

乙酰左卡尼汀治疗糖尿病神经病变

一项长期、随机、双盲、安慰剂对照研究

Domenico De Grandis¹ 和 Chiara Minardi²

1. 意大利, 罗维戈, 市民医院, 神经科学系

2. 意大利, 切塞纳, 布法里尼医院, 神经科

摘要

目的: 主要通过评价乙酰左卡尼汀 (LAC) 与安慰剂治疗对电生理参数和疼痛症状的影响, 评估二者治疗糖尿病神经病变的有效性和耐受性。

设计: 一项多中心 (n=20)、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究。

患者: 入组 333 例符合糖尿病神经病变临床和/或神经生理学标准的患者。

干预措施: 患者随机接受 LAC 或安慰剂治疗。起初以 1000 mg/天的剂量肌肉注射 LAC (或安慰剂), 持续 10 天, 在研究的其余时间 (355 天) 以 2000 mg/天的剂量继续口服给药。

主要终点参数和结果: 主要疗效参数是治疗 6 个月和 12 个月对感觉神经 (尺神经、腓肠神经和正中神经) 和运动神经 (正中神经、尺神经和腓神经) 的神经传导速度 (NCV) 以及振幅较基线的变化。还采用视觉模拟量表 (VAS) 评价治疗对疼痛的影响。在基线时 294 例患者中有不良电生理指标, 与安慰剂相比, 接受 LAC 治疗患者的平均 NCV 和振幅有统计学意义的改善 ($p < 0.01$)。 (12 个月时) 观察到 NCV 变化最大的是腓肠感觉神经 (LAC 组 +5.7 m/s vs. 安慰剂组 +1.0 m/s)、尺感觉神经 (分别为 +2.9 vs. +0.1 m/s) 和腓运动神经 (+2.7 vs. -0.2 m/s), 而振幅变化最大的为腓运动神经 (+2.2 vs. +0.1 mV)。经过 12 个月的治疗后, LAC 治疗组患者平均 VAS 评分较基线显著降低了 39% ($p < 0.0$ vs. 基线), 而安慰剂组降低 8%。研究期间, LAC 治疗耐受良好。

结论: 采用 LAC 治疗糖尿病神经病变 1 年里, 在改善神经生理参数和减轻疼痛方面有效且耐受良好。因此, 对于糖尿病神经病变患者, LAC 是一种有前景的治疗选择。

周围神经病变是一种涉及周围神经节段性脱髓鞘和轴突变性的疾病，在糖尿病患者中的患病率为 12% 至 50%。^[1] 最常见的周围神经病变形式是糖尿病远端对称性感觉运动多神经病（DPN），其临床症状和体征包括衰弱、感觉异常、触感和振动感觉减退、反射减退或无反射、晚期下肢溃疡和变形等进行性发展，最终甚至导致截肢。^[2,3] DPN 的诊断主要基于临床检查和神经传导研究。其他基于活检对神经进行形态学评价的技术也已用于诊断目的，^[4]但这些方法的侵袭性限制了它们的常规使用。电生理检测能够评估多种神经的神经活性，而在糖尿病神经病变中，其主要特征是感觉神经和运动神经传导速度（NCV）降低。^[5]

虽然糖尿病神经病变的发病机制尚未完全阐明，但可能是多因素的。^[6] 不同的代谢和血管因素被认为参与其中，其中，将葡萄糖转化为山梨醇然后转化为果糖的醛糖还原酶活性异常增加似乎起主导作用。^[6-9] 其他往往相互关联的可能发病机制包括微循环异常导致血流量减少和神经缺氧、^[10]脂肪酸代谢改变、^[11]氧化应激^[12]以及神经元和雪旺氏细胞的生长因子产生受损。^[13,14] 合成磷脂结构所必需的乙酰基的可利用性降低也可能在 DPN 的发病机制中起主要作用，并且乙酰左卡尼汀（LAC）的缺乏已被证明可引起髓鞘损伤。^[15] 事实上，LAC 在神经再生过程中的作用已经在一些临床前研究中得到了证实。

研究显示，给予外源性 LAC 与新生大鼠增加神经生长因子（NGF）的产生、^[16] 促进培养的小脑神经元成熟、^[17] 防止 P 物质丢失、^[18] 抗氧化活性增强、^[19] 膜磷脂的产生增加^[20] 以及微血管蛋白通透性的改变有关。^[21] LAC 在周围神经病变患者中的初步研究显示有前景的结果。^[22-24] 然而，需要更长期的安慰剂对照研究来评价 LAC 在治疗糖尿病神经病变中的潜在益处。

为此，我们进行了一项双盲、安慰剂对照研究，旨在研究 LAC（Nicetile[®]1，意大利 Sigma-Tau）在 1 年治疗期对糖尿病神经病变患者改善其电生理参数（NCV 和振幅）和疼痛方面的有效性和耐受性。

患者和方法

研究参与者

从意大利的 20 个中心招募年龄 ≥ 18 岁、

已接受稳定的血糖治疗 ≥ 1 年、糖化血红蛋白和空腹血糖值分别 ≤ 10% 和 ≥ 140 mg/dL、且符合糖尿病神经病变（远端对称性多神经病或多发性神经病）的临床和/或神经生理学标准的 1 型或 2 型糖尿病患者。

两项临床入选标准为：（一）存在远端感觉异常和感觉减退，（二）下肢节段性反射消失。本研究纳入的患者具有或不具有糖尿病神经病变症状、在 ≥ 2 种神经（腓肠神经和尺神经）中检查有 ≥ 2 项神经功能异常且符合至少一项临床标准。正中神经（运动和感觉）的 NCV 值 < 54 m/s、尺神经（运动和感觉）的 NCV 值 < 52 m/s、腓神经（运动）的 NCV 值 < 42 m/s、腓肠神经（感觉）的 NCV 值 < 38 m/s 均视为异常。这些分界点是根据每个参与中心提供的正常值范围选择的。

患有急性 DPN、慢性特发性脱髓鞘神经病变或其他非糖尿病原因引起的多神经病、酮酸中毒、糖尿病性视网膜病变（3 级或 4 级）、蛋白尿 > 2g/24h 或肌酐 > 2 mg/dL 的糖尿病肾病患者、以及在过去 3 个月有糖尿病昏迷史或在过去 6 个月内接受过 DPN 药物治疗的患者均被排除研究之外。其他排除标准为：外周动脉疾病、肥胖（大于理想体重的 125%）、严重的全身或精神疾病、癌症、酗酒或药物滥用史、吸烟 > 20 支/天、妊娠或哺乳期等。

研究期间，维持胰岛素或口服降糖药治疗。不允许使用醛糖还原酶抑制剂、神经节苷脂或其他已知影响神经传导的药物（例如乙内酰脲类或卡马西平）治疗；允许使用精神药物，但需进行监测。

所有受试者均签署了本研究的书面知情同意，按照意大利关于临床研究实施的法律和《赫尔辛基公约》（修订版，东京，1975 年）的原则进行研究。研究方案获得了当地伦理委员会的批准。

研究设计

本研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究。筛选后，根据每个中心内编制的计算机生成的随机化列表，将患者随机分配至 LAC 或安慰剂治疗组；研究者收到了一组密封的信封，每个信封的外面只有一个编号，用于患者匹配。将治疗分配组送至意大利 Sigma-Tau，由该公司制备并分发治疗剂或安慰剂的相同外观的 500 mg 西林瓶（肌肉内给药）和 500 mg 药袋（口服给药）。治疗剂和安慰剂的注射用溶液是等渗的。LAC 1000 mg/天的剂量，每日两次肌肉内注射，持续 10 天，而后 355 天，以 2000 mg/天的剂量，每日两次，口服给药。

¹使用商标名称仅用于产品标识，并不意味着认可。

临床评估和电生理评价

在筛选期，患者接受临床和神经生理学评估、ECG 及实验室参数评价。在整个研究过程中，每隔 2 个月监测一次血糖参数（例如空腹血糖和糖化血红蛋白）和远端感觉异常，并根据 Feldman et al.^[25]开发的方法进行神经学评估。根据 1992 年糖尿病神经病变标准化检测会议的指导原则进行了电生理评价。^[26]

在基线时、治疗 6 个月和 12 个月后，采用标准方法^[27]测量了肘-腕段和膝-踝段尺神经、腓肠神经和正中神经的感觉神经传导速度（SNCV）和振幅，以及正中神经、尺神经和腓神经的运动神经传导速度（MNCV）和振幅。在基线时、治疗 6 个月和 12 个月后，采用 Scott-Huskisson 视觉模拟量表（VAS）评估慢性疼痛。^[28] 研究结束时，研究者根据全面评估量表对患者的临床状况进行了评定。

使用标准的实验室检查评估了治疗的安全性和耐受性。在临床报告表中记录了不良事件和停药原因。在治疗期结束时，研究者和患者根据 0（低耐受性）至 3（高耐受性）的 4 分量表判断整体和部分耐受性。

主要有效性终点是 6 个月和 12 个月治疗后电生理参数（NCV 和振幅）较基线的变化。次要有效性参数是 LAC 治疗组与安慰剂治疗组患者的疼痛强度 6 个月和 12 个月治疗较基线的变化，以及研究者的总体判断。

统计分析

LAC 组与安慰剂组之间所有神经传导参数的比较均通过 Wilcoxon 配对检验进行。当左右两侧测量值都可用时，仅分析较差一侧的值。统计分析为双尾检验， p 值 < 0.05 视为显著性。

结果

共有 333 例患者随机接受 LAC ($n=167$) 或安慰剂 (166) 治疗，其中 300 例完成了研究。15 例接受 LAC 治疗的患者和 10 例接受安慰剂治疗的患者因与研究治疗无关的原因终止了研究，6 例和 2 例患者因不良事件终止研究。基线时人口统计学参数见表 I 和表 II。两个治疗组在人口统计学数据、疾病特征、血糖控制参数和神经生理学数据方面相当。

表 I. 人口统计学参数

参数	乙酰左卡尼汀	安慰剂	总计
入组患者 (例数)	167	166	333
完成患者[例数 (%)]	147 (88.0)	147 (88.6)	294 (88.3)
性别 (男性/女性)	85/62	81/66	166/128
退出[例数 (%)]	20 (12.0)	19 (11.4)	39 (11.7)
年龄 (岁)			
<30	3	1	4
30-39	7	14	21
40-49	17	13	30
50-59	49	39	88
60-69	45	60	105
≥70	26	18	44

表 II. 基线时以及乙酰左卡尼汀或安慰剂治疗 6 个月和 12 个月后的血液生化参数 (平均值)

参数	乙酰左卡尼汀			安慰剂		
	基线	第 6 个月	第 12 个月	基线	第 6 个月	第 12 个月
红细胞压积 (%)	40.5	41.2	41.6	40.9	41.0	41.0
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4.70	4.73	4.77	4.63	4.68	4.75
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6.63	6.76	6.77	6.30	6.40	6.53
葡萄糖 (mg/dL)	176.2	169.8	166.2	180.0	165.3	164.0
尿酸 (mg/dL)	4.63	4.61	4.57	4.75	4.71	4.74
BUN (mg/dL)	34.2	35.1	35.0	33.7	35.0	34.5
肌酐 (mg/dL)	0.95	1.06	1.02	0.99	1.01	1.01
肌酐清除率 (mL/min)	89.1	89.9	95.9	85.1	86.5	91.4
总胆固醇 (mg/dL)	206.8	207.8	210.9	205.3	209.8	209.1
甘油三酯 (mg/dL)	160.0	161.2	164.9	152.9	145.3	149.2
总胆红素 (mg/dL)	0.66	0.66	0.71	0.69	0.72	0.71
总蛋白 (g/L)	7.0	7.1	7.1	6.9	7.1	7.1
血清碱性磷酸酶 (mU/mL)	154.9	158.3	160.0	153.0	156.0	158.2
LDH (mg/dL)	291.9	282.1	295.9	261.2	262.2	277.5
AST (mU/mL)	21.6	22.2	22.3	22.0	21.7	22.0
ALT (mU/mL)	22.8	22.7	23.4	23.8	22.4	23.9
Na ⁺ (mEq/L)	140.4	139.2	140.6	140.3	141.7	140.6
Ca ²⁺ (mEq/L)	8.8	8.8	8.8	8.7	8.7	8.7
K ⁺ (mEq/L)	4.4	4.4	4.4	4.3	4.4	4.4
磷酸盐 (mEq/L)	3.3	3.4	3.4	3.5	3.6	3.7

ALT=丙氨酸氨基转移酶; AST=天门冬氨酸氨基转移酶; BUN=血尿素氮; LDH=乳酸脱氢酶; RBC=红细胞; WBC=白细胞。

有效性

治疗 6 个月和 12 个月后, 对基线时电生理参数不良的 294 例患者 (每组 147 例) 进行重新评估。在 1 年的研究期间, 安慰剂治疗组患者的正中神经和腓神经 MNCV 降低, 而其他 NCV 值基本保持不变或略有增加。相比之下, LAC 治疗组患者中所有研究神经的 MNCV 和 SNCV 均增加。6 个月时, 除正中神经的 SNCV 和 MNCV 外, LAC 组相比安慰剂组的

所有 NCV 值均存在统计学差异。12 个月时, LAC 治疗组患者的 NCV 值均显著优于安慰剂治疗组患者。12 个月时, NCV 变化最大的是腓肠感觉神经 (LAC 组+5.7 m/s vs. 安慰剂组+1.0 m/s)、尺感觉神经 (+2.9 vs.+0.1 m/s) 和腓运动神经 (+2.7 vs.-0.2 m/s), 而振幅变化最大的为腓运动神经 (+2.2 vs.+0.1 mV)[表 III]。

表 III. 列出的具有可评价基线测量值的治疗组随机受试者的电生理数据（神经传导速度和振幅）。数值为均值±标准差

参数	乙酰左卡尼汀				安慰剂			
	编号	基线	第6个月的变化	第12个月的变化	编号	基线	第6个月的变化	第12个月的变化
神经传导速度 (m/s)								
SN-尺神经	89	42.5±5.1	+1.5±2.7 ^a	+2.9±3.2 ^a	74	44.0±5.1	+0±2.3	+0.1±2.0
SN-腓肠神经	51	33.5±6.7	+3.9±6.2 ^a	+5.7±6.8 ^a	44	35.2±3.1	+0.5±2.7	+1.0±2.8
SN-正中神经	17	45.9±5.5	+1.4±2.1	+1.7±2.4 ^b	18	43.3±8.2	+0.3±2.7	+0.2±1.6
MN-尺神经	93	46.0±4.8	+1.9±2.6 ^a	+2.3±3.0 ^a	82	45.9±4.1	+0.7±2.9	+0.2±3.0
MN-腓神经	82	37.5±4.2	+2.0±2.3 ^a	+2.7±2.1 ^a	70	38.2±3.6	+0.2±2.2	-0.2±2.2
MN-正中神经	17	48.2±4.9	+1.3±3.8	+1.6±3.7 ^a	15	48.0±4.7	-0.6±1.4	-0.9±1.5
振幅								
SN-尺神经 (μV)	89	5.0±3.2	0.6±0.7	1.0±0.9	74	6.7±4.5	-0.3±0.7	-0.2±0.8
SN-腓肠神经 (μV)	48	5.4±3.7	+0.9±1.0 ^a	+1.5±1.4 ^a	42	5.6±2.7	-0.1±0.5	0±0.8
SN-正中神经 (μV)	17	14.1±6.2	+1.0±1.8 ^b	+2.3±1.9 ^a	18	16.1±5.8	-0.8±2.3	-0.4±1.7
MN-尺神经 (mV)	80	7.2±3.5	+0.8±1.6 ^a	+1.4±1.8 ^a	68	7.6±4.6	0±0.9	+0.1±1.4
MN-腓神经 (mV)	19	5.8±2.2	+1.1±2.5	+2.2±1.9 ^a	13	5.7±2.6	+0.3±2.2	+0.1±2.0
MN-正中神经 (mV)	12	3.8±1.1	+0.8±1.6	+0.8±1.3 ^b	11	4.2±1.2	-0.1±0.3	-0.1±0.3

a p<0.01 vs.安慰剂。

b p<0.05 vs.安慰剂。

MN=运动神经；SN=感觉神经。

共有 199 例患者 (LAC 组 95 例和安慰剂组 104 例) 在研究入组时出现疼痛症状, 在基线、治疗 6 个月和 12 个月后在 100mm VAS 上这些患者进行疼痛强度评分。接受 LAC 治疗的患者在第 6 个月和第 12 个月时相比基线疼痛强度分别降低 10.9 mm (± 11.4 SD) 和 19.3 mm (± 20.9), 接受安慰剂治疗的患者分别降低 6.8 mm (± 17.3) 和 3.5 mm (± 11.0)。在这两个终点, LAC 治疗组 VAS 评分降低幅度均显著大于安慰剂组小幅下降 (第 6 个月时 $p < 0.05$, 第 12 个月时 $p < 0.01$) [图 1]。

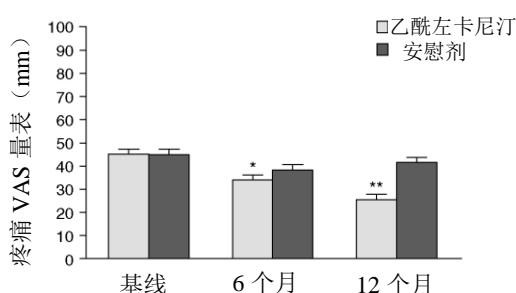


图 1. 与安慰剂 ($n=104$) 相比, 乙酰左卡尼汀 (LAC; $n=95$) 治疗 6 个月和 12 个月后视觉模拟量表 (VAS) 上疼痛强度较基线的变化。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。p 值代表与安慰剂相比, 误差线代表 SD。

根据研究者对随机分配的 LAC 组 ($n=150$) 或安慰剂组 ($n=150$) 所有患者的总体临床评价, 治疗 12 个月后相比基线, LAC 组 67.3% 的患者与安慰剂组 23.1% 的患者显示中度至显著改善, 而 LAC 组 32.7% 的患者与安慰剂组 68.7% 的患者显示轻微或无变化。

在基线时仅有感觉症状的患者中, 安慰剂组有 12 例 (8.2%) 患者在研究期间出现运动症状, 而 LAC 组无患者出现运动症状。

耐受性

治疗 6 个月和 12 个月后, 生命体征或血液学/生化参数均未显示具有临床意义的变化 (表 II)。8 例受试者 (6 例接受 LAC 治疗和 2 例接受安慰剂治疗) 因不良事件终止研究。LAC 组患者终止研究的原因: 头痛 (1 例); 头痛、面部感觉异常、恶心和干呕 (1 例); 胆绞痛、恶心和呕吐 (1 例); 疱疹唇炎感染 (1 例); 上腹痛和呕吐 (1 例); 胃肠系统疾病 (1 例)。除疱疹唇炎感染外 (认为无关), 这些不良事件被认为与研究药物可能或很可能有关。安慰剂组患者终止研究的原因: 感觉异常、全身皮疹和头痛 (1 例) 以及胃痛 (1 例), 所有不良事件均被认为与研究治疗可能有关。

©阿迪斯国际有限公司。保留所有权利。

根据患者评价的研究治疗耐受性, LAC 治疗组患者中有“优秀”42 例 (53.8%), “良好”30 例 (38.4%), 而安慰剂组患者分别为“优秀”45 例 (51.7%) 和“良好”38 例 (43.6%)。研究者评定的治疗耐受性为: 接受 LAC 治疗的患者中“优秀”41 例 (52.5%), “良好”34 例 (43.6%), 而接受安慰剂治疗的患者分别为“优秀”42 例 (48.2%) 和“良好”40 例 (46.0%)。

讨论

糖尿病神经病变的进展与糖尿病病程和高血糖水平有关。据估计, 高达 50% 的糖尿病患者将发生神经病变。^[1] 强化血糖控制已被证明可降低 1 型和 2 型糖尿病并发症 (包括神经病变) 的风险,^[29-31] 除此之外, 尽管最近的研究表明使用醛糖还原酶抑制剂取得了有希望的结果, 但仍没有确凿证明现有药物治疗可预防或延缓糖尿病神经病变的进展。^[32,33] 重组人 NGF、 γ -亚麻酸和 ACE 抑制剂等其他治疗方法已显示出改善疾病的潜力, 但是还需要进一步的试验来确定它们在治疗中的作用。^[34-36] 目前糖尿病神经病变的治疗基于对症治疗, 主要目的是治疗疼痛。^[37]

在这项双盲、安慰剂对照研究中, 我们通过评价 1 年治疗期对神经生理学参数和一些临床症状的影响, 研究了 LAC 在延缓或抑制 1 型或 2 型糖尿病神经病变进展方面的潜在治疗获益。神经传导参数的异常被认为是诊断糖尿病神经病变的敏感且可靠的指标,^[38] 并且与临床终点密切相关。^[39] 因此, 在对糖尿病神经病变患者进行的大多数相关研究中, 电生理参数都作为终点。NCV 是大的有髓神经纤维中神经传导速度的一种表达, 因此, 很大程度上受髓鞘完整性的影响, 而振幅受大的有髓轴突的密度及其同步激活的影响。^[40]

应当注意的是, 在我们的研究中, 由于我们采用涵盖所有相关中心的正常范围, 因此认为 NCV 值正常的范围比大多数其他研究的范围更广。特别是, 腓肠感觉神经 NCV 的分界点 (38 m/s) 低于普遍接受的限度。不同中心之间缺乏电生理诊断技术的标准化, 可能导致观察到的数据相当分散。此外, 皮肤温度未得到控制或标准化这一事实可能在一定程度上降低了测量结果的重现性 (尽管本研究排除了受温度变化影响较大的外周动脉疾病患者)。然而, 尽管存在这些局限性, 我们的研究中仍有明显的治疗相关变化。与安慰剂相比, LAC 显著改善了所有神经传导参数, 因此表明 DPN 的结构损伤得到改善。在为期 1 年的研究期内, 安慰剂治疗组患者的尺神经、腓肠神经和正中神经 SNCV 基本保持不变, 腓神经和正中神经 MNCV 略有下降, 而 LAC 治疗组患者

药物研发 2002; 3 (4)

在研究的所有神经干中 SNCV 和 MNCV 平均值均增加。6 个月时, 在神经病变最明显的下肢, 这种增加显著优于安慰剂组 ($p < 0.01$)。研究结束时, 与安慰剂组相比, LAC 组的所有 NCV 均保持增加或变化显著(正中神经 SNCV 的 $p < 0.05$, 其他参数 $p < 0.01$)。在反应振幅方面观察到相似的结果。两个治疗组在基线时的人口统计学和临床特征相当, 研究期间血糖控制无显著差异。因此, 在 LAC 治疗组患者中观察到的改善不太可能是由独立因素引起的。虽然 LAC 引起这种改善的机制尚未明确, 但增加的可利用性外源性乙酰基通过刺激神经生长因子来增强体外神经代谢。^[41] Faradji et al.^[42]发现低水平的 NGF、糖尿病神经病变和 NCV 受损是相互关联的, 表明 LAC 可能能够通过调节 NGF 活性来纠正电生理缺陷。

应当注意的是, 总体而言, 本研究中记录的与治疗相关的 NCV 参数变化的绝对幅度相对较小。有研究表明, 临床上可检测到的残疾改善对应于尺运动神经、正中神经和腓神经的 NCV 平均 2.9 m/s 的变化,^[42]我们得出的值分别为 2.3、1.6 和 2.7 m/s。然而, 电生理终点与临床残疾的确切关系仍没有定论。此外, 尽管由于 NCV 测量值的重现性较差而应谨慎解读试验结果比较, 但最近发表的醛糖还原酶抑制剂研究中报告的 NCV 变化通常小于本研究的变化。^[32,33] 应该强调的是, 在我们的研究中, 还观察到了 LAC 对临床终点(如疼痛)的有益作用。LAC 治疗耐受良好, 没有引起生命体征或血液学/生化参数的显著变化, 因此表明即使在长期使用后也不会导致特异性器官损伤。

本研究的结果证实了不同来源的既往周围神经病变患者在 LAC 中的临床研究的初步结果。^[24] 在一项 426 例患者参与的短期、随机、双盲、安慰剂对照研究中, LAC 治疗显著改善了单神经病(非多神经病)患者的 MNCV 以及单神经病和多神经病患者的 SNCV,^[22] 而在一项入组了 1097 例患者的为期 1 个月的非盲研究中, 观察到单神经病和多神经病患者的 MNCV 和 SNCV 均较基线显著增加。^[23] 在所有研究(包括本研究)中, 在肌肉和口服治疗阶段, LAC 的耐受性均良好, 轻度不良事件发生率较低, 主要为胃肠道事件。

结论

在本项安慰剂对照研究中, LAC 治疗显著改善了糖尿病周围神经病变患者疾病进展的电生理参数, 该参数是最准确和最可靠的评价神经病变的指标之一。因此, 值得考虑将 LAC 作为一种潜在的治疗方法来延缓或中断糖尿病神经病

变的神经退行性进展。

致谢

本研究由意大利 Sigma-Tau 资助。

LAC 治疗糖尿病神经病变研究组(意大利):
F. Angeleri 教授(Università degli Studi, 安科纳)、Badino 教授(Ospedale S. Corona, 彼得拉-利古雷)、F. Bellavere 博士(Ospedale Civile, 帕多瓦)、G. Cazzato 教授(Ospedale Cattinara, 的里雅斯特)、C.A.De Fanti 博士(Ospedali Riuniti, 贝尔加莫)、T. Di Perri 教授(Università degli Studi, 锡耶纳)、F. Galeone 博士(Ospedale Civile, 佩夏)、A. Giustina 博士(Università degli Studi, 布雷西亚)、R. Lucchi 教授(Ospedale Estense, 摩德纳)、M. Mantero 博士(Ospedale Civile, 萨沃纳)、C. Morocutti 教授(Policlinico Umberto I, 罗马)、C. Noacco 博士(Ospedale Civile, 乌迪内)、F. Orio 博士(Ospedale Civile, 埃博利)、A. Parente 博士(Ospedali Riuniti, 福贾)、F. Piccoli 教授(Università degli Studi, 巴勒摩)、I. Sacco 博士(Ospedale S. Carlo)、P. Simone 博士(Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo, 福贾)、C. Teodonio 博士(Ospedale S. Giovanni-Addolorata, 罗马)、A. Venezia 博士(Ospedali Riuniti, 马泰拉)、D. Zerbi 教授(Ospedale S. Carlo Borromeo, 米兰)。

参考文献

1. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88 & 252-63
2. Deerochanawong C, Home PD, Alberti KGMM. A survey of lower limb amputation in diabetic patients. *Diabet Med* 1992; 9: 942-6
3. Morst RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputation in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87-91
4. Theriault M, Dort J, Sutherland G, et al. A prospective quantitative study of sensory deficits after whole sural nerve biopsies in diabetic and nondiabetic patients: surgical approach and the role of collateral sprouting. *Neurology* 1998; 50: 480-4
5. Thomas PK, Brown MJ. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck PJ, Asbury AK, Winegrad AI, et al., editors. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1987: 56-65
6. Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. *Diabetic neuropathy: scope of the syndrome*.

- Am J Med 1999; 107 (2B): S2-8
7. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, et al. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic polyneuropathy. *N Engl J Med* 1988; 319: 542-8
 8. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med* 1995; 12: 566-79
 9. Tomlinson DR, Stevens EJ, Diemel LT. Aldose reductase inhibitors and their potential for the treatment of diabetic complications. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 293-7
 10. Dyck PJ. Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? *Neuropathy* 1989; 39: 111-8
 11. Jamal GA. Pathogenesis of diabetic neuropathy: the role of the n-6 essential fatty acids and their eicosanoid derivations. *Diabet Med* 1990; 7: 574-9
 12. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67
 13. Thomas PK. Growth factors and diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1994; 11: 732-9
 14. Faradji V, Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 402-6
 15. Markesbery WR, McQuillen MP, Procopis PG, et al. Muscle carnitine deficiency: association with lipid myopathy, vacuolar neuropathy and vacuolated leucocytes. *Arch Neurol* 1974; 31: 320-4
 16. De Simone R, Ramacci MT, Aloe L. Effect of acetyl-L-carnitine on forebrain cholinergic neurons of developing rats. *Int J Dev Neurosci* 1991; 9: 39-46
 17. Rampello L, Giammona G, Aleppo MG, et al. Trophic action of acetyl-L-carnitine in neuronal cultures. *Acta Neurol* 1992; 14: 15-21
 18. Gorio A, Di Giulio AM, Tenconi B, et al. Peptide alterations in autonomic diabetic neuropathy prevented by acetyl-L-carnitine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12: 225-30
 19. Tesco G, Latorraca S, Piersanti P, et al. Protection from oxygen radical damage in human diploid fibroblasts by acetyl-L-carnitine. *Dementia* 1992; 3: 58-60
 20. Arienti G, Ramacci MT, Maccari F, et al. Acetyl-L-carnitine influences the fluidity of brain microsomes and of liposomes made of rat brain microsomal lipid extracts. *Neurochem Res* 1992; 17: 671-5
 21. Ido Y, McHowatt J, Chang KC, et al. Neuronal dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 1994; 43: 1469-77
 22. De Grandis D, Santoro L, Di Benedetto P. L-Acetylcarnitine in the treatment of patients with peripheral neuropathies: a short-term, double-blind, clinical study of 426 patients. *Clin Drug Invest* 1995; 10: 317-22
 23. De Grandis D. Tolerability and efficacy of L-acetylcarnitine in patients with peripheral neuropathies: a short-term, open multicentre study. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 73-9
 24. Quatraro A, Roca P, Donzella P, et al. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy [letter]. *Diabetologia* 1995; 38: 123
 25. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two- step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-9
 26. Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Neurology* 1992; 42: 1823-39
 27. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001
 28. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-84
 29. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561-8
 30. Gaster B, Hirsch I. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998; 158: 134-40
 31. Herman WH. Clinical evidence: glycaemic control in diabetes. *BMJ* 1999; 319 (7202): 104-6
 32. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB, et al. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Neurology* 1999; 53: 580-91

33. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, et al. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1776-82
34. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, et al., for NGF Study Group. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51: 695- 702
35. Horrobin DF. Gamma-linolenic acid in the treatment of diabetic neuropathy. In: Bolton AJM, editor. *Diabetic neuropathy*. Carnforth, UK: Marius Press, 1997
36. Malik RA, Williamson S, Abbott CA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978-81
37. Jensen PG, Larson JR. Management of painful diabetic neuropathy. *Drugs Aging* 2001; 18: 737-49
38. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, et al. Clinical and neuro-pathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985; 108: 861-80
39. Dyck PJ, Karnes JL, O' Brien PC, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164-70
40. Arezzo JC. The use of electrophysiology for the assessment of diabetic neuropathy. *Neurosci Res Commun* 1997; 21: 13-23
41. De Grandis D. Long-term treatment with L-acetylcarnitine in diabetic polyneuropathy [abstract]. *J Neurol Sci* 1997; 150 (Suppl.): 1-42-08
42. Dyck PJ, O' Brien PC. Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve conduction in controlled clinical trials of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1989; 12: 649-52

通信和单行本: *Domenico De Grandis* 博士,
Department of Neurology, Ospedale Civile, Via Tre
Martiri 140, I-45100 Rovigo, Italy.

邮箱: ddegrandis@iol.it