

# $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病神经病变对患者总症状评分的影响

冯英 张佼佼 刘春燕

天津泰达医院内二科 (天津市 300457)

**【摘要】目的:** 评价  $\alpha$ -硫辛酸治疗 2 型糖尿病周围神经病变的有效性。**方法:** 将 2011 年至 2012 年我院收治 2 型糖尿病周围神经病变患者共 64 例随机分为试验组 ( $n=32$ ) 和对照组 ( $n=32$ ), 其中试验组使用  $\alpha$ -硫辛酸治疗, 对照组使用谷胱甘肽治疗, 治疗前后对其进行 TSS。**结果:** 试验组患者应用  $\alpha$ -硫辛酸治疗后, TSS 较治疗前改善 4.37 分 ( $P < 0.01$ ), 且未见明显不良反应。**结论:**  $\alpha$ -硫辛酸相对于谷胱甘肽可明显改善 2 型糖尿病患者周围神经病变的症状, 且无明显不良反应。

**【关键词】**  $\alpha$ -硫辛酸; 2 型糖尿病; 周围神经病变; TSS

**【中图分类号】** R587.2; R969.4

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.04.007

**Effect of alpha-lipoic acid on TSS in patients with diabetic peripheral neuropathy** Feng Ying, Zhang Jiao-jiao, Liu Chun-yan. Department of Medicine, TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

**【Abstract】Objective:** To evaluate the effect of alpha-lipoic acid on diabetic peripheral neuropathy. **Methods:** A lot of 64 diabetic peripheral neuropathy patients collected from 2011 to 2012 in our hospital were assigned to alpha-lipoic acid ( $n=32$ , experiment group) or glutathione ( $n=32$ , control group), for 14 days. The primary outcome measure was the change from baseline of the TSS, including stabbing pain, burning pain, paresthesia, and asleep numbness of the feet. **Results:** After use of alpha-lipoic acid, the TSS decreased significantly by 4.37 points, as compared with that at the baseline ( $P < 0.01$ ). TSS was more significantly decreased in the experiment group than in the control group ( $P < 0.05$ ). No adverse reactions occurred in both groups. **Conclusions:** As compared with glutathione, ALA could improved neuropathic symptoms effectively with no adverse reactions.

**【Key words】** Alpha-lipoic acid; Type2 diabetes; Peripheral neuropathy; TSS

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是最早发生, 也是最常见、危害最大的糖尿病并发症之一, 占糖尿病并发症的 50%~70%。其发病机制中氧化应激学说近年来备受重视。抗氧化应激已成为目前 DPN 的对因对症治疗<sup>[1]</sup>。 $\alpha$ -硫辛酸 ( $\alpha$ -lipoic acid, ALA) 是一种强效的抗氧化剂, 通过减少细胞内自由基形成, 对抗氧化应激而治疗 DPN<sup>[2]</sup>。国内外学者多从 ALA 不同治疗剂量的比较, 以及 ALA

与其他抗氧化剂联合应用进行研究。少有 ALA 单药治疗效果的比较。本研究通过 ALA 与谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 对 64 例 DPN 患者的治疗前后总症状评分 (total symptoms scores, TSS)<sup>[3]</sup> 的对比, 评价 ALA 对 DPN 的临床疗效。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 入组标准 ①按照“糖尿病诊断标准

(WHO1999)”<sup>[4]</sup> 诊断 2 型糖尿病；②有周围神经病变的症状，如烧灼感、麻木感、针刺感、凉感；③四肢神经电生理检查至少有两项感觉传导速度减慢；④停用其他治疗 DPN 药 2 周以上；⑤年龄 18~75 岁。按照以上标准随机收集 2011-2012 年我院收治的 DPN 患者 64 例。其中男性 36 例，女性 28 例。64 例患者 2 型糖尿病病史平均(14.4 ± 5.1)年，DPN 平均病史(5.0 ± 2.1)年。

1.1.2 排除标准 ① 1 型糖尿病或其他特殊类型的糖尿病；②其他原因导致的周围神经病变或患有神经系统疾病的患者，如颈腰椎病变、脑卒中、慢性酒精中毒、格林巴利综合征、严重动静脉血管性病变、急性感染、肝病、心力衰竭、酮症酸中毒及长期饮酒等；③ ALA 及 GSH 注射液过敏以及禁忌使用 ALA 及 GSH 注射液的患者；④怀孕、哺乳期妇女。

## 1.2 研究方法

将 64 例 DPN 患者分为试验组 ( $n=32$ ) 和对照组 ( $n=32$ )。两组男女比例、年龄、体重等差异均无统计学意义，有可比性。本研究遵守人体医学研究伦理准则和药物临床试验质量管理规范，获得医院伦理委员会批准。征得患者以及家属的书面同意。

在给予糖尿病教育，饮食运动指导，口服降糖药或胰岛素等常规治疗控制血糖基础上，试验组 32 例患者给予 ALA 注射液 600 mg(德国阿斯利康公司，商品名奥力宝)加入 250mL 生理盐水中，避光静脉滴注，于 45min 内输完。对照组 32 例患者给予 GSH 注射液每天 1.2g(意大利福斯卡玛生化制药公司，商品名泰特)加入 250mL 生理盐水中，静脉滴注。连续应用 14d。治疗中未应用血管扩张剂、神经营养剂

及止痛剂等其他可能影响神经功能恢复的治疗措施。

1.2.1 临床评价 入组时对患者进行 TSS，治疗 14d 后再次收集患者的 TSS。记录不良事件。并通过药物应用满意度调查表，评价医师和患者的满意度。治疗满意度的评价方法分 3 级：很满意、满意、不满意。

1.2.2 TSS 根据刺痛、烧灼感、感觉减退、麻木四种症状的发生频度(偶发、频发、持续存在)及强度(无、轻度、中度、重度)进行 TSS(0 ~ 3.66 分，总分 0 ~ 14.64 分)(表 1)。

## 1.3 统计学方法

全部计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示，治疗前后对比用配对  $t$  检验，两组组间差异比较采用方差分析，由 SPSS13.0 统计软件完成。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 有效性评价

治疗 14d 后，两组 DPN 患者各种神经症状如刺痛、烧灼感、感觉减退、麻木均明显改善，TSS 较治疗前显著下降( $P < 0.01$ )(表 2)。两组治疗后 TSS 中刺痛和烧灼感改善程度差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，感觉减退、麻木和总分改善程度差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ )(表 3)。

### 2.2 依从性和不良事件评价

试验组入选的 DPN 患者中，30 例患者顺利 45min 输毕，2 例患者在应用 ALA 第 3 天时有轻微皮肤疼痛感，与滴速较快有关，调整滴速在 90min 滴完后症状好转，全部 32 例患者均完成了治疗。对照组入选的 32 例 DPN 患者均顺

表 1 TSS 参考标准

症状频度	症状强度			
	无	轻度	中度	重度
偶发	0.00	1.00	2.00	3.00
频发	0.00	1.33	2.33	3.33
持续存在	0.00	1.66	2.66	3.66

利完成了治疗。两组没有不良事件发生。

### 2.3 满意度评价

试验组医生对药物疗效的满意度为 89.36%，患者对药物疗效的满意度为 87.23%。双方对药物的耐受性满意度均为 100%。对照组医生对药物疗效的满意度为 56.34%，患者对药物疗效的满意度为 23.95%。

### 3 讨论

DPN 是糖尿病患者因肢体机械感觉减退，导致创伤性溃疡甚至截肢的主要原因，也是糖尿病患者死亡率增加的主要因素。DPN 的发病机制十分复杂，氧化应激不仅在 DPN 的病因学中起着重要作用<sup>[5-7]</sup>，它也被认为参与胰岛素分泌受损和胰岛素抵抗。有效改善氧化应激状态，就能延缓并逆转 DPN 的进展。国外多个随机对照试验和荟萃分析证实：静脉应用 ALA 为唯一有效的病因学治疗方案<sup>[8]</sup>。

ALA 是一种强大的抗氧化剂。其化学名为 1,2 - 二硫戊环 - 3 - 戊酸，它在体内转化为还原型的二氢硫辛酸 (DHSLA)，长期以来一直被称为

线粒体脱氢酶的天然辅助因子，可直接清除包括氢氧自由基、单态氧、一氧化氮自由基、过氧亚硝基阴离子、氢过氧化物等在内的多种氧化应激产物，促进内源性抗氧化剂如谷胱甘肽、维生素 C、E 的再生，以及螯合金属离子等，以改善氧化应激状态，且该作用对血糖控制不佳的患者依然有效<sup>[9-10]</sup>。因此，ALA 强大的抗氧化作用，具有潜在的糖尿病神经病变预防和治疗效果。它可以防止胰岛  $\beta$  细胞的破坏，提高组织对葡萄糖的摄取，增加胰岛素的敏感性，延缓并逆转 DPN 的发生和发展<sup>[11-12]</sup>。

TSS 是一种简单、易行、可靠性较好的评价方法。目前国内外有关 ALA 对 DPN 治疗作用的研究中，多采用 TSS 评价。与密歇根神经病变筛选法及神经缺陷评分相比，TSS 能够直观地评价改善效果。与电生理检测具有良好的相关性<sup>[13]</sup>，且具有无创优势，易于患者接受。Ziegler 等<sup>[14]</sup>的多中心，随机，双盲，安慰剂对照试验，通过比较 TSS 在 ALA 治疗前后改善程度，证实对于 DPN 的治疗，ALA 并非呈剂量依赖性。从有效性及安全性综合考虑，每天 600mgALA 能够提供最佳风险收益比。但他

表 2 两组治疗前后 DPN 患者 TSS (0 ~ 3.66 分)

组别	刺痛	烧灼感	感觉减退	麻木	总分
试验组 (n=32)					
治疗前	2.39 ± 0.61	2.11 ± 0.94	2.52 ± 0.78	3.22 ± 0.65	9.75 ± 1.32
治疗后	1.03 ± 0.53	0.99 ± 0.72	1.13 ± 1.17	1.19 ± 0.57	4.32 ± 1.17
t	9.52*	7.51*	5.59*	13.94*	17.41*
对照组 (n=32)					
治疗前	2.27 ± 0.82	2.24 ± 0.75	2.78 ± 0.95	3.02 ± 0.49	10.18 ± 1.15
治疗后	1.56 ± 0.87	1.21 ± 0.82	1.94 ± 0.82	1.97 ± 0.56	5.16 ± 0.85
t	3.36*	5.24*	3.78*	7.98*	19.86*

\*  $P < 0.01$

表 3 治疗后两组 DPN 患者 TSS 改善程度 (0 ~ 3.66 分)

组别	n	刺痛	烧灼感	感觉减退	麻木	总分
试验组	32	1.36 ± 0.65	1.12 ± 0.82	1.39 ± 0.72	2.03 ± 0.67	4.37 ± 1.07
对照组	32	1.65 ± 0.74	1.09 ± 0.72	0.84 ± 0.67	1.55 ± 0.58	3.26 ± 1.14
t		1.67	0.16	3.16*	3.06*	4.02*

\*  $P < 0.01$

们的研究仅比较不同剂量 ALA 的疗效, 未将 ALA 与其他抗氧化剂进行单药比较。本研究虽未能论证 ALA 剂量相关的 DPN 疗效评价, 但是采用 ALA 最佳风险收益比剂量每天 600mg, 通过 TSS, 论证了 ALA 与其他抗氧化应激药物如 GSH 的有效性差异, 发现 ALA 治疗 DPN 效果明显优于 GSH, 尤以麻木和感觉减退症状的改善最为明显。Ametov 等<sup>[15]</sup>的研究也显示, 600mgALA, 每周 5 次, 共 14 次, 与安慰剂组比较, 可显著改善 DPN 症状, TSS 较治疗前改善 5.7 分。本研究中, ALA 每天 600mg, 连续输注 14d, TSS 较治疗前改善 4.37 分。两者差别可能与药物输注疗程不同, 以及对照组 GSH 具有一定疗效等有关。另外, 宋利格等<sup>[16]</sup>的研究也证实, 每天 600mgALA, 连续输注 14d, DPN 患者的 TSS 较治疗前改善 6.78 分。提示 ALA 对于改善 DPN 症状具有显著疗效。由于其采用 ALA 制剂来源不同, 且评价的试验组病例数不同, 故与本研究结果有所差异。

总之, 本临床研究通过应用 TSS 评价 ALA 对 DPN 患者的有效性, 显示 ALA 可以改善 DPN 的症状和体征, 而且起效快, 未出现明显不良反应, 疗效明显优于 GSH。虽然抗氧化剂被证明是 DPN 治疗中必不可少的药物, 而 ALA 的有效性和安全性也被国内外多项研究证明, 在氧化应激相关的 DPN 治疗药物的研究中, 鉴于 DPN 复杂的病理生理, 尽管 ALA 具有明显的潜在优点, 仍需进一步研究 ALA 在治疗中的作用。

#### 【参考文献】

- [1] Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(1): 8-14.
- [2] Papanas N, Maltezos E.  $\alpha$ -Lipoic acid, diabetic neuropathy, and Nathan's prophecy[J]. Angiology, 2012, 63(2): 81-83.
- [3] Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes[J]. Neth J Med, 2010, 68(4): 158-162.
- [4] 叶任高. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 798-820.
- [5] Winkler G, Kempler P. Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy[J]. Orv Hetil, 2010, 151(24): 971-981.
- [6] Kovrazhkina EA. Demyelinating polyneuropathies in patients with diabetes mellitus and chronic alcoholic intoxication[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2012, 112(5): 41-45.
- [7] Volchegorskii IA, Rassokhina LM, Miroshnichenko Iu, et al. Antihypoxic effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives and their nootropic action in alloxan diabetes[J]. Eksp Klin Farmakol, 2011, 74(12): 27-32.
- [8] Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial[J]. Diabetes Care, 2011, 34(9): 2054-2060.
- [9] Kapoor S. Pain Management in patients with diabetic nephropathy: the emerging role of  $\alpha$ -lipoic acid[J]. Foot Ankle Spec, 2012, 5(4): 228-229.
- [10] McIllduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy[J]. Ther Clin Risk Manag, 2011, 7: 377-385.
- [11] Lyzogub VH, Altunina NV, Bondarchuk OM, et al. Application of alpha-lipoic acid in clinical practice[J]. Lik Sprava, 2011, (7-8): 20-28.
- [12] Shaker J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2011, 4: 289-305.
- [13] Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2009, 32(8): 1479-1484.
- [14] Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial[J]. Diabetes Care, 2006, 29(11): 2365-2370.
- [15] Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(3): 770-776.
- [16] 宋利格, 李颖, 周筠, 等.  $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的疗效 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(2): 166-167.