

# 雷公藤多苷片致不良反应的Meta分析<sup>Δ</sup>

曹 艳\*, 运乃茹, 邹爱英<sup>#</sup>(天津中医药大学第二附属医院药剂科, 天津 300150)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0125-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.31

**摘要** 目的:系统评价雷公藤多苷片的用药安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索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、Medline(Ovid)、The Cochrane Library,收集加用或联用雷公藤多苷片(试验组)对比基础治疗或联用其他药物(对照组)治疗各类疾病致不良反应(白细胞减少、胃肠道反应、月经不调和肝功能异常发生率)的随机对照试验(RCT),提取资料并采用Cochrane 5.1.0质量评价工具进行质量评价后,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入36项RCT,合计2 814例患者。Meta分析结果显示,试验组患者白细胞减少[OR=3.42, 95%CI(1.88, 6.22),  $P<0.001$ ]、月经不调[OR=8.42, 95%CI(4.93, 14.38),  $P<0.001$ ]和肝功能异常[OR=2.99, 95%CI(2.01, 4.46),  $P<0.001$ ]发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。亚组分析中,联合用药时,试验组患者月经不调发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=5.39, 95%CI(2.50, 11.59),  $P<0.001$ ];与糖皮质激素联用时,试验组患者胃肠道不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.40, 95%CI(0.19, 0.84),  $P=0.02$ ];适应证为免疫系统疾病时,试验组患者白细胞减少[OR=3.42, 95%CI(1.49, 7.82),  $P=0.004$ ]、肝功能异常[OR=2.27, 95%CI(1.08, 4.76),  $P=0.03$ ]发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。结论:雷公藤多苷片致不良反应主要有白细胞减少、胃肠道反应、月经不调和肝功能异常,联合用药时应注意月经不调的发生,治疗免疫系统疾病时应注意白细胞减少和肝功能异常的发生。

**关键词** 雷公藤多苷片;Meta分析;不良反应;白细胞减少;胃肠道反应;月经不调;肝功能异常

## Meta-analysis of ADR Induced by Tripterysium Glycosides Tablet

CAO Yan, YUN Nairu, ZOU Aiyang (Dept. of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the safety of Tripterysium glycosides tablet systematically, and to provide evidence-based reference. METHODS: Retrieved from Chinese Journal Full-text Database, China Science and Technology Journal Database, Wanfang database, PubMed, Embase, Medline (Ovid) and The Cochrane Library, randomized controlled trials (RCTs) about added or combined with Tripterysium glycosides tablet (trial group) versus basic treatment or combined with other drug (control group) in the treatment of various disease-induced ADR (the incidence of leukopenia, gastrointestinal reaction, irregular menstruation, lover dysfunction) were collected. After data extraction and quality evaluation with Cochrane 5.1.0 quality evaluation tool, RevMan 5.0 statistical software was used to conduct Meta-analysis. RESULTS: A total of 36 RCTs were included, involving 2 814 patients. Results of Meta-analysis showed that the incidence of leucopenia [OR=3.42, 95% CI(1.88, 6.22),  $P<0.001$ ], irregular menstruation [OR=8.42, 95% CI(4.93, 14.38),  $P<0.001$ ] and abnormal liver function [OR=2.99, 95% CI(2.01, 4.46),  $P<0.001$ ] in trial group were significantly higher than control group, with statistical significance. Results of subgroup analysis showed that the incidence of irregular menstruation in trial group was significantly higher than control group, with statistical significance [OR=5.39, 95% CI(2.50, 11.59),  $P<0.001$ ]. When combining with glucocorticoids, the incidence of gastrointestinal adverse reactions in trial group was significantly lower than control group, with statistical significance [OR=0.40, 95% CI(0.19, 0.84),  $P=0.02$ ]. When the indications were the diseases of immune system, the incidence of leucopenia [OR=3.42, 95% CI(1.49, 7.82),  $P=0.004$ ] and abnormal liver function [OR=2.27, 95% CI(1.08, 4.76),  $P=0.03$ ] in trial group were significantly higher than control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: ADR induced by Tripterysium glycosides tablet mainly include leucopenia, gastrointestinal reaction, irregular menstruation and abnormal liver function. More attentions should be paid on irregular menstruation when combining with other drugs. More attentions should be paid on leucopenia and abnormal liver function when treating the diseases of immune system.

**KEYWORDS** Tripterysium glycosides tablet; Meta-analysis; ADR; Leucopenia; Gastrointestinal reaction; Irregular menstruation; Abnormal liver function

Δ 基金项目:天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(No.13087)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:022-60637193。E-mail:caoyan-1985@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:临床药理学和中药质量评价。电话:022-60637185。E-mail:zy2fyjb@163.com

雷公藤多苷片是以卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook.f.的去皮根中提取精制得到的以雷公藤多苷为活性成分制备的制剂,其为我国首先研究和使用的抗炎和免疫调节中药提取物,对肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等难治性或顽固性疾病疗效,有“中草

药激素”之称<sup>[1]</sup>。该药起效快、疗效确切,几乎没有可以完全替代的类似中药。但自雷公藤多苷投入临床使用以来,其毒性反应事件报道频繁,主要为生殖系统、内分泌系统和消化系统损害,其次为血液系统和皮肤黏膜损害<sup>[2]</sup>。已有学者单独研究了使用雷公藤后消化系统或生殖系统或血液系统不良事件的发生率<sup>[3-5]</sup>,但在统计相应系统不良事件发生率时,只是分别按照年龄、用药方式、观察时间和就诊科室进行亚组分析。本研究以临床上最常用的雷公藤制剂——雷公藤多苷片为研究对象,收集不良反应文献,对典型的不良反应进行Meta分析,探讨影响雷公藤多苷片不良反应的危险因素,以期为临床安全用药提供更全面的循证参考。

## 1 资料与方法

### 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。

1.1.2 研究对象 口服雷公藤多苷片的患者,患者的疾病类型、性别与年龄均不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给其他药物,试验组患者单用或在对照组给药的基础上加用雷公藤多苷片。两组患者剂量和疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①白细胞减少发生率;②胃肠道反应发生率;③月经不调发生率;④肝功能异常发生率。

1.1.5 排除标准 ①干预措施受其他药物干扰而无法判断不良反应归属的研究;②单纯描述性研究;③重复发表的文献;④未描述不良反应的发生情况的研究。

### 1.2 检索策略

计算机检索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、Medline(Ovid)、The Cochrane Library,检索时限均为各数据库建库起至2016年9月。中文检索词:“雷公藤多苷”“雷公藤多甙”“不良反应”“副作用”“毒性”“安全性”“耐受性”;英文检索词:“Tripterysium glycosides”“ADR”“Adverse drug reaction”“Side effect”“Toxicity”“Safety”“Tolerability”。

### 1.3 资料提取和质量评价

两位研究者独立提取资料,然后交叉核对,如有分歧,则通过协商或由第三位研究员协助解决,信息不全时联系文献作者咨询,仍未获得信息时记为不清楚。根据不良反应相关情况确定的提取项目有:一般资料[人口学特征(年龄、性别构成)、受试者特征(例数)、基线情况、适应证]、干预措施(药物名称、剂量、给药次数、给药方法)、结果数据(各组患者不良反应发生人数及发生率、疗程、数据丢失情况)。

采用Cochrane协作网推荐的RCT偏倚风险评价工具5.1.0进行质量评价,评价条目包括随机分配方法、分

配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。每个条目计1分,总分 $\geq 4$ 分的研究为高质量研究<sup>[6]</sup>。

## 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。首先采用 $\chi^2$ 检验对纳入研究进行异质性分析,若各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$ ),则采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。分类变量采用比值比(OR)表示,并用95%置信区间(CI)表示效应分析统计量。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索流程

按照相应检索式进行检索,共检出中文文献1946篇、英文文献34篇,剔除重复文献982篇,阅读题目和摘要后排除509篇,阅读全文后排除453篇,最终纳入符合标准的36篇(项)RCT,合计2814例患者<sup>[7-42]</sup>。

### 2.2 纳入研究基本信息及方法学质量评价结果

36项研究<sup>[7-42]</sup>均为RCT。其中,除5项研究<sup>[7,19,24,27,33]</sup>外,其余均描述了具体的随机方法;仅有1项研究<sup>[27]</sup>的分配隐藏方案采用信封法,其余均未描述;有7项研究<sup>[7,17,19,22,24,33,41]</sup>使用了盲法;有4项研究<sup>[7-8,22,39]</sup>对不完整资料进行了说明,描述了退出/失访的人数;有13项研究<sup>[8,10-12,14,16-19,22,26,35,38]</sup>结果的报告指标不完整。纳入研究基本信息与质量评价结果见表1。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 白细胞减少发生率 15项RCT(1112例患者)报道了白细胞减少发生率<sup>[7-8,10-13,16-17,23-24,26,28,31,34,36]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.51, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组(Experimental,下同)患者白细胞减少发生率显著高于对照组(Control,下同),两组比较差异有统计学意义[OR = 3.42, 95% CI(1.88, 6.22),  $P < 0.001$ ],详见图1。

2.3.2 胃肠道反应发生率 28项RCT(2274例患者)报道了胃肠道反应发生率<sup>[7-9,14-19,21-29,31-37,40-42]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.01, I^2 = 51\%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,两组患者胃肠道反应发生率比较,差异无统计学意义[OR = 1.77, 95% CI(1.01, 3.12),  $P = 0.05$ ],详见图2。

2.3.3 月经不调发生率 21项RCT(1576例患者)报道了月经不调发生率<sup>[8,10-13,17-18,20,22-23,25-34,38]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.90, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者月经不调发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR = 8.42, 95% CI(4.93, 14.38),  $P < 0.01$ ],详见图3。

2.3.4 肝功能异常发生率 24项RCT(1644例患者)报

表1 纳入研究基本信息与质量评价结果

Tab1 Results of general information and quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	年龄,岁	例数		疗程,个月	干预措施		用药方式	治疗疾病	结局指标	文献质量评分
		对照组	试验组		对照组	试验组				
REN J(2013) <sup>[7]</sup>	24~44	17	19	12	美沙拉嗪(4 g/d,分4次服用)	雷公藤多苷片[1 mg/(kg·d),分3次服用]	单用	克罗恩病	①②④	4
曾敬(2004) <sup>[8]</sup>	19~62	82	81	2	穿藤汤(400 mL,分次服用)	雷公藤多苷片(20 mg/次, bid~tid)	单用	类风湿性关节炎	①②③④	3
唐光钰(2011) <sup>[9]</sup>	17~65	40	40	2	黄葵胶囊(5粒/次, tid)+双嘧啶胺醇	雷公藤多苷片, 1 mg/(kg·d), 分3次服用+双嘧啶胺醇	联合	慢性肾小球肾炎	②	4
林荔梅(2004) <sup>[10]</sup>	35~68	47	47	3	火把花根片(5片/次, tid)+叶酸+维生素B <sub>6</sub> +维生素C	雷公藤多苷片[1~1.5 mg/(kg·d), 分3次服用]+叶酸+维生素B <sub>6</sub> +维生素C	联合	糜烂性口腔扁平苔藓	①③	3
胡顺金(2005) <sup>[11]</sup>	14~37	23	21	3	康肾止血颗粒(12 g/次, tid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	IgA肾病	①③④	3
胡顺金(2011) <sup>[12]</sup>	14~40	31	30	3	康肾止血颗粒(12 g/次, tid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	IgA肾病	①③④	4
常靖(2011) <sup>[13]</sup>	30~65	30	30	6	来氟米特(20~30 mg/d)+醋酸泼尼松[0.5 mg/(kg·d)]	雷公藤多苷片[1 mg/(kg·d)]+醋酸泼尼松[0.5 mg/(kg·d)]	联合	IgA肾病	①③④	4
张燕(2008) <sup>[14]</sup>	10~46	44	44	6	来氟米特片(10~50 mg/d)+醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d)]	雷公藤多苷片0.5~1 mg/(kg·d)+醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d)]	联合	过敏性紫癜肾炎	②④	3
贾天明(2014) <sup>[15]</sup>	19~33	29	29	6	来氟米特片(20~30 mg/d)	雷公藤多苷片(60 mg/d,分3次服用)	单用	强直性脊柱炎	②④	4
苏值勇(2014) <sup>[16]</sup>	55~82	40	40	12	醋酸泼尼松[0.4~1 mg/(kg·d)]	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)+醋酸泼尼松[15 mg/d或1 mg/(kg·d)]	联合	肾病综合征	①②④	3
薛霜(2012) <sup>[17]</sup>	12~60	30	30	2	环磷酰胺片+醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d)]	雷公藤多苷片[1 mg/(kg·d), 分3次服用]+醋酸泼尼松[1mg/(kg·d)]	联合	肾病综合征	①②③④	4
牛俊和(2015) <sup>[18]</sup>	35~80	20	20	≥6	醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d)]	雷公藤多苷片(10~20 mg/次, tid)+醋酸泼尼松[5 mg/d或0.5 mg/(kg·d)]	联合	肾病综合征	②③④	3
何晓惠(2009) <sup>[19]</sup>	36~66	16	23	4	醋酸泼尼松(60 mg/d)	雷公藤多苷片[1 mg/(kg·d)]+醋酸泼尼松(15 mg/d)	联合	Graves眼病	②	3
曲巍(2014) <sup>[20]</sup>	18~65	28	27	12	来氟米特(20 mg/次, qd)+血管紧张素II受体拮抗剂	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)+血管紧张素II受体拮抗剂	联合	膜性肾病	③④	4
杨志民(2014) <sup>[21]</sup>	39~63	31	33	3	贝那普利片(10 mg/次, qd)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	IgA肾病	②	4
陈鹏(2011) <sup>[22]</sup>	21~57	35	35	3	来氟米特(20 mg/次, qn)+甲氨蝶呤(10 mg/周)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)+甲氨蝶呤(10 mg/周)	联合	风湿性关节炎	②③④	4
潘祝平(2014) <sup>[23]</sup>	20~61	20	20	3	来氟米特(20 mg/次, qd)+甲氨蝶呤(10 mg/周)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)+甲氨蝶呤(10 mg/周)	联合	风湿性关节炎	①②③④	4
杨娜(2015) <sup>[24]</sup>	18~55	30	30	6	滋阴益肾活血方(250 mL/次, bid)+醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d)]	雷公藤多苷片[1 mg/(kg·d), 分3次服用]+醋酸泼尼松[1 mg/(kg·d)]	联合	IgA肾病	①②	5
刘树峰(2014) <sup>[25]</sup>	19~58	25	25	2	柳氮磺吡啶肠溶片(250~1 000 mg, bid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	强直性脊柱炎	②③④	4
赵晋辉(2014) <sup>[26]</sup>	12~65	30	30	3	类风湿专方(bid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	类风湿性关节炎	①②③④	3
崔焕焕(2013) <sup>[27]</sup>	12~68	40	45	3	醋酸泼尼松(10~40 mg/d)	雷公藤多苷片(10~20 mg/次, tid)	单用	Graves眼病	②③④	4
周学平(2003) <sup>[28]</sup>	18~65	63	55	3	清络痛痹颗粒(1包/次, tid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, bid~tid)	单用	类风湿性关节炎	①②③④	4
王斗训(2014) <sup>[29]</sup>	18~58	30	30	2	清营汤+犀角地黄汤加味(湿敷, qd)	雷公藤多苷片(20 mg/次, bid~tid)	单用	银屑病	②③④	4
史文毅(2014) <sup>[30]</sup>	31~70	35	35	2	沙利度胺(50 mg/次, bid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	糜烂性口腔扁平苔藓	③④	4
汤水福(2000) <sup>[31]</sup>	16~58	70	30	2	肾复康胶囊(4粒/次, tid)	雷公藤多苷片[1 mg/(kg·d), 分3次服用]	单用	肾病综合征	①②③④	4
王振亮(2011) <sup>[32]</sup>	35~55	30	30	3	石藤胶囊(2.5 g/次, tid)+甲氨蝶呤(10 mg/次, qw)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)+甲氨蝶呤(10 mg/次, qw)	联合	类风湿性关节炎	②③④	4
赵和平(2006) <sup>[33]</sup>	20~65	70	30	3	乌蚌丸(10 g/次, tid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	类风湿性关节炎	②③	4
石年(2013) <sup>[34]</sup>	21~39	38	38	1	消银汤(bid)	雷公藤多苷片(60 mg/次, tid)	联合	银屑病	①②③④	4
刘俊麟(2014) <sup>[35]</sup>	28~75	32	32	0.5	醋酸泼尼松(25 mg/次, qm)+复方甘草酸苷胶囊(50 mg/次, tid)	雷公藤多苷片(60 mg/d, 分3次服用)+复方甘草酸苷胶囊(50 mg/次, tid)	联合	湿疹	②	3
王桂珍(2009) <sup>[36]</sup>	25~45	30	30	3	新风胶囊(1.5 g/次, tid)	雷公藤多苷片(10 mg/次, tid)	单用	强直性脊柱炎	①②④	4
崔鸿坤(2014) <sup>[37]</sup>	19~62	43	43	1	复方银屑1号方(150 mL/次, bid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	银屑病	②	4
樊锋(2014) <sup>[38]</sup>	18~70	55	55	1	孟鲁司特钠(10 mg/d)+依巴斯汀(10 mg/d)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)+依巴斯汀(10 mg/d)	联合	荨麻疹	③④	3
HE W(2014) <sup>[39]</sup>	47~73	22	24	6	甲氨蝶呤(10 mg/次, qw)+依那西普(25 mg/次, 1~2次/周)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)+依那西普(25 mg/次, 1~2次/周)	联合	类风湿性关节炎	④	4
王友发(2009) <sup>[40]</sup>	18~64	30	30	1	银屑1号方(200 mL/次, bid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	联合	银屑病	②	4
李春生(2005) <sup>[41]</sup>	18~60	240	134	1.5	正清风痛宁(40 mg/次, tid)	雷公藤多苷片(20 mg/次, tid)	单用	类风湿关节炎	②	6
ZANG X(2000) <sup>[42]</sup>	16~60	21	22	2	地塞米松(5~20 mg/d)	雷公藤多苷片(30~80 mg/d)	单用	格林-巴利综合征	②	4

道了肝功能异常发生率<sup>[7-8, 11-18, 20, 22-23, 25-32, 34, 36, 38-39]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.004, I^2=49%$ ),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者肝功能异常发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=2.99, 95% CI(2.01, 4.46),  $P<0.001$ ],详见图4。

## 2.4 亚组分析

2.4.1 是否联用其他药物的亚组分析 根据试验组患者是否还联用了其他药物进行亚组分析,结果,联合用药时,试验组患者月经不调发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=5.39, 95% CI(2.50, 11.59),  $P<0.001$ ]。各种不良反应发生率的Meta分析结果见表2。

2.4.2 联用药物是否为糖皮质激素的亚组分析 根据联用的药物是否为糖皮质激素进行亚组分析,结果,与

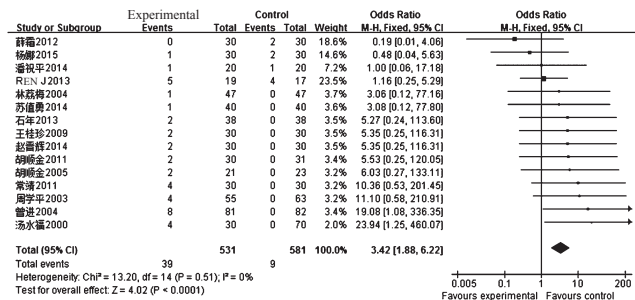


图1 白细胞减少发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of leucopenia

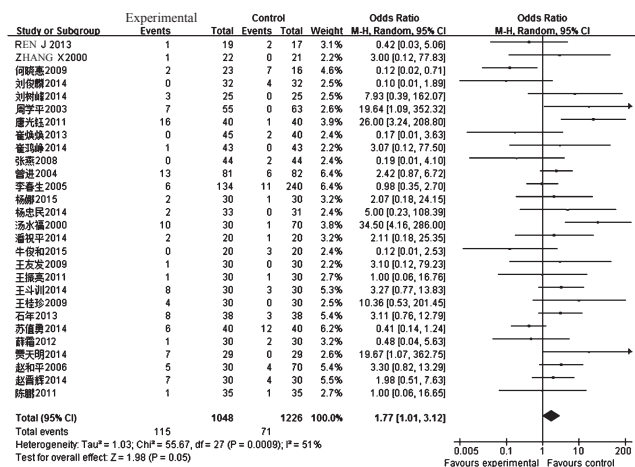


图2 胃肠道反应发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal reaction

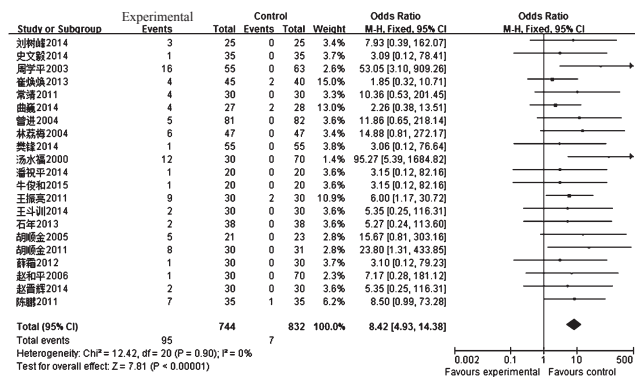


图3 月经不调发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of irregular menstruation

糖皮质激素联用时, 试验组患者胃肠道不良反应发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义[OR=0.40, 95% CI (0.19, 0.84), P=0.02]。各种不良反应发生率的Meta分析结果见表3。

2.4.3 适应证是否为免疫系统疾病的亚组分析 根据用药适应证是否为免疫系统疾病进行亚组分析, 结果, 适应证为免疫系统疾病时, 试验组患者白细胞减少[OR=3.42, 95% CI (1.49, 7.82), P=0.004]、肝功能异常[OR=2.27, 95% CI (1.08, 4.76), P=0.03]发生率均显著

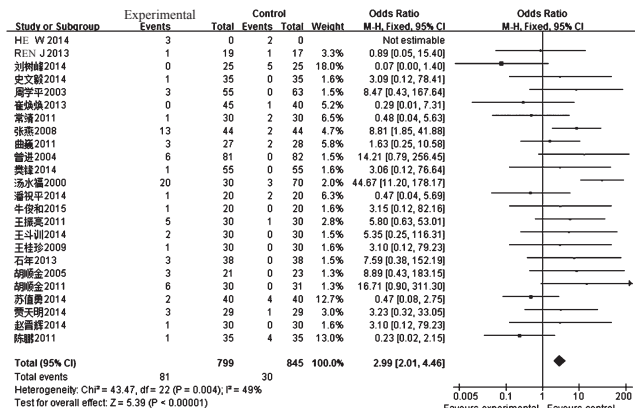


图4 肝功能异常发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of abnormal liver function

表2 是否联用其他药物的亚组分析结果

Tab 2 Results of subgroup analysis on whether combining with other drugs

用药类型	不良反应类型	文献数量	异质性		OR(95%CI)	P
			I <sup>2</sup> , %	P		
单独用药	白细胞减少	8 <sup>[7-11, 12, 23, 26, 28, 30]</sup>	0	0.55	5.47(2.38, 12.5)	0.000 1
	胃肠道反应	15 <sup>[7-8, 15, 21, 25-29, 31, 33, 36-37, 41-42]</sup>	32	0.12	2.93(1.59, 5.42)	0.000 6
	月经不调	11 <sup>[8, 11-12, 29-31, 33]</sup>	0	0.52	12.17(5.64, 26.24)	0.000 01
联合用药	肝功能异常	13 <sup>[7-8, 11, 12, 15, 25-31, 34]</sup>	50	0.02	3.95(1.34, 11.69)	0.01
	白细胞减少	7 <sup>[10, 13, 16-17, 24, 31, 34]</sup>	0	0.50	1.69(0.68, 4.24)	0.26
	胃肠道反应	13 <sup>[8, 14, 16-19, 22-24, 32, 34-35, 40]</sup>	55	0.008	0.86(0.34, 2.17)	0.75
	月经不调	10 <sup>[10, 13, 17-18, 20, 22-23, 32, 34, 38]</sup>	0	0.99	5.39(2.50, 11.59)	0.000 1
	肝功能异常	11 <sup>[13-14, 16, 18, 20, 22-23, 32, 34, 38, 39]</sup>	35	0.13	1.60(0.66, 3.92)	0.30

表3 联用药物是否为糖皮质激素的亚组分析结果

Tab 3 Results of subgroup analysis on whether combining with glucocorticoid

联用药物类型	不良反应类型	文献数量	异质性		OR(95%CI)	P
			I <sup>2</sup> , %	P		
糖皮质激素	白细胞减少	5 <sup>[13, 16-17, 23-24]</sup>	8	0.36	1.32(0.47, 3.73)	0.60
	胃肠道反应	7 <sup>[14, 16-19, 23-24]</sup>	1	0.42	0.40(0.19, 0.84)	0.02
	月经不调	4 <sup>[13, 17-18, 23]</sup>	0	0.93	4.82(1.02, 22.76)	0.05
非糖皮质激素	肝功能异常	5 <sup>[13-14, 16, 18, 23]</sup>	53	0.07	1.32(0.32, 5.52)	0.70
	白细胞减少	2 <sup>[10, 34]</sup>	0	0.81	4.15(0.45, 37.88)	0.21
	胃肠道反应	6 <sup>[9, 22, 32, 34-35, 40]</sup>	52	0.07	2.11(0.51, 8.76)	0.30
	月经不调	6 <sup>[10, 20, 22, 32, 34, 38]</sup>	0	0.89	5.58(2.31, 13.47)	0.000 1
	肝功能异常	6 <sup>[20, 22, 32, 34, 38-39]</sup>	25	0.26	1.89(0.54, 6.55)	0.32

高于对照组, 差异均有统计学意义。各种不良反应发生率的Meta分析结果见表4。

## 2.5 发表偏倚

以白细胞减少发生率为指标绘制倒漏斗图。结果, 倒漏斗不对称, 提示可能存在发表偏倚, 但纳入研究无异质性, 考虑可能与纳入的部分研究的方法学质量不高有关, 详见图5。

## 3 讨论

除RCT, 观察性研究(如队列研究、病例-对照研究、病例报告等)也是评价药物不良反应最主要和最可行的研究方法, 但本研究在文献检索和质量评价过程中未发

表4 适应证是否为免疫系统疾病的亚组分析结果

Tab 4 Results of subgroup analysis on whether the indications are diseases of immune system

适应证	不良反应类型	文献数量	异质性		OR (95%CI)	P
			I <sup>2</sup> , %	P		
免疫系统疾病	白细胞减少	12 <sup>[8,11-13,16-17,23-24,26,28,31,36]</sup>	0	0.45	3.42(1.49,7.82)	0.004
	胃肠道反应	21 <sup>[8-9,14-19,21-26,28,31-33,36,41-42]</sup>	55	0.001	1.85(1.00,3.39)	0.05
	月经不调	15 <sup>[8,11-13,17-18,20,22-23,25-26,28,31-33]</sup>	0	0.86	8.76(4.82,15.92)	0.000 1
	肝功能异常	18 <sup>[7,8,11-16,18,20,22-23,25-26,28,31-32,36]</sup>	50	0.009	2.27(1.08,4.76)	0.03
非免疫系统疾病	白细胞减少	3 <sup>[7,10,34]</sup>	0	0.57	1.46(0.53,4.02)	0.46
	胃肠道反应	7 <sup>[7,27,29,34-35,37,40]</sup>	29	0.21	1.30(0.51,3.35)	0.58
	月经不调	6 <sup>[10,27,29,30,34,38]</sup>	0	0.89	3.96(1.45,10.83)	0.007
	肝功能异常	6 <sup>[27,29-30,34,38-39]</sup>	0	0.66	2.61(0.66,10.35)	0.17

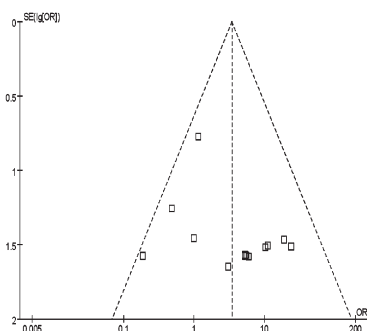


图5 白细胞减少发生率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the incidence of leucopenia

现符合标准的文献,故最终纳入的文献均为以不良反应为次要研究目的的RCT。由于部分研究报道的是不良反应发生例次,因此笔者未能统计雷公藤多苷片总的不良反应发生率。对不同类型不良反应发生率进行统计后发现,雷公藤多苷片致不良反应较严重,其中白细胞减少、胃肠道不良反应、月经不调和肝功能异常的发生率分别为7.34%、10.97%、12.77%和10.14%,与孙凤等<sup>[3]</sup>报道的雷公藤多苷片致恶心的发生率为11.0%、腹泻的发生率为5.8%和李志霞等<sup>[5]</sup>报道的雷公藤多苷片致白细胞减少发生率为5.6%有一定的差异,归纳总结后认为与本文存在的局限性有关,具体为:(1)纳入的文献类型不同,本文只纳入了RCT,未纳入观察性研究;(2)研究对象不同,本文中的研究对象只针对单独或与对照组共同联合使用其他药物的雷公藤多苷片的用药患者;(3)研究药物不同,本文仅限于雷公藤多苷片,未研究其他剂型的雷公藤相关药物。

亚组分析结果显示,雷公藤多苷片单独应用时,与对照组各种药物相比,白细胞减少、胃肠道不良反应、月经不调和肝功能异常发生率显著增加,这提示雷公藤多苷片致不良反应较常规药物更严重;雷公藤多苷片与其他药物联用时,可显著增加月经不调的发生率,临床联用时应特别注意;雷公藤多苷片与糖皮质激素联用时,胃肠道不良反应发生率显著升高,但与非激素类药物联用不良反应发生率比较差异则无统计学意义,这可能是

因为糖皮质激素致胃肠道不良反应主要表现为诱发或加重溃疡、出血、穿孔,而本研究中的雷公藤多苷片的胃肠道不良反应主要为恶心、呕吐、反酸、腹胀、腹泻等<sup>[43]</sup>;根据用药适应证是否为免疫系统疾病进行亚组分析时发现,当雷公藤多苷片治疗免疫系统疾病时,白细胞减少和肝功能异常的发生率将显著增加,这可能与患者发生免疫系统疾病时自身免疫力低下有关,因此应用雷公藤多苷片治疗免疫体统疾病时更应注意不良反应的发生。

综上所述,雷公藤多苷片致不良反应较严重,主要包括白细胞减少、胃肠道反应、月经不调和肝功能异常;联合用药时应注意月经不调的发生;治疗免疫系统疾病时,白细胞减少和肝功能异常的发生率将显著增加,临床应密切监测,一旦发生不良反应应及时采取相应措施进行救治。但由于本文纳入研究的质量较低,该结论有待更多高质量研究证实。

### 参考文献

- [1] 姚骥如,孙莹,罗顺葵.雷公藤多苷的临床应用进展[J].中国新药与临床杂志,2010,2(3):179-182.
- [2] 江云鸥,陈倩岚,张志勇.雷公藤多苷片不良反应的回顾性分析[J].华西医学,2009,24(9):2357-2359.
- [3] 孙凤,杨兴华,马冬梅,等.雷公藤用药者消化系统不良事件发生率的Meta分析[J].中国新药杂志,2014,23(7):843-852.
- [4] 孙凤,杨兴华,马冬梅,等.雷公藤用药者生殖毒性发生率Meta分析[J].中国药物警戒,2014,11(2):94-100.
- [5] 李志霞,杨兴华,马冬梅,等.雷公藤用药者血液系统不良事件发生率的Meta分析[J].中国中药杂志,2015,40(2):339-345.
- [6] 刘鸣.系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M].北京:人民卫生出版社,2013:69-71.
- [7] REN J, WU X, LIAO N, et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: Tripterygium wilfordii polyglycoside versus mesalazine[J]. J Int Med Res, 2013, 41(1):176-187.
- [8] 曾敬,王静,高学清.穿藤汤治疗类风湿性关节炎82例临床观察[J].四川中医,2004,22(6):34-37.
- [9] 唐光钰,唐今尧.黄葵胶囊治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(6):540-541.
- [10] 林荔梅,戚向敏.火把花根片与雷公藤多苷片治疗糜烂型口腔扁平苔藓的疗效对比观察[J].中国中西医结合杂志,2004,24(5):472.
- [11] 胡顺金,曹恩泽,张桃艳,等.康肾止血颗粒剂对IgA肾病治疗作用及其对尿IL-6影响的临床研究[J].新中医,2005,37(7):39-40.
- [12] 胡顺金,茅燕萍,刘小平,等.康肾止血颗粒治疗IgA肾病

- 疗效观察及其对血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响[J]. 中医临床杂志, 2011, 23(3): 234-235.
- [13] 常靖, 张文娟, 宋修芹, 等. 来氟米特与雷公藤多苷治疗 IgA 肾病对照研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(25): 9-10.
- [14] 张燕, 张志勇, 贺天玮. 来氟米特与雷公藤多苷治疗过敏性紫癜肾炎的对照研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 24(4): 222-223.
- [15] 贾天明, 李文杰. 来氟米特与雷公藤多苷治疗强直性脊柱炎的疗效以及安全性对比研究[J]. 医学综述, 2014, 20(19): 3612-3613.
- [16] 苏值勇. 雷公藤多苷联合强的松治疗老年原发性肾病综合征 40 例临床观察[J]. 中外医学研究, 2014, 12(13): 43-44.
- [17] 薛霜. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [18] 牛俊和, 王笑, 陈小元, 等. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗肾病综合征效果观察[J]. 安徽医学, 2015, 36(3): 310-312.
- [19] 何晓惠. 雷公藤多苷治疗 Graves 眼病临床疗效观察[D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2009.
- [20] 曲巍. 雷公藤多苷、来氟米特联合血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗特发性膜性肾病的前瞻对照研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2014.
- [21] 杨忠民, 沈世忠, 胡义阳, 等. 雷公藤多苷联合贝那普利治疗免疫球蛋白 A 肾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(11): 994-996.
- [22] 陈鹏, 朱琳, 邹荣, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的随机对照试验[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(6): 28-32.
- [23] 潘祝平, 林顺平, 林旋. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎短期疗效观察[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(3): 17-20.
- [24] 杨娜, 梁祎, 刘婷. 雷公藤多苷片与滋阴益肾活血方联合激素治疗 IgA 肾病临床效果比较[J]. 西部医学, 2015, 27(2): 249-251.
- [25] 刘树峰, 张北平, 王海, 等. 雷公藤多苷治疗强直性脊柱炎的疗效及安全性分析研究[J]. 北方药学, 2014, 11(6): 91-92.
- [26] 赵晋辉, 李晓梅. 类风湿专方治疗类风湿关节炎临床观察[J]. 山西中医, 2014, 30(2): 37-38.
- [27] 崔焕焕, 叶小珍, 李艳玲, 等. 霉酚酸酯等免疫抑制剂治疗甲状腺相关眼病的临床疗效观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(34): 80-83.
- [28] 周学平, 周仲瑛, 金妙文, 等. 清络通痹颗粒治疗类风湿性关节炎阴虚络热证 63 例临床研究[J]. 中医杂志, 2003, 44(3): 191-193.
- [29] 王斗训, 肖春妹. 清营汤合犀角地黄汤加味治疗血热内蕴型白疔 30 例[J]. 福建中医药, 2014, 45(6): 17-18.
- [30] 史文毅, 王旭东, 曲才杰. 沙利度胺治疗糜烂型口腔扁平苔藓 35 例临床观察[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2014, 31(6): 341-342.
- [31] 汤水福, 洪钦国. 肾复康治疗肾病综合征的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(2): 134-137.
- [32] 王振亮. 石藤胶囊治疗类风湿性关节炎 30 例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 528-530.
- [33] 赵和平, 杨东威, 王素梅, 等. 乌蚌丸治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 189-190.
- [34] 石年, 王建, 陈用军, 等. 消银汤治疗寻常型进展期银屑病临床疗效观察[C]. 2013 中华中医药学会皮肤病分会皮肤病分会第十次学术交流大会暨湖南省中西医结合皮肤性病第八次学术交流大会论文集汇编. 长沙: 中华中医药学会皮肤病分会, 2013: 2.
- [35] 刘俊麟, 袁丞达. 小剂量泼尼松联合雷公藤多苷、复方甘草酸苷治疗湿疹的疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(17): 2615-2618.
- [36] 王桂珍, 黄传兵, 汪元, 等. 新风胶囊治疗早中期强直性脊柱炎 30 例临床观察[J]. 北京中医药, 2009, 28(10): 799-800.
- [37] 崔鸿峥, 苏静秋. 寻常型银屑病的中药复方治疗临床疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(8): 1152-1153.
- [38] 樊锋. 依巴斯汀联合孟鲁司特钠治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(6): 54-56.
- [39] HE W, YIN Z, GAO J, et al. Etanercept combined with Tripterygium wilfordii polyglycoside for treatment of rheumatoid arthritis in the elderly: a clinical study[J]. *Chinese Journal of Intergrated Traditional and Western Medicine*, 2014, 34(3): 267-271.
- [40] 王友发. 银屑 1 号方对银屑病患者生活质量的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [41] 李春生, 高艳红, 范超平, 等. 正清风痛宁与雷公藤多苷治疗类风湿关节炎临床疗效对比观察[J]. 基础医学论坛, 2005, 9(6): 526-527.
- [42] ZHANG X, XIA H, YE H. Effect of Tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barre Syndrome[J]. *Chinese Journal of Intergrated Traditional and Western Medicine*, 2000, 20(5): 332-334.
- [43] 王学叶. 糖皮质激素的不良反应[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(10): 133-134.

(收稿日期: 2017-02-16 修回日期: 2017-11-16)

(编辑: 刘明伟)