

硫辛酸联合甲钴胺治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床研究

张美琴, 闫济民

太原市第二人民医院 内分泌科, 山西 太原 030000

摘要: **目的** 探讨硫辛酸注射液联合甲钴胺注射液治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月太原市第二人民医院收治的 136 例糖尿病周围神经病变患者, 使用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 68 例。对照组患者静脉滴注甲钴胺注射液, 1 000 μg 加入生理盐水 100 mL 中, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注硫辛酸注射液, 600 mg 加入生理盐水 250 mL 中, 1 次/d。两组患者均持续治疗 2 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清因子水平、神经传导速度和神经病变自觉症状问卷 (TSS) 评分。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 83.82%, 对照组则仅为 55.88%, 治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血清糖基化终末产物 (AGEs) 水平明显降低 ($P < 0.05$), 对照组则无明显变化。治疗后, 两组患者血清丙二醛 (MDA)、晚期氧化蛋白产物 (AOPPs) 水平均明显下降, 超氧化物歧化酶 (SOD) 水平明显提高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者各项氧化应激指标水平改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者正中神经运动神经传导速度 (MNCV)、感觉神经传导速度 (SNCV) 和腓总神经 MNCV、SNCV 均较治疗前上升 ($P < 0.05$), 且治疗组神经传导速度改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 TSS 评分均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 TSS 评分下降更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 硫辛酸注射液联合甲钴胺注射液治疗 2 型糖尿病周围神经病变具有较好的临床疗效, 能够降低患者血清氧化应激指标水平和 AGEs 水平, 减轻患者的临床症状, 具有更高的安全性。

关键词: 硫辛酸注射液; 甲钴胺注射液; 2 型糖尿病周围神经病变; 血清因子; 神经传导速度; TSS 评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)02-0321-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.023

Clinical study on thioctic acid combined with mecobalamin in treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy

ZHANG Mei-qin, YAN Ji-min

Department of Endocrinology, Taiyuan Second People's Hospital, Taiyuan 030000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Thioctic Acid Injection combined with Mecobalamin Injection in treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Patients (136 cases) with type 2 diabetic peripheral neuropathy in Taiyuan Second People's Hospital from January 2018 to December 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 68 cases. Patients in the control group were iv administered with Mecobalamin Injection, 1 000 μg added into normal saline 100 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Thioctic Acid Injection on the basis of the control group, 600 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serum factor level, nerve conduction velocity and TSS score in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 83.82%, while that of the control group was only 55.88%. The total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of AGEs in the treatment group was decreased significantly ($P < 0.05$), but the level of AGEs in the control group did not change significantly. After treatment, the levels of MDA and AOPPs in two groups were significantly decreased, but the level of SOD was significantly increased ($P < 0.05$), and the levels of oxidative stress indexes in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MNCV and SNCV of median nerve and the MNCV and SNCV of common peroneal nerve in two groups were increased ($P < 0.05$), and nerve conduction velocity in treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TSS score of two groups were decreased ($P < 0.05$), and the TSS score of the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thioctic Acid Injection combined with Mecobalamin Injection has clinical curative effect

收稿日期: 2020-11-12

作者简介: 张美琴 (1980—), 女, 主治医师, 本科, 主要从事内分泌疾病的诊治工作。E-mail: ooyzz86@sina.com

in treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy, can reduce the serum levels of oxidative stress index and AGEs, relieve the clinical symptoms of patients, with good safety.

Key words: Thioctic Acid Injection; Mecobalamin Injection; type 2 diabetic peripheral neuropathy; serum factor; nerve conduction velocity; TSS score

目前全球 2 型糖尿病患者患病率快速上升, 据世界卫生组织预测, 到 2025 年全球糖尿病患者人数将超过 3 亿^[1]。糖尿病周围神经病变是 2 型糖尿病最常见的慢性并发症之一, 主要表现为肢体感觉异常、疼痛等, 呈缓慢进行性加重, 是糖尿病患者致残的主要危险因素, 严重影响患者的生活质量, 危害极大^[2]。目前临床主要采用神经修复、改善代谢紊乱、抗氧化应激等药物综合治疗, 但单药治疗糖尿病周围神经病变的效果较差。甲钴胺是治疗糖尿病周围神经病变的基本药物, 可在一定程度上缓解症状^[3]。硫辛酸可有效降低氧化应激反应, 延缓 2 型糖尿病及其并发症的进展^[4-6]。本研究选取太原市第二人民医院收治的 136 例糖尿病周围神经病变患者, 探讨硫辛酸注射液联合甲钴胺注射液治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月太原市第二人民医院收治的 136 例糖尿病周围神经病变患者。其中男性 92 例, 女性 44 例; 平均年龄 (63.9 ± 9.0) 岁; 单纯 2 型糖尿病 50 例, 合并冠心病 31 例, 合并高血压 29 例, 同时合并冠心病、高血压 26 例; 平均体质量指数 (BMI) (26.39 ± 3.25) kg/m²; 收缩压 (132.76 ± 18.37) mm Hg (1 mm Hg = 133 Pa), 舒张压 (79.05 ± 7.93) mm Hg。

纳入标准: (1) 明确诊断为 2 型糖尿病^[7]; (2) 符合糖尿病周围神经病变的诊断标准^[8]; (3) 患者均知情同意。

排除标准: (1) 3 个月内服用过抗氧化药物; (2) 其他原因引起的神经病变; (3) 患有影响血糖水平疾病; (4) 未签订知情同意书者。

1.2 分组方法

使用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 68 例。对照组中男性 45 例, 女性 23 例; 平均年龄 (62.9 ± 8.7) 岁; 平均病程 (12.4 ± 5.2) 年; 平均 BMI (26.09 ± 3.12) kg/m²; 收缩压 (133.14 ± 17.93) mm Hg, 舒张压 (79.11 ± 8.12) mm Hg; 吸烟 41 例; 合并冠心病 13 例, 合并高血压 16 例, 合并冠心病、高血压 12 例。治疗组中男

性 47 例, 女性 21 例; 平均年龄 (63.6 ± 5.9) 岁; 平均病程 (11.9 ± 4.3) 年; 平均 BMI (26.78 ± 3.52) kg/m²; 收缩压 (132.45 ± 18.28) mm Hg, 舒张压 (78.93 ± 7.82) mm Hg; 吸烟 44 例; 合并冠心病 18 例, 合并高血压 13 例, 同时合并冠心病、高血压 14 例。两组患者一般资料间差异无统计学意义, 具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均给予控制血糖、血压、血脂等基础治疗。对照组患者静脉滴注甲钴胺注射液 (石药集团欧意药业有限公司生产, 规格 1 mL : 0.5 mg, 产品批号 180120、190103), 1 000 μg 加入生理盐水 100 mL 中, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上静脉滴注硫辛酸注射液 [上海现代哈森 (商丘) 药业有限公司生产, 规格 20 mL : 0.6 g, 产品批 20180101、20190903], 600 mg 加入生理盐水 250 mL 中, 1 次/d。两组患者均持续治疗 2 周。

1.4 临床疗效判断标准^[9]

显效: 肢体麻木、疼痛等症状基本或完全消失, 深、浅感觉、跟腱反射恢复正常, 神经传导速度较治疗前增加 ≥ 5 m/s 或恢复正常。有效: 肢体麻木、疼痛等症状明显改善, 深、浅感觉、跟腱反射有所好转, 神经传导速度较治疗前增加 < 5 m/s。无效: 肢体麻木疼痛、深浅感觉、腱反射无改善, 神经传导速度较治疗前无变化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清因子指标 治疗前后抽取患者空腹静脉血 2 mL, 3 000 r/min 离心 5 min, 取血清, 置于 -20 °C 冰箱保存。采用酶联免疫吸附法测定吸光度值, 计算样本血清糖基化终末产物 (AGEs) 水平, 检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。采用硫代巴比妥酸法检测血清中丙二醛 (MDA) 水平, 采用黄嘌呤氧化酶法测定血清中超氧化物歧化酶 (SOD) 活力; 晚期氧化蛋白产物 (AOPPs) 水平采用分光光度计法检测。

1.5.2 神经传导速度测定 分别于治疗前后使用美国尼高力公司 Neurodiagnostic 肌电图仪检测正中神经、腓总神经的运动神经传导速度 (MNCV) 和感

觉神经传导速度 (SNCV)。

1.5.3 周围神经病变评估 采用国际通用的神经病变变觉症状问卷 (TSS) 评估患者足部、小腿部的疼痛、麻木、烧灼感、感觉减退症状的强度和频度, 分别给予 0~3.66 分, 4 项评分累积相加得出 TSS 总分^[10]。症状评估由同一位医生进行。

1.6 不良反应观察

比较两组患者不良反应, 包括活化部分凝血活酶时间、谷丙转氨酶、血尿素氮和血肌酐等。

1.7 统计学方法

所有数据均采用统计学软件 SPP 21.0 进行分析。计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 83.82%, 对照组则仅为 55.88%, 治疗组总有效率明显高于对照组

($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清因子水平比较

治疗后, 治疗组患者血清 AGEs 水平明显降低 ($P < 0.05$), 对照组则无明显变化。治疗后, 两组患者血清 MDA、AOPPs 水平均明显下降, SOD 水平明显提高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者各项氧化应激指标水平改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组神经传导速度比较

治疗后, 两组患者正中神经 MNCV、SNCV 和腓总神经 MNCV、SNCV 均较治疗前上升 ($P < 0.05$), 且治疗组神经传导速度改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 TSS 评分比较

治疗后, 两组患者 TSS 评分均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 TSS 评分下降更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	68	23	15	30	55.88
治疗	68	34	23	11	83.82*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 AGEs、MDA、SOD 和 AOPPs 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 68$)

Table 2 Comparison on the serum levels of AGEs, MDA, SOD, and AOPPs between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 68$)

组别	观察时间	AGEs/(ng·L ⁻¹)	MDA/(U·L ⁻¹)	SOD/(nmol·L ⁻¹)	AOPPs/(nmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	87.03 ± 14.11	6.79 ± 0.63	25.17 ± 4.21	65.17 ± 6.14
	治疗后	86.22 ± 13.67	5.68 ± 0.71*	28.77 ± 4.56*	58.62 ± 6.48*
治疗	治疗前	86.37 ± 12.57	6.54 ± 0.78	24.93 ± 3.87	66.49 ± 5.42
	治疗后	83.72 ± 14.78*▲	4.27 ± 0.45*▲	34.17 ± 4.20*▲	51.77 ± 5.23*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组神经传导速度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 68$)

Table 3 Comparison on nerve conduction velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 68$)

组别	观察时间	SNCV/(m·s ⁻¹)		MNCV/(m·s ⁻¹)	
		正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
对照	治疗前	43.79 ± 3.24	36.85 ± 3.28	49.05 ± 3.55	43.19 ± 2.78
	治疗后	44.85 ± 3.17*	38.37 ± 3.12*	50.78 ± 4.13*	44.98 ± 2.57*
治疗	治疗前	43.28 ± 2.76	37.27 ± 2.54	48.78 ± 3.25	43.73 ± 2.51
	治疗后	46.57 ± 3.87*▲	41.09 ± 3.34*▲	52.37 ± 4.35*▲	46.27 ± 3.77*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 TSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 68$)
Table 4 Comparison on TSS scores between two groups
($\bar{x} \pm s, n = 68$)

组别	观察时间	TSS 评分
对照	治疗前	6.97±2.26
	治疗后	5.32±1.78*
治疗	治疗前	7.30±2.17
	治疗后	3.98±2.05*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患者均无明显的不良反应。两组患者治疗前后检查肝肾功能、凝血时间无异常,且组间无明显差异。

3 讨论

目前糖尿病周围神经病变发病机制尚未完全阐明,可能是神经细胞代谢紊乱、氧化应激过度、非酶糖基化产物增多、免疫损伤等多种机制共同作用的结果。氧化应激损伤是慢性并发症的发生机制,在糖尿病周围神经病变疾病发展过程中起重要作用,且 AGEs 的形成在糖尿病周围神经病变中均发挥着重要的作用^[11]。目前临床上治疗糖尿病周围神经病变患者多选择药物治疗,但尚无特效治疗方案,单一药物治疗无法达到预期的临床效果。甲钴胺具有良好的营养神经的作用,是糖尿病周围神经病变治疗的常用药。 α -硫辛酸是临床上常用的抗氧化药,目前开始应用于糖尿病周围神经病变的治疗中^[12]。为探讨糖尿病周围神经病变预防和治疗的更优途径,本研究对 α -硫辛酸联合甲钴胺治疗方案进行了探索。

AGEs 是过量的糖和蛋白质结合的产物。正常人体内 AGEs 的水平处于动态平衡中,当机体产生过多或排出途径障碍时导致 AGEs 在机体堆积过多,从而引发一系列病理改变。有研究显示,吸烟、高血糖、高血脂、炎症反应等均可导致 AGEs 水平升高^[13]。本研究中,治疗后,治疗组血清 AGEs 水平明显降低 ($P < 0.05$),而对照组则无明显变化。提示 α -硫辛酸作为临床上常用的抗氧化制剂,可明显减少氧化应激导致的过剩的氧自由基和过氧化物水平。

氧化应激是糖尿病发病的基础,2 型糖尿病患者体内氧化应激水平较高,且随着血糖水平的升高

而增强,最终导致糖尿病患者胰岛 β 细胞和胰岛素抗体损伤。SOD 可以对抗氧自由基造成的损害^[14]; MDA 是一种细胞膜脂过氧化作用的产物,它的产生会加剧膜损伤; AOPPs 是一种新型的氧化应激标志物,会导致患者体内氧化和抗氧化机制失衡,加重糖尿病周围神经病变病情的严重程度^[15-16]。本研究发现,与治疗前相比,治疗后两组患者血清 AOPP、MDA 水平均降低, SOD 水平均提高 ($P < 0.05$),且治疗组氧化应激指标优于对照组 ($P < 0.05$)。提示 α -硫辛酸联合甲钴胺可更好地发挥抗氧化作用,明显降低患者的氧化应激指标水平,增加患者机体的抗氧化能力。

甲钴胺是一种治疗糖尿病周围神经病变较为有效的药物。体外研究表明,甲钴胺通过提高甲硫氨酸合成酶的活性促进培养大鼠组织中卵磷脂的合成和神经元髓鞘形成^[17]。 α -硫辛酸是一种兼有水溶性、脂溶性的代谢抗氧化物,通过抑制蛋白、脂质的氧化保护营养神经血管的内皮细胞,改善神经传导速度和糖尿病周围神经病变的临床症状^[18-19]。有研究表明, α -硫辛酸可清除体内的多种活性氧介质,再生其他抗氧化剂,阻抑神经内氧化应激状态,扩增神经营养血管内血流量,加快神经传导速度,改善糖尿病周围神经病变的症状^[20-21]。本研究中,治疗后治疗组患者正中神经、腓总神经的 SNCV、MNCV 水平均明显升高, TSS 评分显著降低 ($P < 0.05$),且治疗组各指标明显优于对照组 ($P < 0.05$)。在临床疗效方面,治疗组的总有效率为 83.82%,明显高于对照组的 55.88% ($P < 0.05$)。表明 α -硫辛酸联合甲钴胺可发挥协同作用,进一步减轻患者临床症状,增加疗效。本研究结果显示,两组患者均无明显不良反应。所有患者治疗前后检查肝肾功能、凝血时间无异常,且组间比较无明显差异。提示联合用药无明显肝肾损伤等不良反应,具有更高的安全性,有利于改善患者神经功能,保证患者生存质量^[22-23]。

综上所述,硫辛酸注射液联合甲钴胺注射液治疗 2 型糖尿病周围神经病变具有较好的临床疗效,能够降低患者血清氧化应激指标水平和 AGEs 水平,减轻患者的临床症状,具有更高的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

- [2] 许樟荣. 糖尿病周围神经病变 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2010, 2(3): 26-28.
- [3] 吴蔚然, 周厚地, 刘 娟. 芪丹通络颗粒联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 267-270.
- [4] 谷晓林, 魏丽萍. 甲钴胺联合 α -硫辛酸治疗2型糖尿病周围神经病变的疗效及对神经传导速度和氧化应激的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(6): 426-429.
- [5] Han Y, Wang M, Shen J, *et al.* Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on symptoms of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(1): 11-18.
- [6] 周 建, 陈丽萍, 王 宏, 等. α -硫辛酸联合西洛他唑、甲钴胺治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(3): 224-226.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [8] 李全民, 吴海娅. 糖尿病周围神经病变诊断标准与检查方法评价 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(11): 705-708.
- [9] 孙素红, 张宏生. 糖尿病周围神经病变的临床疗效评定标准归类及分析 [J]. 广西中医学院学报, 2007, 10(3): 88-90.
- [10] Bastyr E J 3rd, Price K L, Bril V, *et al.* Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Clin Ther*, 2005, 27(8): 1278-1294.
- [11] Tu Y J, Chen Z G, Hu J D, *et al.* Chronic nerve compression accelerates the progression of diabetic peripheral neuropathy in a rat model: A study of gene expression profiling [J]. *J Reconstr Microsurg*, 2018, 34(7): 537-548.
- [12] 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.
- [13] Herold K, Moser B, Chen Y, *et al.* Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in a dash to the rescue: inflammatory signals gone awry in the primal response to stress [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(2): 204-212.
- [14] 郭 妮, 王为民, 颜 新, 等. 2 型糖尿病周围神经病变与血清超氧化物歧化酶活性的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18): 2453-2454, 2456.
- [15] Draper H, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation [J]. *Methods Enzymol*, 1990, 186(186): 421-431.
- [16] Baskol M, Baskol G, Kocer D, *et al.* Advanced oxidation protein products: a novel marker of oxidative stress in ulcerative colitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(6): 687-691.
- [17] Jiang D Q, Xu L C, Jiang L L, *et al.* Fasudil combined with methylcobalamin or lipoic acid can improve the nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2018, 97(27): e11390.
- [18] 张利红, 毛培军, 徐永妮, 等. 前列地尔联合 α -硫辛酸对糖尿病周围神经病患者神经传导速度及氧化应激的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(3): 373-376.
- [19] Jiang D Q, Li M X, Wang Y, *et al.* Effects of prostaglandin E1 plus methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid on nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 594: 23-29.
- [20] 黄耀宁, 韦洪江. α -硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激的影响 [J]. 山东医药, 2013, 53(8): 13-15.
- [21] 李庆玲, 杨红梅. 糖脉康颗粒联合甲钴胺和 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 342-345.
- [22] 黄宇青. 硫辛酸联合小牛血清去蛋白注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 635-639.
- [23] Foster T S. Efficacy and safety of alpha-lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy [J]. *Diabetes Educ*, 2007, 33(1): 111-117.

[责任编辑 解学星]