

中西医结合治疗耐多药肺结核的 随机对照试验的系统评价

郭晓燕* 张惠勇* 吴定中* 倪伟* 鹿振辉* 耿佩华*

耐多药结核病是指结核菌至少同时对异烟肼、利福平两种抗结核药物耐药。自 20 世纪 90 年代以来,全球结核病疫情回升,导致结核病疫情升高的诸多因素中,耐多药结核病是主要原因之一。2008 年 WHO 报告显示,2006 年全球超过 50 万耐多药结核病例^[1],2000 年全国结核病流行病学调查结果显示我国初始耐多药率和获得耐多药率分别高达 7.6% 和 17.1%^[2],耐多药结核病已成为一个严重的公共卫生问题。目前,耐多药结核病的治疗仍以西医化学治疗为主,但存在疗程长、治疗费用高、不良反应高,严重影响其治疗效果及治疗方案的推广。中医药治疗肺结核有悠久的历史,许多临床试验显示中医药具有提高患者疗效、减轻化疗副作用等作用,然而这些试验的质量与疗效尚未得到系统地评价。因此,有必要对中医药治疗肺结核的临床研究进行系统收集与评价。本文旨在对中医药治疗耐多药肺结核疗效与安全性进行系统评价,以期对耐多药结核病的中医药治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献资料来源

计算机检索 MEDLINE(1950~2009)、中国生物医学文献数据库(CBM,1995~2006 年)、中国学术期刊全文数据库(CNKI,1999~2009 年)和中国中医药文献检索系统数据库(TCM,1995~2008 年)。中文检索词包括:耐多药 or 耐药 and 肺结核、中西医、中药、中医。英文检索词:multi-drug resistant AND pulmonary tuberculosis AND TCM or Chinese Herbs。

1.2 评价与筛选方法

①针对计算机检索文献,根据纳入及排除标准对每篇文献的题目、内容摘要进行阅读,剔出不合格文献。②经初步筛选后的文献进行逐篇阅读全文,进行 2 次筛选。③为全文收录者,进行手工查阅。④将文献数据库中的合格文献进行对比,相同文献仅取具有详细信息的报告。

1.3 纳入标准

①研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)。②患者纳入标准:经痰结核菌涂片或痰结核培养阳性,并排除非结核分枝杆菌,明确诊断为耐多药肺结核的患者。排除标准:孕妇;用药过敏者;严重心功能不全、肝脏和肾脏疾病、糖尿病;合并肺栓塞及气胸者。③干预措施:治疗组在西医化疗的基础上予以中医药治疗。对照组干预措施为单纯西医化疗。④结局指标:疗程结束后痰菌转阴率、X 线胸片(包括病灶和空洞改变)、临床症状体征。痰菌转阴率为国际公认的疗效判定标准,痰菌阴转指痰镜检连续 2 个月阴性或培养阴性且不再复阳。X 线评定标准参照 1982 年全国结核病学术会议修订的标准判定(显著吸收、病灶吸收 $\geq 1/2$ 原病灶;空洞闭合;空洞闭合或阻塞闭合)。⑤语种:限为中文

和英文。

1.4 文献质量评价

按 Cochrane Reviewer Handbook 4.2.6 版及 Jadad 量表对纳入研究的方法学质量进行评价:随机方法:①随机方法正确;②随机方法未描述;③随机方法不正确。分配隐藏:①隐藏方法正确;②隐藏方法未描述;③隐藏方法不正确;④为采用隐藏方法。是否采用盲法。有无失访或退出:如有失访或退出时,原因是否描述清楚,是否采用意向性分析(ITT)。Jadad 评分为 1~5 分,其中 1~2 分为低质量研究,3 分以上为高质量研究。

1.5 资料提取

两名评价员独立浏览题目、摘要选择相关文献,然后查找出相关文献的全文,阅读全文,根据上述的纳入标准对文献的研究设计、纳入患者、干预措施及观察结果进行评价,选择试验,并按预先确定的表格提取资料,以上两步如遇意见不一致可由第三者或双方讨论协商解决,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。

1.6 数据分析

纳入研究有足够相似性时,使用统计分析软件(Rev-Man 5.01)对提取资料进行 Meta 分析,否则采用描述性分析。计数资料采用相对危险度(RR)及其 95% 可信区间(CI)表示,连续资料采用权重均数差(WMD)及其 95% 可信区间(CI)表示。对异质性检验采用 $P \leq 0.10$ 和 $I^2 \geq 50\%$ 作为显著性判断标准,当 $P > 0.10$ 和 $I^2 < 50\%$ 时,采用固定效应模型;当 $P \leq 0.10$ 和 $I^2 \geq 50\%$ 时,采用随机效应模型^[3]。此外,采用敏感性分析检测 Meta 分析结果的稳定性;采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的特征与质量

检索结果获得 212 篇文献题录,阅读题目及摘要排除 79 篇包括文献综述、实验研究、重复发表的研究。共获取 16 篇发表的文章作进一步分析,排除非随机对照试验,最终纳入 6 项^[4-9]随机对照试验,报道治疗共计 559 例耐多药肺结核患者。纳入研究的特征、方法学质量评价见表 1、表 2(表略)。

2.2 临床疗效

2.2.1 痰结核菌转阴率 以连续 2 个月痰菌阴性且不再复阳为阴转为标准,共纳入 5 篇文献^[4-7,9],合并后治疗组和对照组有效病例数为 275 例和 204 例。经异质性检验($I^2 = 50.3\%$, $P = 0.09$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果表明,治疗组痰菌阴转率高于对照组($RR = 1.31$; 95% CI: 1.11~1.55)。

2.2.2 病灶吸收率 共纳入 4 篇文献^[4,5-8]。合并后治疗组和对照组有效病例数为 246 例和 167 例。经异质性检验($I^2 = 0\%$, $P = 0.70$),故采用固定效应模型。结果表明,治疗组病灶吸收率高于对照组($RR = 1.33$; 95%

CI. 13~1.57)。

2.2.3 空洞闭合率 共纳入 4 篇文献^[1-7]。合并后治疗组和对照组有效病例数为 204 例和 153 例。经异质性检验($I^2=0\%$, $P=0.75$), 故采用固定效应模型。结果表明, 治疗组空洞闭合率高于对照组($RR=1.73$; 95% CI. 1.30~2.31)。

2.2.4 不良反应 6 篇文献中有 2 篇文献^[1,7]报道了不良反应, 2 篇文献^[4,7]均报道在治疗期间出现肝功能异常和消化道症状, 经处理后消失。1 篇文献^[7]报道治疗期间出现皮疹。

3 讨论

本系统评价和 Meta-分析结果提示, 在西医常规化疗基础上加用中药治疗耐多药肺结核的效果优于单纯西医治疗, 可提高痰菌阴转率、促进病灶吸收及空洞闭合。但纳入研究存在异质性, 究其原因, 可能由于各研究纳入对象的侧重类型不同有关; 其次, 各研究抗结核化疗方案不一致, 有的研究采用的化疗方案不同, 部分研究根据用药史和药敏试验结果选择敏感药物组成方案。

本研究存在一定的局限性。第一, 纳入研究的文献质量普遍较低, 6 篇文献中无高质量文献, Jadad 评分均为 1 分, 试验样本含量相对偏低, 均无样本含量的估算; 纳入研究均提到随机对照试验, 均未描述具体的随机方法, 无研究采用分配隐藏盲法; 所有研究均未提及病例退出、失访情况。退出、失访会导致研究偏倚, ITT 可消除其偏倚, 但本文纳入 6 个研究均未采用 ITT 分析, 方法学研究表明, 上述质量因素可能导致结果被夸大。第二, 本文纳入的试验均来自中国, 全部以中文发表, 且纳入试验数量有限, 不能进行有效的分析探讨发表偏倚, 可能存在发表或报道偏倚, 导致研究的阳性结果偏高。发表偏倚对系统评价的真实性和可靠性有很大的影响, 特别是当入选系统评价的研究以小样本为主时, 发表偏倚常使系统评价的效应被高估^[10]。第三, 纳入研究中, 仅有 2 篇报

告了安全性评价, 对不良反应进行了描述和处理, 说明了对中药不良反应的重视, 但由于安全性报告优先, 无试验描述治疗后的随访情况, 故中药用于治疗耐多药肺结核的安全性有待进一步验证。

参考文献

- [1] WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing [DB/OL]. WHO report 2008. WHO/HIM/TB/2008. 393. <http://www.who.int/tb/publications/global-report/2008/download-centre/en/index.html>
- [2] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(2): 65-108.
- [3] 吴泰相, 刘关键, 李静. 影响系统评价质量的主要因素浅析[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(1): 51-58.
- [4] 雷素英, 刘清珍, 李银生. 中西医结合治疗耐多药肺结核 32 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(3): 226-227.
- [5] 朱旭霞. 益气养阴法辅助治疗耐多药肺结核病的疗效观察[J]. 中华现代中西医杂志, 2004, 2(6): 525-527.
- [6] 张瑞梅, 高春景, 胡凯. 肺泰胶囊配合西药治疗耐药性肺结核 115 例[J]. 陕西中医, 2006, 27(12): 1470-1472.
- [7] 肖洁. 中药联合化疗治疗耐多药肺结核的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(4): 60-61.
- [8] 李晁坚, 周敏, 崔岩飞, 等. 芪百合剂对耐多药肺结核患者免疫功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(3): 137-138.
- [9] 王群. 含结核灵片复治方案治疗 45 例耐多药肺结核疗效观察[J]. 重庆医学, 2009, 38(12): 88-89.
- [10] 张茜, 薛茜. 浅谈系统评价常见的偏倚[J]. 循证医学, 2006, 6(2): 105-108.

基金项目: 国家“十一五”传染病科技重大专项(2008ZX10005-011)

* 上海中医药大学附属龙华医院呼吸内科(200032)

通讯作者: 张惠勇, zhanghuiyong1963@hotmail.com

中西医结合综合优化方案治疗糖尿病周围神经病变患者 42 例

王智明* 周传礼* 左文标*

糖尿病周围神经病变(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)是糖尿病患者致残的原因之一, 鉴于单纯西医治疗 DPN, 临床较难取得理想的效果, 从而为多靶向、多途径的中医药治疗提供了可能和广阔的研究发展空间, 笔者提出中西医结合、内外并治、标本同治优化治疗方案, 旨在评价该方案的有效性, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准及纳入标准

84 例 DPN 患者为我院 2006~2009 年内分泌科住院患者, 参照《中国糖尿病防治指南》诊断标准以及《中医糖尿病防治指南》标准。神经传导速度(NCV): 运动神经传导速度(MNCV)及感觉神经传导速度(SNCV)均减慢。

1.2 排除标准

①合并有严重的其他糖尿病并发症, 严重心、肝、肾功能损害者; ②治疗依从性差者; ③其他原因导致的周围神经病变。

1.3 一般资料

优化组 42 例, 男 20 例, 女 22 例, 年龄(51.2 ± 6.41)岁, 糖尿病病程(12.5 ± 8.1)年, DPN 病程(5.6 ± 2.2)年, 空腹血糖(FPG)(14.36 ± 5.66)mmol/L, 糖化血红蛋白(HbA1c)(9.4 ± 3.2)%, 对照组 42 例, 男 19 例, 女 23 例, 年龄(51.8 ± 5.57)岁, 糖尿病病程(12.9 ± 7.9)年, DPN 病程(8.4 ± 3.4)年, FPG(14.2 ± 4.96)mmol/L, HbA1c(10.2 ± 3.1)%, 两组基本情况无统计学差异, 具有可比性。

2 方法