己酮可可碱治疗糖尿病神经病变效果与安全性系统评价

黄 静，熊淑媛，丁胜兰，程庆丰，刘智平*
（重庆医科大学附属第一医院内分泌内科，重庆 400016）

摘要：目的 系统评价己酮可可碱（pentoxifylline，PTX）治疗糖尿病神经病变（diabetic neuropathy，DN）的疗效与安全性。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、OVID、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方数据库及中国知网，搜集关于己酮可可碱治疗 DN 的研究，检索时限为建库至 2019 年 12 月 10 日，语种限定为中文和英文。由两位研究者独立筛选文献并对纳入研究进行方法学质量评价，再提取资料，然后进行定性分析。**结果** 共纳入 16 篇原始研究，合计研究对象 928 例。其中随机对照试验 11 篇，类实验性研究 5 篇。纳入研究的主要结局指标有血液流变学指标、神经传导速度、电流感觉阈值、疼痛、密歇根神经筛查量表、血糖、血压、血脂、勃起功能及不良反应。**结论** PTX 可增加 DN 患者红细胞变形能力，降低全血黏度、血浆黏度、血小板最大聚集率、纤维蛋白原及红细胞聚集指数，可用于临床 DN 的辅助治疗，且相对安全。

关键词：已酮可可碱；糖尿病神经病变；系统评价
中图分类号：R587.2；R973^{+}.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）02-0155-09
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.009

A systematic review of the efficacy and safety of pentoxifylline in the treatment of diabetic neuropathy

HUANG Jing, XIONG Shuyuan, DING Shenglan, CHENG Qingfeng, LIU Zhiping*
(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of pentoxifylline (PTX) in the treatment of diabetic neuropathy (DN). ***Methods*** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Ovid, Chinese Biomedical Literature Database, VIP database, Wanfang database and China National Knowledge Internet were systematically searched to collect the sudies on the treatment of DN with PTX. The search duration was from the establishment of the database to December 10, 2019, and the languages were limited to Chinese and English. Two researchers independently screened the literature, evaluated the methodological quality of the included sudies, extracted the data, and then conducted qualitative analysis. ***Results*** A total of 16 original studies were included, with a total of 928 subjects. There were 11 randomized controlled trials and 5 quasi-randomized controlled trials. The main outcome indicators included in the study were hemorheology, nerve conduction velocity, current perception threshold, pain, Michigan neuropathy screening instrument, blood glucose, blood pressure, blood lipid, erectile function and adverse reactions. ***Conclusion*** PTX can increase erythrocyte deformability, reduce whole blood viscosity, plasma viscosity, maximum platelet aggregation rate, fibrinogen and erythrocyte aggregation index in patients with DN. It can be used as an adjuvant treatment for DN and is relatively safe.

Key words: pentoxifylline; diabetic neuropathy; system evaluation

收稿日期：2021-05-16
作者简介：黄静，硕士研究生，研究方向：糖尿病临床护理。
通信作者：刘智平，主任护师，硕士生导师，研究方向：糖尿病临床护理。

糖尿病神经病变（diabetic neuropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）最常见的慢性并发症之一，每年全球发病率约46%，严重影响着患者生活质量[1-3]。目前，DN的治疗方法主要包括饮食和运动干预、控制血糖、抗氧化应激、改善微循环、疼痛管理以及给予抗惊厥药及抗抑郁药等，但随着DN发病率不断上升，需要更有效的防治方法。近年来关于DN的研究和临床研究逐渐减少[4]，但DN对患者造成的负担却未减轻，探究更有效疗法刻不容缓。

己酮可可碱（pentoxifylline，PTX）是一种血液流变剂，主要作用为增加红细胞变形能力，降低血液黏度，减少血小板聚集，从而改善微循环[5]。中国2型DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）防治指南（2017年版）[6]推荐将PTX用于改善DN患者的微循环障碍。但国内外尚无关于PTX治疗DN的系统评价，且研究结果差异较大。国内研究多将血液流变学及周围神经传导速度作为结局指标，结果均显示PTX可改善DN患者的血液流变性及增加神经传导速度。然而，国外研究多将周围神经传导速度、疼痛评分、电流感觉阈值作为主要结局指标，并未将血液流变学作为结局指标，几乎所有结果均显示PTX对DN患者的神经传导速度、疼痛评分、电流感觉阈值无作用。基于国内外研究结果存在的差异，本研究拟采用系统评价的方法探讨PTX治疗DN的效果与安全性，以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准：①研究类型：关于PTX治疗DN的研究。②研究对象：DN患者（不限制诊断标准）。③干预措施：PTX单药治疗或与其他药物联合治疗。④对照：安慰剂、其他药物或无对照。⑤结局指标：血液流变学、神经传导速度、电流感觉阈值和振动阈值、疼痛、密歇根神经筛查量表（Michigan neuropathy screening instrument，MNSI）、血糖、血压、血脂、勃起功能及不良反应。

排除标准：①重复发表的文献。②动物研究。③有明显错误或结局表达不明确的研究。④非中、英文文献。⑤个案报告。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、OVID、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方数据库及中国知网，搜集关于PTX治疗DN的研究，检索时限为建库至2019年12月10日，语种限定为中文和英文。此外，追溯纳入文献的参考文献并检索ClinicalTrial.gov，以补充获取相关文献。检索采取主题词与自由词相结合的方式。英文检索词为“diabetic neuropathy”“diabetic neuralgia”“painful diabetic neuropathy”“symmetric diabetic proximal motor neuropathy”“asymmetric diabetic proximal motor neuropathy”“diabetic asymmetric polyneuropathy”“diabetic amyotrophy”“diabetic polyneuropathy”“diabetic autonomic neuropathy”“diabetic mononeuropathy”“diabetic mononeuropathy simplex”“pentoxifylline”“trental”“oxpentifylline”“pentoxil”“torental”“agapurin”“BL191”“BL-191”“BL 191”。中文检索词为“糖尿病神经病变”“糖尿病肌萎缩”“糖尿病自主神经病变”“糖尿病神经痛”“糖尿病多发神经病变”“己酮可可碱”“潘通”。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，则与第三方讨论直至意见统一。文献筛选首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。提取资料主要包括：第一作者、年份、国家、研究类型、样本量、研究周期、干预措施、结局指标。

1.4 文献质量评价

由两位研究者根据Cochrane协作网随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）[7]偏倚风险评估工具及澳大利亚Joanna Briggs学院（JBI）循证卫生保健中心（2016）类实验性研究[8]评价标准对纳入的研究进行质量评价。

1.5 统计学方法

采用Excel 2010软件对筛选信息进行汇总归纳，

通过描述性分析方法总结和评价纳入研究的主要结局指标和不良反应。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 221 篇，经过逐层筛选最终纳入 16 项研究 [9-24]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究基本特征

共纳入 16 篇文献，其中 8 篇英文文献，8 篇中文文献。在研究设计方面，11 篇随机对照试验，5 篇类实验性研究，合计研究对象 928 例。纳入文献的基本信息见表 1。

2.3 纳入研究质量评价

纳入的 11 篇 RCT 中有 3 篇（文献 10、12、15）说明了具体随机化方法，其余 RCT 均仅提及随机字样而未描述具体采用的随机方法，仅 2 篇 RCT（文献 10、22）做到了分配隐藏并实施了盲法。文献质量评价结果见表 2、3。

2.4 PTX 治疗 DN 效果

2.4.1 血液流变学

有 5 篇（文献 14 ～ 18）研究报告了血液流变学指标，包括 3 篇 RCT（文献 14 ～ 16）和 2 篇类实验性研究（文献 17 ～ 18）。排除 1 篇类实验性研究（文献 18）显示接受 PTX 治疗后红细胞压积无明显改变外，纳入 5 篇研究的其他血流变指标均显示经 PTX 治疗后得到有效改善。文献 15 是 PTX 与弥可保联合使用，文献 16 是 PTX 与甲钴胺联合使用，文献 14 是甲钴胺、PTX、血栓通及通络汤四联序贯使用，联合用药组均显示了更好的疗效。血液流变学指标

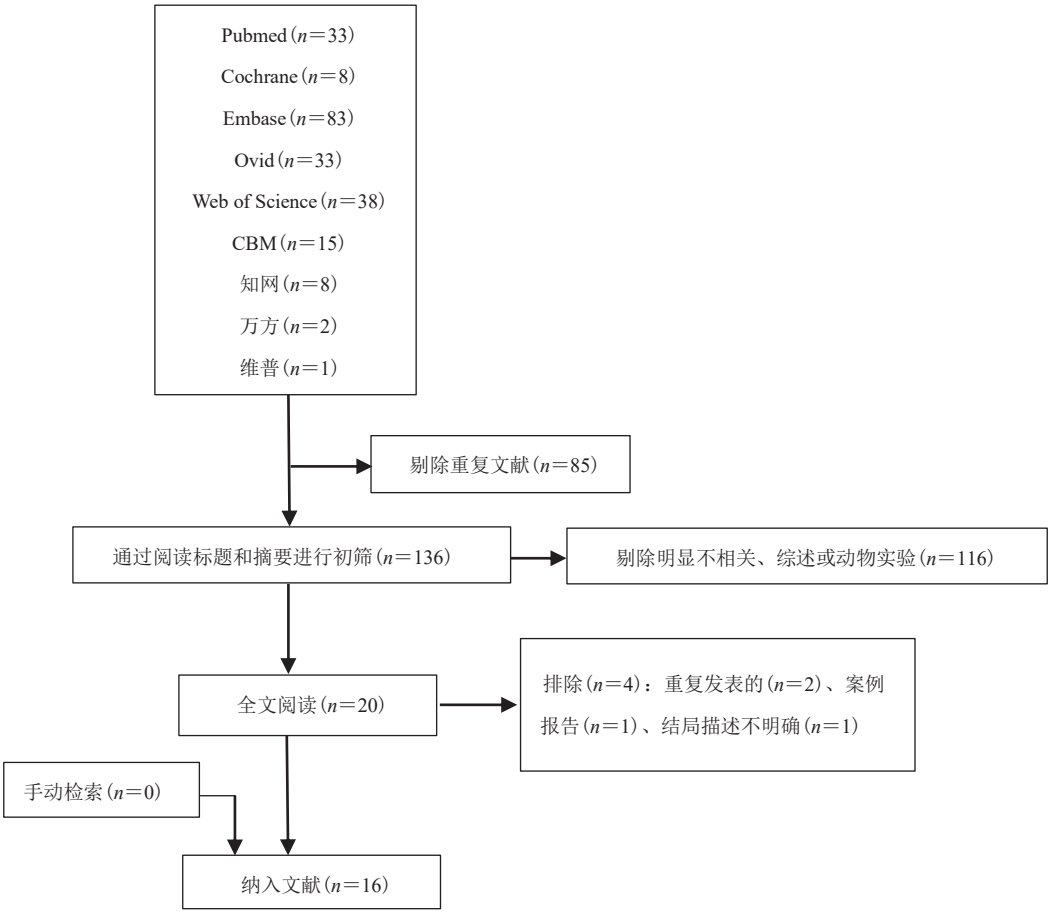


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入文献的基本信息

Table 1 Basic information of included literature

纳入研究	年份	国家	研究类型	周期	干预措施(*n*)	PTX用法	主要结局指标
Cohen等[22]	1991	美国	RCT	6个月	1. PTX(20)；2. Placebo(20)	PTX 400 mg口服，一日3次	③⑦
Cohen等[23]	1990	美国	RCT	12周	1.Clonidine(16)；2. PTX(12)；3. Placebo(9)	PTX 400 mg口服，一日3次	③⑦
Lee等[19]	1997	美国	RCT	1年	1. PTX(25)；2. Placebo(25)	-	④⑦⑧
Georgitis等[20]	1995	美国	RCT	3个月	1. PTX(34)；2. Placebo(26)	PTX 400 mg口服，一日3次	⑦⑨⑩
Rendell等[21]	1992	美国	类实验性研究	6个月	1. PTX(24)	PTX 400 mg口服，一日3次	④
Cohen等[24]	1987	美国	类实验性研究	16周	1. PTX(8)	-	⑦
Hosseini等[10]	2019	伊朗	RCT	2个月	1. 维生素B_1＋PTX(30)；2. 维生素B_1＋Placebo(30)	PTX 400 mg口服，一日2次	⑥⑦⑧
Laczy等[13]	2009	匈牙利	类实验性研究	5 d	1. PTX＋Pentosan Polysulphate(77)；2. Placebo(12)	PTX 100 mg and PPS 100 mg＋500 ml生理盐水静脉滴注，一日1次	⑤
随春华等[18]	1999	中国	类实验性研究	4周	1. PTX(48)	1～2周：上午PTX 300 mg＋林格氏液500 ml静脉滴注，晚上PTX 400 mg口服；3～4周：PTX 400 mg口服，一日3次	②⑦
鲁梅花等[15]	2007	中国	RCT	3个月	1. 弥可保(32)；2. PTX(32)；3. 弥可保＋PTX(32)	PTX 40 mg口服，一日2次	①②
李玉贞等[17]	2000	中国	类实验性研究	20 d	1. PTX(26)	D1～D10：PTX 200 mg ＋生理盐水300 ml 静脉滴注；D11～D20：PTX 400 mg口服，一日3次	①②
陈彦平[11]	2016	中国	RCT	24周	1. 甲钴胺＋维生素B_1(50)；2. PTX(50)	PTX 100 ml静脉注射，一日1次	①
高春赋[9]	2019	中国	RCT	2周	1. 疏血通＋PTX(40)；2. PTX(40)	PTX 100 mg＋生理盐水 250 ml静脉滴注，一日1次	⑥
杨瑞等[14]	2008	中国	RCT	3个月	1. PTX＋亚宝力维＋血栓通＋通络汤(26)；2. 亚宝力维(20)	PTX 0.2 mg＋生理盐水 250 ml静脉滴注，一日1次	②③⑦⑨
买凤云[12]	2010	中国	RCT	21 d	1. PTX＋弥可保＋依达拉奉(31)；2. PTX＋弥可保(31)	PTX 100 ml静脉滴注，一日1次	①
李惠敏[16]	2006	中国	RCT	4周	1. 维生素B1＋甲钴胺(50)；2. 维生素B_1＋甲钴胺＋PTX(52)	PTX 300 mg＋生理盐水250 ml静脉滴注，一日1次	①②⑦⑨

注：①神经传导速度；②血液流变学指标；③疼痛；④电流感觉阈值；⑤振动阈值；⑥ MNSI；⑦血糖；⑧血压；⑨血脂；⑩夜间阴茎勃起

具体情况见表 4。

2.4.2 神经传导速度

有 11 篇（文献 9、11 ～ 12、14 ～ 18、20、22 ～ 23）研究报告了神经传导速度，包括 9 篇 RCT（文献 9、11 ～ 12、14 ～ 16、20、22 ～ 23）和 2 篇类实验性研究（文献 17 ～ 18），其中，8 篇（文献 9、11 ～ 12、14 ～ 18）研究显示治疗后神经传导速度得到改善，3 篇（文献 20、22 ～ 23）研究显示治疗后无改善。研究显示，PTX 治疗后患者的神经传导速度加快[17-18]。文献 9 将疏血通与 PTX 联用，文献 12 将依达拉奉与 PTX 联用，文献 16 将 PTX 与甲钴胺联用，文献 15 将弥可保与 PTX 联用，文献

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

Table 2 Risk assessment of bias included in the study

纳入研究	年份	随机分组	分配隐藏	研究对象和干预者盲法	结果测评者盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
Cohen等[22]	1991	不清楚	是	是	不清楚	否	不清楚	不清楚
Cohen等[23]	1990	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
Lee等[19]	1997	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
Georgitis等[20]	1995	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	否	不清楚	不清楚
Hosseini等[10]	2019	是	是	是	是	是	不清楚	不清楚
鲁梅花等[15]	2007	是	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
陈彦平[11]	2016	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
高春赋[9]	2019	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
杨瑞等[14]	2008	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
买凤云[12]	2010	是	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
李惠敏[16]	2006	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚

表 3 类实验性研究的真实性评价

Table 3 Authenticity evaluation of quasi-randmized controlled trial

纳入研究	年份	是否清晰阐述了研究中的因果关系	组间基线可比性	其他措施是否相同	是否设立了对照组	对结局指标实施多元化的测量	随访是否完整，如不完整，是否报道失访并采取措施处理失访	各组结局指标测评方法是否相同	结局指标测评方法是否可信	资料分析方法是否恰当
Cohen等[24]	1987	是	不适用	不适用	否	否	是	是	不清楚	不清楚
Rendell等[21]	1992	是	不适用	不适用	否	否	否	是	不清楚	不清楚
Laczy等[13]	2009	是	是	是	是	否	是	是	是	是
随春华等[18]	1999	是	是	不适用	否	否	是	是	是	是
李玉贞等[17]	2000	是	不适用	不适用	否	否	是	是	是	是

表 4 纳入研究的血液流变学指标

Table 4 Hemorheological indexes included in the study

纳入研究	年份	全血高切黏度	全血中切黏度	全血低切黏度	血浆黏度	红细胞压积	纤维蛋白原	血小板最大聚集率	红细胞聚集指数	红细胞变形指数
随春华等[18]	1999	√	-	√	√	√	-	-	-	-
鲁梅花等[15]	2007	√	-	√	√	-	√	√	√	-
李玉贞等[17]	2000	√	-	√	-	-	√	√	-	-
杨瑞等[14]	2008	√	√	-	√	-	√	-	-	-
李惠敏[16]	2006	√	√	√	√	-	-	-	√	√

注：√：研究中报告了的指标；-：研究中未报告的指标

14 将甲钴胺、PTX、血栓通及通络汤四联序贯使用，均显示联合用药组的神经传导速度改善效果优于单独用药组。文献 11 显示，甲钴胺改善神经的传导速度的作用优于 PTX。然而，文献 20、22、23 显示，PTX 治疗后患者的神经传导速度无改善。纳入研究所报告的神经具体情况见表 5。

2.4.3 电流感觉阈值和振动阈值

有 2 篇研究（文献 19、21）报告了电流感觉阈值（current perception threshold，CPT），包括 1 篇（文献 19）RCT 和 1 篇（文献 21）类实验性研究。只有 1 篇（文献 13）类实验性研究报告了振动阈值（vibration perception threshold，VPT）。文献 19 显示，患者在接受 PTX 治疗后在腿、脚踝和脚趾的 CPT 无改善。文献 21 显示经 PTX 治疗，患者 CPT 显著降低。文献 13 比较了 PTX 联合戊聚糖多硫酸钠与安慰剂对 VPT 和自主神经的影响，结果显示 PTX 联合戊聚糖多硫酸钠可改善患者振动感觉，并降低代表心血管功能障碍程度的自主神经评分。

2.4.4 疼痛

有 4 篇（文献 14、22 ～ 24）研究报告了疼痛，包括 3 篇（文献 14、22 ～ 23）RCT 和 1 篇（文献 24）类实验性研究，其中 3 篇（文献 14、23 ～ 24）研究显示治疗后疼痛得到改善，1 篇（文献 22）研究显示治疗后无改善。文献 24 显示，8 位存在 DN 疼痛的患者在接受 PTX 治疗后，6 位感觉症状改善，2 位疼痛和麻木感完全消失。文献 14 结果显示，甲钴胺、PTX、血栓通及通络汤四联序贯治疗后疼痛缓解率为 91.3%，单用甲钴胺的对照组疼痛缓解率为 31.25%。然而，文献 23 显示，可乐定、安慰剂与 PTX 相比，治疗后 3 组的疼痛评分均较基线显著下降，但是 3 组间差异无统计学意义。文献 22 显示，治疗前后患者疼痛评分无显著差异。

2.4.5 MNSI

有 2 篇（文献 9 ～ 10）RCT 研究报告了 MNSI 的结果。文献 9 显示，疏血通与 PTX 联用组的 MNSI 评分下降程度高于单用 PTX 组。在研究[10]中，患者除了自填问卷，还进行了大拇趾振动觉和踝反射的体格检查，结果显示治疗后 PTX 组问卷评分较治疗前降低，且与安慰剂组差异有统计学意义，但在体格检查中，治疗前后两组的结果差异无统计学意义。

2.4.6 血糖、血压、血脂

有 9 篇（文献 10、14、16、18 ～ 20、22 ～ 24）研究报告了血糖，包括 7 篇（文献 10、14、16、19 ～ 20、22 ～ 23）RCT 和 2 篇（文献 18、24）类实验性研究。2 篇（文献 10、19）RCT 研究报告了血压。3 篇（文献 14、16、20）RCT 研究报告了血脂。报告了血糖和血压的研究均显示患者接受 PTX 治疗前

表 5 纳入研究所报告的神经传导

Table 5 Nerve conduction included in the study report

纳入研究	年份	正中神经	尺神经	胫神经	胫后神经	腓总神经	腓肠神经	腓浅神经
Cohen等[22]	1991	√	√	-	-	√	√	-
Cohen等[23]	1990	√	√	-	-	-	√	-
Georgitis等[20]	1995	-	√	-	-	√	√	-
随春华等[18]	1999	√	√	-	-	√	√	-
鲁梅花等[15]	2007	√	-	-	-	√	-	-
李玉贞等[17]	2000	√	√	-	√	-	√	-
陈彦平[11]	2016	√	-	-	-	√	-	-
高春赋[9]	2019	-	-	√	-	√	-	√
杨瑞等[14]	2008	-	-	-	√	-	-	-
买凤云[12]	2010	√	-	-	-	√	-	-
李惠敏[16]	2006	√	-	-	-	√	-	-

注：√：研究中报告了的指标；-：研究中未报告的指标

后血糖、血压差异无统计学意义。两篇报告了血脂的 RCT 研究（文献 16、20）显示，PTX 对患者血脂无影响，而在文献 14 中，甲钴胺、PTX、血栓通及通络汤四联序贯使用，显示了控制血脂的作用。

2.4.7 勃起功能

有 1 篇（文献 20）RCT 研究报告了勃起功能，结果显示部分患者主观感觉勃起功能改善，但客观测量指标在治疗前后差异无统计学意义，甚至治疗后 PTX 组患者阴茎硬度降低。

2.4.8 不良反应

有 6 篇（文献 9、16 ～ 18、21、23）研究报告了不良反应。文献 23 报告了口干，且 1 例在接受 PTX 治疗期间出现了外展神经病变和股神经病变。在文献 21 中，两例因牛皮癣发作而退出。文献 18 报告了恶心、呕吐、纳差等消化道症状。文献 17 报告了头痛、心悸等轻度不适。文献 9 报告了药物过敏、发热、出血。文献 16 中，两例在治疗期间出现了恶心。

3 讨论

随着人们生活方式的改变，全球 DM 发病率不断上升，而 DN 是 DM 最常见且花费高昂的慢性并发症之一，可给患者、医务人员及社会带来沉重的负担。由于 DN 发病机制复杂，针对其的治疗仍是一个亟待解决的问题。

PTX 用于治疗 DN 最初由 Cohen 等 [24] 提出。PTX 被美国 FDA 批准用于治疗间歇性跛行的时间已超 30 年，其作为一种磷酸二酯酶抑制剂，可增加红细胞变形能力，降低血液黏度，减少血小板聚集，改善血液流变性 [5]。DM 患者由于长期高血糖导致磷脂肌醇信号途径激活等复杂的机制 [25]，患者存在红细胞变形能力降低、全血黏度增加、血浆黏度增加等血液流变学异常的表现 [26-29]。血液黏度增加、血流减慢，可导致神经纤维缺血、缺氧，造成神经损伤。DN 患者神经组织活检显示，微血管的基底膜增厚、内皮细胞增生、外膜细胞退化、氧气扩散能力下降 [30-31]。而 DN 患者微血管管壁增厚，管腔狭窄，血流速度降低，进一步加重神经组织缺血、缺氧。基于这些病理改变，改善 DN 患者血液流变性，可有效改善神经缺血、缺氧症状。

虽然国内外有大量学者探讨了 PTX 治疗 DN 的效果，但目前对 PTX 治疗 DN 的效果与安全性尚无明确理论。本研究结果显示，无论是单用 PTX 或将 PTX 与甲钴胺联用，均可改善血液流变性，且联合用药效果更好。甲钴胺具有神经修复作用 [32]，PTX 与甲钴胺联用有助于 DN 的治疗。然而，目前仅国内研究报告了血液流变学指标，上述结论可能存在偏倚。纳入的国内研究均显示 PTX 可加快周围神经的传导速度，但国外研究却显示 PTX 不能改善神经传导速度。

国内有两篇 RCT 研究分别将依达拉奉 [32] 和疏血通 [9] 与 PTX 联合用于 DN 的治疗，结果显示两种药物分别与 PTX 联合使用对周围神经传导速度的改善效果优于单用 PTX 治疗。氧化应激是 DN 的发病机制之一 [33]，依达拉奉作为自由基清除剂，可抑制神经氧化损伤 [34]，而疏血通是一种活血化瘀的中成药 [35]，有助于改善微循环。甲钴胺、PTX、血栓通和通络汤四联序贯使用，也显示了联合用药的优势。有研究还将 PTX 与补阳还五汤联用，显示了较高有效率 [36]。

在改善疼痛方面，有研究的安慰剂组亦显现出疼痛改善，这需考虑是否存在失盲，一旦失盲，患者便可能朝着试验人员希望的方向进行自我评估。CPT[37] 和 VPT[38] 均是检测 DN 的有效指标，但报道 CPT 的两项研究显示了相反的结论。其中一篇研究的 CPT 计算方法特殊，建立了一个的评分系统，评估的是整个上肢或整个下肢的总 CPT，没有分别在 5 Hz、250 Hz 和 2 000 Hz 这 3 种频率的电刺激下对每个测试部位的 CPT 进行比较分析 [38]。而另一篇研究是根据所测具体部位来分别进行分析比较 [37]。研究设计和统计分析方法不同可能是导致结果不一致的原因。

另外，PTX 与戊聚糖多硫酸钠联用显示出了较好的改善 VPT 的效果 [13]，可能因为戊聚糖多硫酸钠具有类肝素特性，通过抗凝发挥有利于血液流变的作用 [39]。男性 DM 患者中有勃起功能障碍的患者达

35%[40]，DM 泌尿系统自主神经病变是导致性功能障碍的重要原因，纳入研究显示 PTX 不能改善患者的勃起功能[20]。MNSI 分为症状问卷和足部体格检查两部分，纳入的两篇研究进行的项目不同，且在体格检查中得到的结果相反。本研究结果显示，PTX 对 DN 患者的血糖、血压无影响，这与以往研究结果一致[41-42]。而对 PTX 能否控制 DN 患者的血脂，尚不能确定，但有学者发现 PTX 可降低非酒精性脂肪肝患者的氧化脂肪酸[43]。

纳入文献的主要不良反应有口干、恶心、呕吐、纳差、头痛、心悸、药物过敏、发热、出血，且不良反应在对症处理或减慢滴速后得到改善。笔者认为 PTX 用于 DN 的治疗是相对安全的，不良反应在积极采取措施后相对可控。

然而，本研究纳入的文献质量普遍偏低，多数研究年代久远，各研究干预措施不尽相同，DN 患者疗效的评判指标缺乏统一。由于存在以上原因，不能进行 meta 分析，只能进行描述性分析，结果的可靠性受到影响。若要研究 PTX 对 DN 的疗效及安全性并得出较稳健的结论，就应进行高质量的随机对照试验，结局指标也应多样化，不仅有血液流变学指标和神经传导功能，还应加上神经症状评分、体格检查、CPT、VPT 等，从多方面进行评估，以全面的探究 PTX 对 DN 的影响。

4 结论

综上所述，PTX 可增加 DN 患者红细胞变形能力，降低全血黏度、血浆黏度、血小板最大聚集率、纤维蛋白原和红细胞聚集指数，可用于临床 DN 的辅助治疗，且相对安全，但 PTX 对控制血糖、血压无作用。但受纳入研究的数量和质量限制，PTX 在神经传导速度、CPT、VPT、疼痛、MNSI、血脂和勃起功能方面的作用尚且待更多高质量研究进一步确定。

参考文献：

[1] Lu B, Yang Z, Wang M, *et al*. High prevalence of diabetic neuropathy in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 88(3): 289-294.

[2] Ji N, Zhang N, Ren ZJ, *et al*. Risk factors and pain status due to diabetic neuropathy in chronic long-term diabetic patients in a Chinese urban population[J]. Chin Med J (Engl), 2012,125(23): 4190-4196.

[3] Davies M, Brophy S, Williams R, *et al*. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(7): 1518-1522.

[4] Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, *et al*. Diabetic neuropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 42.

[5] Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy[J]. Drugs, 1987, 34(1): 50-97.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

[7] Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, *et al*. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: 5928.

[8] 胡雁, 郝玉芳. 循证护理学[M]. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 2016.

[9] 高春斌. 疏血通联合己酮可可碱治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 河北医药, 2019, 41(16): 2436-2439.

[10] Hosseini F, Mohammadbeigi A, Aghaali M, *et al*. Effect of pentoxifylline on diabetic distal polyneuropathy in type 2 diabetic patients: a randomized trial[J]. J Res Med Sci, 2019, 24: 89.

[11] 陈彦平. 甲钴胺治疗糖尿病神经病变的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(4): 96-97.

[12] 买凤云. 己酮可可碱与依达拉奉联合治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(1): 202-203.

[13] Laczy B, Cseh J, Mohás M, *et al*. Effects of pentoxifylline and pentosan polysulphate combination therapy on diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2009, 46(2): 105-111.

[14] 杨瑞, 王霞. 四联序贯疗法治疗2型糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2008, 26(3): 188-189.

[15] 鲁梅花, 孙莉. 己酮可可碱与弥可保联合治疗糖尿病周围神经病变[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(1): 110-112.

[16] 李惠敏. 己酮可可碱治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(3): 338-339.

[17] 李玉贞, 张运生, 王静. 潘通治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2000, 29(1): 34.

[18] 隋春华, 杨裕国, 钟斌. 己酮可可碱对糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 实用医学杂志, 1999, 15(9): 691-692.

[19] Lee Y, Robinson M, Wong N, *et al*. The effect of pentoxifylline on current perception thresholds in patients with diabetic sensory neuropathy[J]. J Diabetes Complications, 1997, 11(5): 274-278.

[20] Georgitis WJ, Merenich JA. Trial of pentoxifylline for diabetic impotence[J]. Diabetes Care, 1995, 18(3): 345-352.

[21] Rendell M, Bamisedun O. Skin blood flow and current perception in pentoxifylline-treated diabetic neuropathy[J]. Angiology, 1992, 43(10): 843-851.

[22] Cohen SM, Mathews T. Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy[J]. Angiology, 1991, 42(9): 741-746.

[23] Cohen KL, Lucibello FE, Chomiak M. Lack of effect of clonidine and pentoxifylline in short-term therapy of diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Care, 1990, 13(10): 1074-1077.

[24] Cohen KL, Harris S. Pentoxifylline and diabetic neuropathy[J]. Ann Intern Med, 1987, 107(4): 600-601.

[25] Feldman EL, Nave K, Jensen TS, *et al*. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain[J]. Neuron, 2017, 93(6): 1296-1313.

[26] Young MJ, Bennett JL, Liderth SA, *et al*. Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy[J]. Clin Sci (Lond), 1996, 90(3): 183-187.

[27] Barnes AJ, Locke P, Scudder PR, *et al*. Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease[J]. Lancet, 1977, 8042(2): 789-791.

[28] Velcheva I, Damianov P, Antonova N, *et al*. Hemorheology and vascular reactivity in patients with diabetes mellitus type 2[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2011, 49(1): 505-511.

[29] Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N, *et al*. Hemorheologic and hemostatic changes in long-standing insulin-dependent (type Ⅰ) diabetic patients with peripheral and autonomic cardiovascular neuropathy[J]. Acta Diabetol Lat, 1988, 25(3): 235-242.

[30] Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, *et al*. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy[J]. Diabetologia, 1989, 32(2): 92-102.

[31] Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, *et al*. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Diabetologia, 2001, 44(11): 1973-1988.

[32] Zhang YF, Ning G. Mecobalamin[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2008,17(6): 953-964.

[33] Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, *et al*. Diabetic neuropathy: mechanisms to management[J]. Pharmacol Ther, 2008, 120(1): 1-34.

[34] Jami M, Salehi-Najafabadi Z, Ahmadinejad F, *et al*. Edaravone leads to proteome changes indicative of neuronal cell protection in response to oxidative stress[J]. Neurochem Int, 2015, 90: 134-141.

[35] Jin X, Shen G, Gao F, *et al*. Traditional Chinese drug ShuXueTong facilitates angiogenesis during wound healing following traumatic brain injury[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 117(3): 473-477.

[36] 李洪杰, 李云川. 己酮可可碱合补阳还五汤加减治疗糖尿病周围神经病变28例疗效观察[J]. 中国社区医师, 2008, 24(1): 37.

[37] Inceu GV, Veresiu IA. Measurement of current perception thresholds using the neurometer®-applicability in diabetic neuropathy[J]. Clujul Med, 2015, 88(4): 449-452.

[38] Santos TRM, Melo JV, Leite NC, *et al*. Usefulness of the vibration perception thresholds measurement as a diagnostic method for diabetic peripheral neuropathy: results from the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study[J]. J Diabetes Complications, 2018, 32(8): 770-776.

[39] Doctor VM, Sauls V. Isolation and anticoagulant properties of a new sulfated xylan: comparison with heparin and a sodium pentosan polysulfate (SP54) [J]. Thromb Res, 1983, 30(6): 573-578.

[40] McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, *et al*. The prevalence of diabetic impotence[J]. Diabetologia, 1980, 14(8): 279-283.

[41] Heidrich H, Schirop T. Blood glucose and serum insulin levels following acute and chronic pentoxifylline administration[J]. Acta Diabetol Lat, 1980, 17(1): 15-21.

[42] Brie D, Sahebkar A, Penson PE, *et al*. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Hypertens, 2016, 34(12): 2318-2329.

[43] Zein CO, Lopez R, Fu X, *et al*. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism[J]. Hepatology, 2012, 56(4): 1291-1299.

（编辑：虞　瑛）