

α -硫辛酸改善胰岛素抵抗患者偏头痛症状

董治燕¹, 马彩霞², 王柳毅¹

1. 延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安 716000; 2. 延安大学附属医院护理部, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨 α -硫辛酸 (ALA) 对胰岛素抵抗 (IR) 患者偏头痛症状的改善作用。 **方法** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月接受治疗的 IR 偏头痛患者 80 例作为研究对象, 按照数字表法随机分为试验组 ($n=40$) 和对照组 ($n=40$)。试验组患者给予 ALA 联合常规改善 IR 药物治疗, 对照组患者给予常规改善 IR 药物治疗。比较两组患者在治疗前临床特征的差异, 治疗前后头痛发作频率、发作持续时间、发作程度、炎性细胞因子水平的差异; 治疗后临床疗效、药物不良反应发生情况的差异。 **结果** 两组患者治疗前在临床特征方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组对象具有可比性。治疗后, 两组患者头痛频率积分、头痛程度积分、头痛持续时间积分方面显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 试验组显著低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、C-反应蛋白、白细胞介素 (IL)-6 水平显著低于治疗前 ($P < 0.01$), 试验组显著低于对照组 ($P < 0.01$)。试验组治疗总有效率为 80.00%, 显著高于对照组的 50.00% ($P < 0.01$)。两组患者治疗后均未见恶心、腹痛、腹泻等消化道症状发生, 肝肾功能也未见异常。 **结论** ALA 联合常规改善 IR 药物治疗可显著改善 IR 患者炎性细胞因子水平及头痛症状, 临床疗效明确, 安全可靠。

关键词: α -硫辛酸; 胰岛素抵抗; 偏头痛; 炎性细胞因子; 头痛频率; 视觉模拟量表

中图分类号: R 747.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)12-1652-04

Alpha lipoic acid in the improvement of migraine symptoms in patients with insulin resistance

DONG Zhi-yan*, MA Cai-xia, WANG Liu-yi

* Department of Neurology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Corresponding author: WANG Liu-yi, E-mail: wangliuy661@163.com

Abstract: Objective To investigate the improvement of migraine symptoms in patients with insulin resistance (IR) by alpha lipoic acid (ALA). **Methods** A total of 80 IR patients with migraine who received treatment at Yan'an University Affiliated Hospital from January 2015 to December 2016 were selected and divided into experimental group and control group randomly ($n=40$, each). The experimental group patients received ALA combined with IR routine treatment, and control group patients received IR routine treatment, both groups were treated for one month. The clinical characteristics before the treatment, the frequency, duration, degree of migraine attack and levels of inflammatory cytokines before and after the treatment, and the clinical efficacy and adverse drug reactions after the treatment were compared between two groups.

Results The headache frequency score, headache degree score and headache duration score of the two groups were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$), and those scores were lower in experimental group after the treatment (all $P < 0.05$). The level of tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and interleukin (IL)-6 of the two groups were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$), and they were lower in experimental group compared with control group after the treatment (all $P < 0.05$). The clinical efficacy in experimental group was significantly higher than that in control group (80.00% vs 50.00%, $P < 0.05$). No digestive tract symptoms such as nausea, abdominal pain and diarrhea were found in both groups after treatment, and no abnormal liver and kidney functions were observed. **Conclusion** ALA combined with IR routine treatment could improve the inflammatory cytokines level and migraine symptoms in patients with IR, which has a significant clinical efficacy and reliable safety.

Key words: Alpha lipoic acid; Insulin resistance; Migraine; Inflammatory cytokine; Headache frequency; Visual analogue score

偏头痛是一类发作性且常为单侧的搏动性头痛,严重影响患者工作、学习和生活。大多数偏头痛患者伴有血糖和胰岛素反应的改变,这与一氧化氮代谢失调密切相关^[1]。有研究指出,低碳水化合物饮食联合二甲双胍可显著改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)偏头痛患者头痛症状^[2]。然而,并不是所有 IR 患者均耐受二甲双胍。 α -硫辛酸(alpha lipoic acid, ALA)作为丙酮酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶的辅助因子,具有保护神经、抗炎和降低 IR 的作用^[3-4]。既往关于 ALA 的研究多集中于 2 型糖尿病、自身免疫性甲状腺炎、帕金森病、溃疡性结肠炎等疾病^[5-8],关于 ALA 对 IR 患者偏头痛症状改善作用的研究报道缺乏。本研究探讨 ALA 对 IR 患者偏头痛症状的改善作用,为 IR 偏头痛患者临床治疗提供循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 前瞻性选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月来本院接受治疗的 IR 偏头痛患者 80 例作为研究对象,按照数字表法随机分为试验组($n=40$)和对照组($n=40$),试验组患者给予 ALA 联合常规改善 IR 药物治疗,对照组患者给予常规改善 IR 药物治疗。本研究获得本院医学伦理学委员会批准,且所有研究对象均知情同意。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:符合 2004 年国际头痛协会头面痛分类委员会制定的《头痛疾病的国际分类》中关于偏头痛的诊断标准^[9];年龄 ≥ 18 岁;病程 ≥ 1 年;无其他脏器严重疾病;由直系亲属知情同意并签署知情同意书,提供患者的详细资料。排除标准:其他类型(家族型偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛等)偏头痛;近 3 个月或长期服用任何抗菌药物及预防偏头痛药物;恶性肿瘤、自身免疫系统及血液系统疾病;精神及言语功能障碍;ALA 使用禁忌证;未签署治疗知情同意书。

1.3 治疗方法 对照组针对不同 IR 成因给予常规改善 IR 药物治疗,主要分为磺酰脲类、非磺酰脲类、胰岛素增敏剂、醛糖还原酶抑制剂及其他;试验组在对照组基础上给予 ALA 治疗,具体为 600 mg ALA (山东齐都药业,国药准字:H20100152)加入 250 ml 生理盐水中混匀静脉缓慢滴注,1 次/d,30 d 为 1 个疗程。所有患者口服 75 g 无水葡萄糖(溶于 250 ~ 300 ml 水中,10 min 内饮完),服糖前及服糖后 0.5、1、2 h 抽取静脉血 5 ml,检测餐后血糖及胰岛素水平。

记录患者的性别、年龄、身高、体重,计算 BMI = 体重(kg) \div 身高(m)²。所有患者入院及用药后 1 个

月时抽取清晨空腹静脉血 20 ~ 30 ml,3 000 rpm 离心 20 min 后分离血清, -80 °C 冰箱中冷冻保存备用。应用深圳雷杜公司 RT7200 全自动血液分析仪和日本奥林巴斯公司 AU2700 型全自动生化分析仪检测各生化指标,包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 、C-反应蛋白、白介素(IL)-6 水平。其中,C-反应蛋白水平采用散射比浊法测定;IL-6 采用酶联免疫吸附法测定;胰岛素采用放射免疫法测定。定量胰岛素敏感性检测指数(QUICKI) = $1/[lg \text{ 胰岛素(mU/L)} + lg \text{ 血糖(mg/dl)}]$ 。头痛频率积分:每月发作 5 次及以上记 6 分,3 ~ 4 次记 4 分,2 次及以下记 2 分,头痛由于睡眠或临时减轻而在 48 h 以内再次发作者视为 1 次发作,服药治疗后头痛有效缓解而在 2 d 内再次发作者视为 1 次发作。头痛程度积分:采用视觉模拟量表(VAS)法,VAS 8 ~ 10 分记 6 分,VAS 5 ~ 7 分记 4 分,VAS 1 ~ 4 分记 2 分。头痛持续时间积分: > 24 h 记 6 分,12 ~ 24 h 记 4 分, < 12 h 记 2 分。患者入院及治疗 1 个月后分别统计。临床疗效判断参照前人方法,分为治愈、显效、有效、无效四类,总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效)例数 \div 总例数 $\times 100\%$ ^[10]。

1.4 统计学分析 利用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验和配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前临床特征比较 两组患者治疗前在性别、年龄、BMI、吸烟史、嗜酒史、偏头痛类型、胰岛素抵抗成因、用药方案、病程、头痛频率积分、头痛程度积分、头痛持续时间积分、0 min 血糖、30 min 血糖、60 min 血糖、120 min 血糖、0 min 胰岛素、30 min 胰岛素、60 min 胰岛素、120 min 胰岛素、QUICKI、TNF- α 、C-反应蛋白、IL-6 方面差异无统计学意义($P > 0.05$),研究对象具有可比性。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后头痛发作频率、发作持续时间及发作程度比较 治疗后,两组患者头痛频率积分、头痛程度积分、头痛持续时间积分显著低于治疗前($P < 0.01$)。试验组显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后炎症细胞因子水平比较 治疗后,两组患者血清 TNF- α 、C-反应蛋白、IL-6 水平低于治疗前($P < 0.01$)。试验组显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗后临床疗效比较 试验组治疗总有效率为 80%,显著高于对照组的 50% ($P < 0.01$)。

见表 4。

2.5 两组患者治疗后药物不良反应发生情况比较

两组患者治疗后均未见恶心、腹痛、腹泻等消化道症状发生,肝肾功能也未见异常。

3 讨论

偏头痛严重影响患者工作、学习和生活,但其发病机制仍然未知。有研究指出,三叉神经血管脑膜反应、内源性疼痛控制系统障碍、血管源性学说、自主功能障碍、血管痉挛学说、家族遗传、离子通道障碍等理论与偏头痛发生密切相关^[11]。大多数偏头痛患者伴有血糖和胰岛素反应的改变,这与一氧化氮代谢失调密切相关^[1]。因此,寻找能有效改善 IR 偏头痛症状的药物是临床研究的热点。

ALA 是一种类似维生素的抗氧化剂和抗炎剂,在体内经肠道吸收后,进入人体各种细胞的深处能左右细胞运作,是细胞制造能量不可或缺的成分,可在细胞内外抵抗自由基,加强细胞的修复能力^[12]。ALA 能渗透到细胞的任何一个部分,可恢复肌肉活力、平衡血糖、促进葡萄糖的吸收^[13]。同时,ALA 能促使细胞吸收更多的营养,排出废物,修补受伤部位,增强免疫系统^[14]。既往研究证实,ALA 具有显著改善不同疾病所导致 IR 的作用,且在改善偏头痛患者临床症状方面具有优势^[5,10]。然而,ALA 应用于改善 IR 偏头痛患者症状的研究报道缺乏。本研究对 80 例 IR 偏头痛患者临床资料的分析,发现治疗后,两组

表 1 两组患者治疗前临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组(n=40)	对照组(n=40)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女,例)	12/28	10/30	0.25	0.62
年龄(岁)	45.26 ± 14.12	46.02 ± 14.11	0.24	0.81
BMI(kg/m ²)	25.01 ± 2.33	25.14 ± 2.07	0.26	0.79
吸烟史(例)	8	6	0.35	0.56
嗜酒史(例)	5	5	0	1
偏头痛类型(先兆/无先兆,例)	8/32	10/30	0.29	0.59
胰岛素抵抗成因(血管系统/血液系统/消化系统/内分泌系统/神经系统,例)	8/5/10/12/5	6/6/12/10/6	0.59	0.46
用药方案(磺酰脲类/非磺酰脲类/胰岛素增敏剂/醛糖还原酶抑制剂/其他,例)	12/10/8/5/5	10/11/10/6/3	0.66	0.44
病程(年)	12.02 ± 3.44	12.25 ± 3.08	0.32	0.75
头痛频率积分(分)	5.65 ± 1.06	5.41 ± 1.15	0.97	0.33
头痛程度积分(分)	4.88 ± 1.14	4.67 ± 1.08	0.85	0.40
头痛持续时间积分(分)	4.82 ± 0.99	4.72 ± 1.03	0.44	0.66
0 min 血糖(mg/dl)	89.62 ± 15.44	91.01 ± 14.06	0.42	0.67
30 min 血糖(mg/dl)	148.33 ± 23.54	150.31 ± 24.12	0.37	0.71
60 min 血糖(mg/dl)	125.62 ± 20.51	127.11 ± 21.03	0.32	0.75
120 min 血糖(mg/dl)	87.65 ± 15.66	89.19 ± 16.02	0.43	0.66
0 min 胰岛素(uU/ml)	17.03 ± 2.64	18.01 ± 1.94	1.89	0.06
30 min 胰岛素(uU/ml)	102.62 ± 20.51	103.81 ± 21.44	0.45	0.65
60 min 胰岛素(uU/ml)	115.62 ± 21.56	116.54 ± 22.06	0.46	0.64
120 min 胰岛素(uU/ml)	61.03 ± 14.02	60.48 ± 15.33	0.17	0.87
QUICKI	2.08 ± 0.22	2.09 ± 0.21	0.21	0.84
TNF-α(ng/L)	255.15 ± 35.26	249.26 ± 36.15	0.97	0.32
C-反应蛋白(mg/L)	7.55 ± 1.95	7.62 ± 1.64	0.25	0.81
IL-6(ng/L)	45.03 ± 6.32	44.51 ± 6.02	0.44	0.66

表 2 两组患者治疗前后头痛发作频率、发作持续时间及发作程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	头痛频率积分		头痛程度积分		头痛持续时间积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	5.65 ± 1.06	2.55 ± 0.38 ^a	4.88 ± 1.14	2.26 ± 0.28 ^a	4.82 ± 0.99	2.26 ± 0.41 ^a
对照组	40	5.41 ± 1.15	3.72 ± 0.31 ^a	4.67 ± 1.08	3.77 ± 0.34 ^a	4.72 ± 1.03	3.51 ± 0.52 ^a
t 值		0.97	15.09	0.85	21.68	0.44	11.94
P 值		0.33	<0.01	0.40	<0.01	0.66	<0.01

注:与治疗前相比,^aP<0.01。

表 3 两组患者治疗前后炎症细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α(ng/L)		C-反应蛋白(mg/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	255.15 ± 35.26	105.24 ± 20.12 ^a	7.55 ± 1.95	1.85 ± 0.27 ^a	45.03 ± 6.32	15.54 ± 2.43 ^a
对照组	40	249.26 ± 36.15	139.15 ± 22.14 ^a	7.62 ± 1.64	2.19 ± 0.41 ^a	44.51 ± 6.02	18.51 ± 3.44 ^a
t 值		0.97	9.12	0.25	4.38	0.44	6.52
P 值		0.32	<0.01	0.81	<0.01	0.66	<0.01

注:与治疗前相比,^aP<0.01。

表 4 两组患者治疗后临床疗效比较 (例)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
试验组	40	4	20	8	8	80.00
对照组	40	2	15	3	20	50.00
χ^2 值						7.91
P 值						<0.01

患者在头痛频率积分、头痛程度积分、头痛持续时间积分、TNF-α、C-反应蛋白、IL-6 水平均显著低于治疗前,表明常规改善 IR 用药治疗在改善 IR 的基础上,可显著改善偏头痛症状,而这或许与一氧化氮代谢调节机制有关。试验组头痛频率积分、头痛程度积分、

头痛持续时间积分显著低于对照组, TNF- α 、C-反应蛋白、IL-6 炎性细胞因子水平显著低于对照组, 总有效率显著高于对照组, 提示 ALA 或可通过改善 IR 偏头痛患者炎性细胞因子水平发挥其临床价值。另外, 两组患者治疗后均未见恶心、腹痛、腹泻等消化道症状, 肝肾功能也未见异常, 表明 ALA 联合常规改善 IR 用药治疗 IR 偏头痛患者在临床上安全可靠。ALA 改善 IR 偏头痛患者临床症状的作用机制还需后期进一步探讨。李超等^[10]通过观察 ALA 对偏头痛防治的临床效果, 发现 ALA 防治偏头痛疗效确切。Cavestro 等^[15]研究指出, ALA 的临床应用可减少 IR 偏头痛患者的治疗次数和治疗天数。何秋等^[16]研究指出, ALA 可减弱偏头痛大鼠模型中 p-ERK1/2 的表达, 并可能具有防治偏头痛的作用。本研究与上述研究结论大体一致。

本研究存在以下局限性: 单中心研究, 样本量较少, 制约本研究结论的准确性; 纳入的患者可能未排除其他未知影响因素, 对结论也会造成影响; 本研究常规改善 IR 用药方案中磺酰脲类、非磺酰脲类、胰岛素增敏剂、醛糖还原酶抑制剂等可能影响 ALA 的临床效果。总之, ALA 联合常规改善 IR 用药治疗可显著改善 IR 患者炎性细胞因子水平及头痛症状, 临床疗效明确, 安全可靠。

参考文献

- [1] Fava A, Pirritano D, Consoli D, et al. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a cross-sectional study[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(2): 267-272.
- [2] Bernecker C, Ragginer C, Fauler G, et al. Oxidative stress is associated with migraine and migraine-related metabolic risk in females[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(10): 1233-1239.
- [3] Hu H, Wang C, Jin Y, et al. Alpha-lipoic acid defends homocysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80(1): 63-72.
- [4] Petronilho F, Florentino D, Danielski L G, et al. Alpha-lipoic acid attenuates oxidative damage in organs after sepsis[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1): 357-365.
- [5] Dworacka M, Chukanova G, Iskakova S, et al. New arguments for beneficial effects of alpha-lipoic acid on the cardiovascular system in the course of type 2 diabetes[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 117(1): 41-47.
- [6] 蔡婷, 魏操, 翟素珍, 等. α -硫辛酸促进帕金森病大鼠黑质细胞铁转出的机制[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(1): 35-40.
- [7] 孙菁, 孙明军. α -硫辛酸对溃疡性结肠炎小鼠 Th17 相关炎症因子表达影响研究[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(11): 1448-1451.
- [8] 胡德龙, 冯耀然. α -硫辛酸联合丁苯酞治疗糖尿病周围神经病变对患者 MCV、SCV 及预后的影响[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(4): 504-506.
- [9] Jes Olesen, Peter Goadsby, Tim Steiner. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition[J]. *Lancet Neurology*, 2013, 2(12): 720.
- [10] 李超, 王凤志, 何秋, 等. α -硫辛酸对偏头痛疗效的临床研究[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(3): 345-347.
- [11] Gazerani P, Cairns BE. Dysautonomia in the pathogenesis of migraine[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 18(2): 153-165.
- [12] Khalili M, Soltani M, Moghadam SA, et al. Effect of alpha-lipoic acid on asymmetric dimethylarginine and disability in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial[J]. *Electron Physician*, 2017, 9(7): 4899-4905.
- [13] Luo T, Gang L, Long M, et al. Treatment of cadmium-induced renal oxidative damage in rats by administration of alpha-lipoic acid[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(2): 1832-1844.
- [14] Monasta G, De GS, Gilaker MS, et al. Immunomodulatory activities of alpha lipoic acid with a special focus on its efficacy in preventing miscarriage[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(12): 1695-1708.
- [15] Cavestro C, Bedogni G, Molinari F, et al. Alpha-lipoic acid shows promise to improve migraine in patients with insulin resistance: a 6-month exploratory study[J]. *J Med Food*, 2018, 21(3): 269-273.
- [16] 何秋, 肖明明, 罗文娟, 等. 抗氧化剂硫辛酸对实验性偏头痛大鼠细胞外信号调节激酶 1/2 的作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2014, 31(1): 55-58.

收稿日期: 2018-05-23 编辑: 王国品