

· 学术探讨 ·

对中药新药治疗糖尿病周围神经病
临床疗效评价的思考罗露露¹ 唐健元² 刘振杰¹ 范冠杰¹

摘要 糖尿病周围神经病的疗效评定标准为制约该疾病中医临床科研的瓶颈问题。本文在对治疗糖尿病周围神经病中药新药临床试验中疗效评价指标和疗效评价方法认真梳理的基础上,结合国内外行业的临床指南、临床研究以及笔者的亲身体会进行了系统的归纳和总结,以期对相关研究提供一些参考。

关键词 糖尿病周围神经病; 中药新药; 临床研究; 疗效评价

Reflection on the Evaluation of Clinical Efficacy of the New Drugs of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy LUO Lu-lu¹, TANG Jian-yan², LIU Zhen-jie¹, and FAN Guan-jie¹ 1 Endocrinology Department, Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou (510120); 2 The Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengdu University of traditional Chinese Medicine, Chengdu (610075)

ABSTRACT The standard of evaluating the curative effect of diabetic peripheral neuropathy (DPN) has become a bottleneck to restrict the clinical scientific research of traditional Chinese medicine. On the basis of carefully sorting out the evaluation index and curative effect evaluation method of traditional Chinese medicine clinical trials for treating DPN, combined with domestic and foreign clinical guidelines, clinical research and the author's own experience this paper systematically summarized them in order to provide some references for related work.

KEYWORDS diabetic peripheral neuropathy; new drugs of traditional Chinese medicine; clinical study; evaluation of clinical efficacy

中医药防治糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)具有优势,已成为临床、科研和新药研发热点^[1],因此有不少的中药新药研究集中在该领域。通过近年来的资料来看,中医临床处方用药和相关中药新药研发主要集中于具有“益气养阴、活血化痰”“益气活血、祛瘀生新”“益气温阳散寒、通络止痛”“益气养阴、清热活血通络”等功效的中药。部分研究在临床定位、试验设计和疗效评价上,尚存在一定问题,主要表现在试验设计雷同,指标粗糙评价简

单,从而导致新药的有效性和安全性评价不够,优势和特点不明确,难以阐释其上市价值。

如何建立既能突出中医特色,又能够被业界认可、可推广的 DPN 疗效评价标准,已成为制约中医临床、科研的瓶颈问题。事实上,中医药行业学会与医政、药监管理部门,并非没有标准,只是相关标准中存在某些不完善之处,或过于僵化地依据具体病证指导原则的相关内容,在临床试验设计中创新性与适时性不足,导致临床试验结果未能充分反映出中药新药的有效性与安全性。因此,笔者回顾近年来在治疗 DPN 中药临床研究疗效评价方面存在的问题,结合目前国内外的一些指南及临床研究,对相关疗效评价标准予以分析与思考,以供共同讨论。

1 国家医政管理及药监管理部门相关标准

1.1 2010 年国家中医药管理局组织全国专家编写制定的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案·内分泌科》^[2] 其中 DPN 诊疗方案将疗效评价标准分临床痊愈、显效、有效、无效四个等级,综合症状、体征、证

基金项目:广东省中医院中医药科学技术研究专项(No. YN2016ML03);广东省中医院综合标准化试点重点示范项目资助课题(No. YN2015BZ07)

作者单位:1. 广东省中医院内分泌科(广州 510120);2. 成都中医药大学附属医院肿瘤科(成都 610075)

通讯作者:唐健元, Tel: 028-87767200, E-mail: tangjianyuan163@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20200723. 081

候积分等指标,主张综合评价疗效。同时,也认可症状判断标准,包括单项症状疗效标准及中医证候疗效标准。以上均采用尼莫地平法进行计算。疗效评价方面,在重视症状和(或)体征改善的同时,强调神经反射评价,尤其是增加了神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)数值的指标,比较符合实际。重视量表的使用,包括临床症状积分表、多伦多临床神经病评分表(Toronto Clinical Neuropathy Score, TCNS)、密西根州糖尿病性周围神经病评分表(Michigan Diabetic Neuropathy Score, MDNS)。

1.1.1 DPN 临床症状积分表 内容以主要症状、次要症状、舌脉象来评价。主要症状有:四肢疼痛、四肢发凉、肢软无力、感觉减退、肢软麻木、肌肉萎缩;次要症状有:气短乏力、神疲懒言、五心烦热、肢体困重、畏寒肢冷、腰膝酸软、头晕耳鸣。主要症状积分方法为轻:2分,中:4分,重:6分;次要症状积分方法为轻:1分,中:2分,重:3分。舌脉象只做记录,并不纳入计分。

1.1.2 TCNS 包括症状评分、反射评分及感觉评分3部分。症状评分包括下肢的疼痛、麻木、针刺感、乏力、行走不稳及上肢的症状,正常计0分,异常计1分,共6分;反射评分包括双侧膝反射和踝反射,正常计0分,减弱计1分,消失计2分,共8分;感觉评分包括右侧拇趾的针刺觉、温度觉、轻触觉、振动觉及关节位置觉共5项,正常计0分,异常计1分,共5分。总分为19分。按照 Perkins BA 等^[3]制定的分级标准:0~5分为无 DPN, 6~8分为轻度 DPN, 9~11分为中度 DPN, >11分为重度 DPN。

1.1.3 神经检查评价 (1) MDNS 疗效判定标准:神经病变体征总积分减少6分为显效,减少3分为有效。(2) 肌电图疗效判定标准:NCV 的测定以“m/s”为单位,疗效判定根据治疗后传导速度提高的数值进行评价。

1.2 国家医药管理部门制定的行业指导原则 国家食品药品监督管理局、国家卫生部等制定的《中药新药临床研究指导原则》1993、1995、1997、2002 版中并无本病的相关内容。国家中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》^[4] 2012 版均只有消渴(糖尿病)的疗效评定。

1.3 糖尿病中医行业学会与行业专家则制定的 DPN 的疗效评价标准 2010 年庞国明等^[5] 国内知名中医专家发表的《糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿》,以中华中医药学会 2007 年发布的《糖尿病中医防治指南·糖尿病周围神经病变》为基础,参考

2009 年 8 月中国医师协会内分泌代谢科医师分会制定的“糖尿病周围神经病变诊疗规范征求意见稿”,兼收国家中医药管理局“十一五”重点中医专科 DPN 协作组临床推广验证方案的精华,将 DPN 的疗效评定标准分为:临床症状积分、TCNS、证候判定标准。其中临床症状积分而言,与上一标准相比,显得更直接明了,仅用了上一标准的六大主要症状(四肢疼痛、四肢发凉、肢软无力、感觉减退、肢软麻木、肌肉萎缩)进行评价,定性及定量积分均相同。TCNS、证候判定标准同上一标准。

2 国外协会标准及相关研究的疗效标准

2.1 WHO 的 DPN 国际协作研究^[6]对 DPN 疗效的评定标准 标准中主要结局指标为临床疗效总有效率。总有效率(%)=(显效患者数+有效患者数)/总数×100%。显效:原临床症状消失,深浅感觉及腱反射基本恢复正常或提高1级(即由消失变为减弱,减弱变为正常);肌电图显示,运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MCV)均较治疗前增加5 m/s 以上或恢复正常;有效:原临床症状明显减轻,深浅感觉及腱反射未能完全恢复正常,或同一级别内稍有改善,MCV 较治前增加<5 m/s;无效:原临床症状虽有减轻但不明显,深浅感觉及腱反射无改善,音叉振动觉无提高,MCV 较治疗前无变化。

2.2 美国糖尿病协会推荐 DPN 临床试验采用的疗效评定标准 在美国,2017 年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)发表了《糖尿病神经病变立场声明》^[7]中推荐 DPN 临床试验的观察终点应采用经过验证的临床评价方法,如密歇根神经病筛查工具(广泛应用于1型糖尿病或2型糖尿病的大型队列研究)、修改的 TCNS、Utah 早期神经病评分或神经功能障碍评分(nerve defect score, NDS)等。这些检查可以与电生理(测量大纤维神经)、表皮内神经纤维密度(神经修复)或角膜共焦显微镜检查等结合^[8-10],客观地应用于远端对称性多发性神经病变(diabetes symmetry peripheral neuropathy, DSPN)临床试验中。

2.3 德国 DPN 临床试验采用的疗效评定标准 在欧洲,德国 McIluff CE^[11]等为主导的 ALADIN I、ALADIN III、SYDNEY 系列研究在国外进行的5个地区、1 160 例的随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验中,研究了口服与注射硫辛酸的临床疗效区别,并观察受试者 NCV 的改变情况。其评价 DPN 采纳的疗效指标包含有^[7]:总症状评分(total symptom score, TSS)、严重程度评分(number severity change,

NSC)、总体疗效评估(global assessment of efficacy, GAE)、多方位疼痛问卷调查表(Hamburg Pain Adjective List, HPAL)、神经功能缺损评分(neuropathy impairment score, NIS)、神经功能障碍评分(neuropathy disability score, NDS)、NCV。而在这些评价指标中,最为看重的是 TSS。

2.4 日本 DPN 研究组采用的疗效评定标准在日本,日本 DPN 研究组对依帕司他的疗效及安全性实施过多中心大样本临床研究^[12],患者达 5 249 例,其中 4 628 例(88.2%)用药超过 3 个月,2 580 例(49.2%)用药超过 6 个月,依帕司他剂量为 150 mg/d。结果显示,主观症状(自发疼痛、麻木、寒冷、感觉迟钝)的改善率达 75%(轻度改善或更好),神经功能检查(MCV, SCV 和振动阈值)的改善率达 36%,而且用药 6 个月的疗效优于 3 个月。可见,本研究以主观症状、神经功能检查(MCV, SCV 和振动阈值)进行有效性评价分析。

3 中医药治疗 DPN 的疗效评价回顾分析

中医药治疗 DPN 具有其独特的优势^[1],但无一规范的疗效评价标准,影响了中医药临床研究的发展。分析既往发表的中医药治疗 DPN 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),绝大多数为 Jadad 评分 2~3 分的研究^[13,14],高质量的非常少。笔者查找 Jadad 评分为 5 分的高质量研究文献,共 3 篇符合要求,合计 970 例患者,梳理文献中疗效性指标,总结其疗效评价标准主要有以下几类^[15-17]:(1)中医药治疗 DPN 患者,指标以感觉和运动神经功能障碍所见的临床症状为主;(2)中医药治疗 DPN 患者,指标以神经功能体检为主,包括振动觉、深浅反射等;(3)改善神经功能,以增加 NCV 为治疗目的,指标以 SCV 和 MCV 为主;(4)体现中医药特色,以中医证候积分为指标。另外,也有将血液流变学、FBG、2 h PG、HbA1C 等生化指标作为观察指标。文献举例见表 1。

4 中医药治疗 DPN 的疗效评价存在的问题

4.1 主要与次要疗效指标不明确 部分研究方案设计时并未区分主要疗效指标和次要疗效指标,常将多种疗效评价指标混为一谈,过于笼统;或者将不同类别指标归为一个综合指标,然后随意地将其划分截

断点,造成 I 类错误率无法控制。

4.2 中医证候量表制定不严谨 中医证候评分标准不一致,观察的指标未经科学的量化,以至于判断疗效时单纯依据患者的主观感受,缺少科学性,带有较多的主观性。常将中医证候诊断量表和中医证候评价量表视为一谈;通常中医证候诊断量表和中医证候评价量表应该分别制定,一般不能用中医证候诊断量表直接作为中医证候评价量表。

4.3 疗效评价方法不统一 常将定量指标简单地转化为多分类等级指标,缺乏足够科学性的基础。部分研究将疗效评价标准分为痊愈、显效、有效、无效四分类法,但是判定痊愈、显效、有效、无效的百分比却不相同。

4.4 疗效评价指标选择不严谨 多数研究对所申报品种的效应特点未深入研究,具体表现在,适应症仅说明用于 DPN,未明确是用于改善某些症状、体征,或是用于改善神经功能,定位的不明确导致药效试验设计缺乏针对性,偏离了中药特色。

4.5 研究设计影响疗效的评价 中医药临床 RCT 的质量普遍不高,主要存在随机方法的选择不当,样本量偏小,无盲法的设计或盲法设计的可操作性不强等问题。这些问题的存在直接影响到研究结果的可靠性,从而影响疗效的评价。

5 中医药治疗 DPN 疗效评价的认识及思考

5.1 对 DPN 疗效观测指标选择上的认识及思考

5.1.1 神经病变评价量表 目前评价糖尿病神经病变的指标有多种,包括 TSS、NDS、NIS、TCNS 与改良的多伦多临床神经病评分(Modified Toronto Clinical Neuropathy Score, mTCNS)、密西根神经病变筛查法(Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI)等。

NDS 和 TSS 出现在上世纪 80 年代, MNSI 出现在上世纪 90 年代早期, NIS 出现于上世纪 90 年代末, TCNS 出现在 21 世纪初期。上述指标各有特点: TSS 是一个系统评分体系,为复合指标; NDS 是用来评估一般神经病变的体征,缺乏对于项目打分的准确描述,虽较全面,但并非专门用于 DPN,后改良为 NIS-LL 评

表 1 文献举例

项目	论文题目	疗程	例数	疗效指标
寇秋爱等 ^[15] 2007	随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心; Jadad Scale 评分: 5 分	56 天	432 例	①③④
王钢柱等 ^[16] 2011	随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心; Jadad Scale 评分: 5 分	56 天	478 例	②③④
衡先培等 ^[17] 2004	随机、双盲、双中心; Jadad Scale 评分: 5 分	58 天	60 例	①②③

注: ①感觉和运动神经功能障碍所见的临床症状; ②神经功能体检; ③神经传导速度; ④中医证候积分

分,主要针对下肢末梢神经病变,但过度偏重于运动等级的评估;MNSI 评分等量表主要用于流行病学筛查,各条目分级简单,仅仅有或无两级,不能准确反映药物治疗后的症状改善情况。

TCNS 出现在本世纪初期^[18],由多伦多综合医院和 Joslin 糖尿病中心等科研人员组成的科研小组于 2002 年研发,TCNS 是一种有效的诊断 DPN 和评估 DPN 严重程度的工具,可较好地反映腓肠神经形态和电生理学测量的变化,TCNS 也是 ADA 推荐用于临床试验的观察终点之一^[7],但目前并无已上市治疗 DPN 的药物使用 TCNS 作为主要疗效观测指标。2009 年该科研组在 TCNS 的基础上进行了改良形成 mTCNS,与 TCNS 相比,对于轻度至中度 DPN 的捕捉具有更高的表面效度,同时也与 TCNS 一样具有足够的可靠性和有效性^[19]。目前主要用于门诊 DPN 的筛查,也可用于治疗疗效的评估。

总体来说,神经功能评价(神经病变症状加体征)是 DPN 目前常用的主要终点指标,通常选择一个或多个量表联合使用。比如 α -硫辛酸的原研药物奥利宝在欧洲进行的 ALADIN 系列及 SYDNEY 试验主要终点指标更多采用的是 TSS 评分^[11];比如乙酰左卡尼汀在国内进行一项双盲双模拟临床试验主要终点指标是 NDS、NSS、NDS+NSS 的总分^[20]。

5.1.2 神经电生理 DPN 的病理特征是大、小纤维进行性神经纤维丢失。腓肠神经纤维密度(fiber density, FD)的变化被认为是其的主要变化,而这种组织形态上的变化可以由神经电生理研究的结果来反应^[18]。神经电生理可作为次要疗效终点^[20]或主要疗效终点^[22],对于测量评估的神经传导功能(nerve conduction function, NCS),主要观察 NCV 和振幅的变化,NCV 主要反映髓鞘的功能,通常可选择神经有正中神经、尺神经、胫神经、腓总神经、腓肠神经等等^[11,20]。但 NCS 只能反映有髓鞘的大神经纤维的功能状态,对鉴别小神经纤维病变及脱髓鞘的神经纤维病变不敏感。

过去几十年期间,科研工作者一直致力于针对 DPN 潜在发病机制开发药物,然而,迄今为止,仍无一种药物被证明可安全有效地治疗 DPN。所以以神经电生理为主要疗效指标进行研究存在较大的风险,多将其选定为次要疗效指标。

5.1.3 腓肠神经形态计量学分析 通过对腓肠神经进行组织活检来获取相关参数。神经活检可以在糖尿病神经病变的早期即可查出病理改变^[21],神经活检的局限性在于神经活检是一种侵入性的伤害性检查,易造成感染、疼痛、感觉异常、感觉缺失等不良后

果;另外,神经活检提供的只是某一时刻、某一根神经的某一个位点的信息,而不能反映完整的神经反应环的功能。然而近年来的以改善神经组织形态的药物注册临床研究多以失败告终^[22]。

5.1.4 神经病理性疼痛评分 当临床研究定位于糖尿病周围神经病变性疼痛(diabetic peripheral neuropathy pain, DPNP),DPNP 属于神经病理性疼痛,最直接和主要的感受是疼痛,所以对疼痛的评估至关重要,此时则应选择单一疼痛症状的评价指标即可,通过视觉模拟或数值评定量表可以可靠地评估,常选用 VAS 评分法或 Likert 评分法^[23,24],这些均已被广泛地认可并应用于神经病理性疼痛研究当中,此时神经功能评价(包括神经传导功能 NCS)的指标则不应定为主要疗效指标。DPNP 试验的纳入标准通常是与 DPN 相关的神经病理性疼痛要持续 ≥ 6 个月,且平均每周疼痛评分在 4~10 之间(在 11 点数值评定量表中),并要排除与 DPN 无关的疼痛、单神经病变或近端神经病变、非神经病理性慢性疼痛、中枢性疼痛。

5.1.5 中医证候评价 中医证候可作为次要疗效观测指标。证候获益并不完全等同于真正的临床获益。临床终点通常是可以直接反映临床获益的终点指标,证候的获益在既往研究中多为次要终点,并不是终点指标。

证候疗效指标可以为定量、等级、二分类、时间-效应变量等,治疗 DPN 的中医证候评价可采用量表的方法,根据 DPN 某一证候相关的症状、体征轻重及对中医证候属性确定的贡献度进行赋分。可惜的是,目前仍缺乏行业公认的信度和效度评价的中医证候评价量表,亟需行业专家们制定相应的证候评估方法工具。虽然目前行业内形成了一些 DPN 的中医专家共识,但这些共识在临床上对于中医证候评价的科学性并未得到充分地验证,故很难大范围地应用。

笔者建议,DPN 的中医证候评价标准可参照公认度较高的国家、行业或团体标准,或在专家共识基础上,开发中医证候疗效评价工具;同时制定试验药物特异性评估方法并在探索性试验中进行科学评价,包括量表的效度和信度检验,研究者间的一致性评价等。比如可以从本病最核心的症状如肢体麻木、疼痛、下肢乏力、感觉异常等着手,提倡对目标症状、体征借鉴视觉模拟评分法进行评分;提倡引入患者报告的结局指标,将患者“自评”与医生“他评”相结合。

5.1.6 关于其他次要指标的选择,还可考虑单项临床症状评分等相关指标联合检测等。应根据所研究药物特点,合理选用至少 2~3 种并进行相互对照验

证及与神经电生理学结果的对照验证。

总之,中药新药以 DPN 为适应症的药物,需要结合不同的临床定位选择相应的主要疗效指标。目前常见的定位有:疾病治疗和症状改善。如果新药的定位着重于缓解患者的临床症状,应选择本病最主要的临床症状和体征进行研究。如果新药的定位主要是针对延缓或改善神经功能的损害,应选择神经电生查等相关客观指标进行疗效评价。如果药物的疗效特点体现在某一症状的改善特别明显时,也可将该单项症状设定为主要疗效指标。

5.2 对 DPN 疗效评价方法选择上的认识与思考 无论是主要疗效指标还是次要疗效指标,除了需要确定疗效观测指标外,更重要的是根据临床试验目的,以疗效观测指标为基础确定疗效评价指标。同一疗效观测指标,可以转化出多种疗效评价指标,不同的疗效评价指标在药物有效性确定中的作用不同。

5.2.1 对于 DPN 的中医证候评价可以采用量表的方法 中医证候疗效可以采用减分率(最好采用消失率/复常率)按二分类资料进行统计比较分析。而 DPN 的疾病疗效评价指标通常还是采用神经症状方面的评价量表,对于该类量表而言,通常以治疗结束时各组相对于基线的变化值作为有效性评价的标准。在使用时,该类比较应该注意其组间差异不但需要有统计学意义,还需要有临床意义。同时还需要注意的是,有时该类量表仅凭量表积分减分值或减分率无法确定其是否具有临床意义,有时,尚需要结合其他评价指标以确定其减少(分)值(率)是否有足够的临床意义。同时还可以根据主要疗效观测指标衍生出多个不同维度、相关性较低的疗效指标,如将其治疗前后的减分率(比如 50% 的减分率)作为次要疗效指标,旨在对药品的疗效特点进行更深入地挖掘与分析。

5.2.2 对于 NCV 的评价而言,疗效判定根据治疗后传导速度提高的数值进行评价 但要根据当前国内外的共识预先设定具有临床价值的界值。

5.2.3 在 DPNP 的临床研究中,常使用 11 分疼痛评分量表来作为主要疗效观测指标 就不同的品种而言,应根据其疗效的特点来选择具体的主要疗效指标,包括疼痛减分值、疼痛消失率、疼痛消失时间等等。在美国和欧洲,度洛西汀和普瑞巴林的上市前及上市后临床研究中,多数采用的主要疗效参数为周平均疼痛得分,个别研究使用疼痛开始缓解的时间作为主要疗效指标,相比前者其研发的风险可能较大^[23,25]。此

外,还可以将患者响应率(即与基线时相比疼痛得分减少 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 的患者所占比例)可作为主要疗效参数的补充,同时 FDA 认为应答者的比例至少 30%~50% 的疼痛改善是有临床意义的^[7]。

6 小结

目前中医药治疗 DPN 的临床疗效评价指标较多、较乱,评价方法无统一规范,影响了药物的有效性评价。笔者就中药治疗 DPN 临床试验研究设计的疗效评价进行了探讨与分析,希望提出的一些关注内容及有关分析、思考能为相应的研究工作提供一些参考。

参 考 文 献

- [1] 孙维俭. 糖尿病周围神经病变中医药治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(12): 201-204.
- [2] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2010: 187-190.
- [3] Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic[J]. Diabetes Care, 2001, 24(2): 250-256.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- [5] 庞国明, 闰镛, 朱璞, 等. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638-670.
- [6] World Health Organization. Diabetes mellitus report of a WHO study group[R]. Geneva: World Health Org, 1985.
- [7] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.
- [8] Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study[J]. J Peripher Nerv Syst, 2010, 15(3): 202-207.
- [9] Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(17): 903-912, e944-e909.
- [10] Chen X, Graham J, Dabbah MA, et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density

- [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 1138–1144.
- [11] McIllduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2011, 7: 377–385.
- [12] 郑琪蓉, 苏青. 依帕司他的药理作用及临床应用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(11): 876–884.
- [13] 李娟娥, 刘铜华, 杨丽霞. 中药复方治疗糖尿病周围神经病变随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2009, 15(11): 847–850.
- [14] 商铁刚, 高岑, 宋俊生, 等. 当归四逆汤与西药治疗糖尿病周围神经病变疗效比较的系统评价[J]. *天津中医药大学学报*, 2011, 30(3): 155–159.
- [15] 寇秋爱, 张广德, 魏子孝, 等. 糖末宁颗粒治疗糖尿病性周围神经病变(气虚络阻证)432 例临床研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2007, 18(1): 66–69.
- [16] 王钢柱, 赵海彬, 王希峰. 芪丹通络颗粒改善糖尿病周围神经病变中医证候及对神经传导速度的影响[A]. 第五届国际中医糖尿病大会暨国家中医药糖尿病临床研究联盟成立大会论文集[C]. 成都: 中华中医药学会糖尿病分会, 2011: 158–161.
- [17] 衡先培, 林应华, 褚克丹, 等. 糖络通治疗糖尿病性周围神经病变 60 例临床研究[J]. *中医杂志*, 2004, 45(12): 917–920.
- [18] Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(11): 2048–2052.
- [19] Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, et al. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(3): 240–246.
- [20] Li S, Chen X, Li Q, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(5): 777–785.
- [21] 侯瑞芳, 汤正义, 宁光. 糖尿病周围神经病变的检查方法及其诊断效率[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(4): 270–272.
- [22] Satoh J, Kohara N, Sekiguchi K, et al. effect of ranirestat on sensory and motor nerve function in japanese patients with diabetic polyneuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 5383797.
- [23] Raskin P, Huffman C, Toth C, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial[J]. *Clin J Pain*, 2014, 30(5): 379–390.
- [24] Barohn RJ, Gajewski B, Pasnoor M, et al. Patient-assisted intervention for neuropathy: comparison of treatment in real life situations (pain-controls)[J]. *J Peripher Nerv Sys*, 2017, 22(3): 239.
- [25] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2): 162–173.
- (收稿: 2018-05-02 在线: 2020-08-06)
责任编辑: 汤 静