

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.028

硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病足临床疗效及对氧化应激的影响

臧文军,王 荔,赵 颖

(辽宁省大连市第五人民医院内分泌科,辽宁 大连 116021)

摘要:目的 探讨硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病足的临床疗效及对血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和晚期蛋白氧化产物(AOPPs)的影响。方法 回顾性分析医院2015年10月至2016年8月收治的88例糖尿病足患者的临床资料,根据治疗方法的不同分为对照组及观察组,各44例。对照组应用硫辛酸治疗,观察组加用前列地尔治疗,均治疗3周。结果 观察组总有效率为93.18%,明显高于对照组的72.27% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清SOD,MDA,AOPPs,TNF- α ,IL-6,CRP水平均明显下降 ($P < 0.05$),且观察组患者降低更明显 ($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率相当(11.36%比9.09%, $\chi^2 = 0.097$, $P = 0.948$)。结论 硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病足临床疗效显著,血清SOD,MDA,AOPPs水平均明显改善,炎症反应也能较好控制,且安全可靠,值得临床推广。

关键词:糖尿病足;硫辛酸;前列地尔;临床疗效;氧化应激;炎症因子

中图分类号:R969.4;R587.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0090-03

Clinical Efficacy of Lipoic Acid Combined with Prostadil in the Treatment of Diabetic Foot and Its Effect on Oxidative Stress

Zang Wenjun, Wang Li, Zhao Ying

(Department of Endocrinology, The Fifth People's Hospital of Dalian, Dalian, Liaoning, China 116021)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of lipoic acid combined with prostadil in the treatment of diabetic foot and its effect on serum SOD,MDA and AOPPs. **Methods** The clinical data of 88 patients with diabetic foot admitted to our hospital from October 2015 to August 2016 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the control group and the observation group according to different treatment methods,44 cases in each group. The control group was treated with lipoic acid, on this basis, the observation group was treated with alprostadil. The two groups were treated for 3 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.18%, which was significantly higher than 72.27% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum SOD,MDA and AOPPs,TNF- α ,IL-6 and CRP in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions was similar between the two groups(11.36% vs. 9.09%, $\chi^2 = 0.097$, $P = 0.948$). **Conclusion** Lipoic acid combined with alprostadil in the treatment of diabetic foot has significant clinical effect and high safety, and it can improve the levels of serum SOD,MDA and AOPPs of patients, effectively control inflammatory response, which is worthy of clinical promotion.

Key words: diabetic foot; lipoic acid; alprostadil; clinical effect; oxidative stress; inflammatory factors

糖尿病患者长期的高血糖状态,导致血管内皮损坏,各种并发症也相继出现,其中糖尿病足较严重,可造成残疾,甚至会导致死亡^[1-2]。糖尿病足临床主要表现为肌肉萎缩、患肢疼痛及运动功能受限,严重影响患者的生活质量^[3-5]。其治疗相对棘手,一旦发展到截肢,患者预后很差(截肢后5年死亡率达50%^[6]),且治疗费用较高。本研究中观察了硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病足的临床疗效及对血清氧化应激因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《糖尿病足国际临床指南》^[7]诊断标准;经影像学检查和医师确诊;年龄45~72岁;患者对本研究知情并签署知情同意书。

排除标准:恶性肿瘤;对本研究药物过敏;合并其他

慢性或急性感染性疾病;临床及随访资料不完整;合并严重心、肝、肾等重要脏器损伤;合并严重感染,需截肢治疗。

病例选择与分组^[8]:选取我院2015年10月至2016年8月收治的糖尿病足患者88例,按治疗方式的不同分为对照组和观察组,各44例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组患者将硫辛酸注射液(亚宝药业太原制药有限公司,国药准字H20100158,规格为每支6 mL:0.15 g)600 mg溶于0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,每日1次。观察组患者在此基础上将前列地尔注射液(北京泰德制药股份有限公司,国药准字H10980023,规格为每支1 mL:5 μ g)20 μ g溶于0.9%氯化钠注射液20 mL缓慢静脉注射,每日1次。两组患者均治疗3周。

第一作者:臧文军,大学本科,主任医师,研究方向为内分泌学,(电子信箱)cj189@sina.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=44$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	Wagner 分级(例)				疾病类型(例)		
				I级	II级	III级	IV级	缺血性	神经性	混合性
观察组	23/21	49.01 $\pm$ 5.09	4.71 $\pm$ 1.46	18	14	9	3	20	19	5
对照组	24/20	48.31 $\pm$ 5.29	4.69 $\pm$ 1.69	17	15	8	4	19	19	6
χ^2/t 值	0.051	0.349	0.063		0.097				0.137	
P 值	0.831	0.675	0.874		0.925				0.768	

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:血清氧化应激指标[血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和晚期蛋白氧化产物(AOPPs)]和炎症因子[血清白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)]。患者均禁食禁饮12h后,于次日凌晨在我院检验科抽取静脉血5mL,置抗凝管中,在4℃条件下静置60min后,以3000 r/min的速率离心10min,取上清液分装于Eppendorf管中并标记,置-80℃冰箱冷冻保存,待测。MDA采用硫代巴比妥酸(TBA)反应法进行检测,SOD利用OlympusAU5400型全自动生化分析仪进行检测,AOPPs利用分光光度计检测。炎症因子均采用酶联免疫吸附(ELISA)法进行检测,检测试剂盒来源于北京晶美生物工程公司,严格按说明书要求操作。

临床疗效:痊愈,症状完全缓解,足溃疡处肉芽组织生长较快,创面完全愈合;显效,症状明显改善,足溃疡处肉芽组织生长较慢,创面愈合85%以上;有效:症状有一定好转,创面愈合45%~85%;无效:症状无好转或有加重,创面愈合45%以下。总有效=痊愈+显效+有效。

安全性:统计恶心、呕吐、头晕、心率加快等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件进行分析。计量资料以

$\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。对照组患者出现恶心、呕吐各2例,心率加快1例,观察组患者出现头晕、呕吐各1例,恶心2例,两组不良反应发生率相当(11.36%比9.09%, $\chi^2 = 0.097$, $P = 0.948$)。两组患者治疗过程中均未出现严重不良反应。

3 讨论

糖尿病患者因其外周血管疾病合并过高与周围神经病变的机械性压力,可导致骨关节系统与足部软组织破坏和畸形,导致轻度的神经症状,以及严重的感染、血管疾病、溃疡、神经病变性骨折等^[9]。糖尿病足治疗费用较高,治疗相对棘手,如不及时治疗,将造成更严重的后果^[10],一旦发展到截肢,患者预后很差^[11],故应早期防治^[12]。本病是多种危险因素相互作用的结果。一般认为,糖尿病周围神经病变导致患者感觉减退或消失,创伤时自我保护功能下降,足部伸屈肌张力失衡,骨骼关节变形,承重能力下降等,是糖尿病足的重要发病基础,

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=44$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	7(15.91)	12(27.27)	22(50.00)	3(6.82)	41(93.18)*
对照组	3(6.82)	8(18.18)	23(52.27)	10(22.73)	34(77.27)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 6.210$,* $P = 0.014 < 0.05$ 。

表3 两组患者血清氧化应激指标及炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=44$)

组别	MDA(U/mL)		SOD(nmol/L)		AOPPs(nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.71 $\pm$ 0.83	4.31 $\pm$ 0.50 ^{ab}	25.15 $\pm$ 4.01	34.92 $\pm$ 5.12 ^{ab}	66.88 $\pm$ 9.73	51.08 $\pm$ 6.55 ^{ab}
对照组	6.52 $\pm$ 0.71	5.52 $\pm$ 0.63 ^a	25.54 $\pm$ 4.38	29.47 $\pm$ 4.26 ^a	65.47 $\pm$ 8.84	58.91 $\pm$ 7.46 ^a
t 值	0.515	5.115	0.894	6.074	0.075	5.213
P 值	0.271	<0.001	0.086	<0.001	0.972	<0.001

组别	IL-6(pg/L)		TNF- α (pg/L)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	23.21 $\pm$ 5.22	10.03 $\pm$ 3.33 ^{ab}	24.09 $\pm$ 4.28	11.82 $\pm$ 3.06 ^{ab}	3.53 $\pm$ 0.53	1.46 $\pm$ 0.26 ^{ab}
对照组	22.84 $\pm$ 5.08	15.58 $\pm$ 4.01 ^a	24.07 $\pm$ 4.22	16.35 $\pm$ 4.59 ^a	3.61 $\pm$ 0.54	2.29 $\pm$ 0.29 ^a
t 值	0.276	3.184	0.841	3.097	0.946	4.281
P 值	0.534	0.024	0.076	0.019	0.062	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

可严重影响患者的生活质量,甚至致残或致死^[13]。糖尿病足的主要治疗方法包括内科保守治疗、外科手术治疗和介入治疗等,后两者由于对设备和技术要求较高,在足部微血管与神经的修复方面仍有一定局限,因此目前仍以内科保守治疗为主^[14]。本研究中,观察组总有效率明显高于对照组,两组患者治疗后的血清氧化应激指标及炎性因子均明显降低,且观察组患者降低更明显,提示联合用药效果更显著。AOPP为新型氧化应激标志物,本身可加重或诱导机体氧化应激损伤,在冠心病、糖尿病等多种疾病的氧化应激反应中发挥着重要作用^[15];SOD是自由基防御的重要酶,能将超氧离子自由基歧化分解,同时反应产生的过氧化氢酶能延缓自由基对患肢的损害^[16]。MOD为具有生物毒性的不饱和醛,是活性氧簇诱导脂质过氧化过程中产生的下游产物^[17]。前列地尔在机体内广泛存在,是一种生物活性物质,具有良好的扩张血管及促进血液循环作用,可增加糖尿病足患者患肢的血流量^[18-19]。硫辛酸具有较强的抗氧化作用,能抑制氧化应激反应,减少氧自由基的产生,具有的抗氧化特性可介导神经血流速率,改善神经周围营养支持,减少神经损伤,增加神经反应性和传导速率,改善临床症状^[20-21]。治疗过程中两组患者均未发生严重不良反应,且少数患者出现的轻度恶心、呕吐、头晕等症状均在停药后消失,表明联合用药较安全。

综上所述,硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病足临床疗效显著,血清氧化应激水平明显改善,炎性反应得到了很好的控制,且安全可靠,值得临床推广。但本研究存在样本量有限和疗效观察时间较短等不足,尚需加大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] 李菁菁,韩会民,汤秀珍. 糖尿病足诊治进展概述[J]. 中国临床研究,2015,28(1):124-126.
- [2] Young EE, Anyim OB, Onyenekwe BM, et al. Outcome of diabetic foot ulcer admissions at the medical wards of University of Nigeria Teaching Hospital Enugu, Nigeria[J]. International Journal of Diabetes in Developing Countries, 2015, 36(2):1-8.
- [3] 张 苍,曾咏梅,刘 可. 糖尿病足患者就诊延迟现状及其影响因素分析[J]. 中华护理杂志,2016,51(5):567-572.
- [4] 周辰光,董巍巍,赵晓静. 下肢动脉硬化闭塞症合并糖尿病足的介入治疗及其研究进展[J]. 医学综述,2015,21(1):109-111.
- [5] 徐 俊,王鹏华. 糖尿病足感染标准化规范化诊治[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(1):3-6.
- [6] 李津凯,阚世康,张秀军,等. 前列地尔联合胰激肽原酶治疗早期糖尿病足的疗效观察[J]. 国际内分泌代谢杂志,2016,36(2):121-123.
- [7] 陈 芳,李素梅,王 炜,等. 糖尿病足患者足部创面感染的病原菌分布及药敏结果分析[J]. 山东医药,2016,56(30):49-51.
- [8] 梁文霞,刘海燕. α -硫辛酸联合前列地尔治疗2型糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国心血管病研究,2015,13(3):264-266.
- [9] 王艳红,岳宗相,黄荣利,等. 前列地尔联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(15):2097-2099.
- [10] 白小岗,庞 静,呼双琴,等. 维生素E治疗早期糖尿病足的临床效果及对氧化应激反应和炎症指标的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(6):85-87.
- [11] 陈海波,叶 靖,任雪丽,等. 硫辛酸注射液联合西洛他唑治疗糖尿病足的疗效及对氧化应激和炎症因子的影响[J]. 广西医科大学学报,2017,34(8):1181-1184.
- [12] 褚莉茗. α -硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的效果分析[J]. 中国综合临床,2016,32(1):57-60.
- [13] 高 洁,张艳锋,黄连铭. α -硫辛酸联合前列地尔、甲钴胺治疗老年糖尿病周围神经病变的临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(12):59-61.
- [14] Nehring P, Makowski A, Mrozikiewicz-zrakowska B, et al. Risk factors of diabetic foot of neuropathic origin in patients with type 2 diabetes[J]. Endokrynologia Polska, 2015, 66(1):10-14.
- [15] 梁 超,孙本贵,姚少峰,等. α -硫辛酸对早期糖尿病肾病患者血清丙二醛和超氧化物歧化酶的影响[J]. 中国临床保健杂志,2015,18(1):39-41.
- [16] 张庆梅,吴 炎. 莫沙必利联合 α -硫辛酸对2型糖尿病胃轻瘫患者血清中胃泌素胃动素水平的影响[J]. 河北医学,2017,23(7):1166-1169.
- [17] 王爱芳,刘翠萍. 龙血竭胶囊联合硫辛酸和前列地尔治疗糖尿病足的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(8):1151-1155.
- [18] 冯怡墨,李开鹏. 光子治疗联合前列地尔及 α -硫辛酸治疗2型糖尿病周围神经病变临床疗效评价[J]. 激光杂志,2015,36(9):162-164.
- [19] 庞玉蓉,刘 婷,戎 琳. 依帕司他联合前列地尔注射液治疗早期糖尿病视网膜病变疗效及对血清氧化应激和炎症因子的影响[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(16):52-56.
- [20] Kim TG, Moon SY, Park MS, et al. Factors Affecting Length of Hospital Stay and Mortality in Infected Diabetic Foot Ulcers Undergoing Surgical Drainage without Major Amputation[J]. Journal of Korean Medical Science, 2016, 31(1):120-124.
- [21] 夏莉莉,汤瑜斌,邵 侃. 前列地尔对糖尿病肾病患者血液流变学、免疫功能及MDA、SOD、ROS的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(14):1528-1531.

(收稿日期:2018-04-27)