

文献研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.16.018

中药对自身免疫性重症肌无力动物干预作用实验研究的系统评价

徐鹏¹, 吕志国², 常天瀛², 王迪³, 卢靖², 黄清霞², 王健^{2*}

(1. 长春中医药大学, 吉林省长春市净月旅游开发区博硕路 1035 号, 130000; 2. 长春中医药大学附属医院; 3. 北京中医药大学)

摘要 目的 系统评价中药对自身免疫性重症肌无力动物的干预作用。方法 检索中国知网、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Library 和 Embase, 筛选中药干预自身免疫性重症肌无力的动物实验研究, 制定资料提取表并提取资料, 采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具对纳入文献的研究方法学偏倚风险进行评估, 并用 RevMan 5.3 软件对结局指标 [包括 Lennon 评分及血清乙酰胆碱受体抗体 (AchR-Ab)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6)、 γ -干扰素 (IFN- γ)、转化生长因子 β (TGF- β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)] 进行 Meta 分析。结果 共纳入 18 项研究, 研究对象为 Lewis 大鼠或 SD 大鼠或 C57BL/6 小鼠, 均为随机对照研究, 但偏倚风险较高。Meta 分析结果显示, 中药组可改善模型动物 Lennon 评分 [SMD = -1.75, 95% CI (-2.54, -0.96), $P < 0.0001$], 可降低血清 AchR-Ab [SMD = -5.60, 95% CI (-7.31, -3.88), $P < 0.0001$]、IL-4 [SMD = -2.96, 95% CI (-4.69, -1.23), $P = 0.0008$]、IL-6 [SMD = -3.65, 95% CI (-5.01, -2.29), $P < 0.0001$]、IFN- γ [SMD = -3.73, 95% CI (-5.43, -2.03), $P < 0.0001$]、TNF- α [SMD = -2.19, 95% CI (-3.71, 0.66), $P = 0.007$] 含量, 提高血清 TGF- β 含量 [SMD = 4.43, 95% CI (1.84, 7.01), $P = 0.0008$]。结论 中药可调控免疫相关细胞因子的变化, 改善自身免疫性重症肌无力动物症状。

关键词 自身免疫性重症肌无力; 中药; 动物实验; 系统评价; Meta 分析

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 属于自身免疫性疾病, 病变主要累及神经-肌肉接头突触后膜上乙酰胆碱受体, 其临床特征为骨骼肌活动后容易疲劳, 休息可缓解。目前, 治疗 MG 以胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制剂、激素类药物为主, 虽然治疗药物多样, 但均存在不同程度的不良反应, 如肌无力症状一过性加重、肌无力危象等。近年来, 中医药工作者对本病展开了大量的研究工作, 结果表明中药治疗 MG 具有独特的优势及前景^[1-3], 但其疗效机制尚未明确。动物实验系统评价已成为整合动物实验结果、改善动物实验质量和指导临床研究的新趋势和重要手段, 是连接基础研究和临床试验的重要通道。为进一步明确中医药治疗重症肌无力的作用机制, 本研究拟采用 Meta 分析方法进行中

药干预实验性自身免疫性重症肌无力动物模型的系统评价, 旨在进一步拓展中药治疗 MG 机制的证据, 以为后续研究提供参考数据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

分别以重症肌无力、痿病、痿证、中药、中医、中医药、中成药、中西医结合、草药、汤药、乙酰胆碱受体抗体、动物模型等为关键词或主题词检索中文数据库, 包括中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库 (VIP)。以 Myasthenia Gravis, Myasthenia Gravis Experimental Autoimmune, Experimental Myasthenia, Traditional Chinese Medicine, Chinese Traditional Medicine, medicinal herbs, herbs, AchR-Ab animals 等为检索词, 检索英文文献数据库包括 PubMed, Embase 及 Cochrane Library。检索时间为建库至 2017 年 11 月 30 日。文献限定

基金项目: 吉林省科技发展计划项目 (20180311025YY); 吉林省中医药科技项目 (2017204, 2017213)

* 通讯作者: jian-w222@163.com

为动物实验, 另外, 还对纳入文献的参考文献进行了扩大检索, 所有检索策略均经过多次预检索后确定。

1.2 文献纳入标准

1) 研究对象为实验性自身免疫性重症肌无力动物 (大鼠、小鼠) 模型, 不限定动物模型的构建方式, 设计类型为随机对照实验。2) 干预措施为中药组给予中药治疗, 不限定中药给药方式及剂型; 模型组造模成功后给予等量溶媒对照。所有动物无联合用药, 整个实验开始的时间、实验周期不限。3) 观察指标为 Lennon 评分及血清乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6)、 γ -干扰素 (IFN- γ)、转化生长因子 β (TGF- β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的含量。4) 语种限制为中文及英文。

1.3 文献排除标准

1) 临床研究及综述类文献; 2) 细胞及其他体外研究; 3) 无法获得实验数据的研究或实验结果采用图示无法获得具体数据, 联系原作者未能提供全面信息, 无法进行数据分析的文献研究; 4) 干预措施有其他非中药治疗, 如针灸等; 5) 重复发表的文献, 根据作者姓名、实验设计、实验数据保留至少 1 篇研究纳入 Meta 分析。

1.4 文献资料提取

制订统一的文献信息提取表, 由 2 名评价员 (具备实验研究专业基础知识的研究实习员) 独立地进行资料提取, 包括论文类型、动物种属、性别、样本量、造模方式、药物剂量、干预措施、结局指标等, 并进行交叉核对。

1.5 文献偏倚风险评估

目前, 国际上有多种评估动物实验质量的条目或清单^[8-9], 但尚无统一标准。本研究采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具^[8]推荐的 6 类偏倚类型共 10 个条目进行评价: 选择性偏倚 (序列产生、基线特征、分配隐藏); 实施偏倚 (动物安置随机化、盲法); 测量偏倚 (随机性结果评估、盲法); 失访偏倚 (不完整数据报告); 报告偏倚 (选择性结果报告); 其他偏倚。评估结果以“是”“否”和“不确定”分别代表低偏倚风险、高偏倚风险和不确定偏倚风险。

由两位研究者各自独立阅读文献, 并单独进行偏倚风险评估, 遇有不一致的评价结果时需由两人讨论解决, 意见一致后通过, 不一致时需由本文通讯作者参与讨论解决以达成一致结果。

1.6 统计学方法

采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比 (OR) 或相对危险度 (RR) 为疗效分析统计量; 计量资料采用均数差 (MD) 或标准化均数差 (SMD), 各效应量均以 95% 可信区间 (95% CI) 表示。采用卡方检验进行各实验间的异质性检验, 如同质性好 ($P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$) 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若同质性不好 ($P \leq 0.10$, $I^2 > 50\%$), 分析异质性原因确定是否能采用随机效应模型进行 Meta 分析。但如果研究间存在明显异质性, 则不进行合并, 只对其进行描述性的定性分析。采用敏感性分析评估数据和使用方法的不确定性对合并结果稳健程度的影响, 本研究对“高偏倚风险”文献进行逐一剔除, 对剩余研究重新做 Meta 分析, 将新的合并效应值与未剔除前的结果进行比较。最后, 对纳入 10 篇及以上指标采用漏斗图分析纳入文献的偏倚情况, 并最后对研究结果进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索到中文文献 428 篇, 英文文献 107 篇, 共 535 篇。剔除重复文献 230 篇, 阅读文题及摘要筛选临床研究、综述、细胞研究及其他体外研究文献共 130 篇, 阅读全文剔除非线粒体氧化应激损伤相关研究、检测标本不明确、标本制备方法缺陷、数据不完整、重复发表的文献共 157 篇, 最终纳入文献 18 篇^[10-27], 所有实验均在中国进行, 均以中文发表。

2.2 文献基本特征及偏倚风险评估结果

纳入研究中, 所有研究均为随机对照设计, 造模成功后给药, 共 18 篇^[10-27]。13 个研究^[10,12-13,16-22,25-27]采用 Lewis 大鼠构建动物模型, 4 个研究^[11,14-15,24]采用 C57BL/6 小鼠构建动物模型, 1 个研究^[23]采用 SD 大鼠构建动物模型。17 个研究^[10-11,13-27]采用雌鼠, 1 个研究^[12]采用雄鼠。12 个研究^[11-13,15,17,19,21-22,24-27]采用人工合成鼠源乙酰胆碱受体 α 亚基肽段加完全弗氏佐剂混合注射构建动物模型, 5 个^[10,16,18,20,23]研究采用乙酰胆碱受体加等量完全福氏佐剂混合注射构建动物模型, 1 个研究^[14]采用典型重症肌无力患者血清注射构建动物模型。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究的偏倚风险评价结果显示, 对于动物基线特征、动物疾病模型的构建方法、过程以及中药干预后模型评价结果报告尚可, 但在分配隐藏、动物随

表 1 18 篇中药治疗自身免疫性重症肌无力动物实验文献基本特征

文献	动物特征	动物 (雄/雌,只)	动物体重(g)	造模方式	结局指标	中药成分
韩涛 2003 ^[1]	Lewis 大鼠	0/40	160 ~ 180	C	②③⑤	中药复方重肌灵: 黄芪、人参、鹿茸等
金硕果 2006 ^[1]	C57BL/6 小鼠	0/58	14 ~ 22	A	①②③⑥	黄芪、马钱子、丹参、甘草
李惠 2006 ^[1]	Lewis 大鼠	60/0	—	A	①②⑤⑦	复方制剂: 制何首乌、制龟板、山萸肉、生晒参等
李良龙 2009 ^[1]	Lewis 大鼠	0/32	155.24 ± 15.77	A	②④⑥	健脾祛湿方: 黄芪、五爪龙、千斤拔、牛大力、田基黄等
李衍滨 2009 ^[1]	C57BL/6 小鼠	0/50	16 ~ 20	B	③	益筋方: 熟附子、人参、黄芪、当归、山萸肉等
梁源 2015 ^[1]	C57BL/6 小鼠	0/40	16 ~ 20	A	①③	健脾补肾方: 人参、黄芪、陈皮、白术、黄芩等
刘萍 2004 ^[1]	Lewis 大鼠	0/40	160 ~ 180	C	①②③⑤⑥	黄芪复方: 黄芪、枸杞、当归、白术等
牛凤云 2010 ^[1]	Lewis 大鼠	0/60	160 ~ 180	A	①②⑥	肌力康饮: 黄芪、白术、党参、薏苡仁、升麻等
邵锦根 2010 ^[1]	Lewis 大鼠	0/30	151.8 ~ 170.5	C	①②	复方参芪合剂: 人参、黄芪、女贞子、天麻、当归等
双晓萍 2015 ^[1]	Lewis 大鼠	0/40	177.62 ± 19.34	A	①②	益气除湿方: 黄芪、白术、益母草、薏苡仁、苍术等
王静 2004 ^[1]	Lewis 大鼠	0/48	160 ~ 180	C	①③⑤⑥	中药复方重肌灵: 黄芪、人参、鹿茸等
文颖娟 2015 ^[1]	Lewis 大鼠	0/100	160 ~ 180	A	①②	葛根复方: 葛根、黄芪、丹参、苍术、黄柏等
吴周烨 2017 ^[1]	Lewis 大鼠	0/42	140 ~ 160	A	⑤⑥	升陷汤: 黄芪、柴胡、升麻、知母、桔梗
徐冬波 2000 ^[1]	SD 大鼠	0/45	100 ~ 120	C	②⑤⑦	强力方: 黄芪、熟地黄、淫羊藿、党参、白术等
阴伟利 2016 ^[1]	C57BL/6 小鼠	0/35	16 ~ 20	A	①③⑦	健脾补肾方: 人参、黄芪、白术、陈皮、女贞子等
赵丽丽 2010 ^[1]	Lewis 大鼠	0/60	160 ~ 180	A	①	肌力康饮: 黄芪、白术、党参、薏苡仁、升麻等
朱洁 2017 ^[1]	Lewis 大鼠	0/30	130 ~ 150	A	②⑤	升陷汤: 黄芪、柴胡、升麻、知母、桔梗
邹莹 2015 ^[1]	Lewis 大鼠	0/42	208 ~ 256	A	②④⑥	炙马钱子胶囊溶剂

注: A, 人工合成鼠源乙酰胆碱受体 α 亚基肽段加完全弗氏佐剂混合注射; B, 典型重症肌无力患者血清注射; C, 乙酰胆碱受体加等量完全福氏佐剂混合注射; ①, Lennon 评分; ②, 血清乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab); ③, 血清白细胞介素 4 (IL-4); ④, 血清白细胞介素 6 (IL-6); ⑤, 血清 γ -干扰素 (IFN- γ); ⑥, 血清转化生长因子 β (TGF- β); ⑦血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)

机、盲法设置等内容报告不充分, 不确定其潜在依仗风险, 详见表 2。

表 2 18 篇中药治疗自身免疫性重症肌无力动物实验文献偏倚风险评估结果

文献	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
韩涛 2003 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y
金硕果 2006 ^[1]	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y
李惠 2006 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
李良龙 2009 ^[1]	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y
李衍滨 2009 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y
梁源 2015 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
刘萍 2004 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
牛凤云 2010 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
邵锦根 2010 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y
双晓萍 2015 ^[1]	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y
王静 2004 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y
文颖娟 2015 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
吴周烨 2017 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y
徐冬波 2000 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y
阴伟利 2016 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
赵丽丽 2010 ^[1]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
朱洁 2017 ^[1]	U	U	U	Y	U	U	U	U	Y	Y
邹莹 2015 ^[1]	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y

注: A, 分配序列产生或应用是否充分; B, 各组基线是否相同; C, 分配隐藏是否充分; D, 实验过程中动物是否被随机安置; E, 是否对研究者施盲; F, 结果评价中动物是否经过随机选择; G, 是否对结果评价者采用盲法; H, 不完整的数据是否被报告; I, 研究报告是否与选择性结果报告无关; J, 是否不存在其他偏倚; Y, 是; N, 否; U, 不确定

2.3 结局分析 Meta 分析结果

表 3 示, 11 篇文献^[1-12,15-21,24-25]报道了 Lennon 评分变化, Meta 分析结果显示: 中药组较模型组可以明显改善实验后小鼠或大鼠的 Lennon 评分 ($P < 0.0001$)。12 篇文献^[10-13,16-19,21,23-24,26]报道了血清 AChR-Ab 变化, Meta 分析结果显示: 中药组较模型组可以明显降低血清 AChR-Ab 水平 ($P < 0.0001$)。7 篇文献^[10-11,14-16,20,24]报道了血清 IL-4 变化, Meta 分析结果显示: 中药组较模型组可以明显可降低血清 IL-4 水平 ($P = 0.0008$)。2 篇文献^[13,27]报道了血清 IL-6 变化, Meta 分析结果显示: 中药组较模型组可以明显可降低血清 IL-6 水平 ($P < 0.0001$)。7 篇^[10,12,16,20,22-23,26]报告了血清 IFN- γ 变化, Meta 分析结果显示: 中药组较模型组可以明显可降低血清 IFN- γ 水平 ($P < 0.0001$)。8 篇^[15-17,20,22,27]报道了血清 TGF- β 变化, Meta 分析结果显示: 中药组较模型组可以明显提高血清 TGF- β 水平 ($P = 0.0008$)。3 篇文献^[12,23-24]报道了血清 TNF- α 变化, Meta 分析结果显示: 中药组较模型组可以明显降低血清 TNF- α 水平 ($P = 0.007$)。鉴于血清 IL-6 指标纳入文献较少, 未做敏感性分析。其余各指标敏感性分析结果表明, 各项指标的敏感性分析与原结果一致, 稳定性较好。

表 3 18 篇中药治疗自身免疫性重症肌无力动物实验文献中结局指标 Meta 分析结果

结局指标	亚组及汇总	纳入研究个数	样本量(只)		异质性检验		效应模型	Meta 分析结果	
			中药组	模型组	I^2 (%)	P 值		SMD (95% CI)	P 值
Lennon 评分	Lewis 大鼠	7	83	82	86	<0.0001	随机	-1.42 (-2.43, -0.40)	0.006
	C57BL/6 小鼠	4	34	36	65	0.03	随机	-2.37 (-3.51, -1.24)	<0.0001
	汇总	11	117	118	83	<0.0001	随机	-1.75 (-2.54, -0.96)	<0.0001
AchR-Ab	Lewis 大鼠	10	104	103	89	<0.0001	随机	-5.51 (-7.38, -3.64)	<0.0001
	C57BL/6 小鼠	1	8	8	-	-	随机	-18.34 (-25.73, -10.96)	<0.0001
	SD 大鼠	1	10	20	-	-	随机	-1.92 (-2.84, -1.00)	<0.0001
	汇总	12	122	131	90	<0.0001	随机	-5.60 (-7.31, -3.88)	<0.0001
IL-4	Lewis 大鼠	3	28	28	87	0.0004	随机	-1.86 (-3.82, 0.009)	0.06
	C57BL/6 小鼠	4	34	36	93	<0.0001	随机	-5.13 (-8.90, -1.35)	0.008
	汇总	7	62	64	90	<0.0001	随机	-2.96 (-4.69, -1.23)	0.0008
IL-6	Lewis 大鼠	2	14	14	0	0.46	固定	-3.65 (-5.01, -2.29)	<0.0001
IFN- γ	Lewis 大鼠	6	49	49	87	<0.0001	随机	-4.51 (-6.69, -2.34)	<0.0001
	SD 大鼠	1	10	20	-	-	随机	-1.03 (-1.84, -0.22)	0.01
	汇总	9	59	69	87	<0.0001	随机	-3.73 (-5.43, -2.03)	<0.0001
TGF- β	Lewis 大鼠	6	48	48	92	<0.0001	随机	3.79 (0.65, 6.93)	0.02
	C57BL/6 小鼠	2	16	17	84	0.01	随机	6.53 (1.34, 11.72)	0.01
	汇总	8	64	65	91	<0.0001	随机	4.43 (1.84, 7.01)	0.0008
TNF- α	Lewis 大鼠	1	10	10	-	-	随机	-1.15 (-2.11, -0.19)	0.02
	C57BL/6 小鼠	1	8	9	-	-	随机	-4.81 (-6.89, -2.74)	<0.0001
	SD 大鼠	1	10	20	-	-	随机	-1.55 (-2.41, -0.68)	0.0005
	汇总	3	28	39	80	0.007	随机	-2.19 (-3.71, -0.66)	0.007

注: AchR-Ab, 乙酰胆碱受体抗体; IL-4, 白细胞介素 4; IL-6, 白细胞介素 6; IFN- γ , γ -干扰素; TGF- β , 转化生长因子 β ; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α

2.4 发表偏倚

根据纳入 11 篇文献评价 Lennon 评分变化、12 篇文献评价血清 AchR-Ab 变化的文献制作漏斗图。分别以纳入文献的 SMD 值为横坐标, 以 SE 的标准误为纵坐标绘制倒漏斗图。图 1 示, Lennon 评分变化的文献漏斗图基本对称, 提示纳入文献的发表偏倚不大。图 2 示, 血清 AchR-Ab 变化的文献漏斗图基本不对称, 可能存在发表偏倚。

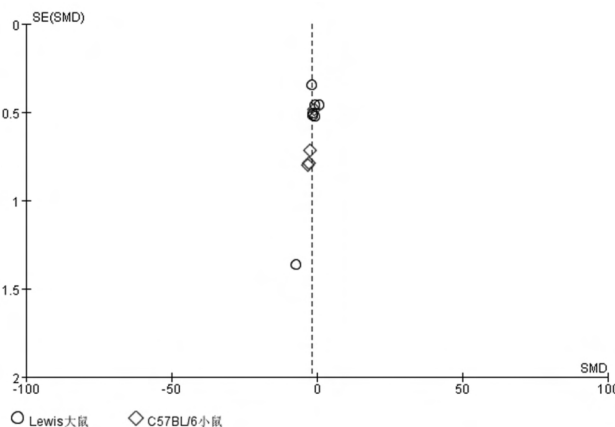


图 1 11 篇中药治疗自身免疫性重症肌无力动物实验文献中 Lennon 评分变化倒漏斗图

3 讨论

MG 属于自身免疫系统疾病, 但发病机制包括环境因素、遗传因素及免疫因素等, 其中免疫因素

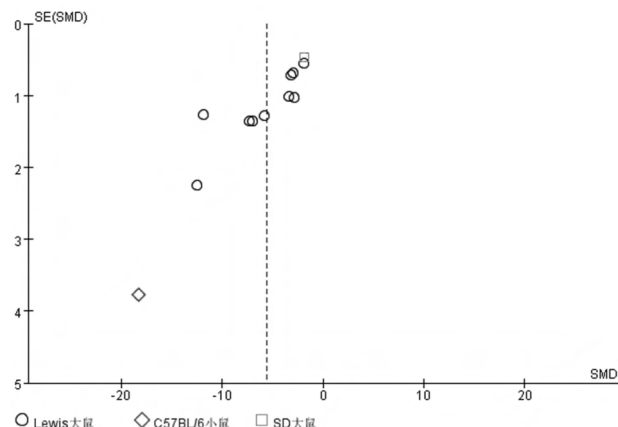


图 2 12 篇中药治疗自身免疫性重症肌无力动物实验文献中血清 AchR-Ab 变化倒漏斗图

一直是研究本病治疗措施主要靶点。目前较为明确的对 MG 发病与进展起促进作用的细胞因子有白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 2 (IL-2)、IL-6、白细胞介素 10 (IL-10)、白细胞介素 12 (IL-12)、白细胞介素 18 (IL-18)、IFN- γ 等; 而对 MG 起负调节作用的细胞因子仅 TNF- α 、TGF- β 较为肯定^[28-29]。本研究结果显示, 中药干预自身免疫性重症肌无力动物在疗效评价指标方面, 可以降低 Lennon 评分及血清 AchR-Ab、IL-4、IL-6、IFN- γ 、TNF- α , 上调血清 TGF- β 含量, 差异有统计学意义。但按照不同动物种属进行亚组分析, 结果显示

中药对 Lewis 大鼠模型血清 IL-4 结果无统计学意义。我们对该亚组纳入研究的文献进行了再次原文分析,发现刘萍等^[6]实验结果显示,IL-4 水平与自身免疫性重症肌无力的发生发展无明显相关性,该研究的阴性结果可能是上述亚组分析 Lewis 大鼠模型血清 IL-4 结果无统计学意义的原因。亦有研究也表明,IL-4 似乎不具备自身免疫性重症肌无力的致病作用^[6],因此,建议后续开展动物实验研究时应更多关注本指标变化。

纳入的 18 项研究均为国内研究者发表的中文文献,且大部分文献报告指标均为阳性结果,因此,研究结论可能存在发表偏倚。本研究根据检索策略对中英文数据库进行全面检索,但中药在日本、韩国等国家也有所应用,因此,可能会漏检非英语撰写的相关文献,导致纳入文献不够全面。由于本研究未进行手动检索,且仅获得了已发表文献,可能存在漏检。纳入研究动物模型均为鼠类,但也可能存在其他模型动物如兔、狗等,因此,可能会影响对中药的疗效评价。另外,纳入的研究样本量均比较小,治疗周期较短,研究质量较低,也可能会影响结论的可靠性。

通过本研究可发现已发表的中医药治疗实验性重症肌无力动物模型研究,虽然数量很多,但大部分研究在模型建立的方法、动物的饲养、模型的评估(临床及生物标志物)等方面报道并不充分等。高质量的动物实验系统评价将有助于防止实验室动物的浪费以及试验参与者进行不必要的、无效的或信息量较少的研究^[6],因此进行高质量的原始研究设计更为重要。首先,研究方案需要根据实验研究目的预先设定,以确保研究结果客观、真实,并且需要提前注册,以便规范研究实施过程,提供可靠的研究结论。其次,严格设计、实施并报告随机对照实验,如详细描述随机产生方法、随机隐藏,盲法设置等,才能有效减少实验过程的偏倚。再次,应选择对本病有重要影响的指标以及国际国内公认的评价量表来提高动物实验研究质量,为中医药治疗重症肌无力提供机制研究证据,促进其优势和成果向临床的转化和利用。

参考文献

- [1] 双晓萍,谭子虎,陈乞,等. 中西医结合治疗重症肌无力临床疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1): 121-123.
- [2] 吕安坤,孙红艳. 中药治疗重症肌无力随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(7): 1492-1493.

- [3] 傅芳. 中医药治疗重症肌无力 Meta 分析 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(20): 42-44.
- [4] HOOIJMANS CR, PASKER-DE JONG PC, DE VRIES RB, et al. The effects of long-term omega-3 fatty acid supplementation on cognition and Alzheimer's pathology in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. J Alzheimers Dis, 2012, 28(1): 191-209.
- [5] KRAUTH D, WOODRUFF TJ, BERO L. Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: a systematic review [J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(9): 985-992.
- [6] SENA E, VAN DER WERP HB, HOWELLS D, et al. How can we improve the preclinical development of drugs for stroke? [J]. Trends Neurosci, 2007, 30(9): 433-439.
- [7] WEVER KE, MENTING TP, ROVERS M, et al. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32296.
- [8] THAYER K, ROONEY A, BOYLES A, et al. Draft protocol for systematic review to evaluate the evidence for an association between bisphenol A (BPA) exposure and obesity [M/O]. In National Toxicology Program. U. S. Department of Health and Human Services, 2013. <http://pdfs.semanticscholar.org/6d9d/bacbb57040e7b9338a65dafale767e0bf475.pdf>.
- [9] HOOIJMANS CR, ROVERS MM, DE VRIES RB, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies [J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14: 43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.
- [10] 韩涛,周勇,王旭丹,等. 重肌灵对 EAMG 大鼠免疫调节作用的实验研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 38-40.
- [11] 金硕果. 癍瘰胶囊对实验性自身免疫性重症肌无力小鼠血清 IL-4 及 TGF- β 1 的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [12] 李惠,王岚,金亚宏,等. 参龟培元颗粒对实验性自身免疫性重症肌无力的治疗作用 [J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(1): 22-25.
- [13] 李良龙. 健脾祛湿方对实验性重症肌无力大鼠的免疫调节作用的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [14] 李衍滨,李春红. 益筋方对实验性重症肌无力小鼠 T 细胞及 IL-2 的影响 [J]. 中华全科医学, 2009, 7(3): 226-228.
- [15] 梁源. 健脾补肾方对实验性自身免疫性重症肌无力 (EAMG) 小鼠血清 IL-4 及 TGF- β 的影响 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [16] 刘萍,张静生. 黄芪复方对 EAMG 大鼠血清 IL-4、IFN- γ 、TGF- β 水平的影响研究 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(9): 1611-1612, 1629.
- [17] 牛凤云,陈会娟,贾维刚,等. 肌力康饮对 EAMG 大鼠

- 血清 AchR-Ab 及 TGF- β -1 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1): 80-82.
- [8] 邵锦根, 叶好好, 李佳, 等. 复方参芪合剂治疗实验性自身免疫性重症肌无力大鼠模型的研究 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17(4): 242-246.
- [9] 双晓萍. 益气除湿方对 MG 患者及 EAMG 大鼠血清 AchR 抗体和可溶性 PD-L1 分子的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [20] 王静, 周勇, 王旭丹, 等. 中药重肌灵片体内对 EAMG 大鼠 IFN- γ 、IL-4、TGF- β 水平的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2004, 20(1): 63-66.
- [21] 文颖娟, 杨俊超. 葛根复方对实验性自身免疫性重症肌无力大鼠血清 RNS 和 AchR-Ab 表达影响 [J]. 中成药, 2015, 37(11): 2357-2361.
- [22] 吴周烨, 吴颖昕, 何晓隽, 等. 益气升提法治疗实验性自身免疫性重症肌无力大鼠免疫机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2746-2749.
- [23] 徐冬波, 蒋方建, 李庚和, 等. 强力方对实验性自身免疫性重症肌无力细胞因子含量的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2000(10): 40-43. doi: 10.16305/j.1007-1334.2000.10.018.
- [24] 阴伟利. 健脾补肾方对实验性自身免疫性重症肌无力 (EAMG) 小鼠血清 IL-4 及 TNF- α 的影响 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [25] 赵丽丽. 肌力康饮对 EAMG 模型大鼠 NMJ 超微结构和外周细胞 CD4⁺ 细胞浓度的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医研究院, 2010.
- [26] 朱洁. 升陷汤治疗实验性自身免疫性重症肌无力大鼠的免疫机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [27] 邹莹, 裘涛, 杨峰. 炙马钱子对实验性自身免疫性重症肌无力大鼠免疫调节机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2994-2998.
- [28] 郭素杰, 孟和宝力高, 额尔敦. 重症肌无力相关细胞因子研究 [J]. 医学综述, 2008, 14(16): 2401-2404.
- [29] JUTEL M, AKDIS CA. T-cell subset regulation in atopy [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2011, 11(2): 139-145.
- [30] KARACHUNSKI PI, OSTLIE NS, OKTIA DK, et al. Interleukin-4 deficiency facilitates development of experimental myasthenia gravis and precludes its prevention by nasal administration of CD4⁺ epitope sequences of the acetylcholine receptor [J]. J Neuroimmunol, 1999, 95(1-2): 73-84.
- [31] 许家科, 赵璐璐, 廖绪亮, 等. 循证构建动物实验系统评价制作流程 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(11): 1357-1363.

Systematic Review of Animal Experiment Study on Chinese Medicine Intervention for Autoimmune Myasthenia Gravis

XU Peng¹, LYU Zhiguo², CHANG Tianying², WANG Di³, LU Jing², HUANG Qingxia², WANG Jian²

(1. Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130000; 2. Affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine; 3. Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To systematically evaluate the intervention effect of Chinese medicine on autoimmune myasthenia gravis animals. **Methods** CNKI, Wanfang Database, Chongqing VIP Chinese Science and Technology Journal Database, China Biomedical Literature Database, PubMed, Cochrane Library and Embase were selected to screen Chinese medicine for the treatment of autoimmune myasthenia gravis animals, and data extraction tables were formulated and the data were extracted. Risk assessment of the methodological bias of the included literature was performed by using the SYRCLE Animal Test Bias Risk Assessment Tool and the meta-analysis of outcome indicators [including Lennon score and serum acetylcholine receptor antibody (AchR-Ab), interleukin 4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), γ -interferon (IFN- γ), transforming growth factor β (TGF- β), and tumor necrosis factor α (TNF- α)] was conducted with RevMan 5.3 software. **Results** A total of 18 studies were included in the study. The subjects were Lewis rats or SD rats or C57BL/6 mice, and all the studies were randomized controlled trials. But the risk of bias was higher. Meta-analysis showed that the Chinese medicine group could improve the model animal Lennon score [SMD = -1.75, 95% CI (-2.54, -0.96), $P < 0.0001$], reduce serum AchR-Ab [SMD = -5.60, 95% CI (-7.31, -3.88), $P < 0.0001$], IL-4 [SMD = -2.96, 95% CI (-4.69, -1.23), $P = 0.0008$], IL-6 [SMD = -3.65, 95% CI (-5.01, -2.29), $P < 0.0001$], IFN- γ [SMD = -3.73, 95% CI (-5.43, -2.03), $P < 0.0001$], TNF- α [SMD = -2.19, 95% CI (-3.71, 0.66), $P = 0.007$] content, increased serum TGF- β content [SMD = 4.43, 95% CI (1.84, 7.01), $P = 0.0008$]. **Conclusion** Chinese medicine can regulate the changes of immune-related cytokines and improve symptoms of autoimmune myasthenia gravis animals.

Keywords autoimmune myasthenia gravis; Chinese medicine; animal experiment; systematic review; meta-analysis (收稿日期: 2017-12-08; 修回日期: 2018-03-06)

编辑: 柴倩云