

· 论 著 ·

依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效的 Meta 分析*

杨 拯¹, 王 燕², 张 晓¹, 陈建敏^{1△}

(成都医学院: 1. 实验技术教研室; 2. 临床医学系 610081)

摘要:目的 客观评价依帕司他治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的有效性。方法 以依帕司他治疗组与对照组的主观症状改善的比值比(OR)为统计量检索和筛选目前已发表的相关文献,应用 Meta 分析软件包 RevMan5.0 对各研究结果进行数据合并,并进行发表偏倚分析和敏感性分析评价结果的稳定性。对不能进行 Meta 分析的文献和相关指标用描述性方法分析结果。结果 检索到相关文献 10 篇,共 805 例 DPN 患者,各研究结果间存在异质性($P=0.07$),依帕司他治疗 DPN 的症状改善较对照组明显有效($P<0.000 01$),其合并 OR(95%CI)为 8.08(5.04~12.94),发表偏倚分析和敏感性分析结果显示有两项研究存在发表偏倚。相关文献研究提示依帕司他在提高神经传导速度、降低血黏度等方面效果也是明显的。结论 依帕司他能有效减轻 DPN 的各种症状,改善相关实验室指标,值得临床推广应用。

关键词:糖尿病神经病变;Meta 分析;依帕司他

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.08.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)08-0739-03

Treating diabetic peripheral neuropathy with epalrestat: a Meta-analysis*

Yang Zheng¹, Wang Yan², Zhang Xiao¹, Chen Jianmin^{1△}

(Chengdu Medical College: 1. Department of Experimental Technology; 2. Clinical Medicine College, Sichuan 610081, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effect of epalrestat on diabetic peripheral neuropathy(DPN). **Methods** The odds ratio of symptom improving between the treatment and control groups was analyzed. Related published literatures on effect of epalrestat on DPN were fully searched and screened through computed database. The data were extracted for summarizing all the studies, calculating the pooled OR and its 95% confidence interval(95% CI), and testing the overall effects by RevMan5.0. Both publication bias analysis and sensitivity analysis were performed for evaluating the reliability and stability of the meta-analysis. Other indexes in the literatures which were not adapted for meta-analysis were also described. **Results** 10 literatures, totally 805 cases, were obtained. Some heterogeneity were discovered between the studies($P=0.07$). Epalrestat may significantly relieve the symptom of patients with diabetic peripheral neuropathy. Its OR and 95%CI was 8.08(5.04-12.94, $P<0.000 01$). The results of sensitivity analysis and publication bias analysis accounted for the reliability and two studies had publication bias of this meta-analysis. Epalrestat also played a role in raising nerve conduction velocity and reducing blood viscosity according to the results of the literatures. **Conclusion** Epalrestat can effectively relieve DPN symptoms, improve the relative laboratory indexes. It is a better method for DPN treatment.

Key words: diabetic neuropathies; meta-analysis; epalrestat

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一。大约有 2/3 的糖尿病患者合并 DPN。随着心电图和神经传导速度测定的应用,发现了很多 DPN 患者,但目前尚无特异性的治疗手段。依帕司他已广泛用于 DPN 的治疗。国内学者已进行不少关于其疗效的观察,已发表数篇文献。但单个研究的样本量小,其疗效没有被肯定。本文利用循证医学的基本原理和方法对依帕司他治疗 DPN 疗效进行综合分析,旨在提供依帕司他治疗 DPN 疗效的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 已发表的关于依帕司他治疗 DPN 临床观察的病例对照研究文献,以探讨依帕司他治疗 DPN 的有效性。糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 诊断标准;糖尿病患者有下列表现之一者可诊断为 DPN:(1)肢体感觉、运动神经病变表现为蚁行感、麻木、发凉、针刺感或灼烧样疼痛、肌无力;(2)深浅感觉明显减退,跟腱反射、膝反射明显减退或消失;(3)神经传导速度检查示神经传导障碍;(4)排除其他原因引起的周围神经病变。常规处理组为对照组,加用依帕司他为治疗组。观察指标为治疗组和对照组症状改善的比值比(odds ratio, OR)。

1.2 资料来源及筛选 利用关键词“糖尿病、神经病变、依帕司他”等联合检索 Medline、CBM、CNKI、VIP 数据库获得相关中文文献,利用关键词“diabetes、neuropathy、Epalrestat”联合检索 PubMed、FMJS 获取发表的相关外文文献。对所得文献的参考文献也进行仔细的检索。末次检索日期是 2010 年 2 月 4 日。该过程由本文前两位作者单独进行,最后进行汇总,意见分歧时参照原文通过协商解决。

1.3 研究文献的入选标准和排除标准 入选标准:(1)在公开发行的杂志上发表的论文;(2)论文内容包含有依帕司他治疗 DPN 的病例对照研究;(3)论文的一般资料齐全;(4)DPN 诊断明确,治疗组和对照组随机选择,组间性别及年龄差异无统计学意义;(5)治疗效果根据患者的自觉症状及相关实验室检查分为显效、有效和无效,且为计数资料。排除标准:(1)未设立对照组的文献;(2)以计量资料表示治疗效果的研究。

1.4 数据的提取 仔细研究经筛选后符合要求的文献,着重提取研究中两组人群治疗后症状的改善情况、文献作者、发表年限和治疗方案等制表记录。文献的数据收集表格均由两位作者分别独立完成,在数据提取过程中有争议之处,均参照原文讨论并取得一致。

表 1 纳入研究的特征

文献序号	第一作者姓名/发生年份	分组情况	患者年龄(岁)	患者性别(男/女)	治疗前(n)	有效(n)	用药情况
01	谷明军/2008 ^[3]	对照组	不祥	23/21	44	17	维生素 B ₁₂
		治疗组	不祥	24/22	46	39	依帕司他 50 mg
02	郭明仁/2009 ^[4]	对照组	不祥	不祥	70	24	维生素 B ₁ 、维生素 B ₁₂
		治疗组	47±11.5	39/36	75	71	依帕司他 50 mg
03	康后生/2006 ^[5]	对照组	不祥	不祥	18	4	维生素 B ₁₂
		治疗组	不祥	不祥	36	31	依帕司他 50 mg
04	刘君海/2007 ^[6]	对照组	36~70	21/19	40	9	维生素 B ₁₂
		治疗组	35~68	18/22	40	33	依帕司他 50 mg
05	赵禹/2007 ^[7]	对照组	57.3±0.9	11/13	24	7	安慰剂(淀粉)
		治疗组	56.7±0.7	16/14	30	22	依帕司他 50 mg
06	邱奉林/2007 ^[8]	对照组	48.7±9.9	不祥	35	14	维生素 B ₁₂
		治疗组	43.0±10.46	不祥	35	27	依帕司他 50 mg
07	杨科春/2009 ^[9]	对照组	49.1±9.2	28/32	30	17	甲钴胺
		治疗组	不祥	不祥	30	27	依帕司他 50 mg
08	李平/2005 ^[10]	对照组	51(17~70)	40/38	39	21	维生素 B ₁ 、维生素 B ₁₂
		治疗组	不祥	不祥	39	31	依帕司他 50 mg
09	陆新/2005 ^[11]	对照组	56.0±9.5	25/15	40	21	脉络宁
		治疗组	58.0±8.6	28/14	42	34	依帕司他 50 mg
10	缪东军/2008 ^[12]	对照组	57.9±7.2	25/21	46	24	维生素 B ₁₂
		治疗组	58.2±6.8	24/22	46	40	依帕司他 50 mg

1.5 纳入文献质量评价 由两名评价者(杨拯、王燕)根据纳入、排除标准独立筛选文献并通过讨论解决分歧。根据随机方法、盲法等标准进行质量评价。随机方法分 3 个等级:(1)随机正确;(2)随机方法未描述;(3)随机不正确。盲法分 3 个等级:(1)正确(Adequate);(2)未描述(Unclear);(3)不正确。根据以上标准将纳入的研究分为 3 个等级:A(低度偏倚)所用的评价指标均正确;B(中度偏倚)有一项或一项以上指标未描述;C(高度偏倚)有一项或一项以上指标不正确或未使用。

1.6 统计学处理 利用 Q 检验进行异质性分析^[1], Q 值服从自由度为 K-1 的分布(纳入的研究个数为 K), $P \geq 0.10$ 表示各研究结果是同质的。对无显著异质性的研究结果采用 M-H 固定效应模型(Fixed effect model)进行数据合并,计算合并 OR 值及其 95%CI;若各研究间存在明显的异质性则采用 D-L 随机效应模型(random effect model, REM)进行数据合并,计算合并 OR 值及其 95%CI。并对合并 OR 值进行显著性检验,校检标准 $P < 0.05$ 视为有统计学意义。以上计算由 Meta 分析软件包 RevMan5.0 完成。以 Meta 分析结果中的治疗组与对照组总有效率的 OR 值为横坐标,以实验的样本数为纵坐标绘出漏斗图,在没有偏倚的情况下,呈现对称的倒漏斗状;如果存在偏倚,就会出现图形缺口^[2]。采用不同效应模型进行分析,考察改变分析方式对结果的影响,即通过纳入或排除某些低质量文献,利用森林图分析该 Meta 分析的稳定性。

2 结果

2.1 纳入研究的一般特征与质量评价 初检出可能相关文章 50 篇,其中外文 6 篇。通过阅读文题、摘要及全文,排除不符合纳入标准的文献 40 篇,最终纳入 10 个 RCT^[3-12],符合标准的全部为中文文献。各研究例数最多者 75 例,最少者 18 例,共 805 例 DPN 患者。各研究实验期为 8~24 周。纳入研究的方法学质量:A 级 0 篇,B 级 8 篇,C 级 2 篇。各研究实验组与对照组基线相似性较好,见表 1、2。

2.2 Meta 分析 利用 Q 检验进行异质性分析, $P = 0.07$ ($Q = 16.06, df = 9$),表明研究间异质性明显,应使用 D-L REM 进行数据合并。从图 1 可见 10 个研究实验的 95%CI 横线均与无效竖线不相交,表明该 10 个研究结果认为依帕司他治疗组和

对照组在治疗 DPN 的过程中疗效差异有统计学意义。其合并 OR(95%CI)为 8.08(5.04~12.94),合并效应量的检验 $Z = 8.86, P < 0.000 01$ 。根据此分析结果,可认为依帕司他治疗 DPN 疗效好。绘制漏斗图(图 2),可以看到漏斗图两边不对称,存在发表偏倚。

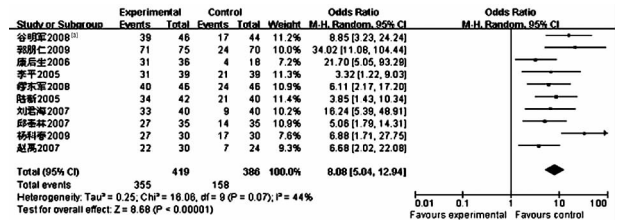


图 1 依帕司他治疗 DPN 疗效的 Meta 分析标准森林图

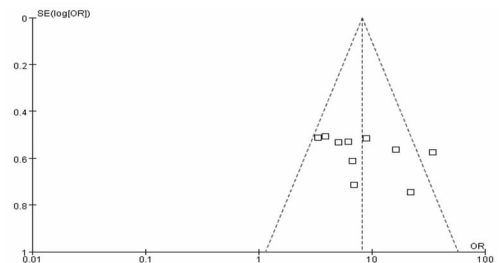


图 2 依帕司他治疗 DPN 疗效的 Meta 分析标准漏斗图

2.3 敏感性分析 敏感性分析是用来分析研究结论的稳定性如何的分析方法^[13],原始研究的质量影响着 Meta 分析的质量,改变方法进行分析的结果和原结果差异的大小说明了该 Meta 分析的稳定性,是否存在发表偏倚。敏感性分析的一种方法是通过纳入或排除某些资料,即排除低质量文献,利用森林图进行分析。从表 2 可以看出第 2、3 项研究质量偏低,因此将这两项剔除,进行敏感性分析。图 3 为改变样本量后的 Meta 分析结果,结果显示: $P = 0.54$ ($Q = 5.98, df = 7, I^2 = 0\%$),表明各研究间没有异质性。其合并 OR(95%CI)为 6.16(4.22~8.97),合并效应量的检验 $Z = 9.46, P < 0.000 01$ 。与初步分析结果不一致,说明第 2、3 项研究具有高度偏倚。图 4 为敏感

性分析的 Meta 分析漏斗图, 图形基本对称。

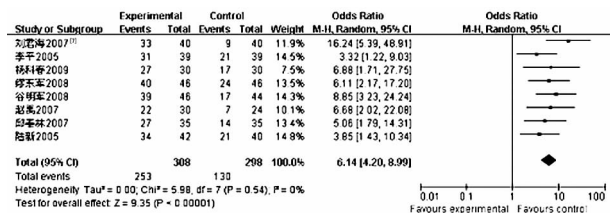


图 3 依帕司他治疗 DPN 疗效的敏感性 Meta 分析标准森林图

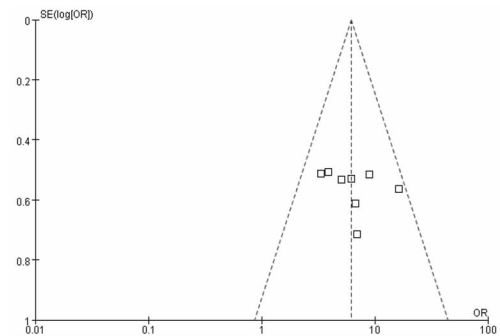


图 4 依帕司他治疗 DPN 疗效的敏感性 Meta 分析标准漏斗图

表 2 纳入研究的质量

纳入研究	随机方法	盲法	随访	等级
谷明军 ^[3]	Adequate	Adequate	No	B
郭明仁 ^[4]	Unclear	Not Used	No	C
康后生 ^[5]	Unclear	Not Used	No	C
刘君海 ^[6]	Adequate	Not Used	No	B
赵禹 ^[7]	Adequate	Not Used	No	B
邱奉林 ^[8]	Adequate	Not Used	No	B
杨科春 ^[9]	Adequate	Not Used	No	B
李平 ^[10]	Adequate	Not Used	No	B
陆新 ^[11]	Adequate	Not Used	No	B
廖东军 ^[12]	Adequate	Not Used	No	B

3 讨论

DPN 是糖尿病最常见的并发症之一, 伴有不同程度的周围神经病变和植物神经病变, 出现疼痛、肢体麻木、感觉及运动障碍等症状^[14], 目前尚无特殊治疗手段。发病机制有: (1) 血管学说, 由于高血糖导致微血管病变, 供应营养神经的血管发生病变而闭塞, 导致神经营养障碍, 加之神经细胞肿胀引起退行性病变^[15]; (2) 代谢学说, 由于血糖长期持续升高致细胞内山梨醇增多, 肌醇减少, 糖化蛋白产物增多及脂代谢异常等引起神经病变; (3) 免疫介导学说, 血糖可直接作用于神经纤维, 抑制胆碱能系的传递, 抑制乙酰胆碱酯酶和胆碱乙酰转移酶。糖尿病神经病理学检查证实, DPN 的主要病理变化是轴突萎缩变性, 甚至消失, 髓鞘节段性或弥散性皱缩或脱髓鞘^[16]。

依帕司他是一种羧酸衍生组织物, 是近年来广泛应用于临床的一种醛糖还原酶抑制剂, 它通过抑制醛糖还原酶活性而减少周围神经组织山梨醇和果糖的蓄积, 从而改善周围神经传导速度, 减轻或缓解 DPN 患者自觉症状^[17]。本文利用循证医学的基本原理和方法对依帕司他治疗 DPN 疗效进行综合分析, 旨在提供依帕司他治疗 DPN 疗效的循证医学证据。

本文利用循证医学方法——系统评价对当前已发表的关于依帕司他治疗 DPN 的研究文献进行定量的综合分析, 增大样本含量, 提高检验效能, 得到更加接近真实的结果。纳入

Meta 分析的研究文献 10 篇, 共 805 例 DPN 患者。结果提示较之对照组依帕司他能明显减轻 DPN 患者的各种症状 (OR = 8.08, P < 0.000 01)。发表偏倚分析和敏感性分析结果显示有两项研究存在发表偏倚。10 篇文献中有 7 篇文献^[1, 5-10]进行了两组周围神经传导速度的比较, 结果治疗组的周围神经传导速度较对照组有明显改善 (P < 0.05)。10 项研究中共有 3 篇文献^[8, 12-13]报道了 10 例患者出现轻微不良反应, 主要是出现恶心等, 均在停药后症状消失, 未作特殊处理, 表明依帕司他治疗 DPN 安全、有效。系统评价相关文献得到依帕司他能有效改善 DPN 患者神经传导速度和血液流变学指标。综上所述, 依帕司他是一种疗效肯定的治疗 DPN 的药物, 值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 魏丽娟, 董惠娟. Meta 分析中异质性的识别与处理[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(4): 449-450.
- [2] 李河, 麦劲壮, 方积乾, 等. Meta 分析中漏斗图的绘制[J]. 循证医学, 2007, 7(2): 101-106.
- [3] 谷明军, 成艳. 醛糖还原酶抑制剂治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(10): 1461-1462.
- [4] 郭明仁. 依帕司他片治疗糖尿病周围神经病变 75 例疗效观察[J]. 吉林医学, 2009, 30(17): 2000-2001.
- [5] 康后生, 陈敏, 李玲, 等. 依帕司他片治疗糖尿病周围神经病变患者的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(9): 640.
- [6] 刘君海, 郭行端, 余少灵, 等. 依帕司他片治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 吉林医学, 2007, 28(7): 884-885.
- [7] 赵禹, 张雅杰, 张春香, 等. 依帕司他在治疗糖尿病周围神经病变中的疗效[J]. 内蒙古医学杂志, 2007, 39(7): 799-801.
- [8] 邱奉林, 万国琳. 依帕司他片治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(4): 81, 86.
- [9] 杨科春, 沈默宇, 成金罗. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(1): 61-62.
- [10] 李平, 李晶, 赵鸾英. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(8): 60-62.
- [11] 陆新. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 现代中西杂志, 2005, 3(7): 607-608.
- [12] 廖东军, 郭仕林. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变临床疗效探讨[J]. 中国实用医药, 2008, 3(19): 102-103.
- [13] 孙福红, 魏水易, 许白, 等. 随机对照试验 Meta 分析的质量评价[J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(1): 31-36.
- [14] 靖泽友, 李华, 黄伟. 前列腺素 E1 脂微球载体联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变 68 例报道[J]. 重庆医学, 2008, 37(21): 2485-2486.
- [15] Wooten K. Clinical features and electrodiagnosis of diabetic peripheral neuropathy in the dysvascular patient [J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2009, 20(4): 657-676.
- [16] 曾智玲. 前列地尔与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变 40 例疗效观察[J]. 重庆医学, 2007, 36(20): 168-169.
- [17] Ohmura C, Watada H, Azuma K, et al. Aldose reductase inhibitor, epalrestat, reduces lipid hydroperoxides in type 2 diabetes [J]. Endocr J, 2009, 56(1): 149-156.