

益气活血法治疗特发性肺纤维化的 Meta 分析

史良恬¹, 王祺²

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁 沈阳 110034

[摘要] 目的: 评价益气活血法治疗特发性肺纤维化的临床有效性。方法: 通过检索 CNKI、VIP 及万方数据库中 2001—2015 年间益气活血法治疗特发性肺纤维化的临床 RCT 文献, 采用改良 Jadad 量表对入选文献进行质量评价, 并采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 7 篇文献进行分析, 共有病例 169 例。经 Meta 分析结果显示, 益气活血法在治疗特发性肺纤维化的临床有效率方面与西医治疗组具有差异性, 合并 OR 值为 3.08, 其 95%CI 为 [1.91~4.96], 2 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 在改善氧分压方面, SMD=3.27, 95%CI 为 [1.41~5.13], 益气活血组优于西医治疗组 ($P < 0.01$)。结论: 益气活血法治疗特发性肺纤维化疗效肯定, 且在临床有效率、改善氧分压方面优于西医治疗组。

[关键词] 特发性肺纤维化; 益气活血法; 临床 RCT 研究; Meta 分析

[中图分类号] R563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 02-0151-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.02.041

Meta-analysis of Qi-Tonifying and Blood-Activating Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

SHI Liangtian, WANG Qi

Abstract: **Objective:** To evaluate the clinical effectiveness of qi-tonifying and blood-activating therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. **Methods:** Based on the retrieval of China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, and Wanfang Database, literatures of clinical randomized controlled trials(RCT) about qi-tonifying and blood-activating therapy for idiopathic pulmonary fibrosis from 2001 to 2015 were selected. The quality of selected literatures was evaluated by modified Jadad scale, and the meta-analysis was conducted via Rev Man 5.3 software. **Results:** Seven pieces of literature including 169 cases were brought into the meta-analysis. Results showed that the difference was found in qi-tonifying and blood-activating therapy group and western medicine group for idiopathic pulmonary fibrosis in terms of clinical effective rate(combined odds ratio[OR], 3.08; 95% confidence interval[CI], 1.91 to 4.96), the difference being significant($P < 0.01$). From the perspective of the improvement of oxygen partial pressure, the sauter mean diameter was 3.27(95% CI, 1.41 to 5.13). The results indicated that qi-tonifying and blood-activating therapy group was superior to western medicine group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Qi-tonifying and blood-activating therapy is effective in treating idiopathic pulmonary fibrosis, which is superior to western medicine group in terms of clinical effective rate and the improvement of oxygen partial pressure.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis; Qi-tonifying and blood-activating method; Clinical randomized controlled trials (RCT) study; Meta-analysis

特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不明、特殊类型的纤维化性间质性肺疾病。本病病变部位局限在肺脏, 主要临床表现为刺激性干咳和进行性加重的呼吸困难, 而在病理上则多呈现为普通型间质性肺炎征象, 即弥漫性肺泡炎、肺泡结构紊乱及肺纤维化改

变。近年来本病因其发病率上升、治疗棘手、预后不佳等特点而备受关注。西医多以糖皮质激素、免疫抑制剂等为主要的治疗手段, 因其治疗效果尚无大的突破, 所以有医家另辟蹊径, 加强了对中医治疗本病的探讨。现代中医学中通常将本病归属于肺痿、肺痹等

[收稿日期] 2017-07-11

[基金项目] 辽宁省科技厅辽宁省博士启动基金 (20131056)

[作者简介] 史良恬 (1991-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治呼吸疾病。

[通信作者] 王祺, E-mail: 18940158867@163.com。

范畴,而益气活血法则是众多医家治疗特发性肺纤维化的共识^[1]。故近年来,临床上对于益气活血法治疗特发性肺纤维化的报道越来越多。基于此,笔者对所有涉及到本治法,且符合本文纳入标准的临床RCT研究进行客观的评价,为该病的临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 电子检索 CNKI、VIP 及万方数据库,以“肺纤维化”“益气活血法”为关键词,逻辑连接词为“与”检索 2001 年 1 月—2015 年 12 月的临床研究文献,并下载全文。

1.2 纳入标准 ①研究类型:所纳入的文献均为临床 RCT 研究。②研究对象:病历来源、年龄、性别不限;所选研究对象诊断标准均明确,西医诊断标准具体参考《特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)》或《特发性肺纤维化诊断及治疗国际性循证指南》;中医方面目前虽无关于该病的统一诊断标准,但要参考“肺痿”“肺痹”等相关诊断标准。③干预措施:治疗组采用益气活血法(具体不限),或合并西医常规治疗;对照组则为单纯的西医常规治疗。④结局指标:临床总有效率、氧分压。

1.3 排除标准 ①研究类型:非 RCT 研究、及重复发表的文献、理论研究、动物实验等非临床研究。②干预对象:无法判断文献质量或资料不全等影响判断者;③文献质量:统计方法不恰当或文献资料交代不清而无法进行疗效指标评价的研究。

1.4 评价方法

1.4.1 资料提取 由 2 位研究者独立完成资料的提取和初步筛选,先通过阅读文献题目及摘要,排除明显不符合本文纳入标准的文献。然后逐篇通读文献全文,根据本文的纳入标准确定要纳入的文献。最后将 2 人的纳入结果进行交叉核对,如果意见不一致,则经双方讨论解决或由第三者判断。

1.4.2 质量评价 通过改良 Jadad 量表评价文献的质量。从随机方案、随机化隐藏、盲法、退出与失访 4 个方面进行评价,采用 0~7 分记分法,1~3 分认定为低质量研究,4~7 分则为较高质量研究。根据此评价标准,先由 2 位研究者各自完成纳入文献的质量评价,然后再交叉核对,如果意见不一致,经双方讨论解决,若仍无法确定,则请教相关指导人员帮助判定。

1.5 统计学处理 利用 Excel 统计纳入文献的相应数据,并采用 Cochrane 协作网免费提供的 RevMan5.3 (Review Manager) 专用软件对统计的数据进行分析。分析过程中,笔者采用计数资料的优势比(Odds ratio, OR)作为合并统计量,计算其 95%可信区间(CI),并做森林图和漏斗图。首先对纳入的研究进行异质性检验分析,然后采用适当的 Meta 分析模型进行计算与推断。当 $P \geq 0.10$ 时,纳入研究间无异质性,需采用固定效应模型;当 $P < 0.10$ 时,纳入研究间存在异质性,则采用随机效应模型。若要了解文献的发表偏倚情况,则需进行漏斗图分析,当图形呈对称的倒漏斗状时,表明没有偏倚;反之,漏斗图不对称,则表明存在发表偏倚,提示结论不可靠。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出文献 152 篇,通过阅读题目和摘要排除 130 篇,最后通过通读全文排除 15 篇,最终入选文献 7 篇,共纳入病例 169 例。

2.2 纳入文献特征 见表 1。本研究 7 篇 RCT 文献基线可比性均较好,同时干预措施平行。研究中均用中药治疗组与西医对照组进行对比,疗程为 3 月~2 年。所有研究均报告了 2 组治疗后总有效率的对比,部分文献还涉及氧分压的对比。且经统计后发现,6 篇文献[2~5,7~8]均报告对照组不良反应多于治疗组。但亦有 1 篇文献[6]出现治疗组不良反应较多的现象,考虑受试者反应轻微,且经过中药适当加减后,受试者症状即见减轻,且重要安全指标(肝肾功及凝血机制)观察未见异常,故亦将其纳入本研究参与分析。

2.3 纳入文献质量 共纳入 7 篇 RCT 文献,根据改良 Jadad 量表对其进行评分,其中有低质量文献 5 篇,高质量文献 2 篇。7 篇文献中,文献[2]为随机对照试验,为 1 分;文献[3,6~7]为随机对照试验,并明确了脱失的例数及脱落原因,为 2 分;文献[5]为随机、双盲双模拟、阳性平行对照实验,但未进行具体描述,亦无退出与失访的描述,为 3 分;文献[4]明确地采用简单随机化方法,运用计算机产生随机数字,制成卡片,随机装入非透明信封中,严格进行分组及治疗,但其盲法原则未及退出与失访情况未明确提及,为 4 分;文献[8]采用随机数字表法进行了单中心、随机对照临床研究,并提及脱落者要注明原因,为 5 分。

2.4 效应指标分析 7 篇文献[2~8]均描述了有效率,

表1 纳入文献特征

文献	病例数		干预措施		疗程	结局指标	不良反应(例)	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组			治疗组	对照组
张桂才等 2014 ^[2]	30	30	虎芪活血煎	醋酸泼尼松	6月	有效率	2	10
孙雪松 2005 ^[3]	30	30	芪红汤加减	强的松	3月	有效率、氧分压	0	4
吕萌 2014 ^[4]	20	20	补气通络活血汤 + 西医常规治疗	西医常规治疗	3月	有效率、氧分压	-	-
孙增涛等 2007 ^[5]	13	7	肺通口服液	强的松	3月	有效率	-	-
谭支奎 2015 ^[6]	20	20	益气活血通络中药 + 西医对症治疗	西医对症治疗	2年	有效率	3	0
林琳 2007 ^[7]	29	29	肺纤通中药	激素治疗	3月	有效率、氧分压	0	7
纪燕 2015 ^[8]	27	27	益气活血散、瓜蒌薤白半夏汤 + 西医	西医内科治疗	6月	有效率、氧分压	3	5

4篇文献[3~4,7~8]描述了氧分压的改善情况。除此之外,文献[3~4,6~8]还从各症状积分情况、肺功能、胸部影像学、6 min 步行测试、生活质量调查等各方面的结果,进行统计学分析,得出益气活血组与西医治疗组相比具有显著性差异。本文将从有效率、氧分压方面对7篇研究进行Meta分析,具体如下。

2.4.1 有效率 纳入的7篇文献均有对治疗组与对照组的有效率进行比较,其中文献[2~4,6~8]2组的有效率具有明显差异,而文献[5]结果分析则显示2组的有效率无差异。对7项研究以临床有效率为效应尺度进行Meta分析,见图1。各研究间异质性检验: $\chi^2=0.47$,自由度为6, $P=1.00(P>0.10)$,表明7项研究的具有同质性,故应用固定效应模型进行汇总统计量。合并效应量OR=3.08,其95%CI为[1.91~4.96],即OR的95%CI上下限均>1,表明7项研究的合并效应量具有统计学意义($Z=4.60, P<0.01$),表明益气活血法在临床有效率方面明显优于其他对照组。

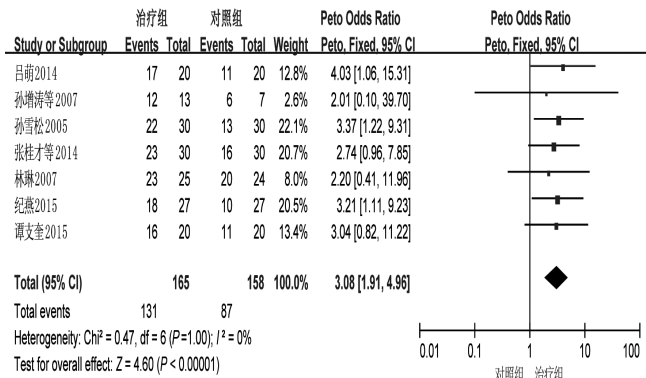


图1 益气活血组与对照组临床有效率的Meta分析

2.4.2 氧分压 共4篇文献[3~4,7~8]对治疗组与对照组的氧分压进行比较,以氧分压为效应尺度进行Meta分析,见图2。各研究间异质性检验: $\chi^2=2.49$,

自由度为3, $P=0.48(P>0.10)$,表明4项研究的具有同质性,故应用固定效应模型Peto法进行汇总统计量。合并效应量MD=3.27,其95%CI为[1.41~5.13],即MD的95%CI上下限均>1,表明7项研究的合并效应量具有统计学意义($Z=3.44, P<0.01$),可认为益气活血组在改善氧分压方面明显优于对照组。

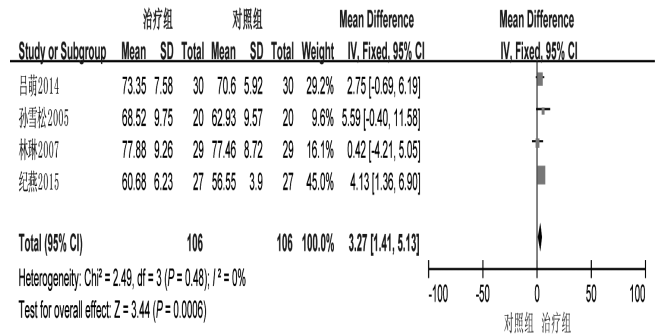


图2 益气活血组与对照组氧分压的Meta分析

2.4.3 漏斗图分析 见图3。通过对有效率作漏斗图分析,结果显示左右分布趋势大致对称,呈倒漏斗形,表明存在发表偏倚的可能性较小,结果较为稳定,结论具有可靠性。

2.5 不良反应 纳入的7篇文献中,2篇文献[4~5]未详细描述不良反应情况。另外5个治疗组,其中2篇文献[3,7]未出现不良反应;2篇文献[2,6]有胃肠道反应,经停药或调整剂量后恢复正常;1篇文献[8]出现1例肝功能异常,2例皮肤瘙痒。相对而言,5个对照组则情况较差:只有1篇文献[6]未出现不良反应;有2篇文献[2,7]出现血糖增高;2篇文献[3,7]出现转氨酶升高;2篇文献[2,8]有胃肠反应;1篇文献[8]有皮肤瘙痒及皮疹反应;还有1篇文献[2]出现肺内感染。根据5篇文献的不良反应,对益气活血组与对照组进行比较,差异有统计学意义($P<$

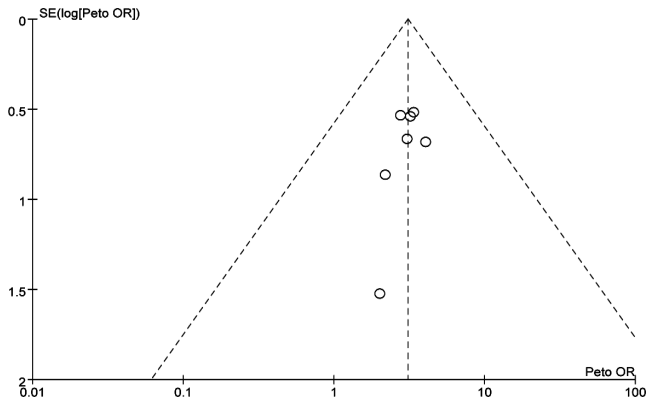


图3 益气活血组与对照组治疗特发性肺纤维化的临床有效率漏斗图分析

0.05), 说明益气活血组不良反应明显少于对照组。

3 讨论

IPF 多见于成年人, 尤以 40 岁以上为高发年龄, 以呼吸困难、咳嗽咳痰、发绀、杵状指等为主要临床表现, 病情进行性恶化, 严重影响患者生活质量, 最终因呼吸衰竭而死亡。目前对于该病的西医疗法主要分为非药物治疗及药物治疗。非药物治疗包括戒烟、氧疗、机械通气、肺康复、肺移植等。药物治疗则包括糖皮质激素、免疫抑制剂(环磷酰胺、环孢素 A、硫唑嘌呤等)、抗纤维化药物(吡非尼酮等)、抗氧化剂(牛磺酸等)、抗酸药物、抗凝药物等。但针对 IPF 目前尚无特效治疗药物, 故可以酌情考虑以辨证施治的原则, 应用中医药减轻 IPF 患者症状, 提高 IPF 患者的生活质量。中医学认为, IPF 病位主要在肺脾肾, 为本虚标实之证, 本虚多为气虚、阳虚, 标实则指外邪、痰浊、瘀血、热毒等致病因素, 而气虚血瘀是其病机重点, 故益气活血法逐渐成为众多医家治疗特发性肺纤维化的共识。目前常用的补气药有黄芪、白术、党参、甘草、冬虫夏草等; 常用活血药有丹参、当归、川芎、三七、桃仁、红花等。中药药理研究表明, 益气活血药既具有调节免疫的功能, 还能抑制肺

间质纤维化, 故临床上可以用此法对 IPF 进行干预。

本研究根据循证医学的要求, 采用 Meta 分析方法对益气活血法治疗 IPF 的临床有效率及氧分压进行分析。结果显示, 益气活血组在有效率、氧分压方面均优于对照组。但本文所入选文献较少, 病例较少, 且纳入文献质量有待考察, 这些均可能会影响到结果的客观性, 亦有可能增加选择性偏倚的风险。除此之外, 各文献用药及治疗方法不统一, 这样必定增加了各研究之间的差异性。因此, 上述分析结果还不能得出完全肯定的临床结论, 尚需进一步验证, 但本文仍具有一定的参考价值。且随着发病率的升高, 若以后能进行多中心、大样本的随机双盲对照研究, 则能够更客观地得出研究结果, 从而指导临床应用。

[参考文献]

- [1] 纪娟, 张念志. 浅析益气活血法治疗肺纤维化[J]. 光明中医, 2016, 31(5): 644-646.
- [2] 张桂才, 林敏, 乐进, 等. 虎芪活血煎治疗特发性肺纤维化的临床疗效[J]. 中医学报, 2014, 29(9): 1269-1270.
- [3] 孙雪松. 芪红汤治疗特发性肺间质纤维化临床观察及机理初步探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [4] 吕萌. 益气活血法治疗特发性肺间质纤维化(气虚血瘀型)的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [5] 孙增涛, 廉富, 魏葆琳, 等. 益气活血散结法治疗特发性肺纤维化临床与实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(7): 865-867.
- [6] 谭支奎. 益气活血通络法治疗特发性肺纤维化疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [7] 林琳. 中药肺纤通治疗特发性肺间质纤维化的临床和实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.
- [8] 纪燕. 中医益气豁痰逐瘀法治疗气虚血瘀型特发性肺纤维化的随机对照临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.

(责任编辑: 冯天保)