

大剂量甲钴胺对糖尿病周围神经病变疗效与安全性的 meta 分析

蔡俊¹, 卫菁², 张晋萍^{1*} (1.南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008; 2.江苏省中医院, 南京 210029)

摘要: 目的 系统评价大剂量甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效和安全性, 为临床合理用药及超说明书用药政策评估提供参考。方法 通过检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、万方、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(Sinomed)数据库, 收集大剂量甲钴胺(试验组)对比常规剂量甲钴胺(对照组)治疗糖尿病周围神经病变的随机对照试验, 检索时间截至 2018 年 5 月。提取相关资料并评价研究的方法学质量, 使用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 10 项随机对照试验, 共计 747 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者在腓神经运动神经传导速度[MD=1.61, 95%CI(0.26, 2.96), $P=0.02$], 腓神经感觉神经传导速度[MD=2.73, 95%CI(2.07, 3.39), $P<0.001$], 治疗总有效率方面显著优于对照组[RR=1.16, 95%CI(1.09, 1.23), $P<0.001$]。亚组分析显示, 大剂量甲钴胺 1 日 1 次给药或 1 日 2 次给药, 试验组治疗总有效率均显著高于对照组($P<0.001$)。试验组患者的不良反应发生率略高于对照组, 差异无统计学意义。结论 大剂量甲钴胺在治疗糖尿病周围神经病变方面与常规剂量甲钴胺相比, 临床疗效更优, 安全性相当。

关键词: 大剂量; 甲钴胺; 糖尿病; 疗效; 安全性; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)13-1686-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.018

引用本文: 蔡俊, 卫菁, 张晋萍. 大剂量甲钴胺对糖尿病周围神经病变疗效与安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13): 1686-1691.

Efficacy and Safety of High-dose Mecobalamin on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-analysis

CAI Jun¹, WEI Jing², ZHANG Jinping^{1*} (1.Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China; 2.Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of high-dose mecobalamin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy, and to provide a reference for the rational drug use and policy evaluation of off-label use. **METHODS** Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, Wanfang, CNKI and Sinomed database from the inception to May 2018, randomized controlled trials(RCTs) about of high-dose mecobalamin(test group) compared with conventional-dose mecobalamin(control group) in the treatment of diabetic peripheral neuropathy was collected. After the data extraction and evaluation of methodological quality of RCTs, meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 10 RCTs were included, involving 747 patients. The results of meta-analysis showed that motor nerve conduction velocity of sural nerve[MD=1.61, 95%CI(0.26, 2.96), $P=0.02$], sensory nerve conduction velocity of sural nerve [MD=2.73, 95%CI(2.07, 3.39), $P<0.001$], the total effective rate of treatment[RR=1.16, 95%CI(1.09, 1.23), $P<0.001$] of test group were significantly superior to those of control group, with statistical significance. The subgroup analysis showed that the total effective rate of high-dose mecobalamin administered by once a day or twice a day was significantly higher in the test group than in the control group, with a statistically significant difference($P<0.001$). The incidence of adverse reactions in the test group was slightly higher than that in the control group, and the difference was not statistically significant. **CONCLUSION** High-dose mecobalamin has better clinical efficacy and similar safety compared with conventional-dose of mecobalamin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy.

KEYWORDS: high-dose; mecobalamin; diabetes; efficacy; safety; meta-analysis

随着饮食结构改变、生活方式变化, 糖尿病患病率逐年上升。根据国际糖尿病联盟数据显示, 全球糖尿病患者总数约 3.82 亿^[1]。30 多年来, 我国糖尿病患病率也显著升高, 2013 年已达到 10.4%^[2]。糖尿病周围神经病变为糖尿病常见并发症, 患者常出现肢体麻木、疼痛, 并伴有感觉和

运动障碍, 严重影响患者的生活质量。甲钴胺作为维生素 B₁₂ 的活性形式, 能够营养神经, 在糖尿病周围神经病变中有良好的疗效^[3]。甲钴胺注射液在糖尿病周围神经病变患者中使用频率较高, 且存在超量使用的情况^[4]。大剂量使用甲钴胺缺乏说明书和指南依据, 但有部分临床及基础研究支持。

作者简介: 蔡俊, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (025)83106666
Tel: (025)83106666 E-mail: zjp16500@163.com

E-mail: caijun1726@163.com

*通信作者: 张晋萍, 女, 硕士, 主任药师

因此,目前在大剂量甲钴胺对糖尿病周围神经病变的疗效和安全性缺乏大规模临床研究和循证医学证据的情况下,有必要采用系统评价的方法,比较大剂量甲钴胺和常规剂量甲钴胺的疗效和安全性,以期临床合理用药及超说明书用药政策评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献资料纳入及排除标准

纳入标准:①纳入文献的研究类型:临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。②研究对象:符合糖尿病诊断标准,同时明确诊断为糖尿病周围神经病变的患者。③干预措施:试验组患者在使用常规降糖治疗基础上每日加大剂量甲钴胺注射液(日剂量 $\geq 1\ 000\ \mu\text{g}$),对照组患者在使用常规降糖治疗基础上加用常规剂量甲钴胺注射液(日剂量=500 μg),同时试验组和对照组使用同种改善循环或营养神经药物,在药物用法用量及疗程上两组保持一致。④结局指标:腓神经运动神经传导速度,腓神经感觉神经传导速度,糖尿病周围神经病变治疗总有效率,不良反应发生率。糖尿病周围神经病变的临床疗效判定标准——显效:患者自觉症状消失或各体征明显好转,腱反射和膝反射基本正常或接近正常;有效:患者自觉症状减轻,腱反射和膝反射未完全恢复正常;无效:患者自觉症状未好转,腱反射和膝反射无改善。总有效率为显效与有效例数之和除以总例数。⑤文献语言:中文或英文。

排除标准:①重复发表的论文;②综述、病例报告、回顾性研究;③非随机对照研究或随机情况未交待的研究。

1.2 文献检索策略

检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、万方、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(Sinomed)等数据库,检索时限均为建库起至2018年5月。中文检索词为“大剂量”“甲钴胺”“甲钴胺素”“甲钴胺素”“甲基钴胺素”“甲基维生素B”“VB12 甲钴胺”“甲钴胺 VB12”“COA-[A-(5,6-二甲基苯并咪唑基)]-B 甲钴酰胺”“弥可保”“奇信”“博可保”“成强”“爱柯保”“博迪同”“亚宝力维”“欧维”“糖尿病”。英文检索词为“high dose”“mecobalamin”“methylcobalamin”“vitamin B12”

“cobalt-methylcobalamin”“methyl vitamin B”“diabetes”“methyl-5,6-dimethylbenzimidazolylcobalamin”“cobinamide”。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评估

由2名研究者按照纳入和排除标准独立进行文献筛选,如遇分歧则由第3名研究者协助裁定。按照预设表格进行资料提取,提取资料主要包括第一作者、发表年份、研究对象、患者例数、年龄、干预措施、结局指标等。对纳入的文献采用Cochrane Handbook 5.1.0推荐的随机对照试验质量评价标准进行文献质量评价。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件对研究进行异质性检验,若研究间具有同质性($I^2 < 50\%$, $P > 0.10$),选用固定效应模型进行 meta 分析;若研究间具有异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$),选用随机效应模型进行分析。计量资料使用均数差(mean difference, MD)及其95%置信区间(CI)表示,计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 STATA 14.0 软件对研究进行 Egger's 检验,评价是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索共得到200篇文献,剔除重复文献后阅读文献题目、摘要及全文,其中检索出4篇国外大剂量甲钴胺的RCT研究,但并非用于治疗糖尿病周围神经病变,因此剔除。并根据纳入排除标准筛选文献,最终纳入10篇随机对照研究^[5-14],均为中文文献,共计747例患者。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本信息见表1。

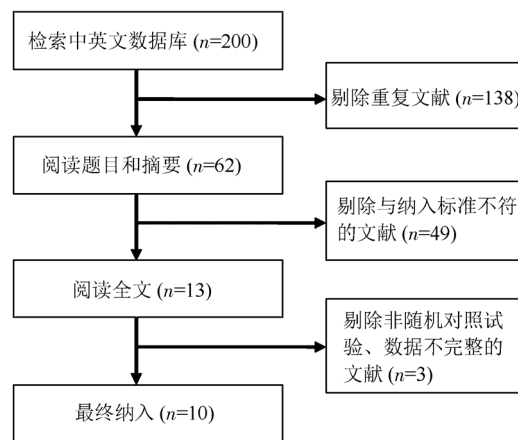


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入文献基本信息及质量评价结果

Tab. 1 General information and quality evaluation of included studies

作者 发表年份	年龄/岁	样本量(试 验/对照组)	干预措施		结局 指标
			试验组	对照组	
徐谷根, 等 2010 ^[5]	35~80	31/31	甲钴胺(1 000 μg, qd)+前列地尔(10 μg, qd)+常规 降糖治疗, 疗程 28 d	甲钴胺(500 μg, qod)+前列地尔(10 μg, qd)+常 规降糖治疗, 疗程 28 d	①②③④
雷东华 2013 ^[6]	45~81	55/54	甲钴胺(1 500 μg·d ⁻¹)+胰激肽原酶(120~240 U, tid)+常规降糖治疗, 疗程 20 d	甲钴胺(500 μg·d ⁻¹)+胰激肽原酶(120~240 U, tid)+常规降糖治疗, 疗程 20 d	①②③④
阚瑛, 等 2009 ^[7]	不详	32/36	甲钴胺(1 500 μg, qd)+银杏达莫(20 mL, qd)+常 规降糖治疗, 疗程 14 d	甲钴胺(500 μg, qod)+银杏达莫(20 mL, qd)+ 常规降糖治疗, 疗程 14 d	①②③④
韩庆影 2011 ^[8]	不详	23/25	甲钴胺(1 500 μg, qd)+胰激肽原酶(120 U, tid)+ 常规降糖治疗, 疗程 14 d	甲钴胺(500 μg, qd)+胰激肽原酶(120 U, tid)+ 常规降糖治疗, 疗程 14 d	①②③④
丁为国, 等 2010 ^[9]	不详	23/21	甲钴胺(1 000 μg, qd, 14 d; 后 500 μg, tid, 3 个月)+常规降糖治疗, 疗程 104 d	甲钴胺(500 μg, qd, 14 d; 后 500 μg, tid, 3 个月)+常规降糖治疗, 疗程 104 d	④
杨廷强, 等 2007 ^[10]	不详	52/34	甲钴胺(1 500 μg, qd)+复方丹参注射液(40 mL, qd)+胞二磷胆碱(750 mg, qd)+常规降糖治疗, 疗程 14 d	甲钴胺(500 μg, qod)+复方丹参注射液(40 mL, qd)+胞二磷胆碱(750 mg, qd)+常规降糖治 疗, 疗程 14 d	②
刘震宇 2009 ^[11]	38~55	30/30	甲钴胺(1 000 μg, qd)+复方丹参注射液(50 mL, qd)+常规降糖治疗, 疗程 14 d	甲钴胺(500 μg, qd)+复方丹参注射液(50 mL, qd)+常规降糖治疗, 疗程 14 d	①②
杨杉 2018 ^[12]	33~70	50/50	甲钴胺(500 μg, bid)+常规降糖治疗, 疗程 30 d	甲钴胺(250 μg, bid)+常规降糖治疗, 疗程 30 d	③
杨兴强 2014 ^[13]	34~68	40/40	甲钴胺(500 μg, bid)+常规降糖治疗, 疗程 28 d	甲钴胺(250 μg, bid)+常规降糖治疗, 疗程 28 d	③
甘淑芳 2015 ^[14]	35~71	45/45	甲钴胺(500 μg, bid)+常规降糖治疗, 疗程 28 d	甲钴胺(250 μg, bid)+常规降糖治疗, 疗程 28 d	③

注: ①-腓神经运动神经传导速度; ②-腓神经感觉神经传导速度; ③-糖尿病周围神经病变治疗总有效率; ④-不良反应发生率。

Note: ①-radial nerve motor nerve conduction velocity; ②-sacral nerve sensory nerve conduction velocity; ③-total effective treatment of diabetic peripheral neuropathy; ④-the incidence of adverse reactions.

2.2 纳入研究质量评价结果

对文献质量进行评价的结果显示, 8 篇文献显示中等偏倚风险^[5-9,11-13], 2 篇文献显示中低偏倚的风险^[10,14], 结果见图 2。



图2 纳入文献质量评价

1-随机序列的产生; 2-分配隐藏; 3-对参与者和实施者的盲法; 4-对结局评价实施盲法; 5-结局数据不完整; 6-选择性发表; 7-其他偏倚。

Fig. 2 Quality assessment of enrolled literature

1-random sequence generation; 2-allocation concealment; 3-blinding of participants and personnel; 4-blinding of outcome assessment; 5-incomplete outcome data; 6-selective reporting; 7-other bias.

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 腓神经运动神经传导速度 5 项研究^[5-8,11]

比较了大剂量甲钴胺和常规剂量甲钴胺对腓神经运动神经传导速度的影响, 各研究之间有统计学异质性($P=0.004$, $I^2=74\%$), 故采用随机效应模型进行 meta 分析, 结果显示, 试验组患者的腓神经运动神经传导速度提高幅度显著高于对照组 [$MD=1.61$, $95\%CI(0.26, 2.96)$, $P=0.02$], 结果见图 3。

2.3.2 腓神经感觉神经传导速度 6 项研究^[5-8,10-11]

比较了大剂量甲钴胺和常规剂量甲钴胺对腓神经感觉神经传导速度的影响, 各研究之间无统计学异质性($P=0.11$, $I^2=44\%$), 采用固定效应模型进行 meta 分析。

结果显示, 试验组患者的腓神经感觉神经传导速度提高幅度显著高于对照组, 差异具有统计学意义 [$MD=2.73$, $95\%CI(2.07, 3.39)$, $P<0.001$], 结果见图 4。

2.3.3 糖尿病周围神经病变治疗总有效率 7 项研究^[5-8,12-14]

比较了大剂量甲钴胺和常规剂量甲钴胺对糖尿病周围神经病变治疗总有效率, 各研究之间无统计学异质性($P=0.66$, $I^2=0\%$), 采用固定

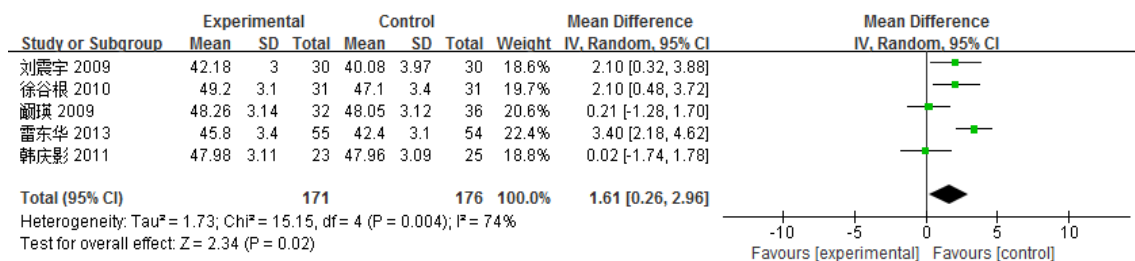


图 3 2 组患者腓神经运动神经传导速度的 meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of meta-analysis of motor nerve conduction velocity of Sural nerve in 2 groups

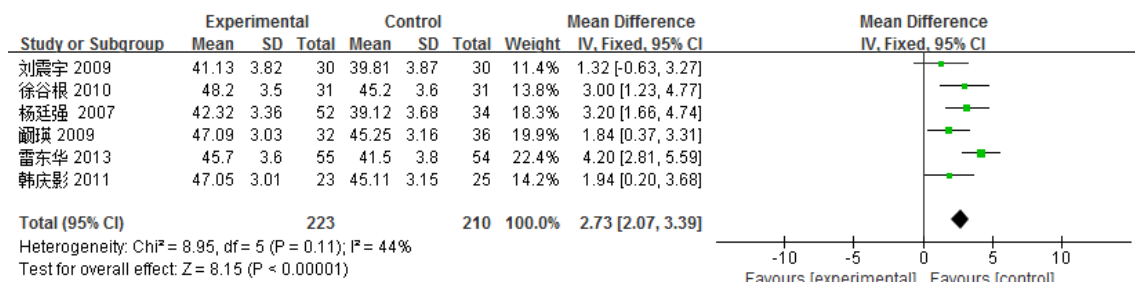


图 4 2 组患者腓神经感觉神经传导速度的 meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of meta-analysis of sensory nerve conduction velocity of sural nerve in 2 groups

效应模型进行 meta 分析, 结果显示, 试验组患者的治疗总有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 [$RR=1.16$, $95\%CI(1.09, 1.23)$, $P<0.001$], 结果见图 5。

2.3.4 亚组分析 纳入研究的大剂量甲钴胺使用频次主要包括 1 日 1 次和 1 日 2 次, 因此本研究按照使用频次分为 1 日 1 次和 1 日 2 次 2 个亚组, 分组后对治疗总有效率进行 meta 分析。结果表明, 大剂量甲钴胺给药频次无论是 1 日 1 次还是 1 日 2 次, 试验组治疗有效率均显著高于对照组 ($P<0.001$), 结果见图 6。

2.3.5 安全性 本研究中出现不良反应主要包括食欲缺乏、皮疹、面色潮红、胃肠道不适、头晕、静脉炎等。5 项研究^[5-9]比较了大剂量甲钴

胺和常规剂量甲钴胺的不良反应发生率, 各研究之间无统计学异质性 ($P=0.74$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 meta 分析, 结果显示, 试验组患者的不良反应发生率略高于对照组, 差异无统计学意义 [$RR=1.94$, $95\%CI(0.70, 5.35)$, $P=0.20$], 结果见图 7。

2.4 发表偏倚及敏感性

将腓神经运动神经传导速度, 腓神经感觉神经传导速度, 糖尿病周围神经病变治疗总有效率, 不良反应发生率 4 个结局指标使用 Egger's 检验进行发表偏倚分析, 见表 2。结果显示, 其中治疗总有效率这个结局指标的数据存在发表偏倚 ($P<0.05$)。逐个排除纳入的研究, 对所有结局指标进行敏感性分析, 均较稳定。

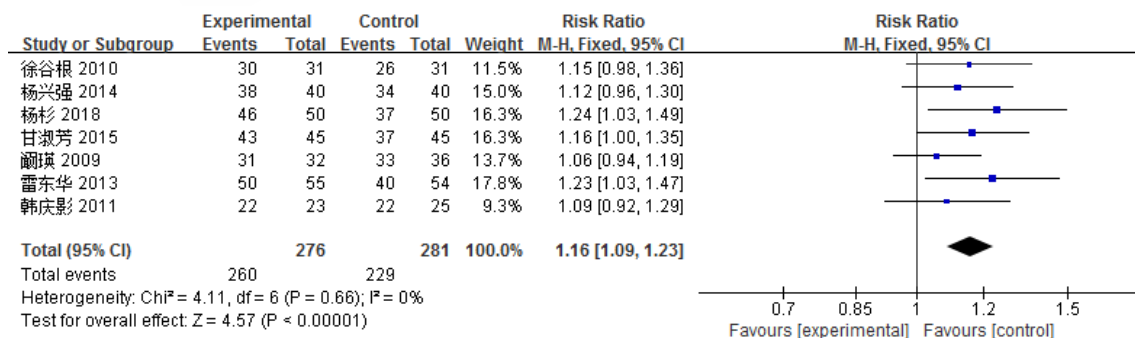


图 5 2 组患者治疗总有效率的 meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of meta-analysis of total response rate in 2 groups

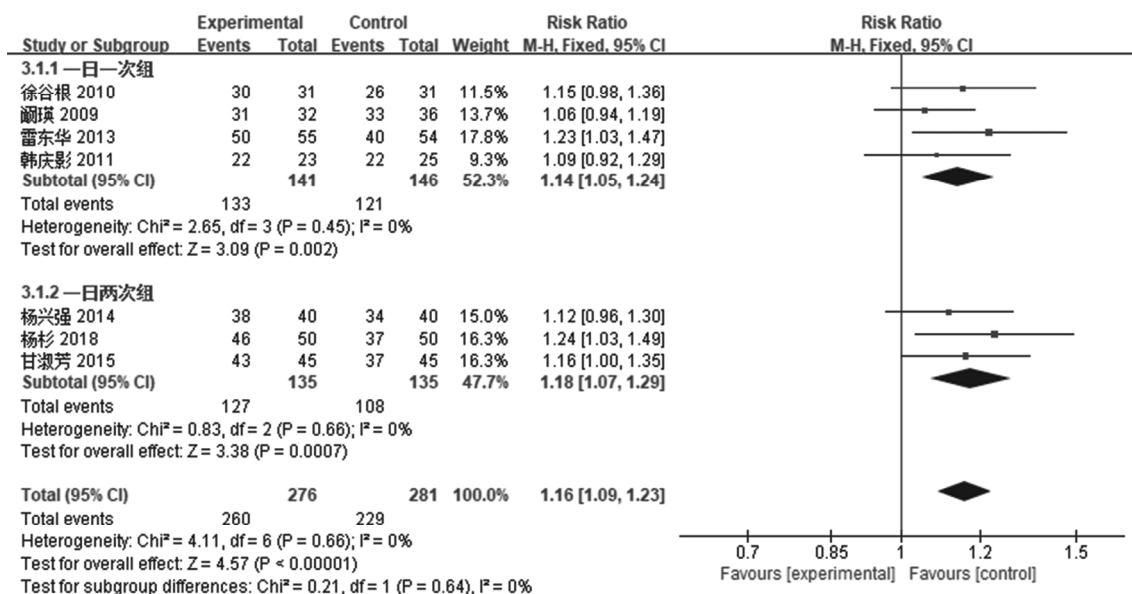


图 6 亚组的 meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of meta-analysis of total response rate of subgroup

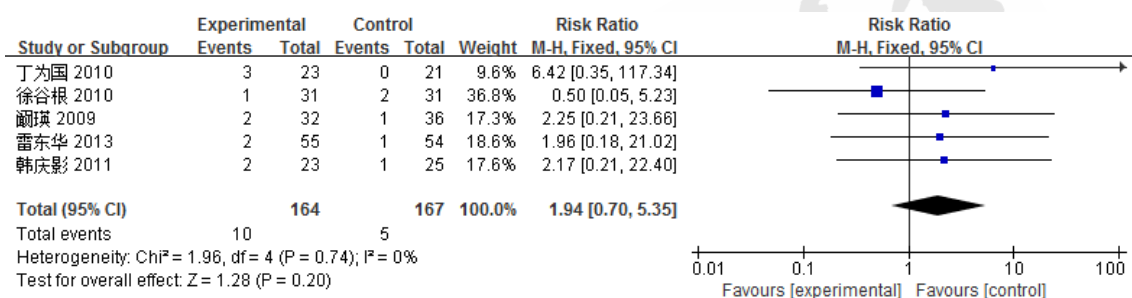


图 7 2 组患者不良反应发生率的 meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of meta-analysis of incidence of adverse drug reaction

表 2 各结局指标的 Egger's 检验

Tab. 2 Egger's test of each outcome index

结局指标	t 值	P 值
腓神经运动神经传导速度	-0.74	0.512
腓神经感觉神经传导速度	-1.09	0.337
治疗总有效率	3.26	0.022
不良反应发生率	1.29	0.286

3 讨论

糖尿病周围神经病变发生率在 60%~90%^[15-16]。发病机制尚未完全明确,关于糖尿病周围神经病变并未有标准的治疗方案,但对糖尿病患者尽早开展诊断和治疗具有重大意义。甲钴胺是具有生物活性的维生素 B₁₂,进入神经细胞的细胞器,促进神经细胞内蛋白质、核酸以及髓鞘磷脂的合成,促进轴突再生,起到修复神经损伤的作用^[17]。维生素 B₁₂ 缺乏与周围神经病变存在明显相关性^[17-19]。在缺乏维生素 B₁₂ 所致的神经病变中,中枢神经系

统中的低甲基化可能起着重要作用,而甲钴胺是甲基转移酶活性的重要辅助因子^[3]。目前已有多项指南和专家共识推荐甲钴胺用于治疗糖尿病周围神经病变^[20-21]。甲钴胺注射液药品说明书中每日用量为 500 μg,但国内已有部分研究显示大剂量甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床疗效更好。另有研究显示在肌萎缩侧索硬化症人群中甲钴胺注射液的日剂量甚至高达 25 mg,临床疗效和安全性都值得肯定^[22]。目前并无关于大剂量甲钴胺疗效与安全性的系统评价,因此,有必要利用 meta 分析方法系统评价大剂量甲钴胺对糖尿病周围神经病变的疗效与安全性。

本研究显示,大剂量甲钴胺组在腓神经运动神经传导速度、腓神经感觉神经传导速度以及临床治疗总有效率方面较常规剂量甲钴胺组有着更显著的疗效,差异具有统计学意义。对 1 日 1 次和 1 日 2 次不同给药频次的亚组分析发现大剂量

甲钴胺组的临床治疗总有效率显著优于常规剂量甲钴胺组,差异具有统计学意义,与全组分析结果一致。由此可见大剂量甲钴胺组无论是在腓神经运动神经传导速度、感觉神经传导速度,还是临床治疗总效率都较常规剂量甲钴胺组疗效更显著。在本研究中发生的不良反应均为胃肠道不适、头晕、皮疹等轻微不良反应,无严重不良反应发生。大剂量甲钴胺组不良反应发生率略高于常规剂量甲钴胺组,但差异无统计学意义,大剂量甲钴胺的安全性值得肯定。

但本研究存在一定局限性,包括分析纳入的研究多数为中等偏倚风险的文献;Egger's 检验显示部分结局指标的资料存在发表偏倚。因此,还需要进行更多严格设计、高质量、大样本、多中心的随机对照试验进一步验证大剂量甲钴胺的疗效和安全性。

综上,对于存在糖尿病周围神经病变的患者,大剂量甲钴胺与常规剂量甲钴胺相比,临床疗效更优,安全性相当。在临床应用中可以尝试使用大剂量甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变。另外,大剂量使用甲钴胺属于超说明书用药,本研究结果可以为超说明书用药政策评估提供一定参考。

REFERENCES

- [1] HOU Q T, LI Y, LI S P, et al. The global burden of diabetes of mellitus [J]. Chin J Diabetes, 2016, 24(1): 92-96.
- [2] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [3] ZHANG Y F, NING G. Mecobalamin [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2008, 17(6): 953-964.
- [4] ZHAO L J. A retrospective study of 217 cases of diabetic neuropathy in our hospital in 2015 [J]. Chin J Clin Rat Drug Use, 2016, 9(29): 1-2.
- [5] XU G G, YANG Y, LI M, et al. Efficacy of different dosage of combined mecobalamin and lipo-prostaglandin E1 therapy on diabetic peripheral neuropathy: a report of 62 cases [J]. New Med, 2010, 41(3): 157-159.
- [6] 雷东华. 不同剂量甲钴胺联合胰激肽原酶改善糖尿病周围神经病变的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(5): 81-82.
- [7] KAN Y, ZHAO Y. The curative effect of high-dose mecobalamin treating diabetes peripheral neuropathy [J]. Chin Prac Med, 2009, 4(19): 25-26.
- [8] 韩庆影. 大剂量甲钴胺联合胰激肽原酶对糖尿病周围神经损害恢复的影响[J]. 中国实用医药, 2011, 6(34): 132-133.
- [9] 丁为国, 姚庆萍. 大剂量甲钴胺治疗 2 型糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 包头医学, 2010, 34(2): 81-82.
- [10] YANG T Q, ZHU J, LI X J. Effects of maximum-dosage Methylcobal on diabetic peripheral neuropathy [J]. West Chin Med J, 2007, 22(1): 131-132.
- [11] LIU Z Y. The observation on the effect of methylcobalamin on type 2 diabetes peripheral neuropathy [J]. Mode Med J Chin, 2009, 16(25): 44-45.
- [12] 杨杉. 不同剂量甲钴胺在糖尿病末梢神经炎治疗中的临床效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(26): 112-114.
- [13] 杨兴强. 不同剂量甲钴胺治疗糖尿病末梢神经炎的疗效对比分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(9): 123-124.
- [14] 甘淑芳. 不同剂量甲钴胺治疗糖尿病末梢神经炎患者的临床观察[J]. 中国民康医学, 2015(13): 52-53.
- [15] 何蕊, 刘芳. 糖尿病周围神经病变导致糖尿病足的机制[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(32): 2536-2538.
- [16] ZHANG J P, XU N, YIN D, et al. Association between the level of serum vitamin D and peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30(5): 385-387.
- [17] XU Q, PAN J, YU J, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(2): 99-105.
- [18] ANDRES E, LOUKILI N, NOEL E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients [J]. CMAJ, 2004, 171(3): 251-259.
- [19] HEAD K A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies [J]. Altern Med Rev, 2006, 11(4): 294-329.
- [20] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [21] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组. 糖尿病周围神经病诊断和治疗共识[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(11): 787-789.
- [22] IZUMI Y, KAJI R. Clinical trials of ultra-high-dose methylcobalamin in ALS [J]. Brain Nerve, 2007, 59(10): 1141-1147.

收稿日期: 2018-08-23

(本文责编: 沈倩)