

α-硫辛酸对 2 型糖尿病心脏自主神经病变患者心率变异性的影响

陈 勇^{1,2}, 文重远^{1△}, 金 亚², 胡艺琼² (1. 武汉大学人民医院内分泌科, 武汉 430060; 2. 湖北理工学院附属黄石市中心医院内分泌科, 湖北黄石 435002)

【摘要】 目的 观察 α-硫辛酸对 2 型糖尿病(T2DM)心脏自主神经病变患者心率变异性(HRV)的影响。**方法** 选择 2012 年 6 月至 2013 年 12 月武汉大学人民医院住院和门诊 T2DM 合并心脏自主神经病变患者 86 例为研究对象, 随机分为治疗组 44 例和对照组 42 例。对照组患者仅给予通常的降糖、降脂和降压等治疗手段, 治疗组患者在对照组基础上给予 α-硫辛酸 600 mg 静脉滴注, 每天 1 次, 总疗程 4 周。观察临床症状, 并运用 24 h 动态心电图检测所有患者在治疗前、后 HRV 指标的变化。**结果** 治疗组 HRV 较治疗前明显提高, 自主神经症状明显好转, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** α-硫辛酸治疗糖尿病心脏自主神经病变的疗效显著, 可改善患者 HRV。

【关键词】 α-硫辛酸; 2 型糖尿病; 心率变异性; 心脏自主神经病变

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)19-2681-03

Effects of α-Lipoic acid on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy
CHEN Yong^{1,2}, WEN Chong-yuan^{1△}, YU Ya², HU Yi-qiong² (1. Renming Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China; 2. Huangshi Central Hospital Affiliated to Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei 435002, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effects of α-lipoic acid on heart rate variability (HRV) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with cardiac autonomic neuropathy. **Methods** Eighty-six cases of T2DM patients with cardiac autonomic neuropathy were randomly divided into the treatment group ($n=44$) and the control group ($n=42$). The control group was treated with traditional treatment of anti-diabetics, anti-hyperlipidemia and anti-hypertension, while the patients in the treatment group were administered with α-lipoic acid 600 mg intravenously guttae qd for 4 weeks. The changes of the HRV parameters in all patients were closely monitored with a 24-hoter. **Results** With the better altered physiopathologic syndromes, the HRV parameters in the patients of the treatment group had a significant improvement after 4-week treatment as against before treatment, and there were significances in comparison with control group ($P < 0.05$). **Conclusion** α-lipoic acid is effective for cardiac autonomic neuropathy in patient with T2DM and it could improve patients' HRV and clinical symptoms.

【Key words】 α-lipoic acid; type 2 diabetes mellitus; heart rhythm variance; cardiac autonomic neuropathy

糖尿病心脏自主神经病变(DCAN)是指因糖尿病代谢异常、血供障碍引起支配心脏血管的自主神经系统(ANS)病变, 引起心率(HR)异常、血管舒缩功能紊乱^[1]。DCAN 是糖尿病患者常见的并发症, 临床表现为静息性心动过速、直立性低血压和无痛性心肌缺血等, 其引起的无痛性心肌缺血可致严重心律失常、心源性猝死而威胁生命。其猝死率或病死率远高于无自主神经病变的糖尿病患者和非糖尿病患者。糖尿病患者自主神经功能改变、交感神经和迷走神经紧张性、均衡性改变引起心率变异性(HRV)改变, 而 HRV 主要受 ANS 的调控^[2]。HRV 分析是指对窦性心律不齐程度进行定量分析, 是近年用于评定自主神经功能的一种无创、定量的分析方法, 已被临床工作者广泛应用, 能有效预测心血管事件的发生^[3-4]。α-硫辛酸是一种氧化还原双向氧化应激的强效抑制剂, 在治疗糖尿病周围神经病变中报道较多, 但在治疗 DCAN 的研究中较少。2012 年 6 月至 2013 年 12 月, 本科室对 86 例 2 型糖尿病(T2DM)合并心脏自主神经病变患者采用 α-硫辛酸治疗, 分析 HRV 的变化特征, 以评定自主神经调节功能, 取得较好效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 6 月至 2013 年 12 月武汉大学人民医院住院和门诊 T2DM 合并 DCAN 患者 86 例为研究对象, 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南》2010 版糖尿病诊断标准, 随机分为治疗组和对照组。入选患者肝肾功能正常, 排除心、肺、肝、肾、脑、甲亢等基础病变及应激、吸烟等影响。其中治疗组 44 例, 其中男 23 例, 女 21 例, 平均年龄(57.1 ± 9.6)岁, 糖尿病病程(10.2 ± 4.6)年; 对照组 42 例, 其中男 22 例, 女 20 例, 平均年龄(57.2 ± 9.7)岁, 糖尿病病程(10.1 ± 5.0)年。两组患者糖尿病病程和性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。且入选患者均签署知情同意书。

1.2 DCAN 标准^[5-6] DCAN 检查: (1)静息时心率每分钟大于 90 次为异常(排除心律失常、心功能不全、甲亢); (2)握拳试验: 持续用力握拳 3 min 后测血压, 收缩压(SBP)升高大于或等于 16 mm Hg 为正常, SBP 升高小于或等于 10 mm Hg 为异常; (3)卧立位血压差: 先测量安静时卧位血压, 后嘱患者立即站立, 于 1 min 内快速测量血压, SBP 下降大于 20 mm Hg 或

舒张压(DBP)下降大于 10 mm Hg 为异常;(4)卧立位每分钟心率差:每分钟大于 12 次为正常,每分钟小于或等于 10 次为异常。上述检查项任意 3 项及以上异常者,提示有心脏自主神经受损。

1.3 治疗方法 所有患者均控制饮食,适当运动,在此基础上应用降糖药物或选用胰岛素控制血糖在理想水平:空腹血糖(FBG)小于 7.0 mmol/L,餐后 2 小时血糖(2 h PBG)小于 10.0 mmol/L。合并有血脂、血压异常及其他并发症者,给予调脂、降压及对症治疗;在此期间均无酮症、感染或低血糖发生。治疗组在此基础上给予 α -硫酸锌治疗,将 600 mg α -硫酸锌加入 250 mL 生理盐水,静脉滴注,每日 1 次,总疗程共 4 周。所有患者在治疗前和治疗结束时进行 24 h 动态心电图检查。

1.4 观察项目

1.4.1 蹲踞实验^[7] 患者先站立 3 min(第 1 时相),此后迅速下蹲并维持蹲位达 1 min(第 2 时相),然后于吸气时迅速站立,保持达 1 min(第 3 时相)。在各时相均进行心电图描记,记录 RR 间期。结果以下蹲实验(SqTv)值与起立试验(SqTs)值表示。

1.4.2 HRV 检查 患者先进行动态心动图检查,采用美国糖尿病 S 有限公司糖尿病 S300-4 型 24 h 十二导联动态心电图检查 HRV,对 HRV 进行时域分析和频域分析。时域指标:24 h 内全部正常窦性 RR 间期标准差(SDNN),正常值为(141±39)ms,小于 100 ms 为中度降低,小于 50 ms 为重度降低。24 h 内连续 5 min 平均正常 RR 间期标准差(SDANN),正常值为(127±35)ms;24 h 内相邻 RR 间期差值的均方根(RMSSD),正常值为(27±12)ms;24 h 内相邻正常 RR 间期差异大于或等于 50 ms 的百分数(PNN50)。频域指标:24 h 总能谱功率(TP),低频功率(LF)、高频功率(HF)、极低频功率(VLF)和超低频功率(ULF)^[2]。

1.4.3 疗效判定标准^[8] 参照《中国病症诊断疗效标准》相关标准。显效:临床症状消失,深呼吸时每分钟心率差、立卧位每分钟心率差、乏氏动作反应指数、立卧位收缩压差均正常;有效:临床症状部分改善,深呼吸时每分钟心率差、立卧位每分钟心率差、乏氏动作反应指数、立卧位收缩压差部分恢复正常;无效:临床症状无改善甚至加重,深呼吸时每分钟心率差、立卧位每分钟心率差、乏氏动作反应指数、立卧位收缩压差均无改善。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行方差齐性、单因素方差分析(one-way-ANOVA)。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 *t* 检验,有效性分析采用非参数方法评估,踝肱指数及神经电生理检测数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床症状改善情况比较 治疗组 DCAN 患者治疗 4 周后总有效率为 86.4%;6 例有症状,但较治疗前有不同程度的减轻。对照组 DCAN 患者治疗 4 周后总有效率为 52.4%;仍有 20 例症状无明显变化,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 两组患者临床症状改善情况比较

组别	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
对照组	42	8	14	20	52.4
治疗组	44	23	15	6	86.4 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.01$ 。

2.2 两组患者治疗前后 SqTv 和 SqTs 的比较 治疗前两组蹲踞实验各指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组患者 SqTv 明显下降,而 SqTs 明显升高,与对照组患者相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 SqTv 和 SqTs 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别		<i>n</i>	SqTv	SqTs
对照组	治疗前	42	0.68±0.06	1.10±0.11
	治疗后	42	0.67±0.06	1.13±0.10
治疗组	治疗前	44	0.69±0.07	1.09±0.10
	治疗后	44	0.57±0.05 ^a	1.21±0.09 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后 HRV 时域、频域指标比较 治疗前两组 HRV 各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$ 或 $P>0.01$)。治疗后治疗组各项时域指标均有明显升高;与对照组比较,4 项指标差异均具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组各项频域指标均明显升高,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结果详见表 3、表 4。

表 3 两组患者治疗前后 HRV 时域指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别		<i>n</i>	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	PNN50 (%)
对照组	治疗前	42	78.18±7.12	73.47±9.08	21.23±5.76	5.01±2.02
	治疗后	42	80.65±7.75	75.54±9.19	22.37±5.13	5.17±2.05
治疗组	治疗前	44	77.23±7.44	73.81±9.77	20.41±6.01	4.97±2.13
	治疗后	44	95.37±7.86 ^b	82.72±9.02 ^a	29.25±5.34 ^a	6.91±2.01 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;^b $P<0.01$ 。

表 4 两组患者治疗前后 HRV 频域分析指标比较($\bar{x}\pm s$,ms²)

组别		<i>n</i>	TP	HF	LF	VLF	ULF
对照组	治疗前	42	623.7±215.3	145.2±75.1	189.4±89.2	325.6±101.3	60.4±37.8
	治疗后	42	635.1±198.5	157.9±73.3	190.5±85.9	336.8±104.7	62.5±35.4
治疗组	治疗前	44	615.9±212.7	143.9±69.5	184.3±80.4	320.5±109.2	59.8±36.9
	治疗后	44	978.3±185.2 ^b	238.2±70.6 ^a	316.1±83.5 ^a	442.5±107.3 ^a	88.3±32.5 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;^b $P<0.01$ 。

3 讨 论

糖尿病是一种常见病,其发病率和并发症发生率均逐年增高。据世界卫生组织估计,全世界 T2DM 患者现约有 1.5 亿人,到 2025 年可能会增加 1 倍。糖尿病自主神经病变是糖尿病最常见并发症之一,约有 20%~40% 的糖尿病患者合并有自主神经病变,尤其是心血管自主神经病变^[9]。DCAN 是临床意义最大的自主神经病变,它可增加不良心血管事件的危险,发病隐匿、缺乏特异性,临床表现复杂多样,包括静息率心脏病变、体位性改变的心脏速率、血压、QT 间期变化,不正常的日间和夜间血压变化,无症状心肌缺血和糖尿病心肌病变。当糖尿病患者出现运动不耐受、早期疲劳、静息心动过速、体位性低血压时应考虑 DCAN 的可能。同时由于自主神经损伤的特殊性,传入神经损伤和去神经作用使三分之一的糖尿病患者在急性心肌梗死时无痛感而漏诊和误诊。糖尿病心血管自主神经病变引起的无症状心肌梗死和猝死,是糖尿病患者病死率增加的一个重要原因。通过大样本的荟萃分析发现,心血管自主神经病变的存在使糖尿病患者的病死率及猝死增加了 3 倍以上。无症状缺血性心脏病或心律失常被认为是猝死的致死原因,DCAN 是无症状心肌缺血及随后发生的心血管事件的强预测因子。而且糖尿病合并 DCAN 发生无症状冠心病的比例高于无心血管自主神经病变的糖尿病患者群。有研究表明,约 1/3 以上的糖尿病患者并发 DCAN,而心脏自主神经病变与心源性猝死的密切关系,可以增加心血管疾病的风险。伴 DCAN 糖尿病患者患无痛性心肌梗死、恶性心律失常、心脏猝死的概率明显增加,严重影响了糖尿病患者的预后^[7]。所以,早期诊断和治疗 DCAN 不但可以降低糖尿病患者心血管的风险,延缓病变进展,而且还可以降低社会和家庭的经济负担^[2]。

HRV 是一项无创性检查心脏自主神经功能的方法,其本质是反映自主神经系统交感神经与迷走神经活性平衡协调的关系。目前 HRV 是判断糖尿病者是否伴有自主神经系统损害最准确、最敏感的指标^[10]。HRV 时域参数的减小提示临床上将要出现自主神经病变^[11]。HRV 时域参数中,SDNN 和 TP 主要反映交感和副交感神经总的张力大小,可评价心脏自主神经系统总的调控情况。SDANN 反映交感神经张力大小,与 HR 的缓慢变化成分相关,当交感神经张力增高时其值降低。RMSSD、PNN50 是评估副交感神经功能的敏感参数,反映副交感神经张力大小,与 HR 的快速变化成分相关,副交感神经张力降低,其值降低^[12]。

α -硫酸锌是一种水溶性和脂溶性的、超强抗氧化剂,通过抗氧化应激、减少自由基损害,抑制脂质过氧化、改善血管内皮细胞功能;增加神经营养血管的血流量,改善神经传导速度,增加神经 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,保护血管内皮功能;纠正神经肽类缺陷等机制来实现对神经的保护功能^[13]。本研究结果显示,代表总体 HRV 程度的 SDNN 和 TP,代表迷走神经活性的 RMSSD、PNN50 与 HF 均降低,提示 DCAN 糖尿病患者迷走神经功能下降,交感神经和迷走神经功能平衡失调,这一结论与已有研究一致^[2,14]。在给予常规药物进行控制的基础上加用 α -硫酸锌治疗,治疗组各项 HRV 指标均明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$),同时,SDNN 和 TP 均极明显升高($P<0.01$)提示 α -硫酸锌使用后交感及迷走神经张力有不同程度的提高,两者的平衡关系亦有所改善,表明硫酸锌对 DCAN 起

到一定的预防和改善作用,可增强对心脏的保护作用。

SqTV 反应迷走神经功能,当迷走神经发生病变,反射能力下降,则由立位下蹲引起的 RR 间期延长程度相应减弱,以致立位时 SqTV 值增高。SqTs 反应交感神经功能,突然站立时双下肢压力解除,血液流向下肢,回心血量减少和血压下降,交感神经活性增强,HR 增快,RR 间期缩短,故 SqTs 可较好地提示交感神经功能^[7]。由表 3 可知,在给予 4 周的 α -硫酸锌治疗后,治疗组 DCAN 患者的 SqTV 明显下降、SqTs 明显升高($P<0.05$),表明迷走神经功能、交感神经功能均得到较好的改善,而这一结果也与 HRV 分析形成佐证。

综上所述,DCAN 是糖尿病患者的常见并发症,临床表现隐匿,通过 HRV 早期诊断和使用 α -硫酸锌及时治疗,可减少糖尿病患者的心血管并发症、提高生活质量。

参考文献

- [1] 温思媚. 糖尿病心血管自主神经病变功能检查法的比较分析[J]. 中外医学研究, 2013, 11(19): 175.
- [2] 刘敏, 张进安. 2 型糖尿病心脏自主神经病变的心率变异性分析[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(12): 1785-1786.
- [3] 吕聪明, 赵晓娇. 2 型糖尿病患者心率变异性与自主神经病变的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(12): 48-50.
- [4] 李明霞, 姜玉环. 2 型糖尿病合并冠心病 116 例心率变异性分析[J]. 现代环保: 医学创新研究, 2008, 5(17): 66-67.
- [5] Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 32(8): 405-416.
- [6] 牛奔, 苏恒, 李超, 等. 2 型糖尿病外周感觉神经病变和自主神经病变关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(2): 139-141.
- [7] 朱蒙, 张军, 牛迎东. 老年糖尿病自主神经病变早期的检测方法[J]. 中国药物经济学, 2012, 10(2): 620-622.
- [8] 张克香. 定悸汤治疗糖尿病合并心脏自主神经病变 60 例[J]. 中外医学研究, 2013, 11(17): 120.
- [9] 林令华, 李志改, 于军会, 等. 动态心电图评价依帕司他对糖尿病心率变异性影响和疗效分析[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(21): 2130-2133.
- [10] 刘希, 赵晓东. 糖尿病及其并发症患者心率变异性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(7): 1149-1150.
- [11] 汪宏. 合并有糖尿病的冠心病者心脏变时性与心率变异性变化[J]. 实用心电图学杂志, 2010, 19(5): 367-369.
- [12] 易志, 寇艳. 糖尿病患者的的心率变异性分析[J]. 西部医学, 2009, 21(1): 773-774.
- [13] Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, et al. Lipoic acid as potential therapy for chronic disease associated with oxidative stress. Curr Med Chem, 2004, 11(9): 1135-1146.
- [14] 陈雪婷, 潘文志, 刁爱新. 2 型糖尿病患者周围神经病变与心率变异性的关系[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(11): 771-773.