

- with well-controlled type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2000, 85(4):473-477.
- [5] Enright PL. The six-minute walk test[J]. Respir Care, 2003, 48(8): 783-785.
- [6] 吴镇杰, 卓乐盈, 林琪斌, 等. 外源性呼气末正压在慢性阻塞性肺疾病患者康复治疗中的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(11): 744-747.
- [7] 王艳, 李菲, 黄艳, 等. 肺间质纤维化合并肺气肿临床分析[J]. 中国医药, 2019, 14(6):866-870.
- [8] Zou H, Zhu X, Zhang J, et al. Reference equations for the six-minute walk distance in the healthy Chinese population aged 18-59 years[J]. PLoS One, 2017, 12(9):e0184669.
- [9] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(1): 1-39, e14.
- [10] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography:

- An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2016, 29(4):277-314.
- [11] Rajput R, Gehlawat P, Gehlan D, et al. Prevalence and predictors of depression and anxiety in patients of diabetes mellitus in a tertiary care center[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(6):746-751.
- [12] Trankle C, Canada JM, Buckley L, et al. Impaired myocardial relaxation with exercise determines peak aerobic exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction[J]. ESC Heart Fail, 2017, 4(3):351-355.
- [13] Almurdhhi MM, Reeves ND, Bowling FL, et al. Distal lower limb strength is reduced in subjects with impaired glucose tolerance and is related to elevated intramuscular fat level and vitamin D deficiency[J]. Diabet Med, 2017, 34(3):356-363.

(收稿日期:2019-12-11)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.008

• 病例报告 •

足剂量加巴喷丁联合血液透析滤过及血液灌流治疗尿毒症期糖尿病肾病合并肝硬化患者顽固性周围神经痛一例

陈铭 田少江

【关键词】 加巴喷丁; 血液透析滤过; 血液灌流; 糖尿病周围神经痛; 尿毒症性周围神经痛

患者,男,55岁,因“反复双下肢水肿2年余,再发加重伴双足疼痛2个月”于2018年9月14日入院。患者于2年前无明显诱因出现双下肢轻微水肿,晨轻暮重,活动后加重,伴乏力,未行特殊检查和治疗,2年间上述症状反复发作。2个月前患者双下肢水肿再次加重,伴双足剧烈疼痛[视觉模拟评分法(VAS)评分7分],影响睡眠,自行使用温开水烫脚可减轻疼痛,于我院门诊行肾功能检查结果示血肌酐明显升高,遂住院治疗。既往有高血压病、冠心病、2型糖尿病、糖尿病周围神经病变、乙型肝炎后肝硬化病史及结肠切除手术史。入院体格检查:体温36.5℃,心率70次/分,呼吸20次/分,血压134/90 mmHg,慢性肾脏病面容,双肺呼吸音低,未闻及明显干湿性啰音,心、腹体格检查未见明显异常,双肾区无叩击痛,移动性浊音阴性,双下肢中-重度凹陷性水肿,双足红肿,上有片状红斑和散在皮损,部分已结痂。辅助检查结果:白细胞计数 $1.93 \times 10^9/L$ ($4.00 \sim 10.00 \times 10^9/L$, 括号内为正常参考值范围,以下相同),血小板计数 $72 \times 10^9/L$ ($100 \sim 300 \times 10^9/L$),血红蛋白77 g/L ($110 \sim 170$ g/L),尿素氮22.91 mmol/L ($1.80 \sim 7.10$ mmol/L),肌酐546.8 μmol/L ($44.0 \sim 106.0$ mmol/L),白蛋白30.5 g/L

($35.0 \sim 55.0$ g/L),胱抑素C 4.08 mg/L ($0.51 \sim 1.09$ mg/L),β₂-微球蛋白(β₂-MG)22.16 mg/L ($1.00 \sim 3.00$ mg/L),尿酸543.8 μmol/L ($129.0 \sim 417.0$ μmol/L),全段甲状旁腺激素(iPTH)368.3 pg/ml ($12.0 \sim 65.0$ pg/ml),24小时尿蛋白定量4380.60 g/24 h。入院诊断:1.慢性肾脏病5期,2.2型糖尿病肾病V期;2.2型糖尿病周围神经病变;3.乙型肝炎后肝硬化失代偿期;4.冠心病,不稳定性心绞痛,心功能Ⅲ~Ⅳ级;5.高血压病3级(极高危),高血压性心脏病;6.双足皮肤烫伤。入院后首先予以患者湿润烫伤膏外涂及扶他林乳膏外敷,患者疼痛症状无明显改善(VSA评分7分)。于2018年9月17日置血液透析用临时导管行血液透析治疗,9月19日加用塞来昔布胶囊0.2 g 每日1次口服及阿普唑仑片0.4 mg 每晚1次口服,患者双足红肿、皮损情况较前明显改善,疼痛症状仍无明显改善(VSA评分6分)。后于9月23日予以患者腺苷钴胺1 mg 每日1次微量泵泵入、加巴喷丁100 mg 每晚1次口服治疗。于9月28日在我科行左前臂动静脉内瘘成形术,术后每周3次血液透析治疗。术后患者仍有反复夜间双足疼痛不适,后逐渐增加加巴喷丁用量,于10月23日增至加巴喷丁400 mg 每日3次口服,并间断局部使用辣椒碱软膏、睡前肌注盐酸曲马多注射液0.1 g 后,患者双足疼痛情况较前稍改善(VSA评分5分)。最后于10月25日予以患者足剂量加巴喷丁400 mg 每日3次口服联合血液透析滤过(HDF)及血液灌流(HP)治疗,患者双足

作者单位:442000 湖北十堰,锦州医科大学十堰市人民医院研究生培养基地(陈铭);十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)肾病内科(田少江)

通讯作者:田少江, E-mail:shaojiangt@aliyun.com

疼痛症状明显改善(VSA 评分 3 分)。最终诊断:1. 慢性肾脏病 5 期,2 型糖尿病肾病 V 期;2.2 型糖尿病性周围神经病变;3. 尿毒症性周围神经痛;4. 乙型肝炎后肝硬化失代偿期;5. 冠心病,不稳定性心绞痛,心功能Ⅲ~Ⅳ级;6. 高血压病 3 级(极高危),高血压性心脏病 7. 双足皮肤烫伤。患者病情好转后要求出院,院外规律口服足剂量加巴喷丁联合每周 3 次 HDF 及 HP,规律复查肝肾功能、电解质、iPTH、VSA 评分等相关检查。随访 8 个月,患者疼痛情况较前明显改善,VAS 评分较入院时明显降低,现规律随访中。

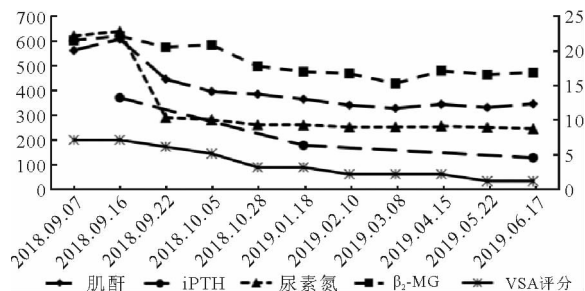


图1 患者主要指标随时间变化趋势图

讨论

糖尿病性周围神经痛(DPNP)是指由糖尿病或糖尿病前期导致的周围神经病理性疼痛。DPNP形成的机制错综复杂,可通过多种方式和途径使外周神经和背根神经节水平痛觉信号的转导和调制发生异常,使背角神经元敏化、胶质细胞激活,最终引发疼痛症状^[1-2]。最常见表现为远端肢体对称性周围神经病理性疼痛,也可表现为单神经病或臂丛、腰骶丛神经痛^[3]。当糖尿病持续进展引起糖尿病肾病并发展到终末期肾衰竭时,引起周围神经病的因素不仅需考虑 DPNP,也需警惕尿毒症性周围神经痛(UPNP)。尿毒症性周围神经病变可导致严重的周围神经痛,UPNP可能与尿毒症有毒物质潴留、代谢紊乱、血管损伤、神经营养因子缺乏、细胞因子异常、氧化应激和免疫因素等有关^[4]。UPNP患者轻则出现麻木、蚁虫爬行、痉挛、烧灼感及触觉过敏、触电样感觉,重则有不宁腿综合征表现,甚至出现下肢关节痛及溃疡,且昼轻夜重,严重影响患者正常工作和生活。

Javed等^[5]对多项研究进行分析汇总后得出,在众多 DPNP 治疗药物中,平衡安全和疗效等因素后,加巴喷丁是治疗 DPNP 的最优选择。近期加巴喷丁治疗 UPNP 不仅被欧洲神经科学协会联盟推荐为 A 级证据,也被美国食品药品监督管理局批准可用于临床。加巴喷丁治疗周围神经痛的机制可能包括以下 4 点:(1)拮抗中枢神经系统中钙离子通道及抑制外周神经系统;(2)拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸型谷氨酸受体;(3)抑制 γ-氨基丁酸介导的传入通路,从而引起对脊髓和大脑等中枢神经系统的抑制作用;(4)增加 γ-氨基丁酸的合成,减少其降解。常见的不良反应包括嗜睡、头晕、头痛、外周水肿等,在治疗时通常会先给予患者一个相对较小的剂量,然后再逐渐增加至维持剂量。有关研究证实,有一半以上每日治疗剂量低于 1 200 mg 的患者疼痛症状不会缓解,但目前尚无证据表明,每日治疗剂量 > 1 200 mg 时,随着剂量增加能使反应效应增强^[6]。对于加巴喷丁在肝硬化患者治疗中的每日剂量国内外尚无确切文献报道。

本例患者使用的加巴喷丁治疗剂量为每日 1 200 mg,未出现嗜睡、头晕等不良反应,后规律复查肝功能未见明显肝损害,且患者疼痛症状改善,故可考虑 1 200 mg 加巴喷丁为此类患者最佳每日治疗剂量。

目前研究表明肾功能衰竭患者 iPTH 分泌明显增多,从而抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,降低细胞静息电位,减慢膜除极过程,使患者神经系统受损,减慢神经冲动传导,还可造成 Ca²⁺跨膜交换障碍,继而使运动神经传导速度减慢^[7]。且随着病程进展,尿毒症患者体内蓄积大量的中分子毒素,如 β₂-MG 明显升高,对周围神经产生不良反应,使得周围神经出现程度不等的脱髓鞘病变,神经传导速度减慢或中断,最终导致周围神经发生功能障碍^[8],进而发展为 UPNP。HDF 治疗是通过对流与弥散作用清除小、中、大分子毒素的一种治疗方式。HP 治疗是利用非特异性吸附作用清除中大分子毒素。HDF 联合 HP 治疗可较好的清除 iPTH 与 β₂-MG 等中大分子毒素且不会引起电解质失衡及机体内环境改变。本例患者使用 HDF 联合 HP 治疗后规律复查血 β₂-MG 和 iPTH 水平较前明显下降,疼痛情况改善,无特殊不良反应,这与既往研究结果相符^[9],故考虑 HDF 联合 HP 治疗可在清除血液中大、中分子毒素及改善周围神经疼痛症状中起到良好作用。

目前在合并肝硬化基础上的 DPNP 合并 UPNP 治疗经验相对较少,文献报道不多,其治疗药物选择、药物安全剂量及配合治疗措施均有待探讨。回顾本例患者,DPNP 合并 UPNP 诊断明确,使用足剂量加巴喷丁(每日 1 200 mg)联合 HDF 及 HP 后,动态复查各项指标均较前明显下降,疼痛情况改善,无明显不良反应。因而认为针对合并肝硬化、维持性血液透析患者,加巴喷丁 1 200 mg 每日治疗剂量为该患者的有效且安全剂量。HDF 联合 HP 清除中大分子毒素在该类患者周围神经痛的治疗中发挥主要作用,且不会对加巴喷丁疗效产生影响。但在非透析的肝硬化患者中,使用 DPNP 合并 UPNP 的药物剂量、治疗方式选择有待进一步研究探讨。

参考文献

- [1] Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain [J]. *Neuron*, 2017, 93(6): 1296-1313.
- [2] 胡培,白皎,薛锐,等. 糖尿病周围神经病变患者患病危险因素及神经损伤特点分析[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(1): 24-27.
- [3] 徐湘,许岚. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(24): 7344-7347.
- [4] Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: Clinical features and new pathophysiological insights [J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35(3): 273-290.
- [5] Javed S, Alam U, Malik RA. Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1115-1125.
- [6] Wiffen PJ. Systematic Reviews Published in the October 2016 Issue of the Cochrane Library [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2017, 31(1): 71-72.
- [7] 张月珍,陈静静. 高通量血液透析对尿毒症的疗效及对微炎症状态、心肌损伤标志物和心脏超声结果的影响[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(1): 40-42.
- [8] 李萍,吴婷婷,乔慧. 尿毒症患者周围神经的电生理研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(6): 591-592.
- [9] 徐小娜,黄智敏,王芳. 血液透析滤过及血液灌流治疗尿毒症性周围神经病变的效果分析[J]. *中国医疗器械信息*, 2018, 24(9): 128-129.

(收稿日期:2019-08-21)

(本文编辑:余晓曼)