

· 论著 ·

依帕司他联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变患者临床疗效研究

钦卓辉* 司徒洁 林春梅 王金林 盛秋洁 邓 奇 林瑞云

深圳市职业病防治院职业病科 (广东 深圳 518020)

【摘要】目的 研究依帕司他联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的效果及对氧化应激指标、神经功能的影响。**方法** 选取我院近两年收治的114例糖尿病周围神经病变患者进行对照研究, 随即将其等分为对照组57例和研究组57例, 比较氧化应激指标、多伦多临床评分系统(TCSS)、总症状积分(TSS)评分和疗效。**结果** 两组治疗前超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物(GSH-Px)、TSS评分、TCSS评分差异较小($P>0.05$), 两组治疗后SOD、GSH-Px均升高, 且研究组升高幅度大于对照组($P<0.05$)。两组治疗后MDA、TSS评分、TCSS评分均降低, 且研究组降低幅度大于对照组($P<0.05$)。两组有效率比较(78.94% vs 96.49%), 差异显著($t=8.143$, $P=0.004$)。**结论** 依帕司他联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病有助于抑制氧化应激, 提高治疗效果, 改善患者神经功能。

【关键词】 依帕司他; 硫辛酸; 糖尿病周围神经病变; 临床疗效

【中图分类号】 R589.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.038

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

QIN Zhuo-hui*, SITU Jie, LIN Chun-mei, WANG Jin-lin, SHENG Qiu-Jie, DENG Qi, LIN Rui-yun.

Department of Occupational Diseases, Shenzhen Occupational Disease Prevention and Treatment Institute, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To study the effect of epalrestat combined with lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy and its influence on oxidative stress indicators and nerve function. **Methods** 114 cases of diabetic peripheral neuropathy patients admitted to our hospital in the past two years were selected for a controlled study, and then they were divided into a control group of 57 cases and a study group of 57 cases, and the oxidative stress indicators, the Toronto Clinical Scoring System (TCSS), Total Symptom Score (TSS) score and efficacy were compared. **Results** The two groups had little difference in superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxide (GSH-Px), TSS score, and TCSS score before treatment ($P>0.05$). After treatment, SOD and GSH-Px in the group increased, and the increase in the study group was greater than that in the control group ($P<0.05$). The scores of MDA, TSS and TCSS of the two groups decreased after treatment, and the decrease of the study group was greater than that of the control group ($P<0.05$). The effective rate of the two groups was compared (78.94% VS. 96.49%), and the difference was significant ($t=8.143$, $P=0.004$). **Conclusion** Epalrestat combined with lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy can help to inhibit oxidative stress, improve the therapeutic effect, and improve the patient's nerve function.

Keywords: Epalrestat; Lipoic Acid; Diabetic Peripheral Neuropathy; Clinical Efficacy

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病患者极易罹患的慢性并发症之一, 对患者健康造成了较大威胁。DPN患者神经受到毁损, 感觉系统会发生异常, 对疼痛、外伤不能进行预防性的保护, 当出现合并感染时易导致糖尿病足, 增加高危截肢风险^[1]。研究数据显示, DPN患者截肢的风险比正常人群高15~27倍, 是威胁患者健康甚至生命的非常严重的临床终点事件^[2]。中华医学会糖尿病学分会建议, 糖尿病确诊患者应及时进行DPN筛查, 且需每年筛查一次, 确诊后应尽早治疗, 以延缓病变进展。过往不少研究显示, 采用依帕司他和硫辛酸治疗DPN疗效较好, 但关于二者联合治疗对氧化应激和神经功能的研究较为缺乏。基于此, 本研究对114例DPN患者展开对比, 以探讨依帕司他联合硫辛酸的治疗效果及对氧化应激指标、神经功能的影响。

1 资料与方法

【第一作者】 钦卓辉, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 职业病、老年科。E-mail: sunshine7456@163.com

【通讯作者】 钦卓辉

1.1 一般资料 择取深圳市职业病防治院2019年3月至2021年2月收治的114例DPN患者进行本次研究, 采用电脑抽签法进行随机分组, 将其分为对照组($n=57$ 例)和研究组($n=57$ 例)。对照组男性33例, 女性24例; 年龄41~74岁, 平均年龄(62.83 ± 10.27)岁; 糖尿病病程1~12年, 平均病程(6.43 ± 1.27)年。研究组男性32例, 女性25例; 年龄42~75岁, 平均年龄(64.18 ± 9.46)岁; 糖尿病病程1~11年, 平均病程(6.28 ± 1.34)年。两组资料差异小($P>0.05$), 有可比性。

纳入标准: 符合《糖尿病诊治指南》^[3]诊断标准, 有糖尿病史; 临床表现肢体无力, 神经电生理检查显示传导速度明显减慢, 确诊为DPN; 多伦多临床评分系统(TCSS)评分 ≥ 5 分。排除标准: 有神经系统疾病史者; 合并严重的脏器病变者; 中途退出研究者。

1.2 方法 两组均予以皮下注射胰岛素以控制血糖。对照组在此基础上给予依帕司他(H20040012, 扬子江药业集团南京海陵药业有限公司, 50mg $\times$ 10片)治疗, 饭前口服使用,

50mg/次，3次/日，连续治疗4周。研究组在对照组基础上增加硫辛酸注射液(国药准字H20055869，山西亚宝药业集团股份有限公司，6mL：0.15g×6支)治疗，将2支硫辛酸加入300mL生理盐水，缓慢静脉滴注完成，连续治疗4周。

1.3 观察指标 (1)抽取3mL清晨空腹血制作血标本，高速分离血清低温保存。采用硫代巴比妥酸法检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和丙二醛(malonaldehyde, MDA)，采用DTNB直接显色法检测谷胱甘肽过氧化物(glutathione peroxidase, GSH-Px)，上海酶联生物有限公司生产提供此次所用试剂盒。(2)采用总症状积分(TSS)评估患者症状变化，评估项目4项(疼痛、麻木、烧灼感、感觉减退)，每项满分3.66分，根据症状频度及强度评分。积分越高表明症状越严重。采用TCSS评分评估患者神经功能，量表包括3部分，满分19分，根据评分进行分级：不存在DPN(0~5分)，轻度DPN(6~8分)，中度DPN(9~11分)，重度DPN(12~

19分)。(3)疗效标准：显效：运动传导速度经肌电图检测增加5m/s以上，各项临床体征明显改善或消失；有效：运动传导速度经肌电图显示增加0~5m/s，各项临床体征得到改善；无效：运动传导速度经肌电图显示无变化，各项临床体征未改善。

1.4 统计学分析 统计学分析软件采用SPSS 23.0，计量资料(SOD、MDA、GSH-Px等)以($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验；计数资料(性别比率、有效率等)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 氧化应激指标 两组治疗前SOD、MDA、GSH-Px差异较小($P>0.05$)，两组治疗后SOD、GSH-Px均升高，且研究组升高幅度大于对照组($P<0.05$)；两组治疗后MDA均降低，且研究组降低幅度大于对照组($P<0.05$)，见表1。

表1 对比两组治疗前后氧化应激指标

组别	例数	SOD(u/mL)		MDA(nmol/mL)		GSH-Px(U/l)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	27.36±4.56	32.94±4.73 ^a	6.37±1.20	4.36±1.03 ^a	440.57±31.95	487.45±36.38 ^a
研究组	57	26.92±4.73	38.23±4.54 ^{a,b}	6.29±1.28	3.28±0.79 ^{a,b}	441.65±32.38	552.49±40.87 ^{a,b}
t	-	0.506	6.092	0.344	6.281	0.179	8.974
P	-	0.614	0.000	0.731	0.000	0.858	0.000

注：^a表示与治疗前比较，差异具有统计学意义($P<0.05$)；^b表示与对照组治疗后比较，差异具有统计学意义($P<0.05$)。下同。

2.2 神经评分 两组治疗前TSS、TCSS评分差异较小($P>0.05$)，两组治疗后两项评分均降低，且研究组降低幅度大于对照组($P<0.05$)，见表2。

表2 对比两组治疗前后TSS、TCSS评分

组别	例数	TSS评分		TCSS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	12.15±1.81	8.23±1.19 ^a	11.07±2.13	7.53±2.02 ^a
研究组	57	11.96±1.75	6.18±1.26 ^{a,b}	11.21±2.18	5.52±1.64 ^{a,b}
t	-	0.570	8.930	0.347	5.832
P	-	0.570	0.000	0.729	0.000

2.3 疗效 对照组有效45例(显效16例，有效29例，无效12例)，有效率78.94%。研究组有效55例(显效25例，有效30例，无效2例)，有效率96.49%。两组有效率比较(78.94% vs. 96.49%)，差异显著($t=8.143$ ， $P=0.004$)，见表3。

表3 对比两组治疗效果

组别	例数	显效	有效	无效	有效率(%)
对照组	57	16(28.07)	29(50.88)	12(21.05)	45(78.94)
研究组	57	25(43.86)	30(52.63)	2(3.51)	55(96.49)
χ^2	-	-	-	-	8.143
P	-	-	-	-	0.004

3 讨论

我国糖尿病患病率已居世界首位，DPN为糖尿病慢性并发症中发生率最高的并发症，近年来其发病率亦是居高不下。糖尿病神经病变会累积人体神经系统的各个部分，引发周围神经系统受损。DPN患者有胃清瘫、尿储留、低血压头晕、心脏植物神经改变等临床症状。目前关于DPN的发病机制尚不明确，多数研究阐述多与氧化应激和炎症反应相关^[4]。糖尿病患者氧化应激反应严重，易造成氧化损伤，导致机体神经内膜受损，使得神经血流减少，加重神经组织缺血。依帕司常用于治疗DPN，其通过抑制醛糖还原酶，减少山梨醇的积累发挥作用^[5]。对照组治疗后各项指标得到改善，取得一定的疗效可证明其治疗效果。硫辛酸作为临床上应用广泛的抗氧化剂，可通过抑制氧化反应减轻氧化损伤，改善DPN患者神经功能^[6]。因此当依帕司他联合硫辛酸治疗时，各项指标明显优于对照组，疗效得到提高。

本研究中，治疗后研究组SOD、GSH-Px高于对照组($P<0.05$)，MDA低于对照组($P<0.05$)，可知研究组各项氧化指标优于对照组，说明联合用药可有效抑制氧化反应，减轻氧化损伤。硫辛酸是丙酮酸脱氢酶系和 α -同戊二酸脱氢酶系的辅酶，可降低神经组织的脂质氧化，产生抑制蛋白质糖基化作用^[7]。硫辛酸可抑制醛糖还原酶，参与谷胱甘肽及辅酶Q10等抗氧化剂再循环，发挥抗氧作用^[8]。本研究中，两组治疗后TSS、TCSS评分均降低，且研究组降低幅度大于

(下转第 112 页)

对照组($P<0.05$)。提示研究组各项症状改善更为明显,神经症状、神经反射和感觉功能得到修复。分析硫辛酸药理作用可知,硫辛酸可修正神经肽缺陷,通过影响神经生长因子NGF、神经肽Y,促进中枢神经和周围神经元的生长、发育、分化,进而加快修复患者受损的神经系统,协同依帕司他提高疗效,减轻各项症状^[9]。故研究组有效率(96.49%)高于对照组(78.94%),与以往研究结果基本一致。且硫辛酸吸收快速,组织分布快,血浆半衰期为约25min,可快速发挥疗效,应用价值显著。

综上所述,依帕司他联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病疗效显著,可减轻氧化应激反应,改善患者神经功能,二者协同作用提高治疗效果。

参考文献

[1] 朱文博,匡洪宇.糖尿病周围神经病变的研究进展[J].心血管康复医学杂

志,2020,29(6):92-95.

- [2] 秦莉,牛静雅,周金意,等.社区糖尿病患者周围神经病变的患病率及其影响因素研究[J].中华流行病学杂志,2019,40(12):1578-1584.
- [3] 黎玉芬,胡桂娟,陶源,等.中国糖尿病诊治指南简介[J].中国全科医学,2013(5):545-545.
- [4] 周海平,周君,杨涛,等.糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展[J].中华糖尿病杂志,2021,13(2):187-190.
- [5] 刘志民,冯凭,沈稚舟,等.一种新的依帕司他片治疗糖尿病周围神经病变的随机对照多中心临床研究[J].中华内分泌外科杂志,2018,12(1):61-64,69.
- [6] 孙殿静,谷巍,刘晴晴.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[J].中国药房,2017,28(23):3226-3229.
- [7] 胡一俊.依帕司他联合 α -硫辛酸治疗老年糖尿病周围神经病变的效果及对氧化应激反应的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(4):327-330.
- [8] 李东风,章秋.硫辛酸序贯疗法联合依帕司他治疗糖尿病痛性神经病变的临床研究[J].中国全科医学,2018,21(26):29-32,37.
- [9] 朱红,曹长春,吴利,等. α 硫辛酸联合依帕司他、甲钴胺治疗2型糖尿病周围神经病变的疗效观察及作用机制[J].中国医师杂志,2017,19(12):1813-1816.

(收稿日期:2021-06-08)