

# 盐酸度洛西汀联合神经妥乐平治疗 糖尿病痛性神经病变的效果分析

张川江 王 娟

**【摘要】目的** 探讨度洛西汀联合神经妥乐平对糖尿病痛性神经病变(PDPN)的疗效和安全性。**方法** 将2012年5月-2014年10月内蒙古医科大学附属医院收治的100例糖尿病并发痛性神经病变的患者随机分为度洛西汀联合神经妥乐平组(研究组)和单用神经妥乐平组(对照组)各50例,前者给予度洛西汀联合神经妥乐平治疗,后者单用神经妥乐平治疗,疗程8周。分别于治疗前和治疗2、4、8周后进行疼痛强度简易评述量表(VRS)、数字疼痛强度量表(NRS)评定,采用焦虑自评量表(SAS)及抑郁自评量表(SDS)评定焦虑和抑郁状态,于治疗2周、8周后测定正中神经及腓肠神经传导速度。**结果** 治疗2、4、8周后,两组VRS、NRS评分比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组间SAS和SDS评分比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗8周后与治疗前感觉神经传导速度比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 度洛西汀联合神经妥乐平治疗PDPN的效果和安全性可能优于单用神经妥乐平。

**【关键词】** 度洛西汀;神经妥乐平;糖尿病痛性神经病变;疼痛强度简易评述量表;数字疼痛强度量表;焦虑自评量表;抑郁自评量表

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.04.009

## Analysis of the efficacy of duloxetine hydrochloride combined with neurotropin treatment of painful diabetic peripheral neuropathy

ZHANG Chuan-jiang<sup>1</sup>, WANG Juan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inner Mongolia mental health center in psychiatric department Hohhot 010050, China

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University Hohhot 010050, China

**【Abstract】Objective** To study the efficacy and safety of duloxetine combined with neurotropin in Painful diabetic Peripheral-neuropathy(PDPN). **Methods** 100 patients with PDPN were randomized in the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from 2012 May to 2014 October, 50 cases for duloxetine combined with neurotropin group(study group) and neurotropin group(control group) with 50 cases. The former was treated with duloxetine and neurotropin, the latter was treated with neurotropin only, both therapies lasted for 8 weeks. All patients were evaluated respectively with Verbal Rating Scale(VRS) and Numerical Rating Scale(NRS) before treatment, 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks after treatment. At the same time, all were assessed the state of anxiety and depression by Self-rating Anxiety Scale(SAS) and Self-rating Depression Scale(SDS). At the 2<sup>nd</sup> and 8<sup>th</sup> week, sensory nerve conduction velocity of median and sural nerve were tested. **Results** 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks after treatment, both VRS and NRS had significant difference between groups ( $P < 0.05$ ). Similarly, the scores of SAS and SDS were significantly different( $P < 0.05$ ). The sensory nerve conduction velocity was statistically different in both groups after 8 weeks. **Conclusion** About PDPN, the therapy that duloxetine combined with neurotropin maybe better than neurotropin only in efficacy and safety.

**【Key words】** Duloxetine; Neurotropin; Painful diabetic Peripheralneuropathy; Verbal Rating Scale; Numerical Rating Scale; Self-rating Anxiety Scale; Self-rating Depression Scale

糖尿病痛性神经病变(Painful diabetic Peripheralneuropathy, PDPN)是糖尿病最常见的周围神经病变并发症之一,男女发病率相近,据调查,有13%

~24%的糖尿病患者发生PDPN,且随病程的延长,其发病率呈明显上升趋势。糖尿病患者一旦发生PDPN,5~10年内死亡率可达25%~50%,严重影响患者的健康状况和<sup>[1]</sup>生活质量。

作者单位:010010 内蒙古精神卫生中心(张川江);内蒙古医科大学附属医院内分泌科(王娟)

通信作者:王娟, E-mail: wjzcj4@sina.com

目前治疗PDPN普遍使用的神经妥乐平(neurotropin)是从经牛痘病毒疫苗免疫处理的成年家兔炎

症皮肤中提取的非蛋白性药物,是神经内分泌调节药物<sup>[2]</sup>,已在很多领域应用,如腰痛症、带状疱疹疼痛、神经感觉异常病症、脑水肿和关节炎等。日本于 20 世纪 80 年代后期开始研究神经妥乐平对糖尿病末梢神经病变的作用,发现神经妥乐平对糖尿病神经病变的神经痛和麻木有一定的疗效<sup>[3]</sup>。

盐酸度洛西汀(duloxetine hydrochloride/Cymbalta, 以下简称为度洛西汀)是 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 2004 年 9 月成为美国 FDA 正式批准治疗 PDPN 的第一个药物<sup>[4]</sup>。目前国内度洛西汀联合神经妥乐平治疗 PDPN 的相关报道极少见,本研究采用多种临床评价方法评定度洛西汀联合神经妥乐平治疗糖尿病痛性神经病变的效果及其安全性。

## 1 对象与方法

1.1 对象 为 2012 年 5 月-2014 年 10 月内蒙古医科大学附属医院收治的糖尿病伴痛性神经病变的患者。入选标准:①根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准诊断为糖尿病;②数字疼痛强度量表(Numerical Rating Scale, NRS)评分 $\geq 5$ 分或疼痛强度简易评测量表(Verbal Rating Scale, VRS)中疼痛程度评定为中度及以上;③近 4 周内未行 PDPN 的任何相关治疗;④正中神经、腓肠神经感觉传导速度低于正常值的 80%。排除标准:①妊娠或准备妊娠、哺乳期妇女、经期不规律者;②近 4 周内行有外科手术病史者;③存在严重的急慢性器质性疾病者,精神病患者;④有出血倾向及近 4 周内行有出血病史者;⑤过敏体质者、有成瘾药物服用者;⑥无法配合研究或不能接受相关治疗者;⑦有颈腰椎病变、脑梗死、格林-巴利综合征、严重的动静脉血管性疾病、感染性多发性神经炎、慢性酒精中毒、甲状腺疾病、药物、中毒、肿瘤等<sup>[1]</sup>。符合入选排除标准共 100 例,随机分为度洛西汀联合神经妥乐平组(研究组)及单用神经妥乐平组(对照组)各 50 例。其中男性 54 例,女性 46 例,平均年龄(40.38 $\pm$ 4.77)岁,糖尿病平均病程

(10.10 $\pm$ 4.72)年,1 型糖尿病 32 例,2 型糖尿病 68 例。所有病例均签署知情同意书,本研究获得内蒙古医科大学附属第一医院伦理委员会批准。

## 1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案 两组均维持原有降糖、调脂和降压方案不变,严格控制糖尿病患者饮食,空腹血糖均控制在 8mmol/L 以下,餐后血糖在 10mmol/L 以下,两组均给予神经妥乐平注射液(日本脏器制药株式会社)7.2u/d 静脉点滴,2 周后改口服神经妥乐平片剂 2 片/次,2 次/天,共 6 周;研究组在神经妥乐平治疗的基础上给予度洛西汀胶囊(欣百达,礼来公司)60mg/次,1 次/天,口服 8 周,对照组给予口服安慰剂(空胶囊)1 粒/次,1 次/天,口服 8 周。

1.2.2 评估方法 于治疗前和治疗 2 周、4 周、8 周后采用 VRS 和 NRS 评估疼痛程度,采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评估焦虑和抑郁状况。由经过一致性培训的同一科室医生统一指导语,在安静、舒适的房间中协助患者在 15 分钟内独立完成测评,量表当场收回整理。

1.2.3 神经传导速度测定 入组病例均于治疗前、治疗 2 周后、治疗 8 周后采用维迪公司代理的丹麦 KEYPOINT 6 道肌电图/诱发电位仪测定正中神经及腓肠神经传导速度。检测过程中参数设定如下:原始灵敏度 15uV/D,扫描时程 2ms/D,刺激频率 1.5Hz,刺激脉宽 0.2ms。

1.3 统计方法 采用 SPSS16.0 对数据进行统计分析,对正态连续性数据采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组各项指标的比较采用两独立样本 *t* 检验,组内前后比较采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组 VRS、NRS 评分比较 治疗 2、4、8 周后,两组 VRS、NRS 评分比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1、表 2。

表 1 两组 VRS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	VRS 评分			
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
对照组( $n=50$ )	4.38 $\pm$ 0.45	3.88 $\pm$ 0.59	3.37 $\pm$ 0.76	3.29 $\pm$ 0.63 <sup>b</sup>
度洛西汀组( $n=50$ )	4.23 $\pm$ 0.34	1.93 $\pm$ 0.29 <sup>ab</sup>	1.14 $\pm$ 0.58 <sup>ab</sup>	0.89 $\pm$ 0.12 <sup>ab</sup>

注:与对照组同期比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同组治疗前比较<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 2 两组 NRS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组 别	NRS 评分			
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
对照组 (n=50)	7.19 ± 1.14	7.01 ± 1.31	6.49 ± 0.52	6.26 ± 1.03 <sup>b</sup>
度洛西汀组 (n=50)	7.36 ± 0.94	4.03 ± 0.72 <sup>ab</sup>	2.01 ± 0.23 <sup>ab</sup>	1.85 ± 0.86 <sup>ab</sup>

注: 与对照组同期比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与同组治疗前比较<sup>b</sup> $P < 0.05$

2.2 两组 SAS、SDS 评分比较 治疗 2、4、8 周后两组 SAS 和 SDS 评分比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3、表 4。

表 3 两组 SAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组 别	SAS 评分			
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
对照组 (n=50)	57.68 ± 9.48	55.29 ± 6.12	48.21 ± 3.35	40.86 ± 7.56 <sup>b</sup>
度洛西汀组 (n=50)	58.36 ± 8.33	49.15 ± 7.24 <sup>ab</sup>	40.22 ± 1.08 <sup>ab</sup>	30.17 ± 5.15 <sup>ab</sup>

注: 与对照组同期比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与同组治疗前比较<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 两组 SDS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组 别	SDS 评分			
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
对照组 (n=50)	59.37 ± 8.55	55.45 ± 7.18	53.36 ± 5.21	49.27 ± 4.65 <sup>b</sup>
度洛西汀组 (n=50)	60.14 ± 7.47	50.37 ± 4.84 <sup>ab</sup>	40.15 ± 3.25 <sup>ab</sup>	32.12 ± 2.86 <sup>ab</sup>

注: 与对照组同期比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与同组治疗前比较<sup>b</sup> $P < 0.05$

2.3 两组神经感觉传导速度比较 两组治疗 2 周、8 周后神经传导速度比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 8 周后与同组治疗前比较神经传导速度差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组神经感觉传导速度比较

组 别	正中神经传导速度(m/s)			腓肠神经传导速度(m/s)		
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 8 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗 8 周后
对照组 (n=50)	34.1	39.7	59.8 <sup>a</sup>	33.1	36.5	66.2 <sup>a</sup>
度洛西汀组 (n=50)	36.7	42.8	64.1 <sup>a</sup>	31.6	37.2	70.0 <sup>a</sup>

注: 治疗 8 周后与同组治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$

2.4 两组副反应比较 度洛西汀组治疗 2 周后出现轻度恶心 6 例,便秘 4 例,口干 3 例;治疗 4 周后恶心,便秘和口干症状消除。不良反应均可以耐受,未出现严重不良反应。对照组未见明显不良反应。

### 3 讨 论

糖尿病痛性神经病变是糖尿病的常见慢性并发症,是糖尿病患者致伤、致残的一个重要原因,严重影响患者生活质量及生存年限。临床上通常仅应用营养神经药物进行治疗,但效果因人而异。神经妥乐平是临床上常用的治疗糖尿病痛性神经病变的药

物之一,其对神经疼痛的疗效在许多疾病的治疗上都得到显现<sup>[5-7]</sup>。本研究中,治疗 8 周后两组患者疼痛症状均缓解,VRS、NRS 评分均下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后两组感觉神经传导速度均较治疗前快( $P < 0.05$ ),提示神经妥乐平可能通过对受损神经的修复达到对糖尿病痛性神经病变的治疗,且疗效肯定。但单用神经妥乐平治疗组在治疗 8 周后才出现明显疼痛缓解,疼痛改善用时较长、起效较慢,表明单用神经妥乐平治疗痛性糖尿病神经病变在疼痛缓解方面不能迅速起效,改善患者症状及生活质量需要其他药物的联合使用。在改善

神经传导速度方面,两组均在治疗 8 周后正中神经及腓肠神经的感觉神经传导速度才有明显改善,说明神经的修复需达到较长的疗程,治疗需持续用药到 8 周,用药时间短会影响疗效。同时神经妥乐平的安全性已经过使用范围、使用量与时间的考验,是一不良反应少的药物,且在本研究中单用神经妥乐平治疗组未观察到不良反应。

度洛西汀能够抑制神经元对 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取,由此提高这两种中枢神经递质在大脑和脊髓中的浓度,可用于缓解中枢性疼痛,如糖尿病外周神经病性疼痛和妇女纤维肌痛等<sup>[8-10]</sup>。糖尿病痛性神经病变患者多伴有抑郁、焦虑情绪。王涤非等<sup>[11]</sup>对 78 例痛性糖尿病神经病变患者进行抑郁和焦虑检出率调查,发现其检出率高达 87%。度洛西汀本身为抗抑郁焦虑药物,且对缓解疼痛有明显效果。本研究结果显示,度洛西汀联合神经妥乐平治疗组 VRS、NRS、SAS、SDS 评分均于治疗 2 周后降低,且较单用神经妥乐平组疼痛缓解更明显( $P < 0.05$ )。提示度洛西汀联用神经妥乐平可更快缓解疼痛,改善抑郁、焦虑状态,提高生活质量,优于单用神经妥乐平治疗。

度洛西汀联合神经妥乐平治疗过程中未观察到明显的不良反应,仅在治疗早期 4 例患者出现轻度恶心、便秘和口干等不良反应,患者均可以耐受,无须中断治疗,并在 2 周内逐渐缓解。提示糖尿病痛性神经病变患者使用度洛西汀联用神经妥乐平治疗较安全。

本研究结果显示,两组治疗 2 周、8 周后正中神经、腓肠神经感觉神经传导速度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示度洛西汀治疗痛性糖尿病性神经病变主要是基于抗抑郁、焦虑、止痛等作用,可能无营养神经、逆转神经髓鞘水肿、脱髓鞘等神经损害的作用。

本研究因样本量较小、神经病变及疼痛均较重,可能研究结果有偏倚,需进一步纳入大量病例,并将痛性神经病变按疼痛程度及感觉神经传导速度减慢程度分亚组进行比较,以得出更为客观的结论,能更广泛地适用于临床治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 李琴,李兴,张庙生. 盐酸度洛西汀联合硫辛酸治疗糖尿病痛性神经病变的疗效分析[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(8): 6-8.
- [2] 李建军. 神经妥乐平对糖尿病周围神经病患者止痛效果观察[J]. 山东医药, 2013, 53(10): 71-72.
- [3] 朱韶峰,刘辉,杨轶萍,等. 牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(6): 421-423.
- [4] Carter NJ, McCormack PL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of generalized anxiety disorder[J]. CNS Drugs, 2009, 23(6): 523-541.
- [5] 张弘娟, 昶明启, 张小喜. 神经妥乐平联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14): 99-100.
- [6] 杨阳, 樊碧发. 牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物联合盐酸羟考酮治疗癌性疼痛的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(5): 329-332.
- [7] 徐玲. 神经妥乐平治疗放疗后神经痛临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(22): 28-29.
- [8] Wielage R, Bansal M, Wilson K, et al. Cost-effectiveness of duloxetine in chronic low back pain: a quebec societal perspective[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2013, 38(11): 936-946.
- [9] 王忠英. 对比分析加巴喷丁与盐酸度洛西汀对糖尿病周围神经痛的临床疗效[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(8): 10-11.
- [10] 胡昕, 胡滨, 韩聪, 等. 度洛西汀联合臭氧治疗糖尿病神经病变足部溃疡的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(10): 626-628.
- [11] 王涤非, 邱忠霞, 蒋丽娟, 等. 抗抑郁治疗对糖尿病痛性神经病变伴抑郁焦虑的影响[J]. 山西医药杂志, 2006, 35(4): 297-299.

(收稿日期: 2015-05-21)