

长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析

陈旭^a, 陈亚丹^a, 纪富溪^b, 刘雅竹^a, 付秀娟^a

(吉林大学第二医院 a. 药品管理部, b. 急救医学科, 吉林 长春 130041)

摘要:目的 系统评价长春西汀联合甲钴胺对治疗糖尿病周围神经病变(DPN)患者的临床疗效,为临床提供循证参考。方法 计算机检索维普数据库、万方数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、Cochrane Library、PubMed 等数据库(检索截止时间为2016年10月31日),收集有关长春西汀联合甲钴胺治疗对 DPN 患者疗效的随机对照研究(RCT)。纳入研究观察组采用长春西汀联合甲钴胺治疗,对照组单用甲钴胺治疗。由2名研究者按纳入与排除标准独立进行筛选,并对纳入研究的文献质量进行评价,提取数据资料;应用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析,绘制森林图和漏斗图。结果 共纳入13篇符合标准的 RCT,共1 274 例 DPN 患者,其中观察组 643 例,对照组 631 例。Meta 分析结果显示,观察组总有效率是对照组的 1.35 倍[RR = 1.35, 95% CI(1.26 ~ 1.43), $P < 0.000 01$];观察组正中神经运动传导速度(MNCV)优于对照组[352 例 vs 343 例, MD = 4.33, 95% CI(1.64 ~ 7.02), $P = 0.002$];观察组腓总神经 MNCV 优于对照组[375 例 vs 363 例, MD = 3.60, 95% CI(3.11 ~ 4.09), $P < 0.000 01$];观察组正中神经感觉传导速度(SNCV)优于对照组[382 例 vs 373 例, MD = 3.54, 95% CI(2.54 ~ 4.54), $P < 0.000 01$];观察组腓总神经 SNCV 优于对照组[299 例 vs 288 例, MD = 3.78, 95% CI(2.64 ~ 4.93), $P < 0.000 01$],结果均差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变提高临床疗效,改善神经传导速度,但尚需更多高质量临床随机对照研究进一步证实。

关键词:长春西汀;甲钴胺;随机对照试验;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.040

Meta-analysis of efficacy of vinpocetine injection combined mecobalamin in treatment of diabetic peripheral neuropathy

CHEN Xu^a, CHEN Yadan^a, JI Fuxi^b, LIU Yazhu^a, FU Xiujuan^a

(a. The Drug Administration, b. Emergency Medicine,

the Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130041, China)

Abstract: Objective Injection combined with Mecobalamin for treating diabetic peripheral neuropathy (DPN) and to provide evidence-based reference for clinic. **Methods** The randomized controlled trials(RCT) on Vinpocetine Injection combined with Mecobalamin treatment of diabetic peripheral neuropathy were retrieved from VIP, Wanfang Database, CNKI, CBM, the Cochrane library and PubMed (The end-date-time was October 31, 2016). Random number table was used to assign patients into experimental group and control group. The experimental group adopted vinpocetine injection combined with mecobalamin while the control group adopted mecobalamin. Two reviewers independently screened RCTs according to the inclusion and exclusion criteria, and assessed the methodological quality of the included trials for extracting the data. A meta-analysis of the obtained data was performed by the Rev Man 5.3 software. Forest plots and funnel plots were drawn. **Results** A total of 13 RCTs involving 1 274 patients were obtained, 643 cases in experimental group and 631 cases in control group. Meta-analysis showed that the total effective rate of the experimental group was higher than that of the control group [RR = 1.35, 95% CI(1.26-1.43), $P < 0.000 01$]; the improvement of the median nerve's motor nerve conduction velocity (MNCV) [MD = 4.33, 95% CI(1.64-7.02), $P = 0.002$], the improvement of the peroneal nerve's MNCV [MD = 3.60, 95% CI(3.11-4.09), $P < 0.000 01$], the improvement of the median nerve's sensory nerve conduction velocity (SNCV) [MD = 3.54, 95% CI(2.54-4.54), $P < 0.000 01$] and the improvement of the peroneal nerve's SNCV [MD = 3.78, 95% CI(2.64-4.93), $P < 0.000 01$] in the experimental group were better than those of the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The combination of vinpocetine injection and mecobalamin can improve clinical efficacy and improve nerve conduction velocity. Yet more high-quality randomized clinical trials are still needed to further validate the results.

Keywords: vinpocetine; mecobalamin; RCT; meta-analysis

作者简介:陈旭,女,硕士研究生

通信作者:付秀娟,女,主任药师,硕士生导师,研究方向:医院药学, E-mail: fxj462003@163.com

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,DPN在糖尿病患者中的发病率高达70%~90%^[1],会导致患者感觉障碍、疼痛、睡眠障碍等,严重影响患者的生活质量^[2]。目前,DPN的治疗方法主要通过严格控制血糖、改善微循环、营养神经细胞、改善代谢紊乱等几方面出发。甲钴胺是一种内源性辅酶B₁₂,是治疗DPN较为有效的临床药物。甲钴胺可通过其转甲基的作用,参与神经细胞核酸、蛋白质等的代谢过程,使受伤的神经细胞轴突再生。长春西汀是一种吡啶类生物碱,具有扩张血管、改善微循环、改善神经损伤的作用^[3]。虽然长春西汀说明书的适应证中不含DPN,但近年临床将其用于DPN的治疗,并有一定疗效。关于长春西汀联合甲钴胺治疗DPN患者的报道不断增多。本文采用Meta分析方法对长春西汀联合甲钴胺治疗DPN患者的临床有效性和安全性进行分析,为DPN的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源(检索策略) 计算机检索维普数据库、万方数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、Cochrane Library、PubMed等数据库。检索文献截止时间为2016年10月31日。英文检索词为:Vincocetine, Mecobalamin, Diabetic peripheral neuropathy, Diabetes mellitus, Peripheral Nervous System Diseases, Randomized controlled trial等,中文检索词为长春西汀、甲钴胺、弥可保、糖尿病周围神经病变、糖尿病、周围神经病变等。检索长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变患者疗效的相关文献。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 研究类型 国内外的随机对照试验(RCT),盲法及语种不限。

1.2.2 研究对象 符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准^[4]的患者;符合2002年糖尿病神经病变诊断标准^[5]的患者;排除非糖尿病引起的周围神经病变;排除糖尿病伴有其他严重疾病的患者。

1.2.3 干预措施 观察组在常规治疗(降糖治疗)基础上应用长春西汀联合甲钴胺治疗;对照组在常规治疗基础上只用甲钴胺治疗。

1.2.4 观察指标包括 (1)总有效率;(2)正中神经运动传导速度(MNCV);(3)腓总神经MNCV;(4)正中神经感觉传导速度(SNCV);(5)腓总神经SNCV。神经传导速度通过神经肌电图仪测患者侧肢体所得。总有效率的计算方法为:(总例数-无

效例数)/总例数×100%。

1.2.5 排除标准 (1)非临床试验的文献,例如动物实验、综述等;(2)重复发表的文献;(3)在研究数据中5项观察指标均未体现的研究;(4)数据前后自相矛盾,无法确定数据的真实性的研究。

1.3 资料提取 由2名研究员根据纳入与排除标准独立筛选试验。首先通过文章题目及摘要进行初步筛选,剔除无关文献。然后阅读全文进行复筛得出最终纳入文献。从最终纳入的文献中提取资料,独立核对,如有分歧,讨论解决。提取的资料主要有:(1)一般资料:纳入研究的题目、第一作者姓名、发表年份等。(2)研究的特征:纳入研究的各组的样本量、基本资料、治疗措施及疗程等。(3)结局指标:连续数据的均数和标准差,二分类数据的事件发生数等。

1.4 纳入文献的质量评价 根据Jadad评分量表对纳入研究进行质量评价(满分为5分),具体内容包括:(1)随机分配方法(恰当:2分;不清楚:1分;不恰当:0分);(2)盲法(恰当:2分;不盲:1分;非盲法:0分);(3)失访与退出(具体描述了失访与退出的例数和理由:1分;未描述失访或退出的例数或理由:0分)。总分3~5分为高质量研究,1~2分为低质量研究。

1.5 统计学方法 应用RevMan5.3软件对结局指标进行统计学分析,得出相应的森林图及漏斗图。对于二分类变量采用相对危险度(RR)作为效应量,并计算95%的可信区间(CI);对于连续型变量采用均差(MD)作为效应量,并计算95%的可信区间(CI)。各研究的异质性检验采用Q检验方法,检验水准为 $P > 0.1$ 和 $I^2 < 50%$,同时满足以上2个条件表明试验结果同质性好,采用固定效应模型进行Meta分析;反之说明试验结果间存在异质性,采用随机效应模型^[7-10]。

2 结果

2.1 文献检索结果 检索获得167篇中文文献。经逐层筛选后,最终纳入13个中文RCT^[11-23],共1274例患者。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价 纳入的研究共1274例患者,其中观察组643例,对照组631例。纳入研究均为RCT,所有研究均提及随机分配,但仅有2篇研究^[19,21]报道了具体的随机分配方法;所有研究均未报道盲法实施情况;所有研究均未出现退出与失访的情况。纳入研究的基本特征与质量评价结果见表1。

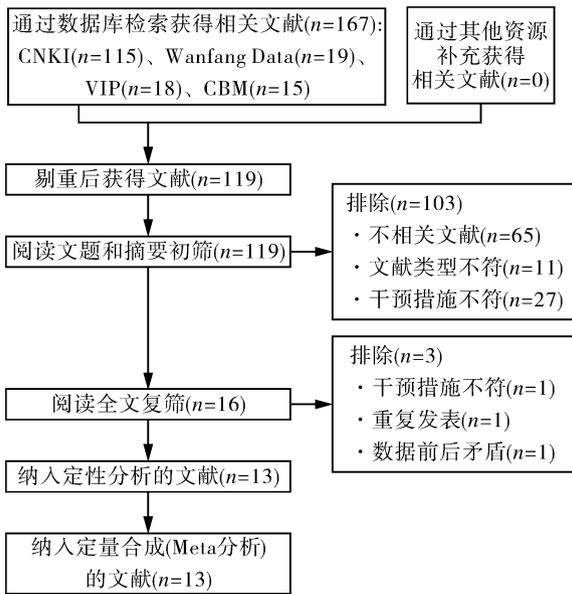


图1 文献筛选流程及结果

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 共有12项研究试验^[11-13,15-23]报道了总有效率的比较,共纳入DPN患者1190例(观察组597例,对照组593例)。根据异质性检验结果($\chi^2 = 16.38, I^2 = 33\%, P = 0.13$),表明纳入的研究之间不存在异质性,应用固定效应模型分析。统计结果表明,观察组总有效率是对照组的1.35倍[RR = 1.35, 95% CI = (1.26 ~ 1.43)],表示长春西汀联合甲钴胺治疗比单纯甲钴胺治疗,更能缓解DPN的总体症状。结果见图2。

2.3.2 单项观察指标 共有6项研究试验^[13-15,18,19,21]报道了正中神经MNCV的比较,7项研究试验^[11,13-15,18-19,21]报道了腓总神经MNCV的比较,7项研究试验^[13-16,18-19,21]报道了正中神经SNCV的比较,6项研究试验^[11,13-15,18,21]报道了腓总神经SNCV的比较。Meta分析结果显示,实验组观察组对患者正中神经MNCV、腓总神经MNCV、正中神经SNCV、腓总神经SNCV的改善优于对照组。结果见表2。

2.4 发表偏倚评价 观察Revman5.3生成的总有效率的漏斗图(图3),分布不完全对称,表明发表偏倚可能存在。但漏斗图的对称与否仅通过目测,观察方法较为主观。应用Begg秩相关法使漏斗图量化,使评价更为客观。Begg秩相关法检验得 $Pr > |z| = 0.006$,提示可能存在一定发表偏倚。

2.5 敏感性分析 应用Stata软件进行单个研究的敏感性分析。每一个研究删除后将剩余的研究进行重新合并,观察所得的新的合并结果可以分析出

这个研究对总效应量的影响。见图4,每个研究删除后的点估计值都落于总效应量的95% CI内,说明本研究结果具有稳健性,各个研究的趋向性差异无统计学意义。

2.6 安全性评价 纳入的13篇研究中均未报道实验组或对照组的不良反应。说明长春西汀及甲钴胺不良反应发生率较低,安全性良好。

3 讨论

本文通过Meta分析对长春西汀联合甲钴胺治疗DPN的临床疗效和临床效应指标进行评价。2013年陈路佳等^[24]发表了1篇长春西汀治疗DPN的Meta分析,但未见长春西汀联合甲钴胺治疗DPN的Meta分析。本文共纳入13项符合标准的中文RCT,纳入的文献皆发表于2009年之后,研究内容较为新颖。通过分析发现,观察组(长春西汀联合甲钴胺)在总有效率、正中神经MNCV、腓总神经MNCV、正中神经SNCV、腓总神经SNCV5个方面皆优于对照组(单纯甲钴胺),且差异有统计学意义。

DPN是糖尿病的常见并发症,致残率较高。临床上多认为其发病机制同代谢异常、血管病变等因素相关。糖尿病导致微血管病变,血氧弥散功能下降,神经纤维缺氧受损变性,最终导致神经病变,严重影响患者的生活质量。甲钴胺是目前临床上公认的DPN常用治疗药物,但经临床研究表明,单纯甲钴胺对DPN引起的疼痛、麻木及感觉减退的治疗作用有限,效果不十分理想^[25-26]。长春西汀作为治疗和预防缺血性脑血管疾病的药物,能够改善血流动力学,保护缺血的神经细胞,明显减少缺血所致的神经坏死^[27],直接缓解DPN的病理因素^[28]。

本研究同时存在一定的局限性:(1)各研究间长春西汀的用药剂量及疗程存在差异,考虑到根据不同用药剂量及疗程分层分析,例数过少,意义不大,所以未进行分层分析;(2)大部分研究未说明采用的随机分配和隐藏方法,受试者、研究者、结局测量者的盲法也未提及,使得纳入的研究质量欠佳,可能造成选择性偏倚和实施偏倚;(3)纳入的各个研究间基础治疗方案有所不同,检验结果可能存在误差。

综上所述,当前数据显示,对于DPN患者,长春西汀联合甲钴胺治疗比单纯甲钴胺治疗临床疗效更好,神经传导速度改善的更加明显。但由于纳入研究的DPN严重程度不同、各研究的检验结果可能存在误差、不同的治疗剂量及疗程等存在差异等原因,上述结论仍需进一步开展高质量、大样本的临床随机对照试验研究进一步验证。

表 1 纳入研究的基本特征与质量评价结果/ $\bar{x} \pm s$

纳入研究	总样本量	年龄/岁		性别/例 男/女	糖尿病病程/年 男/女	DPN 病程/年 男/女	疗程 /d	干预措施		结局指标	质量评价/分
		男	女					观察组剂量	对照组剂量		
卢庆华,2010 ^[11]	43	35~81	38~82	23/20	(7.2±2.3)/ (7.9±2.2)	(2.2±0.7)/ (2.1±0.8)	15	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, im, qd	甲 500 μg, im, qd	①③⑤	2
李 燕,2011 ^[12]	140	(71.32±6.98) (72.85±7.97)		70/70	(12.56±6.23)/ (11.39±5.26)	(6.36±5.03)/ (6.98±4.51)	14	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, im, qd	甲 500 μg, im, qd	①	2
李全志等,2011 ^[13]	120	40~76	38~75	60/60	2~18/2~15	NA	56	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, po, tid	甲 500 μg, po, tid	①②③④⑤	2
于雪冰,2011 ^[14]	84	(56.4±2.6) (49.2±3.1)		46/38	(8.1±3.2)/ (9.1±3.3)	(4.2±1.9)/ (3.9±1.6)	30	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 1000 μg, iv, qd	甲 1000 μg, iv, qd	②③④⑤	2
赵 娇等,2011 ^[15]	120	(60.8±5.2) (59.9±4.5)		60/60	2~18/2~15	NA	56	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, po, tid	甲 500 μg, po, tid	①②③④⑤	2
童立鹤等,2012 ^[16]	60	(58.1±3.8) (60.1±4.6)		30/30	(6.6±2.9)/ (6.8±3.1)	(2.4±1.9)/ (2.6±2.0)	14	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, po, tid	甲 500 μg, po, tid	①④	2
毛泽红等,2013 ^[17]	60	(57.0±5.3) (58.9±3.8)		30/30	NA	NA	14	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, po, tid	甲 500 μg, po, tid	①	2
李 洁,2013 ^[18]	120	(59.3±5.1) (60.4±4.9)		60/60	(7.9±3.4)/ (7.8±2.7)	(4.1±1.9)/ (4.3±2.1)	30	长 15 mg, ivgtt, qd; 甲 1000 μg, iv, qd	甲 1000 μg, iv, qd	①②③④⑤	2
张守清,2014 ^[19]	151	(61.5±5.5) (61.6±5.5)		76/75	(6.7±2.4)/ (6.8±2.4)	NA	28	长 30 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, im, qd	甲 500 μg, im, qd	①②③④	3
陈继文,2014 ^[20]	68	(54.67±2.67)		34/34	(6.67±1.32)	(2.67±0.24)	14	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, po, tid	甲 500 μg, po, tid	①	2
单建芳,2014 ^[21]	100	(51.3±12.8) (52.6±11.4)		50/50	(5.8±2.6)/ (6.1±2.4)	(1.3±0.36)/ (1.4±0.39)	28	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 1000 μg, iv, qd	甲 1000 μg, iv, qd	①②③④⑤	3
杨伟霞等,2015 ^[22]	168	(51.6±4.7) (50.3±5.2)		84/84	(5.7±1.4)/ (6.1±1.8)	NA	28	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 1000 μg, iv, tid	甲 1000 μg, iv, tid	①	2
王维克等,2015 ^[23]	40	(37.1±0.8) (38.2±0.9)		20/20	NA	(1.3±0.9)/ (1.4±1.1)	15	长 20 mg, ivgtt, qd; 甲 500 μg, im, qd	甲 500 μg, im, qd	①	2

注:①总有效率;②运动神经正中神经传导速度($m \cdot s^{-1}$);③运动神经腓总神经传导速度($m \cdot s^{-1}$);④感觉神经正中神经传导速度($m \cdot s^{-1}$);⑤感觉神经腓总神经传导速度($m \cdot s^{-1}$); NA 表示未述及;ivgtt:静脉滴注;im:肌肉注射;iv:静脉注射;po:口服;qd:每天 1 次;tid:每天 3 次;长:长春西汀;甲:甲钴胺。

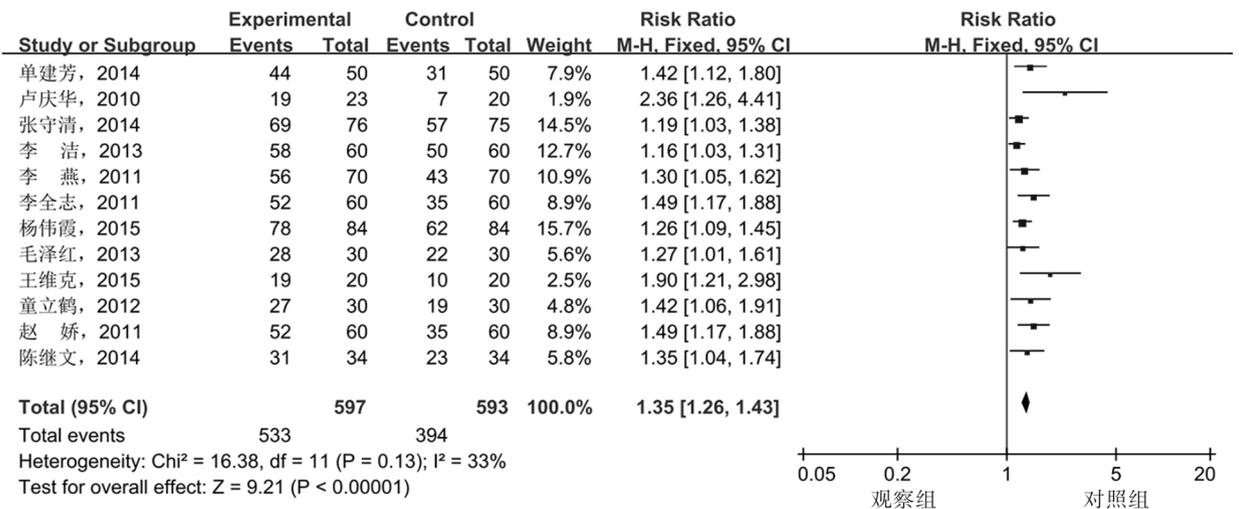


图 2 总有效率 Meta 分析的森林图

表 2 观察组与对照组单项观察指标的 Meta 分析

观察指标	文献数	例数		模型类型	MD 值	95% CI 值	P 值
		观察组	对照组				
正中神经 MNCV	6	352	343	随机	4.33	(1.64 ~ 7.02)	0.002
腓总神经 MNCV	7	375	363	固定	3.60	(3.11 ~ 4.09)	<0.000 01
正中神经 SNCV	7	382	373	随机	3.54	(2.54 ~ 4.54)	<0.000 01
腓总神经 SNCV	6	299	288	随机	3.78	(2.64 ~ 4.93)	<0.000 01

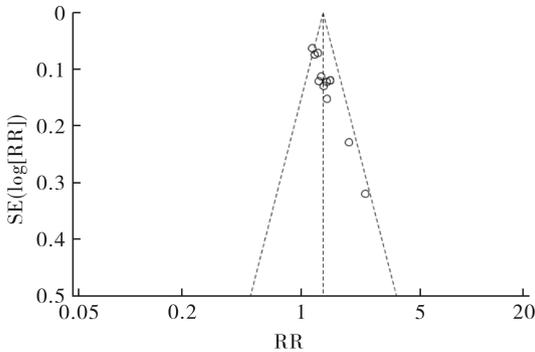


图 3 总有效率 Meta 分析的漏斗图

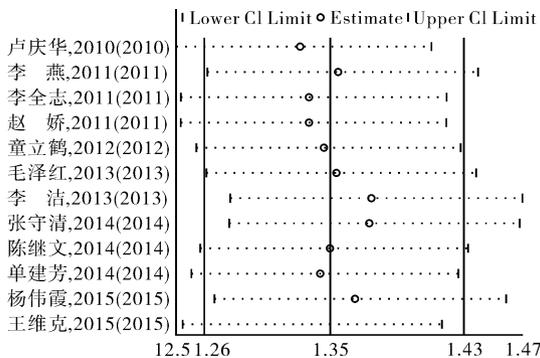


图 4 总有效率剔除单项研究的敏感性分析

参考文献

[1] BRIL V, PERKINS BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25 (11): 2048-2052.

[2] VAN ACKER K, BOUHASSIRA D, DE BACQUER D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics [J]. *Diabetes Metab*, 2009, 35 (3): 206-213.

[3] 张兰华, 曹文强, 刘贺之. 近年来长春西汀临床研究及应用进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25 (12): 2070-2075.

[4] 王吉耀. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 972.

[5] 马学毅. 糖尿病神经病变的诊断与治疗 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10 (5): 300-302.

[6] HIGGINS J. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 updated March 2011. The Cochrane Collaboration [J]. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pa-*

thologieund Pharmakologie, 2011, 5 (2): S38.

[7] DEEKS JJ, ALTMAN DG, BRADBURN MJ. Statistical Methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in Meta-Analysis [J]. *Systematic Reviews in Health Care*, 2016. 17 (3): 285-312.

[8] HIGGINS JP, THOMPSON SG, DEEKS JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327 (7414): 557-560.

[9] MANTEL N, HAENSZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1959, 22 (4): 719-748.

[10] DERSIMONIAN R, LAIRD N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7 (3): 177-188.

[11] 卢庆华. 长春西汀联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2010 (4): 58-59.

[12] 李燕. 长春西汀与弥可保联合用药治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. *中国医学创新*, 2011, 8 (2): 33-34.

[13] 李全志, 刘志强. 长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. *中国社区医师 (医学专业)*, 2011, 19 (1): 42-43.

[14] 于雪冰. 长春西汀联合甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变 84 例临床分析 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9 (27): 203-204.

[15] 赵娇, 谭章华. 长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效观察 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8 (28): 163-164.

[16] 童立鹤, 田仰华. 长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. *安徽医学*, 2012, 33 (1): 53-54.

[17] 毛泽红, 太赛尔格林. 长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效研究 [J]. *中国现代医生*, 2013, 51 (13): 58-59.

[18] 李洁. 长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变 60 例临床研究 [J]. *中国民族民间医药*, 2013, 22 (11): 71-72.

[19] 张守清. 甲钴胺联合长春西汀改善糖尿病周围神经病变患者神经传导速度的效果分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17 (13): 118-119.

[20] 陈继文. 长春西汀联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. *中国社区医师*, 2014 (33): 47-48.

[21] 单建芳. 应用长春西汀联合甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析 [J]. *当代医药论丛*, 2014 (12): 181-182.

[22] 杨伟霞, 张海福. 长春西汀联合甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变 84 例临床分析 [J]. *医药前沿*, 2015, 5 (28): 188.

[23] 王维克. 长春西汀与弥可保联合用药治疗糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. *糖尿病新世界*, 2015 (5): 20.

[24] 陈路佳, 刘立立, 向帆, 等. 长春西汀治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析 [J]. *中国药业*, 2013, 22 (15): 4-7.