

· 临床研究 ·

高压氧联合 α -硫辛酸治疗对糖尿病周围神经病变的影响

邬存鹄 方瑞忠 张金华

【摘要】 目的 观察高压氧(HBO)联合 α -硫辛酸治疗对 2 型糖尿病合并周围神经病变(DPN)患者的治疗作用及其炎症因子的变化。**方法** 将 2 型糖尿病周围神经病变患者 114 例随机分为 HBO、 α -硫辛酸、综合治疗组,在常规治疗基础上,HBO 组采用 HBO 治疗, α -硫辛酸组采用 α -硫辛酸治疗,综合治疗组采用 HBO 和 α -硫辛酸联合治疗。3 组患者均于治疗前和治疗 3 个疗程后(治疗后)检测神经传导速度、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6),同时进行 DPN 程度和疗效评价。**结果** 治疗后,综合治疗组显效率和总有效率分别为 64.9% 和 94.6%,显著优于 HBO 组的 39.5% 和 76.3% 以及 α -硫辛酸组的 35.9% 和 71.8%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,3 组患者的正中神经、腓总神经感觉神经传导速度、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 与组内治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),综合治疗组治疗后上述各项指标与 HBO 组和 α -硫辛酸组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HBO 治疗联合 α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变疗效显著,较单纯应用 HBO、 α -硫辛酸治疗有更好的临床疗效。

【关键词】 周围神经病变,2 型糖尿病; 高压氧; α -硫辛酸

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,是导致糖尿病足和其他危重病变的重要危险因素。常规治疗方法见效慢,且很难治愈,高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗 DPN 已得到公认,系统评价结果表明,HBO 治疗 DPN 有效,尚无不良反应的证据,能明显改善血供、氧供及神经轴索功能^[1-2]。 α -硫辛酸是一种强抗氧化剂,具有保护血管内皮功能,可增加神经营养血管的血流量,修复髓鞘,改善神经传导速度等机制^[3]。本研究采用 HBO 联合 α -硫辛酸治疗 DPN,并进行了对照研究,旨在通过针对周围神经病变的多因素、多环节进行治疗,使治疗作用互补,达到逆转或修复受损神经细胞目的。报道如下。

资料与方法

一、一般资料

入选标准:①均符合 1999 年 WHO 修订的糖尿病诊断标准^[4];②肢体感觉障碍,出现麻木、疼痛、蚁走感、烧灼感、发凉等症状,均呈手套、袜套样分布;③触觉、痛觉和温觉减低,膝腱、跟腱反射减弱或消失;④肌电图示神经传导速度减慢;⑤均签署知情同意书,同意配合治疗。

排除标准:①其它原因所致周围神经病变;②治疗前服用维生素 C、维生素 E、还原型谷胱甘肽等抗氧化剂;③患有呼吸系统疾病、活动性出血性疾病、心律失常(尤其是心动过速)、皮肤黏膜溃疡合并感染以及青光眼的患者;④血压 $> 160/100$ mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);⑤近 3 个月内发生糖尿病酮症酸中毒患者。

选取 2008 年 3 月至 2012 年 2 月我院内分泌科收治且符合上述标准的 2 型糖尿病并 DPN 患者 114 例,所有患者均按随机数字表法分为 HBO 组、 α -硫辛酸组和综合治疗组。①HBO 组:

患者 38 例,男 17 例,女 21 例;年龄 48 ~ 76 岁,平均 64.3 岁;糖尿病病程 5 ~ 20 年,平均 9.1 年;DPN 病程 4 个月 ~ 5 年,平均 3.3 年;DPN 病变程度:轻度 15 例,中度 13 例,重度 10 例。② α -硫辛酸组:39 例,男 17 例,女 22 例;年龄 47 ~ 77 岁,平均 64.1 岁;糖尿病病程 5 ~ 21 年,平均 9.4 年;DPN 病程 3 个月 ~ 5 年,平均 3.0 年;DPN 病变程度:轻度 16 例,中度 13 例,重度 10 例。③综合治疗组:37 例,男 17 例,女 20 例;年龄 46 ~ 78 岁,平均 64.5 岁;糖尿病病程 4 ~ 21 年,平均 9.3 年;DPN 病程 2 个月 ~ 6 年,平均 3.1 年;DPN 病变程度:轻度 14 例,中度 13 例,重度 10 例。

3 组患者间的年龄、性别、糖尿病病程、DPN 病程、病变程度等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

二、治疗方法

3 组患者均给予常规控制血糖、血脂、血压、改善微循环等药物治疗,将空腹血糖控制在 4.4 ~ 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖控制在 4.4 ~ 10.0 mmol/L 范围内,血脂、血压控制在正常或接近正常水平。HBO 组仅采用 HBO 治疗, α -硫辛酸组仅采用 α -硫辛酸治疗,综合治疗组采用 HBO 联合 α -硫辛酸治疗。

1. HBO 治疗方法:采用上海产 GY3200 型大型高压氧舱,匀速加压约 20 min 至压力为 0.22 MPa(2.2 ATA),稳压后面罩吸纯氧 60 min,中间间歇 10 min 吸舱内空气,匀速减压约 30 min 至常压出舱,每日 1 次,10 d 为 1 个疗程,每个疗程间歇 3 ~ 5 d,共治疗 3 个疗程。

2. α -硫辛酸治疗方法:给予生理盐水 250 ml + α -硫辛酸(国药准字 H20066706)0.45 g,配好及输注的液体(不超过 1 h)用铝箔纸包裹避光,输液用避光输液器,静脉滴注时间 25 ~ 35 min,10 d 为 1 个疗程,疗程间隔 3 ~ 4 d,共治疗 3 个疗程。

三、观察与评定指标

3 组患者均于治疗前和治疗 3 个疗程后(治疗后)结束后检测神经传导速度、血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive c-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),同时进行 DPN 程度和疗效评价。

1. 观察指标:神经传导速度采用肌电图仪(美国尼高利公司生产的 Viking Quest 型肌电图仪),选用腓总神经、正中神经感觉神经作为观察指标,分别于治疗前、后测定双上肢正中神经、双下肢腓总神经感觉神经传导速度,并取其平均值。血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive c-reactive protein,hs-CRP):采用免疫散射浊度法测定(美国 Beckman Rray 360 及原装配套试剂);肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α):采用相关 ELISA 试剂盒测定(德国 BENDER 公司);白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6):采用双抗体夹心 ELLSA 法测定(美国 Rapid Bio 公司)。

2. DPN 程度和疗效评价:采用密歇根神经病变计分^[5]来判定 DPN 程度:I 级(轻度)7~12 分,II 级(中度)为 13~29 分,III 级(重度)为 30~45 分。显效为肢体麻木、疼痛等症状消失或明显好转,深浅感觉及腱反射基本恢复正常,密歇根神经病变计分上升 I 级或增加 10 分以上;有效为肢体麻木、疼痛症状减轻,深浅感觉及腱反射好转,密歇根神经病变计分增加 5 分以上;无效为临床症状无明显改善,密歇根神经病变计分低于 5 分或无变化。

四、统计学方法

采用 SPSS 13.10 版统计软件进行统计学分析,采用秩和检验,组间比较采用多因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组患者治疗前、后疗效比较

治疗后,综合治疗组显效率和总有效率分别为 64.9% 和 94.6%,显著优于 HBO 组的 39.5% 和 76.3% 以及 α -硫辛酸组的 35.9% 和 71.8%,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 3 组患者治疗前后 DPN 的疗效比较

组别	例数	显效 [例(%)]	有效 [例(%)]	无效 [例(%)]	总有效率 [例(%)]
HBO 组	38	15(39.5) ^a	14(36.8)	9(23.7)	29(76.3) ^a
α -硫辛酸组	39	14(35.9) ^a	14(35.9)	11(28.2)	28(71.8) ^a
综合治疗组	37	24(64.9)	11(29.7)	2(5.4)	35(94.6)

注:与综合治疗组比较,^a $P < 0.05$

二、3 组患者治疗前、后感觉神经传导速度及血清炎症因子的变化

治疗后,3 组患者的正中神经、腓总神经感觉神经传导速度、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 与组内治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),综合治疗组治疗后上述各项指标与 HBO 组和 α -硫辛酸组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

讨 论

DPN 发病一个最重要的环节是高血糖导致一系列细胞功能失调,包括血管内皮细胞和神经元的损伤^[6]。本研究发现,DPN 病变患者,感觉神经传导速度明显减慢,考虑为糖尿病患者长期处于高血糖状态,扰乱了机体组织细胞正常的代谢,过量的葡萄糖经醛糖还原酶转变为山梨醇、果糖,山梨醇和果糖使细胞内渗透压升高,引起神经细胞肿胀、变性,导致神经脱髓鞘样病变;高血糖还可导致周围神经营养障碍;糖尿病微血管病变可致使神经内皮血管阻力升高,神经血流下降,神经内皮缺氧,神经轴突变性,影响神经传导系统^[7]。同时,情绪障碍如抑郁亦可能是 DPN 发生的一个重要因素^[8]。炎症因子在 2 型糖尿病伴肾病、冠心病患者中明显高于正常人及无并发症的 2 型糖尿病患者^[9-10]。但在 DPN 患者中,炎症因子变化如何,鲜见报告。从自由基损伤角度看,糖尿病是一种极端的氧化应激性疾病^[11]。笔者在观察过程中发现血清中,hs-CRP、TNF- α 、IL-6 等炎症因子在 DPN 患者中明显升高,且随着病情的加重更为明显,呈有意义的正相关,表明在 2 型糖尿病中可能为始动因素之一,并且伴随合并 DPN 病变加重程度,hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平亦明显增加,因此炎症在 DPN 的进程中起着重要作用,可能是氧化应激与抗氧化失调的一种表达形式。

本研究结果发现,单用 HBO 或 α -硫辛酸治疗对 DPN 均有一定的疗效,治疗前、后自身比较均有统计学意义,但两组治疗后比较无统计学意义,因此两组治疗疗效相当。HBO 联合 α -硫辛酸治疗对血清炎症因子水平的抑制明显高于 HBO 组、 α -硫辛酸组,因此有更好临床疗效。考虑可能为 α -硫辛酸抑制了 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 等炎症因子的产生或使血液中的水平下降,从而改善患者四肢疼痛、麻木等症状。氧化应激是导致 DPN 的一个重要机制^[12],氧化应激与抗氧化失调对糖尿病的并发症的发生起到关键作用,应用抗氧化剂可以从发病机制上有效治疗 DPN^[13], α -硫辛酸是一种多功能的天然抗氧化剂^[14],在脂溶及水溶性环境下都可以溶解,能清除自由基,还能还原、再生细胞内的主要抗氧化物质,如谷胱甘肽、维生素 E、维生素 C、

表 2 3 组患者感觉神经传导速度及血清炎症因子的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	感觉神经传导速度(m/s)		hs-CRP (mg/L)	TNF- α (ng/ml)	IL-6 (ng/L)
		腓总神经	正中神经			
HBO 组						
治疗前	38	36.1 $\pm$ 3.36	42.5 $\pm$ 3.59	9.8 $\pm$ 3.23	20.5 $\pm$ 8.76	3.0 $\pm$ 1.06
治疗后	38	38.0 $\pm$ 3.11 ^{ab}	44.2 $\pm$ 3.31 ^{ab}	8.0 $\pm$ 2.99 ^{ab}	16.8 $\pm$ 7.82 ^{ab}	2.5 $\pm$ 1.01 ^{ab}
α -硫辛酸组						
治疗前	39	36.3 $\pm$ 3.31	42.9 $\pm$ 3.60	9.7 $\pm$ 3.21	20.8 $\pm$ 8.75	2.9 $\pm$ 1.04
治疗后	39	38.1 $\pm$ 3.67 ^{ab}	44.5 $\pm$ 3.37 ^{ab}	7.9 $\pm$ 2.85 ^{ab}	16.2 $\pm$ 7.43 ^{ab}	2.4 $\pm$ 0.98 ^{ab}
综合治疗组						
治疗前	37	36.5 $\pm$ 3.40	42.7 $\pm$ 3.64	9.9 $\pm$ 3.17	20.6 $\pm$ 8.79	3.0 $\pm$ 1.03
治疗后	37	40.2 $\pm$ 4.02	46.4 $\pm$ 3.93	6.6 $\pm$ 2.60	12.8 $\pm$ 7.14	1.9 $\pm$ 0.89

注:与组内治疗后比较,^a $P < 0.05$;与综合治疗组治疗后比较,^b $P < 0.05$

辅酶 Q10 等,减弱氧化反应,加快神经传导速度,修复神经肽缺陷,有效缓解或消除 DPN 症状^[15],从而抑制炎症因子的产生,改善周围神经的脱髓鞘病变,改善神经传导速度。HBO 联合 α -硫辛酸治疗对感觉神经传导速度的改善明显优于 α -硫辛酸组和 HBO 组,考虑高压氧不仅能改善机体的血供、氧供及组织代谢,还可以抑制干扰素、白介素-1 β 和肿瘤坏死因子的释放,诱导淋巴细胞增殖和人类乳头细胞增殖,导致系统性氧化应激,细胞坏死或凋亡^[16],从而抑制炎症反应和醛糖还原酶,减少山梨醇及果糖在细胞内的堆积,改善滋养周围神经的血管内皮细胞及神经轴索功能,改善神经传导速度。且本研究还发现,单用 HBO 或 α -硫辛酸对轻中度患者治疗效果较好,对重度患者效果差,HBO 联合 α -硫辛酸治疗对重度患者也有较好的疗效,但重度患者在各组中所占比例较少,未作过多研究。

综上所述,本研究结果表明,HBO 联合 α -硫辛酸治疗对 DPN 患者各项指标影响明显,病变的时间和程度可能是 DPN 治疗预后不同的重要因素,且不同治疗方法,疗效不同,尤以 HBO 联合 α -硫辛酸组最佳,HBO、硫辛酸组疗效相当,因此联合治疗,能使作用机制互补,疗效加强,更有利于病情恢复。同时,在治疗过程中,接受心理行为干预,焦虑症状消失,使 2 型糖尿病患者血糖、血脂更加平稳,患者的依从性增加^[17],也可能是改善 DPN 的另一因素。但本研究每组患者例数较少,疗程较短,没有长期的临床随访,有待于大样本、长疗程观察、补充,以获得更精准的结果。

参 考 文 献

- [1] 赵婷,孙非,孙荣霞. 高压氧综合治疗 2 型糖尿病周围神经病变的疗效分析. 中华航海医学与高气压医学杂志,2009,16:183-184.
- [2] 聊完敏,曾文高,谢凌峰,等. 高压氧治疗糖尿病性周围神经病变的系统评价. 中华物理医学与康复杂志,2011,33:275-281.
- [3] 张菁,邓晓龙,王敏哲. α -硫辛酸联合甲钴胺及前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察. 中国糖尿病杂志,2011,19:278-279.
- [4] 陆再英,钟南山. 内科学. 北京:人民卫生出版社,2008:770-793.
- [5] 胡仁明. 内分泌代谢病临床新技术. 北京:人民卫生出版社,2001:487-499.
- [6] 顾雪明,张杉杉,武景程,等. 大剂量 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的有效性和安全性评价. 中华医学杂志,2010,90:2473-2476.
- [7] 沈娟,刘芳,曾辉,等. 2 型糖尿病患者振动觉阈值检测及影响因素. 中华糖尿病杂志,2009,1:440-443.
- [8] 李六一,穆俊林,孙长义. 老年糖尿病患者的抑郁情绪及其交感神经皮肤反应研究. 中华物理医学与康复杂志,2012,34:605-606.
- [9] 王秋月,陈芬琴,马小羽,等. 2 型糖尿病患者血中炎症因子、尿 MCP-1 与尿白蛋白排泄率的关系. 中华内分泌代谢杂志,2010,26:391-392.
- [10] 吴敏,管晓峰,黄淑玉. 超敏 C-反应蛋白与白细胞介素-6 在 2 型糖尿病合并冠心病患者中的表达和关系. 中国实用医刊,2010,37:1-4.
- [11] 谢大帝,吴军. 有氧运动对糖尿病大鼠胰腺组织氧化应激及超微结构的影响. 中华物理医学与康复杂志,2012,34:12-16.
- [12] 钟慧菊,黄德斌. 内分泌学. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2007:1479-1481.
- [13] Palacka P, Kucharska J, Murin J, et al. Complementary therapy in diabetic patients with chronic complications: a pilot study. Bratisl Lek Listy,2010,111:205-211.
- [14] 黄海,祝开思,王平,等. α -硫辛酸联合前列腺素 E1 治疗糖尿病性单一神经病变疗效观察. 中国临床保健杂志,2008,12:74-75.
- [15] 姜宏卫,藤中杰,马瑜瑾,等. α -硫辛酸与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变. 中国医药,2009,4:183-184.
- [16] Weber SU, Koch A, Siekmann U, et al. A single exposure to hyperbaric oxygen increases levels of circulating nucleosomes but does not induce mononuclear cell apoptosis in divers. Undersea Hyperb Med, 2009, 36:117-133.
- [17] 郑彩娥,张句芳,任偶诗,等. 综合康复干预对老年 2 型糖尿病患者合并抑郁症的影响. 中华物理医学与康复杂志,2011,33:434-436.

(修回日期:2013-05-25)

(本文编辑:阮仕衡)

《中华物理医学与康复杂志》第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏笔画排序)

马 超	尹 勇	王俊华	王楚怀	王蓓蓓	白玉龙	刘雅丽	孙乐蓉	毕 胜
许 涛	许光旭	余 茜	张载福	李 丽	李铁山	李雪萍	杨卫新	汪 萍
汪 琴	汪军民	陆 敏	陈 刚	陈 翔	范晓华	姜志梅	胡昔权	胥方元
商晓英	舒 彬	谢 明	虞乐华					