

灯盏细辛注射液联合常规药物治疗糖尿病周围神经病变的Meta-分析

高慧娟¹, 王亚菲^{2, 3}, 冯兴中^{2, 3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京 100038

3. 清华大学玉泉医院, 北京 100040

摘要: **目的** 对灯盏细辛注射液联合常规药物治疗糖尿病周围神经病变临床疗效和安全性进行系统评价。**方法** 计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方医学期刊全文数据库、PubMed、Embase、Cochrane library等数据库, 检索日期截止到2018年8月19日。根据Cochrane系统评价的方法进行纳入研究的筛选, 提取数据和质量评价, 然后采用Revman 5.3软件进行Meta-分析。**结果** 共有23项研究最终进入本系统评价, Meta-分析结果显示灯盏细辛注射液联合常规治疗组患者的临床有效率明显优于单纯常规治疗组($RR=1.42$, $95\%CI=1.28\sim1.57$, $P<0.000\ 01$); 在尺神经运动神经传导速度、腓神经运动神经及感觉神经传导速度、正中神经运动神经及感觉神经传导速度改善方面, 灯盏细辛注射液联合常规药物优于单纯常规药物治疗。在尺神经感觉神经传导速度改善方面, 两组比较无统计学差异。**结论** 灯盏细辛注射液联合常规药物比单纯常规药物治疗在改善糖尿病周围神经病变临床结局上更有优势。

关键词: 糖尿病周围神经病变; 灯盏细辛注射液; 系统评价; Meta-分析; 随机对照试验

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)05-0987-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.036

Meta-analysis of Dengzhan Xixin Injection combined with conventional drugs for treating diabetic peripheral neuropathy

GAO Huijuan¹, WANG Yafei^{2,3}, FENG Xingzhong^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

3. Yuquan Hospital, Tsinghua University, Beijing 100040, China

Abstract: **Objective** Systematic evaluation of clinical efficacy and safety of Dengzhan Xixin Injection combined with conventional drugs in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Computer retrieval of CNKI, CBM, VIP, Wanfang Database, PubMed, Embase, Cochrane library was conducted until August 19, 2018. The methods of Cochrane systematic evaluation were used to screen the included studies, extract data and do quality evaluation, and Revman 5.3 software was then used for Meta-analysis. **Results** A total of 23 studies were finally included in the system evaluation, and the results of Meta-analysis showed that the clinical efficiency of patients in the Dengzhanxixin Injection combined with conventional treatment group was significantly superior to that in the simple conventional treatment group ($RR=1.42$, $95\%CI=1.28\sim1.57$, $P<0.000\ 01$). In the improvement of ulnar nerve motor conduction velocity, peroneal nerve motor and sensory nerve conduction velocity, median nerve motor and sensory nerve conduction velocity, Dengzhanxixin Injection combined with conventional drugs is superior to simple conventional treatment. There was no statistical difference between the two groups in the improvement of ulnar nerve conduction velocity. **Conclusion** Dengzhan Xixin Injection combined with conventional drug is superior to conventional drug therapy in improving the clinical outcomes of diabetic peripheral neuropathy.

Key words: diabetic peripheral neuropathy; Dengzhan Xixin Injection; systematic evaluation; Meta-analysis; randomized controlled trial

收稿日期: 2018-11-12

基金项目: 北京市中医管理局资助项目(JJ2016-15);北京市医院管理局重点医学专业发展计划建设项目(ZYLX201812)

第一作者: 高慧娟,女,博士,研究方向为中医药防治糖尿病。Tel: 13001249259 E-mail: 987202931@qq.com

*通信作者: 冯兴中,男,博士,教授,研究方向为中医药防治糖尿病。E-mail: fengxz9797@sina.com

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的并发症之一,糖尿病患者的患病率达28%~90%,病情严重者可导致残疾,严重影响患者的生活质量^[1]。目前,DPN的发病机制尚未完全阐明,多数学者认为是在糖代谢紊乱的基础上多种因素共同作用的结果。西医尚无特异的治疗方法,多在糖尿病综合治疗的基础上配合血管活性药物、神经营养药物、醛糖还原酶抑制剂、抗氧化药物等。

中医将DPN归入“消渴痹症”的范畴,消渴病日久出现气血阴阳的亏虚,脏腑功能失调,在此基础上痰浊、瘀血等病理产物产生,导致DPN的发生发展,故治疗上将活血化瘀通络贯穿于始终。灯盏细辛注射液是临床上常用的活血通络中成药制剂,主要成分有灯盏乙素、灯盏甲素、黄酮等,药理研究表明该制剂具有扩张微细血管,抗血小板及红细胞聚集,降低血液黏度,增加红细胞变形能力,增加组织血液灌注量;降低血浆脂质过氧化物,清除有害氧自由基的作用^[2]。近年来关于灯盏细辛注射液联合常规药物治疗DPN的临床研究逐渐增多,但样本量均较小。本研究对灯盏细辛注射液联合常规药物治疗DPN的疗效与安全性进行系统评价,以期为该药的临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)研究对象:明确诊断为糖尿病周围神经病变者,不限制性别、年龄和种族;(2)干预措施:所有患者均给予抗糖尿病综合治疗,试验组给予灯盏细辛注射液与常规药物联合治疗,对照组单独使用常规药物或与安慰剂联用;(3)结局指标:主要结局指标为临床有效率;次要结局指标为神经传导速度[运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)],不良反应发生(SDR)情况;(4)研究类型:随机对照试验(RCT),无论是否使用盲法。

1.2 排除标准

(1)关于灯盏细辛注射液的动物实验、综述、病例报道;(2)试验组或对照组中包括了其他中医疗法,如针灸、穴位注射、中草药或其他中药注射液等;(3)重复发表的研究,只保留其中1篇。

1.3 文献的检索

计算机检索以下7个电子数据库:中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方医学期刊全文数据库、PubMed、Embase、Cochrane

library等,检索日期截止到2018年8月19日。中文检索词为糖尿病神经病变、糖尿病性神经痛、糖尿病周围神经病变、灯盏细辛注射液、随机对照试验。英文检索词为diabetic neuropathy、diabetic peripheral neuropathy、DPN、Dengzhanxixin Injection、RCT。

1.4 文献的筛选

两名研究者独立进行文献筛选,排除重复文献后,首先通过阅读题目、摘要进行初筛,排除不符合纳入标准的文献。然后进入到复筛阶段,通过阅读全文确定最终进入系统评价的文献。文献筛选过程中遇到两位研究者意见不一致时,通过协商或请教第三方解决。

1.5 数据的提取

两位研究者使用预先设计好的表格独立的进行数据提取,包括:研究的一般特征(作者,发表年份);病人与疾病信息(样本量,年龄,性别);干预措施的情况(灯盏细辛注射液的用法,用量,疗程,对照组干预措施);结局指标(主要结局指标,次要结局指标)。两位研究者意见不一致时,通过协商或请教第三方解决。

1.6 文献的质量评价

两位研究者按Cochrane系统评价员手册的偏倚风险评估工具^[3]独立地对纳入研究进行质量评价,主要包括以下7个方面:随机序列的产生、分配隐藏、对研究者与受试者实施的盲法、对结局评价者实施的盲法、结果数据的完整性、选择性报告结果,其他偏倚来源。两位研究者意见不一致时,通过协商或请教第三方解决。

1.7 统计分析

采用Cochrane协作网推荐的RevMan 5.3软件进行Meta-分析。使用 I^2 来评价研究间异质性的 I^2 大小,当研究间没有显著异质性($P \geq 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$)时,可采用固定效应模型进行分析;当研究间存在统计学异质性($P < 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$)时,分析其异质性来源,若可以进一步合并,采用随机效应模型进行分析,并进行敏感性分析检验结果的稳定性。二分类资料采用风险比(RR)作为效应量,连续型变量采用均数差(MD)作为效应量,所有效应量均计算其95%可信区间(95%CI)。当纳入研究超过10项时,可进行漏斗图分析,评估纳入研究是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

7个电子数据库共检索得到89篇相关文献,均

为中文文献。排除44篇重复文献后,45篇文献进入初筛阶段,通过阅读题目和摘要后,排除14篇不符合纳入标准的文献。剩余31篇文献进入复筛阶段,仔细阅读全文后排除8篇,具体排除理由如下:(1)2项研究非RCT;(2)5项研究干预措施设计不合理,不能比较;(3)1项研究中的受试者不符合纳入标准。最终纳入本系统评价,病进行Meta-分析的研究有23项^[2,4-25]。

2.2 纳入文献的基本特征

23项RCT^[2,4-25]共纳入1 916例患者,其中治疗组990,对照组926,平均样本量45~132例。纳入研究中的21项研究^[2,4-5,7-15,17-25]提供了DPN的诊断依据,1项研究^[15]提供了中医证型的分型诊断。对照组和治疗组患者均给予抗糖尿病综合治疗,治疗组患者在综合治疗基础上加用灯盏细辛注射液静脉

滴注,20~40 mL/d,1次/d,疗程2~8周。21项研究^[2,4-11,13,15-25]报告了临床有效率这一结局指标,15项研究^[5-8,10-14,16,19-21,24-25]报告了治疗前后神经传导速度的变化情况。

13项研究^[2,4-5,9-13,18,20-22,24]进行了安全性评价,其中9项研究^[4,9-12,18,20,22,24]表明无明显不良反应;张静等^[21]的研究中灯盏细辛组有1例功能性出血,停药后症状消失;陈广等^[2]的研究中灯盏细辛组有2例注射部位皮肤潮红瘙痒;李品贵等^[13]的研究中灯盏细辛组有1例出现颜面潮红,对照组有2例出现腹痛、腹泻,坚持用药并对症处理后消失;陈玉珠等^[5]的研究中灯盏细辛组有2例出现头晕,未予特殊处理自行缓解,对照组有3例头晕,注射部位疼痛,减慢推注速度后好转。纳入研究的基本特征见表1。

表1 纳入研究基本特征

Table 1 characteristics of included studies

作者, 年份	组别	样本量 (男/女)	年龄/岁	干预措施	疗程	结局指标
陈广 ^[2]	治疗	68(43/25)	72±12.3	甲钴胺 500 μg+灯盏细辛 30 mL	2周	①有效率
2008 ^[2]	对照	64(40/24)	69±11.9	甲钴胺 500 μg		
陈燕 ^[4]	治疗	45(25/20)	58.7	灯盏细辛 20~30 mL	14 d	①有效率
2007 ^[4]	对照	43(26/17)	57.9	VitB ₁ 100 mg 和 VitB ₁₂ 500 μg		
陈玉珠 ^[5]	治疗	30(17/13)	39~70	VitB ₁ 100 mg 和甲钴胺 500 mg+灯盏细辛 30 mL	14 d	①有效率②神经传导速度
2010 ^[5]	对照	30(16/14)	38~71	VitB ₁ 100 mg 和甲钴胺 500 mg+ 前列地尔注射液 10 μg		
段艳峰 ^[6]	治疗	36	55.5±5.2	弥可保注射液 500 μg+灯盏细辛 30 mL	6周	①有效率②神经传导速度
2004 ^[6]	对照	28		弥可保注射液 500 μg		
何宇峰 ^[7]	治疗	34(16/18)	58.6±5.2	弥可保 500 μg+灯盏细辛 40 mL	6周	①有效率②神经传导速度
2015 ^[7]	对照	28(13/15)	54.6±6.5	弥可保 500 μg		
和发新 ^[8]	治疗	45(30/15)	52±8	灯盏细辛 20 mL+α-硫辛酸 0.6 g	4周	①有效率②神经传导速度
2013 ^[8]	对照	45(28/17)	51±6	α-硫辛酸 0.6 g		
黄飞烟 ^[9]	治疗	40(22/18)	56.4	灯盏细辛 20 mL	14 d	①有效率②血流变
2006 ^[9]	对照	36(18/18)	55.8	VitB ₁ 100 mg 和 VitB ₁₂ 500 mg		
李红 ^[10]	治疗	64(38/26)	60±6.52	甲钴胺注射液 0.5 mg+灯盏细辛 20 mL	4周	①有效率②神经传导速度
2009 ^[10]	对照	56(32/24)	60.5±8.33	甲钴胺注射液 0.5 mg		③FBG
李建军 ^[11]	治疗	53	69.3	弥可保注射液 500 μg+灯盏细辛 30 mL	6周	①有效率②神经传导速度③
2011 ^[11]	对照	53		弥可保注射液 500 μg		FBG④血脂⑤血压⑥Fib
李梅 ^[12]	治疗	38	50±5	甲钴胺 500 μg+灯盏细辛 20 mL	28 d	①症状②神经反射③神经传
2011 ^[12]	对照	30		甲钴胺 500 μg		导速度
李品贵 ^[13]	治疗	52(27/25)	59.63	灯盏细辛 40 mL	48~	①有效率②血流变③神经传
2006 ^[13]	对照	53(28/25)	58.82	弥可保片 500 μg	52 d	导速度
刘晓峰 ^[14]	治疗	40(15/25)	57±6	复方三维 B(II) 20 mL+灯盏细辛 30 mL	20 d	①神经传导速度变化②氧化
2018 ^[14]	对照	40(17/23)	55±5	复方三维 B(II) 20 mL		指标③症状、体征
罗启惠 ^[15]	治疗	32(19/13)	51	灯盏细辛 30 mL	30 d	①有效率
2004 ^[15]	对照	20(12/8)	50	VitB ₁ 100 mg 和 VitB ₁₂ 500 μg		

(续表1)

马琪林 2007 ^[16]	治疗	25	男62.7±10.4 女66.2±12.5	VitB ₁ 60 mg 和 VitB ₁₂ 1 500 μg, 胞二磷胆碱 0.3, 拜阿司匹林 0.1/d+灯盏细辛 40 mL	2周	①有效率②神经传导速度
	对照	20	男63.5±9.7 女67.8±13.3	VitB ₁ 60 mg 和 VitB ₁₂ 1 500 μg, 胞二磷胆碱 0.3, 拜阿司匹林 0.1/d		
王涌 2009 ^[17]	治疗	35(21/14)	57.8±6.5	灯盏细辛 30 mL	4周	①有效率②全血黏度③红细胞压积④纤维蛋白原⑤血脂
	对照	35(18/17)	55.6±8.4	VitB ₁ 100 mg 和 VitB ₁₂ 500 μg		
翁苓 2003 ^[18]	治疗	52(22/30)	58.5	灯盏细辛 20~30 mL	NO	①有效率②症状、体征
	对照	50(25/25)	54.5	VitB ₁ 100 mg 和 VitB ₁₂ 500 μg		
向莉 2003 ^[18]	治疗	40(24/16)	54.3± 8.5	灯盏细辛 20 mL	20 d	①有效率②血流变③神经传导速度
	对照	40(20/20)	56.5± 9.8	VitB ₁ 100 mg 和 VitB ₁₂ 500 μg		
徐沙丽 2008 ^[20]	治疗	53	69.3	弥可保 500 μg+灯盏细辛 30 mL	6周	①有效率②生化指标③神经传导速度
	对照	53		弥可保 500 μg		
张 静 2003 ^[21]	治疗	50(19/31)	53.2±6.4	灯盏花注射液 20 mL	2周	①有效率②神经传导速度③血流动力学④血脂
	对照	48(21/27)	49.5±6.2	低分子右旋糖酐		
张开凤 2007 ^[22]	治疗	46(21/25)	62.5	VitB ₁ 10 mg 和 弥可保片 500 μg+ 灯盏细辛注射液 30~40 mL	14~ 20 d	①有效率
	对照	42(18/24)	60.7	VitB ₁ 10mg 和 弥可保片 500μg		
赵 宇 2002 ^[23]	治疗	33	未报告	灯盏细辛 30 mL	1月	①有效率
	对照	32		弥可保 500 μg		
钟金清 2003 ^[24]	治疗	40(18/22)	55.8±7.3	灯盏细辛 20 mL	4周	①有效率②神经传导速度
	对照	40(17/23)	55.0± 6.7	VitB ₁ 100 mg 和 VitB ₁₂ 500 μg		
朱在卿 2015 ^[25]	治疗	40	55	前列地尔 10 μg+灯盏细辛注射液 20 mL	8周	①有效率②神经传导速度
	对照	40		前列地尔 10 μg		

2.3 纳入文献的质量评价

纳入的23项研究中,仅1项^[7]描述了通过随机数字表进行随机分组,其余研究只提及“随机”二字,未描述具体的随机方法;23项研究^[2,4-25]均未提供分配隐藏方法,均未使用盲法,均未进行脱落或失访的描述,13项研究^[2,4-5,9-13,18,20-22,24]报告了不良事件情况。纳入文献的风险偏倚评估见图1。

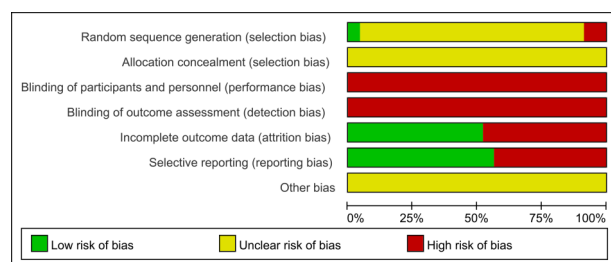


图1 风险偏倚评估图

Fig. 1 Risk of bias graph

2.4 临床有效率的Meta-分析结果

21项研究^[2,4-11,13-15-25]报道了临床有效率,异质性检验结果显示各研究间异质性较为明显($P<0.000\ 01$, $I^2=67\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果显示,灯盏细辛注射液联合常规治疗组患者的

临床有效率明显优于单纯常规治疗组($RR=1.42$, $95\%CI=1.28\sim1.57$, $P<0.000\ 01$),见图2。

2.5 不良反应发生率的Meta-分析结果

13项研究^[2,4-5,9-13,18,20-22,24]报道了不良反应发生情况,本研究选用不良反应发生率作为安全性评价指标进行分析。异质性检验结果显示各研究间无明显统计学异质性($P=0.57$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析。Meta-分析结果显示灯盏细辛注射液联合常规治疗组患者的不良反应发生率与单纯常规治疗组无明显差异($RR=1.15$, $95\%CI=0.39\sim3.37$, $P=0.80$),见图3。

2.6 神经传导速度变化的Meta-分析结果

2.6.1 腓神经MNCV变化情况 13项研究^[5-7,10-11,13-14,16,19-21,24-25]报道了治疗前后腓神经MNCV变化情况,异质性检验结果显示各研究间有明显统计学异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=98\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果显示在腓神经MNCV改善方面,灯盏细辛注射液联合常规治疗组较单纯常规治疗组更为显著($MD=4.66$, $95\%CI=2.51\sim6.82$, $P<0.000\ 01$),见图4。

2.6.2 正中神经MNCV变化情况 11

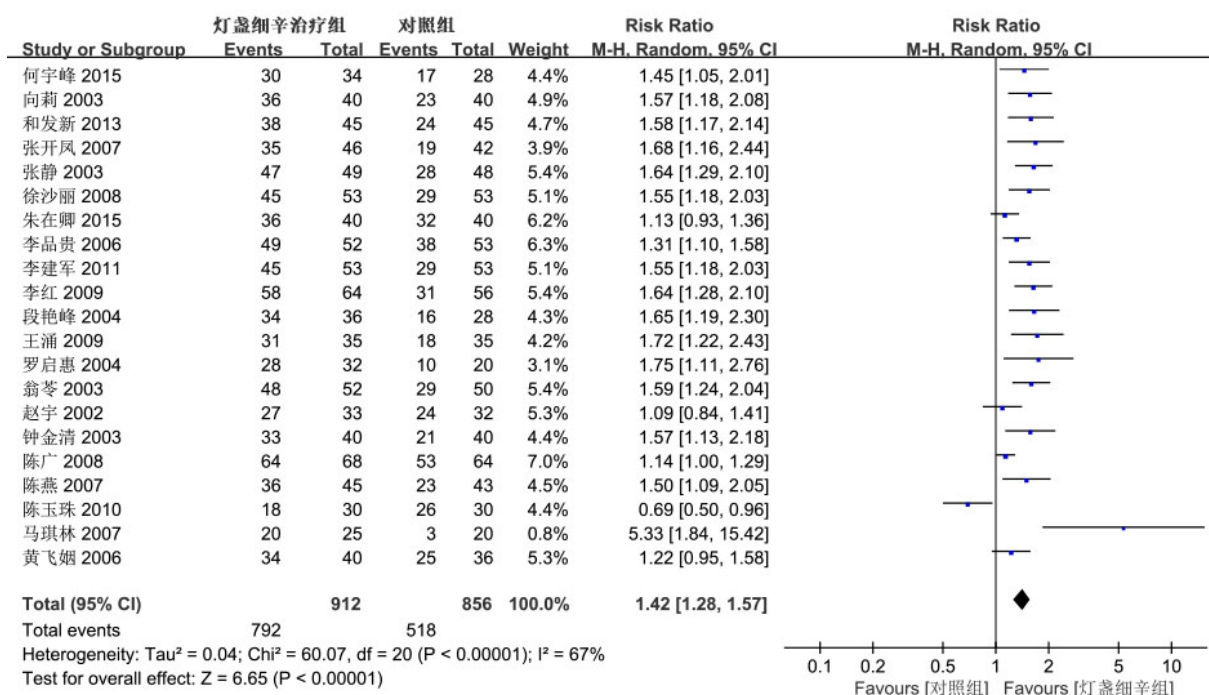


图2 临床有效率的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of clinical effective rate

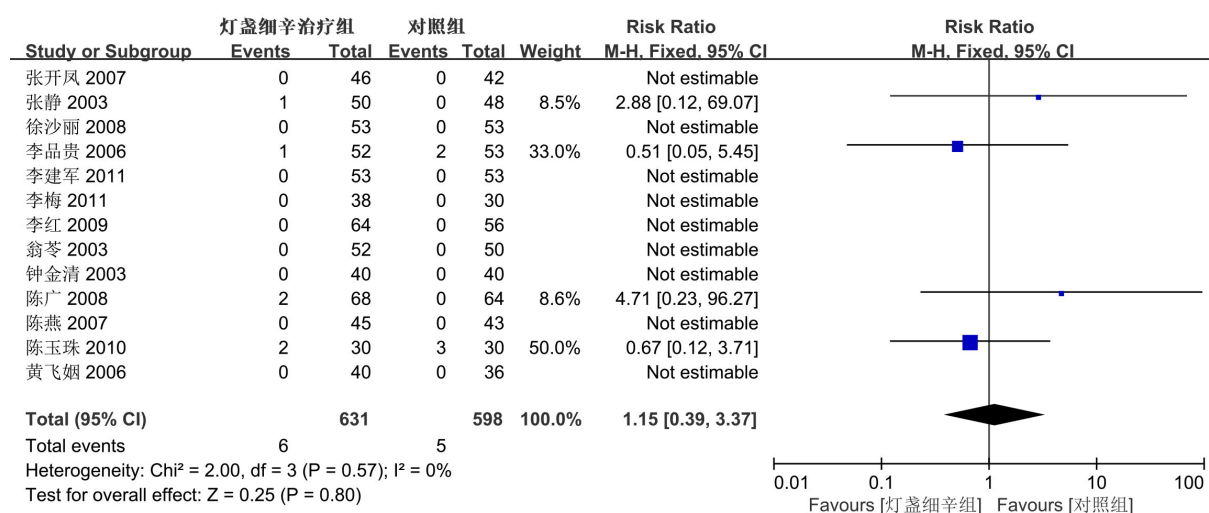


图3 不良反应发生率的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of adverse reaction incidence

项^[5-7,10,13-14,16,19,21,24-25]报道了治疗前后正中神经MNCV变化情况,异质性检验结果显示各研究间有明显统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 96\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果显示在正中神经MNCV改善方面,灯盏细辛注射液联合常规治疗组较单纯常规治疗组更为显著($MD = 3.18, 95\%CI = 1.13 \sim 5.23, P = 0.002$),见图5。

2.6.3 尺神经MNCV变化情况 3项研究^[11,14,20]报道了治疗前后尺神经MNCV变化情况,异质性检验结果显示各研究间有明显统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2 =$

98%),故采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果显示在尺神经MNCV改善方面,灯盏细辛注射液联合常规治疗组较单纯常规治疗组更为显著($MD = 8.23, 95\%CI = 3.19 \sim 13.27, P = 0.001$),见图6。

2.6.4 腓神经SNCV变化情况 11项研究^[5-7,10-11,13-14,19-20,24-25]报道了治疗前后腓神经SNCV变化情况,异质性检验结果显示各研究间有明显统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 98\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果显示在腓神经SNCV改善方面,灯盏细辛注射液联合常规治疗组

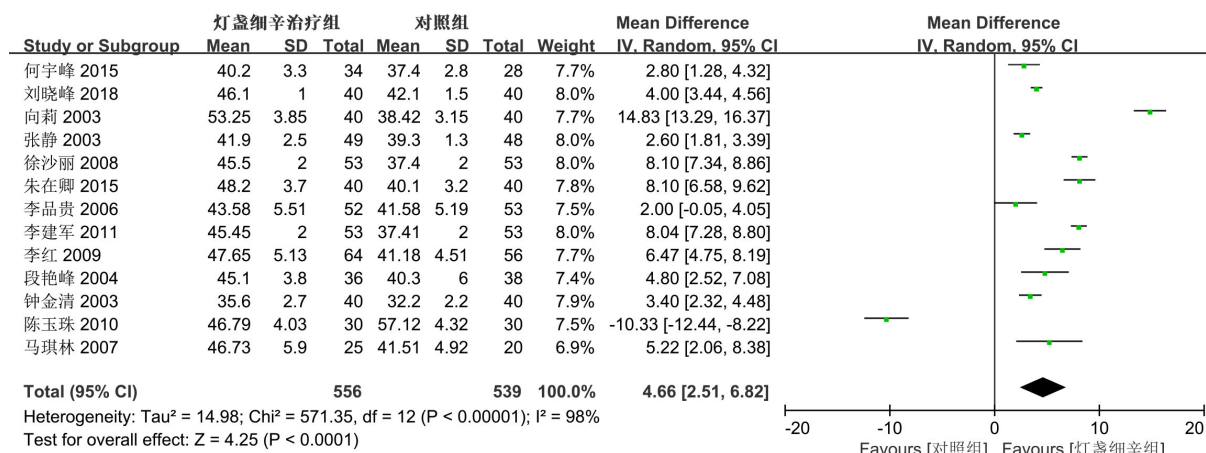


图4 腓神经MNCV的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of peroneal nerve MNCV

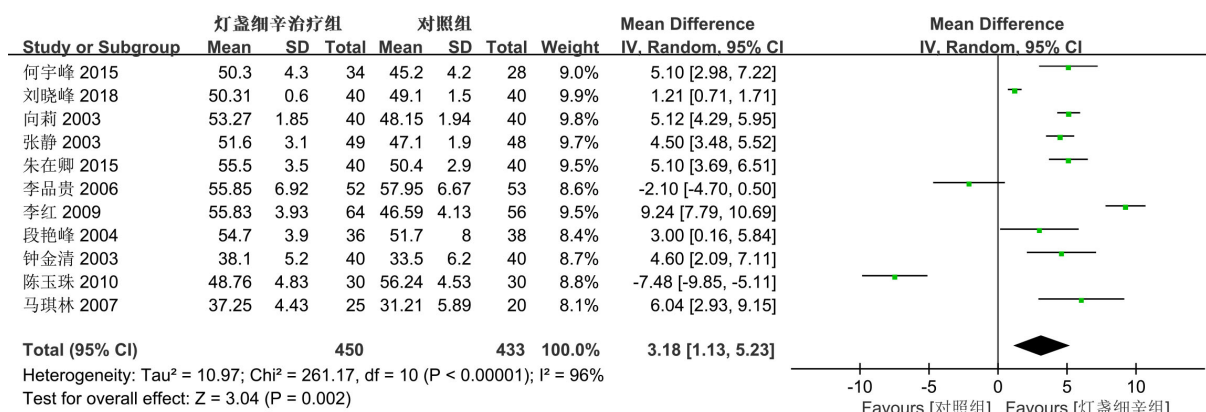


图5 正中神经MNCV的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of median nerve MNCV

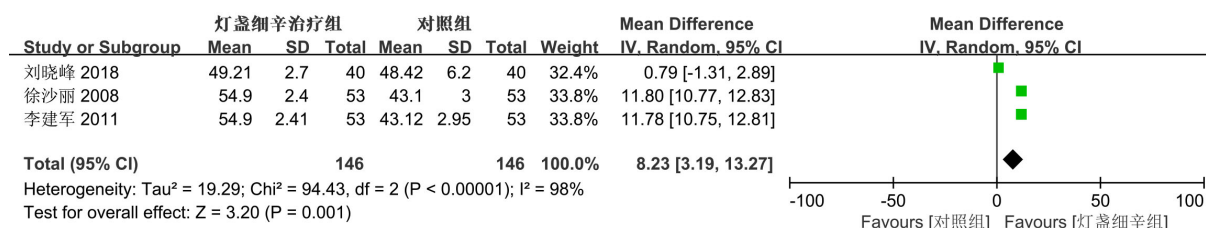


图6 尺神经MNCV的Meta-分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of ulnar nerve MNCV

较单纯常规治疗组更为显著($MD=3.57$, $95\%CI=1.15\sim5.99$, $P=0.004$),见图7。

2.6.5 正中神经SNCV变化情况 10项研究^[5-7,10,13-14,19,21,24-25]报道了治疗前后正中神经SNCV变化情况,异质性检验结果显示各研究间有明显统计学异质性($P<0.00001$, $I^2=95\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果显示在正中神经SNCV改善方面,灯盏细辛注射液联合常规治疗组较单纯常规治疗组更为显著($MD=2.99$, $95\%CI=0.68\sim5.30$, $P=0.01$),见图8。

2.6.6 尺神经SNCV变化情况 3项^[11,14,20]研究报道了治疗前后尺神经SNCV变化情况,异质性检验结果显示各研究间有明显统计学异质性($P<0.00001$, $I^2=100\%$),故采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果显示在尺神经SNCV改善方面,灯盏细辛注射液联合常规治疗组与单纯常规治疗组无统计学差异($MD=6.47$, $95\%CI=-2.43\sim15.37$, $P=0.15$),见图9。

2.7 敏感性分析

采用逐项排除研究的方法进行敏感性分析,敏感性分析结果提示Meta-分析结果较为稳定。

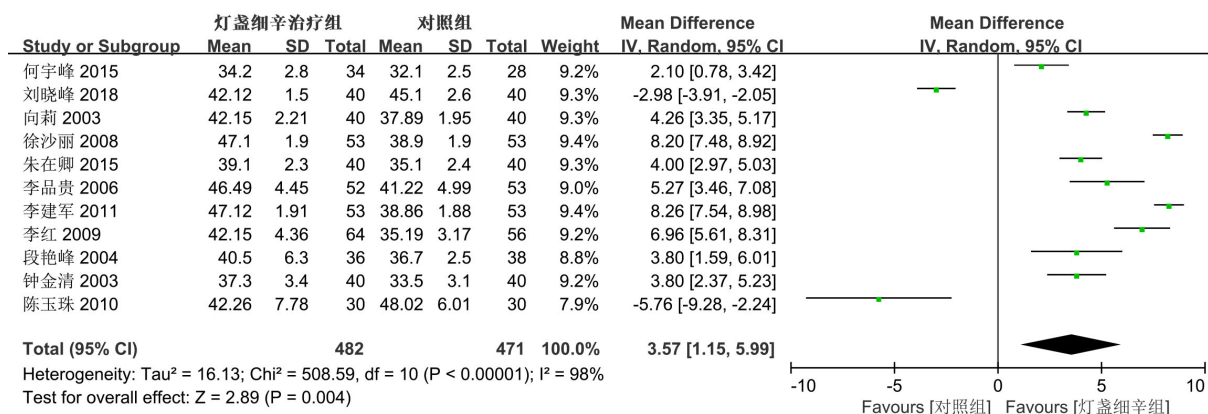


图7 腓神经SNCV的Meta-分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of peroneal nerve SNCV

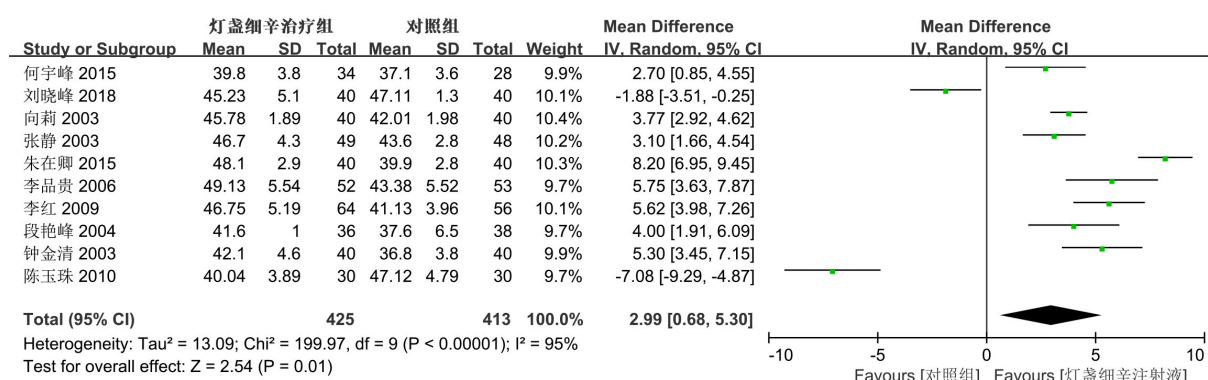


图8 正中神经SNCV的Meta-分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis of median nerve SNCV

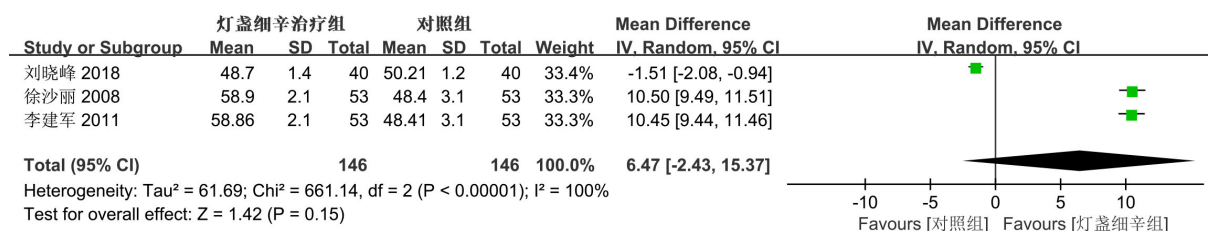


图9 尺神经SNCV的Meta-分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis of ulnar nerve SNCV

2.8 发表偏倚分析

选取临床有效率这个指标绘制倒漏斗图分析,漏斗图显示各点分布呈不对称性,表明本研究纳入的文献可能存在潜在的发表偏倚,见图10。

3 讨论

3.1 本研究的选题依据

DPN是糖尿病常见的慢性并发症,其发病机制尚未完全阐明,目前认为多种发病机制参与其中,如长期高血糖状态下细胞内山梨醇增多、肌醇减少、糖化蛋白产物增多导致神经细胞结构和功能损伤;微血管病变和血液动力学异常,尤其是血液的高凝状态而造成的神经组织缺氧、神经营养因子缺

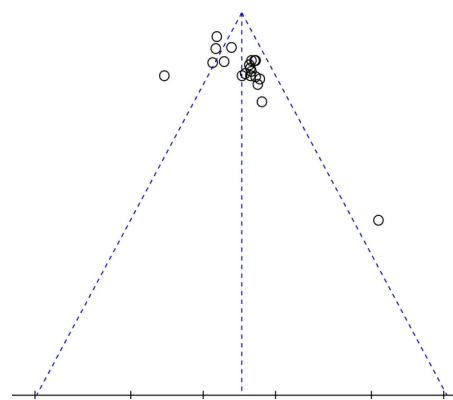


图10 临床有效率的漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of clinical effective rate

乏等加重神经功能损害,其主要病理变化是轴突萎缩变性,甚至消失,髓鞘节段性或弥散性皱缩或脱髓鞘^[26]。DPN的治疗主要包括有效控制血糖、对症治疗、去除危险因素和预防等^[27-28]。

中医理论将DPN归于“消渴痹症”的范畴,认为其是在消渴日久不愈的基础上发生发展而来。消渴初期阴虚燥热,阴虚日久阴液耗伤无以载气,出现气阴两虚的改变。气虚则推动无力,津凝为痰、血滞成瘀;阴虚内热,炼液成痰,灼伤营血为瘀;阴损及阳或素体阳虚,阳虚则温煦不足,推动无力,津液输布失常停为痰饮,阳虚寒凝血瘀,痰浊、瘀血停滞于脉中,络脉瘀血,不通则痛,导致DPN的发生,故采用活血通络的药物临床上具有一定的疗效。灯盏细辛注射液是活血通络的代表药物之一,主要成分有黄酮、灯盏乙素、灯盏甲素等,各成分通过作用于不同靶点或病理环节发挥作用。药理研究表明灯盏细辛注射液可扩张微血管,改善微循环,抑制血小板及红细胞聚集,促进纤溶活性,溶解纤维蛋白原,降低血液黏度,改善血流动力学各项指标;此外,尚有清除氧自由基和抗氧化作用,从而改善周围神经血供,修复受损神经,恢复其正常功能^[29-30]。

3.2 本研究的临床意义

本系统评价共纳入23项RCT,包括1 916例受试者。Meta-分析结果显示:灯盏细辛注射液联合常规药物比单纯常规药物治疗DPN在临床有效率、尺神经MNCV、腓神经MNCV、腓神经SNCV、正中神经MNCV、正中神经SNCV改善方面均有明显优势。在尺神经SNCV改善、不良反应发生率两项指标方面,灯盏细辛注射液联合常规治疗组与单纯常规治疗组无明显差异。敏感性分析结果提示Meta-分析的结果较为稳定,漏斗图显示本研究纳入的文献可能存在潜在的发表偏倚。

王国达等^[31]在2015年对灯盏细辛注射液治疗DPN疗效进行了系统评价,Meta-分析结果显示灯盏花素注射液可提高DPN患者的总有效率($RR=1.33, 95\%CI=1.22\sim1.45$)。本系统评价较上述系统评价更为全面地评价了灯盏细辛注射液的临床疗效与安全性,结局指标不仅包括临床有效率,还将不良反应情况、神经传导速度的改善情况纳入,为灯盏细辛注射液的临床应用提供了更为系统全面的证据。

3.3 本研究的局限性

本研究仍存在以下局限性:(1)纳入23项研究

均为小样本RCTs,且方法学质量不高;(2)纳入研究的对照组干预措施并非完全相同,药物种类、剂量、疗程等存在差异,导致研究间存在一定的异质性,影响评估结果的准确性;(3)纳入的23项研究均在国内进行,灯盏细辛注射液在其他种族人群中的疗效与安全性数据缺失,这影响了结果的外推性;(4)只有1篇研究报告了中医证型,结局指标中也缺乏中医证候改善的疗效评价指标。

3.4 结论

综上,灯盏细辛注射液联合常规药物治疗DPN有一定的临床疗效,且没有严重的不良反应;但由于本系统评价的局限性,需要谨慎对待本研究结果。今后需要开展更多大样本、多中心、跨地域的RCT来为灯盏细辛注射液联合常规药物治疗DPN的临床有效性与安全性提供循证医学证据。

参考文献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] 陈广, 邵昆. 灯盏细辛注射液联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变68例 [J]. 国医论坛, 2008, 23(6): 40.
- [3] Higgins J P T, Green S. Assessing risk of bias in included studies: cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. [EB/OL]. (2011-03-20)[2018-09-01]. <http://www.handbook-5-1.cochrane.org>.
- [4] 陈燕, 彭华, 韩雪梅. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病周围神经病变45例 [J]. 广东医学, 2007, 28(5): 836.
- [5] 陈玉珠. 前列地尔注射液治疗糖尿病周围神经病变30例 [J]. 福建医药杂志, 2010, 32(3): 137-138.
- [6] 段艳峰, 闫晓海. 灯盏细辛针联合弥可保针治疗糖尿病周围神经病变36例疗效观察 [J]. 中原医刊, 2004, 31(2): 46.
- [7] 何宇峰, 李建婷. 灯盏细辛注射液联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(5): 419-420.
- [8] 和发新, 李庆芳, 李国慧. 灯盏细辛与 α -硫辛酸联合治疗糖尿病周围神经病变45例临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(1): 32-33.
- [9] 黄飞烟. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 医学文选, 2006, 25(4): 700-701.
- [10] 李红, 李智滨, 梁贵廷. 灯盏细辛注射液联合甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变64例临床观察 [J]. 河北中医, 2009, 31(4): 605-606.
- [11] 李建军, 徐沙丽, 李中明, 等. 灯盏细辛与弥可保联用治疗糖尿病周围神经病变疗效观察和护理 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(14): 2371-2372.
- [12] 李梅. 联合应用甲钴胺与灯盏细辛治疗2型糖尿病神经病变的临床观察 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(1):

- 68-70.
- [13] 李品贵, 张庆华. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病周围神经病 52 例临床观察 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(2): 140-141.
- [14] 刘晓峰, 黄文华, 尹新华, 等. 复方三维 B(II) 联合灯盏细辛治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效 [J]. 宁夏医学杂志, 2018, 40(1): 61-62.
- [15] 罗启惠. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病周围神经病变 32 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2004, 25(3): 18-19.
- [16] 马琪林. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病性周围神经病变的疗效观察 [A]. //第六次全国中西医结合神经科学学术会议论文集 [C]. 福州: 2007.
- [17] 王涌. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病神经病变 35 例效果观察 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(1): 119-120.
- [18] 翁 苓. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病周围神经病变 52 例 [J]. 广东医学, 2003, 24(1): 83.
- [19] 向 莉, 戴 翔. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效 [J]. 中国全科医学, 2003, 6(10): 868-869.
- [20] 徐沙丽, 李中明, 李哈妮. 联用灯盏细辛与弥可保治疗糖尿病周围神经病的疗效 [J]. 中国康复, 2008, 23(6): 409-410.
- [21] 张 静, 刘 佳, 孟军华. 灯盏花素治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. 中国综合临床, 2003, 19(8): 47-48.
- [22] 张开凤. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病周围神经病变 46 例 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(12): 758-759.
- [23] 赵 宇. 灯盏细辛注射液与弥可保治疗糖尿病周围神经病变 [J]. 广东医学, 2003, 24(1): 83.
- [24] 钟金清. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. 广西中医学院学报, 2003, 6(4): 11-13.
- [25] 朱在卿, 许贵刚, 郭艳丽, 等. 灯盏细辛注射液联合前列地尔治疗糖尿病周围神经病变效果观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(4): 90-91.
- [26] 刘志华, 梁宝丽, 王晓松, 等. 糖尿病周围神经病变的中西医结合治疗进展 [J]. 临床合理用药, 2009, 2(19): 122-123.
- [27] 邓雅婷, 李 竞. 糖尿病周围神经病变综合性治疗进展 [J]. 中国药师, 2017, 20(2): 344-347.
- [28] 汤备卫. 吡格列酮联合二甲双胍对 2 型糖尿病周围神经病变患者血尿酸变化的影响 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1032-1035.
- [29] 黄震华, 许济民, 乐忠庆, 等. 灯盏细辛注射液对血液黏度的影响 [J]. 中成药研究, 1987(11): 25.
- [30] 王 强, 郝兰芳. 灯盏花注射液对冠心病氧自由基及血浆纤溶活性的影响 [J]. 天津中医药, 1998, 15(1): 21.
- [31] 王国达, 杨 宇, 周胜男, 等. 灯盏花素注射液治疗糖尿病周围神经病变疗效及安全性评价 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(17): 156-157.