

鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂对比曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎疗效和安全性的Meta分析和试验序贯分析[△]

魏振鋆^{1*}, 习元堂¹, 袁丽宜², 徐思婷², 邱宝珊^{3#}(1.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2.广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 3.广州中医药大学第一附属医院心血管内科, 广州 510405)

中图分类号 R765.4+ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1565-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.25

摘要 目的:系统评价鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床疗效和安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Embase、PubMed、Cochrane 图书馆、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据等,检索时限均为建库起至2018年12月8日,收集鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂(试验组)对比曲安奈德鼻喷雾剂(对照组)治疗慢性鼻-鼻窦炎的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用 Cochrane 偏倚风险评估工具 5.1.0 进行质量评价后,采用 Rev Man 5.3 软件对临床总有效率、鼻黏膜纤毛传输速率(MTR)、鼻腔分泌物中白细胞介素 5(IL-5)和 IL-8 水平、鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20)评分、视觉模拟(VAS)评分、Lund-Mackey 鼻窦 CT 评分和不良反应(恶心、皮疹)发生率等指标进行 Meta 分析,采用 TSA 0.9 软件进行试验序贯分析。结果:共纳入 9 项 RCT,合计 998 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者临床总有效率 [RR=1.20, 95% CI(1.14, 1.26), $P<0.001$] 显著高于对照组, MTR [MD=-231.74, 95% CI(-291.89, -171.58), $P<0.001$]、IL-5 [MD=-0.86, 95% CI(-1.37, -0.35), $P<0.001$]、IL-8 [MD=-0.50, 95% CI(-0.76, -0.25), $P<0.001$] 水平均显著低于对照组, SNOT-20 评分、视觉模拟(VAS)评分、Lund-Mackey 鼻窦 CT 评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$);两组患者恶心 [RR=0.57, 95% CI(0.17, 1.92), $P=0.37$]、皮疹 [RR=2.25, 95% CI(0.70, 7.20), $P=0.17$] 发生率比较,差异均无统计学意义。试验序贯分析提示,鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效证据确切。结论:鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎在提高患者临床总有效率,降低 MTR、IL-5、IL-8 水平,改善 SNOT-20 评分、VAS 评分、Lund-Mackey 鼻窦 CT 评分方面优于单用曲安奈德鼻喷雾剂,且未增加恶心和皮疹的发生率。

关键词 鼻渊通窍颗粒;曲安奈德鼻喷雾剂;慢性鼻-鼻窦炎;Meta 分析;试验序贯分析

Efficacy and Safety of Biyuan Tongqiao Granules Combined with Triamcinolone Acetonide Nasal Spray versus Triamcinolone Acetonide Nasal Spray in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis

WEI Zhenyun¹, XI Yuan tang¹, YUAN Liyi², XU Siting², QIU Baoshan³ (1.First School of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2.Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3.Dept. of Internal Medicine-Cardiovascular Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate clinical efficacy and safety of Biyuan tongqiao granules combined with Triamcinolone acetonide nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Embase, PubMed, the Cochrane library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database, RCTs about Biyuan tongqiao granules combined with Triamcinolone acetonide nasal spray (trial group) versus Triamcinolone acetonide nasal spray (control group) in the treatment of chronic rhinosinusitis were collected during database establishment to Dec. 8th, 2018. After data extraction and quality evaluation with Cochrane bias risk evaluation tool 5.1.0, Meta-analysis was performed for total response rate, nasal mucociliary transmission rate (MTR), the levels of IL-5 and IL-8 in nasal secretion, SNOT-20 score, VAS score, Lund-Mackey nasal sinus CT score, the incidence of ADR (nausea, rash) by using Rev Man 5.3 software. TSA 0.9 software was used for trial sequential analysis (TSA). RESULTS: A total of 9 RCTs were included, involving 998 patients. Results of Meta-analysis showed that total clinical response rate [RR=1.20, 95% CI(1.14, 1.26), $P<0.001$] of trial group was significantly higher than that of control group; MTR [MD=-231.74, 95% CI(-291.89, -171.58), $P<$

[△] 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81673923);广东省自然科学基金自由申请项目(No.2015A030313365)

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗各类耳鼻喉科疾病、循证医学。电话:020-36591077。E-mail:751360895@qq.com

通信作者:主任中医师,教授,硕士生导师。研究方向:中西医结合治疗各类耳鼻喉科疾病。电话:020-36591357。E-mail:baoshan-qiu@126.com

0.001], IL-5 [MD=-0.86, 95% CI(-1.37, -0.35), $P<0.001$] and IL-8 [MD=-0.50, 95% CI(-0.76, -0.25), $P<0.001$] levels of trial group were significantly lower than those of control group. SNOT-20 score, VAS score and Lund-Mackey nasal sinus CT score of trial group were all lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.001$). There was no statistical significance in the incidence of nausea [RR=0.57, 95% CI(0.17, 1.92), $P=0.37$] or rash [RR=2.25, 95% CI(0.70, 7.20), $P=0.17$] between 2 groups. TSA analysis showed that the evidence for therapeutic efficacy of Biyuan tongqiao granules combined with Triamcinolone acetonide nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis was reliable. CONCLUSIONS: Biyuan tongqiao granules combined with Triamcinolone acetonide nasal spray is better than Triamcinolone acetonide nasal spray alone in improving total response rate of Biyuan tongqiao granules combined with Triamcinolone acetonide nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis, reducing MTR, the levels of IL-5 and IL-8, and improving SNOT-20 score, VAS score and Lund-Mackey nasal sinus CT score, without increasing the incidence of nausea, rash.

KEYWORDS Biyuan tongqiao granules; Triamcinolone acetonide nasal spray; Chronic rhinosinusitis; Meta-analysis; Trial sequential analysis

慢性鼻-鼻窦炎(Chronic rhinosinusitis)是一种鼻腔和鼻窦黏膜慢性炎性反应性的疾病,是耳鼻喉科的常见病,也是多发病,近年来随着空气和环境质量不断恶化,慢性鼻-鼻窦炎的发病率也逐年增加^[1]。患者多表现为鼻塞、流涕、打喷嚏、头昏头痛,严重者还会伴有嗅觉减退,甚至还会出现面部肿胀等症状,严重影响患者的身心健康,工作和学习质量也受到影[1-2]。临床上对于慢性鼻-鼻窦炎的患者多采用化学药治疗,曲安奈德鼻喷雾剂是目前临床上常用的治疗药物,在改善患者的鼻部症状、减轻炎症反应方面具有较好的疗效,但在恢复患者鼻黏膜纤毛传输功能方面疗效不理想^[3]。鼻渊通窍颗粒是在传统中医理论和中药学理论指导的基础上,结合现代工艺制成的中药制剂,对慢性鼻-鼻窦炎具有较好的临床疗效,同时在改善患者鼻黏膜纤毛传输功能方面也具有较好的临床疗效,已有不少临床研究证实^[4-12],但是以鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂的随机对照试验(RCT)规模均较小,单个RCT论证强度较弱,因此,本研究采用Meta分析的方法对现有的鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的RCT进行系统、定量的综合评价分析,对在曲安奈德鼻喷雾剂的基础上加用鼻渊通窍颗粒的临床疗效和安全性进行系统评价,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

本研究的设计和执[13]行是严格按照系统评价和Meta分析报告(PRISMA声明)来完成的^[13]。

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,无论是否采用盲法均纳入研究,语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 临床确诊为慢性鼻-鼻窦炎的患者,西医诊断标准参照《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)》^[14]中相关诊断标准,具体为鼻部主要症状(流脓性、黏性鼻涕并伴有鼻塞)、鼻部次要症状(感觉减退或丧失,头面部胀痛感),鼻部查体见鼻腔中鼻道、嗅裂有黏脓性分泌物,中鼻道有鼻息肉或黏膜水肿、充

血,鼻部CT扫描显示鼻窦口黏膜病变或窦口鼻道复合体。中医诊断标准参考《中医耳鼻咽喉口腔科学(第2版)》^[15]中有关鼻渊的诊断标准,同时结合现代医学鼻部查体,辅助检查包括鼻窦X线片、鼻内镜和CT。纳入患者在性别、年龄、病程方面无限制。

1.1.3 干预措施 对照组患者每日给予曲安奈德鼻喷雾剂220 μg/次喷鼻,1次/d,试验组患者在对照组治疗的基础上给予鼻渊通窍颗粒15 g/次,口服,3次/d。两组均连续治疗10周,同时任何一组没有除干预措施以外的其他治疗措施。

1.1.4 结局指标 ①临床总有效率,评定标准参照《慢性鼻窦炎及鼻息肉临床分型及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准》^[16]:临床总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/患者例数×100%。其中治愈为患者鼻部症状、头昏头痛接近或完全消失,CT检查提示窦腔恢复正常;显效为患者鼻部症状、头昏头痛基本消失,X线检查显示鼻窦腔基本恢复正常;有效为患者鼻部症状、头昏头痛有所减轻,鼻塞及黏脓涕减少,X线检查提示鼻窦腔存在轻度的模糊;无效为患者临床症状未得到改善甚至有加重或恶化的趋势;②鼻黏膜纤毛传输速率(MTR);③鼻腔分泌物中白细胞介素5(IL-5)、IL-8水平;④治疗后鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20)评分(包括情感、睡眠、鼻部症状、相关症状四个方面,评分越低表示生活质量越好)、视觉模拟(VAS)评分(包括嗅觉、鼻塞、头痛、流涕四个方面,评分越低表示该疾病对患者的日常生活质量和工作影响越小)、Lund-Mackey鼻窦CT评分(评分越低表示鼻部病变越小);⑤不良反应(恶心、皮疹)发生率。

1.1.5 排除标准 排除综述、摘要、病例报告、个人学术见解、会议报告、重复发表或者数据重复的文献、干预措施不符合的文献、结局指标不全或者无法提取的文献。

1.2 检索策略

由两位研究者独立进行文献检索,检索范围包括英文数据库Embase、PubMed、Cochrane图书馆等,中文数

数据库包括中国知网、维普网、中国生物医学文献数据库、万方数据等。英文检索词包括“Biyuantongqiao granules”“Triamcinolone acetonide nasal spray”“Chronic rhinosinusitis”“CRS”“Randomized controlled trial”“Controlled trial”“Clinical observation”等；中文检索词包括“鼻渊通窍颗粒”“曲安奈德鼻喷雾剂”“慢性鼻-鼻窦炎”“随机对照试验”“对照试验”“临床观察”，检索时限均为各数据库建库起至2018年12月8日。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 剔除重复文献后,由两位研究者独立阅读文献的题目和摘要,必要时阅读全文,根据纳入和排除,筛选出符合的文献,并由该两位研究者核对,如有争议,则由第三位研究者来决定。提取的信息主要包括作者姓名、发表时间、随机实施的具体过程、盲法和分配隐藏实施的具体过程、干预措施、结局指标、脱落和失访等。

1.3.2 质量评价 纳入研究的质量评价按照 Cochrane 偏倚风险评估工具 5.1.0 的条目要求完成^[17],包括:①随机序列的产生;②盲法的分配;③研究者和参与者的盲法;④结果评估的盲法;⑤结果数据的完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源 7 个条目,评价结果以“高风险”“未知”“低风险”来表示。其中,“高风险”代表该部分实施方法错误,“低风险”代表正确,“不清楚”代表该研究缺少对本部分的描述^[18]。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析,计数资料以相对危险度(Risk ratio, RR)表示,计量资料采用均数差(Mean difference, MD)来表示,所有资料均采用 95% 置信区间(CI)进行分析。异质性检验采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,当各研究异质性较小时($P>0.10, I^2<$

50%),采用固定效应模型进行合并分析^[19-20],否则采用随机效应模型进行合并分析。结合不同研究权重占比进行敏感性分析^[21],并采用倒漏斗图法、Egger's 检验评估发表偏倚^[22-23],采用 TSA 0.9 软件对临床总有效率进行试验序贯分析(TSA)^[24]。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选

初检共收集到 31 篇文献,全部为中文,采用 Endnote X7 剔除重复文献后剩余 14 篇,阅读题目、摘要、全文等后纳入 9 篇(项)RCT^[4-12],合计 998 例患者,筛选流程图见图 1。

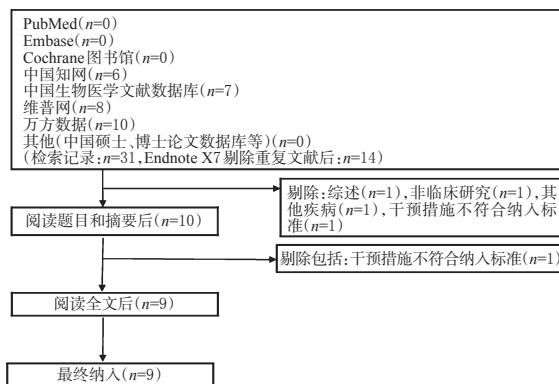


图 1 文献检索流程图

Fig 1 Flow chart of literature search

2.2 纳入研究基本信息

所有纳入的研究均于 2016—2018 年间以中文形式出版,治疗周期均为 10 周,患者年龄为 18~59 岁,最小样本量为 80 人,最大样本量为 148 人。纳入研究基本信息见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characters of included studies

第一作者及发表年份	n(试验组/对照组)	性别(男性/女性),例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁		干预措施		疗程,周	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
楚选云(2017) ^[4]	63/63	35/28	35/28	41.2±3.5	41.7±3.4	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①②③
何良如(2018) ^[5]	53/53	27/26	28/25	47.2±2.9	48.3±2.8	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①④⑤
郭明刚(2018) ^[6]	45/45	26/19	24/21	45.7±12.56	46.1±12.39	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①②⑤
王俊杰(2016) ^[7]	46/46	26/20	25/21	45.8±8.5	46.3±8.4	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①
谢坤(2017) ^[8]	62/62	38/24	36/26	44.1±3.5	43.8±3.6	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①⑤
雍军(2016) ^[9]	60/60	32/28	31/29	42.9±4.1	42.0±3.7	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①③④⑤
邓清红(2016) ^[10]	74/74	41/33	39/35	38.71±9.86	39.54±8.73	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①②
杨欣欣(2017) ^[11]	56/56	36/20	34/22	39.1±6.11	39.45±6.50	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①②
金攀(2018) ^[12]	40/40	未报道	未报道	未报道	未报道	对照组+鼻渊通窍颗粒(15 g/次,口服,每日3次)	曲安奈德鼻喷雾剂(220 μg/次,喷鼻,每日1次)	10	①

有 7 项 RCT^[4,6-11] 报告采用了随机数字表法,2 项研究^[5,12] 在随机方面存在高风险,没有任何一项研究提及分配隐藏及盲法实施的情况,结果评估是否采用盲法、是否选择性报告结果、是否存在其他偏倚来源的信息,

均为不清楚。纳入研究偏倚风险情况见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率 9 项研究^[4-12] 报道了临床总有效率,共涉及 998 例患者。各研究间无统计学异质性($P=$

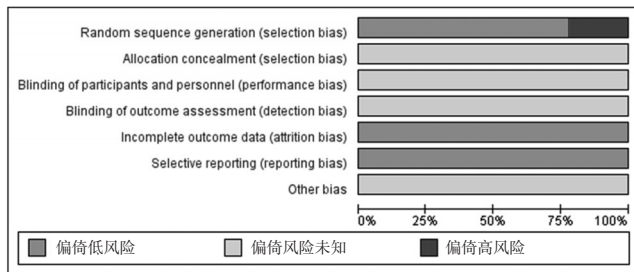


图2 偏倚风险条图

Fig 2 Bar graph of bias risk

0.93, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果表明, 试验组患者的临床总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.20, 95% CI (1.14, 1.26), $P<0.001$], 详见图3。

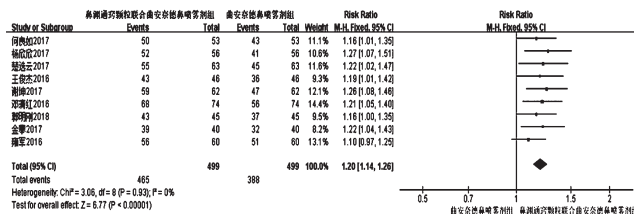


图3 临床总有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the total clinical response rate

2.4.2 MTR 4项研究报道了MTR^[4, 6, 10-11], 共涉及476例患者, 各研究间无统计学异质性($P=0.83, I^2=0$), 采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果表明, 试验组患者的MTR显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-231.74, 95% CI (-291.89, -171.58), $P<0.001$], 详见图4。

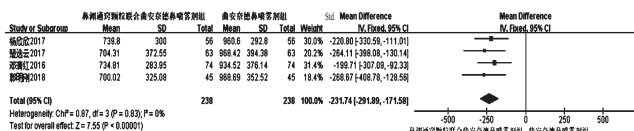


图4 MTR的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the MTR

2.4.3 鼻腔分泌物中IL-5、IL-8水平 2项研究^[4, 9]报道了鼻腔分泌物中IL-5水平, 共涉及246例患者, 各研究间有统计学异质性($P=0.005, I^2=73%$), 采用随机效应模型进行合并分析。Meta分析结果表明, 试验组患者的IL-5水平显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-0.86, 95% CI (-1.37, -0.35), $P<0.001$]; 2项研究^[4, 9]报道了鼻腔分泌物中IL-8水平, 共涉及246例患者, 各研究间无统计学异质性($P=0.91, I^2=0$), 采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果表明, 试验组患者的IL-8水平显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-0.50, 95% CI (-0.76, -0.25), $P<0.001$], 详见图5。

2.4.4 SNOT-20评分、VAS评分、Lund-Mackey鼻窦CT

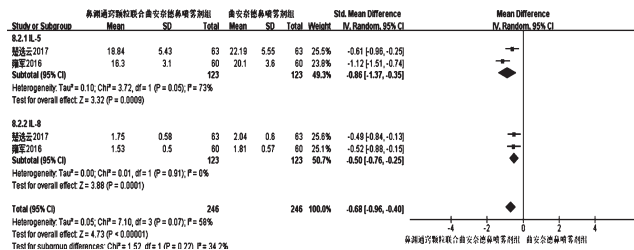


图5 IL-5、IL-8水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the levels of IL-5 and IL-8

评分 2项研究^[5, 9]报道了SNOT-20评分、VAS评分、Lund-Mackey鼻窦CT评分的具体情况, 共涉及226例患者, 逐项进行合并, 试验组患者鼻部SNOT-20评分、VAS评分、Lund-Mackey鼻窦CT评分方面均低于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 详见表2。

表2 SNOT-20评分、VAS评分、Lund-Mackey鼻窦CT评分的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis of SNOT-20 score, VAS score and Lund-Mackey nasal sinus CT score

结局指标	纳入研究数	n	I ²	合并模型	RR(95%CI)	P
SNOT-20评分(情感)	2 ^[5, 9]	226	90	随机	-1.11(-2.01, -0.20)	<0.001
SNOT-20评分(睡眠)	2 ^[5, 9]	226	0	固定	-0.97(-1.25, -0.69)	<0.001
SNOT-20评分(鼻部症状)	2 ^[5, 9]	226	0	固定	-0.82(-1.09, -0.55)	<0.001
SNOT-20评分(相关症状)	2 ^[5, 9]	226	72	随机	-2.48(-3.14, -1.81)	<0.001
VAS评分(嗅觉)	2 ^[5, 9]	226	0	固定	-1.39(-1.68, -1.10)	<0.001
VAS评分(鼻塞)	2 ^[5, 9]	226	0	固定	-1.86(-2.18, -1.55)	<0.001
VAS评分(头痛)	2 ^[5, 9]	226	0	固定	-2.00(-2.32, -1.67)	<0.001
VAS评分(流涕)	2 ^[5, 9]	226	80	随机	-2.17(-2.92, -1.41)	<0.001
Lund-Mackey鼻窦CT评分	2 ^[5, 9]	226	97	随机	-0.58(-2.33, 1.18)	<0.001

2.4.5 不良反应发生率 4项^[5-6, 8-9]报道了不良反应的发生率, 共涉及440例患者, 主要的不良反应为恶心、皮疹, 其余5项研究均未报道不良反应发生的情况, 仅对4项^[5-6, 8-9]研究进行合并分析。结果提示, 两组患者不良反应发生率的比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 详见表3。

表3 不良反应发生率的Meta分析

Tab 3 Meta-analysis of the incidence of ADR

结局指标	纳入研究数	n	I ²	合并模型	RR(95%CI)	P
恶心	4 ^[5-6, 8-9]	440	0	固定	0.57 (0.17, 1.92)	0.37
皮疹	4 ^[5-6, 8-9]	440	0	固定	2.25 (0.70, 7.20)	0.17

2.5 发表偏倚和敏感性分析

采用倒漏斗图法检测临床总有效率相关研究的发表偏倚, 发现倒漏斗图对称性尚可, Egger's检验的结果为 $t=0.21, P=0.841$, 提示纳入研究不存在发表偏倚。剔除最大和最小权重的研究, 或改变合并模型来进行数据再分析, 提示在剔除最大权重的RCT^[10]后, 结果为[RR=1.20, 95% CI (1.13, 1.26), $P<0.001$], 而剔除最小权重的RCT^[11]后, 结果为[RR=1.20, 95% CI (1.13, 1.26), $P<0.001$]; 改变合并模型后, 结果为[RR=1.19,

95% CI(1.13, 1.25), $P < 0.001$], 提示与原结论无明显差异, 敏感性不高, 尚可认为整个研究结果较为稳定、可信。临床总有效率的倒漏斗图见图6。

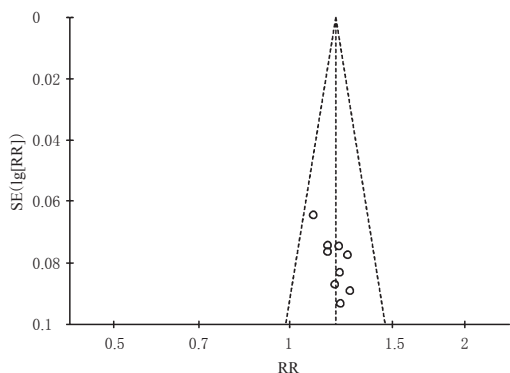


图6 临床总有效率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of the total clinical response rate

2.6 TSA

对慢性鼻-鼻窦炎患者临床总有效率指标进行TSA, I类错误概率 α 设定为0.05, II类错误概率 β 设定为0.1, 以样本量为期望信息值(RIS), 根据临床总有效率的Meta分析结果设置对应的参数值, 进行序贯分析。结果, 第2个研究^[10]纳入时样本量已越过传统界值和TSA界值, 提前得到肯定结论, 与上述Meta分析结果一致, RIS为272例, 样本量已达到RIS, 提前得到肯定结论, 因此, 可认为对比单独的曲安奈德鼻喷雾剂治疗, 鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎可提高患者的临床总有效率, 而且证据可靠。临床总有效率的TSA见图7。

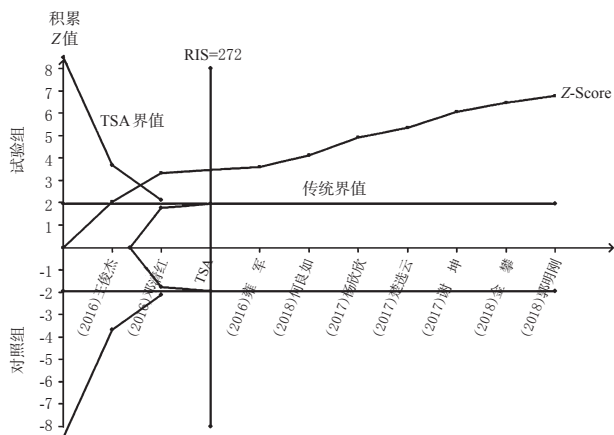


图7 临床总有效率的试验序贯分析

Fig 7 TSA analysis of the total clinical response rate

3 讨论

曲安奈德鼻喷雾剂是目前临床上常用的治疗慢性鼻-鼻窦炎的药物治疗, 亦属于糖皮质激素类药物, 在改善患者鼻部症状、减轻鼻部炎症反应方面具有较好的临床疗效, 但在恢复鼻黏膜纤毛传输功能方面效果不理想^[9]。鼻渊通窍颗粒是结合中医学和中药学理论, 基于现代工

艺制成的特色中药制剂, 具有疏风宣肺、清热解毒、宣通鼻窍的作用^[1]。现代药理研究表明, 鼻渊通窍颗粒中的黄芩含有多种有效成分, 这些成分具有抗菌、消炎的作用, 对多种致病菌具有抑制甚至杀灭作用, 同时还能通过降低毛细血管的通透性来减轻充血、水肿的情况; 鼻渊通窍颗粒中的辛夷所含有的挥发油还具有抗组胺的作用, 可以起到收缩鼻黏膜血管的效果^[25], 因此, 鼻渊通窍颗粒可利用中药复方的优势, 通过多种途径、多个靶点、多个层面对机体进行调节, 综合发挥作用, 在改善症状的同时消除病因, 达到标本兼治的效果, 两药合用, 体现中西医结合的思想。

本研究结果提示, 相比单纯的曲安奈德鼻喷雾剂治疗, 鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂在提高患者的临床总有效率, 降低鼻腔分泌物中IL-5、IL-8水平, 降低MTR, 改善患者鼻部SNOT-20评分、VAS评分、Lund-Mackey鼻窦CT评分方面均具有明显的优势, 差异均具有统计学意义($P > 0.05$), 倒漏斗图分析和Egger's线性回归结果提示纳入研究不存在发表偏倚, 敏感性分析表明结果稳定、可信。TSA提示鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎可提高患者的临床总有效率, 而且证据可靠。在安全性方面, 两组患者均有不同程度的恶心和皮疹, 但两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 提示鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂的安全性较好。

本研究的优点包括, 本研究首次以系统评价的方式评价了鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床疗效和安全性; 此外, 本研究所有纳入研究的患者所使用的曲安奈德鼻喷雾剂的规格、用量、服法大致相同, 一致性较好, 提高了结果的稳定性; 另外, 本研究利用了TSA法对结果的稳健性进行了评价, 提前得到肯定结论, 表明证据可靠。但本研究也存在着一定的局限性: 首先, 本研究仅仅纳入9项研究, 且大部分研究均是来自于单中心小样本的研究, 会有一些不足之处, 尽管Meta分析提高了证据强度, 但最终结论仍需要更多多中心、大样本的研究或更高级别的Meta分析来验证本研究的结论; 其次, 本研究所纳入的研究在随机方面做的较好, 但对于分配隐藏或盲法的细节描述均不清楚, 因此, 所纳入研究整体质量不高, 尚不能得出最终结论; 再次, 纳入研究的随访时间均较短, 同时有5项研究未报告具体的不良反应, 尚不能预测鼻渊通窍颗粒远期的临床疗效和安全性; 最后, 由于纳入的研究均在中国, 甚至中国的局部地区, 目前尚不清楚本研究结论是否也适用于其他地区或其他人种。总体来说, 本研究结论尚需高质量、大规模、多中心的RCT来进一步证实。

参考文献

- [1] 周兵,韩德民.临床实践促进慢性鼻-鼻窦炎诊疗观念的变化[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2):89-91.
- [2] CHEN B, ANTUNES MB, CLAIRE SE, et al. Reversal of chronic rhinosinusitis-associated sinonasal ciliary dysfunction[J]. *Am J Rhinol*, 2007, 21(3):346-353.
- [3] 龙振华,韩兵,刘军洋,等.曲安奈德鼻喷雾剂联合鼻渊舒治疗慢性鼻窦炎临床疗效观察[J].中国当代医药,2016,19(27):55-56.
- [4] 楚选云.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效及对鼻纤毛传输功能的影响[J].世界中医药,2017,12(10):2382-2385.
- [5] 何良如,刘俊,黄炳锋.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J].中国基层医药,2018,25(12):1584-1588.
- [6] 郭明刚.曲安奈德鼻喷雾剂联合鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻-鼻窦炎临床观察[J].实用中医药杂志,2018,34(10):1233.
- [7] 王俊杰,马爱华.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效及对鼻纤毛传输功能的影响[J].中国保健营养,2016,26(16):95.
- [8] 谢坤.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床疗效及安全性[J].心理医生,2017,23(11):127-128.
- [9] 雍军,王咏峰.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床观察[J].中国药房,2016,27(20):2795-2797.
- [10] 邓清红.中西医结合治疗慢性鼻-鼻窦炎疗效及对鼻纤毛传输功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(6):626-628.
- [11] 杨欣欣.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂对慢性鼻窦炎鼻纤毛传输功能的影响分析[J].航空航天医学杂志,2017,28(8):988-989.
- [12] 金攀,姚士红.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床价值探究[J].中国卫生标准管理,2018,8(2):111-112.
- [13] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7):873-880.
- [14] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2):92-94.
- [15] 王永钦.中医耳鼻咽喉口腔科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:542.
- [16] 中华医学会耳鼻咽喉科学会,中华耳鼻咽喉科学杂志编辑委员会.慢性鼻窦炎及鼻息肉临床分型及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准[J].中华耳鼻咽喉杂志,1998,33(3):134-135.
- [17] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GOTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011. DOI:10.1136/bmj.d5928.
- [18] HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[EB/OL].[2018-10-24]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [19] DER SIMONIAN R, NAN L. Meta-analysis in clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3):177-188.
- [20] 郑明华. Meta分析软件应用与实例解析[M].北京:人民卫生出版社,2013:4-5.
- [21] HIGGINS JP, THOMPSON SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11):1539-1558.
- [22] STERNE JA, EGGER M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis[J]. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54(10):1046-1055.
- [23] SONG F, GILBODY S. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Increase in studies of publication bias coincided with increasing use of meta-analysis[J]. *BMJ*, 1998, 316(7129):471.
- [24] 王权,田金徽,李伦,等.试验序贯分析简介[J].中国循证医学杂志,2013,13(10):1265-1268.
- [25] 吴晖,唐月英.鼻渊汤鼻腔冲洗配合西药治疗肺脾气虚型儿童慢性鼻-鼻窦炎的临床观察[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2012,20(1):31-34.

(收稿日期:2018-12-10 修回日期:2019-02-25)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅