技术与方法 文章编号:0253-3626(2009)07-0930-04

疏血通注射液治疗糖尿病外周神经病变疗效的 Meta 分析

赵锡丽[1],李生兵[1],徐 秋[2],杨刚毅[1],李 伶[3]

(1. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010;2. 重庆市九龙坡区第二人民医院,重庆 400052;3. 重庆医科大学检验系临床生化教研室和教育部实验诊断重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】目的:客观评价疏血通注射液治疗糖尿病外周神经病变(Diabetic peripheral neuropathy,DPN)的有效性。方法:以疏血通治疗组与对照组的主观症状改善的 OR 值为统计量检索和筛选目前已发表的相关文献,应用 Meta 分析软件包 RevMan 4.3.1 对各研究结果进行数据合并,并进行发表偏倚分析和敏感性分析评价结果的稳定性。对不能进行 Meta 分析的文献和相关指标用描述性方法分析结果。结果:检索到相关文献 11 篇,共 937 例糖尿病外周神经病变患者,各研究结果间存在异质性(P=0.09)。疏血通注射液治疗糖尿病外周神经病变的症状改善较对照组明显有效(P<0.000 01),其合并 OR(95%CI)为 6.05 (3.83,9.55),发表偏倚分析和敏感性分析结果显示 Meta 分析结果是肯定和可靠的。相关文献研究提示疏血通注射液在提高神经传导速度,降低血粘度等方面效果也是明显的。结论:疏血通注射液能有效的减轻糖尿病外周神经病变的各种症状,改善相关实验室指标,值得临床推广应用。

【关键词】糖尿病神经病变;疏血通注射液;系统评价;Meta 分析

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-02-16

Systematic review on effect of shuxuetong injection on diabetic peripheral neuropathy

ZHAO Xi-li, et al

(*Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the therapeutic effect of shuxuetong injection on diabetic peripheral neuropathy (DNP). *Methods*: Odds ratio of symptom improving between the treatment and control group was analyzed. Related published literatures on effect of shuxuetong on DPN were fully searched and screened through computed database. The data were extracted for summarizing all the studies, calculating the pooled OR and its 95% confidence interval (95% CI), and testing the overall effects by RevMan 4.3.1. Both publication bias analysis and sensitivity analysis were performed for evaluating the reliability and stability of the meta-analysis. Other indexes in the literatures which were not adapted for meta-analysis were also described. *Results*: Eleven literatures, totally 937 cases, were obtained. Some heterogeneity were discovered between the studies (P=0.09). Shuxuetong injection may significantly relieve the symptom of patients with diabetic peripheral neuropathy. Its OR and 95%CI was 6.05 (3.83,9.55)(P<0.000 01). The results of sensitivity analysis and publication bias analysis accounted for the reliability and stability of this meta-analysis. Shuxuetong injection also played an role in raising nerve conduction velocity and reducing blood viscosity according to the results of the literatures. *Conclusion*: Shuxuetong injection can effectively relieve DPN symptoms, improve the relative laboratory indexes were also improved. It is a better method for DPN treatment.

【Key words】Diabetic peripheral neuropathy; Shuxutong injection; Systematic review; Meta- analysis

糖尿病外周神经病变(Diabetic peripheral neuropathy,DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,大约有 2/3 的糖尿病患者合并 DPN。随着肌电图和神经传导速度测定的应用,发现 DPN 的患者很多,目前尚无特异性的治疗手段。以疏血通为代表的中医中药具有活血化瘀等功效,作为一种尝试在临床工作中广泛用于 DPN 的治疗。国内学者已进行不少关于其疗效的观察,已有数篇报道发表。但单个研究的样本量小,其疗效没有被肯定。本文利用循证医学的基本原理和方法对疏血通注射液治疗糖尿病外周神经病变疗效进行综合分析,旨在为提供疏血通注射液治疗糖尿病神经病变疗效的循证医学证据。

作者介绍:赵锡丽(1968-),女,主管护师,
研究方向:糖尿病治疗与临床护理。
通讯作者:杨刚毅,男,教授,E-mail: gangyiyang@yahoo.com.cn。
基金项目:国家自然科学基金项目(30370671);国家教委春晖计划资助项目(2003-56);重庆市教委科研基金(KJ050304)。

1 资料与方法

1.1 研究对象

已发表的关于疏血通注射液治疗糖尿病神经病变临床观察的病例对照研究文献，以探讨疏血通注射液治疗糖尿病神经病变的有效性。糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 诊断标准；糖尿病患者有下列表现之一者可诊断为 DPN：①肢体感觉、运动神经病变表现为蚁行感、麻木、发凉、针刺感或灼烧样疼痛、肌无力；②深浅感觉明显减退，跟腱反射、膝反射明显减退或消失；③神经传导速度检查示神经传导障碍；④排除其他原因引起的周围神经病变。常规处理组为对照组，加用疏血通组为治疗组。观察指标为治疗组和对照组症状改善的比值比（OR）。

1.2 资料来源及筛选

利用关键词“糖尿病，神经病变，疏血通注射液”等联合检索中国万方和维普数据库获得全部相关文献；利用关键词“shu xue tong、shuxue tong、shu xuetong，diabetes，neuropathy”联合检索 COMPUTED MEDLINE 获取已发表的外文文献。对所得文献的参考文献也进行仔细的检索。末次检索日期是 2008 年 5 月 24 日。该过程由本文 2 位作者单独进行，最后进行汇总，意见分歧时参照原文通过协商解决。

1.3 研究文献的入选标准和排除标准

入选标准：（1）在公开发行的杂志上发表的论文；（2）论文内容包含有疏血通注射液治疗 DPN 的病例对照研究；（3）论文的一般资料齐全；（4）DPN诊断明确，治疗组和对照组随机选择，组间性别及年龄无统计差异；（5）治疗效果根据患者的自觉症状及相关实验室检查分为显效、有效和无效，且为技术资料。

排除标准：（1）未设立对照组的文献；（2）以计量资料表示治疗效果的研究。

1.4 数据的提取

仔细研究经筛选后符合要求的文献，着重提取研究中两组人群治疗后症状的改善情况，文献作者、发表年限和研究对象的年龄、性别、治疗方案等一般情况也制表一一记录。文献的数据收集表格由两位作者分别独立完成，在数据提取过程中有争议之处，均参照原文讨论并取得一致。

1.5 统计学处理

利用 Q 检验进行异质性分析[1]。Q 值服从自由度为 K-1 的分布（纳入的研究个数为 K），$P \geq 0.10$ 表示各研究结果是同异质的。对无显著异质性的研究结果采用 M-H 固定效应模型（Fixed effect model）进行数据合并，计算合并 OR 值及其 95%CI；若各研究间存在明显的异质性则采用 D-L 随机效应模型（Random effect model）进行数据合并，计算合并 OR 值及其 95%CI。并对合并 OR 值进行显著性检验，校检标准 $\alpha \leq 0.05$ 视为有统计学意义[2]。以上计算由 Meta 分析软件包 RevMan 4.3.1 完成。

发表偏移分析：（1）Egger 偏倚分析包括绘制 Egger 发表偏倚图和进行 Egger 线性回归检验，可定量检验倒漏斗图对称性。若线性回归方程截距的 95%CI 包括 0，截距对应的统计量 P 值大于 0.1，则漏斗图是对称的，否则不对称[3]。（2）失安全系数（Fail-safe number，FSN）是表征 Meta 分析结果稳定性、评估发表偏倚的有效指标[4]。本文按 $P = 0.05$ 水平计算失安全系数（FSN 0.05），失安全系数越大，发表偏倚越小，结果越真实可靠。

敏感性分析用于评价 Meta 分析结果的稳定性[5]。（1）采用不同的效应模型进行分析，考察改变分析方式对结果的影响；（2）改变纳入研究样本量检测所得结果有无变化：将理论上含有对糖尿病神经病变有治疗作用的药物（甲钴胺、爱维治等）作为常规治疗措施的文献（NO.6、9、10、11）予以删除，对剩下的文献重新进行一次 Meta 分析，与包含所有文献的原始分析结果进行比较。

1.6 其他指标的综合分析

对相关文献中其他不能进行定量分析的指标及相关情况进行综合分析。

2 结 果

2.1 疏血通注射液治疗 DPN 疗效的 Meta 分析结果

检索到符合标准的病例对照研究文献 11 篇，共 937 例糖尿病神经病变，其中疏血通处理组为 524 例，对照组 413 例。表 1 为疏血通注射液治疗糖尿病神经病变文献的基本情况。异质性分析 Q 检验 P=0.09（Q=16.39，df=10）表明研究间异质性明显，用 D-L 随机效应模型（Random effect model）对之进行数据合并计算。表 2 中列出了疏血通注射液治疗糖尿病神经病变疗效的 Meta 分析结果，合并 OR（95%CI）为 6.05（3.83，9.55），P<0.000 01。Egger 发表偏倚分析表明其线性回归方程截距的 95%CI 为[-3.66，2.12]，对应的检验统计 P 值为 0.562，表明漏斗图都是对称的。失安全系数（FSN 0.05> 437.02）远远大于纳入 Meta 分析的文献研究个数（n=11），表明 Meta 分析结果的发表偏倚较小。图 1 为 Meta 分析标准森林图和 Begg 漏斗图。

2.2 疏血通注射液治疗 DPN 疗效的敏感性分析结果

改变分析效应模型对疏血通注射液治疗糖尿病神经病变改善症状没有产生显著的影响（其 OR没有反转，表 2）。按前述方法改变样本含量后研究间仍然有异质性（P=0.09），合并 OR（95%CI）为 8.00（4.47，14.30），P<0.000 01。Egger 分析示线性回归方程截距的 95%CI 为[-5.35，4.22]，对应的检验统计 P 值为 0.773，FSN 0.05 为 266.04，图 2 为敏感性分析的 Meta 分析森林和 Begg 漏斗图。故改变分析模式和样本含量对 Meta 分析结果是没有影响的。

2.3 两组神经传导速度和血液流变学指标的比较

有 11 篇文献[7,9-11,13-19]进行了两组神经传导速度的比较，结果治疗后治疗组的神经传导速度较对照组有明显改善（P<0.05 或P<0.01）；4 篇文献[14,17-19]进行了治疗前后血液流变学指标的比较，结果治疗前两组间差异无显著性（P>0.05），但治疗后治疗组较对照组有明显改善（P<0.05 或P<0.01）。

表 1 疏血通注射液治疗糖尿病神经病变疗效研究的基本情况

序号	作者	组别	一般情况		例数(n)		用药情况
			年龄	性别(男/女)	治疗前	治疗后有效	
06	Yin Jinbo (2006 年)	对照	54.6 ± 3.1	24/16	34	8	-
		疏血通	53.7 ± 2.7	34/26	50	40	疏血通 8 ml
07	Gao Jianwan (2008 年)	对照	76.4 ± 19.3	30/11	41	36	维生素 B_{12}
		疏血通	77.5 ± 19.1	32/10	42	41	疏血通 6 ml
08	Dong Qingxiang (2005 年)	对照	55.6 ± 0.8	36/34	68	22	维生素 B_{12},维生素 B_1,维生素 B_6
		疏血通	53.5 ± 2.3	40/70	104	91	疏血通 6 ml
09	Zhou Yi (2002 年)	对照	56.8(44~74)	11/17	28	18	维生素 B_{12},维生素 B_1
		疏血通	57.6(43~75)	16/24	40	36	疏血通 6 ml
10	Wang Li (2002 年)	对照	53.5 ± 0.8	20/35	34	10	维生素 B_{12},维生素 B_1,维生素 B_6
		疏血通	57.4 ± 0.9	18/17	52	45	疏血通 6 ml
11	Wang Liaodong (2007 年)	对照	69.0 ± 4.6	19/11	26	23	维生素 B_1,甲钴胺
		疏血通	67.0 ± 4.9	18/12	28	27	疏血通 6 ml,维生素 B_1,甲钴胺
12	Wang Weiming (2002 年)	对照	48.3(37~63)	33/29	31	22	6-542
		疏血通			31	29	疏血通 6 ml
13	Li Gairong (2003 年)	对照	缺	缺	49	13	维生素 B_{12},维生素 B_1
		疏血通			49	25	疏血通 6 ml
14	Guo Changhui (2003 年)	对照	53.0 ± 8.6	29/36	51	31	甲钴胺
		疏血通			72	61	疏血通 6 ml,甲钴胺
15	Zhou Yan (2004 年)	对照	51.8 ± 0.6	16/14	21	9	爱维治
		疏血通	52.5 ± 0.7	20/17	26	19	疏血通 6 ml,爱维治
16	Qiu Guolan (2006 年)	对照	51.8 ± 0.6	16/14	30	23	6-542
		疏血通	52.5 ± 0.7	20/17	30	27	疏血通 6 ml,6-542

表 2 疏血通注射液治疗糖尿病神经病变疗效的 Meta 分析结果

组别	参考文献	异质性检验	固定效应模型		随机效应模型		失安全系数	Egger 偏倚分析
			OR,95%CI	P_{OE}	OR,95%CI	P_{OE}	FSN0.05	(截距 p,95%CI)
PA	ALL	0.09	6.20 [4.44,8.64]	<0.000 01	6.05 [3.83,9.55]	<0.000 01	437.02	0.562,[-3.66,2.11]
SA	PART	0.09	7.99 [5.34,11.96]	<0.000 01	8.00 [4.47,14.30]	<0.000 01	266.04	0.773,[-5.35, 4.21]

注:PA:原始分析;SA:敏感性分析;ALL:指的是入选的所有文献(NO.6~16);PART:敏感性分析所包含的文献(NO.6~11,12,13)P_{OE}:合并 OR 计算的统计检验 P 值

3 讨 论

糖尿病周围神经病变是糖尿病常见并发症,以糖尿病病程长及控制差者为多见,主要表现为肢体疼痛、麻木,甚至肌肉萎缩。其发生机理至今未明,主要与血管及代谢因素有关。微血管病变学说认为,神经营养血管的基底膜、内皮细胞增生,管壁脂肪和多糖类沉积,致使管腔狭窄;加之糖尿病患者的血粘滞度增高,神经滋养血管易被纤维蛋白和血小板堵塞,引起血流障碍而发生神经营养障碍和变性,导致神经病变的临床症状加重。Malik 等的研究发现 DPN 患者神经内膜微血管存在明显的病变,且与神经病变程度显著相关[20]。此外高血糖使多元醇代谢亢进,致使山梨醇在细胞内蓄积,Na^+-K^+-ATP 酶活性降低,从而使末梢神经的肌醇摄取下降等代谢因素在 DPN 的发病中也有一定的作用。

疏血通注射液主要成分是小分子"糖肽",其具有抗凝、抗炎、抑制免疫性炎症等作用,因此能改善血液流动性、改善神经滋养血管的病理性改变、改善周围神经的供血供氧、改善微血管血流状态,因此改善周围神经功能。

本文利用循证医学-Meta 分析方法对当前已发

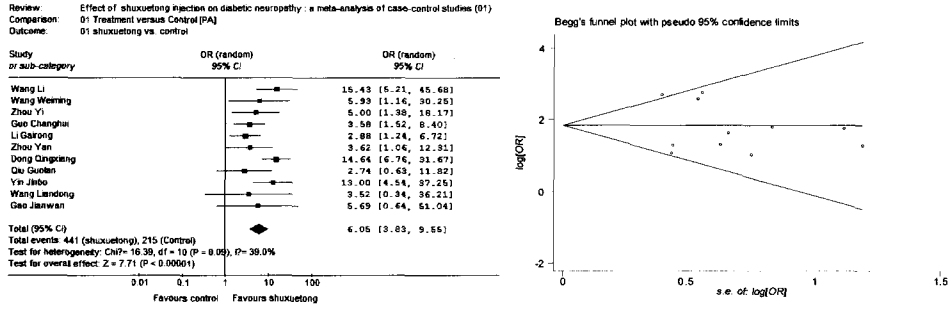


图 1 疏血通注射液治疗糖尿病神经病变疗效的 Meta 分析标准森林图和 Begg 漏斗图

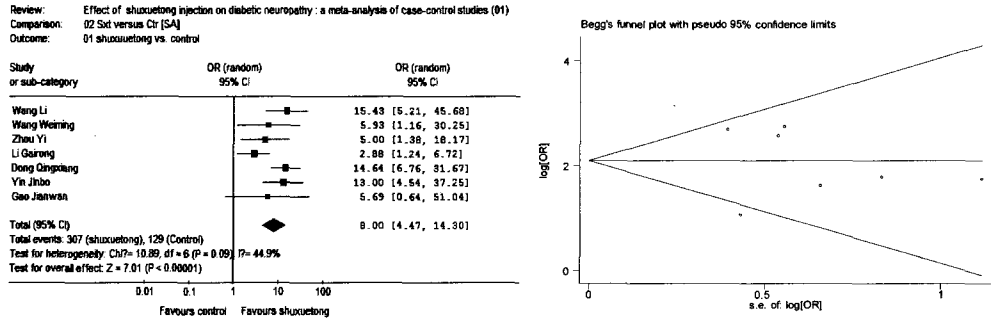


图 2 疏血通注射液治疗糖尿病神经病变疗效的敏感性 Meta 分析标准森林图和 Begg 漏斗图

表的关于疏血通注射液治疗 DPN 的研究文献进行定量的综合分析，增大样本含量，提高检验效能，得到更加接近真实的结果。纳入 Meta 分析的研究文献 11 篇，共 937 例糖尿病外周神经病变患者。结果提示较之对照组疏血通注射液能明显减轻 DPN 患者的各种症状(OR=6.05，P<0.000 01)。发表偏倚分析和敏感性分析结果显示 Meta 分析结果是稳定和可靠的。系统评价相关文献得到疏血通注射液能有效改善 DPN 患者神经传导速度和血液流变学指标。综上所述，疏血通注射液是一种疗效肯定的治疗 DPN 的药物，值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 康德英，王家良，洪 旗，等. 临床试验 Meta 分析中的异质性评价研究[J]. 华西医学，2000，15(2)：143-145.

[2] 刘关键，吴泰相，康德英. Meta- 分析中的统计学过程[J]. 中国临床康复，2003，7(4)：538-539.

[3] Egger M，Davey S G，Schneider M，et al. Bias in meta-analysis detected by a simple，graphical test[J]. BMJ，1997，315(8)：629-634.

[4] 麦劲壮，李 河，方积乾，等. Meta 分析中失安全系数的估计[J]. 循证医学，2006，6(5)：297-300.

[5] 孙福红，魏水易，许自明，等. 随机对照试验 Meta 分析的质量评价[J]. 药物流行病学杂志，2002，11(1)：31-36.

[6] 尹进波，徐丽萍. 疏血通注射液治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中国现代实用医学杂志，2006，5(5)：83.

[7] 高建苑，黄 晨，陈建宗，等. 疏血通注射液治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中国中医急症，2008，17(1)：31-33.

[8] 董清香，张俊江，李鸿宪，等. 疏血通注射液治疗糖尿病周围神经病变 110 例临床观察[J]. 河南中医，2005，25(8)：71-72.

[9] 周 毅，何咏梅. 疏血通注射液治疗糖尿病周围神经病变 40 例[J]. 中国中西医结合杂志，2002，22(5)：340.

[10] 王 力，袁 枚，耿 洁，等. 疏血通注射液治疗糖尿病性末梢神经炎(附 55 例临床观察)[J].黑龙江医学，2002，26(12)：911-912.

[11] 王连东. 疏血通治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国误诊学杂志，2007，7(17)：3971-3972.

[12] 王伟民. 疏血通治疗糖尿病周围神经病变 31 例疗效观察[J]. 中国乡村医药杂志，2002，9(1)：27-28.

[13] 李改荣，牛晋智. 疏血通治疗糖尿病性周围神经病变[J]. 中国临床康复，2003，7(18)：2624.

[14] 郭常辉，王玉君，杨刚毅. 疏血通与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变 35 例[J]. 临床药学，2003，12(11)：65-66.

[15] 周 寅，商 丽，孙建国，等. 疏血通与爱维治联合治疗糖尿病周围神经病变[J]. 滨州医学院学报，2004，27(3)：186-187.

[16] 邱国兰. 疏血通联合三莨菪碱治疗糖尿病周围神经病变 30 例观察[J]. 山东医药，2006，46 (31)：72-73.

[17] 刘 娟，高翠霞，刘秋月. 水蛭地龙注射液治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国康复，2004，19 (5)：268-269.

[18] 方爱娟. 疏血通注射液治疗糖尿病周围神经病变 50 例[J]. 光明中医，2004，19(4)：57-58.

[19] 崔云竹，张 娟. 疏血通治疗糖尿病周围神经病变 36 例[J]. 现代中西医结合杂志，2003，12 (11)：1157-1158.

[20] Malik R A，Tesfaye S，Thompson S D，et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic Neuropathy[J]. Diabetologia，1993，36(5)：454-459.

(责任编辑：冉明会)