

• 论 著 •

前列地尔联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床研究*王艳红¹, 岳宗相¹, 黄荣利¹, 钟振东², 谢春光³

(1. 四川省眉山市中医医院内分泌科 620062; 2. 四川省人民医院内分泌科, 成都 610000;

3. 成都中医药大学附属医院内分泌科, 成都 610072)

摘要:目的 探讨前列地尔与 α -硫辛酸联合使用治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效与作用机制,为临床应用提供科学的依据。**方法** 选择 DPN 患者 50 例,随机分为治疗组和对照组,两组均给予常规控制血糖治疗,对照组给予甲钴胺治疗,治疗组则给予前列地尔联合 α -硫辛酸治疗,共 14 d,记录两组治疗前后的临床症状评估,下肢神经传导速度(NCV)、振动感觉阈值(VPT),并检测血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、丙二醛(MDA)及超氧化物歧化酶(SOD)水平。**结果** 经过 14 d 治疗,前列地尔联合 α -硫辛酸组不仅临床疗效优于对照组,且 NCV 明显增加,VPT 也明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组 hs-CRP 和 MDA 水平明显降低,SOD 活性明显增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 前列地尔与 α -硫辛酸联合使用可明显改善 DPN 患者治疗效果,增加 NCV,降低 VPT,其机制可能是通过提高抗氧化能力,减轻炎症反应而实现。

关键词:前列地尔; α -硫辛酸; 糖尿病周围神经病变; 氧化应激

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)15-2097-03

Clinical study of alprostadil combined with α -lipoic acid in treating diabetic peripheral neuropathy*WANG Yanhong¹, YUE Zongxiang¹, HUANG Rongli¹, ZHONG Zhendong², XIE Chunguang³

(1. Department of Endocrinology, Meishan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meishan,

Sichuan 620062, China; 2. Department of Endocrinology, Sichuan Provincial People's

Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China; 3. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and action mechanism of alprostadil combined with α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy(DPN) to provide the scientific basis for its clinical application. **Methods** Totally 50 patients with DPN were selected and randomly divided into the treatment group and control group. The two groups were given the conventional controlling blood sugar therapy. The control group was given methylcobalamin, while the treatment group was treated with alprostadil combined α -lipoic acid, for 14 d. The clinical symptom assessment before and after treatment, lower extremity nerve conduction velocity (NCV) and vibration perception threshold (VPT) were recorded in the two groups. Serum high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) levels were detected. **Results** After 14 d treatment, the clinical efficacy of the treatment group not only was superior to that of the control group, but also NCV was significantly increased and VPT was significantly decreased, the differences were statistically significant($P < 0.05$); compared with the control group, hs-CRP and MDA levels in the treatment group were significantly decreased, while the SOD activity was significantly increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Alprostadil combined with α -lipoic acid can significantly improve the clinical effect in the patients with DPN as well as increase NCV and decrease VPT, its mechanism may realized by increasing antioxidant capacity and reducing inflammatory reaction.

Key words: alprostadil; α -lipoic acid; diabetic peripheral neuropathy; oxidative stress

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,发病率高达 60%~90%^[1],是导致糖尿病足的主要危险因素,也是影响糖尿病患者生活质量的主要因素,已成为威胁糖尿病患者生活质量的一个公共卫生问题。早期诊断 DPN 并积极治疗可以明显减少足溃疡和截肢的发生^[2]。因此,DPN 的早期诊断及治疗尤为重要,本研究观察并分析前列地尔联合 α -硫辛酸治疗 DPN,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为眉山市中医医院内分泌科 2013 年 1 月至 2014 年 10 月收治的 2 型糖尿病并发 DPN 的患者,共计 50 例。所有 2 型糖尿病患者均符合 DPN 标准:(1)

存在感觉症状异常,如麻木感、针刺样疼痛、烧灼样疼痛等;(2) 10 g 尼龙丝触觉试验阳性,或下肢反射减弱或不能引出;(3)肌电图提示神经传导速度(NCV)减慢;(4)排除其他疾病引起的神经病变;(5)振动感觉阈值大于 15 V^[3]。排除标准:(1)年龄大于 60 岁和小于 18 岁者;(2)糖尿病酮症或非酮症高渗状态等急症者;(3)合并有其他疾病或者使用其他药物影响疗效判定者;(4)合并有肝、肾、心脑血管疾病或肿瘤患者;(5)患影响神经传导疾病者;(6)依从性差不能配合者。患者随机分为治疗组和对照组,各 25 例,男 24 例,女 26 例,平均(42.4±12.1)岁,糖尿病病程 2.5~15.0 年,周围神经病变病程 2 个月至 5 年,性别、年龄、病程等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

* 基金项目:四川省眉山市科技局项目(2014)。

作者简介:王艳红,女,副主任医师,主要从事内分泌方向的研究。

1.2 治疗方法 对所有患者进行饮食控制、并将血糖控制在空腹 5.0~7.0 mmol/L,餐后 2 h 控制在 6.0~10.0 mmol/L,血压、血脂控制方案不变。对照组在基础治疗上加甲钴胺 1.0 mg 静脉滴注,1 次/d,连续 14 d;治疗组在基础治疗上加用前列地尔 10 μg 静脉推注,α-硫辛酸 600 mg 静脉滴注,1 次/d,连续 14 d。

1.3 疗效判定^[3] 显效:患者自我感觉症状好转,下肢反射引出正常,深浅感觉明显改善,NCV 增加超过 5 m/s 或正常;有效:患者自我感觉症状减轻,下肢反射引出好转,深浅感觉好转,NCV 增加 2~5 m/s;无效:患者自我感觉症状无好转或加重,下肢反射及深浅感觉无改善,NCV 增加小于 2 m/s 或较前减慢。

1.4 其他指标检查

1.4.1 症状评估及查体 治疗前后,由同一操作者对患者症状进行评估及记录,进行神经反射检查并记录。

1.4.2 肌电图检查 治疗前后,由本院电生理科同一操作者对患者双下肢行正中神经及腓神经传导速度检测。

1.4.3 血清学检查 治疗前后测定血清丙二醛(MDA)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、超氧化物歧化酶(SOD)活性,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.4.4 震动感觉阈值(VPT)检查 治疗前后,对患者下肢行 VPT 检查。由专人采用美国 Bio-Thesimeter 感觉定量检查仪进行:在安静、轻松的检查室内,告知患者判断方法,患者取平卧位,闭眼,开机,首先选择 5 V 低电压,将振动头置于患者双足大脚趾骨突出处,逐渐增加电流强度至患者感知足趾处震动感觉,读取此时的电压值。上述操作重复 2 次,取 3 次电压值的平均值作为该侧的 VPT 值。判断标准:VPT 在 0~15

V,为振动觉正常;VPT>15 V,为振动觉异常。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组资料的 *t* 检验,同组治疗前后比较采用配对样本的 *t* 检验,两独立样本率的比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 临床疗效方面,前列地尔与 α-硫辛酸联合使用组总有效率 92.00%(23/25),明显优于对照组 56.00%(14/25),差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.2 两组治疗前后 NCV 比较 两组治疗前后肌电图参数经过 14 d 的治疗,虽然两组患者正中神经和腓总神经 NCV 改变差异无统计学意义(*P*>0.05);但治疗后两组正中神经和腓总神经 NCV 均有不同程度提高,且前列地尔与 α-硫辛酸联合使用组明显快于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前后神经传导速度比较($\bar{x} \pm s$, m/s)					
组别	<i>n</i>	正中神经 NCV		腓总神经 NCV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	25	41.25±4.45	47.80±4.06*	36.55±1.08	41.08±2.23*
对照组	25	41.08±4.52	44.59±3.92	36.50±1.12	38.98±1.98

注:与对照组比较,**P*<0.05。

2.3 两组治疗前后实验室指标 治疗前,两组 MDA、SOD 及 hs-CRP 比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗组在治疗后血清 MDA 及 hs-CRP 水平明显降低,SOD 活性也明显增加,与对照组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDA(nmol/mL)		SOD(U/mL)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	25	7.65±2.05	3.08±1.06*	80.65±21.18	109.24±22.21*	5.18±2.06	3.25±2.33*
对照组	25	7.48±1.52	5.59±1.62	81.05±19.12	88.98±20.88	5.32±2.24	4.38±2.16

注:与对照组比较,**P*<0.05。

2.4 两组治疗前后 VPT 比较 两组患者治疗前双足 VPT 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者双足 VPT 不同程度降低,前列地尔与 α-硫辛酸联合组 VPT 降低程度明显低于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 VPT 比较($\bar{x} \pm s$, V)					
组别	<i>n</i>	右足 VPT		左足 VPT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	25	23.48±5.68	19.95±5.16*	23.65±4.08	19.89±4.43*
对照组	25	22.98±4.82	21.55±4.92	23.45±4.12	21.04±3.68

注:与对照组比较,**P*<0.05。

3 讨 论

DPN 是较早出现的糖尿病微血管并发症之一,由于早期症状不明显,且往往从下肢远端开始,患者不注意预防容易导致足部溃疡、感染或坏疽,严重影响患者的生活质量。其发病机制复杂,目前尚未完全阐明,有研究认为主要与长期高血糖导致的神经组织代谢障碍、微血管病变和神经对微血管调节障

碍导致的细胞线粒体超氧化物产生过多,引起的氧化应激损伤有关^[4]。因此,对于 DPN 患者给予抗氧化损伤和改善循环治疗非常重要。

α-硫辛酸是一种二硫化合物,具有独特、较强的抗氧化作用,可有效清除氢氧自由基、氢过氧化物、一氧化氮等多种氧化应激产物,促进细胞线粒体内能量代谢,有效保护血管内皮功能^[5]。前列地尔是具有明显扩张末梢血管,增加末梢循环血量,且可降低血脂及血液黏滞度,增加红细胞变形能力,抑制血小板聚集,抗血栓的作用。甲钴胺作为维生素 B12 的衍生物,具有促进神经细胞内核酸、蛋白质、脂质代谢以及 DNA 和 RNA 合成的作用,可加快损伤神经组织的修复,是临床上改善 DPN 的常用药物^[6]。因此,本研究选择甲钴胺做为阳性对照药物。

神经病变检查是糖尿病患者慢性并发症筛查工作中重要组成部分,肌电图神经传导速度测定联合 VPT 检查,因其无创、准确,在糖尿病神经病变的筛查中较受推崇,也是 DPN 疗效重要评价指标^[7]。本研究结果显示,DPN 患者使用甲钴胺治疗后,其临床症状及实验室指标均有不同程度改善。前列地

尔联合 α -硫辛酸治疗 DPN,与甲钴胺组相比较,其疗效明显优于甲钴胺组,NCV 明显增加,VPT 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究证实,糖尿病患者血糖剧烈波动或长期较高水平均可能引起周围神经系统细胞内线粒体活性氧增加,引起氧化应激反应,导致细胞 DNA 损伤^[8]。SOD 可清除体内超氧化阴离子自由基,是体内重要的抗氧化酶,而作为脂质过氧化分解产物 MDA,则可反映体内脂质过氧化物的程度。hs-CRP 是公认的糖尿病神经并发症的炎症因子,是血管及神经细胞炎性反应中的一个重要标记物,对糖尿病及其神经病变的发生发展和预后有重要的预测价值^[9]。 α -硫辛酸不仅可以减弱氧化应激、清除氧自由基,增加微血管血流量,改善神经传导,还能阻止蛋白质的糖基化作用,抑制醛糖还原酶,保护神经和血管内皮细胞,从而起到抗 DPN 的作用^[10]。

本研究结果显示,治疗组临床疗效明显优于对照组,症状明显缓解,NCV 明显增加,VPT 明显降低,明显改善神经传导功能。与对照组相比,治疗组 hs-CRP 明显下降,血清 MDA 水平明显降低,SOD 活性明显增加,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。本研究结果表明,前列地尔联合 α -硫辛酸可有效治疗 DPN,其机制可能是通过抗氧化作用,降低炎性反应来实现。

参考文献

[1] Petit Jr WA, Upender RP. Medical evaluation and treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2003, 20(4): 671-688.

[2] Lavery LA, Wunderlich RP, Tredwell JL. Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2005, 70(1): 31-

37.

[3] 吴冬波. 硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(4): 47-48.

[4] 岳宗相, 王艳红, 刘致勤, 等. 参芪复方对糖尿病血管氧化应激相关蛋白表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(11): 1156-1159.

[5] 张瑞清. α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变效果观察[J]. 中国综合临床, 2012, 28(6): 614-616.

[6] 韩健. 甲钴胺联合 α -硫辛酸治疗老年糖尿病周围神经病变的体会[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(11): 62-63.

[7] 沈娟, 曾辉, 李连喜, 等. 振动感觉阈值(VPT)在糖尿病周围神经病变(DPN)中的诊断价值[J]. 复旦大学学报: 医学版, 2013, 40(1): 31-37.

[8] Rosen P, Nawroth PP, King G, et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2001, 17(3): 189-212.

[9] Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281(6): 1009-1014.

[10] 潘晓燕, 郑景晨, 龚小花, 等. α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变氧化应激和内皮功能的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(5): 372-373.

(收稿日期: 2016-02-15 修回日期: 2016-05-01)

(上接第 2096 页)

[3] Tummala V, Rao LN, Vallury MK, et al. A comparative study-efficacy and safety of combined spinal epidural anesthesia versus spinal anesthesia in high-risk geriatric patients for surgeries around the hip joint[J]. Anesth Essays Res, 2015, 9(2): 185-188.

[4] Chang DH, Ladd LA, Wilson KA, et al. Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep [J]. Anesth Analg, 2000, 91(3): 671-679.

[5] Ladd LA, Chang DH, Wilson KA, et al. Effects of CNS site-directed carotid arterial infusions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in sheep[J]. Anesthesiology, 2002, 97(2): 418-428.

[6] Aggarwal N, Goindi S, Khurana R. Formulation, characterization and evaluation of an optimized microemulsion formulation of griseofulvin for topical application [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2013, 105: 158-166.

[7] Thakkar PJ, Madan P, Lin S. Transdermal delivery of diclofenac using water-in-oil microemulsion: formulation and mechanistic approach of drug skin permeation[J]. Pharm Dev Technol, 2014, 19(3): 373-384.

[8] Xiao F, Xu WP, Zhang YF, et al. The Dose-response of Intrathecal Ropivacaine Co-administered with Sufentanil for

Cesarean Delivery under Combined Spinal-epidural Anesthesia in Patients with Scarred Uterus [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(19): 2577-2582.

[9] Wang X, Xu JM, Zhou F, et al. Maternal position and development of hypotension in patients undergoing cesarean section under combined spinal-epidural anesthesia of intrathecal hyperbaric ropivacaine[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(21): 52-58.

[10] Yousef AM, Atef AM, Awais WM. Comparison of fentanyl versus meperidine as supplements to epidural clonidine-bupivacaine in patients with lower limb orthopedic surgery under combined spinal epidural anesthesia [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15(1): 1-8.

[11] Lim Y, Ocampo CE, Sia AT. A comparison of duration of analgesia of intrathecal 2.5 mg of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in combined spinal epidural analgesia for patients in labor [J]. Anesth Analg, 2004, 98(1): 235-239.

[12] 李晶晶. 罗哌卡因与左布比卡因在腹部手术腰硬联合麻醉中的效果比较[J]. 中国现代医生, 2012, 50(29): 91-92.

(收稿日期: 2016-02-26 修回日期: 2016-05-03)