

思路与方法

疏血通联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析

孙心怡 缪蓁蓁 王丽娟 葛 静

(江苏省中医院,南京,210000)

摘要 目的:运用 Meta 分析方法,通过对疏血通联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床效果进行系统评价以指导临床用药。方法:全面检索疏血通联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的文献,并按照文献选择标准进行筛选,对疏血通联合硫辛酸及单用硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的文献进行 Meta 分析。结果:通过对 6 篇文献,614 例患者的分析,结果提示疏血通联合硫辛酸组的总体有效率明显高于单用硫辛酸组($RD = 0.19, 95\% CI [0.13, 0.25], P < 0.01$)。结论:疏血通联合 α -硫辛酸相比单用 α -硫辛酸能有效缓解糖尿病周围神经病变症状。但由于入选文献存在的方法学问题,有可能影响研究结果的真实性,有待进一步设计严谨的大样本、多中心、随机对照临床试验进行验证。

关键词 α -硫辛酸;疏血通;糖尿病周围神经病变;Meta 分析

Meta-Analysis for Shuxuetong Combined with α -Lipoic Acid in Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

Sun Xinyi, Miao Junjun, Wang Lijuan, Ge Jing

(Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210000, China)

Abstract Objective: Using Meta analysis of shuxuetong combine with α -lipoic acid clinical effect on treatment of diabetic peripheral neuropathy by systematic review. And the analysis of the results guides clinical medication options. **Methods:** “Diabetic neuropathy”, “ α -lipoic acid” and “Shuxuetong” were adopted as the search terms for comprehensive search in databases. Meta analysis was applied for literature relevant to Shuxuetong combined with α -lipoic acid therapy and α -lipoic acid therapy in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Results:** Six papers including 614 patients with diabetic peripheral neuropathy were analyzed and the valid rate of α -lipoic acid treatment group was significantly higher than that of the control group($RD = 0.19, 95\% CI [0.13, 0.25], P < 0.01$). **Conclusion:** Shuxuetong combine with α -lipoic acid, compared with single α -lipoic acid therapy may effectively relieve the symptoms of diabetic peripheral neuropathy. As issues existed in methodology for the selection of literature, authenticity of the results may be affected. Rigorous, large sample, multi-center, randomized, controlled clinical trial will be further designed to validate the study.

Key Words α -Lipoic acid; Shuxuetong; Diabetic peripheral neuropathy; Meta Analysis

中图分类号:R587.1;R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.055

糖尿病周围神经病变(Diabetic Perineuropathy, DPN)为糖尿病最常见并发症之一,61.8%的糖尿病患者可合并有 DPN^[1]。DPN 可出现神经受累,感觉丧失,导致感染、溃疡、坏疽等^[2]。由于其高发病率和致残率,DPN 的防治已成为重要课题。目前认为的 DPN 发病机制包括:氧化应激、糖基化终末产物增多、神经营养因子缺乏、多元醇通路激活、组织缺血缺氧等^[3]。近年来氧化应激途径引起人们的广泛关注,该途径可对周围神经产生直接损伤,也可通过

激活其他途径对周围神经产生间接损伤^[4]。中医方面,消渴病的基本病机是阴虚燥热,随着病程日久,气血不畅,久病入络,瘀血阻痹脉络,发为“消渴痹证”^[5]。硫辛酸(Alpha Lipoic Acid, ALA)是目前治疗 DPN 应用最为广泛的抗氧化剂^[6]。疏血通有效成分为水蛭素和蚓激酶样物质,有较好的活血化瘀、通经活络作用。故临床上将常将疏血通与 ALA 联合治疗本病,能明显改善患者的神经传导速度及症状,疗效及安全性常常优于单用 ALA。本文选取疏

基金项目:江苏省中医药局项目——2 型糖尿病下肢血管病变血清 IMA、Lp-PLA2 的表达及藤芪通络颗粒干预的作用研究(编号:FY201506)

作者简介:孙心怡(1989.07—),女,硕士,住院医师,研究方向:内分泌,E-mail:sunxinyi3104@163.com

通信作者:葛静(1979.12—),女,博士,主治医师,研究方向:内分泌,E-mail:969618429@qq.com

血通联合硫辛酸对照单用硫辛酸治疗 DPN 来进一步验证疏血通及硫辛酸对于治疗 DPN 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略 本文的相关文献检索的数据来源包括中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方全文数据库、维普期刊全文数据库(VIP)、中国优秀硕士论文全文数据库(CMFD)、中国博士学位论文全文数据库(CDFD)。检索期限为 2004 年 1 月 1 日至 2015 年 10 月 1 日。在上述数据库中,以“糖尿病周围神经病变”“硫辛酸”“ α -硫辛酸”“疏血通”为检索词进行检索。

1.2 疗效判断标准 显效:自觉症状明显好转,神经传导较前增加 5 m/s 以上或恢复正常;有效:自觉症状改善,神经传导较前增加小于 5 m/s;无效:症状无减轻甚至加重,神经传导较前无变化。

1.3 纳入标准 1) 主要干预措施为疏血通 + ALA 治疗 DPN 的 RCT,对照组单独使用 ALA 干预;包括采用盲法和非盲法;2) 纳入病例文献中有明确的 DM 和 DPN 诊断标准;3) 研究设有试验组和对照组,组间均衡性好。

1.4 排除标准 1) 研究试验为非临床试验,研究设计为非随机、不正确随机对照试验或无对照的临床试验;2) 合并有其他神经系统疾病等引起的神经症状和体征;3) 治疗组使用硫辛酸联合其他药物治疗,或使用疏血通 + 硫辛酸联合他药治疗,存在干扰因素;4) 对照组为安慰剂或联合其他药物进行干预;5) 重复发表的文献或同一试验的亚组分析。

1.5 文献质量评估 文献质量评价按照改良 Jadad 量表进行评估,评价内容包括:1) 随机序列的产生是否正确;2) 有无随机化隐藏及方法是否恰当;3) 盲法是否正确;4) 有无描述退出与失访。总分共 7 分,1~3 分视为低质量研究,4~7 分视为高质量研究。

1.6 资料提取 数据提取内容除了包括作者、发表年份、联系方式、文献来源、样本量、研究设计方式、干预持续时间、受试者一般情况、干预措施具体情况等一般资料外,还包括研究疗效评定,包括有结局指标、研究结果测量指标。由 2 名研究者进行独立提取并交叉核对,不同意见经共同商讨后决定。

1.7 数据分析 采用 RevMan5.2 统计软件进行分析。计数资料采用率差(Risk Difference, RD),各效应量均以 95% 可信区间(Confidence Interval, CI)表示。采用 χ^2 检验进行各研究间的异质性检验,如纳入的各研究间无异质性($P > 0.1$, $I_2 < 50\%$),则采用

固定效应模型进行合并分析;如各研究间存在异质性($P \leq 0.1$, $I_2 \geq 50\%$),则对其异质性进行分析,若研究组之间存在统计学异质性,而无临床异质性或差异无统计学意义,则采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 纳入文献情况及质量评估 共检索到可能相关文献 167 篇,通过阅读文题、摘要及全文,根据纳入、排除标准筛选出 6 篇文献纳入本次研究,其检索过程如图 1 所示。各研究疗程 2~3 周不等。研究过程中,所有患者依从性良好。

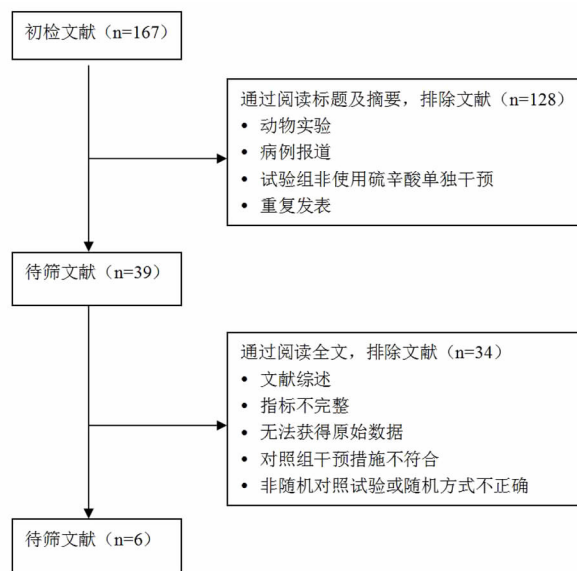


图 1 文献检索流程图

纳入文献中 6 篇文献,根据改良 Jadad 量表进行评估,其中 1 篇评分为 4 分,其余均为 2 分,疗程为 2~3 周,各研究试验组与对照组基线相似性较好。见表 1。

2.2 疏血通 + ALA 组和 ALA 组的有效率比较 共纳入 6 篇文献,共计 569 例,其中疏血通 + ALA 组 287 例,ALA 组 282 例。异质性检验 $\chi^2 = 5.11$, $P = 0.40$, $I_2 = 2\%$,提示各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型进行 Meta 分析,合并效应量为 $0.19^{[0.13, 0.25]}$ ($P < 0.01$),提示疏血通 + ALA 组有效率高于 ALA 组。见图 2。

2.3 发表偏移分析 由于疏血通联合 ALA 对比 ALA 分析由于纳入文献数量较少,故未做漏斗图进一步判断发表偏移^[13],但根据文献质量及数据内容观察,本研究不能排除发表偏移的存在,故分析结果仅供参考。

3 讨论

疏血通注射液是传统中药水蛭与地龙的精制萃取液,其有效成分为水蛭素和蚓激酶样物质。天然

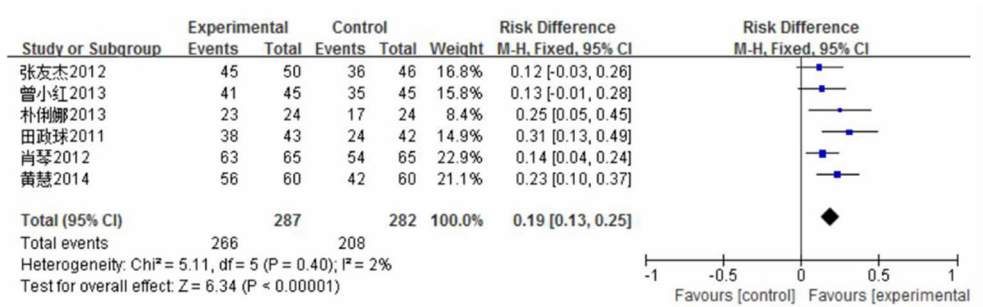


图2 疏血通 + ALA 组和 ALA 组的有效率比较的森林图

表1 疏血通联合 ALA 对比 ALA 部分纳入文献基本资料

第一作者 发表年份	例数 (n)		基线相似性			疗程 (周)	干预措施		Jadad 评分
	试验组	对照组	病程	年龄	性别		试验组用药	对照组用药	
曾小红 ^[7] 2013	45	45	有	有	有	2	α-硫辛酸 650 mg + 疏血通 6.5 mL	硫辛酸 650 mg	4
肖琴 ^[8] 2012	65	65	有	有	有	2	α-硫辛酸 600 mg + 疏血通 6 mL	硫辛酸 600 mg	2
张友杰 ^[9] 2012	50	46	有	有	有	2	α-硫辛酸 600 mg + 疏血通 6 mL	硫辛酸 600 mg	2
田政球 ^[10] 2011	43	42	有	有	有	3	α-硫辛酸 600 mg + 疏血通 6 mL	硫辛酸 600 mg	2
朴俐娜 ^[11] 2013	24	24	有	有	有	3	α-硫辛酸 600 mg + 疏血通 6 mL	硫辛酸 600 mg	2
黄慧 ^[12] 2014	60	60	有	有	有	2	α-硫辛酸 600 mg + 疏血通 6 mL	硫辛酸 600 mg	2

水蛭素是从水蛭及其唾液中提取的活性成分,是凝血酶特异性抑制剂;天然蚓激酶是从地龙中提取的具有纤溶活性的多酶组分,有很强的纤溶作用。临床药理作用为活血化瘀,通经活络^[14-15]。ALA 是一种强大的抗氧化剂,是目前治疗 DPN 中应用最为广泛的抗氧化剂。ALA 含有双硫五元环结构,其结构中的 S、C 原子组成的封闭环状结构及双硫键能够起到很好的抗氧化作用。动物实验及临床试验均表明 ALA 能够清除 ROS、螯合金属离子、再生其他的抗氧化剂^[16-17]。通过荟萃分析表明,疏血通联合 α-硫辛酸相比单用 α-硫辛酸能有效缓解糖尿病周围神经病变症状。

国内目前有较多中医药联合西医治疗糖尿病周围神经病变的文献,但考虑到许多文献的研究设计缺乏严谨性、科学性,其研究结果的可靠性值得进一步验证。笔者通过检索大量文献发现疏血通联合 ALA 与单用 ALA 对比,在治疗 DPN,改善临床症状及神经传导速度方面有更好疗效,但由于检索文献试验样本量较少,希望借助 Meta 分析进一步增大样本量,明确疗效^[18]。结果提示 ALA 联合疏血通的疗效较单用 ALA 更好。

虽然众多文献均表明中药联合西药能够更好的改善临床症状,但相关研究大多缺乏规范的科研设计,且样本量较小,或多为验案报道,加之中医评判疗效标准不统一,故影响了疗效评价的客观与科学性。本研究选取临床常用的中成药联合 ALA 做一系统评价。但通过仔细阅读文献发现许多研究未设

立随机对照或对于疗效的评判标准不一,也有部分重复发表文献,故最终纳入的文献数量较少。纳入文献 Jadad 评分多也为 2 分,多未报告如何产生随机分配序列、随机方案如何隐藏、盲法如何实施,随访时间较短,各研究之间也存在差异(2~3 周),纳入的文献总体质量有差异,对本文最后的结果存在影响。

但本研究仍存在不足之处:1) 虽然已经尽量全面地检索文献,但由于阴性结果常常不被报道,因此本研究结果受到发表偏倚的影响。2) 纳入的研究的疗程存在差异,脱落病例大多未进行描述。3) 纳入分析的研究样本量偏少,纳入的文献各项指标不尽齐全。4) 纳入文献的质量普遍偏低。

在进行中西医结合治疗 DPN 的疗效的系统评价之前,有几个问题亟需解决:1) 中医辨证分型及诊断的规范化;2) 疗效评定的标准化;3) 如果进评估中药方剂联合西药的疗效,如何对中药组方成分不同,基线不一致的异质性进行分析等。若要对中药联合应用西药治疗 DPN 做进一步的系统疗效评判,则制订一套完整规范的中医诊断、辨证分型及疗效评定标准就十分必要。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[S]. 中国糖尿病杂志,2012,20(1):S1-S37.
[2] 杨婉花,张碧瑶,黄菁菁. 糖尿病周围神经病变的中医辨证和治疗进展[J]. 世界中医药,2015,10(9):1448-1452.

中医药的研究提供了重要的工具与方法。

参考文献

- [1] 董晓蕾, 张霁, 赵艳丽, 等. 不同复合种植模式滇龙胆中矿质元素化学计量学研究[J]. 河南农业科学, 2015, 44(6): 113-118.
- [2] 资文, 刘韶, 彭应枝. 基于指纹图谱和化学计量学技术筛选张家界产杜仲的标志性成分[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1831-1834.
- [3] 张卓勇. 光谱学方法结合化学计量学用于癌症诊断研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2015, 35(9): 2388-2392.
- [4] 汪祺, 郑笑为, 刘燕, 等. 基于化学计量学方法黄芪药材质量评价体系的建立[J]. 时珍国医国药, 2015, 46(12): 1825-1829.
- [5] 王小兰, 王绅, 赵威, 等. 桑白皮化学拆分工艺及互不交叉性研究[J]. 世界中医药, 2015, 10(12): 1854-1858.
- [6] 王丽丽, 石森林. 化学计量学方法在制剂提取工艺与处方优化研究中的应用[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(4): 241-246.
- [7] 刘松林, 陈刚, 刘萍, 等. 146 种归肺经中药药性的统计分析[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2528-2530.
- [8] 申明金, 曹洪斌, 申晓芬. 理气类中药的模糊聚类分析[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(17): 974-976.
- [9] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 564-587.
- [10] 申明金. 数量化理论在金银花产地分类中的应用[J]. 广东微量元素科学, 2011, 18(6): 33-36.

- [11] 徐瑞超, 董自亮, 余佳文. 基于聚类分析与主成分分析的赤芍指纹图谱研究[J]. 食品与药品, 2015, 17(6): 381-385.
- [12] 刘建群, 刘健. 基于蕨素聚类分析的凤尾蕨属药用植物化学分类研究[J]. 中国野生植物资源, 2015, 34(5): 4-8.
- [13] 甘秀海, 梁志远, 周欣, 等. 百尾参药材高效液相色谱指纹图谱分析[J]. 医药导报, 2015, 34(12): 1623-1627.
- [14] 仲达, 王艳. 山茱萸醇提物 HPLC 指纹图谱及其聚类分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(11): 2077-2080.
- [15] 郑晓洁, 李云飞, 王鲲鹏, 等. 基于 SAS 的泻心汤类方模糊聚类分析[J]. 数理医药学杂志, 2012, 25(3): 323-326.
- [16] 董媛媛, 黄琼. 模糊聚类分析在高校学生成绩评价中的应用[J]. 吉林省教育学院学报, 2015, 31(3): 46-47.
- [17] 朱泉雯, 颜丽. 模糊聚类分析在农业区域划分中的应用[J]. 扬州职业大学学报, 2015, 19(3): 37-40.
- [18] 李丽, 尹卫萍. 基于模糊聚类分析法在声环境功能区划分中的应用[J]. 环境监测与预警, 2014, 6(3): 44-46.
- [19] 董顺福, 韩丽琴, 刘建华, 等. 黄芪等中药总黄酮与金属元素含量测定及聚类分析[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(3): 650-652.
- [20] 周鲁, 唐向阳, 付超, 等. 解表类中药的模糊聚类分析[J]. 华西药学杂志, 2004, 19(5): 339-341.

(2015-10-13 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 2140 页)

- [3] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625.
- [4] Wang Y, Schmeichel AM, Iida H, et al. Ischemia-reperfusion injury causes oxidative stress and apoptosis of Schwann cell in acute and chronic experimental diabetic neuropathy[J]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7(11-12): 1513-1520.
- [5] 安玲, 董军梅, 孙保枝. 加味八珍汤治疗糖尿病周围神经病变 30 例[J]. 世界中医药, 2010, 5(1): 38-39.
- [6] 韩隆元. 疏辛酸与依帕司他联合门冬胰岛素 30 治疗 2 型糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国医药, 2012, 7(2): 163-165.
- [7] 曾小红. 疏血通联合 α -疏辛酸治疗糖尿病周围神经病变 45 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(12): 17-19.
- [8] 肖琴. 疏血通联合疏辛酸治疗糖尿病周围神经病变 65 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 290-291.
- [9] 张友杰. 疏血通联合疏辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(28): 3129-3130.
- [10] 田政球, 吴荔. 疏血通联合疏辛酸治疗糖尿病周围神经病变的

临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(32): 4093-4094.

- [11] 朴俐娜. α -疏辛酸联合疏血通治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(36): 442-443.
- [12] 黄慧, 金宁, 邱小严. 疏血通与疏辛酸联合治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 临床医学工程, 2014, 21(7): 869-870.
- [13] 周旭毓, 方积乾. Meta 分析的常见偏倚[J]. 循证医学, 2002, 2(4): 216-220.
- [14] 周作荣, 康晋, 张楠楠. 疏血通治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(3): 663-665.
- [15] 张川林, 张泽菊, 雍珊珊, 等. 中医护理干预在老年 2 型糖尿病病人中的应用[J]. 护理研究, 2013, 27(2): 330-331.
- [16] 焦秀敏, 吕肖锋, 张星光, 等. α -疏辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(9): 696-697.
- [17] 卫重娟, 程焱. 糖尿病周围神经病变发病机制及治疗研究进展[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2003, 23(3): 204-206.
- [18] 王志瑾. 循证医学与 Meta 分析[J]. 循证医学, 2002, 2(1): 50-52.

(2015-12-05 收稿 责任编辑: 张文婷)