

加巴喷丁治疗糖尿病周围神经痛的 Meta 分析

张晓兰, 袁红宇, 张学会*

江苏盛泽医院 药剂科, 江苏 苏州 215228

摘要: **目的** 评价加巴喷丁治疗糖尿病性周围神经痛的有效性和安全性。**方法** 采用循证医学的文献分析评价方法, 计算机检索 Cochrane 图书馆系统评价数据库、Pubmed、中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库等, 采用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入研究 12 项, 共 931 例患者, Meta 分析显示加巴喷丁反应有效率[OR=2.99, 95%CI (1.72, 5.20), $P<0.0001$]及不良反应发生率[OR=4.05, 95%CI (1.10, 14.95), $P=0.04$]均高于安慰剂, 加巴喷丁治疗效果高于卡马西平/奥卡西平[OR=3.60, 95%CI (1.14, 11.31), $P=0.03$]和维生素 B₁₂, 而不良反应则较卡马西平轻; 加巴喷丁与度洛西汀、普瑞巴林比较, 治疗效果相当, 但度洛西汀[OR=2.06, 95%CI (1.22, 3.48), $P=0.007$]和普瑞巴林的不良反应较少。**结论** 加巴喷丁治疗糖尿病性周围神经痛效果显著, 安全性较好。

关键词: 加巴喷丁; 糖尿病性周围神经痛; Meta 分析; 循证医学

中图分类号: R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)05-0557-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.020

Effects and safety of gabapentin for treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A Meta-analysis

ZHANG Xiao-lan, YUAN Hong-yu, ZHANG Xue-hui

Department of Pharmacy, Jiangsu Shengze Hospital, Suzhou 215228, China

Abstract: Objective To compare the effects and safety of gabapentin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. **Methods** Cochrane library, MEDLINE, Embase, PUBMED, CNKI, VIP database, and Wanfang database were searched. The Meta-analysis was performed by RevMan5.2. **Results** Twelve studies were included ($n=931$). The analysis indicated that there were significant differences between gabapentin and placebo in respondent rate [OR = 2.99, 95%CI (1.72, 5.20), $P<0.0001$]. The adverse event rate is higher treated with gabapentin than that with placebo [OR = 4.05, 95%CI (1.10, 14.95), $P=0.04$]. Compared with carbamazepine/oxcarbazepine, the efficacy of gabapentin is similar while adverse event rate is lower [OR = 3.60, 95%CI(1.14, 11.31), $P=0.03$]. There were similar efficacy and safety between gabapentin and amitriptyline, duloxetine and pregabalin, but the adverse event rate of gabapentin is lower than amitriptyline [OR = 2.06, 95%CI(1.22, 3.48), $P=0.007$] and higher than duloxetine and pregabalin. **Conclusion** With superior effects and similar safety, gabapentin may be preferred for the patients with diabetic peripheral neuropathic pain. **Key words:** pregabalin; diabetic peripheral neuropathic pain; Meta-analysis; evidence based medicine

根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)》公布的数据, 我国 20 岁以上的成人糖尿病人数达 9 240 万, 患病率为 9.7%, 我国可能已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家^[1]。糖尿病性周围神经痛(diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP)是糖尿病最常见的并发症之一, 20%左右的糖尿病患者存在神经性疼痛, 疼痛症状多样, 给患者带来巨大痛苦^[2]。DPNP 的治疗药物一般为镇痛药联合抗

抑郁药。近几年提出了使用抗癫痫药物治疗 DPNP, 代表药物为普瑞巴林和加巴喷丁^[3]。美国 FDA 和我国食品药品监督管理局(CFDA)批准的加巴喷丁的适应症仅为带状疱疹引起的神经痛。但国内外多项研究均证实加巴喷丁治疗 DPNP 的疗效显著^[4-6]。本研究运用 RevMan5.2 软件, 对加巴喷丁治疗 DPNP 的有效性和安全性进行系统评价, 为其临床应用提供更有利的证据。

收稿日期: 2015-05-25

作者简介: 张晓兰(1985—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: (0512)63097280 E-mail: zhangxiaolanblue@163.com

*通信作者 张学会, 主管药师, 硕士。Tel: (0512)63097280 E-mail: zhangxuehui111@163.com

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 随机对照试验(RCT), 无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 (1)明确诊断为糖尿病性神经痛;(2)排除其他可能引起痛性外周神经病的原因, 如酒精中毒、带状疱疹、维生素 B₁₂ 缺乏等;(3)无心、肺、肝、肾等重要器官的器质性疾病。

1.1.3 干预措施 (1)治疗组为加巴喷丁, 对照组为安慰剂;(2)治疗组为加巴喷丁, 对照组为阿米替林;(3)治疗组为加巴喷丁, 对照组为卡马西平/奥卡西平;(4)治疗组为加巴喷丁, 对照组为度洛西汀;(5)治疗组为加巴喷丁, 对照组为维生素 B₁₂;(6)治疗组为加巴喷丁, 对照组为普瑞巴林。加巴喷丁的剂量、用法及疗程不限。

1.1.4 结局指标 反应有效率[视觉模拟量表(VAS)评分、数字评分等], 不良反应(ADR)发生率作为结局指标。

1.2 文献检索方法与策略

1.2.1 检索方法 计算机检索 Cochrane 图书馆系统评价数据库、Pubmed、中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库等以及手工检索相关会议的论文集。检索起始时间为从建库开始至 2014 年 12 月。

1.2.2 检索策略 (1)中文检索策略: #1 AB=加巴喷丁; #2 AB=糖尿病或糖尿病性周围神经痛; #3 #1 and #2, 匹配度均为模糊。(2)英文检索策略: #1 [Title/Abstract] gabapentin; #2 [Title/Abstract] Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; #3 [Title/Abstract] Diabetes; #4 #2 or #3; #5 #1and #4。

1.3 文献排除标准

(1)非临床研究文献综述;(2)一切非随机对照试验;(3)糖尿病以外其他疾病所致神经损害;(4)试验组使用了常规治疗以外的其他药物。

1.4 数据提取

根据 Cochrane 系统评价手册(5.1 版), 数据提取内容包括方法学质量、研究的基本信息、干预措施、疗程、结局指标及结果数据等。

1.5 偏倚风险评估

根据 Cochrane 系统评价手册(5.1 版)对纳入的临床试验进行方法学质量评价: 包括随机方法、盲受试者和试验人员、分配隐藏、结果分析的盲法、结果数据完整性及有无其他偏倚来源。由两名评价

员独立检索并提取资料, 意见不一致时通过讨论解决。根据以上标准, 将纳入文献分为 3 个等级, 包括低偏倚风险: 所有偏倚评价内容均为低偏倚风险; 高偏倚风险: 至少 1 个偏倚评价内容存在高偏倚风险; 不明确偏倚风险: 至少 1 个偏倚评价内容为不明确偏倚。

1.6 统计学方法

Meta 分析采用 RevMan5.2 软件, 计数资料采用优势比(odds ratio, OR)分析, 各效应量均以 95% 置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验进行异质性检查。当 $P>0.10$ 、 $I^2\leq 50\%$ 时, 采用固定效应模型。当 $P<0.10$ 、 $I^2>50\%$ 时, 表明各研究间有统计学异质性, 即根据可能出现的异质性因素进行亚组分析或敏感性分析。如异质性仍存在, 但存在临床同质性, 可进行合并, 并应用随机效应模型。若异质性过大, 导致不能合并则采用描述性分析。如异质性源于低质量研究, 则进行敏感性分析。如亚组只含一项研究, 采用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照检索策略共收集到相关中文文献 51 篇, 英文文献 49 篇。参照纳入和剔除标准, 经逐一筛选评价, 最终纳入文献 12 篇, 其中英文 5 篇、中文 7 篇, 共 931 名患者。纳入研究的基本信息见表 1。

2.2 偏倚风险评估

纳入的 12 项研究中, 偏倚风险评价均为高风险, 各研究偏倚风险评估见表 2。

2.3 临床疗效及安全性评价

2.3.1 加巴喷丁与安慰剂 共有 3 项研究比较了加巴喷丁与安慰剂治疗 DPNP 的有效率(图 1), 异质性检验结果显示, 没有显著异质性($P=0.35$), 故采用固定效应模型。综合检验结果 $OR=2.99$, 95%CI (1.72, 5.20), $P<0.000 1$, 表明加巴喷丁与安慰剂治疗 DPNP 的疗效有显著差异, 加巴喷丁的疗效明显优于安慰剂。

3 项研究对加巴喷丁与安慰剂治疗 DPNP 的 ADR 发生率也进行了比较(图 2), 可耐受异质性检验结果显示有异质性差异($P=0.008$), 各试验具有临床同质性, 故采用随机效应模型进行合并。合并结果显示, 2 两组之间存在统计学差异[$OR=4.05$, 95%CI (1.10, 14.95), $P=0.04$], 加巴喷丁的 ADR 发生率明显高于安慰剂, 发生率较高的是镇静、头晕、口渴等。

表 1 纳入研究的基本信息

Table 1 Basic information of selected articles

纳入研究	治疗组/例	对照组/例	对照药	剂量/(mg·d ⁻¹)	疗程/周	结局指标
伍雪英 2008 ^[7]	30	28	维生素 B ₁₂	600~2 400	4	肌电图
宣丽萍 2008 ^[8]	22	22	卡马西平	1 200~2 400	9	数字强度分级法
梅 斌 2010 ^[9]	32	31	度洛西汀	1 800~3 600	4	VAS 评分
尹 伟 2011 ^[10]	31	30	奥卡西平	300~1 800	4	VAS 评分
赵 鹏 2012 ^[11]	30	30	普瑞巴林	300~3 600	4	VAS 评分
陈文斌 2013 ^[12]	56	56	度洛西汀	300~2 400	4	VAS 评分
李雪松 2014 ^[13]	53	53	度洛西汀	300~1 200	4	VAS 评分
Miroslav1998 ^[14]	82	80	安慰剂	900~3 600	4	数字评分
Candis1999 ^[15]	21	21	阿米替林	900~1 800	8	数字评分
Carlo2000 ^[16]	13	12	阿米替林	1 200~2 400	13	数字评分
David2001 ^[17]	27	27	安慰剂	300~3 600	12	数字评分
David2002 ^[18]	30	28	安慰剂	1 200~1 800	8	数字评分

表 2 纳入文献的偏倚风险分析

Table 2 Risk analysis of bias summary of RCT included

作者	随机方法	盲受试者和试验人员	分配隐藏	结果分析的盲法	结果数据完整性	其他偏倚	偏倚风险
伍雪英 ^[7]	提及随机	未描述	未提及	无	完整	无	高
宣丽萍 ^[8]	提及随机	未描述	未提及	无	完整	无	高
梅 斌 ^[9]	提及随机	未描述	未提及	无	完整	无	高
尹 伟 ^[10]	提及随机	未描述	未提及	无	完整	无	高
赵 鹏 ^[11]	随机数字表	未描述	未提及	无	完整	无	高
陈文斌 ^[12]	提及随机	未描述	未提及	无	完整	无	高
李雪松 ^[13]	提及随机	未描述	未提及	无	完整	无	高
Miroslav ^[14]	详细描述	有描述	未描述	无	完整	无	高
Candis ^[15]	提及随机	不清楚	未描述	无	完整	无	高
Carlo ^[16]	提及随机	非盲法	未提及	无	完整	无	高
David ^[17]	详细描述	不清楚	未描述	无	完整	无	高

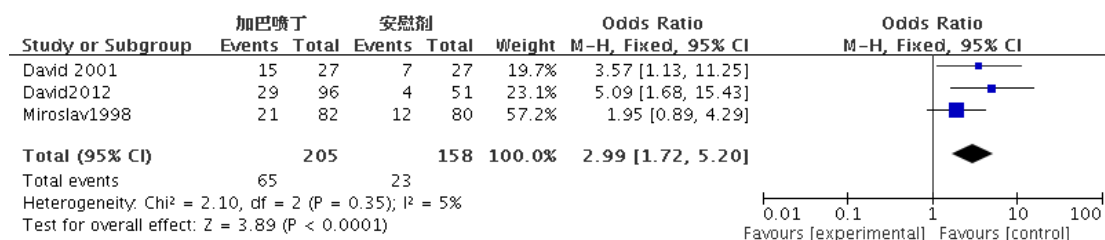


图 1 加巴喷丁与安慰剂治疗糖尿病周围神经痛的疗效比较森林图

Fig. 1 Forest plot of effects of gabapentin vs placebo in DPNP

2.3.2 加巴喷丁与阿米替林 共有 2 项研究比较了加巴喷丁与阿米替林治疗 DPNP 的反应有效率 (图 3), 异质性检验结果显示没有显著异质性 ($P=0.31$), 故采用固定效应模型。综合检验结果 $OR=0.80$, $95\%CI (0.29, 2.17)$, $P=0.66$ 。结果表明, 加巴喷

丁与阿米替林治疗 DPNP 的疗效无显著差异。

两组 ADR 发生率比较 (图 4), 检验结果显示存在异质性 ($P=0.01$), 各试验具有临床同质性, 故采用随机效应模型进行合并, 结果显示两组无统计学差异 [$OR=0.27$, $95\%CI (0.01, 8.81)$, $P=0.46$]。

2.3.3 加巴喷丁与卡马西平/奥卡西平 共有 2 项研究比较了加巴喷丁与卡马西平/奥卡西平治疗 DPNP 的反应有效率 (图 5), 异质性检验结果显示, 无显著异质性 ($P=0.28$), 故采用固定效应模型。综合检验结果 $OR=3.60$, $95\%CI(1.14, 11.31)$, $P=0.03$ 。结果表明加巴喷丁与卡马西平/奥卡西平治疗 DPNP 的疗效有统计学差异, 加巴喷丁疗效优于卡马西平/

奥卡西平。

仅 1 项研究对加巴喷丁与卡马西平治疗 DPNP 的 ADR 发生率进行比较, $\chi^2=4.36$, $P<0.05$, 有显著性差异 ADR 为嗜睡、头晕等一般 ADR, 而卡马西平组则发。加巴喷丁的不良事件发生率较卡马西平低, 其主要生了发生剥脱性皮炎、肝功能异常等严重 ADR。

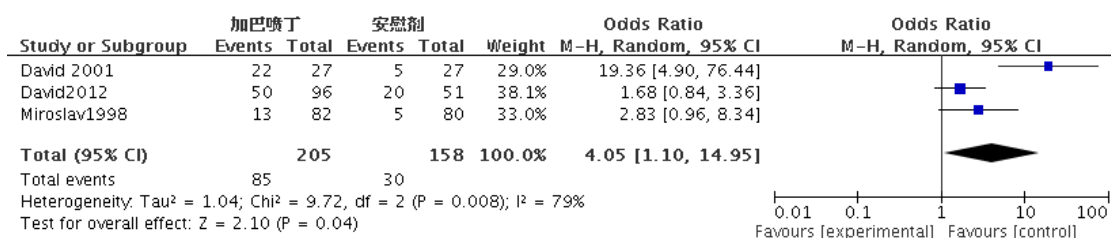


图 2 加巴喷丁与安慰剂治疗糖尿病周围神经痛的不良反应发生率比较森林图

Fig. 2 Forest plot of ADR of gabapentin vs placebo in DPNP

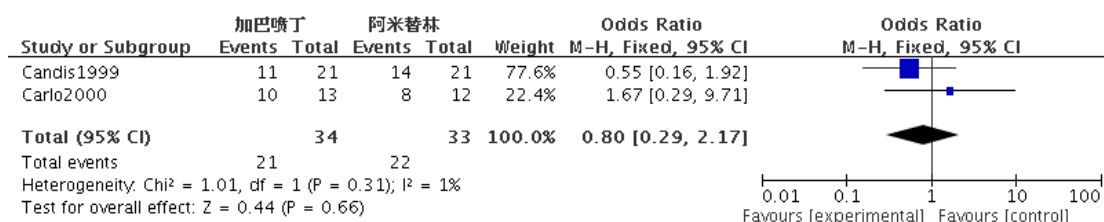


图 3 加巴喷丁与阿米替林治疗糖尿病周围神经痛的疗效比较森林图

Fig. 3 Forest plot of effects of gabapentin vs amitriptyline in DPNP

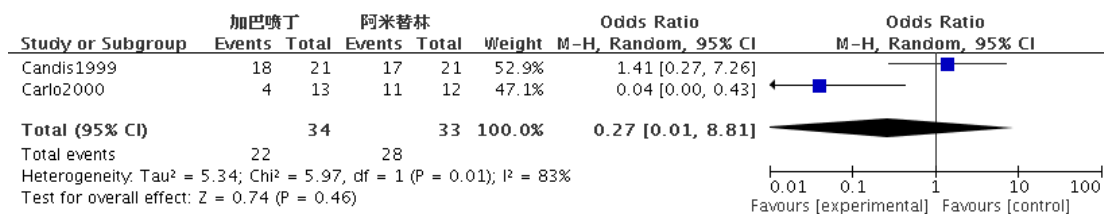


图 4 加巴喷丁与阿米替林治疗糖尿病周围神经痛不良反应发生率比较森林图

Fig. 4 Forest plot of ADR of gabapentin vs amitriptyline in DPNP

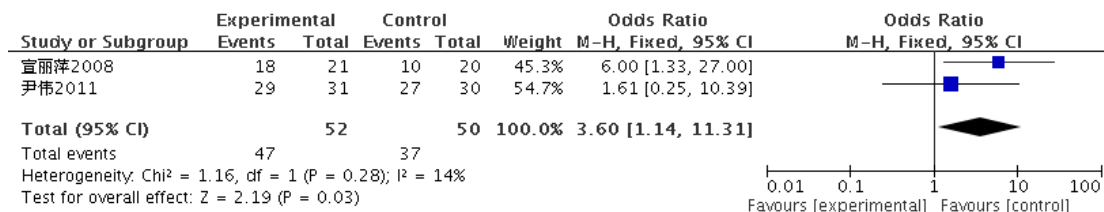


图 5 加巴喷丁与卡马西平/奥卡西平治疗糖尿病周围神经痛疗效比较

Fig. 5 Forest plot of effects of gabapentin vs carbamazepine/oxcarbazepine in DPNP

2.3.4 加巴喷丁与度洛西汀 共有3项研究比较了加巴喷丁与度洛西汀治疗DPNP的临床有效率(图6), 异质性检验结果显示没有显著异质性($P=0.22$), 故采用固定效应模型。综合检验结果 $OR=0.63$, $95\%CI (0.34, 1.16)$, $P=0.14$ 。结果表明加巴喷丁与度洛西汀治疗DPNP的疗效无显著差异。

二者ADR发生率无显著异质性($P=0.23$), 故采用固定效应模型。研究结果显示 $OR=2.06$, $95\%CI (1.22, 3.48)$, $P=0.007$ (图7), 两者ADR发生率有显著差别。

2.3.5 加巴喷丁与维生素B₁₂ 仅纳入1项研究, 共58例患者。治疗4周后, 加巴喷丁组显效及有效例数明显多于维生素B₁₂组($P<0.01$)。药物治疗

后的肌电图显示, 加巴喷丁组的腓总神经、腓肠神经、正中神经运动传导速度(NCV)及感觉传导速度(SCV)较维生素B₁₂组改善更明显($P<0.05$)。

2.3.6 加巴喷丁与普瑞巴林 仅纳入1项研究, 60例患者根据VAS评分进行临床疗效评定, 观察ADR的发生情况。结果显示, 药物治疗后4周, 患者对普瑞巴林与度洛西汀的反应有效率相当($80\% vs 73.33\%$, $P>0.05$), 而ADR发生率则普瑞巴林组明显低于加巴喷丁组($16.67\% vs 36.67\%$, $P<0.01$)。

2.3.7 发表偏倚性评估 对本研究共纳入的12个临床试验的临床疗效做漏斗图, 分析有无发表偏倚。漏斗图显示各研究结果基本分布在总体效应周围, 但可能存在一定的发表偏倚。

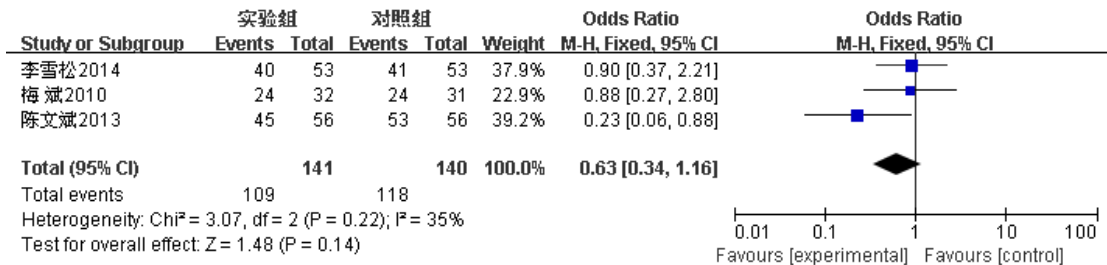


图6 加巴喷丁与度洛西汀治疗糖尿病周围神经痛疗效比较

Fig. 6 Forest plot of effects of gabapentin vs duloxetine in DPNP

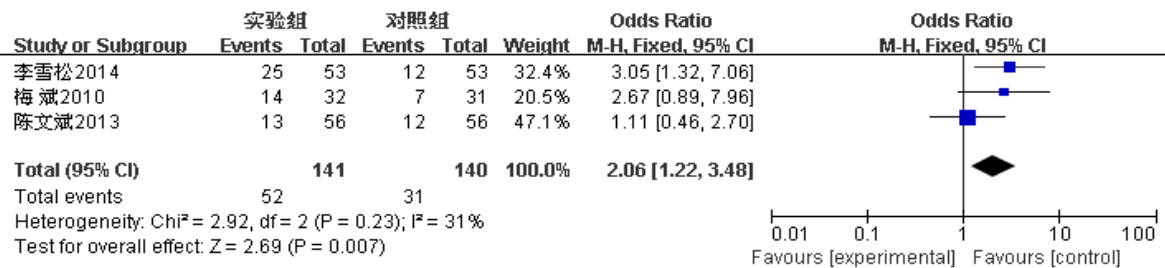


图7 加巴喷丁与度洛西汀治疗糖尿病周围神经痛不良反应发生率比较

Fig. 7 Forest plot of ADR of gabapentin vs duloxetine in DPNP

3 讨论

加巴喷丁为一种人工合成的氨基酸, 其抗异常性疼痛的效应机制包括增加 γ -氨基丁酸(GABA)介导通路的抑制剂输入、拮抗N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、拮抗中枢神经系统钙通道和抑制周围神经的传导等^[19-20], 是临床上用于神经病理性疼痛治疗较好的药物。有研究显示^[21], 其治疗糖尿病病理性神经痛的疗效机制可能与脊髓 $\alpha 2\delta$ -1亚单位下调有关。

神经病理性疼痛包括DPNP是一种临床常见但

难治的疾病, 目前公认的一线药物有抗惊厥药物包括加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平等; 抗抑郁药如阿米替林、度洛西汀等。本研究基本涵盖了加巴喷丁与其他一线治疗药物的比较。Meta分析发现加巴喷丁与抗抑郁药阿米替林及度洛西汀比较, 临床有效率相当。抗抑郁药治疗神经痛主要是通过改善患者对疼痛的认知及焦虑状态, 此类药物起效慢、用药周期长, 减量及停药都需要慎重。但研究显示度洛西汀不良反应少于加巴喷丁, 而阿米替林的不良反应与加巴喷丁类似。作为第1代的抗惊厥药物,

卡马西平最早被应用于临床,但其存在头晕、困倦、增加体质量等不良反应。而第2代抗惊厥药物加巴喷丁和普瑞巴林则显示安全性较高、适用范围更广,是除三叉神经痛、舌咽神经痛之外的神经病理性疼痛疾病治疗的首选^[22]。

本系统评价纳入的15个符合纳入标准的临床研究在方法学上存在很多局限,纳入的文献普遍质量不高,虽然大多数研究提及采用的是随机分配方法,但仅有2篇文献详细描述随机分配方案的隐藏及实施,随机分配的偏倚风险判为“不清楚”。纳入的文献中仅有1篇提及如何实施盲法,其余的均未提及,因此在盲法方面存在高偏倚风险。国内有一些文献由于未随机分组,或者没有效果指标,未纳入评价系统,在选择性报告偏倚方面为高偏倚风险。因此有必要在我国开展高水平、大样本量的临床研究,以获得进一步的分析数据,为加巴喷丁治疗DPNP提供更多的临床依据。

同时,在分析中发现各项研究的剂量、治疗周期时间与结局性指标都存在一定差异,这就给Meta分析带来一定困难。加巴喷丁的剂量可从300~3 600 mg/d,个体差异大,治疗周期从4~12周,结局指标通常采用VAS评分或数字评分,带有一定的主观性。尽管如此,本研究结果仍可为临床用药提供一定的参考。同时,也期待今后可有更高质量的随机对照试验,从而进行更为严谨客观的循证医学评价。

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(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 8(22): 2-42.
- [2] Abbott C A, Malik R A, van Ross E R, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. [J]. *Diabetes Care*, 2011; 34: 2220-2224.
- [3] 许爱梅, 姚民秀. 糖尿病神经性疼痛治疗药物的新进展 [J]. 中国临床研究, 2014, 27(2): 227-230.
- [4] Rudroju N, Bansal D, Talakokkula S T, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network Meta-analysis [J]. *Pain Physician*, 2013, 16: E705-E714.
- [5] 张春驰, 李小梅, 董艳娟, 等. 加巴喷丁联合低剂量盐酸羟考酮缓释片治疗老年糖尿病周围神经痛的随机对照研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(6): 31-35.
- [6] 朱志刚, 郭向阳. 加巴喷丁治疗糖尿病痛性神经病变的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(16): 41-42.
- [7] 伍雪英, 刘玲, 龚玉来. 加巴喷丁治疗糖尿病性神经痛30例疗效观察 [J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(1): 66-67.
- [8] 宣丽萍. 加巴喷丁治疗糖尿病神经病变性疼痛的疗效安全性 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(2): 194-195.
- [9] 梅斌, 刘煜敏, 么冬爱. 盐酸度洛西汀与加巴喷丁治疗糖尿病周围神经痛疗效对比 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2010, 31(6): 829-835.
- [10] 尹伟. 加巴喷丁与奥卡西平治疗糖尿病性周围神经痛的疗效比较 [J]. 实用疼痛学杂志, 2011, 7(6): 425-427.
- [11] 赵鹏, 项小平, 周士海, 等. 普瑞巴林和加巴喷丁对糖尿病周围神经痛疗效的对照研究 [J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(25): 29-31.
- [12] 陈文斌, 汤义平, 赵群峰, 等. 度洛西汀治疗糖尿病性神经痛56例临床疗效观察 [J]. 浙江实用医学, 2013, 18(3): 165-171.
- [13] 李雪松, 刁宏, 石燕萍. 盐酸度洛西汀与加巴喷丁治疗糖尿病周围神经痛的疗效观察 [J]. 中国临床医生, 2014, 42(8): 42-44.
- [14] Backonja M, Beydoun A, Edwards K R, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. [J]. *JAMA*, 1998, 280(21): 1831-1836.
- [15] Morello C M, Leckband S G, Stoner C P, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(16): 1931-1937.
- [16] Dallocchio C, Buffa C, Mazzarello P, et al. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study [J]. *J Pain Sympt Manag*, 2000, 20(4): 280-285.
- [17] David A, Simpson. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy [J]. *J Clin Neuromusc Disease*, 2001, 3(2): 53-62.
- [18] Sandercock D, Cramer M, Biton V, et al. A gastroretentive gabapentin formulation for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(3): 438-445.
- [19] Bennett M I, Simpson K H. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain [J]. *Palliat Med*, 2004, 1(18): 5-11.
- [20] Chong M S, Smith T E, Hanna M. Anticonvulsants for the management of pain [J]. *Euro Pain*, 2002, 21(2): 5-11.
- [21] 杨小宁. 加巴喷丁治疗糖尿病性神经痛的疗效及其机制探讨 [D]. 上海: 第二军医大学, 2009.
- [22] 杨阳, 樊碧发. 神经病理性疼痛药物治疗回顾与展望 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(14): 1628-1630.