文章编号:1000-5404(2013)13-1427-03

短篇论著

盐酸度洛西汀与加巴喷丁治疗糖尿病周围神经痛的疗效对比分析

谭明红,江雪舒,张 晓,肖惟引,郑焱玲,魏 平 (400038 重庆,第三军医大学西南医院内分泌科)

[摘要] **目的** 观察盐酸度洛西汀与加巴喷丁治疗糖尿病周围神经痛的疗效。**方法** 将2010年1月至2012年4月在我院内分泌科收治住院的糖尿病周围神经痛患者100例,其中男性53例,女性47例,年龄(64.3±8.7)岁,简单随机分2组:①盐酸度洛西汀组(n=53),②加巴喷丁组(n=47),两组共治疗8周,分别于治疗前,治疗后1周、8周采用视觉模拟评分方法(visual analogue scale,VAS)及健康调查简易量表(medical outcomes study,SF-36)进行疼痛评分并记录不良反应。**结果** VAS评分:度洛西汀组从治疗前的(70.3±7.8)降低至治疗后1周的(41.4±5.6)和治疗后8周的(23.5±3.2),加巴喷丁组从治疗前的(72.4±7.5)降低至治疗后1周的(45.3±6.5)和治疗后8周的(26.7±3.4);SF-36:度洛西汀组从治疗前的(74±6)降低至治疗后1周的(44±4)和治疗后8周的(27±3),加巴喷丁组从治疗前的(73±7)降低至治疗后1周的(47±5)和治疗后8周的(23±5)。经秩和检验或χ^2检验,差异没有统计学意义(P>0.05)。度洛西汀组不良反应明显低于加巴喷丁组,差异有统计学意义(P<0.01)。**结论** 度洛西汀治疗糖尿病周围神经痛疗效与加巴喷丁相当,但不良反应少。

[关键词] 盐酸度洛西汀;加巴喷丁;糖尿病周围神经痛;视觉模拟评分;健康调查简易量表
[中图法分类号] R587.2; R745.05; R971 [文献标志码] A

糖尿病周围神经痛是糖尿病最常见的并发症之一,在糖尿病患者中的发病率为16%,未报道的有12.5%,39%的患者未进行针对性治疗[1]。目前国内对症治疗药物有甲钴胺、α-硫辛酸、抗惊厥药物(加巴喷丁等)、三环类抗抑郁药(TCA)(阿米替林等)、度洛西汀等[2]。盐酸度洛西汀为选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI),是FDA(2004年9月3日)首个批准用于糖尿病周围神经痛的SNRI[3]。度洛西汀在我国2007年4月上市,加巴喷丁在2006年11月被欧洲神经病学会联盟推荐为治疗多种神经痛的一线药物[4],国内比较两者对于糖尿病周围神经痛的有效性和安全性的研究相对较少,因此我们观察了两个药物在糖尿病周围神经痛中的疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月至2012年4月在本科住院的糖尿病周围神经痛100例,其中男性53例,女性47例,年龄(64.3±8.7)岁。入选标准:①糖尿病符合WHO 1999年的诊断标准;②有自发性神经痛和麻木等表现,下肢为主,呈烧灼样、刀割样、针刺样疼痛,常伴有夜间加重和/或睡眠障碍;③患者踝反射、10g单尼龙丝检查压力觉、128Hz音叉振动觉、针刺痛觉均为缺失者;④神经传导速度(NCV)有2项或2项以上减慢;⑤排除其他病变:颈腰椎病变、脑梗死、格林巴利综合征、维生素B_{12}缺乏症、甲状腺功能减退症、酒精中毒、尿毒症、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变(CIDP)、肿瘤压迫、炎症等。

1.2 分组

将符合入选标准的100例患者简单随机分为2组,经患者知情同意后分别予以盐酸度洛西汀与加巴喷丁。入组后对所有采用VAS及SF-36进行疼痛评分。两组间一般情况及疼痛评分均无统计学意义(P>0.05),具有可比性,见表1。

1.3 治疗方法

两组在糖尿病综合治疗基础上,所有患者空腹血糖均达到7 mmol/L:①度洛西汀组给予盐酸度洛西汀60 mg/d,连续8周;②加巴喷丁组给予加巴喷丁:参考Rowbotham投药方法:第1天晚睡前口服1次300 mg,以后每天增加300 mg,第1周,900 mg/d;第2周,1800 mg/d;第3周,2400 mg/d;第4周,3600 mg/d,在患者能够耐受的前提下,最高达每天3600 mg,共8周。治疗过程中,每周进行VAS及SF-36疼痛评分,并同时监测血糖、血压,记录患者不良反应种类及程度等。

表1 2组糖尿病周围神经痛患者治疗前一般情况及疼痛评分比较

组别	n	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	男/女(例)	高血压(%)	糖化血红蛋白(%,$\bar{x}\pm s$)	尿微量白蛋白(mg/dL,$\bar{x}\pm s$)	VAS(mm,$\bar{x}\pm s$)	SF-36(n,$\bar{x}\pm s$)
盐酸度洛西汀组	53	64.2±7.9	27/26	49.06	7.82±2.10	22.7±4.8	70.3±7.8	74.0±6.0
加巴喷汀组	47	64.7±10.7	26/21	48.94	7.69±2.03	24.8±7.8	72.4±7.5	73.0±7.0

[通信作者] 魏 平,E-mail:wp301@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130329.1016.006.html(2013-03-29)

1.4 疗效判断标准

采用VAS及SF-36评估治疗前及治疗后第1、8周患者疼痛程度,VAS是使用1条长约10 cm的游动标尺,两端分别为"0"分端(表示无痛)和"10"分端(表示难以忍受的剧痛)。SF-36量表由36个单项组成,得分为0分(最差)~100分(最好)。

1.5 统计学分析

所得资料全部输入SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计量资料用$\bar{x} \pm s$表示。组内均数前后比较用配对资料t检验,两组间均数比较用成组t检验。等级资料用百分数法表示,两组比较用秩和检验。两组率的组比较用Fisher精确概率检验。

2 结果

2.1 疗效

两组经治疗后1周及8周,度洛西汀组与加巴喷丁组相当,经秩和检验或χ^2检验,差异没有统计学意义(表2)。

表2 2组糖尿病周围神经痛患者治疗后1、8周VAS及SF-36评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VAS			SF-36		
		0周	1周	8周	0周	1周	8周
度洛西汀组	53	70.3±7.8	41.4±5.6	23.5±3.2	74±6	44±4	27±3
加巴喷丁组	47	72.4±7.5	45.3±6.5	26.7±3.4	73±7	47±5	23±5

2.2 不良反应

度洛西汀组:恶心11例、口干10例,心慌3例,腹泻2例,嗜睡2例,不良反应发生率为22.64%。加巴喷丁组:口干16例,嗜睡12例,乏力11例,恶心8例,眩晕7例,不良反应发生率为38.29%。两组比较度洛西汀组不良反应明显低于加巴喷丁组,具有统计学差异($P<0.01$)。

3 讨论

糖尿病周围神经痛是常见的糖尿病周围神经病变[5],其发病机制与神经细胞上离子通道的变化、胶质细胞在疼痛传递信号中的作用以及中枢神经系统等共同相关[6]。糖尿病周围神经痛不仅使患者存在疼痛,生活质量下降,同时易导致糖尿病足部溃疡,还常常导致足部变形,增加损伤的机会[7]。慢性疼痛与抑郁在发病机制上有许多重叠,因此许多抗焦虑、抑郁的药物可以治疗疼痛[8]。

鉴于痛性神经病变的高发率及严重后果,2011年4月11日,美国神经病学会(AAN)、美国神经肌肉和电子诊断医学会及物理医学与康复学会共同发布了《糖尿病神经病变疼痛(PDN)处理指南》,抗惊厥药普瑞巴林被推荐为有效的药物,为A级证据,其他可能有效的药物有抗惊厥药加巴喷丁和丙戊酸钠,抗抑郁药物阿米替林、文拉法辛和度洛西汀,以及一些其他药物,如辣椒辣素和硝酸异山梨酯喷雾剂等。阿片类右美沙芬、硫酸吗啡、曲马多和羟考酮对PDN治疗可能有效。在非药物治疗方面,神经电刺激可能有效[1]。但有史以来规模最大的一项用于治疗糖尿病周围神经性疼痛的(COMBO-DN)试验表明,在治疗耐药的患者上,度洛西汀初始治疗比普瑞巴林有更好的镇痛效果[9]。Raskin等[10]研究发现对糖尿病神经痛者而言,度洛西汀有明显的镇痛作用。而大量的小样本试验也表明,疼痛越严重的患者,度洛西汀治疗反应越好,更容易实现疼痛缓解[11]。Boyle等[12]研究发现阿米替林、度洛西汀、普瑞巴林的镇痛效果之间没有显著差异,但度洛西汀的副反应明显低于以上两者,这成为了决定最佳治疗糖尿病周围神经性疼痛的关键指标。Pergolizzi等[13]研究提示度洛西汀60 mg/d是疼痛患者的有效选择。Skljarevski等[14]研究提示度洛西汀最常见的不良反应为恶心、嗜睡、头痛,但40至60 mg/d可达到治疗糖尿病周围神经痛的有效性,同时具有良好的耐受性。

本研究显示度洛西汀不仅在疗效上优于加巴喷丁,而且度洛西汀不良反应明显低于加巴喷丁,同时度洛西汀每日只需口服1粒胶囊,患者依从性明显优于加巴喷丁,因此是糖尿病周围神经痛患者的一个优良选择。

参考文献:

[1] Bril V, England J, Franklin G M, *et al*. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation[J]. Neurology, 2011, 76(20): 1758-1765.

[2] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会制定. 糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638-640.

[3] Thor K B, Kibry M, Viktrup L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine[J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(8): 1349-1355.

[4] Bennett M I, Simpson K H. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain[J]. Palliat Med, 2004, 18(1): 5-11.

[5] 于化梅, 张玲, 姜友昭, 等. 2型糖尿病周围神经病变的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(13): 1145, 1148.

[6] 李春雨, 寇珍珍, 李辉, 等. 糖尿病性痛发生机制的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28(4): 431-434.

[7] Hauser W, Bartram C, Bartram-Wunn E, *et al*. Adverse events attributable to nocebo in randomized controlled drug trials in fibromyalgia syndrome and painful diabetic peripheral neuropathy: systematic review[J]. Clin J Pain, 2012, 28(5): 437-451.

[8] 闻洁曦, 邢国刚. 慢性疼痛与抑郁关系的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(7): 436-440.

[9] Abstracts of the 48th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting of the European Association for the Study of

Diabetes. October 1 – 5, 2012. Berlin, Germany[J]. Diabetologia, 2012, 55(Suppl 1): S7 – 537.

[10] Raskin J, Pritchett Y L, Wang F, *et al*. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic perperal neuropathic pain[J]. Pain Med, 2005, 6(5): 346 – 356.

[11] Yuen E, Gueorguieva I, Bueno-Burgos L, *et al*. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic models for duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain[J]. Eur J Pain, 2013, 17(3): 382 – 393.

[12] Boyle J, Eriksson M E, Gribble L, *et al*. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life[J]. Diabetes Care, 2012, 35(12): 2451 – 2458.

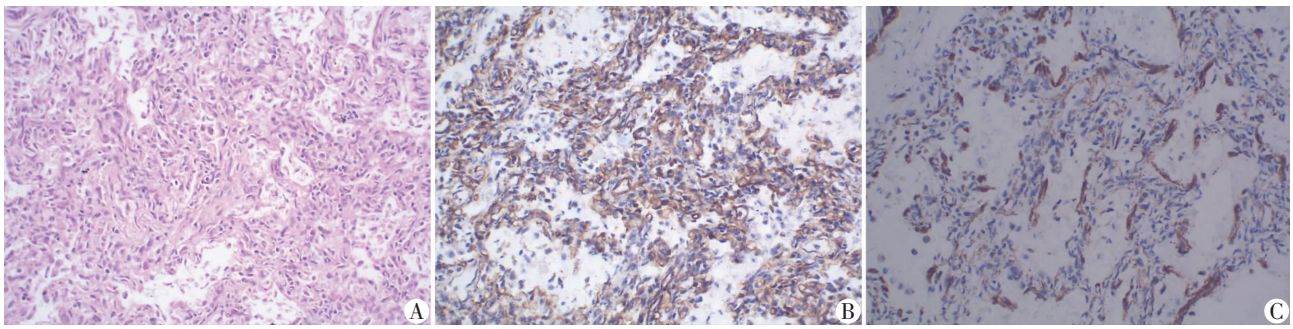
[13] Pergolizzi J V Jr, Raffa R B, Taylor R Jr, *et al*. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain[J]. Pain Pract, 2013, 13(3): 239 – 252.

[14] Skljarevski V, Frakes E P, Sagman D, *et al*. Review of Efficacy and Safety of Duloxetine 40 to 60 mg Once Daily in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathic Pain[J]. Pain Res Treat, 2012, 2012: 898347.

（收稿：2013-01-17；修回：2013-03-21）

（编辑 栾 嘉）

（上接 1419 页）



A：(HE ×200)；B：肺间质梭形细胞部分表达 CD34 (Envision 二步法 ×200)；C：肺间质梭形细胞部分表达 SMA (Envision 二步法 ×200)

图 1 先天性肺发育不全新生儿尸体肺脏组织病理学变化

羊水吸入成分。病理诊断：①新生儿先天性肺发育不全；②脑水肿(中度)；③心肌间质水肿；④肝细胞水肿(轻度)。死亡原因：新生儿先天性肺发育不全，肺换气功能障碍导致呼吸衰竭而死亡。

3 讨论

Schneider 根据肺发育停滞的不同阶段，将先天性肺发育不全分为 3 型：Ⅰ型：先天性肺缺如，即一侧肺、血管、支气管完全缺如；Ⅱ型：先天性肺发育不全，即一侧肺组织，仅有一支气管盲端；Ⅲ型：先天性肺发育不良，即肺组织与支气管均存在，但未达到肺正常发育程度。本例为Ⅲ型，即双肺组织与支气管均存在，但双肺细小支气管及肺泡壁毛细血管数量减少，肺泡上皮细胞减少，甚至缺乏，部分肺泡腔小而不规则或呈肺不张表现，肺泡壁明显增厚，肺间质内大量梭形细胞增生。免疫组化示部分梭形细胞表达 CD34 及 SMA，说明肺泡壁毛细血管未发育成熟；CK、TTF1 在肺泡上皮细胞未表达，表明肺泡上皮细胞未发育。肺泡毛细血管和肺泡上皮细胞未完全发育以及肺泡间隔增厚导致胎儿出生后不能形成有功能的肺泡，使肺换气功能障碍，导致其呼吸窘迫及呼吸衰竭。

本病临床表现和预后与发病年龄、病变类型程度以及有无合并其他严重畸形有关。本例肺发育不全病变范围广泛，程度重导致新生儿在出生后即出现重度窒息，即使经积极抢救亦在短期内死亡。先天性肺发育不全多伴有其他器官的异常，本例未发现伴有其他器官的异常，其病因不甚明确。可能与遗传及孕妇风疹病毒感染或缺乏维生素 A、D 所致胚胎肺组织分化不全有关[2-3]。

对于先天性肺发育不全的胎儿，如何在其出生前准确检测出患有该病及其类型、范围或严重程度，做出预先处置，减少新生儿的死亡率及提高其存活后的健康，是人们非常关注的问题。目前产前超声是其主要影像学诊断手段。研究表明 MRI 在先天性肺发育异常中有较高的诊断价值，能清晰显示患侧肺的有无、残余肺体积大小，能提高其产前诊断的敏感性和准确率，为异常胎儿的处理提供科学的产前依据[4]。但其研究的数量较少，对胎儿先天性肺发育不全诊断的准确率及敏感性有待进一步证实。

参考文献：

[1] Aghabiklooei A, Goodarzi P, Kariminejad M H. Lung hypoplasia and its associated major congenital abnormalities in perinatal death: an autopsy study of 850 cases[J]. Indian J Pediatr, 2009, 76(11): 1137 – 1140.

[2] Berrocal T, Madrid C, Novo S, *et al*. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology[J]. Radiographics, 2004, 24(1): e17.

[3] 李美琼，蒙国照，陈秋月. 新生儿先天性肺泡发育不全尸检 1 例[J]. 国际病理科学与临床杂志，2010，30(6)：543 – 546.

[4] 王静蕾，董素贞，朱铭，等. 胎儿先天性肺发育异常 MRI 的诊断[J]. 医学影像学杂志，2011，21(6)：842 – 845.

（收稿：2013-03-18；修回：2013-04-10）

（编辑 汪勤俭）