

艾灸联合鼠神经生长因子治疗糖尿病神经源性膀胱的疗效分析

陈宗存 符沙沙 陈金逸 符茂雄 吴祖荣 黄亚莲

摘要 **目的** 探讨艾灸联合鼠神经生长因子治疗糖尿病神经源性膀胱的疗效。**方法** 选取 2012 年 1 月~2017 年 5 月在笔者医院内分泌科住院的糖尿病神经源性膀胱患者 120 例,采用数字表法随机分为 3 组,每组各 40 例。其中 A 组接受降血糖、导尿、排尿训练等常规治疗,B 组在常规治疗基础上加用鼠神经生长因子治疗,C 组在常规治疗基础上加用艾灸联合鼠神经生长因子治疗。治疗 4 周后,比较各组症状、膀胱残余尿及腓神经感觉转导速度变化情况。**结果** 3 组患者治疗前一般情况差异无统计学意义。治疗后,B 组和 C 组的总有效率高于 A 组(72.5%,85.0% vs 35.0%),膀胱残余尿量少于 A 组(98.4 ± 21.3 ml, 87.2 ± 17.6 ml vs 137.1 ± 19.6 ml),腓神经感觉转导速度高于 A 组(47.83 ± 6.37 m/s, 51.36 ± 4.28 m/s vs 44.36 ± 5.24 m/s, P 均 <0.05)。治疗后,C 组膀胱残余尿少于 B 组(87.2 ± 17.6 ml vs 98.4 ± 21.3 ml),腓神经转导速度高于 B 组(51.36 ± 4.28 m/s vs 47.83 ± 6.37 m/s, P 均 <0.05)。**结论** 艾灸联合鼠神经生长因子能有效改善糖尿病神经源性膀胱病情,且安全性较好,值得临床上推广应用。

关键词 艾灸 鼠神经生长因子 神经源性膀胱 2 型糖尿病

中图分类号 R58

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.025

Effects of Diabetic Neurogenic Bladder Were Treated by Moxibustion Combined with Nerve Growth Factor. Chen Zongcun, Fu Shasha, Chen Jinyi, et al. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan 570311, China

Abstract **Objective** To observe the effect of moxibustion combined with nerve growth factor (NGF) on treating diabetic neurogenic bladder (DNB). **Methods** From January 2012 to May 2017, 120 diabetic neurogenic bladder patients were randomly divided into A, B and C groups with 40 cases in each group, based on routine treatment of diabetes. The A group was given urination training, the B group was given NGF, the C group was given moxibustion combined with NGF. The symptom, bladder residual urine volume and nerve conduction velocity of peroneus were observed before and after treatment. **Results** Compared to the A group, the B and C group had higher effective rate(72.5%,85.0% vs 35.0%), lower bladder residual urine volume(98.4 ± 21.3 ml, 87.2 ± 17.6 ml vs 137.1 ± 19.6 ml) and higher nerve conduction velocity(47.83 ± 6.37 m/s, 51.36 ± 4.28 m/s vs 44.36 ± 5.24 m/s, all $P < 0.05$). The C group had lower bladder residual urine volume(87.2 ± 17.6 ml vs 98.4 ± 21.3 ml) and higher nerve conduction velocity than the B group(51.36 ± 4.28 m/s vs 47.83 ± 6.37 m/s) ($P < 0.05$). **Conclusion** It has significant therapeutic effect and safety of using moxibustion combined with nerve growth factor.

Key words Moxibustion; Nerve growth factor; Neurogenic bladder; Type 2 diabetes

糖尿病神经源性膀胱是糖尿病常见慢性并发症之一,治疗困难、花费巨大,严重影响患者生活质量。因此,寻找临床可靠的治疗神经源性膀胱的手段十分重要。临床实践中,硫辛酸、甲钴胺等神经营养药物

对神经源性膀胱有一定疗效,但效果难以令人满意。鼠神经生长因子对神经损伤的修复具有良好效果,但能否有效治疗神经源性膀胱尚少有报道。祖国医学针刺治疗对神经源性膀胱有一定疗效,但存在操作复杂等不足,而艾灸操作则相对简单,但相关研究相对较少^[1]。两者联合治疗疗效尚未见报道。本研究探讨艾灸联合鼠神经生长因子对糖尿病神经源性膀胱的疗效,对临床上治疗糖尿病神经源性膀胱有一定参考价值。

对象与方法

1. 对象和分组:选取 2012 年 1 月~2017 年 5 月

基金项目:海南省自然科学基金资助项目(817333);海南省卫生计生行业科研项目(16A200071)

作者单位:570311 海口,海南医学院第二附属医院内分泌科(陈宗存、陈金逸、符茂雄、吴祖荣、黄亚莲);570311 海口,海南省人民医院老年病科(符沙沙)

通讯作者:符茂雄,主任医师,硕士生导师,电子信箱:422731749@qq.com

在笔者医院内分泌科病房住院的糖尿病神经源性膀胱患者 120 例,其中男性 65 例,女性 55 例,患者平均年龄 55.8 ± 6.7 岁,采用数字表法随机分为 3 组,每组各 40 例。纳入标准^[2,3]:①有 2 型糖尿病,诊断标准符合 1999 年 WHO 诊断标准;②临床症状:有尿频、尿急、尿无力、尿不尽、排尿时间延长或尿失禁、排尿困难等;③彩超检测膀胱残余尿 $>100\text{ml}$;④签署知情同意书。排除标准:①由于前列腺增生、泌尿系结石或肿瘤、外伤所致的排尿困难;②患有严重高血压、肿瘤、2 级以上心力衰竭、肝肾功能严重受损者。本研究经笔者医院伦理委员会批准。

2. 治疗方法:A 组接受常规治疗。包括:①糖尿病饮食;②胰岛素治疗,控制空腹血糖在 $5 \sim 7\text{mmol/L}$,餐后血糖在 $6 \sim 9\text{mmol/L}$,同时根据中国糖尿病诊治指南予降脂、控制血压治疗;③留置尿管,合并尿路感染者应用抗生素治疗;④排尿训练。无论有无尿意,每 3~4h 打开尿管夹排尿一次,单次排尿尽可能排空膀胱。定时练习盆底肌肉,即主动收缩肛门括约肌,每次收缩持续约 10s,重复 10 次,每天 3~5 次。B 组在 A 组基础上接受鼠神经生长因子治疗(金路捷, $20\mu\text{g}$ 肌肉注射 1 次/日)。C 组在 B 组基础上加用艾灸治疗。取关元穴,在穴位上平铺适量食用盐,约

1g。把生姜切成厚度约 0.5cm、直径约 2cm 的近圆形姜片,用牙签扎 8~10 个眼孔,置于盐上。应用艾条隔盐隔姜灸,约距皮肤 2~3cm,同时操作者另一只手放在关元穴旁边皮肤感受温度,以局部皮肤潮红、感觉温热舒适、无灼痛为度^[4]。每日艾灸 2 次,每次 0.5h。两组均连续治疗 4 周。

3. 观察指标:(1)临床疗效^[5,6]:显效:自觉症状明显好转,膀胱残余尿 $<100\text{ml}$;有效:自觉症状改善,残余尿较前减少 $\geq 50\%$;无效:自觉症状无改善,残余尿减少 $<50\%$ 。(2)膀胱残余尿定量。(3)腓神经感觉转导速度。

4. 统计学方法:所有计算采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。分类变量采用频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。连续变量采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析。两两比较采用 Bonferroni 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般情况比较:3 组患者年龄、性别、血压、糖尿病病程、糖化血红蛋白、总胆固醇、治疗前后血糖、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、冠心病、脑梗死情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者一般情况比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	A 组($n=40$)	B 组($n=40$)	C 组($n=40$)	χ^2/F	P
年龄(岁)	55.4 ± 5.7	54.7 ± 6.3	56.2 ± 7.4	0.53	0.59
性别(男性/女性)	22/18	19/21	24/16	1.28	0.53
收缩压(mmHg)	139.5 ± 15.8	136.2 ± 14.7	141.1 ± 18.4	0.93	0.40
舒张压(mmHg)	88.6 ± 11.5	92.8 ± 10.7	90.2 ± 12.3	1.35	0.26
糖化血红蛋白(%)	8.7 ± 1.8	9.2 ± 2.1	8.9 ± 1.4	0.79	0.46
总胆固醇(mmol/L)	3.9 ± 1.8	4.1 ± 1.5	4.1 ± 1.6	0.19	0.82
C 反应蛋白(mg/L)	3.5 ± 1.2	4.0 ± 1.8	3.9 ± 1.6	1.16	0.32
糖尿病病程(年)	10.8 ± 2.7	9.9 ± 2.1	11.2 ± 3.2	2.10	0.12
治疗前血糖(mmol/L)	12.1 ± 2.9	11.8 ± 2.6	13.3 ± 3.1	2.24	0.11
治疗后血糖(mmol/L)	6.7 ± 1.6	6.5 ± 1.9	6.8 ± 2.2	0.25	0.76
糖尿病肾病	12(30.0)	14(35.0)	10(25.0)	0.95	0.62
糖尿病周围神经病变	34(85.0)	32(80.0)	36(90.0)	1.57	0.45
冠心病	8(20.0)	10(25.0)	5(12.5)	2.04	0.36
脑梗死	15(37.5)	11(27.5)	13(32.5)	0.91	0.63

2.3 组患者临床疗效比较:3 组治疗后临床疗效有差别,其中 B 组(72.5%)和 C 组(85%)总有效率高于 A 组(35%, $P < 0.05$),C 组和 B 组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

3.3 组患者膀胱残余尿量比较:3 组患者治疗前膀胱残余尿量差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后

表 2 3 组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
A 组	40	4(10.0)	10(25.0)	26(65.0)	14(35.0)
B 组	40	11(27.5)	18(45.0)	11(27.5)	29(72.5)*
C 组	40	15(37.5)	19(47.5)	6(15.0)	34(85.0)

与 A 组比较,* $P < 0.05$

膀胱残余尿均较治疗前有减少($P<0.05$)。治疗后 3 组膀胱残余尿有差别,其中 B 组和 C 组少于 A 组,C 组少于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 3 组患者膀胱残余尿比较 ($\bar{x}\pm s$,ml)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A 组	40	239.2±20.6	137.1±19.6 [*]
B 组	40	252.7±34.4	98.4±21.3 ^{*#}
C 组	40	247.2±27.5	87.2±17.6 ^{*#Δ}
<i>F</i>		2.34	71.68
<i>P</i>		0.10	<0.01

与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组治疗后比较,[#] $P<0.05$;与 B 组治疗后比较,^Δ $P<0.05$

4. 腓神经感觉转导速度比较:3 组患者治疗前腓神经感觉转导速度比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后腓神经感觉转导速度均较治疗前有提高($P<0.05$)。3 组治疗后腓神经感觉转导速度有差异,其中 B 组和 C 组高于 A 组,C 组高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 腓神经感觉转导速度比较 ($\bar{x}\pm s$,m/s)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A 组	40	40.31±4.73	44.36±5.24 [*]
B 组	40	41.52±5.62	47.83±6.37 ^{*#}
C 组	40	39.91±6.39	51.36±4.28 ^{*#Δ}
<i>F</i>		0.89	17.02
<i>P</i>		0.41	<0.01

与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组治疗后比较,[#] $P<0.05$;与 B 组治疗后比较,^Δ $P<0.05$

5. 安全性评价:4 例 B 组及 2 例 C 组患者接受鼠神经生长因子肌肉注射部位出现轻度疼痛,经更换肌肉注射部位及热敷后缓解。1 例 C 组患者出现注射部位酸胀感,未特殊处理,后自行缓解。未发现患者出现肝脏、肾脏、心脏等功能受损。C 组患者用艾灸后未发现明显不适。无患者因不良事件退出观察。

讨 论

神经源性膀胱是糖尿病常见的自主神经病变之一,由于长期高血糖导致神经营养微血管病变、神经轴突血运障碍,出现节段性脱髓鞘改变和轴突变性等损害,导致排尿异常,严重时出现尿潴留,易合并泌尿系感染,甚至发展至肾衰竭^[7]。目前临床上尚缺乏有效治疗手段。现常用经验性应用神经营养药物包括硫辛酸、甲钴胺、依帕司他等治疗,效果难以令人满意,甚至在部分患者身上无效果。因此,寻找治疗神经源性膀胱的有效的治疗方法是十分必要的。神经

生长因子(NGF)已经应用于阿尔茨海默病、缺血缺氧性脑损伤等疾病^[8]的治疗。近年来鼠神经生长因子用于糖尿病胃轻瘫的治疗,取得一定疗效^[9]。

本研究表明,鼠神经生长因子能有效改善神经源性膀胱患者的症状及神经转导功能,减少膀胱残余尿。糖尿病患者和动物体内 NGF 的表达下降,并且在糖尿病膀胱病进程中 NGF 呈进行性下降^[10]。Nirmal 等^[11]的研究表明,糖尿病大鼠膀胱组织中 NGF 显著减少。神经生长因子具有神经营养及促进轴突生长的作用,对神经再生、功能表达均具有较好的作用^[12]。神经生长因子不仅对外周神经的正常细胞有营养作用,而且具有调节损伤神经修复的功能。其通过促进新的神经转录和蛋白合成、促进神经营养血管增生等机制在不同时期受损神经细胞的修复和存活中发挥作用^[7]。外源性 NGF 通过损伤的轴突逆向转运,使 NGF 到达相应胞体,促使再生轴突延长,并最终使轴突成熟并髓鞘化^[13]。

本研究表明,艾灸联合鼠神经生长因子的疗效优于单独应用鼠神经生长因子。且艾灸操作简单、价格便宜,易于推广。祖国医学认为神经源性膀胱属于“癃闭”,即小便量少甚至闭塞不通为主症的一种疾患,存在肾虚。因此笔者所在科室联合中医针灸科取关元穴,用艾灸治疗。关元为足三阴经和任脉交会穴,是人体元气之根,补之可固摄下元。艾灸关元,可补肾益气,主治小便不利。且肾阳为一身之阳气,通过局部温煦肾阳提高全身机能,不仅改善局部神经功能,对全身神经传导也可能有一定改善。

艾灸联合鼠神经生长因子治疗神经源性膀胱具有协同作用,且未见明显不良反应。中西医结合治疗可能是治疗该病的可选手段之一。该方法操作简单,费用低廉,经过简单培训,患者及家属就可以在社区或家庭中完成,值得推广应用。

参考文献

1 尹平,郑慧敏,汤康敏,等. 针灸治疗神经源性膀胱的临床研究进展[J]. 中医药导报,2016,22(17): 62-65

2 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

3 于文霞,苏秀海,李文东,等. 艾灸治疗糖尿病神经源性膀胱 39 例[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(6): 1118-1119

4 刘艺,王雪蕊,李天然,等. 隔盐隔姜灸“神阙”穴对逼尿肌反射亢进大鼠尿动力及逼尿肌 M2、M3 受体蛋白表达的影响[J]. 中国针灸,2017,37(4): 401-405

5 高莉,吴琳,鹿晓君. 针灸联合弥可保治疗糖尿病神经源性膀胱 30 例[J]. 四川中医,2015,12(6): 168-169 (转第 108 页)

LVW、HW、BW 等心功能指标均较 Sham 组出现显著恶化,这说明缺血后 4 周心力衰竭模型成功建立,通过 Masson 染色可见伴有明显的病理性心肌细胞肥大,左心室心室壁出现肥厚,心腔容积减小,左心室射血分数 <45%。而丹参酮预处理的 TSA 组,于手术后 4 个月心功能较 IHF 明显改善,病理学改变不明显,心肌纤维走行规整。同时 Western blot 法结果发现丹参酮 II A 组较 IHF 组 Galectin-3 的表达出现明显下调,因此可以预知 TSA 组于缺血性心力衰竭的过程中成纤维细胞的活化及相关促凝集因子的表达均受到了显著的抑制^[18-20]。这证实了丹参酮 II A 可有效抑制缺血性心力衰竭大鼠心肌纤维化,其作用可能与抑制 Galectin-3 表达相关,其具体分子机制还需要进一步研究。

参考文献

- 1 Yu L, Ruifrok WPT, Meissner M, *et al.* Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis[J]. *Circulation: Heart Failure*, 2013, 6(1):107
- 2 Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, *et al.* Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2006, 103(13): 5060-5065
- 3 Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, *et al.* Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(2): 288-298
- 4 金云哗, 翟昌林, 沈震, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(6): 1414-1416
- 5 Chen W, Tang F, Xie B, *et al.* Amelioration of atherosclerosis by tanshinone II A in hyperlipidemic rabbits through attenuation of oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2/3): 359-364
- 6 Zhang L, Wu Y, Li Y, *et al.* Tanshinone II A improves miR-133 expression through MAPK ERK1/2 pathway in hypoxic cardiac myocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(4): 843-852
- 7 Yang L, Zou X, Liang Q, *et al.* Sodium tanshinone II A sulfonate depresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy through MEK/ERK pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39(1): 65-73
- 8 Sun R, Wang J, Zheng Y, *et al.* Traditional Chinese medicine baixin decoction improves cardiac fibrosis of rats with dilated cardiomyopathy[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5):1900-1906
- 9 Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, *et al.* Galectin-3 in acute coronary syndrome[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(13-14):797-803
- 10 A VA, Zaslavskaya EL, Soboleva AV, *et al.* Galectin-3 in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation and metabolic syndrome[J]. *Kardiologia*. 2016, 56(6):41-45
- 11 Sharma UC, Mosleh W, Chaudhari MR, *et al.* Myocardial and serum galectin-3 expression dynamics marks post-myocardial infarction cardiac remodelling[J]. *Heart Lung Circ*. 2017, 26(7):736-745
- 12 Pejnovic N, Jeftic I, Jovicic N, *et al.* Galectin-3 and IL-33/ST2 axis roles and interplay in diet-induced steatohepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(44):9706-9717
- 13 Ho JE, Liu C, Lyass A, *et al.* Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(14):1249-1256
- 14 Mayr A, Klug G, Mair J, *et al.* Galectin-3; relation to infarct scar and left ventricular function after myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3):335-337
- 15 De Boerra, Voors AA, Muntendam P, *et al.* Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(9):811-817
- 16 Van Den Borne SW, Diez J, Blankesteijn WM, *et al.* Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(1):30-37
- 17 Sharma UC, Pokharel S, Van Brakel TJ, *et al.* Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2004, 110(19): 3121-3128
- 18 Vergaro G, Prud'homme M, Fazal L, *et al.* Inhibition of Galectin-3 pathway prevents isoproterenol-induced left ventricular dysfunction and fibrosis in mice novelty and significance[J]. *Hypertension*, 2016, 67(3): 606-612
- 19 Zhang L, Wu Y, Li Y, *et al.* Tanshinone II A improves miR-133 expression through MAPK ERK1/2 pathway in hypoxic cardiac myocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(4): 843-852
- 20 Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, *et al.* Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(1):107-117

(收稿日期:2017-09-11)

(修回日期:2017-10-01)

(接第 111 页)

- 6 徐波. 穴位艾灸治疗糖尿病神经源性膀胱 47 例[J]. *中医外治杂志*, 2010, 19(5): 46-47
- 7 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 Dis*, 2016, 7(6): 715-720
- 8 于洋, 洪仕君, 赵丽萍, 等. 神经生长因子 NGF 的神经元保护作用机制及临床应用研究现状[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 8(2): 148-151
- 9 王前. 神经生长因子治疗糖尿病胃轻瘫患者的效果观察[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(31): 194-195
- 10 Sowa Y, Imura T, Numajiri T, *et al.* Adipose-derived stem cells produce factors enhancing peripheral nerve regeneration: influence of

age and anatomic site of origin[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(11): 1852-1862

- 11 Nirmal J, Tyagi P, Chuang YC, *et al.* Functional and molecular characterization of hyposensitive underactive bladder tissue and urine in streptozotocin-induced diabetic rat[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102644
- 12 Lewin GR, Lechner SG, Smith ES. Nerve growth factor and nociception: from experimental embryology to new analgesic therapy[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, 220(26): 251-282
- 13 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, 16(10): 892-894

(收稿日期:2017-11-29)

(修回日期:2017-12-13)