

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0001-06

糖尿病周围神经病变的药物治疗现状

【作者】 钟历勇

首都医科大学附属北京天坛医院内分泌科 (北京 100050)

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 B

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是常见的糖尿病微血管慢性并发症之一, 英国糖尿病前瞻性研究发现超过 11% 的患者在糖尿病确诊的同时就已经存在明显的 DPN。由于 DPN 累及神经部位不同, DPN 的定义、诊断标准、判定方法的不同, 且临床表现差异很大, 其真正的发病率难以准确估计, 造成文献报道 DPN 发病率分别为 10% ~ 90% 不等, 如通过电生理检查 DPN 患病率可高达 90%^[1]。我国住院糖尿病患者中周围神经病变的发生率为 60.3%, 最常见的是远端对称性多发性神经病变和糖尿病自主神经病变^[2]。

DPN 的发病机制较为复杂, 认为与高血糖毒性、氧化应激、微血管病变、神经生长因子缺乏以及自身免疫等多种致病因素相互作用导致神经细胞损伤、神经纤维缺血性脱髓鞘有关^[1]。糖尿病自主神经病变极为复杂, 常涉及到心血管、消化、泌尿生殖等多个系统, 治疗多以对症治疗为主, 本文暂不讨论。DPN 的药物治疗包括糖尿病基础疾病的治疗、病因治疗及对症治疗几方面, 但需要强调的是积极且严格地控制血糖是治疗糖尿病周围神经病变最根本的措施。

1 严格控制血糖为治疗 DPN 的关键措施

1.1 DPN 糖代谢控制目标

糖化血红蛋白 (HbA1c) 是糖尿病控制的主要指标, 因为 HbA1c 可反映 2 ~ 3 月平均血糖水平, 大约每 3 个月需要测定 HbA1c, 以明确患者的糖代谢控制标准是否达到或维持在目标值以内。HbA1c 的降低与糖尿病微血管病变和神经病变并

发症的减少有明显的关系, 也可能降低大血管并发症, 对大多数糖尿病患者 HbA1c 的目标值应 <6.5%, 在确保没有显著的低血糖时对个别患者 HbA1c 目标值应尽可能接近正常, 即 HbA1c <6%。对于有严重低血糖病史、预期寿命有限、年龄较小的儿童或高龄以及伴有其他疾病的个体, 其糖代谢控制目标应该适当放宽。糖尿病患者伴严重急性并发症、手术前、急性心肌梗塞后以及妊娠期宜积极应用胰岛素控制血糖^[3]。

高血糖毒性与包括神经病变在内的微血管并发症关系密切, 循证医学已证实严格控制血糖可有效地降低糖尿病微血管并发症的发病率。糖尿病控制与并发症研究 (DCCT) 发现, 严格血糖控制的糖尿病患者糖尿病神经病变的发生率下降 60%^[4]; 英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 亦证实^[5], 良好的血糖控制可以阻止微血管并发症的进展, 目前大多国际或区域性糖尿病组织多将血糖控制的靶目标推荐为糖化血红蛋白 (HbA1c) <6.5%。

1.2 DPN 糖代谢控制的治疗策略

2006 年美国糖尿病协会 (ADA) 与欧洲糖尿病研究会 (EASD) 就 2 型糖尿病个体高血糖的控制方案达成共识, 强调对于初诊断的 2 型糖尿病早期生活方式干预联合二甲双胍治疗的重要性, 随后可根据 HbA1c 是否达标的情况, 酌情增加联合治疗药物 (包括早期开始胰岛素治疗), 以作为 2 型糖尿病糖代谢达标和维持 (即大多数患者 HbA1c <6.5%) 的治疗措施。对于糖尿病症状较严重, 且血糖 >13.9 ~ 16.7 mmol · L⁻¹, 伴有体重下降和微血管并发症 (如周围神经病变、视网

膜病变和糖尿病肾病)的个体,早期开始使用胰岛素治疗是较安全和有效的治疗策略。推荐1型糖尿病的胰岛素治疗应包括给予中效或长效的基础胰岛素,并联合餐前的速效胰岛素治疗。对大多数1型和2型糖尿病均需要根据血糖的监测情况适时地调整餐前胰岛素与基础胰岛素的比例与剂量,以利血糖控制达到靶目标范围。无论1型或2型糖尿病伴DPN的患者均宜遵循上述治疗策略,以利有效地使HbA_{1c}达到治疗靶目标,阻止DNP的进一步发展。

2 DPN的病因治疗药物

2.1 抗氧化应激治疗药物 α -硫辛酸

高血糖与氧化应激关系密切,氧化应激导致神经损伤是糖尿病神经病变发病机制之一。 α -硫辛酸为抗氧化应激治疗药物,可通过减少循环中氧化应激的产物,改善神经组织的缺血缺氧等机制而起到病因治疗的作用^[6]。

2.1.1 α -硫辛酸的可能作用机制 ① α -硫辛酸通过抑制脂质过氧化,增加神经组织内GSH水平,阻止高血糖诱导的糖尿病动物模型GSH过氧化物酶水平的下降^[6-8]。② α -硫辛酸可通过纠正高血糖引起的内皮衍生性超极化因子和NO的异常,调节NO介导的内皮细胞依赖性血管舒张等途径来增加神经营养血管的血流量,同时通过阻止神经外膜细动脉超氧化物的形成,恢复内皮依赖性的血管舒张功能^[9]。③研究发现 α -硫辛酸可以使STZ诱导的糖尿病大鼠坐骨神经、大隐静脉感觉神经已下降的传导速度增快^[6]。④ α -硫辛酸通过增加DPN周围神经组织已下降的 Na^+/K^+ -ATP酶活性^[10],使得周围神经能量消耗的主要通路恢复,有利于小神经纤维的神经传导的恢复。⑤ α -硫辛酸可抑制晚期糖基化终末产物(AGEs)所诱导的氧化应激损伤,保护血管内皮细胞,还可使细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达下调,减少内皮细胞因子和内皮素的表达,缓解内皮功能紊乱^[9]。

2.1.2 α -硫辛酸的循证医学研究 迄今为止,已有15项有关 α -硫辛酸的临床试验研究。早在1980年德国Sachse等初次将其应用于临床,结果表明 α -硫辛酸可以改善DPN的临床症状。随后的一系列临床研究证实了 α -硫辛酸治疗DPN的有效性;1995年德国Zeigler等进行的 α -硫辛酸治疗DPN的研究(ALADIN I),首次评估了 α -硫辛酸的疗效,结果表明 α -硫辛酸 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,共3周,可明显缓解DPN患者的麻木、疼痛、烧灼感等症状^[11]。1999年德国有关 α -硫辛酸治疗DPN研究(ALADIN III),该研究共有509个患者参加,先予 α -硫辛酸 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注3周后,再继续口服 α -硫辛酸 600 mg 每天3次,6月后,结果显示,与安慰剂组相比神经系统受损评分下降,并观察到可以改善临床神经症状^[12]。2003年俄国的症状性糖尿病神经病变研究(SYDNEY)表明, α -硫辛酸 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 静滴3周,可明显减轻糖尿病患者如麻木、疼痛等感觉性症状, α -硫辛酸组患者的症状总评分(TSS)与基线相比,平均改善5.7分,明显加快其神经传导速度^[13]。SYDNEY研究在2006年进行的2期临床研究表明,口服 α -硫辛酸 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 连续5周,同样显著改善患者的临床症状,且与对照组相比,不良反应的发生率无显著性差异^[14]。Ziegler等对ALADIN I、ALADIN III、SYDNEY及 α -硫辛酸对糖尿病神经病变的神经系统功能改善评估(NATHAN II)等4个随机、双盲、安慰剂对照临床试验共1258名受试者进行荟萃分析,结果表明, α -硫辛酸 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注3周,可明显改善DPN的临床症状,增加神经传导速度,不良反应事件的发生率与安慰剂相比无显著差异^[15]。

2.1.3 α -硫辛酸的临床应用 α -硫辛酸 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注,2~3周为一疗程,可改善DPN的临床症状;口服 α -硫辛酸 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,5周为一疗程。不良反应主要为剂量依赖性的恶心,治疗

期间需密切监测糖尿病患者血糖的变化^[15]。

2.2 神经营养与修复药物甲钴胺（甲基维生素 B₁₂）

2.2.1 甲钴胺的作用机制 甲钴胺较非活性维生素 B₁₂更易进入神经细胞内，甲钴胺是蛋氨酸合成酶的辅酶，该酶促进髓鞘的主要成分卵磷脂的合成，与髓鞘、核糖核体膜、线粒体膜、突触及受体等的功能有关，可促进神经元内核酸和蛋白质的合成，改善神经元和施旺氏细胞的代谢合成，促进神经元轴突的生长，使轴突分叉增多。神经髓鞘再生有助于恢复朗飞氏结间长度，促进轴浆的传递速度，改善神经传导速度。甲钴胺还可增加乙酰胆碱等神经递质的代谢活性，恢复被减少的神经传递物质^[16-19]。

2.2.2 甲钴胺的临床疗效 甲钴胺治疗后观察到可缓解肢体麻木、凉冷、乏力、痛觉过敏等症状，平均治疗 12 周后，肢体自发性疼痛和麻木可改善 73% 和 75%，患肢的感觉减退，灼热，冰冷，干燥以及排尿困难等自主神经症状的改善率分别为 55%，52%，59%，53%，63%^[20]。

2.2.3 甲钴胺的临床应用 可采用静滴、肌注、口服序贯治疗。静脉滴注，500 ~ 1000 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，14d 为 1 疗程；肌肉注射，500 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，14d 或更长为 1 疗程；最后改为口服 500 μg ，每天 3 次；每 3 个月至半年重复 1 次。未见严重不良反应的报道。注意静滴、肌注应用时需要避光。

2.3 醛糖还原酶抑制剂依帕司他

既往研究和应用的醛糖还原酶抑制剂较多，如菲达瑞斯（fidarestat）、依贝司他（epalrestat）、Tolrestate，Zenarestat 等，但大多由于疗效和安全性受到质疑，临床应用受到一定的限制，部分已停止使用。现阶段我国仍在应用的醛糖还原酶抑制剂是依贝司他。

2.3.1 依帕司他的作用机制 依帕司他为醛糖还原酶抑制剂，通过可逆性抑制醛糖还原酶而发挥作用^[21]。依帕司他通过抑制醛糖还原酶的活性而减少山梨醇和果糖在神经细胞内的堆积，恢复肌

醇及钠-钾 ATP 酶活性，抑制蛋白激酶 C 信号通路、增加内皮细胞一氧化氮的生成，抑制高糖介导的中性粒细胞。内皮细胞黏附及内皮黏附因子的表达，减少糖尿病患者羧甲基赖氨酸产物及其前体物质水平^[22,23]。依帕司他还可改善 DPN 动物模型神经传导速度、神经纤维的水肿及神经的形态学异常，促进神经再生^[24]。

2.3.2 依帕司他的临床应用 依帕司他口服 50mg，每天 3 次，对减轻疼痛及改善神经电生理指标均有一定效果，耐受性好。

2.4 改善微循环药物

通过改善微循环，提高神经细胞的供血供氧。常用药物及各自的作用机制、用法及副作用分述如下，可酌情选用。

2.4.1 前列腺素 E 及其类似物 如前列地尔注射液，可增加神经内膜血流，用法 10 μg 稀释后静滴或静注，每天 1 次，14d 为 1 疗程。

2.4.2 血管紧张素转换酶抑制剂和钙拮抗剂 扩张血管，增加神经血流量及神经内毛细血管密度，改善神经缺血、缺氧而缓解 DPN 症状。

2.4.3 抗血小板聚集及血管扩张药物 如阿司匹林、塞氯匹定、西洛他唑，通过抗血小板聚集改善微循环；胰激肽释放酶、己酮可可碱、山莨菪碱、活血化瘀等药物可改善微循环。

2.5 其他病因治疗进展

2.5.1 C 肽 既往认为 C 肽没有生物活性，但近期发现在 1 型糖尿病患者中 C 肽有许多生理作用。1 型糖尿病患者体内 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 eNOS 有缺陷。C 肽作用机制可能是通过激活 G 蛋白耦联膜受体，兴奋钙依赖信号通路从而激活 Na⁺-K⁺-ATP 酶和内皮细胞源性一氧化氮合成酶（eNOS）；应用 C 肽治疗可减轻 1 型糖尿病周围神经病变的早期症状；目前发现只有 C 肽缺乏的糖尿病患者对 C 肽替代治疗有一定效果^[25-28]。

2.5.2 人重组神经生长因子（rhNGF） rhNGF 是惟一进行临床研究的神经营养因子，未发现对

治疗糖尿病神经病变有明显疗效,但其临床应用相对安全;肌醇可增加神经细胞内肌醇水平和钠-钾 ATP 酶的活性,改善神经传导速度,早期应用肌醇可有一定的疗效,但疗效起效慢;神经节苷脂(GS)是神经系统糖脂的主要成分,参与细胞膜的构成。GS可以改善运动神经传导速度,使再生神经纤维直径增大,并且GS能进入神经细胞膜,激活离子泵酶的活性;牛磺酸可以改善运动神经传导速度,部分增加混合神经血流量。对糖尿病周围神经病变可能有一定防治作用;亚麻酸能明显改善神经的生理功能和神经病变的临床症状。亚麻酸需与其他药物如醛糖还原酶抑制剂相结合综合治疗^[29]。

3 DPN的对症治疗药物

糖尿病周围神经病变的患者常常受痛觉过敏,麻木,针刺痛、烧灼感等症状所侵扰,及时和恰当的应用对症治疗药物非常重要,可有效地改善患者的生活质量,常用的对症治疗药物有抗抑郁药、抗惊厥药、罂粟碱类镇痛药、局麻药等。

3.1 三环类抗抑郁药

3.1.1 三环类抗抑郁药的作用机制 通过抑制神经突触前膜对去甲肾上腺素和(或)5-羟色胺(5-HT)的再摄取,使突触后受体部位有效神经递质的浓度增加以及对N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的拮抗作用,影响内啡肽介导的疼痛调节通路,激活内源性止痛系统,提高疼痛的阈值,从而缓解疼痛。这类药物除缓解疼痛外,还改善糖尿病痛性神经病变患者的抑郁情绪^[30]。

3.1.2 常用药物 阿米替林、丙咪嗪等,常需2~3周起效,有效药物剂量因人而异,有效剂量多为25~150 mg·d⁻¹。为避免不良反应发生,通常从小剂量12.5 mg·d⁻¹,睡前服用开始,逐渐加量至有效剂量后再分次服用。有些国家和地区仍把三环类抗抑郁药作为DPN对症治疗的一线药物。较适用于夜间痛觉过敏、失眠的DPN患者。主要副作用为抗胆碱能和抗组胺副作用,如嗜睡、口

干、视力模糊、便秘、体位性低血压、心律不齐等^[88]。需强调的是,三环类抗抑郁药并不作为首选,须个体化,小剂量开始,需要权衡副作用与治疗获益间的关系。禁忌证有心脏疾病或心律不齐,青光眼,前列腺增生,惊厥和自杀倾向等^[30,31]。

3.2 新型抗抑郁药^[30]

3.2.1 作用机制 这类新型抗抑郁药,可选择性抑制突触前膜对5-羟色胺的再摄取,使神经细胞突触间隙中可供生物利用的5-羟色胺增多而缓解疼痛,这类新型的抗抑郁药对于除5-羟色胺以外的其它受体几乎没有影响,因而避免了很多不良反应,副作用较三环类抗抑郁药少,无心脏毒性和抗胆碱效应。

3.2.2 常见的新型抗抑郁药 有帕罗西汀、文拉法辛、度洛西汀、西肽普兰、氟西汀等,均能不同程度地缓解DPN疼痛,但起效慢,需3~4周,适应于伴有焦虑症的糖尿病神经病变慢性疼痛,疗效有待评价,尚需要更多的循证医学证据以验证。

3.3 细胞膜稳定药

神经病理性疼痛主要是部分受损神经膜的自发性去极化作用所致,此类疼痛的治疗多联合使用细胞膜稳定剂。对神经源性疼痛的治疗效果优于阿片类药物。

3.3.1 细胞膜稳定药的作用机制 此类药物通过阻断钠离子通道而稳定神经细胞膜,减少损伤细胞的异常放电,减弱痛觉受体的敏感性,降低中枢神经系统的兴奋性。

3.3.2 常用的细胞膜稳定药 利多卡因、美西律、苯妥英钠、卡马西平、加巴喷丁等,新药普瑞巴林(pregabalin), lamotrigine, topiramate。对痛超敏的锐痛、灼痛、触电样痛的治疗有效。对神经源性疼痛的镇痛效果优于阿片类药物^[30-33]。上述药物均有明显的副作用,临床应用前和治疗过程中需加注意监测肝肾功、血常规及心电图等。

加巴喷丁的应用目前临床报道较多,其结构与神经递质 γ -氨基丁酸类似,其有效缓解疼痛及减少睡眠障碍的有效剂量为 $1800 \sim 3600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,副作用主要是头晕、嗜睡、头痛、腹泻、恶心等^[34]。新药普瑞巴林是一种与哺乳类神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)类似化合物,可以强有力地与 $\alpha 2\text{-}\delta$ 蛋白结合。 $\alpha 2\text{-}\delta$ 蛋白是一种与电压-门控钙离子通道相关的辅助蛋白。Pregabalin与 $\alpha 2\text{-}\delta$ 蛋白强力结合后可以使钙离子在神经末梢处的内流减少,从而使一些神经递质如:谷氨酸,去甲肾上腺素(NE),5-HT,多巴胺,P物质等的释放减少。Pregabalin通过这些活性和效应可起到止痛、抗焦虑及抗惊厥的作用,目前正逐步应用于临床^[35,36]。利多卡因与美西律可适应于小纤维疼痛,痛觉过敏如表浅、呈烧灼样、刀割样剧疼者。利多卡因 $50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉持续泵入或静滴($5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,血药浓度 $1 \sim 3 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,可获得显著镇痛效果),4~6h缓解后可改结构和作用类似的美西律(慢心律)口服,150 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 起始,最大剂量450 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,分3次口服,但需要心电图持续监护和血浆药物浓度监测以减少药物毒性,P-R间期和QRS延长为首要毒性体征,有心电传导异常者禁用^[37]。

3.4 罂粟碱类镇痛药^[30,37]

常见的有曲马多、可待因、羟考酮、美沙酮等,最常见的副作用是镇静、便秘、恶心和呕吐及药物成瘾。一般在非鸦片类药物治疗失败后才考虑应用鸦片类药物或临时应用于间断性剧烈疼痛的DPN者,须个体化。

3.5 局部止痛治疗药物^[31,37]

主要用于疼痛部位相对比较局限时,如小纤维受损表现为局部表浅、呈烧灼样、刀割样剧疼。常用外用局部止痛药物有硝酸异山梨酯喷雾剂、三硝酸甘油酯贴膜剂、5%的利多卡因贴片可使患者的局部疼痛及烧灼感得到减轻;辣椒素^[93]可高度选择性地作用于感觉神经元无髓鞘细胞纤维及

具有极薄髓鞘的神经纤维,缓解从周围神经传向中枢神经的疼痛刺激,减少疼痛物质的释放,用法是取1~3茶匙辣椒粉与一罐冷奶油混合后涂在疼痛皮肤表面(或0.075%辣椒素),开始时症状可能加重,但2~3周后即可缓解,治疗时应戴手套避免与口、眼、外生殖道黏膜接触。

【参考文献】

- [1] 钟历勇, 糖尿病神经病变诊疗原则. 中国疼痛医学杂志, 2006, 12 (4): 196
- [2] 中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组. 1991-2000年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病变回顾性分析. 中国医学科学院学报, 2002, 24 (5): 447-451
- [3] 钟历勇. 糖尿病糖代谢控制标准与临床治疗策略. 中国卒中杂志, 2007, 2 (7): 586-590
- [4] The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med, 1995, 122: 561
- [5] Leslie RD. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS): what now or so what? Diabetes Metab Res Rev, 1999, 15(1): 65-71
- [6] Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, et al. Effects of DL alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. Diabetes, 2000, 49: 1006-1015
- [7] Androne L, Gavan NA, Veresiu IA, et al. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. In Vivo, 2000, 14: 327-330
- [8] El Midaoui A, DE Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha lipoic acid. Hypertension, 2002, 39: 303-307
- [9] Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, et al. Preventing superoxide formation in epineurial arterioles of the sciatic nerve from diabetic rats restores endothelium dependent vasodilation. Free Radic Res, 2003, 37: 33-40
- [10] Jain SK, Lim G. Lipoic acid decreases lipid peroxidation and protein glycosylation and increases ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ and Ca_2^+) ATPase activities in high glucose treated human erythrocytes. Free Radic Biol Med, 2000, 29: 1122-1128
- [11] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. the ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3 week multi-center ran-

- domized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38: 1425-1433
- [12] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. and the ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid; A 7-month multi-center randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care*, 1999, 22: 1296-1301
- [13] Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid; The SYDNEY I Trial. *Diabetes Care*, 2003, 26: 770-776
- [14] Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY trial. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2365-2370
- [15] Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta analysis. *Diabet Med*, 2004, 21: 114-121
- [16] Nakazawa T, et al. The Preliminary Report of RNA and DNA contents in Rat Spinal Neurons of Vitamin B₁₂ and Folic Acid Deficiency. *Keiou Univ. Vitamins*, 1970, 42 (5): 275-279
- [17] Yamano Y, Yasuki Nanba, et al. Effects of Methyl-B₁₂ on Nerve Regeneration and Axoplasmic Flow after Peripheral Nerve Suture. *Kawasaki Med. Col. Conference Report*, 1985: 96-107
- [18] Kazuto Yamazaki, Kenichiro Oda, Chiyoko Endo, et al. Methylcobalamin (methyl-B₁₂) promotes regeneration of gracile axonal dystrophy (GAD) mutant mouse. *Neuroscience Letters*, 1994, 170: 195-197
- [19] Sasaki H, Matsuzaki Y, Meguro K, et al. Vitamin B₁₂ Improves Cognitive Disturbance in Rodents Fed a Choline-Deficient Diet. *Pharmacol. Biochem. Behav*, 1992, 43: 635-639
- [20] 张蜀平, 陆菊明, 潘长玉等. 弥可保对糖尿病周围神经病变治疗作用的研究. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14 (2): 130-132
- [21] Ikeda wata, K Tanaka Long-term effect of epalrestat on cardiac autonomic neuropathy in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 43 (3): 193-198
- [22] Okayama N, Omi H, Okouchi M, et al. Mechanisms of inhibitory activity of the aldose reductase inhibitor, epalrestat, on high glucose mediated endothelial injury; neutrophil-endothelial cell adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules *J Diabetes Complications*, 2002, 16 (5): 321-326
- [23] Iso K, Tada H, Kuboki K, et al. Long-term effect of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on the development of incipient diabetic nephropathy in type 2 diabetic patient *J Diabetes Complications*, 2001, 15 (5): 241-244
- [24] Okamoto H, Nomura M, Nakaya, et al. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor on diabetic neuropathy and gastroparesis. *Intern Med*, 2003, 42 (8): 655-664
- [25] Wahren J, Ekberg K, C-peptide is a bioactive peptide. *Diabetologia*, 2007, 50 (3): 503-509
- [26] Sima AA, Kamiya H. Is C-peptide replacement the missing link for successful treatment of neurological complications in type 1 diabetes? *Curr Drug Targets*, 2008, 9 (1): 37-46
- [27] Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, et al. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 2007, 30 (1): 71-76
- [28] Ekberg K, Johansson BL. Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res*, 2008, 2008: 457912
- [29] Korsching S. The neurotrophic factor concept: a reexamination. *J Neurosci*, 1993, 13: 2739
- [30] Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs*, 2007, 67 (4): 569-585
- [31] Wong, MC, Chung, JW, Wong, TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review, *BMJ*, 2007, 335: 87
- [32] Vinik A. Use of Antiepileptic Drugs in the Treatment of Chronic Painful Diabetic Neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (8): 4936-4945
- [33] Ackonja M. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*, 2002, 59 (SUPPL.): S14-S17
- [34] Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized placebo controlled clinical trials. *Clin Ther*, 2003, 25: 81-104
- [35] Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 15, 64 (14): 1475-1482
- [36] Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol*, 2008, 16: 8: 33
- [37] 孙燕, 罗爱伦, 于世英等. 镇痛相关药物的临床药理. 麻醉药品临床使用与规范化管理培训教材, 卫生部医政司 & 卫生部国际交流中心, 2005 年 1 月