

糖尿病周围神经病变药物治疗的原则与策略

【作者】李 君

北京大学人民医院麻醉科 (北京 100044)

【摘要】糖尿病周围神经病变 (DPN) 属于神经病理性疼痛, 治疗方法多样, 其中药物治疗是最主要的方法。DPN 治疗的原则是积极控制血糖和早期积极有效地进行神经修复。治疗 DPN 的药物包括治疗神经病理性疼痛的药物、神经修复药物、局部治疗药物、抗氧化剂及钙拮抗药等。单一用药难以达到很好的效果, 往往需要联合用药。

【关键词】糖尿病; 周围神经病变; 神经病理性疼痛; 神经修复; 药物治疗

【中图分类号】R969.3; R741; R587.1

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384 (2012) -04-0049-03

Pharmacotherapy of diabetic peripheral neuropathy

【Writers】Li Jun

【Abstract】Diabetic peripheral neuropathy is neuropathic pain. There are various treatment methods and pharmacotherapy is the most important one. Active control of blood glucose and early vigorous and effective nerve repair are the principles of treatment for diabetic peripheral neuropathy. Pharmacotherapy includes neuropathic pain medications, nerve repair drugs, local treatment drugs, antioxidants, calcium antagonists, etc. It is difficult to achieve good results by monotherapy, and often requires combined therapy.

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是最常见的糖尿病慢性并发症之一。它是指因糖尿病慢性高血糖状态及其所致的各种病理生理改变而最终导致的神经系统损伤, 可累及全身周围神经系统的任何部分, 包括感觉神经、运动神经和自主神经。治疗方法包括药物治疗、物理治疗、针灸治疗、交感神经阻滞或毁损、脊髓电刺激等。其中, 药物治疗是最主要的方法, 而且往往需要联合用药。

1 DPN 药物治疗的原则

DPN 药物治疗的原则: ①积极控制血糖是治疗 DPN 最根本和最重要的原则; ②早期积极有效地进行神经修复^[1]。

2 DPN 药物治疗的策略

DPN 符合神经病理性疼痛的表现, 因此应用治疗神经病理性疼痛的药物非常重要^[2-3]。此外还有神经修复药物、局部治疗药物、抗氧化剂及钙拮抗

药等^[4-5]。

2.1 治疗神经病理性疼痛的药物

2.1.1 $\alpha_2\gamma$ 亚基钙通道阻滞药 抑制 T 型 Ca^{2+} 通道, 减少 Ca^{2+} 内流, 抑制兴奋性神经递质释放。代表药物有加巴喷丁和普瑞巴林。优点是不经肝脏代谢, 与其他药物几乎无相互作用。肝肾功能不全的患者可适当减量, 但对肝肾功能无不良影响。

加巴喷丁是第一个被批准用于治疗所有神经性疼痛疾病的抗癫痫药, 用于 DPN、带状疱疹后神经痛 (PHN)、三叉神经痛、头痛综合征、多发性硬化、复合性局部疼痛综合征、肿瘤引起的神经病理性疼痛等的治疗。口服加巴喷丁治疗糖尿病外周神经病变性疼痛, 显示加巴喷丁可明显缓解疼痛, 效果优于卡马西平、苯妥英钠和阿米替林。加巴喷丁治疗神经病理性疼痛镇痛效果的需治疗人数 (the number needed to treat, NNT) 是 3.8, 而卡马西平和苯妥英钠的 NNT 分别为 2.3 和 2.1^[6]。

加巴喷丁的给药途径为口服。给药方法从初始低剂量逐渐递增至有效剂量。因为老年人更易出现头晕、嗜睡等不良反应，所以高龄患者需更缓慢地增加药物剂量，例如初始用药为 100mg qd，逐渐加量至 200 ~ 300mg tid，如果患者能够耐受还可继续加大剂量。国外临床试验表明加巴喷丁的用药剂量可增至每日 1800mg，最高可达每日 2400mg，但在中国缺乏相关数据支持。

加巴喷丁无明显的严重不良反应，患者耐受性较好。最常见的不良事件是嗜睡、疲劳、眩晕及外周水肿。对于高龄患者为避免眩晕过于严重，需建议患者从小剂量开始逐渐增加药物剂量。

普瑞巴林最初用于抗惊厥以及辅助治疗部分性癫痫发作，随后又被批准用于治疗 DPN 引起的疼痛和疱疹病毒感染后引起的神经痛。普瑞巴林是美国 FDA 正式批准的治疗糖尿病性外周神经痛的两种药物之一，每日服用普瑞巴林 600mg 可有效减轻患者疼痛，改善患者睡眠，提高患者的生活质量。一项 Meta 分析结果表明，在抗癫痫药物中，普瑞巴林最适于治疗糖尿病性外周神经痛^[2]。推荐剂量为每日 150 ~ 600mg，分 2 ~ 3 次服用，可与或不与食物同服。神经病理性疼痛初始剂量为每日 150mg，随后根据患者的应答和耐受性，3 ~ 7d 后剂量可增至一日 300mg；如果需要，再隔 7d 后可增至最大剂量（每日 600mg）。

普瑞巴林能改变神经递质传递，可引起各种中枢神经的不良不良反应。最常见的不良不良反应为眩晕、嗜睡、口干、周围性水肿、视力模糊、体重增加和注意力难以集中等，亦可致 PR 间期延长、血小板减少。不良不良反应一般为轻中度。导致普瑞巴林组停止治疗的最常见不良不良反应为眩晕和嗜睡。

卡马西平的化学结构近似于三环类抗抑郁药，通过阻滞 Na⁺ 通道和电压依赖性的 Ca²⁺ 而抑制神经元的高兴奋性，对 DPN 和 PHN 等有效^[7]。卡马西平的药理作用表现为抗惊厥、抗癫痫、抗神经性疼痛、抗躁狂-抑郁症、改善某些精神疾病的症状、抗中枢性尿崩症。用于镇痛时，第 1 日为 0.1g bid；第 2 日后每隔一日增加 0.1 ~ 0.2g，直到疼痛

缓解，维持剂量为每日 0.4 ~ 0.8g，分次服用。每日 ≤ 1.2g。

2.1.2 三环类抗抑郁药 Meta 分析显示三环类抗抑郁药是目前治疗神经病理性疼痛疗效最确切的药物之一^[1]，为治疗神经病理性疼痛的一线药物。它通过阻断去甲肾上腺素（NE）和 5-HT 递质的再摄取，增加突触间隙内这两种递质的浓度，降低传入神经对痛觉的传导，增强中枢神经系统内源性疼痛抑制，也可阻断 Na⁺、Ca²⁺ 以及腺苷和 NMDA 受体而抑制神经元的高兴奋性，达到镇痛作用，其镇痛效应不依赖于抗抑郁作用，因此被广泛应用于各种神经病理性疼痛的治疗。此外，这类药物还有改善睡眠、稳定情绪及抗焦虑等辅助作用。一项随机、安慰剂、对照的荟萃分析表明，三环类抗抑郁药可以使 30% 的神经病理性疼痛患者的疼痛减轻 ≥ 50%^[3]。

阿米替林是一种传统的三环类抗抑郁药，用于治疗抑郁症、神经病理性疼痛已有 30 余年。阿米替林是治疗 PHN 是最常用且疗效肯定的抗抑郁药。一般初始剂量为 12.5mg，睡前口服，以后每 3 日增加 10mg，直至达到最大程度的疼痛缓解，通常每日最大剂量 ≤ 150mg。老年人初始剂量更需谨慎，一般为 25mg，每晚 1 次即可。

去甲替林为阿米替林的去甲基代谢产物。药理作用类似于阿米替林，但主要是抑制 NE 的再摄取，镇静作用和抗毒蕈碱作用稍弱。去甲替林与阿米替林的镇痛作用相当，但去甲替林的不良不良反应比阿米替林少，因此具有更好的耐受性。

2.1.3 选择性 5-HT 再摄取抑制药 (SSRIs) 和 5-HT/NE 再摄取抑制药 (SNRIs) 是新一类的抗抑郁药，可通过抑制突触前 5-HT 和 NE 再摄取发挥作用，也被用于治疗神经病理性疼痛。和三环类抗抑郁药相比，这类药物有更好的耐受性以及较少的不良不良反应和毒性反应，也是治疗神经病理性疼痛的一线药物。

文拉法辛是 SSRI 和选择性 NE 再摄取抑制药 (NRI)，同时也较弱地抑制多巴胺的再吸收。其剂量 > 75mg · d⁻¹ 时主要作用于 5-HT，剂量为 150 ~ 225mg · d⁻¹ 时则主要作用于 NE 和 5-HT。一项随机双盲安慰剂对照试验表明，文拉法辛可有效缓解多发性神经性疼痛，疗效同丙米嗪相

近^[4]。文拉法辛治疗糖尿病神经病变性疼痛患者能有效地缓解疼痛和改善生活质量,且疗效优于卡马西平,不良反应轻。

2.2 神经修复药物

2.2.1 甲钴胺 为维生素B₁₂在体内的活性代谢物,能够促进核酸蛋白的合成,促进神经轴索内输送和轴索的再生和髓鞘的形成,修复受损伤的周围神经。

2.2.2 神经生长因子 神经生长因子(NGF)是神经损伤与修复过程中的重要神经营养因子。它可以通过诱导神经出芽加速神经修复,以及通过调节降钙素基因相关肽^[8]、有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等多种信号传导通路影响神经修复^[9]。NGF在糖尿病神经病理性疼痛大鼠DRG和脊髓背角中的动态变化导致了不同的行为学改变,如痛觉超敏与DRG中NGF下降有关,而脊髓背角中的NGF与痛觉过敏有关,早期合适剂量的外源性mNGF干预可在一定程度上缓解糖尿病大鼠疼痛^[10-11]。

2.2.3 牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物(神经妥乐平) 作用机制尚不清楚,但在治疗神经病理性疼痛中表现出很好的作用。

2.3 局部治疗药物

辣椒素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。

2.4 其他药物

2.4.1 α -硫辛酸 α -硫辛酸是一种强抗氧化剂。它可强效清除氧自由基、再生体内其他抗氧化剂、螯合金属离子;同时抑制脂质过氧化,增加神经营养血管血流量,改善神经传导速度;还可以阻断蛋白质糖基化,缓解糖尿病相关的神经性疼痛;另外还能增加神经Na⁺, K⁺-ATP酶活性,保护血管内皮功能^[12-13]。

3 小结

DPN的治疗原则为积极控制血糖和早期积极有效地进行神经修复。药物治疗是DPN的主要治疗手段,其中治疗神经病理性疼痛的一线药物 $\alpha_2\gamma$ 亚基钙通道阻滞药、三环类抗抑郁药、SSRIs和SNRIs占有重要地位。在此基础上可以辅助使用各

种神经修复药物、局部治疗药物、抗氧化剂及钙拮抗药等。

【参考文献】

- [1] 钟历勇. 糖尿病神经病变诊疗原则 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2006, 12:196.
- [2] Baron R. Neuropathic pain: a clinical perspective [J]. Handb Exp Pharmacol, 2009, (194):3-30.
- [3] Chong MS, Hester J. Diabetic Painful Neuropathy Current and Future Treatment Options [J]. Drugs, 2007, 67:569-585.
- [4] Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain [J]. BMJ, 2009, 339:b3002.
- [5] Petit WA Jr, Upender RP. Medical evaluation and treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. Clin Podiatr Med Surg, 2003, 20:671-688.
- [6] Dworkin RH, O' Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations [J]. Pain, 2007, 132:237-251.
- [7] Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2009, 31:206-219.
- [8] Ruiz G, Baños JE. The effect of endoneurial nerve growth factor on calcitonin gene-related peptide expression in primary sensory neurons [J]. Brain Res, 2005, 1042:44-52.
- [9] Obata K, Yamanaka H, Dai Y, et al. Differential activation of MAPK in injured and uninjured DRG neurons following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats [J]. Eur J Neurosci, 2004, 20:2881-2895.
- [10] 高志峰, 冯艺, 鞠辉, 等. 神经生长因子在糖尿病神经病理性疼痛大鼠脊髓和背根神经节中的表达 [J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25:147-150.
- [11] 高志峰, 冯艺, 鞠辉, 等. 外源性鼠NGF对大鼠糖尿病神经痛模型中NGF表达及机械痛域影响的实验研究 [J]. 中国疼痛学杂志, 2009, 15:348-351.
- [12] Androne L, Gavan NA, Veresiu IA, et al. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy [J]. In Vivo, 2000, 14:327-330.
- [13] Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, et al. Effects of DL- α -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy [J]. Diabetes, 2000, 49:1006-1015.