

◆文献研究◆

木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变疗效的 Meta 分析

方志辉¹, 陈晓庆¹, 陈一鸣², 邱晶晶³, 杨川⁴

1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405
2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405
3. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405
4. 中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510288

[关键词] 糖尿病周围神经病变; 木丹颗粒; Meta 分析

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2017)08-0154-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.08.049

糖尿病周围神经病变(DPN)是指在排除其他原因的情况下, 糖尿病患者存在周围神经功能障碍的症状或体征^[1]。其主要症状表现为四肢远端对称性麻木、疼痛或感觉异常, 随病情发展, 病变范围逐渐向躯干延伸^[2]。DPN 是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 发病率达 90%^[3], 3 年生存率约为 53%^[4]。DPN 的发病机制尚未阐明, 目前认为高血糖毒性是引起 DPN 的重要因素之一, 代谢学说、微血管学说、糖基化血红蛋白学说等也是研究热点^[5]。目前中医西医对 DPN 尚未有特异性干预方案。尽管许多新的治疗靶点和针对性新药不断出现, 但循证研究表明, 目前除控制血糖及营养神经、改善循环等对症处理外, 尚无其他更有效的治疗措施^[6]。

中医学认为 DPN 病位在脉络, 与肝、肾、脾等脏腑有关, 以气血亏虚为本, 瘀血阻络为标, 属本虚标实证。中医辨证分型中, 气虚血瘀是重要证型之一, 缘患者消渴日久, 耗伤气阴, 气血亏虚, 气不行血, 血行瘀滞, 脉络痹阻所致。木丹颗粒具有益气活血、通络止痛的功效, 临床上常用于治疗 DPN, 疗效肯定。虽然已有不少临床研究证实木丹颗粒对 DPN 有良好疗效, 但各研究存在样本容量偏小等缺陷, 导致证据等级受限。本研究对木丹颗粒治疗 DPN 的临床随机对照试验(RCT)进行 Meta 分析, 以期对木丹颗粒的临床应用和推广提供更高级别的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略 以“木丹颗粒”“糖尿病周围神经病变”为关键词在中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期

刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库进行检索; 以“diabetic nephropathy”“neuralgia”“diabetic”“mudan”为关键词在 Pubmed, Embase 和 Cochrane Library 进行检索。检索日期从数据库建库开始截止至 2017 年 2 月 20 日。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准

1.2.1.1 试验设计 木丹颗粒治疗 DPN 的 RCT, 语种限中、英文。

1.2.1.2 诊断标准 研究对象为糖尿病并发周围神经病变患者。糖尿病诊断标准符合 1999 年世界卫生组织(WHO)^[7]或 2010 年美国糖尿病协会^[8]制定的 2 型糖尿病诊断标准。周围神经病变表现为: 患者自觉有肢体麻木、疼痛和(或)感觉异常; 四肢浅感觉减退过敏; 腱反射减弱或消失; 肌电图检查感觉或运动传导速度减低。患者性别和年龄不限。

1.2.1.3 干预措施 试验组: 常规治疗基础上口服木丹颗粒, 每天 3 次, 每次 7 g。对照组: 常规治疗基础上口服弥可保, 每天 3 次, 每次 0.5 mg。疗程为 56~60 天, 排除联合治疗组。

1.2.1.4 结局指标 主要指标为治疗后的总有效率; 次要指标为治疗后的感觉神经传导速度(腓总神经、正中神经)与运动神经(腓总神经、正中神经、胫神经)传导速度变化。

1.2.2 排除标准 重复发表的文献、疑似研究对象相同的文献, 仅保留样本量最大, 信息量最全的一篇; 无法提取数据的

[收稿日期] 2017-03-06

[作者简介] 方志辉 (1984-), 男, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗糖尿病足。

[通讯作者] 杨川, E-mail: bear3151@sina.com。

文献; 诊断、疗效评定标准不规范的文献; 对照组、治疗组干预措施包含除纳入标准外其他治疗方法的文献; 数据不完整的文献; 实验研究、个案报道、理论研究、描述性研究等非随机、非对照实验。

1.3 文献整理与质量评价 通过 Note Express 收集整理文献, 再进行文献筛选。根据 Cochrane Library 评价标准对纳入的研究进行质量评定, 由 2 名研究者独立严格进行。对检索到的文献按照纳入与排除标准进行文献筛选、资料选择、数据提取、质量评价并交叉核对, 必要时联系原文献作者确定试验实施过程, 如遇分歧通过讨论或由第三位研究者判定。提取内容包括: ①作者、发表时间、发表杂志等; ②试验组与对照组的基本情况: 例数、年龄、病程等; ③干预措施; ④结局指标; ⑤不良反应。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险。

1.4 数据整理与统计分析 运用 Excel 软件提取文献的基本信息及相关数据, 双人核对录入。再运用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 软件对纳入研究文献进行 Meta 分析。连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量, 分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量, 区间估计采用 95% CI。采

用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验, 以 $\alpha=0.1$ 为检验水准。若各研究结果间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 反之, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。采用漏斗图行发表偏倚评估。

2 结果

2.1 最终纳入文献结果 初检获得 283 篇相关文献, 均为中文文献, 通过阅读文题、摘要及全文后, 排除重复文献、非随机对照试验、联合疗法、非临床研究等不符合纳入标准的文献, 最后符合纳入标准的共 11 个随机对照试验, 患者 1224 例。文献筛选流程及结果详见图 1。

2.2 纳入文献基本特征 见表 1。所纳入 11 项研究共计患者 1224 例, 试验组 635 例, 对照组 589 例。所纳入研究具有较高的临床同质性, 1 项研究^[9]未报道木丹颗粒具体用法用量, 余均详细报道了试验组和对照组干预措施用法用量, 且疗程相当。结局指标方面, 10 项研究^[10-19]将总有效率作为主要结局指标; 7 项研究^[9, 11-12, 14-15, 17-18]报道腓总神经(运动纤维)传导速度, 4 项研究^[11, 14, 17-18]报道腓总神经(感觉纤维)和正中神经(运动与感觉纤维)传导速度, 4 项研究^[9, 12, 14-15]报道胫神经传导速度。

表 1 纳入文献基本特征

项目	组别	n	年龄(岁)	病程(年)	干预措施	疗程(天)
田宏彦等 2011 ^[9]	T	115	NR	NR	木丹颗粒	≈60
	C	116	NR	NR	弥可保, 3 次/d, 1 袋/次	
李兰生 2015 ^[10]	T	32	60.34 ± 12.63	3~6	木丹颗粒, 3 次/d, 1 袋/次	≈60
	C	33	61.37 ± 13.26	4~8	弥可保, 3 次/d, 1 片/次	
谢欣 2012 ^[11]	T	82	52.50 ± 12.70	6~32	木丹颗粒, 3 次/d, 7 g/次	56
	C	66	53.80 ± 11.90	8~31	弥可保, 3 次/d, 0.5 mg/次	
林继红 2014 ^[12]	T	79	54.50 ± 10.5	0.42~26	木丹颗粒, 3 次/d, 7 g/次	56
	C	56	55.00 ± 9.50	0.33~35	弥可保, 3 次/d, 0.5 mg/次	
马文成 2014 ^[13]	T	40	52.60 ± 10.40	5.30 ± 1.80	木丹颗粒, 3 次/d, 7 g/次	56
	C	40			弥可保, 3 次/d, 0.5 mg/次	
莫建勋等 2013 ^[14]	T	30	56.25 ± 7.08	5.35 ± 1.07	木丹颗粒, 3 次/d, 7 g/次	≈60
	C	30	55.75 ± 6.89	5.41 ± 1.10	弥可保, 3 次/d, 500 μg/次	
段玉贞 2016 ^[15]	T	40	50.12 ± 0.27	NR	木丹颗粒, 3 次/d, 1 袋/次	56
	C	40	49.89 ± 0.54	NR	弥可保, 3 次/d, 1 片/次	
黄萍娟等 2015 ^[16]	T	32	NR	NR	木丹颗粒, 3 次/d, 7 g/次	56
	C	30	NR	NR	弥可保, 3 次/d, 0.5 mg/次	
白鸿超 2013 ^[17]	T	56	53.50 ± 12.70	1-8	木丹颗粒, 3 次/d, 7 g/次	56
	C	50	NR	2~7	弥可保, 3 次/d, 0.5 mg/次	
弭艳旭等 2013 ^[18]	T	80	42.23 ± 11.61	6~30	木丹颗粒, 3 次/d, 7g/次	≈60
	C	80	43.51 ± 10.28	5~32	弥可保, 3 次/d, 0.5 mg/次	
哈斯也提 2015 ^[19]	T	49	41.57 ± 8.66	7~30	木丹颗粒	≈60
	C	48	40.13 ± 8.23	6~30	弥可保	

备注: T: 试验组; C: 对照组; NR: 未报道

2.3 纳入文献质量评价 见表2。所纳入研究中3项研究^[11,13,15]报道并详细描述随机分配方法。一般情况下,双盲试验的施盲对象是研究对象和研究者,但所纳入研究均未报道盲

法的实施方法,1项研究^[12]存在1例病例脱落,具体原因不详,余均无数据缺失,选择性报道,其它偏倚可能。

表2 纳入研究的方法学质量评价

项目	随机方法	分配隐藏	实施偏倚	测量偏倚	是否存在不完整数据	是否存在选择性报道	是否存在其它种类偏倚
田宏彦等 2011 ^[9]	NR	高风险	高风险	高风险	否	否	否
李兰生 2015 ^[10]	NR	高风险	高风险	高风险	否	否	否
谢欣 2012 ^[11]	随机数字表法	高风险	高风险	高风险	否	否	否
林继红 2014 ^[12]	NR	高风险	高风险	高风险	是	否	否
马文成 2014 ^[13]	随机数字表法	高风险	高风险	高风险	否	否	否
莫建勋等 2013 ^[14]	NR	高风险	高风险	高风险	否	否	否
段玉贞 2016 ^[15]	随机抽签法	高风险	高风险	高风险	否	否	否
黄萍娟等 2015 ^[16]	NR	高风险	高风险	高风险	否	否	否
白鸿超 2013 ^[17]	NR	高风险	高风险	高风险	否	否	否
弭艳旭等 2013 ^[18]	NR	高风险	高风险	高风险	否	否	否
哈斯也提 2015 ^[19]	NR	高风险	高风险	高风险	否	是	否

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率 有10个研究^[10~19]报道总有效率结果(试验组510例,对照组472例)。纳入研究经异质性检验具有同质性($P=0.11$, $I^2=37%$),采用固定效应模型合并分析。合并分析效应量[RR=1.27, 95% CI(1.19, 1.37), ($P < 0.01$)], 2组差异有统计学意义,提示木丹颗粒对比单纯运用西药治疗能够提高DPN患者的临床有效率,见图1。

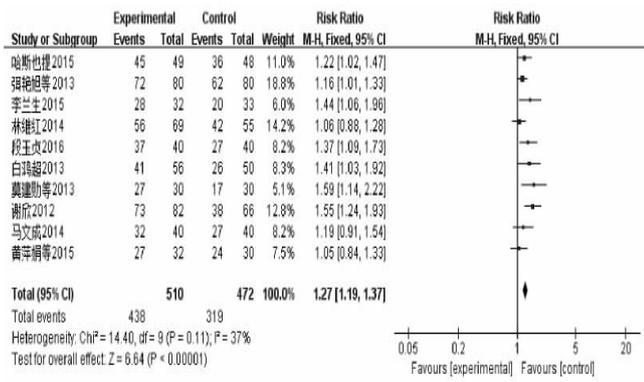


图1 木丹颗粒治疗DPN总有效率的Meta分析森林图

2.4.2 腓总神经(运动纤维)传导速度 有7个研究^[9,11~12,14~15,17~18]报道腓总神经(运动纤维)传导速度结果(试验组474例,对照组437例)。经检验具有较高异质性($P < 0.01$, $I^2=96%$),采用随机效应模型合并分析。合并分析效应量[MD=4.13, 95% CI(1.97, 6.30), ($P < 0.01$)], 2组差异有统计学意义,提示木丹颗粒能提高腓总神经(运动纤维)的传导速度,见图2。

2.4.3 腓总神经(感觉纤维)传导速度 有4个研究^[11,14,17~18]

报道腓总神经(感觉纤维)传导速度结果(试验组248例,对照组226例)。经检验具有较高异质性($P < 0.01$, $I^2=99%$),采用随机效应模型合并分析。合并分析效应量[MD=6.49, 95% CI(0.54, 12.43), ($P < 0.05$)], 2组差异有统计学意义,提示木丹颗粒能提高腓总神经(感觉纤维)的传导速度,见图3。

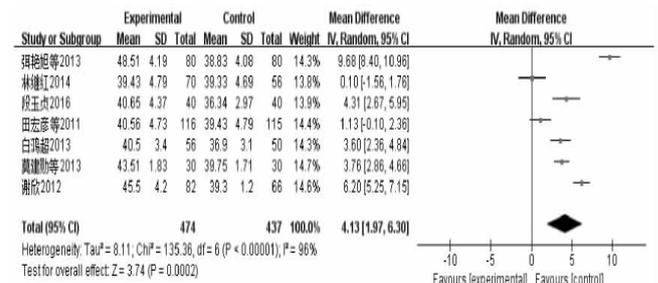


图2 木丹颗粒治疗DPN腓总神经(运动纤维)传导速度的Meta分析森林图

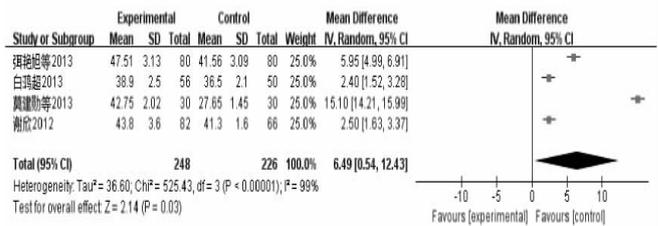


图3 木丹颗粒治疗DPN腓总神经(感觉纤维)传导速度的Meta分析森林图

2.4.4 正中神经(运动纤维)传导速度 4个研究^[11,14,17~18]报道正中神经(运动纤维)传导速度结果(试验组248例,对照组

226例)。经检验具有较高异质性($P < 0.01$, $I^2=97%$), 采用随机效应模型合并分析。合并分析效应量[MD=6.26, 95% CI(1, 74, 10.78), ($P < 0.01$)], 2组差异有统计学意义, 提示木丹颗粒能提高正中神经(运动纤维)的传导速度, 见图4。

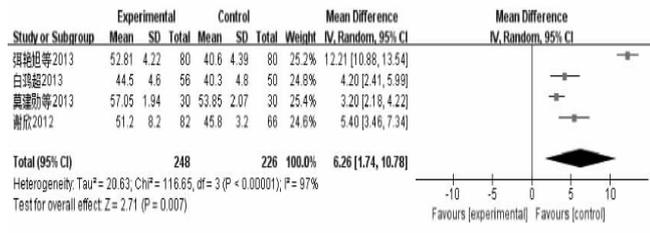


图4 木丹颗粒治疗DPN正中神经(运动纤维)传导速度的Meta分析森林图

2.4.5 正中神经(感觉纤维)传导速度 4个研究^[11,14,17-18]报道正中神经(感觉纤维)传导速度结果(试验组248例, 对照组226例)。经检验具有较高异质性($P < 0.01$, $I^2=97%$), 采用随机效应模型合并分析。合并分析效应量[MD=4.71, 95% CI(1.72, 7.71), ($P < 0.01$)], 2组差异有统计学意义, 提示木丹颗粒能提高正中神经(感觉纤维)的传导速度, 见图5。

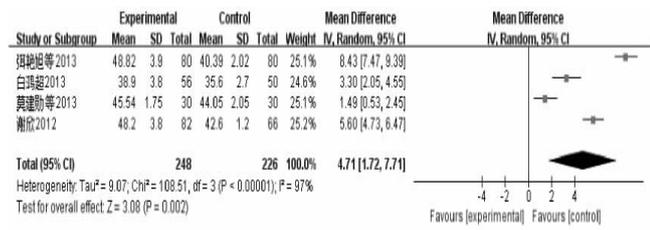


图5 木丹颗粒治疗DPN正中神经(感觉纤维)传导速度的Meta分析森林图

2.4.6 胫神经传导速度 4个研究^[9,12,14-15]报道胫神经传导速度结果(试验组256例, 对照组241例)。经检验具有较高异质性($P < 0.01$, $I^2=86%$), 采用随机效应模型合并分析。合并分析效应量[MD=1.91, 95% CI(0.12, 3.71), ($P < 0.05$)], 2组差异有统计学意义, 提示木丹颗粒能提高胫神经的传导速度, 见图6。

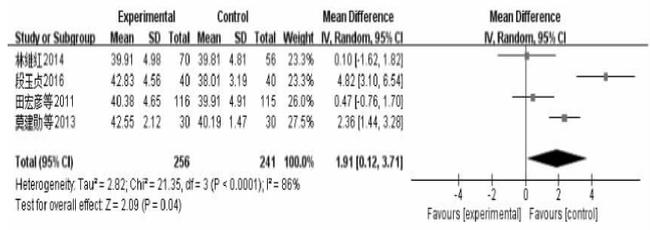


图6 木丹颗粒治疗DPN胫神经传导速度的Meta分析森林图

2.5 发表偏倚分析 选取总有效率为指标进行“倒漏斗图”

分析。倒漏斗图分布均在区间范围之内, 试验分布较缺乏对称性, 提示可能存在一定的发表偏倚, 详见图7。

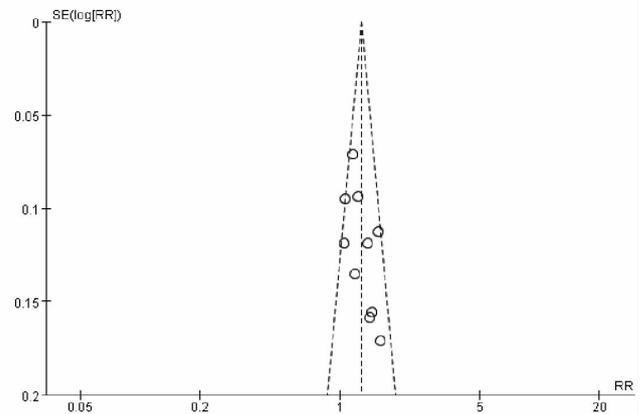


图7 总有效率倒漏斗图

3 讨论

DPN是糖尿病主要的慢性并发症之一, 其病变范围累及多个神经的支配区域, 以感觉神经、运动神经和自主神经为主, 严重影响患者的生活质量^[2]。关于其发病机制, 目前尚未研究透彻。学界普遍认为过高的血糖是重要的危险因素, 血糖过高可引起中间产物山梨醇和果糖积聚, 过多的山梨醇和果糖可增加神经细胞渗透压, 导致其水肿、变性、坏死^[5]。并竞争性地结合受体, 破坏神经细胞的电生理结构。过高的血糖还可以糖基化营养神经的血管, 导致神经发生缺氧性、代谢性损伤(变窄、淤血, 栓塞), 甚至形成血栓, 使神经组织及其他组织缺血、梗死^[19]。高血糖内环境可使活化的二羧基化合物形成晚期糖基化终产物(AGEs), AGEs增加将会导致神经元和雪旺细胞蛋白激酶C活性增加, 以炎症机制导致DPN^[20]。在治疗方面, 西医主要是根据患者情况选用合适的降糖药控制血糖, 控制饮食, 同时根据患者症状给予对症处理, 如给予营养神经、抗氧化、改善循环药物, 需要时给予抗抑郁、抗心律失常药^[21]。

DPN属于中医学麻木、血痹、痛证、痿证等范畴, 病因是糖尿病日久, 耗气伤阴, 从而导致气血阴阳俱虚、脉络瘀阻^[3]。其中气阴两虚会造成血脉行走无力以及脉络阻滞, 在此种血瘀状态下人体内气、阴液输送受阻, 二者形成恶性循环, 故辨证应抓住该病“虚”与“瘀”进行, 治疗应以益气补虚, 行气活血为主^[22]。黄超原等^[23]对行气活血法治疗DPN进行Meta分析, 得出行气活血法能改善DPN患者的总有效率、正中神经、腓总神经和胫神经的运动神经和感觉神经传导速度。木丹颗粒主要由黄芪、丹参、苏木、川芎、赤芍、红花、三七、延胡索、鸡血藤等组成, 在行气活血的基础上, 增加了益气补虚的功效。方中黄芪益气固表、行滞通痹, 丹参活血祛瘀、通经止痛, 苏木活血化瘀、消肿止痛, 川芎行气开郁、活血止痛, 赤芍清热凉血、散瘀止痛, 红花活血通经、祛瘀止

痛,三七能瘀止血、消肿定痛,延胡索活血散瘀、理气止痛,鸡血藤补血行血、通经活络,诸药配伍共奏益气活血,通络止痛之功^[24]。

Meta分析结果显示:木丹颗粒相比单纯西药治疗DPN在总有效率、改善腓总神经(包括感觉纤维和运动纤维)传导速度、改善正中神经(包括感觉纤维和运动纤维)传导速度、改善胫神经传导速度上均有明显优势。本次Meta分析一共纳入11篇文献,仅有4篇^[9,11-13]文献报道有患者出现不良反应,但各组不良反应发生率无显著性差异。

本研究存在以下局限性:①纳入研究总样本容量较小,缺乏设计严谨、多中心大样本、长期随访的临床RCT数据支持,且纳入研究的文献质量普遍不高,只有3篇^[11,13,15]叙述了随机分配方法,1篇^[12]存在不完整数据,1篇^[19]存在选择性报道,而各RCT之间实验组、对照组的干预措施不完全一致。②本次研究纳入的文献均未明确说明纳入的DPN患者属于中医的何种证型,故不排除存在木丹颗粒适应证型外的DPN患者造成本次研究结果出现偏倚的可能。③本次研究所纳入的文献中有一半未提及安全性问题。

综上所述,木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变疗效优于单纯使用西药治疗,从循证医学角度讲,该Meta分析结果将比一般的临床随机对照试验更有力地支持木丹颗粒的临床疗效。从其各项分析结果来看,笔者认为木丹颗粒值得临床推广使用。

[参考文献]

- [1] 许樟荣. 糖尿病周围神经病变[J]. 中国医刊, 2011, 46(3): 90-92.
- [2] Won JC, Park TS. Recent Advances in Diagnostic Strategies for Diabetic Peripheral Neuropathy [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(2): 230-238.
- [3] 庞国明, 闫镛, 郑晓东. 糖尿病周围神经病变中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(22): 119-121.
- [4] 聂发传, 石英. 糖尿病周围神经病变发生机制研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(1): 122-125.
- [5] 施君, 张文川. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2012, 32(1): 116-119.
- [6] 李颖, 李刚, 冯波. 糖尿病周围神经病变的诊治进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(9): 769-772.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南节选(二)[J]. 中国社区医师, 2011, 27(44): 8.
- [8] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [9] 田宏彦, 张志国. 木丹颗粒与弥可保治疗糖尿病周围神经病变疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(25): 3166-3167.
- [10] 李兰生. 对比木丹颗粒与弥可保治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(16): 30-31.
- [11] 谢欣. 木丹颗粒联合西药治疗2型糖尿病周围神经病变随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(5): 53-54.
- [12] 林继红. 木丹颗粒联用弥可保治疗糖尿病性周围神经病变的临床观察[J]. 中国社区医师, 2014, 30(20): 101-102.
- [13] 马文成. 木丹颗粒治疗糖尿病合并周围神经病变的研究[J]. 中国处方药, 2014, 12(8): 119-120.
- [14] 莫建勋, 叶焯, 蒙雯雯, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病远端对称性多发性神经病变的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11): 2561-2563.
- [15] 段玉贞. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[C]. 国际数字医学会数字中医药分会成立大会暨首届数字中医药学术交流会议论文集, 珠海: 2016.
- [16] 黄萍娟, 张向红, 李玉佩. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 北方药学, 2015, 12(8): 30-31.
- [17] 白鸿超. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2013, 34(3): 133-134.
- [18] 弭艳旭, 弭艳红, 周凤娟. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(11): 65-67.
- [19] 哈斯也提. 研究木丹颗粒治疗糖尿病合并周围神经病变的临床效果[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(23): 168-169.
- [20] 蔡洁, 董继宏, 汪昕. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展[J]. 中国临床医学, 2007, 14(3): 302-305.
- [21] 杨秀颖, 张莉, 陈熙, 等. 2型糖尿病周围神经病变机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 598-602.
- [22] 率红莉, 汪津洋. 糖尿病周围神经病变治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(4): 377-382.
- [23] 黄超原, 孙术宁, 卢洋, 等. 血府逐瘀汤联合西药治疗糖尿病周围神经病变疗效的Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 187-194.
- [24] 周梅清. 木丹颗粒联合甲钴胺、加巴喷丁治疗痛性糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2317-2319.

(责任编辑:冯天保)