

还原型谷胱甘肽联合二甲双胍治疗糖尿病周围神经病变的临床研究

卢汶, 陈戈*

西电集团医院 内分泌科, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 评价注射用还原型谷胱甘肽联合盐酸二甲双胍缓释片治疗糖尿病神经病变的临床疗效。**方法** 选取2017年1月—2018年1月西电集团医院收治的92例糖尿病神经病变患者作为研究对象, 将患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各46例。对照组患者口服盐酸二甲双胍缓释片, 3片/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用还原型谷胱甘肽, 1.8 g加入到0.9%氯化钠注射液250 mL中, 1次/d。两组患者均连续治疗1个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组的相关指标、运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)、血清游离脂肪酸(FFA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为95.65%, 明显高于对照组的82.61%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)和三酰甘油(TG)水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组FBG、HbA1c和TG水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的正中神经、腓神经的MNCV和SNCV均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组正中神经、腓神经的MNCV和SNCV明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组患者的FFA、TNF- α 、IL-6水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组FFA、TNF- α 、IL-6水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 注射用还原型谷胱甘肽联合盐酸二甲双胍缓释片治疗糖尿病神经病变具有较好的临床疗效, 可明显改善患者的临床症状, 降低血糖水平, 提高神经传导速度, 减少炎症因子, 安全性好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用还原型谷胱甘肽; 盐酸二甲双胍缓释片; 糖尿病神经病变; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 运动神经传导速度; 游离脂肪酸; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)11-2982-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.049

Clinical study on reduced glutathione combined with metformin in treatment of diabetic peripheral neuropathy

LU Wen, CHEN Ge

Department of Endocrinology, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Reduced Glutathione for injection combined with Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets in treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Patients (92 cases) with diabetic peripheral neuropathy in Xi'an XD Group Hospital from January 2017 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Patients in the control group were *po* administered with Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets, 3 tablets/d. Patients in the treatment group were *iv* administered with Reduced Glutathione for injection on the basis of the control group, 1.8 g added into 0.9% sodium chloride injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the relevant indicators, MNCV, SNCV, FFA, TNF- α , and IL-6 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment groups was 95.65%, which was higher than 82.61% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FBG, HbA1c, and TG levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the FBG, HbA1c, and TG levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MNCV and SNCV of the median nerve

收稿日期: 2018-03-05

作者简介: 卢汶(1978—), 女, 湖南湘潭人, 主治医师, 研究方向为糖尿病、甲状腺。E-mail: sunjing12123@126.com

*通信作者 陈戈(1980—), 女, 陕西西安人, 主治医师, 本科, 研究方向为糖尿病。E-mail: cg3690@163.com

and common peroneal nervous in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the MNCV and SNCV in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FFA, TNF- α , and IL-6 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FFA, TNF- α , and IL-6 in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Reduced Glutathione for injection combined with Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets has significant clinical effect in treatment of diabetic peripheral neuropathy, can significantly improve the clinical symptoms of patients, reduce blood glucose level, improve nerve conduction speed, reduce inflammatory factors, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Reduced Glutathione for injection; Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets; diabetic peripheral neuropathy; FBG; HbA1c; MNCV; FFA; TNF- α ; IL-6

糖尿病神经病变是最常见的糖尿病慢性并发症,在糖尿病患者中的发生率约为50%,大量糖尿病患者有可能罹患神经病变,严重危害着人们的生活质量和生命安全^[1-2]。二甲双胍作为临床上普遍使用的降糖药,不但具有理想的降血糖作用,有效地控制2型糖尿病患者的体质量,还可以消除氧化应激反应,保护心脑血管。国外临床上已将盐酸二甲双胍片作为治疗糖尿病并发周围神经病变的首选药物^[3-4]。谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽,半胱氨酸的巯基具有较强抗氧化能力,能有效清除体内的自由基,缓解糖尿病神经病变引起的体内代谢紊乱,抑制氧化应激反应等作用,可预防和治疗糖尿病神经病变^[5-6]。本研究选取西电集团医院收治的92例糖尿病神经病变患者作为研究对象,采用注射用还原型谷胱甘肽联合盐酸二甲双胍缓释片进行治疗,考察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年1月西电集团医院收治的92例糖尿病神经病变患者作为研究对象,其中男56例,女36例;年龄44~78岁,平均年龄(57±9.1)岁;糖尿病病程4~14年,平均病程(8.5±2.0)年;糖尿病神经病变病程6个月~6年,平均病程(4.0±1.4)年。

纳入标准:(1)确诊为糖尿病患者(2)符合糖尿病神经病变患者诊断标准^[7]:痛觉异常、温度觉异常、压力觉异常、振动觉异常、踝反射异常。

排除标准:(1)其他原因引起的神经病变;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)患者未签订知情同意书。

1.2 分组和治疗方法

将患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组男29例,女17例;年龄45~

78岁,平均(57±4.1)岁;糖尿病病程5~13年,平均(8.7±2.1)年;糖尿病神经病变病程6个月~6年,平均(3.9±1.3)年。治疗组男27例,女19例;年龄47~77岁,平均(58±4.6)岁;糖尿病病程4~14年,平均(8.3±1.9)年;糖尿病神经病变病程7个月~6年,平均(4.1±1.5)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均接受糖尿病神经病变的基础治疗,包括血糖控制、饮食控制、适量运动、心理辅助调整,使用胰岛素进行血糖控制等治疗。对照组患者口服盐酸二甲双胍缓释片(正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格500 mg/片,产品批号H20161104、H20161201),3片/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用还原型谷胱甘肽(山东绿叶制药有限公司生产,规格1.8 g/瓶,产品批号H20161002、H20161110),1.8 g加入到0.9%氯化钠注射液250 mL中,1次/d。两组均连续治疗1个月。

1.3 临床评价标准^[8]

显效:患者自感症状消失,膝反射恢复,神经传导速度增加2 m/s以上;有效:患者自感症状、膝反射有所好转,神经传导速度增加小于2 m/s;无效:患者自感症状未好转,膝反射未恢复,神经传导速度未改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 糖尿病各项指标 采集空腹静脉血约5 mL,置于枸橼酸钠抗凝管内,使用美国Beckman AU5800全自动生化分析仪测定空腹血糖(FBG)、血三酰甘油(TG)、胆固醇(TC);使用血红蛋白分析仪[艾康生物技术(杭州)有限公司]测定糖化

血红蛋白 (HbA1c)。

1.4.2 神经传导速度 使用肌电图仪 (上海泰益医疗仪器设备有限公司) 测定正中神经、腓神经的运动神经传导速度 (MNCV) 和感觉神经传导速度 (SNCV)。

1.4.3 游离脂肪酸 (FFA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 水平 采用高效液相色谱法测定血清 FFA, 采集空腹静脉血约 5 mL, 自然凝固后以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液采用双抗体夹心 ELISA 法测定 TNF- α 、IL-6 水平, 试剂盒均购自齐一生物科技 (上海) 有限公司。

1.5 不良反应观察

观察并比较两组患者在用药过程中不良反应的发生情况, 包括血常规指标异常、出现发热、昏厥、恶心、肝功能损伤等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验分析治疗前后数据; 计数资料以率表示, 用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 15 例, 有效 23 例, 无效 8 例, 总有效率为 82.61%; 治疗组患者显效 25 例, 有效 19 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.65%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),

见表 1。

2.2 两组相关指标比较

治疗后, 两组患者 FBG、HbA1c 和 TG 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 FBG、HbA1c 和 TG 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组神经传导速度比较

治疗后, 两组患者的正中神经、腓神经的 MNCV 和 SNCV 均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组正中神经、腓神经的 MNCV 和 SNCV 明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 FFA、TNF- α 、IL-6 比较

治疗后, 对照组患者的 FFA、TNF- α 、IL-6 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 FFA、TNF- α 、IL-6 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应发生情况

治疗期间, 治疗组患者未发生不良反应和出现相关症状, 对照组患者出现 1 例头晕、胸闷、心悸、恶心等症状。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	15	23	8	82.61
治疗	46	25	19	2	95.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 2 Comparison on relevant indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	7.66 ± 0.73	9.51 ± 0.52	3.61 ± 0.46	5.88 ± 0.41
	治疗后	6.27 ± 0.82*	7.42 ± 0.64*	2.81 ± 0.39*	5.26 ± 0.34
治疗	治疗前	7.81 ± 1.02	9.74 ± 0.63	3.55 ± 0.58	5.91 ± 0.66
	治疗后	5.14 ± 0.62* [▲]	6.35 ± 0.37* [▲]	1.89 ± 0.43* [▲]	5.03 ± 0.37

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 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 3 Comparison on nerve conduction velocity between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	MNCV/(m·s ⁻¹)		SNCV/(m·s ⁻¹)	
		正中神经	腓神经	正中神经	腓神经
对照	治疗前	52.07 ± 1.77	40.64 ± 1.33	39.81 ± 1.41	28.03 ± 1.71
	治疗后	56.01 ± 1.53*	44.21 ± 1.28*	44.03 ± 1.65*	30.61 ± 1.21*
治疗	治疗前	51.31 ± 1.75	40.25 ± 1.52	39.26 ± 1.95	27.31 ± 2.01
	治疗后	58.89 ± 1.91*▲	46.25 ± 1.49*▲	46.91 ± 1.25*▲	33.94 ± 1.76*▲

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 FFA、TNF-α、IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 4 Comparison on the levels of FFA, TNF-α and IL-6 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	FFA/(μmol·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	778.5 ± 151.1	41.1 ± 4.7	39.2 ± 5.5
	治疗后	593.2 ± 138.2*	32.9 ± 4.3*	32.4 ± 4.9*
治疗	治疗前	756.1 ± 132.8	41.3 ± 5.2	39.8 ± 6.1
	治疗后	451.7 ± 107.9*▲	25.1 ± 3.8*▲	27.6 ± 5.2*▲

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

3 讨论

糖尿病神经病变是糖尿病后期最常见的大血管和微血管的并发症, 出现周围神经障碍, 进一步导致感觉丧失、足溃疡甚至截肢, 严重影响患者的生活质量, 对社会造成极大的危害。糖尿病神经病变的主要原因是由于线粒体中活性氧产生过量, 高血糖诱导血管损伤并导致糖尿病各种并发症^[9-10]。

二甲双胍作用机制是抑制肝糖原的输出, 促进脂肪组织吸收葡萄糖, 减少肝糖原异生, 减少脂肪分解, 降低体内游离脂肪酸的水平, 从而达到降低血糖的作用^[11-12]。谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽, 半胱氨酸的巯基具有较强抗氧化能力, 能有效清除体内的自由基, 缓解糖尿病神经病变引起的体内代谢紊乱, 抑制氧化应激反应等作用^[5-6]。本研究发现, 治疗后治疗组患者的总有效率为 95.65%, 明显高于对照组患者的 82.61%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗组患者 FBG、HbA1c 和 TG 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 提示还原型谷胱甘肽和二甲双胍联合用药治疗糖尿病神经病变具有显著疗效, 两者能发挥协同作用, 达到降糖、提高胰岛素水平的作用。治疗后, 治疗组患者运动和感觉神经传导速度较对照组有显著改善, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗期间, 两

组患者的不良反应发生率比较无统计学意义。

研究表明, 炎性因子的异常表达和氧化应激反应会诱导糖尿病神经病变, 脂质代谢紊乱也是危险因素, 血清 FFA 水平升高也会诱导患者的糖尿病神经病变^[13]。TNF-α 可促进淋巴细胞增殖, 并活化中性粒细胞和单核细胞分泌 IL-6 等炎症因子, 诱发炎症反应。TNF-α 引起神经免疫损伤, 并产生恶性循环, 导致神经病变的发生^[14-15]。本研究中, 治疗组患者治疗后 FFA、TNF-α、IL-6 水平相对于对照组明显降低, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 提示还原型谷胱甘肽和二甲双胍联合用药可有效降低血清 FFA 水平, 减少脂肪分解, 降低血糖; 同时可有效清除体内自由基, 降低氧化应激作用, 调整代谢紊乱, 从而减少神经损伤, 达到治疗糖尿病神经病变的目的。

综上所述, 注射用还原型谷胱甘肽联合盐酸二甲双胍缓释片治疗糖尿病神经病变具有较好的临床疗效, 可明显改善患者的临床症状, 降低血糖水平, 提高神经传导速度, 减少炎性因子, 安全性好, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陆祖谦, 丁 维, 等. 糖尿病周围神经病变诊治进展 [J]. 药品评价, 2013, 10(17): 35-42.
- [2] 李劲榆, 杨红英. 糖尿病周围神经病变相关因素研究

- 进展 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(2): 207-209.
- [3] 陈 佳. 用盐酸二甲双胍片治疗 2 型糖尿病并发周围神经病变的效果研讨 [J]. 当代医药论丛, 2018, 16(15): 140-141.
- [4] 王 艺. 二甲双胍治疗糖尿病周围神经病变效果及对血清维生素 B₁₂ 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(25): 2768-2769.
- [5] 郑忠芹. 还原型谷胱甘肽联合甲钴胺、 α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变患者的影响研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2016, 17(11): 838-841.
- [6] 辛光大, 周广宇. 还原型谷胱甘肽对老年早期糖尿病肾病患者氧化应激和炎症反应的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6): 1449-1450.
- [7] 胡仁明, 樊东升. 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): 638-640.
- [8] 衡先培. 糖尿病性神经病变诊断与治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 49-52.
- [9] 李剑波, 陈家伟. 糖尿病外周神经病变的发病机理研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2004, 24(2): 82-83.
- [10] 马朋朋. 糖尿病足外周神经病变发病机制及其相关危险因素的研究进展 [J]. 神经药理学报, 2010, 27(6): 70-73.
- [11] 王 珍, 秦旭平. 二甲双胍药理作用及其机制研究进展 [J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(3): 326-328.
- [12] 王 慧, 皇甫建, 肖 瑞. 二甲双胍降糖作用及降糖外作用的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(4): 179-182.
- [13] 宋庆芳, 安旭娜, 王战建. 血清游离脂肪酸、TNF- α 及 IL-6 与 2 型糖尿病神经病变的关系 [J]. 河北医药, 2013, 35(12): 1787-1789.
- [14] 刘肖梅, 李才锐, 孙曙光. 糖尿病周围神经病变与 NF- κ B、TNF- α 和 HSP70 的关系 [J]. 黑龙江医药, 2016, 29(3): 401-404.
- [15] 郭 杨, 宋 晓, 侍晓云. 2 型糖尿病周围神经病变的危险因素及相关炎症反应因子分析 [J]. 武警医学, 2017, 28(3): 283-286.