

活血化癥药治疗糖尿病下肢血管病变疗效的 Meta 分析

么俊鹏¹, 马显军²(天津市宁河区中医医院脑病科¹, 心血管糖尿病科², 天津 301500)

摘要: 目的 系统评价活血化癥药治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效。方法 计算机检索 CNKI、CBM、Pubmed、Embase、Cochrane 等数据库中有关活血化癥药治疗糖尿病下肢血管病变的相关文献, 时间设置建库至 2020 年 12 月 31 日, 筛选符合条件的文献, 分析活血化癥药治疗糖尿病下肢血管病变的效果。结果 最终纳入 12 篇文献, 各研究无异质性 ($P>0.1$, $I^2<40\%$), 采用固定效应模型分析; Meta 分析显示, 中药组临床疗效优于对照组 ($OR=4.13$, $95\%CI: 2.95-5.79$, $P<0.05$), 且漏斗图和 Egger 检验显示各研究间无明显发表偏移。结论 活血化癥药治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效可靠, 但需要临床进一步了解此类中药的作用。

关键词: 糖尿病; 下肢血管病变; 活血化癥药

中图分类号: R259

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.18.021

文章编号: 1006-1959(2021)18-0078-06

Meta-analysis of the Curative Effect of Huoxuehuayu Drugs in Treating Diabetic Lower Extremity Vascular Disease

YAO Jun-peng¹, MA Xian-jun²(Department of Cardiovascular Diabetes¹, Department of Encephalopathy², Tianjin Ninghe District Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 301500, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy of Huoxuehuayu drugs in treating diabetic lower extremity vascular disease. Methods A computer search of the relevant literature on the treatment of diabetic lower extremity vascular diseases with Huoxuehuayu drugs in CNKI, CBM, Pubmed, Embase, Cochrane, etc. The time was set to build the database until December 31, 2020. The documents that met the conditions were screened and the effect of Huoxuehuayu drugs on the treatment of diabetic lower extremity vascular diseases was analyzed. Results Twelve articles were finally included, and there was no heterogeneity in each study ($P>0.1$, $I^2<40\%$), and the fixed effects model was adopted; Meta-analysis showed that the clinical efficacy of the Chinese medicine group was better than that of the control group ($OR=4.13$, $95\%CI: 2.95-5.79$, $P<0.05$), and the funnel plot and Egger test showed that there was no significant publication deviation between the studies. Conclusion The clinical efficacy of Huoxuehuayu drugs in treating diabetic lower extremity vascular disease is reliable, but further clinical understanding of the role of such traditional Chinese medicines is needed.

Key words: Diabetes; Lower limb vascular disease; Huoxuehuayu drugs

下肢动脉病变 (lower limb vascular disease) 是糖尿病 (diabetes) 的常见并发症, 是导致患者截肢的重要原因之一, 给患者及其家人造成严重的经济负担和生活负担。目前糖尿病下肢血管病变治疗措施包括降糖、降压、降脂、运动康复锻炼等基础治疗, 西洛他唑、沙格雷酯等具有扩张血管、抗血小板等多重药理作用的对症治疗以及外科手术等治疗^[1]。众多治疗药物和措施可一定程度上延缓疾病的进展, 减少患者痛苦, 改善生活质量。活血化癥类中药是中医治疗血瘀证的常用药物, 可用于中医消渴病、胸痹心痛病等多种疾病。现代研究表明, 活血化癥类中药具有抗血小板聚集、扩张血管、改善循环等多种药理作用。在临床中, 使用降糖、降压、降脂、抗血小板等药物同时, 加用活血化癥类中药治疗糖尿病下肢血管疾病具有较好的临床疗效。但目前研究报道其疗效差异较大, 且目前的研究多为小样本、单中心研究, 结论缺乏大规模临床数据证明其有效性。基于此, 本研究检索国内外主要医学数据库中

现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索中国知网全文期刊数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Pubmed、Embase 及 Cochrane 数据, 时间设置建库以来至 2020 年 12 月 31 日 (数据更新至 2020 年底), 并根据阅读的相关文献中参考文献追溯其他数据库来源的文献。检索词包括药物部分: 活血、化癥、破血、逐瘀、行血等代表具有中医活血化癥功效的中医特征词汇, 疾病部分包括: 糖尿病、消渴合并坏疽、糖尿病下肢血管病变、消渴合并脉痹等具有糖尿病足特点的词汇。英文检索词包括: Diabetic Feet、Feet, Diabetic, Foot, Diabetic, Foot Ulcer, Diabetic, huoxue, huayu, poxue, zhuyu, quyu, hexue, xingxu。中国知网检索式: SU=('活血'+ '化癥'+ '破血'+ '逐瘀'+ '行血')*('糖尿病'+ '消渴')*('下肢血管病变'+ '坏疽'+ '脉痹'); Pubmed 检索式: (((Foot, Diabetic[Title/Abstract]) OR (Diabetic Feet [Title/Abstract])) OR (Feet, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Foot Ulcer, Diabetic [Title/Abstract])) OR ("Diabetic Foot/therapy" [Mesh]) AND (((("huoxue"[Title/Abstract] OR "huayu" [Title/Abstract] OR "poxue" [Title/Abstract] OR "

作者简介: 么俊鹏 (1985.3-), 女, 河北唐山人, 硕士, 住院医师, 主要从事中医内科及针灸研究

zhuyu" [Title/Abstract] OR "quyu" [Title/Abstract] OR "hexue" [Title/Abstract] OR "xingxue" [Title/Abstract] AND (humans [Filter]) AND ((clinical [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR random* [Title/Abstract] OR random allocation [MeSH Terms] OR therapeutic use [MeSH Subheading])。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①具有明确诊断标准（包括糖尿病诊断标准或糖尿病病史，有客观的下肢动脉病变的诊断标准或糖尿病足诊断标准）；②具有明确的临床疗效判断标准（应包括主观的临床疗效判定标准和血管情况判定的客观标准）；③随机临床对照研究，无论是否采用隐蔽分组、盲法；④治疗组药物治疗包括活血化瘀类中药，单方或复方制剂，口服、外用、注射剂等剂型，对照组采用除活血化瘀药之外的其他药物，且不包括任何活血化瘀药；⑤各组患者治疗措施包括降糖、降压等基础治疗措施，且年龄、性别、病程等数据具有可比性

1.2.2 排除标准 ①综述、系统评价、个人经验、病例报道、用药规律等相关非临床对照研究文献；②重复发表文献，纳入数据较完整的文献；③动物、细胞、组织学研究等非临床研究文献，回顾性分析文献，以及危险因素、预后相关的文献等。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价 文献筛选及数据提取由两人采用背对背方式独立进行评价，依据纳入、排除标准阅读文献题目、摘要、原文等相关信

息，有争议的文献由第 3 人评价，共同商讨是否纳入研究。文献质量评价采用 Cochrane 系统评价手册 5.3 中有关 RCT 质量评价方法进行，评价内容包括随机分组方法、分配隐藏、盲法、结果评价、结局数据完整性、选择性报道、其他偏移等。

1.4 统计学分析 纳入指标均采用二分类变量分析，临床疗效指标分为有效、无效，其中痊愈、显效、有效等非无效指标合并为有效，比较各研究间的有效性。采用 Revman5.3 进行文献质量评价及生成森林图等指标。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)分析统计量，各效应量均为 95%可信区间(confident interval, CI)。异质性检验采用 I^2 检验和 Q 检验，无明显异质性($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 40\%$)采用固定效应模型，有异质性($P < 0.10$, $I^2 > 40\%$)采用随机效应模型。发表偏移采用漏斗图及 Egger 检验，敏感性分析采用逐项剔除法了解研究结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献筛选流程 CNKI 共检索文献 865 篇，CBM 706 篇，Embase 40 篇，Pubmed 38 篇，Cochrane 151 篇，其他途径 0 篇。删除重复文献，排除不相关文献，阅读题目、摘要，删除非中药治疗文献、综述、个案、基础研究、回顾性研究、非对照研究、以及治疗组和对照组均包含活血药物的文献，获取原文，参照诊断标准、纳入排除标准等，最终纳入文献 12 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 文献基本特征 纳入文献的作者、时间、有效、无效病例数、安全性评价等特征见表 1。

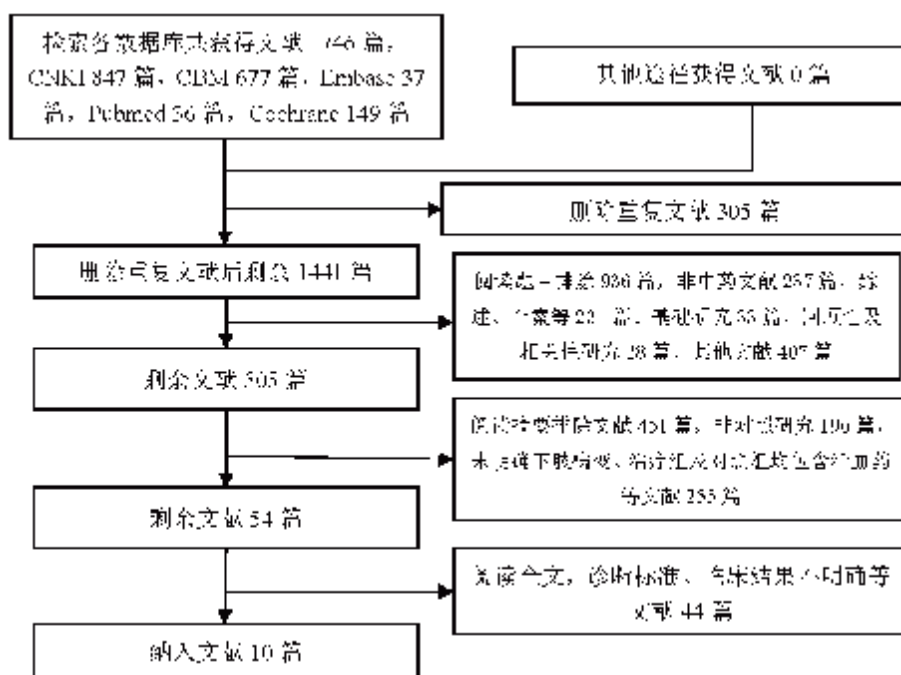


图 1 文献筛选流程

表1 纳入文献基本特征

序号	作者	时间	中药组疗效		对照组疗效		安全性评价(有/无)
			有效	无效	有效	无效	
1	闫涛 ^[2]	2010	40	12	11	37	有
2	姜涛 ^[3]	2011	12	6	5	13	有
3	邓建华 ^[4]	2014	47	6	44	5	无
4	李清云 ^[5]	2016	54	2	46	13	无
5	刘进 ^[6]	2016	70	11	49	30	无
6	陈洪艳 ^[7]	2017	48	12	33	27	无
7	郭梅珍 ^[8]	2017	28	2	27	3	有
8	陈焱 ^[9]	2019	51	2	43	9	无
9	李杰 ^[10]	2019	47	3	40	10	有
10	唐敏 ^[11]	2019	50	3	40	12	无
11	赵金超 ^[12]	2020	28	2	25	5	有
12	陈铁林 ^[13]	2020	28	2	22	8	无

2.3 临床疗效评价 12篇文献均提及临床疗效,各研究见无明显异质性($P=0.31>0.1$, $I^2=13\%<40\%$),采用固定效应模型分析。中药组566例,有效病例503例,有效率88.9%,对照组557例,有效病例385例,有效率69.1%,中药组临床疗效优于对照组($OR=4.13$, $95\%CI:2.95\sim5.79$, $P<0.05$),见图2。

2.4 发表偏移 漏斗图显示,图形基本对称,见图3;

Egger检验显示, $t=0.43$, $P=0.69$,见图4;逐项剔除影响本次研究的稳定性因素,所有结果均在可信区间内,研究结果稳定,见图5、表2。

2.5 文献质量评价 采用Revman5.3手册中的有关标准针对文献质量进行评价,结果表明,纳入研究检测偏移、选择偏移风险较低,选择偏移、实施偏移、数据完整性等风险较高,见图6。

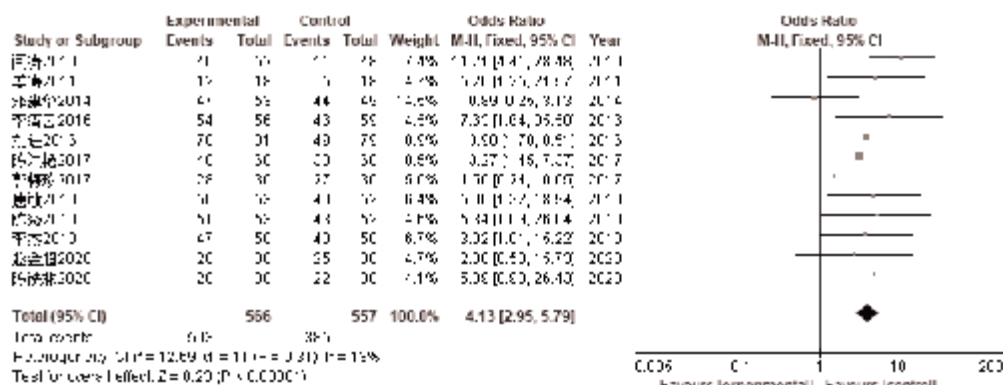


图2 活血化瘀药治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效

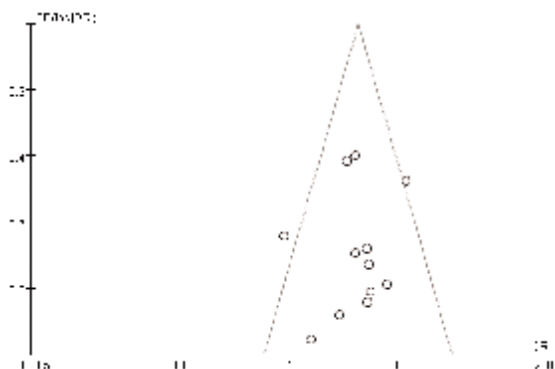


图3 活血化瘀药治疗糖尿病下肢血管病变有效率漏斗图

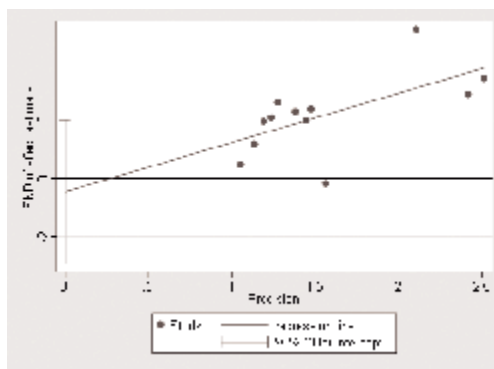


图4 活血化瘀药治疗糖尿病下肢血管病变有效率发表偏移 Egger 图

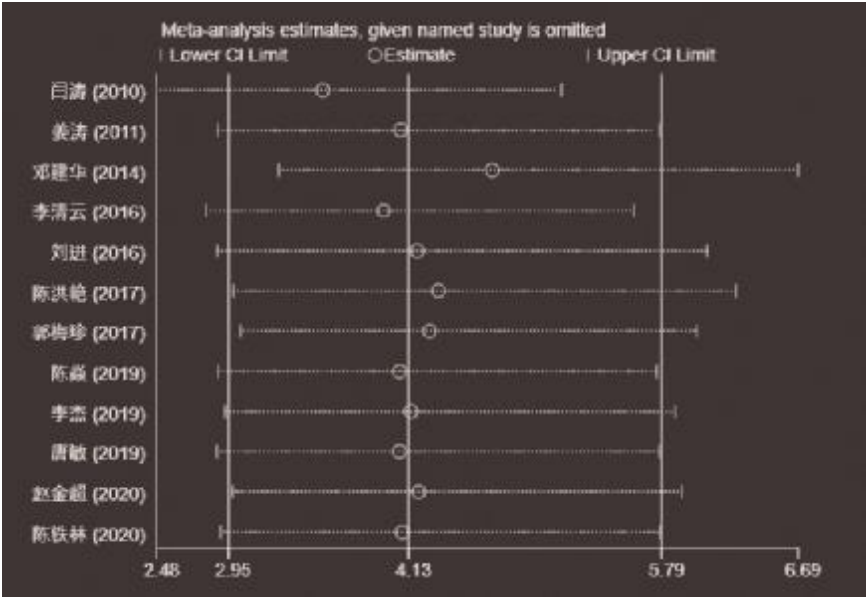


图 5 活血化瘀药治疗糖尿病下肢血管病变的敏感性分析图

表 2 活血化瘀中药治疗糖尿病下肢血管病变敏感性分析表

剔除研究	估计值	95%CI		剔除研究	估计值	95%CI	
		下限值	上限值			下限值	上限值
闫 涛	3.53	2.41	5.19	陈 焱	4.10	2.85	5.88
姜 涛	4.10	2.85	5.90	李 杰	4.18	2.90	6.02
邓建华	4.77	3.28	6.94	唐 敏	4.09	2.84	5.90
李清云	3.97	2.77	5.72	赵金超	4.20	2.97	5.93
刘 进	4.23	2.85	6.28	陈铁林	4.09	2.90	5.78
陈洪艳	4.38	2.96	6.49	整体估计值	4.13	2.95	5.79
郭梅珍	4.31	3.01	6.18				

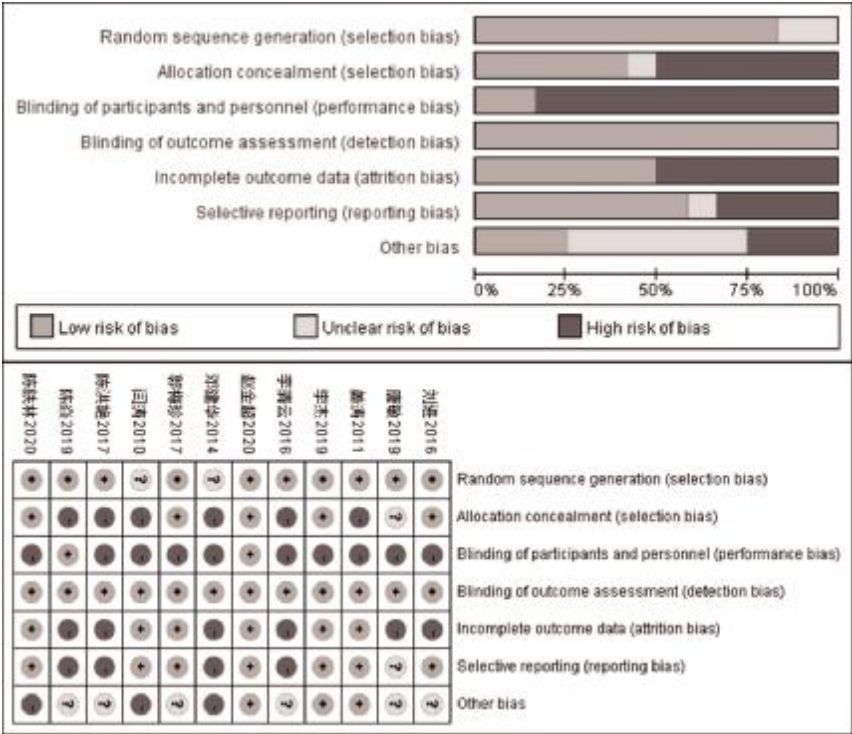


图 6 活血化瘀中药治疗糖尿病下肢血管病变文献质量评价图

2.6 安全性评价 4 篇文献报告了治疗后及随访过程中监测的不良反应,不良反应多较短暂,多属口服药物导致的胃肠不适,对治疗无明显影响。

3 讨论

活血化瘀类中药是中医常用的药物,种类多,药理作用广泛,对糖尿病下肢血管病变也有一定的药理作用。糖尿病属慢性疾病,中医多称为消渴病,病因多包括气虚、血瘀、阴虚燥热、阴阳俱虚,与肝、脾胃等病位相关^[14]。糖尿病发展过程中,血瘀、气阴两虚、阴虚燥热证是重要的证型^[15]。刘志龙等^[16]认为瘀血阻络证在糖尿病各证型中均有兼夹,贯穿疾病的全过程。糖尿病足中瘀血阻络同样是重要的证型表现^[17]。糖尿病及并发症的中医证型与生化指标、功能检查具有一定的相关性。有关研究表明,糖尿病中医证型与糖化血红蛋白^[18]、糖脂代谢生化指标^[19]、动态血糖变化^[20]等有一定的相关性。糖尿病下肢血管病变中医证型与现代医学相关指标亦有一定的相关性。赵佩亮等^[21]研究发现,糖尿病下肢血管病变患者超声中下肢动脉狭窄率、血流速度等指标与中医证型具有一定的相关性,其中血瘀证是糖尿病下肢血管疾病的重要证型。糖尿病及糖尿病下肢血管病变多存在明显得瘀血过程及瘀血的表现,均应采用包括活血化瘀的治疗措施^[22]。

活血化瘀类中药是指凡能通畅血行、消散瘀血,治疗瘀血证为主要作用的药物。多具有辛散苦行等作用,具有止痛、调经、疗伤、消癥等作用^[23-25]。活血化瘀类中药包括丹参、桃仁、红花、川芎等药物。药理作用包括改善血液流变学、血流动力学,改善微循环、促进血管再生、抗血栓、抗血小板等作用^[26-28]。有研究^[29]总结平性活血化瘀药的特点,化学成份包括黄酮类、萜类、苯丙素类、甾体类、生物碱类等,其中多种化学成份奠定了活血化瘀药的多种药理基础。对心脑血管系统具有抗血小板聚集和抗血栓,对缺血再灌注损伤的保护、降脂等作用,活血化瘀药同时具有抗肿瘤、抗纤维化、抗炎镇痛、调节免疫等作用。其中抗血小板作用机制包括抗血小板粘附,抑制ADP途径、TXA₂途径等抗血小板激活,抗血小板聚集等药理作用^[30]。

多项研究表明,活血化瘀中药可以治疗糖尿病下肢动脉疾病。陈焱等^[31]采用益气活血通脉法(补阳还五汤加减)治疗糖尿病下肢动脉硬化病变,中医症候疗效显著,在下肢动脉超声检测指标、血液流变学指标等方面活血化瘀中药疗效显著,同时能够改善血管内皮功能。朱正花^[32]采用益气通络方治疗血瘀型糖尿病下肢血管病变,取得了类似的临床疗效。吴迪^[33]通过活血化瘀中药足浴治疗糖尿病足,具有

较好的临床疗效,且能较好的改善踝肱指数。

本研究共纳入 12 篇文献,1123 例患者(中药组 566 例,对照组 557 例),相关文献治疗措施包括中药汤剂口服和外洗治疗。本次研究主要收集患者的临床疗效情况,并将临床疗效简化为有效、无效两种情况。经异质性检验,纳入文献无明显异质性($P=0.31>0.1$, $I^2=13\%<40\%$),采用固定效应模型,结果表明中药组疗效优于对照组($OR=4.13$, $95\%CI:2.95\sim 5.79$, $P<0.05$)。

目前糖尿病下肢血管病变的治疗措施,包括代谢管理、下肢运动康复、药物治疗和手术干预治疗等措施^[1]。在糖尿病下肢血管疾病早期,药物治疗具有一定的疗效。有关研究^[34]总结了舒洛地特联合辛伐他汀治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效,发现其在无痛行走距离、最长行走距离、血流速度、搏动指数等方面存在一定的优势。对于病情较为严重者,采用介入治疗等措施具有一定的优势。另有研究^[35]分析了下肢动脉旁路移植术和腔内治疗对下肢动脉严重闭塞的治疗作用,发现下肢动脉旁路移植术能够提高下肢动脉远期通畅率,降低中远期死亡率,腔内治疗能够减少手术创伤,降低手术早期并发症,缩短住院时间等。中医中药治疗糖尿病下肢血管病变具有一定的优势,在服用西药的基础上加用中药治疗能够明显提高临床疗效。本次研究结果表明,加用活血化瘀中药治疗,能够提高糖尿病下肢血管疾病的临床疗效。

本研究对文献发表偏移采用漏斗图法和 Egger 检验。结果显示,漏斗图基本对称,说明本次研究无明显发表性偏移;Egger 检验亦表明本次研究无明显发表性偏移($P>0.05$)。采用逐项研究剔除法了解本次研究敏感性,剔除某一项研究后本次研究的结论不变,说明本次研究结论较为稳定。本研究依据 Rveman5.3 手册的相关标准,对纳入文献的随机分组方法、隐蔽分组情况、盲法实施等情况进行评价。结果表明纳入的文献仅在随机分组方法、检测偏移两方面具有较低的风险。在盲法实施、隐蔽分组等方面存在较高的风险,说明本次研究纳入文献的质量一般,后续将开展更高质量的研究来进行验证。

本次研究所有文献均明确指出了患者临床症状改善的判定标准、分级标准,但临床症状改善具有一定的主观性,评价临床疗效结合一定的客观指标可能更有说服力。

本次研究虽然纳入文献无明显发表偏移,各研究间异质性较小,但临床研究质量不高,对结果的说服力有一定的影响。以后需要更多的高质量临床研究,了解中药治疗糖尿病下肢血管病变的情况。

综上所述,活血化瘀药治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效可靠,但需要临床进一步了解此类中药的作用。

参考文献:

- [1]中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会.中国糖尿病足诊治指南[J].中华医学杂志,2017,97(4):251-258.
- [2]闫涛.凉润通络汤佐治 2 型糖尿病并周围动脉病变早期疗效观察[J].中医药学报,2010,38(4):84-86.
- [3]姜涛文,褚姜敏,卢桂阳.中西医结合治疗糖尿病下肢动脉病变介入术后再次狭窄的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):182-187.
- [4]邓建华.补阳还五汤联合空气波压力治疗仪治疗糖尿病足 0 级 53 例[J].辽宁中医杂志,2014,41(7):1443-1445.
- [5]李清云.活血通络方足浴配合护理干预在糖尿病足 0 级患者中的应用效果[J].临床合理用药杂志,2016,9(3):119-120.
- [6]刘进.益气扶正活血化淤中药熏洗联合前列地尔和辛伐他汀治疗糖尿病下肢动脉血管病变的疗效观察[J].中国实用乡村医生杂志,2016,23(7):57-60.
- [7]陈洪艳,肇颖斌,徐光,等.活血止痛散联合西药治疗早期糖尿病足的临床观察[J].上海中医药杂志,2017,51(9):53-56.
- [8]郭梅珍,李高申.干细胞移植联合活血生肌汤治疗糖尿病足伴下肢慢性缺血性缺血的疗效[J].中国老年学杂志,2017,37(13):3198-3200.
- [9]陈焱,白清,孙新宇.益气活血通脉法治疗糖尿病下肢动脉粥样硬化性病变的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(11):103-108.
- [10]李杰,邓宏平.逐瘀通脉胶囊联合法舒地尔对 2 型糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者疗效及应激状态的影响[J].武汉大学学报(医学版),2019,40(2):270-274.
- [11]唐敏,胡苹.化瘀通痹汤联合盐酸沙格雷酯片治疗老年 2 型糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症临床研究[J].国际中医中药杂志,2019,41(7):702-705.
- [12]赵金超,杜玉青,李创,等.活血通脉法干预糖尿病下肢血管病介入术后支架内再狭窄的疗效观察[J].北京中医药,2020,39(6):526-530.
- [13]陈铁林,屠伟平.通络活血方沐足结合常规西医疗法治疗气虚血瘀型糖尿病足临床研究[J].新中医,2020,52(03):66-69.
- [14]李洪基.糖尿病周围神经病变的中医证型及相关因素研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2016.
- [15]赵红霞,白文静,贾海骅,等.304 篇糖尿病中医证候文献分析[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(8):834-835.
- [16]刘志龙,李锡杰,丁萍,等.2 型糖尿病中医证型的筛选研究[J].新中医,2008,40(12):23-25.
- [17]卫燕文,柳国斌.糖尿病足的中医证型分析[J].辽宁中医杂志,2011,38(1):27-29.
- [18]南茜,柳红芳,陈香美,等.2 型糖尿病患者中医证素和糖化血红蛋白水平关系的研究[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3190-3193.
- [19]张文佳,付晓乐,辛效毅.2 型糖尿病中医证型与临床生化指标的关系[J].南京中医药大学学报,2017,33(5):484-487.
- [20]庞国明,孙扶.2 型糖尿病中医证型与动态血糖变化相关性的临床研究[J].中华中医药杂志,2017,32(3):1384-1386.
- [21]赵佩亮,王园园,王乾,等.糖尿病下肢血管病变中医证型与彩色多普勒超声结果的相关性研究[J].中华中医药学刊,2016,34(12):3050-3052.
- [22]钱秋海.活血化瘀防治糖尿病及并发症机制探讨[J].山东中医杂志,2002(3):131-133.
- [23]黄兆胜.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2002.
- [24]孟德阳.活血化瘀中药药理的作用探究[J].北方药学,2017,14(12):142-143.
- [25]何莉,孙汉英,刘文励,等.川芎嗪对同基因骨髓移植小鼠骨髓中干细胞因子表达的影响[C]//中华医学会血液学分会.中华医学会第八次全国血液学学术会议论文汇编.2004.
- [26]段贤春.基于网络药理学与转录组学探索桃红四物汤治疗缺血性中风主要物质基础及作用机制[D].合肥:安徽中医药大学,2020.
- [27]徐辉辉,李索咪,范梦强,等.富血小板血浆联合桃红四物汤对激素性股骨头坏死大鼠股骨头组织 VEGF,CD31,ALP, β -catenin 蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1501-1504.
- [28]章春生,刘铎,杜斌,等.基于数据挖掘的中医药治疗糖皮质激素相关型股骨头坏死用药规律分析[J].辽宁中医杂志,2020,19(8):35-40.
- [29]沈忱.基于贝叶斯网络数据挖掘技术研究《本草纲目》活血化瘀类中药性-效-用关系[D].南京:南京中医药大学,2015.
- [30]吕仕超,张军平.活血化瘀中药与抗血小板药物联用治疗冠心病的研究[C]//中国南方各省市中心血管病专业委员会、港澳台地区心血管病专科学院.2014.
- [31]陈焱,白清,孙新宇.益气活血通脉法治疗糖尿病下肢动脉粥样硬化性病变的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(11):103-108.
- [32]朱正花.活血通络方辨证加减治疗血瘀型糖尿病下肢血管病变临床价值分析[J].糖尿病新世界,2018,21(9):180-182.
- [33]吴迪.评价活血化瘀中药足浴对于糖尿病踝肱指数影响[J].糖尿病新世界,2016,19(18):67-68.
- [34]张红.舒洛地特联合辛伐他汀治疗糖尿病下肢血管病变的疗效观察[J].中国急救医学,2016,36(2):35-36.
- [35]沈世凯,吴丹明,王成刚,等.严重下肢动脉闭塞性疾病旁路移植术和腔内治疗技术的荟萃分析[J].中华医学杂志,2017,97(30):2372-2378.

收稿日期:2021-03-05;修回日期:2021-04-12

编辑/成森