

口服中成药治疗 2 型糖尿病周围神经病变的网状 Meta 分析

李纪新^{1,2}, 张旭明¹, 王文茹², 邱林杰², 张晋^{2*}, 谢雁鸣^{1*}

1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

摘要: **目的** 运用网状 Meta 分析方法, 评价临床常用口服中成药治疗 2 型糖尿病周围神经病变的有效性及其安全性。 **方法** 计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 中有关中成药干预糖尿病周围神经病变的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 时间跨度为建库至 2022 年 11 月 10 日; 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价; 运用 R 4.2.1 进行网状 Meta 分析。 **结果** 共纳入 57 项 RCTs, 总样本量 5200 例, 涵盖 10 种口服中成药 (木丹颗粒、银丹心脑血管软胶囊、通心络胶囊、津力达颗粒、糖脉康颗粒、复方血栓通胶囊、复方丹参滴丸、通脉降糖胶囊、脑心通胶囊、血塞通胶囊)。在改善感觉神经传导速度方面, 木丹颗粒+常规治疗 (conventional treatment, CT) 相对较优; 在改善运动神经传导速度方面, 通心络胶囊+CT 相对较优; 在改善氧化应激反应方面, 木丹颗粒+CT、复方血栓通胶囊+CT 相对较优; 在安全性方面, 17 项研究报道了共计 17 例不良反应发生, 且试验组与对照组间无统计学差异 ($P>0.05$)。 **结论** 相比于常规治疗, 在其基础上联用中成药治疗 2 型糖尿病周围神经病变在改善周围神经功能和氧化应激反应方面均有优势, 其中木丹颗粒+CT 各项疗效结局指标均优于对照组 ($P<0.05$), 排名相对靠前, 且安全性较高, 可能为最佳治疗方案, 但由于不同干预措施纳入研究质量和方法学的局限性, 所得结论尚需进一步验证。

关键词: 中成药; 糖尿病周围神经病变; 网状 Meta 分析; 随机对照试验; 木丹颗粒; 银丹心脑血管软胶囊; 通心络胶囊; 津力达颗粒; 糖脉康颗粒; 复方血栓通胶囊; 复方丹参滴丸; 通脉降糖胶囊; 脑心通胶囊; 血塞通胶囊

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)17-5684-19

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.022

Network Meta-analysis of oral Chinese patent medicine in treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy

LI Ji-xin^{1,2}, ZHANG Xu-ming¹, WANG Wen-ru², QIU Lin-jie², ZHANG Jin², XIE Yan-ming¹

1. Institute of Clinical Basic Medicine of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of commonly used oral Chinese patent medicines in the treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy by network Meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of Chinese patent medicine intervention in diabetic peripheral neuropathy were searched in CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Embase, Cochrane Library and Web of Science from inception to November 10, 2022. Cochrane bias risk assessment tool was used to evaluate the quality of the included studies. Network Meta-analysis was conducted using R 4.2.1. **Results** A total of 57 RCTs involving 5200 patients were included, covering 10 oral Chinese patent medicines [Mudan Granules (木丹颗粒), Yindan Xinnaotong Soft Capsules (银丹心脑血管软胶囊), Tongxinluo Capsules (通心络胶囊), Jinlida Granules (津力达颗粒), Tangmaikang Granules (糖脉康颗粒), Compound Xueshuantong Capsules (复方血栓通胶囊), Compound Danshen Dripping Pills (复方丹参滴丸), Tongmai Jiangtang Capsules (通脉

收稿日期: 2023-02-17

基金项目: 国家中医药管理局 2021 岐黄学者支持项目 (国家中医药人教函 [2022] 6); 谢雁鸣全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国家中医药人教函 [2022] 75)

作者简介: 李纪新 (1999—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为中医药防治内科疾病研究。Tel: 15653653677 E-mail: lijixin11111@163.com

*通信作者: 张晋, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向为中医治未病。E-mail: jin_zhang2000@hotmail.com

谢雁鸣, 首席研究员, 博士生导师, 主要研究方向为中药临床评价方法。E-mail: ktzu2018@163.com

降糖胶囊), Naoxintong Capsules (脑心痛胶囊), and Xuesaitong Capsules (血塞通胶囊)]. The results showed that Mudan Granules + conventional treatment (CT) was relatively better in improving sensory nerve conduction velocity. In terms of improving motor nerve conduction velocity, Tongxinluo Capsules + CT were relatively better; In terms of improving oxidative stress response, Mudan Granules + CT and compound Xueshuantong Capsules+CT were relatively better; In terms of safety, 17 studies reported a total of 17 adverse reactions, and there was no statistical difference between the experimental group and the control group ($P > 0.05$).

Conclusion Compared with CT, the combination of Chinese patent medicine in the treatment of type 2 diabetic peripheral neuropathy had advantages in improving peripheral nerve function and oxidative stress response. Among them, the efficacy outcome indicators of Mudan Granules + CT were better than those of the control group ($P < 0.05$), ranking relatively high, and the safety is high, which may be the best treatment plan. However, due to the limitations of the quality and methodology of different intervention measures, the conclusions need to be further verified.

Key words: Chinese patent medicine; diabetic peripheral neuropathy; network Meta-analysis; randomized controlled trials; Mudan Granules; Yindan Xinnaotong Soft Capsules; Tongxinluo Capsules; Jinlida Granules; Tangmaikang Granules; Compound Xueshuantong Capsules; Compound Danshen Dripping Pills; Tongmai Jiangtang Capsules; Naoxintong Capsules; Xuesaitong Capsules

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus) 是以胰岛素抵抗伴胰岛素绝对分泌不足为主要病理特点的代谢性疾病, 目前全球糖尿病患者数量急剧增加, 预计2040将达到6亿^[1]。糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是2型糖尿病最常见的并发症, 超过50%的糖尿病患者随病情进展而伴有周围神经病功能障碍^[2]。该疾病为糖尿病足发生的核心原因, 也是目前全球范围内非创伤性截肢的最常见原因^[3], 该类患者截肢后5年死亡率可达68%^[4], 因此亟需探寻合理有效的治疗方案来解决这一每况愈下的全球卫生问题。

目前针对DPN的病理机制尚未攻破, 主要与氧化应激反应、炎症反应、多元醇通路的激活、糖基化终末产物的积聚等多种病理因素有关^[4]。在DPN的治疗上, 以对症止痛治疗、抗氧化应激反应、促进神经修复为辅, 涉及普瑞巴林、度洛西汀、依帕司他等多种不同作用通路的化学药物, 但诸药联合应用会将不良反应放大, 严重影响患者生存质量。中成药是在中医理论指导下的一种拥有多成分、多靶点、多通路的中药制剂, 其具有安全有效、生物利用度高、性质稳定等特点, 已被多数国家所接受, 目前各中成药治疗2型糖尿病周围神经病变的疗效研究增长显著^[5], 因此本研究团队基于BUGSnet程序包运用R 4.2.1^[6]对不同口服中成药的治疗方案进行有效性及安全性的网状Meta分析, 为临床治疗DPN提供循证依据。

1 资料与方法

本研究严格按照PRISMA扩展声明^[7]中的报告规范进行报告, 研究已通过PROSPERO注册, 注册号: CRD42022375487。

1.1 纳入标准

本研究严格遵循PICOS原则制定纳入标准。

1.1.1 研究对象 符合①1999年WHO《糖尿病及其并发症的定义、诊断和分类》^[8]; ②2021年中华医学会糖尿病学分会《糖尿病神经病变诊治专家共识》^[9]; ③2017年《糖尿病神经病变: 美国糖尿病协会的立场声明》^[10]; ④2005年美国糖尿病学会《糖尿病诊疗标准》^[11]; ⑤2020年中华医学会《中国2型糖尿病防治指南》^[12]等相关诊断标准的2型糖尿病周围神经病变患者。不限种族、性别、年龄。

1.1.2 干预措施 对照组为尼莫地平、胰岛素、甲钴胺、硫辛酸、依帕司他、贝前列素钠等常规治疗 (conventional treatment, CT) 或安慰剂治疗; 试验组为在对照组基础上加用已获得国家药品监督管理局批准文号的口服中成药, 剂量均符合用药说明书中要求, 疗程不限, 且各组受试者均未采取其他中医治疗措施 (包括中药汤剂、洗剂、针灸、推拿等)。

1.1.3 结局指标 (1) 周围神经功能指标: ①正中神经感觉传导速度; ②正中神经运动传导速度; ③腓总神经感觉传导速度; ④腓总神经运动传导速度。(2) 氧化应激反应相关指标: ⑤超氧化物歧化酶 (orgotein superoxide dismutase, SOD) 水平; ⑥丙二醛 (malonic dialdehyde, MDA) 水平。(3) 安全性: ⑦不良反应发生情况。

1.1.4 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 不限分配隐藏及盲法, 语言限制为中文及英文。

1.2 排除标准

①综述、会议报道、经验总结、基础实验等非RCT研究; ②研究资料不全、数据存在明显错误或

学术不端的研究；③试验组或对照组存在中成药之外的其他中医药疗法的研究；④重复发表的文献；⑤对于同一干预措施 RCT 数目小于 3 篇的予以排除；⑥试验组或对照组样本量 < 30 的研究。

1.3 文献检索

2 位研究者双机位背对背独立检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和中国知网 (CNKI) 数据库的中成药治疗 2 型糖尿病周围神经病变的公开发表的 RCT；检索时限为各数据库建库至 2022 年 11 月 10 日。采用主题词与自由词结合的方式检索,中文检索词包括：“糖尿病周围神经病变”“糖尿病外周神经病变”“糖尿病末梢神经病变”“中成药”“胶囊”“丸”“散”“片”“颗粒”“膏”“液”“成方制剂”“丹”“随机”等。英文检索词包括：“diabetic perineuropathy”“diabetic neuropathy”“diabetic peripheral neuropathy”“diabetes peripheral neuropathy”“diabetes neuropathy”“Chinese patent medicine”“Chinese medicine”“Chinese herbal medicine”“randomized controlled trial”“randomized”“placebo”等。

1.4 文献管理与资料提取

运用 NoteExpress 软件管理初步检索所得文献,去重后进一步阅读各文献摘要、全文,按照纳排标准进行筛选,确定最终纳入文献,该过程由 2 位研究者双机位背对背完成,对筛选结果进行交叉比对及数据提取,若产生分歧则由研究团队共同商讨决定。各研究提取内容包括样本基本信息、患者基线情况,疗程、干预措施、结局指标、偏倚风险因素等。

1.5 纳入文献质量评价

由 2 位评价者双机位背对背严格按照 Cochrane 偏倚风险评价工具,对各项研究的随机分配方法、分配方案隐藏、受试者及实施者盲法、结果测量人员盲法、数据完整性、选择性报告、其他偏倚风险 7 个方面进行低风险 (low risk)、高风险 (high risk)、不明风险 (unclear risk) 3 个等级的评价,对于评价结果进行交叉对比,若产生分歧则由研究团队商讨决定。运用 R 4.2.1 绘制偏倚风险评价图。

1.6 统计分析

本研究以 (mean deviation, MD), 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 为效应量对各结局指标进行整合。运用 R 4.2.1, 安装 BUGSnet 程序包, 依托 JAGS (Just Another Gibbs Sampler) 的广义

线性模型对纳入研究数据进行处理^[6]: ①运用 “nma.model ()” 函数对效应模型数据进行参数设置, 评估各模型的拟合情况, 识别潜在异常值, 输出杠杆图及偏差信息准则 (deviance information criterion, DIC); ②运用 “net.plot ()” 函数获得对证据进行表述性统计并绘制证据网络图, 若该图存在闭环结构, 则进行不一致性检验; ③运用 “nma.forest ()” 函数对各干预措施与 CT 进行传统 Meta 分析比较并输出森林图; ④运用 “nma.league ()” 函数对各干预措施间相对效应进行评估, 并绘制排名表热图; ⑤运用 “nma.rank ()” 函数对各干预措施进行累积概率排序, 输出累积排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA), 并绘制各干预措施疗效概率排名曲线, 若研究结果存在明显的组间差异则行亚组分析, 若存在可能导致结果偏倚的因素时则行敏感性分析验证结果稳定性。

2 结果

2.1 文献筛选及基本特征

初步检索得到相关研究 8022 项, 运用 NoteExpress 去重后剩余 4798 项, 严格按照纳入及排除标准阅读题目及摘要后去除 4168 篇, 阅读全文后最终纳入文献 57 篇^[13-69], 筛选流程图见图 1, 共纳入病例 5200 例, 其中试验组 2646 例, 对照组 2554 例, 单个研究样本量 60~209 例, 涵盖中成药 10 种, 包括木丹颗粒^[13-26]、银丹心脑通软胶囊^[65-69]、通心络胶囊^[44-51]、津力达颗粒^[38-40]、糖脉康颗粒^[58-64]、复方血栓通胶囊^[31-33]、复方丹参滴丸^[27-30]、通脉降糖胶囊^[34-37]、脑心通胶囊^[41-43]、血塞通胶囊^[52-57]。试验组为单用中成药或在对照组的基础上联用中成药, 对照组为 CT 或联合甲钴胺、硫辛酸、依帕司他、贝前列素钠、尼莫地平等常规化学药物治疗, 纳入文献基本特征见表 1。

2.2 纳入文献质量评价

在纳入的 57 项研究中, 25 项研究报道了随机分配的具体方法^[13-14,18-19,22-25,30-31,35,39,42-43,47,52-54,56,58-59,65-67,69]。其中, 随机数字表法 20 项^[13-14,18-19,22-25,30,35,39,43,52-54,56,58,66-67,69], 评为低风险项; 5 项采用错误的随机方法 (患者意愿选择^[65]、入院顺序随机^[31,47]、随机分层抽样^[42,59]), 评定为高风险项。所有研究均未报道是否采用分配隐藏。1 项研究^[29]报道采用双盲的研究方法, 1 项研究^[65]明确说明未采用盲法。所有研究结局资料完整, 无选择性报告偏倚; 是否存在其他偏倚尚不清楚。纳入文献质量评价见图 2。

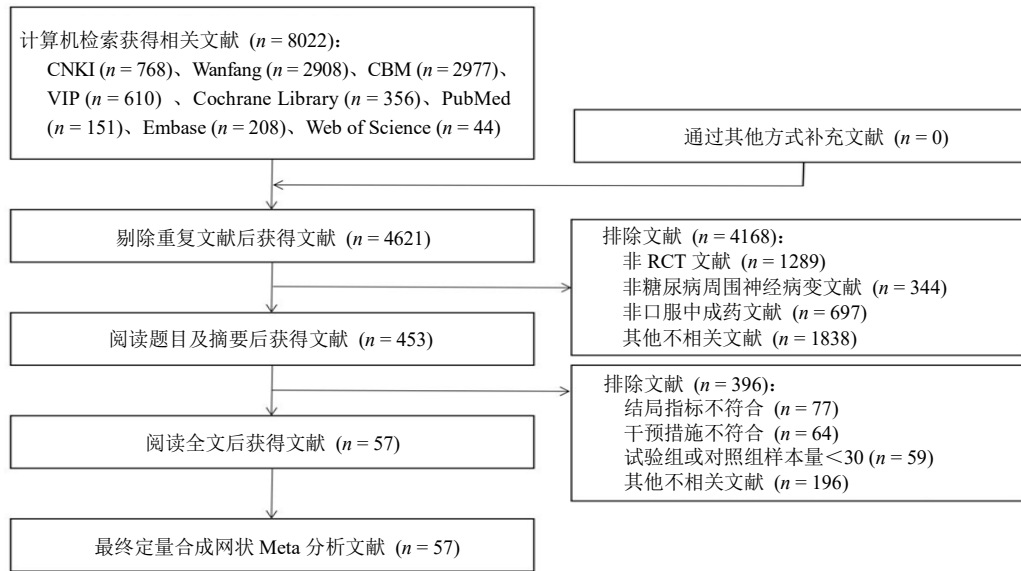


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of literature screening

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristic of included literature

纳入研究	样本量/例		性别 (男/女)		平均年龄/岁		疗程/d	干预措施		结局指标
	T	C	T	C	T	C		T	C	
王英娜 2016 ^[13]	50	50	23/27	26/24	52.7	53.8	28	CT+MDKL	CT	③④⑦
夏慧贤 2020 ^[14]	82	81	44/38	43/38	63.88±5.62	64.31±5.53	30	CT+MDKL	CT	①②③④⑤
白鸿超 2013 ^[15]	58	50	30/28	26/24			56	CT+MDKL	CT	①②③④⑦
张洁 2016 ^[16]	42	40	20/22	18/22	66.3±7.5	65.0±7.2	28	CT+MDKL	CT	①②③④⑦
王立娜 2016 ^[17]	40	40	25/15	24/16	54.5±9.3	56.6±8.9	28	CT+MDKL	CT	①②③④⑦
俎青 2019 ^[18]	48	48	30/18	33/15	55.12±9.57	54.5±9.22	28	CT+MDKL	CT	③④⑦
张雅萍 2016 ^[19]	49	50	28/21	30/20	53.65±7.81	54.62±6.77	28	CT+MDKL	CT	①②③④
齐月 2015 ^[20]	50	50	26/24	23/27	54.72	58.12	28	CT+MDKL	CT	③④⑤⑥⑦
张雯 2019 ^[21]	61	60	32/29	33/27	53.1±10.4	53.8±10.8	28	CT+MDKL	CT	①②③④
常辰 2017 ^[22]	49	49	26/23	22/27	51.8±4.2	50.5±3.8	56	CT+MDKL	CT	①②③④
王立娜 2019 ^[23]	41	41	25/16	26/15	53.61±5.22	53.65±4.88	21	CT+MDKL	CT	①②③④⑦
杨丽梅 2020 ^[24]	100	60	42/58	29/31	48.12±5.60	46.48±6.00	84	CT+MDKL	CT	③④⑤⑥⑦
崔常贺 2021 ^[25]	61	59	35/26	33/26	48.42±5.60	49.15±5.65	56	CT+MDKL	CT	①②③④⑤⑥⑦
夏陈婕 2016 ^[26]	50	50	25/25	24/26	58.5±3.5	59.1±3.5	28	CT+MDKL	CT	①②③④
顾平 2020 ^[27]	41	41	24/17	19/22	55.8±11.0	56.5±10.5	90	CT+FFDS	CT	①②③④
熊秋香 2014 ^[28]	34	34					70	CT+FFDS	CT	③④
赵继英 2018 ^[29]	47	47	25/22	24/23	72.5±4.5	72.0±4.3	90	CT+FFDS	CT	①②③④
麦伟华 2017 ^[30]	44	44			55.2±5.5	55.3±5.4	28	CT+FFDS	CT	①②③④
张楨 2014 ^[31]	45	45	24/21	26/19	60.19±5.67	60.12±5.62	84	CT+FFXST	CT	①②③④⑤⑥
何颖华 2014 ^[32]	106	103	57/49	49/54	68.75±8.54	69.56±6.85	14	CT+FFXST	CT	②
毛志雄 2015 ^[33]	39	39	25/14	12/27	54.7±9.9	53.9±10.3	63	CT+FFXST	CT	①②③④⑦
张爱旗 2012 ^[34]	53	53	32/21	31/22	35~70	33~70	90	CT+TMJT	CT	①②③④
徐静 2013 ^[35]	48	47	24/24	22/25	55.0±3.6	53.3±4.8	60	CT+TMJT	CT	②

续表 1

纳入研究	样本量/例		性别 (男/女)		平均年龄/岁		疗程/d	干预措施		结局指标
	T	C	T	C	T	C		T	C	
莫贵国 2012 ^[36]	30	30	16/14	14/16	58.81±7.50	59.12±8.03	28	CT+TMJT	CT	①②③④
杜艳芳 2010 ^[37]	50	40	28/22	25/15	51.9±10.1	52.1±9.8	56	CT+TMJT	CT	①②③④
刘鹏 2012 ^[38]	50	50	28/22	26/24	55.2±5.5	54.8±4.1	84	CT+JLD	CT	①②③④
马晶 2017 ^[39]	60	60	35/25	34/25	53±6	52±5	84	CT+JLD	CT	③④
曹桂 2018 ^[40]	31	31	15/16	16/15	55.13±6.76	56.00±6.99	84	CT+JLD	CT	③④
金爱国 2014 ^[41]	41	41	24/17	20/21	58.2±6.2	57.4±6.5	42	CT+NXT	CT	①②③④
王新强 2009 ^[42]	47	43	27/20	22/21	55.3	53.1	28	CT+NXT	CT	①②③④⑦
李志伟 2010 ^[43]	30	30	14/16	13/17	60.2±7.8	59.1±6.5	28	CT+NXT	CT	①②③④
王建芳 2011 ^[44]	50	46	26/24	24/22	58.6±6.3	58.8±5.6	28	CT+TXL	CT	①②③④⑦
王国祥 2009 ^[45]	30	30			52±6	54±6	56	CT+TXL	CT	①②③④
洪星 2011 ^[46]	45	45	22/23	28/17	52.5±4.6	53.3±4.9	90	CT+TXL	CT	①②③④⑦
于健 2009 ^[47]	34	34	20/14	18/16	56.6±4.5	53.3±5.7	28	CT+TXL	CT	①②③④⑦
林媚 2010 ^[48]	40	40	22/18				56	CT+TXL	CT	③④
苏露煜 2016 ^[49]	45	45	20/25	22/23	55.27±7.93	56.04±7.87	56	CT+TXL	CT	①②③④
庞金奎 2008 ^[50]	40	40					30	CT+TXL	CT	①②③④
曹卫华 2005 ^[51]	30	30	13/17	15/15	51.8±6.3	53.1±5.8	84	CT+TXL	CT	①②③④
张鸿秋 2020 ^[52]	40	40	21/19	19/21	55.4±4.4	53.90±4.7	84	CT+XST	CT	①②③④⑦
吴留拴 2021 ^[53]	36	36	20/16	21/15	57.6±9.6	56.8±8.7	28	CT+XST	CT	①②③④
徐凌 2021 ^[54]	30	30	15/15	16/14	50.05±6.97	49.63±7.26	28	CT+XST	CT	②④
黄曙明 2014 ^[55]	61	60	30/31	27/33	47.6±14.2	49.4±12.7	28	CT+XST	CT	①②③④
郝立鹏 2010 ^[56]	60	52	38/22	30/22	51.6±3.7	50.4±7.1	90	CT+XST	CT	①②③④
李惠民 2010 ^[57]	30	30	16/14	15/15	57.0±7.8	56.0±8.0	28	CT+XST	CT	①④
李庆玲 2016 ^[58]	85	85	39/46	40/45	58.5±5.2	57.9±4.9	30	CT+TMK	CT	①②③④⑦
刘晓霞 2021 ^[59]	40	40	27/13	24/16	47.93±4.66	48.08±5.74	90	CT+TMK	CT	①②③④⑤⑥
谢平 2013 ^[60]	35	35	17/18	18/17	62.9±8.3	62.8±8.4	90	CT+TMK	CT	②④
康志强 2007 ^[61]	30	30	16/14	12/18	38~75	36~78	60	CT+TMK	CT	①②
李小毅 2005 ^[62]	42	40					180	CT+TMK	CT	①②③④
张宏颖 2010 ^[63]	30	30	16/14	17/13	46~72	45~73	60	CT+TMK	CT	①②③④
姚新生 2011 ^[64]	46	40	24/22	21/19	57.6±5.4	55.9±4.2	90	CT+TMK	CT	①②③④
陈小武 2014 ^[65]	31	31					56	CT+YDNXT	CT	①②③④
蒋新建 2012 ^[66]	40	40	21/19	23/17	62.3±3.3	65.2±5.0	56	CT+YDNXT	CT	①②③④
王凤艳 2014 ^[67]	40	40	22/18	24/16	60.5±6.9	61.2±7.5	28	CT+YDNXT	CT	①②③④
姜丽丽 2011 ^[68]	30	30	10/20	12/18	56.8±6.1	58.1±5.6	28	CT+YDNXT	CT	①②③④
潘峰 2015 ^[69]	49	49	25/24	23/26	51.4±8.5	51.4±8.5	28	CT+YDNXT	CT	①②③④⑤⑥

T-试验组 C-对照组 CT-常规治疗 MDKL-木丹颗粒 FFDS-复方丹参滴丸 FFXST-复方血栓通胶囊 TMJT-通脉降糖胶囊 JLD-津力达颗粒 NXT-脑心通胶囊 TXL-通心络胶囊 XST-血塞通胶囊 TMK-糖脉康颗粒 YDXNT-银丹心脑通软胶囊 (图 3~21 和表 3 同) ①正中神经感觉传导速度 ②正中神经运动传导速度 ③腓总神经感觉传导速度 ④腓总神经运动传导速度 ⑤SOD 水平 ⑥MDA 水平 ⑦不良反应发生率

T-test group C-control group CT-conventional treatment MDKL-Mudan Granules FFDS-Compound Danshen Dripping Pills FFXST-Compound Xueshuantong Capsule TMJT-Tongmai Jiangtang Capsule JLD-Jinlida Capsule NXT-Naoxintong Capsule TXL-Tongxinluo Capsule XST-Xuesaitong Capsule TMK-Tangmaikang Granule YDXNT-Yindan Xinnaotong Soft Capsule (same as figs. 3—21 and table 3) ①median nerve sensory conduction velocity ②median nerve motor conduction velocity ③common peroneal nerve sensory conduction velocity ④common peroneal nerve motor conduction velocity ⑤SOD level ⑥MDA level ⑦adverse reaction rate

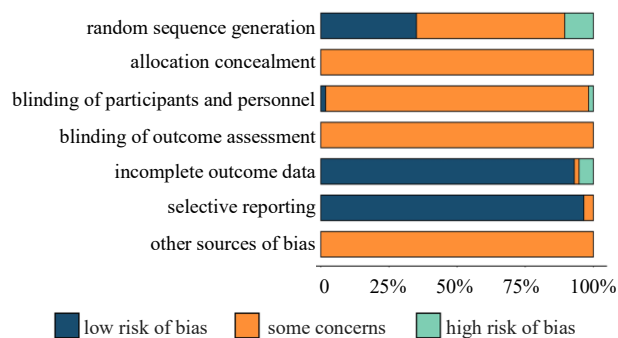


图2 纳入文献质量评价

Fig. 2 Quality evaluation of included literature

2.3 效应模型选择

对本研究 6 种不同结局指标分别进行模型比较, 计算各结局指标中随机效应模型和固定效应模型的偏差信息准则 (deviance information criterion, DIC), 对各组间效应模型的选择以“模型拟合”低者为佳, 模型简约者为佳, 选择 DIC 值更低的效应模型^[6], 结果见表 2。

2.4 正中神经感觉传导速度

2.4.1 证据网络 有 45 项 RCTs 对正中神经感觉传导速度进行了报道, 涵盖 10 种中成药方案, 共计 3980 例患者, 各干预措施间均为直接比较, 未形成

表2 各结局指标效应模型选择

Table 2 Selection of effect models for various outcome indicators

结局指标	DIC		效应模型选择
	固定效应模型	随机效应模型	
正中神经感觉传导速度	739.99	176.78	随机效应模型
正中神经运动传导速度	488.62	188.34	随机效应模型
腓总神经感觉传导速度	1 019.36	201.48	随机效应模型
腓总神经运动传导速度	1 496.29	211.59	随机效应模型
SOD 水平	122.64	28.02	随机效应模型
MDA 水平	21.03	22.48	固定效应模型

闭环, 其网状关系见图 3, 节点代表干预措施, 其大小与试验组纳入研究数目呈正相关, 节点间连线的宽度与节点两端直接比较的 RCT 数目呈正相关。其中, 木丹颗粒+CT 与单独 CT 对比的研究数目最多 (10 项)。

2.4.2 各干预措施相对效应估计 对纳入的 45 项 RCTs^[14-17,19,21-23,25-27,29-31,33-34,36-38,41-47,49-53,55-59,61-69]的

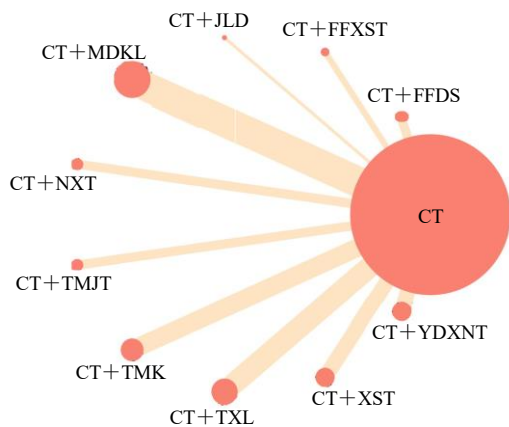


图3 正中神经感觉传导速度的证据网络

Fig. 3 Evidence network of median nerve sensory conduction velocity

不同干预措施进行直接比较, 选择随机效应模型进行 Meta 分析, 通过森林图展现结果, 见图 4。其中, 复方丹参滴丸、木丹颗粒、脑心通胶囊、糖脉康颗粒、通心络胶囊、血塞通胶囊、银丹心脑通软胶囊分别联合 CT 对正中神经感觉传导速度的改善明显优于单独 CT, 存在显著差异 ($P < 0.05$), 其余中成药联合 CT 与单独 CT 比较差异无统计学意义。通过热图展现试验组不同干预措施间的相对效应, 见图 5。由图可见, 各试验组干预措施之间在改善正中神经感觉传导速度方面差异不存在统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4.3 各干预措施排序 对 45 项 RCTs 进行概率排序曲线绘制, 其 SUCRA 值与该干预措施对正中神经感觉传导速度积极影响程度呈正相关, 见图 6-a。不同中成药改善 2 型糖尿病周围神经病变患者正中神经感觉传导速度的 SUCRA 值排序为木丹颗粒+CT (73.54%) > 银丹心脑通软胶囊+CT (71.89%) > 复方丹参滴丸+CT (66.85%) > 通心络胶囊+CT (66.35%) > 津力达颗粒+CT (58.31%) > 糖脉康颗粒+CT (49.7%) > 脑心通胶囊+CT (48.34%) > 血塞通胶囊+CT (48.0%) > 通脉降糖胶囊+CT

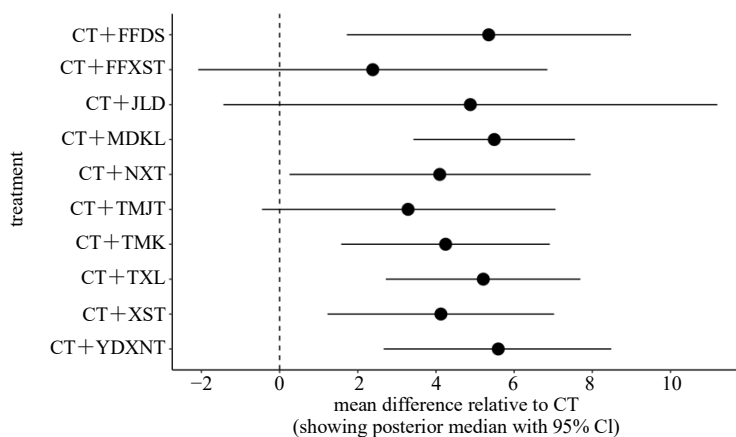
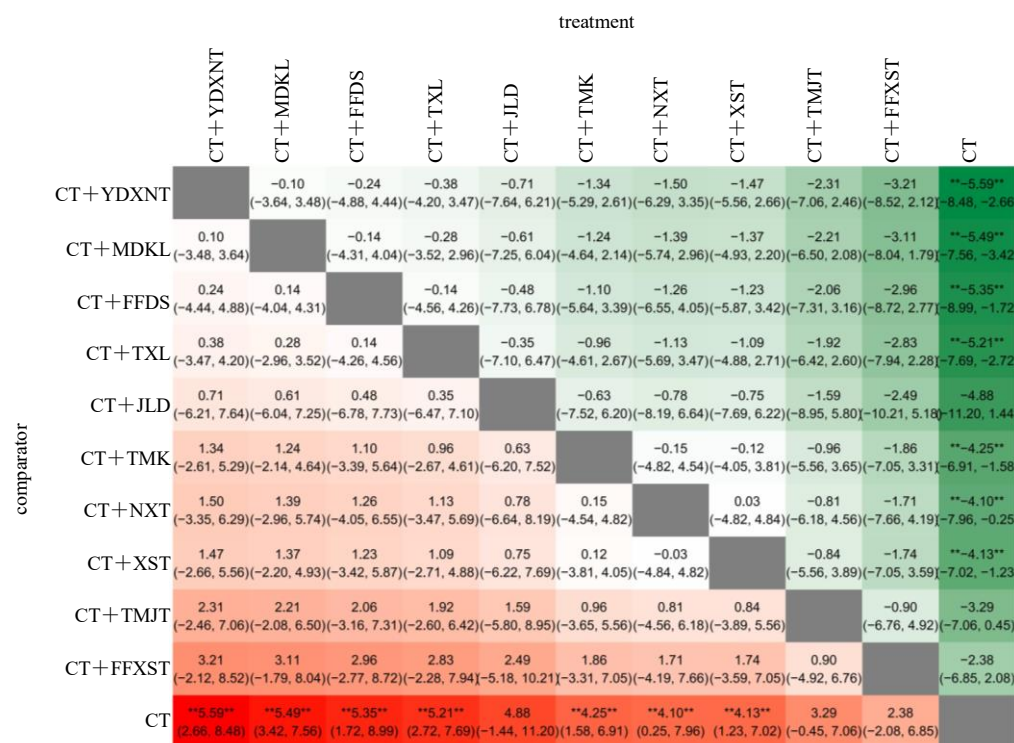


图 4 正中神经感觉传导速度的直接比较森林图 [MD (95% CI)]

Fig. 4 Direct comparison forest map of median nerve sensory conduction velocity [MD (95% CI)]



** **代表在 95% CI 存在统计学差异 ($P < 0.05$)，图 9、12、15、18、21 同

** **means statistically significant difference at 95% CI ($P < 0.05$), same as figs. 9, 12, 15, 18, 21

图 5 正中神经感觉传导速度的网状 Meta 分析热图 [MD (95% CI)]

Fig. 5 Network Meta-analysis heat map of median nerve sensory conduction velocity [MD (95% CI)]

(36.8%) > 复方血栓通胶囊+CT (27.5%)。

2.4.4 敏感性分析 45 项 RCTs 中津力达颗粒+CT 的研究数目最少，仅 1 篇^[38]，剔除后行网状 Meta 分析，SUCRA 结果显示，木丹颗粒+CT (74.99%) > 银丹心脑通软胶囊+CT (73.39%) > 复方丹参滴丸+CT (68.32%) > 通心络胶囊+CT (67.77%) > 糖脉康颗粒+CT (50.58%) > 脑心通胶囊+CT

(49.05%) > 血栓通胶囊+CT (48.63%) > 通脉降糖胶囊+CT (37.4%) > 复方血栓通胶囊+CT (27.6%)，该结果与剔除前结果无明显差异，排名顺序保持一致，证明网状 Meta 分析结果较为可靠。

2.5 正中神经运动传导速度

2.5.1 证据网络 48 项研究对正中神经运动传导速度进行了报道^[14-17,19,21-23,25-27,29,38,41-47,49-56,58-69]，涵

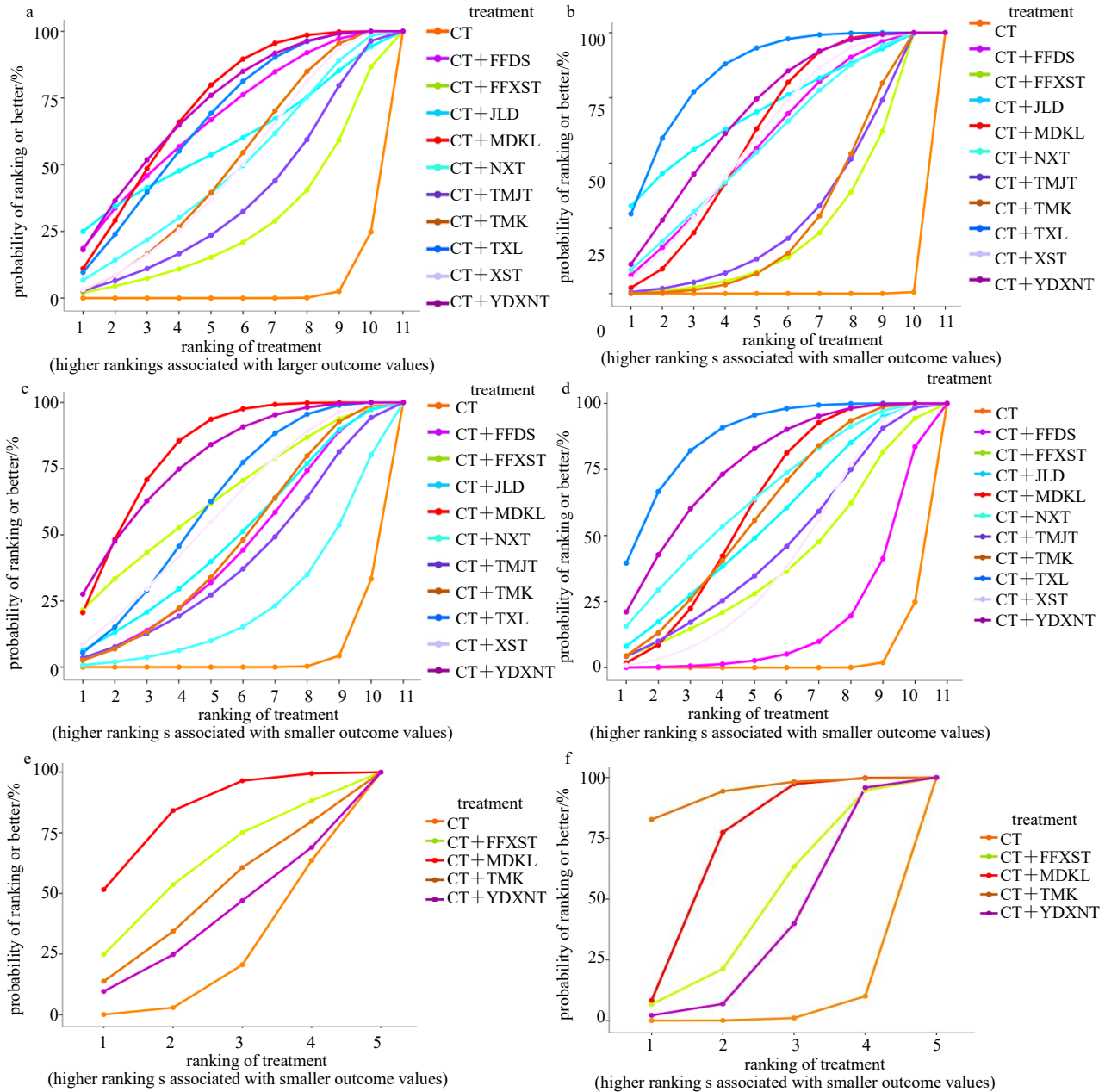


图 6 正中神经感觉传导速度 (a)、正中神经运动传导速度 (b)、腓总神经感觉传导速度 (c)、腓总神经运动传导速度 (d)、SOD 水平 (e)、MDA 水平 (f) 的概率排名曲线 [MD (95% CI)]
 Fig. 6 Probability ranking curve of median nerve sensory conduction velocity (a), median nerve motor conduction velocity (b), common peroneal nerve sensory conduction velocity (c), common peroneal nerve motor conduction velocity (d), SOD level (e) and MDA level (f) [MD (95% CI)]

盖 10 种中成药干预方案，共计患者 4353 例，各干预措施间均为直接比较，未形成闭环，其网状关系见图 7，其中木丹颗粒+CT 与单独 CT 对比的研究数目最多（10 项）。

2.5.2 各干预措施相对效应估计 直接比较结果显示，10 种中成药联合 CT 均优于单独 CT，差异存在统计学意义 ($P < 0.05$)，见图 8。通过热图展现各

干预措施间相对效应，见图 9。由图可见，通心络胶囊联合 CT 改善正中神经运动传导速度的效果明显优于复方血栓通胶囊、糖脉康颗粒分别联合 CT，存在统计学差异 ($P < 0.05$)，其余各试验组干预措施之间在改善正中神经运动传导速度方面不存在统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.5.3 各干预措施排序比较 不同中成药改善 2 糖

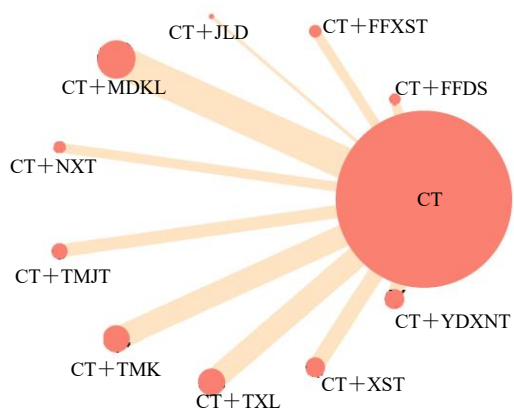


图7 正中神经运动传导速度的证据网络

Fig. 7 Evidence network of median nerve motor conduction velocity

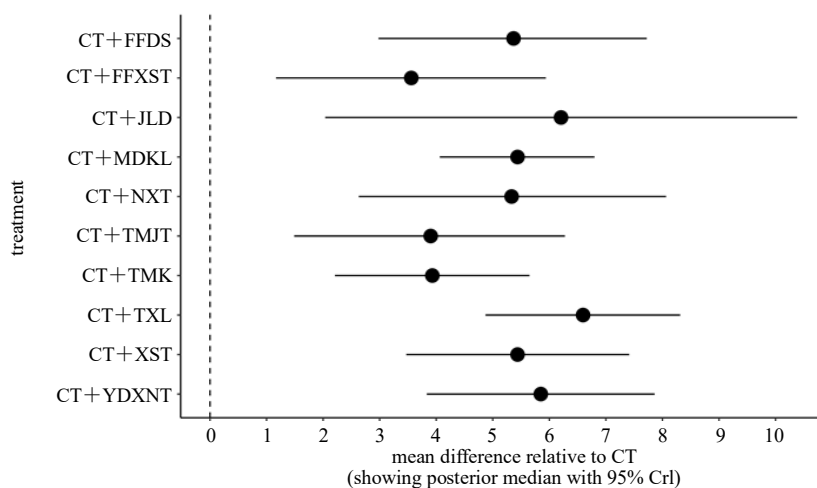


图8 正中神经运动传导速度的直接比较森林图 [MD (95% CI)]

Fig. 8 Direct comparison forest map of median nerve motor conduction velocity [MD (95% CI)]

参滴丸+CT (59.48%) > 脑心痛胶囊+CT (58.46%) > 通脉降糖胶囊+CT (31.64%) > 糖脉康颗粒+CT (30.11%) > 复方血栓通胶囊+CT (26.31%)，该结果与剔除前结果无明显差异，排名顺序保持一致，证明网状 Meta 分析结果较为可靠。

2.6 腓总神经感觉传导速度

2.6.1 证据网络 51 项研究对腓总神经感觉传导速度进行了报道^[14-31,33-34,36-53,55-56,58-60,62-69]，涵盖 10 种中成药方案，共计患者 4646 例，各干预措施间均为直接比较，未形成闭环，其网状关系见图 10。其中，木丹颗粒+CT 与单独 CT 对比的研究数目最多 (14 项)。

2.6.2 各干预措施相对效应估计 直接比较结果显示，复方丹参滴丸、木丹颗粒、糖脉康颗粒、通心络胶囊、血栓通胶囊、银丹心脑血管通软胶囊分别联合

糖尿病周围神经病变患者正中神经运动传导速度的 SUCRA 排序为通心络胶囊+CT (84.61%) > 津力达颗粒+CT (70.78%) > 银丹心脑血管通软胶囊+CT (69.58%) > 木丹颗粒+CT (61.16%) > 血栓通胶囊+CT (60.88%) > 复方丹参滴丸+CT (59.07%) > 脑心痛胶囊+CT (58.38%) > 通脉降糖胶囊+CT (30.81%) > 糖脉康颗粒+CT (29.21%) > 复方血栓通胶囊+CT (25.44%)，见图 6-b。

2.5.4 敏感性分析 48 项 RCTs 中津力达颗粒+CT 的研究数目最少，仅 1 篇^[38]，剔除后行网状 Meta 分析，SUCRA 结果显示，通心络胶囊+CT (86.95%) > 银丹心脑血管通软胶囊+CT (71.57%) > 木丹颗粒+CT (61.68%) > 血栓通胶囊+CT (60.12%) > 复方丹

参滴丸+CT (59.48%) > 脑心痛胶囊+CT (58.46%) > 通脉降糖胶囊+CT (31.64%) > 糖脉康颗粒+CT (30.11%) > 复方血栓通胶囊+CT (26.31%)，该结果与剔除前结果无明显差异，排名顺序保持一致，证明网状 Meta 分析结果较为可靠。

CT 对腓总神经感觉传导速度的改善明显优于单独 CT，存在统计学差异 ($P < 0.05$)，其余中成药干预措施与单独 CT 比较无统计学差异，见图 11。绘制热图呈现各干预措施间相对效应，见图 12。各试验组干预措施之间在改善腓总神经感觉传导速度方面不存在统计学差异。

2.6.3 各干预措施排序比较 不同中成药联合 CT 改善 2 型糖尿病周围神经病变患者腓总神经感觉传导速度的 SUCRA 排序为木丹颗粒+CT (81.55%) > 银丹心脑血管通软胶囊+CT (78.08%) > 复方血栓通胶囊+CT (64.13%) > 通心络胶囊+CT (61.82%) > 血栓通胶囊+CT (58.53%) > 津力达颗粒+CT (48.88%) > 糖脉康颗粒+CT (46.29%) > 复方丹参滴丸+CT (44.28%) > 通脉降糖胶囊+CT (39.65%) > 脑心痛胶囊+CT (22.99%)，见图 6-c。

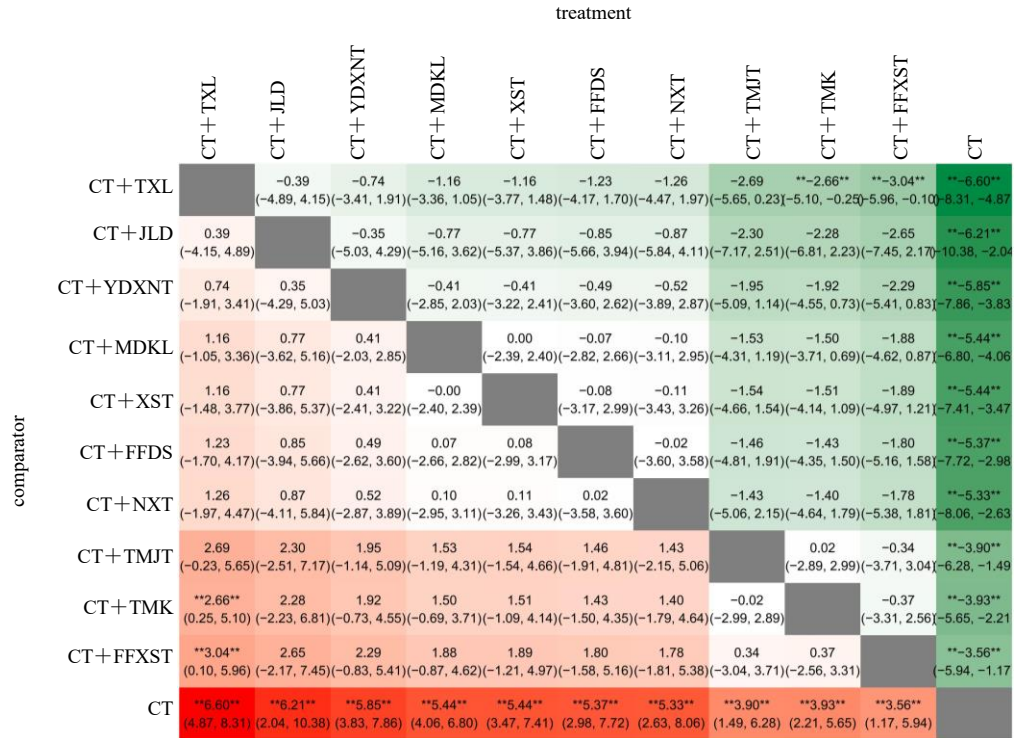


图9 正中神经运动传导速度的网状 Meta 分析热图 [MD (95% CI)]

Fig. 9 Network Meta-analysis heat map of median nerve conduction velocity [MD (95% CI)]

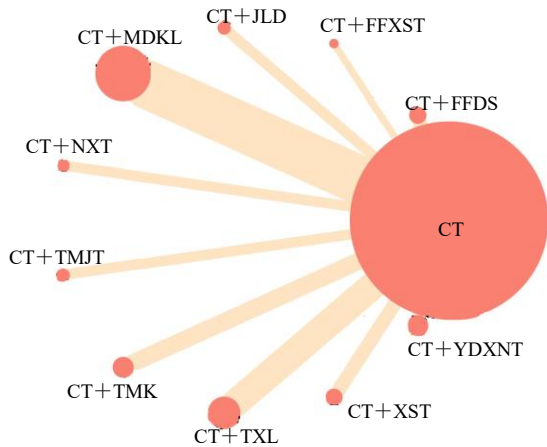


图10 腓总神经感觉传导速度的证据网络

Fig. 10 Evidence network of common peroneal nerve sensory conduction velocity

2.6.4 敏感性分析 51项RCTs中复方血栓通胶囊联合CT的研究数目最少,仅2篇^[31,33],剔除后行网状Meta分析,SUCRA结果显示,木丹颗粒+CT(81.43%)>银丹心脑血管通胶囊+CT(77.91%)>通心络胶囊+CT(62.72%)>血塞通胶囊+CT(60.43%)>津力达颗粒+CT(51.68%)>糖脉康颗粒+CT(48.33%)>复方丹参滴丸+CT(44.47%)>通脉降糖胶囊+CT(40.61%)>脑心通胶囊+CT

(25.17%),该结果与剔除前结果无明显差异,排名顺序保持一致,证明网状Meta分析结果较为可靠。

2.7 腓总神经运动传导速度

2.7.1 证据网络 54项研究^[13-31,33-34,36-60,62-69]对腓总神经运动传导速度进行了报道,涵盖10种中成药方案,共计患者4836例,各干预措施间均为直接比较,未形成闭环,其网状关系见图13,其中木丹颗粒+CT与单独CT对比的研究数目最多(14项)。

2.7.2 各干预措施相对效应估计 直接比较结果显示,津力达颗粒、木丹颗粒、脑心通胶囊、通脉降糖胶囊、糖脉康颗粒、通心络胶囊、血塞通胶囊、银丹心脑血管通胶囊分别联合CT对腓总神经运动传导速度的改善明显优于单独CT,存在统计学差异($P<0.05$),其余中成药干预措施与单独CT比较无统计学差异,见图14。绘制热图呈现各干预措施间相对效应,见图15。由图可见,通心络胶囊、银丹心脑血管通胶囊联合CT改善腓总神经运动传导速度的效果明显优于复方丹参滴丸联合CT,存在统计学差异($P<0.05$),其余各试验组干预措施之间在改善腓总神经运动传导速度方面不存在统计学差异。

2.7.3 各干预措施排序比较 不同中成药联合CT改善2糖尿病周围神经病患者腓总神经运动传导速度的SUCRA排序为通心络胶囊+CT(87.21%)>银丹

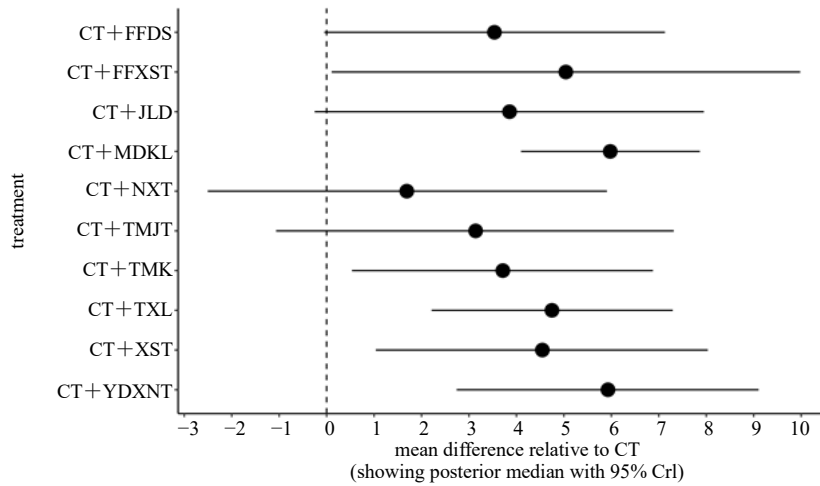


图 11 腓总神经感觉传导速度的直接比较森林图 [MD (95% CI)]

Fig. 11 Direct comparison forest map of common peroneal nerve sensory conduction velocity [MD (95% CI)]

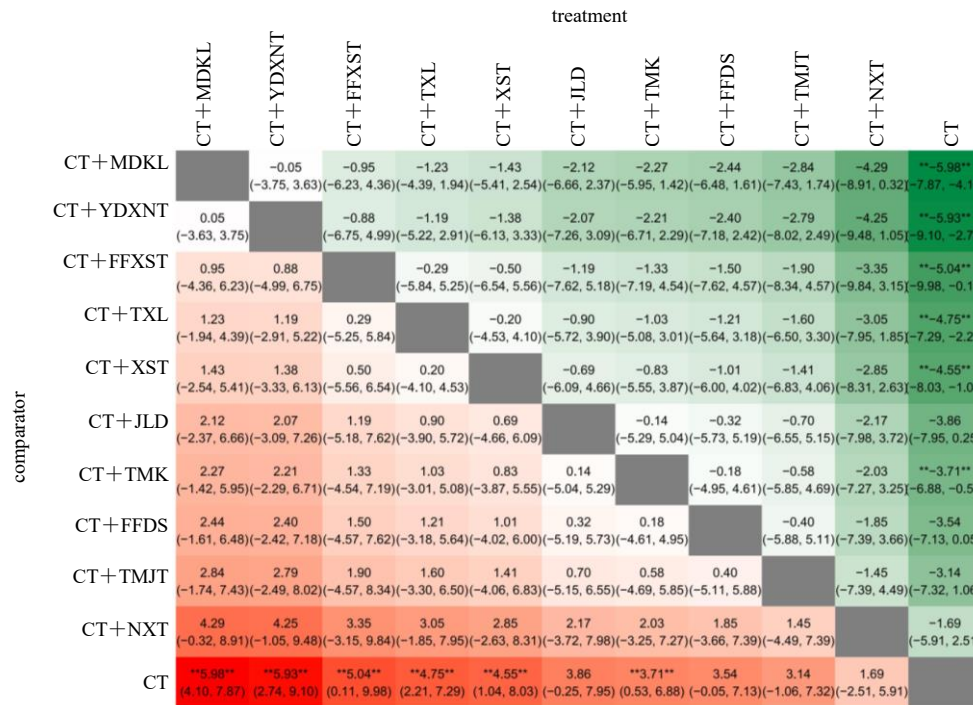


图 12 腓总神经感觉传导速度的网状 Meta 分析热图 [MD (95% CI)]

Fig. 12 Network Meta-analysis heat map of sensory conduction velocity of common peroneal nerve [MD (95% CI)]

心脑通软胶囊+CT (76.33%) > 脑心通胶囊+CT (64.96%) > 木丹颗粒+CT (61.5%) > 糖脉康颗粒+CT (58.66%) > 津力达颗粒+CT (55.32%) > 通脉降糖胶囊+CT (46.05%) > 血塞通胶囊+CT (41.39%) > 复方血栓通胶囊+CT (39.93%) > 复方丹参滴丸+CT (16.42%)，见图 6-d。

2.7.4 敏感性分析 54 项 RCTs 中复方血栓通胶囊联合 CT 的研究数目最少，仅 2 篇^[31,33]，剔除后行网状 Meta 分析，SUCRA 结果显示，通心络胶囊+CT

(88.22%) > 银丹心脑通软胶囊+CT (77.19%) > 脑心通胶囊+CT (66.31%) > 木丹颗粒+CT (62.52%) > 糖脉康颗粒+CT (59.43%) > 津力达颗粒+CT (56.32%) > 通脉降糖胶囊+CT (43.64%) > 血塞通胶囊+CT (42.31%) > 复方丹参滴丸+CT (18.12%)，该结果与剔除前结果无明显差异，排名顺序保持一致，证明网状 Meta 分析结果较为可靠。

2.8 SOD 水平

2.8.1 证据网络 7 项 RCTs^[14,20,24-25,31,59,69]对 SOD

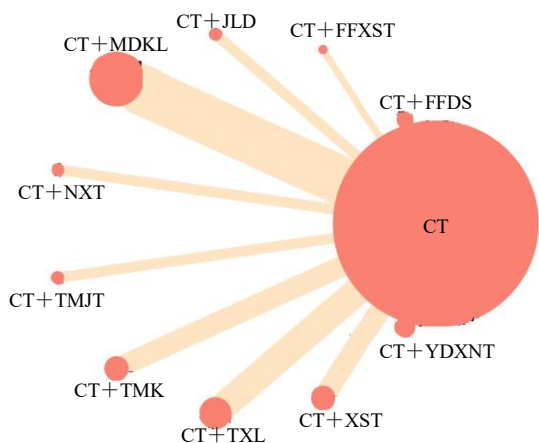


图 13 腓总神经运动传导速度的证据网络

Fig. 13 Evidence network of common peroneal nerve motor conduction velocity

水平进行了报道, 涵盖木丹颗粒+CT、复方血栓通胶囊+CT、糖脉康颗粒+CT、银丹心脑血管通软胶囊+CT, 共 4 种中成药联合 CT 方案, 共计患者 811 例, 各干预措施间均为直接比较, 未形成闭环, 其网状关系见图 16, 其中木丹颗粒+CT 与单独 CT 对比的研究数目最多 (4 项)。

2.8.2 各干预措施相对效应估计 直接比较结果显示, 木丹颗粒+CT 对 SOD 的改善明显优于单独 CT, 存在统计学差异 ($P < 0.05$), 其余中成药干预措施与单独 CT 比较无统计学差异, 见图 17。绘制热图呈现各干预措施间相对效应, 见图 18。由图可见, 其余各试验组干预措施之间在改善 SOD 方面不存在统计学差异。

2.8.3 各干预措施排序比较 不同中成药联合 CT

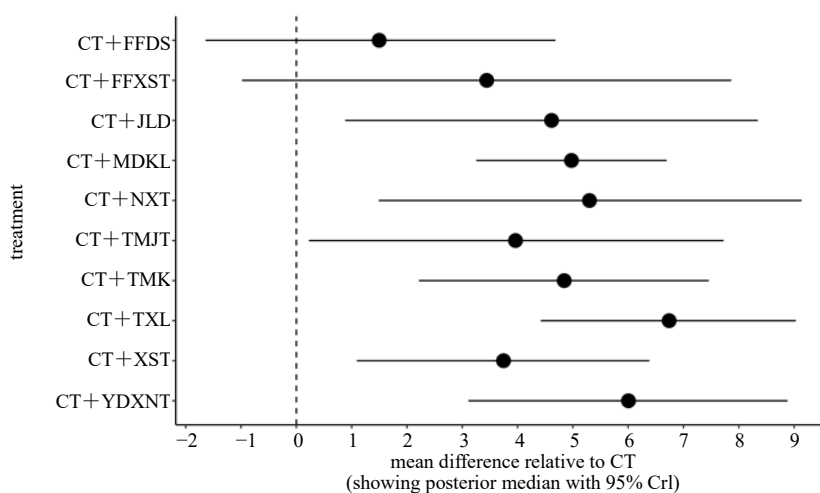


图 14 腓总神经运动传导速度的直接比较森林图 [MD (95% CrI)]

Fig. 14 Direct comparison forest plot of common peroneal nerve motor conduction velocity [MD (95% CrI)]

改善 2 型糖尿病周围神经病变患者 SOD 的 SUCRA 排序为木丹颗粒+CT (82.94%) > 复方血栓通胶囊+CT (60.47%) > 糖脉康颗粒+CT (47.15%) > 银丹心脑血管通软胶囊+CT (37.63%), 见图 6-e。

2.8.4 敏感性分析 7 项 RCTs 中复方血栓通胶囊^[31]、糖脉康颗粒^[59]、银丹心脑血管通软胶囊^[69]分别联合 CT 均为 1 篇, 分别剔除后进行网状 Meta 分析。SUCRA 结果显示: ①木丹颗粒+CT (84.11%) > 糖脉康颗粒+CT (48.35%) > 银丹心脑血管通软胶囊+CT (39.43%); ②木丹颗粒+CT (83.49%) > 复方血栓通胶囊+CT (61.31%) > 银丹心脑血管通软胶囊+CT (38.84%); ③木丹颗粒+CT (83.14%) > 复方血栓通胶囊+CT (60.98%) > 糖脉康颗粒+CT (47.5%), 该结果与剔除前结果无明显差异, 排名顺

序保持一致, 证明网状 Meta 分析结果较为可靠。

2.9 MDA 水平

2.9.1 证据网络 6 项 RCTs^[20,24-25,31,59,69]对 MDA 水平进行了报道, 涵盖木丹颗粒+CT、复方血栓通胶囊+CT、糖脉康颗粒+CT、银丹心脑血管通软胶囊+CT, 共 4 种中成药方案, 共计患者 648 例, 各干预措施间均为直接比较, 未形成闭环, 其网状关系见图 19, 其中木丹颗粒+CT 与单独 CT 对比的研究数目最多 (3 项)。

2.9.2 各干预措施相对效应估计 直接比较结果显示, 糖脉康颗粒、木丹颗粒分别联合 CT 对 MDA 的改善明显优于单独 CT, 存在统计学差异 ($P < 0.05$), 其余干预措施与 CT 比较无统计学差异, 见图 20。绘制热图呈现各干预措施间相对效应, 见图 21, 由

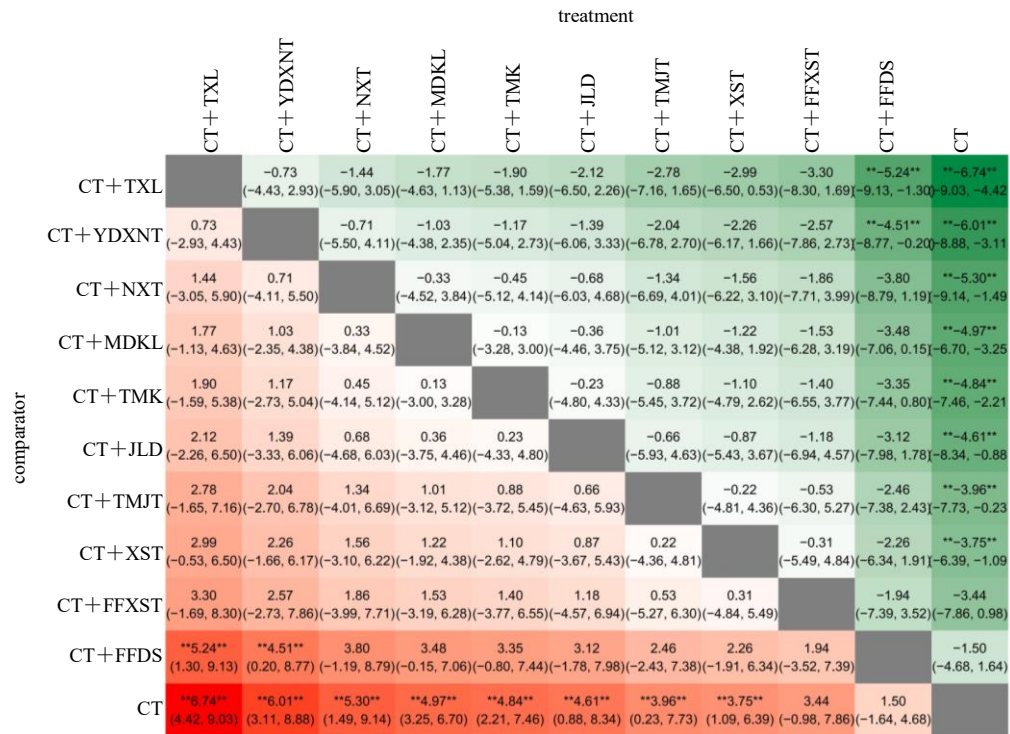


图 15 腓总神经运动传导速度的网状 Meta 分析热图 [MD (95% CI)]

Fig. 15 Network Meta-analysis heat map of common peroneal nerve motor conduction velocity [MD (95% CI)]

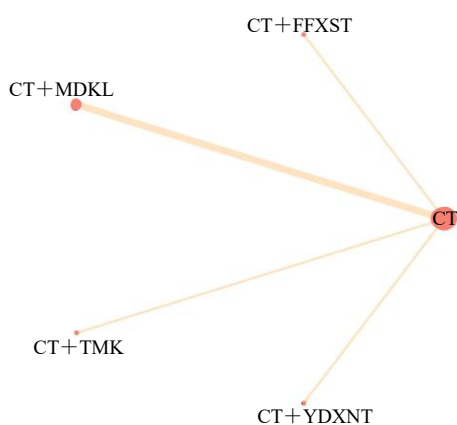


图 16 SOD 水平的证据网络

Fig. 16 Evidence network of SOD level

图可见，其余各试验组干预措施之间在改善 MDA 方面不存在统计学差异。

2.9.3 各干预措施排序比较 不同中成药联合 CT 改善 2 型糖尿病周围神经病变患者 MDA 水平的 SUCRA 排序为复方血栓通胶囊+CT (93.72%) > 木丹颗粒+CT (70.73%) > 糖脉康颗粒+CT (46.53%) > 银丹心脑血管软胶囊+CT (36.2%)，见图 6-f。

2.9.4 敏感性分析 6 项 RCTs 中复方血栓通胶

囊^[31]、糖脉康颗粒^[59]、银丹心脑血管软胶囊^[69]分别联合 CT 均为 1 篇，分别剔除后进行网状 Meta 分析。SUCRA 结果显示：①木丹颗粒+CT (73.93%) > 糖脉康颗粒+CT (48.82%) > 银丹心脑血管软胶囊+CT (39.3%)；②复方血栓通胶囊+CT (93.92%) > 木丹颗粒+CT (72.13%) > 银丹心脑血管软胶囊+CT (37.91%)；③复方血栓通胶囊+CT (93.73%) > 木丹颗粒+CT (71.02%) > 糖脉康颗粒+CT (46.9%)，该结果与剔除前结果无明显差异，排名顺序保持一致，证明网状 Meta 分析结果较为可靠。

2.10 安全性评价

17 项 RCTs^[13,15-18,20,23-25,33,42,44,46-47,52,58,60]报道了不良反应的发生情况，涉及木丹颗粒、复方血栓通胶囊、通心络胶囊、血栓通胶囊、糖脉康颗粒 5 种中成药，其中 12 项 RCTs^[15-17,20,23-24,33,42,44,46,52,60]报道无不良反应的发生，5 项 RCTs^[13,18,25,47,58]报道了不良反应的发生，见表 3。各研究对照组与试验组间不良反应发生率的差异无统计学意义 (P>0.05)。

3 讨论

DPN 表现为从远端向近端的进行性神经损伤，其早期以手足部感觉或运动神经纤维受损而致麻木或疼痛为主，随病情进展可产生肢体末端的破溃，

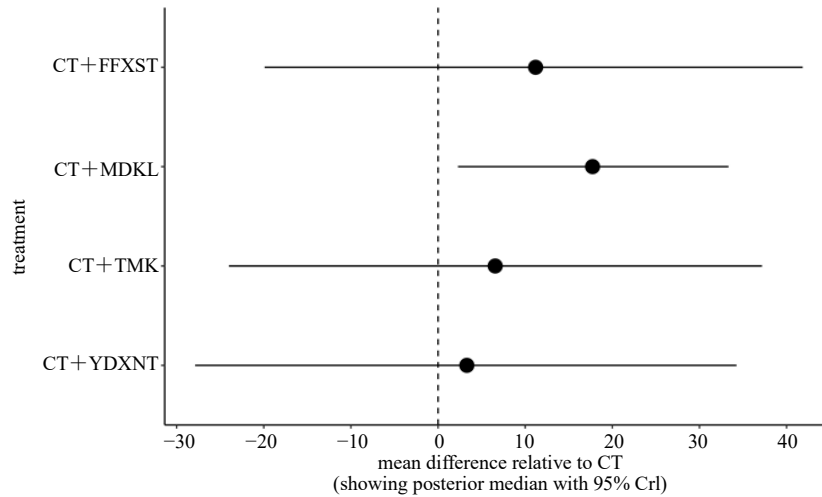


图 17 SOD 水平的直接比较森林图 [MD (95% CI)]

Fig. 17 Direct comparison forest plot of SOD level [MD (95% CI)]

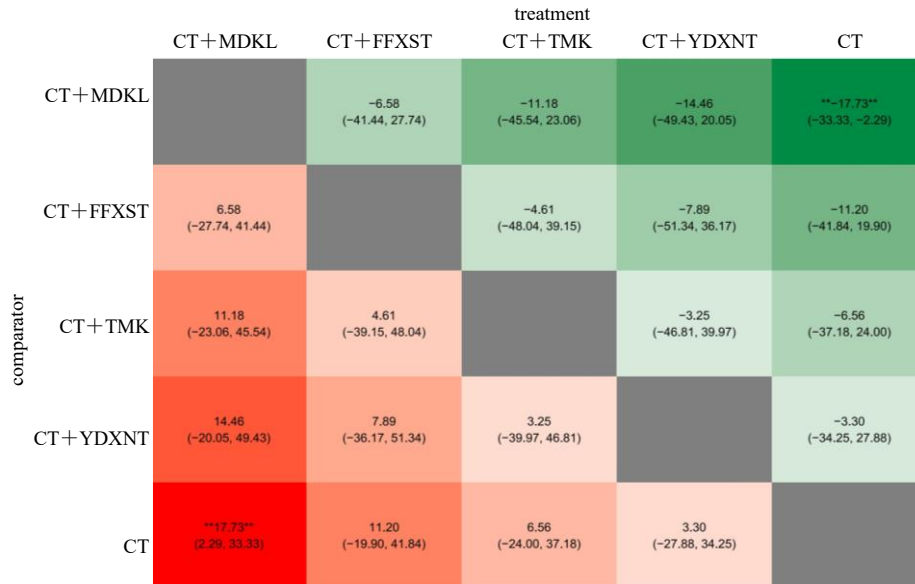


图 18 SOD 水平的网状 Meta 分析热图 [MD (95% CI)]

Fig. 18 Network Meta-analysis heatmap of SOD level [MD (95% CI)]

严重影响患者生存质量。一项全球荟萃分析^[70]显示：血糖控制对 2 型糖尿病患者 DPN 的进展无明显延缓效果^[71]，可能与 2 型糖尿病周围神经病变的发生发展机制复杂且与多种合并症共存相关。2 型糖尿病患者常伴有高胰岛素血症，从而导致神经元产生胰岛素抵抗，影响神经细胞下游磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, P13K/Akt) 等信号通路，产生神经元功能障碍。此外，有研究证实高糖状态而致多元醇通路的激活会促使葡萄糖催化，导致神经组织内

的山梨醇和果糖倍增并堆积，形成高渗状态，致使神经细胞肿胀坏死^[72]；长期高糖环境亦会诱导单磷酸腺苷活化蛋白激酶/去乙酰化酶 1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (adenosine-monophosphate-activated protein kinase/sirtuin 1/ peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , AMPK/SIRT1/PGC-1 α) 轴受限导致雪旺氏细胞线粒体损伤，进而导致髓鞘功能改变而致周围神经病变^[73]。此外，血脂紊乱、氧化应激反应、炎症反应亦会促使 DPN 的发生，可见 2 型糖尿

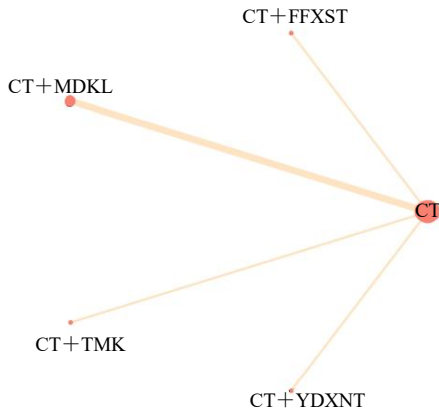


图 19 MDA 水平的证据网络

Fig. 19 Evidence network of MDA level

病 DPN 的发病机制十分复杂且层层关联。

DPN 属于中医的“消渴”并发“痿证”“痹症”的范畴，消渴日久耗伤阴血，气血疏通不利，阻滞气机，而致脉络痹阻，不能濡养四肢，而致四末麻木不仁，正如《王旭高医案》有言：“消渴日久，但见手足麻木，肢凉如冰”，常从补气活血以通痹、补肝益肾以填髓充肉等方面论治。中成药是基于中医理论按照标准配伍比例加工而成的成分和剂型相对固定的中药制剂，其从多层面、多靶点、多通路的治疗模式对改善 DPN 具有显著优势，目前临床中治疗 DPN 的中成药种类繁多，大多已通过大规模试验验证，并于临床中得到有效反馈，然而中成药

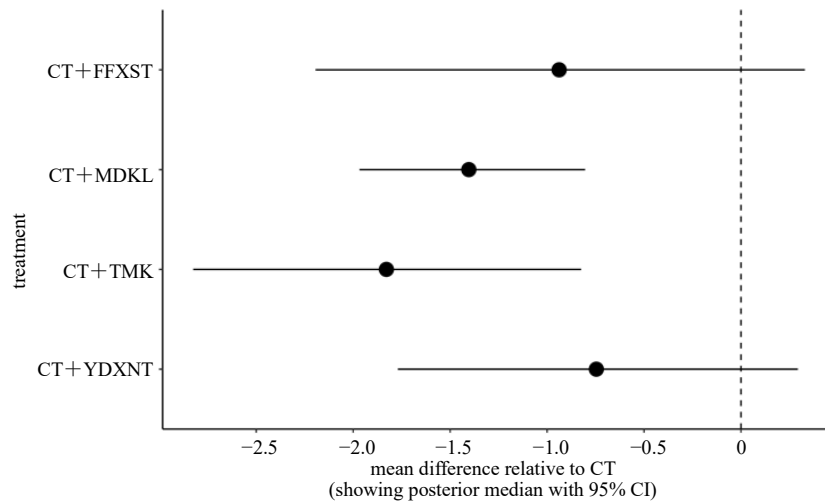


图 20 MDA 水平的直接比较森林图 [MD (95% CI)]

Fig. 20 Direct comparison forest plot of MDA level [MD (95% CI)]

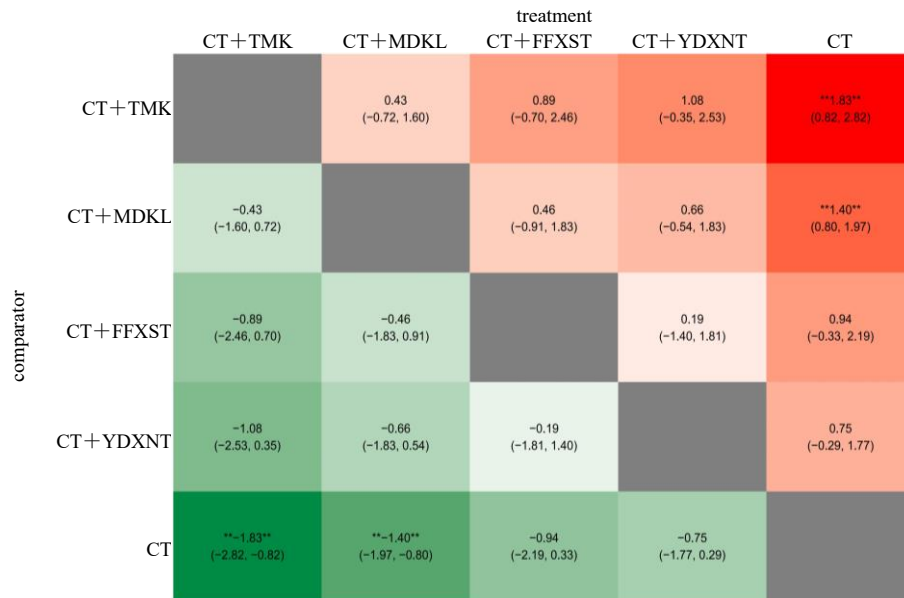


图 21 MDA 水平的网状 Meta 分析热图 [MD (95% CI)]

Fig. 21 Network Meta-analysis heatmap of MDA level [MD (95% CI)]

表 3 纳入研究中的不良反应
Table 3 Adverse effects of included studies

文献来源	干预措施 (T/C)	n/例 (T/C)	胃部不适/例 (T/C)	呕吐/例 (T/C)	腹泻/例 (T/C)	头晕/例 (T/C)
王英娜 2016 ^[13]	CT+MDKL/CT	50/50			2/0	
俎青 2019 ^[18]	CT+MDKL/CT	48/48			2/2	2/0
崔常贺 2021 ^[25]	CT+MDKL/CT	61/59		1/0	2/1	1/2
于健 2009 ^[47]	CT+TXL/CT	34/34		1/0		
李庆玲 2016 ^[58]	CT+TMK/CT	85/85	1/0			

针对 DPN 各种不同倾向的症状的最优选择缺乏高质量循证证据支持，因此本团队通过网状 Meta 分析不同中成药对 DPN 的疗效差异，为临床治疗提供新思路。

本研究综合 57 项 RCTs，将 10 种一线中成药干预措施与 7 种结局指标进行相互关联，实现不同干预措施间的间接对比，初步填补临床常用中成药治疗 2 型糖尿病周围神经病变的优先级比较的学术空白。不同干预措施间接比较显示，在改善正中神经感觉传导速度方面，木丹颗粒、银丹心脑血管软胶囊、复方丹参滴丸、通心络胶囊疗效相对较优；在改善正中神经运动传导速度方面，通心络胶囊，津力达颗粒、银丹心脑血管软胶囊、木丹颗粒疗效相对较优；在改善腓总神经感觉传导速度方面，木丹颗粒、银丹心脑血管软胶囊、复方丹参滴丸、通心络胶囊疗效相对较优；在改善腓总神经运动传导速度方面，通心络胶囊、银丹心脑血管软胶囊、脑心通胶囊、木丹颗粒疗效相对较优；在改善 SOD 水平方面，木丹颗粒、复方血栓通胶囊、糖脉康颗粒、银丹心脑血管软胶囊疗效相对较优；在改善 MDA 水平方面，复方血栓通胶囊、木丹颗粒、糖脉康颗粒、银丹心脑血管软胶囊疗效相对较优。在以上 7 项结局指标中，各中成药联合 CT 的临床疗效均显著优于单独 CT，证明其对于常规化学药具有明显的辅助作用，可以有效提高 2 型糖尿病周围神经病变的治疗效果。此外，纳入的 57 篇研究中，16 篇报道了试验组的不良反应发生情况，涵盖木丹颗粒、复方血栓通胶囊、通心络胶囊、血塞通胶囊、糖脉康颗粒，共计病例 12 例，且对照组与观察组比较不良反应发生率无统计学差异 ($P>0.05$)，证明该 5 种中成药的安全性较优。

各结局指标中，木丹颗粒、银丹心脑血管软胶囊、通心络胶囊排名均靠前，具有极高的临床价值。木

丹颗粒在改善神经功能及氧化应激反应中位次均相对靠前，且其各项结局指标均优于对照组 ($P<0.05$)，该结果与中华医学会《糖尿病神经病变诊治专家共识 (2021 年版)》^[9]中的中成药推荐相契合。木丹颗粒是以黄芪、延胡索、三七、赤芍、丹参、川芎、红花、苏木、鸡血藤为主要成分的颗粒制剂，其核心活性成分包括黄芪皂苷、槲皮素、川芎嗪、三七素等^[74]。研究表明^[73]，槲皮素可以通过激活 AMPK、SIRT1 改善糖尿病状态下线粒体的能量代谢异常，从而起到神经保护作用；木丹颗粒中的黄芪皂苷可以显著升高胰岛素的敏感性，改善胰岛素抵抗状态和高胰岛素血症^[75]。此外，该药物中川芎嗪、三七素、芍药苷等活性物质均有去除自由基、抑制氧化应激反应的功能^[76]；可见木丹颗粒诸药合用，共奏抗炎、抗氧化、镇痛、抑制血管内皮细胞增殖、保护神经的功能。

综上所述，在选择各种中成药辅助治疗 2 型糖尿病患者发生周围神经病变时，患者各神经功能损伤无明显差异，或以感觉神经传导异常为主时推荐木丹颗粒综合治疗；当 2 型糖尿病周围神经病变患者以运动神经损伤为主时，推荐使用通心络胶囊进行辅助治疗；在改善患者氧化应激反应方面，推荐使用木丹颗粒或复方血栓通胶囊进行辅助治疗。

本研究主要局限性：①纳入文献大多未报道分配隐藏及盲法实施；②由于纳入文献中对证型进行描述的研究较少，无法对不同证候的 DPN 患者进行亚组分析，故研究结果尚未与中医辨证论治的基本原则相结合；③报道氧化应激反应的 SOD 水平、MDA 水平结局指标的研究较少；④缺乏对干预疗程、常规化学药类型的差异性考虑，可能会造成结果偏倚。鉴于本研究尚存局限，对该研究的药物推荐尚需谨慎参考，未来应进一步开展多中心、双盲、大样本 RCT 以补充验证本研究结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: Advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(12): 938-948.
- [2] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J D, Huang Y, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [3] Boulton A, Armstrong D, Krisner R, *et al.* Diagnosis and management of diabetic foot complications [J]. *Compendia*, 2018, 2018(2): 1-20.
- [4] 宋荷花, 魏在荣. 糖尿病的周围神经病变: 研究与治疗 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(8): 1278-1285.
- [5] Hua Z, Zhai F T, Tian J H, *et al.* Effectiveness and safety of oral Chinese patent medicines as adjuvant treatment for unstable angina pectoris on the national essential drugs list of China: A protocol for a systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e026136.
- [6] 向虹, 岳磊, 赵红, 等. 应用 R 语言 BUGSnet 程序包实现贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(5): 600-608.
- [7] Hutton B, Salanti G, Caldwell D M, *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(11): 777-784.
- [8] Alberti K G M M, Zimmet P Z, Consultation W. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组, 时立新, 朱大龙, 等. 糖尿病神经病变诊治专家共识 (2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6): 540-557.
- [10] Pop-Busui R, Boulton A J M, Feldman E L, *et al.* Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136-154.
- [11] 糖尿病诊疗标准(一): 美国糖尿病学会(ADA) 2005 年公布 [J]. *国外医学 内分泌学分册*, 2005, 25(6): 436-437.
- [12] 陆菊明. 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》读后有感 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 301-304.
- [13] 王英娜, 于世家. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变临床观察研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(6): 87-89.
- [14] 夏慧贤, 闫莉红, 王浩东. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变患者的效果 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(24): 4557-4559.
- [15] 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.
- [16] 张洁, 仇盛蕾, 梁雅慧, 等. 木丹颗粒治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变临床疗效 [J]. *北京中医药*, 2016, 35(12): 1166-1168.
- [17] 王立娜, 杜娟, 闻梓钧, 等. 木丹颗粒联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(9): 1890-1891.
- [18] 俎青, 徐炳欣. 木丹颗粒联合前列地尔对糖尿病周围神经病变患者下肢神经传导速度的影响 [J]. *中国合理用药探索*, 2019, 16(10): 12-14.
- [19] 张雅萍, 彭雪峰, 何芳, 等. 木丹颗粒联合弥可保、硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效分析 [J]. *华北理工大学学报: 医学版*, 2016, 18(6): 454-457.
- [20] 齐月, 于世家. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗痛性糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(3): 356-358.
- [21] 张雯, 张虹. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的效果 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17(31): 158-159.
- [22] 常辰, 李艳. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(5): 792-795.
- [23] 王立娜, 杜娟, 董明, 等. 木丹颗粒联合贝前列素钠、依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(11): 2354-2357.
- [24] 杨丽梅, 贾荣梅, 高倩, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺对 2 型糖尿病周围神经病变气虚络阻证的疗效及对神经电生理和氧化应激指标的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(2): 181-184.
- [25] 崔常贺. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 61 例临床观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(3): 98-100.
- [26] 夏陈婕. α -硫辛酸、木丹颗粒联合治疗糖尿病周围神经病变对 Hcy 的影响及临床效果 [J]. *中外医学研究*, 2016, 14(9): 61-63.
- [27] 顾平, 冉娟娟, 崔羽, 等. 贝前列素钠联合复方丹参滴丸在治疗糖尿病周围神经病变中的效果观察 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2020, 17(1): 18-21.
- [28] 熊秋香. 复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗血瘀型糖尿病周围神经病变的疗效分析 [J]. *中国实用医药*, 2014, 9(30): 140-141.
- [29] 赵继英. 复方丹参滴丸联合依帕司他对老年 2 型糖尿病周围神经病变的影响 [J]. *北方药学*, 2018, 15(7): 100-101.
- [30] 麦伟华, 魏爱生, 王甫能, 等. 甲钴胺和复方丹参滴丸

- 治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(3): 57-58.
- [31] 张楨. 复方血栓通胶囊对糖尿病周围神经病患者血清 SOD、MDA 的影响 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(24): 19-20.
- [32] 何颖华. 复方血栓通胶囊联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. 医药前沿, 2014(8): 254.
- [33] 毛志雄, 陈冬玲, 陆春晖. 复方血栓通软胶囊联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变的作用探析 [J]. 海峡药学, 2015, 27(5): 224-225.
- [34] 张爱旗, 王会芳, 李志茹. 通脉降糖胶囊治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(10): 1077.
- [35] 徐静, 陈朋. 通脉降糖胶囊治疗糖尿病神经病变疗效分析 [J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(4): 313-314.
- [36] 莫贵国. 通脉降糖胶囊、 α -硫辛酸、甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2227-2228.
- [37] 杜艳芳. 甲钴胺联合通脉降糖胶囊治疗糖尿病周围神经病变 50 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2010, 51(S2): 186.
- [38] 刘鹏, 桂玉恒. 津力达颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(5): 106-107.
- [39] 马晶, 吴东红, 柳杰, 等. 津力达颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床效果 [J]. 中国医药, 2017, 12(9): 1363-1366.
- [40] 曹桂, 彭静静, 赵淑杰. 津力达颗粒联合硫辛酸治疗 2 型糖尿病性周围神经病变的疗效 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(6): 1234-1238.
- [41] 金爱国, 金钊, 张文玲. 脑心通胶囊加服甲钴胺片与单服甲钴胺片治疗糖尿病周围神经病变疗效对比 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(21): 80.
- [42] 王新强, 许光霞, 彭玉华, 等. 脑心通联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1040-1042.
- [43] 李志伟. 脑心通治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(16): 90-91.
- [44] 王建芳, 马奎军. 通心络联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(8): 681-682.
- [45] 王国祥. 通心络胶囊与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变 30 例 [J]. 临床医学, 2009, 29(12): 46-47.
- [46] 洪星, 王文锐. 通心络胶囊联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变 45 例临床观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(5): 35-37.
- [47] 于健. 通心络胶囊联合弥可保片治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 河南职工医学院学报, 2009, 21(5): 481-483.
- [48] 林媚, 余健成, 邓毅华, 等. 通心络胶囊联合甲基维生素 B₁₂ 治疗糖尿病性多发性神经病变疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(13): 31-32.
- [49] 苏露煜, 曹平. 通心络胶囊联合二甲双胍片治疗糖尿病合并原发性高血压患者周围神经病变临床观察 [J]. 现代中医药, 2016, 36(5): 13-16.
- [50] 庞金奎, 杨秀峰, 陈加俊. 通心络胶囊对糖尿病周围神经病变神经传导速度的干预效应 [J]. 黑龙江医学, 2008, 32(6): 438-439.
- [51] 曹卫华, 周力, 刘志辉. 糖尿病周围神经病变患者神经传导速度与通心络的干预效应 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(25): 155-156.
- [52] 张鸿秋, 朱虹霞. 血塞通胶囊联合 α -硫辛酸治疗气虚血瘀证 2 型糖尿病周围神经病变疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 的影响 [J]. 安徽医药, 2020, 24(7): 1448-1452.
- [53] 吴留拴, 高改娟. 血塞通胶囊联合硫辛酸在糖尿病周围神经病变治疗中的应用效果 [J]. 临床研究, 2021, 29(10): 101-102.
- [54] 徐凌. 血塞通胶囊联合维生素 B₁ 对糖尿病周围神经病变患者血液流变学及神经传导功能的影响 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25(2): 178-179.
- [55] 黄曙明, 胡萍, 卢跃棣. 血塞通片辅助治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 新中医, 2014, 46(9): 70-71.
- [56] 郝立鹏, 武美英. 血塞通片联合甲钴胺片治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(6): 511-512.
- [57] 李惠民. 血塞通软胶囊治疗糖尿病周围神经病变 30 例 [J]. 光明中医, 2010, 25(9): 1619-1620.
- [58] 李庆玲, 杨红梅. 糖脉康颗粒联合甲钴胺和 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 342-345.
- [59] 刘晓霞, 刘天, 何东盈, 等. 糖脉康颗粒联合西洛他唑治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(5): 560-562.
- [60] 谢平. 糖脉康颗粒与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. 医学信息, 2013(14): 232.
- [61] 康志强. 糖脉康颗粒治疗糖尿病周围神经病变 30 例疗效观察 [J]. 新中医, 2007, 39(6): 79-80.
- [62] 李小毅. 糖脉康颗粒治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 成都中医药大学学报, 2005, 28(3): 46-47.
- [63] 张宏颖, 魏凤婷, 张广颖, 等. 糖脉康颗粒治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(28): 122.
- [64] 姚新生. 糖脉康联合弥可保治疗糖尿病周围神经病的疗效 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 1012-1014.
- [65] 陈小武. 银丹心脑通软胶囊治疗糖尿病周围神经病变 31 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5):

- 587-588.
- [66] 蒋新建, 李建蓉. 银丹心脑血管通软胶囊联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(12): 1477-1478.
- [67] 王凤艳, 段卉娣, 唐晓何, 等. 银丹心脑血管通软胶囊联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 203-204.
- [68] 姜丽丽. 银丹心脑血管通软胶囊联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(5): 558-559.
- [69] 潘峰, 沈江宜, 郑文旭. 银丹心脑血管通软胶囊联合 α -硫辛酸注射液治疗糖尿病周围神经病变 49 例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 171-174.
- [70] Sun J, Wang Y, Zhang X Y, *et al.* Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(5): 435-444.
- [71] Elafros M A, Andersen H, Bennett D L, *et al.* Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: Clinical presentation, pathogenesis, and new treatments [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(10): 922-936.
- [72] Miranda-Massari J R, Gonzalez M J, Jimenez F J, *et al.* Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: Improving clinical results beyond symptom control [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(4): 260-273.
- [73] Zhang Q, Song W, Zhao B J, *et al.* Quercetin attenuates diabetic peripheral neuropathy by correcting mitochondrial abnormality via activation of AMPK/PGC-1 α pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 636172.
- [74] 杜阳, 于清源, 任钧国. 木丹颗粒治疗气虚血瘀证糖尿病周围神经病变的分子机制研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(3): 509-518.
- [75] 边秀娟. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的理论、临床和实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [76] 尹焯淋. 木丹颗粒防治糖尿病周围神经病变的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.

[责任编辑 潘明佳]