

## $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺口服治疗糖尿病周围神经病变

秦利<sup>1</sup>, 李晓永<sup>1</sup>, 苏青<sup>1</sup>, 刘志民<sup>2\*</sup>

1. 上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科, 上海 200092

2. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 探讨  $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的临床疗效及安全性。**方法** 选择 DPN 患者 64 例, 采取分层随机、开放、对照的研究方法将患者分为试验组 32 例、对照组 32 例。患者常规给予饮食控制、胰岛素或口服降糖药将血糖控制在良好范围, 维持原降压、调脂等综合治疗, 对照组同时给予甲钴胺 0.5 mg、每日 3 次口服, 试验组同时给予  $\alpha$ -硫辛酸 600 mg、每日 1 次联合甲钴胺 0.5 mg、每日 3 次口服, 疗程均为 12 周。分别在治疗前后记录两组患者的总症状评分(TSS)和神经传导速度(NCV), 并观察有无药物不良反应。**结果** 治疗后两组患者 TSS 评分和 NCV 均较治疗前有改善( $P < 0.05$ )。治疗后试验组的 TSS 评分低于对照组( $P < 0.05$ ), 治疗后试验组的正中神经运动传导速度、腓总神经运动和感觉传导速度与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗过程中两组均未见明显的药物不良反应。**结论**  $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺口服治疗 DPN 疗效优于单用甲钴胺, 而且安全简便, 依从性好, 值得推广。

**[关键词]**  $\alpha$ -硫辛酸; 甲钴胺; 口服投药; 糖尿病神经病变**[中图分类号]** R 587.25**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2013)03-0306-04

### Oral $\alpha$ -lipoic acid combined with methylcobalamin in treatment of diabetic peripheral neuropathy

QIN Li<sup>1</sup>, LI Xiao-yong<sup>1</sup>, SU Qing<sup>1</sup>, LIU Zhi-min<sup>2\*</sup>

1. Department of Endocrinology, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

2. Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of oral  $\alpha$ -lipoic acid combined with methylcobalamin in treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** Sixty-four DPN patients were selected and randomly divided into experimental group ( $n=32$ ) and control group ( $n=32$ ). All the patients were given diet control, insulin or oral hypoglycaemic agent and the blood glucose was satisfactorily controlled; the original antihypertensive and antilipemic therapies were maintained. Meanwhile, patients in the control group were also given oral methylcobalamin (three times per day and each for 0.5 mg), and those in the experimental group were given oral  $\alpha$ -lipoic acid (once a day and each for 600 mg) and oral methylcobalamin (three times per day and each for 0.5 mg). The total symptom scores (TSS) and the nerve conduction velocity (NCV) were evaluated in the two groups before and 12 weeks after treatment; and the adverse drug reactions were also observed. **Results** The TSS and NCV were significantly improved in both groups after treatment compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, TSS was significantly lower in the experimental group than in the control group ( $P < 0.05$ ), and there were significant differences in the transmission velocities of the median motor nerve, nervus peroneus communis motor nerve and its sensory nerve between two groups ( $P < 0.05$ ). No serious side effects were found in the two groups during the treatment. **Conclusion** Oral  $\alpha$ -lipoic acid combined with methylcobalamin on DPN is superior to methylcobalamin used alone for treatment of DPN, and the combined treatment is simple and has better patient compliance, making it worth popularizing.

**[Key words]**  $\alpha$ -lipoic acid; methylcobalamin; oral administration; diabetic neuropathies

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(3):306-309]

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病特征性的慢性并发症,也是

糖尿病患者致死、致残最重要的原因之一,甲钴胺是目前临床最为常用的治疗 DPN 的药物。近年来,随

**[收稿日期]** 2013-02-28**[接受日期]** 2013-03-06**[基金项目]** 上海市自然科学基金(10ZR1439400). Supported by Natural Science Foundation of Shanghai (10ZR1439400).**[作者简介]** 秦利, 博士生, 副主任医师, 硕士生导师. E-mail: qinli@medmail.com.cn

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885377, E-mail: zhiminliu@163.com

着氧化应激在 DPN 中致病作用的阐明,抗氧化剂对 DPN 的治疗受到越来越多的关注。 $\alpha$ -硫辛酸是一种内源性自由基清除剂,具有有效清除活性氧的能力,已在临床上用于治疗高糖氧化应激对糖尿病患者神经和血管的损伤<sup>[1]</sup>。循证医学证据证明, $\alpha$ -硫辛酸对 DPN 有较好的治疗作用<sup>[2]</sup>,但纳入的多为静脉应用  $\alpha$ -硫辛酸的临床研究。Ziegler 等<sup>[3]</sup>的一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究显示,口服  $\alpha$ -硫辛酸亦可显著改善糖尿病多神经病变患者的症状。本研究旨在观察口服  $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺治疗 DPN 的临床疗效与安全性,为 DPN 的治疗提供一定的临床依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选择在上海交通大学医学院附属新华医院门诊及住院的 DPN 患者,根据年龄、性别、血糖控制情况及神经病变严重程度进行分层,采用分层随机、开放、对照法将患者分为试验组和对照组。本试验经新华医院伦理委员会批准,试验前研究对象均被充分告知试验的目的以及可能产生的不良反应并签署知情同意书。糖尿病的诊断标准符合 1999 年 WHO 制定的诊断标准;DPN 诊断符合以下标准:(1)伴有明显自发性神经痛和麻木等神经病变症状,四肢感觉异常,以下肢明显,呈灼痛、热痛、刀割样、虫咬样、撕裂样、针刺样疼痛,常伴夜间加重和(或)睡眠障碍;(2)肌电图检查神经传导速度(NCV)有以下两项或两项以上减慢,包括正中神经、尺神经、腓总神经的运动传导速度和腓总神经、正中神经感觉传导速度;(3)排除其他神经系统疾患。入选标准:(1)患者经口服降糖药和(或)胰岛素治疗稳定 1 个月以上,空腹血糖  $< 8.0$  mmol/L、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)  $< 8.0\%$ ;(2)签署知情同意书。排除标准:(1)年龄在 30 岁以下或 75 岁以上的患者;(2)妊娠期或哺乳期妇女;(3)对试验药物过敏者;(4)合并糖尿病酮症酸中毒等急性并发症者;(5)严重的肝肾损害或心脑血管疾病者;(6)患有其他神经病、肌病以及足够引起间歇性跛行、缺血性溃疡或局部缺血的周围血管病;(7)在过去的 1 个月及试验期间使用了传统和新一代抗惊厥药(丙戊酸钠、卡马西平、普瑞巴林、加巴喷丁)、度洛西汀、新一代醛糖还原酶抑制剂、三环类抗抑郁药、阿片类止痛药、其他抗氧化剂及营养神经药物;(8)未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者,或因患有精神病未能合作者。

### 1.2 治疗方法

患者常规给予饮食控制、胰岛素或口服降糖药将血糖控制在良好范围,维持原降压、调脂等综合治疗。对照组在上述治疗的基础上口服甲钴胺(日本卫材药物公司,批号:00905017)0.5 mg、每日 3 次;试验组在上述治疗的基础上口服甲钴胺 0.5 mg、每日 3 次和  $\alpha$ -硫辛酸(上海现代哈森药业有限公司,批号:114739)600 mg、每日 1 次。疗程均为 12 周,未采用盲法及安慰剂处理。

### 1.3 观察指标

由同一名医生在治疗前后分别对患者的刀割样疼痛、烧灼感、刺痛、麻木等 4 个阳性的感觉神经系统症状的频度、严重度、持续时间进行总症状评分<sup>[4]</sup>(TSS;表 1)及汇总。治疗前后分别测定神经传导速度,以及用药期间安全性指标(血常规、肝肾功能等)和一般性指标(血压、血糖、HbA<sub>1c</sub>等)。观察期间记录两组患者在治疗过程中出现的不良反应。

表 1 神经症状的 TSS 评分标准

Tab 1 Standard for total symptom scores (TSS) of neuropathy symptom

Frequency	No	Mild	Moderate	Severe
Occasionally	0	1.00	2.00	3.00
Frequently	0	1.33	2.33	3.33
Persistent	0	1.66	2.66	3.66

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计学软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用成组资料的  $t$  检验。组内治疗前后比较采用自身配对设计的  $t$  检验,检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料及 HbA<sub>1c</sub>水平比较

共纳入 64 例研究对象,其中男性 32 例、女性 32 例,年龄 34~69 岁,平均(56.5 $\pm$ 12.1)岁。试验组 32 例、对照组 32 例,两组临床资料具有可比性,各项基线数据及治疗后 HbA<sub>1c</sub>水平组间差异均无统计学意义(表 2)。

### 2.2 两组患者 TSS 评分比较

治疗前两组患者 TSS 评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后与治疗前相比,两组患者 TSS 评分均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后试验组患者 TSS 评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组患者神经传导速度比较

治疗前两组患

者神经传导速度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后与治疗前相比,两组患者神经传导速度均改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 试验组较对照组

改善趋势更明显,但仅正中神经运动传导速度、腓总神经运动与感觉传导速度差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表2 两组患者一般资料及生化指标比较

Tab 2 General data and biochemical parameters of patients in two groups

$n=32$

Group	Age (year), $\bar{x}\pm s$	Male/female	BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ), $\bar{x}\pm s$	DM duration (year), $\bar{x}\pm s$	DPN duration (year), $\bar{x}\pm s$	HbA <sub>1c</sub> (%), $\bar{x}\pm s$	
						Before treatment	After treatment
Experimental	57.7±12.0	16/16	24.1±2.3	8.4±3.9	3.4±1.8	6.5±0.7	6.7±0.6
Control	55.2±12.2	16/16	23.6±2.1	6.9±4.4	3.8±1.7	6.7±0.8	6.6±0.8

BMI: Body mass index; DM: Diabetic mellitus; DPN: Diabetic peripheral neuropathy

表3 两组患者治疗前后 TSS 评分比较

Tab 3 Total symptom scores (TSS) before and after treatment in two groups

$n=32, \bar{x}\pm s$

Group	Cutting pains	Burning sensation	Prickling	Numbness	Total
Experimental					
Before treatment	1.76±0.81	2.03±0.87	2.17±0.76	2.27±0.87	8.23±2.02
After treatment	0.99±0.55* $\Delta$	1.48±0.83* $\Delta$	1.35±0.63* $\Delta$	1.48±0.60* $\Delta$	5.29±1.60* $\Delta$
Control					
Before treatment	1.61±0.83	2.24±0.53	2.15±0.89	2.38±0.71	8.38±1.73
After treatment	1.35±0.78*	1.84±0.53*	1.77±0.91*	1.79±0.50*	5.76±1.62*

\*  $P<0.05$  vs before treatment;  $\Delta P<0.05$  vs control group

表4 两组患者治疗前后神经传导速度的变化

Tab 4 Changes of nerve conduction velocity before and after treatment in two groups

$n=32, \bar{x}\pm s, v/(\text{m}\cdot\text{s}^{-1})$

Group	Motor nerve			Sensory nerve	
	Median nerve	Tibial nerve	Nervus peroneus communis	Median nerve	Nervus peroneus communis
Experimental					
Before treatment	40.6±5.1	34.7±5.3	38.3±5.3	41.1±5.9	39.2±5.7
After treatment	49.8±4.3* $\Delta$	41.5±4.7*	46.5±4.3* $\Delta$	46.5±8.8*	44.2±7.3* $\Delta$
Control					
Before treatment	42.5±4.7	36.4±5.5	40.4±5.3	39.5±6.7	39.1±6.5
After treatment	47.2±3.8*	40.9±4.5*	44.7±7.4*	45.9±10.6*	41.4±7.1*

\*  $P<0.05$  vs before treatment;  $\Delta P<0.05$  vs control group

2.4 不良反应 两组患者治疗前后血常规及肝、肾功能均在正常范围。治疗过程中,试验组与对照组分别有2例和1例患者出现轻度恶心不适,未调整治疗方案,1周后不适症状自行缓解。所有患者未出现严重不良反应,无患者退出治疗。

### 3 讨论

DPN是糖尿病最常见的慢性并发症之一,可累及感觉神经、运动神经和自主神经,是糖尿病致残、致死的主要原因之一,严重影响患者生活质量,并造

成患者家属和社会沉重的经济负担。DPN多有疼痛、麻木、蚁走感等感觉异常或感觉障碍。TSS是反映神经病变刀割样疼痛、烧灼感、刺痛、麻木4项阳性感觉症状出现、严重性、持续时间的综合指标,是目前比较理想的评估DPN症状严重性的一个指标<sup>[5]</sup>。神经传导速度是用于评定周围神经传导功能的一项诊断技术,通常包括运动神经传导速度与感觉神经传导速度的测定。运动神经传导速度和感觉神经传导速度的异常表现为传导速度减慢和波幅降低,前者主要反映髓鞘损害,后者主要反映轴索损

害。本研究采取 TSS 评分和神经传导速度结果反映 DPN 治疗前后的变化。

目前,DPN 的治疗一方面是以可能的发病机制为靶标的对因治疗,另一方面是以缓解症状为目的的对症治疗。镇痛剂、抗惊厥药、三环类抗抑郁药虽然可以缓解神经病变阳性感觉症状,但均存在较大的不良反应;新型药物如醛糖还原酶抑制剂、糖基化终产物抑制剂、纤维原细胞生长因子、白藜芦醇等虽然在动物研究中取得较好的效果,但临床疗效和安全性尚有待验证<sup>[6]</sup>。甲钴胺是目前临床最为常用的治疗 DPN 的药物,它是一种内源性的维生素 B<sub>12</sub>,在由同型半胱氨酸合成蛋氨酸的转甲基反应过程中起重要作用,临床已广泛用于 DPN 的对因治疗<sup>[7-8]</sup>。本研究对照组采用口服甲钴胺,治疗前后相比,TSS 临床症状评分和神经传导速度测定结果均得到改善,进一步证实了甲钴胺对 DPN 的治疗作用。

基础氧化应激和线粒体功能障碍是已知的 DPN 重要的发病机制<sup>[9]</sup>。随着 DPN 发生机制和  $\alpha$ -硫辛酸作用的进一步明确,后者也已成为 DPN 治疗的常用药物。 $\alpha$ -硫辛酸可以中和活性氧,清除氧自由基,减少其他抗氧化剂的氧化形态,再生体内其他抗氧化剂、螯合金属离子,同时抑制脂质过氧化<sup>[10]</sup>。在糖尿病动物实验及人体中  $\alpha$ -硫辛酸均被证实可改善神经传导特性和神经细胞 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性<sup>[11]</sup>。既往临床研究中  $\alpha$ -硫辛酸多采用静脉给药的方式,早期及长程临床应用受限,虽然 Ziegler 等<sup>[3]</sup>证实口服  $\alpha$ -硫辛酸亦可显著改善糖尿病多神经病变患者的症状,但口服联合应用的疗效与安全性仍缺乏循证医学证据。本研究采用分层随机、对照研究方法论证了  $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺口服应用的临床疗效,结果显示两者联合口服患者的 TSS 临床症状评分和神经传导速度比单用甲钴胺改善更明显,说明两药联合口服比单用甲钴胺能取得更好的临床疗效。

本研究结果提示, $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺口服治疗 DPN 简单方便,适用性强,依从性好,为临床 DPN 的治疗提供了很好的选择,有必要进行更大样本人群和更长时间随访的临床研究,以进一步明确其治疗效果与远期预后。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 张孝丽,郭 晖.  $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 医学综述,2011,17:282-283.
- [2] Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167: 465-471.
- [3] Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck P J, Gurieva I, Low P A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial [J]. Diabetes Care, 2006, 29: 2365-2370.
- [4] Young M J, Boulton A J, MacLeod A F, Williams D R, Sonksen P H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population [J]. Diabetologia, 1993, 36: 150-154.
- [5] Ametov A S, Barinov A, Dyck P J, Hermann R, Kozlova N, Litchy W J, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial [J]. Diabetes Care, 2003, 26: 770-776.
- [6] Callaghan B C, Cheng H T, Stables C L, Smith A L, Feldman E L. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments [J]. Lancet Neurol, 2012, 11: 521-534.
- [7] Chiu C K, Low T H, Tey Y S, Singh V A, Shong H K. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial [J]. Singapore Med J, 2011, 52: 868-872.
- [8] Sun Y, Lai M S, Lu C J. Effectiveness of vitamin B<sub>12</sub> on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials [J]. Acta Neurol Taiwan, 2005, 14: 48-54.
- [9] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. Nature, 2001, 414: 813-820.
- [10] Shay K P, Moreau R F, Smith E J, Smith A R, Hagen T M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790: 1149-1160.
- [11] Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy [J]. Rev Diabet Stud, 2009, 6: 230-236.

[本文编辑] 孙 岩