

· 论 著 ·

# $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变临床疗效的 Meta 分析

熊 燕

**[摘要]** 目的 客观评价  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效。方法 通过检索 CNKI、VIP、万方数据库,收集近十年来以  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗组的随机对照试验。对纳入文献进行质量评价,运用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3.5 软件对数据进行分析,评价  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效。结果 共纳入 7 篇文献,包含 570 例病例,其中治疗组 261 例,对照组 309 例。Meta 分析发现,治疗组显效率明显高于对照组,MD=2.26,95%CI[1.56,3.25],差异有统计学意义( $P<0.0001$ )。此外,治疗组改善感觉正中神经、腓总神经、运动正中神经、腓总神经传导速度优于对照组。结论  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他能够缓解 DPN 患者症状,改善感觉及运动神经的传导速度,效果明显优于单用  $\alpha$ -硫辛酸或依帕司他。

**[关键词]** 硫辛酸;依帕司他;糖尿病周围神经病变

**[中图分类号]** R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)01-0058-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.01.016

## A meta-analysis of clinical efficacy of $\alpha$ -lipoic acid joint epalrestat treat diabetic peripheral neuropathy

XIONG Yan

(Department of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Three Groves Central Hospital, Chongqing 404000, China)

**[Abstract]** **Objective** The effect of  $\alpha$ -lipoic acid joint epalrestat in treating diabetic peripheral neuropathy was evaluated objectively. **Methods** By retrieving CNKI, VIP, Wanfang Database, the randomized controlled trial with  $\alpha$ -lipoic acid joint Epalrestat treatment was collected over the past decade. The quality of included studies were evaluated and the data was analyzed using the Cochrane Collaboration software provides RevMan5.3.5, then assessed the effect of them. **Results** Seven randomized controlled trial (570 cases) were included. Efficiency of improving the symptoms of DPN in combination group was significantly higher (MD=2.26, 95%CI [1.56, 3.25],  $P<0.0001$ ). In improving nerve conduction velocity, the effect of combination group was better than the control group. **Conclusion** The meta-analysis on this group shows that  $\alpha$ -lipoic acid joint epalrestat can improve the clinical symptoms in patients with diabetic peripheral neuropathy, and the effects are better than control group in improving nerve conduction velocity.

**[Key words]**  $\alpha$ -lipoic acid; Epalrestat; Diabetic peripheral neuropathy

糖尿病是一个日益严重的全球性健康问题,预估到 2035 年全球将有 5.92 亿人患有糖尿病<sup>[1]</sup>。同时研究数据表明,其中有 50% 的患者同时合并有糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)<sup>[2]</sup>。目前国内有学者进行了  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察,但是单个研究样本量少,研究结论的可信度尚待斟酌, $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他是否能作为糖尿病周围神经病变的常规治疗,尚且无定论。本研究运用 Meta 分析方法,搜集国内相同研究主题的文献,从大样本量来分析  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿

病周围神经病变的疗效,以期从循证医学角度为临床医学用药提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 纳入标准** ①研究类型:公开杂志上已发表的随机对照试验(RCT),不限制是否盲法,文献语种限定中文、英文;②研究对象:2 型糖尿病周围神经病变患者,诊断标准符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准以及糖尿病周围神经病变诊断标准;③干预措施:治疗组在糖尿病基础治疗上加用  $\alpha$ -硫辛酸和依帕司他, $\alpha$ -硫辛酸为 600 mg + 等渗生理盐水 250 mL 静脉滴注 qd,依帕司他 50 mg 口服 tid,对照组在糖尿病基础治疗上单用  $\alpha$ -硫辛酸或依帕司他治疗,用药疗程不限;④观察指标:神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)以及根据

作者单位:404000 重庆,重庆三峡中心医院中医科

引用格式:熊 燕. $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变临床疗效的 Meta 分析[J].东南国防医药,2017,19(1):58-61.

多伦多评分进行疗效评定。

**1.2 排除标准** ①非 RCT 试验,干预措施不一致;②论文基线资料及评价指标不全面;③动物实验、综述、文摘、会议;④重复发表的文章。

**1.3 检索策略** 以“硫辛酸”、“依帕司他”、“糖尿病周围神经病变”为中文检索词,“a-lipoic acid”、“epalrestat”、“diabetic peripheral neuropathy”为英文检索词,在 CNKI、VIP、万方全文数据库检索至 2015 年 7 月 31 日近 10 年的相关文献。

**1.4 资料提取、质量评价** 提取研究对象的基本特征,并分别从随机方法、分配隐藏、盲法、失访/退出四个方面进行评价,评估偏倚风险。

**1.5 统计学分析** 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3.5 软件进行 Meta 分析。通过  $I^2$  检验异质性,计数资料用危险差(RD)分析效应量,计量资料用加权均数差(WMD)分析效应量。

2 结 果

**2.1 检索结果** 初步检索获得 454 篇文献,排除重复文献 58 篇,与研究目的不相关以及综述、动物实验、病例报告、会议、文摘 368 篇,干预措施不符合

16 篇,评价指标不全面 1 篇,非随机对照试验 1 篇,观察性研究 2 篇,组内比较 1 篇,最终纳入 7 篇。纳入的 7 篇文献中,治疗组均符合干预措施,对照组中有 3 篇文献为依帕司他组,3 篇为  $\alpha$ -硫辛酸组,1 篇为依帕司他、 $\alpha$ -硫辛酸两组对照组。总共包含 570 例,无中途退出或失访,总共完整参加实验的有 570 例。其中治疗组 261 例,对照组 309 例,疗程为 2~4 周,各研究在病程、年龄等方面差异无统计学意义。其中有 3 篇描述了有无不良反应。最终纳入研究的文献基本特征见表 1。

2.2 Meta 分析结果

**2.2.1 治疗组和对照组的感覺正中神经疗效比较** 7 篇文献均描述了感觉及运动神经传导速度的变化(正中神经、腓总神经),其中 1 篇文献设立了  $\alpha$ -硫辛酸、依帕司他两组对照组,取  $\alpha$ -硫辛酸组为对照进行分析(下同)。共有 546 例,其中治疗组 273 例,对照组 273 例。 $I^2 = 99\%$ ,  $P < 0.00001$ 。结果显示差异有统计学意义( $P = 0.004$ ),MD = 6.71, 95%CI(2.17, 11.25),说明治疗组改善感觉正中神经的效果优于对照组。见图 1。

表 1 纳入研究文献基本特征

纳入文献	组别	n	疗程(周)	干预措施	随机方法	失访/退出	不良反应
刘红梅 2014 <sup>[3]</sup>	T	24	4	$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd+依帕司他 50 mg tid po	随机数字表	-	未描述
	C	24		$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd			
梁凯勇 2012 <sup>[4]</sup>	T	75	3	$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd+依帕司他 50 mg tid po	仅提及	-	2 例轻度上腹不适 1 例轻度头晕
	C	75		$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd			
高凌 2013 <sup>[5]</sup>	T	40	2	$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd+依帕司他 50 mg tid po	仅提及	-	1 例轻度胃不适 无
	C	40		$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd			
瞿鹏 2009 <sup>[6]</sup>	T	25	4	$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd+依帕司他 50 mg tid po	仅提及	-	无
	C	25		依帕司他 50 mg tid po			
阳新明 2014 <sup>[7]</sup>	T	45	4	$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd+依帕司他 50 mg tid po	仅提及	-	未描述
	C	45		依帕司他 50 mg tid po			
罗方 2013 <sup>[8]</sup>	T	40	2	$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd+依帕司他 50 mg tid po	仅提及	-	未描述
	C	40		依帕司他 50 mg tid po			
颜斌 2015 <sup>[9]</sup>	T	24	3	$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd+依帕司他 50 mg tid po	仅提及	-	未描述
	C	24		$\alpha$ -硫辛酸 600 mg ivgtt qd			
	C	24		依帕司他 50 mg tid po			

T 为治疗组,C 为对照组

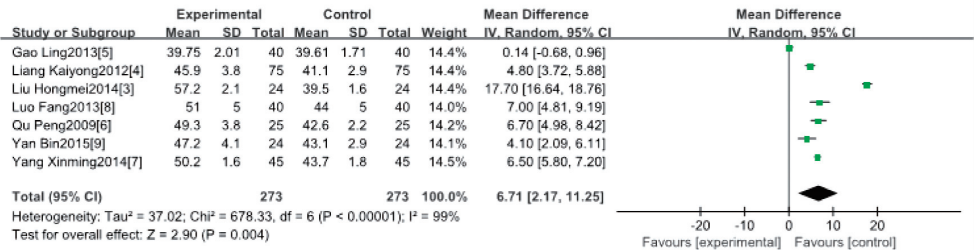


图 1  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 患者的感觉正中神经变化森林图

**2.2.2 治疗组和对照组的感覺腓总神经疗效比较**  $I^2=96\%$ ,  $P<0.000\ 01$ , 结果显示两组间差异有统计学意义 ( $P<0.000\ 1$ )。MD = 5.21, 95% CI (2.90, 7.53), 说明治疗组改善感覺腓总神经的效果仍优于对照组。见图 2。

**2.2.3 治疗组和对照组的运动正中神经疗效比较**  $I^2=98\%$ ,  $P<0.000\ 01$ , 结果显示两组间差异有统计学意义 ( $P=0.001$ )。MD = 6.94, 95% CI (2.82, 11.07), 说明治疗组改善运动正中神经的效果优于对照组。见图 3。

**2.2.4 治疗组和对照组的运动腓总神经疗效比较**  $I^2=97\%$ ,  $P<0.000\ 01$ , 显示两组间差异有统计学意义 ( $P<0.000\ 01$ )。MD = 6.27, 95% CI (3.58, 8.96), 说明治疗组改善运动腓总神经的效果优于对照组。见图 4。

**2.2.5 治疗组和对照组的显效率比较** 其中有 6 篇文献进行了临床症状疗效判定, 共计 498 例, 其中治疗组 249 例, 对照组 249 例。  $I^2=4\%$ ,  $P=0.39$ , 结果显示差异有统计学意义 ( $P<0.000\ 1$ ), MD = 2.26, 95% CI (1.56, 3.25), 说明  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他运用效果优于单用  $\alpha$ -硫辛酸或依帕司他。见图 5。

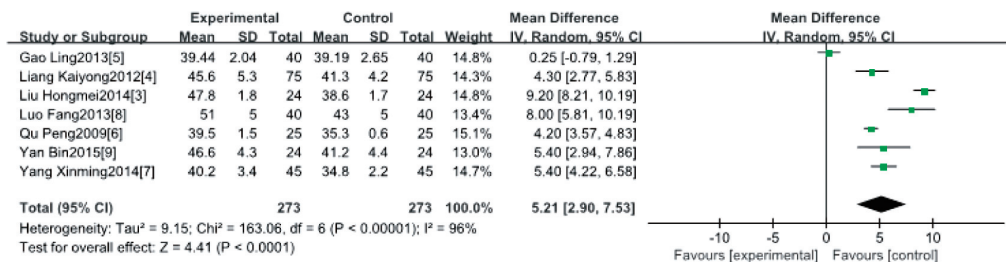


图 2  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 患者的感覺腓总神经变化森林图

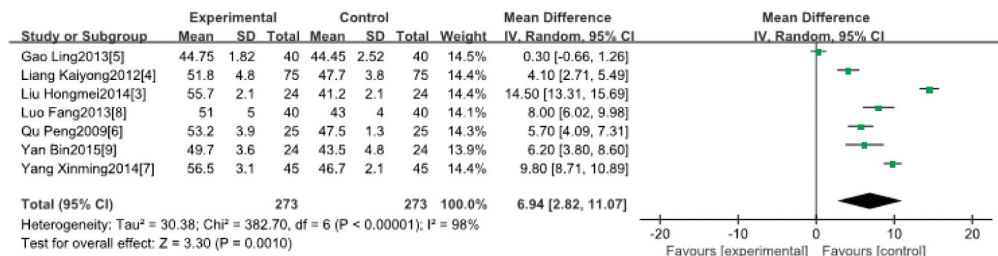


图 3  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 患者的运动正中神经变化森林图

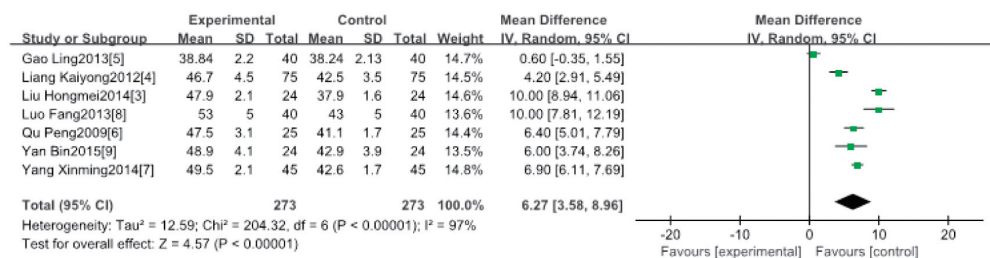


图 4  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 患者的运动腓总神经变化森林图

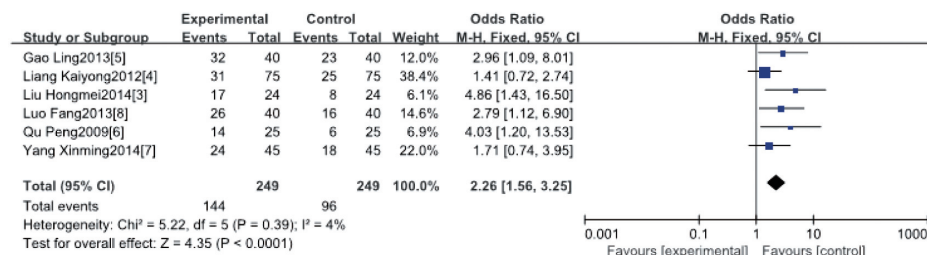


图 5  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 患者显效率比较的森林图

**2.3 发表偏倚** 根据纳入文献各组的临床疗效及显效率绘制的漏斗图,可以看出对称性不明显,存在一定的偏态分布,因此可能存在一定的发表偏倚。

### 3 讨论

糖尿病周围神经病变(DPN)可累及感觉、运动、自主神经,其中以感觉神经最为常见。其主要临床表现为四肢麻木、刺痛、乏力,呈对称性,尤以下肢为著<sup>[10]</sup>。关于该病的发生机制目前尚不明确,可能与氧化应激、多元醇通路激活、糖基化终末产物增多、组织缺血缺氧等相关,其中氧化应激可能是导致 DPN 的最根本原因<sup>[11]</sup>。它主要通过蛋白激酶 C、非酶促糖基化途径、多元醇通路、己糖胺通路来发挥作用。 $\alpha$ -硫辛酸被称为“万能抗氧化剂”,能够通过多种机制减弱氧化应激反应,增加神经血管的血流量,临床研究也表明  $\alpha$ -硫辛酸能够通过抗氧化作用,增加神经传导速度<sup>[12]</sup>。依帕司他是醛糖还原酶抑制剂,它能够抑制细胞内山梨醇的积累,抑制醛糖还原酶的活性,阻断多元醇通路来减轻氧化应激反应。有研究表明依帕司他亦能改善糖尿病周围神经病变患者的神经传导速度<sup>[13]</sup>。

本文运用 Meta 分析的方法对临床上  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效进行了分析。Meta 分析是一种二次研究,通过将多个具有相同研究主题的研究进行定量综合分析,用明确的方法学限制在纳入和排除研究过程中出现的各种偏倚,增大了研究样本量,提高了研究结论的可信度和精确度。本研究共纳入了 7 篇文献,其中 7 篇都描述了感觉和运动神经的传导速度变化,共纳入了 546 例,治疗组 273 例,对照组 273 例。通过 Meta 分析发现,联合运用  $\alpha$ -硫辛酸和依帕司他能够改善 DPN 患者感觉及运动神经的传导速度,效果明显优于单用  $\alpha$ -硫辛酸或依帕司他,差异有统计学意义。其中有 6 篇文献描述了临床症状疗效,同样说明联合组的显效率更高。因此无论从改善 DPN 患者神经传导速度,还是显效率方面来看,联合运用两药改善 DPN 患者症状都更具优势。

各研究均是随机对照试验,其中只有一篇明确描述了随机方法,大部分随机方法不明确,无法判

断随机方法是否正确。各文献均未交代是否分配隐藏,导致可能出现选择及测量偏倚。各文献是否盲法也不清楚,可能出现实施偏倚,试验设计不够严谨,随访、失访未交代。其中有 2 篇清楚描述了不良反应,其余研究均未描述。这些问题都在一定程度上使研究结果产生偏倚,影响结论的真实性和可信性。

### 【参考文献】

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, *et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149.
- [2] Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2011, 2(1): 33-42.
- [3] 刘红梅. 依帕司他联合  $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. *糖尿病新世界*, 2014(16): 17, 19.
- [4] 梁凯勇, 欧小姐, 卢燕琼, 等. 硫辛酸联合依帕司他治疗 DPN 疗效观察[J]. *实用糖尿病杂志*, 2012, 8(3): 46-47.
- [5] 高凌, 杨颖, 田源. 依帕司他联合  $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(8): 684-685.
- [6] 瞿鹏, 曾娇娥.  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变 25 例[J]. *长江大学学报(自科版)医学卷*, 2009, 6(4): 33-34.
- [7] 阳新明. 依帕司他联合  $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. *中国社区医师*, 2014, 30(25): 20, 22.
- [8] 罗方, 胡江平, 李清楚.  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病神经病变临床观察[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40(14): 61-62.
- [9] 颜斌.  $\alpha$ -硫辛酸联合依帕司他治疗 2 型糖尿病周围神经病变临床疗效评价[J]. *中南医学科学杂志*, 2015, 43(2): 169-171, 216.
- [10] 李海斌, 杨生健, 蔡春茂, 等. 甲钴胺和银杏叶联合治疗老年糖尿病周围神经病变 22 例[J]. *东南国防医药*, 2011, 13(4): 362.
- [11] 陈晓倩, 毕艳, 胡云, 等. 糖尿病周围神经病变患病率及危险因素分析[J]. *医学研究生学报*, 2011, 24(10): 1035-1038.
- [12] 罗卓章, 刘红霞, 吴沛镭, 等.  $\alpha$ -硫辛酸联合甲钴胺、前列地尔对糖尿病周围神经病变的治疗疗效观察[J]. *实用糖尿病杂志*, 2014, 10(4): 53-55.
- [13] Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, *et al.* Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(7): 818-825.

(收稿日期: 2016-10-15; 修回日期: 2016-12-22)

(本文编辑: 叶华珍; 英文编辑: 王建东)