

口服中成药联合西医常规疗法治疗 2 型糖尿病合并脑卒中（气虚血瘀证）的网状 Meta 分析

路振凯，张旭明*，谢雁鸣*

中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京 100700

摘要：目的 运用网状 Meta 分析评价各类中成药治疗 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）合并脑卒中的疗效。方法 2 名研究员独立检索 4 大中文数据库（中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库）和 4 大英文数据库（PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library），选取建库至 2023 年 5 月 31 日收录的中成药治疗 T2DM 合并脑卒中的随机对照试验（randomized controlled trials, RCTs），并进行数据提取与整理，按照 Cochrane 5.3 偏倚风险评估方法进行质量评价，应用 R 软件进行网状 Meta 分析。结果 最终共纳入 25 篇文献，包括脑心痛胶囊、芪冬癍复胶囊、通脉降糖胶囊、通心络胶囊以及银丹心脑通软胶囊 5 种中成药。在改善临床总有效率方面，与常规西医治疗相比，联合 5 种中成药疗效更佳，且通心络胶囊联合常规西医治疗 > 脑心痛胶囊联合常规西医治疗 > 芪冬癍复胶囊联合常规西医治疗 > 通脉降糖胶囊联合常规西医治疗 > 银丹心脑通软胶囊联合常规西医治疗；在改善美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health stroke scale, NIHSS）评分方面，与常规西医治疗相比，联合 2 种中成药疗效更佳，且脑心痛胶囊联合常规西医治疗 > 银丹心脑通软胶囊联合常规西医治疗；在提高日常生活活动能力（ability of daily living activities, ADL）方面，与常规西医治疗相比，联合脑心痛胶囊效果最佳；常规西医治疗的基础上联合口服中成药可以减少不良反应发生。结论 常规西医治疗的基础上，加用中成药可有效改善 NIHSS，提高 T2DM 合并脑卒中患者的日常生活能力，且安全性良好，脑心痛胶囊联合常规西医治疗可能是 T2DM 合并脑卒中的最佳干预措施。此外，不同的中成药作为治疗组的 RCT 研究在数目和质量上存在差异，故仍需要大样本、高质量的 RCT 研究用于不同中成药在疗效评价上的进一步验证。

关键词：脑卒中；2 型糖尿病；中成药；网状 Meta 分析；脑心痛胶囊；芪冬癍复胶囊；通脉降糖胶囊；通心络胶囊；银丹心脑通软胶囊

中图分类号：R285.64 文献标志码：A 文章编号：0253-2670(2023)06-1866-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.06.009

Network Meta-analysis of oral Chinese patent medicine combined with conventional western medicine in treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with stroke (*qi* deficiency and blood stasis syndrome)

LU Zhenkai, ZHANG Xuming, XIE Yanming

Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of various Chinese patent medicines in the adjuvant treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with stroke by network meta-analysis. **Methods** Two researchers independently searched four English databases (PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library) and four Chinese databases (CNKI, Wanfang, VIP, CBM). Randomized controlled trials (RCTs) of Chinese patent medicine in the treatment of T2DM complicated with stroke were selected from the establishment of the database to May 31, 2023. The data were extracted and sorted out. The quality was evaluated according to the Cochrane 5.3 bias risk assessment method. R software was used for network Meta-analysis. **Results** A total of 25 literatures were included, including Naoxintong Capsule (脑心痛胶囊, NXT), Qidong Tanfu Capsule (芪冬癍复胶囊, QDTF), Tongmai Jiangtang Capsule (通脉降糖胶囊, TMJT), Tongxinluo Capsule (通心络胶囊, TXL) and Yindan Xinnaotong Soft Capsule (银丹心脑通软胶囊).

收稿日期：2023-10-23

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：路振凯，博士研究生，从事中药上市后评价研究。E-mail: 651411803@qq.com

*通信作者：谢雁鸣，研究员，博士生导师，从事中药上市后评价研究。E-mail: ktzu2018@163.com

张旭明，在读博士，从事中药上市后评价研究。E-mail: 992009986@qq.com

囊, YDXNT)。In terms of improving the total clinical effective rate, compared with conventional western medicine treatment, the combination of five kinds of Chinese patent medicines were more effective, and TXL combined with conventional western medicine treatment > NXT combined with conventional western medicine treatment > QDTF combined with conventional western medicine treatment > TMJT combined with conventional western medicine treatment > YDXNT combined with conventional western medicine treatment; In terms of improving National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) score, compared with conventional western medicine treatment, the combination of two Chinese patent medicines were more effective, and NXT combined with conventional western medicine treatment > YDXNT combined with conventional western medicine treatment; In terms of improving the ability of daily living activities (ADL), compared with conventional western medicine treatment, the combined NXT had the best effect; On the basis of conventional western medicine treatment combined with oral Chinese patent medicines could reduce the incidence of adverse reactions. **Conclusion** On the basis of conventional western medicine treatment, the addition of Chinese patent medicines can effectively improve NIHSS and improve the daily living ability of patients with T2DM complicated with stroke, and the safety is good. No adverse reactions were observed. NXT combined with conventional western medicine treatment may be the best intervention for T2DM complicated with stroke. In addition, there are differences in the number and quality of RCT studies of different Chinese patent medicines as treatment groups, so large-sample and high-quality RCT studies are still needed for further verification of the efficacy evaluation of different Chinese patent medicines.

Key words: stroke; type 2 diabetes mellitus; Chinese patent medicine; network Meta-analysis; Naoxintong Capsule; Qidong Tanfu Capsule; Tongmai Jiangtang Capsule; Tongxinluo Capsule; Yindan Xinnaotong Soft Capsule

糖尿病显著增加缺血性脑卒中及颅内出血的风险, 且随着糖尿病病史的延长, 心脑血管病的风险逐年增加。据统计, 近 20% 的糖尿病患者有脑卒中病史, 且患者血糖水平与神经损伤程度关系密切^[1]。临床试验研究结果显示, 约 34.2% 的急性脑卒中患者合并或可能合并糖尿病^[2]。糖尿病是脑卒中患者半年内发生死亡或残疾的独立危险因素, 合并糖尿病患者的卒中再发生风险增加 45%^[3]。

近年来, 中成药在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 合并脑卒中的真实世界研究不断涌现, 但是不同中成药之间疗效参差不齐, 且缺乏全面横向的比较, 因此本研究基于网状 Meta 分析的方法, 比较不同中成药治疗 T2DM 合并脑卒中的临床疗效, 旨在提供客观、严谨的循证医学证据。本研究方案已在 PROSPERO 上注册, 注册号为 CRD42023398441。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以 “diabetes mellitus, type 2” “stroke”

“proprietary Chinese medicine” “Chinese patent medicine” “randomized controlled trial” “noninsulin dependent diabetes mellitus” “brain embolism” “clinical trial” 等分别作为主题词或关键词, 在 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library 循证医学数据库进行检索; 以 “2 型糖尿病” “糖尿病” “中风” “卒中” “中成药” “随机对照试验” 等作为中文检索词, 在中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库进行检索。检索时间设置为各大数据库建库至 2023 年 5 月 31 日。以中国知网和 PubMed 为例, 具体检索式见表 1 和表 2。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 研究类型符合随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); (2) 语种限制为中文或英文; (3) 研究对象为 35~80 岁的符合 1999 年世界卫生组织发布的 2 型糖尿病诊断标准^[4]及脑卒中诊断标准^[5]的患者; (4) 对照组为常规药物治疗 (包括低盐低脂饮食、胰岛素控制血糖、他汀类药物调节血脂、阿司匹林/氯吡格雷/奥扎格雷

表 1 中国知网检索策略
Table 1 Search strategy of CNKI

序号	检索策略
#1	糖尿病 OR 2 型糖尿病 OR T2DM OR 消渴 OR 二型糖尿病 [主题词]
#2	中风 OR 脑卒中 OR 中风病 OR 缺血性中风 OR 出血性中风 OR 失血性中风 OR 脑梗死 OR 脑梗塞 OR 脑梗 [主题词]
#3	丸 OR 片 OR 散 OR 胶囊 OR 口服液 OR 颗粒 OR 中成药 [主题词]
#4	随机 OR 随机对照 OR 临床 OR 临床试验 [摘要]
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

表 2 PubMed 检索策略
Table 2 Search strategy of PubMed

序号	检索策略
#1	[(diabetes mellitus, type 2 [MeSH Terms]) OR (noninsulin dependent diabetes mellitus [Title/Abstract])] OR (NIDDM [Title/Abstract]) OR (T2DM [Title/Abstract])
#2	[((((((((stroke [MeSH Terms]) OR (apoplexy [Title/Abstract]) OR (apoplexia [Title/Abstract]) OR (brain infarction [Title/Abstract]) OR (cerebral infarction [Title/Abstract]) OR (cerebrovascular occlusion [Title/Abstract]) OR (brain ischemia [Title/Abstract]) OR (cerebral embolism [Title/Abstract]) OR (brain embolism [Title/Abstract]) OR (intracranial embolism [Title/Abstract]) OR (cerebral thrombosis [Title/Abstract]) OR (cerebral parenchymal hemorrhage [Title/Abstract]) OR (cerebral hemorrhage [Title/Abstract]) OR (cerebrum hemorrhage [Title/Abstract]) OR (intracerebral hemorrhage [Title/Abstract])
#3	[((((((Pill) OR (Granules)) OR (Capsule)) OR (Tablets)) OR (proprietary Chinese medicine)) OR (traditional Chinese medicine)) OR (Chinese patent medicine)) OR (powder)) OR (oral liquid)
#4	[((((((randomized controlled trial [Title/Abstract]) OR (clinical trial [Title/Abstract]) OR (randomized [Title/Abstract]) OR (controlled [Title/Abstract]) OR (trial [Title/Abstract]) OR (random [Title/Abstract]) OR (double-blind [Title/Abstract])
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

钠抗血小板聚集、钙拮抗剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂控制血压), 治疗组在对照组的基础上加用口服中成药, 剂量和频次不限; (5) 有明确的临床总有效率、美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)、日常生活活动能力 (ability of daily living activities, ADL) 结局指标; (6) 患者生命体征平稳, 依从性好。

1.2.2 排除标准 (1) 综述、社评、病例报告、病例系列分析; (2) 动物实验、分子或细胞水平的研究; (3) Meta 分析等系统评价; (4) 指南、会议、信件以及无明确结局指标或无法获得全文的研究; (5) 为尽可能保证数据分析的稳定性, 排除少于 2 篇的中成药文献; (6) 合并严重肝肾功能障碍者。

1.3 信息提取与质量评价

文献检索完成后应用 NoteExpress 文献管理工具对 8 大数据库收集到的所有文献进行查重并人工剔重, 严格按照纳排标准确定最终文献。由 2 名研究员分别独立对最终纳入文献的基线资料 (第一作者、发表年份、文献标题、入组人数、干预措施、结局指标等) 进行提取, 交叉核对最终采集的数据; 同时按照 Cochrane 5.3 偏倚风险评估工具进行质量评价, 若意见不一致, 则由第 3 位研究员协助解决。

1.4 统计学方法

运用 R 软件, 采用 R 语言程序包 BUGSnet 完成贝叶斯网状 Meta 分析, 计算相对效应值。采用的

分析方法为贝叶斯法, 通过偏差信息准则 (deviance information criterion, DIC) 对效应模型进行选择, DIC 数值越小样本量拟合度越好。在效应量的选择上, 总有效率作为二分类变量, 以比值比 (odds ratio, OR) 表示, 其余指标为连续型变量, 以均数差 (mean difference, MD) 表示, 2 种类型的数据均以效应值及其 95% 置信区间 (credibility interval, CI) 表示。各中成药干预后的结局指标排序采用累计概率排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 进行评估, SUCRA 越大则代表该类中成药在该结局中疗效越好。P<0.05 提示差异有统计学意义。

利用 nma.run () 函数进行贝叶斯网状 Meta 分析, net.plot () 函数绘制网络关系图, nma.rank () 函数绘制治疗排名结果图; 使用 SUCRA 和 rankogram 图预测各干预措施的排序概率, nma.league () 函数绘制排名表热图。

2 结果

2.1 文献检索

本研究初步筛选出英文文献 80 篇, 中文文献 792 篇, 通过阅读标题、摘要等内容排除不符合标准的文献, 并排除复方丹参滴丸、滋阴通脉胶囊等文献数少于 2 篇的研究, 最终纳入 25 项 RCTs^[6-30] 进行定量分析, 具体筛选流程见图 1。

2.2 基本特征

共纳入 25 篇文献, 包括 5 种干预措施的共计

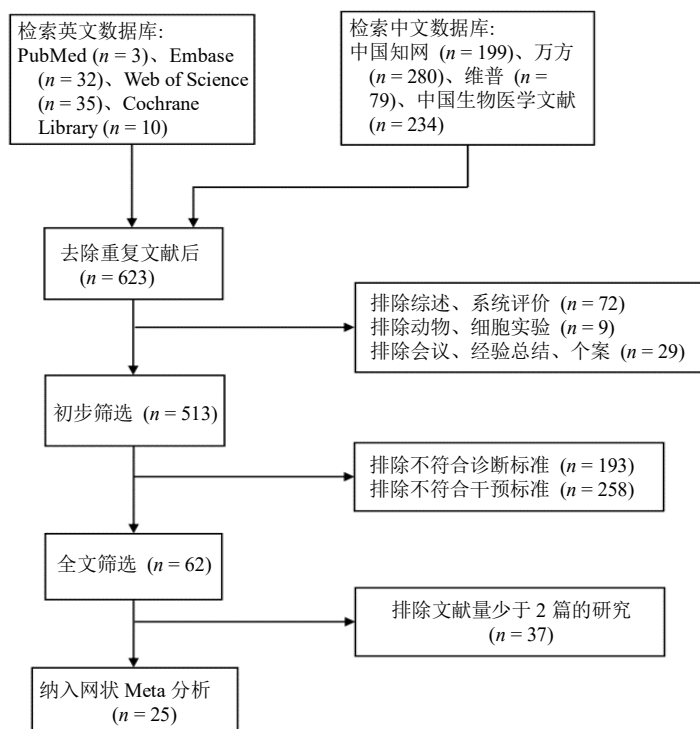


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2 283 例患者。其中，涉及脑心通胶囊的文献 13 篇^[9,15-19,24-30]，总样本量为 1 187 例；涉及芪冬癍复胶囊的文献 2 篇^[20-21]，总样本量为 140 例；涉及通脉降糖胶囊的文献 2 篇^[22-23]，总样本量为 149 例；涉及通心络胶囊的文献 3 篇^[6-8]，总样本量为 272 例；涉及银丹心脑通软胶囊的文献 5 篇^[10-14]，总样本量

为 535 例。纳入研究的基本特征见表 3。研究所纳入的全部文献中，有 3 项研究^[21-23]明确指出所纳入的受试者为气虚血瘀证，其余研究均未涉及证候。从处方分析，本研究所纳入的 5 种中成药均具有益气活血之功效，故本研究聚焦糖尿病合并脑卒中(气虚血瘀证)。

表 3 纳入研究的基本特征

Table 3 Basic characteristics of included study

纳入研究第一作者(年份)	干预措施	n/例	年龄/岁	性别/例(男/女)	病程/年	用药频次及疗程	结局指标
卢益丽(2014) ^[6]	治疗: TXL+CT	32	N	18/14	N	每天 3 次, 4 周	①
	对照: CT	26		16/10			
董蕊(2015) ^[7]	治疗: TXL+CT	64	75.3±1.6	36/28	5.6±1.9	每天 3 次, 4 周	①
	对照: CT	52	75.5±1.9	32/20	5.9±2.1		
孙炳辉(2019) ^[8]	治疗: TXL+CT	49	51.38±6.12	25/24	6.78±0.91	每天 3 次	①
	对照: CT	49	52.88±6.45	27/22	7.11±1.11		
姜炎(2016) ^[9]	治疗: NXT+CT	40	64.0±2.1	17/23	N	每天 3 次	②
	对照: CT	40	69.0±2.7	20/20			
赵菁(2016) ^[10]	治疗: YDXNT+CT	75	60.6±7.5	51/24	N	每天 3 次	①②④
	对照: CT	75	58.8±8.7	48/27			
肖丹(2012) ^[11]	治疗: YDXNT+CT	70	62.4±7.3	38/32	N	每天 3 次, 1 个月	②③
	对照: CT	30	61.44±8.30	17/13			
何中伏(2017) ^[12]	治疗: YDXNT+CT	48	60.25±5.31	29/19	N	每天 3 次	②③
	对照: CT	48	60.13±5.24	28/20			

表 3 (续)

纳入研究第一作者 (年份)	干预措施	n/例	年龄/岁	性别/例(男/女)	病程/年	用药频次及疗程	结局指标
王克非 (2012) [13]	治疗: YDXNT+CT	49	53.7±4.8	24/25	8.6±2.4	每天 3 次, 1 个月	③
	对照: CT	48	56.8±5.1	23/25	9.1±3.8		
张育辉 (2015) [14]	治疗: YDXNT+CT	46	56.79±4.69	30/16	8.79±2.29	每天 3 次, 3 个月	③
	对照: CT	46	57.22±4.55	28/18	8.43±2.18		
李瑞珂 (2018) [15]	治疗: NXT+CT	37	66.34±2.23	20/17	N	每天 3 次	①②
	对照: CT	37	66.26±2.21	19/18			
刘金榜 (2015) [16]	治疗: NXT+CT	38	N	20/18	N	每天 3 次	①②
	对照: CT	38		21/17			
秦宪宗 (2015) [17]	治疗: NXT+CT	30	65.8±5.8	19/11	7.6±5.7	每天 3 次, 2 周	①②
	对照: CT	30	66.2±6.1	20/10	8.1±0.5		
刘礼雄 (2017) [18]	治疗: NXT+CT	45	49.3±3.2	25/20	2.6±0.7	每天 3 次, 2 周	②④
	对照: CT	45	49.7±3.1	24/21	2.8±0.4		
王黎 (2010) [19]	治疗: NXT+CT	120	61	72/48	N	每天 3 次, 1 个月	①
	对照: CT	105	60.5	70/35			
孟雪莲 (2018) [20]	治疗: QDTF+CT	40	63.4±10.7	17/23	6.4±3.6	每天 3 次, 4 周	①②
	对照: CT	40	63.2±9.9	18/22	6.3±3.5		
吴建波 (2013) [21]	治疗: QDTF+CT	30	63.5±8.9	14/16	N	每天 3 次, 8 周	①
	对照: CT	30	62.3±8.1	13/17			
安先勇 (2018) [22]	治疗: TMJT+CT	41	60.7±5.8	26/15	7.7±3.1	每天 3 次, 12 周	①④
	对照: CT	41	60.6±5.5	25/16	7.5±3.5		
陈晓枫 (2016) [23]	治疗: TMJT+CT	33	60.7±9.7	19/14	6.3±2.4	每天 3 次, 3 个月	①②③
	对照: CT	34	62.4±8.9	22/12	7.6±3.7		
涂祥兵 (2016) [24]	治疗: NXT+CT	49	58.9±3.5	28/21	8.8±2.4	每天 3 次, 2 周	①
	对照: CT	49	59.2±3.8	27/22	8.9±2.0		
付强 (2017) [25]	治疗: NXT+CT	40	66.1±4.9	22/18	8.3±3.3	每天 3 次, 1 个月	②③
	对照: CT	40	66.4±5.1	24/16	8.3±3.6		
张建勋 (2016) [26]	治疗: NXT+CT	58	65.5±7.5	33/25	6.5±3.6	每天 3 次, 1 个月	②
	对照: CT	58	65.4±7.8	32/26	6.5±3.6		
张秀彬 (2017) [27]	治疗: NXT+CT	36	N	N	N	每天 3 次, 2 周	①②
	对照: CT	36					
王迪 (2018) [28]	治疗: NXT+CT	32	62.7±4.7	22/10	N	每天 3 次	①
	对照: CT	32	63.1±4.3	21/11			
赵秀 (2020) [29]	治疗: NXT+CT	45	55.24±2.53	22/23	14.24±0.56	每天 3 次, 2 周	①
	对照: CT	45	55.21±2.78	22/23	14.51±0.56		
管林霞 (2016) [30]	治疗: NXT+CT	31	66.6±4.5	20/11	N	每天 3 次	①②
	对照: CT	31	67.4±4.6	22/9			

NXT-脑心通胶囊, QDTF-芪冬癯复胶囊, TMJT-通脉降糖胶囊, TXL-通心络胶囊, YDXNT-银丹心脑通软胶囊, CT-西医常规治疗 (图 3~7 同);

①总有效率; ②NIHSS; ③ADL; ④不良事件; N-未表述。

NXT-Naointong Capsule, QDTF-Qidong Tanfu Capsule, TMJT-Tongmai Jiangtang Capsule, TXL-Tongxinluo Capsule, YDXNT-Yindan Xinnaotong Soft Capsule, CT-conventional western medicine (same as figures 3—7); ①total effective rate; ②NIHSS; ③ADL; ④adverse events; N-no clear.

2.3 质量评价

根据 Cochrane 偏倚风险评估工具,在纳入的 25 篇文献中, 6 篇^[7,18,20-21,23,29]采用随机序列产生的方法分组, 1 篇^[8]以就诊时间顺序进行分组, 其余 18 篇仅表明“随机”但未提及具体的分组方法, 1 篇明确报道了分配方案隐藏^[18], 1 篇对研究对象实施了盲法^[18], 所有文献均未明确对结局评估是否采用

盲法, 其他偏倚风险不明, 所有研究均无明显的报告偏倚, 结果数据完整 (图 2)。

2.4 网状证据结构及模型选择

在所有纳入研究所构成的网状证据体中, 共涉及 5 种干预措施, DIC 数值越小则样本量拟合度越好, 总有效率采用固定效应模型 (DIC=52.53<54.17), NIHSS 评分采用随机效应模型 (DIC=

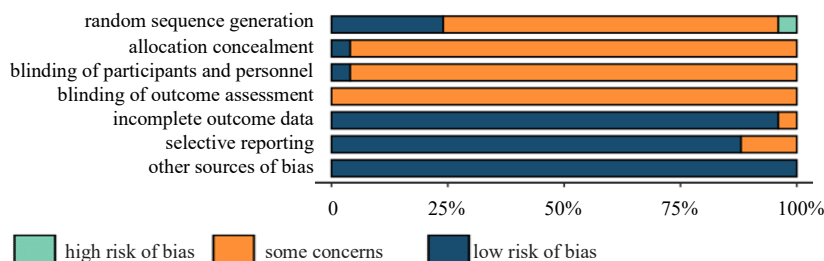


图 2 纳入研究偏倚风险评估图

Fig. 2 Bias risk assessment map of included study

53.65<164.48), ADL 评分采用随机效应模型 (DIC=23.87<115.28)。

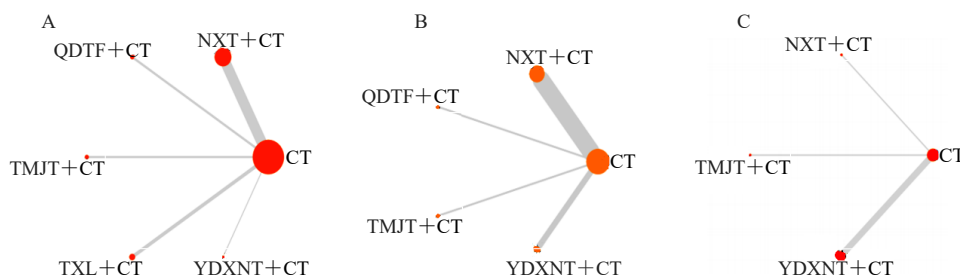
2.5 总有效率

共有 17 项研究^[6-8,10,15-17,19-24,27-30]报道了中成药治疗 T2DM 合并脑卒中的临床总有效率情况, 5 种中成药全部涉及。网状 Meta 分析的 5 个直接比较结果可知, 脑心通胶囊联合常规西医治疗对比常规西医治疗的研究最多 (9 项) 及总样本量最大 (821 例), 证据网络见图 3-A。结果显示 (图 4), 临床总有效率方面 5 种中成药联合常规西医治疗的效果均优于常规西医治疗, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。SUCRA 概率排序为通心络胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=81.37%)>脑心通胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=73.45%)>芪冬癍复胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=59.90%)>通脉降糖胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=54.71%)>银丹心脑通软胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=30.31%)>常规西医治疗 (SUCRA=0.31%)。结果提示通心络

胶囊联合常规西医治疗可能是提高 T2DM 合并脑卒中患者临床总有效率的最佳干预措施 (图 5-A)。

2.6 NIHSS 评分

共有 14 项研究^[9-12,15-18,20,23,25-27,30]报道了中成药治疗 T2DM 合并脑卒中的 NIHSS 评分情况, 涉及脑心通胶囊、芪冬癍复胶囊、通脉降糖胶囊和银丹心脑通软胶囊 4 种中成药。网状 Meta 分析的 4 个直接比较结果可知, 脑心通胶囊联合常规治疗对比常规治疗的研究最多 (9 项) 及总样本量最大 (710 例), 证据网络见图 3-B。结果显示 (图 6), 与常规西医治疗相比, 脑心通胶囊联合西医治疗、银丹心脑通软胶囊联合西医治疗能够显著改善 NIHSS 评分情况, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 通脉降糖胶囊和芪冬癍复胶囊分别联合常规西医治疗在改善 NIHSS 评分上无显著差异 ($P>0.05$)。SUCRA 概率排序为脑心通胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=85.60%)>银丹心脑通软胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=71.55%)>通脉降糖胶囊联合



A、B、C 分别以总有效率、NIHSS 评分和 ADL 评分为结局指标绘制的不同种类中成药与常规西医治疗证据网络图, 图中线段的粗细表示相连接的 2 种干预措施可进行直接比较的研究数目, 点的大小表示纳入研究中该干预措施的总样本量。

A, B, and C were drawn evidence network maps of different kinds of Chinese patent medicines and conventional western medicine treatment with total effective rate, NIHSS score and ADL score as outcome indicators, respectively, the thickness of line segments in the figure represented the number of studies that could be directly compared between the two interventions connected, and the size of points represented the total sample size of the intervention included in the study.

图 3 网状 Meta 分析中不同治疗方案的证据网络图

Fig. 3 Evidence network map for different treatment regimens in network Meta-analysis

Comparator	Treatment					
	TXL+CT	NXT+CT	QDTF+CT	TMJT+CT	YDXNT+CT	CT
TXL+CT		0.83 (0.26, 2.28)	0.67 (0.17, 2.59)	0.61 (0.15, 2.34)	0.38 (0.10, 1.32)	0.15* (0.05, 0.38)
NXT+CT	1.21 (0.44, 3.81)		0.81 (0.29, 2.45)	0.74 (0.27, 2.20)	0.46 (0.18, 1.19)	0.19* (0.12, 0.29)
QDTF+CT	1.50 (0.39, 5.98)	1.23 (0.41, 3.41)		0.91 (0.23, 3.52)	0.56 (0.16, 1.97)	0.23* (0.08, 0.57)
TMJT+CT	1.65 (0.43, 6.65)	1.36 (0.45, 3.75)	1.10 (0.28, 4.27)		0.62 (0.17, 2.16)	0.25* (0.09, 0.62)
YDXNT+CT	2.66 (0.76, 9.93)	2.19 (0.84, 5.50)	1.77 (0.51, 6.41)	1.61 (0.46, 5.82)		0.41* (0.17, 0.91)
CT	6.49* (2.65, 18.77)	5.36* (3.47, 8.53)	4.34* (1.77, 11.97)	3.94* (1.60, 10.84)	2.45* (1.10, 5.75)	

* $P < 0.05$, 图 6、7 同。* $P < 0.05$, same as below figures 6 and 7.

图 4 临床总有效率的干预措施比较热图

Fig. 4 Comparative heat map of interventions with clinical total effective rate

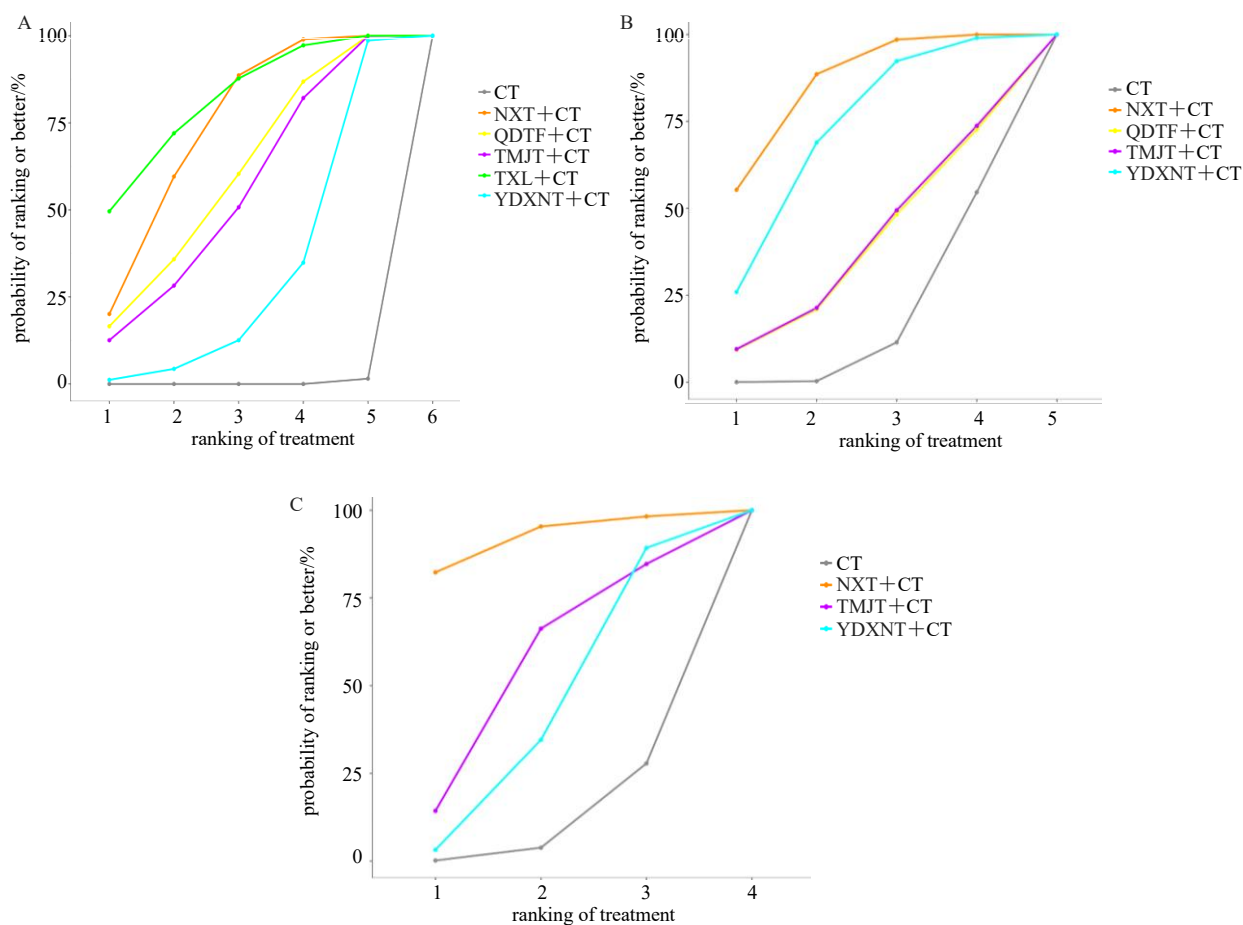


图 5 临床总有效率 (A)、NIHSS 评分 (B)、ADL 评分 (C) SUCRA 概率排序图

Fig. 5 SUCRA probability ranking chart of clinical total effective rate (A), NIHSS score (B), ADL score (C)

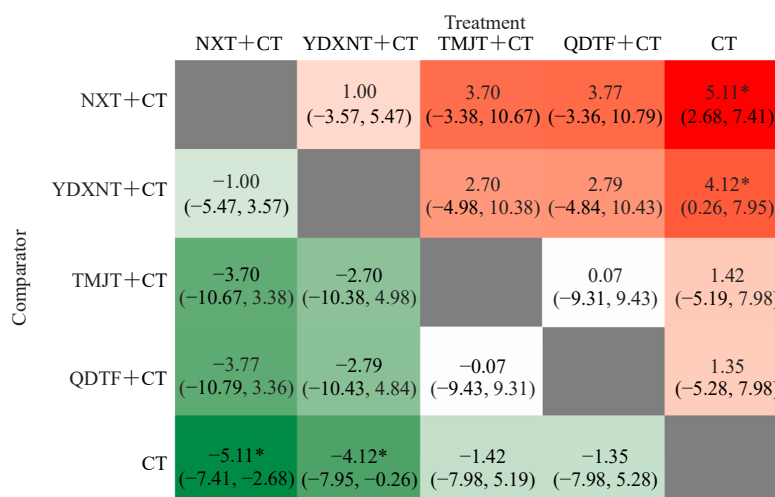


图 6 NIHSS 评分的干预措施比较热图

Fig. 6 Comparative heat map of interventions with NIHSS score

常规西医治疗 (SUCRA=38.50%) > 芪冬癱复胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=37.76%) > 常规西医治疗 (SUCRA=16.59%)。结果提示脑心通胶囊联合常规西医治疗可能为改善 T2DM 合并脑卒中患者 NIHSS 评分的最佳干预措施 (图 5-B)。

2.7 ADL 评分

共有 6 项研究^[11-14,23,25]报道了中成药治疗 T2DM 合并脑卒中的 ADL 评分情况, 涉及脑心通胶囊、通脉降糖胶囊和银丹心脑通软胶囊 3 种中成药。由网状 Meta 分析的 3 个直接比较结果可知, 银丹心脑通软胶囊联合常规治疗对比西医常规治疗的研究最多 (4 项) 及总样本量最大 (385 例), 证据网络见图 3-C。结果显示, 与常规西医治疗相比 (图 7), 脑心通胶囊联合常规西医治疗能够显著改善 ADL 评分情况, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),

通脉降糖胶囊和银丹心脑通软胶囊联合常规西医治疗在改善 ADL 评分上无显著差异 ($P > 0.05$)。SUCRA 概率排序为脑心通胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=91.97%) > 通脉降糖胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=55.09%) > 银丹心脑通软胶囊联合常规西医治疗 (SUCRA=42.34%) > 常规西医院治疗 (SUCRA=10.61%), 结果提示脑心通胶囊联合常规西医治疗可能为改善 T2DM 合并脑卒中患者 ADL 评分的最佳干预措施 (图 5-C)。

2.8 不良反应

本研究纳入的全部文献中, 共有 3 项^[10,18,22]RCT 研究报道了不良反应的发生情况, 治疗组不良反应发生率为 3.73%, 低于对照组的 9.94%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.88$, $P < 0.05$), 见表 4。结果提示在常规西医治疗的基础上联合中成药可以减少不良

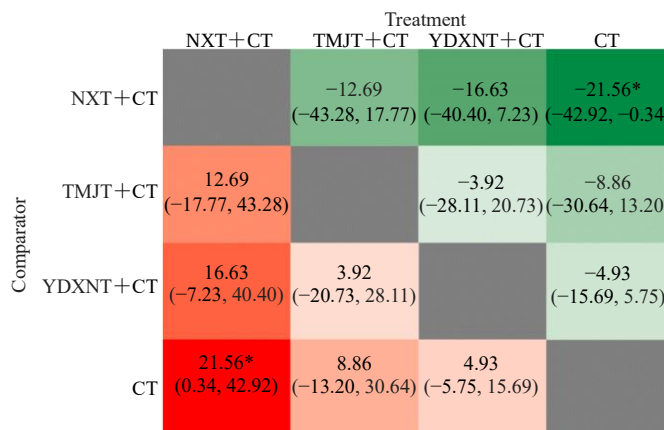


图 7 ADL 评分的干预措施比较热图

Fig. 7 Comparative heat map of interventions with ADL score

表 4 不良反应发生情况

Table 4 Occurrence of adverse reactions

组别	n/例	失眠/例	皮疹/例	口干/例	恶心呕吐头晕/例	腹泻/例	肝功能损伤/例	不良反应发生率/%
对照	161	2	2	1	8	2	1	9.94
治疗	161	0	0	0	4	2	0	3.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

反应发生的情况。

3 讨论

糖尿病与脑卒中已成为当今危害人类尤其老年人健康的主要疾病,糖尿病是脑卒中的独立危险因素,而脑卒中则是糖尿病致残和死亡的主要原因。患者血糖控制不佳会导致血管硬化及血液高凝状态,从而引发脑神经递质改变,加重神经功能损伤^[31]。脑卒中的缺血缺氧状态会引起糖调节中枢受损,导致交感-肾上腺系统功能亢进,胰岛素与胰高血糖素平衡紊乱,糖调节失衡。本研究所纳入文献的常规西医治疗包括胰岛素、他汀类药物、阿司匹林/氯吡格雷/奥扎格雷钠、钙拮抗剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂。高血糖是脑卒中的危险因素,控制血糖水平有助于降低糖尿病患者患脑卒中的风险。长期高血糖可能导致动脉硬化和炎症,增加血管损伤和脑血管意外的风险;他汀类药物如阿托伐他汀等有助于降低胆固醇水平,缓解因动脉粥样硬化而导致的脑血管疾病;阿司匹林/氯吡格雷/奥扎格雷钠这些药物可以通过不同途径干预血小板活性,降低血栓形成的风险,减少血栓引起的脑血管事件。高血压是脑卒中的重要危险因素之一,钙拮抗剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂有助于降低血压,减少血压升高引起的脑血管损伤和脑卒中的风险。常规西医治疗药物的使用针对脑卒中发生发展的不同风险因素,可以有效降低脑卒中的发生风险。然而,现阶段西医针对糖尿病合并脑卒中仅对症治疗,而中医药凭借独特的理论优势和治疗特色,从“活血祛瘀”“祛痰化湿”等角度对患者进行个体化治疗,加之易于携带、服药方便、不良反应发生率低的特点而被患者接受。越来越多的研究发现,中成药在改善糖尿病合并脑卒中临床症状疗效显著,但不同的中成药疗效优劣不一,两两之间缺乏直接比较证据,故本研究利用网状 Meta 分析对中成药治疗糖尿病合并脑卒中的相关疗效指标进行了比较排序,以期临床中用药的合理性提供依据。

本研究最大的优势在于纳入了目前已报告结果

的全部符合条件的治疗 T2DM 合并脑卒中的 RCT 研究,更加精确地对比每种药物的有效性,弥补了传统 Meta 分析的缺陷,得出网状证据体中任意两两比较的结果,有利于指导临床医师对 T2DM 合并脑卒中患者的药物选择。结果显示:①在改善临床总有效率方面,与常规西医治疗相比,联合 5 种中成药疗效更佳,且通心络胶囊联合常规西医治疗 > 脑心通胶囊联合常规西医治疗 > 芪冬癍复胶囊联合常规西医治疗 > 通脉降糖胶囊联合常规西医治疗 > 银丹心脑通软胶囊联合常规西医治疗;②在改善 NIHSS 评分方面,与常规西医治疗相比,联合 2 种中成药疗效更佳,且脑心通胶囊联合常规西医治疗 > 银丹心脑通软胶囊联合常规西医治疗;③在提高 ADL 方面,与常规西医治疗相比,联合脑心通胶囊效果更佳。基于以上分析,通心络胶囊联合常规西医治疗在改善临床总有效率方面最为突出,脑心通胶囊联合常规西医治疗在改善 NIHSS 评分、提高 T2DM 合并脑卒中患者日常生活能力方面最为突出,且上述中成药在文献报道中无明显的不良反应发生,安全性较高。

糖尿病的中医病名是“消渴”,脑卒中的中医病名是“中风”,两者具有相似的中医发病机制,当人们饮食不节制,痰湿就会聚集在体内,也就是西医理解的病理产物的堆积,痰湿生热,耗气伤阴,湿热熏蒸脾胃则为“消渴”,血液运行不畅,血瘀于脑,阻痹经络,壅堵脑络,上犯清窍则为“中风”,因此解决这 2 种疾病一方面要补气,另一方面要活血。本研究提到的 5 种中成药均具有益气活血之功效,组成成分见表 5。

通心络胶囊和脑心通胶囊是补气活血法治疗脑卒中的代表方剂,两者在配伍上既存在相似性又有不同,水蛭、全蝎、赤芍、乳香是其共同的组成部分。现代药理学研究表明,水蛭通过促进纤溶酶原转化,溶解纤维蛋白,有效抑制凝血酶,发挥微血管的保护作用^[32-33];全蝎蝎毒肽可抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)

表 5 5 种中成药的组成

Table 5 Composition of five kinds of Chinese patent medicines

药物名称	组成
通心络胶囊	人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香（制）、酸枣仁（炒）、冰片
银丹心脑通软胶囊	银杏叶、丹参、灯盏细辛、绞股蓝、山楂、大蒜、三七、艾片
脑心通胶囊	黄芪、赤芍、丹参、当归、川芎、桃仁、红花、醋乳香、醋没药、鸡血藤、牛膝、桂枝、桑枝、地龙、全蝎、水蛭
通脉降糖胶囊	太子参、丹参、黄连、黄芪、绞股蓝、山药、苍术、玄参、水蛭、冬葵果、葛根
芪冬癍复胶囊	黄芪、太子参、当归、天门冬、麦门冬、石斛、丹参、红花、鸡血藤、川芎、地龙、石菖蒲、郁金

介导的神经兴奋毒性,改善脑卒中模型大鼠神经损伤状态^[34];赤芍通过清除活性氧自由基,抑制蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 及转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 水平,延缓糖尿病并发症的发生发展^[35];乳香提取物能够抑制星形胶质细胞中 Tau (Ser404) 的过度磷酸化,从而促进星形胶质细胞生成,起到神经保护作用^[36]。通心络胶囊除上述药物外还包括人参、檀香、降香等补气、理气的药物,人参的活性成分在抗血栓形成、降低血同型半胱氨酸方面发挥重要作用^[37],同时已有大量文献证明通心络胶囊可以激活脂蛋白酯酶活性,减少耗氧量,改善血流动力学指标,修复血管内皮的损伤,稳定斑块等,在防治心脑血管疾病中扮演关键角色^[38-40]。脑心通胶囊除上述药物外,更加注重活血药物的使用,加用丹参、当归、桃仁、红花、鸡血藤等活血药物,现代研究表明血管内皮生长因子能够建立有效的侧支循环,增加血流量,改善因大脑血流量不足所致的神经功能损害;丹参通过抑制基质金属蛋白酶-9 (matrix metallo proteinase-9, MMP-9) 的分泌,增加血管内皮通透性以及活性,修复神经细胞的功能^[41-42];当归可以激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) 信号通路,促进血管内皮生长因子的分泌^[43];桃仁、红花既参与抑制 MMP-9 的分泌,又通过抑制炎症级联反应修复肢体运动损伤^[44-45]。

本研究也存在一些局限性:(1) 所纳入的文献方法学质量偏低,研究质量仍需提高,大部分研究随机方法未明确,且未提及是否采用分配隐藏及盲法,故今后应更加重视研究方案的设计与实施。(2) 不同 RCT 控制变量的干预措施存在用药频次、剂量和疗程的差异,今后应更为严格地制定干预措施的纳入和排除标准,以使研究结果更具可靠性。(3)

缺少大样本、多中心的临床试验提供进一步证据。(4) 证据关系无闭环形成,可能会影响研究的真实性和稳定性。

通过对 5 种中成药进行网状 Meta 分析,初步探讨了应用中成药治疗 T2DM 合并脑卒中的疗效、NIHSS 评分和 ADL 改善情况,临床医生应根据患者具体的临床症状选择相应的中成药治疗方案。未来应进一步扩大针对不同种类的中成药之间两两直接比较的临床试验研究,提高证据等级,从而更好地指导临床用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 钟昌宝, 梁振达, 李南. 阿托伐他汀与洛伐他汀治疗 2 型糖尿病合并缺血性脑卒中的随机对照临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(13): 1497-1500.
- [2] Hu G L, Gu H Q, Jiang Y Y, *et al.* Prevalence and In-hospital outcomes of diabetes among acute ischemic stroke patients in China: Results from the Chinese Stroke Center Alliance [J]. *J Neurol*, 2022, 269(9): 4772-4782.
- [3] Krempf M, Parhofer K G, Steg P G, *et al.* Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(5): 667-671.
- [4] 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.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 (1995) [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(7): 559.
- [6] 卢益丽. 通心络胶囊治疗 2 型糖尿病并发急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2014, 16(30): 13.
- [7] 董蕊. 通心络胶囊治疗 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者的疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2015, 27(14): 74-75.

- [8] 孙炳辉. 通心络胶囊治疗 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者的疗效体会 [J]. 健康之友, 2019(13): 140-141.
- [9] 姜炎, 牛延良, 王利军. 研究脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗塞的临床效果 [J]. 临床研究, 2016, 24(6): 65-66.
- [10] 赵菁, 耿文静, 翟博智, 等. 银丹心脑通软胶囊联合瑞舒伐他汀钙和硫酸氢氯吡格雷对伴有 2 型糖尿病急性脑梗死患者血脂、颈动脉粥样硬化斑块及神经功能恢复的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2707-2712.
- [11] 肖丹, 洪亚军. 银丹心脑通软胶囊治疗 2 型糖尿病并发脑干梗死的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(9): 1139-1140.
- [12] 何中伏, 李国瑞, 段宪云. 银丹心脑通软胶囊治疗糖尿病并脑梗死后遗症患者临床价值分析 [J]. 中国医学工程, 2017, 25(8): 97-99.
- [13] 王克非, 许珂, 宋艳琴. 银丹心脑通软胶囊治疗糖尿病并发脑梗死后遗症的康复治疗作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 121-123.
- [14] 张育辉. 银丹心脑通软胶囊治疗糖尿病并发脑梗死后遗症疗效观察 [J]. 海峡药学, 2015, 27(5): 169-171.
- [15] 李瑞珂. 脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗塞 [J]. 健康大视野, 2018(5): 60.
- [16] 刘金榜, 李丽娜. 脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗塞 38 例 [J]. 陕西中医, 2015, 36(1): 34-36.
- [17] 秦宪宗. 脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗塞临床研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(23): 33-35.
- [18] 刘礼雄, 褚秋娥. 脑心通胶囊佐治脑梗死合并糖尿病患者效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(4): 89-90.
- [19] 王黎. 脑心通治疗 2 型糖尿病合并脑梗死疗效观察 [J]. 人民军医, 2010, 53(11): 845-846.
- [20] 孟雪莲, 吴建波. 芪冬癍复胶囊治疗 2 型糖尿病合并急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4): 505-507.
- [21] 吴建波, 孟雪莲, 王继华, 等. 芪冬癍复胶囊治疗糖尿病并发脑梗死恢复期观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(11): 1342-1343.
- [22] 安先勇, 肖柏春. 通脉降糖胶囊对 2 型糖尿病并脑梗死恢复期患者预后的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(4): 83-87.
- [23] 陈晓枫. 通脉降糖胶囊治疗 2 型糖尿病合并脑梗死恢复期的临床观察 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [24] 涂祥兵. 观察脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗死的临床疗效 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(19): 191-192.
- [25] 付强. 脑心通胶囊和氯吡格雷联合治疗糖尿病合并脑梗死的临床效果 [J]. 基层医学论坛, 2017, 21(28): 3883-3884.
- [26] 张建勋. 脑心通胶囊和氯吡格雷联合治疗糖尿病合并脑梗塞 58 例 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(6): 16-17.
- [27] 张秀彬. 脑心通胶囊联合奥扎格雷钠在糖尿病合并脑梗塞治疗中的临床效果观察 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(3): 255-256.
- [28] 王迪. 脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗死的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(2): 179-180.
- [29] 赵秀. 脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗死的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(9): 206-207.
- [30] 管林霞, 于大泳. 脑心通胶囊联合奥扎格雷钠治疗糖尿病合并脑梗死的疗效分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(10): 154-155.
- [31] 井丽, 田园梦, 林敏, 等. 辽宁省城市 40 岁及以上居民血脂异常流行现状及其危险因素分析 [J]. 现代预防医学, 2021, 48(15): 2696-2699.
- [32] 徐灵建, 孙福璋, 王文云, 等. 复方水蛭精胶囊的一般药理学实验研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2003, 23(2): 65-68.
- [33] 连妍洁, 商钰, 刘红旭, 等. 基于 VOSviewer 和 CiteSpace 知识图谱的水蛭可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(6): 1896-1905.
- [34] Tao J, Yin S G, Song Y L, *et al.* Novel scorpion venom peptide HsTx2 ameliorates cerebral ischemic brain injury in rats via the MAPK signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 442-449.
- [35] 郑亚萍, 刘春杰. 赤芍对早期糖尿病肾病大鼠肾脏 Ang II、ET-1、PKC 及 TGF- β_1 的影响 [J]. 当代医学, 2012, 18(23): 20-22.
- [36] Fathi E, Katouli F H, Riazi G H, *et al.* The effects of alpha boswellic acid on reelin expression and tau phosphorylation in human astrocytes [J]. *Neuromol Med*, 2017, 19(1): 136-146.
- [37] 田建明, 宋丽晶, 李浩, 等. 人参皂苷 Rg₂ 对大鼠体内血栓形成及血小板聚集的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(11): 79-80.
- [38] 刘养凤, 张伯礼. 冰片的药理学研究进展 [J]. 中医学报, 2003, 31(6): 55-58.
- [39] 乔雯雯, 陈亚君, 司大姐. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛的效果 [J]. 临床医学, 2020, 40(7): 107-109.
- [40] 赵谦, 郭济贤, 章蕴毅. 中药降香的化学成分和药理学

- 研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2000, 9(1): 1-5.
- [41] Zhao H Y, Zheng T Z, Yang X H, *et al.* Cryptotanshinone attenuates oxygen-glucose deprivation/recovery-induced injury in an *in vitro* model of neurovascular unit [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 381.
- [42] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 609-618.
- [43] Oh T W, Park K H, Jung H W, *et al.* Neuroprotective effect of the hairy root extract of *Angelica gigas* NAKAI on transient focal cerebral ischemia in rats through the regulation of angiogenesis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1): 1-11.
- [44] Zhang X A, Fan Z X, Jin T. Crocin protects against cerebral- ischemia-induced damage in aged rats through maintaining the integrity of blood-brain barrier [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(1): 65-75.
- [45] 温彬, 张琪, 靳丽丽, 等. 藏红花素预处理对大鼠全脑缺血再灌注损伤保护作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 429-435.

[责任编辑 潘明佳]