

血府逐瘀汤联合西药治疗糖尿病周围神经病变疗效的 Meta 分析

黄超原¹, 孙术宁¹, 卢洋¹, 刘敏^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

[摘要] 目的:评价血府逐瘀汤联合西药治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效。方法:计算机检索 PubMed, Embase, Cochrane library, 中国生物医学文摘数据库(CBM), 中国期刊全文数据库(CNKI), 维普数据库(VIP)和万方数据库中,关于血府逐瘀汤联合西药治疗糖尿病周围神经病变的随机对照试验(randomized clinical trials, RCT),纳入研究的质量评价和资料提取由2名研究者独立严格进行,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 23 个 RCT,共 1 933 例患者。Meta 分析结果显示:试验组患者的总有效率[RR = 1.27, 95% CI(1.21, 1.33), $P < 0.001$],正中神经运动神经传导速度[MD = 5.28, 95% CI(3.16, 7.41), $P < 0.001$],正中神经感觉神经传导速度[MD = 3.66, 95% CI(1.78, 5.55), $P = 0.001$],腓总神经运动神经传导速度[MD = 6.97, 95% CI(4.59, 9.35), $P < 0.001$],腓总神经感觉神经传导速度[MD = 3.68, 95% CI(2.41, 4.95), $P < 0.001$],尺神经运动神经传导速度[MD = 4.44, 95% CI(0.96, 7.91), $P = 0.01$],尺神经感觉神经传导速度[MD = 2.83, 95% CI(-0.55, 6.21), $P = 0.10$],胫神经运动神经传导速度[MD = 4.05, 95% CI(3.09, 5.01), $P < 0.001$],胫神经感觉神经传导速度[MD = 4.21, 95% CI(2.36, 6.07), $P < 0.001$]。结论:血府逐瘀汤联合西药治疗糖尿病周围神经病变具有一定的疗效。但现有研究质量偏低,且临床研究数量偏少,需要更多高质量、多中心的随机双盲临床研究进一步补充验证。

[关键词] 血府逐瘀汤; 西药; 糖尿病周围神经病变; Meta 分析

[中图分类号] R289.3; R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0187-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016130187

Meta-analysis of Xuefu Zhuyu Tang Combined with Western Medicine in Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

HUANG Chao-yuan¹, SUN Shu-ning¹, LU Yang¹, LIU Min^{2*}

(1. The First Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically review the effectiveness and safety of Xuefu Zhuyu Tang combined with western medicine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Method:** Such databases as Pubmed, Embase, Cochrane library, CNKI, CBM, VIP database and Wanfang data were searched to collect randomized clinical trials on the effectiveness and safety of Xuefu Zhuyu Tang combined with western medicine in the treatment of DPN. According to the inclusion and exclusion criteria, literatures were screened, data was extracted, and the methodological quality of included studies was also assessed. Then, a Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Result:** The 23 RCT were included eventually, involving a total of 1 933 cases treated with Xuefu Zhuyu Tang combined with western medicine in the treatment of DPN. The analysis shows that the effectiveness and safety of Xuefu Zhuyu Tang combined with western medicine in the treatment of DPN were superior to those of pure western medicine. The treatment group showed a total effective rate of [RR = 1.27, 95%

[收稿日期] 20151123(001)

[基金项目] 广东省科技厅社会发展项目(2006B35601008)

[第一作者] 黄超原,从事中医学研究, Tel:13760722302, E-mail:530091049@qq.com

[通讯作者] * 刘敏,博士生导师,教授,主任医师,从事仲景理论与方药临床应用研究, Tel:13711553568, E-mail:liumery@163.com

CI (1.21, 1.33), $P < 0.001$], median nerve motor nerve conduction velocity (MNCV) of [MD = 5.28, 95% CI (3.16, 7.41), $P < 0.001$], median nerve sensory nerve conduction velocity (SNCV) of [MD = 3.66, 95% CI (1.78, 5.55), $P = 0.001$], common peroneal nerve MNCV of [MD = 6.97, 95% CI (4.59, 9.35), $P < 0.001$], common peroneal nerve SNCV of [MD = 3.68, 95% CI (2.41, 4.95), $P < 0.001$], ulnar nerve MNCV of [MD = 4.44, 95% CI (0.96, 7.91), $P = 0.01$], ulnar nerve SNCV of [MD = 2.83, 95% CI (-0.55, 6.21), ($P = 0.10$)], tibial nerve MNCV of [MD = 4.05, 95% CI (3.09, 5.01), $P < 0.001$], and tibial nerve SNCV of [MD = 4.21, 95% CI (2.36, 6.07), $P < 0.001$]. **Conclusion:** The effectiveness and safety of Xuefu Zhuyu Tang combined with western medicine in the treatment of DPN in the treatment group is as the same as the control group. But the existing researches need to be verified in more high-quality randomized and double-blind multicenter studies due to their poor quality.

[**Key words**] Xuefu Zhuyu Tang; western medicine; diabetic peripheral neuropathy; Meta-analysis

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病的主要并发症之一, 发病率可高达 90%^[1]。DPN 临床症状主要表现为四肢末端及躯干部麻木、冰冷、疼痛、异样感, 严重者可见肌肉萎缩, 严重影响患者的生存和生活质量^[2]。DPN 可累及全身皮肤、四肢和神经系统的任何部位, 也是糖尿病患者致残的主要原因^[3]。DPN 的发生机制尚未明确, 目前认为与高血糖毒性、氧化应激、微血管病变、神经生长因子缺乏以及自身免疫等多种致病因素相互作用导致神经细胞损伤、神经纤维缺血性脱髓鞘有关^[4]。目前中西医对 DPN 均缺乏特异性的治疗方法^[5], 西医多采用一般治疗 (控制血糖等)、常规治疗 (营养神经, 改善循环, 抗氧化等) 和对症治疗 (抗抑郁, 抗惊厥, 镇痛等)。在 DPN 形成及发展过程中, 痰瘀是两个重要的致病因素, 故在中医分型论治时, 多应用活血通络法^[6]。纵览诸多治疗 DPN 的文献也可发现, 活血祛瘀法常贯穿治疗始终。而血府逐瘀汤被誉为是活血化瘀第一方, 其应用在 DPN 的中医药治疗也颇为常见。虽然临床上已有较多研究表明血府逐瘀汤联合西药治疗 DPN 疗效可观, 但各研究的存在样本量偏小等问题, 这样的单个研究难以有效评价血府逐瘀汤治疗 DPN 的疗效, 故有必要对其进行 Meta 分析。经文献检索发现, 目前尚未见到关于血府逐瘀汤联合西药治疗 DPN 的 Meta 分析。因此, 本研究选用血府逐瘀汤作为 DPN 治疗的干预措施, 旨在对血府逐瘀汤干预 DPN 的随机对照试验进行系统评价, 为其临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 血府逐瘀汤联合西药治疗 DPN 的 RCTs, 无论是否为单盲、双盲、不限研究地域, 仅

限中、英文文献。

1.1.2 研究对象 符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 制定的 2 型糖尿病诊断标准, ①患者自觉有肢体麻木、疼痛和 / 或感觉异常; ②四肢浅感觉减退; ③腱反射减弱或消失; ④肌电图检查感觉或运动传导速度减低。患者性别和年龄不限。

1.1.3 干预措施 对照组和试验组患者在治疗期间可给予糖尿病饮食、运动疗法、情绪心理疗法、口服降糖药物或使用胰岛素、营养神经药物、抗氧化药物、改善微循环药物等以控制血糖和对因对症治疗为主要目的的常规治疗。在此基础上, 试验组患者均给予中药汤剂血府逐瘀汤的相关治疗。

1.1.4 结局指标 主要研究指标为总有效率。参考相关文献制定疗效判定标准, 显效: 自觉症状, 跟腱反射明显好转或恢复正常, 神经传导增加 $\geq 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$; 有效: 自觉症状改善, 跟腱反射有所好转, 神经传导增加 $< 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$; 无效: 自觉症状无改善, 跟腱反射无好转, 神经传导无明显变化。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$

1.1.5 排除标准 ①研究对象合并严重并发症或其他疾病; ②排除其他疾病所致的周围神经病变, 如感染、中毒或外伤等; ③重复发表的文献; ④不能提供有效数据用于 Meta 分析的文献; ⑤文献中数据不完整, 混乱的研究。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed, Embase, Cochrane library, 中国生物医学文摘数据库 (CBM), 中国期刊全文数据库 (CNKI), 维普数据库 (VIP) 和万方数据库。检索策略优先考虑查全, 故检索范围包括: 题名或关键词或摘要或全部字段。中文检索词: “血府逐瘀”, “糖尿病周围神经病变”, “糖尿病”, 检索式为 “血府逐瘀” and “糖尿病周围神经病变”, “血府逐瘀” and “糖尿病”; 英文检索词: “Xuefu

Zhuyu”, “diabetic peripheral neuropathy”, “DPN”, 检索式为 “Xuefu Zhuyu” and “diabetic peripheral neuropathy”, “Xuefu Zhuyu” and “DPN”。根据不同数据库特点采取相应高级检索与自由词检索相结合的方式进行搜索, 检索时间从数据库建立到 2015 年 10 月 1 日。文献检索仅限于中英文, 收集所有血府逐瘀汤联合西药治疗糖尿病周围神经病变的 RCT。

1.3 资料提取与文献评价

1.3.1 资料提取 根据纳入与排除标准由 2 名评价者独立筛选相关文献, 排除明显不相关的文献并交叉核对结果, 有意见不统一, 由第三方参与讨论决定。文献提取完毕后, 由第三方再次核对所有资料。用办公软件 Excel 表管理和提取研究资料, 资料提取项目包含: ①第一作者和文献发表年份; ②试验和对照措施的方法 (试验组与对照组的具体用药方案、患者人数及疗程); ③结局指标: 总有效率、不良反应、正中神经 (包括感觉神经和运动神经)、腓总神经 (包括感觉神经和运动神经)、尺神经 (包括感觉神经和运动神经)、胫神经 (包括感觉神经和运动神经) 的传导速度; ④文献的质量评价和研究方法学质量信息。

1.3.2 文献评价 按改良 Jadad 量表法对纳入研究的方法学质量进行评价, 对文献是否采用随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、报道撤出和失访 4 方面进行质量评价。质量评价由 2 位研究者独立完成。1~3 分认为该文献低质量, 4~7 分认为该文献高质量。

1.4 数据分析 统计软件用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 版软件。二分类变量采用相对危险度 (RR) 为效应分析统计量; 分析指标为连续性变量者且测量方法或单位完全相同时, 采用加权均数

差 (WMD), 若不同时采用标准化均差 (SMD), 区间估计采用 95% 可信区间 (CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检测, 若各研究间无统计学异质性 ($P > 0.05, I^2 < 50%$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析, 反之, 若 ($P \leq 0.05, I^2 \geq 50%$), 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。进行“漏斗图”分析, 显示研究资料的分布状态, 判断研究是否发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 中英文数据库初检出相关文献共 616 篇, 中文数据库 615 篇, 英文数据库检出 1 篇。其中 CNKI: 207 篇, CBM: 142 篇, VIP: 119 篇, 万方 147 篇, Cochrane library: 1 篇。英文文献 1 篇中, 根据浏览标题和摘要发现没有符合要求的文献。中文文献中剔除重复文章 192 篇, 阅读题目以及摘要初筛排除 394 篇, 剩余 29 篇可能纳入研究, 全文阅读全文复筛剔除 6 篇, 最终纳入定量合成 Meta 分析的文献 23 篇, 共 1 933 例患者。

2.2 纳入研究试验的基本特征 纳入 23 篇文献^[7-29] 共 1 933 例患者, 其中试验组 1 004 例, 对照组 929 例, 均为临床随机对照试验。在纳入的 23 篇文献中, 有 21 篇^[7-12, 14-17, 19-29] 报道了总有效率, 7 篇^[7-9, 12-14, 17] 报道了正中神经运动神经传导速度, 5 篇^[7-9, 13, 17] 报道了正中神经感觉神经传导速度, 11 篇^[7-12, 14-18] 报道了腓总神经运动神经传导速度, 8 篇^[7-9, 11, 15-18] 报道了腓总神经感觉神经传导速度, 3 篇^[8, 13, 16] 报道尺神经运动、感觉神经传导速度, 4 篇^[10-11, 13, 18] 报道了胫神经运动神经传导速度, 3 篇^[11, 13, 18] 报道了胫神经感觉神经传导速度, 3 篇^[11, 18, 26] 报道是否有不良反应情况。对纳入的 23 项 RCT 的基本特征描述结果详见表 1。

表 1 纳入研究试验的基本特征

Table 1 Characteristics of studies included in Meta-analysis

作者	样本数 (T/C)	试验组	对照组	疗程/周	结局指标	Jadad 评分
胡孝荣等 ^[7] 2005	78/78	在一般治疗的基础上, 加血府逐瘀汤加减, 每日 1 剂, 每次 200 mL, 3 次/d, 口服	一般治疗, 糖尿病饮食 + 运动疗法 + 情绪心理疗法 + 降糖药物达美康 80 mg, po, bid 或加用二甲双胍 0.25 g, po, tid 或胰岛素; 弥可保 500 μg, po, tid	8	①③④ ⑤⑥	2
范中农等 ^[8] 2014	37/38	在对照组的基础上, 加血府逐瘀汤加减手足浴, 加清水 500 mL, 浓煎至 200 mL, 与 1 500 mL 温水冲兑加入恒温沐足桶中泡手足各 20 min, 全程恒温 45 °C, 每日 1 次	糖尿病饮食 + 胰岛素 + 福辛普利钠片 10 mg, po, qd + 甲钴胺片 500 μg, po, tid	8	①③④ ⑤⑥⑦⑧	1
王权 ^[9] 2011	30/30	在对照组的基础上, 加血府逐瘀汤加减, 每日 1 剂, 每次 200 mL, 分早晚口服	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 口服降糖药或使用胰岛素 + 甲钴胺片 500 μg, po, tid	6	①③④ ⑤⑥	1

续表 1

作者	样本数 (T/C)	试验组	对照组	疗程/周	结局指标	Jadad 评分
谭亦波 ^[10] 2013	49/49	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 情绪心理疗法 + 按摩和温水浴 + 健康教育 + 口服降糖药或注射胰岛素 + 静滴疏血通、丹参红注射液 + VB ₁ , VB ₁₂ 或甲钴胺片	2	①⑤⑨	1
刘运霞 ^[11] 2012	41/41	控制血糖 + 血府逐瘀汤,每日 1 剂,水煎服	控制血糖 + 甲钴胺片 500 μg·d ⁻¹ , 1 次/d, 肌肉注射	4	①②⑤ ⑥⑨⑩	1
杨桦等 ^[12] 2011	30/30	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤,每日 1 剂,水煎至 400 mL,分 2 次服用	口服降糖药和(或)肌注胰岛素 + 甲钴胺片 500 μg, <i>po, tid</i>	4	①③⑤	1
王爱军 ^[13] 2007	50/50	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,早晚服用	口服降糖药二甲双胍和(或)格列吡嗪、拜糖平,和(或)使用胰岛素 + VB ₁ , VB ₁₂	7	③④⑦ ⑧⑨⑩	2
骆春朵等 ^[14] 2015	48/48	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤,每日 1 剂,分 3 次服用,再加系统系护理	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 情绪心理疗法 + 常规胰岛素治疗并口服降糖药达美康	4	①③⑤	1
陆群英 ^[15] 2010	33/30	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,清水煎至 200 mL,早晚 2 服	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 口服降糖药物或注射胰岛素 + 弥可保 500 μg, <i>po, tid</i>	8	①⑤⑥	2
陈景远等 ^[16] 2007	25/23	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,水煎分服	普通胰岛素三餐前皮下注射 + 卡马西平 0.1 g, <i>po, tid</i> + 奥贝 0.1 g, <i>po, qd</i> (或消炎痛 25 mg, <i>po, tid</i>) + (ATP 20 mg + 辅酶 A 100 U + VB ₁ 20 mg + VB ₁₂ 1 mg 入液 500 mL) 静滴, <i>qd</i>	12	①⑤⑥ ⑦⑧	1
李黔云等 ^[17] 2015	54/54	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,煎 2 次取汁 600 mL,分温 3 服	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 口服降糖药和(或)采用胰岛素 + 甲钴胺片 500 μg, <i>po, tid</i> + (硫辛酸注射液 600 mL + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL) 静滴, <i>qd</i>	4	①③④ ⑤⑥	1
高建中 ^[18] 2015	47/47	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤,每日 1 剂,水煎服 400 mL,分 2 次服用	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 情绪心理疗法 + 按摩和温水浴 + 口服降糖药或注射胰岛素 + 疏血通或丹红注射液	未提及	②⑤⑥ ⑨⑩	1
王芸 ^[19] 1999	43/40	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加味治疗,每日 1 剂	糖尿病饮食 + 口服降糖药或注射胰岛素 + 维生素 B ₁ 注射液 100 mg <i>iv. drip, qd</i> + 维生素 B ₁₂ 500 μg, <i>iv. drip, tid</i>	4	①	1
杨国财 ^[20] 2014	36/36	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加味治疗,每日 1 剂,水煎服 400 mL,分 2 次服用;药渣 1 500 mL + 醋 100 g 足浴	糖尿病饮食 + 口服降糖药和注射胰岛素 + 甲钴胺片 500 μg, <i>po, tid</i> + 呋喃硫胺 50 mg, <i>po, qd</i>	4	①	1
葛星 ^[21] 2007	32/28	在对照组治疗的基础上,加血府逐瘀汤治疗,每日 1 剂	糖尿病饮食 + 口服降糖药 + 维生素 B ₁ 注射液 0.1 g, <i>iv. drip, qd</i>	6	①	1
邢庆红 ^[22] 2010	60/60	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,分 2 次服用	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 口服降糖药 + 甲钴胺片 500 μg, <i>inj, bid</i>	12	①	1
樊锐敏 ^[23] 2013	30/25	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,水煎服 400 mL,分 2 次服用	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 口服降糖药 + 甲钴胺片 500 μg, <i>po, tid</i>	4	①	1
罗同由 ^[24] 2013	49/49	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,水煎服 200 mL,分 2 次服用	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 口服降糖药或注射胰岛素 + 甲钴胺片 500 μg, <i>po, tid</i>	6	①	2
田剑锋等 ^[25] 2013	20/18	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,水煎服 300 mL,分 2 次服用	口服降糖药或(和)注射胰岛素 + 甲钴胺片 0.5 mg, <i>po, tid</i>	4	①	1

续表 1

作者	样本数 (T/C)	试验组	对照组	疗程/周	结局指标	Jadad 评分
陆群英 ^[26] 2009	90/60	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,水煎服 400 mL,分 2 次服用	口服降糖药或注射胰岛素 + 弥可保 500 μg, inj, qd + 维生素 B ₁ 片 20 mg, po, tid	8	①②	1
田玉生 ^[27] 2009	32/26	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,分 2 次服用	常规治疗(降糖,降脂,扩血管,抗凝) + 阿米替林 25 ~ 100 mg, po, qd	3	①	1
郭孟祥 ^[28] 2008	50/29	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,分 2 次服用	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 口服降糖药 + 甲钴胺片 0.5 mg, po, bid	24	①	1
张挺 ^[29] 2012	40/40	在对照组的基础上,加血府逐瘀汤加减,每日 1 剂,水煎服 500 mL,分 2 次服用	糖尿病饮食 + 运动疗法 + 口服降糖药或注射胰岛素) + 弥可保, po, tid	4	①	2

注:T/C. 试验组/对照组;①总有效率;②不良反应;③正中神经运动神经传导速度;④正中神经感觉神经传导速度;⑤腓总神经运动神经传导速度;⑥腓总神经感觉神经传导速度;⑦尺神经运动神经传导速度;⑧尺神经感觉神经传导速度;⑨胫神经运动神经传导速度;⑩胫神经感觉神经传导速度。

2.3 纳入研究试验的质量评价 纳入的 23 项 RCT 中,所有研究均提及“随机”^[7-29],有 4 篇^[13,15,24,29]描述具体随机方法,1 篇^[15]为随机数表法,1 篇^[24]为抛硬币法,另 2 篇^[13,29]为随机抽样法。有 1 篇^[7]描述了实施双盲法,所有研究都没有提及撤出和失访的数目和理由,所有研究的改良 Jadad 评分均为低质量研究^[7-29]。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率 21 项 RCT^[7-12,14-17,19-29]对总有效

率进行了报道,涵盖 1 739 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示各研究间具有同质性 ($P = 0.46, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,见图 1。Meta 分析结果显示,试验组患者总有效率的合并分析效应为 [RR = 1.27, 95% CI (1.21, 1.33), $P < 0.001$],差异具有统计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药能提高临床治疗的总有效率。

2.4.2 正中神经运动神经的传导速度 7 项

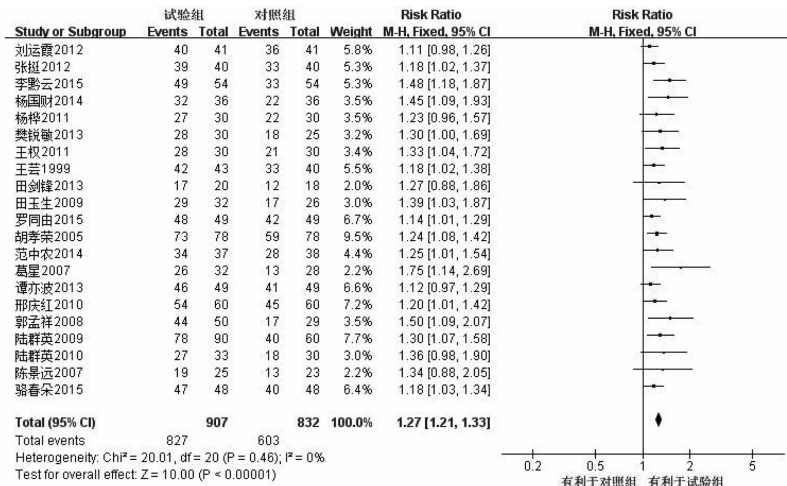


图 1 两组患者总有效率的 Meta 分析森林

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of total efficacy in 2 groups

RCT^[7-9,12-14,17]对正中神经运动神经的传导速度进行了报道,涵盖 655 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示异质性较高 ($P < 0.001, I^2 = 94\%$),但各个试验具有临床同质性(两组患者治疗前正中神经运动神经的传导速度情况基本一致),

导致异质性的原因不清楚,采用随机效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,试验组患者的正中神经运动神经的传导速度的合并分析效应为 [MD = 5.28, 95% CI (3.16, 7.41), $P < 0.001$],差异具有统计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药能提高

正中神经运动神经的传导速度。

2.4.3 正中神经感觉神经的传导速度 5 项 RCT^[7-9,13,17]对正中神经感觉神经的传导速度进行了报道,涵盖 499 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示异质性较高($P < 0.001, I^2 = 90%$),但各个试验具有临床同质性(两组患者治疗前正中神经感觉神经的传导速度情况基本一致),导致异质性的原因不清楚,采用随机效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,试验组患者的正中神经感觉神经的传导速度的合并分析效应为 $[MD = 3.66, 95\% CI(1.78, 5.55), P < 0.001]$,差异有统计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药能提高正中神经感觉神经的传导速度。

2.4.4 腓总神经运动神经的传导速度 11 项 RCT^[7-12,14-18]对腓总神经运动神经的传导速度进行了报道,涵盖 940 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示异质性较高($P < 0.001, I^2 = 99%$),但各个试验具有临床同质性(两组患者治疗前腓总神经运动神经的传导速度情况基本一致),导致异质性的原因不清楚,采用随机效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,试验组患者的腓总神经运动神经的传导速度的合并分析效应为 $[MD = 6.97, 95\% CI(4.59, 9.35), P < 0.001]$,差异具有统计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药

2.4.5 腓总神经感觉神经的传导速度 8 项 RCT^[7-9,11,15-18]对腓总神经感觉神经的传导速度进行了报道,涵盖 686 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示异质性较高($P < 0.001, I^2 = 95%$),初步考虑导致异质性的原因可能是有两项^[8-9]RCT 结果并未显示明显阳性,因此采用随机效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,试验组患者的腓总神经感觉神经的传导速度的合并分析效应为 $[MD = 3.68, 95\% CI(2.41, 4.95), P < 0.001]$,差异具有统计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药能提高腓总神经感觉神经的传导速度。

2.4.6 尺神经运动神经的传导速度 3 项^[8,13,16]RCT 对尺神经运动神经的传导速度进行了报道,涵盖 223 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示异质性较高($P = 0.002, I^2 = 84%$),初步考虑导致异质性的原因可能是有一项^[8]研究结果并未显示明显阳性,故采用随机效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,试验组患者的尺神经运动神经的传导速度的合并分析效应为 $[MD = 4.44, 95\% CI(0.96, 7.91), P = 0.01]$,差异具有统

计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药能提高尺神经运动神经的传导速度。

2.4.7 尺神经感觉神经的传导速度 3 项^[8,13,16]RCT 对尺神经感觉神经的传导速度进行了报道,涵盖 223 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示异质性较高($P = 0.004, I^2 = 82%$),初步考虑导致异质性的原因可能是有一项^[8]研究结果并未显示明显阳性,因此采用随机效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,试验组患者的尺神经感觉神经的传导速度的合并分析效应为 $[MD = 2.83, 95\% CI(-0.55, 6.21), P = 0.10]$,差异不具有统计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药对尺神经感觉神经的传导速度的改善效益与单纯用西药相当。

2.4.8 胫神经运动神经的传导速度 4 项 RCT^[10,11,13,18]对胫神经运动神经的传导速度进行了报道,涵盖 374 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示异质性较高($P < 0.001, I^2 = 83%$),初步考虑导致异质性的原因可能是有一项^[13]研究提示试两组的均数差较大以及一项^[10]研究两组的方差值均较大,故采用随机效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,试验组患者的胫神经运动神经的传导速度的合并分析效应为 $[MD = 4.05, 95\% CI(3.09, 5.01), P < 0.001]$,差异具有统计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药能提高胫神经运动神经的传导速度。

2.4.9 胫神经感觉神经的传导速度 3 项 RCT^[11,13,18]对胫神经感觉神经的传导速度进行了报道,涵盖 276 例患者。对纳入的 RCT 进行异质性检验分析,结果显示异质性较高($P < 0.001, I^2 = 96%$),存在异质性的原因不清楚,故采用随机效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,试验组患者的胫神经感觉神经的传导速度的合并分析效应为 $[MD = 4.21, 95\% CI(2.36, 6.07), P < 0.001]$,差异具有统计学意义。说明血府逐瘀汤联合西药能提高胫神经感觉神经的传导速度。

2.5 发表偏倚 选取总有效率为指标进行“倒漏斗图”分析。倒漏斗图分布均在区间范围之内,但不对称程度较低,提示纳入的研究存在发表偏倚的可能性较大或者存在未发表的阴性结果的研究等。

3 讨论

DPN 是一种常见的糖尿病慢性并发症,其发病机制尚未完全阐明。但西医认为高血糖引起的代谢、血管、神经营养因子、自身免疫障碍及基因表达

异常等诸多因素均参与了 DPN 的发生发展,在疾病早期引发神经的功能性异常,晚期则引起神经的结构性异常^[30]。主要病理表现为因血管基底膜增厚,血管内皮细胞增生,糖蛋白和血小板凝聚沉积等所导致的微血管管腔狭窄或闭塞而引起的神经缺血性改变^[31]。临床治疗上多根据病情选用各类降血糖药,同时针对病因给予营养与修复神经、抗氧化应激、降低血凝度、改善代谢紊乱和微循环等药物治疗,偶有对症治疗给予抗抑郁、抗惊厥和部分抗心律失常药物^[31-32]。

根据 DPN 的症状表现,中医将其名为“消渴痹证”。本病发病病因多与脏腑功能失调、气血阴阳亏虚和痰瘀互结相关。具体发病机制按早中晚三期可概括为:早期主要为消渴日久,伤阴耗气,气阴两虚,经脉失荣,气不行血,脉络瘀阻;中期瘀阻痰生,痰瘀互结,经脉不通;晚期则痰瘀湿毒积聚,气血阴阳和脏腑功能严重亏损。张萌佳等^[5]在对 DPN 中医病因病机进行综述后,认为气阴两虚是病机关键,瘀血是主要病机产物,活血化瘀应贯穿于治疗的全过程。血府逐瘀汤是清代王清任《医林改错》名方。此方虽原用于瘀血内阻胸部,气机失畅以致胸痛胸闷,但经后世发挥,发现其对各种原因引起的“血瘀证”都有不同程度的治疗作用,展示出本方良好的临床实用价值^[33]。血府逐瘀汤由地黄、当归、红花、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、桃仁、甘草、枳壳、柴胡 11 味中药组成,具有良好的行气化瘀作用。本方由桃红四物汤(地黄易熟地黄,赤芍易白芍)合四逆散(枳壳易枳实)加桔梗、牛膝而成。川芎为血中之气药,既能助气行血,又能活血通脉,与方中赤芍、地黄、当归乃四物汤奏活血祛瘀之功。柴胡、枳壳、赤芍和甘草为四逆散起理气行气之效。牛膝能引血(药)下行,通达下肢血脉,桔梗能引药上行,疏利上肢血滞。彭康等^[34]对大鼠红细胞变形能力和全血黏度比的实验中发现,血府逐瘀汤组大鼠的红细胞变形能力和降低全血比黏度作用强于四物汤组和四逆散组($P < 0.01$),揭示血府逐瘀汤的活血和理气功效更为显著。

Meta 分析表明:血府逐瘀汤联合西药治疗 DPN 在总有效率、正中神经(包括运动神经和感觉神经)、腓总神经(包括运动神经和感觉神经)、尺神经运动神经和胫神经(包括运动神经和感觉神经)上均具有统计学意义,疗效均优于对照组。纳入的 23 篇 RCT 中有 3 篇^[11,18,26]述及不良反应,其中 2 篇^[18,26]报道两组患者均未发生不良反应,1 篇^[11]报

道患者发生不良反应,两组不良反应发生率差异不具统计学意义。

本研究具体局限性主要有:纳入的 23 项 RCT,仅有 4 篇^[13,15,24,29]提及具体的随机化隐藏方法,1 篇^[7]提及随机双盲法,所有试验设计均无提及撤出和退出理由,改良 Jadad 评分均为低质量研究。本系统评价的 RCT 中,患者对照组的干预措施和疗程不完全一致,且部分文献未明确描述基础治疗中的药物具体情况和用药剂量。纳入的 RCT 中,只有 4 篇^[7,9-10,18]论述了 DPN 患者的中医辨证分型,其余文献均未明确说明纳入血瘀类型患者进行试验,因此非血府逐瘀汤适用证型的 DPN 患者疗效可能受到影响或存在误差。患者总样本量偏少,对各项结局指标分析时可用样本量受限,这可能导致各种偏倚的产生。

综上所述,血府逐瘀汤联合西药治疗 DPN 的疗效优于单纯用西药的常规治疗,安全性相当。系统评价具有一定参考性,本研究认为其临床应用值得推广。为提供更为确凿的证据,该结论有待更多设计严格、长期随访的多中心大样本的 RCT 加以验证。此外,除活血化瘀法外,还有其他治疗法则如温阳祛湿通络法、益气养阴活血法等,在 DPN 的治疗中也颇具疗效,值得笔者继续系统地研究挖掘。

[参考文献]

- [1] 庞国明,闫镛,郑晓东. 糖尿病周围神经病变中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(22): 119-121.
- [2] 陈茜,马丽,李凯利. 甲钴胺穴位注射合补气活血通痹汤治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(4):309-311.
- [3] 宁光,罗邦尧. 甲钴胺治疗糖尿病神经病变临床观察[J]. 中华内分泌代谢杂志,1997,13(4):197-200.
- [4] 钟历勇. 糖尿病神经病变诊疗原则[J]. 中国疼痛医学杂志,2006,12(4):196.
- [5] 张萌佳,张洁,冀小君. 糖尿病周围神经病的中医药临床研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(8):94-96.
- [6] 于秀辰,吕仁和. 分期辨治糖尿病周围神经病变[J]. 中国临床医生,2003,31(1):54.
- [7] 胡孝荣,朱小刚,陈颖,等. 血府逐瘀汤化裁治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 四川中医,2005,23(9):47-48.
- [8] 范中农,岳双冰,张莉,等. 血府逐瘀汤加减手足浴治疗糖尿病末梢神经炎 37 例临床观察[J]. 河北中医,2014,36(5):700-701.

- [9] 王权. 血府逐瘀汤加减治疗糖尿病周围神经病变 30 例临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2011, 21(2): 102-105.
- [10] 谭亦波. 血府逐瘀汤结合辨证护理治疗糖尿病神经病变(瘀血阻滞证)的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(5): 337-339.
- [11] 刘运霞. 血府逐瘀汤在糖尿病周围神经病变中的应用价值研究[J]. 中国当代医药, 2012, 19(27): 117-118.
- [12] 杨桦, 冯鑫. 血府逐瘀汤治疗糖尿病周围神经病变 30 例[J]. 光明中医, 2011, 26(3): 499-501.
- [13] 王爱军. 血府逐瘀汤治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(8): 1095.
- [14] 骆春朵, 钟宇芳, 王饶萍, 等. 血府逐瘀汤联合护理干预对糖尿病周围神经病变患者疗效及生活质量的影响研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(4): 347-349.
- [15] 陆群英. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 33 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(2): 42-43.
- [16] 陈景远, 张旗. 活血化痰法治疗糖尿病周围神经病变 25 例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2007, 16(12): 1474-1475.
- [17] 李黔云, 杜义斌, 段艳蕊. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 54 例临床观察[J]. 河北中医, 2015, 37(5): 705-707.
- [18] 高建中. 血府逐瘀汤结合辨证护理治疗糖尿病神经病变(瘀血阻滞证)的效果[J]. 糖尿病新世界, 2015, 35(3): 19.
- [19] 王芸. 血府逐瘀汤加味治疗糖尿病周围神经病变 43 例[J]. 浙江中西医结合杂志, 1999, 9(1): 32.
- [20] 杨国财. 血府逐瘀汤加味治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(9): 49-50.
- [21] 葛星. 血府逐瘀汤治疗糖尿病周围神经病变 32 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(5): 271.
- [22] 邢庆红. 血府逐瘀汤治疗糖尿病周围神经病变的疗效及护理[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(3): 78-79.
- [23] 樊锐敏. 血府逐瘀汤治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中国中医药现代远程杂志, 2013, 11(4): 19-20.
- [24] 罗同由. 血府逐瘀汤加味治疗糖尿病周围神经病变的临床分析[J]. 现代养生, 2015(2): 217.
- [25] 田剑锋, 魏丹峰. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 山西中医, 2013, 29(3): 28.
- [26] 陆群英. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 90 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(2): 101-102.
- [27] 田玉生. 中西医结合治疗糖尿病痛性周围神经病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(4): 375.
- [28] 郭孟祥. 血府逐瘀汤加减治疗糖尿病周围神经病变 50 例[J]. 河北中医, 2008, 30(9): 940-941.
- [29] 张挺. 血府逐瘀汤治疗糖尿病周围神经病变的临床体会[J]. 求医问药, 2012, 10(3): 493-494.
- [30] 率红莉, 汪洋洋. 糖尿病周围神经病变治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(4): 377-380.
- [31] 郑方算, 杨艺, 黄剑臻. 甲钴胺联合参芎葡萄糖注射液治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国药房, 2012, 23(8): 722-724.
- [32] 严金玲, 严文华, 李斌. 糖尿病周围神经病变的药物治疗进展[J]. 中国药房, 2011, 22(46): 4022-4405.
- [33] 雷燕, 王军辉, 李忠文. 血府逐瘀汤组方配伍及加减运用的实验研究概述[J]. 中国实验方剂学, 2001, 7(6): 57-59.
- [34] 彭康, 郑有顺. 血府逐瘀汤对红细胞变形性及全血黏度的影响[J]. 实用中西医结合杂志, 1991, 4(8): 495-496.

[责任编辑 邹晓翠]