

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.10.008

中药配方颗粒临床研究现状、疗效与安全性的概况性评价 ——以华润三九配方颗粒为例

韩梅¹, 夏芸², 李雪梅¹, 于宁³, 刘建平^{1✉}

1. 北京中医药大学中医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院; 3. 国家中医药管理局中医师认证中心

摘要 目的 以华润三九配方颗粒为例, 对中药配方颗粒的临床研究现状、疗效、安全性、依从性和便捷性等方面进行概况性评价。方法 检索中国知网、重庆维普、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统以及 PubMed 数据库中关于华润三九配方颗粒的临床研究, 检索时间从建库至 2018 年 4 月 30 日。对临床研究概况进行描述性分析。采用 Cochrane 协作网偏倚风险评估方法对随机对照试验 (RCT) 进行质量评价, 采用 RevMan 5.3 对 RCT 的临床痊愈率和临床总有效率进行 Meta 分析。结果 截止 2018 年 4 月 30 日, 共纳入临床研究 692 项, 涉及研究对象共计 68 218 例, 治疗的疾病以消化系统疾病最多 (116 项), 占有所有研究的 16.8%, 单个疾病最多的研究是抑郁症 (27 项, 3.9%)。对 561 项 RCT 的 Meta 分析结果显示, 中药配方颗粒不论是治愈率 [RR = 1.59, 95% CI (1.52, 1.66)] 还是有效率 [RR = 1.19, 95% CI (1.16, 1.22)] 均高于西医常规治疗; 在西医常规治疗的基础上使用中药配方颗粒的治愈率 [RR = 1.51, 95% CI (1.39, 1.64)] 及有效率 [RR = 1.23, 95% CI (1.21, 1.25)] 疗效更佳; 与中成药比较, 中药配方颗粒的治愈率 [RR = 1.80, 95% CI (1.64, 1.98)] 及有效率 [RR = 1.22, 95% CI (1.17, 1.28)] 更优; 与汤药比较, 中药配方颗粒的治愈率 [RR = 1.08, 95% CI (1.01, 1.15)] 及有效率 [RR = 1.05, 95% CI (1.02, 1.07)] 疗效基本相当; 与安慰剂比较, 中药配方颗粒的治愈率 [RR = 1.53, 95% CI (1.10, 2.13)] 及有效率 [RR = 1.54, 95% CI (1.19, 1.98)] 约为安慰剂的 1.5 倍。227 项研究表明, 中药配方颗粒组没有任何严重的不良事件发生, 不良事件在停药后均能缓解和恢复正常。部分研究显示中药配方颗粒可以缩短治疗周期, 使用上具有便利性且患者依从性较好。结论 中药配方颗粒单独使用或联合西医常规治疗一起使用, 在治疗疾病的痊愈率和有效率两个结局上均显示出优于对照组的疗效, 并且不良事件的发生率较低, 部分研究显示出较好的依从性和便捷性。

关键词 中药配方颗粒; 临床研究; 概况性评价

中药配方颗粒是在中医药理论指导下, 将中药饮片经水提、浓缩、干燥、制粒并定量分装而成的可供临床医生直接配方使用的颗粒状中药, 又称为免煎汤剂、方便汤剂、固体汤剂^[1]。中药配方颗粒既保留了中药饮片的药性药效, 又不需煎煮, 易于调剂、使用方便、质量可控, 符合现代消费与生活需求^[2]。我国的中药配方颗粒在 21 世纪初开始进入产业化试点与使用阶段, 目前已有超过一半的

商品中药材品种 (1200 余种) 实现了配方颗粒工业化大生产^[3], 但中药配方颗粒在过去 20 年间尚无统一的国家质量标准, 直至 2019 年 9 月底, 国家药典委员会才公示了关于中药配方颗粒 160 个品种的试点统一标准。

近十年来, 中药配方颗粒的研究主要侧重在与饮片是否等效方面^[4]。从化学成分含量对比研究来看, 不论是单味药还是复方, 配方颗粒与汤剂中含量的差别都较明显, 并且结论不一^[5]。从临床疗效来看, 大部分研究显示配方颗粒与传统饮片的

✉ 通讯作者: liujp@bucm.edu.cn

疗效相当^[4-6]，也有部分研究表明中药配方颗粒的疗效在某些疾病的某些指标上不如传统饮片汤剂^[4,7]。与传统饮片疗效比较的研究相比，中药配方颗粒自身有效性和安全性的研究并不多见，因此回答中药配方颗粒本身的有效性和安全性的证据尚不足。且由于中药配方颗粒在长时间内无统一的国家质量标准，因此各个厂商生产的配方颗粒的质量与疗效均不尽相同^[8]。

本研究对国家首批认证的试点单位，目前国内使用范围较广、终端医院数量较多^[9]的华润三九医药股份有限公司生产的中药配方颗粒的临床研究现状进行总结。由于涉及的研究对象和研究疾病极具复杂性及异质性，因此不适宜采用严格的系统综述或者 Meta 分析的方法开展总结。概况性评价作为一种识别和整理研究证据的方法，用以全面了解研究者感兴趣的领域现有研究的数量、属性及特征^[9-10]，正好契合本研究的目的。目前关于概况性评价的制作方法和报告规范有较大的争议，几年来研究者普遍认为对纳入研究的质量评价是不可或缺的部分，同时建议按照系统评价与 Meta 分析优先报告条目，即 PRISMA 声明的推荐来制作和报告概况性评价^[9]。因此，本研究采用概况性评价的方法对使用华润三九配方颗粒的临床研究现状、疗效、安全性、依从性和便捷性等方面进行全面总结。

1 资料与方法

1.1 研究问题

根据概况性评价的研究目的，本研究涉及以下研究问题：1) 概括性描述华润三九配方颗粒临床研究现状；2) 针对其中的随机对照试验进行质量评价，针对痊愈率和有效率两个结局进行整体趋势的探讨，同时对安全性进行总结；3) 临床应用便捷性与依从性上的优势分析。

1.2 研究范围与纳入标准

本研究将对采用华润三九配方颗粒进行临床研究的文献全部予以纳入分析，干预措施单独使用或者是否联合其他疗法不限，治疗的目标疾病不限，研究类型不限，发表时间和语言不限。

1.3 文献的检索与筛选

采用以下检索策略“全文=(‘三九’+‘999’) AND 全文=(‘中药配方’+‘中药浓缩’+‘免煎颗粒’+‘免煎中药’+‘浓缩颗粒’+‘配方颗粒’+‘小包装颗粒’+‘颗粒剂’)对中国知网、重庆维普、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统以及 PubMed 数据库进行系统全面的检索。检索时间从建库至 2018 年 4 月 30

日，由于对纳入的研究类型和疾病均无限制，因此本研究将干预措施限定到全文检索的范围，由 2 位研究者独立筛选并进行结果的核对。

1.4 资料提取与质量评价方法

对所有纳入的临床研究文献进行资料提取，涉及以下几个方面的资料：研究的基本信息、涉及疾病及分类、研究设计、资助情况、研究结果（有效性及安全性）、依从性及便捷性资料。同时对随机对照试验的质量进行评价，评价采用 Cochrane 协作网系统评价员手册对随机对照试验的偏倚风险评估方法，包括随机序列的产生、随机隐藏、盲法的应用、数据完整性、有无结果的选择性报告和其他偏倚来源。资料提取以及偏倚风险评估由两位研究者独立完成并核对，如有分歧，则通过讨论或由第三位研究者协助解决。

1.5 配方颗粒数据分析方法

临床研究概况采用统计描述的方法对使用华润三九配方颗粒开展的临床研究进行定性总结，采用统计图、统计表结合频数、率及构成比进行描述性分析。随机对照试验的临床痊愈率和临床总有效率两个结局指标根据比较类型不同采用 Cochrane 系统评价软件 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。选用相对危险度（relative risk, RR）为统计量，同时提供 95% 可信区间。由于本研究仅对不同的比较类型进行一个临床疗效的趋势分析，不同疾病的研究间必然存在临床异质性，因此本研究均采用随机效应模型进行定量合并。对于不良事件的分析，先整体上描述试验组和对照组发生的不良事件及其数量，进一步对随机对照试验中发生的不良事件进行组间比较。

2 结果

经过初筛以及全文筛选，使用华润三九配方颗粒进行临床研究的文献有 692 篇，其中三臂的研究 32 篇，四臂的研究 5 篇，包括有对照/无对照的临床研究共计 733 篇。其中随机对照试验 561 篇，非随机对照试验 36 篇，无对照的病例系列研究 88 篇，个案报告 7 篇，涉及的研究对象共计 68 218 例，其中采用配方颗粒进行临床研究的研究对象 38 335 例。

2.1 中药配方颗粒临床研究发表的时间趋势

检索到的最早的临床研究发表于 1999 年，非随机对照试验和无对照的临床研究在过去近 20 年间的发表数量没有非常大的变化，而随机对照试验在 1999—2011 年间呈曲折的缓慢上升趋势，在 2012 年达到了顶峰，随后研究数量又有所下降。近 20 年各种研究类型的研究数量及趋势见图 1。

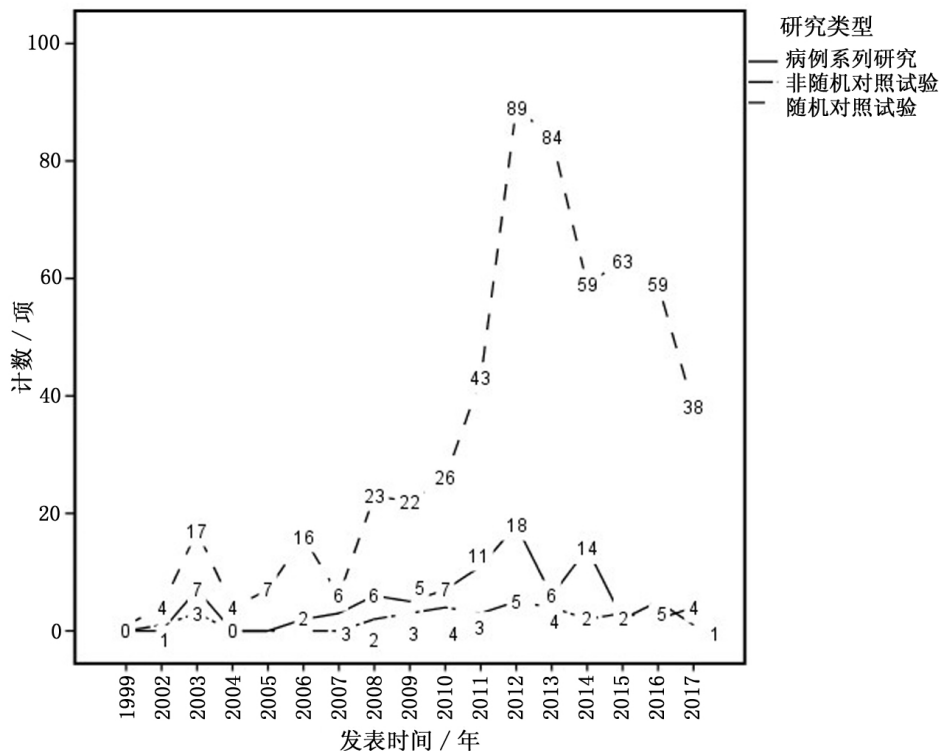


图 1 华润三九配方颗粒临床研究发表的年代趋势

2.2 中药配方颗粒临床研究发表的地区分布

华润三九颗粒剂在全国 25 个省市自治区均有临床研究开展, 纳入的 692 项研究中, 研究数量最多的河南省开展了 156 项研究, 占总研究数量的 22.5%, 河南、广东、山东、浙江四省的研究数量 (372 项) 占总研究数量的 53.8%, 以上几省的 105 个城市中, 开展临床研究的城市主要集中在郑州、广州、北京、济南、上海、武汉、宁波、长沙、深圳、长春、重庆 11 个城市, 共计 363 项, 占总研究数量的 52.5%。

2.3 中药配方颗粒临床研究的样本量分析

纳入的 692 项研究中, 按照不同的研究类型分别统计样本含量。561 项随机对照试验的平均样本量为 104 例, 每组 52 例, 大样本 (200 例以上) 的研究较少。36 项非随机对照试验的平均样本量 91 例, 每组 45 例, 最少 31 例, 最多 226 例。病例系列研究的平均样本量 68 例, 最少 10 例, 最多 447 例。总均值和标准差为 (104.3 ± 80.5) 例。具体信息见表 1。

2.4 中药配方颗粒临床研究获得课题资助分析

692 项研究中, 103 项研究 (14.9%) 受到了国家/政府拨款资助进行研究, 其中 46 项 (6.6%) 为省部级资助, 32 项 (4.6%) 为国家级资助, 17 项 (2.5%) 为市/区级资助, 8 项 (1.2%) 为院校级资助。其中资助最多的是国家

表 1 561 项华润三九配方颗粒随机对照试验的样本量分布特征

样本量范围	实际范围	均值 ± 标准差	文章数量	百分比/%
30 例及以下	11 ~ 30	23.3 ± 7.3	7	1.0
31 ~ 60 例	34 ~ 60	55.6 ± 7.5	153	22.1
61 ~ 100 例	61 ~ 100	79.5 ± 12.2	208	30.0
101 ~ 200 例	102 ~ 200	137.0 ± 26.6	160	23.1
200 例以上	204 ~ 980	344.6 ± 164.6	33	4.8

科技重大专项课题, 占有资助研究的 1/4。

2.5 中药配方颗粒临床研究目标疾病分布情况

692 项研究几乎涉及了所有系统疾病, 其中以消化系统疾病的研究最多, 共计 116 项, 占有研究的 16.8%, 其次是循环系统 (73 项, 10.5%)、泌尿生殖系统 (70 项, 10.1%) 及呼吸系统 (62 项, 9.0%) 疾病。在涉及的 228 种疾病和症状中, 抑郁症 (27 项, 3.9%)、慢性乙型肝炎及乙型肝炎病毒携带者 (26 项, 3.8%)、慢性胃炎 (慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、反流性胃炎, 17 项, 2.5%)、哮喘 (17 项, 2.5%)、腹泻 (15 项, 2.2%)、高血压病 (15 项, 2.2%)、咳嗽 (14 项, 2.0%)、偏头痛 (12 项, 1.7%)、帕金森病 (11 项, 1.6%)、失眠 (11 项, 1.6%)、不孕症 (10 项, 1.4%)。

2.6 中药配方颗粒临床研究随机对照试验的质量评价

随机序列产生: 明确描述随机序列产生方法的有 161 项研究, 其中采用统计软件产生随机系列的研究 4 项, 抽签 2 项, 摸球 1 项, 抛硬币 4 项, 随机数字表 126 项, 中央随机系统 24 项。高风险的 4 项研究采用奇偶数分组 3 项, 按患者意愿分组 1 项。

随机方案隐藏: 明确说明随机序列隐藏方法的研究 27 项, 其中中央随机系统 24 项, 采用密不透光信封进行随机隐藏的研究 3 项。

盲法: 采用双盲安慰剂设计 (研究者和研究对象) 的研究 46 项, 其中, 同时对结局评价者施盲的研究 16 项, 单独对结局评价者施盲的研究 12 项。

不完整结局报告: 529 项研究统计分析的病例数与随机分组的病例数一致, 6 项研究报告了脱落失访的数量以及原因, 26 项研究报告了脱落失访人数但未报告原因。

选择性结局报告: 纳入的所有研究均未检索到公开发表的研究方案, 因此根据发表文章的方法部分以及临床知识判断是否报告了较为全面且公认的临床有意义的结局。399 项研究被评价为低风险, 说明报告了临床公认的有意义的结局, 162 项研究的结果有部分临床重要结局未报告。

其他偏倚: 1) 纳入、排除标准: 405 项研究有明确的纳入、排除标准, 156 项研究的纳入、排除标准不明确; 2) 基线可比: 515 项研究明确写明基线数据可比, 46 项研究未描述基线是否可比; 3) 利益冲突: 98 项研究属于国家、政府、学校等主导的研究, 报告不存在利益冲突, 463 项研究未对是否有利益冲突进行描述。其中 86 项研究在 3 个条目均显示低风险, 因此其他偏倚评价为低风险; 273 项研究具有明确的纳入、排除标准且基线可比, 但利益冲突不清楚, 评价为风险偏倚不明; 202 项研究至少一个条目被评价为高风险, 因此评价为高风险。质量评价汇总信息见表 2。

表 2 561 项华润三九中药配方颗粒随机对照试验的风险偏倚评估汇总表 [例 (%)]

评估条目	低风险	不清楚	高风险
随机序列的产生	161 (28.7)	396 (70.6)	4 (0.7)
随机方案的隐藏	27 (4.8)	0	0
盲法 (研究者和研究对象)	46 (8.2)	0	0
盲法 (结局评价人员)	28 (5.0)	0	0
不完整结局报告	535 (95.4)	0	26 (4.6)
选择性结局报告	399 (71.1)	0	162 (28.9)
其他偏倚	86 (15.3)	273 (48.7)	202 (36.0)

2.7 纳入中药配方颗粒临床研究的比较类型分类汇总

561 项随机对照试验中, 3 组的研究有 29 项 (25 项有 2 个比较与颗粒剂的疗效有关, 4 项研究有 3 个比较与颗粒剂的疗效有关), 4 组的研究有 1 项 (4 个比较与颗粒剂的疗效有关), 因此共计纳入 597 个比较组。除去 35 个比较的研究目的并非研究配方颗粒的疗效, 剩余的 562 个 (94.1%) 比较的研究目的均是研究华润三九配方颗粒的疗效。其中研究数量最多的种类是华润三九配方颗粒单独使用与西医常规治疗比较, 其次是加载试验, 即在常规治疗的基础上观察华润三九配方颗粒是否有增效作用, 具体的干预与对照的比较见表 3。

表 3 华润三九配方颗粒随机对照试验的比较类型分类汇总

干预 vs 对照	频数	频率 /%
颗粒剂 vs 西医常规治疗	198	33.2
颗粒剂 + 西医常规治疗 vs 西医常规治疗	167	28.0
颗粒剂 vs 中成药	58	9.7
颗粒剂 vs 汤药	48	8.0
颗粒剂 vs 安慰剂	22	3.7
颗粒剂 + 西医常规治疗 vs 安慰剂 + 西医常规治疗	20	3.4
颗粒剂 vs 非药物疗法	16	2.7
颗粒剂 vs 空白	6	1.0
颗粒剂 + 西医常规治疗 vs 中成药 + 西医常规治疗	6	1.0
颗粒剂 + 西药安慰剂 vs 颗粒剂安慰剂 + 西药	5	0.8
颗粒剂 + 西医常规治疗 vs 汤药 + 西医常规治疗	5	0.8
颗粒剂 + 非药物疗法 vs 非药物疗法	3	0.5
颗粒剂 + 非药物疗法 vs 汤药 + 非药物疗法	2	0.3
颗粒剂 + 西药安慰剂 vs 颗粒剂安慰剂 + 西药安慰剂	2	0.3
颗粒剂 + 中成药 vs 中成药	2	0.3
颗粒剂 + 非药物疗法 vs 颗粒剂安慰剂 + 非药物疗法	1	0.2
颗粒剂 + 汤药 vs 汤药	1	0.2
合计	562	94.0

2.8 中药配方颗粒临床研究有效率和治愈率的随机对照试验 Meta 分析

按照各项原始研究根据不同的疗效判定标准定义的痊愈率 (疗效判定标准中分为痊愈、显效、有效、无效, 其中痊愈所占的比例称为痊愈率) 和有效率 (痊愈、显效、有效三者之和所占的比例称为有效率) 对华润三九配方颗粒的疗效进行 Meta 分析。从 7 个常见的比较类型来看, 中药配方颗粒在纳入的研究中不论是痊愈率还是有效率要高于西医常规治疗; 在西医常规治疗的基础上配方颗粒的疗效更佳; 与中成药比较, 疗效要优于中成药; 与汤药比较, 疗效有微弱的优势, 可能与依从性有关; 与安慰剂比较, 疗效约为安慰剂的 1.5 倍; 与中医非药物疗法比较, 疗效也显示出优势。

综上, 华润三九配方颗粒的临床疗效较好。在本研究团队的另一项研究^[1]中, 对以安慰剂为对照的 40 项研究根据不同的疾病分别进行痊愈率和有效率的分析, 也根据原始研究的疗效判定标准对统一疗效指标的结局进行了 Meta 分析, 华润三九配方颗粒单独使用或者联用西医常规治疗与安慰剂对比在治疗慢性乙型肝炎、非酒精性脂肪肝、抑郁症、发烧、哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、HIV 感染、帕金森病等疾病显示了较好的疗效, 而在偏头痛、重症肌无力以及心绞痛的治疗中并未显示出与安慰剂有疗效上的差异, 研究质量中等。本研究主要在于大体概括华润三九配方颗粒综合治疗各种疾病在痊愈率以及有效率上的趋势, 具体 Meta 分析的合并结果见表 4。

2.9 中药配方颗粒临床研究不良事件报告以及安全性分析

纳入的 692 项临床研究中, 465 项研究 (46613 例) 未报告不良事件的发生情况, 227 项研究 (21605 例) 报告了不良事件的发生情况。其中, 119 项研究报告没有明显的不良事件发生, 包括随机对照试验 98 项, 非随机对照试验 7 项, 病例系列研究 14 项; 93 项研究报告了不良事件发生情况以及数量, 包括病例系列研究 5 项, 非随机对照试验 1 项, 随机对照试验 87 项; 15 项研究仅描述发生了哪些不良事件, 并未描述不良事件的发生

数量。从描述不良事件的研究来看, 华润三九配方颗粒组无严重的不良事件发生, 一过性的不良事件包括: 恶心、呕吐、便秘、腹痛、腹胀、腹泻、头晕、头痛、皮疹等, 在停药后均能缓解和恢复正常。

在 561 项随机对照试验中, 华润三九配方颗粒组患者共 29770 例, 对照组共 27877 例。其中 376 项未报告不良事件的发生情况 (配方颗粒组 19514 例, 对照组 18513 例)。185 项定量报告不良事件的随机对照试验中, 配方颗粒组的 10256 例患者中有 320 人次不良事件发生, 对照组的 9364 例患者中有 577 人次不良事件发生, 配方颗粒组的不良事件发生率 (包含未描述不良事件的文献) 和独立不良事件发生率 (仅针对定量描述的 185 篇文献) 分别为 1.1% 和 3.1%, 对照组分别为 2.1% 和 6.2%, Meta 分析结果显示两组不良事件发生率 RR 及其 95% 可信区间分别为 0.52 (0.45, 0.59) 和 0.51 (0.44, 0.58)。因此, 可以认为华润三九配方颗粒组的不良事件发生率较低, 安全性较高。

2.10 中药配方颗粒在缩短治疗周期、便利性以及提高依从性上的优势

纳入的 692 项研究中有 25 项研究描述了治疗周期相关指标, 研究结果均显示, 不论是配方颗粒单独使用还是与常规治疗联用都能缩短治疗周期, 减少症状消失时间或者住院时间, 使患者获益。39 项研究描述了配方颗粒在使用上的便利性, 主要体

表 4 华润三九配方颗粒治疗各种疾病痊愈率、有效率的随机对照试验 Meta 分析结果

比较类型	研究数量	试验组		对照组		95% 可信区间
		发生数	总数	发生数	总数	
配方颗粒 vs 西医常规治疗						
治愈率	119	2672	5859	1594	5533	1.59 (1.52 , 1.66)
有效率	160	7285	8123	5601	7302	1.19 (1.16 , 1.22)
配方颗粒 + 西医常规治疗 vs 西医常规治疗						
治愈率	94	2435	5707	1412	4929	1.51 (1.39 , 1.64)
有效率	110	5647	6285	4190	5645	1.23 (1.21 , 1.25)
配方颗粒 vs 中成药						
治愈率	43	867	2112	377	1728	1.80 (1.64 , 1.98)
有效率	48	2128	2360	1409	1948	1.22 (1.17 , 1.28)
配方颗粒 vs 汤药						
治愈率 (random)	35	767	1577	648	1446	1.08 (1.01 , 1.15)
有效率	44	1705	1889	1519	1761	1.05 (1.02 , 1.07)
配方颗粒 vs 安慰剂						
治愈率	6	124	286	82	286	1.53 (1.10 , 2.13)
有效率	8	262	315	176	310	1.54 (1.19 , 1.98)
配方颗粒 + 西医常规治疗 vs 配方颗粒安慰剂 + 西医常规治疗						
治愈率	8	116	402	72	390	1.57 (1.24 , 1.99)
有效率	11	501	542	425	530	1.13 (1.04 , 1.22)
配方颗粒 vs 中医非药物疗法						
治愈率	7	164	337	102	285	1.41 (1.17 , 1.70)
有效率	11	465	508	306	437	1.27 (1.11 , 1.45)

现在辨证论治的基础上,免煎煮、易携带、药量可控、服用方便等优点。^[21] 项研究描述了患者依从性较好,主要原因是药量易控、便于携带服用,不良事件少。

3 讨论

本研究分析了华润三九配方颗粒在近 20 年的发展和研究现状。研究数量在 2011—2012 年有大幅增加,之后每年一直维持 60 项以上的研究数量。研究地区分布遍及 25 个省市自治区,分布范围较广。14.9% 的研究受到国家经费的资助,研究的疾病主要为消化系统、循环系统、泌尿生殖系统及呼吸系统疾病。从随机对照试验的研究质量来看,研究的偏倚风险不高,质量尚可。不论是配方颗粒单独使用还是联合西医常规治疗一起使用,在痊愈率和有效率两个结局上均显示出优于对照组的疗效,并且不良事件的发生率较低。同时,部分研究显示了较好的依从性和便捷性。

由于纳入的研究数量较大,涉及的疾病种类广泛,每一个具体疾病涉及的研究数量相对较少,因此本研究并没有对具体的每一种疾病进行有效性和安全性的分析,得出的 Meta 分析结果也是一个关于华润三九配方颗粒有效性和安全性的趋势,是配方颗粒组与对照措施比较的相对水平,不能代表配方颗粒治疗每种疾病都有类似的疗效。另外,虽然有 14.9% 的研究来自于政府部门的资助,但研究中并没有明确说明该研究是否同时受企业的赞助,对研究结果是否有影响。早期的系统综述显示汤药的疗效要优于配方颗粒^[8],而近年的研究不论是动物实验^[22]、药物研究^[23],还是临床研究^[14-15]都显示出汤药与配方颗粒的有效成分以及疗效相当,有时甚至更优。本研究也显示配方颗粒在疗效方面具有一定优势,这可能与近年来提取工艺不断改善、加工方式日渐先进有关。不过,本研究仅对使用华润三九配方颗粒开展的临床研究进行总结,并不能代表全部厂家生产的配方颗粒的疗效。

本研究从宏观角度对华润三九配方颗粒的研究现状进行了概况性评价,在今后的研究中可以对研究数量较多的疾病种类(抑郁症、慢性乙型肝炎等)进行系统综述研究,明确该配方颗粒治疗具体疾病的有效性和安全性,也可以与其他厂家生产的配方颗粒进行疗效的比较,进一步明确华润三九配方颗粒的疗效及在行业中的水平。

鉴于纳入研究的质量普遍不高,而且每种配方

颗粒的化学成分含量并不完全一致,对其饮片的替代程度不尽相同,因此临床人员在采用配方颗粒开展研究或者进行临床应用时应结合所用药物的实验室研究结果来合理用药,尽量在已有安慰剂对照的研究验证其效力和安全性的证据时,再进行阳性对照药物的随机对照试验验证其对西医常规治疗的替代作用或者补充作用。

利益冲突声明: 本研究所纳入文献真实,分析过程可重现,分析结果客观,不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 涂瑶生,毕晓黎. 中药配方颗粒国际化有关问题的思考 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2007,9(2):77-81.
- [2] 刘晖晖,李盛青,詹若挺,等. 中药配方颗粒发展现状与临床推广应用面临的主要问题 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2011,13(1):9-17.
- [3] 涂传智,李刚,张增珠,等. 中药配方颗粒及其在中药智能化药房中的应用发展概况 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2017,19(2):207-211.
- [4] 刘月波,章小敏,仇凤梅,等. 中药配方颗粒与传统汤剂化学成分等效性研究进展 [J]. 浙江中医杂志,2018,53(1):73-75.
- [5] LUO H, LI Q, FLOWER A, et al. Comparison of effectiveness and safety between granules and decoction of Chinese herbal medicine: a systematic review of randomized clinical trials [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(3): 555-567.
- [6] WU C, ZHANG J, ZHAO Y, et al. Chinese herbal medicine bushen qinggan formula for blood pressure variability and endothelial injury in hypertensive patients: a randomized controlled pilot clinical trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 804171. doi: 10.1155/2014/804171.
- [7] DING K, WANG Y, JIANG W, et al. Qian Yang Yu Yin Granule-containing serum inhibits angiotensin II-induced proliferation, reactive oxygen species production, and inflammation in human mesangial cells via an NADPH oxidase 4-dependent pathway [J]. BMC Complement Alternat Med, 2015, 15: 81. doi: 10.1186/s12906-015-0619-2.
- [8] 林环玉,伍振峰,曾丽华,等. 中药配方颗粒发展现状与产业升级对策分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1161-1165.
- [9] 卞薇,陈慧,宋国敏,等. 概况性评价简介 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4): 122-127.
- [10] LEVAC D, COLQUHOUN H, O'BRIEN KK. Scoping studies: advancing the methodology [J]. Implement Sci, 2010, 5(1): 69.
- [11] HAN M, LAI LL, LI XX, et al. An overview of the randomized placebo-controlled trials of Chinese herbal medicine formula granules [J]. Evid Based Complement Alter-

nat Med, 2019; 1-12. doi: 10.1155/2019/6486293.

- [[2] 肖子曾,戴冰,黄开颜. 六味地黄汤颗粒剂配方与汤药煎剂药理作用的对比研究 [J]. 中国中医药科技, 2004, 11(1): 31-32.
- [[3] 李艳英,陈建红,李雪梅. 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的相关性 [J]. 中国实验方剂学杂志,

2020, 26(3): 146-155.

- [[4] 张成方. 中药饮片与颗粒剂治疗风热感冒临床疗效对比探讨 [J]. 中国处方药, 2019, 17(11): 142-143.
- [[5] 黎碧燕. 中药免煎颗粒与汤剂的疗效比较分析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(29): 119-121.

A Scoping Review of Clinical Researches on Chinese Herbal Dispersing Granules and Its Effectiveness and Safety: Taking Dispersing Granules Manufactured by China Resources Sanjiu as an Example

HAN Mei¹, XIA Yun², LI Xuemei¹, YU Ning³, LIU Jianping¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Chinese Medicine Qualification Center of the National Administration of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To review the clinical researches on Chinese herbal dispersing granules and to explore its effectiveness, safety, compliance and convenience, by taking Chinese herbal dispersing granules manufactured by China Resources Sanjiu Medical&Pharmaceutical Co., Ltd. (CR Sanjiu) as an example. **Methods** CNKI, VIP, Wanfang, Sinomed and PubMed were searched from their inception dates to April 30th, 2018 for the clinical researches on Chinese herbal dispersing granules manufactured by CR Sanjiu. Descriptive analysis was performed to analyze the general condition of clinical researches. Cochrane risk of bias tool was used to assess the methodological quality of randomized controlled trials (RCTs). RevMan 5.3 was used to perform meta-analyses of clinical cure rate and clinical effectiveness rate based on RCTs. **Results** A total of 692 clinical researches published before April 30th, 2018 were included, and 68218 patients were involved. Digestive system diseases were mostly explored (116 trials, 16.8%), and depression was the most common disease among single-disease studies (27 trials, 3.9%). There were 561 RCTs, and the meta-analyses showed that Chinese herbal dispersing granules had higher cure rate [risk ratio (RR) 1.59, 95% confidence interval (CI) 1.52 to 1.66] and effectiveness rate (RR = 1.19, 95% CI 1.16 to 1.22) than routine treatment with western medicine; Chinese herbal dispersing granules in addition to routine treatment also had higher cure rate (RR = 1.51, 95% CI 1.39 to 1.64) and effectiveness rate (RR = 1.23, 95% CI 1.21 to 1.25) than routine treatment alone. Compared to Chinese patent medicine, dispersing granules had higher cure rate (RR = 1.80, 95% CI 1.64 to 1.98) and effectiveness rate (RR = 1.22, 95% CI 1.17 to 1.28). The dispersing granules were similar to herbal decoctions on cure rate (RR = 1.08, 95% CI 1.01 to 1.15) and effectiveness rate (RR = 1.05, 95% CI 1.02 to 1.07). The cure rate (RR = 1.53, 95% CI 1.10 to 2.13) and effectiveness rate (RR = 1.54, 95% CI 1.19 to 1.98) of dispersing granules were about 1.5 times those of placebo. Two hundred and twenty seven researches showed that there were no serious adverse events in dispersing granules group, and certain adverse events were relieved and recovered after discontinuing the medication. Certain researches demonstrated that dispersing granules can shorten the treatment duration and is convenient with good patient compliance. **Conclusion** Chinese herbal dispersing granules used alone or in combination with western medicine has better effects than control group on cure rate and effectiveness rate, and less adverse events have been reported. Some studies have shown that treatment with Chinese herbal dispersing granules indicated sound compliance and convenience.

Keywords Chinese herbal dispersing granules; clinical researches; scoping review

(收稿日期: 2019-08-09; 修回日期: 2020-09-27)

编辑: 柴倩云