛酸(hameln pharmaceuticals GmbH,国药准字J20090105)0.6g+250ml生理盐水静脉滴注,1次/d;治疗组在 $\alpha$ -硫辛酸上予盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺治疗,盐酸特拉唑嗪片(海南绿岛制药有限公司,国药准字H10950155)1mg口服,1次/d,甲钴胺注射液(卫材药业有限公司,国药准字J20070063)2mg+100ml生理盐水避光静脉滴注,1次/d,共治疗4周为一疗程。治疗期间以尿/便常规、肝/肾功能及心电图作指标,记录患者用药反应以及不良事件。

1.4 临床疗效标准 ①显效为治疗4周后尿频、尿急、尿不尽等消失,B超提示残余尿量较治疗前减少 $\geq 75\%$ ;②有效为治疗4周后尿频、尿急、尿不尽等有所好转,偶有排尿不适或遗尿,50% $\leq$ 残余尿量较治疗前减少 $<75\%$ ;③无效为治疗4周后尿频、尿急、尿不尽等无明显好转,残余尿量较治疗前减少 $<50\%$ 。有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 尿动力学分析 主要包括:最大尿流率、膀胱残余尿量、膀胱最大测压容量、最大尿流率时逼尿肌压力等,参照国际尿控协会(international continence society, ICS)<sup>[6]</sup>操作程序进行,仪器为加拿大Laborie尿流动力学检查仪,B超测定残余尿量,为避免误差,由我院2名执业医师进行操作。

1.6 临床相应指标检测 干预前后收集血液3~5

ml,离心取血清采用化学比色法检测血清活性氧(ROS)、谷胱甘肽(GSH)表达水平,采用分光光度计法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)表达水平,仪器为奥林巴斯2700全自动生化分析仪;采用放射免疫法测定P物质(SP)表达水平,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测神经肽Y(NPY)、脑源性神经营养因子(BDNF)表达水平,仪器为Labsystems Multiskan MS芬兰352型酶标仪;采用胶乳增强免疫比浊法测定血清胱抑素C(CysC)表达水平,采用速率法检测 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -GT)表达水平。

1.7 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 $t$ 检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验,等级资料用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 治疗组有效率为88.89%,显著高于对照组的71.11%( $Z = -2.327, P < 0.05$ ),见表1。

表1 2组糖尿病神经源性膀胱患者临床疗效对比[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	有效率(%)
对照组	45	14(31.11)	18(40.00)	13(28.89)	71.11
治疗组	45	23(51.11)	17(37.78)	5(11.11)	88.89
Z值				-2.327	
P值				0.020	

2.2 尿动力学指标 治疗组干预后最大尿流率、最大尿流率时逼尿肌压力显著升高,膀胱残余尿量、膀胱最大测压容量显著降低;且各指标均优于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 2组糖尿病神经源性膀胱患者尿动力学指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	最大尿流率 (ml/s)	膀胱残余尿量 (ml)	膀胱最大测压 容量(ml)	最大尿流率时逼 尿肌压力(kPa)
对照组	45	干预前	4.85±1.16	189.32±42.58	576.35±78.62	1.34±0.54
		干预后	6.29±2.58 <sup>a</sup>	101.22±34.51 <sup>a</sup>	501.33±70.20 <sup>a</sup>	2.14±0.62 <sup>a</sup>
治疗组	45	干预前	4.74±1.27	191.07±40.37	580.04±79.11	1.35±0.57
		干预后	7.51±2.16 <sup>ab</sup>	48.65±24.63 <sup>ab</sup>	443.17±64.48 <sup>ab</sup>	2.82±0.70 <sup>ab</sup>

注:与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 氧化应激指标 干预后治疗组ROS、MDA指标降低,GSH、SOD指标升高( $P < 0.05$ );且各指标均显著优于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 2组糖尿病神经源性膀胱患者氧化应激指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ROS( $\mu$ mol/L)	GSH(U/L)	MDA( $\mu$ mol/L)	SOD(U/L)
对照组	45	干预前	801.23±94.53	167.58±25.86	7.02±1.32	74.32±8.69
		干预后	614.31±85.67 <sup>a</sup>	196.34±28.96 <sup>a</sup>	5.86±1.13 <sup>a</sup>	87.53±10.54 <sup>a</sup>
治疗组	45	干预前	804.52±95.71	168.41±26.17	6.97±1.28	75.10±8.74
		干预后	391.85±80.24 <sup>ab</sup>	245.38±31.40 <sup>ab</sup>	4.43±1.07 <sup>ab</sup>	102.33±11.60 <sup>ab</sup>

注:与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 神经活性指标 干预后,治疗组血清SP、NPY指标降低,BDNF指标升高( $P < 0.05$ );且各指标均显著优于对照组( $P < 0.05$ ),见表4。

2.5 早期肾损伤指标 干预后,治疗组血清CysC、 $\gamma$ -GT指标降低( $P < 0.05$ );且显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表5。

表4 2组糖尿病神经源性膀胱患者神经活性指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	SP(pg/ml)	NPY(ng/ml)	BDNF(ng/ml)
对照组	45	干预前	12.14 ± 2.01	123.30 ± 16.86	21.34 ± 4.56
		干预后	10.24 ± 1.84 <sup>a</sup>	110.06 ± 14.41 <sup>a</sup>	27.65 ± 5.49 <sup>a</sup>
治疗组	45	干预前	12.09 ± 1.97	122.41 ± 17.42	21.45 ± 4.71
		干预后	7.37 ± 1.69 <sup>ab</sup>	98.82 ± 12.69 <sup>ab</sup>	32.27 ± 5.64 <sup>ab</sup>

注:与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表5 2组糖尿病神经源性膀胱患者早期肾损伤指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	CysC(mg/L)	$\gamma$ -GT(U/L)
对照组	45	干预前	1.84 ± 0.61	48.32 ± 14.62
		干预后	1.43 ± 0.55 <sup>a</sup>	40.16 ± 11.58 <sup>a</sup>
治疗组	45	干预前	1.82 ± 0.58	47.85 ± 14.27
		干预后	0.96 ± 0.50 <sup>ab</sup>	32.25 ± 10.17 <sup>ab</sup>

注:与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.6 2组患者不良反应 对照组轻微头昏2例,体位性低血压1例,不良反应发生率为6.67%(3/45);治疗组轻微头昏2例,体位性低血压1例,消化道症状1例,不良反应发生率为8.89%(4/45),均可耐受,2组间不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

糖尿病神经源性膀胱是糖尿病神经病变泌尿系统的主要表现,常发展至严重的尿潴留、尿失禁和尿路感染,甚至肾衰竭。相关报道即使治疗后血糖控制良好,发病率仍达到25%左右<sup>[7]</sup>。部分学者认为由糖尿病患者神经损伤所致,长期高血糖及微血管病变致周围神经病变,交感和副交感神经受损,导致膀胱功能障碍<sup>[8]</sup>。

糖尿病神经源性膀胱起病隐匿,早期易与其他疾病混淆,当病变进入晚期时会伴随显著的排尿困难,需早期行尿流动力学检查协助诊断<sup>[9]</sup>。在高血糖状态及微血管病变长期慢性损伤的状态下,造成尿流动力学及功能改变<sup>[10-11]</sup>。本次研究发现,经盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺干预后RMF、PQmax指标较高,VPR、VMBC指标较低,且临床有效率显著提高,说明特拉唑嗪联合甲钴胺对糖尿病神经源性膀胱具有一定的治疗效果,且尿流动力学改善效果较为理想。

氧化应激是导致神经损伤和微血管病变的重要机制,由于自由基表达升高和抗氧化剂表达降低,导致氧化产物超过机体负荷量,氧化应激产物持续增加,是糖尿病病情加重、周围神经功能持续损伤的重要机制<sup>[12]</sup>。目前动物实验模型已证实氧化应激反应对糖尿病神经源性膀胱起重要作用<sup>[13]</sup>。硫辛酸有助于阻止糖尿病病变患者氧化应激反应的过程<sup>[14]</sup>,动物实验发现特拉唑嗪可以改善氧自由基代谢指标(SOD、MDA)<sup>[15]</sup>,本次研究发现经盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺干预后血清ROS、MDA指标较低,GSH、SOD指标较高,说明特拉唑嗪联合甲钴胺可以降低氧化物质含量,提高抗氧化能力,有助于周围神经功能的恢复。

糖尿病神经源性膀胱发生后,神经细胞内一系列因子释放入血,故糖尿病神经源性膀胱患者伴随外周血SP、NPY、BDNF等神经活性物质表达,其水平异常与糖尿病神经损伤具有一定的相关性<sup>[16]</sup>。本次研究发现,经盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺干预后血清SP、NPY指标较低,BDNF指标较高,干预后血清CysC、 $\gamma$ -GT指标较低,说明特拉唑嗪联合甲钴胺可以促进患者的损伤周围神经功能恢复,减轻早期肾损伤,效果确切。

本次研究发现盐酸特拉唑嗪联合甲钴胺对糖尿病伴排尿困难疗效确切,可降低血清CysC、 $\gamma$ -GT水平,改善氧化应激和神经活性指标,安全性高。

### 参考文献

- [1] 郭伟,高明松,段苗,等.依帕司他联合坦索罗辛治疗糖尿病神经源性膀胱的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2015,14(12):1010-1012.
- [2] 王丽娜,周慧敏,康岩,等.糖尿病神经源性膀胱患者的尿流动力学变化及 $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺治疗的疗效[J].广东医学,2014,35(3):437-439.
- [3] 吴天天.糖脉康颗粒联合甲钴胺、依帕司他治疗糖尿病神经源性膀胱的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(3):295-299.
- [4] 王林,李文庆,闫林青,等.莫沙比利联合特拉唑嗪治疗糖尿病神经源性膀胱临床观察[J].中国实用医药,2015,10(26):127-129.
- [5] 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):2-19.
- [6] Magarifuchi H, Kusaba K, Yamakuchi H, et al. Staphylococcus saprophyticus native valve endocarditis in a diabetic patient with neurogenic bladder: A case report [J]. Journal of Infection & Chemotherapy, 2015, 21(9):695-699.
- [7] 慕晓梅.莫沙比利联合胰激肽原酶治疗糖尿病神经源性膀胱患者的治疗效果[J].糖尿病新世界,2015,35(21):28-30.
- [8] Li LF, Leung GK, Lui WM. Sacral nerve stimulation for neurogenic bladder [J]. World Neurosurgery, 2016, 90:236-243.
- [9] Niu X, Wang X, Huang H, et al. Bulbocavernosus Reflex Test for Diagnosis of Pudendal Nerve Injury in Female Patients with Diabetic Neurogenic Bladder [J]. Aging & Disease, 2016, 7(6):715-720.
- [10] 韩东,陈守臻,史本康.糖尿病膀胱病患者尿道功能改变及机制研究进展[J].山东医药,2013,53(30):90-92.
- [11] 李菊香.枸橼酸莫沙比利联合 $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病神经源性膀胱尿流动力学的影响[J].临床荟萃,2013,28(1):38-40.
- [12] 王峰,李帆,王继锋,等. $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺对糖尿病神经源性膀胱尿流动力学及血清超氧化物歧化酶的影响[J].疑难病杂志,2016,15(5):456-459.
- [13] 陈潮江,周兴,郑煜,等.神经干细胞移植治疗糖尿病大鼠神经源性膀胱的实验研究[J].国际泌尿系统杂志,2013,33(2):145-148.
- [14] 姜旭,张立英,杨景超,等.糖尿病周围神经病变的氧化应激反应研究[J].医学信息,2015(29):72.
- [15] 孙玉明,李英,王月月,等.盐酸特拉唑嗪降解产物的结构鉴定[J].色谱,2016,34(5):490-497.
- [16] 叶明宝,杜昌国,燕群峰,等. $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺治疗对糖尿病神经源性膀胱患者尿流动力学及神经氧化损伤程度的影响[J].海南医学院学报,2016,22(22):2724-2727,2731.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2016-11-18