

胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变疗效的Meta分析

熊娟

摘要目的评价胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变疗效。**方法**检索关于胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病的随机对照试验(RCTs),检索系统包括中国知网数据库、万方数据库、PubMed、Cochrane Database of Systematic Reviews、EMbase等,筛选最近10年的相关文献。将符合标准的初选文献汇总,并对文献中的方法学进行评价。在初选文献基础上进行文献质量评价,并对最终纳入的文献并进行资料提取,随后通过Review manager 5.3软件对数据进行Meta分析。**结果**6个RCTs共866例患者纳入研究,其中治疗组(胰激肽原酶)448例,对照组(常规药物治疗)418例。Meta分析结果表明,胰激肽原酶在治疗糖尿病视网膜病变总有效率明显高于一般治疗药物,差异有统计学意义($OR = 2.73$, 95% CI: 1.89 ~ 3.95)。**结论**胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变总有效率高于常规药物治疗。本研究不足之处是所选样本数量较小,样本质量级别中等,对于本研究获得结论尚需通过更多试验进行验证。

关键词胰激肽原酶 糖尿病视网膜病 疗效 Meta分析

中图分类号 R774

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.042

Treatment Efficiency of Pancreatic Kininogenase On the Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis. Xiong Juan. Department of Clinical Laboratory, Hanchuan Renmin Hospital, Hubei 431600, China

Abstract Objective To investigate the treatment efficiency of pancreatic kininogenase on the diabetic retinopathy. **Methods** Literature research was performed to select the randomly controlled trials (RCTs) about the related studies in the PubMed, Cochrane Database of Systemic Reviews, EMbase, CNKI, and Wanfang database. Besides, the references were also screened, and the methodology was evaluated. The quality of the reference was strictly evaluated, and Meta analysis was carried out using Review Manager 5.3 software for the qualified RCTs. **Results** A total of 866 patients from 6 RCTs were included in this study, including 448 patients received pancreatic kininogenase and 418 patients received control group. The results revealed pancreatic kininogenase was superior to the conventional drug treatment ($OR = 2.73$, 95% CI: 1.89 ~ 3.95). **Conclusion** Pancreatic kininogenase was superior to the conventional drug treatment for the treatment of diabetic retinopathy. In future studies, more high - quality RCTs are needed to confirm this conclusion.

Key words Pancreatic kininogenase; Diabetic retinopathy; Treatment efficiency; Meta analysis

糖尿病性视网膜病变(DR)是微血管病变的一种,主要表现为眼底视网膜发生特异性改变,临幊上是糖尿病的并发症之一,也是导致成人失明的最主要原因之一^[1]。在临幊研究方面,根据视网膜是否出现新生血管作为判断依据,将糖尿病性视网膜病变(DR)细分为两种^[2,3]:如果糖尿病性视网膜病变的临幊病理特征中没有出现视网膜新生血管,这种糖尿病性视网膜病变被称为非增殖性糖尿病性视网膜病变(NPDR),或称单纯型或背景型,而如果糖尿病性视网膜病变的临幊病理特征中出现视网膜新生血管,这种糖尿病性视网膜病变则被称为增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)。

对糖尿病性视网膜病变(DR)的诊断和治疗是国内外研究关注的重点。现阶段比较常见的治疗方法

包括保守治疗和非保守治疗两类,其中保守治疗包括患者饮食控制、西医药物治疗、中医药物治疗,而非保守治疗包括激光治疗、玻璃体切割手术治疗和基因治疗等^[4,5]。现阶段,对糖尿病性视网膜病变(DR)的治疗可以采用酶类药物,如国内用于预防及治疗早期糖尿病性视网膜病变的最常见酶类药物是胰激肽原酶^[6]。它是微循环改善剂中的一种,不良反应少,对改善和促进微血管循环效果明显,广泛用于微血管循环障碍方面的各类疾病,特别是由糖尿病所引发的微血管循环障碍性疾病,得到广泛的临床试验验证^[7~9]。本研究采用Meta分析方法对基于胰激肽原酶对糖尿病视网膜病变的治疗展开研究,对治疗效果实施客观评价,为治疗糖尿病患者提供有效的理论和实践依据。

资料与方法

1. 检索策略:本研究检索国内外相关文献,其中

英文关键词为“diabetic retinopathy”；“pancreatic enzyme”；“therapy”；中文关键词为“胰激肽原酶”、“糖尿病视网膜病”。被检索的数据库包括中国知网数据库、万方数据库、Pubmed、Cochrane Database of Systematic Reviews、EMbase 等，检索近 10 年文献数据。

2. 研究设计：收集所有胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变疗效的 RCT。（1）纳入对象类型：纳入标准：①治愈标准：患者玻璃体内出血已被彻底吸收，眼底病变消失，视力趋于正常；②显效标准：患者玻璃体出血被基本吸收，眼底病变基本消失，视力有显著改善；③有效标准：患者玻璃体内出血已被大部分吸收，眼底病变有一定改善，视力有一定改善；④无效标准：患者玻璃体内出血无明显吸收状况，眼底病变仍在，视力提高不明显。排除标准：①非两种治疗方法的对比试验；②试验没有设置对照组；③实验数据不完整或文章质量不佳；④没有给出临床结果数据。（2）干预措施：①试验组：治疗组在给予糖尿病饮食、口服降糖药等常规治疗基础上加用胰激肽原酶 240 单位/次，3 次/天，空腹口服，疗程 12 个月；②对照组：根据症状情况，按照糖尿病现行治疗指南给予糖尿病饮食、口服降糖药等治疗控制症状。（3）结局指标：笔者采用治疗总有效率作为评价胰激肽原酶对比治疗糖尿病视网膜病变疗效的指标。

3. 文献质量评价：文献质量评价标准依据 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention 质量评价标准要求^[10]。根据标准，研究者对每篇文献单独进行评价。具体标准：①文章是否已进行分配隐藏；②文章采用的随机试验方法程序是否合理、正确；③是否对退出或失访的人数、原因进行说明；④文章是否采用盲法；⑤两组患者基线是否具有可比性；⑥是否采用意向治疗分析。研究者按以下条件进行分级：A 级，满足上述 6 个要求，并且各项偏倚出现的概率极小；B 级，上述 6 项要求仅满足其中几个，且偏倚发生的概率中等；C 级，以上标准均不满足，且偏倚发生的概率极高。

4. 资料提取：在文献信息提取前应仔细阅览全文，而后进行如下内容的提取：样本筛选标准和最终样本数量、样本抽样及分组方法和过程、随访时间、干预的内容、样本、疾病治疗效果评价标准、结局指标等。

5. 资料分析：本研究采用 Review manager 5.3 软

件对几项结局指标开展统计分析；二分类变量的疗效分析统计量采用两项：①相对危险度（odds ratio, OR）指标；②95% 可信区间（confidence interval, CI）指标；连续性变量疗效分析统计量同样采用两项：①均数差（mean difference, MD）指标；②95% 可信区间（confidence interval, CI）。根据统计结果进行模型选择，当具有统计学异质性特征时，即满足 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ 条件，此时选择随机效应模型进行分析；当具有统计学同质性特征，即满足 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 条件，此情况下选择固定效应模型进行合并分析；另外，可采用敏感度分析对偏倚及其他任一指标的影响进行分析。

结 果

1. 纳入研究：本研究经过初步检索得到 40 篇相关文献，然后根据本文设定的纳入和排除标准，最终有价值的文献 6 篇，这 6 篇文献均为中文文献，无外文文献。

2. 方法学质量评价：本研究最终筛选出 6 篇文献^[11~16]，按照本研究采用的质量评价标准（Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention）对 6 篇文献进行质量分级，经逐篇分级最终得到 6 篇文献方法学质量，集中在 B 级，具体评价指标和结果见图 1、图 2。

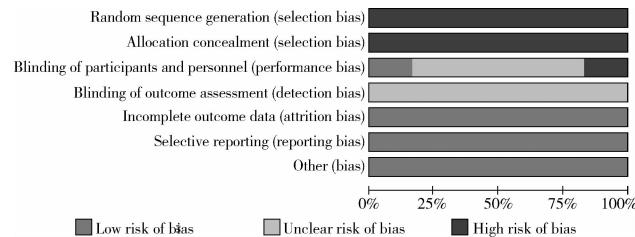


图 1 文献质量评价

3. 统计分析结果：治疗总有效率详见图 3。对纳入研究的 6 篇文献进行异质性分析，结果为 $P = 0.96$, $I^2 = 0$ ，数据说明各文献研究之间异质性差异无统计学意义。因此，选择固定效应模型对总效应值进行合并（ $OR = 2.73$, 95% CI: 1.89 ~ 3.95），提示胰激肽原酶治疗组疗效明显优于常规药物治疗组。

4. 敏感度分析结果：敏感度分析结果显示，纳入研究结果间无明显异质性，提示该研究结果稳定性较好，见图 4。

5. 发表偏倚结果：根据图 5 可知，漏斗图基本形态为左右基本对称，说明偏倚出现的概率较小。

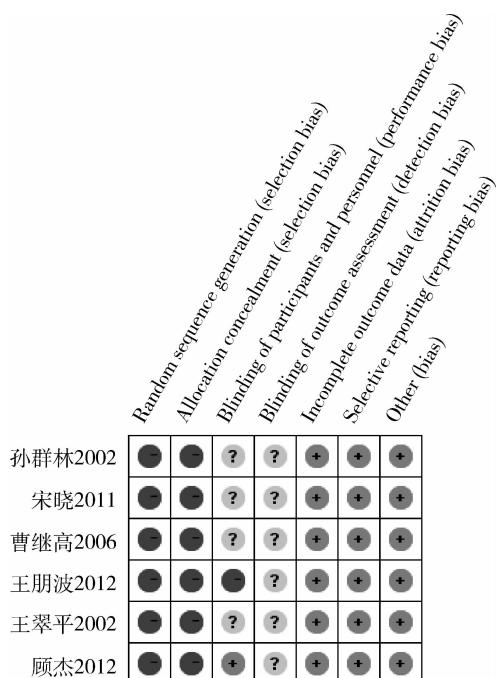


图2 文献质量评价

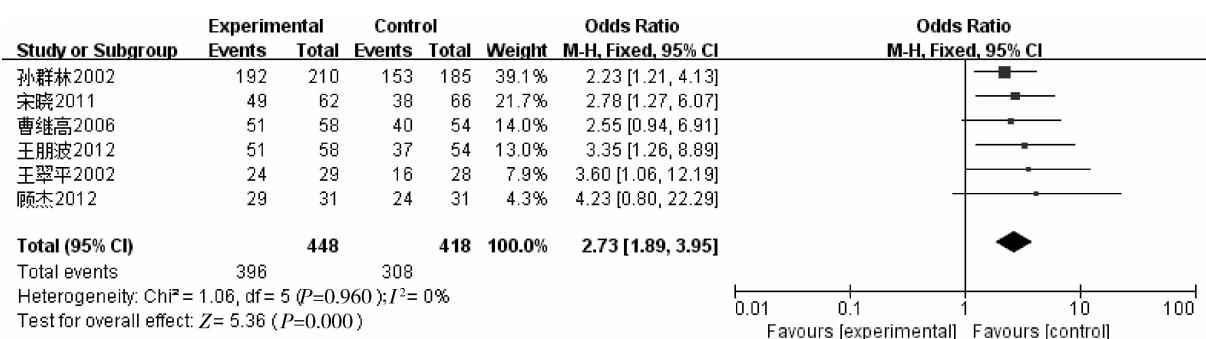


图3 胰激肽原酶对比常规治疗糖尿病视网膜病变的有效率

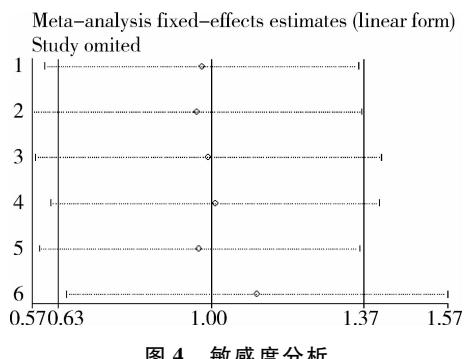


图4 敏感度分析

不进行有效治疗和干预，则病情会进一步恶化，发展为增殖性视网膜病变。胰岛肽原酶对DR有明显的治疗效果，其本质是一种外原性纤溶酶原激活剂，患者体内具有胰岛肽原酶后，会激活纤溶蛋白酶，并将其转化为纤溶酶，随后激活磷脂酶A₂，降低血小板的

讨 论

糖尿病性视网膜病变(DR)是由糖尿病微血管病变导致的眼底病变，是糖尿病的特征性眼部并发症。早期的病理特点为血管堵塞，后期临床特征为出现瘢痕以及纤维血管增殖^[17]。国内外大量研究结果表明，糖尿病性视网膜病变与多种病症及因素相关，其中包括饭后高血糖、高胆固醇血症、糖尿病病程、高纤维蛋白原以及蛋白非酶促糖化氧自由基的生成量过多等^[18,19]。而长时间的处于高血糖状态也会造成红细胞降低或丧失变形能力，血小板的黏附能力变大，继而出现血液高凝高黏现象，血液流速变小，出现微血栓，极易造成视网膜血管堵塞，造成细胞缺血缺氧，进而出现毛细血管导周细胞数减少，基膜厚度增加，糖蛋白含量提高，这些变化很容易形成微血管瘤。视网膜周围出现供血不足，致使毛细血管内皮产生损伤，细胞膜通透性改变，蛋白类物质很容易渗出细胞，进而造成神经纤维坏死等严重后果，最终产生的临床表现为单纯型DR的眼底变化。如出现这类变化而

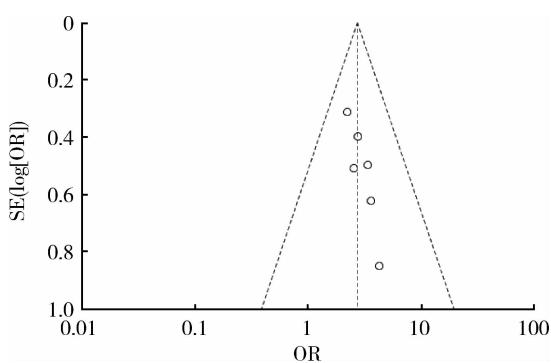


图5 文献发表偏倚

聚集，从而预防血栓出现，改善视网膜供血，从而降低患视网膜病变的风险^[20]。

通过分析近几年来国内胰激肽原酶治疗糖尿病

视网膜病变的研究发现,胰激肽原酶在治疗糖尿病视网膜病变总有效率明显高于一般治疗药物,总有效率差异有统计学意义(OR=2.73,95%CI:1.89~3.95)。本次系统评价有其不足之处,主要体现为以下几点:①本研究筛选样本数量有限,且纳入文献的研究质量均为中等;②本次Meta分析未纳入未发表的文献,可能存在发表偏倚;③因治疗周期长,失访难以避免;④疗效指标不够完善。总体来看,样本数量较小,样本质量级别中等,加之没有制定完善的疗效评价指标,因此本研究所得结果仍有待进一步验证,方有较高临床应用价值。

综上所述,胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变疗效明显,应作为临床治疗糖尿病视网膜病变的推广药物之一。但本研究所纳入样本数量有限及质量不高,为推广本研究的研究结论,仍要进行更多样本、更高质量RCTs加以验证。此外,日后的研究还需要进一步规范临床研究,制定实施与疗效评价标准,为胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变疗效及临床推广提供科学的理论依据。

参考文献

- 1 李丽,任骞,叶存喜. 糖尿病视网膜病变治疗的临床研究新进展[J]. 河北医科大学报,2013,12:1606~1609
- 2 方朝晖,赵进东,刘剑,等. 茂贞降糖颗粒治疗肝肾阴虚型非增殖期糖尿病视网膜病变患者 40 例的临床观察[J]. 天津中医药大学学报,2014,6:330~332
- 3 相萍萍,王旭. 中医药治疗糖尿病视网膜病变研究进展[J]. 中华中医药杂志,2014,3:813~815
- 4 黄俊臣. 中医辨证治疗糖尿病视网膜病变 28 例[J]. 中国民间疗法,2015,8:35~36
- 5 裴锦云,晏丕军. 糖尿病视网膜病变的临床治疗进展[J]. 重庆医学,2015,5:706~708
- 6 杨宇,田敏,吕红彬. 糖尿病视网膜病变的治疗进展[J]. 眼科新进展,2015,5:497~500

(上接第 159 页)

- 12 范春红,李时锐,范惠群等. 重症肺炎患者血浆可溶性髓样细胞触发受体 1 与可溶性血红蛋白清道夫受体的水平变化[J]. 重庆医学,2015,44(34):4780~4783
- 13 Lindinger MI, Heigenhauser GJ. Effects of gas exchange on acid-base balance[J]. Compr Physiol, 2012, 2(3):2203~2254
- 14 Barati M, Bashar FR, Shahrami R, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis[J]. J Crit Care, 2010, 25(2):362~366
- 15 Wu Y, Wang F, Fan X, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for

进展,2015,5:497~500

- 7 王英彪. 胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变的临床观察与疗效[J]. 大家健康:学术版,2014,4:214
- 8 吴清萍,张娜,付爱华,等. 胰激肽原酶联合甲钴胺治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 基层医学论坛,2014,16:2061~2062
- 9 蔡军. 胰激肽原酶治疗早期糖尿病视网膜病变 45 例疗效分析[J]. 海峡药学,2013,9:119~120
- 10 Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[J]. Cochrane Book, 2009, 6(14):308
- 11 曹继高,吕双燕,刘霞. 胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变 128 例临床观察[J]. 延安大学学报:医学科学版, 2006, 4(3): 20~22
- 12 顾杰,赵东生. 胰激肽原酶治疗糖尿病早期视网膜病变 120 例[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(6): 1170~1171
- 13 王朋波,张书信. 胰激肽原酶片联合至目明合剂治疗非增殖性糖尿病视网膜病变 62 例疗效观察[J]. 中国社区医师:医学专业, 2012, 14(7): 187
- 14 孙群林,赵长霖,樊凡. 胰激肽释放酶联合脉络宁治疗视网膜静脉栓塞[J]. 美中国际眼科杂志, 2002, 2(3): 77~78
- 15 王翠平. 怡开治疗糖尿病、肾病、眼底病 160 例疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(19): 75~78
- 16 宋晓,王朋波,张书信,等. 胰激肽原酶联合至目明合剂治疗非增殖性糖尿病视网膜病变 32 例疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51(49): 109~110
- 17 王小玲,胡咏梅. 糖尿病患者视网膜病变患病率及影响因素分析[J]. 中国现代医生, 2015, 2:14~16+23
- 18 陈霞琳,汪迎,张凯等. 糖尿病性视网膜病变相关危险因素分析[J]. 临床眼科杂志, 2013, 4:35~37
- 19 倪莉莎. 糖尿病视网膜病变发病危险因素分析[D]. 上海交通大学, 2014
- 20 靳秋分,丁淑华. 糖尿病性视网膜病变的相关危险因素分析及治疗近况[J]. 中医学报, 2013, 1:98~101

(收稿日期:2015-11-10)

(修回日期:2015-11-20)

sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2012, 16(6):R229

- 16 Xie J, Zhang XH, Zhu WY. Values for serum procalcitonin, C-reactive protein, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in predicting survival of patients with early-onset stroke-associated pneumonia[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2):4716~4723

(收稿日期:2016-05-25)

(修回日期:2016-05-25)