

·临床研究·

经利多卡因筛选后美西律联合α-硫辛酸治疗糖尿病痛性周围神经病变的观察

吕 蕾¹ 刘 莹¹ 邵军进¹

摘要

目的:评价利多卡因筛选后美西律联合α-硫辛酸(ALA)治疗糖尿病痛性周围神经病变(DPNP)的有效性和安全性。

方法:92例DPNP患者入选本研究,男33例,女59例,平均年龄(56.6±10.1)岁。所有患者随机分为三组:甲钴胺对照组(A组)、美西律联合ALA组(B组)、经利多卡因筛选后美西律联合ALA组(C组)。治疗4周后观察各组疗效、神经传导速度及不良反应。

结果:治疗后各组的疼痛程度和神经传导速度均改善,其中C组临床有效率高于A、B组。B组不良反应发生率高于A、C组。

结论:经利多卡因筛选后美西律联合α-硫辛酸可以安全有效地治疗糖尿病痛性周围神经病变。

关键词 糖尿病痛性周围神经病变;美西律;利多卡因;α-硫辛酸;筛选

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2014)-03-0256-04

糖尿病痛性周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy pain, DPNP)是糖尿病(diabetic mellitus, DM)最常见也是最易致残的慢性并发症之一,严重影响患者生存质量。基于目前的文献资料,DPNP在DM患者中的总体发病率约为11%—26%(15%)^[1]。本研究拟观察经利多卡因筛选后美西律(mexiletine)联合α-硫辛酸(alpha lipoic acid, ALA)在治疗DPNP中的有效性和安全性,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 观察对象

经浙江省东阳市人民医院暨温州医科大学附属东阳医院医学伦理委员会批准,我院疼痛门诊2011年2月—2012年11月收治的92例DPNP患者入选本研究,其中男33例,女59例,平均年龄(56.6±10.1)岁,平均DM病程(10.2±4.9)年,PDNP病程(3.6±1.8)年。所有患者随机分为三组:甲钴胺对照组(A组)、美西律联合ALA组(B组)、经利多卡因筛选后美西律联合ALA组(C组)。

所有患者入组时在年龄、性别构成、PDNP病程、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、基线VAS评分差异均无显著性意义($P>0.05$)。见表1。

表1 三组患者一般情况比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(年)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	VAS
		男	女					
A组	29	11	18	54.8±8.3	3.2±1.5	5.42±0.68	7.3±3.8	6.92±2.12
B组	32	12	20	57.3±7.1	3.3±1.8	6.13±0.76	8.2±2.9	7.13±1.68
C组	31	10	21	58.1±6.6	3.7±1.7	5.81±0.59	7.8±3.2	7.46±1.91

1.2 诊断标准

①符合美国糖尿病协会(American diabetes association, ADA)2008年DM诊疗标准,并有如下表现:四肢有明显自发性神经痛、感觉异常和麻木等神经病变症状,以下肢明显,常伴夜间加重和(或)睡眠障碍;腱反射减弱或消失;肌电图检查异常:正中神经、尺神经和腓总神经传导速度有两项或两项以上减慢(运动神经传导速度<45m/s,感觉神经传

导速度<40m/s)。②患者既往无心肺疾病如心律失常等,无严重肝肾功能异常史,无抗癫痫、免疫抑制等药物滥用史及2周内单胺氧化酶抑制剂使用史。③排除其他神经系统感染、恶性病变、变性疾病或代谢异常等疾病患者。排除妊娠或哺乳期妇女或计划受孕者。

1.3 治疗方法

A组予以甲钴胺1.0mg加入0.9%氯化钠250ml静脉滴

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.03.013

1 浙江省东阳市人民医院暨温州医科大学附属东阳医院麻醉/疼痛科,东阳,322100

作者简介:吕蕾,男,主治医师;收稿日期:2013-01-31

注,每日1次,1周后改为甲钴胺0.5mg口服,每日3次,连用3周。B组给予ALA 600mg+0.9%氯化钠250ml静脉滴注,每日1次,1周后改为ALA 600mg口服,每日1次,连用3周。同时口服美西律200mg,每日3次,3d后根据患者应答或不良反应调节剂量,最大剂量900mg/d,分3次口服,连用4周。C组则先缓慢静脉注射利多卡因1mg/kg,10min后以视觉模拟评分法(visual analysis scale, VAS)评价疼痛改善情况,下降大于50%或小于3分者且无心悸、耳鸣、眩晕和视物模糊等不良反应者通过筛选进入治疗,方法同B组。所有患者均予胰岛素强化或口服降糖药治疗,以控制血糖达标,同时治疗高血压、高血脂等其他慢性病。但禁用末梢血管扩张药、其他止痛药物等。

1.4 观察指标

疼痛程度:以VAS进行评定,记录各组治疗前和治疗后的VAS评分。神经传导速度:治疗前后测定正中神经和腓总神经的运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)及感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)。

1.5 疗效判断

显效:临床症状消失或明显好转,腱反射恢复或明显改善,VAS下降率>75%。有效:临床症状减轻,腱反射好转,VAS下降率为75%—25%。无效:临床症状无改善,腱反射无改变,VAS下降率<25%。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.6 安全性分析

治疗期间通过对患者询问、体检和相关检查,如定期血尿常规、肝功能、肾功能、心电图等追踪各种不良反应和不良事件。对不良情况进行分析,包括发生的频率、强度、与研究药物有无相关性,并采取相应的处理措施乃至停药。各组不良反应经调整剂量后好转并继续治疗至疗程结束者视为轻微不良反应。治疗过程中出现不良反应而需中止治疗者视为严重不良反应。

1.7 统计学分析

本研究中,一般资料的分析采用全分析集(full analysis set,FAS)分析。用符合方案集(per protocol set, PPS)评估疗效指标。对安全性分析采用安全性分析集(safe analysis set, SAS),治疗过程中由于不良反应终止的患者,记入安全性统计。计量资料以均数±标准差表示,组内与基础值比较采用配对t检验,组间采用双因素重复测量数据方差分析,计数资料比较采用χ²检验。采用SPSS 11.0统计软件进行分析。

2 结果

2.1 患者纳入与脱落情况

在所有的92例患者中,A组纳入FAS分析29例,因自行

中断治疗脱落1例,故纳入PPS和SAS分析均为28例;B组纳入FAS分析32例,因不良反应退出4例,故纳入PPS分析28例,所有32例均纳入SAS分析;C组纳入FAS分析31例,在利多卡因筛选中因不良反应剔除4例,因疗效不佳剔除3例,后续治疗过程中无退出,故纳入PPS和SAS分析均为24例。最终共完成有效治疗病例数80例。

2.2 三组治疗前后NCV变化比较

治疗前各组的神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)之间差异无显著性意义($P>0.05$),治疗后各组的NCV增加均有显著性意义($P<0.05$)。治疗后B、C组多数NCV增加比A组明显,与之比较差异有显著性意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 三组治疗前后VAS变化及临床有效率的比较

治疗后各组的VAS评分较治疗前下降均有显著性意义($P<0.05$),且C组的改善优于A、B组($P<0.05$)。C组的显效率和总有效率也高于A组和B组($P<0.05$)。见表3。

2.4 不良反应

A组出现2例恶心、厌食,经适当减药后好转,维持治疗至疗程结束。B组有1例因心悸,经心电图检查为房室传导阻滞,另有3例虽无明显症状但因心电图检查为显著窦缓,均退出治疗。在完成治疗的B组患者中有1例出现乏力,予以减量后好转。C组在利多卡因筛选后进入治疗的24例患者中有2例轻微恶心呕吐予以对症处理好转。所有患者血、尿常规、肝、肾功能等指标治疗前后比较差异均无显著性意义($P>0.05$)。各组不良反应情况见表4。

表2 三组治疗前后NCV变化比较 ($\bar{x}\pm s, m/s$)					
组别	例数	MNCV		SNCV	
		正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
A组	28				
		43.6±3.8	40.7±3.2	38.7±2.6	36.2±4.5
治疗前		49.3±2.9 ^①	47.3±3.7 ^①	47.8±4.2 ^①	46.8±4.3 ^①
治疗后					
B组	28				
		42.8±2.7	41.2±4.3	39.5±3.3	37.8±3.7
治疗前		54.7±3.8 ^{①②}	53.8±4.2 ^{①②}	51.2±3.4 ^①	52.1±4.2 ^{①②}
治疗后					
C组	24				
		44.3±3.6	42.7±4.5	37.3±3.1	36.9±3.8
治疗前		54.1±4.1 ^{①②}	51.5±3.2 ^①	53.6±3.6 ^{①②}	52.9±3.2 ^{①②}
治疗后					

组内比较:① $P<0.05$;组间比较(与A组相比):② $P<0.05$

表3 三组治疗前后VAS变化及临床有效率的比较 ($\bar{x}\pm s$)									
组别	例数	VAS		显效		有效		总有效率	
		治疗前	治疗后	例	%	例	%	例	(%)
A组	28	6.91±1.89	3.52±0.55 ^①	8	28.6	10	32.1	60.7	
B组	28	7.24±1.58	2.63±0.63 ^{①②}	9	32.1	11	39.3	71.4 ^②	
C组	24	7.37±1.33	1.71±0.36 ^{①②③}	13	54.2 ^{②③}	8	33.3	87.5 ^{②③}	

与治疗前比较:① $P<0.05$;与A组比较:② $P<0.05$;与B组比较:③ $P<0.05$

表4 三组患者不良反应情况比较

组别	例数	轻微不良 反应(例)	严重不良 反应(例)	总不良 反应例数(%)
A组	28	2	0	2(7.1)
B组	32	1	4	5(15.6) ^①
C组	24	2	0	2(8.3)

组间比较:① $P < 0.05$

3 讨论

DPNP与炎性痛、其他痛性神经病变发病基础不同,以自发性疼痛、痛觉过敏和异常性疼痛为特征,是世界疼痛治疗领域的一大难题^[2]。最近的研究表明长期持续高血糖导致诱导型一氧化氮合酶和神经元一氧化氮合酶的mRNA表达增强,使神经膜细胞生长减低^[3]。目前针对DPNP的治疗大多集中在微血管病变、神经生长因子缺乏和氧化应激这三大病理机制上^[4]。其中甲钴胺通过甲基转化反应促进核酸、蛋白质、脂质代谢而促进神经细胞内核酸和蛋白质以及神经髓鞘的合成,从而修复受损的周围神经细胞,改善神经传导速度^[5-6]。而ALA是一种多功能抗氧化剂^[7]。动物研究表明,ALA能够抑制细胞中TNF- α 、氢过氧化物诱导的核因子激活,下调细胞黏附因子ICAM-1、VCAM-1的表达,抑制炎症反应,营养周围神经^[8]。为期4年的NATHAN实验证实ALA能延缓轻中度DPNP的进展^[9]。国内一项meta分析结果也表明,采用ALA治疗糖尿病周围神经病变的疗效明确^[10]。因此在本研究中,甲钴胺和ALA被用于基础治疗作为对比。从本研究数据可以看出三组患者治疗后正中神经和腓总神经的NCV均改善,总有效率也均在60%以上,因此我们认为甲钴胺和ALA均能有效改善NCV,这与国内外大多数的研究结论类似。各组治疗后的NCV结果则表明B组和C组对于大部分神经的改善较A组占优,这可能是由于ALA在治疗机制上优于甲钴胺,有待进一步研究证实。这两种药物机制上的差别也提示两者合用可能对神经功能的修复更有利。

DPNP患者临床症状很明显,严重影响其生存质量。Hoffman等^[11]对欧洲、拉丁美洲、中东地区的DPNP患者的研究表明,糖尿病神经病理性疼痛对患者日常生活的各个方面都可产生不良影响,并随着疼痛严重程度的增加而增加,而且这种影响在这3个不同区域内是一致的。因此对症治疗也是DPNP治疗的重要部分。

Mizoguchi等^[12]发现DPNP患者中Na⁺、Ca²⁺离子通道表达上调。使用相应的离子通道阻滞剂如利多卡因、加巴贲丁可以减少异位放电起到镇痛作用。Misawa等^[13]观察到DPNP患者中神经节Na⁺电流增加,感觉神经动作电位幅度减小,HbA1c水平降低,提示Na⁺在DPNP慢性疼痛中发挥重要的作用。美西律作为非特异性的Na⁺通道阻断剂存在中枢神经系统和心血管系统的不良反应,限制了它在NPP治疗方

面的广泛应用,因此一般不做首选。在本研究中我们发现B组的不良反应率(15.6%)特别是心血管方面的不良反应高于A组(7.1%),支持这种结论。然而随着钠通道阻滞剂在治疗各种慢性疼痛中疗效被不断肯定,有关美西律在止痛方面的研究逐渐增多,并证明其在NPP中具有独特疗效^[14]。有研究认为^[15],利多卡因可作为筛选美西律治疗NPP的有效工具。因此我们在本研究C组中用1mg/kg利多卡因静脉注射作为筛选,结果3例因疼痛改善不达标,4例因心悸、眩晕等不良反应共计7例剔除。进入后续治疗的C组24例患者对于美西律表现出了良好的应答性和耐受性,治疗后VAS评分低于A、B组,而有效率(87.5%)则优于A组(60.7%)和B组(71.4%),同时不良反应的发生率(8.3%)较A组(7.1%)没有增加。

在安全性方面,我们注意到ALA可能提高非胰岛素依赖型(2型)糖尿病患细胞对胰岛素的敏感度,因此有可能需要调低降血糖药物的剂量,避免血糖过低。另外C组的利多卡因静脉注射筛选试验中有4例患者出现了不良反应,虽然立即停止注射而很快消失,但仍需引起警惕,筛选试验应在良好的监护和复苏条件下进行。

综上所述,我们认为经利多卡因筛选后美西律联合ALA可以为治疗DPNP提供一种安全有效的选择。

参考文献

[1] Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, et al. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions[J]. Pain Pract, 2008, 8(1):45—56.

[2] 李丽,冯洁,耿立成.糖尿病痛性神经病变发生机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2011,17(1):46—47.

[3] Askwith T, Zeng W, Eggo MC, et al. Taurine reduces nitrosative stress and nitric oxide synthase expression in high glucose-exposed human Schwann cells[J]. Exp Neurol, 2012, 233(1):154—162.

[4] Palacka P, Kucharska J, Murin J, et al. Complementary therapy in diabetic patients with chronic complications: a pilot study[J]. Bratisl Lek Listy, 2010, 111(4):205—211.

[5] Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S, et al. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(4):442—450.

[6] Jian-bo L, Cheng-ya W, Jia-wei C, et al. The preventive efficacy of methylcobalamin on rat peripheral neuropathy influenced by diabetes via neural IGF-1 levels[J]. Nutr Neurosci, 2010, 13(2):79—86.

[7] Lee S, Park Y, Zuidema MY, et al. Effects of interventions on oxidative stress and inflammation of cardiovascular diseases[J]. World J Cardiol, 2011, 3(1):18—24.

- [8] 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[J]. Diabetes, 2000, 49(6):1006—1115.
- [9] Papanas N, Maltezos E. α -Lipoic acid, diabetic neuropathy, and Nathan's prophecy[J]. Angiology, 2012, 63(2):81—83.
- [10] 唐果,张蕾,曹秀堂. α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的Meta分析[J].中国药物应用与监测,2012,9(1):12—15.
- [11] Hoffman DL, Sadosky A, Alvir J. Cross-national burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Asia, Latin America, and the Middle East[J]. Pain Pract, 2009, 9(1):35—42.
- [12] Mizoguchi H, Watanabe C, Yonezawa A, et al. New therapy for neuropathic pain[J]. Int Rev Neurobiol, 2009, (85): 249—260.
- [13] Misawa S, Sakurai K, Shibuya K, et al. Neuropathic pain is associated with increased nodal persistent Na(+) currents in human diabetic neuropathy[J]. J Peripher Nerv Syst, 2009, 14(4):279—284.
- [14] Marmura MJ. Intravenous lidocaine and mexiletine in the management of trigeminal autonomic cephalalgias[J]. Curr Pain Headache Rep, 2010, 14(2):145—150.
- [15] Carroll IR, Kaplan KM, Mackey SC. Mexiletine therapy for chronic pain: survival analysis identifies factors predicting clinical success[J]. J Pain Symptom Manage, 2008, 35(3):321—326.

2014年康复医学新进展学习班招生通知

随着科学技术的进步,神经生理学、神经生物学、功能神经影像学、计算机学、生物工程学等学科的发展,极大地推动了康复医学的快速前进,特别是各种新技术的应用给康复医学带来了新的气息。在传统治疗的基础上,各种康复新技术的应用有助于提高康复治疗效果,带来良好的经济效益和社会效益。推广先进的康复治疗技术是康复医学发展的需要。由首都医科大学宣武医院、中国医师协会康复医师分会、北京医师协会康复专科医师分会举办的“康复医学新进展学习班”将于2014年4月在北京举行。届时将邀请美国约翰·霍普金斯大学康复医学系Zorowitz教授、德国康复治疗师Eibo Schwitters教授、北京宣武医院王茂斌教授、中国康复研究中心纪树荣教授等国内外知名康复专家介绍最新的康复治疗技术和新进展,具有很高的临床应用价值。

授课主要内容:脑卒中康复国际进展;髋关节置换、膝关节置换术后康复技术和理念;欧洲神经康复治疗技术;中枢神经系统损伤后肌痉挛的肉毒毒素注射治疗;神经康复学的新进展;康复治疗技术的新动态;经颅磁刺激在神经康复中的应用;失语症的心理语言评价与治疗。

现将相关事宜通知如下:培训对象:从事康复及相关专业人员;报到时间:2014年4月21日;培训时间:2014年4月22—24日;收费标准:培训费1000元(包括学费和资料费),住宿费、膳食费、差旅费及往返车船机票自理。培训结束后,将授予国家级继续教育I类学分6分及培训合格证书[项目编号:2014-16-00-046(国)]。

请于2014年4月10日前将报名回执发到邮箱或电话报名;地址:北京市宣武区长椿街45号宣武医院康复医学科,张艳明收,邮编:100053;欢迎电话报名和电子邮件报名,咨询电话:010-83198373,手机:13641026802;联系人:张艳明;电子信箱:bjkfysfh@163.com

首都医科大学宣武医院
中国医师协会康复医师分会
北京医师协会康复专科医师分会