

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.22.019

羟苯磺酸钙治疗慢性下肢静脉疾病疗效与安全性 Meta 分析

郑晓英, 张成志, 薛丽芬, 宋捷, 曹燕妮, 朱深银[△]

(重庆医科大学附属第一医院药理学部, 重庆 400016)

摘要:目的 系统评价羟苯磺酸钙(CaD)治疗慢性下肢静脉疾病(CVD)的疗效及安全性。方法 计算机全面检索 The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, VIP 等数据库自建库至 2016 年关于 CaD 治疗 CVD 的随机对照试验(RCT), 根据文献纳入标准提取结局指标, 包括下肢水肿的改善情况、患者主观生活质量评分及不良反应。用 Review Manager 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 5 个 RCT(1 265 例患者)纳入研究, 其中 CaD 组 627 例, 空白对照组 638 例。Meta 分析显示, CaD 组与空白对照组相比, 小腿相对体积显著减小[$MD = -1.51\%$, 95% $CI(-2.69, 0.34)$, $P = 0.01$], 踝部周长无统计学差异[$MD = -0.88\text{ cm}$, 95% $CI(-3.08, 1.31)$, $P = 0.43$], CVD 功能不全问卷(CIVIQ)总评分无统计学差异[$MD = -6.22$ 分, 95% $CI(-21.59, 9.14)$, $P = 0.43$], CIVIQ 问卷疼痛单项评分明显降低[$MD = -0.1$ 分, 95% $CI(-0.12, -0.08)$, $P < 0.000\ 01$], 疼痛视觉模拟评分(VAS)无统计学差异[$MD = -3.46\text{ mm}$, 95% $CI(-13.99, 7.07)$, $P = 0.52$]; CaD 组与羟基芦丁组相比, 小腿部周长显著减小[$MD = -0.80\text{ cm}$, 95% $CI(-1.54, -0.45)$, $P < 0.000\ 01$], 踝部周长无统计学差异[$MD = -0.20\text{ cm}$, 95% $CI(-0.54, 0.14)$, $P = 0.25$]; CaD 组不良反应发生率为 6.54%, 均为一般不良反应。结论 CaD 可显著缓解 CVD 患者小腿水肿和疼痛, 安全性较好。

关键词:羟苯磺酸钙;慢性下肢静脉疾病;Meta 分析;小腿水肿;疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R654.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)22-0062-05

Clinical Efficacy and Safety of Calcium Dobesilate in the Treatment of Chronic Venous Diseases of Lower Limbs: a Meta-Analysis

Zheng Xiaoying, Zhang Chengzhi, Xue Lifan, Song Jie, Cao Yanni, Zhu Shenyin

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of calcium dobesilate(CaD) in the treatment of chronic venous disease(CVD) of lower limbs. **Methods** Randomized controlled trials(RCTs) of CaD in the treatment of CVD patients in databases such as The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI and VIP from inception of databases to 2016 were searched completely. According to the literature inclusion criteria, outcome indicators including improvement of lower edema, subjective score of quality-of-life (QOL) of patients and adverse drug reactions. The Meta-analysis was carried out by Review Manager 5.2 software. **Results** A total of five RCTs including 1 265 patients were included, with 627 cases in the CaD group and 638 cases in the blank control group. Meta-analysis results showed that compared with the blank control group, the relative volume of calf in CaD group was significantly reduced [$MD = -1.51\%$, 95% $CI(-2.69, 0.34)$, $P = 0.01$], the perimeter of ankle in CaD group showed no statistical difference [$MD = -0.88\text{ cm}$, 95% $CI(-3.08, 1.31)$, $P = 0.43$], the total CIVIQ score in CaD group showed no statistical difference [$MD = -6.22$ points, 95% $CI(-21.59, 9.14)$, $P = 0.43$], the CIVIQ sub-score about pain in CaD group was significantly decreased [$MD = -0.1$ points, 95% $CI(-0.12, -0.08)$, $P < 0.000\ 01$], VAS score in CaD group showed no statistical difference [$MD = -3.46\text{ mm}$, 95% $CI(-13.99, 7.07)$, $P = 0.52$]. Compared with the oxeruti group, the perimeter of calf in CaD group was significantly decreased [$MD = -0.8\text{ cm}$, 95% $CI(-1.54, -0.45)$, $P < 0.000\ 01$], the perimeter of ankle in CaD group showed no statistical difference [$MD = -0.2\text{ cm}$, 95% $CI(-0.54, 0.14)$, $P = 0.25$]. The incidence rate of adverse reactions in CaD group was 6.54%, all of which were general adverse reactions. **Conclusion** CaD can significantly improve calf edema and pain in patients with CVD, and it has good safety.

Key words: calcium dobesilate; chronic venous disease of lower limbs; Meta-analysis; calf edema; curative effect; safety

慢性下肢静脉疾病(CVD)为常见周围血管疾病,患者以中老年居多^[1]。其病因主要有下肢静脉血流异常所导致的静脉高压,以及静脉压升高所致静脉系统出现的炎性级联反应^[2]。其临床症状包括下肢肿胀、皮肤变化、溃疡、疼痛等,腿部水肿为最主要表现,血管活性药物被广泛用于缓解 CVD 的静脉症状^[3]。羟苯磺酸钙(CaD)为

常见的血管活性药物,作用机制为改善毛细血管通透性,抑制血小板聚集和血栓形成,降低血液黏度和红细胞的可变性等^[4]。虽然《下肢慢性静脉疾病指南》(2008)和《2014 年慢性下肢静脉疾病诊断与治疗中国专家共识》均推荐 CaD 用于缓解 CVD 引起的痉挛、不安腿、胀感、水肿等症状,但根据定量系统评价证据分级工具的

第一作者:郑晓英,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电话)023-89012343(电子信箱)zhengxiaoying1989@126.com。

[△]通信作者:朱深银,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)023-89012401(电子信箱)zhushenyin0486@sina.com。

证据推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)系统的证据质量和推荐强度分级标准,目前国内外指南和专家共识推荐CaD用于CVD治疗的循证证据质量不高和推荐强度不强,加之近年来新增了较多高质量CaD治疗CVD的随机对照试验(RCT)研究,有必要重新对CaD用于CVD的治疗证据进行系统评价,为制订CVD指南提供高质量循证依据。本研究中通过检索近年来国内外发表的相关文献,系统评价CaD治疗CVD的有效性和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

文献纳入标准^[5-9]:CaD治疗CVD的临床研究,经临床确诊,符合1994年美国静脉论坛国际专家特别委员会提出的CEAP静脉分类系统中临床分级为C1-C6^[10];患者年龄、性别、病程及种族不限;干预措施为试验组采用CaD口服(剂量、剂型、用法不限制),对照组采用安慰剂或其他治疗慢性静脉功能不全的药物(药物类型、剂量、剂型、用法不限制)。

文献排除标准:试验设计为非RCT;有类似CVD疾病(如心脏、肝脏、肾脏疾病或其他原因引起的下肢水肿);其他血管系统疾病(如心功能不全,糖尿病,非控制性高血压,近期静脉炎/深静脉血栓形成);具有原发性或继发性淋巴水肿;重复发表;非中、英文文献。

结局指标:主要结局指标为CVD患者下肢水肿的改善情况,包括小腿相对体积变化(RVC),脚踝部及小腿围周长变化;次要结局指标为患者主观生活质量评分,包括使用慢性下肢静脉功能不全问卷(CIVIQ)^[11]评估患者生活质量的变化(腿部乏力、沉重、胀痛、瘙痒、疼痛、痉挛和敏感)和疼痛视觉模拟(VAS)评分^[12],评估患者的疼痛情况及不良反应。

1.2 文献检索及资料提取

1.2.1 文献检索方法

计算机检索The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI和VIP数据库,英文检索关键词为“chronic venous disease(CVD)”“chronic venous insufficiency”“venous insufficiency”“Calcium dobesilate”“Doxium”“dobesilate”“randomized controlled trial”“randomized”,中文检索关键词为“慢性下肢静脉疾病”“慢性静脉功能不全”“羟苯磺酸钙”,检索时限自建库至2016年12月,收集CaD治疗CVD的相关RCT全文。同时追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。

1.2.2 文献筛选及资料提取

由2位研究者独立进行文献筛选和资料提取,并交叉核对,如遇分歧则讨论解决,缺乏的资料尽量与原作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要,排

除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容:1)纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表杂志及发表时间等;研究设计类型及质量评价的关键要素;3)研究对象的基线特征,包括各组的样本量、患者年龄等;4)干预措施的具体细节、随访时间等;5)所关注的结局指标和结果测量数据。

1.3 偏倚风险评价

2名评价员采用Cochrane手册(5.1.0版)并针对RCT的偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险。主要包括研究是否做到分配隐藏和采用盲法;随机分组方法是否充分;是否为选择性报告;结果数据是否完整,是否有其他来源的偏倚。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行统计分析。计量资料采用均数差(MD)及其95%置信区间(CI)为效应分析统计量,计数资料采用风险比(RR)及其95%CI为效应分析统计量。纳入研究结果间的异质性分析采用 χ^2 检验(检验水准设为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 定量判断异质性的影响。若各研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型分析;若各研究间存在统计学异质性,排除明显临床异质性的影响后采用随机效应模型分析,明显的临床异质性采用亚组分析。Meta分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献1014篇,经剔除重复文献,并阅读文题、摘要和全文进行筛选后,初步纳入13篇文献,进一步排除无相关结局指标的2篇及未设置空白对照的6篇,最终纳入5个RCT^[5-9],共1265例患者,其中CaD组627例,空白对照组638例。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

纳入的5个研究的发表时间为2008年至2016年,样本量为49~509例。纳入研究的基本特征见表1,偏倚风险评价结果见表2。

2.3 相关结局指标

2.3.1 下肢水肿改善水平

脚踝部周长变化:2个RCT^[8-9]报告了CaD治疗CVD前后患者脚踝部周长变化,共纳入558例患者,其中CaD组271例,空白对照组287例。随机效应模型Meta分析结果显示,差异无统计学意义[MD=-0.88cm, 95%CI(-3.08, 1.31), $P=0.43$],详见图1。

小腿相对体积变化:2个RCT^[5-6]报告了CaD治疗CVD前后患者小腿相对体积变化,共纳入607例患者,其中CaD组306例,空白对照组301例。随机效应模型Meta分析结果显示,CaD能有效改善CVD患者的小腿水肿程度,且差异有统计学意义[MD=-1.51%,

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	地区/国家	例数 (T/C)	平均年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	治疗时间 (周)	随访时间 (周)	CEAP 分级	干预措施	
								T	C
Rabe 2016 ^[5]	德国	174/177	54.9 ± 10.7	29.40 ± 5.0	12	12	C3/C4	CaD 500 mg, tid	Placebo
Rabe 2011 ^[6]	瑞士/德国	132/124	53.2 ± 11.5	26.07 ± 5.0	8	10	C3 - C5	CaD 500 mg, tid	Placebo
Akbulut 2010 ^[7]	土耳其	50/50	47.2 ± 13.5	28.10 ± 2.9	4	4	-	CaD 1000 mg, tid	Oxeruti 1 000 mg, tid
Martínez - Zapata 2008 ^[8]	西班牙	246/263	54.0 ± 14.9	-	12	50	C1 - C6	CaD 500 mg, tid	Placebo
Fernando 2008 ^[9]	墨西哥	25/24	52.1 ± 8.7	28.71 ± 6.4	7	8	C1 - C5	CaD 500 mg, tid	Placebo

注: T 为试验组, C 为对照组; BMI 为体质量指数; tid 为每日 3 次; CaD 为羟苯磺酸钙, Placebo 为安慰剂, Oxeruti 为羟基芦丁。

表2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告研究	其他偏倚来源
			受试者	结果测量者			
Rabe 2016 ^[5]	提及, 但方法不清楚	不清楚	是	是	完整	否	不清楚
Rabe 2011 ^[6]	随机表	清楚	是	是	完整	否	不清楚
Akbulut 2010 ^[7]	提及, 但方法不清楚	不清楚	是	否	完整	否	不清楚
Martínez - Zapata 2008 ^[8]	计算机随机	清楚	是	是	完整	否	不清楚
Fernando 2008 ^[9]	提及, 但方法不清楚	不清楚	是	是	完整	否	不清楚

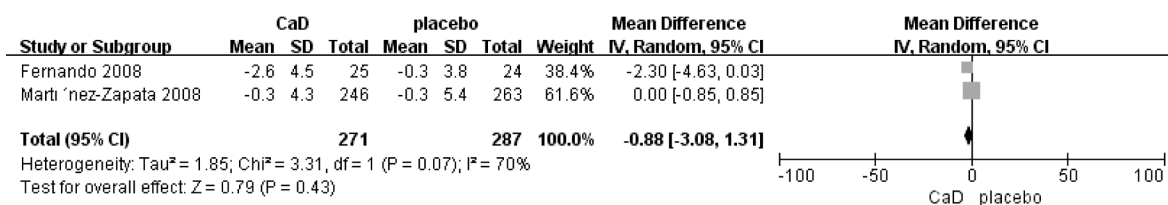


图1 CaD 对 CVD 患者脚踝部周长影响 Meta 分析森林图

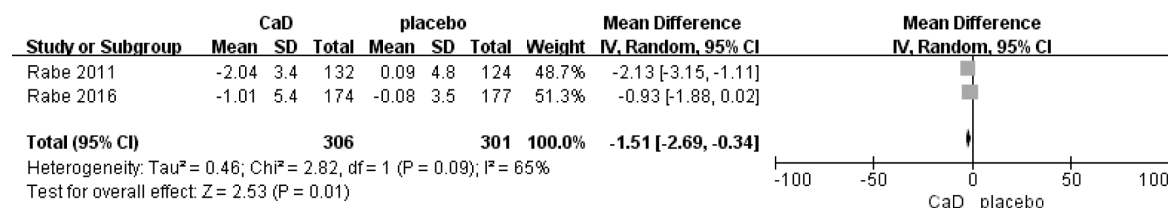


图2 CaD 对 CVD 患者小腿相对体积的影响 Meta 分析森林图

95% CI(-2.69, 0.34), $P = 0.01$], 详见图 2。

与羟基芦丁相比脚踝部和小腿部周长变化: 1 个 RCT^[7]报告了 CaD 与羟基芦丁治疗前后患者脚踝部和小腿部水肿的变化。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 脚踝部水肿差异无统计学意义[$MD = -0.2$ cm, 95% CI(-0.54, 0.14), $P = 0.25$], CaD 在减轻小腿部水肿方面明显优于羟基芦丁, 差异有统计学意义[$MD = -0.8$ cm, 95% CI(-1.54, -0.45), $P < 0.0001$], 详见图 3 和图 4。

2.3.2 CIVIQ 评分

CIVIQ 总评分: 3 项研究^[5-6,8]比较了 CaD 对患者 CIVIQ 总评分的影响, 共纳入患者 1 116 例, 其中 CaD 组 552 例, 空白对照组 564 例。随机效应模型 Meta 分析结果显示, CaD 对患者 CIVIQ 总评分改善无差异

[$MD = -6.22$ 分, 95% CI(-21.59, 9.14), $P = 0.43$]。详见图 5。

CIVIQ 疼痛评分: 1 项研究^[5]采用 5 分的 CIVIQ 疼痛问卷报告了 CaD 治疗前后患者的疼痛评分。共纳入 351 例患者, 其中 CaD 组 174 例, 空白对照组 177 例, 随机效应模型 Meta 分析结果显示, CaD 在降低患者疼痛评分方面优于空白对照组, 且差异有统计学意义[$MD = -0.1$ 分, 95% CI(-0.12, -0.08), $P < 0.0001$], 详见图 6。

VAS 疼痛评分: 2 项研究^[6,8]采用 VAS 问卷报告了 CaD 治疗前后患者的疼痛评分。共纳入 675 例患者, CaD 组 335 例, 空白对照组 340 例, 随机效应模型 Meta 分析结果显示, 差异无统计学意义[$MD = -3.46$ mm, 95% CI(-13.99, 7.07), $P = 0.52$], 详见图 7。

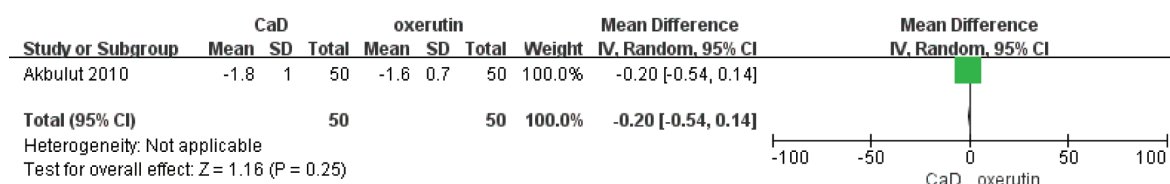


图3 CVD患者脚踝部周长变化 Meta 分析森林图

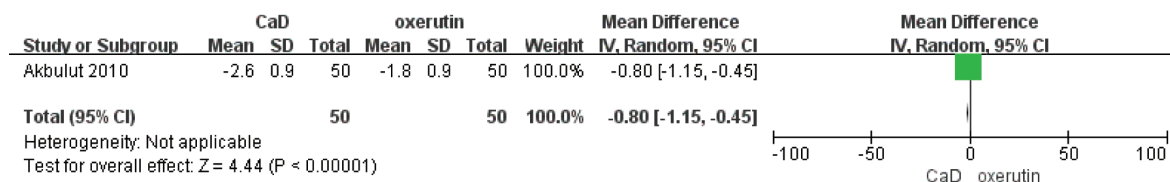


图4 CVD患者小腿部长变化 Meta 分析森林图

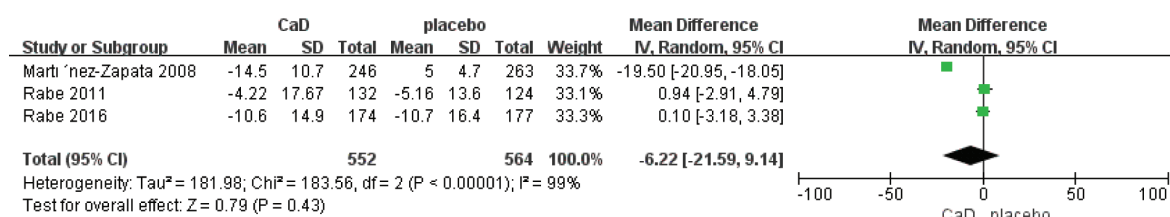


图5 CIVIQ 总评分的 Meta 分析森林图

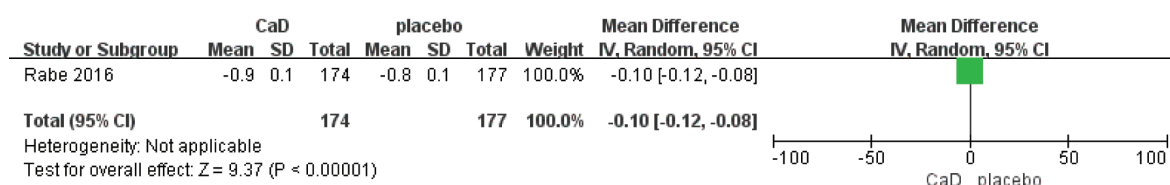


图6 CIVIQ 疼痛评分的 Meta 分析森林图

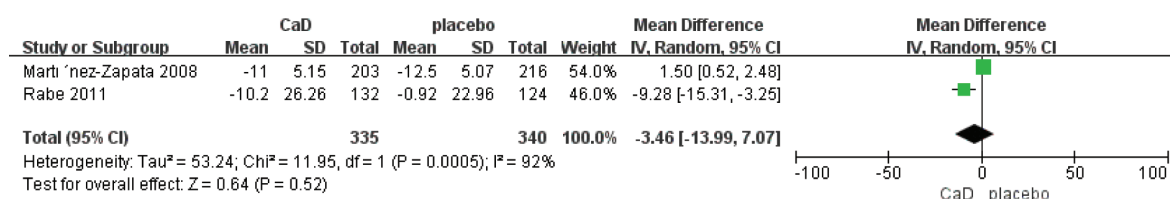


图7 VAS 疼痛评分的 Meta 分析森林图

其他: 1 项 RCT 研究^[8]采用 VAS 法评估了 CaD 治疗 CVD 前后患者下肢沉重、胀痛、痉挛等静脉症状的改善情况, Meta 分析结果无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.3.3 安全性评价

5 项研究^[5-9]中 CaD 组患者共 627 例, 报道的 CaD 不良反应主要为胃肠道反应(胃痛、恶心、呕吐) 33 例(5.26%), 其中因腹痛、胃肠炎入院患者 4 例(未停药, 治疗结束后恢复正常), 不能耐受、失访 3 例; 其次为皮肤及皮下组织产生异常(如药疹) 7 例(1.12%); 此外, 轻度转氨酶升高 1 例; 仅 1 项研究无不良反应发生^[8]。安慰剂组共 588 例, 不良反应主要包括胃肠道反应 13 例, 皮肤及皮下组织产生异常 2 例, 骨骼肌异常 1 例, 神经系统紊乱 1 例。CaD 组不良反应发生率为 6.54%, 与安慰剂组(2.89%)相比,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

虽然国内外指南均推荐 CaD 是治疗 CVD 患者的相关症状和水肿的一线药物, 但国内外新增 CaD 治疗 CVD 相关临床研究较多, 且研究结果各异。本研究中检索到 5 篇高质量 RCT, 其中 4 篇为大样本多中心 RCT, 1 篇为小样本 RCT; 4 个 RCT 均采用双盲法, 仅 1 个 RCT 采用单盲法, 所采集数据覆盖 5 个国家。患者年龄为 47~54 岁, 体质量指数(BMI)为 26~30 kg/m², 可见, 年龄和肥胖均为 CaD 的危险因素。

CaD 对脚踝部周长影响的 Meta 分析结果显示, 差异无统计学意义, 该 Meta 分析异质性较大, 可能因为纳入的 2 个 RCT 中 CVD 患者 CEAP 分级为 C1~C6, 而 C3~C6 级的 CVD 患者脚踝部才有明显水肿表现。CaD

对小腿相对体积变化的 Meta 分析结果显示, CaD 可减轻 CVD 患者小腿水肿, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但异质性较大, 这可能是由于 2 个 RCT 采用的测量方法不同, 1 个 RCT 采用排水容积法, 另 1 个 RCT 采用测量周长推算圆锥体积法。2010 年 5 月, 美国血管外科学会 (SVS) 和美国静脉论坛 (AVF) 组织相关专家制订了下肢静脉曲张及慢性静脉疾病临床实践指南^[13], 该指南中, 羟基芦丁作为 1B 级药物被强烈推荐为改善水肿的静脉血管活性药物。与羟基芦丁相比, CaD 在减轻脚踝部水肿方面虽无明显差异, 但在减轻小腿水肿方面明显优于羟基芦丁 ($P < 0.05$)。可见, CaD 能显著减小 CVD 患者小腿体积或小腿周长, 且优于羟基芦丁, 能减轻水肿, 但改善无明显差异。

从患者对 CVD 疾病主观感受来看, 3 个 RCT 均采用 CIVIQ-20^[14-15] 问卷调查, 包括社会、心理、身体体能和疼痛 4 个层面、20 个小项的问题, 每个小项问题的得分由轻到重分为 5 个等级, 分别记 1, 2, 3, 4, 5 分, CIVIQ 总评分由 20 个小项得分相加, 得分越高表示主观生活质量越差。CaD 组患者治疗后的 CIVIQ 总评分明显降低, 但无明显差异。其中 1 个 RCT^[15] 详细报告了疼痛小项评分, 指出 CaD 能明显降低患者疼痛评分, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但采用 VAS 法对 CVD 患者疼痛、沉重、胀痛、痉挛评分结果显示均无明显差异。VAS 法用于评估疼痛在我国临床使用较广泛, 此法简单易行, 相对较客观且敏感, 但患者本身对疼痛的程度通常难以客观衡量。可见, CaD 改善 CVD 患者主观生活质量不明显。

CaD 常见不良反应主要包括胃肠道反应, 其次为皮肤及皮下组织异常, 轻度转氨酶升高, 这些不良反应大多可耐受, 停药后会消失, 少数可出现严重不良反应, 不能耐受, 故临床在使用这些药物时仍需严密监测不良反应的发生。有效改善症状且尽量避免不良反应的发生, 仍是治疗 CVD 的首要目标。

综上所述, CaD 能显著减轻 CVD 患者小腿水肿, 且优于羟基芦丁, 但脚踝部水肿改善及患者主观生活质量改善无明显差异。由于静脉疾病的症状均为难以客观衡量的指标^[16], 且这些指标的检测方法各异, 导致各研究结果之间存在一定偏倚。建议今后进行相关大规模 RCT 时, 在研究设计方面能有所改进, 如检测 CVD 水肿指标时, 尽量检测常见部位或采用误差更小的排水体积法, 而不是测量周长换算体积法, 并增加临床研究的针对性。

参考文献:

[1] Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, et al. Chronic ve-

nous disease[J]. N Engl J Med, 2006, 355(5):488-498.

[2] Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminogly can sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease[J]. Int Angiol, 2014, 33(3):236-242.

[3] Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease[J]. International Angiology, 2014, 33(3):212-221.

[4] 张成珍, 张玉侠. 羟苯磺酸钙的应用进展[J]. 医药导报, 2012, 31(9):1181-1184.

[5] Rabe E, Ballarini S, Lehr L. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency[J]. Phlebology, 2016, 31(4):264-274.

[6] Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, et al. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. Phlebology, 2011, 26(4):162-168.

[7] Akbulut B. Calcium dobesilate and oxerutin: effectiveness of combination therapy[J]. Phlebology, 2010, 25(2):66-71.

[8] Martínez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, et al. A Randomized, Double-Blind Multicentre Clinical Trial Comparing the Efficacy of Calcium Dobesilate with Placebo in the Treatment of Chronic Venous Disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2008, 35(3):358-365.

[9] Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Treviño C, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease[J]. Angiology, 2008, 59(3):352-356.

[10] Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs—a consensus statement[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1995, 24(4):313-318.

[11] Launois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ)[J]. Qual Life Res, 1996, 5(1):539-354.

[12] Launois R. Construction and validation of a specific health-related quality-of-life questionnaire in CVI[J]. Qual Life Res, 1995, 4(6):572-573.

[13] Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency[J]. Circulation, 2005, 111(5):2398-2409.

[14] 张福先, 赵辉. 下肢慢性静脉功能不全的评价方式及临床应用[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(12):1267-1271.

[15] Launois R, Mansilha A, Jantet G. International psychometric validation of the chronic venous disease quality of life questionnaire (CIVIQ-20) [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2010, 40(6):783-789.

[16] 王深明, 张健. 重视下肢原发性慢性静脉功能不全的临床研究[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(4):241-243.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-04-28)