

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.22.009

培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的 Meta 分析与 GRADE 评价

陈远彬, 范斐婷, 吴蕾, 肖晶旻, 梁紫尧, 范龙, 于旭华, 林琳✉

广东省中医院/广州中医药大学第二附属医院, 广东省广州市越秀区大德路 111 号, 510120

[摘要] **目的** 系统评价培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)稳定期的有效性、安全性以及证据质量。**方法** 检索中国生物医学文献数据库、维普数据库、中国知网、万方数据知识服务平台、Embase 和 PubMed 数据库, 收集培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢阻肺稳定期的随机、双盲、安慰剂对照试验, 检索时间范围为各数据库建库至 2021 年 5 月 31 日。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量, 使用 RevMan 5.3 软件对结局指标 [包括慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分、圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分、急性加重频次、六分钟步行距离 (6MWD)、改良版英国医学研究会呼吸困难量表 (mMRC) 评分、第一秒用力呼气容积 (FEV1)、BODE 指数和不良事件发生率] 进行 Meta 分析, 并参考 GRADE 标准对证据质量进行汇总和分级。**结果** 共纳入 14 项研究, 合计 2209 例患者。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, 培土生金中药联合西医常规疗法在减少急性加重频次 [$SMD=-0.76$ 次, $95\%CI (-1.27, -0.25)$, $P=0.004$] 和降低 SGRQ 评分 [$MD=-4.68$ 分, $95\%CI (-9.14, 0.22)$, $P=0.04$] 方面, 疗效更为显著, 证据质量为中等; 并可增加 6MWD [$MD=29.00$ m, $95\%CI (6.04, 51.96)$, $P=0.01$], 但质量证据较低。培土生金中药联合西医常规疗法对 CAT 评分、BODE 指数、FEV1 和 mMRC 评分的改善并不优于对照组, 证据质量为中至极低。**结论** 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢阻肺稳定期可改善患者的生活质量, 并减少急性加重, 但在增加运动耐力和安全性评估方面的证据质量低, 尚需更多高质量的研究证实并提升证据级别。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 培土生金; 稳定期; Meta 分析; GRADE 评价

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是全球慢性病发病及致死的主要原因之一, 居死亡原因第 4 位^[1]。我国慢阻肺人群非常庞大, 40 岁以上人群的患病率达 13.6%^[2], 严重威胁患者的健康和生命。慢阻肺稳定期的西医管理策略以戒烟和药物治疗为主, 主要目标是减轻症状和减少急性加重。然而, 部分患者经过规范管理后, 症状持续存在、肺功能进行性下降和频繁发生急性加重等问题始终未

能得到有效解决^[3]。因此, 寻求新的治疗措施或补充替代治疗方案, 进一步优化慢阻肺的防治策略, 是亟待解决的现实问题。“培土生金”是根据中医“五行相生”理论, 通过培补脾土达到治疗肺脏亏虚的一种中医疗法。本研究旨在采用 Meta 分析和 GRADE 方法对培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢阻肺的有效性和安全性进行系统评价和证据推荐, 以期临床决策提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1) 研究对象: 慢阻肺稳定期患者, 诊断标准参考 GOLD 指南^[3]、美国胸科协会和欧洲呼吸协会^[4]、中华医学会^[5-6]发布的慢阻肺指南中任意 1 条; 2) 培土生金法的限定范围: 研究明确提出采

基金项目: 广州市科技计划项目(202002020042); 广东省中医院中医药科学技术研究专项(YN2019ML03, YN2018QL07); 北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金(B20260DS); 广东省中医院名中医药专家学术经验传承工作室建设项目(中医二院[2014]89号); 广州中医药大学“双一流”与高水平大学学科协同创新团队项目(2021xk27)

✉ 通讯作者: drlinlin620@163.com

用“健脾补肺”或“补脾益肺”为核心治法进行干预,或者中医辨证以肺脾气虚证为主,或者中药方剂的方义重在体现培土生金之意,或者具有补脾益肺功效的单味中药(如黄芪、人参、党参);3) 干预措施:试验组采用培土生金中药疗法,剂型不限,对照组为安慰剂治疗,两组均采用相同的西医常规疗法,如以吸入性糖皮质激素、支气管扩张剂等;4) 结局指标:预设结局指标包括慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)、圣乔治呼吸问卷(SCRQ)、急性加重频次、六分钟步行距离(6MWD)、改良版英国医学研究会呼吸困难量表(mMRC)、第一秒用力呼气容积(FEV1)、BODE指数和不良事件发生率;5) 研究类型:随机、双盲、安慰剂对照临床试验。

1.2 排除标准

1) 合并有支气管哮喘、支气管扩张症或其他呼吸系统慢性疾病;2) 培土生金中药联合针灸、穴位注射或其他中医疗法作为试验组干预措施;3) 数据不完整或方法学存在明显错误的文献;4) 重复发表的同一研究仅保留最早发表的研究。

1.3 检索策略

计算机检索英文数据库包括PubMed和Embase,中文数据库包括中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据知识服务平台。检索时间范围为各数据库建库至2021年5月31日。通过结合疾病类型、研究类型和干预措施进行综合检索。中文检索词:慢性阻塞性肺病、慢性阻塞性肺疾病、慢阻肺、随机、安慰剂、模拟剂、培土生金、健脾补肺、健脾益肺、补脾益肺、中医、中药、中医药、中草药;英文检索词:COPD, chronic obstructive pulmonary disease, RCT, randomized controlled trial, placebo, simulant, reinforcing earth to generate metal, traditional Chinese medicine, Chinese herbal medicine。检索词之间通过运算符“AND”连接,采用主题词或自由词形式进行检索。此外,通过手工检索查阅纳入研究的参考文献、相关的系统评价和国内外的临床试验注册中心,以获取补充文献。

1.4 文献筛选与数据提取

将检索下载的文献题录导入EndNote X8软件后进行查重,再由2位研究者进行独立评价和筛选,如有分歧,通过讨论或由第3位研究者决定。文献数据提取到Excel 2016版,提取内容包括基线资料、方法学要素、干预措施、结局指标及不良事

件等。若出现数据缺失,通过邮件或电话联系作者。

1.5 偏倚风险评估

参考Cochrane的偏倚风险评估工具^[7]对纳入的文献进行方法学质量评价。偏倚风险评估内容包括:随机序列的产生方式、分配隐藏、对受试者和试验人员实施盲法、对结局评价者设盲、结局数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。对每个部分的偏倚风险做出“低风险”“高风险”“不清楚”的判断。偏倚风险评估分别由两名研究人员独立评价,意见不一致时与第三方讨论并解决分歧。

1.6 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量以相对危险度(RR)及95%可信区间(CI)表示,连续性变量以均数(MD)或标准均数差(SMD)以及95% CI表示。采用 χ^2 检验和 I^2 值判断异质性的。若各研究间异质性小($P>0.1$, $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;若各研究间异质性大($P\leq 0.1$, $I^2>50\%$),采用随机效应模型进行分析,并通过亚组分析(分为培土生金中药复方联合西医常规、培土生金单味中药联合西医常规2个亚组)或敏感性分析寻找异质性来源。采用GRADE方法^[8],从研究设计的局限性、结果不一致性、证据间接性、不精确性和发表偏倚5个方面对每个结局指标的证据质量进行评价和分级。

2 结果

2.1 检索结果

共检出865篇文献,通过查重、阅读标题和摘要排除不相关文献796篇,进一步根据纳入、排除标准阅读全文后排除55篇,最终纳入14篇文献^[9-22]。

2.2 研究基本特征

纳入研究包括了2209例患者,其中治疗组1146例,对照组1063例。1项研究^[20]同时在澳大利亚和中国完成,其余13项研究均在中国实施。6项研究^[14, 16, 18-21]发表在科学引文索引(Science Citation Index, SCI)收录期刊,7项^[9-13, 15, 17]发表在中国核心期刊,1项^[22]为博士论文。单个研究的样本量为60~276例。纳入患者以男性为主,肺功能处于I~IV级。治疗组均采用培土生金中药联合西医常规疗法,对照组采用安慰剂联合西医常规疗法,西医常规疗法主要包括吸入性糖皮质激素/支气管扩张剂和茶碱类药物。纳入研究的基本特征见表1。

表 1 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 Meta 分析纳入研究的基本特征

文献	样本量/例 (治疗组/对照组)	年龄/岁 (治疗组/对照组)	性别/例 (男/女)	肺功能 分级	治疗组干预措施	对照组干预措施	疗程/ 月	结局指标
何迎春 ^[9] 2010	98 (49/49)	未提供	86/12	I ~ II 级	补中益气汤颗粒+舒 氟美	安慰剂+舒氟美	6	①②
吴蕾 ^[10] 2011	263 (178/85)	68.95±8.67/ 68.38±8.77	228/35	I ~ IV 级	健脾益肺 II 号颗粒+ 西医常规疗法	安慰剂+西医常规 疗法	2	②③④⑤ ⑥
杨珺超 ^[11] 2013	144 (72/72)	65.68±9.88/ 65.34±8.73	98/20	II ~ III 级	益气健脾颗粒+沙美 特罗替卡松粉吸入剂	安慰剂+沙美特罗 替卡松粉吸入剂	3	④⑤⑥⑦
章潜 ^[12] 2014	76 (38/38)	65.0±9.87/ 64.9±9.07	68/8	—	益气健脾颗粒+沙美 特罗替卡松粉吸入剂	安慰剂+沙美特罗 替卡松粉吸入剂	3	⑤
杨珺超 ^[13] 2014	144 (72/72)	65.68±9.88/ 65.34±8.73	98/20	II ~ III 级	益气健脾颗粒+沙美 特罗替卡松粉吸入剂	安慰剂+沙美特罗 替卡松粉吸入剂	3	①②③
GUO SJ ^[14] 2014	140 (70/70)	40~75	—	II ~ III 级	补肺颗粒+西医常规 疗法	安慰剂+西医常规 疗法	3	①②③⑤
李乔 ^[15] 2016	72 (36/36)	60.8±1.53/ 61.2±1.47	56/16	I ~ II 级	补肺合剂+西医常规 疗法	安慰剂+西医常规 疗法	2	①④⑤
LI FS ^[16] 2016	171 (84/87)	67.32±1.17/ 65.74±1.15	110/61	I ~ IV 级	益气固表丸+西医常 规疗法	安慰剂+西医常规 疗法	3	①②
金晶 ^[17] 2018	157 (77/80)	69.17±7.86/ 68.39±8.51	77/48	—	益气固表丸+西医常 规疗法	安慰剂+西医常规 疗法	3	②⑤
HONG M ^[18] 2018	60 (30/30)	67.93±7.78/ 68.59±7.72	55/1	II ~ IV 级	愈肺宁颗粒+西医常 规疗法	安慰剂+西医常规 疗法	2	②④⑦⑧
MA J ^[19] 2018	240 (120/120)	67.54±7.37/ 68.08±7.37	213/27	II ~ III 级	玉屏风颗粒+西医常 规疗法	安慰剂+西医常规 疗法	12	②⑤⑧
SHERGIS JL ^[20] 2019	168 (82/86)	68.05±9.03/ 67.55±8.10	135/33	II 级	人参胶囊+西医常规 疗法	安慰剂+西医常规 疗法	6	①②③⑤ ⑧
CHEN Y ^[21] 2020	200 (100/100)	69.01±7.57/ 67.92±8.11	186/15	II ~ IV 级	人参胶囊+西医常规 疗法	安慰剂+西医常规 疗法	6	①②③④ ⑤⑧
陈远彬 ^[22] 2020	276 (138/138)	68.32±8.25/ 0.17±8.01	249/27	II ~ IV 级	健脾益肺 II 号颗粒+ 西医常规疗法	安慰剂+西医常规 疗法	12	①②③④ ⑤⑥⑧

注：①急性加重；②不良事件；③圣乔治呼吸问卷（SGRQ）评分；④六分钟步行距离（6MWD）；⑤第一秒用力呼气容积（FEV1）；⑥BODE 指数；⑦改良版英国医学研究会呼吸困难量表（mMRC）；⑧慢性阻塞性肺疾病评估测试（CAT）评分；“—”未报告。

2.3 方法学质量评价

纳入研究均报道采用“随机化”，其中 11 项研究^[9-11,13-14,16,18-22]明确采用 SAS 软件或随机数字表生成随机数字。11 项研究^[10-11,13-14,16-22]详细描述了分配隐藏的方法。纳入研究^[9-22]均采用安慰剂作为对照，对研究者和受试者设盲。8 项研究^[12,14,17-22]明确描述对结局评价者设盲。1 项研究^[17]报告了脱落率为 20.38%，超过了 20%，被判断为“高风险”，而其他研究的数据完整或者基线均衡，被认为是“低风险”。7 项研究^[14,16,18-22]对研究方案进行注册登记或发表，被评估为“低风险”。纳入所有研究^[9-22]均获得政府基金项目支持，无利益冲突，其他偏倚被评估为“低风险”。偏倚风险概要见图 1。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 CAT 评分 5 项研究^[18-22]报道了 CAT 评分。结果显示：与安慰剂联合西医常规治疗比较，培土生金中药联合西医常规疗法治疗未能显著降低 CAT 评分，研究间的异质性大 [$MD=-1.56$ 分，95% CI (-3.35, 0.23)， $I^2=81\%$]。亚组分析显示：培土生金中药复方联合西医常规治疗可降低 CAT 评分，疗效优于对照组，且异质性降低 [$MD=-3.04$ 分，95% CI (-4.06, -2.01)， $I^2=0$]；而培土生金单味中药联合西医常规治疗与对照组比较，两者差异无统计学意义，异质性低 [$MD=0.37$ 分，95% CI (-0.68, 1.41)， $I^2=0$]，见图 2。

2.4.2 急性加重频次 8 项研究^[9,13-16,20-22]报道了急性加重频次。结果显示：培土生金中药联合西医常规疗法治疗可减少急性加重频次，疗效优于对照

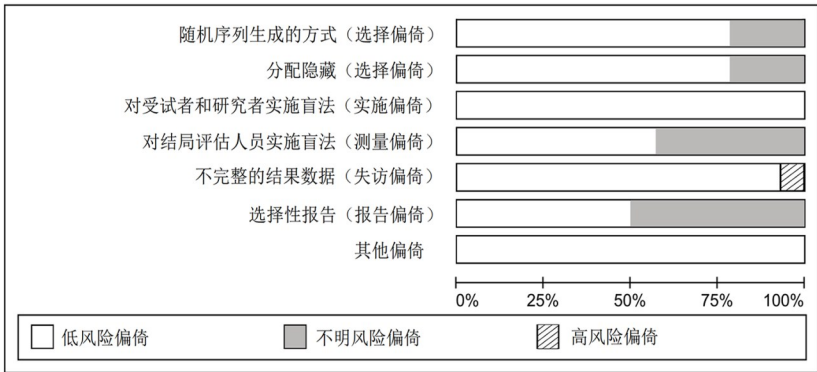


图1 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 Meta分析纳入文献偏倚风险概要图

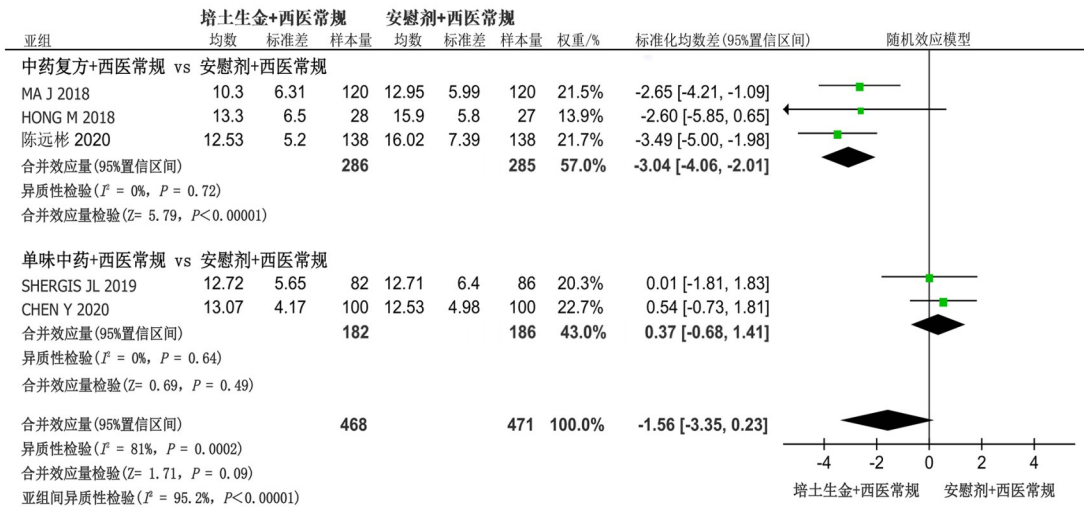


图2 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分 Meta 分析结果

组，但研究间的异质性大 [$SMD=-0.76$ 次， $95\%CI$ (-1.27, -0.25)， $I^2=95\%$]。亚组分析提示，培土生金中药复方联合西医常规疗法优于对照组 [$SMD=-0.97$ 次， $95\%CI$ (-1.62, -0.32)， $I^2=95\%$]，但培土生金单味中药联合西医常规治疗与对照组之间的差异无统计学意义 [$SMD=-0.13$ 次， $95\%CI$ (-0.33, 0.08)， $I^2=0$]，见图3。由于中药复方亚组的研究间异质性大，通过逐个剔除纳入研究或剔除权重最大的研究进行敏感性分析，结果发现剔除前后两组的差异均有统计学意义，但异质性并未降低。

2.4.3 SGRQ 评分 6项研究^[10,13-14,20-22]报道了SGRQ评分。结果显示：与对照组比较，培土生金中药联合西医常规疗法治疗可降低SGRQ评分，但研究间的异质性大 [$MD=-4.68$ 分， $95\%CI$ (-9.14, 0.22)， $I^2=87\%$]。亚组分析显示：培土生金中药复方联合西医常规治疗可降低SGRQ评

分，疗效优于对照组，且异质性降低 [$MD=-7.78$ 分， $95\%CI$ (-11.07, -4.50)， $I^2=58\%$]。而培土生金单味中药治疗联合西医常规治疗与对照组比较，两者差异无统计学意义，异质性低 [$MD=0.79$ 分， $95\%CI$ (-1.51, 3.09)， $I^2=0$]，见图4。

2.4.4 6WMD 6项研究^[10-11,15,18,21-22]报道了6WMD。结果显示：与对照组比较，培土生金中药联合西医常规疗法治疗可增加6WMD，但研究间的异质性大 [$MD=29.00m$ ， $95\%CI$ (6.04, 51.96)， $I^2=86\%$]。亚组分析提示：培土生金中药复方联合西医常规治疗可增加6WMD，疗效优于安慰剂组，但异质性仍较大 [$MD=34.92m$ ， $95\%CI$ (12.94, 56.90)， $I^2=80\%$]。而培土生金单味中药联合西医常规治疗与对照组比较，差异无统计学意义 [$MD=6.05m$ ， $95\%CI$ (-18.55, 30.65)]，见图5。敏感性分析发现结果的稳定性好，但异质性未降低。

2.4.5 肺功能FEV1 10项研究^[10-12,14-15,17,19-22]报道

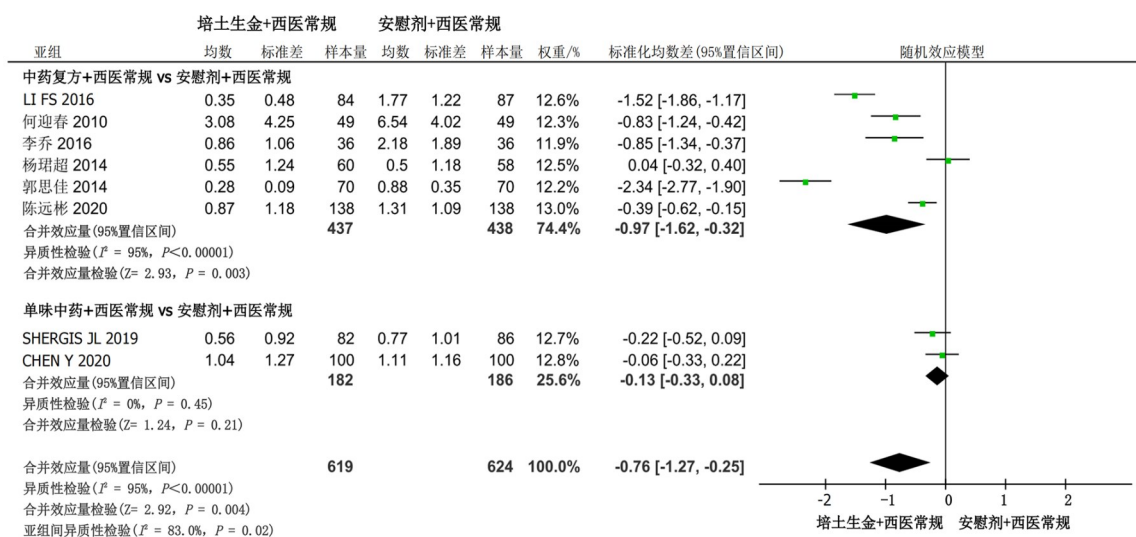


图3 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的急性加重频次 Meta 分析结果

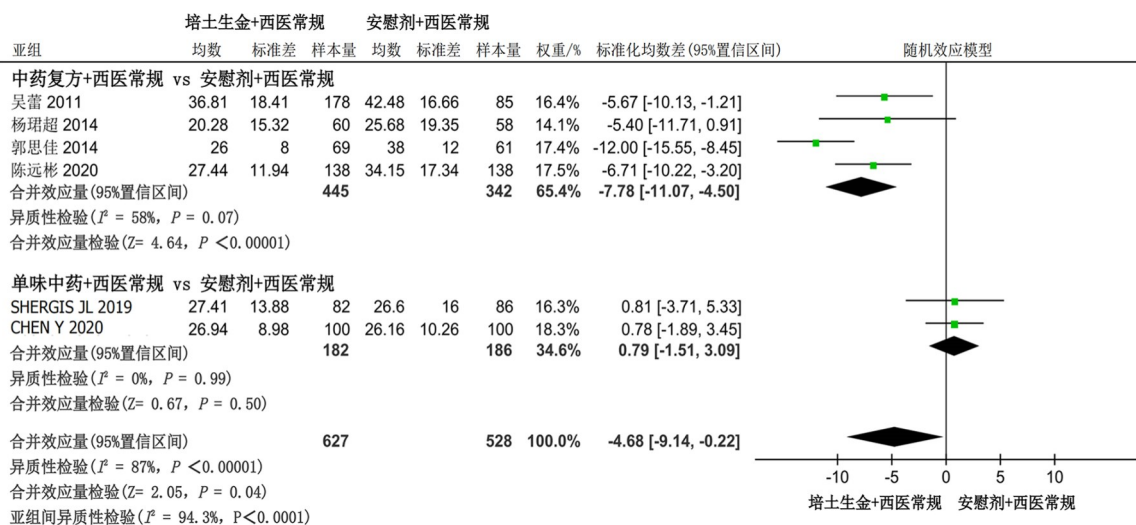
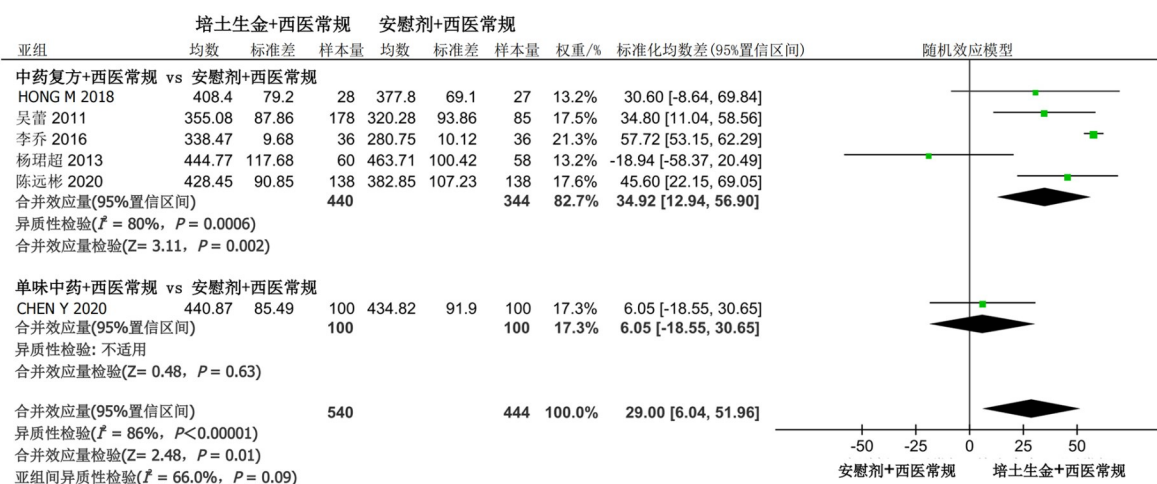
图4 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的
圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分 Meta 分析结果

图5 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的六分钟步行距离 (6WMD) Meta 分析结果

了FEV1。结果显示：与对照组比较，培土生金中药联合西医常规治疗未能改善FEV1，但研究间的异质性大 [$MD=0.09L$, $95\%CI (-0.03, 0.20)$, $I^2=84\%$]，亚组分析提示不同亚组的组间差异无统计学意义，其中培土生金单味中药联合西医常规治疗的亚组，异质性明显降低，见图6。

采用Egger线性回归检验评估发表性偏倚风险，结果表明，培土生金中药联合西医常规治疗对比安慰剂联合西医常规疗法对FEV1的改善，不存在发表偏倚 ($P=0.051$)。

2.4.6 mMRC 评分 2项研究^[11,18]报道了mMRC。结果显示：与对照组比较，培土生金中药联合西医常规疗法治疗未能降低mMRC评分，但研究间的异质性大 [$MD=-0.22$, $95\%CI (-0.72, 0.28)$, $I^2=73\%$]。

2.4.7 BODE 指数 3项研究^[10-11,22]报道了BODE指数。结果显示：与对照组比较，培土生金中药联

合西医常规疗法治疗未能降低BODE指数，研究间的异质性小 [$MD=0.02$ 分, $95\%CI (-0.28, 0.32)$, $I^2=0$]。

2.4.8 不良事件发生率 11项研究^[9-10,13-14,16-22]报道了安全性，其中4项研究^[9,13-14,17]报道两组均未发生不良事件，7项研究^[10,16,18-22]共报告不良事件447例。试验组报告215例不良事件，对照组报告232例，两组均以急性上呼吸道感染最为常见。不良事件发生率的比较，两组之间的差异无统计学意义，但异质性大 [$RR=0.92$, $95\%CI (0.71, 1.18)$, $I^2=70\%$]。

2.5 GRADE 证据级别评价结果

GRADE评价结果显示证据质量级别为中至低，其中急性加重频次、SGRQ评分、6WMD、BODE指数为中等质量证据，CAT评分、FEV1、mMRC评分和不良事件发生率为低质量证据，详见表2。

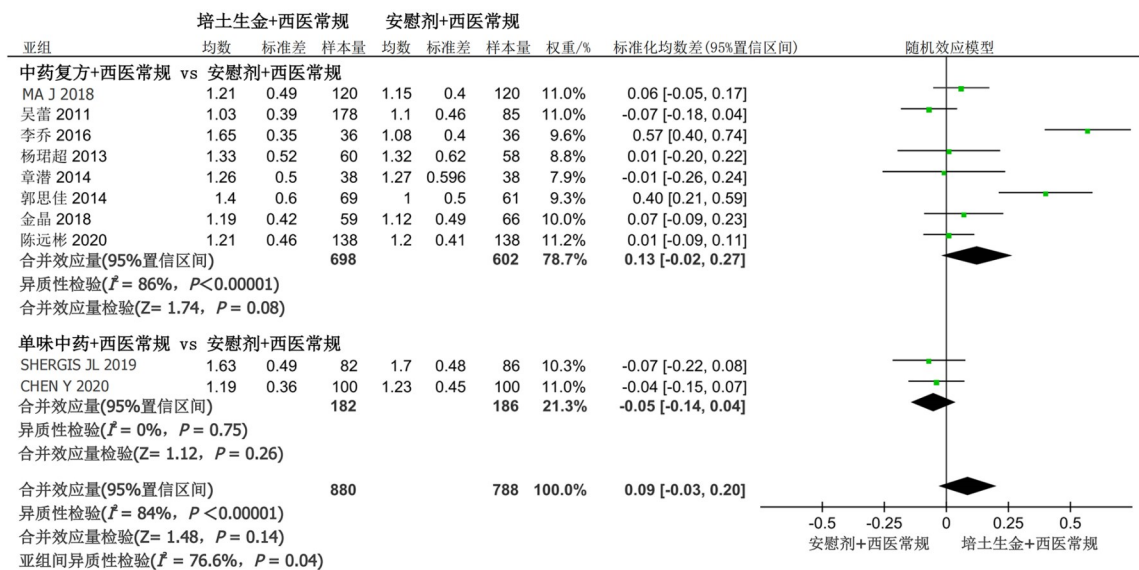


图6 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的第一秒用力呼气容积(FEV1)Meta分析结果

表2 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期Meta分析纳入研究的GRADE证据质量结果

结局指标	病例数	证据质量 (GRADE)	绝对效应	
			安慰剂+西医常规	培土生金+西医常规 vs 安慰剂+西医常规
症状评分: CAT评分	939	低 ^{a,b}	14.02分	差异无统计学意义
急性加重频次	1243	中 ^a	1.88次	减少0.76次 (-1.27, -0.25)
生活质量: SGRQ评分	1155	中 ^a	32.18分	降低4.68分 (-9.14, -0.22)
运动耐力: 6MWD	984	低 ^{a,c}	376.70 m	增加29 m (6.04, 51.96)
肺功能: FEV1	1668	极低 ^{a,c,d}	1.22 L	差异无统计学意义
呼吸困难: mMRC评分	178	低 ^{a,e}	1.40分	差异无统计学意义
BODE指数	657	低 ^{d,e}	3.11	差异无统计学意义
不良事件发生率	1386	低 ^{a,b}	35.69%	差异无统计学意义

注：CAT，慢性阻塞性肺疾病评估测试；SGRQ，圣乔治呼吸问卷；6MWD，六分钟步行距离；mMRC，改良版英国医学研究会呼吸困难量表；FEV1，第一秒用力呼气容积。

a,统计学上显著的异质性；b,可信区间包含无效值且区间较宽；c,可信区间未跨过临床决策阈值；d,存在发表性偏倚；e,样本量不足。

3 讨论

慢阻肺是一种发病复杂、治疗较为棘手的重大疑难疾病,需要多学科的综合治疗和管理。既往系统评价^[23-24]提示,中医药治疗慢阻肺稳定期可有效改善患者临床症状,提高生存质量,增加运动耐力,并对于减少急性加重具有较好的潜力。培土生金中药治疗慢阻肺稳定期是临床上较为常见的中医治疗措施之一,其以健脾为核心和枢纽,一则水谷精微生化有源,且健脾以绝生痰之源;二则可培土生金,补益肺气;三则以后天养先天,通过健脾来加强补肾,以达金水相生的效果。

本次 Meta 分析和 GRADE 评价的结果表明,培土生金中药联合西医常规疗法治疗可降低慢阻肺稳定期患者 SGRQ 评分 4.68 分、减少急性加重 0.76 次、增加 6MWD 为 29 m,疗效优于对照组(证据质量:中至低),培土生金中药联合西医常规疗法对 CAT 评分、BODE 指数、FEV1 和 mMRC 评分的改善并不优于对照组(证据质量:中至极低)。亚组分析还提示,培土生金中药复方联合西医常规能降低患者的 CAT 评分,疗效优于对照组,而培土生金单味中药(人参)联合西医常规治疗并不能改善患者的生活质量和临床症状,以及减少急性加重频次和增加运动耐力。整体而言,研究间的异质性偏大,干预措施的差异可能是异质性的主要来源。在中医辨证论治的基础上,采用中药复方治疗慢阻肺是目前中医临床工作者的普遍共识,也是中医药有效治疗慢阻肺的优势环节之一。尽管人参具有补脾益肺的功效,常被用于治疗慢阻肺等呼吸系统疾病,但慢阻肺作为重大疑难疾病,病机复杂,加之单味人参的使用剂量偏低,培土生金之力不足,可能是疗效优势不明显的主要原因。此外,安慰剂的质量评价是临床试验成功与否的关键因素之一。在本 Meta 分析中,2 项单味中药的研究^[20-21]均采用国际公认的人参标准提取物 G115,制成胶囊剂型;而中药复方的研究由于中药成分较为复杂,且采用丸剂、合剂和颗粒剂型,在外观、颜色和气味方面,安慰剂的制备面临较大的挑战,相对容易存在破盲的风险。因此,中药复方优于单味中药治疗的疗效有可能被高估,需谨慎对待。

安全性方面的比较,两组之间的不良事件发生率相近,提示口服培土生金中药治疗慢阻肺是安全的(证据质量:低)。尽管如此,纳入研究中有 3 项研究^[11-12,15]未描述是否发生了不良事件,且有 4

项研究^[9,13-14,17]报道两组均未发生不良事件,而这些研究的周期长达 3~6 个月,提示研究者对不良事件的理解和重视度仍存在不足。因此,长期口服培土生金中药的安全性问题有待更多的研究予以验证。

从偏倚风险评估的结果来看,部分研究^[10-11,13-14,18-22]均明确随机序列产生的方法、并详细描述了分配隐藏的方法。纳入研究均对研究者和受试者进行了设盲,且 8 项研究^[12,14,17-22]明确描述对结局评价者进行了设盲。仅有 1 项研究^[17]因为脱落率偏高,结局数据的完整性被判为“高偏倚风险”。有 7 项研究^[14,16,18-22]已发表研究方案或进行注册登记,且所有研究均获得基金项目支持。因此,纳入研究的方法学质量相对较高。

我们检索到既往有关培土生金中药治疗慢阻肺的系统评价^[25-27]发表,提示培土生金中药能够提高治疗慢阻肺的总有效率,改善生存质量和营养状态。与这些研究相比,本研究对培土生金法的内涵进行了充分解释,以及在纳入标准中进行明确定义,接近半数的研究来源于 SCI 收录期刊,且只纳入随机双盲安慰剂对照试验,结局评价指标包括了国际公认的 CAT 评分、急性加重频次等,研究结论亦有所不同。由此可见,本次 Meta 分析为培土生金中药治疗慢阻肺稳定期提供了最新的系统评价证据,并首次对证据质量进行 GRADE 评估。但本研究仍具有一定的局限性:1) 对 CAT 评分、急性加重频次、6MWD 等结局指标的评价,研究间存在显著异质性;2) 受限于纳入研究的数量,可能存在潜在的发表性偏倚;3) 部分随机对照试验缺乏中医证型,且不同研究的西医治疗方案和疗程有所差异;4) 部分研究的样本量偏小,可能导致检验效能降低。

综上所述,现有中至低质量的研究证据表明,培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢阻肺稳定期显示出较好的临床疗效及安全性,且采用培土生金中药复方治疗的优势则更为明显。尽管纳入研究的方法学质量较既往有所提高,但结合研究的局限性,建议未来中医临床试验的顶层设计需进一步彰显中医辨证论治的优势,且研究报告应严格遵循 CONSORT 声明的中药复方临床随机对照试验报告规范 2017 (CONSORT-中药复方 2017)^[28],以期提供更多高水平的中医临床证据。

参考文献

[1] MATHERS CD, LONCAR D. Projections of global mortal-

- ity and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
- [2] FANG L, GAO P, BAO H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6):421-430.
- [3] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [EB/OL]. (2017-12-09) [2021-05-31]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [4] QASEEM A, WILT TJ, WEINBERGER SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(3):179-191.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1):8-17.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4):255-264.
- [7] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.3.3 (updated 2016) [EB/OL]. (2016-5-30) [2020-12-20]. <http://training.cochrane.org/handbook>.
- [8] GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336(7650):924-926.
- [9] 何迎春, 陈海玲, 张如富. 补中益气汤加减改善慢性阻塞性肺病稳定期患者生活质量的临床疗效观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(3):506-507.
- [10] 吴蕾, 林琳, 许银姬, 等. 健脾益肺 II 号治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 178 例临床研究 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(17):1465-1468.
- [11] 杨珺超, 王真, 楼雅芳, 等. 益气健脾颗粒剂联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚型 60 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(22):1933-1936.
- [12] 章潜, 王真. 益气健脾颗粒对 COPD 稳定期患者肺功能指标的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(5):575-577.
- [13] 杨珺超, 王真, 徐俭朴, 等. 益气健脾法对 144 例慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚型患者生活质量的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2):638-640.
- [14] GUO SJ, SUN ZT, LIU ES, et al. Effect of Bufe granule on stable chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double blinded, placebo-controlled, and multicenter clinical study [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(4):437-444.
- [15] 李乔, 卢家胜, 班文明, 等. 自拟补肺合剂对 COPD 稳定期患者肺功能的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(7):962-965.
- [16] LI FS, ZHANG YL, LI Z, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled superiority trial of the Yiqigubiao pill for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease at a stable stage [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4):2477-2488.
- [17] 金晶, 王晶, 姚梓平, 等. 益气固表丸对 COPD 稳定期患者 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. *新疆医科大学学报*, 2018, 41(9):1182-1185.
- [18] HONG M, HONG C, CHEN H, et al. Effects of the Chinese herb formula Yufening on stable chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Medicine (Balt)*, 2018, 97(39):e12461.
- [19] MA J, ZHENG J, ZHONG N, et al. Effects of Yufeng granules on acute exacerbations of COPD: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:3107-3114. doi: 10.2147/COPD.S170555.
- [20] SHERGIS JL, THIEN F, WORSNOP CJ, et al. 12-month randomised controlled trial of ginseng extract for moderate COPD [J]. *Thorax*, 2019, 74(6):539-545.
- [21] CHEN Y, LIN L, WU L, et al. Effect of Panax Ginseng (G115) capsules versus placebo on acute exacerbations in patients with moderate to very severe COPD: a randomized controlled trial [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15:671-680. doi: 10.2147/COPD.S236425.
- [22] 陈远彬. 培土生金法治疗慢性阻塞性肺疾病的证据评价和多中心随机对照临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [23] CHEN X, MAY B, DI YM, et al. Oral Chinese herbal medicine combined with pharmacotherapy for stable COPD: a systematic review of effect on BODE index and six minute walk test [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91830.
- [24] AN X, ZHANG AL, MAY BH, et al. Oral Chinese herbal medicine for improvement of quality of life in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review [J]. *J Altern Complement Med*, 2012, 18(8):731-743.
- [25] 欧雅丽, 许坚. 培土生金法治疗 COPD 临床研究的系统评价 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(12):

2632-2639.

[26]王益斐, 酃岳, 周杨, 等. 培土生金法治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国中医急症, 2017, 26(11):1899-1902, 1910.

[27]李航, 黄慧婷, 詹少锋, 等. 培土生金法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效的 Meta 分析[J]. 广州中医药大

学学报, 2017, 34(1):132-139.

[28]CHENG CW, WU TX, SHANG HC, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration (traditional Chinese version)[J]. Ann Intern Med, 2017, 167(2): W7-W20.

“Earth-banking up to Generate Metal” Method in Chinese Herbal Medicine Combined with Conventional Therapy for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Meta Analysis with GRADE Assessment

CHEN Yuanbin, FAN Feiting, WU Lei, XIAO Jingmin, LIANG Ziyao, FAN Long, YU Xuhua, LIN Lin

Guangdong Province Traditional Chinese Medical Hospital/ The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510120

ABSTRACT To systematically evaluate the effectiveness and safety of Chinese herbal medicine that banks up earth to generate metal (CHM-BUEGM) in combination with conventional therapy for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to assess the quality of the evidence. **Methods** Electronic databases including SinoMed, VIP, CNKI, Wanfang, Embase and PubMed were searched from the inception dates to May 31st, 2021 for double-blind, placebo-controlled randomized trials that explores CHM-BUEGM in combination with conventional therapy for stable patients with COPD. Cochrane risk of bias tool was used to assess the methodological quality of the included studies; RevMan 5.3 software was used to perform meta analyses of outcomes including COPD assessment test (CAT) score, St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score, frequency of acute exacerbation, six-minute walking distance (6MWD), modified medical research council (mMRC) score, forced expiratory volume in one second (FEV1), BODE index and incidence of adverse events; the certainty of the evidence was evaluated by GRADE.

Results Fourteen studies involving 2209 participants were included. The results of meta analyses showed that compared to control group, CHM-BUEGM plus conventional therapy was superior in reducing frequency of acute exacerbation ($SMD: -0.76$, $95\%CI: [-1.27, -0.25]$, $P=0.004$), lowering SGRQ score ($MD: -4.68$, $95\%CI: [-9.14, 0.22]$, $P=0.04$) and increasing 6MWD ($MD: 29.00$, $95\%CI: [6.04, 51.96]$, $P=0.01$). CHM-BUEGM in combination with conventional therapy was not superior to control group in improving CAT score, BODE index, FEV1 and mMRC score with moderate to very low certainty of evidence. **Conclusion** CHM-BUEGM combined with conventional therapy can improve the quality of life and reduce acute exacerbation of patients with stable COPD, but the certainty of evidence on increasing exercise endurance and safety is low, which needs more high-quality studies for confirmation and improve level of evidence.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; earth-banking up to generate metal; stable stage; meta analysis; GRADE assessment

(收稿日期: 2021-06-29; 修回日期: 2021-08-25)

[编辑: 柴倩云]