

# 硫辛酸对慢性酒精性周围神经病炎症因子及临床症状的影响

蒲晓龙<sup>1</sup>, 温慧军<sup>2</sup>

1. 宝鸡市人民医院神经内二科, 陕西省宝鸡市 721000

2. 宝鸡市中心医院神经内科, 陕西省宝鸡市 721008

**摘要:** **目的** 观察硫辛酸对慢性酒精性周围神经病(CAPN)患者的炎症因子及临床症状的影响。**方法** 将宝鸡市中心医院神经内科就诊的42例CAPN患者随机分为治疗组和对照组, 每组21例。治疗组给予硫辛酸静脉滴注, 0.6 g/d; 对照组给予甲钴胺注射液避光静脉滴注, 500 μg/d, 两组均连用2周为一疗程。比较两组患者治疗前与治疗后肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及白介素-6(IL-6)的变化, 并观察两组患者治疗后临床症状改善情况。**结果** 治疗后2组患者TNF-α及IL-6水平与治疗前比较明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组TNF-α及IL-6水平显著低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后两组临床症状评分与治疗前比较均降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组临床症状评分明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 硫辛酸可降低CAPN患者炎症因子的表达, 显著改善患者的临床症状, 值得临床进一步推广应用及研究。

**关键词:** 硫辛酸; 慢性酒精性周围神经病; 炎症因子; 临床症状

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.004

## Effect of lipoic acid on inflammatory factors and clinical symptoms of chronic alcoholic peripheral neuropathy

PU Xiao-Long, WEN Hui-Jun. Department of Neurology, Baoji People's Hospital, Baoji, Shanxi 721000, China

Corresponding author: WEN Hui-Jun, E-mail: whjsq2008@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of lipoic acid on inflammatory factors and clinical symptoms in patients with chronic alcoholic peripheral neuropathy (CAPN). **Methods** A total of 42 CAPN patients who visited Department of Neurology in Baoji Central Hospital were enrolled and randomly divided into treatment group and control group, with 21 patients in each group. The patients in the treatment group were given intravenous drip of lipoic acid 0.6 g/d, and those in the control group were given intravenous drip of mecobalamin injection 500 μg/d in the dark. The course of treatment was 2 weeks for both groups. The two groups were compared in terms of the changes in tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin -6 (IL-6) and the improvement in clinical symptoms after treatment. **Results** Both groups had significant reductions in the levels of TNF-α and IL-6 after treatment ( $P < 0.05$ ), and the treatment group had significantly lower levels than the control group ( $P < 0.05$ ). Both groups had a significant reduction in clinical symptom score after treatment ( $P < 0.05$ ), and the treatment group had a significantly lower score than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Lipoic acid can reduce the expression of inflammatory factors in CAPN patients and significantly improve their clinical symptoms. Therefore, it holds promise for clinical application and research.

**Key words:** lipoic acid; chronic alcoholic peripheral neuropathy; inflammatory factor; clinical symptom

以往研究证明, 饮酒不仅可以导致中枢神经系统的损伤, 而且还会引起周围神经病变<sup>[1]</sup>。虽然有研究认为酒精具有直接的神经毒性作用, 酒精中

毒可导致神经元的死亡, 但酒精所致神经损伤的确切病理机制仍不清楚<sup>[2]</sup>。最近有研究报道, 酒精引起的神经元死亡与炎症反应及氧化应激反应增加

收稿日期: 2017-10-10; 修回日期: 2018-03-04

作者简介: 蒲晓龙(1984-), 男, 大学本科, 主治医师, 主要从事周围神经病的研究。

通信作者: 温慧军(1978-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事脑血管病及周围神经病的研究。E-mail: whjsq2008@163.com。

和氧化酶的诱导有关<sup>[3]</sup>。因此,改善机体氧化应激和炎症因子水平是防治慢性酒精性周围神经病(chronical alcoholism peripheral neuropathy, CAPN)患者周围神经损害的有效措施之一。 $\alpha$ -硫辛酸是一种抗氧化剂,对多种酶参与的线粒体氧化代谢功能必不可少<sup>[4]</sup>,对周围神经病变症状及肢体远端运动有改善作用<sup>[5,6]</sup>。目前有关硫辛酸对 CAPN 患者炎症因子的影响在国内鲜见报道。本研究选取我院 42 例 CAPN 患者为研究对象,围绕硫辛酸对 CAPN 患者炎症因子及临床症状的影响进行分析,现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月~2017 年 2 月在宝鸡市中心医院神经内科就诊的 42 例 CAPN 患者,其中男 26 例,女 16 例,随机分为治疗组和对照组,每组 21 例,平均年龄( $59.2 \pm 2.3$ )岁。根据国内学者冯昱等的入选标准<sup>[7]</sup>:①有 5 年以上饮用烈性白酒史,每日饮酒量在 100 ml 以上;②有慢性进行性周围神经周围神经受累的症状和体征;③可伴有中枢神经系统受累或皮肤营养障碍;④排除了其他原因所致的周围神经病。两组患者年龄、性别、病程和病史等一般临床资料无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

#### 1.2 治疗方法

1.2.1 给药方法 对照组给予甲钴胺注射液加入 100 ml 的 0.9% 氯化钠溶液中避光静脉滴注,每次 500  $\mu$ g,每日 1 次;治疗组以注射用硫辛酸加入 250 ml 的 0.9% 氯化钠溶液中静脉滴注,每次 0.6 g,每日 1 次;两组疗程均为 2 周。观察两组患者治疗前与治疗后 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平的变化,以及临床症状改善情况。

1.2.2 临床症状判定标准 使用神经功能损伤程度评分(neurological severity scores, NSS)<sup>[8]</sup>:①患者下肢麻木、灼痛或刺痛 2 分;②乏力、下肢痉挛或隐痛 1 分;③无上述症状 0 分。④上述症状出现在足部 2 分,小腿 1 分,其他部位 0 分;⑤出现在白天 0 分,全天 1 分,夜间 2 分,若因疼痛或不适从睡眠中惊醒加 1 分。轻度:3~4 分;中度:5~6 分;重度:7~9 分。

1.2.3 标本的采集 所有 CAPN 患者均于住院第

2 天及治疗 2 周后晨起空腹抽取肘正中静脉血 5 ml,其中 2 ml 血液加肝素抗凝,混匀,立即低温离心后,取血浆置 -20℃ 冰箱待测。另外 3 ml 血液不加抗凝剂于另一试管中,分离血清后置 -20℃ 冰箱待测。

1.2.4 血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-6(interleukin -6, IL-6)的测定 用 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪,使用芬兰雷勃 MK3 全自动酶标仪,采用酶联免疫吸附法测定血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平,操作过程严格按照说明书进行。

#### 1.3 统计学处理

所有数据均使用 SPSS 18.0 软件统计处理,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗前,两组患者 NSS 评分无显著性差异( $P > 0.05$ )。治疗 2 周后与治疗前比较,两组 NSS 评分均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组 NSS 评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效(NSS 评分)比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数( <i>n</i> )	治疗前	治疗后
治疗组	21	218.37 $\pm$ 1.22	2.29 $\pm$ 1.14* $\Delta$
对照组	21	8.19 $\pm$ 1.26	4.57 $\pm$ 1.11*

注:\*为两组治疗后与治疗前分别比较, $P < 0.05$ ; $\Delta$ 为治疗后与对照组比较, $P < 0.05$ 。

#### 2.2 两组患者 TNF- $\alpha$ 及 IL-6 水平比较

两组患者在治疗前 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平比较,差异无统计学意( $P > 0.05$ )。2 组患者在治疗后 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平与治疗前比较,差异有统计学意( $P < 0.05$ );治疗组 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 ( <i>n</i> )	TNF- $\alpha$		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	21	32.16 $\pm$ 2.12	8.94 $\pm$ 1.23* $\Delta$	92.15 $\pm$ 8.76	34.26 $\pm$ 6.56* $\Delta$
对照组	21	31.02 $\pm$ 1.98	19.05 $\pm$ 1.68*	89.35 $\pm$ 9.97	57.12 $\pm$ 5.37*

注:\*为两组治疗后与治疗前分别比较, $P < 0.05$ ; $\Delta$ 为治疗后与对照组比较, $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

研究表明,慢性酒精中毒引起的神经系统损害以周围神经发病率最高<sup>[9, 10]</sup>, CAPN 是长期饮酒影响神经髓鞘物质磷脂类的合成与代谢而致周围神经脱髓鞘和轴索变性<sup>[11]</sup>所引起的。该病发展缓慢,长达数月至数年,表现为感觉、运动、自主神经和步态的异常,伴或不伴灼烧感的疼痛感为酒精性神经病具有代表性的首发和主要症状,患者极其痛苦并有致残可能,可出现振动觉损害,大部分较位置觉损害明显<sup>[12, 13]</sup>。随着病情进展,感觉、运动的体征及症状向肢体的近端发展,患者出现四肢腱反射减弱,感觉减退呈手套袜套样改变,最终可能会引起步态异常<sup>[14]</sup>。CAPN 的确切发病机理迄今为止尚不完全清楚。有研究表明<sup>[15, 16]</sup>,酒精可造成组织能量代谢及合成障碍,继而产生神经组织结构及功能异常,随后神经组织出现脱髓鞘和轴索变性样改变。且酒精可造成消化道损害及功能紊乱,直接影响营养物质的消化和吸收,使得 B 族维生素缺乏,导致神经细胞营养代谢障碍和紊乱,使神经元生物电活动异常,干扰神经物质的合成,最终导致 CAPN 的发生。

美国学者 Reed 等<sup>[17]</sup>在 1950 年从猪肝中分离得到硫辛酸并对其结构进行了深入研究。后来有研究表明,硫辛酸属于维生素 B 类化合物,在丙酮酸脱氢酶、 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶和氨基己酸脱羧酶等多酶复合体中起辅酶作用,对线粒体氧化代谢功能必不可少<sup>[7]</sup>。硫辛酸具有独特的氧化还原双向的氧化应激强效抑制性,其能抗氧化应激、抑制脂质过氧化、改善血管内皮细胞功能、增加神经营养血管的血流量及改善神经传导速度,其可通过增加神经  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性,保护血管内皮细胞,纠正神经肽类缺陷等机制来实现其对神经的保护功能<sup>[18]</sup>。本研究结果表明,经 2 周治疗后,与治疗前比较两组 NSS 评分均降低,且治疗组 NSS 评分明显低于对照组。表明硫辛酸对 CAPN 有确切疗效,这可能与其强烈的抗氧化应激、抑制脂质过氧化和改善血管内皮细胞功能有关,并且与其增加神经营养血管的血流量和改善神经传导速度等功能有关,与上述基础研究结果基本一致。

酒精引起 CAPN 的确切机制目前仍然不完全清楚。研究表明,酒精可导致血清中细胞因子的持续改变,使得促炎细胞因子表达增加后引起氧化应激反应<sup>[19]</sup>,最终导致自由基对神经的损伤是其引起

周围神经病变的重要因素之一<sup>[20]</sup>。机体氧化应激后巨噬细胞及施万细胞产生的  $\text{TNF-}\alpha$  和  $\text{IL-6}$  等细胞因子可直接激活伤害性感受器,也可引起炎症反应导致周围神经病变的发生<sup>[21]</sup>。因此,在周围神经损伤早期持续给予抗炎或抗氧化的药物,可有效抑制炎症细胞因子和氧化应激反应,从而减轻周围神经病变的发展<sup>[22]</sup>。有研究表明,  $\text{TNF-}\alpha$  及  $\text{IL-6}$  可影响神经系统炎症的发展进程,在周围神经的敏化中具有重要作用<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,经 2 周治疗后,2 组患者用药后与治疗前比较  $\text{TNF-}\alpha$  及  $\text{IL-6}$  水平均降低,且治疗组  $\text{TNF-}\alpha$  及  $\text{IL-6}$  水平明显低于对照组。从抗炎症反应及抗氧化角度间接证明了硫辛酸对 CAPN 有明确疗效,这可能与硫辛酸是强效的抗氧化剂,能够显著降低氧化应激反应,抑制炎症因子的表达,进而改善血管内皮功能等功能有关有关。

CAPN 的早期损害是可逆的,所以戒酒和及早治疗是关键。本研究表明,硫辛酸可显著降低 CAPN 患者  $\text{TNF-}\alpha$  及  $\text{IL-6}$  的水平,且临床症状改善明显,疗效优于甲钴胺,值得临床进一步推广应用及研究。但由于本实验纳入研究的病例数有限,故仍然需大样本、多中心、基础研究进一步证实。

### 参 考 文 献

- [1] 赵伟金,付钟果.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗酒精中毒性周围神经病效果观察[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(1): 105-107.
- [2] Ramachandran V, Watts LT, MafFi SK, et al. Ethanol-induced oxidative stress precedes mitochondrially mediated apoptotic death of cultured fetal cortical neurons[J]. J Neurosci Res, 2003, 74(4): 577-588.
- [3] Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism[J]. Alcohol Alcohol, 2009, 44(2): 115-127.
- [4] Golbidi S, Badran M, Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid[J]. Front Pharmacol, 2011, 2(3): 69-70.
- [5] 房秋香.中西医结合治疗慢性酒精中毒性周围神经病变临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(7): 31-32.
- [6] 陈泽响,陆磊.高压氧治疗糖尿病周围神经病机制研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(5): 479-483.
- [7] 冯昱,柳忠兰,王青,等.慢性酒精中毒性周围神经病(附 26 例临床分析)[J]. 中风与神经疾病杂志, 2002, 19(3): 173-174.
- [8] Harbo T, Andersen H, Overgaard K, et al. Muscle perform-

- ance relates to physical function and quality of life in long-term chronic inflammatory demyelinating poly radiculo neuropathy [ J ]. J Peripher Nerv Syst, 2008, 13 ( 3 ): 208-217.
- [ 9 ] 张虹,杜华,李本红,等.电生理学检查对慢性酒精中毒性周围神经病的诊断何时价值 [ J ].临床神经电生理学杂志,2002,11(4):237-239.
- [ 10 ] 李芳毅,杨期明.甲钴胺联合神经节苷酯治疗慢性酒精中毒性周围神经病的临床分析 [ J ].国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(2):126-129.
- [ 11 ] 付少红,贺斌.慢性酒精中毒性脑病 18 例临床分析 [ J ].中华神经科杂志,2004,37(2):185.
- [ 12 ] Koike H, Mori K, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status [ J ]. Neurology, 2001, 56(12):1727-1732.
- [ 13 ] Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy [ J ]. Curr Opin Neurol, 2006, 19(5):481-486.
- [ 14 ] Hawley RJ, Kurtzke JF, Armbrustmacher VW, et al. The course of alcoholic-nutritional peripheral neuropathy [ J ]. Acta Neurol Scand, 1982, 66(5):582-589.
- [ 15 ] 乐敏,厉有名.酒精所致多脏器损伤及其相关机制 [ J ].现代医药卫生,2005,21(4):417-420.
- [ 16 ] 刘玉梅,李晶鑫,张丽娟,等.高压氧治疗慢性酒精中毒性周围神经病的疗效观察 [ J ].中外医疗杂志,2015,15(1):32-33.
- [ 17 ] Reed LJ, Gunsalus IC, Schnakenberg GHF, et al. Isolation, characterization and structure of  $\alpha$ -lipoic acid [ J ]. J Am Chem Society, 1953, 75(6):1267-1270.
- [ 18 ] Vallianou N, Evangelopoulso A, Koutalas P. Alpha-Lipoic Acid and Diabetic Neuropathy [ J ]. Rev Diabetic Studies, 2009, 6(4):230-236.
- [ 19 ] Qin L, He J, Hanes RN, et al. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment [ J ]. J Neuroinflam, 2008, 8(10):72-73.
- [ 20 ] Fidanboyly M, Griffiths LA, Flatters SJ. Global inhibition of reactive oxygen species ( ROS ) inhibits paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy [ J ]. PLoS One, 2011, 6(9):22-25.
- [ 21 ] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain [ J ]. Cell, 2009, 139(2):267-284.
- [ 22 ] Padi SS, Kulkarni SK. Minocycline prevents the development of neuropathic pain, but not acute pain: possible anti-inflammatory and antioxidant mechanisms [ J ]. Eur J Pharmacol, 2008, 601(1):79-87.
- [ 23 ] Purwata TE. High TNF- $\alpha$  plasma levels and macrophages iNOS and TNF- $\alpha$  expression as risk factors for painful diabetic neuropathy [ J ]. J Pain Res, 2011, 4(3):169-175.