

·临床研究·

丁苯酞联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病疗效观察

张庆元 刘丽 张荷慧 吴森翔 王耀光

[摘要] 目的 观察丁苯酞联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效。方法 60例糖尿病周围神经病变患者随机分为观察组和对照组,各30例;在糖尿病常规治疗上,观察组给予丁苯酞软胶囊联合 α -硫辛酸治疗;对照组给予 α -硫辛酸治疗,共4周。比较两组治疗前后的总有效率及神经传导速度。结果 观察组和对照组治疗后正中神经和腓总神经的运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV)明显高于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=12.87、12.00、28.53、20.51、9.41、7.40、9.70、7.27, P 均 <0.05)。观察组治疗后正中神经和腓总神经的MCV、SCV高于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=3.05、5.02、5.50、5.47, P 均 <0.05)。观察组总有效率93.33%,对照组总有效率73.33%,总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.32$, $P<0.05$)。结论 丁苯酞联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效较好。

[关键词] 糖尿病; 周围神经病变; 丁苯酞; α -硫辛酸; 神经传导速度

Effect of butylphthalide combined with alpha lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

ZHANG Qingyuan, LIU Li, ZHANG Hehui, et al. Department of Neurology, The people's Hospital of Wenzhou City, Wenzhou 325000, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of butylphthalide combined with alpha lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Sixty diabetic peripheral neuropathy patients were randomly divided into the observation group and the control group, with 30 cases in each. On the basis of the conventional treatment of diabetes, the observation group was given butylphthalide combined with alpha lipoic acid, the control group was given alpha lipoic acid, for 4 weeks. Before and after treatment, the efficient rate, nerve conduction velocity between two groups were compared. **Results** After treatment, the motor nerve conduction velocity (MCV) and sensory nerve conduction velocity (SCV) of the observation group and the control group were higher than those before treatment, the difference were statistically significant ($t=12.87, 12.00, 28.53, 20.51, 9.41, 7.40, 9.70, 7.27, P<0.05$). After treatment, the MCV and SCV of the observation group were higher than the control group, the difference were statistically significant ($t=3.05, 5.02, 5.50, 5.47, P<0.05$). The total effective rate of the observation group was 93.33%, the control group was 73.33%, the total effective rate of the two groups was statistically significant ($\chi^2=4.32, P<0.05$). **Conclusion** The treatment of butylphthalide combined with alpha lipoic acid on diabetic peripheral neuropathy is effective.

[Key words] diabetes mellitus; peripheral neuropathy; butylphthalide; alpha lipoic acid; nerve conduction velocity

糖尿病周围神经病变是糖尿病最为常见的慢性并发症,周围神经和颅神经均可累及,前者更为

常见。因诊断和检测标准不同,目前认为其患病率在10%~96%之间^[1]。有研究显示严格的血糖控制能有效降低及延缓糖尿病相关并发症的发生、发展,但是单纯控制血糖并不能完全阻止并发症的发生^[2]。本次研究观察丁苯酞联合 α -硫辛酸治疗糖

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.05.011

基金项目:温州市科技局课题(Y20130068)

作者单位:325000 浙江温州,温州市人民医院神经内科

尿病周围神经病变的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年6月至2016年1月温州市人民医院收治的2型糖尿病周围神经病变患者60例,其中男性35例、女性25例;年龄45~72岁,平均(58.76±4.77)岁;病程5~14年,平均病

程(8.63±2.10)年。所有患者均符合糖尿病周围神经病变的临床诊断标准^[1],并排除其他原因造成的周围神经病变、合并有严重心、肝、肾功能损害者。随机分为观察组和对照组,各30例。两组患者在性别、年龄、病程、体重指数、糖化血红蛋白方面比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者的一般情况比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年	体重指数/kg/m ²	糖化血红蛋白/%
观察组	30	18/12	58.36±4.32	8.48±2.06	29.07±4.31	8.42±1.61
对照组	30	17/13	59.16±5.22	8.78±2.13	28.97±3.97	8.70±1.31

1.2 方法 所有患者在糖尿病饮食基础上,给予口服降糖药物和/或皮下注射胰岛素,控制血糖在空腹<7.0 mmol/L、餐后2 h血糖<10 mmol/L。观察组同时给予丁苯酞软胶囊(由石药集团恩必普有限公司生产)联合α-硫辛酸注射液(由亚宝药业太原制药生产)治疗,即丁苯酞软胶囊200 mg口服,每日三次;α-硫辛酸注射液600 mg加入250 ml的0.9%氯化钠注射液中静滴,每日一次。对照组仅给予α-硫辛酸注射液,用法与观察组相同。两组患者均治疗4周。

1.3 疗效评估 所有患者在治疗前、后均由同一名专业医生行神经肌电图检测正中神经及腓总神经的运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MCV)和感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SCV)。疗效评估标准,显效:四肢疼痛、麻木症状明显减轻,肢体深、浅感觉基本恢复正常, MCV和SCV较前增加5 m/s以上或恢复正常;

有效:四肢疼痛、麻木症状减轻,肢体深、浅感觉较前敏感, MCV和SCV较前增加,增加速度<5 m/s;无效:肢体症状及深、浅感觉无明显变化,神经肌电图神经传导速度无变化^[2]。

总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计学方法 采用SPSS 16.0统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 观察组治疗显效10例、有效18例、无效2例,总有效率为93.33%;对照组显效5例、有效17例、无效8例,总有效率为73.33%;两组总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.32$, $P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后正中神经和腓总神经 MCV和SCV比较见表2

表2 两组在治疗前后正中神经和腓总神经MCV和SCV比较/m/s

组别		MCV		SCV	
		正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
观察组	治疗前	40.64±2.35	34.84±1.73	38.30±1.52	28.85±1.95
	治疗后	49.29±2.28* [#]	40.97±2.04* [#]	44.90±1.76* [#]	37.08±1.49* [#]
对照组	治疗前	40.79±2.39	34.46±1.72	37.89±1.21	28.31±1.89
	治疗后	47.99±2.68*	38.76±2.45*	42.20±1.91*	33.12±3.25*

注: *:与同组治疗前比较, $P<0.05$; #:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,两组患者治疗前正中神经、腓总神经的 MCV和SCV比较,差异均无统计学意义(t 分别=2.49、2.72、2.52、2.66, P 均>0.05)。两组患者治疗后正中神经、腓总神经的 MCV、SCV均高于同组治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=12.87、

12.00、28.53、20.51、9.41、7.40、9.70、7.27, P 均<0.05)。观察组治疗后的正中神经、腓总神经的 MCV、SCV均高于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=5.05、5.02、5.50、5.47, P 均<0.05)。

2.3 两组不良反应情况 观察组有肝功能异常1例

(3.33%);对照组有恶心1例(3.33%),两组不良反应的发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0, P>0.05$),动态观察均自行恢复正常。

3 讨论

糖尿病周围神经病变是糖尿病患者常见慢性并发症之一,其发病机制目前尚未完全明确,认为是以微血管病变和氧化应激为主,神经生长因子异常、自身免疫、多元醇途径过度活跃、脂肪酸代谢障碍等机制共同参与。因糖尿病周围神经病变可累及感觉、运动和自主神经,早期表现为肢体远端的麻木、刺痛、踩棉感,晚期各种感觉缺失、肌肉萎缩以致出现行动受限、反复跌倒、足坏疽甚至截肢、死亡。控制血糖、改善微循环及清除自由基目前是治疗糖尿病周围神经病变的标准治疗,但线粒体功能障碍的干预提及甚少。研究显示糖尿病患者的骨骼肌线粒体呼吸链生物氧化能力有所下降^[4];同时电镜下观察糖尿病及肥胖患者线粒体形态,发现其线粒体体积和数目明显低于正常人,侧面揭示了胰岛素抵抗状态下线粒体分裂融合动力学动态平衡发生了异常,而后者在糖尿病并发症的发生发展过程中均起到至关重要的作用。糖尿病周围神经病变和糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变同样是由糖尿病引起的渐进性微血管并发症。动物实验表明线粒体功能障碍是糖尿病肾病发生的中心环节,同时也是糖尿病心肌病发生的关键要素^[5];那么在糖尿病周围神经病变中线粒体功能障碍扮演的角色是否同样关键,这一点是值得推测的!因此线粒体的功能异常及线粒体分裂融合动力学动态平衡异常的改善就成为另一个可能的临床用药靶点。

本次研究的临床用药靶点主要为抗自由基、改善微循环及线粒体功能。 α -硫辛酸具有独特的双硫键,是一种强效的抗氧化剂,能够清除体内自由基,促进抗氧化物质的生成,降低糖尿病周围神经病变患者血清中还原型谷胱甘肽及超氧化物歧化酶,降低氧化应激反应^[6],从而减轻氧化应激所致的血管内皮细胞损伤,以致神经营养血管的血流量增加。有学者用 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变取得较好的疗效^[7]。丁苯酞软胶囊是国际上首个作用于急性缺血性脑卒中多个病理环节的创新药物,是从芹菜籽中提取出的活性成分,主要作用机制为:保护线粒体、重构微循环,血管内皮为其主要作

用靶点。有研究显示丁苯酞预处理过的脑缺血再灌注大鼠神经细胞中的线粒体膜较完整、空泡少^[8]。另有研究显示丁苯酞能够明显减少了缺血缺糖诱导后内皮细胞中线粒体的断裂,抑制了线粒体内活性氧簇的生成^[9]。本次研究结果显示,观察组治疗有效率高于对照组($P<0.05$),治疗后正中神经和腓总神经 MCV、SCV 高于同组治疗前及对照组治疗后(P 均 <0.05),且治疗的有效率高于以往研究^[7],可能与本次研究的用药靶点更多有关。

综上所述,丁苯酞联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效较好,但是否是通过对线粒体功能的改善而发挥临床疗效尚需进一步研究证实。

参考文献

- 1 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[S]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(3): 26-89.
- 2 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 1993, 329(14):977-986.
- 3 Little AA, Edwards JL, Feldman EL. Diabetic neuropathies [J]. Pract Neurol, 2007, 7(2):82-92.
- 4 Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance [J]. Science, 2003, 300(5622):1140-1142.
- 5 陈立, 关凤英, 于洋. 线粒体动力学与2型糖尿病和糖尿病并发症关系的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(3):339-347.
- 6 林海燕, 鲍溪荷, 徐将, 等. α -硫辛酸对2型糖尿病患者氧化应激及尿肾小球足细胞标记蛋白排泄的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(11):1009-1011.
- 7 谈雪梅, 范文闯, 王宏伟, 等. α -硫辛酸联合钾钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(22):89-90.
- 8 张晓璇, 邱海鹏. 丁苯酞对脑缺血再灌注大鼠神经细胞超微结构及细胞凋亡的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(24):42-43.
- 9 解龙昌, 张波, 高庆春, 等. 丁苯酞可减轻缺氧缺糖条件下血管内皮细胞的线粒体损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(2):339-342, 346.

(收稿日期 2016-03-17)

(本文编辑 蔡华波)