

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.021

依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对患者血清 IL-6、IL-8、IL-17 和 IL-23 水平的影响

龚小平

湖北省荆州市公安县中医医院检验科,湖北荆州 434300

摘要:目的 观察依帕司他治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效及对患者血清白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-17 和 IL-23 水平的影响。方法 选取该院 2018 年 2 月至 2019 年 2 月确诊的 DPN 患者 98 例为研究对象,按随机数字表法分为对照组 48 例,观察组 50 例。两组均进行控制血糖治疗,对照组给予硫辛酸口服,观察组在对照组基础上给予依帕司他口服,两组疗程均为 4 周。比较两组治疗前后正中神经的运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV);比较两组治疗前后血清 IL-6、IL-8、IL-17 和 IL-23 水平;比较两组临床疗效;观察并记录治疗期间两组的不良反应发生情况。结果 治疗后,观察组 MNCV、SNCV 均高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组 IL-6、IL-8、IL-17 及 IL-23 水平均低于对照组($P < 0.05$)。观察组总有效率为 94.00%,高于对照组的 83.33%($\chi^2 = 2.597, P < 0.05$)。治疗期间,观察组出现 1 例腹胀,1 例头晕;对照组出现 1 例皮疹,1 例头晕。结论 采用依帕司他对 DPN 患者进行治疗,可明显改善患者临床症状,降低血清 IL-6、IL-8、IL-17 及 IL-23 水平,治疗效果佳,安全性高,值得在临床推广应用。

关键词:糖尿病周围神经病变; 依帕司他; 白细胞介素-6; 白细胞介素-8; 白细胞介素-17; 白细胞介素-23

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)24-3629-03

Efficacy of epalrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy and its effect on serum levels of IL-6, IL-8, IL-17 and IL-23

GONG Xiaoping

Department of Clinical Laboratory, Gong'an County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou, Hubei 434300, China

Abstract: Objective To observe the efficacy of epalrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN) and its effect on serum levels of interleukin (IL)-6, IL-8, IL-17 and IL-23. **Methods** A total of 98 DPN patients diagnosed in the hospital from February 2018 to February 2019 were selected as the research objects. According to the random number table, they were divided into 48 cases in the control group and 50 cases in the observation group. Two groups were treated with blood glucose control, the control group was given lipoic acid orally, and the observation group was given epalrestat orally on the basis of the control group. The course of treatment for the two groups was 4 weeks. Motor nerve conduction velocity (MNCV) and sensory nerve conduction velocity (SNCV) of median nerve were compared between the two groups before and after treatment. The serum levels of IL-6, IL-8, IL-17 and IL-23 were compared between the two groups before and after treatment. The clinical effects of the two groups were compared, and the incidence of adverse reactions during the treatment was observed and recorded. **Results** After treatment, the MNCV and SNCV in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-8, IL-17 and IL-23 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 94.00%, which was higher than 83.33% of the control group ($\chi^2 = 2.597, P < 0.05$). During the treatment, the observation group had 1 case of abdominal distension and 1 case of dizziness; the control group had 1 case of rash and 1 case of dizziness. **Conclusion** Using epalrestat in the treatment of DPN patients can significantly improve the clinical symptoms of patients, reduce the serum levels of IL-6, IL-8, IL-17 and IL-23, with good therapeutic effect and high safety, which is worthy of clinical application.

Key words: diabetic peripheral neuropathy; epalrestat; interleukin-6; interleukin-8; interleukin-17; interleukin-23

糖尿病周围神经病变(DPN)是以远端肢体感觉异常及对称性疼痛为主要临床特征的糖尿病并发症之一^[1],可影响患者的感觉和运动功能,若不及时给予有效治疗,随病情发展,可出现肌肉萎缩等表现,严重影响患者生活质量。硫辛酸是治疗 DPN 的常规药物,可直接保护患者神经末梢,治疗效果佳,但有效率低于 90%。有研究表明,在常规治疗基础上联合依帕司他治疗 DPN 可提高治疗效果^[2]。本研究采用依帕司他治疗本院 2018 年 2 月至 2019 年 2 月确诊的 DPN 患者,观察其治疗效果,并探讨其对血清白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-17 和 IL-23 水平的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 2 月至 2019 年 2 月确诊的 DPN 患者 98 例为研究对象,采用随机数字表法分为对照组 48 例,观察组 50 例。对照组男 27 例,女 21 例;年龄 40~73 岁,平均(60.58±9.32)岁;病程 2~17 年,平均(10.65±3.25)年。观察组男 26 例,女 24 例;年龄 40~76 岁,平均(61.62±9.10)岁;病程 1~16 年,平均(10.11±3.08)年。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)符合糖尿病诊断标准^[3];(3)以远端肢体麻木、针刺感、灼伤样疼痛感及刀割样疼痛感等为主要临床症状;(4)肌电图检查结果显示胫神经、正中神经及腓总神经传导速度减慢。排除标准:(1)对研究药物过敏;(2)合并其他神经或精神疾病史;(3)其他原因引起的外周神经病变;(4)合并肝、肾等重要脏器功能严重不全。两组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者均知晓并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予控制血糖治疗。对照组给予硫辛酸(江苏万禾制药有限公司,国药准字 H20100158,规格:0.1 g)口服,每次 0.2 g,3 次/日,饭前服用;观察组在对照组治疗基础上给予依帕司他(山东达因海洋生物制药股份有限公司,国药准字 H20050893,规格:50 mg)口服,每次 50 mg,3 次/日,饭前服用。两组疗程均为 4 周。

1.2.2 检测方法 采用肌电图诱发电位仪对两组患

者治疗前后正中神经的运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)进行检测;抽取两组患者治疗前后空腹静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 IL-6、IL-8、IL-17 和 IL-23 水平。

1.3 观察指标 比较两组治疗前后 MNCV、SNCV。比较两组治疗前后血清 IL-6、IL-8、IL-17 和 IL-23 水平。比较两组临床疗效,显效:临床症状基本消失, MNCV、SNCV 恢复到正常水平或增加≥5 m/s;有效:临床症状有明显改善,疼痛减轻, MNCV、SNCV 增加<5 m/s;无效:临床症状无改善,甚至加重,且 MNCV、SNCV 无明显变化^[4];总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。观察并记录治疗期间两组的不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 MNCV、SNCV 比较 治疗前,两组 MNCV、SNCV 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 MNCV、SNCV 均高于治疗前($P<0.05$);治疗后,观察组 MNCV、SNCV 均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 MNCV、SNCV 比较($\bar{x} \pm s, m/s$)

组别	n	MNCV		SNCV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	35.18±4.69	46.31±3.09*	36.47±4.26	45.86±3.34*
对照组	48	35.28±4.82	42.16±4.03*	35.98±4.09	42.11±4.09*
t		0.104	5.735	0.687	4.980
P		0.459	<0.001	0.247	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 IL-6、IL-8、IL-17、IL-23 水平比较 治疗前,两组 IL-6、IL-8、IL-17、IL-23 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 IL-6、IL-8、IL-17、IL-23 水平均低于治疗前($P<0.05$);治疗后,观察组 IL-6、IL-8、IL-17 及 IL-23 水平均低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 IL-6、IL-8、IL-17、IL-23 水平比较($\bar{x} \pm s, pg/mL$)

组别	n	IL-6		IL-8		IL-17		IL-23	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	60.34±16.73	42.82±8.67*	64.13±17.20	43.17±9.06*	70.84±19.17	37.61±8.12*	46.10±5.34	27.35±2.69*
对照组	48	61.52±16.39	49.34±8.71*	63.89±17.54	51.52±8.34*	69.35±19.02	46.82±9.37*	47.36±5.16	34.17±3.86*
t		0.353	3.713	0.068	4.741	0.386	5.206	1.187	10.182
P		0.363	<0.001	0.473	<0.001	0.350	<0.001	0.119	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组临床疗效比较 观察组显效 29 例,有效 18 例,无效 3 例,总有效率为 94.00%;对照组显效 16 例,有效 24 例,无效 8 例,总有效率为 83.33%;观察组总有效率高于对照组($\chi^2=2.597, P<0.05$)。

2.4 不良反应 治疗期间,观察组出现 1 例腹胀,1 例头晕;对照组出现 1 例皮疹,1 例头晕。两组均未给予特殊处理,均自行恢复。

3 讨论

随着人们生活方式、饮食习惯的改变,糖尿病患者逐年增多,有调查显示,预计 2045 年全球糖尿病患者人数最高可达 6.29 亿^[5]。随着糖尿病病情的发展,有高达 50% 的患者可出现 DPN。DPN 早期累及小纤维神经,随病情加重,可导致麻木、感觉障碍等,其发病机制复杂,目前研究发现其发病相关机制主要有以下几点^[6], (1)代谢相关机制:多元醇-氧化应激通路,因长期高血糖,导致山梨醇大量累积,增加神经组织内渗透压,引起神经组织髓鞘脱失、轴突变性;糖基化终产物途径影响神经结构完整性及血供,加重周围神经损伤;血管内皮功能障碍导致周围神经微循环障碍,从而影响神经血供。(2)免疫相关机制:长期高血糖损伤施万细胞,抑制髓鞘蛋白分泌,导致神经损伤加重。(3)肠道微生物机制:菌群失调增加肠壁通透性,引起炎症反应、氧化应激反应,损伤周围神经。(4)遗传基因与降糖药物的影响。目前,临床上常用硫辛酸等药物治疗 DPN,其可以平衡血糖,同时还可以直接保护神经末梢,减轻炎症反应,保护周围神经功能;其还具有极强的抗氧化能力,可保护机体组织,缓解病情。但在临床应用中发现,硫辛酸治疗有效率并未达到最佳,故如何有效提高 DPN 的临床疗效已成为研究的重点。

依帕司他是醛糖还原酶抑制剂,与硫辛酸作用机制不同,其可通过抑制还原酶活性,保护神经系统,避免山梨醇对神经细胞功能的破坏,改善临床症状,提高神经传导速度,增强患者抵抗力,联合硫辛酸治疗,可提高疗效。依帕司他的具体作用机制有以下几点^[7]: (1)扩张血管,减少血管内皮损伤,增加末梢血流量,改善微循环,提高神经传导速度; (2)作为神经营养药物,其可促进神经生长,修复受损髓鞘和病变神经; (3)作为钙离子通道阻滞剂,其可使血管平滑肌松弛,缓解血管痉挛,改善血液循环障碍。本研究结果显示,治疗后观察组 MNCV、SNCV 均高于对照组,与张琼珍^[8]研究结果一致,说明在常规治疗基础上,采用依帕司他治疗 DPN 可恢复患者神经功能,有效缓解患者的临床症状。

17 与其受体结合可促进 IL-6 与前列腺素 E₂ 的分泌,调节其他相关炎症因子水平,促进炎症反应; IL-8 为炎症递质,可增强中性粒细胞的杀伤作用与吞噬功能; IL-23 可促进 Th17 的增殖及 IL-17 的分泌,从而发挥免疫调节作用^[9-10]。在 DPN 中, IL-6、IL-8、IL-17 与 IL-23 均可促进炎症反应,加速 DPN 的发生、发展。本研究中,观察组 IL-6、IL-8、IL-17 及 IL-23 水平均低于对照组,说明采用依帕司他治疗 DPN 可有效降低患者血清 IL-6、IL-8、IL-17 及 IL-23 水平,抑制炎症反应。治疗后,观察组总有效率高于对照组;观察组出现 1 例腹胀,1 例头晕,对照组出现 1 例皮疹,1 例头晕,但均自行恢复,说明采用依帕司他治疗 DPN 的效果佳且安全性高。

综上所述,采用依帕司他对 DPN 患者进行治疗,可明显改善患者临床症状,降低血清 IL-6、IL-8、IL-17 及 IL-23 水平,治疗效果佳,安全性高,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 宋煜扬,张云茜. 浅谈对糖尿病前期周围神经病变的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(13): 32-35.
- [2] 朱水染,何彩红,钟晓霞,等. 依帕司他联合 α -硫辛酸方案用于糖尿病周围神经病变的可行性及预后分析[J]. 中国医药科学, 2019, 9(14): 37-40.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(3): 26-29.
- [4] 黎创幸. 依帕司他片治疗糖尿病并发周围神经病变的临床疗效探讨[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(22): 3634-3636.
- [5] 黄蓉,黄洁桦,邓小敏,等. 糖尿病周围神经病变的中西医结合治疗进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(4): 415-418.
- [6] 黄海伦,吴珊. 糖尿病周围神经病相关发病机制研究进展[J/CD]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2019, 9(3): 176-180.
- [7] 李雪花,邹汶兵,周华东. 糖尿病周围神经病变的治疗进展[J]. 心理月刊, 2019, 14(8): 192-193.
- [8] 张琼珍. α -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中外医学研究, 2019, 17(30): 48-50.
- [9] 沈颖,郑亚虹,陈明卫,等. 2 型糖尿病并发周围神经病患者外周血白细胞介素 6 的改变及其临床意义[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(4): 373-376.
- [10] 李素芬,苏彩霞,周夫. 硫辛酸联合依帕司他治疗 2 型糖尿病痛性神经病变临床效果及安全性分析[J]. 中国处方药, 2019, 17(12): 81-82.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-10-18)

IL-6 为促炎因子,可参与 DPN 的发生、发展; IL-