

痛性糖尿病神经病变的治疗循证指南 ——来自美国神经协会、美国神经肌肉及电生理诊断医学协会和美国物理医学和康复协会的报告

Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy
Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuro-muscular and Electrodagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation

V. Bril, MD, FRCP(C)
J. England, MD, FAAN
G.M. Franklin, MD,
MPH, FAAN
M. Backonja, MD
J. Cohen, MD, FAAN
D. Del Toro, MD
E. Feldman, MD, PhD,
FAAN
D.J. Iverson, MD,
FAAN
B. Perkins, MD,
FRCP(C), MPH
J.W. Russell, MD, MS,
FRPC
D. Zochodne, MD

Address correspondence to
American Academy of Neurology,
1080 Montreal Avenue, St. Paul,
MN 55116
guidelines@aan.com

摘要

目的：旨在制订出有科学依据且适用于临床的基于循证医学的痛性糖尿病神经病变 (PDN) 的治疗指南。方法：我们系统性地回顾了自 1960 年至 2008 年 8 月份的文献，并根据美国神经学会对治疗性文章的证据学级别分类标准对这些研究进行分类，推荐意见与证据的强度分级有关。提出的基本问题是：特定治疗方法（药物治疗：抗惊厥药物，抗抑郁药物，阿片类及其他药物；非药物治疗：电刺激，磁场治疗，低强度激光治疗，Reiki 按摩及其他治疗）对于减轻 PDN 病人疼痛和提高其躯体机能和生活质量的效能如何？

结论和推荐：普瑞巴林对 PDN 治疗有效并应作为缓解 PDN 疼痛的药物 (A 级)。文拉法辛，度洛西汀，阿米替林，加巴喷丁，丙戊酸盐，阿片类药物（硫酸吗啡，曲马多，羟可酮控释片）和辣椒素很可能有效，应考虑作为 PDN 的治疗选择药物 (B 级)。其他治疗方法证据强度较弱或为阴性证据。PDN 具有有效的治疗方法，但是多数治疗措施都有副作用，因而使用受限，且很少有临床研究能提供充足的信息来证实它们在改善患者躯体机能和生活质量方面的疗效。

NEUROLOGY 2011;76:1758–1765 张慧译，王涛校

糖尿病感觉运动型多发性神经病变表现为广泛对称性及长度依赖性的周围神经损伤，它对患者的生活质量和残疾率有重大影响，且从公共健康的角度来看，增加了社会经济负担^[1,2]。痛性糖尿病神经病变 (PDN) 影响着 16% 的糖尿病患者，且容易被漏报 (占 12.5%)，甚至部分患者经常未能接受治疗 (占 39%)^[3]。因此，PDN 对糖尿病患者及其照料者、医生来说是一项持久的管理问题。虽然目前有很多治疗方法可选择，但找到治疗 PDN 患者的合理途径需要理解每一干预措施的证据强度。

这项治疗指南论述了药物和非药物治疗对于减轻 PDN 患者的疼痛，改善其躯体功能和生活质量方面的治疗效果。我们回顾的药物制剂包括抗惊厥药物，抗抑郁药物，阿片类药物，抗心律失常药物，大麻素类药物，醛糖还原酶抑制剂，蛋白激酶 C-β 抑制剂，抗氧化剂 (α-硫辛酸)，转酮醇酶激活剂 (硫胺素和蒜硫胺素)，局部外用药物 (止痛贴剂，麻醉贴剂，辣椒素软膏，可乐定) 及其他药物。非药物治疗方法包括红外线治疗，磁场鞋垫，身体锻炼，针灸，外部刺激 (经皮神经电刺激)，脊髓刺激，生物反馈和行为治疗，外科减压术以及鞘内注射巴氯芬。

分析过程

2007 年 1 月，美国神经协会、美国神经肌肉及电生理诊断医学协会、美国物理医学和康

e-Pub ahead of print on April 11, 2011, at www.neurology.org.

From the University Health Network (V.B., B.F.), University of Toronto, Toronto, Canada; Department of Neurology (J.E.), LSU School of Medicine, New Orleans, LA; University of Washington (G.M.F.), Seattle; University of Wisconsin (M.B.), Madison; Dartmouth Hitchcock Medical Center (J.C.), Lebanon, NH; Department of PM&R (D.D.), Medical College of Wisconsin, Milwaukee; University of Michigan (E.F.), Ann Arbor; Humboldt Neurological Medical Group, Inc. (D.J.I.), Eureka, CA; Department of Neurology (J.W.R.), University of Maryland School of Medicine, Baltimore; and University of Calgary (D.Z.), Calgary, Canada.

Appendices e-1–e-5 and References e1–e46 are available on the *Neurology* Web site at www.neurology.org.

Approved by the AAN Quality Standards Subcommittee on November 13, 2010; by the AAN Practice Committee on December 15, 2010; by the AAN Board of Directors on February 10, 2011; by the Neuromuscular Guidelines Steering Committee on October 8, 2010; by the AANEM Practice Issues Review Panel on January 15, 2011; by the AANEM Board of Directors on February 15, 2011; by the AAPM&R Quality Practice & Policy Committee on February 6, 2011; and by the AAPM&R Board of Governors on March 11, 2011.

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

复协会召集了一个来自美国和加拿大的专家小组,选择的这些专家可代表广泛的相关专家共识。2008年8月,专家小组以医学主题词“糖尿病性神经病”和其正文同义词、以及相关治疗措施为关键词,对收录在MEDLINE和EMBASE数据库里的包含所有语种的相关文献进行检索,共获得2234篇文献。由至少两名相关专家通过阅读标题和摘要后,确定463篇文献。对这些文献进行全文阅读,最终小组确定了79篇相关文献。至少2名专家根据AAN对治疗性文章的分类对每一篇文献进行证据分级,推荐强度(附件e-3)与证据水平和干预措施的效应强度有关。如专家间在证据的分级上存在分歧,则交由第三位专家来评定。

所有与PDN治疗相关的、对治疗干预措施明确阐述的、报道了临床试验的完成率、以及明确定义疗效的评判标准的文献均被收录。专家小组同时将治疗存在的副作用、以及躯体功能和生活质量的评估方面的文献考虑在内。个案报道和综述被排除在外。

我们预期这些研究文献将会运用不同的判定标准来量化疼痛减轻的程度。根据指南要求,我们选择下列疗效评判标准(排列有先后顺序):

1. 经Likert或视觉模拟疼痛量表评估,治疗组与未治疗组(安慰剂)或者其他治疗对比组之间疼痛变化程度超出基线水平 $>30\%$ - 50% 的差异。Likert量表是一个评估结果从0级(无疼痛)至10级(最大程度的疼痛)的11级制的线性量表,患者根据自己的疼痛程度来对疼痛分级^[94]。

2. 与未治疗组(安慰剂)或者其他治疗对比组相比,Likert或VAS量表评分的百分比变化^[95]。

3. 研究者提供的其他关于疼痛减轻程度的量化方法。

对于那些报道疼痛改善程度 $>30\%$ - 50% 的患者比例间差异的研究,我们将风险差异 $>20\%$ 者为有明显疗效(需治疗数目[NNT] <5),风险差异 $>10\%$ - 20% 者(NNT >5 至10)为有中等疗效($5<NNT<10$),风险差异 $\leq 10\%$ 者为有轻度疗效(NNT >10)。风险差异为积极治疗组患者的疼痛改善程度与对照组相减得出。对于那些报道与非治疗组(安慰剂)或比较治疗组相比,经Likert或VAS量表评

估治疗组治疗前后平均疼痛减轻程度的研究,我们将疼痛减轻程度 $>30\%$ 视为疗效明显, $>15\%$ - 30% 视为有中等疗效, $\leq 15\%$ 视为仅有轻度疗效。对于其他疼痛减轻程度的量化标准,我们认为疼痛减轻程度 $>30\%$ 即为疗效明显, $>15\%$ - 30% 为疗效中等,且 $\leq 15\%$ 为有轻度疗效。

研究小组发现年代较久的文献与最近的文献相比一般缺少生活质量的评估。此外,小组也认识到各文献没有统一标准的评估PDN患者生活质量的方法与标准的躯体机能的评估方法,文献中多种评估手段被用来评价患者生活质量(例如SF-36[®]健康评测表,SF-36亚型)和躯体机能(如睡眠干扰)。

每一项干预措施的最高级别证据的临床研究将在正文中讨论,其他研究的数据也将要在表格中显示。I类,II类,III类研究细节均在表格中呈现。

证据分析

哪种药物制剂对减轻PDN患者疼痛并改善其躯体功能和生活质量方面有效?

抗惊厥药物 我们确认了20篇相关文献,证据级别均高于IV级(表格e-1)。大多数的随机对照试验为II级证据而非I级证据,因其研究完成率小于80%或完成率未被提及。

四项研究(三项I级证据和一项II级证据)评价了普瑞巴林的疗效^[7-10]。所有的研究均发现普瑞巴林可缓解疼痛,但是其效应强度与安慰剂相比较小,I级研究显示经11级制Likert量表评估,普瑞巴林可减轻疼痛约11%-13%。II级研究发现普瑞巴林有剂量依赖性效应存在(与安慰剂相比,Likert疼痛评分降低了24%-50%)^[10]。以600mg/d的剂量服药时疼痛减轻50%的NNT为4^[10]。研究对患者生活质量进行评估,显示患者的社交功能、精神健康、躯体疼痛、以及患者精力都得以改善,睡眠干扰减低,所有的这些改变P值均小于0.05。

两项研究(一项I级研究和一项II级研究)评估了加巴喷丁的治疗效能^[11-12]。在I级研究中发现,与安慰剂组患者相比,加巴喷丁治疗组患者具有轻度治疗效应,11级制Likert量表评分显示患者疼痛仅较基线水平

改善 11%。而 II 级研究则显示加巴喷丁无效^[12]。在仅有的这篇包含生活质量评估的文献中显示加巴喷丁对于患者总体生活质量无改善，但是对亚项精神健康和患者精力方面则有改善^[11]。

两项 I 级研究评估了拉莫三嗪的疗效，均发现拉莫三嗪组和安慰剂组的主要疗效评估结果无明显差异^[13,14]。

两项研究（均为 II 级研究）评估了丙戊酸钠的疗效。二者均显示与安慰剂相比，简表-McGill 疼痛问卷评估显示丙戊酸钠组患者疼痛减轻了 27%-30%（中等疗效），然而未进行生活质量评估。两项研究均由一个共同的研究中心的课题研究者负责，但在不同的小样本量的研究人群中进行；值得注意的是，每一项研究均显示安慰剂组患者缺少任何改变，且丙戊酸钠组也缺少由该药引起的副作用。治疗方法的分配隐蔽也未被提及。

一项 II 级研究评价了托吡酯的疗效^[17]。该研究显示与安慰剂相比，托吡酯仅有轻度疗效，VAS 评分显示治疗组患者疼痛减轻 7%，疼痛减轻 >30% 时的 NNT 为 6.6。

三项 II 级研究评价了奥卡西平的疗效^[18-20]，其中两项研究显示无疗效^[18,20]，但是第三项研究显示奥卡西平有中等疗效—奥卡西平组疼痛程度减轻 >50% 的患者比例高于安慰剂组 17%，NNT 值为 6.023^[19]。研究还显示疗效阳性反应者有更高的研究完成率（73%¹⁹ 比 62%^[20]），生活质量量表评分并无改善。

三项 III 级研究评价了拉科酰胺的疗效^[21-23]。所有的研究均显示按 400 mg/d 的剂量服用拉科酰胺，疼痛可获轻度缓解（与安慰剂相比 3%，6%，6%）。但是两项研究显示以 600 mg/d 的剂量口服拉科酰胺，治疗效果与安慰剂相比无明显差异^{22,23}。在一项研究中发现，拉科酰胺组患者生活质量亚项中的总体活动和睡眠干扰有所改善²¹。

结论 基于一致的 I 级证据，普瑞巴林被视为减轻 PDN 疼痛的有效药物。普瑞巴林还能改善生活质量并减少睡眠干扰，尽管其效应强度并不大。基于一项 I 级研究，加巴喷丁在缓解 PDN 疼痛方面很可能有效。基于两项 II 级研究，丙戊酸钠在治疗 PDN 方面很可能有效。拉莫三嗪治疗 PDN 很可能无效。基于 II 级证据，奥卡西平治疗 PDN 很可能无效。关于托吡酯对 PDN 的治疗效果的 III

级证据之间尚有分歧存在。基于 III 级证据，拉科酰胺治疗 PDN 可能无效。抗惊厥药物对疼痛的缓解程度与躯体功能的改善无关。

推荐

1. 如果临床适用，普瑞巴林应作为 PDN 治疗的首选（A 级）。
2. 加巴喷丁和丙戊酸钠可考虑作为 PDN 的治疗选择药物（B 级）。
3. 目前无充足的证据支持或排斥托吡酯用于 PDN 的治疗（U 级）。

4. 奥卡西平，拉莫三嗪和拉科酰胺很可能不应考虑作为 PDN 的治疗选择药物（B 级）。

临床语义 尽管丙戊酸钠治疗 PDN 很可能有效，但它有潜在的致畸性，应避免用于糖尿病孕妇。由于丙戊酸钠具有潜在的导致患者体重增加和血糖控制恶化的不良反应，因此该药不太可能作为 PDN 治疗的首选药物。

抗抑郁药物 我们确认了 14 篇与抗抑郁药物相关的文献，证据等级均高于 IV 级（表格 e-2）。其余 17 篇文献被排除在外。大部分的随机对照临床试验被列为 II 级研究而非 I 级研究，因其研究完成率小于 80%。

两项研究（一项为 I 级一项为 II 级研究）评价了文拉法辛的疗效^[24,25]。I 级研究报道显示文拉法辛具有中等疗效，经 VAS-PI 量表（0-100 分）评估发现文拉法辛组患者的疼痛减轻程度可高出安慰剂组 23%，NNT 值为 5^[24]。在 II 级研究中发现，经 11 级制 Likert 量表评估显示文拉法辛联合加巴喷丁治疗对于缓解 PDN 疼痛有中等疗效，且患者缓解率较安慰剂联合加巴喷丁治疗组高出 18%^[25]。在 SF-36 表中，生活质量评估亚项身体疼痛、精神健康和患者精力方面也有所改善。

三项研究（一项 I 级两项 II 级）评估了度洛西汀对 PDN 的疗效^[26-28]。I 级研究显示度洛西汀与安慰剂相比仅有轻度疗效，11 级制 Likert 量表评估发现度洛西汀组患者疼痛程度可减轻 8%^[26]；生活质量未评估。两项 II 级研究发现度洛西汀组患者疼痛减轻程度高于安慰剂组 13%（使用 VAS 评估）^[27,28]，但是其中一项研究显示，对起效者进行分析发现度洛西汀有中等疗效，度洛西汀组 120 mg/d（总缓解率 52%）较安慰剂组（26%）多出 26% 的患者缓解率（起效者定义为 24 小

时平均疼痛评分减少 50% 的患者)^[27]。两项研究的研究完成率均约为 75%^[27,28]。度洛西汀可降低疼痛对总体活动的干扰,并可提高 SF-36 和 EQ-5DTM 得分^[27,28]。

三项研究(一项 I 级和两项 II 级)评价了阿米替林的疗效^[29-31]。I 级研究显示阿米替林具有显著的疗效,疼痛好转率可高出安慰剂组 43%(疼痛程度减轻至少 20% 者视为好转状态)。在该项研究中第三组使用马普替林治疗的患者的好转率高出安慰剂组 18%^[29]。两项 II 级研究显示阿米替林疗效显著,经口述 13 项描述列表转化的数字型 5 分量表评估显示阿米替林组患者疼痛缓解程度达 63% 且高出安慰剂组 58%^[30,31]。其中的一项 II 级研究中使用了活性安慰剂^[30]。

两项 III 级研究评估了其他三环类抗抑郁药物的作用(丙咪嗪和去甲替林)^[32,33]。一项 III 级研究经总体评估显示,丙咪嗪组患者疼痛缓解率可高出安慰剂组 47%,然而两组的六分症状量表得分并无明显差异^[32]。另外一项 III 级研究发现与安慰剂相比,去甲替林和氟非那嗪联合治疗效果显著;VAS 评估显示联合治疗组中获得大于 50% 的疼痛缓解的患者比例高于安慰剂组 63%^[33]。一项 III 级研究对去甲丙咪嗪组、阿米替林组、氟西汀组和安慰剂组进行观察发现,13 单词量表转换为 5 分量表评估显示阿米替林和去甲丙咪嗪有轻度疗效(疼痛程度缓解 6%),氟西汀无疗效^[34]。

结论 基于三项 I 级研究和五项 II 级研究结果,抗抑郁药物阿米替林、文拉法辛和度洛西汀在减轻 PDN 疼痛方面很可能有效。文拉法辛和度洛西汀同时可改善生活质量。文拉法辛与加巴喷丁合用时,在缓解疼痛方面疗效要好于安慰剂。目前无充足证据证实去甲丙咪嗪、丙咪嗪、氟西汀、以及去甲替林是否对 PDN 治疗有效。

推荐

1. 阿米替林,文拉法辛和度洛西汀应考虑作为 PDN 的治疗药物(B 级)。目前无充足数据可推荐其中一种优于另外两种。
2. 文拉法辛可与加巴喷丁联用以获得更好的治疗反应(C 级)。
3. 目前无充足证据支持或排斥单独使用去甲丙咪嗪、丙咪嗪、氟西汀、或去甲替林

和氟非那嗪联合用于 PDN 的治疗(U 级)。

阿片类药物 我们确认了 9 篇与阿片类药物有关的研究文献,证据级别均高于 IV 级(表格 e-3)。大部分的随机对照临床试验为 II 级研究而非 I 级研究,因其研究完成率小于 80%。

一项 I 级研究显示右美沙芬组患者疼痛缓解程度高出安慰剂 16%(使用 20 分 Gracely box 量表评估且 SF-36 结果亦改善)^[35]。一项 II 级研究发现,右美沙芬联合苯扎托品治疗组患者疼痛缓解程度高于安慰剂组 24%(6 分量表评估),可视为有中度疗效^[36]。

一项 II 级研究显示硫酸吗啡在缓解疼痛方面具有轻度效果,使用 SF-MPQ 评估显示患者疼痛程度可较基线水平减轻 15%,SF-36 和 Beck 抑郁量表结果亦改善^[37]。

两项 II 级研究显示,曲马多可中度缓解 PDN 疼痛(Likert 量表评估分别高于安慰剂 16% 和 20%)^[38,39],并能改善躯体功能^[38]。

三项 II 级研究发现,羟可酮缓释剂和 Ultracet(曲马多+醋氯酚)可缓解 PDN 疼痛^[40,41,42]。羟可酮有轻度疗效,疼痛量表评分显示治疗组患者疼痛缓解程度高于安慰剂 9%。同时治疗组睡眠质量改善率高于安慰剂组 7%,但是两组的 SF-36 得分并无差异^[40]。VAS 评分显示 Ultracet 组患者疼痛缓解 13%,表现为轻度疗效,同时 SF-36 得分提高了 10%^[41]。羟可酮缓释剂有中度缓解疼痛的效果(VAS 评分显示较安慰剂组减轻 27%),10% 的患者残疾程度得以改善,且大部分的 SF-36 亚项评分也得以提高^[42]。

结论 基于一项 I 级研究结果,右美沙芬在缓解 PDN 疼痛和改善生活质量方面很可能有效。基于 II 级研究结果,硫酸吗啡、曲马多和羟可酮缓释剂在缓解 PDN 疼痛方面很可能有效。右美沙芬、曲马多和羟可酮缓释剂具有中等的效应强度,与安慰剂相比疼痛缓解度可达 27%。

推荐 右美沙芬、硫酸吗啡、曲马多和羟可酮缓释剂可考虑作为 PDN 的治疗药物(B 级)。目前尚无充足数据推荐其中一种药物优于另外两种。

临床语义 我们回顾文献发现与过去十年相比,目前阿片类药物在慢性非恶性肿瘤方面的应用得到了更多的认可。曲马多和右美沙芬均与大量的不良事件有关(如 18% 服

用曲马多的患者和 58% 服用右美沙芬患者出现镇静作用, 23% 服用曲马多的患者出现恶心, 21% 服用曲马多的患者出现便秘)。阿片类药物的使用可能与新的疼痛综合征的发生(如回跳性头痛)有关。长期使用阿片类药物可导致药物耐受, 并需频繁增加剂量。

其他药物制剂 我们确认了 18 篇与其他治疗药物相关的文献, 证据级别均高于 IV 级(表格 e-4)。其他 13 篇被排除在外。大部分的随机对照试验为 II 级研究而非 I 级研究, 研究完成率小于 80%。被列为 III 级的研究通常没有提前定义好研究终点。

一项 I 级研究显示 0.075% 辣椒素软膏治疗效果显著, VAS 评分显示与安慰剂软膏相比, 辣椒素软膏可缓解疼痛程度达 40%^[61]。一项 II 级研究发现, VAS 评分提示与安慰剂软膏相比, 0.075% 辣椒素软膏显示出轻度的疗效, PDN 疼痛缓解程度为 13%^[62]。

一项关于硝酸异山梨酯喷雾剂的 I 级研究提示其具有中度的疗效, VAS 评分显示治疗组疼痛缓解程度高于安慰剂组 18%^[63]。

一项 I 级研究将可乐定和己酮可可碱联合治疗组与安慰剂组相比较, 发现联合药物治疗 PDN 无效^[64]。

一项 I 级研究显示美西律治疗 PDN 无效。而两项 II 级研究均显示美西律可缓解疼痛, 其中一项提示其效果显著(疼痛缓解程度高于安慰剂 37%)^[65], 另一项研究则显示疗效轻微(疼痛缓解程度高于安慰剂 5%)^[66]。在第一项 II 级研究中发现睡眠障碍亦有所改善^[65], 而第二项研究中并无此发现^[66]。

在仅有的一项关于索比尼尔的 I 级研究中并没有观察到患者疼痛缓解^[60]。

一项 I 级研究和两项 II 级研究均显示 α -脂肪酸对于缓解 PDN 疼痛有效果, 但是在这些研究中疼痛并不是一个提前定义好的研究终点^[61-63]。该药物对疼痛的缓解程度为中度(高于安慰剂组 20%-24%)。

在两项 III 级研究中发现 IV 型利多卡因与注射型安慰剂相比可减轻疼痛^[614,615]。其中一项研究显示, 经 5 分量表评分提示治疗组患者可短暂出现疼痛程度减轻 75%。注射型安慰剂组患者疼痛可缓解 50%^[614]。另外一项研究发现, 使用小剂量的利多卡因可改善患者 McGill 疼痛问卷得分(现有的疼痛程度可减轻 9%), 而安慰剂组则出现疼痛的加重,

因此二者之间具有明显差异^[615]。该研究中基线值没有提供。

在两项 III 级研究中发现, lidoderm 贴剂可中等程度乃至大幅度地改善疼痛评分(疼痛评分较基线值降低 20%-30%, 70% 的患者可获得超过 30% 的疼痛缓解)^[616,617]。

结论 基于 I 级和 II 级证据, 辣椒素软膏对于缓解 PDN 疼痛很可能有效。基于 III 级研究结果, 目前无充足证据证明 IV 型利多卡因对于缓解 PDN 疼痛是否有效。基于 III 级证据, Lidoderm 贴剂缓解 PDN 疼痛可能有效。基于 I 级证据, 可乐定和己酮可可碱联合治疗 PDN 很可能无效。关于美西律的疗效的证据之间有分歧; 然而该药物仅有的一项 I 级研究显示美西律治疗 PDN 很可能无效。目前无充足证据证实维他命和 α -脂肪酸治疗 PDN 是否有效。基于 I 级证据, 硝酸异山梨酯喷雾剂治疗 PDN 很可能有效。

推荐

1. 辣椒素软膏和硝酸异山梨酯喷雾剂应考虑作为 PDN 的治疗药物(B 级)。
 2. 可乐定, 己酮可可碱和美西律很可能不应考虑作为 PDN 的治疗药物(B 级)。
 3. Lidoderm 贴剂或许可考虑作为 PDN 的治疗药物(C 级)。
 4. 目前无充足证据支持或排斥维他命和 α -脂肪酸在 PDN 治疗中的应用(U 级)。
- 临床语义 尽管临床试验发现辣椒素在缓解 PDN 疼痛方面有效, 然而很多患者不能耐受其副作用, 主要是当遇到温水、热水或炎热天气时出现灼烧痛。

在 PDN 患者中, 非药物治疗对于减轻患者疼痛, 改善其躯体功能和生活质量方面效果如何?

我们确认了 11 篇 PDN 非药物治疗方法相关的文献, 证据级别均高于 IV 级(表格 e-5)。只有和电刺激、Reiki 治疗、低强度激光治疗、磁场鞋垫有相关的文献达到了足够的证据水平, 可在文中做一讨论。外科减压法曾在以前的一项 AAN 实践咨询中被论述^[618], 在本文中不再考虑在内。

电刺激 一项 I 级研究报道, 与假治疗组观察到的疼痛减轻程度相比, 经皮神经电刺激可大幅度地减轻 PDN 患者疼痛(VAS 评

分减轻达 42%) 并改善患者睡眠^[619]。一项 II 级研究显示电刺激无疗效^[620]，而另一项 II 级研究显示频率调控的电磁场神经刺激在交叉实验设计中有轻度的疼痛缓解作用 (VAS 评分减轻 11%)，而安慰剂组则无任何改善^[621]。

一项 III 级研究显示阿米替林联合电刺激治疗较单独阿米替林治疗效果更佳^[622]。

磁场治疗 一项 I 级研究将脉冲式电磁场治疗组与假治疗组相对比，并未发现磁场治疗对 PDN 患者有效^[623]。

一项 II 级研究发现，使用磁场鞋垫治疗的 PDN 患者治疗四个月后较非磁场鞋垫组显示有轻度效果 (VAS 评分降低 14%)，但是烧灼痛的研究终点未被提前定义^[624]。

其他治疗干预措施 一项 I 级研究显示与假治疗组对比，低强度激光治疗组对于缓解疼痛并无效果^[625]。

Reiki 治疗被定义为从家庭医生到患者的能量转移，以通过能量平衡使身体达到自我修复。一项 I 级研究显示 Reiki 治疗对缓解 PDN 疼痛并无任何效果^[626]。

其他干预措施如锻炼和针灸都没有证据可证实对 PDN 有疗效。

结论 基于 I 级研究，电刺激很可能在缓解 PDN 疼痛和改善生活质量方面有疗效。基于仅有的一项 I 级研究，电磁场治疗、低强度激光治疗和 Reiki 治疗很可能对治疗 PDN 无效。目前尚无充足证据支持或否认阿米替林和电刺激联合治疗对治疗 PDN 带来的益处。

推荐

1. 经皮神经电刺激应考虑作为 PDN 的治疗手段 (B 级)。

2. 电磁场治疗，低强度激光治疗和 Reiki 治疗应该很可能不能作为 PDN 的治疗手段 (B 级)。

3. 目前证据尚不充足支持或排斥使用阿米替林与电刺激联合治疗 PDN (U 级)。

比较研究 有 2 项有效治疗组而无安慰剂组的研究被单独分析，并采用有效对照等价标准进行分级 (附录 e-2；表格 e-6)。我们检索到 6 项药物的对比研究但是没有找到足够的证据可推荐其中一种优于另外几种^[627-632]。相互比较的药物有加巴喷丁和阿米替林^[62]，文拉法辛和卡马西平，去甲替林 + 氟非那酮与卡马西平，辣椒素软膏与阿米替林，以及苯磺硫胺 + 氟钴胺和常规维生素 B。没有一项研究能够定义等价或非劣效性对应的阈值。

所有证据的临床语义总结

值得注意的是在这些研究中安慰剂效应可 0%-50% 不等地缓解疼痛。

辅助止痛剂的最初适应症均不是用于 PDN 的治疗 (如抗惊厥药物和抗抑郁药物)，而是当给予 PDN 患者时发现其具有缓解疼痛的作用。它们的使用在 PDN 的治疗中较常见^[633]。专家小组认识到 PDN 是一种慢性疾病，且目前没有数据能显示任何一种治疗方法的长期疗效，因为大多数临床试验的持续时间仅为 2-20 周。需要注意的是证据越有限，治疗效果可能越轻微，副作用也就可能越难以耐受，对躯体机能的改善也越局限，而花费也较高，尤其对于新药物而言。

治疗 PDN 的 A 级和 B 级推荐意见总结在表格 1 中。

对今后研究的建议

1. 应当建立起一个适用于所有临床试验的疼痛分级的正规流程。

2. 当评价一个治疗 PDN 的新干预措施时，临床试验内容应加以扩充，需包含生活质量，躯体功能的评估；评判标准应当标准化。

3. 今后的临床实验应该包括不同药物或者联合用药之间的直接比较。

4. 由于 PDN 为一慢性疾病，应进行更长

表 1 推荐意见总结

	推荐药物及剂量	未推荐药物
A 级水平	普瑞巴林, 300-600 mg/d	
B 级水平	加巴喷丁, 900-3,600 mg/d	奥卡西平
	丙戊酸钠, 500-1,200 mg/d	拉莫三嗪
	文拉法辛, 75-225 mg/d	拉科酰胺
	度洛西汀, 60-120 mg/d	可乐定
	阿米替林, 25-100 mg/d	Pentoxifylline
	右沙美芬, 400 mg/d	美西律
	硫酸吗啡, 逐渐增加至 120 mg/d	磁场治疗
	曲马多, 210 mg/d	低强度激光治疗
	羟可酮, 平均 37 mg/d, 最大量 120 mg/d	Reiki 治疗
	辣椒素, 0.075% QID	
	硝酸异山梨酯喷雾剂	
	电刺激, 经皮神经电刺激 × 3-4 周	

时期的临床试验。

5. 应建立起标准的评估副作用的方法, 以更好地评判干预措施的效应强度。

6. 应开展不同治疗方法的花费—效应比方面的研究。

7. 电刺激的作用机制尚不明确, 应开展进一步研究以更好地了解其作用, 应用方式和其他适用领域。

DISCLAIMER

This statement is provided as an educational service of the American Academy of Neurology. It is based on an assessment of current scientific and clinical information. It is not intended to include all possible proper methods of care for a particular neurologic problem or all legitimate criteria for choosing to use a specific procedure. Neither is it intended to exclude any reasonable alternative methodologies. The AAN recognizes that specific patient care decisions are the prerogative of the patient and the physician caring for the patient, based on all of the circumstances involved. The clinical context section is made available in order to place the evidence-based guideline(s) into perspective with current practice habits and challenges. No formal practice recommendations should be inferred.

参考文献

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956–962.
2. Gordon A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobias JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26:1790–1795.
3. Daouai C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Berkow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004;21: 976–982.
4. Famer JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:406–411.
5. Famer JT, Pritchett YL, Robinson M, Prakash A, Chappell A. The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. *J Pain* 2010;11:109–118.
6. Famer JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149–158.
7. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–2110.
8. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Rockbader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–260.
9. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628–638.
10. Freyhagen R, Ströjek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M.

Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254–263.

11. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831–1836.
12. Gosson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:251–252.
13. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Islay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505–509.
14. Vinik AI, Tuchman M, Sofirstein B, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128:169–179.
15. Kocher DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes: a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002;106:248–252.
16. Kocher DK, Rawat N, Agrawal RP, et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2004;97: 33–38.
17. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865–873.
18. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114:177–180.
19. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543–554.
20. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dosing study. *Acta Neurol Scand* 2006;113:395–404.
21. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, Simpson J, Koch B. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2007; 23:150–158.
22. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain* 2009;25:376–385.
23. Shaibani A, Biton V, Rauck R, Koch B, Simpson J. Long-term oral lacosamide in painful diabetic neuropathy: a two-year open-label extension trial. *Eur J Pain* 2009;13: 458–463.
24. Rowbotham MC, Goll V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697–706.
25. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2001;3:53–62.
26. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346

27. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-118.
28. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-1420.
29. Vrethem M, Boivie J, Amqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH. A comparison of amitriptyline and nupropine in the treatment of painful diabetic neuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313-323.
30. Max MB. Endogenous monoamine analgesic systems: amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Anesth Prog* 1987;34:123-127.
31. Max MB, Calzane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-596.
32. Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gross LF. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1984; 251:1727-1730.
33. Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera JG, Gonzalez-Barranco J, Lozano-Castaneda O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: a double-blind cross-over study. *Pain* 1985; 23:395-400.
34. Max MB, Lynch SA, Muir J, Sheaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326: 1250-1256.
35. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053-1061.
36. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-1218.
37. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334.
38. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
39. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
40. Ginabel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-934.