

α -硫辛酸联合腺苷钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察

李丛勇*, 杨文, 于晓红(解放军海军总医院干部病房消化内科, 北京 100048)

中图分类号 R745 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3792-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.16

摘要 目的:观察 α -硫辛酸联合腺苷钴胺治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效和安全性。方法:将68例DPN患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。所有患者均给予糖尿病教育、饮食运动指导、口服降糖药或胰岛素控制血糖等常规治疗;在此基础上,对照组患者给予腺苷钴胺1.0 mg,肌内注射,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予 α -硫辛酸注射液600 mg加入0.9%氯化钠注射液,稀释至500 ml静脉滴注,每日1次。两组患者疗程均为3周。观察两组患者临床疗效,治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c}),多伦多临床神经病变评分(TCSS),正中神经的运动神经传导速度(MCV)、正中神经的感觉神经传导速度(SCV),尺神经的MCV和尺神经的SCV及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者FBG、2 hPG、TCSS、正中神经的MCV、正中神经的SCV、尺神经的MCV、尺神经的SCV比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者TCSS均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,正中神经的MCV、正中神经的SCV、尺神经的MCV、尺神经的SCV均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);FBG、2 hPG均显著低于同组治疗前($P < 0.05$),但两组间及治疗前后HbA_{1c}比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: α -硫辛酸联合腺苷钴胺治疗DPN较单用腺苷钴胺疗效更好,安全性较好。

关键词 糖尿病周围神经病变; α -硫辛酸; 腺苷钴胺; 疗效; 安全性

Clinical Observation of α -lipoic Acid Combined with Cobamamide in the Treatment of Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy

LI Cong-yong, YANG Wen, YU Xiao-hong (Dept. of Gastroenterology, Cardre Ward, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of α -lipoic acid combined with cobamamide for type 2 diabetic peripheral neuropathy (DNP). METHODS: 68 patients with type 2 diabetes DPN were randomly divided into observation group and control group. All patients received diabetes education, diet and sport guide, routine treatment as oral dose of hypoglycemic drugs or insulin for blood glucose control. Control group was additionally given intramuscular injection of cobamamide 1.0 mg once a day; observation group was additionally treated with α -lipoic acid injection 600 mg added into 0.9% Sodium chloride injection diluted into 500 ml, i.p. once a day on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 3 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and FBG, 2 hPG, HbA_{1c} and TCSS were observed before and after treatment. MCV and SCV of medial nerve and ulnar nerve, and ADR were also observed. RESULTS: The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in TCSS, MCV and SCV of medial nerve and ulnar nerve FBG, 2 hPG of 2 groups before treatment; there was no statistical significance ($P > 0.05$). TCSS of 2 groups after treatment was significantly lower than before; the observation group was lower than the control group; MCV and SCV of medial nerve and ulnar nerve in 2 groups after treatment were all significantly higher than before; the observation group was higher than the control group. FBG and 2 hPG of 2 groups after treatment were significantly lower than before; there was statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in HbA_{1c} between 2 groups before and after treatment; there was no statistical significance ($P > 0.05$). There was no statistical significance in ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: α -lipoic acid combined with cobamamide is better than cobamamide alone for DPN in therapeutic efficacy and safety.

KEYWORDS Diabetic peripheral neuropathy; α -lipoic acid; Cobamamide; Therapeutic efficacy; Safety

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,60%~90%的糖尿病患者伴有不同程度的周围神经病变^[1],病情严重的患者可能会由于神经损害而致残,严重影响患者生活质量^[2]。目前,治疗DPN的方法为控制血糖、抗氧化

应激、神经修复、改善代谢紊乱、改善微循环等。腺苷钴胺是细胞生长增殖和维持神经髓鞘完整所必须的物质,具有较好的促进神经损伤修复的功效^[3]。 α -硫辛酸为抗氧化剂,具有清除体内的自由基,缓解多种疾病的氧化应激反应的作用^[4]。在本研究中笔者观察了 α -硫辛酸联合腺苷钴胺治疗DPN的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

* 医师。研究方向:消化内科、老年病。电话:010-66957706。E-mail: djfantasy@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年1月—2013年1月我院收治的68例DPN的患者。纳入标准:(1)所有患者均符合《糖尿病的诊断与分型》中的诊断标准^[6];(2)伴有自发神经痛和麻木等神经病变症状、肌电图检查神经传导速度有两项以上减慢;(3)多伦多临床神经病变评分(TCSS)≥6分。排除标准:(1)非2型糖尿病患者;(2)其他原因所致的周围神经病变或神经系统疾病者(如颈腰椎病变、格林巴利综合征、脑卒中、严重动静脉血管性病变、急性感染、心力衰竭、酮症酸中毒等);(3)肝、肾功能异常者;(4)对本研究用药物过敏或有禁忌证者;(5)妊娠期及哺乳期妇女。将所有患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。两组患者性别、年龄、病程、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})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。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	糖尿病病程,年	FBG, mmol/L	2 hPG, mmol/L	HbA _{1c} , %
观察组	34	18/16	62.4±7.5	7.5±2.4	7.3±0.8	8.6±0.9	7.5±0.5
对照组	34	17/17	63.9±7.8	8.1±2.1	7.2±0.9	8.8±0.8	7.4±0.4

1.2 治疗方法

所有患者均给予糖尿病教育、饮食运动指导、口服降糖药或胰岛素控制血糖等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予腺苷钴胺(重庆药友制药有限责任公司)1.0 mg,肌内注射,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予 α -硫辛酸注射液(德国史达德大药厂)600 mg加入0.9%氯化钠注射液中,稀释至500 ml静脉滴注,每日1次。两组患者疗程均为3周。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后FBG、2 hPG、HbA_{1c}、TCSS,正中神经的运动神经传导速度(MCV)、正中神经的感觉神经传导速度(SCV),尺神经的MCV和尺神经的SCV及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[6-7]

(1)显效:肢体麻木、疼痛、乏力等不适症状明显减轻,自觉症状基本消失,TCSS下降≥5分;(2)有效:肢体麻木、疼痛、乏力等不适症状略有减轻,自觉症状略有好转,TCSS下降3~<5分;无效:未达上述指标或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS19.0统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两样本 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	34	11	17	6	82.4
对照组	34	9	14	11	67.6

2.2 两组患者治疗前后FBG、2 hPG、HbA_{1c}比较

治疗前两组患者FBG、2 hPG比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组患者FBG、2 hPG均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间及治疗前后HbA_{1c}比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后FBG、2 hPG、HbA_{1c}比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of FBG, 2 hPG and HbA_{1c} between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG, mmol/L		2 hPG, mmol/L		HbA _{1c} , %	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	7.3±0.8	6.7±0.6*	8.6±0.9	8.0±0.6*	7.5±0.5	7.4±0.4
对照组	34	7.2±0.9	6.9±0.8*	8.8±0.8	8.1±0.6*	7.4±0.4	7.4±0.5

与同组治疗前比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后TCSS比较

治疗前两组患者TCSS比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者TCSS均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后TCSS比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of TCSS between 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	34	9.2±1.3	5.8±1.8**
对照组	34	8.7±1.1	6.6±1.5*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group: * $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后正中神经的MCV、正中神经的SCV、尺神经的MCV、尺神经的SCV比较

治疗前两组患者正中神经的MCV、正中神经的SCV、尺神经的MCV、尺神经的SCV比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者正中神经的MCV、正中神经的SCV、尺神经的MCV、尺神经的SCV均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗前后正中神经的MCV、正中神经的SCV、尺神经的MCV、尺神经的SCV比较(m/s, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of MCV and SCV of medial nerve and ulnar nerve between 2 groups before and after treatment (m/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	正中神经的MCV	尺神经的MCV	正中神经的SCV	尺神经的SCV
观察组	34	治疗前	36.4±1.3	37.3±2.6	37.4±2.3	37.3±1.9
		治疗后	45.6±1.2**	44.5±1.3**	48.3±1.4**	45.9±1.7**
对照组	34	治疗前	35.8±1.5	36.9±2.2	37.8±2.5	36.6±2.5
		治疗后	41.0±2.2*	42.1±1.7*	42.8±2.0*	42.7±1.3*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$, 与对照组比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group: * $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者出现2例头晕,不良反应发生率为5.9%;对照组患者未见明显不良反应发生,不良反应发生率为0%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

流行病学调查提示,我国糖尿病(尤其是2型糖尿病)发病率呈逐年上升趋势,而DPN是糖尿病最常见的慢性并发症^[1],其可累及中枢神经及周围神经^[8],因此DPN的预防和诊治就显得尤为重要。循证医学研究显示,除控制血糖和对症处理外,目前临床治疗DPN仍以改善临床症状为主^[1]。

DPN的发病机制尚未明确,有研究认为,DPN的发病机制与遗传因素、神经缺血缺氧、氧化应激、多元醇途径过度活跃、晚期糖基化终末产物过多等有关^[9]。临床常用的神经营养药物为腺苷钴胺,该药是氰钴型维生素B₁₂的同类物,具有比维生素B₁₂更高的生物活性和生物利用度,可将甲基丙二酰辅酶A变位酶转变成琥珀酰辅酶A,可参与三羧酸循环,是神经细胞必需的营养物质;可有效阻止神经纤维脱髓鞘,促进神经损伤的修复,快速缓解肢体麻木、疼痛、乏力等临床症状,是目前治疗神经痛疾病的首选药物之一^[3],有临床研究显示,腺苷钴胺在DPN的治疗中发挥着重要作用^[10]。

α -硫辛酸为线粒体脱氢酶的天然辅助因子,可改善胰岛功能与葡萄糖代谢,保护神经细胞。其主要作用机制为^[11-12]:抑制脂质过氧化,阻止蛋白质的糖基化作用;增加神经营养血管的血流量,纠正高血糖引起的内皮衍生性超极化因子和一氧化氮的异常,降低高血糖对心脏一氧化氮合酶的表达和活性,调节一氧化氮介导的内皮细胞依赖性血管舒张;改善神经传导速度;增加神经细胞Na⁺-K⁺-ATP酶活性;通过营养作用纠正糖尿病大鼠神经肽类的缺陷,使神经肽Y、神经营养因子和P物质恢复正常并促进神经纤维再生;可直接或间接地促使体内维生素C及维生素E的再生;可增加细胞内谷胱甘肽及辅酶Q10的水平;抑制醛糖还原酶,阻止葡萄糖或半乳糖转化成山梨醇。Han T等^[13]研究证实, α -硫辛酸静脉滴注300~600 mg/d(2~4周),可显著改善神经传导速度,缓解临床症状。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。治疗后两组患者TCSS均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义;两组治疗后正中神经的MCV、正中神经的SCV、尺神经的MCV、尺神经的SCV均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义;两组治疗后FBG、2 hPG均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义,但两组间及治疗前后HbA_{1c}比较,差异无统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述, α -硫辛酸联合腺苷钴胺治疗DPN较单用腺苷钴胺疗效更好,安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 李颖,李刚,冯波.糖尿病周围神经病变的诊治进展[J].中国糖尿病杂志,2013,21(9):769.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组.1991—2000年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病变回顾性分析[J].中国医学科学院学报,2002,24(5):447.
- [3] 尚学军,胡卫国,姚福鑫,等.腺苷钴胺的药理及临床作用[J].临床合理用药杂志,2013,6(8):80.
- [4] 陈伟,林映才,马现永,等.一些抗氧化剂的抗/促氧化作用及其机制[J].动物营养学报,2012,24(4):595.
- [5] 陈家伦.临床内分泌学[M].上海:上海科学技术出版社,2011:943-957.
- [6] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会.糖尿病周围神经病变诊疗规范:征求意见稿[J].中国糖尿病杂志,2009,17(8):638.
- [7] 孙平.加味芍药甘草汤联合西药治疗糖尿病周围神经病变随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(1):110.
- [8] Picon AP, Sartor CD, Roveri MI, et al. Diabetic patients with and without peripheral neuropathy reveal different hip and ankle biomechanical strategies during stair descent[J]. *Rev Bras Fisioter*, 2012,16(6):528.
- [9] 韩隆元.硫辛酸与依帕司他联合门冬胰岛素30治疗2型糖尿病周围神经病变疗效观察[J].中国医药,2012,7(2):163.
- [10] Ibarra CT, Rocha Jde J, Hernández RO, et al. Prevalence of peripheral neuropathy among primary care type 2 diabetic patients[J]. *Rev Med Chil*, 2012,140(9):1126.
- [11] Kapoor S. Pain management in patients with diabetic neuropathy: the emerging role of α -lipoic acid[J]. *Foot Ankle Spec*, 2012,5(4):228.
- [12] 宋利格,李颖,周筠,等. α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的疗效[J].中华内分泌代谢杂志,2007,23(2):166.
- [13] Han T, Bai J, Liu W, et al. a systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012,167(4):465.

(收稿日期:2014-06-13 修回日期:2014-08-24)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅