

依帕司他联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床观察^Δ

孙殿静*, 谷 巍, 刘晴晴(哈励逊国际和平医院内分泌科, 河北衡水 053000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3226-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.16

摘要 目的:考察依帕司他联合硫辛酸对糖尿病周围神经病变(DPN)患者神经功能、氧化应激及炎症反应等的影响。方法:选取2013年1月—2016年1月我院收治的150例DPN患者,按随机数字表法分为A、B、C组,各50例。A组患者给予硫辛酸注射液600 mg, ivgtt, qd; B组患者给予依帕司他片50 mg, po, tid; C组患者给予硫辛酸+依帕司他联合治疗,用法用量同上。比较3组患者治疗前后的总症状评分系统(TSS)评分、运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)、氧化应激指标[血清超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)]、炎症指标[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)],以及血压、血脂和血糖指标,并观察不良反应发生情况。结果:治疗前,3组患者的上述各项观察指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,3组患者治疗后的TSS评分和MDA、TNF- α 、IL-6水平明显降低,MNCV和SNCV明显加快,SOD水平明显升高;且C组的各项指标优于A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但A、B组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗后的收缩压、空腹血糖较治疗前明显降低,高密度脂蛋白胆固醇明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),但各组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者均未见明显的不良反应发生。结论:依帕司他和硫辛酸通过抑制氧化应激及炎症反应可以有效改善DPN患者的神经功能,且安全性较高;联合用药的效果优于单独用药。

关键词 依帕司他;硫辛酸;糖尿病周围神经病变;氧化应激;炎症反应;神经功能

Clinical Observation of Epalrestat Combined with Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

SUN Dianjing, GU Wei, LIU Qingqing (Dept. of Endocrinology, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of epalrestat combined with lipoic acid on nerve function, oxidative stress and inflammatory reaction in patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN). METHODS: From Jan. 2013 to Jan. 2016, 150 patients were selected from our hospital and then divided into group A, B, C according to random number table, with 50 cases in each group. Group A was given Lipoic acid injection 600 mg, ivgtt, qd; group B was given Epalrestat tablet 50 mg, po, tid; group C was given lipoic acid+epalrestat, same usage and dosage as above. TSS score, MNCV, SNCV, oxidative stress indexes (SOD and MDA) and inflammatory indexes (TNF- α and IL-6), as well as blood pressure, blood lipid and blood glucose indexes were compared among 3 groups before and after treatment. The occurrence of ADR were observed. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in above indexes among 3 groups ($P>0.05$). Compared to before treatment, TSS score, MDA, TNF- α and IL-6 levels of 3 groups were decreased significantly after treatment; MNCV and SNCV were speeded up significantly, and SOD level was increased significantly; each index of group C was better than that of group A and B, with statistical significance ($P<0.05$), but there was no statistical significance between group A and B ($P>0.05$). SBP and FPG after treatment of 3 groups were decreased significantly than before treatment, while HDL-C was increased significantly, with statistical signifi-

- 感染的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(34): 5747-5748.
- [4] 张志胜. 阴道镜图谱[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2000:118-140, 213.
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 265-289.
- [6] 程艳香, 江敬红, 许学先. 重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊影响HPV转阴率的临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(12): 733-735.
- [7] 胡爱勤, 王金华. 重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(4): 259-260.
- [8] 金平安. 重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊联合苦参凝胶治疗宫颈人乳头瘤病毒亚临床感染[J]. 中国药师, 2014, 17(12): 2095-2097.
- [9] 孙月艳. 微波联合重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊治疗宫颈糜烂的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(2): 156-158.
- [10] 张颖莹, 同军, 赵春艳, 等. 重组人干扰素 α 2b阴道泡腾胶囊对细菌性阴道病患者阴道内环境影响的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(4): 312-313.

^Δ 基金项目:衡水市科技计划项目(No.15024)
* 主治医师。研究方向:糖尿病。电话:0318-2187156。E-mail: hssjsj0088@163.com

(收稿日期:2016-11-23 修回日期:2017-04-25)
(编辑:黄 欢)

cance ($P < 0.05$); there was no statistical significance among 3 groups ($P > 0.05$). No obvious ADR was found in 3 groups. CONCLUSIONS: Epalrestat combined with lipoic acid can effectively improve nerve function in DPN patients by inhibiting oxidant stress and inflammatory reaction with good safety. The effect of drug combination is better than single drug.

KEYWORDS Epalrestat; Lipoic acid; Diabetic peripheral neuropathy; Oxidative stress; Inflammatory reaction; Nerve function

糖尿病周围神经病变(DPN)是指在排除其他原因的情况下,糖尿病患者出现与周围神经功能障碍相关的症状和(或)体征。DPN是糖尿病并发症之一,也是导致糖尿病患者残疾、生活质量下降的危险因素之一,其主要临床表现为感觉缺失^[1]。目前,DPN的发病机制尚未完全明确,糖尿病患者的氧化应激及炎症反应是比较公认的重要机制:氧化应激可直接导致神经内膜损伤及神经血流减少;而炎症因子可以刺激血管内皮生长因子释放及微血管基底膜增厚,加重神经组织缺血^[1-3]。既往研究发现,依帕司他联合硫辛酸在DPN的治疗中具有良好的效果^[4],但临床上缺乏联合用药对患者机体氧化应激及炎症反应影响的研究。本研究主要考察了依帕司他联合硫辛酸对DPN患者神经功能、氧化应激及炎症反应等的影响,为临床治疗DPN提供用药参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合1999年世界卫生组织(WHO)制定的2型糖尿病(T2DM)诊断标准^[5]。(2)具有DPN的临床表现,包括肢体感觉麻木、针刺感、蚁行感或烧灼样疼痛、闪痛及刀割样疼痛等;深感觉减退,跟腱反射、膝腱反射减弱、消失等。(3)肌电图(EMG)检查提示正中神经、腓总神经和胫骨神经传导速度减慢。(4)初诊为DPN。(5)自愿参与本研究,并签署知情同意书。

排除标准:(1)其他疾病造成的外周神经病变者;(2)合并精神、神经系统疾病者;(3)合并严重的脏器病变者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2013年1月—2016年1月我院收治的150例DPN患者作为研究对象,其中男性83例、女性67例,年龄47~75岁,平均年龄为(61.8±13.2)岁。将所有患者按随机数字表法分为A、B、C组,各50例。3组患者的性别、年龄和T2DM病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 3组患者一般资料比较($n=50$)

Tab 1 Comparison of general data among 3 groups ($n=50$)

组别	性别(男/女),例	年龄($\bar{x} \pm s$),岁	T2DM病程($\bar{x} \pm s$),年
A组	27/23	61.5±8.4	11.4±5.2
B组	28/22	61.9±9.0	11.4±5.8
C组	28/22	61.7±8.5	11.5±5.5

1.3 治疗方法

A组患者给予硫辛酸注射液(重庆药友制药有限公司,批准文号:国药准字H20066706,规格:6 mL:

0.15 g)600 mg, ivgtt, qd; B组患者给予依帕司他片(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,批准文号:国药准字H20040012,规格:50 mg)50 mg, po, tid; C组患者给予硫辛酸+依帕司他联合治疗,用法用量同上。所有患者均给予维生素B₆片(北京中新药业股份有限公司,批准文号:国药准字H13020592,规格:10 mg)20 mg, po, tid; 治疗期间均进行饮食控制,并采用胰岛素控制血糖,积极处理高血压、高血脂症等。3组患者疗程均为6周。

1.4 观察指标

(1)采用总症状评分系统(TSS)评价3组患者治疗前后的症状变化,按照疼痛、烧灼感、感觉减退及麻木4种症状的发生频度及强度进行评定,每项0~3.66分,总分0~14.64分,分值越高说明症状越严重^[6]。(2)所有患者治疗前后均接受EMG检查,记录运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)。(3)所有患者治疗前后均抽取清晨空腹血,采用硫代巴比妥酸法测定血清中超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)含量,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,采用电化学发光法测定血清白细胞介素6(IL-6)水平,试剂盒均由上海盈公生物科技有限公司提供。同时,测定血浆中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。(4)所有患者治疗前后均于清晨测血压,记录收缩压(SBP)和舒张压(DBP);并采用7170A型全自动生化检测仪(美国贝克曼库尔特公司)检测患者的空腹血糖(FPG)。(5)观察患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后TSS评分、MNCV和SNCV比较

治疗前,3组患者的TSS评分、MNCV和SNCV比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,3组患者治疗后的TSS评分明显降低,MNCV和SNCV明显加快;且C组的各项指标明显优于A、B组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但A、B组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

2.2 3组患者治疗前后氧化应激(SOD、MDA)与炎症(TNF- α 、IL-6)指标比较

治疗前,3组患者的SOD、MDA、TNF- α 和IL-6比

表2 3组患者治疗前后TSS评分、MNCV和SNCV比较($\bar{x} \pm s, n=50$)Tab 2 Comparison of TSS score, MNCV and SNCV among 3 groups($\bar{x} \pm s, n=50$)

时期	组别	TSS,分	MNCV, m/s			SNCV, m/s		
			正中神经	腓总神经	胫骨神经	正中神经	腓总神经	胫骨神经
治疗前	A组	11.4±1.4	43.1±3.4	38.9±2.5	37.8±2.4	42.1±2.5	37.9±2.4	40.4±3.1
	B组	11.0±1.8	42.1±3.9	38.5±2.9	38.1±2.3	42.4±3.0	38.0±2.5	40.5±3.4
	C组	11.5±1.5	42.7±3.5	38.4±2.7	37.6±2.7	42.0±2.9	37.9±2.3	40.5±3.1
治疗后	A组	7.0±1.1**	47.2±2.8**	41.1±2.7**	41.0±1.9**	47.8±2.9**	40.2±1.9**	44.1±2.7**
	B组	7.3±1.4**	47.2±2.5**	41.4±2.6**	41.4±2.0**	48.1±3.0**	40.7±1.8**	44.2±2.5**
	C组	4.1±0.8*	53.1±4.1*	44.2±3.5*	43.7±2.2*	51.8±3.5*	45.8±2.7*	47.9±2.5*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与C组比较,** $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group C, ** $P<0.05$

较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,3组患者治疗后的SOD明显升高,MDA、TNF- α 和IL-6明显降低;且C组的各项指标明显优于A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但A、B组间的差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.3 3组患者治疗前后血压(SBP、DBP)、血脂(TC、TG、LDL-C、HDL-C)和血糖(FPG、HbA_{1c})指标比较

治疗前,3组患者各项血压、血脂和血糖指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,3组患者治疗后的SBP、FPG明显降低,HDL-C明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 3组患者治疗前后血压、血脂和血糖指标比较($\bar{x} \pm s, n=50$)Tab 4 Comparison of blood pressure, blood lipid and blood glucose among 3 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=50$)

时期	组别	SBP, mmHg	DBP, mmHg	TC, mmol/L	TG, mmol/L	LDL-C, mmol/L	HDL-C, mmol/L	FPG, mmol/L	HbA _{1c} , %
治疗前	A组	155.2±12.4	79.1±11.3*	2.47±0.16	1.24±0.21	1.62±0.13	0.89±0.23	9.9±2.7	7.5±1.1
	B组	155.1±13.2	80.2±10.8	2.49±0.17	1.25±0.23	1.61±0.15	0.91±0.23	9.4±2.1	7.4±1.2
	C组	155.1±12.9	79.5±11.0	2.47±0.16	1.22±0.20	1.62±0.14	0.90±0.24	9.5±2.5	7.5±1.0
治疗后	A组	121.8±10.5*	77.4±9.4	2.45±0.11	1.21±0.15	1.57±0.14	1.34±0.13*	7.1±0.8*	7.2±1.3
	B组	122.7±10.9*	78.4±10.1	2.48±0.19	1.22±0.12	1.58±0.15	1.31±0.15*	7.0±0.5*	7.1±1.5
	C组	122.1±10.7*	77.9±9.0	2.47±0.15	1.24±0.13	1.59±0.14	1.35±0.14*	7.0±0.7*	7.3±1.4

注:与治疗前比较,* $P<0.05$; 1 mmHg=0.133 kPaNote: vs. before treatment, * $P<0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

2.4 不良反应

3组患者均未见明显的不良反应发生。

3 讨论

DPN的发生与发展是细胞氧化应激导致的多个代谢途径受损的结果:糖尿病患者体内的氧化应激增强、抗氧化系统减弱,神经内膜在高糖刺激下产生的氧化应激产物[如活性氧自由基(ROS)等]不能被有效清除,导致其对神经组织产生直接的细胞毒性作用,损伤神经元,主要表现为细胞膜发生脂质过氧化反应、磷脂双分子层出现结构及功能上的损害、细胞膜通透性增加及细胞水肿;另外,ROS还能影响线粒体功能,加重神经元的损伤^[7-9]。

硫辛酸是临床上应用较为广泛的抗氧化剂,可以有效清除氧自由基及活性氧,改善氧化应激损伤;同时,硫辛酸还能螯合金属离子,与其他抗氧化剂相互作用,形

表3 3组患者治疗前后氧化应激与炎症指标比较($\bar{x} \pm s, n=50$)Tab 3 Comparison of oxidative stress and inflammatory indexes among 3 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=50$)

时期	组别	SOD, U/mL	MDA, nmol/mL	TNF- α , pg/L	IL-6, pg/L
治疗前	A组	26.32±4.52	6.81±0.77	22.71±8.54	23.87±4.75
	B组	27.05±4.57	6.96±0.83	23.91±7.89	23.91±5.12
	C组	26.84±4.61	6.89±0.80	22.85±7.72	23.41±4.56
治疗后	A组	31.82±3.41**	4.96±0.42**	13.89±2.85**	14.82±2.01**
	B组	31.93±3.44**	4.35±0.29**	16.98±3.15**	15.51±2.44**
	C组	35.49±1.97*	3.21±0.34*	9.14±1.98*	10.22±1.37*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与C组比较,** $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group C, ** $P<0.05$

成生物抗氧化剂的再生循环网络,维持机体的抗氧化活性^[9]。既往研究发现,硫辛酸单独及联合应用治疗糖尿病微血管病变及神经病变的疗效较为肯定^[10-11]。此外,糖尿病患者神经组织内的多元醇途径异常激活,造成山梨醇等代谢产物堆积、细胞的氧化应激损伤加重、渗透压异常;氧化应激反应还可进一步激活多元醇途径,形成恶性循环^[12]。依帕司他是多元醇途径的关键酶——醛糖还原酶(AR)的特异性抑制剂,能够有效抑制多元醇途径,防止神经组织内山梨醇蓄积及肌醇减少^[13]。本研究中,依帕司他联合硫辛酸组患者的TSS评分、MNCV和SNCV均明显优于单用药物组,说明依帕司他和硫辛酸通过共同作用于氧化应激及多元醇两大途径,可改善DPN患者的神经功能损伤,这一结果与王寒啸^[14]的研究结果较为一致。

近年来的研究显示,糖尿病患者体内存在持续性的

慢性炎症状态^[15]。IL-6、TNF- α 是机体内重要的炎症因子,与糖尿病患者微血管病变的发生和发展密切相关,但与周围神经损伤的关系尚未明确。部分学者认为,炎症因子可以刺激血管内皮生长因子的释放及微血管基底膜增厚,从而导致神经组织的血流减少、神经元缺血甚至坏死,加重神经功能的损伤^[15-16]。本研究发现,依帕司他和硫辛酸单独及联合应用均能明显降低DPN患者外周血的炎症因子水平。氧化应激与炎症之间存在复杂的相互作用,机体氧化及抗氧化失衡可以导致炎症细胞浸润,激活的中性粒细胞耗氧量显著增加,产生大量ROS,形成“呼吸爆发”,造成细胞损伤^[17]。依帕司他和硫辛酸可能通过抗氧化作用而抑制炎症细胞的激活及炎症因子释放,从而发挥抗炎作用,但其具体通路有待于进一步研究。

本研究还发现,3组患者治疗后的SBP、FPG和HDL-C虽较治疗前有显著改善,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明依帕司他联合硫辛酸改变糖尿病患者周围神经病变的效果不依赖于血压、血糖及血脂等指标的改善。此外,3组患者治疗过程中均未见明显的不良反应发生,说明联合用药的安全性较高。

综上所述,依帕司他和硫辛酸通过抑制氧化应激及炎症反应可以有效改善DPN患者的神经功能,且安全性较高;联合用药的效果优于单独用药。但是本研究也存在一定的局限性:样本量较小、研究时间较短等。依帕司他和硫辛酸联合治疗对DPN患者长期生存质量的影响有待于大样本、多中心试验进一步确证。

参考文献

[1] 杨秀颖,张莉,陈熙,等. 2型糖尿病周围神经病变机制研究进展[J]. 中国药理学通报,2016,32(5):598-602.

[2] 李庆蓉. 醛糖还原酶与氧化应激对糖尿病外周神经病变影响研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(1):71-73.

[3] Akbari FM, Zeinali GA, Mozaffari-khosravi H, et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on oxidative stress, glycemic control and inflammation in diabetic neuropathy: a double blind randomized clinical trial[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2014, 84(5/6):252-260.

[4] 王国凤,徐宁,尹冬,等. 依帕司他、甲钴胺及 α -硫辛酸不

同组合治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(9):779-781.

[5] Grimaldi A, Heurtier A. Diagnostic criteria for type 2 diabetes[J]. *Rev Prat*, 1999, 49(1):16-21.

[6] 秦利,李晓永,苏青,等. α -硫辛酸联合甲钴胺口服治疗糖尿病周围神经病变[J]. 第二军医大学学报,2013,34(3):306-309.

[7] 吴群励,梁晓春. 血红素加氧酶-1与糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(7):653-656.

[8] 施君,张文川. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2012,32(1):116-119.

[9] 率红莉,汪津洋. 糖尿病周围神经病变治疗药物研究进展[J]. 中国药房,2014,25(4):377-382.

[10] 赵立,马宇航,彭永德. α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(3):207-209.

[11] 张贺成,魏苏,李庆凤,等. 硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 安徽医学,2014,35(9):1238-1240.

[12] 胡明财,章卓,刘剑,等. 葛根素、甲钴胺联合用药对糖尿病大鼠周围神经病变的作用机制[J]. 中国老年学杂志,2013,33(23):5945-5947.

[13] 王杨,刘畅. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效及机制[J]. 中国老年学杂志,2015,35(1):93-95.

[14] 王寒啸. 依帕司他联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国基层医药,2014,21(3):396-397.

[15] Ozay R, Uzar E, Aktas A, et al. The role of oxidative stress and inflammatory response in high-fat diet induced peripheral neuropathy[J]. *J Chem Neuroanat*, 2014, 55:51-57.

[16] Yang XW, Liu FQ, Guo JJ, et al. Antioxidation and anti-inflammatory activity of Tang Bi Kang in rats with diabetic peripheral neuropathy[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15:66.

[17] 邢宇坤,张伟. 中性粒细胞呼吸爆发的产生机制及其炎症效应[J]. 基础医学与临床,2004,24(1):1-6.

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2017-03-01)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅