

# 甲钴胺对比 $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效的Meta分析<sup>△</sup>

唐静\*,刘琛,闫素英\*(首都医科大学宣武医院药剂科,北京 100053)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3800-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.21

**摘要** 目的:系统评价甲钴胺对比 $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBASE、PubMed、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,收集甲钴胺(试验组)对比 $\alpha$ -硫辛酸(对照组)治疗 DPN 疗效的随机对照试验(RCT),对纳入研究进行资料提取和质量评价后,采用 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 11 项 RCT,合计 940 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者总有效率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.17,95%CI(0.12,0.24), $P<0.001$ ]。结论: $\alpha$ -硫辛酸治疗 DPN 的疗效优于甲钴胺。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。

**关键词** 甲钴胺; $\alpha$ -硫辛酸;糖尿病周围神经病变;疗效;Meta 分析

## Efficacy of Mecobalamin versus $\alpha$ -Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: a Meta-analysis

TANG Jing, LIU Chen, YAN Su-ying (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of mecobalamin versus  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of DPN, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, EMBASE, PubMed, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about mecobalamin (test group) vs.  $\alpha$ -lipoic acid (control group) in the treatment of DPN were collected. After quality evaluation and data extraction, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistics software. RESULTS: A total of 11 RCT were included, involving 940 patients. Results of Meta-analysis showed the total effective rate in test group was significantly lower than control group, there were significant difference in 2 group [OR=0.17, 95% CI(0.12, 0.24),  $P<0.001$ ]. CONCLUSIONS: The efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid is better than mecobalamin in the treatment of DPN. Due to the limit of methodological quality and sample size, it remains to be further verified with more rigorously designed and long-term follow-up of large-scale RCT.

**KEYWORDS** Mecobalamin;  $\alpha$ -lipoic acid; Diabetic peripheral neuropathy; Efficacy; Meta-analysis

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,发病率可高达90%<sup>[1]</sup>,临床表现为手套、袜筒式感觉障碍,并伴疼痛、麻木、发凉、无力及肌萎缩等症状<sup>[2]</sup>。DPN给患者带来极大地肉体和精神上的痛苦,严重影响糖尿病患者的寿命和生活质量。目前,该病主要的治疗方法有免疫抑制治疗、改善微循环治疗、营养修复神经治疗和中药治疗等。甲钴胺是治疗DPN经典、传统的药物,此外还有多种药物如前列腺素E<sub>1</sub>、西洛他唑、依帕司他等也可用于治疗DPN,但这些药物的疗效不一。随着临床研究的深入,DPN的氧化应激原理逐步得到了认可,多项临床试验证实,作为强力抗氧化剂的 $\alpha$ -硫辛酸治疗DPN的疗效较好<sup>[3]</sup>;但是国内外尚缺乏大规模、多中心的随机对照试验(RCT)加以验证,系统评价也很少。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了甲钴胺对比 $\alpha$ -硫辛酸

治疗DPN的疗效,以为临床治疗提供更可靠的循证医学依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排出标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,无论是否采用盲法;结局测量指标相同,且均在疗程结束时测量。语种限定为中文和英文。

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,均有四肢自发性疼痛及感觉障碍、发凉等周围神经病变。患者性别和年龄不限。

1.1.3 干预措施 两组患者治疗期间均给予饮食控制、口服降糖药物或使用胰岛素等常规治疗。在此基础上,试验组患者给予甲钴胺;对照组患者给予 $\alpha$ -硫辛酸。

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 $\geq 5$  m/s;有效:自觉症状改善,跟腱反射有所好转,神经传导增加 $< 5$  m/s;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<sup>[4]</sup>。总有效率=(显效例数+

<sup>△</sup> 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04Y023046)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-83198832。E-mail:tangjing0923@aliyun.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:010-83198682。E-mail:yansuying10@sina.cn

有效例数)/总例数×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;③重复检出或发表的文献;④不能提供有效数据用于Meta分析的文献;⑤文献质量较差或数据不完整的研究。

### 1.2 检索策略

计算机检索 Medline、EMBase、PubMed、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库,检索时限均为各数据库建库起至2014年4月。中文检索词包括:“甲钴胺”“甲基维生素B<sub>12</sub>”“钴胺酰胺类”“弥可保”“托普优”“怡维康”“怡神保”“唐信”“爱听保”“悦敏兴”“奇信”“曲力”“乐亢”“洛唐”“弥尔神”“泛敏补”“麦拓”“欧维”“弥诺”“加利保”“亚宝力维”“成强”“代芳”“爱柯保”“博可保”“禾保”“博迪同”“兆敏欣”“糖尿病神经病变”“糖尿病周围神经病变”“糖尿病性周围神经病变”;英文检索词包括:“Cobamides”“Methylcobalamin”“Mecobalamin”“Methyl vitamin B<sub>12</sub>”“Cobamamide”“Cyanocobalamin”“Hydroxocobalamin”“Diabetic neuropathies”“Diabetic neuropathy”“Diabetic neuropath”“Neuropathy”“Neurologic disease”“Peripheral neuropathy”。所有检索均采用主题词检索。

### 1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 文献的检索及资料提取由两位研究者经统一培训后按规范的评价方法独立评价,完成后对资料进行交叉核对,根据提取的资料总结每项纳入研究的特征。提取的信息包括:①第一作者和发表年份;②患者特征(年龄、性别);③干预措施(试验组与对照组的用药方案、患者人数及疗程);④失访人数;⑤结局指标(总有效率)。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane系统评价员手册5.1版推荐的偏倚风险评价工具进行评价,对是否采用随机方法、是否分配隐藏、是否采用盲法、是否报道退出和失访、是否选择性报道结果进行质量评价。质量评价由两位研究者独立完成。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)表示,为效应分析统计量,区间估计采用95%可信区间(CI)。采用 $q$ 检验对纳入研究进行异质性检验;若各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采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 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,其中Cochrane图书馆检出13篇,PubMed检出31篇,EMBase检出109篇,Medline检出24篇,中国生物医学文献数据库检出1903篇,中国期刊全文数

据库检出1886篇,万方数据库检出1904篇。通过阅读文献题目及摘要,排除动物实验244篇,剔除重复文献1446篇;进一步阅读全文,排除对照药不是 $\alpha$ -硫辛酸、不能提供有效数据以及未采用随机分组的研究,最终纳入11篇(项)RCT<sup>[5-15]</sup>,合计940例患者,其中试验组465例,对照组475例。试验组患者给予甲钴胺0.5/1.0 mg,每日1次/每周3次,静脉注射或0.5 mg每周3次肌内注射;对照组患者给予 $\alpha$ -硫辛酸600 mg,每日1次,静脉滴注。两组患者年龄35~83岁,疗程2~4周。

### 2.2 方法学质量评价结果

共纳入11项RCT,各研究基线情况相似。11项研究均提及了“随机”,均未提及具体的分配隐藏方案,均未提及是否采用盲法,也均未提及是否选择性报道结果,均报道退出和失访<sup>[5-15]</sup>。文献整体质量不高。

### 2.3 Meta分析结果

11项研究(共940例患者)报道了总有效率<sup>[5-15]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.22, I^2 = 24\%$ ),采用固定效应模型合并效应进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR = 0.17, 95%CI(0.12, 0.24),  $P < 0.001$ ]。按照甲钴胺不同剂量,进一步行亚组分析,结果详见表1。由表1可知,不同剂量的甲钴胺总有效率与 $\alpha$ -硫辛酸比较,差异均有统计学意义。

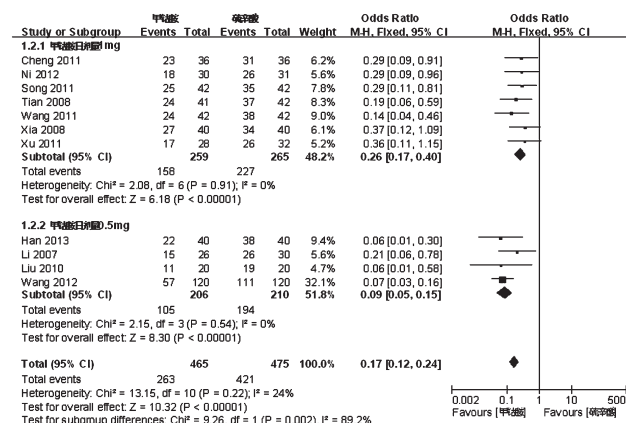


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rates in 2 groups

表1 甲钴胺亚组分析结果

Tab 1 Results of mecobalamin subgroup analysis

剂量,mg	纳入研究个数	例数	OR(95%CI)	效应模型	P
1	7 <sup>[5-10,12-14]</sup>	524	0.26(0.17,0.40)	固定模型	<0.001
0.5	4 <sup>[5-6,11,15]</sup>	416	0.09(0.05,0.15)	固定模型	<0.001

### 2.4 安全性

本次Meta分析纳入的RCT中,仅有1项研究报道了患者发生恶心的不良反应<sup>[7]</sup>。纳入人群为浙江省舟山市某医院患者,两组患者不良反应发生率均为2.38%,提示两药安全性相当。

## 2.5 发表偏倚分析

选取总有效率为指标,以标准误的倒数 $SE[\log(OR)]$ 为纵坐标、OR为横坐标,绘制倒漏斗图,详见图2。结果,各研究散点分布均匀,表明本研究无明显的发表偏倚。

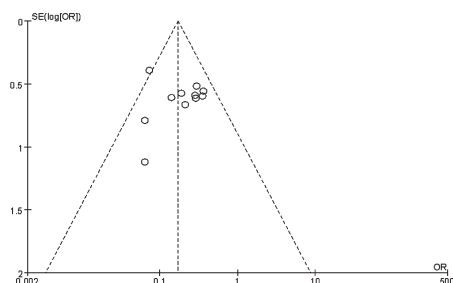


图2 总有效率的倒漏斗图

Fig 2 Inverted funnel plot of total effective rates

## 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明确,目前公认与血管学说、代谢性学说、免疫学说、神经营养因子学说、蛋白合成及轴突转运学说、基因学说等六大学说有关<sup>[16]</sup>。临床用于治疗DPN的药物很多,且均具有一定疗效。甲钴胺是一种内源性的辅酶B<sub>12</sub>,在高半胱氨酸合成蛋氨酸的过程中起辅酶作用,促进髓鞘的主要结构磷脂酰胆碱合成,从而修复受损的神经细胞,改善神经传导速度。 $\alpha$ -硫辛酸是丙酮酸脱氢酶复合体的辅助因子,可增加 $Na^+-K^+$ -ATP酶活性,恢复周围神经能量消耗的主要通道,同时保护血管内皮,提高神经滋养血管的血流量,显著改善神经缺血、缺氧状态<sup>[9]</sup>。糖尿病并发症统一机制学说<sup>[17]</sup>指出,线粒体呼吸链超氧化物产生过多是高糖介导组织损伤的主要原因,这为抗氧化剂治疗DPN提供了理论依据。

本系统评价共纳入11项研究,合计940例患者。Meta分析结果显示, $\alpha$ -硫辛酸对于改善DPN患者自觉症状、神经系统体征以及神经传导速度的总有效率显著高于甲钴胺。安全性方面,甲钴胺和 $\alpha$ -硫辛酸在治疗过程中均未出现严重的不良反应,提示两药均具有较好的安全性。

本研究纳入的文献均为RCT,但文献数量较少,且文献质量不高,对研究结果的准确性和论证强度造成一定的影响。因此,需要更多具有良好试验设计的多中心、大样本、随机、双盲并长期随访的RCT,以及在此基础上进行高质量的Meta分析,才能得到更为可靠、更有意义的结论,以为临床治疗提供参考。

## 参考文献

- [1] 中华中医药学会.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.
- [2] 张世有,张雯.糖尿病周围神经病变发病机制及治疗进展[J].中国老年保健医学,2014,12(3):67.
- [3] 章晓燕,刘芳,贾伟平. $\alpha$ -硫辛酸与糖尿病周围神经病变[J].国外医学内分泌学分册,2005,25(4):262.
- [4] 孙素红,张宏生.糖尿病周围神经病变的临床疗效评定标准归类及分析[J].广西中医学院学报,2007,10(3):88.
- [5] 韩静,卜一珊. $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的治疗效果分析[J].中国新药杂志,2013,22(6):695.
- [6] 王翠丽,李奇.硫辛酸治疗痛性糖尿病神经病变临床观察[J].中国临床医生,2012,40(8):29.
- [7] 宋效成,凌桂梅,谢秋平. $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变84例临床观察[J].内科,2011,6(5):413.
- [8] 王学通. $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病[J].中国医药指南,2011,9(35):252.
- [9] 徐文俭,刘国峰,孙顺成. $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变60例疗效观察[J].中国临床新医学,2011,4(11):1042.
- [10] 成俊英. $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J].中国现代医生,2011,49(21):57.
- [11] 刘建芝,李玉林. $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的40例临床观察[J].医学信息,2010,24(9):2408.
- [12] 夏威,张菱,文世林. $\alpha$ -硫辛酸治疗老年2型糖尿病周围神经病变的观察[J].中国误诊学杂志,2008,8(24):5867.
- [13] 田峰,杨小红,张大敏. $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变42例临床观察[J].实用医学杂志,2008,24(12):2158.
- [14] 倪艳红,吴阳. $\alpha$ -硫辛酸与甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效对比观察[J].中外健康文摘,2012,9(23):204.
- [15] 李忠亮,江正祥. $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的影响[J].中国医药导报,2007,4(5):65.
- [16] 张国华,廖晓凌,林杰,等.糖尿病性神经病发病机制研究进展[J].临床荟萃,2003,18(21):1247.
- [17] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. *J Diabetes*, 2005, 54(6):1615.

(收稿日期:2014-11-19 修回日期:2015-07-20)

(编辑:刘柳)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅