

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.17.012

α -硫辛酸与甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效对照系统评价*

孔令希,王红梅,邱峰,单雪峰[△]

(重庆医科大学附属第一医院药学部,重庆 400016)

摘要:目的 系统评价 α -硫辛酸与甲钴胺对照治疗糖尿病周围神经病变的有效性和安全性。方法 在中、英文数据库中检索相关文献,应用ReMan 5.3统计软件进行Meta分析。结果 共纳入14篇文献。 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床总有效率优于甲钴胺[OR=5.88,95%CI(4.12,8.41), $P<0.000\ 01$];经治疗, α -硫辛酸组腓总神经感觉神经传导速度[MD=3.81,95%CI(1.68,5.95), $P=0.000\ 5$]和腓浅神经运动神经传导速度[MD=3.05,95%CI(0.28,5.82), $P=0.03$]均大于甲钴胺组;治疗过程中,两者均未出现严重药品不良反应。结论 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效优于甲钴胺,安全性均较好。

关键词: α -硫辛酸;甲钴胺;糖尿病周围神经病变;Meta分析;系统评价

中图分类号:R969.4;R971;R587.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)17-0044-04

Efficacy of α -Lipoic Acid or Mecobalamin in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review

KONG Lingxi, WANG Hongmei, QIU Feng, SHAN Xuefeng

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of α -lipoic acid or mecobalamin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** The related literature was retrieved from Chinese and English databases. Meta-analysis was conducted by ReMan 5.3 statistical software. **Results** A total of 14 studies were included, and the total clinical effective rate of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy was better than that of mecobalamin [OR=5.88, 95% CI(4.12, 8.41), $P<0.000\ 01$]. After treatment, the sensory conduction velocity (SCV) of common peroneal nerve [MD=3.81, 95% CI(1.68, 5.95), $P=0.000\ 5$] and the motor conduction velocity (MCV) of superficial peroneal nerve [MD=3.05, 95% CI(0.28, 5.82), $P=0.03$] in the α -lipoic acid group were higher than those in the methylcobalamin group. No serious adverse drug reactions occurred during the treatment. **Conclusion** The clinical efficacy of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy is superior to that of mecobalamin, and it also has good safety.

Key words: α -lipoic acid; mecobalamin; diabetic peripheral neuropathy; Meta-analysis; systematic review

糖尿病周围神经病变(DPN)为临床糖尿病常见慢性并发症,当DPN发生时,周围神经包含脊神经、颅神经及自主神经等出现障碍,可发生在双侧或单侧,可对称或不对称,其中又以远端对称性多发性神经病变常见^[1]。DPN不仅会给患者带来痛苦,还会严重影响糖尿病患者的生存质量和寿命,危害极大。目前,DPN的发病机制尚不明确,治疗方式主要为控制血糖、纠正代谢紊乱、改善循环、神经营养与修复、改善氧化应激^[2]。其治疗药物包括甲钴胺、神经生长因子、肌醇、依帕司他、前列腺素E₁、硫酸锌等,但临床疗效评价不一^[3]。近年来,随着DPN氧化应激学说地位的上升,越来越多的临床研究报道了抗氧化剂 α -硫辛酸的治疗效果,但国内外对 α -硫辛酸治疗DPN临床疗效的系统评价仍十分缺乏。本研究中通过Meta分析方法对比 α -硫辛酸和甲钴胺治疗DPN的临床疗效和安全性,为临床合理用药提供循证学参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准与排除标准

纳入标准:研究类型均为随机对照试验,无论是否为盲法;研究对象符合1999年世界卫生组织(WHO)制订的2型糖尿病诊断标准;干预措施,对照组单用甲钴胺,治疗组单用 α -硫辛酸;临床疗效,显效,自觉症状消失,腱、膝反射明显好转或基本恢复正常,神经传导速度增加大于或等于5 cm/s;有效,自觉症状明显减轻,腱、膝反射有所好转但未完全恢复正常,神经传导速度增加小于5 cm/s;无效,自觉症状无改善,腱、膝反射无好转,神经传导速度无明显改变。

排除标准:非随机对照试验;体外及动物实验研究,综述类文献;联合使用扩血管或改善循环等其他药物;给药方法为非静脉给药及治疗疗程少于2周和超过4周;重复发表。

*基金项目:2015年重庆市第十一批科技计划项目[cstc2015shmszx120023]。

第一作者:孔令希,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药理学、临床合理用药,(电话)023-88955756。

[△]通信作者:单雪峰,男,博士研究生,主管药师,研究方向为分子生物学、医院药学,(电子信箱)83846674@qq.com。

1.2 文献检索策略

计算机检索中文数据库(包括中国期刊全文数据库CNKI、中国生物医学文献数据库CBM、万方数据库和维普数据库)和英文数据库(包括PubMed、Embase和Cochrane Library)中 α -硫辛酸和甲钴胺治疗DPN的相关文献。中文以“甲钴胺”“ α -硫辛酸”“糖尿病周围神经病变”为检索词,英文以“mecobalamin or methylcobalamin”“ α -lipoic acid or thioctic acid”“diabetic peripheral neuropathy or DPN”为检索词,检索时限为各库自建库至2018年9月。

1.3 文献提取与评价

由2名研究者独立,严格按文献纳入和排除标准筛选文献,提取相关资料,包括文章基本信息、研究对象资料、干预措施和结局指标等,完成后交叉核对、讨论。对纳入文献采用Jadad量表进行质量评价^[4],该量表按照研究是否随机、是否采用盲法、是否报告失访来评分,三者均符合各加1分,若随机方法和盲法有详细表述且描述正确再分别加1分,最高5分。1~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究。

1.4 统计学处理

采用Cochrane Library提供的RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)表示,计量资料采用加权均方差(MD),区间估计采用95%可信区间(CI)。试验结果采用 P 检验进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P < 50\%$, $P > 0.05$)则采用固定效应模型分析,反之则采用随机效应模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Meta分析结果以森林图表示,可能的发表偏倚用漏斗图描述。

2 结果

2.1 检索结果

通过检索各数据库获得文献共1570篇,其中中文检索出1536篇,英文检索出34篇;排除重复文献976篇;阅读文章题目和摘要后,排除综述和动物实验研究类文献及其他不符合研究目的(470篇)文献后保留文献124篇;阅读全文,经严格按纳入标准筛选,排除干预措施不符(47篇)、结局指标不符(24篇)、研究类型不符(27篇)、数据不全(12篇),最后纳入随机对照试验(RCT)文献共14篇,涉及患者1090例,其中治疗组(α -硫辛酸组)548例,对照组(甲钴胺组)542例。在糖尿病常规治疗基础上,对照组患者给予甲钴胺0.5 mg或1.0 mg,静脉滴注,每日1次;治疗组患者给予 α -硫辛酸600 mg,静脉滴注,每日1次。疗程均为2~4周。

2.2 文献质量评价

14篇RCT文献均未详细描述随机分组方法,未说明是否采用盲法,均未报道病例失访、退出情况,评分较低,均为1分,文献整体质量不佳。详见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率

14项RCT均报道了临床总有效率,各研究结果经异质性检验无统计学差异($P = 0.83$, $I^2 = 0\%$),选择固定效应模型进行分析,结果见图1。Meta分析结果表明,治疗组总有效率高于对照组,且差异有统计学意义[$OR = 5.88$, 95% $CI(4.12, 8.41)$, $P < 0.00001$]。

对不同疗程的研究进行亚组分析,同样以总有效率为指标进行分析,结果见表2。可见,不同疗程治疗组总有效率较对照组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 纳入文献基本资料

文献	疗程(周)	组别(对照组/治疗组,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	糖尿病病程($\bar{X} \pm s$,年)	干预措施(对照组/治疗组)*	疗效指标	不良反应报道情况(对照组/治疗组)
宫振霞 2010 ^[5]	2	34/36	58 ± 10	12 ± 9	甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a, b, c	头痛 2 例, 恶心 1 例/头晕、皮肤瘙痒各 1 例
徐文俭 2011 ^[6]	2	32/32	51.5 ± 9.6/50.8 ± 10.1	14 ~ 27/15 ~ 28	甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a, b	未提及
刘海艳 2016 ^[7]	2	61/61	66.84 ± 3.04/65.38 ± 2.64	2.8 ± 1.7/2.4 ± 1.2	甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a	未提及
肖玲利 2017 ^[8]	2	44/44	52.84 ± 5.07/52.67 ± 5.02		甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a	未提及
马驰骋 2008 ^[9]	2	22/23	61 ± 9	9 ± 3	甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a, b	未提及
王 华 2014 ^[10]	2	43/43			甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a	未提及
王学通 2011 ^[11]	2	42/42	35 ~ 83/37 ~ 82		甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a, b, c	未提及
宋效成 2011 ^[12]	2	42/42	57 ± 9/60 ± 8		甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a, b, c	恶心 1 例/恶心 1 例, 头晕 2 例
马 惠 2015 ^[13]	2	45/45	59.2 ± 4.3/54.3 ± 6.5	6.2 ± 2.3/8.3 ± 2.6	甲钴胺 1 mg/硫辛酸 450 mg	a	未提及
倪艳红 2012 ^[14]	3	30/31	55.1 ± 11.3	3 ~ 12	甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a, b	未发生
王玉楠 2017 ^[15]	3	53/53	57 ± 6/56 ± 6		甲钴胺 1 mg/硫辛酸 600 mg	a	胸闷 1 例(治疗组)
李忠亮 2007 ^[16]	3	26/30		10.2/9.2	甲钴胺 0.5 mg/硫辛酸 600 mg	a, b, c	未提及
王志慧 2011 ^[17]	3	28/26	56 ± 10/54 ± 9	9.8 ± 3.9/10 ± 4	甲钴胺 0.5 mg/硫辛酸 600 mg	a, b	未发生
韩 静 2013 ^[18]	4	40/40	54.3 ± 9.6/53.3 ± 10.5	7.0 ± 3.9/6.8 ± 4.2	甲钴胺 0.5 mg/硫辛酸 600 mg	a	未发生

注:a 为总有效率;b 为腓总神经感觉神经传导速度;c 为腓浅神经运动神经传导速度;* 为每日 1 次。

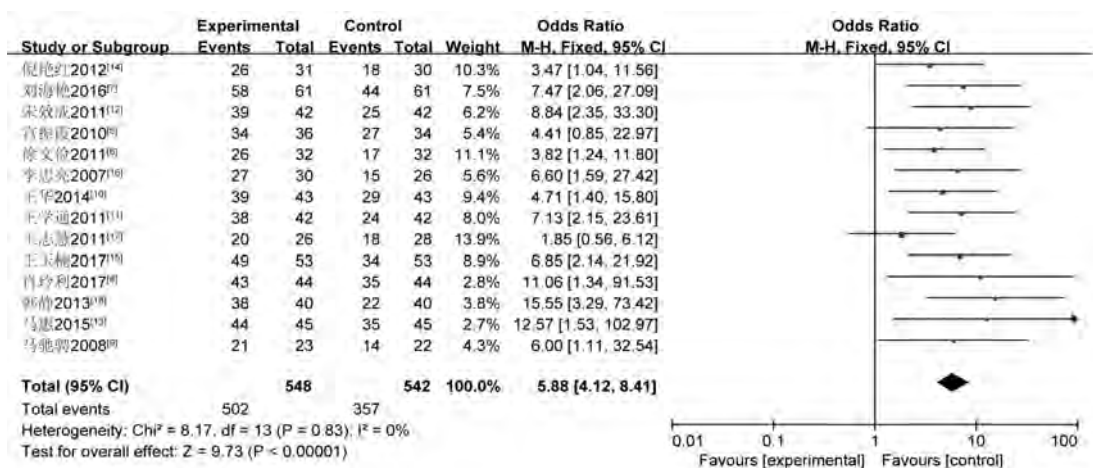


图1 总有效率 Meta 分析森林图

按甲钴胺剂量分为2个剂量亚组进一步进行分析,结果见表3。可见,甲钴胺2个剂量亚组的研究中,治疗组总有效率均优于对照组($P < 0.05$)。

表2 疗程亚组 Meta 分析结果

疗程(周)	纳入文献	例数	OR 值	95% CI	效应模型	P 值
2	[5-13]	733	1.36	1.26-1.46	固定效应	<0.000 01
3	[14-17]	277	1.40	1.21-1.63	固定效应	<0.000 01
4	[18]	80	1.73	1.29-2.31	固定效应	0.000 2

表3 甲钴胺剂量亚组 Meta 分析结果

剂量(mg)	纳入文献	例数	OR 值	95% CI	效应模型	P 值
0.5	[16-18]	190	1.51	1.25-1.82	固定效应	<0.000 01
1.0	[2-15]	900	1.37	1.28-1.47	固定效应	<0.000 01

2.3.2 神经传导速度(NCV)

共有7个研究^[5-6,9,14,16-18]报道了治疗前后治疗组

与对照组肌电图腓总神经感觉神经传导速度(MNCV)测定结果,有4项研究^[5,11-12,16]报道了腓浅神经运动神经传导速度(SNCV)测定结果。经 Meta 分析可见,腓总神经 MNCV 和腓浅神经 SNCV 异质性检验结果无统计学差异($P < 0.000 01$, $I^2 = 86\%$; $P < 0.000 01$, $I^2 = 91\%$),选择随机效应模型进行分析,详见图2和图3。结果显示,经治疗后,治疗组腓总神经 MNCV [$MD = 3.81$, 95% $CI(1.68, 5.95)$, $P = 0.000 5 < 0.05$]和腓浅神经 SNCV [$MD = 3.05$, 95% $CI(0.28, 5.82)$, $P = 0.03 < 0.05$]均大于对照组。

2.3.3 安全性

3个研究^[5,12,15]详细报道了药品不良反应,其中对照组共发生头痛2例^[5]、恶心2例^[5,12],治疗组发生皮肤瘙痒1例^[5]、胸闷1例^[15]、恶心1例^[12]、头晕3例^[5,12]。有3个研究^[14,17-18]提到研究中均未发现药品不良反

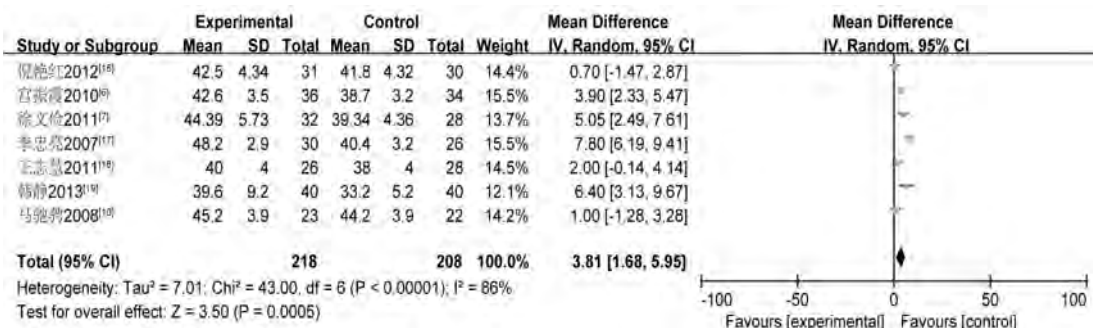


图2 腓总神经 MNCV Meta 森林图

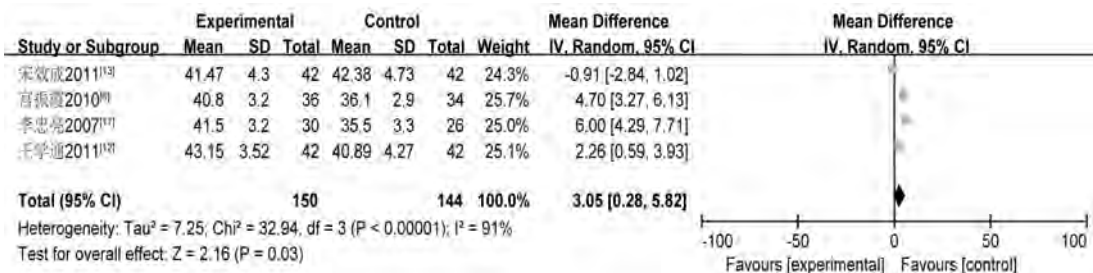


图3 腓浅神经 SNCV Meta 分析森林图

应,其他文献未提及不良反应发生情况。

2.3.4 发表偏倚

以14研究中治疗组与对照组总有效率的OR值作漏斗图,结果见图4。可见,漏斗图欠对称,提示存在一定程度的发表偏倚。

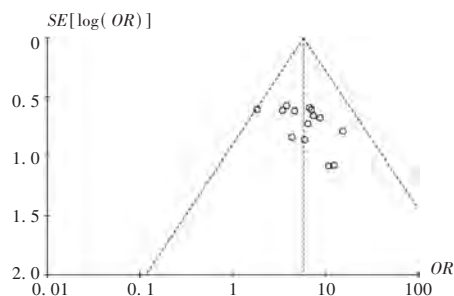


图4 总有效率漏斗图

3 讨论

α -硫辛酸为抗氧化效果较强的天然维生素,兼具水溶性和脂溶性,其还原形式为二氢硫辛酸,两者均是超强抗氧化剂^[19]。 α -硫辛酸作为丙酮酸脱氢酶的辅酶,在线粒体内葡萄糖转化为能量的途径中发挥重要作用。 α -硫辛酸独特的二硫键结构,可清除包括一氧化氮自由基、氢氧自由基等氧化应激产物,减少自由基对神经损伤;同时,还可增加抗氧化剂如谷胱甘肽的合成^[3]。此外,硫辛酸可增加 Na^+ 、 K^+ -ATP酶活性,改善神经传导速度,促进神经元生长,改善神经细胞功能;保护血管内皮,改善血供,增加周围神经的血流速度^[2]。甲钴胺为维生素 B_{12} 在体内的活性代谢产物,是蛋氨酸合成酶的辅酶,可促进神经细胞内核酸、蛋白等物质代谢,促进DNA、RNA、髓鞘脂质卵磷脂的合成,可修复受损的神经细胞,改善神经代谢及传导。临床研究证实,甲钴胺对2型糖尿病DPN患者疗效较好,对自发性肢体疼痛、麻木、皮肤感觉减退等症状改善明显,肌电图测定提示,治疗后神经传导速度有显著提高^[20]。

腓总神经MNCV和腓浅神经SNCV敏感度较高,更能反映NCV的变化及DPN治疗干预的效果^[21]。由本研究Meta分析结果显示, α -硫辛酸的临床总有效率显著高于甲钴胺;与甲钴胺相比, α -硫辛酸在改善腓总神经MNCV和腓浅神经SNCV方面效果更佳。神经传导速度是DPN诊断金标准,因此肌电图NCV的测定能有效判断药物治疗的效果,但NCV测定通常包括正中神经、尺神经、胫神经、腓总神经、腓浅神经等,各个研究选择评价指标不尽相同。在安全性研究方面,甲钴胺和 α -硫辛酸在治疗过程中均出现个别症状轻微的药品不良反应,但未出现严重不良反应,提示两药均有较好的安全性。

本研究纳入文献虽全为RCT,但数量有限且文献质量欠佳,因而研究结果存在偏倚可能性,还需开展更多

高质量、多中心、大样本的RCT进行临床研究,才能得到更高质量的Meta分析和更确切的循证结论。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):34-86.
- [2] 张世有,张雯. 糖尿病周围神经病变发病机制及治疗进展[J]. 中国老年保健医学,2014,12(3):67-69.
- [3] 率红莉,汪津洋. 糖尿病周围神经病变治疗药物研究进展[J]. 中国药房,2014,25(4):377-382.
- [4] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Controlled Clinical Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [5] 宫振霞, 张晓倩, 李金辉. α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(27): 75-77.
- [6] 徐文俭, 刘国峰, 孙顺成. α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变60例疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2011, 4(11): 1042-1044.
- [7] 刘海艳. 硫辛酸治疗糖尿病神经病变的疗效[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5): 110-111.
- [8] 肖玲利. 甲钴胺和硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效及作用机制分析[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(12): 171-172.
- [9] 马驰聘, 李振作, 刘平丽, 等. α -硫辛酸治疗2型糖尿病周围神经病变[J]. 临床医学, 2008, 28(11): 12-14.
- [10] 王华, 李菁爽, 吴宏. 硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(6): 140-141.
- [11] 王学通. α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变84例临床观察[J]. 中国医药指南, 2011, 6(35): 413-415.
- [12] 宋效成, 凌桂梅, 谢秋平. α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变84例临床观察[J]. 内科, 2011, 6(5): 413-415.
- [13] 马惠. 硫辛酸与甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效对比研究[J]. 糖尿病新世界, 2015, 4(7): 32-33.
- [14] 倪艳红, 吴阳. α -硫辛酸与甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效对比观察[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(23): 204-205.
- [15] 王玉楠. 硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变患者的疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(7): 94-95.
- [16] 李忠亮, 江正祥. α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的影响[J]. 中国医药导报, 2007, 4(5): 65-66.
- [17] 王志慧, 杨小洁, 樊飞. 硫辛酸与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 实用医技杂志, 2011, 18(8): 863-864.
- [18] 韩静, 卜一珊. α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的治疗效果分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(6): 695-697.
- [19] 吕川, 王冠, 王秋月. 硫辛酸对糖尿病及其慢性并发症的作用机制研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(10): 1828-1831.
- [20] 付庆林, 饶高峰. 甲钴胺联合前列地尔治疗2型糖尿病周围神经病变的疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(7): 490-492.
- [21] 高焱, 郭晓贤. 肌电图在糖尿病周围神经病变诊断中的临床应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(21): 92-94.

(收稿日期:2018-12-25)