

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.01.009

清金化痰方治疗社区获得性肺炎 随机对照试验的系统评价

李云^{1,2}, 张洪春², 刘剑², 王辛秋², 李颖²✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中日友好医院呼吸中心/国家呼吸疾病临床研究中心

摘要 目的 系统评价清金化痰方治疗社区获得性肺炎 (CAP) 的有效性和安全性。方法 检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、中国知网 (CNKI)、万方数据库 (WANFANG)、PubMed 及 Cochrane Library 中采用清金化痰方治疗 CAP 的随机对照试验, 检索文献时限均从建库至 2019 年 6 月 1 日。由两位研究者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件对临床总有效率、退热时间、咳嗽咯痰消失时间、肺部啰音消失时间、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞比例 (NEUT)、降钙素原 (PCT)、住院时长进行 Meta 分析。结果 共纳入 13 项随机对照试验, 共 978 例患者, 13 项研究方法学质量均偏低。Meta 分析结果显示: 清金化痰方联合常规西医治疗的有效率是常规西医治疗的 1.14 倍 [RR = 1.14, 95% CI (1.09, 1.19), $P < 0.001$]; 与常规西医治疗比较, 清金化痰方联合常规西医治疗可缩短退热时间 [-0.88 (-1.33, -0.42)]、咳嗽咯痰消失时间 [-1.49 (-2.04, -0.94)]、肺部啰音消失时间 (天) [-1.01 (-1.21, -0.81)] 及住院时长 [-2.54 (-4.06, -1.03)], 降低 CRP [-5.99 (-9.68, -2.30)]、WBC [-1.74 (-2.57, -0.92)]、NEUT [-1.50 (-2.94, -0.06)], 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组在改善 PCT 方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 清金化痰方联合常规西医治疗能提高 CAP 的临床疗效并更好地改善相关炎症指标, 但受研究质量的限制, 此结论仍待更多高质量研究进行确证。

关键词 社区获得性肺炎; 清金化痰方; 系统评价

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是指在院外罹患的感染性肺泡和肺间质炎症。2012 年 CAP 的死亡率平均为 17.46/10 万, 其中老年人群死亡率较高, 65 ~ 69 岁及 > 85 岁人群的死亡率分别高达 23.55/10 万和 864.17/10 万^[1], 可见 CAP 的病死率随患者年龄增加而升高。肺炎支原体和肺炎链球菌是我国成人 CAP 的两大重要致病原^[2-3], 而我国肺炎链球菌对阿奇霉素、大环内酯类药物的耐药率较高, 肺炎支原体对大环内酯类药物的耐药率亦较高^[4]。近年随着病原体变迁、抗生素滥用及耐药率上升, 运用中医药联合西医常规治疗 CAP 从而减少抗生素的使用成为全球关注的热点^[5]。

中医学将 CAP 归属于“咳嗽”“风温”“肺热病”等病证范畴, 而痰热壅肺证在临床上较为常见, 约占 53%, 在老年 CAP 患者中痰热壅肺证高达 63%^[6]。清金化痰方源自《杂病广药》引《医学统旨》, 全方有化痰止咳、清热润肺的功效, 是治疗痰浊不化、蕴而化热证的常用方剂。本研究旨在对清金化痰方治疗 CAP 的有效性及安全性进行系统评价, 以期为其临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、中国知网数据库 (CNKI)、万方数据库 (WANFANG)、PubMed 及 Cochrane Library 数据库中采用清金化痰方治疗 CAP 的随机对照试验。中文检索词为: 清金化痰, 社区获得性肺炎, 肺炎, 肺部感染; 英文

基金项目: 科技部重大新药创制科技重大专项 (2018ZX09721004-006)

✉ 通讯作者: 13910413030@139.com

检索词为: QingJin HuaTan decoction, Pneumonia, Lung Inflammation, Pulmonary Inflammation, Community Acquired Pneumonia。采用主题词和自由词相结合的检索策略,检索时限均从建库至 2019 年 6 月 1 日。

1.2 文献纳入标准

1) 研究类型: 清金化痰方治疗 CAP 的随机对照试验, 无论是否采用盲法。2) 研究对象: CAP 诊断明确者, 其西医诊断标准参考中华医学会呼吸病学分会制定的《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》^[4] 及第 8 版《内科学》^[5], 不限定年龄、性别; 中医痰热壅肺证辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]: 发热, 咳嗽、痰多色黄, 口干, 大便干, 小便黄, 舌红、苔黄腻, 脉弦滑。3) 干预措施: 试验组在西医常规治疗基础上联合使用清金化痰方, 对照组采用常规治疗。常规治疗的主要措施为抗感染, 亦可止咳、化痰、平喘、吸氧等, 具体药物名称、药物剂量及疗程不限。4) 结局指标: 临床总有效率; 主要症状体征改善情况, 包括发热、咳嗽咯痰、肺部啰音消失时间; C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEUT)、降钙素原(PCT)改善情况; 住院时长。

1.3 文献排除标准

合并其他严重疾病如肺癌、肺结核、支气管扩张等; 无法提取有效数据; 研究数据不全或有明显的错误; 只有摘要和/或文献全文无法获取; 重复发表的文章。

1.4 文献的筛选和资料提取

由两名研究者独立进行并交叉核对, 若有分歧则经讨论解决。文献筛选首先经阅读文题排除明显不相关的文献后, 进一步阅读摘要和全文, 以确定最终是否纳入。资料提取主要内容包括: 1) 纳入研究的基本信息, 包括研究题目、第一作者和发表时间等; 2) 研究设计类型及偏倚风险评价的关键要素; 3) 试验组与对照组患者基本情况, 包括纳入例数、年龄、性别构成等; 4) 结局指标, 包括有效性、安全性等指标。

1.5 偏倚风险评价

采用 Cochrane 评价手册 Handbook 5.1.0 中的“偏倚风险评估”工具进行评价, 内容包括随机序列的生成、随机隐藏、盲法、数据资料完整性、选择性报告和其他来源偏倚 6 个方面。由两位研究者独立进行评价并对文献偏倚风险做出“高”“低”

“不确定”的判定, 经交叉核对, 并若遇分歧则通过讨论解决或与第三位研究者进行讨论并裁定。

1.6 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量资料使用相对危险度(RR)为效应分析统计量, 连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量, 区间估计采用 95% 可信区间(95% CI)。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准 $\alpha = 0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性大小, 若 $I^2 < 50\%$, 说明各项研究间同质性较好, 采用固定效应模型; 若 $I^2 \geq 50\%$, 则认为各研究结果间异质性较大, 应进一步分析异质性来源, 并采用随机效应模型。如存在明显的临床异质性, 采用敏感性分析, 或仅作描述性分析。Meta 分析的水准为 $\alpha = 0.05$ 。采用 Egger 检验判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初筛共获得文献 85 篇, 排除重复文献 42 篇, 通过阅读标题、摘要排除不相关文献 23 篇, 进一步根据纳入及排除标准阅读全文后排除 7 篇, 最终纳入文献 13 篇^[9-21], 均为中文文献。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 13 项研究均为清金化痰方联合西医常规治疗对比西医常规治疗, 常规治疗的主要措施为抗感染治疗。研究对象共计 978 例, 均为成人 CAP 患者, 其中按平均年龄又分为非老年组 7 项^[9-12, 14, 17-18] 和老年组 6 项^[13, 15-16, 19-21]。纳入研究的基本特征详见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

5 项研究^[10-11, 14, 16, 19] 采用随机数字表法产生随机数列, 1 项研究^[21] 采用计算机软件生成随机序列, 余 7 项研究均未描述具体的随机方案产生办法。13 项研究均未报告随机方案的隐藏。13 项研究均未报告盲法的实施情况, 但其中 7 项研究^[10, 13-15, 17, 20-21] 因结局指标的主观性, 其测量或判断会受到影响, 故盲法风险列为高偏倚风险。3 项研究^[10-12] 报告了有样本脱落的情况, 余 10 项研究未报告有样本脱落, 未发现研究选择性报告结局。所有研究均未报告样本量估算依据, 但组间基线可比, 受试对象纳入标准、排除标准合理, 资金支持未见明显相关的利益冲突, 因此 13 项研究的其他偏倚风险均不确定。综合考虑, 13 项纳入研究的方法学质量均较低, 总体均存在高偏倚风险。

表 1 清金化痰方治疗社区获得性肺炎随机对照试验纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 T/C	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)		干预措施		疗程 (d)	疗效评定 参考标准	主要结局指标
		T	C	T	C			
欧江琴 2009 [1]	40/40	41.52 ± 13.31	42.52 ± 12.21	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: a	7 ~ 14	(3)	①
王霖 2011 [14]	26/25	40.73 ± 10.36	40.04 ± 10.83	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: abcd	10 ~ 20	(1)	①②③④⑤⑥⑦
岳兴元 2013 [11]	21/21	37.80 ± 13.28	41.85 ± 14.18	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: a	10	(1)	①
狄蕊 2014 [12]	30/30	44.47 ± 9.92	43.17 ± 9.63	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: ab	14	(1) (2)	①②③
王玉梅 2014 [13]	75/75	71.50 ± 6.80	73.60 ± 7.20	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: abcde	10	(1) (5)	①④⑤⑥
张爱丽 2015 [14]	51/51	46.20 ± 9.10	47.30 ± 9.40	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: a	5	(4)	①④⑥
张秋谷 2016 [15]	25/25	72.40 ± 4.80	73.10 ± 5.20	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: abcde	10	(1) (5)	①④⑤⑥
陈昭玲 2017 [16]	29/29	69.00 ± 1.50	68.00 ± 2.50	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: a	7	(2)	①④⑥⑦
卢彩作 2017 [17]	36/36	56.10 ± 2.90	58.50 ± 3.50	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: abcde	10	未提及	①②③⑧
宋德胤 2018 [18]	40/40	46.52 ± 16.87	47.64 ± 12.25	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: ab	7	(1)	①②③⑧⑨
韩秋盈 2018 [19]	32/32	69.60 ± 6.30	71.16 ± 6.51	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: a	10	(1)	①⑧
葛敏 2019 [20]	37/36	73.27 ± 6.01	74.07 ± 5.11	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: abc	7 ~ 14	(1)	①②⑤⑦⑧⑨
邹鹏 2019 [21]	48/48	70.34 ± 13.56	69.53 ± 14.23	基础治疗 + 清金化痰方	基础治疗: abd	14	(1)	①②④⑥⑧⑨

注: T, 试验组, C, 对照组; * 表明研究对象为老年社区获得性肺炎患者; a, 抗感染; b, 祛痰; c, 吸氧; d, 解痉平喘; e, 止咳; (1), 中药新药临床研究指导原则; (2), 中医病证诊断疗效标准; (3), 国家中医药管理局中医病证诊断疗效标准; (4), 社区获得性肺炎诊断和治疗指南; (5), 参考其他研究文献; ①, 临床总有效率; ②, 白细胞计数; ③, 中性粒细胞比例; ④, 退热时间; ⑤, 肺部啰音消失时间; ⑥, 咳嗽咯痰消失时间; ⑦, 住院时长; ⑧, C 反应蛋白; ⑨, 降钙素原。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率 纳入的 13 项研究均报告了临床总有效率, 总体异质性检验显示异质性较低 ($I^2 = 25\%$), 选用固定效应模型分析。结果显示, 清金化痰方联合常规治疗的临床总有效率是常规治疗的 1.14 倍, 差异有统计学意义 [$RR = 1.14$, $95\% CI (1.09, 1.19)$, $P < 0.001$], 详见表 2。亚组分析显示, 在西医常规治疗的基础上, 联用清金化痰方在老年组和非老年组中的临床疗效均更好, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 详见表 3。

2.4.2 退热时间 共 6 项研究 [10,13-15,17,21] 报告了退热时间, 总体异质性较高 ($I^2 = 94\%$), 选用随机效应模型分析。结果显示, 清金化痰方联合常规治疗较常规治疗可缩短退热时间 0.88 天, 且差异有统计学意义, 详见表 2。敏感性分析: 去除权重最大的研究或逐一排除纳入研究, 剔除前与剔除后 SMD 保持在 $-1 \sim -0.64$, $95\% CI$ 在 $-1.51 \sim$

-0.31 , 说明结果稳健, 但均存在较高异质性, I^2 值为 $85\% \sim 95\%$ 。亚组分析显示, 西医常规治疗的基础上, 联用清金化痰方可缩短老年组退热时间 1.17 天, 缩短非老年组退热时间 0.29 天, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 详见表 3。

2.4.3 咳嗽咯痰消失时间 6 项研究 [10,13-15,17,21] 报告了咳嗽咯痰消失时间, 总体异质性较高 ($I^2 = 93\%$), 选用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方可缩短咳嗽咯痰时间 1.49 天, 且差异有统计学意义, 详见表 2。敏感性分析: 逐一排除纳入研究, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果差异均有统计学意义, SMD 保持在 $-1.68 \sim -1.33$, $95\% CI$ 在 $-2.38 \sim -0.80$, 说明结果稳健, 但均存在高异质性, I^2 值在 $91\% \sim 94\%$ 之间。亚组分析显示, 西医常规治疗的基础上, 联用清金化痰方可缩短老年组咳嗽咯痰消失时间 1.28 天, 缩短非老年组咳嗽咯痰消失

表 2 清金化痰方联合西医常规治疗对比西医常规治疗社区获得性肺炎文献主要结局指标 Meta 分析结果

结局指标	研究数量	异质性分析 ($I^2, \%$)	均数差 (95% CI)	Z 值	P 值	模型
总有效率/%	13	25	1.14 (1.09, 1.19)	5.82	<0.001	固定
退热时间/天	6	94	-0.88 (-1.33, -0.42)	3.80	<0.001	随机
咳嗽咯痰消失时间/天	6	93	-1.49 (-2.04, -0.94)	4.76	<0.001	随机
肺部啰音消失时间/天	4	87	-1.01 (-1.21, -0.81)	9.80	<0.001	随机
CRP/mg · L ⁻¹	5	98	-5.99 (-9.68, -2.30)	3.18	0.001	随机
WBC/×10 ⁹ · L ⁻¹	6	90	-1.74 (-2.57, -0.92)	4.13	<0.001	随机
NEUT	4	91	-1.50 (-2.94, -0.06)	2.04	0.040	随机
PCT/ng · ml ⁻¹	3	100	-0.41 (-1.15, 0.33)	1.08	0.280	随机
住院时长/天	3	90	-2.54 (-4.06, -1.03)	3.29	0.001	随机

注: CRP, C 反应蛋白; WBC, 白细胞计数; NEU, 中性粒细胞比例; PCT, 降钙素原。

表 3 清金化痰方联合西医常规治疗对比西医常规治疗社区获得性肺炎文献主要结局指标亚组 Meta 分析结果

结局指标	亚组	研究数量	均数差 (95% CI)	异质性分析 (I^2 , %)	Z 值	P 值	模型
总有效率/%	老年组	6	1.16 (1.08, 1.24)	0	4.23	<0.001	固定
	非老年组	7	1.13 (1.06, 1.20)	50	3.99	<0.001	随机
退热时间/天	老年组	4	-1.17 (-1.71, -0.63)	92	4.26	<0.001	随机
	非老年组	2	-0.29 (-0.45, -0.12)	0	3.38	<0.001	固定
咳嗽咯痰消失时间/天	老年组	4	-1.28 (-1.88, -0.67)	91	4.15	<0.001	随机
	非老年组	2	-1.85 (-2.51, -1.20)	78	5.55	<0.001	随机
肺部啰音消失时间/天	老年组	3	-0.92 (-1.13, -0.71)	86	8.57	<0.001	随机
	非老年组	1	-2.06 (-2.78, -1.34)	—	5.61	<0.001	固定
CRP/mg · L ⁻¹	老年组	3	-4.80 (-9.89, 0.29)	99	1.85	0.060	随机
	非老年组	2	-7.64 (-10.18, -5.11)	56	5.91	<0.001	随机
WBC/×10 ⁹ · L ⁻¹	老年组	2	-2.04 (-3.31, 0.78)	93	3.17	0.002	随机
	非老年组	4	-1.50 (-2.94, -0.06)	91	2.04	0.040	随机
PCT/ng · ml ⁻¹	老年组	2	-0.63 (-1.65, -0.40)	100	1.19	0.230	随机
	非老年组	1	0.02 (0.01, 0.03)	—	3.51	<0.001	固定
住院时长/天	老年组	2	-3.16 (-4.58, -1.74)	78	4.36	<0.001	随机
	非老年组	1	-1.43 (-2.07, -0.79)	—	4.40	<0.001	固定

注: CRP, C 反应蛋白; WBC, 白细胞计数; PCT, 降钙素原。

时间 1.85 天, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 详见表 3。

2.4.4 肺部啰音消失时间 4 项研究^[10,13,15,20] 报告了肺部啰音消失时间, 总体异质性较高 ($I^2 = 87\%$), 选用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方可缩短肺部啰音消失时间 1.01 天, 且差异有统计学意义, 详见表 2。敏感性分析: 逐一排除纳入研究, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果差异均有统计学意义, SMD 保持在 $-1.51 \sim -0.88$, 95% CI 在 $-1.81 \sim -0.64$, 结果较稳健, 数据仍存在中度异质性 ($I^2 = 50\%$), 但较前降低, 考虑与所排除研究^[14] 较其他 3 项研究的样本量大有关。亚组分析显示, 在西医常规治疗的基础上, 联用清金化痰方可缩短老年组肺部啰音消失时间 0.92 天, 缩短非老年组肺部啰音消失时间 2.06 天, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 详见表 3。

2.4.5 CRP 共 5 项研究^[16,18-19,20-21] 报告了 CRP, 总体异质性较高 ($I^2 = 98\%$), 选用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方可降低 CRP 5.99 mg/L, 且差异有统计学意义, 详见表 2。敏感性分析: 逐一排除纳入研究, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果差异均有统计学意义, SMD 保持在 $-7.10 \sim -4.82$, 95% CI 在 $-11.38 \sim -1.13$, 说明结果具有良好的稳定性, 但均存在较高异质性, I^2 值在 $92\% \sim 99\%$ 。亚组分析显示, 在西医常规治疗的基础上, 联用清金化痰方可降低老年组 CRP 水平 4.80 mg/L, 差异无统

计学意义 ($P > 0.05$); 降低非老年组 CRP 水平 7.64 mg/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 详见表 3。

2.4.6 WBC 共 6 项研究^[10,12,16,18,20-21] 报告了 WBC, 总体异质性高 ($I^2 = 90\%$), 选用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方可降低 WBC 1.74×10^9 /L, 且差异有统计学意义, 详见表 2。敏感性分析: 逐一排除纳入研究, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果差异均有统计学意义, SMD 保持在 $-2.15 \sim -1.42$, 95% CI 在 $-2.89 \sim -0.60$, 说明结果较稳健, 而 I^2 值在 $88\% \sim 92\%$, 异质性均较高。亚组分析显示, 在西医常规治疗的基础上, 联用清金化痰方可降低老年组炎性指标 WBC 2.04×10^9 /L, 降低非老年组炎性指标 WBC 1.50×10^9 /L, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

2.4.7 NEUT 有 4 项^[10,12,16,18] 研究报告了 NEUT, 均为非老年组, 异质性高 ($I^2 = 91\%$), 选用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方可降低非老年组 NEUT 水平 1.50, 且差异有统计学意义, 详见表 2。敏感性分析: 逐一排除纳入研究, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果差异均有统计学意义, SMD 保持在 $-2.24 \sim -1.33$, 95% CI 在 $-3.66 \sim 1.00$, 说明结果具有良好的稳定性, 但均存在高异质性, I^2 值在 $86\% \sim 94\%$ 。

2.4.8 PCT 有 3 项^[18,20-21] 研究报告了 PCT, 异质性高 ($I^2 = 100\%$), 选用随机效应模型。Meta

分析结果显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方在降低 PCT 方面差异无统计学意义 ($P=0.28$)。敏感性分析: 逐一排除纳入研究, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果差异均无统计学意义, SMD 保持在 $-0.63 \sim -0.03$, 95% CI 在 $-1.71 \sim 0.58$, 说明结果具有较好的稳定性, 而 I^2 值在 85% ~ 100%, 均存在高异质性。亚组分析显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方在降低老年组 PCT 水平上差异无统计学意义, 在降低非老年组 PCT 水平上差异有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 3。

2.4.9 住院时长 有 3 项^[10,17-18] 研究报告了住院时长, 异质性强 ($I^2=90\%$), 选用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方可缩短住院时长 2.54 天, 且差异有统计学意义, 详见表 2。敏感性分析, 逐一排除纳入研究, 剔除前与剔除后试验组与对照组结果差异均有统计学意义, SMD 保持在 $-3.16 \sim -1.82$, 95% CI 在 $-4.99 \sim -1.74$, 结果稳定性可, 但均存在中高度异质性, I^2 值在 59% ~ 95%。亚组分析显示, 对比西医常规治疗, 联用清金化痰方可降低老年组住院时间 3.16 天, 降低非老年组住院时间 1.43 天, 且差异均有统计学意义 ($P<0.001$), 详见表 3。

2.4.10 安全性评价 4 项研究^[10-12,18] 明确报告了试验组与对照组在试验期间均无不良事件和不良反应, 其余 9 项研究未见明确描述。

2.5 发表偏倚评价

将临床总有效率这一结局进行 Egger 线性回归检验, 结果表明, 清金化痰方联合西医常规治疗对比西医常规治疗的总有效率 ($t=4.06$, $P=0.002$) 存在一定程度上的发表偏倚。

3 讨论

中医学认为, 因火者, 咽喉干痛, 面赤, 鼻出热气, 其痰嗽而难出, 色黄且浓, 或带血丝, 或出腥臭。清金化痰方中黄芩、栀子、桑白皮清肺泻火; 橘红、瓜蒌仁、贝母、桔梗理气宽胸、清热涤痰; 麦冬、知母养阴润燥止咳; 茯苓健脾除湿, 全方有清热化痰、润肺止咳之功, 用于痰浊不化、蕴而化热之证。现代药理研究证实, 君药黄芩具有抑菌抗炎、解热镇痛^[22-23]、清除自由基和抗氧化^[24]作用; 栀子具有抗炎、抗微生物作用^[25], 而桑白皮具有抗炎镇痛^[26-27]、抗病毒^[28]、镇咳祛痰平喘^[29-30]、利尿^[31]作用。因此, 清金化痰方可能是

通过抑菌抗炎、解热镇痛、降低气道黏液高分泌等机制来治疗 CAP 以获得显著的临床疗效。目前清金化痰方广泛用于临床呼吸系统疾病, 如肺炎、慢性支气管炎、支气管扩张等中医辨证属痰热壅肺的治疗。

本研究所纳入的 13 项临床试验主要结局指标包括发热、咳嗽咯痰、肺部啰音的改善情况, 以及实验室检查指标 CRP、WBC、NEUT、PCT 的改善情况, 并通过量化制定临床有效判定标准, 结果显示清金化痰方联合西医常规治疗 CAP 的临床总有效率较西医常规治疗组高, 是其的 1.14 倍。另外, 根据各项指标的 Meta 分析结果可见, 清金化痰方联合西医常规治疗缩短各临床症状体征持续时间及降低炎症指标因子的幅度均较单纯西医常规治疗大, 其比西医常规治疗能平均多缩短退热时间 0.88 天、咳嗽咯痰消失时间 1.49 天、肺部啰音消失时间 1.01 天、住院时长 2.54 天, 比西医常规治疗能平均多降低 CRP 5.99 mg/L、WBC 1.74×10^9 /L、NEUT 1.50, 且差异均有统计学意义。在 PCT 方面, 清金化痰方联合西医常规治疗可能优于西医常规治疗, 但差异无统计学意义。通过亚组分析发现, 西医常规治疗联合清金化痰方在老年组和非老年组患者中均具有较大优势, 其中老年组患者在降低 CRP 方面结果显示组间差异无统计学意义, 考虑与老年人的病理生理特点有关。随着年龄的增加, 肺通气和肺换气功能下降, 加之免疫衰老, 呼吸道感染容易使体液免疫亢进, 导致补体系统和炎性细胞因子过度激活和分泌^[32-33]。我们发现多个指标在合并后均存在较高异质性, 而通过敏感性分析后仍存在中高度异质性, 亚组分析说明年龄非高异质性的来源, 因而关于较高异质性的来源有待进一步探究。在安全性方面, 4 项研究明确报告了其安全可靠, 未见不良反应及毒副作用。综上, 对比单纯西医常规治疗, 联合清金化痰方在改善 CAP 患者临床症状体征及疗效方面具有较明显优势。

本研究存在的局限性: 1) 本次系统评价纳入的 13 项随机对照试验在临床设计及方法学上缺乏严谨性, 所有文献均未报告使用盲法, 均未提及随机分配隐藏, 总体质量较低; 2) 所纳入的研究样本量均较小, 缺乏多中心、大样本量的研究, 故会影响本研究结果的精确性; 3) CAP 病情的严重程度对于选择最佳的治疗场所、经验性抗感染药物种类和辅助支持治疗至关重要, 临床上常用 CURB-65、PSI、CURXO 等评分系统进行病情严重程度和死亡

风险的评估,进而判断是否达到住院或重症 CAP 诊断标准^[4],但纳入的研究中仅有 2 篇文献^[4,14]明确报告了研究对象为非重症 CAP、1 篇文献^[9]使用了 PSI 评分系统(Ⅲ级和Ⅳ级)、1 篇文献^[21]使用了 CPIS 评分系统。治疗前对照组和观察组评分分别为(6.35 ± 1.24)分和(6.72 ± 1.18)分,均为本研究存在较高异质性的可能来源;4)为了方便数据分析,我们将抗感染、祛痰、吸氧、止咳、解痉平喘等归为西医常规治疗,此合并方法亦存在一定临床异质性;5)本研究纳入的结局指标除了上述 9 个指标外,还有中医证候积分、胸部 X 线或 CT 检查,但此两项指标因差异较大无法进行合并分析,亦在一定程度上影响了本研究结果。

本系统评价虽表明清金化痰方合并西医常规治疗成人 CAP 的总有效率及多项疗效结局指标均优于西医常规治疗方案,但受研究质量的限制,清金化痰方联合西医常规治疗 CAP 的有效性、安全性仍需更多高质量的临床试验加以验证。

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会统计信息中心. 中国卫生和计划生育统计年鉴 [EB/OL]. (2014-04-26) [2019-11-06]. <http://www.nhpc.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2013/index2013.html>.
- [2] LIU YE, GAO Y, CHEN MF, et al. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 309. doi: 10.1186/1471-2334-13-309.
- [3] BAO Z, YUAN X, RANG L, et al. The incidence and etiology of community-acquired pneumonia in fever outpatients [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2012, 237(11): 1256-1261.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [5] 张伯礼, 黄璐琦. 中医药治疗七种感染性疾病临床实践指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1-2.
- [6] 徐向东, 姚卫海, 曹迎. 社区获得性肺炎: 中医证型相关分析 [J]. 江西中医药, 2012, 43(5): 17-19.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 41-60.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [9] 欧江琴, 湛洪俊. 清金化痰方加减治疗社区获得性肺炎 40 例的疗效观察 [J]. 贵阳中医学院学报, 2009, 31(4): 33-34.
- [10] 王霖. 清金化痰方治疗社区获得性肺炎临床疗效观察及对患者血清 IL-1 β 、TNF- α 表达的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [11] 岳兴元. 清金化痰方联合左氧氟沙星治疗痰热郁肺型社区获得性肺炎随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(18): 57-59.
- [12] 狄蕊. 清金化痰方加味治疗社区获得性肺炎(痰热郁肺型)的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [13] 王玉梅, 刘博. 老年社区获得性肺炎 150 例临床分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(5): 728-730.
- [14] 张爱丽. 清金化痰方加味辅助治疗非重症社区获得性肺炎 51 例 [J]. 按摩与康复医学, 2015, 6(11): 51-52.
- [15] 张秋谷. 清肺宣肺化痰法治疗老年 CAP 痰热壅肺证临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(21): 121-122.
- [16] 陈昭玲, 宋天云. 加味清金化痰方联合左氧氟沙星治疗老年人社区获得性肺炎 29 例 [J]. 江西中医药, 2017, 48(9): 46-47.
- [17] 卢彩作. 中西医结合治疗社区获得性非重症肺炎 72 例疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(3): 86.
- [18] 宋德胤, 韦蓉. 清金化痰方治疗社区获得性肺炎痰热壅肺证的疗效观察 [J]. 解放军药学报, 2018, 34(6): 89-91.
- [19] 韩秋盈, 孟泳, 甘德堃. 清金化痰方治疗老年社区获得性肺炎 32 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(11): 104-106.
- [20] 葛敏. 清金化痰方加味治疗老年社区获得性肺炎的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(3): 22-23.
- [21] 邹鹏, 简小云, 陈伟云, 等. 清金化痰方治疗老年社区获得性肺炎的疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(5): 32-34.
- [22] 张喜平, 周田美, 董晓勤, 等. 黄芩苷注射液体外抗菌作用实验研究 [J]. 医学研究杂志, 2006, 35(8): 39-41.
- [23] 瞿晶田, 王家龙, 王玉明. 黄芩素通过促进内皮细胞 eNOS 蛋白表达与 NO 释放增强乙酰胆碱对血管的舒张作用 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11): 2396-2398.
- [24] 拱宝香. 黄芩的药理分析及炮制方法研究 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(3): 138-163.
- [25] 傅春升, 姜红祥, 张学顺. 栀子的化学成分与药理作用 [J]. 国外医药植物药分册, 2004, 19(4): 152-156.
- [26] 崔珏, 李超, 姜中生. 桑白皮总黄酮的抗氧化与镇痛活性研究 [J]. 食品科学, 2011, 32(23): 281-284.
- [27] 俸婷婷, 谢体波, 林冰, 等. 桑白皮总黄酮的镇痛抗炎药理作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2580-2582.

- [8] 张国刚,黎琼红,叶英子博,等. 桑白皮抗病毒有效成分的提取分离及体外抗病毒活性研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(3): 207-209.
- [9] 阚启明,康宁,田海涛,等. 桑皮苷的镇咳平喘作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(6): 388-391.
- [10] 韦媛媛,徐峰,陈侠,等. 桑白皮总黄酮的镇咳祛痰作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(8): 644-647.

- [1] 郑晓珂,李玲玲,曾梦楠,等. 桑白皮水煎液及各化学拆分组分利尿作用研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(9): 1946-1950.
- [2] 于昉,李楠,杨煜,等. 健康老年人外周血免疫细胞功能的变化 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(5): 744-745.
- [3] 许化溪,苏兆亮. 重视老年疾病的免疫指标 [J]. 实用老年医学, 2010, 24(3): 195-199.

Qingjin Huatan Recipe (清金化痰方) for Treatment of Community Acquired Pneumonia: A Systematic Review of Randomize Controlled Clinical Trials

LI Yun^{1,2}, ZHANG Hongchun², LIU Jian², WANG Xinqiu², LI Ying²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Center of Respiratory Medicine/ National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, China-Japan Friendship Hospital

ABSTRACT Objective To systemically evaluate the effectiveness and safety of *Qingjin Huatan Recipe* for community acquired pneumonia (CAP). **Methods** Randomize controlled trials (RCTs) of *Qingjin Huatan Recipe* (清金化痰方) for treating CAP were searched from databases including CBM, VIP, CNKI, Wanfang, PubMed and Cochrane Library from their inception dates to June 1st, 2019. Two researchers in duplicate screened the literature, extracted the data and assessed the risk of bias independently. RevMan 5.3 software was used to synthesize the data on clinical effective rate, time to disappearance of fever, cough and expectoration, and lung rales, C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), percentage of neutrophils (NEUT), procalcitonin (PCT), and length of hospital stay. **Results** Totally, 13 RCTs of 978 participants were included. The methodological quality of all the 13 RCTs were relatively low. Meta-analysis results showed that the effective rate of *Qingjin Huatan Recipe* integrated with basic Western medicine was significantly higher than that of Western medicine alone [risk ratio (RR) 1.14, 95% confidence interval (CI) 1.09 to 1.19, $P < 0.001$]. Moreover, the integration of *Qingjin Huatan Recipe* and Western medicine can significantly shorten the time to disappearance of fever [standard mean difference (SMD) -0.88, 95% CI -1.33 to -0.42], cough and expectoration (SMD -1.49, 95% CI -2.04 to -0.94), and lung rales (days) (SMD -1.01, 95% CI -1.21 to -0.81), shorten the length of hospital stay (SMD -2.54, 95% CI -4.06 to -1.03), as well as decrease the CRP (SMD -5.9, 95% CI -9.68 to -2.30), WBC (SMD -1.74, 95% CI -2.57 to -0.92), and NEUT (SMD -1.50, 95% CI -2.94 to -0.06) when compared to Western medicine alone ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the improvement of PCT between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Qingjin Huatan Recipe* integrated with conventional Western medicine have better clinical effect and can improve the inflammation related indicators when treating patients with CAP. However, limited by the quality of the included studies, this conclusion should be confirmed with further more qualified researches.

Keywords community acquired pneumonia; *Qingjin Huatan Recipe* (清金化痰方); systematic review

(收稿日期: 2019-10-09; 修回日期: 2020-05-21)

编辑: 柴倩云