

## 硫辛酸联合短期胰岛素强化对 2 型糖尿病周围神经病患者脂肪因子的干预作用

杨 璐, 臧淑妃, 宋美情

杭州师范大学附属医院内分泌科, 杭州 310015

通信作者: 杨 璐 电话: 0571-88303422, 电子邮件: ida2013@aliyun.com

**摘要:** **目的** 观察 2 型糖尿病周围神经病患者血清脂肪因子水平的变化, 评估硫辛酸 (LA) 和短期胰岛素强化治疗对脂肪因子的干预作用。 **方法** 将 120 例 2 型糖尿病周围神经病患者随机分为硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组, 两组均进行胰岛素强化治疗, 其中硫辛酸治疗组接受硫辛酸、甲钴胺对照组接受甲钴胺治疗共 2 周。在治疗前和治疗 2 周后测定各组生化指标和脂肪因子并比较。 **结果** 胰岛素治疗后, 硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组血清空腹血糖 (FBG)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )、超敏 C 反应蛋白 (HS<sub>CRP</sub>) 较治疗前明显降低 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 脂联素 (APN) 较治疗前明显升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 硫辛酸治疗组的 APN 明显高于甲钴胺对照组 ( $P < 0.05$ ), TNF- $\alpha$  和 HS<sub>CRP</sub> 明显低于甲钴胺对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 瘦素治疗前后以及两组间差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。 **结论** 硫辛酸联合胰岛素治疗糖尿病性周围神经病变可影响脂肪因子水平并加强胰岛素抗炎作用。

**关键词:** 2 型糖尿病; 硫辛酸; 胰岛素强化治疗; 脂肪因子

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2013)03-0353-04

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2013.03.021

## Effect of Alpha-lipoic Acid Combined with Transient Intensive Insulin Therapy on Adipokine Level in Patients with Type 2 Diabetic Perineuropathy

YANG Lu, ZANG Shu-fei, SONG Mei-qing

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China

Corresponding author: YANG Lu Tel: 0571-88303422, E-mail: ida2013@aliyun.com

**ABSTRACT: Objective** To evaluate the effect of alpha-lipoic acid (LA) combined with transient intensive insulin therapy on adipokine level in patients with type 2 diabetic perineuropathy (DPN). **Methods** Totally 120 type 2 DPN patients who were receiving transient intensive insulin treatment were equally and randomly divided into LA group and methycobal group (which was set as the control group). The treatment lasted two weeks. The levels of biochemical indicators and adipokine were measured before treatment and two weeks after treatment. **Results** After treatment with insulin, serum blood-fasting glucose (FBG), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), and hypersensitive C-reactive protein (HS<sub>CRP</sub>) were significantly decreased in both LA group and methycobal group (all  $P < 0.05$ ), while adiponectin (APN) significantly increased (both  $P < 0.05$ ). Compared with the methycobal group, the level of APN was significantly higher and those of TNF $\alpha$  and HS<sub>CRP</sub> were significantly lower in LA group (all  $P < 0.05$ ). Leptin showed no significant change before and after treatment (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Transient intensive insulin therapy with LA treatment can regulate adipokine and enhance the anti-inflammatory effect of insulin in type 2 DPN patients.

**Key words:** type 2 diabetes; alpha-lipoic acid; transient intensive insulin therapy; adipokine

*Acta Acad Med Sin*, 2013,35(3):353-356

糖尿病周围神经病发病率高达 60%，主要累及感觉运动神经，导致四肢感觉过敏、麻木、疼痛等，是糖尿病最常见的慢性并发症，其发病机制尚未完全阐明。严格控制血糖可明确改善糖尿病的所有并发症如：糖尿病性周围神经病变，临床常用的维生素 B 族、维生素 C 族促进神经修复方法的效果欠理想。 $\alpha$  硫辛酸是强力抗氧化剂，能阻断高血糖对神经的进一步损害，本研究观察 2 型糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 患者血清脂肪因子水平的变化，评估硫辛酸 (alpha-lipoic acid, LA) 和短期胰岛素强化治疗对脂肪因子的干预作用。

## 对象和方法

**对象及分组** 2010 年 1 月至 2012 年 8 月在杭州师范大学附属医院内分泌科就诊的 DPN 患者 120 例，采用随机数字表法随机分为两组：(1) 硫辛酸治疗组 ( $n=60$ ): 男 30 例，女 30 例，平均年龄 ( $58 \pm 14.5$ ) 岁，糖尿病病程 ( $10.2 \pm 5.7$ ) 年；(2) 甲钴胺对照组 ( $n=60$ ): 男 28 例，女 32 例，平均年龄 ( $57 \pm 13.8$ ) 岁，糖尿病病程 ( $11.4 \pm 5.6$ ) 年。纳入标准：(1) 符合世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准；(2) 经临床和/或电生理检查诊断为周围神经病，即肌电图示神经传导速度 (nerve conductive velocity, NCV) 有 2 项以上减慢即可诊断。排除标准：(1) 合并有其他原因可能导致周围神经病变的患者；(2) 糖尿病急慢性并发症、严重的全身系统性疾病、急慢性感染性疾病、6 个月以内的重大创伤、手术、恶性肿瘤等；(3) 1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、妊娠期糖尿病。

**治疗** 入组后两组患者均立即接受基础-餐时 (甘精胰岛素 + 赖脯胰岛素) 强化治疗稳定血糖。遵守糖尿病饮食，未予口服降糖药，血脂过高时适当给予调脂药物。硫酸锌治疗组同时予以硫辛酸注射液 (上海现代哈森药业) 600 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 中静脉滴注，闭光，1 次/d；甲钴胺对照组给予甲钴胺注射液 [卫材 (中国) 药业有限公司生产] 500  $\mu$ g 加入 0.9% 氯化钠注射液 40 ml 中缓慢静脉注射，闭光，1 次/d，疗程均为 2 周。输液前后密切观察血压、心率及血糖变化。两组均用胰岛素严格血糖控制，使空腹血

糖 (blood-fasting glucose, FBG)  $< 7$  mmol/L，餐后血糖  $< 10$  mmol/L，治疗期间不使用止痛剂及其他相关药物。

**观察指标** 治疗前和治疗第 15 天采空腹静脉血分离血清后，立即测定 FBG、血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, HS<sub>CRP</sub>)，其余标本保存至  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱内备检脂联素 (adiponectin, APN)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、瘦素 (leptin, LEP)。其中，FBG 采用葡萄糖氧化酶法，TC、TG、HDL、LDL 采用酶法，HS<sub>CRP</sub> 采用免疫比浊法，TNF- $\alpha$ 、LEP 采用放射免疫法测定，试剂盒购自北京北方生物技术研究所；APN 采用酶联免疫吸附法，试剂盒购自美国 R&D 公司。以上测定均严格按照试剂盒说明书的步骤要求进行操作。

**统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件，经正态检验和方差齐性检验，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，两独立样本比较用  $t$  检验，两组间差异的均数比较采用方差分析， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**两组患者一般情况比较** 硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组在年龄 [ $(58.0 \pm 14.5)$  岁比  $(57.0 \pm 13.8)$  岁,  $P > 0.05$ ]、男女比例 (30/30 比 32/28,  $P > 0.05$ )、腰围 [ $(85.0 \pm 12.1)$  cm 比  $(86.0 \pm 12.5)$  cm,  $P > 0.05$ ]、糖化血红蛋白 [ $(11.27 \pm 3.84)\%$  比  $(11.36 \pm 3.77)\%$ ,  $P > 0.05$ ] 和糖尿病病程 [ $(10.2 \pm 5.7)$  年比  $(11.1 \pm 4.8)$  年,  $P > 0.05$ ] 方面相比差异均无统计学意义。

**两组患者临床生化资料的比较** 治疗前硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组在 FBG [ $(8.6 \pm 2.2)$  mmol/L 比  $(8.7 \pm 2.0)$  mmol/L,  $P > 0.05$ ]、TG [ $(3.4 \pm 1.9)$  mmol/L 比  $(3.5 \pm 1.8)$  mmol/L,  $P > 0.05$ ]、TC [ $(5.56 \pm 1.26)$  mmol/L 比  $(5.58 \pm 1.57)$  mmol/L,  $P > 0.05$ ]、LDL [ $(3.51 \pm 0.97)$  mmol/L 比  $(3.43 \pm 1.10)$  mmol/L,  $P > 0.05$ ] 和 HDL [ $(1.23 \pm 0.31)$  mmol/L 比  $(1.22 \pm 0.29)$  mmol/L,  $P > 0.05$ ] 方面相

比差异也均无统计学意义。

**两组患者治疗前后及组间血清血糖和脂肪因子水平的比较** 硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组胰岛素强化治疗后的 FBG 分别为  $(5.9 \pm 1.7)$  和  $(6.1 \pm 1.5)$  mmol/L, 明显低于治疗前的  $(8.6 \pm 2.2)$  和  $(8.7 \pm 2.0)$  mmol/L ( $P$  均  $< 0.05$ ); 两组间治疗后的 FBG 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组治疗后的 APN 分别为  $(11.65 \pm 2.42)$  和  $(10.20 \pm 2.61)$  mg/L, 明显高于治疗前的  $(3.79 \pm 1.02)$  和  $(3.87 \pm 1.14)$  mg/L ( $P$  均  $< 0.05$ ); 硫辛酸治疗组治疗后的 APN 高于甲钴胺对照组 ( $P < 0.05$ )。硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组治疗后的 TNF- $\alpha$  分别为  $(3.68 \pm 1.13)$  和  $(3.80 \pm 1.54)$  ng/L, 明显低于治疗前的  $(4.14 \pm 2.12)$  和  $(4.10 \pm 1.98)$  ng/L ( $P$  均  $< 0.05$ ); 硫辛酸治疗组治疗后的 TNF- $\alpha$  低于甲钴胺对照组 ( $P < 0.05$ )。硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组治疗后的 LEP 分别为  $(8.70 \pm 3.00)$  和  $(8.60 \pm 2.89)$  ng/ml, 与治疗前的  $(8.75 \pm 3.92)$  和  $(8.68 \pm 3.96)$  ng/ml 相比差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 两组治疗后的 LEP 水平差异也无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。硫辛酸治疗组和甲钴胺对照组治疗后的 HS<sub>CRP</sub> 分别为  $(1.30 \pm 0.36)$  和  $(1.30 \pm 0.96)$  mg/L, 明显低于治疗前的  $(2.31 \pm 1.07)$  和  $(2.30 \pm 0.98)$  mg/L ( $P$  均  $< 0.05$ ); 两组治疗后的 HS<sub>CRP</sub> 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

糖尿病周围神经的发病机制尚未完全阐明, 胰岛素抵抗、氧化应激损伤、线粒体功能障碍、以及异常的血糖代谢、糖基化产物堆积、蛋白激酶 C 激活、神经营养因子等可能均参与发病。Brownlee<sup>[1]</sup> 提出统一学说认为, 血糖波动导致氧化应激是糖尿病神经组织损伤的主要原因。最近研究显示, 糖尿病的慢性炎症反应亦参与神经组织损伤<sup>[2]</sup>。硫辛酸注射液的主要成分是  $\alpha$ -硫辛酸, 化学名是 1, 2-二硫戊环-3 戊酸, 其氧化形式常被称作  $\alpha$ -硫辛酸, 因其氧化形式和代谢还原二氢硫辛酸 (dihydrothioctic acid, DHLA) 在机体内能相互转化, 能清除生理和病理过程中产生的各种自由基达到强有力的抗氧化作用。

本研究是在对胰岛素联合  $\alpha$ -硫辛酸影响糖尿病周围神经病变的研究中观察到脂肪因子的变化。胰岛素具有降糖、抗炎、保护血管内皮、扩张血管、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化等作用, 其抗炎作用在危重

医学、急性心肌梗死等疾病治疗中已得到肯定<sup>[3]</sup>。持续高血糖通过活化巨噬细胞的致炎作用、促进脂肪细胞分泌脂肪因子等各种分泌途径调节参与糖脂代谢和炎症反应。胰岛素是唯一能降低血糖的激素, 本研究中两组患者的血糖经过胰岛素治疗后控制均良好, 和治疗前比较差异有统计学意义。可见, 胰岛素强化治疗无论是对初诊的或者口服药物失效的 2 型糖尿病患者外周血中炎症因子均有下调作用, 与以往研究结果一致<sup>[4-5]</sup>。本研究中, 治疗前两组 DPN 患者 APN 水平降低, 经胰岛素强化治疗血糖控制良好后炎症因子 HS<sub>CRP</sub> 和 TNF- $\alpha$  明显降低, APN 明显升高, LEP 变化差异无统计学意义, 进一步证实胰岛素具有抗炎作用。何媛媛等<sup>[4]</sup> 研究表明, 胰岛素抗炎作用是通过下调外周血单核细胞核因子-kb (nuclear Factor kappa B, NF-KB) 蛋白表达实现。尽管有研究认为, 胰岛素具有独立于降血糖之外的抗炎作用, 如: 直接降低 NF-KB 水平, 升高 IK-B<sup>[6]</sup>; 抑制氧化应激通路<sup>[7]</sup>, 降低 C 反应蛋白水平, 上调 Toll 样受体等。但本研究因无单独使用硫辛酸组, 故并不能将胰岛素和硫辛酸的作用完全独立区分。推测 APN 水平的增加与胰岛素降低血糖并抑制患者外周血单核细胞中 NF-KB 表达水平, 从而减轻机体“静息炎症状态”对 APN 抑制作用有关<sup>[5]</sup>。

APN 是脂肪释放的唯一具有抗糖尿病、抗炎症、抗动脉粥样硬化作用的激素, 可通过激活蛋白激酶 (activated protein kinase, AMPK) 刺激骨骼肌和肝脏对葡萄糖的利用, 同时激活磷酸酰基辅酶 A 羧化酶, 增加脂肪酸的氧化进而降低游离脂肪酸水平, 因而可改善胰岛素抵抗。张秀娟等<sup>[8]</sup> 研究发现, 氧化损伤会抑制 3T3L1 脂肪细胞的 APN 的表达。本研究结果显示, 硫辛酸治疗组治疗后的 APN 水平高于甲钴胺对照组, 推测其机制可能与硫辛酸激活 AMPK 途径, 改善骨骼肌胰岛素敏感性<sup>[9]</sup>, 上调 APN 的表达有关。

TNF- $\alpha$  虽然不是脂肪组织特异性分泌的脂肪炎症因子, 却是炎症介质连锁反应中最早的启动因子, 可通过激活体内细胞因子级联反应诱导炎症介质生成, 并导致体内产生瀑布样连锁反应, 从而参与慢性低度炎症过程并且与胰岛素抵抗密切相关。CRP 是血浆中的一种 C 反应蛋白, 由肝脏合成急性期的非特异性标志物。2 型糖尿病患者体内多为慢性非特异性低度炎症反应, 故采用 HS<sub>CRP</sub> 的检测方法敏感度升高, 用于区别正常范围内的低度炎症反应。本研究结果显示, 硫酸锌治疗组治疗后的 TNF- $\alpha$  和 HS<sub>CRP</sub> 水平低于甲钴

胺对照组,提示抗氧化剂硫辛酸可增强胰岛素抗炎作用。

LEP 又称脂肪抑制素,是来源于脂肪细胞分泌的肽类激素,可参与调解能量代谢、内皮功能、骨和软骨的分化、全身炎症反应过程以及神经内分泌调节。人体 LEP 功能紊乱主要是瘦素抵抗,表现为高瘦素血症和高胰岛素血症。研究显示,2 型糖尿病患者的 LEP 水平与胰岛素抵抗密切相关,LEP 水平下降能改善胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,治疗前后两组的 LEP 水平,及治疗后两组间的 LEP 水平差异均无统计学意义,说明短期内血糖降低和抗氧化治疗对 LEP 水平无明显影响。而有研究则显示,LEP 下降与体重下降关系密切<sup>[11]</sup>。

综上,本研究结果显示,硫辛酸对脂肪因子的影响主要体现在 APN 水平升高和 TNF- $\alpha$  及 HS<sub>CRP</sub> 水平的降低,对 DPN 患者的胰岛素强化治疗能有效快速稳定血糖并改善慢性炎症状态,硫辛酸联用则加强其抗炎作用,但该作用是否独立于血糖稳定以外尚不明确,需进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Browlee M. The pathobiology of diabetic complications; a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54,(6):1615-1625.
- [2] Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(10):573-583.
- [3] 刘高华, 李嘉, 高峰. 胰岛素的抗炎作用-不仅依赖于血糖控制 [J]. *生理学进展*, 2011, 42(5):366-370.
- [4] 何媛媛, 林杨, 李素梅, 等. 胰岛素强化治疗对新诊断 2 型糖尿病患者外周血单核细胞中核因子  $\kappa$ B 表达的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(2):125-127.
- [5] 隋蕾, 李素梅, 叶山东, 等. 2 周胰岛素强化治疗对口服药失效的 2 型糖尿病患者外周血核因子 kb 的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(2):124-126.
- [6] Dandona P, Ghanim H, Bandyopadhyay A. Insulin suppresses endotoxin-induced oxidative, nitrosative, and inflammatory stress in humans [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11):2416-2423.
- [7] Wang X, Tao L, Hai CX. Redox-regulating role of insulin: the essence of insulin effect [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 349(2):111-127.
- [8] 张秀娟, 王丽静, 刘小莺, 等. 氧化应激对 3T3-L1 脂肪细胞 MCP-1、PAI-1、脂联素表达的影响 [J]. *福建医科大学学报*, 2012, 46(1):1-6.
- [9] Lee WJ, Song KH, Koh EH, et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(3):885-891.
- [10] 陈敏, 方小正, 李红. 2 型糖尿病患者瘦素水平和胰岛素抵抗关系的研究 [J]. *中国综合临床*, 2008, 24(3):251-253.
- [11] 叶建红, 黎锋, 刘天, 等. 二甲双胍对代谢综合征患者葡萄糖代谢率及脂肪因子水平的影响 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2011, 40(2):173-177.

(收稿日期: 2013-03-04)