

本文引用: 曹萌,王涛,陈雪辉,等. 硫辛酸治疗糖尿病神经源性膀胱疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2014,31(3):199-201.

【临床研究】

硫辛酸治疗糖尿病神经源性膀胱疗效观察

曹 萌, 王 涛, 陈雪辉, 尹清风

(新乡医学院第一附属医院内分泌科, 河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 观察硫辛酸治疗糖尿病神经源性膀胱(DNB)的临床疗效,并探讨其对氧化应激的影响。**方法** 将80例DNB患者随机分为观察组和对照组,每组40例,2组患者均采用降血糖等基础治疗,观察组患者在基础治疗上加用硫辛酸,2组疗程均为21 d,比较2组患者的膀胱残余尿量、尿动力学改变、治疗效果及血清超氧化物歧化酶(SOD)水平。**结果** 2组患者治疗后膀胱残余尿量较治疗前均显著减少($P < 0.05$),各项尿动力学指标较治疗前显著改善($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的膀胱残余尿量、最大尿流率(MFR)、膀胱最大测压容积(VMBC)、最大尿流率时逼尿肌压力(PQmax)改善均显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.01$)。治疗后观察组血清SOD水平高于治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组SOD水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 硫辛酸可明显改善DNB患者的膀胱残余尿量及尿动力学指标,缓解症状。硫辛酸可提高DNB患者抗氧化应激功能,从而为硫辛酸治疗DNB提供理论依据。

关键词: 糖尿病神经源性膀胱;硫辛酸;尿动力学;超氧化物歧化酶

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)03-0199-03

Therapy effect of lipoic acid on diabetic neurogenic bladder

CAO Meng, WANG Tao, CHEN Xue-hui, YIN Qing-feng

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of lipoic acid on treating diabetic neurogenic bladder(DNB), and to explore the influence of it on oxidative stress. **Methods** Eighty patients with DNB were randomly divided into observation group and control group, with 40 patients in each group. All the patients were given hypoglycemic and other common treatment. Patients in observation group were given lipoic acid on the basic treatment for 21 days. The postvoiding residue of bladder, the urodynamic parameters and clinical effect of the two groups were compared, and the superoxide dismutase(SOD) level was measured before and after the treatment. **Results** The postvoiding residue of bladder after therapy were both decreased significantly than those before treatment in the two groups($P < 0.05$), all the urodynamic parameters of the two groups after treatment were better than before($P < 0.05$). After treatment, the postvoiding residue of bladder, maximum flow rate(MFR), maximum bladder pressure volume(VMBC), maximum urinary flow rate when detrusor pressure(PQmax) in observation group were significantly better than those of control group($P < 0.05$). The total efficiency of observation group was significantly better than that of control group($P < 0.01$). The SOD level in observation group after treatment was higher than before treatment($P < 0.05$); after treatment the SOD level in observation group was significantly higher than that in control group($P < 0.05$). **Conclusion** Lipoic acid can significantly improve the postvoiding residue of bladder, urodynamic parameters and the symptoms in patients with DNB. Lipoic acid can improve the capability of anti-oxidative stress, which provides a theoretical basis for lipoic acid treatment on DNB.

Key words: diabetic neurogenic bladder; lipoic acid; urodynamics; superoxide dismutase

糖尿病神经源性膀胱(diabetic neurogenic bladder, DNB)是糖尿病的常见慢性并发症之一,是糖尿病神经病变在泌尿系统的主要表现,以膀胱感觉损伤、膀胱容量增加、逼尿肌收缩减退、残余尿量增加

为特点^[1]。DNB在临床上可引起下尿路症状如尿频、尿急、尿不尽,呈隐匿起病,常发展至严重的尿潴留和尿路感染甚至肾衰竭时才得以诊治,严重影响患者的生活质量。DNB具体发病机制尚不清楚,一般认为DNB是糖尿病神经病变在膀胱的表现,以及肌源性异常即逼尿肌功能损害等因素所致。氧化应激是促进神经损伤和微血管病变的共同通路。本研

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.03.010

收稿日期:2013-09-23

作者简介:曹 萌(1981-),女,河南南阳人,硕士,主治医师,研究方向:糖尿病的诊断和治疗。

究旨在观察抗氧化剂硫辛酸(lipoic acid, LA)对DNB患者的治疗作用及对氧化应激的影响,为DNB的治疗寻找新的途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年10月至2011年10月在新乡医学院第一附属医院内分泌科住院的2型糖尿病患者80例,均符合1999年世界卫生组织的诊断标准^[2],且存在不同程度的尿频、排尿不尽症状,B超测定膀胱残余尿量在100~300 mL,并排除前列腺增生、药物性及颅脑、脊髓疾病等其他原因引起的尿潴留。80例患者随机分为观察组和对照组,每组40例。观察组男12例,女28例;年龄41~65岁,平均 (55.2 ± 3.2) 岁;糖尿病病程5~18 a,平均 (10.5 ± 1.4) a;空腹血糖 $7.6 \sim 14.5$ mmol·L⁻¹,平均 (10.2 ± 3.4) mmol·L⁻¹;餐后2 h血糖 $10.8 \sim 20.5$ mmol·L⁻¹,平均 (15.2 ± 4.6) mmol·L⁻¹。对照组男10例,女30例,年龄43~68岁,平均 (57.4 ± 4.8) 岁,糖尿病病程5~20 a,平均 (11.8 ± 2.2) a;空腹血糖 $7.9 \sim 14.0$ mmol·L⁻¹,平均 (10.9 ± 3.0) mmol·L⁻¹;餐后2 h血糖 $10.0 \sim 20.1$ mmol·L⁻¹,平均 (14.9 ± 4.9) mmol·L⁻¹。2组患者性别、年龄、病程和血糖水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组患者均给予糖尿病常规治疗,包括饮食控制、胰岛素降血糖、降血脂等,将血糖控制正常或基本正常[空腹血糖 (6.5 ± 1.1) mmol·L⁻¹;餐后2 h血糖 (8.4 ± 1.5) mmol·L⁻¹]。合并泌尿系统感染者同时给予抗感染治疗。观察组患者在上述治疗的基础上加用LA治疗,给药方法:LA注射液(北京四环科宝制药有限公司,国药准字H20053402)0.6 g加入生理盐水250 mL中静脉滴注,每日1次,总疗程21 d。

1.2.2 观察指标 利用尿动力仪按照国际尿控协会(International Continence Society, ICS)推荐方法^[3],分别对2组患者治疗前后最大尿流率(maximum flow rate, MFR)、膀胱最大测压容量(maximum bladder pressure volume, VMBC)、最大尿流率时逼尿肌压力(maximum urinary flow rate when detrusor pressure, PQmax)进行比较。利用B超测定治疗前后的膀胱残余尿量变化。治疗前后2组患者血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平采用黄嘌呤氧化酶法,由分光光度计测定。

1.2.3 疗效判定 显效:临床症状(尿频、尿急、尿不尽等)及体征消失,B超示排尿后膀胱残余尿

量 < 50 mL;有效:临床症状及体征好转,B超示排尿后膀胱残余尿量为 $50 \sim 100$ mL;无效:症状和体征无明显好转,膀胱内残余尿量无明显减少^[4]。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0统计学软件进行统计分析,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后尿流动力指标比较 结果见表1。与治疗前比较,2组患者治疗后VMBC显著下降,MFR、PQmax显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者各指标与对照组比较差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 2组患者治疗前后尿动力学指标比较

Tab.1 Comparison of urodynamic parameters before and after therapy between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MFR/(mL·s ⁻¹)	VMBC/mL	PQmax/cmH ₂ O
对照组	40			
治疗前		10.2 \pm 2.2	766.5 \pm 152.3	27.2 \pm 2.9
治疗后		15.6 \pm 2.5 ^a	578.4 \pm 169.5 ^a	32.0 \pm 2.3 ^a
观察组	40			
治疗前		9.8 \pm 2.1	784.2 \pm 145.1	28.2 \pm 2.5
治疗后		24.5 \pm 2.6 ^{ab}	465.3 \pm 139.2 ^{ab}	40.1 \pm 1.5 ^{ab}

注:与同组治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较^b $P < 0.01$;1 cmH₂O=0.098 kPa。

2.2 2组患者治疗前后B超测定的膀胱残余尿量比较 对照组患者治疗后膀胱残余尿量为 (108.5 ± 10.2) mL,较治疗前的 (186.7 ± 15.4) mL显著减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后膀胱残余尿量为 (40.6 ± 8.3) mL,亦较治疗前的 (205.1 ± 11.4) mL显著减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组患者膀胱残余尿量较对照组显著减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 2组患者治疗前后疗效比较 观察组患者显效31例,有效8例,无效13例,有效率为97.5%;对照组患者显效12例,有效18例,无效10例,有效率为75.0%。观察组治疗有效率显著高于对照组($P < 0.01$)。

2.4 2组患者治疗前后血清SOD水平比较 治疗前观察组患者SOD水平为 (17.6 ± 1.4) mU·L⁻¹,与对照组的 (17.5 ± 1.5) mU·L⁻¹比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者治疗后SOD水平为 (17.6 ± 1.5) mU·L⁻¹,与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者治疗后SOD水平为 (21.5 ± 1.6) mU·L⁻¹,较治疗前显著升高($P < 0.05$)。治疗后观察组患者SOD水平显著高

于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 不良反应 观察组1例患者治疗2 d后出现轻微面部发红、瘙痒感,后症状自行缓解,未予处理;1例治疗3 d时出现轻微胸闷感,调慢LA滴速后症状缓解。

3 讨论

DNB是糖尿病的常见慢性并发症之一,发病率为40%~85%^[5],即使血糖控制良好仍有约25%的发病率。目前认为其发病机制是糖尿病患者长期高血糖的毒性作用及微血管病变引起神经缺血、缺氧,神经组织缺血、缺氧可引起氧化应激增强,自由基生成过多,最终使终末糖基化产物(advanced glycation end products, AGEs)形成过多^[6],而AGEs过多又可进一步加重氧化应激,最终导致支配膀胱的交感、副交感神经出现神经膜细胞变性、节段性脱髓鞘和轴突变性等损害引起神经传导障碍及膀胱功能障碍。副交感神经受损时引起膀胱收缩力减弱,交感神经受损时增加排尿阻力导致尿潴留^[7]。目前DNB尚缺乏有效的治疗方法。抗氧化剂在糖尿病神经病变治疗中的作用日益受到重视^[8]。LA作为一种强氧化剂,能清除氧自由基,再生抗氧化物质,减弱氧化应激,加快神经传导速率,修正神经肽缺陷,使神经肽Y、神经生长因子及P物质恢复正常。有研究表明,LA可纠正高血糖引起的内皮衍生性超极化因子和一氧化氮的异常,降低糖尿病对心脏一氧化氮合酶的表达及活性的影响,调节一氧化氮介导的内皮细胞依赖性血管扩张,增加神经营养血管的血流量;同时可通过增加 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -三磷酸腺苷酶的活性,使得周围神经能量消耗的主要通路恢复,这对于小神经纤维的神经传导尤为重要。通过上述机制,LA可以改善支配膀胱的交感及副交感神经的神经传导,从而减轻神经功能损害,对神经源性膀胱有治疗作用^[9]。目前,在动物及临床试验中尚无关于LA严重不良反应的报道^[10]。本试验结果表明,在

血糖控制基本达标的基础上,应用LA治疗DNB,可明显改善患者的尿频、尿急、尿不尽等症状,总有效率达97.5%;可明显改善膀胱的顺应性,从而降低VMBC,提高其PQmax和MFR,减少残余尿量。本研究结果显示,经LA治疗21 d后,DNB患者SOD水平显著升高,提示LA可以改善DNB患者体内的氧化应激状态,提高DNB患者抗氧化应激的能力。这为LA在临床的应用提供了新的理论依据。

参考文献:

- [1] Goldman H B, Appell R A. Voiding dysfunction in women with diabetes mellitus[J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1999, 10 (2): 130-133.
- [2] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准及分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8 (1): 5-6.
- [3] Schafer W, Abrams P, Liao L, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies [J]. *Neurourol Urodyn*, 2002, 21 (3): 261-274.
- [4] 邓国忠, 潘爱明. 莫沙比利联合胰激肽原酶治疗糖尿病神经源性膀胱疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51 (35): 81-82.
- [5] 翼明, 史本康. 糖尿病神经源性膀胱尿道功能障碍的发病机制及治疗进展[J]. 山东医药, 2010, 50 (46): 112-113.
- [6] 谢小冷, 陈娟. 黄芪与丹参注射液联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2008, 25 (4): 383-385.
- [7] 代雪梅, 刘丹, 谢琼, 等. 硫辛酸、依帕斯他联合治疗糖尿病神经源性膀胱疗效观察[J]. 中国美容医学, 2012, 21 (2): 305.
- [8] Finzi O, Miri R, Tavakkoli M, et al. Antioxidant therapy: current status and future prospects [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18 (25): 3871-3888.
- [9] 郑恂, 镇奋, 段跃. α -硫辛酸联合莫沙比利治疗糖尿病神经源性膀胱的临床研究[J]. 中国基础医药, 2013, 20 (11): 1620-1621.
- [10] Ziegler D, Low P A, Litchy W J, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (9): 2054-2060.

(本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)

(上接第198页)

- [3] 朱启镨, 王建设. 慢性乙型肝炎的治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21 (10): 578-580.
- [4] 姚新生, 马骊, 温茜, 等. 监测TCR CDR3漂移的免疫扫描谱型分析技术的建立与鉴定[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26 (6): 571-573.
- [5] 胡云良, 杨介钻, 倪莉, 等. 正常人外周血 $\alpha\beta$ T细胞TCR β 链CDR3多态性和长度分析[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2007, 23 (6): 492-498.
- [6] Liaw Y F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment [J]. *Liver Int*, 2009, 29 (1): 100-107.

- [7] Wei L. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what determines prognosis after cirrhotic decompensation [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23 (11): 1631-1632.
- [8] 伍绍强. CHB患者外周血及肝组织中T淋巴细胞受体 β 链互补决定区3谱系分析[D]. 遵义: 遵义医学院, 2010.
- [9] 张光文, 姚新生, 马世武, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞受体谱系分析及互补决定区3序列测定[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14 (1): 23-28.
- [10] 张光文, 姚新生, 马世武, 等. 慢性无症状乙型肝炎病毒携带者外周血T细胞受体谱型分析[J]. 解放军医学杂志, 2006, 31 (3): 246-249.

(本文编辑:孟 月 英文编辑:孟 月)