

独活寄生汤联合化学药治疗强直性脊柱炎疗效的Meta分析

吴豫云^{1*},周倩仪¹,崔家康¹,刘清平^{2#}(1.广州中医药大学第一临床医学院,广州 510405;2.广州中医药大学第一附属医院,广州 510405)

中图分类号 R681.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2945-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.21

摘要 目的:系统评价独活寄生汤联合化学药治疗强直性脊柱炎(AS)的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、EMBASE,纳入独活寄生汤联合化学药(试验组)对比单用化学药(对照组)治疗AS的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,合计382例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.35,95%CI(1.20,1.52), $P<0.001$]、中医症候改善率[RR=1.31,95%CI(1.09,1.57), $P=0.004$]显著高于对照组,C反应蛋白(CRP)水平[MD=-6.18,95%CI(-8.49,-3.87), $P<0.001$]显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:独活寄生汤联合化学药治疗AS疗效优于单用化学药,可以改善患者中医症候,降低CRP水平。

关键词 独活寄生汤;强直性脊柱炎;化学药;Meta分析

Meta-analysis of Duhuo Jisheng Decoction Combined with Chemical Medicines in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

WU Yuyun¹, ZHOU Qianyi¹, CUI Jiakang¹, LIU Qingping²(1.The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2.The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of Duhuo jisheng decoction combined with chemical medicines in the treatment of ankylosing spondylitis (AS), and to provide reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CBM, CJFD, VIP, Wanfang Database, PubMed and EMBASE, randomized controlled trials (RCT) about Duhuo jisheng decoction combined with chemical medicines (test group) versus chemical medicines alone (control group) in the treatment of AS were collected, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: Totally 6 RCTs were included, involving 382 patients. Results of Meta-analysis showed, the total effective rate [RR=1.35,95%CI(1.20,1.52), $P<0.001$], improvement rate of TCM symptoms [RR=1.31,95%CI(1.09,1.57), $P=0.004$] in test group were significantly higher than control group, and CRP level was lower than control group [MD=-6.18, 95%CI(-8.49,-3.87), $P<0.001$], the difference was statistically significant. CONCLUSIONS: Duhuo jisheng decoction combined with chemical medicines shows better efficacy than chemical medicines alone, it can improve the TCM symptoms and decrease the CRP level.

KEYWORDS Duhuo jisheng decoction; Ankylosing spondylitis; Chemical medicines; Meta-analysis

强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis, AS)是以骶髂关节和脊柱慢性炎症为主的全身性疾病,我国AS的患病率常在0.35%左右,主要患病人群为青年男性^[1]。AS起病隐匿,病程长,误诊率和致残率很高,严重影响患者生活质量。该病目前尚无根治方法,而非甾体抗炎药、改善风湿病情药物(DMARDs)、糖皮质激素、生物制剂等临床常规治疗药物会引起不同程度的不良反应^[2],从而影响本病的长期治疗。独活寄生汤出自唐代著名医家孙思邈所著的《备急千金要方》,是治疗痹症的经典方剂,临床常用于治疗气血亏虚、肝肾不足、外感风寒湿痹所致的痹证。目前,已有多项研究观察了独活寄生汤联合化学药治疗AS的疗效和安全性^[3],但各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析方法系统评价了独活寄生汤联合化学药治疗AS的疗效,旨在为临床提供循证参考。

1 资料与方法

* 硕士研究生。研究方向:中医药治疗风湿病。E-mail:1505454685@qq.com

通信作者:副主任中医师,博士。研究方向:中医药治疗风湿病。电话:020-36598915。E-mail:Frog424@163.com

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。有临床疗效报道,动物实验合并有临床RCT的也予纳入。排除队列研究、病例对照研究、横断面研究和没有采用随机分组的临床研究。

1.1.2 研究对象 所有病例均符合美国风湿病协会1984年修订的AS诊断标准,中医辨证不限,年龄和性别不限。排除:①妊娠期和哺乳期妇女;②对本药过敏者;③合并有肝、肾和造血系统等严重原发性疾病患者;④精神病患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予独活寄生汤联合化学药治疗,对照组患者单用化学药治疗。化学药主要包括柳氮磺吡啶、吲哚美辛、甲氨蝶呤等,要求两组患者所用化学药完全一样。排除联用其他中药制剂或两组采用不同化学药治疗的试验。

1.1.4 结局指标 ①有效率,参照《中药新药临床研究指导原则》判定疗效,有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$;②中医症候改善率,参照《中药新药临床研究指导原则》判定疗效,改善率=(缓解例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$;③C反应蛋白(CRP)水平;④不良反应发生率。

1.2 检索策略

检索国内外1971年1月至2015年10月间公开发表的文献。数据库包括中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、EMBASE。中文检索词以“独活寄生汤”为关键词或者主题词(#1),“强直性脊柱炎”“大傜”为关键词或者主题词(#2),检索策略为#1 and #2;英文检索词包括“Duhuo Jisheng” and “Ankylosing spondylitis (AS)”,采用自由词检索。根据参考资料追踪查阅相关文献,再通过计算机检索及人工阅读全文的方式获取文献。同时,手工检索《中国循证医学杂志》,并在临床试验报告论文或综述的参考文献中追踪查阅相关文献。

1.3 纳入资料的筛选

两位评价员独立完成文献筛选、资料提取并交叉核对,如遇分歧,讨论解决。选择试验时,首先阅读文题及摘要,排除不符合纳入标准的文献。对可能符合纳入标准的文献通读全文,确定是否纳入,不能确定时,通过第三方阅读核定。

1.4 资料提取和质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的工具评价纳入研究的偏倚风险,包括:1)随机方法;2)分配隐藏;3)研究对象是否采用盲法,盲法是否恰当;4)干预实施者、结局测量者实施盲法;5)结果数据的完整性,失访/退出及意向性分析(ITT);6)选择性报道研究结果,对于不良反应问题等是否进行报道;7)其他偏倚来源,包括资金来源等^[4]。由两位评价员对纳入研究独立进行方法学质量评价,如遇分歧则与第三方讨论解决。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。临床疗效(二分类资料)采用相对危险度(RR);计量资料采用加权均数差(MD),所有指标均以效应值及其95%置信区间(CI)表

示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验分析。各研究间无异质性时($P>0.05, I^2<50%$),采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检出相关文献114篇,剔除重复文献67篇,根据纳入与排除标准,阅读文题和摘要并进一步阅读全文后,最终纳入6篇文献,合计382例患者^[5-10]。所有研究均未提及中医证型分类。试验组患者均给予独活寄生汤联合化学药治疗,独活寄生汤药物加减不超过5味。6项研究均使用汤剂,无一使用中药颗粒剂治疗。对照组患者均单纯使用化学药治疗。文献筛选流程图见图1,纳入研究基本信息见表1(注:表中柳氮磺吡啶的使用方式为首次0.25 g,每日3次,以后每周递增0.25 g,至维持量每次1.0 g,每日3次;独活寄生汤使用方法均为每日1剂,分2次服用)。

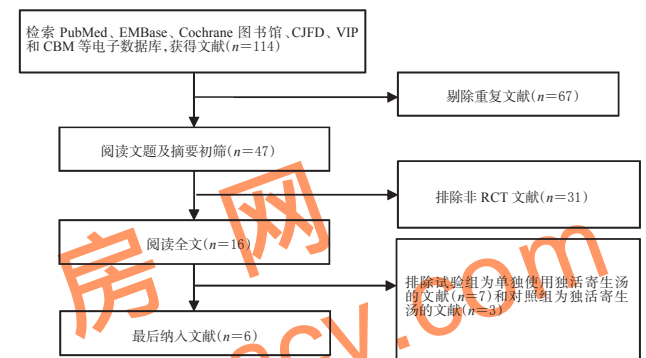


图1 文献筛选流程

Fig 1 Screening process chart

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	n 试验组/对照组	干预措施		疗程,周	结局指标
		试验组	对照组		
朱庆军(2006) ^[6]	32/28	独活寄生汤联合宣痹汤+对照组化学药	柳氮磺吡啶		有效率、中医症候改善率
严立平(2012) ^[8]	32/28	独活寄生汤加味+对照组化学药	吡罗昔布、柳氮磺吡啶	8	有效率
吴灿军(2011) ^[7]	31/31	独活寄生汤+对照组化学药	塞来昔布、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤和激素	24	有效率
辛大伟(2009) ^[9]	39/39	独活寄生汤+对照组化学药	柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤	12	有效率、CRP水平
徐伟刚(2008) ^[5]	33/32	独活寄生汤加减+对照组化学药	吡罗昔布、甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹	24	有效率、中医症候改善率
李 茜(2013) ^[10]	30/27	独活寄生汤加减+对照组化学药	柳氮磺吡啶	12	CRP水平

2.2 质量评价结果

所有研究均提及随机分组,但只有1项研究列明随机方法^[10],且所有研究均未提及隐藏分组的方法。6项研究的盲法属于高风险偏倚,病例报道完整性均为低风险偏倚。研究的所有数据报道均完整,属于低风险偏倚。所有文献的资金来源及其他未知偏倚均不清楚,因此存在测量偏倚的可能性。每项研究的组间基线资料具有可比性($P>0.05$)。按照Cochrane手册偏倚风险评估工具的建议,6项研究产生偏倚的可能性均为中度。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 5项研究报道了有效率,合计325例患者^[5-9]。各研究间无异质性($P=0.56, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.35, 95%CI(1.20, 1.52), $P<0.001$]

2.3.2 中医症候改善率 2项研究报道了中医症候改善率,合计124例患者^[5,9]。各研究间无异质性($P=0.80, I^2=0$),采用

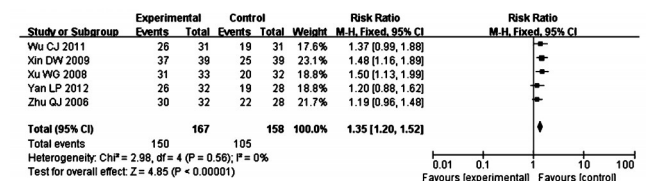


图2 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者中医症候改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.31, 95%CI(1.09, 1.57), $P=0.004$]

2.3.3 CRP水平 2项研究报道了CRP水平,合计135例患者^[8,10]。各研究间无异质性($P=0.11, I^2=62%$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者CRP水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-6.18, 95%CI(-8.49, -3.87), $P<0.001$]

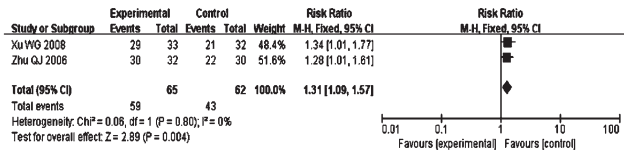


图3 两组患者中医症候改善率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of improvement of TCM symptoms rate in 2 groups

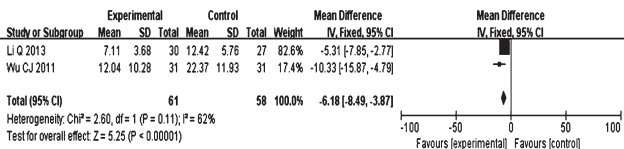


图4 两组患者CRP水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of CRP level in 2 groups

2.4 安全性分析

2项研究报道了不良反应发生情况,主要不良反应有消化道症状、皮疹、头痛、口腔溃疡和转氨酶升高等^[8,10]。辛大伟等^[8]报道,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$);李茜等^[10]报道,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义。说明独活寄生汤联合化学药治疗AS不会增加不良反应发生率,但联合用药是否能够降低不良反应发生率尚需要进一步研究。

2.5 发表偏倚分析

以有效率为指标对纳入研究进行倒漏斗图分析,详见图5。由图5可知,各点分布基本对称,说明纳入研究存在发表偏倚的可能性较小。

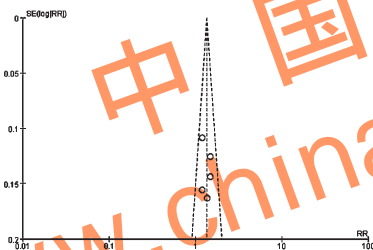


图5 有效率的倒漏斗图

Fig 5 Funnel plot of effective rate

3 讨论

中医药治疗疾病多从整体入手,辨证分型,采取专病专方治疗。中医认为肾虚是AS发病的根本原因,风、寒、湿、热及瘀血乘虚侵袭人体,阻滞于经络、筋脉、骨节而发病^[11]。该病治疗当以补益肝肾、散寒除湿、祛风通络、益气活血为主。独活寄生汤中桑寄生、杜仲、牛膝、熟地黄补益肝肾、强筋壮骨,独活、防风、秦艽祛风除湿,肉桂心、细辛温经通络,川芎、当归、芍药养血活血,人参、茯苓、甘草健脾益气,诸药联用有祛风湿、止痛、益肝肾、补气血之功。

王爱武等^[12]通过动物实验发现,独活寄生汤可明显抑制甲醛水溶液致痛试验的第二时相的疼痛强度,抑制毛细血管通透性增加,减轻小鼠耳廓肿胀度,从而达到镇痛、抗炎作用。邱建波等^[13]通过实验发现,独活对环氧酶-1(COX-1)和环氧酶-2(COX-2)都有不同程度的抑制作用,推测独活的祛风湿作用可能是通过抑制环氧酶介导。李欣等^[14]研究发现,杜仲中含有的环醚萜类与苯丙素类化合物具有抗炎、止痛的作用。基于此,独活寄生汤治疗AS具有一定的药理学基础。

本研究采用Cochrane手册的Meta分析方法系统评价了独

活寄生汤联合化学药治疗AS的疗效。结果发现,独活寄生汤联合化学药治疗AS可以显著提高临床疗效,改善中医症候,使患者CRP水平恢复正常,且联合应用没有增加药物不良反应[因报道不良反应文献较少,本研究采用 χ^2 检验分析发现试验组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)]。本研究纳入的6篇文献均保证了数据的完整性,选择性报道的偏倚性较小,但文献数量较少,结论可能会有一定的偏倚。本次研究主要存在的问题有:(1)未描述具体的随机方法;患者与测量者均未实施盲法,提示中医药相关RCT仍对盲法不重视。鉴于此,可在临床上使用相似的安慰剂,或者使用颗粒剂型研发安慰剂。(2)Meta分析本身是对原研究成果的统计合成,目前纳入文献中对照组使用较多的药物为非甾体抗炎药、DMARDs、糖皮质激素,缺乏生物制剂的RCT结果。(3)目前纳入晨僵时间、外周关节痛指数、Schober 试验、胸廓活动度、脊柱活动度、红细胞沉降率等结局指标的文献较少。AS患者的关节活动度对评价其疾病情况有重要意义,建议以后的RCT将其纳入评价指标。

综上所述,独活寄生汤联合化学药治疗AS疗效较好,可以改善患者的中医症候,降低CRP水平。由于纳入文献的数量不多、质量偏低,此结论仍需更多高质量、大样本双盲RCT加以验证。

参考文献

- [1] 吴东海,王国春,马丽,等.临床风湿病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:268.
- [2] 杨戈,陈雪,司英奎,等.强直性脊柱炎的研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(24):161.
- [3] 杨勤军,郭锦晨,杨天平.独活寄生汤在痹证中的临床应用进展[J].江西中医药大学学报,2015,27(3):114.
- [4] Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1*[EB/OL].(2011-03)[2015-08].<http://www.cochrane-handbook.org>.
- [5] 朱庆军,廉洁.中西医结合治疗强直性脊柱炎32例[J].现代保健:医学创新研究,2006,11(3):120.
- [6] 严立平,周正球,周定华.独活寄生汤加味联合柳氮磺胺吡啶治疗强直性脊柱炎32例临床观察[J].江苏中医药,2012,44(10):38.
- [7] 吴灿军.中西医结合治疗强直性脊柱炎62例临床观察[J].按摩与康复医学,2011(8):175.
- [8] 辛大伟,汤样华,全仁夫,等.强直性脊柱炎39例中西医结合治疗疗效分析[J].浙江临床医学,2009,11(12):1348.
- [9] 徐伟刚,钱振萍.中西医结合治疗强直性脊柱炎33例临床观察[J].实用中医药志,2008,24(4):226.
- [10] 李茜,赵翠苗.中西医结合治疗急性期强直性脊柱炎57例[J].医药前沿,2013(36):70.
- [11] 梁慧英,冯兴华.冯兴华教授对强直性脊柱炎病因病机认识的探析[J].中华中医药杂志,2011(9):2012.
- [12] 王爱武,刘娅,雒琪,等.独活寄生汤抗炎、镇痛作用的药理学研究[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(12):61.
- [13] 邱建波,徐清,姜笑寒.独活乙醇提取物对环氧酶的影响[J].中国医药导报,2011,8(16):42.
- [14] 李欣,刘严,朱文学,等.杜仲的化学成分及药理作用研究进展[J].食品工业科技,2012,33(10):378.

(收稿日期:2015-10-21 修回日期:2016-05-15)

(编辑:申琳琳)