

射干麻黄汤治疗难治性哮喘 Meta 分析

蔡书宾, 张忠德

广州中医药大学第二附属医院大学城医院, 广东 广州 610006

[摘要] 目的: 系统评价射干麻黄汤治疗难治性哮喘的临床疗效和安全性。方法: 选择 The Cochrane Library、EMBASE、PubMed、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国科技期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库 (Wangfang) 等数据库, 计算机检索检索年限为建库至 2017 年 9 月间所有射干麻黄汤治疗难治性哮喘的随机对照文献, 并追溯纳入研究的参考文献。由 2 名研究人员分别对检索出的文献进行筛选, 提取有效数据, 最后运用 RevMan 软件进行数据 Meta 分析。结果: 共纳入 8 个临床随机对照试验, 563 例患者。Meta 分析结果显示: 在西药基础上应用射干麻黄汤较单纯应用西药治疗, 可提高患者临床总有效率, 提高患者 1 秒用力呼气容积, 改善患者哮喘控制测试评分, 差异均有临床意义。结论: 射干麻黄汤能改善难治性哮喘患者临床总有效率、1 秒用力呼气容积以及哮喘控制测试评分, 但本次分析受纳入研究的数量和质量限制, 其结果仍需进一步更严格的、多中心、大样本的随机双盲对照试验加以验证。

[关键词] 难治性哮喘; 射干麻黄汤; 系统评价; Meta 分析

[中图分类号] R256.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 12-0159-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.12.052

Meta-Analysis on Shegan Mahuang Tang for Refractory Asthma

CAI Shubin, ZHANG Zhongde

Abstract: Objective: To systematically evaluate the clinical effect and safety of Shegan Mahuang tang treating refractory asthma. **Methods:** Databases such as the Cochrane Library, EMBASE, PubMed, Chinese Periodical Full-Text Database (CNKI), Chinese Sci-Tech Periodical Full-Text Database (VIP), and Wanfang Database (wanfang) were selected for the analysis. Literature of randomized controlled trials in treating refractory asthma with Shegan Mahuang tang was retrieved from the time of database establishment to September, 2017 on the computer. References included in the study were searched as well. Two researchers were responsible for the screening of retrieved literature as well as the extraction of valid data. The meta-analysis was eventually conducted via RevMan software. **Results:** Eight randomized clinical controlled trials including 563 cases of patients were brought into the meta-analysis. Results showed that the additional application of Shegan Mahuang tang based on western medicine, compared with the simple application of western medicine therapy, could increase the total effective rate and the forced expiratory volume in one second (FEV₁) of clinical patients, and could improve asthma control test scores of patients, differences being significant. **Conclusion:** Shegan Mahuang tang can improve the total effective rate, FEV₁ and asthma control test scores of patients. Nevertheless, with the limitation of the quantity and quality of the studies being included in the analysis, the results still need to be further verified by a stricter, multicenter and large-sampled randomized double-blind trial.

Keywords: Refractory asthma; Shegan Mahuang tang; Systematic evaluation; Meta-analysis

目前, 难治性哮喘在国内外尚无统一的定义。根据中华医学会呼吸病学分会共识, 难治性哮喘是一种采用包括吸入激素和长效 β_2 受体激动药两种或更多种的药物控制, 规范治疗至少半年仍不能达到良好控制的哮喘^[1]。难治性哮喘的治疗目前

仍是呼吸科医师面临的一大难题, 其临床常规治疗用药包括 β_2 受体激动剂、白三烯拮抗剂、糖皮质激素、茶碱类药物, 但由于缺乏有效治疗手段, 其病死率仍然高居不下^[2]。

难治性哮喘在中医学中属于顽哮范畴。根据其临床表现,

[收稿日期] 2017-10-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81673901)

[作者简介] 蔡书宾 (1980-), 男, 主治医师, 研究方向: 中西医结合诊治老年呼吸病。

[通信作者] 张忠德, E-mail: deshu99@126.com。

此病在最早记载于张仲景《伤寒杂病论》：“咳而上气，喉中水鸡声，射干麻黄汤主之。”张仲景提出射干麻黄汤治疗哮喘，该方由射干、麻黄、生姜、细辛、紫菀、款冬花、大枣、半夏、五味子组成，有宣肺祛痰、下气止咳的功效。目前基础研究表明，射干麻黄汤可能通过抑制TGF- β_1 蛋白表达，减少哮喘小鼠Th17细胞数，从而延缓气道重塑^[3]。也有实验表明，射干麻黄汤可能通过下调细胞因子IL-17A、TNF- α 来抑制炎症细胞在哮喘小鼠气道内的聚集，从而减轻气道炎症^[4]。近年来，关于射干麻黄汤治疗难治性哮喘的临床随机对照试验有较多报道^[5-6]，但由于目前相关临床试验质量层次不齐，样本量较少等问题，临床上，关于射干麻黄汤治疗难治性哮喘疗效和安全性方面尚未有统一认识，未见射干麻黄汤治疗难治性哮喘的荟萃分析报道。基于此，本研究采用Cochrane系统评价的方法，对射干麻黄汤治疗难治性哮喘的随机对照试验进行分析和评价，以期临床决策者提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 ①随机对照试验；②纳入的人群必须是诊断为难治性哮喘，具体诊断标准参照我国专家共识^[1]；③对照组采用西医常规治疗方案，干预组采用在对照组基础上联合射干麻黄汤治疗方案。④主要结局指标：临床有效率参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定，次要结局指标采用1秒用力呼气容积(FEV₁)和哮喘控制测试评分(ACT评分)。

1.2 排除标准 ①重复发表的文献；②结局指标不符合要求的文献；③资料无法提取的文献。

1.3 检索策略 检索The Cochrane Library、EMBASE、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库(Wangfang)中英文电子数据库，检索时间从建库到2017年9月。中文检索词：“射干麻黄汤”“难治性哮喘”。英文检索词：“shenganmahuang”“difficult asthma”，检索词进行主题词和自由词检索。检索策略经过多次预检索后方可确定，并辅以灰色文献检索，即与本领域专家以及相关通讯作者联系获得上述检索未能获取重要信息，如试验数据等。中文检索式(以中国知网数据库为例)：“主题=射干麻黄汤 并且 主题=难治性哮喘(精确匹配)”。英文检索式(以PubMed数据库为例)：“(shenganmahuang [Title/Abstract]) AND difficult asthma[Title/Abstract]”。

1.4 文献筛选和质量评价 所有文献是否纳入由2名评价者共同决定，如在具体筛选过程中遇到分歧则可讨论或交由第3名评价者裁定。排除不相关文献后，通过阅读标题、摘要、正文，按照纳入标准与排除标准剔除不符合要求的文献。采用Cochrane系统评价手册偏倚风险评估工具对纳入的随机对照试验进行质量评价。评估的主要条目有：①随机分配方法；②分配隐藏的实施；③盲法的实施；④结果数据的完整性，如有退出或失访，是否采用意向治疗分析；⑤选择性报告研究结果；⑥其他偏倚来源。每一个评估条目判断为高风险、低风险、不清楚三种类型。

1.5 资料提取 采用EpiDate3.1软件进行双人双录入方式进行提取数据，最后由另一名评价员检测数据一致性与最后核对数据库。提取数据包括：①文章基本信息(如出版社、出版年份与作者信息等)；②患者基本信息(如样本量、男女比例、病程、年龄与中医证型等)；③干预措施信息(如试验组和对照组干预措施、剂量与疗程等)；④结局指标的基本信息(如随访情况、结局指标、研究结果和不良事件等)。若发现数据缺失、错误及模糊的地方，应通过组内讨论、联系文章通讯作者或与第三方仲裁解决。

1.6 统计分析 Meta分析使用RevMan 5.3软件。计数资料采用比值比(OR)表示，计量资料采用均数差(MD)，效应量均以95%可信区间(95% CI)表示。结果的异质性均检验均采用 χ^2 检验，若异质性检验结果无统计学意义($I^2 \leq 50\%$)，则采用固定效应模型进行Meta分析，反之则采用随机效应模型进行合并分析，同时谨慎解释研究结果。另外，由于其他原因造成数据无法合并分析时则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出中文文献21篇中文文献，未检索到相关英文文献；查重后获得8篇文献，通过阅读标题、摘要和全文，8篇文献^[5-6,8-13]均符合本次研究纳入标准。

2.2 纳入文献的基本特征 见表1。共纳入8篇研究文献^[5-6,8-13]，共563例患者，结果显示10个RCT的疗效评价均采用了临床有效率；其中3篇文献^[5,9,13]研究还采用了FEV₁、ACT评分作为疗效评价指标；8篇^[5-6,8-13]文献研究的治疗疗程从1~12周不等。具体可见表1。

2.3 偏倚风险评价 见表2。采用Cochrane协作网的风险偏倚评估工具进行纳入研究的偏倚风险评价。随机方法方面，所以研究均提及采用随机方法，但仅有3篇研究^[5-6,13]提及了具体采用的随机方法，其中2篇^[5,13]采用随机数字表法，另外1篇研究^[6]采用抛硬币方法分，描述了具体随机方法文献，是低风险的，其余文献风险均为不清楚。分配隐藏方面：采用随机数字表法的2篇文献^[5,13]，分配隐藏为是高风险的，其余的文献分配隐藏风险均不清楚。采用盲法方面：纳入研究均未实施盲法，故纳入研究的盲法实施是高风险的。结果数据完整性方面：仅有1篇文献^[6]报道了数据完整性；故仅有纳入研究的数据完整性方面只有1篇文献^[6]为低风险，其余风险均不清楚。选择偏倚和其他偏倚方面，所有文献均未表述。

2.4 Meta分析结果

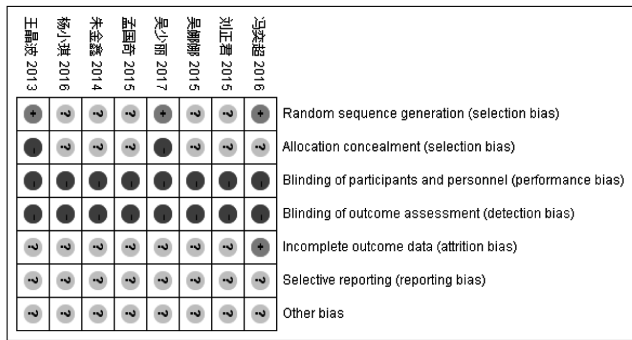
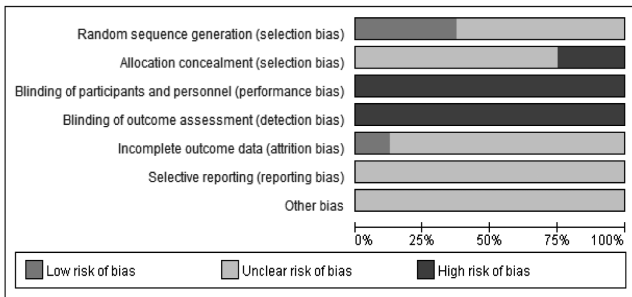
2.4.1 临床总有效率比较 见图1。共纳入共563例患者，其中射干麻黄汤联合常规治疗组328例，常规治疗组357例。异质性检验分析表明各研究异质性较低($I^2=0$)，可采用固定效应模型合并。Meta分析结果表明，2组差异具有统计学意义[OR=6.19, 95%CI(3.96, 9.67)]，射干麻黄汤联合常规治疗组的总有效率比常规治疗组高。

表1 纳入文献的基本特征

Table with 10 columns: 纳入研究, 男/女(T; C), 样本量(T/C), 病程(T/C), 年龄(T/C), 试验组, 对照组, 结局指标, 疗程. Rows list studies like 吴少丽 2017, 王晶波 2013, etc.

注: T: 试验组, C: 对照组。常规治疗: 包括β2受体激动剂、白三烯拮抗剂、糖皮质激素、茶碱类等常药物。

表2 纳入文献的偏倚风险评价



FEV1, 与对照组比较有统计学差异[MD=0.86, 95%CI=(0.72, 0.99)]。

2.4.3 ACT评分比较 见图3。共纳入3个研究[5,8,13], 共197例患者。异质性检验分析显示研究存在较大异质性(I^2=70%)...

2.5 敏感性分析 根据射干麻黄汤治疗难治性哮喘的临床疗效的Meta分析结果, 逐一排除单个研究重新进行Meta分析...

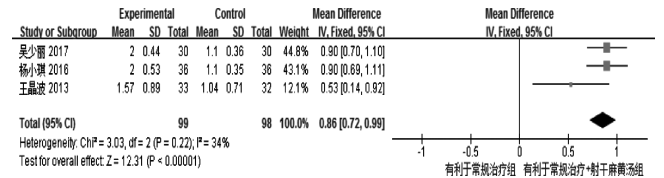


图2 FEV1值 Meta 分析森林图

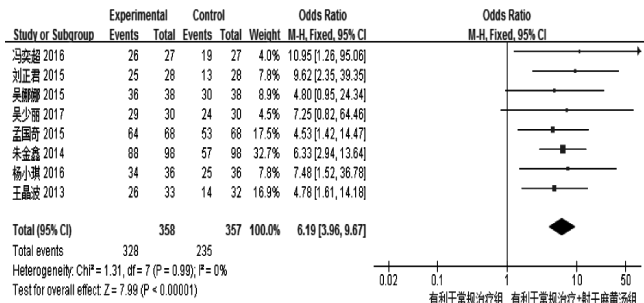


图1 总有效率的 Meta 分析森林图

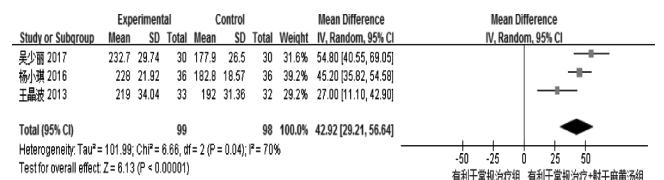


图3 ACT评分 Meta 分析图

2.4.2 FEV1值比较 见图2。共有3篇文献报道[5,8,13], 共197例患者。Meta分析结果显示, 3个RCT之间存在异质性较低(I^2=34%)...

2.6 不良反应 共有3篇研究文献[6,9,11]报道了不良反应事件, 其余文献[5,8,10,12-13]均未提及不良反应事件。不良反应事件中, 均未观察到试验组出现不良方应...

2.7 发表偏倚 因纳入研究少于10个研究, 故不采用漏斗图

评估发表偏倚。

3 讨论

3.1 疗效分析 本研究共纳入8个随机对照试验,共563例患者。本系统评价通过定量综合分析,对各个结局指标进行分析,研究表明在西药常规治疗难治性哮喘基础上应用射干麻黄汤和单纯应用西药比较具有较明显的优势,可改善患者临床总有效率,提高患者FEV₁,改善患者ACT评分,且能减少不良反应发生。但鉴于本Meta分析纳入的研究个数较少,纳入样本不足,且相关临床试验方法学和报告质量均不高,故本研究结论为临床提供依据的可靠性尚有所欠缺,射干麻黄汤治疗难治性哮喘的疗效以及安全性仍需更严格的、多中心、大样本的随机双盲对照试验加以验证。

3.2 局限性 ①纳入的研究较少、样本量较小,且纳入的研究文献均未提供其评估样本量的估算依据,可能会导致结果检验效能降低;②纳入的研究文献方法学质量总体偏低,在随机分配方面,只有3篇研究^[5-6,13]提及了具体采用的随机方法,其中1篇研究^[6]采用抛硬币方法分组,另外2篇^[5,13]采用随机数字表法;盲法方面,纳入研究均未实施盲法,易导致实施偏倚;结果数据完整性方面,仅有1篇文献^[6]报道了数据完整性;故纳入研究为低质量研究;③本系统评价只检索了中英文数据库,可能漏掉了其他语种(如韩语、日语)的文献,降低了本荟萃分析的推荐等级和证据强度。

3.3 对今后研究的启示 目前关于射干麻黄汤治疗难治性哮喘的临床试验质量普遍不高,研究人员在开展临床试验前,应系统接受相关临床试验培训,建议今后的随机对照试验报告应做到:条件允许应进行预实验、进行样本量估算、采用低风险随机化方案(如随机数字表等)、尽量采用盲法、减少选择性偏倚等。建议在选择结局指标方面,尽量选用国际公认的疗效标准,尽量减少人为因素对结果真实性的影响。另外,目前关于射干麻黄汤治疗难治性哮喘的基础研究较少,其作用机理尚不明确,建议科研工作者进一步探讨其改善难治性哮喘的具体作用机制。

综上所述,本次分析从目前的临床随机对照试验中提取有效数据进行Meta评价,研究结果表明在西药基础上应用射干麻黄汤治疗难治性哮喘和单纯应用西药相比较具有较明显的优势。但受纳入研究的数量和质量的限制,本研究结果仍需进一步

更严格的、多中心、大样本的随机双盲对照试验加以验证。

[参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 难治性哮喘诊断与处理专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(8): 572-577.
- [2] 刘振宽. 难治性哮喘发病机制及临床治疗进展[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(7): 867-869.
- [3] 隋博文, 王达, 翟平平, 等. 射干麻黄汤对哮喘小鼠气道重塑及Th17/CD4⁺CD25⁺Treg细胞的影响及机制研究[J]. 中国中医急症, 2017, 26(2): 204-207.
- [4] 隋博文, 翟平平, 李明虎, 等. 射干麻黄汤对急性哮喘小鼠模型IL-17A及IL-17F表达的影响[J]. 中医药学报, 2017, 45(4): 53-56.
- [5] 吴少丽. 射干麻黄汤加味辅治难治性哮喘的效果[J]. 实用临床医学, 2017, 18(2): 25-26, 33.
- [6] 冯奕超. 射干麻黄汤联合西药治疗痰瘀阻络型难治性哮喘随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(4): 73-74.
- [7] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 61-65.
- [8] 杨小琪, 李德天. 射干麻黄汤治疗难治性哮喘疗效分析[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(3): 130-131.
- [9] 刘正君. 射干麻黄汤用于治疗难治性哮喘效果评价[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(2): 60-60.
- [10] 朱金鑫. 射干麻黄汤治疗难治性哮喘患者98例疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(17): 47-48.
- [11] 吴娜娜, 张禹, 李梅霞. 射干麻黄汤治疗难治性哮喘患者的临床疗效研究[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(32): 184-185.
- [12] 孟国奇. 射干麻黄汤加味治疗难治性哮喘的疗效观察[J]. 光明中医, 2015, 30(10): 2141-2142.
- [13] 王晶波, 彭先祝, 隋博文. 射干麻黄汤加味治疗难治性哮喘33例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(10): 846-848.

(责任编辑:冯天保)