

本文引用:冯光勇,黄伟. α -硫辛酸对糖尿病合并下肢动脉血管病变患者血管舒张功能及血清氧化应激因子的影响[J]. 新乡医学院学报,2016,33(12):1062-1066. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.12.012.

【临床研究】

α -硫辛酸对糖尿病合并下肢动脉血管病变患者血管舒张功能及血清氧化应激因子的影响

冯光勇, 黄 伟
(武汉科技大学附属普仁医院内分泌科,湖北 武汉 430081)

摘要: **目的** 探讨 α -硫辛酸对糖尿病合并下肢动脉血管病变患者血管舒张功能及血清氧化应激因子的影响。**方法** 120 例糖尿病合并下肢动脉血管病变(DLEAD)患者按照随机数字表法分为硫辛酸组 40 例、前列地尔组 40 例和丹参组 40 例。在常规治疗的基础上,硫辛酸组患者给予硫辛酸 0.6 g,静脉滴注,每日 1 次,前列地尔组患者给予前列地尔 10 μ g,静脉滴注,每日 1 次,丹参组患者给予丹参注射液 40 mL,静脉滴注,每日 1 次,3 组患者均治疗 3 周。采用行走受损问卷(WIQ)评价患者日常活动能力,彩色多普勒超声检查舒张末期肱动脉内径,并计算血管扩张功能(FMD),同时检测患者血清丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、白细胞介素-6(IL-6)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)水平。**结果** 120 例患者实际收集有效病例 118 例,其中硫辛酸组 39 例,前列地尔组 40 例,丹参组 39 例。3 组患者治疗前 WIQ 评分、肱动脉内径、FMD、足背动脉血流速度、血流量、血清 GSH、MDA、IL-6、PAI-1 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 2、3 周后,3 组患者足背动脉血流速度与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$),WIQ 评分、肱动脉内径、FMD、足背动脉血流量、血清 GSH 水平均显著高于治疗前($P<0.05$),血清 MDA、IL-6、PAI-1 水平均显著低于治疗前($P<0.05$);治疗 3 周 WIQ 评分、肱动脉内径、FMD、足背动脉血流量、血清 GSH 水平均显著高于治疗 2 周($P<0.05$),血清 MDA、IL-6、PAI-1 水平显著低于治疗 2 周($P<0.05$)。治疗 3 周硫辛酸组患者 WIQ 评分、肱动脉内径、FMD、足背动脉血流量、GSH 水平显著高于同时段前列地尔组和丹参组($P<0.05$),MDA、IL-6、PAI-1 水平显著低于同时段前列地尔组和丹参组($P<0.05$)。**结论** α -硫辛酸能提高下肢血管舒张功能,其作用机制可能与降低患者体内氧化应激水平、缓解炎症反应有关。

关键词: α -硫辛酸;前列地尔;丹参注射液;糖尿病下肢动脉血管病变;血管舒张功能;氧化应激
中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)12-1062-05

Effect of α -lipoic acid on vasodilatation and serum oxidative stress factor in patients with diabetes mellitus complicated with lower extremity arterial disease

FENG Guang-yong, HUANG Wei
(Department of Endocrinology, Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, Hubei Province, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of α -lipoic acid on vasodilatation and serum oxidative stress factor in patients with diabetes mellitus complicated with lower extremity arterial disease. **Methods** A total of 120 patients with diabetic lower extremity arterial disease(DLEAD) were divided into lipoic acid group($n=40$), alprostadil group($n=40$) and Danshen group($n=40$) according to the random number table method. Based on the conventional therapy, the patients in lipoic acid group, alprostadil group and Danshen group were treated with 0.6 g lipoic acid, 10 μ g alprostadil and 40 mL Danshen injection by intravenous drip respectively; once a day for three weeks. The ability of daily activities was evaluated by walking impairment questionnaire(WIQ). The diameter of end-diastolic brachial artery was measured by color doppler ultrasound, and the flow-mediated dilation(FMD) was calculated. The levels of serum malondialdehyde(MDA), glutathione(GSH), interleukin-6(IL-6) and plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) were detected. **Results** A total of 118 cases were collected effectively from the 120 patients, including 39 cases in lipoic acid group, 40 cases in alprostadil group and 39 cases in Danshen group. There was no significant difference in the WIQ score, brachial artery diameter, FMD, blood flow velocity and blood flow of dorsal pedis artery, the levels of serum GSH, MDA, IL-6 and PAI-1 among the three groups before treatment($P>0.05$). There was no significant difference in the blood flow velocity of dorsal pedis artery before treatment and two and three weeks after treatment in the three groups($P>0.05$). Compared with prior treatment, the WIQ score, brachial artery diameter, FMD, blood flow of dorsal pe-

dis artery and serum GSH level were higher;and the levels of serum MDA,IL-6 and PAI-1 were lower after two and three weeks treatment in the three groups($P<0.05$). Compared with two weeks after treatment,the WIQ score,brachial artery diameter,FMD,blood flow of dorsal pedis artery and serum GSH level were higher;and the levels of serum MDA,IL-6 and PAI-1 were lower three weeks after treatment in the three groups($P<0.05$). The WIQ score,brachial artery diameter,FMD,blood flow of dorsal pedis artery and serum GSH level in lipoic acid group were significantly higher than those in alprostadil group and Danshen group three weeks after treatment($P<0.05$). The levels of serum MDA,IL-6 and PAI-1 in lipoic acid group were significantly lower than those in alprostadil group and Danshen group three weeks after treatment($P<0.05$). **Conclusion** α-lipoic acid can increase the vasodilatation of lower limb,its mechanism may be related to reducing the level of oxidative stress in the patients and alleviating the inflammatory reaction.

Key words: α-lipoic acid;alprostadil;*Danshen injection*;diabetic lower extremity arterial disease;vasodilation;oxidative stress

外周血管病变是糖尿病最常见的并发症之一,其中糖尿病合并下肢动脉血管病变(diabetic lower extremity arterial disease,DLEAD)最为常见^[1]。下肢血管病理改变危害较大,病情范围广,且极易向远端肢体发展,若不及时治疗,甚至有下肢截肢的危险。血管内皮功能损伤及动脉粥样硬化是DLEAD的主要病理特征,其中以一氧化氮(nitric oxide,NO)介导的血管内皮依赖性舒张功能损伤为主。自由基和糖基化终末产物是导致糖尿病患者NO降低的主要诱因,白盟盟等^[2]报道糖尿病高血糖环境会诱导体内形成大量氧自由基,并与NO反应形成过氧阴离子而使NO失活。α-硫辛酸属于B族维生素,在体内能被还原成二氢硫辛酸,具有较强的还原性,能治疗自由基相关性疾病如动脉粥样硬化、糖尿病等。本研究采用前瞻对照研究,对DLEAD患者分别采用α-硫辛酸、前列地尔、丹参注射液进行治疗,观察患者血管舒张功能及抗氧化应激变化水平,旨在探讨α-硫辛酸对DLEAD的疗效及可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性、随机对照研究方法,经医院伦理委员会批准,选择2012年7月至2015年7月武汉科技大学附属普仁医院收治的120例DLEAD患者作为研究对象,男80例,女40例,年龄34~81岁,均符合以下纳入标准:(1)符合1999年世界卫生组织制定的2型糖尿病诊断标准^[3];(2)存在下肢静息疼痛、发凉、麻木或间歇性跛行临床表现之一者;(3)符合糖尿病肢体动脉闭塞症诊断标准^[4];(4)患者入院时意识清晰;(5)取得患者或家属同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)严重心、肾、肝等脏器功能障碍者;(2)合并下肢静脉血栓、有出血性倾向或生命体征不平稳;(3)严重下肢溃疡、坏疽;(4)近1个月内服用过抗凝或血管扩张剂;(5)近3个月内有心肌梗死或心绞痛。所有患者按照随机数字表法分为硫辛酸组、前列地尔组和丹参组,每组40例,其中硫辛酸组男27例,女13

例,年龄34~73岁,平均(62.6 ± 4.8)岁,糖尿病病程4~23 a,平均(12.9 ± 3.1)a;前列地尔组男24例,女16例,年龄41~75岁,平均(62.9 ± 5.2)岁,糖尿病病程5~21 a,平均(12.7 ± 2.8)a;丹参组男29例,女11例,年龄37~81岁,平均(62.8 ± 5.0)岁,糖尿病病程4~25 a,平均(12.8 ± 2.5)a;3组患者的性别、年龄、糖尿病病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 患者均口服二甲双胍或皮下注射胰岛素控制血糖,合并高血压者常规服用抗高血压药,每天检测血压及血糖,控制血压目标:收缩压<140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压<90 mmHg;控制血糖目标:空腹血糖<7.0 mmol·L⁻¹。在此基础上,硫辛酸组患者给予硫辛酸(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20061176)0.6 g溶于200 mL生理盐水,静脉滴注,每日1次;前列地尔组患者给予前列地尔[卫材(辽宁)制药有限公司,国药准字H21024083]10 μg溶于10 mL生理盐水,缓慢静脉滴注,每日1次;丹参组患者给予丹参注射液(神威药业集团有限公司,国药准字Z13020776)40 mL溶于100 mL 50 g·L⁻¹的葡萄糖注射液中,静脉滴注,每日1次。3组患者均治疗3周。

1.3 观察指标 分别于治疗前、治疗2周、治疗3周对患者进行评估,主要观察指标:(1)采用行走受损问卷(walking impairment questionnaire,WIQ)^[5]评价患者日常活动能力,WIQ包括行走速度、行走距离、爬梯能力等3个维度14个条目,总分为3个维度得分的均值,得分越高代表患者行走能力越好;(2)采用飞利浦HDI5000超声诊断仪检测患者舒张末期肱动脉内径,并计算血管扩张功能(flow-mediated dilation,FMD),检测方法:患者取平卧位,待呼吸平稳后探查肱动脉及足背动脉,测量舒张末期肱动脉内径、足背动脉血流速度和血流量;再用充气式止血带对肱动脉加压300 mmHg,持续3~5 min,迅速放气,并再次检测舒张末期肱动脉内径;FMD=

(充血时血管内径 - 静息时血管内径)/静息时血管内径 $\times 100\%$; (3) 于清晨空腹时抽取患者肘静脉血 5 mL, 静置 10 min, $5\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取上清液置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。采用硫代巴比妥酸法检测血清丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平, 试剂盒购自南京建成生物科技有限公司; 二硫代二硝基苯甲酸法检测血清谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平, 试剂盒购自上海基免实业有限公司; 采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 水平, 试剂盒均购自北京百奥莱博科技有限公司; 所有检测操作均参考试剂盒说明书; 每个指标测量 3 次, 取平均值。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 3 组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 检验, 计数资料以百分率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 不同时间点计量资料采用两因素重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者治疗前后 WIQ 评分比较 结果见表 1。本研究实际收集有效病例 118 例, 剔除 2 例, 其中硫辛酸组剔除 1 例 (患者中途退出), 丹参组剔除 1 例 (治疗第 3 天出现糖尿病危象急救而终止本研究)。3 组患者治疗前 WIQ 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。随着治疗的进行, 3 组患者 WIQ 评分呈升高趋势, 治疗 2 周、治疗 3 周 WIQ 评分均显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗 3 周 WIQ 评分又显著高于治疗 2 周 ($P < 0.05$); 其中治疗 3 周硫辛酸组患者 WIQ 评分显著高于同时段前列地尔组和丹参组 ($P < 0.05$)。

表 1 3 组患者治疗前后 WIQ 评分比较

Tab.1 Comparison of the WIQ scores in the three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WIQ 评分		
		治疗前	治疗 2 周	治疗 3 周
硫辛酸组	39	0.661 \pm 0.074	0.747 \pm 0.102 ^a	0.834 \pm 0.113 ^{ab}
前列地尔组	40	0.658 \pm 0.065	0.738 \pm 0.097 ^a	0.809 \pm 0.104 ^{abc}
丹参组	39	0.663 \pm 0.078	0.743 \pm 0.099 ^a	0.812 \pm 0.117 ^{abc}

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$; 与治疗 2 周比较^b $P < 0.05$; 与同时段硫辛酸组比较^c $P < 0.05$ 。

2.2 3 组患者治疗前后血管舒张功能比较 结果见表 2。3 组患者治疗前肱动脉内径、FMD 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者治疗 2、3 周肱动脉内径、FMD 均显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗 3 周肱动脉内径、FMD 均显著高于治疗 2 周

($P < 0.05$); 治疗 3 周硫辛酸组患者肱动脉内径、FMD 显著高于同时段前列地尔组和丹参组 ($P < 0.05$)。

表 2 3 组患者治疗前后血管舒张功能比较

Tab.2 Comparison of the vasodilatation in the three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肱动脉内径/mm	FMD/%
硫辛酸组	39		
治疗前		3.42 \pm 0.31	4.08 \pm 0.45
治疗 2 周		3.87 \pm 0.38 ^a	4.95 \pm 0.54 ^a
治疗 3 周		4.08 \pm 0.41 ^{ab}	5.36 \pm 0.59 ^{ab}
前列地尔组	40		
治疗前		3.39 \pm 0.28	4.05 \pm 0.41
治疗 2 周		3.68 \pm 0.37 ^a	4.74 \pm 0.51 ^a
治疗 3 周		3.93 \pm 0.39 ^{abc}	4.98 \pm 0.56 ^{abc}
丹参组	39		
治疗前		3.40 \pm 0.29	4.07 \pm 0.44
治疗 2 周		3.71 \pm 0.38 ^a	4.77 \pm 0.52 ^a
治疗 3 周		3.95 \pm 0.41 ^{abc}	5.02 \pm 0.55 ^{abc}

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$; 与治疗 2 周比较^b $P < 0.05$; 与同时段硫辛酸组比较^c $P < 0.05$ 。

2.3 3 组患者治疗前后足背动脉血流动力学比较

结果见表 3。3 组患者治疗前足背动脉血流速度、血流量比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者治疗 2、3 周后足背动脉血流速度与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 足背动脉血流量均显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗 3 周 3 组患者足背动脉血流量显著高于治疗 2 周 ($P < 0.05$); 治疗 3 周硫辛酸组患者足背动脉血流量显著高于同时段前列地尔组和丹参组 ($P < 0.05$)。

表 3 3 组患者治疗前后足背动脉血流动力学比较

Tab.3 Comparison of dynamics of arterial flow of dorsal artery of foot in the three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血流速度/ (mm \cdot s ⁻¹)	血流量/ (mL \cdot min ⁻¹)
硫辛酸组	39		
治疗前		45.3 \pm 4.7	15.4 \pm 2.1
治疗 2 周		45.2 \pm 4.1	19.4 \pm 2.8 ^a
治疗 3 周		45.5 \pm 4.7	21.7 \pm 3.5 ^{ab}
前列地尔组	40		
治疗前		44.8 \pm 4.5	15.6 \pm 2.4
治疗 2 周		45.3 \pm 5.1	18.3 \pm 2.6 ^a
治疗 3 周		45.1 \pm 4.8	19.5 \pm 2.9 ^{abc}
丹参组	39		
治疗前		44.9 \pm 5.3	15.3 \pm 1.9
治疗 2 周		45.0 \pm 5.0	18.5 \pm 2.9 ^a
治疗 3 周		44.9 \pm 5.4	19.7 \pm 3.2 ^{abc}

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$; 与治疗 2 周比较^b $P < 0.05$; 与同时段硫辛酸组比较^c $P < 0.05$ 。

2.4 3 组患者治疗前后氧化应激水平比较 结果见表 4。3 组患者治疗前血清 GSH、MDA 含量比较

差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者治疗 2、3 周血清 GSH 水平均显著高于治疗前,血清 MDA 水平均显著低于治疗前($P<0.05$);3 组患者治疗 3 周血清 GSH 水平显著高于治疗 2 周,血清 MDA 水平显著低于治疗 2 周($P<0.05$);治疗 3 周硫辛酸组患者血清 GSH 水平显著高于同时段前列地尔组和丹参组,血清 MDA 水平显著低于同时段前列地尔组和丹参组($P<0.05$)。

表 4 3 组患者治疗前后血清氧化应激水平比较
Tab.4 Comparison of oxidative stress level in the three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GSH/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
硫辛酸组	39		
治疗前		4.03 ± 0.17	9.67 ± 0.45
治疗 2 周		6.04 ± 0.24 ^a	7.49 ± 0.36 ^a
治疗 3 周		6.79 ± 0.31 ^{ab}	6.01 ± 0.27 ^{ab}
前列地尔组	40		
治疗前		4.01 ± 0.14	9.74 ± 0.43
治疗 2 周		5.59 ± 0.21 ^a	7.65 ± 0.34 ^a
治疗 3 周		5.93 ± 0.25 ^{abc}	7.03 ± 0.29 ^{abc}
丹参组	39		
治疗前		4.10 ± 0.16	9.61 ± 0.44
治疗 2 周		5.72 ± 0.23 ^a	7.59 ± 0.39 ^a
治疗 3 周		5.67 ± 0.25 ^{abc}	6.98 ± 0.28 ^{abc}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与治疗 2 周比较^b $P<0.05$;与同时段硫辛酸组比较^c $P<0.05$ 。

2.5 3 组患者治疗前后血清炎性因子水平比较
结果见表 5。3 组患者治疗前血清 IL-6、PAI-1 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者治疗 2、3 周血清 IL-6、PAI-1 水平均显著低于治疗前($P<0.05$),治疗 3 周血清 IL-6、PAI-1 水平显著低于治疗 2 周($P<0.05$);治疗 3 周硫辛酸组患者血清 IL-6、PAI-1 水平显著低于同时段前列地尔组和丹参组($P<0.05$)。

表 5 3 组患者治疗前后血清炎性因子水平比较
Tab.5 Comparison of inflammatory factor levels of in the three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	PAI-1/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
硫辛酸组	39		
治疗前		20.71 ± 2.81	81.37 ± 9.83
治疗 2 周		15.69 ± 1.49 ^a	64.39 ± 8.83 ^a
治疗 3 周		11.49 ± 1.32 ^{ab}	55.79 ± 7.69 ^{ab}
前列地尔组	40		
治疗前		20.49 ± 2.73	80.79 ± 9.69
治疗 2 周		16.03 ± 1.84 ^a	65.93 ± 8.90 ^a
治疗 3 周		13.29 ± 1.43 ^{abc}	60.18 ± 8.03 ^{abc}
丹参组	39		
治疗前		20.19 ± 2.94	81.04 ± 9.70
治疗 2 周		15.93 ± 2.27 ^a	66.01 ± 7.80 ^a
治疗 3 周		13.17 ± 2.09 ^{abc}	61.27 ± 7.48 ^{abc}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与治疗 2 周比较^b $P<0.05$;与同时段硫辛酸组比较^c $P<0.05$ 。

2.6 安全性评价 3 组患者治疗期间未见肝、肾功能异常等不良反应,均耐受较好。

3 讨论

外周血管病变是糖尿病最常见的并发症之一,血管内皮损伤及动脉血管粥样硬化是 DLEAD 的主要病理特点,加之高血糖环境会诱导形成氧自由基,加重血管内皮依赖性舒张功能损伤。抑制氧自由基和提高血管舒张功能是治疗 DLEAD 的关键。硫辛酸的还原态二氢硫辛酸是强还原剂,能清除几乎所有自由基,常用于治疗糖尿病及其并发症。NOORI 等^[6]报道硫辛酸能改善因高血糖引起的血管内皮细胞 NO 异常,纠正内皮细胞依赖性血管舒张障碍,从而维护血管的正常舒张功能。丹参的主要成分为丹参酸和丹参酮,具有抗凝血、抗氧化活性,能改善代谢紊乱所致的动脉血管异常。SUN 等^[7]报道,丹参酮能抑制糖基化终末产物的形成,促进 NO 形成,提高血管内皮功能。前列地尔是血栓素 A2 生理拮抗剂,具有较强的扩张血管、抑制血小板聚集的作用,对下肢血管病变具有明显的改善作用。本研究对 DLEAD 患者分别采用 α-硫辛酸、前列地尔、丹参注射液进行治疗,结果显示,治疗 3 周时硫辛酸组患者 WIQ 评分、足背动脉血流量显著高于同时段前列地尔组和丹参组,说明 α-硫辛酸在改善 DLEAD 临床症状及行走能力方面优于前列地尔和丹参注射液。ARAMBAŠIĆ 等^[8]报道认为,α-硫辛酸的强抗氧化作用能显著改善局部血管微循环,增加下肢动脉血流量,改善下肢缺血所致麻木、发凉等症状,从而提高患者的生活质量。早期糖尿病血管病变主要以内皮依赖性舒张功能损伤为主,这亦是糖尿病血管病变发生的典型病理基础。ALTINOK 等^[9]报道,糖尿病时高血糖环境会形成大量氧自由基和晚期糖基化终末产物,这 2 种物质均能抑制 NO 活性,导致内皮细胞的完整性遭到破坏。α-硫辛酸强大的抗氧化作用能抑制自由基形成,改善 NO 介导的内皮细胞依赖性血管舒张功能障碍,改善血流动力学,恢复患者的血管舒张功能。本研究结果显示,治疗 3 周硫辛酸组患者肱动脉内径、FMD 显著高于同时段前列地尔组和丹参组,说明 α-硫辛酸对 DLEAD 患者下肢血管舒张功能改善作用更明显,能起到改善临床症状、提高血管内皮细胞功能的作用。

氧化应激及其引起的局部微炎症反应是高血糖所致血管内皮损伤的主要作用机制。有研究证实,葡萄糖在铜离子、铁离子等金属离子的作用下,能够诱导糖基化产物和氨基己糖的形成,同时伴有大量电子,这些电子提供给单氧后即形成氧自由基^[10]。

黎健等^[11]报道,合并血管并发症时,局部缺血/再灌注损伤会形成大量活性氧,这亦是血管病变时氧自由基形成的来源之一。MDA 是氧化应激产物之一,当机体发生氧化应激反应时,MDA 会显著上升,因此,MDA 能够作为评价氧化应激水平的指标之一。GSH 是机体最常见的抗氧化剂,能还原过度分泌的氧化应激因子,从而降低机体的氧化应激反应。本研究结果显示,治疗 3 周硫辛酸组患者 GSH 显著高于同时段前列地尔组和丹参组,MDA 显著低于同时段前列地尔组和丹参组,提示 α -硫辛酸具有显著的抑制氧化应激水平作用。李雪竹等^[12]报道, α -硫辛酸能将胱氨酸还原成半胱氨酸,使 GSH 合成速度加快,对自由基所致的内皮细胞损伤具有明显的改善作用。庞国象等^[13]也证实, α -硫辛酸会诱导 GSH 生物合成增加,抵消或纠正高血糖对 NO 的抑制作用,使血管舒张功能得到改善,并明显抑制体内的氧化应激水平。

内皮细胞持续损伤时会分泌多种细胞因子,并进一步诱导单核细胞在内皮上黏附、聚集,最终发展成粥样斑块^[14]。IL-6 是与血管病变密切相关的一类炎症因子,IL-6 合成增加能够加速形成前血栓状态,导致平滑肌细胞增生,血管内皮受损。PAI-1 是 IL-6 诱导形成的一种单链糖蛋白,PAI-1 合成和活性增加会促进粥样斑块的形成,促进糖尿病血管病变病情的进展。本研究结果显示,治疗 3 周硫辛酸组患者 IL-6、PAI-1 显著低于同时段前列地尔组和丹参组,说明 α -硫辛酸能明显抑制 DLEAD 患者体内炎症水平。杜斌等^[15]报道, α -硫辛酸抑制自由基的形成,增加 GSH 水平,使体内的炎症反应、内皮细胞功能紊乱得到纠正。结合本研究结果,提示 α -硫辛酸有诱导 NO 形成的作用,能保护血管内皮功能,使患者体内血液高凝和代谢紊乱情况得到改善,对延缓患者病情进展、改善临床症状、提高生活质量具有明显的促进作用。

综上所述, α -硫辛酸能提高下肢血管舒张功能,其作用机制可能与降低患者体内氧化应激水平、缓解炎症反应有关。

参考文献:

- [1] MAHE G, KALRA M, ABRAHAM P, *et al.* Application of exercise transcutaneous oxygen pressure measurements for detection of proximal lower extremity arterial disease: a case report[J]. *Vasc Med*, 2015, 20(3): 251-255.
- [2] 白盟盟, 张慧娟, 牟佳威, 等. 硫辛酸在糖尿病微血管病变治疗中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(9): 1756-1758.
- [3] KO G T, SO W Y, CHAN N N, *et al.* Prediction of cardiovascular and total mortality in Chinese type 2 diabetic patients by the WHO definition for the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(1): 94-104.
- [4] 中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会. 糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准(草案)[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2003, 9(2): 150-151.
- [5] JAIN A, LIU K, FERRUCCI L, *et al.* The Walking Impairment Questionnaire stair-climbing score predicts mortality in men and women with peripheral arterial disease[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(6): 1662-1673.
- [6] NOORI N, TABIBI H, HOSSEINPANAH F, *et al.* Effects of combined lipoic acid and pyridoxine on albuminuria, advanced glycation end-products, and blood pressure in diabetic nephropathy[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2013, 83(2): 77-85.
- [7] SUN D, SHEN M, LI J, *et al.* Cardioprotective effects of tanshinone IIA pretreatment via kinin B₂ receptor-Akt-GSK-3 β dependent pathway in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 4.
- [8] ARAMBAŠIĆ J, MIHAILOVIĆ M, USKOKOVIĆ A, *et al.* Alpha-lipoic acid upregulates antioxidant enzyme gene expression and enzymatic activity in diabetic rat kidneys through an O-GlcNAc-dependent mechanism[J]. *Eur J Nutr*, 2013, 52(5): 1461-1473.
- [9] ALTINOK A, COŞKUN Z M, KARAÖGLÜ K, *et al.* Δ^9 -tetrahydrocannabinol treatment improved endothelium-dependent relaxation on streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rat aorta[J]. *Acta Physiol Hung*, 2015, 102(1): 51-59.
- [10] HERNANDEZ-MIJARES A, ROCHA M, ROVIRA-LLOPIS S, *et al.* Human leukocyte/endothelial cell interactions and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic patients and their association with silent myocardial ischemia[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1695-1702.
- [11] 黎健, 高丹, 李兰芳, 等. NADPH 氧化酶源性活性氧在糖尿病及其血管并发症发生中的作用机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(7): 562-564.
- [12] 李雪竹, 严海东, 王俊, 等. 银杏叶提取物、 α -硫辛酸对糖尿病大鼠肾组织中糖基化终产物及其受体 RAGE 表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(4): 525-531.
- [13] 庞国象, 陈广斌, 麦水强, 等. α -硫辛酸对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠氧化应激水平及脑水肿的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 13(5): 44-46, 49.
- [14] TOUSOULIS D, KAMPOLI A M, STEFANADIS C. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10(1): 19-32.
- [15] 杜斌, 蔡维维, 杨志勇, 等. 硫辛酸对多发性脑梗死大鼠抗氧化能力的影响[J]. *华西药理学杂志*, 2015, 30(3): 310-311.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超)