

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.09.010

方法学与临床评价

蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎的系统评价与 Meta 分析

陈永新¹, 李涛¹, 孙世光^{2,3*}

(1. 新乡医学院第二附属医院, 河南省新乡市牧野区建设路东段, 453002; 2. 山东中医药大学第二附属医院; 3. 山东省中西医结合医院)

摘要 目的 系统评价蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎的疗效及安全性。方法 检索中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、PubMed 数据库及 Cochrane 图书馆发表的关于蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎的随机对照试验。评价纳入文献方法学质量, 并采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。评价指标包括临床疗效评价、中医证候疗效评价及安全性评价。结果 纳入符合标准文献 4 篇, 涉及患者 1784 例, 所有文献均未实施盲法, 也未描述分配隐藏方法。Meta 分析结果显示, 蚁参蠲痹胶囊 (或与其他药物联合) 试验组临床疗效总有效率优于对照组 [RR = 1.20, 95% CI (1.13, 1.27)]; 试验组 C 反应蛋白 [SMD = -1.03, 95% CI (-1.18, -0.89)] 及中医症状总积分 [SMD = -0.56, 95% CI (-0.78, -0.34)] 改善优于对照组。除个别胃肠道反应报道, 未见其他严重不良反应等安全性问题。结论 蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎临床疗效确切, 且未见明显不良反应报道; 对于其他指标的改善, 尚需更多高质量研究做进一步分析论证。

关键词 类风湿关节炎; 蚁参蠲痹胶囊; 随机对照; 系统评价; Meta 分析

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以反复发作的对称性多发性小关节炎为典型临床特征的慢性全身性自身免疫性疾病^[1-2]。西医治疗类风湿关节炎主要使用抗炎药、糖皮质激素和免疫抑制剂, 毒副作用较大, 而中医药在缓解症状和提高整体生存质量方面具有一定优势^[3]。蚁参蠲痹胶囊是临床用于治疗类风湿关节炎 (肾脾两虚、寒湿瘀阻证) 常用中成药, 药理研究发现其具有抗炎、镇痛及调节免疫作用, 且未发现明显毒性反应^[4]。为了客观评价蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎有效性和安全性, 本研究对运用其治疗类风湿关节炎的随机对照研究进行系统综述及 Meta 分析, 为临床应用提供依据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1) 应用蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎的随

机对照试验, 无论是否采用盲法。2) 试验组采用蚁参蠲痹胶囊治疗, 亦可联合其他或与对照组相同的治疗方法, 对照组采用其他治疗药物和 (或) 常规治疗。3) 研究主要疗效指标包含临床疗效总有效率。

1.2 排除标准

1) 重复发表的文献; 2) 动物实验、药理学或药代动力学研究等文献; 3) 综述、专家经验、机理阐述等文献。

1.3 文献检索

中文文献检索中国知网数据库、维普数据库、万方数据库, 英文文献检索 PubMed 数据库、Cochrane 图书馆; 检索年限从各数据库建库到 2016 年 12 月 31 日; 检索方法: 高级检索页面检索项选择题目或关键词, 中文检索词设定 “蚁参蠲痹胶囊”, 英文检索词设定 “Yi Shen Juan Bi”, 匹配选择模糊, 其余项默认, 检索蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎临床疗效评价的中英文文献。

1.4 数据提取

采用 EndNote X4 软件进行文献管理和数据提

基金项目: 国家自然科学基金 (81302887); 山东省科技发展计划 (2014GSF119034)

* 通讯作者: S. G. SUN@hotmail.com

取。2 位评估员独立评价所获文献题目和摘要，排除不符合纳入标准的试验，对可能符合纳入标准的试验阅读全文；2 位评估员交叉核对纳入试验的结果，对于分歧通过讨论或由第 3 位评估员决定。

1.5 文献质量评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.0 版“偏倚风险评估”工具^[6]对纳入研究进行方法学质量评估：1) 随机分配方法是否正确；2) 分配方案是否隐匿；3) 是否正确使用盲法；4) 结果数据是否完整；5) 有无选择性报告研究结果；6) 其他偏倚，包括基线是否平衡，研究有无欺骗及利益关系等。以上均有低风险、不清楚、高风险 3 种风险评估结果。

1.6 统计学分析

采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析，计数变量采用相对危险度 (relative risk, RR)，连续变量采用均数差 (standard mean difference, SMD)，各效应量均以 95% 可信区间 (95% CI) 表示。采用卡方检验 P 值和 I^2 值判定各研究间的异质性：如果无统计学意义 ($P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)，采用固定效应模型；如存在统计学意义 ($P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$)，则采用随机效应模型；对于单个文献研究则进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 纳入文献一般情况

共检出相关文献 64 篇，最终纳入随机对照试验研究 4 篇^[6-9]，涉及患者 1784 例，均为中文文献，仅 1 篇文献^[8]提及实施盲法，所有文献均未描述分配隐藏方法，仅 1 篇文献^[8]提及随访。各研究疗程均为 2 个月。纳入文献一般情况见表 1。

2.2 临床疗效总有效率

纳入文献 4 篇^[6-9]，异质性检验无统计学意义

($\chi^2 = 3.00$, $P > 0.1$, $I^2 = 0$)，采用固定效应模型，结果显示试验组优于对照组 [RR = 1.20, 95% CI (1.13, 1.27), $P < 0.001$]，具体见表 2。由于李海然等^[8]研究中的干预措施与其他纳入研究差异较大，因此，排除该篇文献后再次对其他 3 篇文献^[7-9]进行临床疗效总有效率 Meta 分析，异质性检验无统计学意义 ($\chi^2 = 1.99$, $P > 0.1$, $I^2 = 0$)，采用固定效应模型，Meta 分析结果显示试验组优于对照组 [RR = 1.20, 95% CI (1.14, 1.29), $P < 0.001$]，与原结果一致。

2.3 血液学指标

纳入文献 2 篇^[7-8]，其中红细胞沉降率异质性检验有统计学意义 ($\chi^2 = 8.94$, $P < 0.1$, $I^2 = 89\%$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示差异无统计学意义 [SMD = -0.44, 95% CI (-1.04, 0.16), $P > 0.05$]；C 反应蛋白异质性检验无统计学意义 ($\chi^2 = 0.08$, $P > 0.1$, $I^2 = 0$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示试验组优于对照组 [SMD = -1.03, 95% CI = (-1.18, -0.89), $P < 0.001$]；类风湿因子异质性检验有统计学意义 ($\chi^2 = 23.57$, $P < 0.1$, $I^2 = 96\%$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示差异无统计学意义 [SMD = -0.53, 95% CI = (-1.53, 0.47), $P > 0.05$]。具体见表 2。

2.4 疼痛视觉模拟评分

纳入文献 1 篇^[8]，原文献结果显示，试验组优于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 关节症状

纳入文献 1 篇^[8]，原文献结果显示，关节压痛数、关节肿胀数及晨僵时间试验组均优于对照组 ($P < 0.01$)；双手平均握力两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎系统评价与 Meta 分析纳入文献一般情况及质量评价

纳入研究	例数 (试验组/ 对照组)	干预措施		随机分组	方法质量评价					结局 指标
		试验组	对照组		方案隐匿	正确盲法	结果完整性	选择性报告	其他偏倚	
孙艳红 2013 ^[6]	34/34	蚁参蠲痹胶囊 + 常规治疗	常规治疗 (甾体抗炎 药 + 免疫抑制剂)	低风险	不清楚	高风险	低风险	不清楚	不清楚	①
李海然 2013 ^[8]	61/57	蚁参蠲痹胶囊 + 中药熏蒸	甲氨蝶呤 + 柳氮磺胺 吡啶	低风险	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	①②
郭海明 2009 ^[7]	580/250	蚁参蠲痹胶囊	通痹胶囊	低风险	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	①②③④ ⑤⑥⑦
刘建忠 2008 ^[9]	439/329	蚁参蠲痹胶囊	通痹胶囊 + 安慰剂	低风险	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	①⑤⑥⑦

注：①临床疗效总有效率；②血液学指标；③疼痛视觉模拟评分；④关节症状；⑤中医证候总有效率；⑥中医症状总积分；⑦安全性

表 2 蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎临床疗效 Meta 分析

评价指标	纳入文献	例数		统计量 [95% CI]	效应模型	P 值
		试验组	对照组			
临床疗效总有效率	4	1114	670	RR: 1.20 [1.13, 1.27]	固定	<0.001
血液学指标						
红细胞沉降率	2	641	307	SMD: -0.44 [-1.04, 0.16]	随机	>0.05
C 反应蛋白	2	641	307	SMD: -1.03 [-1.18, -0.89]	固定	<0.001
类风湿因子	2	641	307	SMD: -0.53 [-1.53, 0.47]	随机	>0.05
中医证候总有效率	2	909	360	RR: 1.17 [0.98, 1.41]	随机	>0.05
中医症状总积分	2	1019	579	SMD: -0.56 [-0.78, -0.34]	随机	<0.001

2.6 中医证候总有效率

纳入文献 2 篇^[8-9]，异质性检验有统计学意义 ($\chi^2 = 6.34$, $P < 0.1$, $I^2 = 84\%$)，采用随机效应模型，结果显示试验组优于对照组 [RR = 1.17, 95% CI = (0.98, 1.41), $P < 0.05$]，具体见表 2。

2.7 中医症状总积分

纳入文献 2 篇^[8-9]，异质性检验有统计学意义 ($\chi^2 = 2.75$, $P = 0.1$, $I^2 = 64\%$)，采用随机效应模型，结果显示试验组优于对照组 [SMD = -0.56, 95% CI = (-0.78, -0.34), $P < 0.001$]，具体见表 2。

2.8 安全性评价

仅 2 篇^[8-9]文献提及治疗期间观察到不良反应，包括对照组有 2 例胃脘不适，2 例大便溏薄；试验组有 5 例胃脘不适，4 例腹泻，3 例口苦咽干、头晕等，停药后均消除。

3 讨论

类风湿关节炎属于中医学“痹症”范畴，认为其病性是本虚标实，肝肾脾虚为本，湿滞瘀阻为标。其治法是活血化瘀、祛风止痛，以达到改善血液循环、阻止血液凝固、解除微血管痉挛、抑制多种促炎因子和促血管新生因子释放等作用^[10-12]。蚁参蠲痹胶囊是由蚂蚁、人参、丹参、鸡血藤、制川乌、桂枝、苍术、薏苡仁、蜈蚣、乌梢蛇等组成，具有补益脾肾、散寒除湿、化瘀通络之功，主要用于治疗类风湿关节炎属肾脾两虚、寒湿瘀阻证。现代药理研究发现，蚁参蠲痹胶囊具有抗炎、镇痛、调节免疫的作用，且未见明显毒性反应，为临床治疗风湿、类风湿关节炎以及慢性腰腿痛等疾病的有效性和安全性提供了依据^[9]。

本研究共纳入文献 4 篇，纳入文献对于分配方案隐匿、盲法实施、结果完整性、选择性报告及其他偏倚方面描述欠清晰，对于不良反应的关注度低。本研究结果提示，蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎临床疗效总有效率优于对照组，鉴于李海然

等^[9]文献干预措施与其他研究差异较大，进行敏感性分析后，显示与原结果一致，认为敏感性低，结果相对可靠。在改善血液学指标、关节症状、疼痛评分等方面仍需更多高质量证据。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南(草案) [J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 250-254.
- [3] 冯子彦. 类风湿关节炎的诊断治疗进展 [J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(2): 262-263.
- [4] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.01 [Z/OL]. (2008-09-01) [2016-11-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cocochrane/cclcentral/articles/375/CN-00871375/frame.html>.
- [5] 郭海明, 郭来旺. 蚁参蠲痹胶囊抗风湿作用的药理毒理学研究 [J]. 中外健康文摘, 2009, 6(30): 62-64.
- [6] 孙艳红, 宫春明. 蚁参蠲痹胶囊配合常规疗法治疗类风湿性关节炎 34 例 [J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(12): 1114-1115.
- [7] 李海然, 张欣, 丁静, 等. 蚁参蠲痹胶囊配合中药熏蒸治疗类风湿性关节炎疗效观察 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 335-337.
- [8] 郭海明, 郭来旺. 蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 中国药物与临床, 2009, 9(5): 439-440.
- [9] 刘建忠, 王春民, 刘书堂, 等. 蚁参蠲痹胶囊治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(4): 24-26.
- [10] 中华中医药学会. 风湿性关节病诊疗指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 150-151.
- [11] 中华医学会风湿病学分会. 风湿热诊断和治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(7): 483-486.
- [12] 风湿免疫疾病慢病管理全国护理协作组. 类风湿关节炎患者的慢病管理专家共识(2014 版) [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(2): 127-131.

(下转第 767 页)

Shengxuebao Heji (生血宝合剂) in Treating Leukopenia after Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Multi-centered, Randomized, Double-blind Controlled Trial of 210 Cases

HE Bin¹, YANG Yufei¹, CHU Yajun², LIU Hongna², ZHANG Ying³, FU Min⁴, YU Yan⁵, SUN Lizhe⁶, YAN Mingliang⁷, LI Zeng⁸, CAO Fengjun⁹, ZHAO Junhui¹⁰, XU Zhiqiao¹¹, XIE Weihong¹², WANG Junsheng¹³, YANG Xiaoqing¹⁴, LI Shoufu¹⁵

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Qinghua Deren Xi'an Happiness Pharmaceutical Co. Ltd; 3. West China Hospital, Sichuan University; 4. Integrative Medicine Hospital of Chongqing; 5. Tumor Hospital Affiliated to Harbin Medical University; 6. Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine; 7. Xianyang Central Hospital; 8. 3201 Hospital; 9. Shiyuan People's Hospital; 10. Affiliated Hospital of Qinghai University; 11. Kaifeng Central Hospital; 12. Luohe Hospital of Chinese Medicine; 13. Anyang Tumor Hospital; 14. Handan Hospital of Chinese Medicine; 15. Beijing Kangpaite Pharmaceutical Technology Development Co., Ltd)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy of *Shengxuebao Heji* (生血宝合剂) in treating leukopenia induced by chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The trial was randomized, double-blind, parallel controlled and multi-centered. The patients with leukopenia after chemotherapy for NSCLC were randomized into the treatment group (210 cases) and the control group (70 cases). The treatment group was administered *Shengxuebao Heji* 15 ml, three times each day on one day before the next round of chemotherapy, while the control group was given *Anduolin Capsule* (安多霖胶囊) 4 capsules, three times each day. Both groups were treated for 3 weeks. The researchers observed the change of peripheral white blood cell amount and leukopenia grading before and after treatment, as well as the efficacy of Chinese medicine syndrome, the efficacy of single symptom and Karnofsky score. **Results** After treatment, the peripheral white blood cell amount increased than that before treatment in both groups ($P < 0.05$). And the peripheral white blood cell amount after treatment in the treatment group was higher than that in the control group, so was the difference before and after treatment ($P < 0.05$) in the treatment group. After treatment, the incidence of II, III and IV degree of leukopenia in the treatment group (2.85%) was lower than that in the control group (4.29%, $P < 0.05$). The overall response rate of Chinese medicine syndrome in the treatment group (88.1%) was significantly better than that in the control group (60.00%, $P < 0.05$). The efficacy of single symptom, such as fatigued spirit and lack of strength, dizziness, palpitations and shortness of breath and dysphoria, in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Shengxuebao Heji* could prevent and treat the leukopenia after chemotherapy for NSCLC and improve the cancer-related fatigue after chemotherapy.

Keywords non-small cell lung cancer (NSCLC); chemotherapy; leukopenia; *Shengxuebao Heji* (生血宝合剂); cancer-related fatigue

(收稿日期: 2016-12-13; 修回日期: 2017-01-25)

编辑: 叶 晨

(上接第 758 页)

Systematic Review and Meta Analysis of *Yishen Juanbi Capsule* (益参健痹胶囊) in Treating Rheumatoid Arthritis

CHEN Yongxin¹, LI Tao¹, SUN Shiguang^{2,3}

(1. Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, 453002; 2. Second Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine; 3. Shandong Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine)

ABSTRACT Objective To review the effect and safety of *Yishen Juanbi Capsule* in treating rheumatoid arthritis (RA) systematically. **Methods** Randomized controlled trials about *Yishen Juanbi Capsule* treating RA were reviewed in China National Knowledge Infrastructure, VIP Database, Wanfang Database, PubMed and Cochrane Library. The methodology quality of included papers was evaluated. RevMan 5.0 software was adopted to make Meta analysis. The evaluation indexes included clinical effect evaluation, Chinese Medicine syndrome effect evaluation and safety evaluation. **Results** Four papers met the standard were included, about 1784 patients. No papers used blind method, nor did the papers introduce allocation concealment method. Meta analysis showed that the total clinical efficacy in the *Yishen Juanbi Capsule* (or combined with other medicine) group was superior to that in the control group [$RR = 1.20, 95\% CI (1.13, 1.27)$]; the improvement of C-reactive protein (CRP) [$SMD = -1.03, 95\% CI (-1.18, -0.89)$] and total score of Chinese medicine symptom [$SMD = -0.56, 95\% CI (-0.78, -0.34)$] in the treatment group was superior to that in the control group. There were no other serious adverse reactions and other safety problems except individual gastrointestinal reaction record. **Conclusion** *Yishen Juanbi Capsule* treating RA might be effective, without obvious adverse reactions. As for improving other indexes, more high-quality researches were needed to make further analysis and demonstration.

Keywords *Yishen Juanbi Capsule*; rheumatoid arthritis; randomized control; systematic review; Meta analysis

(收稿日期: 2016-11-03; 修回日期: 2017-01-24)

编辑: 焦 爽