

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.25.027

α-硫辛酸联合疏血通对 2 型糖尿病患者胰岛功能的影响

琚 枫,符茂雄,王巧凡,吴祖荣,韩隆元,黄亚莲
(海南省农垦总医院内分泌科,海口 570311)

[摘要] **目的** 观察 α-硫辛酸联合疏血通对 2 型糖尿病(T2DM)患者氧化应激水平及胰岛素抵抗的影响。**方法** 收集该院内分泌科 2012 年 2 月至 2014 年 2 月治疗的 T2DM 患者 90 例,分为疏血通治疗组(A 组)、α-硫辛酸治疗组(B 组)和 α-硫辛酸联合疏血通治疗组(C 组),每组 30 例。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA-β)、胰岛素敏感指数(HOMA-ISI)。黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD),硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA),IL-6 和 TNF-α 表达使用 ELISA 法检测。**结果** 治疗前 A、B、C 3 组 SOD、MDA、IL-6、TNF-α、HOMA-IR、HOMA-ISI 和 HOMA-β 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后各组上述指标与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。其中 SOD、HOMA-ISI 和 HOMA-β 在 C 组显著高于 B 组($P<0.05$),B 组又显著高于 A 组($P<0.05$);MDA 和 HOMA-IR 在 C 组显著低于 B 组($P<0.05$);B 组又显著低于 A 组($P<0.05$)。IL-6 和 TNF-α 在 C 组显著低于 A 组和 B 组($P<0.01$),A 组与 B 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** α-硫辛酸联合疏血通可以显著改善 T2DM 患者氧化应激状态,抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗,提高患者对胰岛素的敏感性,有利于 T2DM 的临床治疗。

[关键词] α-硫辛酸;2 型糖尿病;氧化应激;胰岛素抵抗;疏血通
[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)25-3536-03

The effect of alpha lipoic acid and Shuxuetong on islet function in patient with type 2 diabetes mellitus

Ju Feng, Fu Maoxiong, Wang Qiaofan, Wu Zurong, Han Longyuan, Huang Yalian

(Department of Endocrinology, Hainan Province Nongken Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of alpha lipoic acid and Shuxuetong on oxidative stress and insulin resistance in patient with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and to guide the clinical therapy for T2DM. **Methods** Totally 90 cases of T2DM patients were selected from Hainan Province Nongken Hospital. The patients were divided into Shuxuetong group(group A, $n=30$), alpha lipoic acid group(group B, $n=30$) and alpha lipoic acid and Shuxuetong group(group C, $n=30$). HOMA-IR, HOMA-β, and HOMA-ISI was calculated, SOD was determined by xanthine oxidase method, MDA was detected by Thiobarbituric acid method. The expression of IL-6 and TNF-α was determined by ELISA analysis. **Results** Before treatment, SOD, MDA, IL-6, TNF-α, HOMA-IR, HOMA-ISI, and HOMA-β was no significant difference among the three groups($P>0.05$). After treatment, all of which was significantly changed($P<0.05$ and $P<0.01$). SOD, HOMA-ISI and HOMA-β in group C was significantly higher than that in group B($P<0.05$), and which was significantly higher in group B than that in group A ($P<0.05$). MDA and HOMA-IR in group C was significantly lower than that in group B($P<0.05$), and which was significantly lower in group B than that in group A ($P<0.05$). IL-6 and TNF-α in group C was lower than that in group A and group B($P<0.01$), and which was no significant difference between group A and group B($P>0.05$). **Conclusion** Alpha lipoic acid combined with Shuxuetong injection can significantly improve the oxidative stress state of T2DM patients, inhibit the inflammatory reaction, improve insulin resistance and patient's sensitivity to insulin. Which was contribute to clinical treatment for T2DM.

[Key words] alpha lipoic acid; type 2 diabetes mellitus; oxidative stress; insulin resistance; Shuxietong

糖尿病是一种常见的慢性内分泌代谢异常性疾病,人群发病率为 3.0%~5.0%,其中 2 型糖尿病(T2DM)占糖尿病人数的 90.0%以上^[1],胰岛 β 细胞炎症反应及细胞凋亡是 T2DM 发病的关键因素,氧化应激在 T2DM 病变中的作用已被大多数的实验所证实^[2-3],氧化应激产生的活性氧(ROS)可直接损伤 β 细胞,诱导 β 细胞凋亡,氧化应激所造成的胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤是 T2DM 早期的主要病理改变^[4]。α-硫辛酸是强抗氧化剂^[5],疏血通是从地龙和水蛭中提炼出的一种中药制剂,具有活血化淤、通经活络的功效^[6],对机体炎症因子有调节作用。本研究观察了 α-硫辛酸联合疏血通对 T2DM 患者氧化应激水平及胰岛素抵抗的影响,以指导 T2DM 的临床治疗。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本科 2012 年 2 月至 2014 年 2 月治疗的

的 T2DM 患者 90 例为研究对象,其中男 48 例,女 42 例,年龄 42~68 岁,平均(56.3±10.4)岁,病程 1~5 年。T2DM 诊断参照中华医学会糖尿病学分会 2008 年制订的《中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)》^[7]。排除标准:心、肝、肾等重要脏器功能不全,严重糖尿病急性并发症,各种急慢性感染性疾病,自身免疫性疾病,恶性肿瘤。90 例患者入院常规药物治疗,控制血脂、血糖后,分为疏血通治疗组(A 组, $n=30$)、α-硫辛酸治疗组(B 组, $n=30$)和 α-硫辛酸联合疏血通治疗组(C 组, $n=30$)。3 组患者一般临床资料见表 1。3 组患者性别、年龄、病程、体质质量指数(BMI)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)等一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

表 1 3 组患者一般临床资料比较(̄x±s,n=30)

组别	性别 (男/女,n)	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
A 组	16/14	56.4±10.2	3.1±1.3	24.2±4.6	10.2±3.5	10.6±3.3	1.8±0.7	5.2±1.1
B 组	16/14	55.9±10.7	3.3±1.5	24.8±5.2	9.8±3.2	11.1±3.4	1.7±0.6	4.8±0.9
C 组	16/14	56.8±9.2	3.2±1.4	24.4±4.8	10.3±3.1	10.8±3.2	1.9±0.7	5.1±1.2

1.2.1 治疗方案 A 组给予疏血通(牡丹江友搏药业有限责任公司,国药准字 Z20010100),6 mL 加于 0.9%氯化钠注射液 250 mL 中缓慢静脉滴注,每日 1 次,连用 14 d。B 组给予 α-硫辛酸(山东齐都药业有限公司,国药准字 H20100152),600 mg 加于 0.9%氯化钠注射液 250 mL 中缓慢静脉滴注,每日 1 次,连用 14 d。C 组按上述方法,两药联合使用。

1.2.2 观察指标 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹胰岛素×FBG/22.5;胰岛素分泌指数(HOMA-β)=20×空腹胰岛素/(FBG-3.5);胰岛素敏感指数(HOMA-ISI)=1/(FBG×空腹胰岛素)。

1.2.3 氧化应激指标 氧化应激指标为检测超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA),黄嘌呤氧化酶法测定 SOD,硫代巴比妥酸(TBA)法测定 MDA,检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。采集患者治疗前、治疗后的静脉血 2 mL,1 200 g 离心 15 min,分离血清进行检测,严格按说明书操作,美国 Beckman 公司 Beckman-CX4 全自动生化检测仪 532 nm 处检测吸光度的变化,对照标准品检测 SOD 和 MDA 的变化。

1.2.4 IL-6 和 TNF-α 表达的检测 IL-6、TNF-α 表达使用 ELISA 法检测,检测试剂盒购自苏州金唯智生物科技有限公司。采集患者治疗前、治疗后的静脉血 2 mL,1 200 g 离心 15 min,分离血清进行检测,严格按说明书操作,美国 Beckman 公司 Beckman-CX4 全自动生化检测仪 450 nm 处检测吸光度的变化,对照标准品检测 IL-6 和 TNF-α 的表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行数据处理,计量资料以 ̄x±s 表示,两样本均数比较采用 t 检验,组间均数的比较采用单因素方差分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组治疗前后氧化应激指标的变化 治疗前 A、B、C 3 组 SOD 和 MDA 比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后上述指标在各组间差异有统计学意义(P<0.05 和 P<0.01)。其中 SOD 在 C 组显著高于 B 组(P<0.05),B 组又显著高于 A 组(P<0.05);MDA 在 C 组显著低于 B 组(P<0.05),B 组又显著低于 A 组(P<0.05)。见表 2。

表 2 3 组治疗前后氧化应激指标 SOD 和 MDA 的比较(̄x±s)

组别	n	SOD(U/mL)	MDA (nmol/mL)
A 组	30		
治疗前		65.3±4.2	22.4±3.6
治疗后		73.4±5.7 ^a	18.5±3.1 ^a
B 组	30		
治疗前		64.7±4.6	21.8±3.4
治疗后		80.6±6.3 ^{bc}	14.2±2.7 ^{bc}
C 组	30		
治疗前		65.5±4.3	22.1±3.2
治疗后		92.4±7.2 ^{bde}	10.6±2.2 ^{bde}

^a:P<0.05,^b:P<0.01,与治疗前比较;^c:P<0.05,^d:P<0.01,与 A 组治疗后比较;^e:P<0.05,与 B 组治疗后比较。

2.2 3 组治疗前后炎症指标的变化 治疗前 A、B、C 3 组 IL-6 和 TNF-α 比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后上述指标均出现显著减低(P<0.05 和 P<0.01)。其中 IL-6 和 TNF-α 在 C 组显著低于 A 组和 B 组(P<0.01),A 组与 B 组间差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

2.3 3 组治疗前后胰岛素抵抗和胰岛细胞功能的变化 治疗前 A、B、C 3 组 HOMA-IR、HOMA-ISI 和 HOMA-β 比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后上述指标在各组间差异有统计学意义(P<0.05 和 P<0.01)。其中 HOMA-IR 在 C 组显著低于 B 组(P<0.05),B 组又显著低于 A 组(P<0.05),HOMA-ISI 和 HOMA-β 在 C 组显著高于 B 组(P<0.05),B 组又显著高于 A 组(P<0.05)。见表 4。

表 3 3 组治疗前后炎症指标 IL-6 和 TNF-α 的比较(̄x±s,μg/mL)

组别	IL-6	TNF-α
A 组	30	
治疗前		19.3±4.2
治疗后		14.5±3.1 ^a
B 组	30	
治疗前		20.7±4.6
治疗后		13.2±3.4 ^a
C 组	30	
治疗前		20.1±4.3
治疗后		8.4±2.1 ^{bcd}

^a:P<0.05,^b:P<0.01,与治疗前比较;^c:P<0.01,与 A 组治疗后比较;^d:P<0.01,与 B 组治疗后比较。

表 4 3 组治疗前后 HOMA-IR、HOMA-ISI、HOMA-β 的比较(̄x±s)

组别	n	HOMA-IR	HOMA-ISI	HOMA-β
A 组	30			
治疗前		4.7±1.3	0.016±0.003	42.5±6.7
治疗后		3.5±1.3 ^a	0.048±0.013 ^b	55.8±8.4 ^a
B 组	30			
治疗前		4.6±1.1	0.018±0.004	41.6±6.5
治疗后		2.8±0.5 ^{bc}	0.082±0.027 ^{bc}	68.4±8.9 ^{bc}
C 组	30			
治疗前		4.8±1.2	0.014±0.003	42.8±6.8
治疗后		2.2±0.5 ^{bde}	0.128±0.045 ^{bde}	82.5±10.4 ^{bde}

^a:P<0.05,^b:P<0.01,与治疗前比较;^c:P<0.05,^d:P<0.01,与 A 组治疗后比较;^e:P<0.05,与 B 组治疗后比较。

3 讨 论

糖尿病是我国常见的老年慢性疾病,其人群患病率高达 9.7%,并且有逐年增加的趋势,其中 90.0%以上为 T2DM,胰岛素抵抗所导致的血糖增高是 T2DM 的主要特征,氧化应激是引起胰岛素抵抗的重要因素,ROS 可以激活机体的炎症反应,级联的炎症反应又可以通过一系列的传导通路加重机体的氧化应激,这样就形成了一种恶性循环,基于这一理论,强抗氧

化剂逐步应用到糖尿病的治疗中^[8-9]。 α -硫辛酸是独特的双向氧化应激抑制剂,有极强的抗氧化作用,被称为“万能抗氧化剂”,其抗氧化作用是维生素 C 和 E 的 400 倍,而且实验研究观察到 α -硫辛酸和一些其他的抗炎、抗氧化成分合用,可以显著提高这些成分的作用效果^[10]。疏血通主要成分为中药水蛭、地龙提取物,能改善血液流变学,抑制血小板活化,高建苑等^[11]的研究显示其可以下调 T2DM 患者的炎症因子表达。脂质过氧化程度是反映机体氧化应激水平最常用的指标之一,SOD 和 MDA 的检测可以间接反映脂质过氧化物的变化。本研究的检测显示 α -硫辛酸和疏血通均可以升高 T2DM 患者 SOD 和减低 MDA,改善患者体内的氧化应激状态, α -硫辛酸的作用优于疏血通,并且两药合用的效果显著优于单药治疗。IL-6 和 TNF- α 是体内敏感的炎症指标,也是主要的致炎因子,本研究观察到两药也可以显著减低 IL-6 和 TNF- α 的表达,但两药的抑制炎症作用无显著性差异,合用后疗效优于单药使用。

胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降,其是 T2DM 的发病基础,机体胰岛素敏感性下降使胰岛素不能发挥其正常生理功能,以致血糖居高不下,高血糖是产生氧化应激的主要原因,氧化应激及促发的炎症反应可以直接损伤胰岛 β 细胞,可见抑制氧化应激及炎症反应,拮抗胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性是很好的治疗糖尿病的方法^[4]。HOMA-IR 和 HOMA-ISI 是描述胰岛素抵抗的程度,HOMA- β 是评价胰岛 β 细胞功能的指标,本研究的检测显示 α -硫辛酸和疏血通均可以升高 T2DM 患者 HOMA-ISI 和 HOMA- β ,减低 HOMA-IR,但 α -硫辛酸的作用优于疏血通,两药合用的效果显著优于单药治疗。硫辛酸为 B 族维生素,是丙酮酸脱氢酶系和 α -酮戊二酸脱氢酶系的辅酶,为机体的必需维生素,疏血通是一种抗凝血、改善微循环的中药制剂,两种药物临床使用安全^[12],本研究使用过程中亦未发现相关不良反应的发生。

综上所述,本研究显示 α -硫辛酸联合疏血通可以显著改善 T2DM 患者氧化应激状态,抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗,提高患者对胰岛素的敏感性,有利于 T2DM 的临床治疗。

参考文献

[1] Sakurai M,Nakamura K,Miura K,et al. Family history of diabetes,lifestyle factors,and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women[J]. J Diabetes Investig,2013,4(3):261-268.

(上接第 3535 页)

[3] Mohamad F,Sawsan M,Mariam R. The use of C-reactive protein in predicting bacterial co-Infection in children with bronchiolitis[J]. N Am J Med Sci,2011,3(3):152-157.

[4] 庞焕香,乔红梅,成焕吉,等. 普米克令舒、可必特联合雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2010,25(9):1282-1283.

[5] 蒋艳,蒲怀萍. 普米克令舒雾化时间对毛细支气管炎后疗效的影响[J]. 四川医学,2014,35(2):200-201.

[6] 王浩. 雾化吸入药物对毛细支气管炎患儿发作期治疗的机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2013,40(5):450-453.

[7] Schuurhof A,Janssen R,de Groot H. Local interleukin-10

[2] 任春久,张瑶,崔为正,等. 氧化应激在 2 型糖尿病发病机制中的作用研究进展[J]. 生理学报,2013,65(6):664-673.

[3] Udupa A,Nahar P,Shah S,et al. A comparative study of effects of omega-3 Fatty acids,alpha lipoic Acid and vitamin e in type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Med Health Sci Res,2013,3(3):442-446.

[4] Li J,Feng Z,Li Q,et al. Insulin glargine effectively achieves glycemic control and improves insulin resistance in patients with early type 2 diabetes that exhibit a high risk for cardiovascular disease[J]. Exp Ther Med,2014,8(1):147-152.

[5] 陶功华,王莉萍,俞筱琦,等. α -硫辛酸对 2 型糖尿病大鼠氧化应激致胰岛细胞凋亡的影响[J]. 环境与职业医学,2014,31(4):247-251,271.

[6] 任瑞鲜,侯俊秀. 疏血通注射液治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(3):369-370.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)摘登[J]. 新医学,2010,24(3):208-210.

[8] Castro MC,Francini F,Gagliardino JJ,et al. Lipoic acid prevents fructose-induced changes in liver carbohydrate metabolism:role of oxidative stress[J]. Biochim Biophys Acta,2014,1840(3):1145-1151.

[9] 郭郁郁,顾婷,隋春华. 抗氧化治疗对 2 型糖尿病患者氧化应激水平及炎症因子的影响[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(1):95-97.

[10] Ulas T,Hac bekiroglu T,Karakas EY,et al. Does α -lipoic acid treatment play a role on oxidative stress and insulin resistance in overweight/obese patients[J]. Int J Cardiol,2013,167(5):2371.

[11] 高建苑,吴立平,张荣怀,等. 疏血通注射液对 2 型糖尿病患者炎症因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(1):21-22.

[12] 周义杰,王红,李志英,等. 疏血通对急性脑梗死 40 例患者血 P-、L-选择素表达及炎症的影响[J]. 世界中医药,2010,5(1):21-23.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-05-20)

production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with post-bronchiolitis wheeze[J]. Respir Res,2011,12(1):121.

[8] 吴亚军. 联合雾化吸入普米克令舒和可必特治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(11):1368-1369.

[9] 陈晓凤. 甲泼尼松龙与普米克令舒治疗毛细支气管炎疗效比较[J]. 安徽医学,2010,31(11):1334-1335.

[10] 王秀芳,杨慧彬,宋丽,等. 毛细支气管炎患儿外周血白细胞介素-12 的意义[J]. 中国小儿急救医学,2014,21(1):13-15.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-06-09)