

## 马来酸桂哌齐特治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析

黄秋明<sup>1</sup>, 涂雪松<sup>1</sup>, 晏琼<sup>1</sup>, 史传林<sup>2</sup> (1. 孝感市中心医院药学部, 湖北 孝感 432000; 2. 吉林医药学院药学系 2009 届学生, 吉林 吉林 132013)

**[摘要]** 目的 对马来酸桂哌齐特治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效和安全性进行系统评价。方法 检索 Medline(1977~2011.11)、CNKI(1994~2011.11)、万方(1989~2011.11)、VIP(1989~2011.11)等数据库,收集有关马来酸桂哌齐特治疗糖尿病周围神经病变的随机临床对照试验研究(RCT)。通过文献质量评价,对纳入文献进行 Meta 分析。结果 有 11 个试验 982 例患者纳入分析,纳入研究的文献经质量评价,均为 C 级。Meta 分析显示:①有效率:马来酸桂哌齐特明显高于对照组,合并效应量 OR 及 95% CI 为 5.91 [3.71, 9.43] ( $P < 0.000 01$ ) ②神经功能改善:腓神经 SNCV 合并效应值 WMD = 2.52, 95% CI (1.92, 3.13); 腓神经 MNCV 合并效应值 WMD = 3.07, 95% CI (1.59, 4.55); 正中神经 MNCV 合并效应值 WMD = 3.97, 95% CI (1.87, 6.07); 正中神经 SNCV 合并效应值 WMD = 2.94, 95% CI (1.43, 4.46); 以上效应值均明显高于对照组; ③不良反应:主要表现为轻度头痛、头晕、消化道不适。结论 马来酸桂哌齐特治疗 DPN 可能有一定疗效,但由于尚缺乏高质量的 RCT 证据支持,马来酸桂哌齐特治疗 DPN 尚不能作出最后结论,还需进行更多高质量的 RCT 才能得出肯定性结论。

**[关键词]** 马来酸桂哌齐特; 糖尿病周围神经病变; 疗效; 药物不良反应; Meta 分析

**[中图分类号]** F407.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)02-0137-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.02.016

## Meta analysis on cinpezide maleate in treatment of diabetic peripheral neuropath

HUANG Qiu-ming<sup>1</sup>, TU Xue-song<sup>1</sup>, YAN Qiong<sup>1</sup>, SHI Chuan-lin<sup>2</sup> (1. Pharmacy of Department; Xiaogan Central Hospital; Xiaogan 432000, China; 2. Jilin Medical College, 2009 pharmacy student, Jilin 132013, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the efficacy and safety of Cinpezide Maleate (CPZD) in the treatment of diabetic peripheral neuropath (DPN), with evidence-based medicine methods. **Methods** By retrieving related database, such as Medline (1977~2011.11), CNKI (1994~2011.11), WANFANG (1989~2011.11), VIP (1989~2011.11), the randomized controlled trials on DPN treatment by CPZD were included and analyzed according to the inclusion criteria. Meta analysis was used in this study. **Results** There were 982 cases of 11 trials were included in the analysis, the methodological quality of all studies included were rated as C-class. Meta-analysis showed that: ①Efficient; CPZD group was significantly higher than control group [OR and 95% CI = 4.33 (2.45, 7.66)] ②Improvement of neurological function: The combined effect size of common peroneal nerve (CPN) SNCV and MNCV, median nerve (MN) SNCV and MNCV were as follows, CPN-SNCV: WMD = 2.52, 95% CI (1.92, 3.13); CPN-MNCV: WMD = 3.07, 95% CI (1.59, 4.55); MN-MNCV: WMD = 3.97, 95% CI (1.87, 6.07); MN-SNCV: WMD = 2.94, 95% CI (1.43, 4.46), the above-mentioned value were significantly higher than control group. ③Adverse reactions were less, mainly showed mild headache, dizziness, gastrointestinal discomfort. **Conclusions** Cinpezide Maleate might have positive effect on DPN. However, the evidence was not strong enough due to the general low methodological quality. A reliable conclusion about the effects of CPZD on DPN could not be summarized at the moment. Further large high-quality randomized controlled trials should be done.

**[Key words]** cinpezide maleate; diabetic peripheral neuropathy; effect; drug adverse reactions meta analysis

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropath, DPN)是糖尿病常见的并发症之一,其发生率较高,但发病机制尚未阐明。近年大量临床和实验研究显示<sup>[1]</sup>,代谢异常和血管损害对糖尿病神经病变的发生和发展具有极其重要的作用。马来酸桂哌

齐特(cinpezide maleate, CPZD)具有独特的腺苷增效及钙拮抗双重药理作用,能扩张小血管的平滑肌,解除毛细血管的痉挛,降低血管阻力,有效提高微循环灌注,同时抑制血小板聚集,改善红细胞变形能力<sup>[2]</sup>,所以马来酸桂哌齐特有可能改善糖尿病患者的神经缺血、缺氧。

《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[3]</sup>中有关 DPN 的治疗以病因治疗和对症治疗为主,其中病因治疗中

**[作者简介]** 黄秋明(1971-),男,本科,副主任药师, Tel: 13508638614.

以纠正高血压、高血糖、血脂紊乱的同时,推荐使用以B族维生素为主的神经营养素以及以改善神经微循环为目的的丹参、川芎嗪、葛根素、山莨菪碱和前列腺素E<sub>2</sub>脂质体等制剂。虽然该指南中并未推荐桂哌齐特用于DPN的治疗,但目前我国有关马来酸桂哌齐特治疗DNP的研究已经开展,且均为小规模临床观察,研究质量参差不齐。另外,在西班牙等国家,自20世纪90年代起,该药已因粒细胞减少的严重不良反应而撤市<sup>[4]</sup>。为此,本文拟通过Meta分析进一步对其临床疗效及安全性进行评价,旨在为临床合理用药提供参考论据。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 计算机检索:①MEDLINE数据库(1977~2011),检索式:(MESH = Sanchinoside/all Subheadings) AND (MESH = Diabetic peripheral neuropathy/all Subheadings);②中文科技期刊全文数据库(CNKI, 1994~2011)和中国期刊全文数据库(VIP, 1989~2011),万方数据库(1989~2011),检索式:(关键词为糖尿病 OR 周围神经病变) AND (关键词为桂哌齐特 OR 克林澳)。手工检索相关文献向北京四环药业有限公司索取未发表的临床研究资料。末次检索时期:2011年11月1日。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:①研究对象(DNP):符合1999年WHO糖尿病诊断标准。并伴有以下症状:四肢末梢感觉障碍或感觉异常,键反射减弱或消失,神经有传导障碍;排除其他原因引起的周围神经病变,且无严重心、肝、肾疾病或并发症。②研究类型:随机对照临床试验,盲法不限;③干预措施:试验组以马来酸桂哌齐特+基础治疗,对照组为其它西药治疗+基础治疗;④结局指标:有效率<sup>[5]</sup>(总有效为显效+有效)、神经传导速度、安全性。排除标准:①未设对照、仅以治疗前后为对照;②试验组中使用了对照组中没有的干预措施,且该措施对结局指标有影响;③数据不完整无法提取的文献;④排除重复文献或普通综述性文献。

**1.3 文献质量评价与数据提取** 由两位研究者独立阅读符合纳入标准的文献全文,并按统一的

质量评价表进行评价:①随机方法是否正确;②是否采用盲法;③是否做到分配隐藏;④有无失访或退出,如有失访或退出时,是否采用意向治疗(ITT)分析。所有质量标准均满足者,评为A级;如其中任何一条或多条质量评价标准仅部分满足(或不清楚),评为B级;如其中任何一条或多条完全不满足(未使用或不正确),评为C级。由两名研究者独立检索并提取资料并相互核对,意见不一致时通过讨论解决。

**1.4 统计学处理** 采用RevMan 4.2.2软件对数据进行分析。各纳入研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验,若纳入研究间的差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )时,采用固定效应模型进行分析。若各研究间差异无临床意义时,采用随机效应模型。计量资料采用加权均数差(WMD)为统计量,分类变量采用优势比(OR),各效应量均以95%可信区间(CI)表示,若异质性源于低质量研究,则进行敏感分析。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 按检索策略,初次检索到102篇文献,排除各数据库交叉收录文献60篇,初步纳入文献42篇,阅读标题与摘要排除无关文献23篇,拟纳入文献19篇,阅读全文,排除诊断标准不明、设计错误,结局指标不符合纳入标准的8篇文献,最终确定11篇中文文献纳入研究,共计982名患者纳入研究。

**2.2 纳入研究的基本特征和质量评价** 纳入的11篇文献中,研究患者最多为142人,最少54人,试验组共500人,对照组共482人。所有研究均明确阐述了患者在性别、年龄、糖尿病病程程度等方面具有可比性,试验组采用基础治疗加马来酸桂哌齐特(或配伍干预组中使用的同样药物),对照组采用基础治疗加其它药物联合应用,考察时间14~60 d。纳入研究的各原始文献均未交待患者使用马来酸桂哌齐特注射液知情同意,各试验均未交待是否为资助项目。纳入研究的原始文献方法学评价及基本特征见表1。

表1 纳入研究的原始文献基础特征

研究	方法学评价						N (T/C)	干预措施		治疗 时间 (d)
	随机	盲法	分配 隐藏	退出/ 失访	基线 情况	文献 等级		试验组	对照组	
陈国军 <sup>[6]</sup> 2009	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	40/40	桂哌齐特 320 mg/d, iv gtt + 甲钴胺 500 $\mu$ g, im, qd	甲钴胺 500 $\mu$ g, im, qd	30
井爱芬 <sup>[7]</sup> 2004	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	70/72	桂哌齐特 160 mg/d, iv gtt, qd	川芎嗪 160 ng/d, iv gtt, qd	14

研究	方法学评价						N (T/C)	干预措施		治疗 时间 (d)
	随机	盲法	分配 隐藏	退出/ 失访	基线 情况	文献 等级		试验组	对照组	
雷涛 <sup>[8]</sup> 2006	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	30/30	桂哌齐特 240 mg/d, iv gtt + 甲钴胺 500 μg, im, qd	甲钴胺 500 μg, im, qd	14
李万甫 <sup>[9]</sup> 2007	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	73/47	桂哌齐特 320 mg/d, iv gtt, qd	B <sub>12</sub> 0.5 mg, im, qd	28
李卫红 <sup>[10]</sup> 009	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	29/27	桂哌齐特 320 mg/d, iv gtt + 甲钴胺 1 mg, iv gtt, qd	甲钴胺 1 mg, iv gtt, qd	15
吕彩莲 <sup>[11]</sup> 2011	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	48/48	桂哌齐特 320 mg/d, iv gtt, qd	银杏达莫注射液 20 ml, iv gtt, qd	21
王红梅 <sup>[12]</sup> 2007	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	27/27	桂哌齐特 160 mg/d, iv gtt, qd	复方丹参注射液 20 ml, iv gtt, qd	14
向超 <sup>[13]</sup> 2011	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	50/50	桂哌齐特 320 mg/d, iv gtt + 甲钴胺 500 μg, iv, qd	甲钴胺 500 μg, iv, qd	30
张敏 <sup>[14]</sup> 2011	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	60/60	桂哌齐特 320 mg/d, iv gtt, qd + 弥可保 500 μg/d, im, qd	弥可保 500 μg/d, im, qd	60
张秀坤 <sup>[15]</sup> 2011	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	45/45	桂哌齐特 240 mg/d, iv gtt + B <sub>1</sub> 20.5 mg, im, qd	B <sub>1</sub> 20.5mg, im, qd	14
郑建勋 <sup>[16]</sup> 2011	提及 未详述	未 提及	未 提及	无	一致	C	28/36	桂哌齐特 320 mg/d, iv gtt, qd	三磷酸胞苷二钠 160 mg, iv gtt, qd	14

## 2.3 meta 分析结果

**2.3.1 临床疗效的比较** 纳入临床有效性分析的研究有 7 项,共有 655 人参与纳入研究,其中治疗组 325 人,对照组 333 人。在合并分析前,有 2 项研究<sup>[6,16]</sup>的权重调整后 OR 值的 95% CI 不包含 1,其他各研究中治疗组相对对照组病人有显著增加有效性的机会。异质性检验结果显示,各试验

间的效应值差异不存在异质性( $P = 0.58 > 0.05$ ,采用固定效应模型进行分析,合并的 OR 值为 5.91,95% CI [3.71, 9.43] ( $P < 0.000 01$ ),合并分析结果表明,菱形完全在垂直线的右侧(图 1)。说明实验组干预较对照组干预对 DNP 疗效更优,马来酸桂哌齐特治疗 DPN 的临床有效率为 92.0% (299/325)。

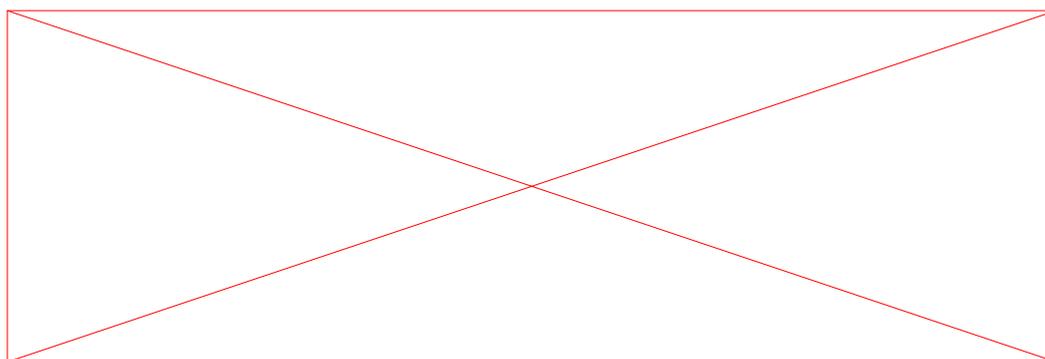


图 1 临床症状改善情况对比

**2.3.2 神经传导速度改变情况** 在纳入分析的 11 篇文献中,有 7 篇文献涉及 DNP 的神经传导速度方面的研究。本文对这 7 篇研究治疗前分亚组进行异质性检验,结果  $\chi^2$  检验  $P$  值均大于 0.05,无异质性,说明治疗前两组基线相似,故可用治疗后的 WMD 值进行二者疗效评价。其中腓总神经和正中神经传导速度研究较为集中,本文也主要就这两种神经的传导速度的改变进行重点分析,详见图 2,表 3。

腓神经 SNCV 的改变情况:共有 5 项研究考察

了腓神经 SNCV 的改变情况,治疗组与对照组各 243 人参与。合并分析前,有 1 个研究<sup>[13]</sup>的权重调整后 WMD 值的 95% CI 包含 0,其他各研究中治疗组相对对照组病人有显著增加有效性的机会。合并前异质性检验, $\chi^2 = 4.66, P = 0.32 > 0.05$ ,故采用固定效应模型,其 WMD = 2.52,95% CI (1.92, 3.13),有显著性差异( $P < 0.000 01$ ),其森林图中菱形完全位于无效线右边。故可认为,治疗组优于对照组。

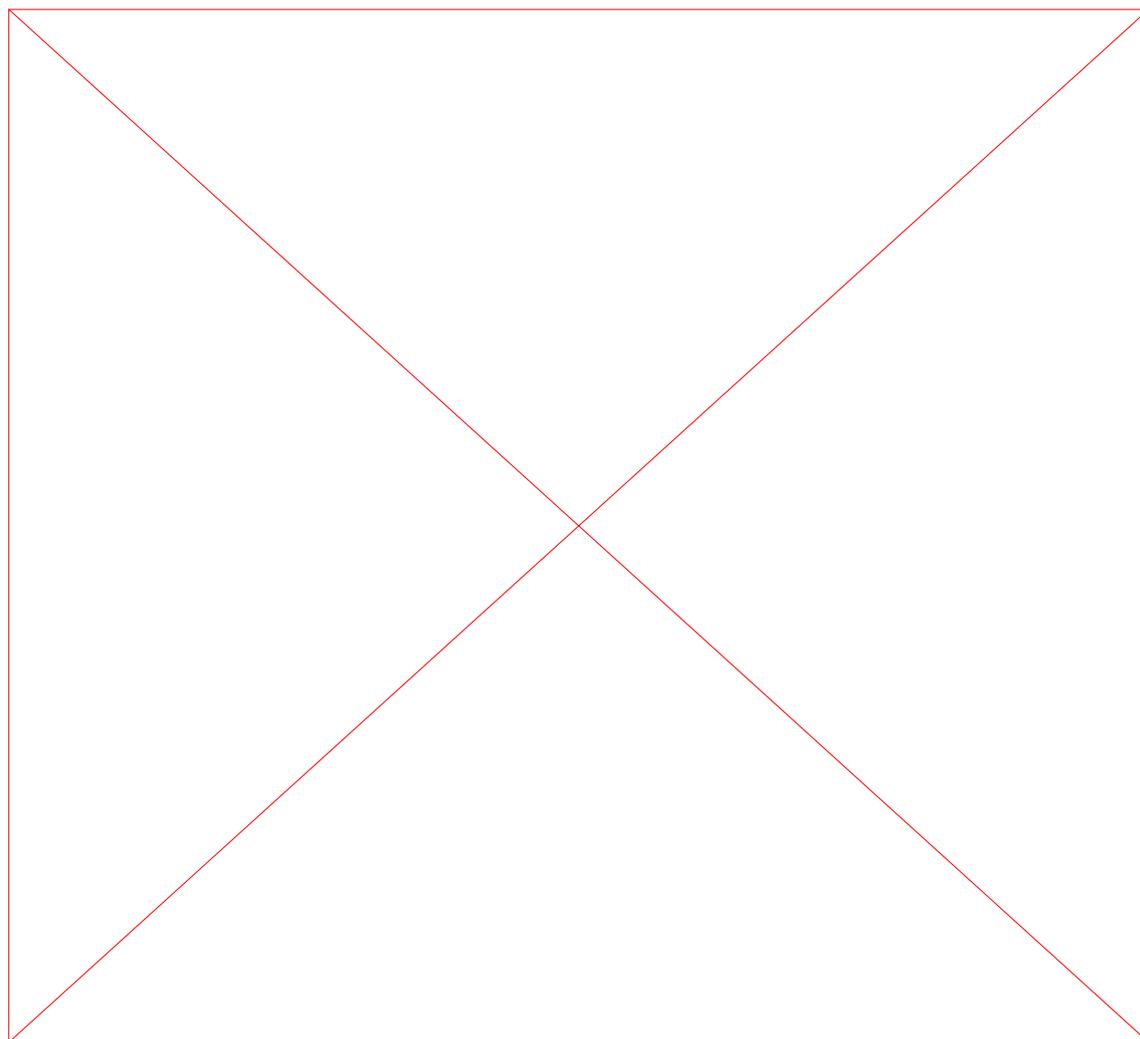


图2 治疗后神经功能改变情况对比

表2 有效率敏感性分析对照表

指标	优势比(OR)		相对危险度(RR)		风险差异(RD)	
	OR值	P值	RR值	P值	RD值	P值
有效性	5.91[3.71,9.43]	<0.000 01	1.38[1.27,1.49]	<0.000 01	0.25[0.19,0.31]	<0.000 01

腓神经 MNCV 的改变情况: 共有 6 项研究考察了腓神经 MNCV 的改变情况, 治疗组与对照组各 273 人参与, 在合并分析前, 有 1 项研究<sup>[14]</sup>的权重调整后 WMD 值的 95% CI 包含 0, 其他各研究中治疗组相对对照组病人有显著增加有效性的机会。合并前异质性检验,  $\chi^2 = 19.55$ ,  $P = 0.002 < 0.05$ , 故采用随机效应模型, 其 WMD = 3.07, 95% CI (1.59, 4.55), 有显著性差异 ( $P = 0.000 1$ ), 其森林图中菱形完全位于无效线右边。故可认为, 治疗组优于对照组。

正中神经 SNCV 的改变情况: 共有 4 项研究考察了正中神经 SNCV 的改变情况, 治疗组与对照组各 198 人参与研究, 异质性检验,  $\chi^2 = 10.75$ ,  $P = 0.01 <$

0.05, 故采用随机效应模型, 其 WMD = 2.94, 95% CI (1.43, 4.46), 有显著性差异 ( $P < 0.000 01$ ), 其森林图中菱形完全位于无效线右边。故可认为, 治疗组优于对照组。

正中神经 MNCV 的改变情况: 共有 4 项研究考察了正中神经 MNCV 的改变情况, 治疗组与对照组各 198 人参与研究, 异质性检验,  $\chi^2 = 17.07$ ,  $P = 0.000 7 < 0.05$ , 故采用随机效应模型, 其 WMD = 3.97, 95% CI (1.87, 6.07), 有显著性差异 ( $P < 0.000 01$ ), 其森林图中菱形完全位于无效线右边。故可认为, 治疗组优于对照组。

**2.3 不良反应** 纳入的 11 项研究只有 2 项研究报告了马来酸桂哌齐特的不良反应。吕彩莲<sup>[11]</sup>在 48

例患者中观察到2例出现轻度消化道不适,减慢滴速或停药后症状消失;王红梅<sup>[12]</sup>在27例患者中观察到4例出现中轻度头痛、头晕,减量后缓解;其余研究未提及不良反应。

**2.4 敏感性分析** 为了考察研究中所含的各种不确定性因素对分析结果的影响,笔者对临床症状改

善情况(有效率)选择不同衡量效应尺度,即相对危险度(relative risk, RR)和风险差异(risk difference, RD)进行敏感性分析,结果采用不同效应尺度没有让结果逆转。分析结果见表2。同时对神经传导速度采用不同的效应模型进行敏感性分析,结果未造成WMD值的逆转。分析结果见表3。

表3 神经传导敏感性分析对照表

效应模型	MNCV (WMD, 95% CI/P 值)			SNCV (WMD, 95% CI/P 值)		
	正中神经	腓总神经	尺神经	正中神经	腓总神经	胫神经
随机效应	3.97 [1.87, 6.07] <i>P</i> = 0.000 2	3.07 [1.59, 4.55] <i>P</i> < 0.000 1	2.86 [0.54, 5.19] <i>P</i> = 0.02	2.94 [1.43, 4.46] <i>P</i> = 0.000 1	2.57 [1.87, 3.28] <i>P</i> < 0.000 1	2.31 [1.14, 3.48] <i>P</i> = 0.000 1
固定效应	3.74 [2.88, 4.60] <i>P</i> < 0.000 01	2.42 [1.76, 3.08] <i>P</i> < 0.000 01	2.86 [0.54, 5.19] <i>P</i> = 0.02	2.21 [1.55, 2.88] <i>P</i> < 0.000 01	2.52 [1.92, 3.13] <i>P</i> < 0.000 1	2.31 [1.14, 3.48] <i>P</i> = 0.000 1

### 3 讨论

**3.1 马来酸桂哌齐特的疗效** DPN是糖尿病慢性发展中最常见的一种并发症,目前尚无特效药物治疗。马来酸桂哌齐特用于治疗DPN是基于DPN血管神经病变学说与桂哌齐特扩张血管、改善血液流变学特性而增加神经的血、氧供应的药理作用<sup>[17]</sup>相吻合。本文Meta分析结果表明,在降血糖、控制饮食等治疗的基础上,与对照组比较,桂哌齐特单独使用或与甲钴胺、B1等联用治疗DPN,可能有一定的临床疗效,但限于以下原因尚不能作出肯定判断:一方面,DPN是糖尿病慢性发展而形成并逐步恶性进展,而本文所纳入的研究均以结局指标,即替代指标(如神经传导速度、临床症状和体症的缓解率)为考察对象,而非终点指标(糖尿病足发生率、致残率),且考察时间较短,最长2个月,绝大多数2~3周,由此而形成的Meta分析不能预知其远期疗效;另一方面,限于纳入的各研究质量普遍较低,由此形成的证据强度不足以支持桂哌齐特治疗DPN的有效性的肯定结论。

**3.2 马来酸桂哌齐特的安全性** 若要明确桂哌齐特对DPN治疗的价值,不仅要重点关注疗效,同样也必须对药物的安全性进行充分考察。本次纳入的11项研究中只有2项研究报告了桂哌齐特的不良反应,其余9项研究未提及,反映了研究者普遍忽视药物安全性考察的重要性,对药品的安全性观察存在轻描淡写之嫌。这有待今后的药物临床研究中药物安全性考察进行规范。虽然桂哌齐特注射液不良反应总体发生情况轻微,发生率约2.4%<sup>[18]</sup>,但其血液系统不良反应<sup>[19]</sup>,尤其是造成白细胞和粒细胞减少的不良反应更应引起临床的高度重视。虽然本研究由于纳入患者数目有限,未发现有马来酸桂

哌齐特发生严重不良反应的报告;若患者出现发烧、头痛、无力等症状,减慢药液滴速并进行对症治疗无减轻时,为了保障患者安全,仍然应立即停止用药,并进行血液学检查。

**3.3 本研究的局限性** 鉴于纳入分析的文献质量普遍较差(均为C级),这直接影响了本Meta分析的证据强度。具体表现为:①本文通过计算机和手工检索过程中未检索到明显阴性结果的研究,故发表偏倚可能存在;②对DPN疗效判定标准目前尚无统一标准,测量者的主观成分存在,即便是被认为“金标准”的通过肌电图对神经肌肉病理生理状态进行检测也因不同型号的肌电图仪及检测中的干扰因素的存在,均可导致测量偏倚存在;③纳入的研究中没有提到盲法,随机方法均不明确,选择和实施偏倚可能性较大,也直接影响了单个研究的真实性和可重复性;④一项研究设计完善固然重要,但没有充足的样本含量,也很难揭示事物的客观规律。本文所有纳入研究的文献共982名患者,而治疗组仅500名。鉴于上文提及的偏倚未能有效控制在最低水平,即便通过Meta分析,增加了样本量,提高了检验效能,其结果也不足以形成充分证据。

综上所述,对目前发表的有关马来酸桂哌齐特的单个小样本的临床观察而得出的阳性结果,我们仍须持以谨慎态度,其疗效和安全性有待临床提供更多大样本、高质量的RCT来验证。

### 【参考文献】

- [1] Kashyap AS, Anand KP, Kashyap S, et al. Peripheral neuropathy[J]. Lancet, 2004, 364(9446):1664.
- [2] 张丽, 黄道飞, 刘胜. 心脑血管新药马来酸桂哌齐特药理及临床综述[J]. 中国临床医药研究杂志, 2002, 7(6):7002.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2007

- 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(2): 增录 2a-3.
- [4] Laporte JR, Capellà D, Juan J. Agranulocytosis induced by cinezapide [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1990, 38(4): 387.
- [5] 李庆, 叶真, 倪海洋. 糖尿病周围神经病变的临床评估和诊断进展 [J]. 浙江临床医学, 2008, 10(10): 1388.
- [6] 陈国军, 张燕柳, 于永娜, 等. 马来酸桂哌齐特与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变观察 [J]. 首都医药, 2009, 5(10): 57.
- [7] 井爱芬, 尹逊莲. 马来酸桂哌齐特注射液治疗糖尿病周围血管神经病变 70 例 [J]. 中国民间疗法, 2004, 12(3): 53.
- [8] 雷涛, 张秀珍. 甲钴胺与马来酸桂哌齐特联合治疗糖尿病下肢神经病变的疗效观察 [J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(6): 552.
- [9] 李万甫, 栗爽. 马来酸桂哌齐特注射液治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 保健医学研究与实践, 2007, 4(1): 36.
- [10] 李卫红. 马来酸桂哌齐特联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2009, 9(7): 636.
- [11] 吕彩莲, 王翠芬. 银杏达莫注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 实用医技杂志, 2011, 18(6): 622.
- [12] 王红梅. 马来酸桂哌齐特治疗糖尿病性神经病变的临床观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 200, 6(2): 106.
- [13] 向超. 马来酸桂哌齐特联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变 100 例的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(4): 116.
- [14] 张敏, 张翠云, 肖红, 等. 马来酸桂哌齐特对糖尿病周围神经病变的疗效评价 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(27): 6585.
- [15] 张秀坤, 侯英, 徐明艳, 等. 马来酸桂哌齐特与 B 族维生素联合治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2011, 35(2): 128.
- [16] 郑建勋. 马来酸桂哌齐特治疗糖尿病周围神经病变疗效分析 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(20): 84.
- [17] 张晓霞, 韩培云. 马来酸桂哌齐特的药理作用及临床应用研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(26): 2060.
- [18] 白玉国, 张爱琴, 郑清敏, 等. 桂哌齐特注射液不良反应回顾性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(3): 174.
- [19] 易湛苗, 刘芳, 张俊, 等. 桂哌齐特致血液系统不良反应的回顾与分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(4): 251.

[收稿日期] 2011-12-22

[修回日期] 2012-02-27

## (上接第 88 页)

- [9] Hiraishi Y, Nandakumar S, Choi SO, *et al.* Bacillus Calmette-Guerin vaccination using a microneedle patch [J]. Vaccine, 2011, 29(14): 2626.
- [10] Nordquist L, Roxhed N, Griss P, *et al.* ovel microneedle patches for active insulin delivery are efficient in maintaining glycaemic control; an initial comparison with subcutaneous administration [J]. Pharm Res, 2007, 24(7): 1381.
- [11] Chen HB, Zhu HD, Zheng JN, *et al.* Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle induced skin microchannels for enhancing transdermal delivery of insulin [J]. J Controlled Release, 2009, 139(1): 63.
- [12] Gupta J, Felner EI, Prausnitz MR. Rapid pharmacokinetics of intradermal insulin administered using microneedles in type 1 diabetes subjects [J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(4): 451.
- [13] You X, Chang Jong-hyeon, Ju Byeong-Kwon, *et al.* Rapidly dissolving fibroin microneedles for transdermal drug delivery [J]. Mater Sci Eng., C 2011, 31(8): 1632.
- [14] Qin G, Gao Y, Wu Y, *et al.* Simultaneous basal-bolus delivery of fast-acting insulin and its significance in diabetes management [J]. Nanomedicine; NBM 2011, doi: 10. 1016/j. nano. 2011. 05. 017.
- [15] Harvey AJ, Kaestner SA, Sutter DE, *et al.* Microneedle-based intradermal delivery enables rapid lymphatic uptake and distribution of protein drugs [J]. Pharm Res, 2011, 28(1): 107.
- [16] Pearton M, Allender C, Brain K, *et al.* Gene delivery to the epidermal cells of human skin explants using microfabricated microneedles and hydrogel formulations [J]. Pharm Res, 2008, 25(2): 407.
- [17] Gill HS, Soderholm J, Prausnitz MR, *et al.* Cutaneous vaccination using microneedles coated with hepatitis C DNA vaccine [J]. Gene Ther, 2010, 17(6): 811.
- [18] Chen X, Kask AS, Crichton ML, *et al.* Improved DNA vaccination by skin-targeted delivery using dry-coated densely-packed microprojection arrays [J]. J Controlled Release, 2010, 148(3): 321.
- [19] Kask AS, Chen X, Marshak JO, *et al.* DNA vaccine delivery by densely-packed and short microprojection arrays to skin protects against vaginal HSV-2 challenge [J]. Vaccine, 2010, 28(47): 7483.
- [20] Gonzalez-Gonzalez E, Speaker TJ, Hickerson RP, *et al.* Silencing of reporter gene expression in skin using siRNAs and Expression of plasmid DNA delivered by a soluble protrusion array device [J]. Mol Ther, 2010, 18(9): 1667.
- [21] Donnelly RF, Morrow DI, Fay F, *et al.* Microneedle-mediated intradermal nanoparticle delivery: potential for enhanced local administration of hydrophobic pre-formed photosensitisers [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2010, 7(4): 222.
- [22] Ito Y, Murano H, Hamasaki N, *et al.* Incidence of low bioavailability of leuprolide acetate after percutaneous administration to rats by dissolving microneedles [J]. Int J Pharm, 2011, 407(1-2): 126.
- [23] Baek C, Han M, Min J, *et al.* Local transdermal delivery of phenylephrine to the anal sphincter muscle using microneedles [J]. J Controlled Release, 2011, 154(2): 138.
- [24] Milewski M, Yerramreddy TR, Ghosh P, *et al.* In vitro permeation of apegylated naltrexone prodrug across microneedle-treated skin [J]. J Controlled Release, 2010, 146(1): 37.

[收稿日期] 2011-09-01

[修回日期] 2011-12-06