

A randomized clinical study of Domestic clopidogrel lipoic acid and cilostazol in treatment of diabetic limbs complications

Zhu Shujin¹, Li Xinlei², Huo Hong³, Zhao Beier³

¹ The people's liberation army 323 hospital, Xi'an, Shanxi, China

² Guoyang county people's hospital, Guoyang, Anhui, China

³ Suzhou city hospitals, Suzhou, Anhui, China

Received: Nov, 19, 2014

Accepted: Feb, 11, 2015

Published: Apr, 25, 2015

DOI: 10.14725/gjcr.v2n1a941

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjcr.v2n1a941>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Objective: To observe efficacy and safety of domestic clopidogrel cilostazol in treatment of diabetic limbs complications. **Methods:** 120 cases of diabetic patients with limb complications were randomly selected, including 60 cases of lower extremity arterial disease (PAD) and 60 patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN) patients. According to the random number list, they were randomly divided into treatment group of 60 patients, DPN and PAD were given mecobalamin 0.5mg / times, lipoic acid 500mg / d, alprostadil 10ug / d, DPN patients while giving epalrestat 50mg / times. The control group while giving cilostazol 0.1g, 2 times / d, plus clopidogrel treatment groups 150mg / d in the control group, based on continuous treatment for 8 weeks. Clinical evaluation of the two groups was made and conduction velocity of MNCV and SNCV was compared. **Results:** Analysis of DPN subgroup showed that the treatment group was efficient (73.4% vs 46.7%, $P = 0.035$), total efficiency (93.3% vs 73.3%, $P = 0.038$) were significantly higher, PAD subgroup analysis showed the efficiency of the treatment group was (70% vs 43.3%, $P = 0.035$), total efficiency (93.3% vs 73.3%, $P = 0.038$) were significantly higher. MNCV CKS nerve (54.3 ± 4.8 vs 50.5 ± 5.1) and the peroneal nerve (34.7 ± 3.2 vs 30.9 ± 3.4) conduction velocity improved more significantly. SNCV CKS nerve (43.4 ± 4.9 vs 38.2 ± 3.8) and the peroneal nerve (35.1 ± 5.6 vs 32.9 ± 5.4) conduction velocity, the treatment group improved significantly than the control group. PAD subgroup analysis, ABI degree of improvement (0.9 ± 0.3 vs 0.8 ± 0.3), dorsal blood flow (35.2 ± 3.6 vs 31.5 ± 4.2), popliteal artery blood flow (64.2 ± 5.6 vs 58.4 ± 7.4) were better than the control group. Compared with clopidogrel, cilostazol did not increase in adverse events during treatment process. **Conclusion:** Clopidogrel cilostazol treatment of diabetic limb complications becomes safe and effective treatment of DPN and PAD, which can be used as a combination therapy.

Key words

clopidogrel ; diabetic peripheral neuropathy ; diabetic lower extremity arterial disease ; clinical research

硫酸氢氯吡格雷联合西洛他唑治疗糖尿病四肢并发症的临床疗效观察

朱淑金¹, 李沁蕾², 霍红³, 赵贝儿³

¹ 解放军第 323 医院, 陕西西安, 中国

² 涡阳县人民医院, 安徽涡阳, 中国

³ 宿州市立医院, 安徽宿州, 中国

通讯作者: 曹文婷, Email: 1946952573@qq.com

【摘要】目的 观察国产氯吡格雷联合西洛他唑治疗糖尿病四肢并发症的有效性及其安全性。方法 随机入选 120 例糖尿病四肢并发症患者, 其中糖尿病周围神经病变 (DPN) 患者 60 例, 下肢动脉病变 (PAD) 60 例。按照随机数列表, 随机分为治疗组 60 例, DPN 及 PAD 均给予甲钴胺 0.5mg/次, 硫辛酸 500mg/d, 前列地尔 $10 \mu\text{g/d}$; DPN 患者同时给予依帕司他 50mg/

次。对照组同时给予西洛他唑 0.1g, 2次/d, 治疗组在对照组基础上加上氯吡格雷首次 600mg, 后 150mg/d 连续 7d, 后改为 75mg/d 连续 8 周。评价两组的临床疗效及 MNCV 和 SNCV 传导速度。结果 DPN 亚组分析显示, 治疗组显效率 (73.4% vs 46.7%, $P=0.035$)、总有效率 (93.3% vs 73.3%, $P=0.038$) 显著高于对照组, PAD 亚组分析显示, 治疗组显效率 (70% vs 43.3%, $P=0.035$)、总有效率 (93.3% vs 73.3%, $P=0.038$) 显著高于对照组。MNCV 正中神经 (54.3 ± 4.8 vs 50.5 ± 5.1) 及腓总神经 (34.7 ± 3.2 vs 30.9 ± 3.4) 传导速度改善更为明显。SNCV 正中神经 (43.4 ± 4.9 vs 38.2 ± 3.8) 及腓总神经 (35.1 ± 5.6 vs 32.9 ± 5.4) 传导速度, 治疗组改善亦较对照组更明显。PAD 亚组分析显示, ABI 改善程度 (0.9 ± 0.3 vs 0.8 ± 0.3)、足背动脉血流速度 (35.2 ± 3.6 vs 31.5 ± 4.2), 腘动脉血流量 (64.2 ± 5.6 vs 58.4 ± 7.4) 改善均优于对照组。治疗过程中氯吡格雷相比于西洛他唑并不增加不良事件。结论 氯吡格雷联合西洛他唑治疗糖尿病四肢并发症安全、有效, 可作为治疗 DPN 及 PAD 的联合治疗方案。

【关键词】 氯吡格雷; 糖尿病周围神经病变; 糖尿病下肢动脉病变; 临床研究

糖尿病神经病变 (DPN) 及糖尿病下肢动脉闭塞症 (PAD) 的病因和发病机理尚未完全阐明, 最近研究认为, 是在糖代谢紊乱的基础上与多种因素有关^[1]: 微血管病变学说: 神经的营养血管, 特别是小动脉和毛细血管基底膜增厚, 血管内皮细胞增生, 血管壁内有脂肪和多糖类沉积, 以致血管腔狭窄^[2]。同时血液粘滞度增高、神经内滋养血管易被纤维蛋白和血小板聚集而堵塞, 导致周围组织或神经坏死或水肿, 引发疾病^[3]。目前治疗方法很多, 但单用 1 种或仅联合 2~3 种药物效果都不太理想。本研究采用国产氯吡格雷联合西洛他唑、硫辛酸、甲钴胺、依帕司他、前列地尔 DPN 及 PAD, 连续治疗 8 周, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料^[4] 纳入标准: 年龄 > 50 岁, 2 型糖尿病患者 (诊断符合 2010 年版中国 II 型糖尿病防治指南); 2 型糖尿病患者合并 DPN 及 PAD 患者, PAD 诊断标准参照双下肢呈非对称性麻木、疼痛感、冷感或有下肢溃疡形成倾向者, 经彩色多普勒检查明确有下肢血管病变, 踝臂指数 (足背动脉的收缩压与肱动脉的收缩压之比 $ABI < 0.9$)。DPN 诊断参照主侧 (按利手侧算) 腓总神经感觉传导速度 (SSNC) 低于同一年龄组的正常值的 1 个标准差。患者停用抗血小板聚集药。排除标准: 其他原因所致的 PN 及 PAD; 合并严重的肝、肾、心脏病变; 合并消化性溃疡、眼底或出血倾向; 妊娠期哺乳期妇女或精神障碍者。

1.2 治疗方法^[5] 2 组患者均给予相应的降糖治疗或胰岛素增敏治疗, 患者合并其他基础性疾病者给予相应的治疗, 如有血压高、血脂异常, 给予降压、调脂治疗等。两组患者均给予硫辛酸 250~500mg 加入 100~250ml 生理盐水中, 静脉滴注时间约 30min, 前列地尔 $10 \mu\text{g/d}$, 1~2ml (前列地尔 $5 \sim 10 \mu\text{g}$) + 10ml 生理盐水 (或 5% 的葡萄糖) 缓慢静注、依帕司他 50mg/次, 每日 3 次。对照组同时加用西洛他唑 0.1g, 2 次/d。治疗组在对照组基础上加上氯吡格雷 (乐普药业有限公司) 首次 600mg, 后 150mg/d 连续 7d, 后改为 75mg/d 连续 8 周。

1.3 评价指标^[6] DPN 患者疗效评价采用 Keypoint4 肌电图诱发电位仪, 检测正中神经、下肢胫神经的运动神经传导速度 (MNCV) 和感觉神经传导速度 (SNVC)。评价标准为, 显效: 临床症状消失, 深浅感觉及腱反射基本恢复正常, 肌电图示神经传导速度较治疗前增加 5m/s 以上或恢复正常。有效: 临床症状明显减轻, 深浅感觉及腱反射未能恢复正常, 肌电图示神经传导速度较治疗前增加小于 5m/s。无效: 临床症状无明显减轻, 深浅感觉及腱反射无明显好转, 肌电图示神经传导速度无变化。PAD 患者评价, 下肢疼痛评分 (视觉模糊评分法), 0, 无疼痛; 1, 轻微疼痛 (+/-); 2, 轻微疼痛有时需要止痛 (+); 3, 疼痛需要止痛 (++) ; 4, 即使止痛, 疼痛也影响夜间睡眠。下肢冷感评, 0, 无冷觉 (-); 1, 轻度; 不需要温浴 (+); 2, 中度; 有时需要温浴 (++) ; 3, 明显的冷感; 经常需要温浴 (+++)。下肢麻感评分, 0, 麻木感 (-); 1, 轻度 (+); 2, 中度 (++) ; 3, 明显麻木感 (+++) , 评分下降 80%~100% 为显效, 评分下降 50%~80% 为有效, 评分改善 < 50% 为无效, 总有效 = 显效 + 有效。同时检测下肢血管多普勒超声及 ABI。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理。计数资料采用%表示, 计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示。方差齐性采用 χ^2 检验或 t 检验。方差不齐则采用非参数检验方法, 如秩和检验方法。采用双侧检验方法, 以 $P < 0.05$ 为具有统计学差异, $P < 0.01$ 为具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线 两组性别构成、平均年龄、DPN/PAD 构成比, 糖尿病病程, DPN, PAD 病程, 患者合并基础疾病, 空腹血糖、HbA1c (%)、神经电生理检测基线值相似, 两组比较并无统计学差异 ($P < 0.05$)。

表 1 两组临床基线比较

项目	治疗组 (60 例)	对照组 (60 例)	P
性别 (男/女)	37/23	38/22	>0.05
平均年龄 (a)	66.2±11.4	65.3±10.2	>0.05
DPN/PAD	30/30	30/30	>0.05
糖尿病病程/DPN/PAD(a)	6.8/2.1/1.4	7.2/2.3/1.3	>0.05
合并高血压/高脂血症、冠心病	11/14/2	10/13/3	>0.05
空腹血糖 (mmol/L) / HbA1c(%)	8.4/12.6	8.2/12.1	>0.05

2.2 临床疗效 DPN 亚组分析显示, 治疗组显效率 (73.4% vs 46.7%, $P=0.035$)、总有效率 (93.3% vs 73.3%, $P=0.038$) 显著高于对照组, 两组比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。PAD 亚组研究结果显示, 治疗组显效率 (70% vs 43.3%, $P=0.035$)、总有效率 (93.3% vs 73.3%, $P=0.038$) 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组有效率比较 例 (%)

组别		显效	有效	无效	总有效
DPN 亚组	治疗组 (30 例)	22(73.4)	6 (20)	2 (6.6)	28 (93.3)
	对照组 (30 例)	14(46.7)	8 (26.6)	8 (26.6)	22 (73.3)
	P	0.035	0.542	0.038	0.038
PAD 亚组	治疗组 (30 例)	21(70)	7 (23.3)	2 (6.6)	28 (93.3)
	对照组 (30 例)	13(43.3)	9 (30)	8 (26.6)	22 (73.3)
	P	0.037	0.559	0.038	0.038

2.3 DPN 神经传导速度 治疗组 MNCV 正中神经 (54.3 ± 4.8 vs 50.5 ± 5.1) 及腓总神经 (34.7 ± 3.2 vs 30.9 ± 3.4) 传导速度改善更为明显。SNCV 正中神经 (43.4 ± 4.9 vs 38.2 ± 3.8) 及腓总神经 (35.1 ± 5.6 vs 32.9 ± 5.4) 传导速度, 治疗组改善亦较对照组更明显, 两组比较具有显著的统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组神经传导速度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		MNCV (mm/s)		SNCV (mm/s)	
		正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
治疗组 (30 例)	治疗前	40.5±3.7	27.5±3.5	34.2±5.3	26.8±3.8
	治疗后	54.3±4.8 ^{##}	34.7±3.2 [#]	43.4±4.9 ^{##}	35.1±5.6 ^{##}
对照组 (30 例)	治疗前	44.5±4.6	26.8±3.6	34.7±3.7	28.6±2.8
	治疗后	50.5±5.1 [#]	30.9±3.4 [#]	38.2±3.8 [#]	32.9±5.4 [#]

注: [#]治疗前后具有统计学差异 ($P < 0.05$); ^{##}治疗前后具有显著统计学差异 ($P < 0.01$), *治疗后组间比较具有统计学差异 ($P < 0.05$); **治疗后组间比较具有显著统计学 ($P < 0.01$)

2.4 PAD 血流动力学终点 治疗组 ABI 改善程度(0.9 ± 0.3 vs 0.8 ± 0.3)、足背动脉血流速度(35.2 ± 3.6 vs 31.5 ± 4.2)，腘动脉血流量(64.2 ± 5.6 vs 58.4 ± 7.4)改善均优于对照组，两组比较具有统计学差异($P < 0.05$)。两组血小板聚集率分别为($24.7 \pm 12.3\%$ vs $36.7 \pm 12.3\%$)。

表 4 两组血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		ABI	足背动脉最大血流速度 (cm/s)	腘动脉最大血流速度 (cm/s)	血小板聚集率 (%)
治疗组 (30 例)	治疗前	0.7 ± 0.2	22.2 ± 3.1	51.4 ± 7.2	54.7 ± 12.3
	治疗后	$0.9 \pm 0.3^{##}$	$35.2 \pm 3.6^{##}$	$64.2 \pm 5.6^{##}$	$24.7 \pm 12.3^{##}$
对照组 (30 例)	治疗前	0.7 ± 0.2	23.4 ± 4.4	50.4 ± 8.3	57.7 ± 12.4
	治疗后	$0.8 \pm 0.3^{\#}$	31.5 ± 4.2	58.4 ± 7.4	$36.7 \pm 12.3^{\#}$

注：[#]治疗前后具有统计学差异 ($P < 0.05$)；^{##}治疗前后具有显著统计学差异 ($P < 0.01$)，^{*}治疗后组间比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)；^{**}治疗后组间比较具有显著统计学 ($P < 0.01$)

2.5 不良反应 两组出血不良反应均为 3.3%，胃肠道不良反应发生率均为 6.6%，神经系统不良反应发生率（眩晕、头痛）均为 3.3%。粒细胞或血小板减少均为 3.3%，两组比较不具有统计学差异 ($P > 0.05$)，详见表 5。

表 5 两组不良反应比较 例 (%)

不良反应	治疗组	对照组	P
出血反应	1 (3.3)	1 (3.3)	>0.05
胃肠道不良反应 (腹痛、腹泻、恶心)	2 (6.6)	2 (6.6)	>0.05
神经反应 (眩晕、头痛)	1 (3.3)	1 (3.3)	>0.05
粒细胞或血小板减少	1 (3.3)	1 (3.3)	>0.05

3 讨论

外周动脉性疾病 (PAD) 被普遍认为是与下肢血管相关的动脉粥样硬化性疾病，预后较差，据报道^[1]确诊后 5 年死亡率达 28%。大量流行病学研究表明，25%~68% 的 PAD 患者合并冠状动脉疾病，34%~50% 患有脑血管疾病，PAD 与心血管事件发病率和死亡率密切相关^[7]。PAD 是反映全身严重动脉粥样硬化的最佳指标，约有 1/3 的 PAD 患者会出现间歇性跛行 (IC)，IC 是 PAD 患者的典型症状，出现 IC 的患者与慢性心衰和慢性阻塞性肺病患者类似，均表现为身体虚弱、生活质量降低，但在临床上却未得到足够重视。糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最常见的慢性并发症之一^[8]。资料显示，糖尿病病程超过 10 年，半数以上的患者会合并不同程度的周围神经病变。DPN 可累及感觉神经、运动神经和自主神经，但以感觉神经最为常见。无论是 PAD 或 DPN 其发病机制均与微血管斑块导致血小板聚集，引起微血管堵塞有关。因此抗血小板聚集，控制血管内炎症，对防治 DPN 及 PAD 非常重要^[9]。西洛他唑 (Cilostazol) 是磷酸二酯酶 3 抑制剂，是一种兼有扩张血管平滑肌作用和抗血小板聚集的药物，同时还能改善局部的血液供应，具有潜在的抗动脉粥样硬化作用；西洛他唑通过抑制血小板内磷酸二酯酶的活性，使环磷酸腺苷 (cAMP) 增加，还能抑制血栓素 A₂ 的产生，具有扩张血管、增加血流量，抑制血管内膜增生等作。氯吡格雷是 ADP 受体抑制剂，通过抑制 ADP 与 ADP 受体结合，从而阻止 ADP 介导的血小板聚集，具有较强的抗凝血作用，基础研究显示氯吡格雷可通过提高 cAMP 水平具有一定的扩张血管的作用，可通过扩张 DPN 患者的微血管增加供血，改善神经营养^[10]。另外，氯吡格雷已被证实具有稳定斑块，抗血管内皮炎症作用，因此长期应用氯吡格雷可通过抗炎稳定斑块，进一步增加供血防

止血管堵塞。研究结果显示,无论是 DPN 亚组或 PAD 亚组,治疗组采用氯吡格雷治疗后,显效率(73.4% vs 46.7%, $P=0.035$)、总有效率(93.3% vs 73.3%, $P=0.038$)显著高于对照组,两组比较具有统计学差异($P < 0.05$)。MNCV 中正中神经(54.3 ± 4.8 vs 50.5 ± 5.1)及腓总神经(34.7 ± 3.2 vs 30.9 ± 3.4)传导速度改善更为明显。SNCV 中正中神经(43.4 ± 4.9 vs 38.2 ± 3.8)及腓总神经(35.1 ± 5.6 vs 32.9 ± 5.4)传导速度,治疗组改善亦较对照组更明显。PAD 亚组分析显示,ABI 改善程度(0.9 ± 0.3 vs 0.8 ± 0.3)、足背动脉血流速度(35.2 ± 3.6 vs 31.5 ± 4.2),腘动脉血流量(64.2 ± 5.6 vs 58.4 ± 7.4)改善均优于对照组。治疗过程中加用氯吡格雷治疗,并未增加不良事件。总之,研究表明,西洛他唑与氯吡格雷联合治疗是 PAD 及 DPN 防治的安全、有效药物。可作为糖尿病四肢并发症常用的联合治疗方案。

【参考文献】

- [1] 卫重娟.糖尿病周围神经病变发病机制及治疗研究进展[J].国外医学(内分泌学分册),2003,14(03):204-206.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2003.03.025>
- [2] 王国凤,徐宁,尹冬,等.糖尿病周围神经病变的诊断和治疗新进展[J].中国全科医学,2012,19(15):1661-1663.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2012.15.001>
- [3] 马震寰,杨镛,杨国凯,等.下肢动脉硬化闭塞症继发血栓形成治疗分析[J].中国普外基础与临床杂志,2010,24(03):275-277.
- [4] 孙英信,时德,张依仁,等.下肢动脉粥样硬化闭塞症治疗的临床研究[J].第三军医大学学报,2002,24(04):467-469.
<http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1000-5404.2002.04.031>
- [5] 魏华.糖尿病周围神经病变诊断与治疗新进展[J].广东医学,2011,32(05):545-547.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1001-9448.2011.05.001>
- [6] 卢冬喜.前列地尔与西洛他唑联合治疗老年下肢动脉硬化闭塞症[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,07(07):862-863.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1672-1349.2009.07.066>
- [7] 凌振南,朱丰,李琼.硫辛酸与甲钴胺治疗 2 型糖尿病周围神经病变临床效果对比分析[J].当代医学,2012,23(07):3-5.
- [8] 冉秀荣.丁咯地尔联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国实用医药,2012,07(23):61-62.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1673-7555.2012.23.031>
- [9] 刘源,刘洋,曾伟,等.血管腔内介入治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究[J].临床放射学杂志,2011,31(02):247-251.
- [10] 廖尚宇,何鹏程.西洛他唑对冠脉介入治疗术后氯吡格雷抵抗患者临床预后的影响[J].中国中医药现代远程教育,2009,32(8):225-226.