

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.10.001

• 指南与规范 •

痛性糖尿病周围神经病变药物治疗中国专家共识

中华医学会疼痛学分会 中国医师协会疼痛科医师分会

国际疼痛学会将痛性糖尿病周围神经病变 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN) 定义为糖尿病病人躯体感觉系统异常而直接导致的疼痛^[1]。PDPN 疼痛症状严重影响病人的生活质量, 包括情绪、行动能力、社会关系、工作、睡眠、休闲活动等, 有效的疼痛管理是 PDPN 诊疗中重要组成部分。目前针对 PDPN 病人诊疗已经发布了相关共识^[2], 新型镇痛药物美洛加巴林、克利加巴林在 PDPN 群体中高质量研究结果也已陆续发表。随着疼痛医学的发展、循证医学证据的更新和新型镇痛药物的上市, 有必要对 PDPN 在疼痛管理中合理应用药物进行规范。鉴于此, 中华医学会疼痛学分会、中国医师协会疼痛科医师分会共同发起制订《痛性糖尿病周围神经病变药物治疗中国专家共识》。本共识检索了国内外最新研究以及新型镇痛药物临床试验结果, 从临床实际出发, 对药物的合理使用、科学剂量、不良反应、用药注意事项等进行了全面、系统的梳理, 最终形成以循证医学证据为分级基础, 专家组成员意见为推荐强度的专家共识, 以期 PDPN 病人疼痛管理提供科学依据, 进一步改善病人疼痛症状, 提高病人生存质量。

一、共识制订方法

1. 共识涵盖的范围与目的

本共识主要针对如何对有效管理 PDPN 病人疼痛这一核心临床问题, 对目前临床常见的镇痛药物在 PDPN 病人中应用的证据进行检索, 并依据循证医学证据形成推荐意见。由于临床表现、诊断及鉴别诊断等内容已在《糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识》详细阐述^[3], 故本共识未作赘述。

2. 共识发起和支持单位

本共识制订由中华医学会疼痛学分会、中国医师协会疼痛科医师分会发起, 广西医科大学第二附属医院等 20 家医院为支持单位。

3. 共识制订专家组

本共识制订专家组以全国各地医院疼痛科临床

医师为主, 同时邀请神经内科、内分泌科专家参与, 共 24 名。

4. 共识注册与计划书撰写

本共识已在国际实践指南注册平台 (<http://www.guidelines-registry.cn>) 注册 (注册号: PREPARE-2025 CN123)。共识的制订方法和步骤基于中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》^[4], 广泛检索和评价近年来国内外 PDPN 相关研究进展及证据, 经制订专家多轮讨论和调研, 共同起草并议定相关诊疗推荐意见, 同时依据国际医疗保健实践指南报告标准 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT) 撰写全文。

5. 证据检索、评价与分析

本共识系统检索 Web of Science、PubMed、中国知网、万方数据库关于 PDPN 药物治疗临床证据。检索时间段为建库至 2024 年 12 月, 对纳入文献进行评估、提炼和归纳 (见图 1)。英文检索词包括 diabetic peripheral neuropathy、diabetic polyneuropathy、painful diabetic polyneuropathy、gabapentin、mirogabalin、HSK16149、pregabalin、duloxetine、amitriptyline、venlafaxine、tramadol、lidocaine、capsaicin、alpha-lipoic acid、epalrestat; 中文检索词包括糖尿病周围神经病变、糖尿病多发性神经病变、痛性糖尿病周围神经病变, 以及临床常用管理 PDPN 药物 (如加巴喷丁、普瑞巴林、度洛西汀、阿米替林、利多卡因凝胶贴膏、辣椒素贴片等), 对设计严密、研究质量较高的文献进行分析总结。本共识采用推荐分级的评估、制定和评价 (Grade of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 体系对证据质量和推荐强度进行分级 (见表 1、2)^[5]。依据 Cochrane 手册对纳入的随机对照试验进行质量评价和分级, 以疼痛评分改变为主要结局, 对 PDPN 控制疼痛药物证据质量进行评定, 并经制订专家审议和批准, 基于证据分级, 同时综合考虑资源利用、病人偏好及价值观、适用性等多方面因素形成推荐意见。

6. 共识的发布、传播与更新

共识正式发布后，通过中华医学会疼痛学分会、中国医师协会疼痛科医师分会、国家疼痛专业医疗质量控中心等学术平台进行传播，具体方式包括：制订共识简化版本，推广至共识使用单位及使用人员；在学术会议中对 PDPN 相关学科医护人员进行宣教和培训；录制共识视频，在微信群和公众号予以推广，收集共识实施后存在的问题，评价共识实施效果，不断修改完善。

二、基本概况

1. 定义与分类

PDPN 定义为糖尿病病人周围躯体感觉系统异常而直接导致的疼痛。PDPN 主要有 4 种类型：①周围神经病变（通常称为糖尿病神经病理性疼痛和远端多发性神经病变）；②近端神经病变（既往称为多发性神经根病）；③自主神经病变；④局灶性神经病（单神经病）。每种类型都会影响身体的不同部位并以不同的方式表现出来。PDPN 具有典型神经病理性疼痛特征的自发性疼痛和诱发性疼痛。自发性疼痛主要表现为枪击样、电击样、针刺样或烧灼样疼痛，可以持续存在或间歇性发作；诱发性疼痛主要包括痛觉过敏和痛觉超敏^[6]。此外，PDPN 也是导致足部溃疡、截肢、步态障碍和跌倒相关损伤致残的主要原因。

2. 流行病学

由于采用诊断标准不同，PDPN 患病率流行病学调查差异较大^[7]，美国梅奥诊所在罗切斯特调查研究发现 2/3 的糖尿病病人有多种神经病变的客观证据，但只有约 20% 有症状^[8]；美国圣路易斯调查当地糖尿病周围神经病变患病率为 25.8%^[9]；加拿大调查新发糖尿病周围神经病变患病率为 50%^[10]；我国对住院病人的回顾性研究显示：糖尿病感觉神经病变的患病率为 60.3%，其中 2 型糖尿病病人中的 PDPN 患病率为 61.8%^[11]。

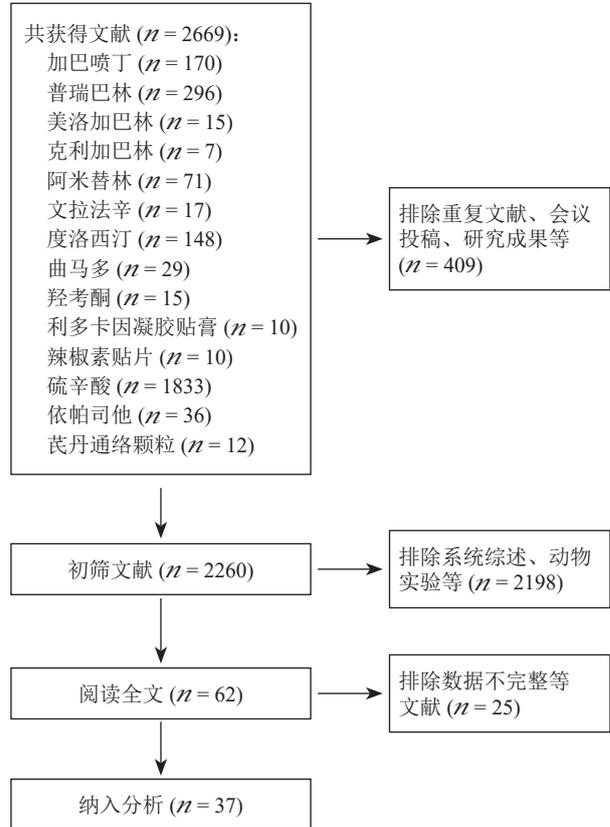


图 1 文献纳入流程图

3. 发病机制

外周和中枢机制共同介导 PDPN 的发生与发展。

(1) 疼痛上行传导增强：PDPN 可引起 A_δ 和 C 纤维损伤，受损的神经产生自发性异位放电，致敏外周伤害感受器造成痛性神经病变。PDPN 期间，周围神经向中枢传递冲动增加，通过释放兴奋性神经递质，增加钙内流等使脊髓及脊髓上痛觉相关神经元感受域扩大，自发性放电增加，对外界刺激阈值降低等介导中枢敏化效应产生，进而出现痛觉过敏和痛觉超敏。

(2) 疼痛下行抑制通路失能：疼痛下行抑制系

表 1 GRADE 证据质量和推荐强度分级

证据等级	描述	研究类型
高级证据	非常确信真实的效应值接近效应估计	随机对照试验 (randomized control trial, RCT); 质量升高二级的观察性研究
中级证据	对效应估计值有中等程度的信心：真实值可能接近估计值，但仍存在二者大不相同的可能性	质量降低一级的 RCT; 质量升高一级的观察性研究
低级证据	对效应估计值的确信程度有限：真实值可能与估计值大不相同	质量降低二级的 RCT; 观察性研究
极低级证据	对效应估计值没有信心：真实值可能与估计值大不相同	质量降低三级的 RCT; 质量降低一级的观察性研究; 系列病例观察
推荐强度	强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
	弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表 2 GRADE 证据概要表

研究数量	设计	质量评价					病例数	结果		质量	重要性	
		局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚		95% CI	效应值			
加巴喷丁												
2	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	与等效线相交	未发现	加巴喷丁 95	对照组 95	[-0.18, 0.81]	加巴喷丁组疼痛评分均值差高于对照组 0.31 分	中	重要
普瑞巴林												
7	RCT	随机、分配隐藏以及观察是否采用盲法未提及	$I^2 > 75\%$	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	普瑞巴林 669	对照组 526	[-0.59, -0.47]	普瑞巴林组疼痛评分均值差低于对照组 0.53 分	中	重要
美洛加巴林												
5	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	美洛加巴林 696	安慰剂 531	[-0.7, -0.35]	美洛加巴林组疼痛评分改变均值差高于安慰剂 0.53 分	高	重要
克利加巴林												
1	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	克利加巴林 179	对照组 178		克利加巴林 40 mg 组疼痛评分低于基线 2.24	高	重要
阿米替林												
3	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	样本量较小	未发现	阿米替林 145	对照组 145	[-0.20, 0.42]	阿米替林组疼痛评分均值差高于对照组 0.11 分	中	重要
文拉法辛												
2	RCT	无严重局限性	置信区间无重叠	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	文拉法辛 116	对照组 115	[0.83, 1.53]	文拉法辛组疼痛评分均值差高于对照组 1.18 分	中	重要
度洛西汀												
3	RCT	研究未提及随机方式、分配隐藏、盲法等	无严重不一致性	无严重间接性	样本量较小	未发现	度洛西汀 210	对照组 227	[0.18, 0.40]	度洛西汀组疼痛评分均值差高于对照组 0.29 分	高	重要
曲马多												
2	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	样本量较小	未发现	曲马多 121	安慰剂 127	[0.17, 0.57]	曲马多组疼痛评分均值差高于安慰剂 0.37 分	中	重要
羟考酮												
2	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	羟考酮 104	安慰剂 100	[0.11, 3.42]	羟考酮组疼痛评分均值差高于对照组 1.76 分	高	重要
利多卡因凝胶贴膏												
6	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	样本量较小	未发现	利多卡因贴膏组 216	对照组 213	[2.04, 4.16]	利多卡因贴膏组疼痛评分均值差高于安慰剂 3.10 分	高	重要
辣椒素贴片												
1	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	辣椒素组 186	对照组 183	[-0.19, 0.59]	辣椒素贴片组疼痛评分均值差高于安慰剂 0.2 分	高	重要
硫辛酸												
1	RCT	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	置信区间跨越 0	未发现	硫辛酸组 100	安慰剂组 100	[-0.48, 0.68]	硫辛酸组疼痛评分均值差高于安慰剂组 0.1 分	中	重要
依帕司他												
1	RCT	随机方式、失访情况未说明	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	依帕司他 43/99	安慰剂 17/97	OR 3.61 [1.87, 6.97]	依帕司他组疼痛缓解是安慰剂组的 3.61 倍	中	重要
芪丹通络颗粒												
2	RCT	较大局限性	无严重不一致性	无严重间接性	样本量较小	未发现	观察组 90	对照组 89	[3.04, 3.51]	观察组 TCSS 评分均值差高于安慰剂 3.27 分	中	重要

统对疼痛信息传递产生抑制性调控作用。功能磁共振研究显示, PDPN 病人导水管周围灰质功能连接发生改变, 且改变程度与病人自发性疼痛、异常性疼痛以及诱发皮质反应程度相关^[12]。该结果表明, 由腹外侧中脑导水管周围灰质介导的下行疼痛调制系统功能障碍参与 PDPN 的形成。

(3) 血糖改变: 高血糖是 PDPN 的触动因素。神经元暴露于高糖状态可产生氧化应激反应导致细胞凋亡。糖尿病动物模型中, 氧化应激可造成神经胶质细胞髓鞘改变, 导致神经传导速度减慢及痛觉反应; 神经元中应激反应可造成轴突受损; 上述因素均可造成 PDPN 的发生。

三、治疗目的

治疗 PDPN 的目的是在有效控制疼痛及相关伴随症状的基础上促进受损神经恢复,恢复正常生活、职业、学习及社会功能,减少不良事件的发生、降低经济及医疗资源消耗。糖尿病病程较长的病人,需结合预防治疗。

四、诊疗建议

美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)关于糖尿病神经病变诊疗建议指出:早期识别糖尿病神经病变并开始适当的治疗对糖尿病病人至关重要。同时,应积极诊断和治疗引起神经病变的其他病因,如慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、维生素 B₁₂ 缺乏、甲状腺功能减退和尿毒症^[13,14]。

五、药物治疗基本原则

PDPN 治疗包括针对病因治疗(如控制血糖、修复神经、改善微循环以及改善代谢紊乱等),此外需要针对疼痛症状进行对症处理^[15]。在选择药物治疗时应遵循个体化用药、联合治疗、足疗程、有效的血糖管理等^[11]。

六、抗惊厥药物

1. 加巴喷丁

(1) 药理作用:通过抑制含有 $\alpha 2\delta$ 亚基的钙通道从细胞内转运至神经元细胞膜,减少细胞膜上功能性钙通道数量,进而降低钙离子内流,抑制兴奋性神经递质过度释放,阻断病变神经元异常放电;通过影响周围神经及中枢神经系统,调节异常感觉信号在脊髓中的加工处理,最终发挥作用。

(2) 用法用量:初始剂量为 100 mg~300 mg,每日 1~3 次,维持剂量为每日 900 mg~1800 mg;开始服用加巴喷丁时需要进行剂量滴定,通常需经数周缓慢滴定才能达到有效剂量。

(3) 药物不良反应:常见的不良反应包括头晕、嗜睡、共济失调、思维异常、眼球震颤、发热、腹泻、口干、便秘、恶心、呕吐、体重增加和外周水肿等。

(4) 用药注意事项:由于加巴喷丁不被肝脏代谢,因此未在肝功能损伤病人中进行研究。肾功能损伤病人应严格按照说明书中肌酐清除率调整给药剂量。老年病人很可能存在肾功能下降,在剂量选择上应更加慎重,并根据肌酐清除率调整给药剂量。

(5) 证据级别及推荐等级:加巴喷丁可有效减轻 PDPN 病人的疼痛,与安慰剂相比病人疼痛评分明显下降^[16],但其需经数周缓慢滴定至有效剂量,呈非线性药物代谢动力学特征,生物利用度随剂量升高而降低。美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和国家药品监督管理局

(National Medical Products Administration, NMPA)均未批准 PDPN 适应证,考虑病人的社会经济状况、共患病和潜在的药物相互作用,加巴喷丁也可作为 PDPN 病人的治疗选择之一^[17]。

证据分级:中;推荐强度:弱。

2. 普瑞巴林

(1) 药理作用:普瑞巴林与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)结构相似,通过抑制中枢神经系统电压依赖性钙通道 $\alpha 2\delta$ 亚基,减少钙离子内流,降低谷氨酸、去甲肾上腺素、P 物质等兴奋性神经递质的释放,进而有效控制神经病理性疼痛,并有效治疗神经损伤后的自发性疼痛、痛觉过敏和痛觉超敏。

(2) 用法用量:初始剂量为 50 mg~75 mg,每日 1~3 次,最大推荐剂量为每日 300 mg~600 mg;开始服用普瑞巴林时需要进行剂量滴定,可在 3 日后根据疗效及耐受性增加至每次 150 mg,每日 2 次。服用本品每日 300 mg,2~4 周后疼痛未得到充分缓解,若可耐受可增加至每次 300 mg,每日 2 次或每次 200 mg,每日 3 次。

(3) 药物不良反应:常见的不良反应包括头晕、嗜睡、周围性水肿、腹痛、呕吐、肠胃炎、鼻咽炎、瘙痒、体重增加等。其中,头晕和嗜睡是最常见的不良反应,可能导致病人提前停药。

(4) 用药注意事项:肝功能损伤病人,无需调整用药剂量。肾功能损伤病人应严格按照说明书中肌酐清除率调整给药剂量。由于不良反应呈剂量相关性,且本品主要经肾脏排泄清除,剂量超过每日 300 mg 时,仅适用于耐受每日 300 mg 剂量的持续性疼痛病人。

(5) 证据级别及推荐等级:普瑞巴林治疗 PDPN 中国注册性三期临床研究表明有临床获益的趋势^[18],且多数研究表明普瑞巴林至少能改善 PDPN 病人疼痛的 30%~50%^[17]。FDA 已批准普瑞巴林用于糖尿病周围神经病变的治疗,且普瑞巴林镇痛效果与剂量呈线性依赖,在药物代谢动力学方面相比加巴喷丁具有明显优势^[1]。

证据分级:中;推荐强度:强。

3. 美洛加巴林

(1) 药理作用:美洛加巴林作为第三代钙离子通道调节剂,通过作用于钙离子通道 $\alpha 2\delta$ 亚基,减少 Ca²⁺ 内流发挥镇痛作用,其与 $\alpha 2\delta$ -1 亚基亲和力强,解离慢,与 $\alpha 2\delta$ -2 亚基亲和力弱,解离快,可以更好地平衡疗效与安全性^[19,20]。

(2) 用法用量:开始服用美洛加巴林片时需要

进行剂量滴定，初始口服剂量为每次 5 mg，每日 2 次，间隔至少 1 周后，每次用药剂量增加 5 mg，直至增加至每次 15 mg，每日 2 次，维持治疗；如不良反应严重不能耐受，可减少剂量至每次 10 mg，每日 2 次来维持治疗。

(3) 药物不良反应：主要包括头晕、嗜睡、外周水肿等，大部分不良反应为轻度至中度。应密切关注病人的不良反应情况，及时调整剂量或停药。

(4) 用药注意事项：本品尚未在重度肝功能不全病人中开展临床研究，需谨慎用药。对于存在肾功能损害的病人应严格按照说明书列出的肌酐清除率水平调整剂量和给药间隔，从低剂量开始治疗，对可耐受但疗效不佳的病人应增加剂量。

(5) 证据级别及推荐等级：美洛加巴林已在亚洲多个国家和地区获批使用，同时已被 ADA 和美国神经病学学会 (American Academy of Neurology, AAN) 指南及中国多项指南及共识推荐用于治疗 PDPN^[21,22]。在中国进行的一项注册性三期临床研究中，美洛加巴林每日 30 mg 治疗 PDPN 病人 14 周后平均每日疼痛评分 (average daily pain score, ADPS) 相较基线变化与安慰剂组相比降低 0.39 ($P = 0.0301$)^[23]。在美国进行的一项二期研究显示，美洛加巴林 (每日 15 mg、20 mg、30 mg) 治疗 PDPN 病人 5 周后 ADPS 改善情况均显著优于安慰剂和普瑞巴林^[24]。在亚洲进行的一项二期临床研究中，美洛加巴林 (5 mg、10 mg、15 mg，每日 2 次) 在 PDPN 病人中耐受性良好，虽然在主要终点上未观察到显著性差异，但有改善疼痛的趋势^[25]。在亚洲进行的一项三期临床研究中，美洛加巴林在治疗 PDPN 方面优于安慰剂，且安全性和耐受性良好^[26]。一项为期 52 周的长期疗效和安全性拓展研究显示，采用美洛加巴林 10 mg 或 15 mg，每日 2 次的灵活剂量给药方案治疗 PDPN 病人，52 周也具有较好的安全性和疗效^[27]。纳入三项 RCT 的系统综述和荟萃分析显示，美洛加巴林治疗 PDPN 病人 7 周内与安慰剂相比可显著降低 ADPS，与普瑞巴林相比，在治疗 3 周、4 周和 5 周后也可显著降低 ADPS^[28]。

证据分级：高；推荐强度：强。

4. 克利加巴林

(1) 药理作用：苯磺酸克利加巴林是我国自主研发的第三代钙离子通道调节剂，在 GABA 基础上创新性引入并三环笼状结构，提升了分子刚性的同时，对 $\alpha 2\delta$ 亚基具有高度的靶向性与靶点结合力，靶点结合力是普瑞巴林的 23 倍^[29,30]。它可与中枢神经系统中电压敏感型钙离子通道 $\alpha 2\delta$ 受体结合，

通过减少神经元钙离子内流，从而减少谷氨酸、去甲肾上腺素和 P 物质等兴奋性神经递质的释放，达到有效控制神经病理性疼痛的效果^[31]。动物实验表明，与普瑞巴林相比，克利加巴林在大鼠模型中镇痛最低有效剂量和导致中枢不良反应的剂量之间存在更大的安全窗口，同时镇痛效果更好，可以直接以有效剂量起始治疗，对于疼痛未得到充分缓解且耐受性良好的病人可增加剂量，使用更加便捷^[32]。

(2) 用法用量：本品可与食物同时服用，也可单独服用。推荐剂量为每次 20 mg，每日 2 次；对于疼痛未得到充分缓解且安全性可耐受的病人，可考虑增加至每次 40 mg，每日 2 次，特别是年龄 ≥ 65 岁或 PDPN 病程 > 1 年的病人。

(3) 药物不良反应：常见的不良反应包括头晕、嗜睡、体重增加、恶心、呕吐等，绝大部分不良反应为轻度至中度，大多无需处理，均可自行缓解。

(4) 用药注意事项：肝功能不全病人无需调整剂量。轻度肾功能不全病人无需调整剂量，中度和重度肾功能不全病人每日使用剂量分别调整为肾功能正常受试者临床治疗剂量的 1/2 和 1/4。

(5) 证据级别及推荐等级：苯磺酸克利加巴林是我国首个获批 PDPN 适应证的药物，作为第三代钙离子通道调节剂目前已被多项指南推荐用于 PDPN 病人的治疗^[33]。在中国进行的一项注册性三期临床研究中，克利加巴林每日 40 mg 和 80 mg，从第 1 周至第 13 周均能有效改善 PDPN 病人的疼痛症状和生活质量，治疗 13 周后平均 ADPS 相较基线变化与安慰剂组相比分别降低 1.01 和 0.93 ($P < 0.001$)，在分层分析中发现针对年龄 ≥ 65 岁或病程 > 1 年的 PDPN 病人，克利加巴林每日 80 mg 可以更好地缓解病人的疼痛症状，且克利加巴林在 PDPN 病人中安全性和耐受性良好^[31]。

证据分级：高；推荐强度：强。

七、抗抑郁药

1. 阿米替林

(1) 药理作用：阿米替林为三环类抗抑郁药，其作用在于抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取，对 5-羟色胺再摄取的抑制更强，镇静和抗胆碱作用亦较强。

(2) 用法用量：初始剂量推荐为每日 12.5 mg~25 mg，最大推荐剂量每日 25 mg~150 mg。

(3) 药物不良反应：治疗初期可能出现抗胆碱能反应，如多汗、口干、视物模糊、排尿困难、便秘等；中枢神经系统不良反应可出现嗜睡、震颤、

眩晕；个别病人可发生体位性低血压；偶见癫痫发作、骨髓抑制及中毒性肝损害等；严重不良反应为心律失常，因此在初次使用此类药物前应充分评估病人心血管功能，对于有心脏疾病或高度怀疑心脏疾病的病人应谨慎使用。

(4) 用药注意事项：肝、肾功能严重不全、前列腺肥大、老年或心血管疾病病人慎用。使用期间应监测心电图。本品不得与单胺氧化酶抑制剂合用，应在停用单胺氧化酶抑制剂后 14 天，才能使用本品。病人有转向躁狂倾向时应立即停药。用药期间不宜驾驶机动车、操作机械或高空作业。

(5) 证据级别及推荐等级：阿米替林可显著降低 PDPN 疼痛评分，且其减轻 PDPN 疼痛评分的效果与度洛西汀无显著性差异^[34-41]；虽然未得到 FDA 批准，三环类抗抑郁药对 PDPN 也具有治疗效果，但因其不良反应较大，应谨慎使用^[13]。部分专家认为阿米替林临床研究的病例数较少，且其镇痛作用可能与病人抑郁症状改善相关^[35]。

证据分级：中；推荐强度：强。

2. 文拉法辛

(1) 药理作用：文拉法辛是一种选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SSNRIs)，文拉法辛除了具有三环类抗抑郁药镇痛机制外，还可能通过提高疼痛阈值发挥其镇痛作用。

(2) 用法用量：初始剂量推荐为每日 37.5 mg，每周可加量每日 37.5 mg，最大剂量为每日 225 mg。

(3) 药物不良反应：常见的不良反应包括胃肠道不适、多汗和增加出血风险。

(4) 用药注意事项：此类药物禁止与单胺氧化酶抑制剂或与 5-羟色胺强化剂联用，因二者合用可能引发危及生命的 5-羟色胺综合征。

(5) 证据级别及推荐等级：文拉法辛在每日 150 mg~225 mg 的剂量下，可有效降低 PDPN 病人疼痛程度，且文拉法辛无抗毒蕈碱能、抗组胺能和抗肾上腺素能相关不良反应^[42,43]；此外，文拉法辛具有加巴喷丁等效镇痛作用^[42]。

证据分级：中；推荐强度：强。

3. 度洛西汀

(1) 药理作用：度洛西汀是 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，其镇痛机制可能是通过抑制大脑和脊髓中枢神经元对 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取而起到增强神经递质的传递效能，增强下行抑制通路功能，恢复下行抑制和易化系统的平衡，减少脊髓疼痛信号的上传，增加机体对疼痛的耐受

力，从而提高机体痛阈值，并有改善睡眠质量的作用。

(2) 用法用量：初始剂量推荐为每日 20 mg~30 mg，最大剂量为每日 60 mg~120 mg。

(3) 药物不良反应：常见不良反应包括胃肠道不适、多汗和增加出血风险。

(4) 用药注意事项：此类药物禁止与单胺氧化酶抑制剂或和 5-羟色胺强化剂联用，因为可出现与文拉法辛相同的 5-羟色胺综合征。

(5) 证据级别及推荐等级：度洛西汀可显著减轻 PDPN 病人的疼痛程度、改善生活质量，病人疼痛开始减轻一般出现在用药的第 3 天^[44-48]。度洛西汀与普瑞巴林均为 FDA、加拿大卫生部和欧洲药物管理局批准的糖尿病神经病理性疼痛治疗药物，ADA 等指南也将度洛西汀列为 PDPN 一线用药，其在改善 PDPN 病人生活质量方面更具优势^[13]，治疗 PDPN 的疗效可能优于普瑞巴林^[49]。

证据分级：高；推荐强度：强。

八、阿片类药物

鉴于长期服用阿片类药物的常见不良反应、药物滥用与成瘾风险及危及生命的严重不良反应，不常规推荐此类药物用于 PDPN^[22]。但非药物治疗（包括物理治疗、行为认知与心理疗法、病人教育、生活方式改变等）和/或非阿片类药物治疗未达满意疗效，或受限于非阿片类药物禁忌证或严重不良反应，仍可选择阿片类药物用于 PDPN 的治疗，但应遵循“强阿片类药物在慢性非癌痛治疗中的指导原则”。常用的药物有曲马多 (tramadol) 和羟考酮 (oxycodone)^[50,51]。

1. 曲马多

(1) 药理作用：曲马多为人工合成的中枢性镇痛药，属阿片类镇痛药，具有抑制神经突触前膜去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取的作用，加强疼痛中枢的下行抑制。曲马多与阿片受体非选择性结合，亲和力很弱，对 μ 受体的亲和力相当于吗啡的 1/6000，对 κ 和 δ 受体的亲和力仅为 μ 受体的 1/25，曲马多通过激动阿片受体产生镇痛作用。

(2) 用法用量：胶囊制剂：50 mg、100 mg；缓释剂：100 mg；针剂：50 mg (1 ml)、100 mg (2 ml)；栓剂：100 mg。复方制剂：氨酚曲马多（对乙酰氨基酚 325 mg + 曲马多 37.5 mg/片）；临床常用缓释剂：100 mg，每 12 小时 1 次。氨酚曲马多：每日 3~4 次，每次 1~2 片。

(3) 药物不良反应：恶心、呕吐、出汗、眩晕、口干、疲劳，极少数病例可能出现心血管系统的反应。

(4) 用药注意事项：应禁止与 5-羟色胺能药物

同时使用，以避免发生 5-羟色胺综合征风险；曲马多会降低癫痫发作阈值，因此癫痫病人慎用；与酒精、镇静药或其他中枢神经系统作用药物合用可能引发急性中毒；对阿片类药物过敏者慎用。

(5) 证据级别及推荐等级：曲马多可以减轻 PDPN 病人疼痛程度，并长期有效缓解病人疼痛症状^[52-55]；曲马多与其他类阿片药物相比，虽然滥用风险较低，但考虑到安全问题，不建议用作一线或二线用药^[13]。

证据分级：中；推荐强度：强。

2. 羟考酮

(1) 药理作用：羟考酮属阿片类镇痛药，为纯阿片受体激动剂，作用于 μ 受体产生镇痛作用，随剂量增加镇痛作用增强；羟考酮通过直接作用于脑干呼吸中枢产生呼吸抑制作用，包括对二氧化碳的反应性降低；羟考酮直接作用于咳嗽中枢而抑制咳嗽反射。

(2) 用法用量：羟考酮缓（控）释剂剂型：5 mg、10 mg、20 mg、40 mg。治疗 PDPN 从小剂量开始，5 mg，12 小时 1 次，根据镇痛效果，可增至 10 mg，12 小时 1 次，或按起始量的 25%~50% 增加。氨酚羟考酮：对乙酰氨基酚 325 mg + 羟考酮 5 mg，6 小时 1 次，每日 4 次。

(3) 药物不良反应：可产生耐受性和依赖性，服药过量可能发生呼吸抑制。常见不良反应包括便秘、恶心、呕吐、头晕、瘙痒、头痛、口干、多汗、嗜睡和乏力。

(4) 用药注意事项：羟考酮缓释制剂必须整片吞服，不得掰开、咀嚼或研磨。因为掰开可能破坏释放技术的结构，造成药物迅速吸收而过量或中毒，甚至死亡。羟考酮与酒精、其他阿片类药物或具有中枢抑制作用的药物一同使用时，具有累加效应。应严格管理，防止药物滥用或成瘾。羟考酮有呼吸抑制的风险，老年、身体虚弱的病人，共病或复杂共病（如慢性阻塞性肺病、肺源性心脏病、颅脑损伤病人、低血压），应慎用或禁用^[56-58]。

(5) 证据级别及推荐等级：一项随机双盲对照试验结果显示，羟考酮控释片可有效且安全地缓解 PDPN 病人疼痛，同时可显著改善病人生活质量和睡眠质量，表明羟考酮可作为 PDPN 治疗的有效选择之一^[57]。

证据分级：高；推荐强度：强。

九、外用药物

1. 利多卡因凝胶贴膏

(1) 药理作用：利多卡因作为钠离子通道特异

性阻断剂，通过减少钠离子内流所引起的细胞膜去极化，抑制损伤的初级感觉神经元及纤维过多异位放电，抑制外周敏化从而减少神经病理性疼痛病人痛觉；此外，利多卡因可能有抑制脊髓 C 纤维活性、抑制交感神经活动等作用，因而避免出现中枢敏化。

(2) 用法用量：5% 利多卡因凝胶贴膏 1 贴，贴于疼痛部位，每日贴敷不超过 12 小时。

(3) 药物不良反应：最常见不良反应为部分病人在贴敷部位出现红斑、瘙痒、水肿、局部感觉异常，一般在去除贴膏后可自行缓解^[59]。

(4) 用药注意事项：由于不能完全排除潜在的相加性全身效应，在使用 I 类抗心律失常药物或其他局部麻醉剂时应谨慎使用。

(5) 证据级别及推荐等级：利多卡因凝胶贴膏与普瑞巴林治疗 PDPN 研究发现，两者均可以明显降低 PDPN 病人疼痛严重程度，两者联合应用可进一步增加镇痛效果，且耐受性及安全性良好^[59,60]；建议与普瑞巴林联合应用。

证据分级：高；推荐强度：强。

2. 辣椒素贴片

(1) 药理作用：辣椒素通过与位于 $A\delta$ 纤维和 C 纤维上的 TRPV1 受体结合而发挥作用，其与受体结合后引起 P 物质释放，并通过钠离子和钙离子内流导致短暂的去极化；长时间接触辣椒素会过度刺激其受体并使其脱敏，从而导致其功能失活^[61]。

(2) 用法用量：8% 辣椒素贴片，1~4 贴，贴于疼痛部位，每次 30~60 min。

(3) 药物不良反应：最常见不良反应为贴敷部位出现疼痛、红斑和烧灼感。

(4) 用药注意事项：部分病人使用辣椒素贴片后，局部皮肤不良反应通常在使用初期较为明显，随着用药时间延长可能会逐渐减轻，若症状严重或持续不缓解，应立即停止使用。

(5) 证据级别及推荐等级：辣椒素贴片可以适度缓解 PDPN 病人的疼痛程度，并且可以改善 PDPN 病人睡眠质量^[62,63]，考虑国内尚无关于辣椒素贴片治疗 PDPN 的临床对照研究及可能出现无法忍受的不良反应，暂不建议将辣椒素贴片作为治疗 PDPN 的一线及二线用药。

证据分级：高；推荐强度：弱。

十、其他

1. 硫辛酸

(1) 药理作用：氧化应激损伤是慢性高血糖导致 PDPN 的关键因素^[64]。 α -硫辛酸具有抗氧化应激

作用, 保护细胞免受氧化应激损伤^[65], 通过抑制脂质过氧化, 增加神经营养血管的血流量, 增加神经 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, 保护血管内皮功能, 改善神经感觉症状和神经传导速度^[66]。

(2) 用法用量: 每日 600 mg 针剂静脉滴注 2~4 周, 之后每日 600 mg 口服序贯治疗^[67]。

(3) 药物不良反应: 不良反应主要以注射部位疼痛和过敏反应为主。

(4) 用药注意事项: 应加强硫辛酸相关胰岛素自身免疫综合征监测, 尤其警惕具有免疫遗传易感基因的东亚人群服药期间反复出现低血糖或血糖呈高低交替发作症状。

(5) 证据级别及推荐等级: 与安慰剂相比, 经过硫辛酸系统治疗后, 神经病理性症状问卷 (total symptom score, TSS) 评分明显降低^[68,69], 糖尿病周围神经病变病人神经病变损害评分 (neuropathy impairment score, NIS) 显示出具有临床意义的改善^[70,71]; 在糖尿病周围神经病变早期, 氧化应激可能导致进行性神经元损伤, 硫辛酸作为治疗糖尿病周围神经病变的抗氧化剂, 具有潜在的治疗优势, 并可改善病人疼痛、麻木、感觉障碍等症状。目前尚无证据表明硫辛酸可以用于糖尿病周围神经病变二级预防^[70]。

证据分级: 中; 推荐强度: 强。

2. 依帕司他

(1) 药理作用: 醛糖还原酶活性增强致多元醇旁路代谢旺盛, 细胞内山梨醇和果糖浓度增高及肌醇浓度降低是发生糖尿病神经病变的重要机制。依帕司他是一种可逆性的醛糖还原酶非竞争性抑制剂, 对醛糖还原酶具有选择性抑制作用。

(2) 用法用量: 50 mg, 口服, 每日 3 次, 疗程至少 3 个月。

(3) 药物不良反应: 不良反应偶见肝功能异常、肾功能异常、可逆性皮疹、腹痛和恶心等。

(4) 用药注意事项: 服药过程中, 需要定期监测血糖、糖化血红蛋白等指标, 有助于了解药物对血糖的控制情况, 及时调整治疗方案, 同时监测肝肾功能, 以便早期发现并处理可能出现的问题。

(5) 证据级别及推荐等级: 依帕司他可以改善神经功能, 减轻 PDPN 病人自发性疼痛, 改善病人麻木症状, 提高神经传导速度, 尤其对腓肠神经的神经传导速度改善明显^[72-74]; 依帕司他还可以有效的延缓糖尿病周围神经病变的进展, 可用于糖尿病周围神经病变的二级预防^[75,76]; 依帕司他对 PDPN 轻中度病人的治疗更有效^[73]。

证据分级: 中; 推荐强度: 强。

3. 草乌甲素片

(1) 药理作用: 草乌甲素片是钠离子通道阻滞剂, 通过剂量依赖性地抑制背根神经节上高频状态的钠离子通道发挥镇痛作用。其对 Nav1.7 的敏感性 > Nav1.3 > Nav1.8。

(2) 用法用量: 每次 0.4 mg, 每日 2~3 次。

(3) 药物不良反应: 过敏, 出现皮肤瘙痒、红肿、疼痛、丘疹等症状, 多数可自行缓解。

(4) 用药注意事项: 草乌甲素片为化学药品, 对草乌甲素片过敏者禁用。

(5) 证据级别及推荐等级: 目前尚无草乌甲素在 PDPN 中应用的文献, 但有中等质量的证据表明, 草乌甲素可改善带状疱疹后神经痛。《神经病理性疼痛离子通道药物专家共识》认为草乌甲素具有良好的抗炎、镇痛和免疫调节作用, 可广泛应用于各种慢性疼痛疾病包括神经敏化慢性疼痛 PDPN 病人^[77]。且该药无药物耐受、无成瘾、无胃肠道不良反应, 与其他药物联合使用, 在降低药物不良反应中可发挥优势。

证据分级: 中; 推荐强度: 弱。

4. 芪丹通络颗粒

(1) 药理作用: 芪丹通络颗粒能降低链脲佐菌素致糖尿病模型大鼠的血糖, 加快模型大鼠的坐骨神经传导速度, 降低模型大鼠坐骨神经和红细胞内醛糖还原酶活性、山梨醇含量、MDA 含量, 提高 SOD 活性, 改善外周神经脱髓鞘病理改变; 可降低模型大鼠的全血黏度和全血还原黏度; 可抑制醋酸所致小鼠扭体反应和热刺激所致小鼠疼痛反应。芪丹通络颗粒具有活血温阳、通络止痛之功效, 适用于糖尿病周围神经病变证属气虚血瘀、寒凝脉络证, 症见肢体发凉、麻木、疼痛、肢软无力、感觉异常等。

(2) 用法用量: 芪丹通络颗粒每次 8 g, 冲服, 每日 3 次。

(3) 药物不良反应: 为中成药制剂, 不良反应较少, 可能出现腹泻、皮疹等不适症状, 需密切观察。

(4) 用药注意事项: 与双胍类降糖类药物及糖苷酶抑制剂类药物合用时, 服药间隔 40 分钟以上。

(5) 证据级别及推荐等级: 芪丹通络颗粒可以改善外周神经功能, 减轻 PDPN 病人肢体凉、麻、痛、无力等症状, 提高神经传导速度, 提高病人生活质量, 尤其对腓肠神经感觉神经传导速度改善明显^[78-80]。

证据分级: 中; 推荐强度: 强。

十一、总结

PDPN 治疗除了采用传统治疗模式 (控制饮食、加强运动、口服降糖药以及注射胰岛素等) 并贯穿

整个糖尿病治疗的始终之外,在此基础上需要进行积极有效的疼痛管理,最大限度地降低病人的痛苦。本共识全面阐述了目前临床管理PDPN的常用药物,并根据循证医学证据提供了推荐意见。在应用控制疼痛药物的同时,需积极管理不良反应,提高病人生活质量。本共识仅为管理PDPN病人提供指导性意见,并非唯一的实践指南,不排除其他指南、共识、意见与建议的合理性。临床医师使用本共识时,需结合所在地区与医院实际情况,如药物可及性以及病人经济承受能力等多方面因素综合做出临床决策。

利益冲突声明: 所有作者声明本共识无任何利益冲突。

声明: 本共识由中华医学会疼痛学分会和中国医师协会疼痛科医师分会组织制订。共识中所包含的意见并不代表中华医学会疼痛学分会和中国医师协会疼痛科医师分会所有成员和专家的观点。此外,我们郑重声明,本共识中的观点不得用于商业推广和宣传。

《痛性糖尿病周围神经病变药物治疗中国专家共识》编写组名单(按姓氏拼音首字母排序):

樊碧发(中日友好医院疼痛科)、方红娟(航空总医院内分泌科)、付剑亮(同济大学附属第十人民医院神经内科)、高凌(武汉大学人民医院内分泌科)、何睿林(广西医科大学第二附属医院疼痛科)、蒋宗滨(广西医科大学第二附属医院疼痛科)、贾一帆(武汉大学人民医院疼痛科)、金毅(东部战区总医院疼痛科)、李水清(北京大学第三人民医院疼痛科)、马柯(上海交通大学医学院附属第九人民医院疼痛科)、潘琦(国家老年医学中心北京医院内分泌科)、王永(航空总医院疼痛科)、王伟(首都医科大学宣武医院神经内科)、王亚平(中南大学湘雅二医院疼痛科)、吴大胜(吉林省人民医院疼痛科)、夏令杰(河南省人民医院疼痛科)、熊东林(深圳市南山区人民医院疼痛科)、杨立强(首都医科大学宣武医院疼痛科)、杨东(华中科技大学同济医学院附属协和医院疼痛科)、岳侃(蚌埠医科大学第一附属医院疼痛科)、张达颖(南昌大学第一附属医院疼痛科)、张成伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院疼痛科)、张金华(首都医科大学附属北京朝阳医院疼痛科)、赵进喜(北京中医药大学东直门医院内分泌科)
执笔人:王永(航空总医院疼痛科)、岳侃(蚌埠医科大学第一附属医院疼痛科)

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费资助(2024-NHLHCRF-JBGS-ZN-06);国家重点研发计划资助(2022YFC 3602205)

通信作者:蒋宗滨 2010pm@163.com;樊碧发 fbfl616@yeah.net;张达颖 zdysino@163.com

参 考 文 献

- [1] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, *et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10):2285-2293.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6):540-557.
- [3] 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.
- [4] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10):697-703.
- [5] 方朝晖, 吴以岭, 赵进东. 糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)[J]. *中医杂志*, 2017, 58(7):625-630.
- [6] Gylfadottir SS, Weeracharoenkul D, Andersen ST, *et al.* Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: clinical characteristics and diagnostic issues[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(5):1148-1157.
- [7] Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(6):828-849.
- [8] Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, *et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study[J]. *Neurology*, 1993, 43(4):817-824.
- [9] Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, *et al.* Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study[J]. *Am J Epidemiol*, 1990, 131(4):633-643.
- [10] Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, *et al.* Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE cohort[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(5):793-800.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病慢性并发症调查组. 全国住院糖尿病患者慢性并发症及其相关危险因素10年回顾性调查分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11(4):232-237.
- [12] Segerdahl AR, Themistocleous AC, Fido D, *et al.* A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy[J]. *Brain*, 2018,

- 141(2):357-364.
- [13] Weng JP, Bi Y. Epidemiological status of chronic diabetic complications in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(24):3267-3269.
- [14] 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.
- [15] 孙子林, 陆军, 徐治, 等. 糖尿病足基层筛查与防治专家共识 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(6):401-407.
- [16] Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, *et al.* Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6):Cd007938.
- [17] Bragg S, Marrison ST, Haley S. Diabetic peripheral neuropathy: prevention and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2024, 109(3):226-232.
- [18] Mu Y, Liu X, Li Q, *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.
- [19] 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.
- [20] Kim JY, Abdi S, Huh B, *et al.* Mirogabalin: could it be the next generation gabapentin or pregabalin?[J]. *Korean J Pain*, 2021, 34(1):4-18.
- [21] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot care: standards of care in diabetes-2025[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(1 Suppl 1):S252-S265.
- [22] 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.
- [23] Guo X, Yu Y, Zhang Y, *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.
- [24] Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, *et al.* Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12):3253-3261.
- [25] Baba M, Kuroha M, Ohwada S, *et al.* Results of mirogabalin treatment for diabetic peripheral neuropathic pain in asian subjects: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, study[J]. *Pain Ther*, 2020, 9(1):261-278.
- [26] 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.
- [27] Baba M, Matsui N, Kuroha M, *et al.* Long-term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with diabetic peripheral neuropathic pain[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(3):693-698.
- [28] Alyoubi RA, Alshareef AA, Aldughaiter SM, *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.
- [29] Gou X, Yu X, Bai 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.
- [30] 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.
- [31] Guo X, Zhang T, Yuan G, *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.
- [32] 姬宁宁, 夏明. 带状疱疹后神经痛研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(7):485-493.
- [33] 中国神经病理性疼痛诊疗指南指定专家组, 中国老年保健协会疼痛病学分会. 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.
- [34] Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, *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.
- [35] Max MB, Culnane M, Schafer SC, *et al.* Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood[J]. *Neurology*, 1987, 37(4):589-596.
- [36] Max MB, Lynch SA, Muir J, *et al.* Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(19):1250-1256.
- [37] Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2007(4):Cd005454.
- [38] Biesbroeck R, Brill V, Hollander P, *et al.* A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy[J]. *Adv Ther*, 1995, 12(2):111-120.
- [39] Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, *et al.* Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12):2451-2458.

- [40] Kaur H, Hota D, Bhansali A, *et al.* A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4):818-822.
- [41] Glassman AH, Roose SP, Bigger JT, Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered[J]. *JAMA*, 1993, 269(20):2673-2675.
- [42] Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, *et al.* Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Pain*, 2004, 110(3):697-706.
- [43] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, *et al.* Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial[J]. *Neurology*, 2003, 60(8): 1284-1289.
- [44] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, *et al.* Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy[J]. *Pain*, 2005, 116(1-2):109-118.
- [45] Raskin J, Pritchett YL, Wang F, *et al.* A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain[J]. *Pain Med*, 2005, 6(5):346-356.
- [46] Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, *et al.* A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain[J]. *Neurology*, 2006, 67(8): 1411-1420.
- [47] Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, *et al.* An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain[J]. *Pain Med*, 2007, 8(6):503-513.
- [48] Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, *et al.* Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile[J]. *Pain Med*, 2007, 8(5):397-409.
- [49] 韩俊萍, 田如新, 樊碧发, 等. 度洛西汀和普瑞巴林治疗糖尿病性周围神经病理性疼痛疗效与安全性比较的 Meta 分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(5):357-361.
- [50] Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, *et al.* Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain[J]. *CMAJ*, 2017, 189(18):E659-E666.
- [51] James CF, Tripathi S, Karampatou K, *et al.* Pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy: a clinical update[J]. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2022, 56(1):1-20.
- [52] Harati Y, Gooch C, Swenson M, *et al.* Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy[J]. *Neurology*, 1998, 50(6): 1842-1846.
- [53] Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, *et al.* Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(1):147-161.
- [54] Harati Y, Gooch C, Swenson M, *et al.* Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2000, 14(2):65-70.
- [55] Harati Y, Gooch C, Swenson M, *et al.* 曲马多治疗糖尿病性神经病疼痛的双盲随机试验 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2005, 11(4):252-255.
- [56] Yao P, Meng LX, Ma JM, *et al.* Sustained-release oxycodone tablets for moderate to severe painful diabetic peripheral neuropathy: a multicenter, open-labeled, postmarketing clinical observation[J]. *Pain Med*, 2012, 13(1):107-114.
- [57] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, *et al.* Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy[J]. *Pain*, 2003, 105(1-2):71-78.
- [58] Petzke F, Bock F, Hüppe M, *et al.* Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: second update of the German guidelines[J]. *Pain Rep*, 2020, 5(5):e840.
- [59] Baron R, Mayoral V, Leijon G, *et al.* 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(7):1663-1676.
- [60] Baron R, Mayoral V, Leijon G, *et al.* Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(7):1677-1687.
- [61] 朱谦, 樊碧发, 张达颖, 等. 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.
- [62] Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, *et al.* Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-Blind, placebo-controlled study[J]. *J Pain*, 2017, 18(1):42-53.
- [63] Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, *et al.* Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1):251.
- [64] 杨博华, 鞠上. 中西医结合防治糖尿病足中国专家共识 (精简版) [J]. *北京中医药*, 2019, 38(11):1078-1087.
- [65] Rochette L, Ghibu S, Muresan A, *et al.* Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(12): 1021-1027.
- [66] Yang K, Wang Y, Li YW, *et al.* Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148:112717.
- [67] Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, *et al.* Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012:456279.

- [68] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9739):419-430.
- [69] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, *et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study)[J]. *Diabetologia*, 1995, 38(12):1425-1433.
- [70] Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(18):2721-2731.
- [71] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, *et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(8):1296-1301.
- [72] Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, *et al.* Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9):2054-2060.
- [73] Goto Y, Hotta N, Shigeta Y, *et al.* A placebo-controlled double-blind study of epalrestat (ONO-2235) in patients with diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 1993, 10 Suppl 2:39s-43s.
- [74] Goto Y, Hotta N, Shigeta Y, *et al.* Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study[J]. *Biomed Pharmacother*, 1995, 49(6):269-277.
- [75] Hotta N, Sakamoto N, Shigeta Y, *et al.* Clinical investigation of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic neuropathy in Japan: multicenter study. Diabetic Neuropathy Study Group in Japan[J]. *J Diabetes Complications*, 1996, 10(3):168-172.
- [76] Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, *et al.* Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(7):1538-1544.
- [77] Xiao H, Ma K, Huang D, *et al.* Expert consensus of the Chinese Association for the Study of Pain on ion channel drugs for neuropathic pain[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(9):2100-2109.
- [78] 王靖清, 刘艳, 于世家. 芪丹通络颗粒对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及 MDA、SOD、TAOC 的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(3):93-95.
- [79] 杨军华. 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研究 [J]. *中医临床研究*, 2016, 8(33):71-72.
- [80] 赵海彬, 贾玉玲, 李继峰, 等. 芪丹通络颗粒治疗糖尿病痛性神经病变的疗效及对患者生活质量的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(14):62-63.

• 消息 •

2025 年 10 月 20 日 “世界镇痛日”
——关注中低收入地区的疼痛管理、研究与教育

自 2004 年国际疼痛学会 (The International Association for the Study of Pain, IASP) 倡议设立 “世界镇痛日” 以来, 确定每年 10 月第三个周一为 “世界镇痛日 (Global Day Against Pain)”。每年 10 月第三个周一一起始的一周为 “中国镇痛周”, 期间各地疼痛科可结合实际需求, 举行义诊及宣传活动, 进行疼痛科普教育、疼痛医学知识宣讲等。我们的口号是: “免除疼痛是患者的基本权利, 是医师的神圣职责”。健康所系, 性命相托, 需要我们共同努力, 以敬畏之心做好疼痛医学研究和医疗服务!

2025 年 10 月 20 日 世界镇痛日

2025 年 10 月 20 日~26 日 中国镇痛周

2025 年 1 月~2025 年 12 月 世界抗痛年

2025 世界镇痛日主题: 关注中低收入地区的疼痛管理、研究与教育 (Pain Management, Research, and Education in Low- and Middle-Income Settings)