

痰热清注射液治疗急性支气管炎系统评价

张大鹏¹, 王峰¹, 郭新峰², 潘素滢¹, 潘俊辉¹

1. 广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510000; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510120

[关键词] 急性支气管炎; 痰热清注射液; Meta 分析

[中图分类号] R562.2*5 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 07-0258-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.07.111

急性支气管炎是一种气管平滑肌痉挛、黏膜充血、水肿、分泌物增多性疾病, 治疗不当或不及时可发展为慢性支气管炎。发病率高, 临床多以对症治疗为主, 目前, 治疗该病的中西医方法很多, 但用药繁杂, 费用高, 寻找有效的药物在治疗急性支气管炎方面具有重要意义。痰热清注射液由熊胆粉、山羊角、金银花、黄芩、连翘组成, 具有清热解毒、化痰镇惊功效。近年来, 痰热清注射液广泛应用于急性支气管炎的治疗中, 很多临床研究报道了其临床疗效, 然而, 这些实验的研究质量及疗效并没有得到肯定, 本研究旨在通过系统评价, 客观地评价痰热清注射液治疗急性支气管炎的疗效。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 ①研究类型为随机对照试验, 无论是否采用盲法; ②研究对象为急性支气管炎患者, 符合急性支气管炎诊断标准^[1]; ③干预措施: 痰热清注射液单独使用或与西医常规治疗合用, 疗程至少 5 天。常规治疗包括吸氧、抗感染、化痰、止咳、平喘等对症处理措施。

1.2 排除标准 ①临床经验总结、综合报告和药物研究等文献; ②重复报告病例或文献。

1.3 结局指标 ①主要指标: 临床痊愈率(体温恢复正常, 临床症状、体征消失, 实验室指标恢复正常), 疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]相关部分拟订。②次要指标: 退热时间、咳嗽消失时间、啰音消失时间。

1.4 检索策略 检索词为“痰热清”, 检索策略优先考虑查全率, 检索式为: 题名包含“痰热清”或关键词包含“痰热清”或摘要包含“痰热清”。检索的数据库为中国生物医学文献数据库, 万方数据资源库群、CNKI 中国期刊全文数据库和中国科技全文数据库, 检索年限为数据库起始时间至 2012 年 6 月。检索的外文数据库有 PubMed 和 Embase 数据库, 检索词为“tanreqing”, 检索年限为起始时间至 2012 年 6 月。

1.5 资料提取与质量评价 由两名研究者独立进行文献检索、

筛选, 用医学文献王 3.0 建立文献数据库进行重复记录的排查、初筛, 排除不符合纳入排除标准的文献, 制定 Excel 数据提取表格, 对符合纳入标准的文献进行提取和核对, 如有分歧则通过讨论解决。提取信息包括: 纳入研究的一般信息, 研究对象人口学信息, 干预措施(名称、用量、用法等)以及试验的研究结果等。评价文献质量的方法按照 Cochrane Handbook 5.0 推荐使用的质量评价标准, 从随机分配方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料偏倚的评估、其他偏倚评估、选择性报告结果偏倚的评估 6 个方面进行偏倚风险评估。

1.6 统计学处理 使用 Cochrane Review Manager 5.1.7 软件进行统计处理。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(95% CI), 计量资料采用均数差(mean difference, MD)及其 95% CI。根据异质性检验的结果, 决定是否合并效应量和采用何种模型进行估计, 并根据可能出现的异质性因素(干预措施、研究对象年龄等)进行亚组分析。当研究间无异质性时采用固定效应模型, 存在异质性时采用随机效应模型, 研究结果用森林图表示。绘制漏斗图以判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据检索策略, 共检索到相关文献 279 篇, 查除重复并进一步的阅读摘要和全文后, 最终纳入 8 个随机对照试验, 共有 722 病例。具体文献的检索和筛选流程步骤如下: ①检索得到相关文献 279 篇, 其中维普 66 篇; 万方 36 篇; CNKI 70 篇; CBM78 篇; PubMed 9 篇; Embase 20 篇; ②删除重复文献 160 篇; ③初筛剩余文献 119 篇; ④阅读题目和摘要删除 58 篇: 其中不良反应和配伍禁忌研究 17 篇; 临床应用及进展 8 篇; 综合报告的文献 29 篇; 其他(药物研究, 护理对策等)4 篇; ⑤剩余 61 篇 RCT 文献; ⑥进一步阅读全文删除 53 篇: 经验总结 52 篇; 临床药学总结报告 1 篇; ⑦最后纳入 8 篇。

[收稿日期] 2016-01-15

[作者简介] 张大鹏 (1978-), 男, 副教授, 主要从事中西医结合防治呼吸疾病的研究。

[通讯作者] 王峰, E-mail: doctorw787@163.com。

2.2 文献显示的临床结果

2.2.1 纳入研究结果 本研究共纳入 8 篇文献^[3-10], 其中 2 篇为小儿急性支气管炎, 6 篇为成人急性支气管炎, 共纳入病例数为 722 例。

2.2.2 干预措施 文献中有 6 篇比较了基础治疗联合痰热清注射液与单纯基础治疗的疗效, 1 篇进行了基础治疗联合痰热清雾化治疗与基础雾化治疗的比较, 另有 1 篇比较了痰热清注射液与阳性药物(左氧氟沙星)的疗效, 研究疗程为 7 天, 溶媒选择 5% 葡萄糖(5% GS)4 篇, 0.9% 生理盐水(0.9% NS)2 篇。具体结果见表 1。

2.2.3 结局指标 8 个研究中 7 个有关于临床治愈例数的报道, 可进一步计算临床痊愈率, 5 个研究描述了临床退热时间、咳嗽消失时间和啰音消失时间。有 6 个研究对痰热清注射液进行了不良反应的评价。

2.3 纳入研究的质量 本研究共纳入 8 篇文献, 8 篇文献中均提及“随机”, 但无一例具体描述随机方法, 所有的研究均未采用盲法, 并且未提及随机分配隐藏方法, 文献中所有的病例均完成了研究, 未出现脱落、失访或退出。

2.4 痰热清注射液临床疗效

2.4.1 小儿急性支气管炎临床疗效 2 项研究比较了在常规对症治疗的基础上加上痰热清注射液(痰热清加载组)与基础治疗组小儿急性支气管炎临床疗效的差异。Meta 分析结果显示, 2 组治愈率差异有统计学意义($P < 0.01$), $OR = 3.23$, 95% CI [1.65, 6.31](见图 1), 2 组退热时间比较, 痰热清加载组比基础治疗组退热时间提前 0.9 天(见图 2), 差异有统计学意义($P < 0.01$); 2 组咳嗽消失时间比较, 痰热清加载组比基础治疗组提前 1.59 天, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 2 组啰音消失时间差比较, 痰热清加载组比基础治疗组提前 1.49 天, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。痰热清注射液 + 基础治疗组(加载组)在临床治愈率、退热时间、咳嗽消失时间和啰音消失时间方面均优于基础治疗组。

2.4.2 成人急性支气管炎临床疗效 共有 6 个临床研究, 根据各研究干预措施分为 3 个亚组进行分析, 分别是痰热清 + 基础治疗组与基础治疗组; 痰热清组与阳性药物对照组; 痰热清 + 基础治疗组与基础治疗雾化组。临床治愈率方面, 痰热清 + 基础治疗组治愈率优于基础治疗组, $OR = 3.30$, 95% CI [1.90, 5.76], 差异有统计学意义($P < 0.01$); 痰热清优于阳性药对照组, $OR = 3.59$, 95% CI [1.46, 8.78], 差异有统计学意义($P < 0.01$)。(见图 3); 退热时间方面, 痰热清 + 基础治疗组比基础治疗组提前 1.05 天, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 痰热清 + 基础治疗组比基础治疗雾化治疗组提前 1.18 天, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(见图 4)。咳嗽消失时间方面, 痰热清 + 基础治疗组比基础治疗组提前 2.06 天, 痰热清通氧雾化吸入 + 基础治疗组比基础雾化治疗组提前 1.43 天, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。啰音消失时间方面, 痰热清 + 基础治疗组比基础治疗组提前 2.06 天, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 痰热清通氧雾化吸入加基础治疗组比基础雾化治疗组提前 2.58 天, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

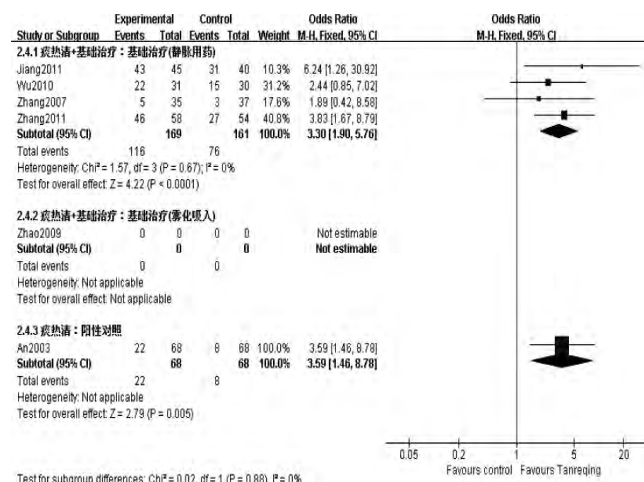


图 3 痰热清与西医治疗成人急性支气管炎治愈率比较 Meta 分析



图 1 痰热清注射液+基础治疗组与基础治疗组小儿急性支气管炎治愈率比较 Meta 分析

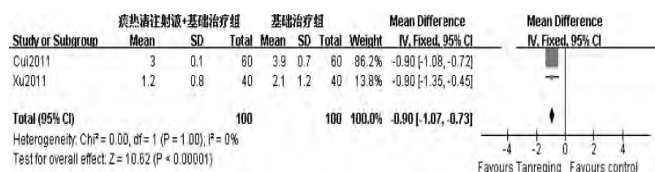


图 2 痰热清注射液+基础治疗组与基础治疗组小儿急性支气管炎退热时间比较 Meta 分析

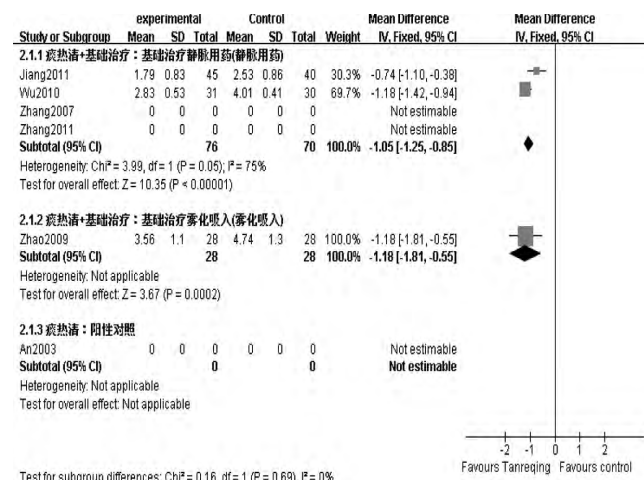


图 4 痰热清与西医治疗成人急性支气管炎退热时间比较 Meta 分析

2.5 不良反应 有 6 个研究^[3-7,10]对不良反应进行了评价,均未见不良反应发生。

3 讨论

本研究纳入 8 篇试验,所有研究的疗效评价标准均根据《中药新药临床研究指导原则》制定,若症状有改善则判断为有效,但在非盲的临床试验中,主观症状容易受主观因素影响导致偏倚,而临床治愈率的标准比较客观,均为热退、临床症状消失、实验室结果恢复正常,所以在将等级资料转换为二分变量资料时选择治愈、未治愈为切点。本系统评价结果提示,无论是小儿或成人急性支气管炎,痰热清注射液联合基础治疗组在临床治愈率、退热时间、咳嗽消失时间和啰音消失时间方面均优于基础治疗组以及基础治疗雾化组。单纯的痰热清注射液组在临床治愈率、退热时间、咳嗽消失时间和啰音消失时间方面优于阳性对照药(左氧氟沙星)组。

已有学者指出,我国学术杂志发表的随机对照试验存在较大的质量问题^[11-12],本研究根据学术界的对入选的文献进行严格评价,最终纳入的随机对照试验文献较少。急性支气管炎分为小儿急性支气管炎和成人支气管炎两种,研究中合并的干预措施种类亦较多,使得各个亚组下的研究数较少,无法进行中医证型的敏感度分析,也无法绘制漏斗图对发表性偏倚进行评估。

痰热清注射液 Ⅱ期、Ⅲ期临床试验为多中心随机双盲阳性药平行对照试验^[13],Ⅱ期临床试验结果提示痰热清注射液治疗急性支气管炎的临床疗效由于双黄连注射液对照组(相当于双黄连粉针 3.6 g),Ⅲ期临床试验结果提示,痰热清注射液治疗急性支气管炎的临床疗效与罗氏芬(2 g)对照组相当,故结果可信度较高。一般情况下,新药上市后如无特殊需要,一般不需要进行 RCT、盲法等,但针对特殊人群(如儿童)、特殊用法(雾化吸入)、药物组合(配合西药抗生素)等则需要;由于研究目标有限及中药注射剂安慰剂制作的难度,上市后的临床试验未采用双盲安慰剂对照是可以理解的;且本病病程短,7 天疗程几十例小样本的临床试验无退出与失访比例也是较符合临床实际情况的。但所有研究报告都未按照国际公认的随机对照临床试验报告 CONSORT 标准进行报告^[14],尤其是随机方案的细节(包括随机序列产生、随机方案的隐匿);尤其是一篇为痰热清注射液上市前临床安全性的简要报告,包括毒性实验和 Ⅱ期、Ⅲ期临床试验的简要结果数据。因数据报告过于简单,甚至连患者是成人还是儿童都未说明,无法纳入最后的 Meta 分析。

新药上市前的 Ⅱ期、Ⅲ期临床试验采用的是解释性随机对照临床试验设计,这种研究设计要求严格限定纳入人群的特征(如年龄 18~65 岁,没有严重合并症,属于哪个或哪几个中医证型等),这种同质性较好的样本能以较小病例数、最大限度保证研究结论的内部真实性,即证实新药在理想情况下的效能(efficacy)但药品上市后实际使用的人群特征的广泛性一般都会超越上市前临床试验的样本,如许多临床试验样本中没有 18

岁以下及 65 岁以上的患者、没有肝肾功能不好的患者,但上市后实际使用时以上患者都有可能使用。加之许多发生率低的药物不良反应是很难在上市前 400 例左右的受试者中发现的,所以进行上市后实际使用情况下广泛使用人群临床安全性与疗效的再评价对全面评价一个药物是非常重要的工作。我国对新药 Ⅱ期临床试验以前没有做强制性要求,故极少见到中药企业主动进行新药上市后临床疗效和安全性的再评价工作,导致临床出现不少中药非说明书(适应症、剂量、服用方法)使用的情况,但没有质量较好的数据;许多在广泛人群使用多年的中药不良反应说明书上一直写的是“不明”,直至出现严重的不良反应,如 2003 年初出现的龙胆泻肝丸事件就是一个惨重的教训。本研究排除的 52 篇文献很可能是许多临床医生实际诊疗经验的总结,如果按规范的病例系列报告、非随机对照试验如实报告,还是可以提供不少上市后真实世界人群疗效与安全性的数据的。这提示学术界要真正掌握临床研究方案设计等科研方法学知识,提高经验总结的质量和水平。

综上,本研究结果提示:在对症处理及抗生素、抗病毒治疗的基础上加用痰热清注射液静脉滴注或通氧雾化吸入,对成人及儿童急性支气管炎有效,无论是退热时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间上均优于不加用痰热清注射液的对照组。学术界亟待加强对临床研究方法学的掌握,高质量地报告中药上市后实际使用人群中疗效与安全性的数据。

[参考文献]

- [1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2005: 1639.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第 1 辑[S]. 1993: 11.
- [3] 安浚, 王珏, 张洪雷, 等. 痰热清注射液治疗急性支气管炎 68 例临床观察[J]. 中国中医急症, 2003, 12(4): 320-321.
- [4] 徐志英, 李金颖, 张莹, 等. 痰热清注射液治疗小儿急性支气管炎 40 例临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(10): 93-94.
- [5] 崔建敏, 海广范, 裴保方. 痰热清注射液治疗小儿急性支气管炎[J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(4): 516-517.
- [6] 蒋旭宏, 黄小民, 何煜舟. 痰热清注射液治疗急性支气管炎伴发热的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(3): 181.
- [7] 张志亮, 侯梦霞, 李金兰. 痰热清注射液联合头孢西丁治疗急性支气管炎 112 例[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(12): 90-91.
- [8] 张文军, 朱立勤, 徐丽, 等. 痰热清注射液治疗急性支气管炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(6): 458-460.

- [9] 赵娟, 郑红梅, 涂明利. 痰热清氧气驱动雾化治疗急性支气管炎[J]. 鄱阳医学院学报, 2009, 28(6): 620-621.
- [10] 吴秀芳, 高镇田. 痰热清注射液联合头孢哌酮舒巴坦治疗急性支气管炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(4): 448-449.
- [11] 胡良平. 我国临床科研的现状与思考[N]. 中国医学论坛报, 2006-02-16.
- [12] 郭新峰, 赖世隆. 对中医药领域开展循证医学研究的几点看法[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(1): 10-12.
- [13] 高益民, 王忠山. 对痰热清注射液临床应用初步评价[J]. 首都医药, 2004, 11(12): 44-46.
- [14] Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: The CONSORT statement[J]. JAMA, 1996, 276(8): 637-639.

(责任编辑: 刘淑婷)

统计分析糖尿病性骨质疏松症的病机及用药规律

林玺, 许旭昀, 陈子睿

广东省汕头市中医医院, 广东 汕头 515031

[关键词] 糖尿病性骨质疏松症; 病因病机; 用药规律

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 07-0261-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.07.112

国内外的研究显示, 糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)是糖尿病常见的慢性并发症, 糖尿病患者出现骨质疏松的发病率为50%左右^[1]。许多流行病学资料证明, 1型糖尿病患者与同年龄、同性别人群相比, 其骨质疏松的发生率明显升高^[2]。2型糖尿病患者并发骨质疏松的早期诊断较为困难, 且容易被忽略, 发生率高, 后期易发生骨折, 严重影响患者生活质量, 防治骨质疏松症对于糖尿病患者意义重大^[3]。目前对DOP的治疗已逐渐趋于多元化, 而中医药在治疗糖尿病性骨质疏松症方面更有其独到的功效。

1 中医辨证治疗研究

刘素荣等^[4]认为气阴双亏、阳虚血瘀为其主要病机, 脾肾同调、阴阳并补为其重要治则, 故观察强肾胶囊(生黄芪、熟地黄、山茱萸、鹿角胶、枸杞子、女贞子、菟丝子、牡蛎等)对糖尿病骨质疏松症的防治效果, 研究发现, 强肾胶囊可明显改善患者的临床症状, 尤其是对倦怠乏力和腰膝酸痛, 疗效明显优于对照组; 强肾胶囊还可改善患者的血液流变学指标, 减少患者的尿钙排泄; 试验组总有效率为81.58%, 而对照组总

有效率仅为69.44%。李辉^[5]以滋补肝肾为基本治则, 以益生健骨汤(淫羊藿、补骨脂、杜仲、桑寄生各20g, 黄芪、丹参各10g)为基本方, 诸药合力共奏填精益髓生骨、滋补肝肾、除湿止痛的作用, 并随症加减, 痰湿困脾型患者加用苍术、厚朴、陈皮、白术, 化湿运脾、行气和胃、兼以通络; 脾虚致瘀型患者加白术、苍术、桃仁、赤芍、川芎, 健脾益气、化瘀通络; 肾虚兼瘀型患者加用地黄、熟地黄、锁阳、丹参、葛根, 补肾壮骨、化瘀通络。60例患者治疗1个疗程后, 显效55例(91.7%), 有效4例(6.7%), 无效1例(1.7%), 总有效率为98.3%, 疗效显著。卢明^[6]认为气阴两虚、骨络瘀阻是糖尿病骨质疏松症的基本病机, 故用生脉饮加川芎胶囊(人参、麦冬、五味子、川芎)益气养阴、活血壮骨, 诸药合用, 使气阴得补, 脉络调和, 筋骨得养, 研究结果表明, 治疗后对照组总有效率为76.7%, 治疗组总有效率为90.7%, 2组病例治疗后总有效率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。商学征^[7]经多年研究发现, 肾气不固、络脉瘀阻是其主要病机, 故予补肾通络方治疗(黄芪、鹿角胶、生地黄、补骨脂、淫羊藿、女贞子、

[收稿日期] 2015-11-25

[作者简介] 林玺 (1982-), 男, 主治医师, 研究方向: 糖尿病及相关并发症的预防及治疗。