

前列地尔联合 α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及氧化应激的影响

张利红^a, 毛培军^a, 徐永妮^b, 张艳^c, 王亚妮^a

(中国人民解放军空军第九八六医院, ^a 内分泌科, ^b 检验科, ^c 病案室, 西安 710054)

[摘要] **目的** 探讨前列地尔联合 α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及氧化应激的影响。**方法** 采用随机数字法将152例糖尿病周围神经病变患者分为两组, 每组76例。两组均行糖尿病基础治疗, 对照组加用前列地尔注射液10 $\mu\text{g/d}$, 观察组在对照组的基础上给予 α -硫辛酸注射液600 mg/d , 两组均连续治疗2周。比较两组治疗前后血糖水平[空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2hPG)及糖化血红蛋白(HbA_{1c})]、正中神经与腓总神经传导速度[感觉神经传导速度(SNCV)及运动神经传导速度(MNCV)]、神经功能症状评分[多伦多临床神经病变评分系统(TCSS)]、疼痛评分[视觉模拟评分(VAS)]、氧化应激[硝基酪氨酸(NT)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]的变化及临床疗效。**结果** 治疗后, 观察组总有效率(96.05%)显著高于对照组(76.32%), $P < 0.05$ 。治疗后, 两组FBG、2hPG及 HbA_{1c} 水平均显著降低($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组正中神经、腓总神经的SNCV、MNCV水平均明显升高($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组TCSS、VAS评分均显著降低($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组NT、MDA水平均明显降低($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$); 两组SOD水平均明显升高($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 前列地尔联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变效果显著, 可明显改善患者神经功能, 提高周围神经传导速度, 减弱氧化应激损伤。

[关键词] 糖尿病神经病变; 硫辛酸; 前列地尔; 神经传导; 神经康复

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.03.021

Effects of alprostadil and α -lipoic acid on nerve conduction velocity and oxidative stress in patients with diabetic peripheral neuropathy Zhang Lihong*, Mao Peijun, Xu Yongni, Zhang Yan, Wang Yani (* Department of Endocrinology, 986 Hospital of Air Force, Xi'an 710054, China)

Corresponding author: Mao Peijun, Email: maopeijun001@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of alprostadil combined with α -lipoic acid on patients with diabetic peripheral neuropathy and its effect on nerve conduction velocity and oxidative stress. **Methods** A total of 152 patients with diabetic peripheral neuropathy were randomly divided into two groups, with 76 cases in each group. All patients were treated with the basic treatment of diabetes. The control group was given alprostadil injection (10 $\mu\text{g/d}$), and the observation group was given α -lipoic acid injection (600 mg/d). Both groups were treated continuously for two weeks. The change and clinical efficacy before and after treatment, blood glucose levels (FBG, 2hPG, HbA_{1c}), median nerve and common peroneal nerve conduction velocity (SNCV, MNCV), neurological symptom score (TCSS), pain score (VAS), oxidative stress (NT, SOD, MDA) were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total efficiencies of the observation group and the control group were 96.05% and 76.32% respectively. The total efficiency of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, 2hPG and HbA_{1c} in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SNCV and MNCV levels of the median nerve and common peroneal nerve were significantly increased in the two groups ($P < 0.05$), and which in observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCSS and VAS scores of the

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2018QJ8059)

作者简介: 张利红, 主治医师, Email: hhh1128@163.com

通信作者: 毛培军, 主任医师, Email: maopeijun001@163.com

two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in observation group was significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NT and MDA in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The SOD levels in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of alprostadil and α -lipoic acid on diabetic peripheral neuropathy is significant, which can significantly improve neurological function, increase peripheral nerve conduction velocity, and reduce oxidative stress of patients.

[**Keywords**] Diabetic neuropathies; Thioctic acid; Alprostadil; Neural Conduction; Neurological rehabilitation

糖尿病周围神经病变发病机制较为复杂,迄今尚未明确,但有研究显示,氧化应激反应是其发病重要机制之一^[1]。目前,临床多以改善微循环及抗氧化应激的治疗为主。前列地尔是临床常用的血管扩张剂药物, α -硫辛酸是一种抗氧化剂,可有效降低氧化应激反应,延缓糖尿病及其并发症的进展^[2-3]。鉴于此,我们采用前列地尔联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变,并探讨其对机体神经传导速度及氧化应激的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月在我院就诊的糖尿病周围神经病变患者 152 例作为研究对象,根据随机数字法将其分为 2 组,分别为对照组与观察组。其中观察组:男 45 例,女 31 例,年龄范围 42 ~ 69 岁,年龄(58.31 ± 6.27)岁;糖尿病病程范围 1 ~ 12 年,病程(6.52 ± 1.13)年。对照组:男 42 例,女 34 例,年龄范围 41 ~ 69 岁,年龄(57.92 ± 6.39)岁;糖尿病病程范围 1 ~ 11 年,病程(6.40 ± 1.25)年。两组患者在性别、年龄、病程等临床资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案通过我院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准:参照中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版):①口服葡萄糖耐量试验(OGTT),餐后 2 h 血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L;②空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L(保证 8 h 内禁食);③糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$;④出现高血糖危象时随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[4]。(2)符合糖尿病周围神经病变诊断标准:临床表现为四肢麻木、针刺样疼痛、踝膝反射减弱、烧灼蚁行感等症状,以及神经传导速度异常等。(3)近 1 月内未进行周围神经病变治疗。(4)患者知情且均签署知情同意书。

排除标准:(1)原发性神经功能缺损患者;(2)合并严重的心、肝及肾功能障碍患者;(3)慢性酒精中毒、甲状腺疾病及药物等其他因素导致的周围神

经病变患者;(4)妊娠及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 两组入院后均给予糖尿病基础治疗,包括降血糖、饮食控制、运动治疗等。对照组在此基础上给予前列地尔注射液(西安力邦制药有限公司生产) 10 μg ,静脉滴注,1 次/d。观察组在对照组的基础上给予 α -硫辛酸注射液(江苏神龙药业股份有限公司生产):600 mg,静脉滴注,1 次/d。两组均连续治疗 2 周。分别于治疗前后空腹采集所有患者静脉血 5 mL,分离血清, -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,待测。

1.4 观察指标 (1)血糖水平,包括 FBG 、 2hPG 及 HbA_{1c} ,采用全自动生化分析仪进行检测;(2)周围神经传导速度,包括正中神经、腓总神经的感觉神经传导速度(SNCV)及运动神经传导速度(MNCV),采用肌电图仪进行测定;(3)神经功能症状评分:采用多伦多临床神经病变评分系统(TCSS)进行评分,该评分系统共 19 分,分值越高,表明神经功能缺损程度越严重;(4)疼痛评分:采用视觉模拟评分(VAS)进行评分,该评分共计 0 ~ 10 分,分值越高,表明疼痛程度越严重;(5)氧化应激,包括硝基酪氨酸(NT)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA),采用放射免疫沉淀法检测其水平。

1.5 疗效标准^[5] 显效:临床症状消失或显著减轻,神经传导速度加快 5 m/s 以上,且 VAS 评分降低 80% 以上;有效:临床症状有所减轻,神经传导速度有所增加但低于降低 5 m/s,且 VAS 评分降低 20% ~ 80%;无效:临床症状未改善,神经传导速度未增加,VAS 评分降低低于 20%。总有效率 = [(显效 + 有效)/总例数] $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后,观察组、对照组总有效率分别为 96.05%、76.32%,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	76	31(40.79)	27(35.53)	18(23.68)	58(76.32)
观察组	76	40(52.63)	33(43.42)	3(3.95)	73(96.05)
χ^2 值					7.238
<i>P</i> 值					0.009

2.2 两组血糖水平比较 治疗前,两组 FBG、2hPG 及 HbA_{1c} 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 FBG、2hPBG 及 HbA_{1c} 水平均显著降低($P<0.05$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组神经传导速度比较 治疗前,两组正中神

经、腓总神经的 SNCV、MNCV 水平无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组正中神经、腓总神经的 SNCV、MNCV 水平均明显升高($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组神经功能症状及疼痛程度评分比较 治疗前,两组 TCSS、VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 TCSS、VAS 评分均显著降低($P<0.05$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组氧化应激比较 治疗前,两组 NT、SOD 及 MDA 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 NT、MDA 水平均明显降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$);两组 SOD 水平均明显升高($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 2 两组血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FBG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	8.59 ± 1.37	7.35 ± 1.12 ^a	12.97 ± 2.16	10.54 ± 1.83 ^a	7.51 ± 1.24	6.69 ± 1.08 ^a
观察组	76	8.62 ± 1.46	6.77 ± 1.09 ^{ab}	13.04 ± 2.23	9.52 ± 1.60 ^{ab}	7.49 ± 1.20	6.16 ± 0.97 ^{ab}

注:FBG 为空腹血糖,2hPG 为餐后 2 h 血糖;HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表 3 两组神经传导速度比较($\bar{x}\pm s$,m/s)

组别	例数	正中神经 SNCV		正中神经 MNCV		腓总神经 SNCV		腓总神经 MNCV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	37.40 ± 5.17	41.92 ± 6.58 ^a	39.02 ± 5.23	43.41 ± 6.67 ^a	35.10 ± 4.64	40.76 ± 5.95 ^a	37.93 ± 4.96	40.23 ± 5.60 ^a
观察组	76	37.25 ± 5.08	47.06 ± 7.29 ^{ab}	38.98 ± 5.16	49.27 ± 7.38 ^{ab}	34.96 ± 4.52	46.53 ± 6.93 ^{ab}	38.15 ± 5.07	44.19 ± 6.32 ^{ab}

注:SNCV 为感觉神经传导速度,MNCV 为运动神经传导速度;与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表 4 两组神经功能症状及疼痛程度评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	TCSS		VAS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	11.98 ± 2.16	8.52 ± 1.57 ^a	5.72 ± 1.20	2.63 ± 0.55 ^a
观察组	76	12.03 ± 2.20	6.69 ± 1.15 ^{ab}	5.67 ± 1.22	1.50 ± 0.36 ^{ab}

注:TCSS 为多伦多临床神经病变评分系统,VAS 为视觉模拟评分;与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表 5 两组氧化应激程度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NT(u/L)		SOD(μ u/L)		MDA(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	36.19 ± 7.02	25.75 ± 4.26 ^a	65.82 ± 13.69	71.42 ± 14.25 ^a	7.36 ± 1.34	6.28 ± 1.19 ^a
观察组	76	36.24 ± 6.97	18.07 ± 3.60 ^{ab}	65.33 ± 14.12	79.53 ± 15.05 ^{ab}	7.32 ± 1.29	4.75 ± 0.90 ^{ab}

注:NT 为硝基酪氨酸,SOD 为超氧化物歧化酶,MDA 为丙二醛;与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

3 讨论

前列地尔是临床上常用的血管扩张剂,有明显的血管扩张作用,其对血小板聚集具有显著的抑制作用,能够促使尿白蛋白加速排泄,从而减轻神经系统缺血、缺氧状态,降低神经损伤程度^[6]。另外,细胞表面受体在前列地尔的刺激下,可促进腺苷酸环化酶及磷酸二酯酶激活,从而使得 Na-K-ATP 酶活性增加,神经内膜血流量升高,促进神经传导速度的恢复^[7]。 α -硫辛酸注射液是一种具有水溶性和脂溶性的超强性抗氧化药物,在体内双硫五元环结构被还原成双氢硫辛酸,可直接清除氧自由基与羟基自由基,缓解氧化应激损伤^[8]。 α -硫辛酸还能够改善外周血液循环,提高神经传导速度。本研究中,在糖尿病基础治疗的基础上,联合前列地尔及 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变,结果显示,观察组患者正中神经、腓总神经的 SNCV、MNCV 水平明显升高($P < 0.05$),TCSS、VAS 评分显著降低($P < 0.05$),且优于单独使用前列地尔治疗($P < 0.05$),表明前列地尔与 α -硫辛酸可发挥协同作用,进一步减轻患者临床症状,增加疗效。

本研究对 NT、SOD 及 MDA 等氧化应激代表性指标进行了研究。糖尿病患者在高血糖持续的状态下,能够诱导线粒体呼吸链产生过量的氧自由基,氧自由基攻击机体组织后,产生多种氧化产物,如 NT、MDA 等,造成神经组织损伤,引起神经病变。同时,机体本身存在的一些抗氧化物质,如 SOD,能够在一定程度上清除氧自由基,将其转化成 O_2 或 H_2O_2 ,故而 NT、MDA 与 SOD 均可反映机体的氧化应激程度^[9]。本研究结果显示,在给予前列地尔联合 α -硫辛酸治疗后,观察组 NT、MDA 水平明显降低($P < 0.05$),SOD 水平明显升高($P < 0.05$),且优于单独使用前列地尔治疗($P < 0.05$),表明前列地尔联合 α -硫辛酸对于糖尿病周围神经病变患者可更好地发挥抗氧化作用,增加患者机体的抗氧化能力。分析原因,可能是 α -硫辛酸一方面可激活丙酮酸脱氢酶,促进磷酸激酶/肌酸与 ATP/ADP 恢复正常,从而使抗氧化物质再生,增强了清除自由基的能力;另一方面 α -硫辛酸在线粒体内被还原成双氢硫辛酸,

在两者相互转化过程中还原型谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶被激活,促进了抗氧化剂代谢循环,从而形成了抗氧化剂再生循环网。

综上所述,前列地尔联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变效果显著,可明显改善患者神经功能,提高周围神经传导速度,减弱氧化应激损伤,对糖尿病周围神经病变的治疗具有更积极的作用。

参考文献

- [1] WU Y, XU D, ZHU X, et al. MiR-106a associated with diabetic peripheral neuropathy through the regulation of 12/15-LOX-mediated Oxidative/Nitrative Stress [J]. Curr Neurovasc Res, 2017, 14(2): 117-124.
- [2] 赵慧娟, 赵令君, 孙海峰, 等. α -硫辛酸联合甲钴胺治疗老年糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2017, 28(6): 64-65.
- [3] HONG Y, PENG J, CAI X, et al. Clinical efficacy of alprostadil combined with α -lipoic acid in the treatment of elderly patients with diabetic nephropathy[J]. Open Med-Warsaw, 2017, 12(1): 323-327.
- [4] 陆菊明. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)编写说明[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 22(8): 12-13.
- [5] 罗君华. α 硫辛酸联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗糖尿病周围神经病变患者的效果及对相关神经传导速度的影响[J]. 中国综合临床, 2016, 32(3): 231-234.
- [6] 徐丽英, 曹焯民, 钟萍, 等. 前列地尔联合中药治疗糖尿病周围神经病变疼痛临床观察[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(3): 112-115.
- [7] 费扬, 余少初, 孙丽琴, 等. 前列地尔对糖尿病下肢血管病变患者炎性因子和氧化应激的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 789-791.
- [8] ZHAO M, CHEN J Y, CHU Y D, et al. Efficacy of epalrestat plus α -lipoic acid combination therapy versus monotherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis of 20 randomized controlled trials[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(6): 1087-1095.
- [9] 李敏. 经皮穴位电刺激对高胰岛素抵抗 2 型糖尿病神经病变患者氧化应激及炎性水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 478-481.

(收稿日期: 2019-04-12)