

甲钴胺片联合木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变有效性和安全性的系统评价^Δ

郑子恢^{1*}, 潘慧杰², 张丹静³, 张亚同¹, 张碧华¹, 李 琼¹, 金鹏飞^{1#} (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 北京医院检验科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 3. 北京医院中医科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

中图分类号 R932;R977.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)03-0356-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.023

摘要 目的:系统评价甲钴胺片联合木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的有效性和安全性。方法:计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、万方数据库、中国知网和中国生物医学文献数据库,收集从建库至2022年3月发表的甲钴胺片联合木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的随机对照试验(RCT)研究(研究组患者采用甲钴胺片联合木丹颗粒治疗,对照组患者单纯使用甲钴胺片治疗),中文数据库限定为中国科技论文统计源期刊,英文数据库不做期刊限制。选取文献、提取资料并评价纳入文献的偏倚风险后,采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 13 项研究,包括 1 438 例患者,研究组 745 例,对照组 693 例。Meta 分析结果显示,有效性方面,研究组患者在总有效率($OR=3.31, 95\%CI=2.41\sim4.55, P<0.000\ 01$)、显效率($OR=2.23, 95\%CI=1.72\sim2.90, P<0.000\ 01$)、正中神经运动传导速度($MD=2.91, 95\%CI=2.22\sim3.59, P<0.000\ 01$)、腓总神经运动传导速度($MD=4.94, 95\%CI=2.84\sim7.03, P<0.000\ 01$)、胫前神经运动传导速度($MD=2.87, 95\%CI=2.22\sim3.52, P<0.000\ 01$)、正中神经感觉传导速度($MD=3.95, 95\%CI=3.42\sim4.48, P<0.000\ 01$)、腓总神经感觉传导速度($MD=5.11, 95\%CI=1.84\sim8.38, P=0.002$)和胫前神经感觉传导速度($MD=4.81, 95\%CI=3.89\sim5.73, P<0.000\ 01$)等方面显著优于对照组,差异均有统计学意义;安全性方面,研究组患者的不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($OR=0.34, 95\%CI=0.14\sim0.83, P=0.02$)。结论:现有证据表明,甲钴胺片联合木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变安全、有效,较单纯使用甲钴胺片有显著优势。因选取的研究数量和质量的限制,上述结论有待今后更多高质量 RCT 进行验证。

关键词 甲钴胺片;木丹颗粒;糖尿病周围神经病变;Meta 分析;随机对照试验

Systematic Review on Efficacy and Safety of Mecobalamin Tablets Combined with Mudan Granules in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy^Δ

ZHENG Zihui¹, PAN Huijie², ZHANG Danjing³, ZHANG Yatong¹, ZHANG Bihua¹, LI Qiong¹, JIN Pengfei¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Mecobalamin tablets combined with Mudan granules in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **METHODS:** Embase, PubMed, the Cochrane Library, Wanfang Data, CNKI and CBM databases were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of Mecobalamin tablets combined with Mudan granules in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (the study group was treated with Mecobalamin tablets combined with Mudan granules, while the control group received Mecobalamin

Δ 基金项目:国家卫生健康委药政司委托课题(No. NHC-YZS-202103)

* 主管药师。研究方向:医院药学、循证药学。E-mail:12686@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

tablets alone), the retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 2022. The Chinese database was limited to the statistical source journals of Chinese scientific and technical papers, and the English database did not make journal restrictions. After literature selection, data extraction and bias risk evaluation of included literature, RevMan 5.4 software was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 13 studies were enrolled, including 1 438 patients, with 745 cases in the study group and 693 cases in the control group. In terms of efficacy, the total effective rate ($OR=3.31, 95\%CI=2.41-4.55, P<0.000\ 01$), significant effective rate ($OR=2.23, 95\%CI=1.72-2.90, P<0.000\ 01$), motor conduction velocity (MCV) of median nerve ($MD=2.91, 95\%CI=2.22-3.59, P<0.000\ 01$), MCV of common peroneal nerve ($MD=4.94, 95\%CI=2.84-7.03, P<0.000\ 01$), MCV of anterior tibial nerve ($MD=2.87, 95\%CI=2.22-3.52, P<0.000\ 01$), sensory conduction velocity (SCV) of median nerve ($MD=3.95, 95\%CI=3.42-4.48, P<0.000\ 01$), SCV of common peroneal nerve ($MD=5.11, 95\%CI=1.84-8.38, P=0.002$) and SCV of anterior tibial nerve ($MD=4.81, 95\%CI=3.89-5.73, P<0.000\ 01$) in the study group were significantly better than those in the control group, the differences were statistically significant. In terms of safety, the incidence of adverse drug reactions in the study group was significantly lower than that in the control group, with statistically significant difference ($OR=0.34, 95\%CI=0.14-0.83, P=0.02$). CONCLUSIONS: The available evidence suggests that Mecobalamin tablets combined with Mudan granules are safe and effective in the treatment of diabetic peripheral neuropathy, with significant advantages over Mecobalamin tablets alone. Due to the limitations of the number and quality of selected studies, the above findings need to be validated by more high-quality RCT in the future.

KEYWORDS Mudan granules; Mecobalamin tablets; Diabetic peripheral neuropathy; Meta-analysis; Randomized controlled trial

以神经损伤为特征的糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最易致残的并发症, 临床表现为感觉丧失、刺痛感、痛觉过度、皮肤温度异常和身体虚弱^[1-3]。目前对 DPN 的治疗并不理想, 据 2019 年国际权威机构统计, 全球 4.63 亿人受糖尿病困扰, 导致了相应的并发症流行^[4]。DPN 导致糖尿病足溃疡和截肢的发病率明显升高, 极大地影响了患者的生活质量, 给患者及其家庭带来痛苦^[5-7]。甲钴胺片为 DPN 的常规用药, 其疗效还不够理想, 临床急需其他药物配合治疗。中医学具有独特的理论体系, 《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[8] 中着重突出了中医中药在 DPN 治疗中的重要地位和作用。木丹颗粒具有止痛通经、增气活血的功效, 多项研究结果证实, 木丹颗粒可以有效加快神经组织的结构修复, 恢复神经传导功能, 从而改善临床症状。本研究对甲钴胺片联合木丹颗粒治疗 DPN 的有效性和安全性进行系统评价, 为临床提供用药依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型: 随机对照试验 (RCT)。
- 1.1.2 研究对象: 临床诊断为 DPN 的患者, 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[8] 中相关标准; 排除有肿瘤化疗史、尿毒症、甲状腺功能减退、焦虑抑郁、结核病和甲状腺功能亢进的患者; 排除肝肾功能损伤者; 排除其他病因引起的神经病变者; 排除糖尿病急性并发症者; 排除曾经接受 DPN 相关治疗者。
- 1.1.3 干预措施: 研究组为在甲钴胺片基础上加用木丹颗粒, 对照组为单纯使用甲钴胺片, 用法、用量不限。
- 1.1.4 结局指标: 不限定。

1.1.5 排除标准: 重复文献; 无法提取有效数据的文献; 动物实验; 非中国科技论文统计源期刊发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、万方数据库 (Wanfang Data)、中国知网 (CNKI) 和中国生物医学文献数据库 (CBM), 检索时间为建库到 2022 年 3 月, 中文数据库限定为中国科技论文统计源期刊, 英文数据库不做期刊限制。英文检索词为 “Mudan granule” “mecobalamin tablet” “diabetic peripheral neuropathy” 和 “RCT”; 中文检索词为 “木丹颗粒” “糖尿病周围神经病变” “甲钴胺片” 和 “随机对照”。

1.3 文献选取与质量评价

由 2 名研究者独立完成资料筛选, 相互核对; 如有不能一致的意见, 与第 3 名研究者充分讨论后处理。提取所入选文献的基本信息、纳入研究的基线指标、具体的治疗措施、评价偏倚风险的因素和结局指标等资料^[9]。依照 Cochrane Handbook 的风险评估工具^[10] 对纳入的文献进行质量评价。

1.4 统计学方法

运用 RevMan 5.4 软件对数据进行处理。计量资料和计数资料分别采用均数差 (MD) 和比值比 (OR) 为效应指标^[9]。通过 I^2 和 χ^2 检验衡量异质性, $I^2 \leq 50\%, P \geq 0.1$, 表明同质性良好, 使用固定效应模型进行 Meta 分析; $I^2 > 50\%, P < 0.1$, 表明具有异质性, 使用随机效应模型进行 Meta 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初步检索得到 83 篇文献, 进一步筛选, 最终选取 13 篇中文文献, 见图 1。

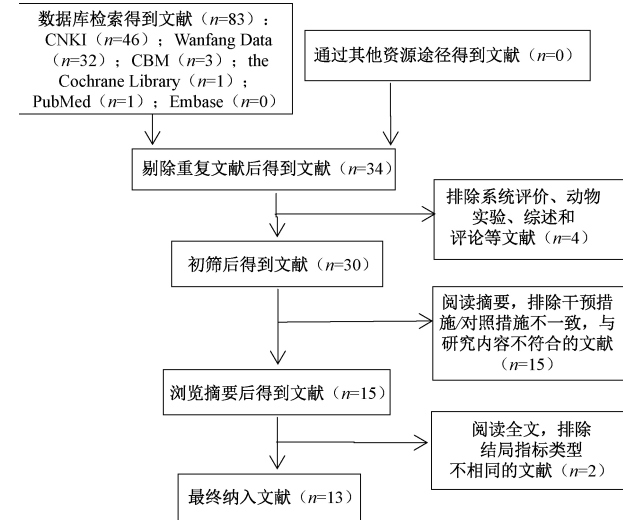


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	病例数		年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$, 范围)		病程/年 ($\bar{x} \pm s$, 范围)		干预措施		疗程/ d	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
常辰等(2017年) ^[11]	49	49	51.8±4.2	50.5±3.8	—	—	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	56	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
黄帆(2014年) ^[12]	60	60	62.5±9.2	64.2±8.9	8.8±5.6	9.2±6.8	木丹颗粒7g,1日3次+中药外洗+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	56	①②③④⑤⑦⑧
黄金丁等(2017年) ^[13]	40	40	53.5±11.5	55.0±10.4	10.1±1.5	9.5±1.2	木丹颗粒7g,1日3次+中药外洗+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	14	①②③
蒋洪梅(2013年) ^[14]	60	60	47.69±10.84	48.53±11.27	2.74±0.86	2.85±0.98	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	60	⑤⑧⑩⑪
林继红(2014年) ^[15]	65	56	53.5±10.5	55.0±9.5	10.5±5.5	10.0±5.5	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	56	①②③⑤⑥⑧
弭艳旭等(2013年) ^[16]	80	80	42.23±11.61	43.51±10.28	12.45±5.67	13.37±7.14	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	60	①②③④⑤⑦⑧
莫建勋等(2013年) ^[17]	30	30	56.25±7.08	55.75±6.98	10.96±4.53	10.94±3.86	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	56	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
齐月等(2015年) ^[18]	50	50	36~70	38~69	3~18	3~17	木丹颗粒7g,1日3次+甲钴胺片0.5mg,1日3次	甲钴胺片0.5mg,1日3次+安慰剂	28	①②③⑤⑧
田宏彦等(2011年) ^[19]	116	115	—	—	—	—	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	60	⑤⑥⑧⑩⑪
邢清等(2014年) ^[20]	30	30	57.10±11.47	61.77±10.20	10.49±7.53	9.41±5.29	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	28	—
徐涛等(2017年) ^[21]	25	25	59.3±6.1	57.9±7.3	7.4±1.7	7.8±2.0	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	84	①②③⑤⑧⑫
杨丽梅等(2020年) ^[22]	100	60	48.12±5.6	46.48±6.0	8.43±8.23	8.56±8.11	木丹颗粒7g,1日3次+对照组方案	甲钴胺片0.5mg,1日3次	84	①②③⑤⑥⑧⑨
邹慧等(2013年) ^[23]	40	38	56.2±6.0	57.2±7.0	8.0±3.5	6.4±3.6	木丹颗粒7g,1日3次+甲钴胺片0.5mg,1日3次	甲钴胺片0.5mg,1日3次+维生素B ₁ 片10mg,1日3次	28	①②③④⑤⑦⑧⑩⑪

注:①显效率;②有效率;③总有效率;④正中神经 MCV;⑤腓总神经 MCV;⑥胫前神经 MCV;⑦正中神经 SCV;⑧腓总神经 SCV;⑨胫前神经 SCV;⑩FPG;⑪2hPBG;⑫不良反应;“—”表示文献中未提及,无相关数据

Note:①significant effective rate;②effective rate;③total effective rate;④MCV of median nerve;⑤MCV of common peroneal nerve;⑥MCV of anterior tibial nerve;⑦SCV of median nerve;⑧SCV of common peroneal nerve;⑨SCV of anterior tibial nerve;⑩FPG;⑪2hPBG;⑫adverse drug reactions;“—” indicates not available

果显示,研究组患者的临床总有效率显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.00001$),见图3。

2.3.2 临床显效率:10项研究^[11-13,15-18,21-23]报告了两组患者的显效率,包括1027例患者,研究间不存在统计学异质性($P=0.34, I^2=11\%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,研究组患者的临床显效率显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.00001$),见图4。

2.3.3 临床有效率:10项研究^[11-13,15-18,21-23]报告了两组患者的临床有效率,包括1027例患者,研究间不存在统计学异质性($P=0.14, I^2=34\%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,研究组患者的临床有效率虽略优于对照组,但差异不具有统计学意义($P=0.83$),见图5。

2.3.4 正中神经 MCV:6项研究^[11-12,16-17,21,23]报告了两组患者

2.2 纳入文献的基本特征与倚偏风险评估结果

最终入选13篇文献^[11-23],包括1438例患者(研究组745例,对照组693例);结局指标包括临床显效率、临床有效率、临床总有效率、正中神经运动传导速度(MCV)、腓总神经 MCV、胫前神经 MCV、正中神经感觉传导速度(SCV)、腓总神经 SCV、胫前神经 SCV、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPBG)和不良反应,见表1。所有纳入的RCT中,依据肌电图神经传导速度的治疗效果进行疗效评价:显效,神经传导速度恢复正常或较前增加 >5 m/s;有效,神经传导速度较前增加 >3 m/s;无效,神经传导速度较前增加 <3 m/s;总有效率=显效率+有效率。13项研究均提及随机分组,部分研究是否采用分配隐藏及盲法不清楚,见图2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床总有效率:10项研究^[11-13,15-18,21-23]报告了两组患者的临床总有效率,包括1027例患者,研究间不存在统计学异质性($P=0.23, I^2=23\%$),采用固定效应模型进行分析。结

的正中神经 MCV,包括566例患者,研究间存在异质性($P<0.1, I^2=97\%$),经对上述文献分析,当删除文献[16]、文献[12]后,剩余研究间基本不存在统计学异质性($P=0.08, I^2=56\%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,研究组患者正中神经 MCV 提高幅度显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.00001$),见图6。

2.3.5 腓总神经 MCV:11项研究^[11-12,14-19,21-23]报告了两组患者的腓总神经 MCV,包括1298例患者,研究间存在异质性($P<0.00001, I^2=96\%$),采用随机效应模型进行分析。结果显示,研究组患者腓总神经 MCV 提高幅度显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.00001$),见图7。

2.3.6 胫前神经 MCV:5项研究^[11,15,17,19,22]报告了两组患者的胫前神经 MCV,包括670例患者,研究间存在异质性($P<$

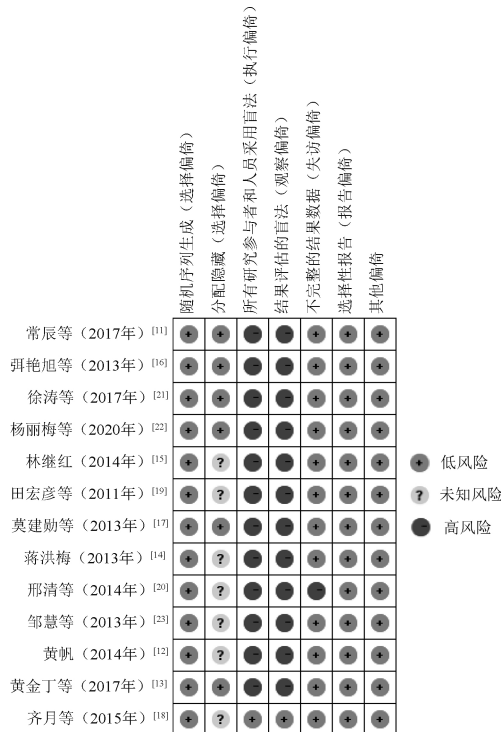


图2 质量评价风险偏倚图

Fig 2 Risk bias diagram of quality assessment

0.1, $I^2 = 98\%$), 经对上述文献分析, 当删除文献[22]、文献[15]和文献[19]后, 剩余研究间基本不存在统计学异质性 ($P = 0.13$, $I^2 = 57\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 研究组患者胫前神经 MCV 提高幅度显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.00001$), 见图 8。

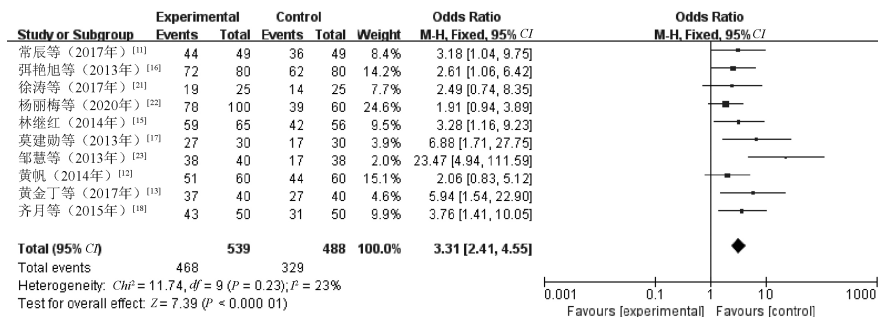


图3 临床总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of clinical total effective rate

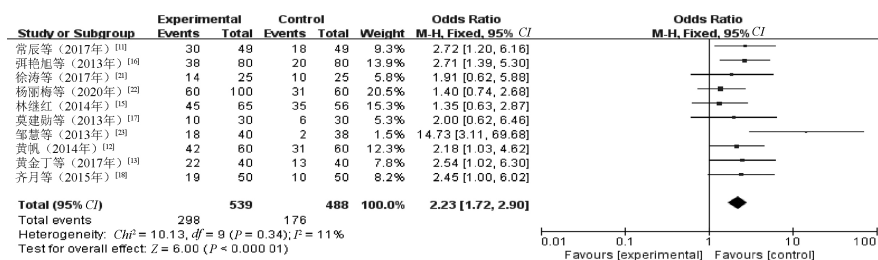


图4 临床显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of significant effective rate

2.3.7 正中神经 SCV: 6 项研究^[11-12, 16-17, 21, 23] 报告了两组患者的正中神经 SCV, 包括 566 例患者, 研究间存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 95\%$), 经对上述文献分析, 当删除文献[16]、文献[17]后, 剩余研究间不存在统计学异质性 ($P = 0.34$, $I^2 = 11\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 研究组患者正中神经 SCV 提高幅度显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.00001$), 见图 9。

2.3.8 腓总神经 SCV: 11 项研究^[11-12, 14-19, 21-23] 报告了两组患者的腓总神经 SCV, 包括 1 298 例患者, 研究间存在异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 研究组患者腓总神经 SCV 提高幅度显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P = 0.002$), 见图 10。

2.3.9 胫前神经 SCV: 3 项研究^[11, 17, 22] 报告了两组患者的胫前神经 SCV, 包括 318 例患者, 研究间基本不存在统计学异质性 ($P = 0.12$, $I^2 = 53\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 研究组患者胫前神经 SCV 提高幅度显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.00001$), 见图 11。

2.3.10 FPG: 3 项研究^[14, 19, 23] 报告了两组患者的 FPG 水平, 包括 429 例患者, 研究间不存在统计学异质性 ($P = 0.94$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 研究组患者 FPG 水平降低幅度虽略优于对照组, 但差异不具有统计学意义 ($P = 0.31$), 见图 12。

2.3.11 2hPBG: 3 项研究^[14, 19, 23] 报告了两组患者的 2hPBG 水平, 包括 429 例患者, 研究间不存在统计学异质性 ($P = 0.96$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 研究组患者 2hPBG 水平降低幅度虽略低于对照组, 但差异不具有统计学意义 ($P = 0.87$), 见图 13。

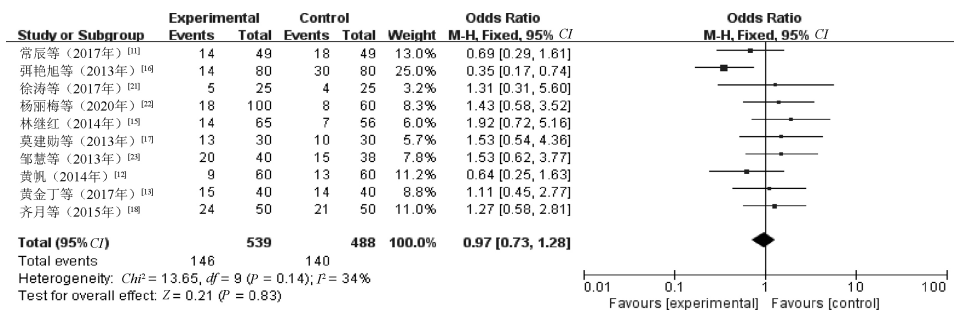


图 5 临床有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of clinical effective rate

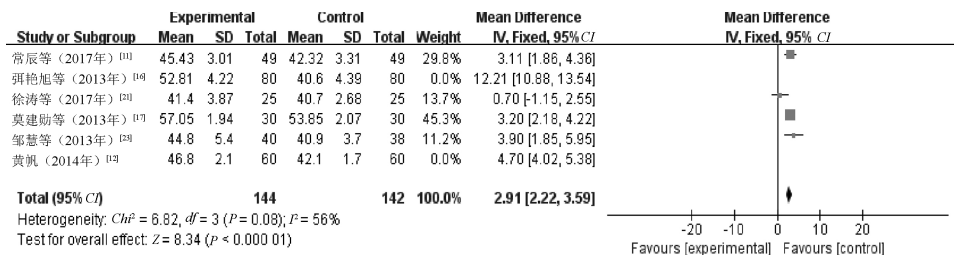


图 6 正中神经 MCV 比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of MCV of median nerve

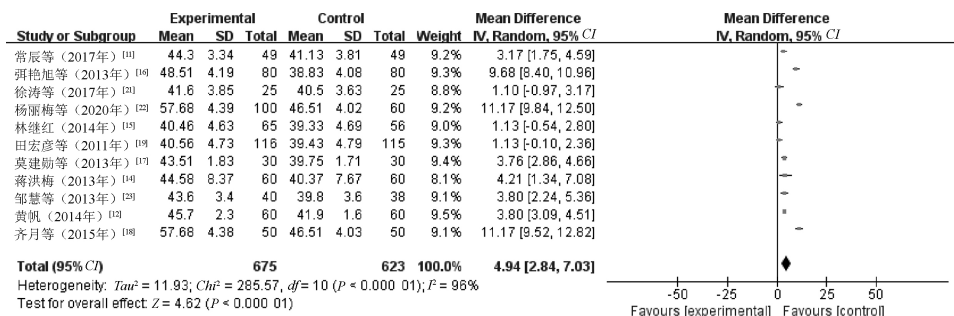


图 7 腓总神经 MCV 比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of MCV of common peroneal nerve

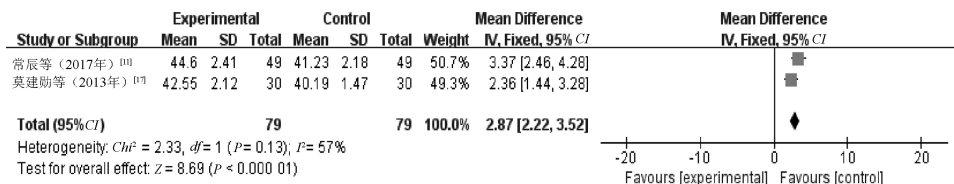


图 8 胫前神经 MCV 比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of MCV of anterior tibial nerve

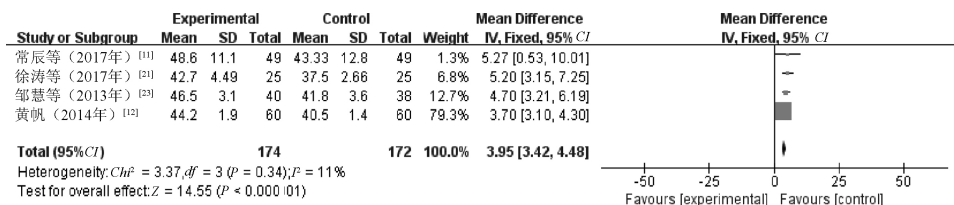


图 9 正中神经 SCV 比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of SCV of median nerve

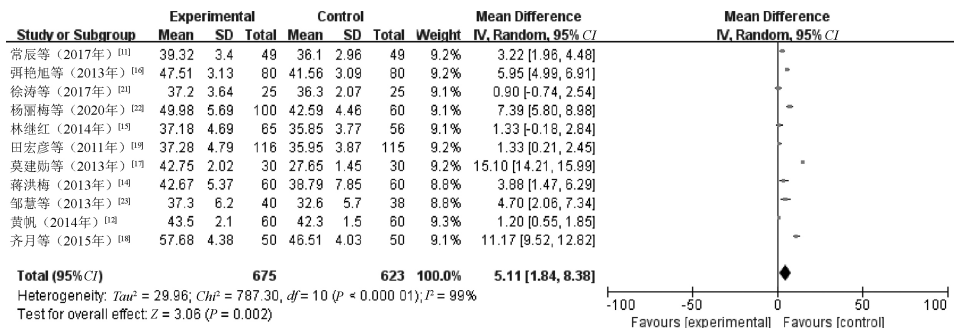


图 10 腓总神经 SCV 比较的 Meta 分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of SCV of common peroneal nerve

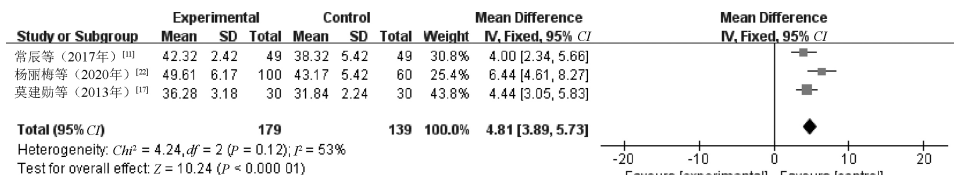


图 11 胫前神经 SCV 比较的 Meta 分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of comparison of SCV of anterior tibial nerve

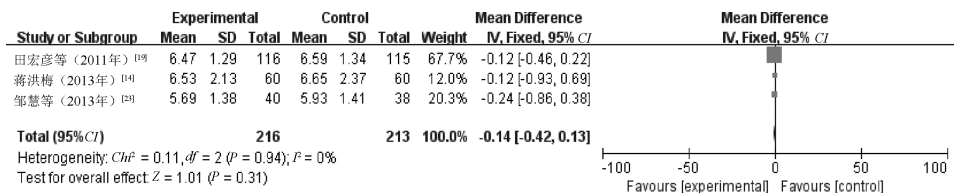


图 12 FPG 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of comparison of FPG levels

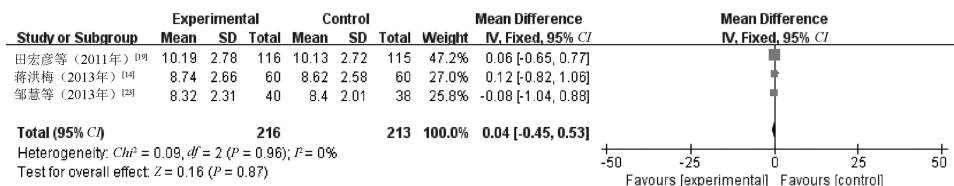


图 13 2hPBG 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 13 Meta-analysis of comparison of 2hPBG levels

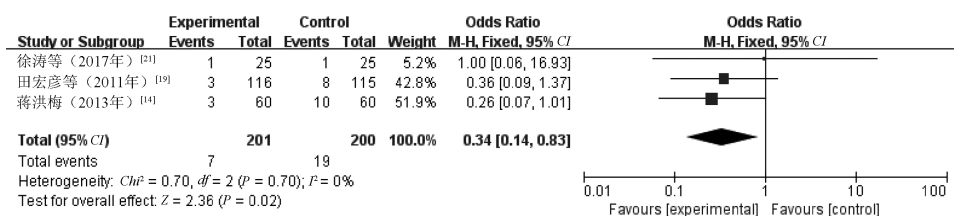


图 14 不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 14 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions

2.3.12 不良反应发生率:3 项研究^[14,19,21]报告了两组患者不良反应发生率,包括 401 例患者,研究间不存在统计学异质性 ($P = 0.70$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,研究组患者的不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学

意义 ($P = 0.02$),见图 14。

2.4 发表偏倚

根据总有效率绘制漏斗图,图形左右基本对称,提示基本不存在发表偏倚,见图 15。

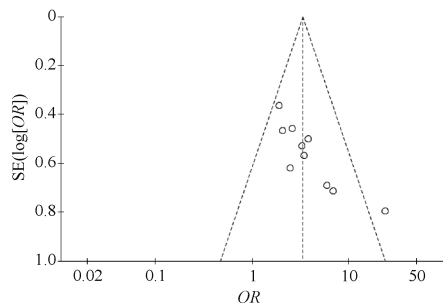


图 15 总有效率的漏斗图

Fig 15 Funnel plot of total effective rate

3 讨论

DPN 的发病机制目前尚不完全清晰,可能与高血糖导致的血液黏稠度升高、毛细血管基底膜增厚、管腔变窄、微血管内皮受损、轴突纤维化、周围神经鞘膜水肿变性从而引发四肢麻木、疼痛、皮肤温度异常及神经传导速度降低有关^[24-26]。中医认为,DPN 发病的主要因素为糖尿病患者长期阴虚,致体液虚脱,继而出现血虚、血瘀以及经络阻塞;此外,高糖、高脂摄入过多,脾胃功能降低,引发痰瘀阻滞,易导致微血管瘀血、阻碍神经的滋养,使神经功能传导减弱^[27]。

甲钴胺片为 DPN 常规用药,临床应用广泛,但疗效不够理想。《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[8]中明确提出,糖尿病的治疗要充分利用中医药辨证论治原则,防治并发症,改善症状,提高患者生活质量。木丹颗粒由鸡血藤、丹参、川芎、三七、延胡索、红花、苏木、黄芪和赤芍组成,具有通经镇痛、增气养血和祛瘀生新的功效,为临床上首个明确治疗 DPN 的创新中药^[28],在《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016 年版)》^[29]中被推荐使用。研究结果显示,木丹颗粒通过补元气、去瘀血,增加血流量,进而改善 DPN 症状,恢复血管弹性,缓解疼痛,提高神经传导速度^[28]。鸡血藤、川芎、红花、苏木、赤芍和丹参等有显著的通络疏经、化瘀活血作用;苏木和丹参可以通过其抗氧化的能力修复因 DPN 导致受损的神经通路;延胡索和三七具有显著的镇痛功效;黄芪具有健脾养胃的功效,可有效减少甲钴胺导致的消化道症状,减少不良反应发生,提高患者依从性^[30]。现代药理学研究结果证明,木丹颗粒对糖尿病模型大鼠的尾神经传递速度有明显的提高作用,还可以改善胰腺、视网膜组织、坐骨神经功能,并提高大鼠的痛阈值^[30]。

纳入的 13 项研究中,多项研究报告了腓总神经 MCV 和 SCV,上述 2 项结局指标的研究间异质性均很强,通过敏感性分析及亚组分析均不能有效降低其异质性,可能与腓总神经部位复杂而导致不易测量有关,故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者腓总神经 MCV 和 SCV 提高幅度明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),提示甲钴胺片加用木丹颗粒在改善 DPN 患者腓总神经 MCV 和 SCV 方面优于单纯使用甲钴胺片。上述结果需谨慎参考,今后需要更多的 RCT 进一步验证。

与王亚伟^[31]在 2016 年的研究相比,本研究纳入的文献全部为中国科技论文统计源期刊发表的甲钴胺片联合木丹颗粒治疗 DPN 的 RCT,尽可能地保证了文献质量的可信度,并纳入了 2016 年后的 4 项 RCT 研究;并且增加了有效率、显效率、胫前神经 MCV 和 SCV、FPG、2hPBG 及不良反应发生率等结局指标。

需要着重说明的是,所纳入的研究中,有 3 项研究^[14,19,23]发现甲钴胺片联合木丹颗粒治疗 DPN 可以降低患者的 FPG、2hPBG 水平。但本次 Meta 分析结果提示,两组患者上述 2 项指标的差异并不具有统计学意义($P > 0.05$),经查也未发现相关理论支持,因此,还需要今后更多的相关研究来支持其循证依据及因果关系。

综上所述,与单纯使用甲钴胺片比较,甲钴胺片联合木丹颗粒治疗 DPN 可以明显改善症状,提高神经传导速度,安全有效。由于选取的文献数量和质量有限,可能会影响本次分析的可靠性,希望今后有更多更高质量的研究对上述结论予以验证。

参考文献

- [1] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会.中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(1):14-46.
- [2] PELTIER A, GOUTMAN S A, CALLAGHAN B C. Painful diabetic neuropathy[J]. BMJ, 2014, 348: g1799.
- [3] CALLAGHAN B C, PRICE R S, FELDMAN E L. Distal symmetric polyneuropathy in 2020[J]. JAMA, 2020, 324(1): 90-91.
- [4] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [5] TESFAYE S, SELVARAJAH D, GANDHI R, et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging[J]. Pain, 2016, 157(Suppl 1): S72-S80.
- [6] MEGALLAA M H, ISMAIL A A, ZEITOUN M H, et al. Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1287-1292.
- [7] CHAMMAS N K, HILL R L R, EDMONDS M E. Increased mortality in diabetic foot ulcer patients: the significance of ulcer type[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 2879809.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [9] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. [2019-04-26]. <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [10] CUMPSTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: ED000142.

- [11] 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.
- [12] 黄帆.中药内服外洗治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J].实用中医药杂志,2014,30(12):1096-1097.
- [13] 黄金丁,陈清,王炳理,等.木丹颗粒联合中药浸泡对糖尿病周围神经病变患者震动感觉阈值的影响[J].陕西中医,2017,38(9):1220-1221.
- [14] 蒋洪梅.木丹颗粒治疗糖尿病神经病变的临床效果分析[J].内蒙古中医药,2013,32(5):83-84.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 莫建勋,叶烨,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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 邢清,母义明,陈康,等.木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):715-717.
- [21] 徐涛,郝丽梅,张焱,等.木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效[J].世界中医药,2017,12(2):266-268.
- [22] 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.
- [23] 邹慧,张垚.木丹颗粒联合甲钴胺治疗2型糖尿病周围神经病变的临床观察[J].新乡医学院学报,2013,30(9):759-760.
- [24] 魏剑芬,王颖,吴乃君,等.糖尿病周围神经病变患者血清神经元特异性烯醇化酶与神经传导速度的关系[J].中国糖尿病杂志,2016,24(6):528-531.
- [25] 张宏颖,苏海玉,王永锟,等.神经传导速度检测在糖尿病周围神经病变疾病诊断及效果评估的应用价值[J].中国实验诊断学,2016,20(12):2112-2114.
- [26] HUSSAIN G, RIZVI S A A, SINGHAL S, et al. Serum levels of TGF- β 1 in patients of diabetic peripheral neuropathy and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(1 Suppl 1): S135-S139.
- [27] 林兰.糖尿病中西医结合诊疗规范[M].北京:军事医学科学出版社,2010:19-27.
- [28] 赵步长,赵涛,赵明中.糖尿病周围神经病变的发病机制及中药木丹颗粒干预研究新进展[J].中国医药导报,2013,10(12):33-35.
- [29] 中华中医药学会糖尿病分会.糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)[J].中医杂志,2017,58(7):625-630.
- [30] 李长辉,于世家.木丹颗粒对糖尿病大鼠血清致痛物质5-HT、 β -EP的影响[J].湖南中医药大学学报,2012,32(5):25-27,38.
- [31] 王亚伟.木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的系统评价和Meta分析[D].南京:南京中医药大学,2016.

(收稿日期:2021-09-18 修回日期:2021-11-08)

(上接第355页)

- [29] 王孺,魏菁华,李文良.注射用复方甘草酸苷治疗过敏性紫癜的临床疗效观察[J].中国保健营养(中旬刊),2013(8):439.
- [30] 吴勇,刘运军,王思佳.复方甘草酸苷辅助治疗小儿过敏性紫癜的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2018,11(21):23-24.
- [31] 张绍凤.复方甘草酸苷治疗过敏性紫癜临床分析[J].山西医药杂志(下半月刊),2011,40(9):914-915.
- [32] 朱红娟,杨春燕.复方甘草酸苷注射液治疗过敏性紫癜疗效观察[J].中国保健营养,2012,22(18):3990.
- [33] 赵蓉芳.复方甘草酸苷治疗儿童过敏性紫癜(HSP)的疗效[J].中国卫生产业,2012,9(35):103.
- [34] 赵敏,付艳华,蔡力肖,等.复方甘草酸苷注射液治疗儿童过敏性紫癜疗效观察[J].健康之路,2017,16(2):116-117.
- [35] 赵立华,江华.复方甘草酸苷在儿童过敏性紫癜中的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘(电子版),2013(15):218.
- [36] 张小霞,任妹,吴俭.复方甘草酸苷对趋化因子受体CCR3、CCR5在过敏性紫癜患儿中的表达[J].江西医药,2018,53(3):274-276.
- [37] 牛文忠,张雪松,丁显春.复方甘草酸苷注射液辅助治疗过敏性紫癜临床观察及其对Th1/Th2型细胞因子水平的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2017,31(2):144-146.
- [38] 王辉.美能辅助治疗儿童过敏性紫癜临床观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(18):4215-4216.
- [39] 张晓岳.美能注射液治疗小儿过敏性紫癜疗效分析[J].中国误诊学杂志,2009,9(25):6119-6120.
- [40] DYGA K, SZCZEPAŃSKA M. IgA vasculitis with nephritis in children[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(4): 513-519.
- [41] REAMY B V, SERVEY J T, WILLIAMS P M. Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis): rapid evidence review [J]. Am Fam Physician, 2020, 102(4): 229-233.
- [42] OZEN S, MARKS S D, BROGAN P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(9): 1607-1616.
- [43] 李亚凤,夏海龙.过敏性紫癜患者中IL-27对Th17细胞的影响[J].中国实验血液学杂志,2020,28(6):2051-2055.
- [44] 李亚凤,夏海龙.过敏性紫癜患者血清中IL-27、IL-17的表达及意义[J].免疫学杂志,2020,36(4):337-342.
- [45] HOPEWELL S, CLARKE M, MOHER D, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration[J]. PLoS Med, 2008, 5(1): e20.

(收稿日期:2021-10-28 修回日期:2021-12-15)