

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.025

不同扩血管药物治疗间歇性跛行疗效与安全性的系统评价和网状 meta 分析*

梁新雨¹,徐洪涛²,刘家睿¹,王御震²,赵 诚²,曹烨民^{2△}

(1.上海中医药大学,上海 201203;2.上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管科,上海 200082)

[摘要] **目的** 系统评价西洛他唑、己酮可可碱和贝前列素钠治疗间歇性跛行的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 Pubmed、Scopus、Web of Science、Embase、中国知网、万方和维普数据库,搜集西洛他唑、己酮可可碱和贝前列素钠治疗下肢动脉硬化闭塞症(PAD)的随机对照试验,检索时间为建库至 2021 年 12 月。由研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 Stata16.0 进行网状 meta 分析。**结果** 共纳入 30 项研究,其中西洛他唑 18 项,己酮可可碱 12 项,贝前列素钠 5 项,结果显示在无痛步行距离方面,西洛他唑比己酮可可碱和贝前列素钠分别增加了 8.76 m 和 4.15 m($P>0.05$),而贝前列素钠比己酮可可碱增加了 4.61 m($P>0.05$);在最大步行距离方面,西洛他唑对比己酮可可碱和贝前列素钠分别增加了 28.28 m 和 19.03 m($P>0.05$),而贝前列素钠比己酮可可碱增加了 9.25 m($P>0.05$);在踝肱指数方面,贝前列素钠和西洛他唑增加 0.18 和 0.06($P<0.05$),而己酮可可碱的疗效不明显($P>0.05$);在安全性方面,西洛他唑和己酮可可碱相当,对患者的耐受性均好于贝前列素钠($P<0.05$)。**结论** 西洛他唑可能是目前治疗间歇性跛行最合适的扩血管药物。

[关键词] 下肢动脉硬化闭塞症;间歇性跛行;扩血管药物;步行距离;随机对照研究;网状 meta 分析

[中图法分类号] R543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)01-0124-08

Systematic evaluation and network meta analysis of efficacy and safety of different vasodilators for treating intermittent claudication*

LIANG Xinyu¹,XU Hongtao²,LIU Jiarui¹,WANG Yuzhen²,ZHAO Cheng²,CAO Yemin^{2△}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Vessel, Affiliated Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of cilostazol, pentoxifylline and beraprost sodium for treating intermittent claudication. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) on cilostazol, pentoxifylline and beraprost sodium for treating peripheral arterial disease (PAD) were retrieved from Pubmed, Scopus, Web of Science, Embase, CNKI, Wanfang and VIP databases by computer. The retrieval time limit was from their databases establishment to December 2021. The researchers independently screened the literature, extracted the data, and evaluated the risk of bias in the included studies. A network meta analysis was performed by using Stata 16.0. **Results** A total of 30 studies were included, including 17 studies for cilostazol, 12 studies for pentoxifylline and 5 studies for beraprost sodium. The results showed that in terms of painfree walking distance, cilostazol increased by 8.76 m and 4.15 m compared with beraprost and pentoxifylline ($P>0.05$), while beraprost sodium increased by 4.61 m compared with pentoxifylline ($P>0.05$); in terms of maximum walking distance, cilostazol increased by 28.28 m and 19.03 m compared with pentoxifylline and beraprost ($P>0.05$), while beraprost sodium increased by 9.25 m compared with pentoxifylline ($P>0.05$); in terms of ankle brachial index, beraprost and cilostazol increased by 0.18 m and 0.06 m on average ($P<0.05$), while pentoxifylline had no significant effect ($P>0.05$); in terms of safety, cilostazole was comparable to pentotheobromine, and their tolerance for the patients were better than beraprost. **Conclusion** Cilostazol may be the most suitable vasodilator for the treatment of intermittent claudication.

* 基金项目:国家重大专项项目(2019ZX09201004-002-091);国家自然科学基金项目(82174382);上海市 2020 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20Z21900200)。 作者简介:梁新雨(1992—),在读博士,主要从事中医药治疗脉管病及肛肠疾病的临床与基础研究。

△ 通信作者, E-mail: Professorcao2021@126.com。

[Key words] peripheral arterial disease; intermittent claudication; vasoactive drugs; walking distance; randomized controlled trials; network meta analysis

下肢动脉硬化闭塞症(peripheral arterial disease, PAD)是由于下肢大中动脉管壁发生不可逆的病理变化,造成下肢血流受限,组织营养功能障碍,以小腿处酸痛不适、间歇性跛行为主要症状^[1-2]。调查显示^[3-6],在 50~75 岁的普通人群中 10%~15% 被诊断为 PAD,其中伴随间歇性跛行症状为 5%~10%。间歇性跛行症状不仅损害 PAD 患者的步行能力和生活质量,而且大大增加了急性心脑血管意外的风险^[1,6]。随着人口老龄化加剧, PAD 患者的数量将不断增加,如何改善 PAD 患者的步行能力是临床上亟须解决的问题之一。

步行锻炼和生活方式调整(戒烟等)对于间歇性跛行患者的治疗是首要的,而在症状加重或介入干预前,积极的药物干预对于延缓病情进展和改善预后十分必要^[6-7]。目前对于间歇性跛行患者的药物治疗主要为基础治疗(降低血脂和抗血小板聚集等)和扩血管,西洛他唑、贝前列素钠、己酮可可碱常常被用于治疗间歇性跛行,但哪一种扩血管药物能更有效地改善步行能力仍不清楚。目前药物治疗间歇性跛行的循证医学证据较少。网状 meta 分析是基于临床研究的直接和间接证据,对干预措施疗效进行综合评价,可为临床治疗决策提供最优的证据^[8]。因此,本研究通过文献回顾和网状 meta 分析的方式对西洛他唑、贝前列素钠、己酮可可碱治疗间歇性跛行患者的疗效和安全性进行评价,旨在为临床实践提供循证医学证据,指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

纳入标准:研究类型为国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限制为中文和英文;研究人群为轻中重度间歇性跛行的 PAD 患者,符合相关诊断标准^[6-7],年龄>40 岁,性别不限;试验组采用西洛他唑、贝前列素钠、己酮可可碱中任意一种药物治疗,对照组采用安慰剂或不同于试验组的药物,干预时间至少为 3 个月(12 周);主要结局指标包括无痛步行距离(pain free walk distance, PFWD)较于基线的变化量,最大步行距离(max walk distance, MWD)较于基线的变化量;次要结局指标包括踝肱指数(ABI)较于基线的变化量和不良反应(adverse reaction, AE)的发生风险。排除标准:文献中不包括本研究的结局指标或无法获取关键信息,如治疗前后的步行距离变化的相关数据;研究未明确结局指标的获取方式,如未说明步行距离的跑步机测量方案;研究干预时间不足 3 个月(12 周);干预措施为非药物治疗;重复发表的文献;会议报道、病例报道、综述、动物实验及机制研究类文献。本项目已在 PROSPERO 注册(CRD42022300419)。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Pubmed、Scopus、Web of Science、Embase 英文数据库,英文检索词:“PAD”“ASO”“peripheral arterial disease”“arteriosclerosis obliterans”“intermittent claudication”“lower extremity arterial occlusive disease”“peripheral arterial occlusive disease” and “Cilostazol” “Pentoxifylline” “Beraprost” “maximum walking distance” “pain-free walking distance”;检索中国知网、维普、万方中文数据库,中文检索词:“下肢动脉粥样硬化闭塞症”“下肢动脉硬化”“间歇性跛行”“下肢慢性缺血”和“保守治疗”“药物治疗”“西洛他唑”“贝前列素钠”“己酮可可碱”。检索时间为建库至 2021 年 12 月。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者根据标准独立筛选文献并交叉核对;如遇分歧,由第 3 名研究者评价后再通过讨论统一。文献筛选时首先阅读研究题目,排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要,通过邮件、电话联系原始研究作者获取关键数据。资料提取内容包括:研究的基本信息(题目、第一作者、发表时间、发表期刊等);研究对象的基线特征(性别、年龄、样本量、跛行程度或分级)、干预措施和时间;偏倚风险评价的关键要素;研究的结局指标、测量方式及数据。

1.4 文献的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。偏倚风险评价^[8]采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具。

1.5 统计学处理

采用 Stata16.0 软件绘制证据网络图呈现药物治疗的直接和间接比较关系。本研究主要提取治疗前后 PFWD、MWD 和 ABI 变化量的均值($\bar{x}$)和标准差(SD),当 SD 未报告时,通过 95%CI 或范围区间或 SE 来间接获取。药物疗效主要由累积排序曲线下面积^[8](surface under cumulative rank curve, SUCRA)来确定,并绘制 SUCRA 曲线, SUCRA 值越大表示该用药方案排序越靠前。一致性检验采用节点劈裂法分析,若直接比较与间接比较结果差异无统计学意义($P>0.05$),表明一致性较好,使用一致性模型分析,否则采用不一致性模型。采用加权均数差及其 95%CI 评估药物间的疗效,比值比(RR)及其 95%CI 来评估药物间的安全性。倒漏斗图评价干预措施是否存在小样本效应或发表偏倚,采用敏感性分析评估研究结果的稳定性,RevMan 5.3 软件绘制偏倚风险评价图。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

去除重复文献后,共审查了 1 745 篇文献,最终有 30 篇 RCT 纳入研究^[9-38],共 6 047 例间歇性跛行的 PAD 患者,文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价

纳入研究的基本信息见表 1,偏倚风险评价结果见图 2。

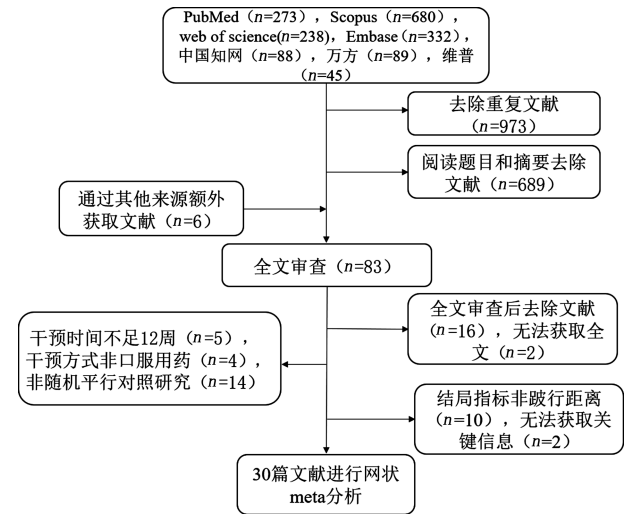


图 1 文献筛选流程图

2.3 网状 meta 分析

2.3.1 PFWD

共有 19 项研究^[9-11,13,14,16,18,20-26,28,30,31,33,34]报道了

PFWD 的结果,2 项三臂试验,17 项二臂试验。节点劈裂法结果显示,直接比较与间接比较差异无统计学意义($P>0.05$)。网状 meta 分析结果显示,相较于安慰剂,西洛他唑、己酮可可碱、贝前列素钠对 PFWD 分别增加了 23.92、15.16 和 19.78 m;相较于己酮可可碱和贝前列素钠,西洛他唑对 PFWD 分别增加了 8.76 和 4.15 m,但差异均无统计学意义($P>0.05$),而贝前列素钠虽略优于己酮可可碱,但差异也无统计学意义($P>0.05$),见表 2。PFWD 的 SUCRA 由大到小依次为西洛他唑>贝前列素钠>己酮可可碱>安慰剂,西洛他唑改善 PFWD 方面疗效较好,见表 3。

2.3.2 MWD

共有 23 项研究^[9-12,15-26,28-33,35]报道了 MWD 的结果,3 项三臂试验,20 项双臂试验。节点劈裂法结果显示,直接比较与间接比较差异无统计学意义($P>0.05$)。网状 meta 分析结果显示,相较于安慰剂,西洛他唑、己酮可可碱、贝前列素钠对 MWD 分别增加了 62.93、32.72 和 43.90 m;相较于己酮可可碱和贝前列素钠,西洛他唑对 MWD 分别增加了 28.28 和 19.03 m,而贝前列素钠虽略优于己酮可可碱,但差异均无统计意义($P>0.05$),见表 2。MWD 的 SUCRA 依次为西洛他唑>贝前列素钠>己酮可可碱>安慰剂,西洛他唑在改善 MWD 方面疗效较好,见表 3。

表 1 纳入研究的基本信息

作者	国家/地区	男(n)	年龄(岁)	样本量(n)	组别	结局指标
BEEBE 等 ^[9]	美国	130	64.3±8.5	175	西洛他唑	①②④
		131	65.1±9.3	170	安慰剂	
DAWSON 等 ^[10]	美国	172	66.0±9.0	227	西洛他唑	①②④
		181	66.0±9.0	232	己酮可可碱	
		176	66.0±9.0	239	安慰剂	
DAWSON 等 ^[11]	美国	38	66.0±1.1	54	西洛他唑	①②
		24	67.0±2.0	27	安慰剂	
DE ALBUQUERQUE 等 ^[12]	巴西	NA	64.0±10	6	己酮可可碱	②
		NA	64.0±9.0	12	西洛他唑	
DETTORI 等 ^[13]	意大利	33	62.0±5.0	37	己酮可可碱	①③④
		35	59.0±8.0	37	安慰剂	
DONALDSON 等 ^[14]	英格兰	31	37.0~75.0	40	己酮可可碱	①③④
		31	37.0~76.0	40	安慰剂	
ELAM 等 ^[15]	美国	83	66.7	95	西洛他唑	②③④
		76	65.8	94	安慰剂	
BRASS 等 ^[16]	美国	70	44.0~82.0	87	安慰剂	①②④
		70	50.0~84.0	89	西洛他唑	
HUISINGA 等 ^[17]	美国	NA	66.4±10.1	11	己酮可可碱	②
		NA	67.0±7.4	9	西洛他唑	
KRAUSS 等 ^[18]	德国	NA	65.9	20	己酮可可碱	①②③
		NA	65.9	20	安慰剂	
LEE 等 ^[19]	中国	13	66.0±9.0	16	西洛他唑	②④
		13	68.0±5.0	16	己酮可可碱	

续表 1 纳入研究的基本信息

作者	国家/地区	男(<i>n</i>)	年龄(岁)	样本量(<i>n</i>)	组别	结局指标
LIEVRE 等 ^[20]	法国	14	69.0±6.0	16	安慰剂	①②④
		83	62.0±10.0	42	贝前列素钠	
		80	61.0±11.0	41	安慰剂	
LIÈVRE 等 ^[21]	法国	177	NA	209	贝前列素钠	①②④
		179	NA	213	安慰剂	
LINDGÄRDE 等 ^[22]	悉尼	63	65.0±7.0	76	己酮可可碱	①②④
		58	64.0±8.0	74	安慰剂	
O'DONNELL 等 ^[23]	英国	34	64.2	51	西洛他唑	①②④
		39	66.1	55	安慰剂	
O'DONNELL 等 ^[24]	英国	26	NA	39	西洛他唑	①②③④
		27	NA	41	安慰剂	
O'DONNELL 等 ^[25]	英国	NA	NA	12	西洛他唑	①②④
		NA	NA	14	安慰剂	
CREAGER 等 ^[26]	美国	67	67.2	86	己酮可可碱	①②④
		69	66.7	84	安慰剂	
MOHLER 等 ^[27]	美国	231	63.8±9.3	308	西洛他唑	③
		230	64.8±9.7	299	安慰剂	
MOHLER 等 ^[28]	美国	306	65.9	385	贝前列素钠	①②④
		279	65.7	377	安慰剂	
MONEY 等 ^[29]	美国	90	64.8±9.4	119	西洛他唑	②③④
		90	64.5±8.8	120	安慰剂	
PORTER 等 ^[30]	美国	NA	NA	67	己酮可可碱	①②④
		NA	NA	61	安慰剂	
REICH 等 ^[31]	美国	18	48.0~71.0	21	己酮可可碱	①②
		15	49.0~70.0	17	安慰剂	
STRANDNESS 等 ^[32]	美国	102	63.1±10.2	133	西洛他唑	②④
		100	64.4±10.2	129	安慰剂	
SINGH 等 ^[33]	印度	NA	NA	26	己酮可可碱	①②
		NA	NA	28	西洛他唑	
		NA	NA	25	安慰剂	
KALANTZI 等 ^[34]	希腊	NA	67.5±8.5	403	西洛他唑	①③④
		NA	68.2±8.2	391	安慰剂	
DOGANCI 等 ^[35]	土耳其	24	60.27±15.1	30	西洛他唑	②③④
		22	60.51±13.6	30	安慰剂	
LIU 等 ^[36]	中国	16	67.1±9.3	43	西洛他唑	③④
		14	65.6±7.8	44	安慰剂	
胡继新 ^[37]	中国	23	64.8	46	贝前列素钠	③④
		20	65.0	41	安慰剂	
刘伯语等 ^[38]	中国	NA	NA	49	贝前列素钠	③④
		NA	NA	49	安慰剂	

①:PFWD;②:MWD;③:ABI;④:AE;NA:未报道。

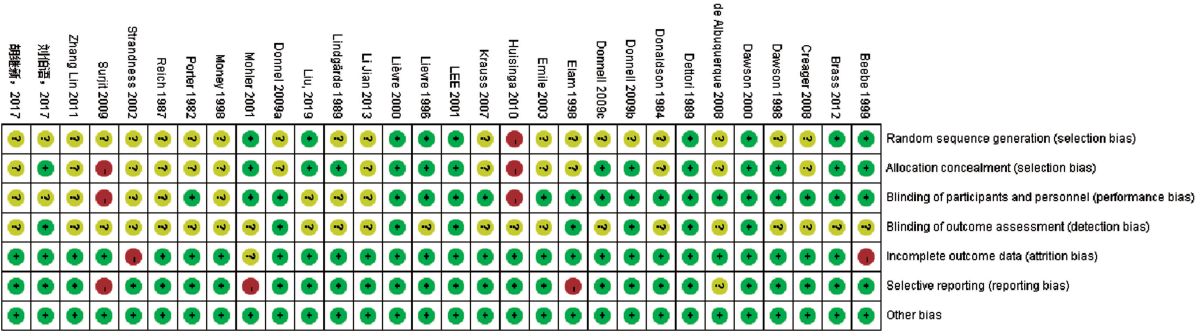


图 2 偏倚风险评价图

2.3.3 ABI

共有 12 项研究^[13-15,18,24,27,29,34-38]报道了 ABI 的结果,均为双臂的 RCT 试验,其中西洛他唑 7 项、己酮可可碱 3 项、贝前列素钠 2 项。由于各项研究并没有形成闭环,无须进行一致性检验。网状 meta 分析结果显示,相较于安慰剂,贝前列素钠、西洛他唑、己酮可可碱对 ABI 增加了 0.18、0.06、0.01;相较于己酮可可碱和西洛他唑,贝前列素钠对 ABI 增加 0.19 和 0.12,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。ABI 的 SUCRA 依次为贝前列素钠>西洛他唑>己酮可可碱>安慰剂,贝前列素钠在改善 ABI 方面疗效较好,见表 3。

2.3.4 AE

共有 24 项研究^[9-11,14-16,19-26,28-32,34-38]报告了因发生不良反应而脱落的病例,其中西洛他唑 13 项、己酮可可碱 7 项和贝前列素钠 6 项。节点劈裂法结果显示,直接比较与间接比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

网状 meta 分析结果提示,西洛他唑和己酮可可碱的安全性相当,均比贝前列素钠的耐受性更好($P<0.05$),见表 5。AE 的 SUCRA 依次为安慰剂>西洛他唑>己酮可可碱>贝前列腺素,西洛他唑和己酮可可碱的耐受性较好,见表 3。

2.3.5 药物疗效与安全性的综合评价

根据各结局指标的 SUCRA,绘制药物疗效和安全性的综合评价图,结果显示西洛他唑是治疗间歇性跛行较为理想的药物,见图 2。

2.3.6 敏感性分析

由于 REICH 等^[31]的研究中仅提及跑步机测量而并没有具体方案描述,这可能对本研究的结果产生影响,为此进行了敏感性分析。在剔除此项研究后,发现己酮可可碱对 PFWD 的改善量从 15.16 m 增加至 15.83 m,而 MWD 的改善量从 32.72 m 增加至 34.22 m,不影响本研究的结果。

表 2 药物对 PFWD 和 MWD 的影响

药物	安慰剂	西洛他唑	己酮可可碱	贝前列素钠
安慰剂	1	23.92(11.24,36.61)	15.16(2.33,27.99)	19.78(−3.07,42.62)
西洛他唑	−62.93(−81.79,−44.06)	1	−8.76(−24.98,7.46)	−4.15(−30.41,22.11)
己酮可可碱	−32.72(−52.46,−12.97)	28.28(4.52,52.04)	1	4.61(−21.79,31.02)
贝前列素钠	−43.90(−85.71,−2.10)	19.03(−26.89,64.95)	−9.25(−56.17,37.67)	1

表 3 不同结局的 SUCRA(%)

药物	PFWD	MWD	ABI	AE
安慰剂	1.7	0.8	16.6	97.4
西洛他唑	82.8	92.8	49.7	49.8
己酮可可碱	52.2	45.6	8.8	50.9
贝前列素钠	63.3	60.8	77.1	1.9

表 4 药物对 ABI 的影响

药物	安慰剂	西洛他唑	己酮可可碱	贝前列素钠
安慰剂	1			
西洛他唑	−0.06(−0.07,−0.04)	1		
己酮可可碱	−0.01(−0.05,0.08)	0.07(0.01,0.13)	1	
贝前列素钠	−0.18(−0.23,−0.12)	−0.12(−0.18,−0.07)	−0.19(−0.27,−0.11)	1

表 5 药物对 AE 的影响

药物	安慰剂	西洛他唑	己酮可可碱	贝前列素钠
安慰剂	1			
西洛他唑	0.69(0.49,0.98)	1		
己酮可可碱	0.70(0.46,1.06)	1.01(0.64,1.59)	1	
贝前列素钠	0.41(0.28,0.61)	0.59(0.35,1.01)	0.59(0.33,1.04)	1

2.3.7 发表偏倚

分别绘制 PFWD、MWD、ABI 和 AE 的倒漏斗

图。在 PFWD 和 MWD 的漏斗图中,各研究散点分布于倒漏斗图两侧且较为对称,且大部分散点均位于

倒漏斗图上部,发表偏倚和受小样本效应影响的可能性较小;在 ABI 和 AE 的漏斗图中,研究散点总体较

为分散且呈轻微偏向分布,结果可能存在一定的发表偏倚,见图 3。

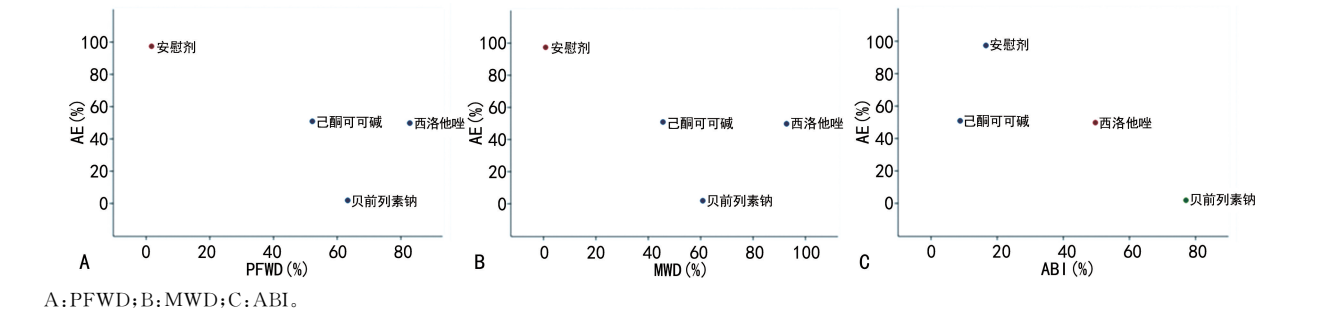


图 2 药物疗效与安全性综合评价

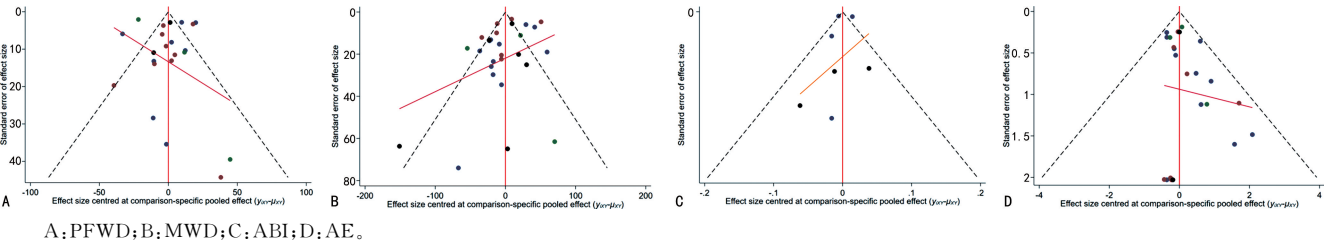


图 3 各结局指标漏斗图

3 讨论

间歇性跛行是 PAD 患者常见的临床症状,其不仅损害了患者的步行能力和生活质量,而且大大增加了心血管意外和不良肢端事件的发生风险。目前针对此类患者主要采取保守治疗,步行锻炼和控制危险因素(戒烟等)对于步行能力的改善不足,而积极药物干预对于缓解下肢症状和改善预后的临床获益是肯定的^[6-7]。在我国,西洛他唑、己酮可可碱、贝前列素钠是治疗间歇性跛行的常用药物,而哪一种药物更适合改善 PAD 患者的步行能力目前尚不清楚,为此笔者对相关文献进行了回顾分析,系统评价 3 种扩血管药物治疗间歇性跛行的疗效,旨在为临床医师提供参考,优化临床用药。

本研究共纳入 30 篇 RCT 研究,评估了西洛他唑、己酮可可碱、贝前列素钠改善 PAD 患者步行能力的疗效和安全性。PFWD 方面:相较于安慰剂,西洛他唑和己酮可可碱的改善效果明显,而贝前列素钠效果不明显;西洛他唑、己酮可可碱、贝前列素钠 3 种药物的疗效无明显差异。在 MWD 方面:相较于安慰剂,西洛他唑、己酮可可碱和贝前列素钠有明显的改善效果;西洛他唑比己酮可可碱、贝前列素钠增加了 28.28 m [95% CI (4.52, 52.04), $P < 0.05$] 和 19.03 m [95% CI (-26.89, 64.95), $P > 0.05$],而贝前列素钠比己酮可可碱增加了 9.25 m [95% CI (-37.67, 56.17)]。在 ABI 方面:相较于安慰剂,西洛他唑、己酮可可碱和贝前列素钠均有一定的改善效果,西洛他唑和贝前列素钠的改善效果更明显($P < 0.05$)。在 AE 方面:3 种药物均发生了不同程度的不良反应,其中头痛、心慌、恶心是最为常见的不良反应,

而西洛他唑和己酮可可碱不良反应的发生风险和严重程度均低于贝前列素钠($P < 0.05$)。对药物疗效和安全性的综合评价发现,西洛他唑在改善 PFWD、MWD 及 ABI 方面均优于己酮可可碱和贝前列素钠。而且在本研究中涉及 18 篇西洛他唑、12 篇己酮可可碱、5 篇贝前列素钠的研究,因此小样本效应的可能性较小,此外敏感性的结果也提示结论具有一定可靠性。

扩血管是改善 PAD 患者间歇性跛行症状的主要手段,而西洛他唑、己酮可可碱和贝前列素钠是临床医生常用于改善步行能力的治疗药物。本研究结果表明西洛他唑是扩血管药物中提高步行能力最有效的药物,可为临床治疗提供重要参考。然而本研究也存在一定的局限性:纳入研究中部分 RCT 未报道随机化、分配隐藏方法和是否使用盲法,可能存在选择和测量偏倚;纳入研究中缺乏其他药物与贝前列素钠的直接比较;纳入文献的患者间跛程度存在一定的差异,各研究间缺乏统一的跑步机测试方案,这可能会导致研究在估计治疗效果方面的异质性。

参考文献

[1] HAMBURG N M, CREAGER M A. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease[J]. Circ J, 2017, 81(3): 281-289.

[2] CAMPBELL U, GERHARD-HERMAN M, PIAZZA G, et al. Peripheral artery disease: past, present, and future[J]. Am J Med, 2019, 132

- (10):1133-1141.
- [3] KRÖGER K, STANG A, KONDRATIEVA J, et al. Prevalence of peripheral arterial disease—results of the Heinz Nixdorf recall study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2006, 21(4):279-285.
 - [4] BOLTON L. Peripheral arterial disease: scoping review of patient-centred outcomes [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(6):1521-1532.
 - [5] SOBEL M, VERHAEGHE R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2008, 133(6):S815-S843.
 - [6] HALLIDAY A, BAX J J. The 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018, 55(3):301-302.
 - [7] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016, 10(1):1-18.
 - [8] 李伦, 田金徽, 姚亮, 等. 网状 Meta 分析的统计学基础、假设和证据质量评估[J]. 循证医学, 2015, 15(3):180-183.
 - [9] BEEBE H G, DAWSON D L, CUTLER B S, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(17):2041-2050.
 - [10] DAWSON D L, CUTLER B S, HIATT W R, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication[J]. *Am J Med*, 2000, 109(7):523-530.
 - [11] DAWSON D L, CUTLER B S, MEISSNER M H, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial[J]. *Circulation*, 1998, 98(7):678-686.
 - [12] DE ALBUQUERQUE R M, VIRGINI-MAGALHÃES C E, LENCASTRE S F, et al. Effects of cilostazol and pentoxifylline on forearm reactive hyperemia response, lipid profile, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with intermittent claudication[J]. *Angiology*, 2008, 59(5):549-558.
 - [13] DETTORI A G, PINI M, MORATTI A, et al. Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study. The APIC Study Group[J]. *Angiology*, 1989, 40(4 Pt 1):237-248.
 - [14] DONALDSON D R, HALL T J, KESTER R C. Does oxpentifylline ('Trental') have a place in the treatment of intermittent claudication [J]. *Curr Med Res Opin*, 1984, 9(1):35-40.
 - [15] ELAM M B, HECKMAN J, CROUSE J R, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(12):1942-1947.
 - [16] BRASS E P, COOPER L T, MORGAN R E, et al. A phase II dose-ranging study of the phosphodiesterase inhibitor K-134 in patients with peripheral artery disease and claudication[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(2):381-389.
 - [17] HUISINGA J M, PIPINOS I I, STERGIOU N, et al. Treatment with pharmacological agents in peripheral arterial disease patients does not result in biomechanical gait changes[J]. *J Appl Biomech*, 2010, 26(3):341-348.
 - [18] KRAUSS H, MICKER M, CHECINSKI P, et al. Effect of vasoactive drugs on antioxidant status and endothelial function in patients with chronic lower limb ischaemia in Fontaine's stage II b [J]. *Acta Angiologica*, 2007, 13(1):15-29.
 - [19] LEE T M, SU S F, HWANG J J, et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 158(2):471-476.
 - [20] LIEVRE M, AZOULAY S, LION L, et al. A dose-effect study of beraprost sodium in intermittent claudication[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, 27(6):788-793.
 - [21] LIÈVRE M, MORAND S, BESSE B, et al. Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I(2) analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group[J]. *Circulation*, 2000, 102(4):426-431.
 - [22] LINDGÄRDE F, JELNES R, BJÖRKMAN H, et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group[J]. *Circulation*, 1989, 80(6):1549-1556.
 - [23] O'DONNELL M E, BADGER S A, SHARIF

- M A, et al. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(5): 1226-1234.
- [24] O'DONNELL M E, BADGER S A, SHARIF M A, et al. The effects of cilostazol on exercise-induced ischaemia-reperfusion injury in patients with peripheral arterial disease[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 37(3): 326-335.
- [25] O'DONNELL M E, BADGER S A, SHARIF M A, et al. The vascular and biochemical effects of cilostazol in diabetic patients with peripheral arterial disease[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2009, 43(2): 132-143.
- [26] CREAGER M A, PANDE R L, HIATT W R. A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication[J]. *Vasc Med*, 2008, 13(1): 5-13.
- [27] MOHLER E R, BEEBE H G, SALLES-CUHNA S, et al. Effects of cilostazol on resting ankle pressures and exercise-induced ischemia in patients with intermittent claudication[J]. *Vasc Med*, 2001, 6(3): 151-156.
- [28] MOHLER E R, HIATT W R, OLIN J W, et al. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(10): 1679-1686.
- [29] MONEY S R, HERD J A, ISAACSOHN J L, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease[J]. *J Vasc Surg*, 1998, 27(2): 267-275.
- [30] PORTER J M, CUTLER B S, LEE B Y. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: Multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients[J]. *Am Heart J*, 1982, 104(1): 66-72.
- [31] REICH T, GILLINGS D. Effects of pentoxifylline on severe intermittent claudication[J]. *Angiology*, 1987, 38(9): 651-656.
- [32] STRANDNESS D J, DALMAN R L, PANIAN S, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2002, 36(2): 83-91.
- [33] SINGH S, SINGH H, KOHLI A, et al. Effects of cilostazole and pentoxifylline on claudication distance and lipid profile in patients with occlusive peripheral arterial disease: a comparative trial[J]. *Indian J Thorac Card*, 2009, 25(2): 45-48.
- [34] KALANTZI K, TENTOLOURIS N, MELIDONIS A J, et al. Efficacy and safety of adjunctive cilostazol to clopidogrel-treated diabetic patients with symptomatic lower extremity artery disease in the prevention of ischemic vascular events[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(1): e18184.
- [35] DOGANCI S, KAYA E, KADAN M, et al. Additional cilostazol to iloprost trometamol improves six-month outcomes in critical limb ischemia patients with resting pain: a randomized-controlled trial [J]. *Turk Gogus Kalp Dama*, 2013, 21(1): 42-48.
- [36] LIU J S, CHUANG T J, CHEN J H, et al. Cilostazol attenuates the severity of peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes; the role of plasma soluble receptor for advanced glycation end-products[J]. *Endocrine*, 2019, 49(3): 703-710.
- [37] 胡继新. 贝前列素钠治疗老年 2 型糖尿病合并下肢血管病变的临床效果观察[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(9): 1671-1672.
- [38] 刘伯语, 翟锴华, 翁孝刚, 等. 贝前列素钠联合西洛他唑对 2 型糖尿病下肢动脉病变患者的影响[J]. *医药论坛杂志*, 2017, 38(3): 23-26.

(收稿日期: 2022-05-07 修回日期: 2022-08-25)