

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.036

◇临床医学◇

## 依帕司他联合生物电刺激治疗糖尿病周围神经病变疗效观察

刘丽娜

作者单位:赤峰学院附属医院内分泌科,内蒙古自治区 赤峰 024005

**摘要:**目的 观察依帕司他联合生物电刺激治疗糖尿病周围神经病变的疗效。方法 选择2017年1月至2018年12月在赤峰学院附属医院诊治的糖尿病周围神经病变病人90例作为研究对象,根据随机数字表法,将其分为依帕司他组,生物电刺激组(TENS组)和联合治疗组,每组各30例。三组均进行4周治疗,依帕司他组以50毫克/次,3次/天剂量口服依帕司他,生物电刺激组以8分钟/次,2次/天频率进行经皮电神经刺激,联合组采取两者结合治疗,用法用量与上述相同,随访1周。观察并比较各组疗效,检测并比较各组治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)水平、震动感觉阈值和神经电生理情况。结果 依帕司他组有效率73.3%,TENS组有效率70.0%,联合治疗组有效率96.7%,三组间差异有统计学意义( $\chi^2=7.917, P=0.019$ )。治疗前三组血清SOD、丙二醛、8-OHdG水平、腓总神经、正中神经传导速度和VPT数值差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后三组SOD水平、腓总神经及正中神经传导速度明显增加,丙二醛、8-OHdG水平及VPT数值明显降低(均 $P<0.05$ ),且以联合治疗组改善程度最为明显( $P<0.0167$ )。结论 依帕司他联合生物电刺激治疗糖尿病周围神经病变可明显改善症状和神经传导速度,提高机体抗氧化能力,具有较高临床应用价值。

**关键词:**糖尿病神经病变; 经皮神经电刺激; 依帕司他; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)

## Efficacy of epalrestat combined with bioelectric stimulation in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

LIU Lina

Author Affiliation: Endocrinology Department, Affiliated Hospital of Chifeng College, Chifeng, Inner Mongolia Autonomous Region 024005, China

**Abstract: Objective** To observe the efficacy of epalrestat combined with bioelectric stimulation in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Ninety patients with diabetic peripheral neuropathy in the Affiliated Hospital of Chifeng University from January 2017 to December 2018 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were assigned into epalrestat group, bioelectrical stimulation group (TENS group) and combined treatment group, 30 cases in each group. All three groups were treated for 4 weeks. Epalrestat group was given epalrestat 50 mg/time, 3 times/day, while bioelectrical stimulation group was given percutaneous electrical nerve stimulation at the frequency of 8 minutes/time and 2 times/day. The combination group was treated with the combination of the two, with the same usage and dosage, and the follow-up was 1 week. The curative effect of each group was observed and compared. The levels of serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), 8-hydroxydeoxyguanosine acid (8-OHdG), vibration sensation threshold and neuroelectrophysiology were detected and compared in each group before and after treatment. **Results** The effective rate in epalrestat group, TENS group and combined treatment group was 73.3%, 70.0% and 96.7%, respectively, and the difference was statistically significant between the three groups ( $\chi^2=7.917, P=0.019$ ). There was no significant difference in serum SOD, MDA, 8-OHdG, conduction velocity of common peroneal nerve, median nerve and VPT among the three groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, SOD level, conduction velocity of common peroneal nerve and median nerve increased significantly, while malondialdehyde, 8-OHdG and VPT decreased significantly (all  $P<0.05$ ), and the improvement of combined treatment group was the most obvious ( $P<0.0167$ ). **Conclusion** Epalrestat combined with bioelectrical stimulation in the treatment of diabetic peripheral neuropathy can significantly improve the symptoms and nerve conduction velocity, improve the body's antioxidant capacity, and has high clinical application value.

**Key words:** Diabetic neuropathies; Transcutaneous electric nerve stimulation; Epalrestat; Superoxide dismutase; Malondialdehyde; 8-hydroxy-2 deoxyguanosine (8-OHdG)

糖尿病是常见的慢性疾病,随着人们生活方式和饮食习惯的改变,糖尿病发病率逐年增加,已成

为影响人类健康的主要慢性杀手,糖尿病本身危害较小,但其带来的并发症则给人们造成较大威

胁<sup>[1-2]</sup>。其中糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病进展至晚期较为常见的并发症,表现为肢体远端自发性疼痛和异常性疼痛,具有发病率和隐匿性高,一旦发展至晚期则没有完全治愈的手段,极大影响病人生活和生存质量<sup>[3-4]</sup>。目前临床上主要通过药物治疗 DPN。依帕司他通过可逆性抑制醛糖还原酶提高神经传导速度,同时减少释放炎性因子,从而达到治疗 DPN 的目的。但依帕司他治疗 DPN 治疗主要是对症治疗,临床上单用依帕司他的疗效有限,联合其他药物和物理手段治疗是近年来研究的热点<sup>[5]</sup>。目前经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)用于治疗神经损伤的报道逐渐增加,可明显减轻疼痛,联合药物治疗一方面可减少药物剂量,减少不良反应,另一方面有助于生活和生存质量<sup>[6-8]</sup>。但目前尚缺少药物联合 TENS 治疗 DPN 病人的相关报道。本研究通过依帕司他联合 TENS 治疗 DPN 病人探讨其有效性,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在赤峰学院附属医院内分泌科就诊的 DPN 病人 90 例为研究对象,男 48 例,女 42 例,年龄(53.15±6.25)岁,范围为 40~66 岁,糖尿病病程(11.25±2.18)年,范围为 5~15 年。采用随机数字表法将研究对象分为依帕司他组, TENS 组和联合治疗组,每组各 30 例。三组性别、年龄等一般资料比较均差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准<sup>[9]</sup>及 DPN 诊断标准<sup>[10]</sup>;(2)临床资料完整;(3)病人依从性较好,能配合完成治疗。排除标准:(1)糖尿病急性并发症;(2)合并心肺肝肾功能严重不全;(3)恶性肿瘤病人;(4)存在认知障碍者;(5)对本研究药物过敏者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,且所有病人均知情同意。

**1.2 治疗方法** 所有病人均采用糖尿病饮食及运动疗法,口服降糖药及使用胰岛素等基础治疗方法控制血糖、戒烟。依帕司他组:在基础治疗的基

础上给予依帕司他(扬子江药业集团,生产批号 20150813,国药准字 H20040012)治疗,口服 50 毫克/次,3 次/天,连服 4 周。TENS 组:在基础治疗的基础上,采用 TENS 型经皮电神经刺激仪(日本株式会社),频率 100 Hz,脉冲宽度 0.2 ms。体表电极置于受损神经走行皮肤表面的远端和近端,采用低强度电流连续刺激 3 s,再间隔 3 s,时间为 8 分钟/次,2 次/天。连续治疗 4 周。联合治疗组:在基础治疗的基础上,联合依帕司他(扬子江药业集团,生产批号 20150813,国药准字 H20040012)和 TENS 型经皮电神经刺激仪进行治疗。依帕司他用法用量同依帕司他组, TENS 型经皮电神经刺激仪治疗过程同 TENS 组。连续治疗 4 周。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效** 治疗结束时对研究对象进行为期 1 周的随访,观察治疗效果。疗效判定标准<sup>[11]</sup>为显效:症状(四肢感觉异常、麻木、疼痛等)完全消失;有效:症状缓解,减轻 50% 以上;无效:症状无明显变化,肢体疼痛、麻木感持续。有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

**1.3.2 生化学指标** 清晨空腹肘静脉取血 5 mL,以转速 3 000 r/min 离心 5 min,取血清,检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛及 8-尿羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)水平。丙二醛采用硫代巴比妥分光光度法测定, SOD 活力采用黄嘌呤氧化酶法测定。8-OHdG 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)测定,所有检测在日立 7180 生化分析仪上进行。

**1.3.3 震动感觉阈值** 采用数字化神经病变定量检查仪进行震动感觉阈值(vibration perception thresholds, VPT)定量检查。判定结果: VPT < 15 V 提示低风险,无明显 DPN, VPT 在 16~25 V 提示中度风险,已出现 DPN, VPT > 25 V 提示高风险,病变程度重<sup>[12]</sup>。

**1.3.4 肌电图** 治疗前后用肌电图机测试后右侧正中神经、腓总神经的运动及感觉神经传导速度数值,所有测试均由同一专业人员进行。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 22.0 软件统计分析数

表 1 三组糖尿病周围神经病变(DPN)一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$ )	DPN 病程/(年, $\bar{x} \pm s$ )
依帕司他组	30	16/14	54.35±8.16	6.28±0.26	10.64±3.16	5.24±1.37
TENS 组	30	15/15	53.18±7.96	6.34±0.31	11.37±3.65	5.36±1.25
联合治疗组	30	17/13	54.29±8.02	6.31±0.35	10.98±3.15	5.31±1.39
$F(\chi^2)$ 值		(0.293)	0.201	0.283	0.361	0.061
$P$ 值		0.921	0.818	0.754	0.698	0.941

注: TENS 为经皮神经电刺激

据, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组之间两两比较采用 SNK-*q* 检验的方法, 治疗前后的比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以率或构成比描述, 组间差异比较采用  $\chi^2$  检验。一般  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, 多组之间两两比较采用 Bonferroni 校正法, 以  $P < 0.05/3 = 0.0167$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组疗效比较** 依帕司他组显效 10 例, 有效 12 例, 无效 8 例, 有效率 73.3%; TENS 组显效 11 例, 有效 10 例, 无效 9 例, 有效率 70.0%; 联合治疗组显效 13 例, 有效 16 例, 无效 1 例, 有效率 96.7%, 三组间差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.917, P = 0.019$ ), 且联合治疗组明显高于其他两组 (校正  $\chi^2 = 6.405, P = 0.011$ ; 校正  $\chi^2 = 7.680, P = 0.006$ )。

**2.2 三组治疗前后生化指标比较** 治疗前三组血清 SOD、丙二醛及 8-OHdG 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后三组 SOD 水平明显增加, 丙二醛及 8-OHdG 水平明显降低 (均  $P < 0.05$ )。以联合治疗组改善程度最为明显 ( $P < 0.0167$ ), 但依帕司他组与 TENS 组差异无统计学意义 ( $P > 0.0167$ )。详见表 2。

表 2 三组糖尿病周围神经病变治疗前后生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SOD/ ( $\mu\text{U/L}$ )	丙二醛/ ( $\mu\text{mol/L}$ )	8-OHdG/ ( $\mu\text{g/mol}$ )
依帕司他组	30			
治疗前		58.26±5.26	7.36±1.21	48.36±6.25
治疗后		69.21±8.30 <sup>ab</sup>	5.81±0.95 <sup>ab</sup>	32.26±5.21 <sup>ab</sup>
TENS 组	30			
治疗前		57.64±5.35	7.27±1.35	47.95±6.21
治疗后		70.57±8.26 <sup>ab</sup>	5.76±0.96 <sup>ab</sup>	31.98±4.38 <sup>ab</sup>
联合治疗组	30			
治疗前		59.37±5.15	7.34±1.26	48.05±6.32
治疗后		83.12±8.14 <sup>a</sup>	4.28±0.85 <sup>a</sup>	19.25±2.15 <sup>a</sup>
三组比较 <i>F, P</i> 值				
治疗前		0.835, 0.437	0.041, 0.960	0.035, 0.966
治疗后		26.024, 0.000	26.705, 0.000	97.562, 0.000

注: SOD 为血清超氧化物歧化酶, 8-OHdG 为 8-尿羟基脱氧鸟苷酸, TENS 为经皮神经电刺激。与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与联合治疗组同时间比较, <sup>b</sup> $P < 0.0167$

**2.3 三组治疗前后神经传导速度数值比较** 三组治疗前腓总神经及正中神经传导速度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后三组腓总神经及正中神经传导速度有明显改变, 以联合治疗组改善最为明显 ( $P < 0.0167$ )。详见表 3。

**2.4 三组治疗前后 VPT 比较** 三组治疗前 VPT 数值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后各组 VPT

数值明显下降, 以联合治疗组降低最为明显 ( $P < 0.0167$ )。详见表 4。

表 3 三组糖尿病周围神经病变治疗前后神经传导速度数值比较 ( $\text{m/s}, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	腓总神经		正中神经	
		运动支	感觉支	运动支	感觉支
依帕司他组	30				
治疗前		32.36±3.06	27.65±2.15	39.15±4.26	33.15±3.16
治疗后		36.03±3.12 <sup>ab</sup>	32.01±2.32 <sup>ab</sup>	42.18±5.35 <sup>ab</sup>	37.05±3.23 <sup>ab</sup>
TENS 组	30				
治疗前		31.69±5.35	27.18±2.35	38.12±4.31	32.46±3.28
治疗后		36.57±3.26 <sup>ab</sup>	33.26±3.14 <sup>ab</sup>	42.12±4.38 <sup>ab</sup>	36.36±3.15 <sup>ab</sup>
联合治疗组	30				
治疗前		32.06±3.21	28.60±3.15	37.15±3.26	33.28±3.21
治疗后		41.26±8.14 <sup>a</sup>	37.23±3.69 <sup>a</sup>	46.35±4.32 <sup>a</sup>	40.45±3.94 <sup>a</sup>
三组比较 <i>F, P</i> 值					
治疗前		0.210, 0.811	2.347, 0.102	1.901, 0.156	0.563, 0.572
治疗后		8.596, 0.000	23.168, 0.000	7.963, 0.001	12.026, 0.000

注: TENS 为经皮神经电刺激。与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与联合治疗组同时间比较, <sup>b</sup> $P < 0.0167$

表 4 三组糖尿病周围神经病变治疗前后震动感觉阈值 (VPT) 比较 ( $\text{V}, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	左侧下肢	右侧下肢
依帕司他组	30		
治疗前		21.35±2.95	22.08±2.87
治疗后		18.32±2.54 <sup>ab</sup>	18.36±2.65 <sup>ab</sup>
TENS 组	30		
治疗前		21.35±2.87	21.93±2.28
治疗后		18.35±2.62 <sup>ab</sup>	18.39±2.28 <sup>ab</sup>
联合治疗组	30		
治疗前		20.98±2.24	21.36±2.68
治疗后		16.15±2.28 <sup>a</sup>	15.36±2.09 <sup>a</sup>
三组比较 <i>F, P</i> 值			
治疗前		0.187, 0.830	0.630, 0.535
治疗后		7.737, 0.001	16.440, 0.000

注: TENS 为经皮神经电刺激。与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与联合治疗组同时间比较, <sup>b</sup> $P < 0.0167$

## 3 讨论

随着糖尿病病情的发展, DPN 是常见的并发症, 其发病率在 60% 以上, 给病人身体健康及生活质量均产生严重影响<sup>[13]</sup>。DPN 的机制尚未研究清楚, 目前的研究表明至少有以下几类机制参与 DPN 的发生发展: 神经缺血、醛糖还原酶的激活、氧化应激损伤、自身免疫和神经营养因子减少<sup>[14]</sup>。在治疗方面, 临床上主要采用多种药物联合或者药物联合物理手段进行治疗, 但药物治疗仅仅是对症, 效果有限, 且容易引起不良反应, 不利于病情改善<sup>[13]</sup>。

因此,积极探寻安全有效的治疗方法对此类病人具有重要的意义。

近年在国外广泛开展的TENS被证明具有良好的镇痛作用,通过电刺激周围神经,有效改善微循环,研究表明,电刺激使正常肌组织动脉血流增加86%<sup>[16]</sup>。本研究探讨了依帕司他联合TENS治疗DPN病人的有效性。结果显示,在临床效果方面,以联合治疗组的疗效最好,有效率达96.7%,明显优于单独治疗组。提示药物联合TENS治疗DPN更具优势,可显著改善病人病情。

为进一步探讨其治疗作用,本研究探讨了三种治疗方案对病人氧化应激的影响。这是因为,氧化应激在DPN发生发展中发挥了重要作用,长期高血糖使机体内抗氧化与氧化系统失衡,形成大量活性氧,其中丙二醛可间接反映机体的过氧化程度,SOD可反映机体抗氧化能力,8-OHdG水平在体内很稳定,属于反映DNA氧化损伤的特异标志物,能够评估机体氧化损伤和修复的程度,是目前国际公认的评价氧化应激状态的新型指标<sup>[17]</sup>。本研究显示,联合治疗组SOD增加最显著,丙二醛和8-OHdG亦下降最为明显。提示联合治疗能有效改善病人的氧化应激状态,从而更有利于缓解病情。这主要是因为,依帕司他发挥药效的同时减少释放炎性因子,而TENS可通过电刺激周围神经,有效改善微循环,两者合用效果更为明显。

由于DPN病人主要表现为肢体远端自发性疼痛和异常性疼痛,因此减轻病人疼痛感,也是判定疗效是否可靠的指标之一。本研究比较三组治疗前后神经传导速度数值和VPT数值,结果显示,治疗后三组腓总神经及正中神经传导速度均有明显改变,且各组VPT数值明显下降,同时均以联合治疗组改善情况最为明显,提示联合治疗更有利于改善病人神经病变。既往研究显示依帕司他可增加轴突面积,提高神经纤维密度,增加神经传导速度<sup>[18]</sup>,而TENS治疗镇痛作用明显,联合使用,一方面可加快改善组织抗氧化能力,增加抗氧化酶活性,促进糖代谢,恢复神经营养状况,促进神经髓鞘及轴突的修复与再生<sup>[19]</sup>,另一方面可提高下肢皮肤的痛阈水平,改善局部微循环障碍,从而起到消炎镇痛作用<sup>[20]</sup>。

综上所述,依帕司他联合生物电刺激治疗DPN可明显改善症状和神经传导速度,提高机体抗氧化能力,具有较高临床应用价值。

### 参考文献

[1] SCHAUER PR, BHATT DL, KIRWAN JP, et al. Bariatric surgery

versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(21):2002-2013.

- [2] MA R. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6):1249-1260.
- [3] PAI YW, LIN CH, LEE IT, et al. Variability of fasting plasma glucose and the risk of painful diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(2):129-134.
- [4] 羊洁, 谢学军, 刘英. 神经阈值在糖尿病周围神经病诊断中的应用 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(1):47-50.
- [5] 丁原宏, 李剑峰, 张君. 经皮神经电刺激治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(15):65-67.
- [6] KWONG P, NG G, CHUNG R, et al. Bilateral transcutaneous electrical nerve stimulation improves lower-limb motor function in subjects with chronic stroke: a randomized controlled trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(4): e007341. DOI: 10.1161/JAHA.117.007341.
- [7] 陈瑶, 陈创, 项育枝, 等. 经皮神经电刺激疗法临床应用的研究进展 [J]. *临床荟萃*, 2019, 34(2):175-179.
- [8] NADERI NABI B, SEDIGHINEJAD A, HAGHIGHI M, et al. Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation and pulsed radiofrequency sympathectomy for treating painful diabetic neuropathy [J]. *Anesth Pain Med*, 2015, 5(5): e29280. DOI: 10.5812/aapm.29280.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4):34-86.
- [10] 李全民, 吴海娅. 糖尿病周围神经病变诊断标准与检查方法评价 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(11):705-708.
- [11] 王萍. 川芎嗪辅助治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对血清C反应蛋白水平的影响 [J]. *中国基层医药*, 2018, 25(2):236-240.
- [12] 司芹芹, 牛晓红, 李俊岩, 等.  $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺治疗对糖尿病周围神经病变患者震动感觉阈值的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(9):2175-2177.
- [13] 赵丹, 荣根满. 糖尿病周围神经病变的临床治疗与前瞻性研究 [J]. *中国医药指南*, 2015, 13(8):46-47.
- [14] TESHAYE S, SELVARAJAH D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(Suppl 1):8-14.
- [15] 陆游, 陆颖理. 糖尿病性周围神经病变发生机制的研究进展 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(10):1441-1445.
- [16] GROEHS RV, ANTUNES-CORREA LM, NOBRE TS, et al. Muscle electrical stimulation improves neurovascular control and exercise tolerance in hospitalised advanced heart failure patients [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(15):1599-1608.
- [17] 李美珠, 朱嫦琳, 梁指荣, 等. 血清8-羟基脱氧鸟苷酸在急性脑梗死诊断中的应用 [J]. *广东医学*, 2015, 36(20):3191-3193.
- [18] 蒋世趁, 马明臣. 依帕司他联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变39例临床观察 [J]. *医学信息*, 2011, 24(1):64.
- [19] 赵庆盼, 张玉勤, 郑荣芝, 等. 经皮神经电刺激对大鼠切口痛的镇痛效果及血浆炎症因子的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(4):518-521.
- [20] 汤征宇, 汪汇泉, 夏晓磊, 等. 经皮神经电刺激的镇痛机制及其临床应用 [J]. *生理学报*, 2017, 69(3):325-334.

(收稿日期:2019-09-26, 修回日期:2019-11-06)