

4 种钙离子通道调节剂治疗糖尿病性周围神经病理性疼痛的综合评价与遴选建议

吴晓蓉¹, 张运瑾¹, 黄志云², 张红楠², 刘洪涛^{2*}

1. 河北医科大学 研究生院, 河北 石家庄 050017

2. 河北医科大学第一医院 药剂科, 河北 石家庄 050023

摘要: **目的** 综合评价 4 种钙离子通道调节剂(加巴喷丁、普瑞巴林、克利加巴林、美洛加巴林)治疗糖尿病性周围神经病理性疼痛(DPNP)的综合性能,为医疗机构遴选药品提供依据。**方法** 依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》,从药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性 5 大维度,对 4 种钙离子通道调节剂治疗 DPNP 进行综合评分。**结果** 普瑞巴林的综合总分最高,其次是克利加巴林和加巴喷丁,美洛加巴林最低。4 种药物各有特点,普瑞巴林作为国家基本药物,起效快、亲和力高且无显著肝代谢影响,但仍具滥用与致畸风险,澳大利亚药品管理局(TGA)已发布黑框警告;克利加巴林与美洛加巴林镇痛效果持久稳定,对 $\alpha 2\delta-1$ 亚基亲和力高,对 $\alpha 2\delta-2$ 亚基亲和力低,中枢不良反应较小;克利加巴林安全性最佳,不良反应少且多为自限性,但长期安全性尚待观察;加巴喷丁经济性突出,但存在肝肾毒性、呼吸抑制及致畸致癌风险,也具有 TGA 黑框警告。**结论** 提出强推荐普瑞巴林、克利加巴林、加巴喷丁,美洛加巴林因经济性差及戒断风险等,仅建议无替代药物时弱推荐。临床决策需综合权衡药物安全性、经济性 & 患者个体耐受性。

关键词: 钙离子通道调节剂; 加巴喷丁; 普瑞巴林; 克利加巴林; 美洛加巴林; 药品遴选

中图分类号: R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)05-1687-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.020

Comprehensive evaluation and selection recommendations of four calcium channel modulators in treatment of diabetic peripheral neuropathic pain

WU Xiaorong¹, ZHANG Yunjin¹, HUANG Zhiyun², ZHANG Hongnan², LIU Hongtao²

1. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Pharmacy, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050023, China

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the overall profile of four calcium channel modulators (gabapentin, pregabalin, crisugabalin, and mirogabalin) in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP) to provide evidence for drug selection in healthcare institutions. **Methods** Following the Quick Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Healthcare Institutions (Second Edition), this study conducted a comprehensive scoring of the four calcium channel modulators for DPNP across five dimensions: pharmaceutical properties, efficacy, safety, economic attributes, and other relevant factors. **Results** Pregabalin achieved the highest total score, followed by crisugabalin and gabapentin, with mirogabalin scoring the lowest. Each drug exhibited distinct characteristics, pregabalin, a national essential medicine, acts rapidly, has high affinity, and lacks significant hepatic metabolism influence. However, it carries risks of abuse and teratogenicity, for which the Therapeutic Goods Administration (TGA) has issued a black box warning. Crisugabalin and mirogabalin provide sustained and stable analgesic effects. They exhibit high affinity for the $\alpha 2\delta-1$ subunit and lower affinity for the $\alpha 2\delta-2$ subunit, resulting in reduced central nervous system side effects. Crisugabalin demonstrated the best safety profile, with fewer and mostly self-limiting adverse reactions, although its long-term safety requires further observation. Gabapentin showed superior cost-effectiveness. Nevertheless, it presents risks of hepatorenal toxicity, respiratory depression, teratogenicity, and carcinogenicity, also warranting a TGA black box warning. **Conclusion** Strong recommendations are proposed for pregabalin, crisugabalin, and gabapentin. Mirogabalin is suggested for weak recommendation only when no alternatives are available, due to its poor cost-effectiveness and withdrawal risk. Clinical decision-making must involve a comprehensive balance of drug safety,

收稿日期: 2025-12-10

作者简介: 吴晓蓉, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 18849418942@163.com

*通信作者: 刘洪涛, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: lhtyl16@126.com

economic considerations, and individual patient tolerability.

Key words: calcium channel modulators; gabapentin; pregabalin; cligabalin; mirogabalin; drug selection

糖尿病性周围神经病理性疼痛 (DPNP) 是糖尿病常见的慢性并发症, 主要表现为由周围神经病变引起的疼痛。该疼痛通常以肢体远端对称性分布为主, 夜间加剧, 严重影响患者的生活质量, 35.2% 的 DPNP 患者伴随糖尿病足, DPNP 患者截肢比例是非 DPNP 患者的 8 倍^[1]。DPNP 的发病机制复杂, 电压门控钙离子通道功能异常起关键作用。钙离子通道调节剂因其显著的镇痛效果而成为治疗 DPNP 的一线药物, 钙离子通道调节剂包括第 1 代的加巴喷丁、第 2 代的普瑞巴林以及第 3 代的克利加巴林和美洛加巴林等, 在临床应用中表现出不同的疗效和安全性特点。为临床更精准的应用钙离子通道调节剂, 对以上 4 种药物进行综合评价, 为临床医生用药选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 评价方法

本研究依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南 (第二版)》^[2] 推荐的评价与遴选方法, 从药学特性 (28 分)、有效性 (27 分)、安全性 (25 分)、经济性 (10 分) 和其他属性 (10 分) 5 个维度, 对加巴喷丁、普瑞巴林、克利加巴林和美洛加巴林进行综合评价。通过查阅药品说明书、国家药品监督管理局药品评审中心等官方平台获取药品基本信息与价格数据, 并检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、PubMed、Embase 等数据库, 收集 4 种药物在安全性与有效性方面的系统评价、真实世界研究、药物经济学研究及高质量指南共识等, 检索截止时间为 2025 年 12 月 31 日。评价项目由 2 位药师独立完成, 如遇分歧则通过讨论及咨询第 3 位药师解决。

1.2 纳入药品

本研究对加巴喷丁、普瑞巴林、克利加巴林、美洛加巴林 4 种药物进行评价。克利加巴林作为中国首个获批 DPNP 适应证的药物, 于 2024 年 5 月上市, 填补了国内该领域治疗药品的空白, 同年进入国家医保目录。而美洛加巴林作为进口原研药物, 2024 年 6 月在国内上市, 成为该疾病领域获批适应证的第 2 款新药。普瑞巴林是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 DPNP 治疗药物, 但其在我国 DPNP 患者中的临床研究未达到主要终点, 因

此尚未获批该适应证^[3], 临床使用属于超说明书范畴。加巴喷丁虽未获得 FDA 批准适应证, 但由于药物可及性和经济性的因素, 也是 DPNP 治疗的选择药物之一。

本次综合评价纳入原研药品, 选取普瑞巴林胶囊 (乐瑞卡, 辉瑞制药有限公司)、苯磺酸克利加巴林胶囊 (思美宁, 四川海思科制药有限公司) 和苯磺酸美洛加巴林片 (德力静, 第一三共株式会社) 进行评估, 由于加巴喷丁原研药目前已在我国退市, 所以采用江苏恒瑞医药股份有限公司生产的加巴喷丁胶囊 (派汀) 进行评估。

2 评估结果

2.1 药学特性

2.1.1 药理作用 钙离子通道调节剂均作用于电压门控钙通道 $\alpha_2\delta$ 亚基, 通过减少钙离子内流及兴奋性神经递质 (如谷氨酸盐、去甲肾上腺素) 释放, 有效缓解神经病理性疼痛^[4]。普瑞巴林与加巴喷丁相比, 增强了与 $\alpha_2\delta$ 亚基的亲和力, 滴定和起效更快, 呈线性药动学特征。加巴喷丁需要数周缓慢滴定至有效剂量, 呈非线性药动学特征。美洛加巴林与普瑞巴林相比, 与 $\alpha_2\delta-1$ 亚基亲和力较高、解离慢, 镇痛作用更持久, 且对 $\alpha_2\delta-2$ 亚基亲和力较低、解离快, 中枢神经系统不良反应弱而短暂^[5-6]。克利加巴林在 γ -氨基丁酸基础上创新性引入三环笼状结构, 显著提升与 $\alpha_2\delta$ 亚基靶向结合力 (为普瑞巴林的 23 倍)^[7-8], 并高度选择性结合 $\alpha_2\delta-1$ 亚基, 对 $\alpha_2\delta-2$ 亚基作用时间更短 (4.00 min vs 美洛加巴林 11.41 min)^[9]。克利加巴林临床疗效确切, 作用机制明确, 作用机制有创新性, 得 5 分, 其他 3 种药物临床疗效确切, 作用机制明确, 均得 4 分。

2.1.2 体内过程 4 种药物体内过程明确, 药动学参数均完整, 见表 1, 评分均为 5 分。

2.1.3 药剂学和使用方法 (1) 主要成分与辅料: 4 种药物化学结构均明确, 普瑞巴林和加巴喷丁未列出辅料, 各得 1 分。美洛加巴林辅料主要为甘露醇、微晶纤维素等, 克利加巴林辅料为微晶纤维素、甘露醇等, 2 药辅料明确, 得分为 2 分。(2) 规格与包装: 4 种药物均适宜临床应用和剂量调整, 得 2 分。普瑞巴林每粒 75 mg、150 mg, PVC/铝塑泡眼包装; 美洛加巴林每片 2.5 mg、5 mg, PP 硬片+

表 1 普瑞巴林、美洛加巴林、克利加巴林、加巴喷丁的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of pregabalin, mirogabalin, crisugabalin and gabapentin

药物	F/%	t_{\max} /h	Vd/L	PPBR/%	CL/F/(L·h ⁻¹)	$t_{1/2}$ /h	排泄途径
加巴喷丁	27~60	2~3	58±6	<3	13.5	5~7	主要以原型药物的形式经肾脏排泄
普瑞巴林	≥90	1	33.6~39.2	不结合	与肌酐清除率有直接比例关系	6.3	主要以原型药物的形式经肾脏排泄
克利加巴林	约 80	1.33~1.67	67~133	2.7~3.3	10.6~13.8	3.68~6.42	79.21% 从尿液、6.55% 从粪便排泄
美洛加巴林	>85	1	78.01~116.20	23.4~25.5	15.67~18.24	2.57~3.08	60.75%~71.5% 以原型药物形式经尿液排泄

F-生物利用度; t_{\max} -达峰时间; Vd-表观分布容积; PPBR-血浆蛋白结合率; $t_{1/2}$ -半衰期; CL/F-表观清除率。

F-bioavailability; t_{\max} -time to peak concentration; Vd-volume of distribution; PPBR-plasma protein binding rate; $t_{1/2}$ -half-life; CL/F-apparent clearance.

药用铝箔-PP 型泡罩包装; 克利加巴林每粒 20 mg, 药用铝箔和聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片包装; 加巴喷丁每粒 100 mg、300 mg, 聚氯乙烯固体药用硬片及药用铝箔密封包装。(3) 剂型: 4 种药物均为口服制剂, 得分 2 分。

给药剂量: 克利加巴林无需滴定, 起始给药剂量即是治疗剂量, 给药便利, 得 2 分, 普瑞巴林一般需要 1~2 周完成滴定, 美洛加巴林需要 2~3 周, 而加巴喷丁通常需要数周, 其他 3 种药物均需依据疗效与耐受性调整剂量, 各得 1.5 分; 美洛加巴林和克利加巴林每日 2 次给药, 得 1.5 分, 而普瑞巴林每日 2~3 次、加巴喷丁每日 1~3 次, 得 1 分; 4 种药物均无需辅助可自行给药, 各得 2 分。药剂学和使用方法总得分依次为加巴喷丁和普瑞巴林 9.5 分、克利加巴林 11.5 分、美洛加巴林 11 分。

2.1.4 贮藏条件 4 种药物均适用于常温贮藏且无需避光, 均得 4 分。

2.1.5 药品有效期 普瑞巴林、美洛加巴林、加巴喷丁有效期 36 个月, 得分均为 1.5 分。克利加巴林有效期 24 个月, 得 1 分。

2.2 有效性

2.2.1 适应证 克利加巴林获批用于 DPNP 和带状疱疹后神经痛, 美洛加巴林目前仅获批用于 DPNP。普瑞巴林与加巴喷丁虽未在中国获批 DPNP 的明确适应证, 但临床常用于神经病理性疼痛的治疗, 且在国内外权威指南中, 这 4 种药物均被推荐为治疗 DPNP 的一线用药, 因此 4 种药物均属于临床需要药品, 均得 3 分。

2.2.2 指南推荐 在 DPNP 的药物治疗中, 4 种药

物获多部权威指南推荐, 见表 2。其中普瑞巴林和美洛加巴林在中、美、欧 3 种指南 [中国糖尿病防治指南、中国神经病理性疼痛诊疗指南、美国糖尿病协会 (ADA) 及欧洲神经病学学会联盟 (EFNS) 诊疗标准] 中均获 A 级推荐, 各得 12 分; 克利加巴林在中国 2 项指南中获得 A 级推荐, 得分 12 分; 加巴喷丁则在中国神经病理性疼痛诊疗指南和 EFNS 指南中获 A 级推荐, 得分 12 分。

2.2.3 临床疗效 主要疗效终点包括平均每日疼痛评分 (ADPS) 较基线的变化, 次要指标包括疼痛减轻 ≥50% 的应答率和疼痛减轻 ≥30% 的应答率, 平均每日睡眠干扰评分 (ADSIS)、患者整体印象变化 (PGIG) 等, 临床疗效证据主要来源于随机对照试验 (RCT)、系统评价和 Meta 分析, 1 项系统评价指出^[17], 美洛加巴林在降低 ADPS 方面优于安慰剂和普瑞巴林。另 1 项针对加巴喷丁、普瑞巴林、美洛加巴林治疗 DPNP 的系统综述结果显示^[18], 美洛加巴林 30 mg·d⁻¹ 在疼痛缓解和睡眠改善方面优于常用剂量的普瑞巴林与加巴喷丁, 支持作为患者的首选, 美洛加巴林评分最高。加巴喷丁 1 800 mg·d⁻¹ 疼痛缓解效果和睡眠改善方面最差, 加巴喷丁评分最低, 具体评分证据和结果见表 3。

2.3 安全性

2.3.1 不良反应 4 种药物的不良反应多为轻中度, 加巴喷丁主要不良反应为头晕 (19%)、嗜睡 (14%)、步态障碍 (14%) 及外周水肿 (7%), 基于 19 项研究 ($n=3\ 948$) 的综述显示, 加巴喷丁导致严重不良事件的发生率 (3.2%) 与安慰剂 (2.8%) 相当^[21], 得分为 3 分。普瑞巴林在中国群体的 1 项

表 2 4 种药物的相关指南推荐情况

Table 2 Recommendations on relevant guidelines for four drugs

指南名称	颁布机构	推荐药品	推荐情况
中国糖尿病防治指南 (2024 版) ^[10]	中华医学会糖尿病学分会	普瑞巴林 克利加巴林 美洛加巴林	DPNP 的初始治疗药物选择 (A 级推荐)
中国神经病理性疼痛诊疗指南 (2024 版) ^[11]	中国神经病理性疼痛诊疗指南制订专家组	加巴喷丁 普瑞巴林 克利加巴林 美洛加巴林	糖尿病周围神经病理性疼痛 (A1 级推荐)
国家基层糖尿病神经病变诊疗指南 (2024 版) ^[12]	中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组	加巴喷丁 普瑞巴林 克利加巴林 美洛加巴林	DPNP 的有效初始治疗药物 DPNP 首选药物 DPNP 的有效初始治疗药物 DPNP 的有效初始治疗药物
美国糖尿病医学诊疗标准 (2025 版) ^[13]	ADA	加巴喷丁 普瑞巴林 美洛加巴林	DPNP 的初始治疗药物 (A 级推荐)
痛性糖尿病性多发性神经病的口服药物和局部治疗指南 (2022 版) ^[14]	美国神经病学学会 (AAN)	加巴喷丁 普瑞巴林 美洛加巴林	糖尿病神经病理性疼痛 (B 级推荐)
EFNS 神经病理性疼痛的药物治疗指南 (2010 版) ^[15]	欧洲神经科学协会联盟	加巴喷丁 普瑞巴林	DPNP 的一线治疗药物 (A 级推荐)
周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 ^[16]	中国医师协会疼痛科医师分会	加巴喷丁 普瑞巴林	DPNP 的一线用药

RCT^[22]表明, 有 36.0% 的患者发生了不良反应, 包括头晕、嗜睡、尿路感染等, 其中 2.2% 的患者发生严重不良反应, 系统综述表明^[25], 普瑞巴林在 300 mg 及 600 mg 剂量下, 其严重不良事件风险与安慰剂相当 (3.1% vs 2.6%; 3.4% vs 3.4%), 得 3 分。

克利加巴林在中国 DPNP 患者中的 1 项 III 期临床试验^[4]结果显示, 有 251 名患者 (34.6%) 发生药物相关不良反应, 常见不良反应包括头晕、嗜睡和体质量增加, 且有 0.8% 患者出现 3 级及以上与药物相关的不良反应, 重度不良反应发生率为 0.8%, 克利加巴林得 4 分; 1 项美洛加巴林针对中国 DPNP 患者的 14 周 III 期研究^[26]显示, 有 67 例 (34.2%) 患者发生不良反应, 常见不良反应包括嗜睡、头晕、肝功能异常、高脂血症、外周水肿等, 严重不良反应的发生率为 2.6%, 美洛加巴林得 3 分。

2.3.2 特殊人群 根据药品说明书, 加巴喷丁: 儿童患者不推荐, 老年慎用, 妊娠及哺乳期不推荐, 肝功能不全无需调整剂量, 肾功能损害需调整剂量, 得分依次为 0、0.5、0、0、3、2 分。普瑞巴林: 18 岁以下患者不推荐, 老年人慎用, 妊娠期慎用,

哺乳期不推荐使用, 肝功能异常无需调整剂量, 肾功能异常需调整剂量, 得分依次为 0、0.5、0.5、0、3、2 分。克利加巴林: 18 岁以下患者不推荐, 老年人需调整剂量, 妊娠及哺乳期不推荐, 肝功能不全无需调整剂量, 肾功能不全需调整剂量, 得分依次为 0、0.5、0、0、3、2 分。美洛加巴林: 儿童不推荐, 老人慎用, 妊娠及哺乳期慎用 (获益大于风险时可用), 轻中度肝功能不全可用, 肾功能损害按肌酐清除率调整剂量, 得分依次为 0、0.5、0.5、0.5、2、2 分。特殊人群用药得分: 加巴喷丁 5.5 分, 普瑞巴林 6 分, 克利加巴林 5.5 分, 美洛加巴林 5.5 分。

2.3.3 药物相互作用所致不良反应 加巴喷丁与吗啡联用需监测中枢神经系统的抑制症状, 与抗酸药 (氢氧化铝、氢氧化镁) 连用时, 加巴喷丁的生物利用度降低了 20% 左右, 需至少间隔 2 h 服用, 得 1 分; 普瑞巴林不抑制药物代谢, 也不与血浆蛋白结合, 普瑞巴林几乎不与其他药物发生药动学的相互作用, 无需调整用药剂量, 得 3 分; 克利加巴林在人体内主要以原型形式存在, 本品与其他药物发生药动学相互作用的可能性较低, 无需调整用药剂

表 3 4 种药物临床疗效的证据及评分

Table 3 Evidence and scoring of clinical efficacy of four drugs

药物	临床疗效证据	评分		
		主要指标 (6分)	次要指标 (4分)	总分
加巴喷丁	1 项为期 8 周的高质量 RCT ^[19] 显示, 加巴喷丁组终点的 ADPS 较基线的变化 (-2.5 分) 显著高于安慰剂组 (-1.4 分), 且所有疼痛次要结局指标均显著优于安慰剂组。另 1 项 4 周 RCT ^[20] 显示, 每日 1 次 3 000 mg 加巴喷丁治疗 DPNP 疗效显著, ADPS 降低比安慰剂更明显 (-2.76 分 vs -1.38 分), 且疼痛减轻 $\geq 50\%$ 的应答率更高 (41.3% vs 11.8%), 同时 ADSIS 显著改善。基于多项 RCT 的系统评价 ^[21] , 加巴喷丁 (日剂量 $\geq 1 200$ mg) 治疗 DPNP 具有明确的镇痛疗效: 与安慰剂相比, 其疼痛减轻 $\geq 50\%$ 应答率为 38% (安慰剂组为 21%), 疼痛减轻 $\geq 30\%$ 应答率为 52% (安慰剂组为 37%), 证据质量均为中等	4	3	7
普瑞巴林	1 项针对中国人群的 III 期 RCT ^[22] 显示, 在总体人群中疼痛评分变化没有统计学差异, 但在基线疼痛更严重 (ADPS ≥ 7) 的亚组中疗效明确, 且普瑞巴林组 $\geq 50\%$ 疼痛缓解率显著高于安慰剂组 (31.1% vs 24.1%)。1 项为期 8 周的 RCT ^[23] 表明, 普瑞巴林 300 mg·d ⁻¹ 能持续减轻疼痛, 终点疼痛评分显著优于安慰剂, 40% 患者达到 $\geq 50\%$ 疼痛缓解 (安慰剂 14.5%), 并改善睡眠、生活质量。1 项 5 周 RCT ^[24] 显示, 普瑞巴林 300 mg·d ⁻¹ 与 600 mg·d ⁻¹ 均能显著降低疼痛评分 (分别降低 1.26 和 1.45 分), 提高 $\geq 50\%$ 疼痛缓解率 (46%和 48% vs 安慰剂 18%), 600 mg·d ⁻¹ 在深度缓解疼痛方面更具优势。1 项纳入 45 项 RCT 的系统综述 ^[25] 指出, 对于 DPNP 患者, 300 mg 普瑞巴林疼痛缓解 $\geq 50\%$ 应答率为 31%, 安慰剂组为 24%, 对疼痛缓解的获益较小, 但患者整体印象变化更明显; 600 mg 疗效更强, 但证据质量较低	5	4	9
克利加巴林	1 项针对中国人群的 III 期试验 ^[4] 表明, 克利加巴林 40 mg·d ⁻¹ 和 80 mg·d ⁻¹ 组的 ADPS 较基线变化 (-2.24 和 -2.16) 均显著优于安慰剂组 (-1.23)。疼痛缓解 $\geq 30\%$ 应答率分别为 57.3%、51.4%和 31.6%; 疼痛缓解 $\geq 50\%$ 应答率分别为 32.0%、36.3%和 18.1%, 具有统计学差异。视觉模拟量表评分、每日睡眠干扰评分也显著优于安慰剂	6	4	10
美洛加巴林	1 项 14 周、针对中国人群的 RCT ^[26] 显示, 美洛加巴林组在 ADPS 较基线的变化上显著优于安慰剂组 (最小二乘均值差: -0.39), 疼痛缓解 $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 应答率分别为 54.1%和 29.1%, 在安慰剂组分别为 46.2%和 26.4%, 但组间没有统计学差异。1 项在亚洲患者中的 III 期试验显示 ^[27] , 各组的 ADPS 较基线的变化值分别为-1.31 (安慰剂)、-1.34 (15 mg·d ⁻¹)、-1.47 (20 mg·d ⁻¹)和-1.81 (30 mg·d ⁻¹)。1 项系统评价结论表明 ^[17] , 在 DPNP 患者中, 美洛加巴林疼痛缓解 $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 应答率显著高于安慰剂、普瑞巴林	6	4	10

量, 得 3 分; 美洛加巴林与丙磺舒、西咪替丁等药物联用时, 导致其血药浓度升高, 药效增强, 与乙醇等合用影响注意力, 需调整剂量, 得 2 分。

2.3.4 安全性其他方面 加巴喷丁存在肝损伤、肾毒性等不可逆的不良反应, 与阿片类药物合用可能导致严重呼吸抑制, 进而引发缺氧性脑损伤, 在动物实验中表现出一定的致畸性和致癌性, 尤其在高剂量下导致大鼠胰腺癌。澳大利亚药品管理局

(TGA) 发布了加巴喷丁存在滥用和依赖风险的黑框警示, 得 0 分。普瑞巴林有极小概率引发不可逆肝毒性, 可能出现黄疸等症状, 普瑞巴林在动物实验中显示出一定的致畸性和潜在的致癌性, 因药物滥用和依赖风险, TGA 在说明书上加了黑框警示, 得 0 分。根据现有研究, 克利加巴林的不良反应主要为轻至中度, 且大多可在减量或停药后恢复。临床前毒理研究数据未发现其具有遗传毒性、致畸性

及致癌性，目前无黑框警告，但其长期安全性仍需进一步研究确认，得 2 分。美洛加巴林具有戒断反应，可能引起意识丧失、肝脏疾病等严重不良反应，美洛加巴林在动物实验中具有生殖毒性和潜在的致癌性，无特别用药警示，得 1 分。

2.4 经济性

在不同地区的研究均显示，美洛加巴林是治疗 DPNP 具有成本效益的选择，1 项针对中国台湾地区的研究证实^[28]，30 mg 美洛加巴林相较于 300 mg 普瑞巴林具有成本效益。另 1 项中国大陆的研究指出，与 300 mg 普瑞巴林相比，30 mg 美洛加巴林的增量成本效益比远低于 1 倍人均 GDP 设定的支付意愿阈值。1 项中国真实世界研究表明，作为一线

治疗，加巴喷丁最具成本效益，而普瑞巴林在支付意愿阈值较高时是可行的替代方案。

在经济性评分方面，同通用名药品经济性比较采用以下公式：同通用名药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×3；主要适应证可替代药品经济学比较：主要适应证可替代药品评分=最低日均治疗费用/评价药品日均治疗费用×7^[2]。通过查阅《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南（第二版）》^[2]，具有价格优势的国家集中采购药品，优先进入医疗机构，因此采用每种药品的最低价格进行经济性评分，具体见表 4。加巴喷丁、普瑞巴林、克利加巴林、美洛加巴林分别得 10 分、7.15 分、3.46 分、3.24 分。

表 4 主要适应证可替代药品评价
Table 4 Evaluation of alternative drugs for main indications

药品名称	厂家	规格	价格/ 元	日剂量	日均治 疗费用/ 元	得分		经济性 得分
						同通用 名药品	主要适应证 可替代药品	
加巴喷丁	江苏恒瑞医药股份有限公司、 成都盛迪医药有限公司	300 mg×10 粒	2.77	300 mg，每天 3 次	0.83	2.64	6.16	8.80
	北京四环制药有限公司、吉 林四环制药有限公司	300 mg×20 粒	4.87	300 mg，每天 3 次	0.73	3.00	7.00	10.00
	江苏恩华药业股份有限公司 武汉人福利康药业有限公司	300 mg×24 粒 300 mg×36 粒	13.72 54.90	300 mg，每天 3 次 300 mg，每天 3 次	1.71 4.58			
普瑞巴林	辉瑞制药有限公司	75 mg×8 粒	58.09	150 mg，每天 2 次	29.05	0.13	0.18	0.31
	石家庄龙泽制药股份有限公司	75 mg×16 粒	101.21	150 mg，每天 2 次	25.30			
	浙江华海药业股份有限公司	75 mg×40 粒	22.82	150 mg，每天 2 次	2.28			
	重庆科瑞制药（集团）有限 公司	75 mg×20 粒	18.00	150 mg，每天 2 次	3.60			
	亚宝药业集团股份有限公司 海南万玮制药有限公司	75 mg×32 粒 75 mg×8 粒	18.43 2.45	150 mg，每天 2 次 150 mg，每天 2 次	2.30 1.23	3.00	4.15	7.15
华润双鹤药业股份有限公司 齐鲁制药有限公司	75 mg×8 粒 75 mg×32 粒	19.27 30.72	150 mg，每天 2 次 150 mg，每天 2 次	9.64 3.84				
克利加巴林	四川海思科制药有限公司	20 mg×8 粒	44.40	20 mg，每天 2 次	11.10	3.00	0.46	3.46
美洛加巴林	第一三共制药株式会社	5 mg×30 片	105.00	15 mg，每天 2 次	21.00	3.00	0.24	3.24

药品价格均为河北省中标价格；克利加巴林、美洛加巴林均为原研药，目前国内无仿制药上市。

All drug prices are based on the Hebei provincial bidding prices. Both crisugabalin and mirogabalin are original drugs, with no generic equivalents currently marketed in China.

2.5 其他属性

2.5.1 国家医保 根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2024 年）》，加巴喷丁属于抗癫痫药，用于非癫痫适应证（如 DPNP）时，不予报销，得 1 分；普瑞巴林为国家医保乙类，没有支付限制条件，得 2 分；克利加巴林为国家医保

乙类，限成人 DPNP、带状疱疹后神经痛患者使用，得 1.5 分；美洛加巴林为国家医保乙类，限 DPNP 患者使用，得 1.5 分。

2.5.2 国家基本药物 根据《国家基本药物目录》，普瑞巴林为国家基本药物，没有特殊要求，得 3 分，美洛加巴林、克利加巴林、加巴喷丁均不是国家基

本药物，均得 1 分。

2.5.3 集中采购药品 普瑞巴林、加巴喷丁为集中采购药品，首次纳入都为第 4 批国家药品集中采购，均得 1 分。美洛加巴林、克利加巴林不是集中采购药品，均得 0 分。

2.5.4 原研/参比/一致性评价 除加巴喷丁均为原研药品，加巴喷丁通过一致性评价，得 0.5 分，其他 3 种药物各得 1 分。

2.5.5 生产企业状况 辉瑞制药有限公司位居世界前 50 制药企业第 6 名，得 1 分；第一三共株式会社排名第 25，得 0.6 分；江苏恒瑞医药股份有限公司位居世界前 50 制药企业第 46 名，得 0.2 分，海思科医药集团股份有限公司在工信部医药工业

百强榜企业排第 92 名，得 0.2 分。

2.5.6 全球使用情况 加巴喷丁、普瑞巴林在中国、美国、欧洲、日本均已上市，均得 1 分；克利加巴林仅在我国上市，得 0 分；美洛加巴林国内外均有销售，得 0.5 分。

3 量化评分及推荐建议

经量化评分，加巴喷丁、普瑞巴林、克利加巴林、美洛加巴林最终得分分别为 70.20、76.15、73.16、69.84 分，4 种药物评分差异较大的为安全性、经济性和其他属性，具体如表 5 所示。普瑞巴林、克利加巴林和加巴喷丁得分大于 70 分，医疗机构引进时强推荐。美洛加巴林：若医疗机构无替代药品弱推荐，有替代药品则不推荐。

表 5 药品遴选量化评分

Table 5 Quantitative scoring for drug selection

评价维度 (分值)	评分			
	加巴喷丁	普瑞巴林	克利加巴林	美洛加巴林
药学特性 (28)	24.00	24.00	26.50	25.50
有效性 (27)	22.00	24.00	25.00	25.00
安全性 (25)	9.50	12.00	14.50	11.50
经济学 (10)	10.00	7.15	3.46	3.24
其他属性 (10)	4.70	9.00	3.70	4.60
合计	70.20	76.15	73.16	69.84

4 讨论

本研究基于遴选指南，对 4 种药物进行了评价，普瑞巴林总分最高，其次是克利加巴林和加巴喷丁，美洛加巴林评分最低。故临床应用时强推荐普瑞巴林、克利加巴林、加巴喷丁。美洛加巴林因经济性差及戒断风险等，仅建议无替代药时弱推荐。临床决策需综合权衡药物安全性、经济性及患者个体耐受性。

4 种药物在不同属性上各有侧重，普瑞巴林作为经典药物被广泛认可和使用，是国家基本药物，与 $\alpha 2\delta$ 亚基亲和力更高，起效更快，无显著肝代谢及药物相互作用，但具有滥用与致畸性的风险，也有 TGA 黑框警告。克利加巴林和美洛加巴林临床疗效显著，镇痛效果持久稳定，2 种药物均与 $\alpha 2\delta-1$ 亚基亲和力较高，镇痛作用更持久，且对 $\alpha 2\delta-2$ 亚基亲和力较低，中枢神经系统不良反应较低。安全性维度克利加巴林最优，其不良反应率低且不良反应绝大多数为自限性，但其长期安全性仍需进一步研究确认。加巴喷丁在经济性上优势具有显著优

势，但存在肝肾毒性、呼吸抑制风险及致畸致癌可能性，TGA 已发布黑框警告。

本研究局限性：由于普瑞巴林、加巴喷丁用于治疗 DPNP 在我国属于超说明书用药，在有效性评价中，重点选取了在中国人群进行的临床试验进行临床疗效的评价，但使用 III 期临床试验结果进行跨研究疗效对比，存在局限性，因为这类对比并非基于“头对头”的直接比较，难以完全消除研究设计和研究人群差异对结果的影响。对药品经济性及其他属性的评价，通常基于特定时间和地区的挂网价格与医保政策数据，这些评价未能完全纳入药品价格动态调整、医保准入范围变化等长期动态因素。本研究的综合评分主要为药品遴选和医院用药目录优化提供量化参考，实际临床用药需依据最新指南和专家共识，结合患者具体病情、合并症及经济条件等因素，在具体诊疗场景中做出适宜选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8): 561-567.
Professional Committee of Pain and Sensory Disorders, Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain [J]. Chin J Pain Med, 2018, 24(8): 561-567.
- [2] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南 (第二版) [J]. 医药导报, 2023, 42(4): 447-456.
Zhao Z G, Dong Z J, Liu J P. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions (the second edition) [J]. Her Med, 2023, 42(4): 447-456.
- [3] 吴大胜, 陶蔚, 朱谦. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024 版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(1): 5-14.
Wu D S, Tao W, Zhu Q. China guidelines for evaluation and management of neuropathic pain (2024 edition) [J]. Chin J Pain Med, 2024, 30(1): 5-14.
- [4] Guo X H, Zhang T T, Yuan G H, et al. GABA analogue HSK16149 in Chinese patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A phase 3 randomized clinical trial [J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(8): e2425614.
- [5] Zajączkowska R, Mika J, Leppert W, et al. Mirogabalin: A novel selective ligand for the $\alpha 2 \delta$ calcium channel subunit [J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(2): 112.
- [6] Domon Y, Arakawa N, Inoue T, et al. Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha 2 \delta$ subunit of voltage-gated calcium channels [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 365(3): 573-582.
- [7] Gou X L, Yu X J, Bai D D, et al. Pharmacology and mechanism of action of HSK16149, a selective ligand of $\alpha 2 \delta$ subunit of voltage-gated calcium channel with analgesic activity in animal models of chronic pain [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2021, 376(3): 330-337.
- [8] 王晓婧, 李平, 石萍. 克利加巴林治疗慢性疼痛的研究进展 [J]. 中国处方药, 2024, 22(4): 195-198.
Wang X J, Li P, Shi P. Research progress of cligabalin in the treatment of chronic pain [J]. J China Prescr Drug, 2024, 22(4): 195-198.
- [9] Gou X L, Liu Y J, Ye Q D, et al. Crisugabalin, a ligand for the $\alpha 2 \delta$ subunit of voltage-gated calcium channels, exhibits no obvious abuse potential in rodents [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2025, 252: 174015.
- [10] 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, 22(8): 2-42.
Chinese Diabetes Society, Chinese Medical Association. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013 edition) [J]. Chin J Diabetes, 2014, 22(8): 2-42.
- [11] 中国神经病理性疼痛诊疗指南制订专家组, 中国老年保健协会疼痛病学分会, 程志祥, 等. 中国神经病理性疼痛诊疗指南 (2024 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 20(4): 484-508.
Chinese Expert Group for the Formulation of Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain, Pain Disease Branch of Chinese Geriatric Health Care Association, Cheng Z X, et al. A Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain (2024 edition) [J]. Chin J Painology, 2024, 20(4): 484-508.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组, 国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病神经病变诊治指南 (2024 版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(5): 496-511.
Neurocomplications Group of the Chinese Diabetes Society, Office of Primary Diabetes Prevention and Management of the National Basic Public Health Service Project. National Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Neuropathy in Primary Care (2024 edition) [J]. Chin J Diabetes Mellit, 2024, 16(5): 496-511.
- [13] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 17. diabetes advocacy: Standards of care in diabetes-2025 [J]. Diabetes Care, 2025, 48(1 Suppl 1): S335-S336.
- [14] Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: Practice guideline update summary: Report of the AAN guideline subcommittee [J]. Neurology, 2022, 98(1): 31-43.
- [15] Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(9): 1113-1188.
- [16] 周围神经病理性疼痛中国专家共识编委会. 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5): 321-328.
Peripheral Neuropathic Pain Chinese Expert Consensus Editorial Committee. China expert consensus on diagnosis and treatment of peripheral neuropathic pain [J]. Chin J Pain Med, 2020, 26(5): 321-328.
- [17] Alyoubi R A, Alshareef A A, Aldughaiter S M, et al. Efficacy and safety of mirogabalin treatment in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A systematic review and Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(5): e13744.
- [18] Guo H, Wang Y, Lv H J, et al. Efficacy and safety of Ca^{2+}

- channel $\alpha 2\delta$ ligands for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A systematic review and network Meta-analysis [J]. *Pain Ther*, 2025, 14(6): 1711-1734.
- [19] 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.
- [20] Sandercock D, Cramer M, Wu J, et al. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: Efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): e20.
- [21] Wiffen P J, Derry S, Bell R F, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD007938.
- [22] Mu Y M, Liu X M, Li Q M, et al. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial [J]. *J Diabetes*, 2018, 10(3): 256-265.
- [23] Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Pain*, 2004, 110(3): 628-638.
- [24] Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2004, 63(11): 2104-2110.
- [25] Derry S, Bell R F, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1(1): CD007076.
- [26] Guo X H, Yu Y, Zhang Y B, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 14-week study of mirogabalin in Chinese patients with diabetic peripheral neuropathic pain [J]. *Pain Ther*, 2024, 13(4): 937-952.
- [27] Baba M, Matsui N, Kuroha M, et al. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(5): 1299-1306.
- [28] Gray E, Ye X, Wang Y F, et al. Cost-effectiveness of mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in Taiwan [J]. *Value Health Reg Issues*, 2021, 24: 148-156.

[责任编辑 刘东博]