

补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力疗效和安全性 Meta 分析

赵钟辉^{1,2}, 王建伟², 高维², 张胜利², 郭蓉娟²

1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

[摘要] 目的: 对补中益气汤治疗重症肌无力的临床疗效及安全性进行系统评价。方法: 计算机检索 2007 年 1 月—2017 年 9 月中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、PubMed、Cochrane Library、科学引文索引 (SCI) 数据库, 选取临床随机对照试验, 对符合入选标准者采用 Cochrane 推荐的偏倚风险评估方法评价偏倚风险, 提取资料, 应用 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。结果: 最终纳入 13 项临床研究, 总病例数 795 例; 分析结果显示补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力与单纯应用常规西药比较, 治疗组有效率优于对照组, 差异有统计学意义 [OR=3.36, 95% CI (2.35, 4.81), $P < 0.000 01$]; 复发率方面治疗组低于对照组, 差异有统计学意义 [OR=0.11, 95% CI (0.04, 0.34), $P < 0.000 1$]; 治疗组的不良反应发生率也低于对照组, 差异有统计学意义 [OR=0.24, 95% CI (0.10, 0.54), $P=0.000 6$]。结论: 补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力能显著改善患者的临床症状、提高用药安全性; 由于纳入研究文献质量偏低, 有待高质量、大样本、随机对照双盲临床试验提供证据, 以进一步验证补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力的临床疗效和安全性。

[关键词] 重症肌无力; 补中益气汤; 疗效; 安全性; Meta 分析

[中图分类号] R746.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 06-0042-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.06.011

Meta-analysis on Curative Effect and Safety of Buzhong Yiqi Tang Combined with Routine Western Medicine for Myasthenia Gravis

ZHAO Zhonghui, WANG Jianwei, GAO Wei, ZHANG Shengli, GUO Rongjuan

Abstract: **Objective:** To systematically evaluate the clinical effect and safety of Buzhong Yiqi tang for myasthenia gravis. **Methods:** Searched for literature from January 2007 to September 2017 in Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform, VIP Chinese Journal Database (VIP), Chinese Biological Medical Disc (CBM), PubMed, Cochrane Library and Science Citation Index (SCI) Database. Selected clinical randomized controlled trials, adapted the assessment method of risk of bias recommended by Cochrane to evaluate risk of bias of patients who met the inclusion criteria and extracted the data. The meta-analysis was conducted via Review Manager 5.3 software. **Results:** Thirteen clinical studies were included, including 795 cases totally. The result showed that when compared the therapy of Buzhong Yiqi tang combined with routine western medicine for myasthenia gravis with that of simple routine western medicine, the effective rate in the treatment group was superior to that in the control group, the difference being significant [OR=3.36, 95% CI (2.35, 4.81), $P < 0.000 01$]; the recurrence rate in the treatment group was lower than that in the control group, the difference being significant [OR=0.11, 95% CI (0.04, 0.34), $P < 0.000 1$]; the incidence of adverse reactions in the treatment group was lower than that in the control group, the difference being significant [OR=0.24, 95% CI (0.10, 0.54), $P=0.000 6$]. **Conclusion:** The therapy of Buzhong Yiqi tang combined with routine western medicine for myasthenia gravis can effectively improve clinical symptoms of patients and improve safety of medication. However, due to the low quality of selected literature, the clinical effect and safety of Buzhong Yiqi tang for myasthenia gravis need to be verified through the literature of higher quality and larger sample as well as randomized controlled doubled-blinded clinical trials.

Keywords: Myasthenia gravis; Buzhong Yiqi tang; Clinical effect; Safety; Meta-analysis

[收稿日期] 2017-10-14

[基金项目] 北京中医药大学新奥优秀传承团队项目 (1000062720028/010); 北京市中医管理局王永炎名医传承工作站项目; 北京中医药大学东方医院人才培养计划项目

[作者简介] 赵钟辉 (1992-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医治疗脑病的基础与临床。

[通信作者] 郭蓉娟, E-mail: dfguorongjuan@163.com。

重症肌无力是一种由乙酰胆碱受体抗体(AchRab)介导的、细胞免疫依赖及补体参与并引起神经-肌肉接头传递障碍的获得性自身免疫性疾病。其主要临床表现为骨骼肌无力、易疲劳,活动后加重,休息和应用胆碱酯酶抑制剂后症状明显缓解。目前治疗以胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制药、丙种球蛋白、血浆置换、胸腺摘除手术等方法为主^[1]。但尚无标准化治疗方案,且不良反应多,部分患者疗效欠佳或(和)不能耐受^[2]。中西医结合治疗本病取得了明显的疗效,很大程度上缓解了单纯应用西药治疗重症肌无力的副作用,相对西医的单纯疗法有明显优势^[3],临床上常以补中益气汤治疗本病并取得了良效^[4]。为进一步为临床治疗提供依据,笔者现收集补中益气汤联合常规西药治疗MG的临床随机对照试验进行系统评价,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),对于是否应用盲法无要求,病例资料完整,研究国家与地区不限,语言限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 临床诊断为重症肌无力的患者,不受种族、性别、年龄的限制,诊断符合2012年《重症肌无力诊断和治疗中国专家共识》^[5]。

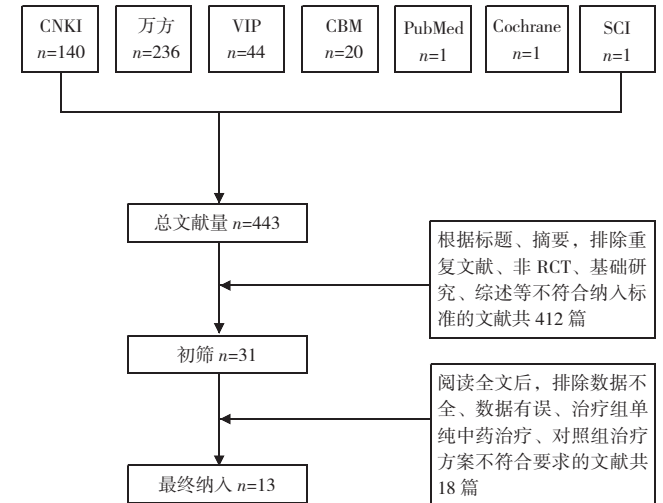
1.1.3 干预措施 对照组:西医内科常规治疗,包括应用胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素,或者二者联用;治疗组:在对照组治疗的基础上应用补中益气汤或其加减方,对补中益气汤方的剂型、用量无限制。2组的其他干预措施一致,具体定义为补中益气汤及其加减方以外的其他非中医治疗。用药时间不少于5周。

1.1.4 结局指标 ①有效率,至少应用下列标准中的一项:王秀云等^[6]有关重症肌无力患者的临床评分法、国家中医药管理局1994年《中医病证诊断疗效标准》、卫生部1995年《中药新药治疗重症肌无力临床研究指导原则》;②复发率;③不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①肌无力危象患者,或行胸腺外科切除、丙种球蛋白注射、血浆置换治疗的患者;②配合其他中药制剂和(或)针灸、按摩等其他特殊治疗方法者;③非临床随机对照试验研究,如自身对照、回顾性研究、综述,或研究数据有误、不全者;④动物试验及细胞组织等基础研究。

1.2 检索策略 通过计算机系统检索国内外发表的相关文献资料,主要检索的中英文数据库有:中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library、科学引文索引(SCI)数据库。中文检索主题为“重症肌无力”“痿症”“上睑下垂”“胞睑下垂”“补中益气”;英文检索主题为“Myasthenia Gravis”“Myasthenia Gravis, Ocular”“Ocular Myasthenia Gravis”“Myasthenia Gravis, Generalized”“Gener-

alized Myasthenia Gravis”“buzhong yiqi decoction”“buzhongyiqi decoction”“buzhongyiqi tang”“buzhong yiqi tang”。限定发表时间为2007年1月—2017年9月,根据不同数据库情况进行主题词联合关键词、自由词综合检索,同时根据检索到的文献后列出的参考文献进行进一步检索,确保检索的系统性和完整性。



1.3 质量评价与资料提取

1.3.1 偏倚风险评价 根据Cochrane协助网推荐的偏倚风险评估方法,由2名研究者独立对纳入的文献进行评估,不一致处由两人商议解决,评价内容具体包括以下7个方面:①随机分配方案:详细描述产生随机分配序列的方法;②分配方案隐藏:详细描述隐藏随机分配序列的方法;③盲法:描述对受试者或试验人员实施盲法的方法;④结果评估设盲:描述对处理研究资料及数据的人员实行盲法的方法;⑤结果数据的完整性:报告每个主要结局指标的数据完整性,包括失访和退出的数据;⑥选择性报告研究结果:描述选择性报告结果的可能性;⑦其他偏倚来源:除以上6点外,是否存在其他引起偏倚的因素。每个条目分为“高风险”“低风险”“不确定”3个偏倚风险等级。

1.3.2 资料提取 由2名研究者独立筛选文献,根据纳入与排除标准,通过阅读题目和摘要对检索结果进行初步筛选,交叉核对,如遇分歧则由两人商议解决。提取的资料包括第一作者、发表年份、样本量、患者基本信息、基线情况、随机方法、干预措施、疗程、结局指标等。

1.4 统计学方法 采用Cochrane协作网提供的Review Manager 5.3统计软件进行数据统计分析。采用比值比(OR)及其95%可信区间(CI)作为效应分析统计量。以 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P > 0.05$, $P \leq 50\%$),采用固定效应模型合并效应量分析;反之,则采用随机效应模型合并效应量分析,然后采用敏感性分析检测Meta分析结果稳定性,采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献概况 各个数据库共检索出 443 篇文献, 其中中文文献 442 篇, 英文文献 1 篇, 经去除重复文献, 阅读标题、摘要, 排除明显不符合纳入标准的文献后获得 31 篇文献,

通读全文后排除数据有误、治疗方案不符合要求的文献后, 最终获得 13 篇文献[7~19], 纳入文献基本信息见表 1。纳入的随机对照试验全部为中文文献, 总病例数为 795 例, 其中治疗组 399 例, 对照组 396 例。

表 1 纳入文献基本信息

纳入研究	样本量 E/C	性别 M/F	年龄 E/C Mean±SD or(min, max)	基线	随机方法	疗程	干预措施	
							治疗组	对照组
陈细玲 2016	30/30	36/24	7.4±3.6/7.8±4.2	可比	随机数字表	2月	补中益气丸+对照组	溴吡斯的明
杨丽丽 2016	20/20	17/23	42.7±17.2/43.2±16.7	可比	未提及	12周	补中益气汤加減+对照组	溴吡斯的明
闫洁 2016	20/20	17/23	43.7±17.1/43.5±16.8	可比	随机数字表	12周	补中益气汤加減+对照组	溴吡斯的明
汪亚群 2012	30/30	20/40	未提及	可比	未提及	180天	补中益气汤加減+对照组	溴吡斯的明
祖丽华 2015	25/25	31/19	32.4±2.2	可比	随机数字表	8周	补中益气汤加減+对照组	泼尼松
陈伟 2013	34/32	31/35	20.8±21.2	可比	未提及	6周	补中益气汤加減+对照组	泼尼松
马腾 2013	36/36	41/31	(2, 12)/(3, 12)	可比	未提及	3月	补中益气汤+对照组	强的松
罗晓斌 2016	30/30	31/29	42.3±10.9/43.1±12.3	可比	未提及	180天	补中益气汤加減+对照组	适量激素(具体不详)
黄德 2013	14/14	13/15	(14, 65)/(13, 68)	可比	未提及	3月	补中益气汤加減+对照组	泼尼松+溴吡斯的明
吕国雄 2010	26/26	27/25	(12, 60)/(10, 58)	可比	未提及	3月	补中益气汤加減+对照组	强的松+溴吡斯的明
杨俊红 2008	28/28	27/29	(9, 69)/(8, 70)	可比	未提及	3月	补中益气汤加減+对照组	强的松+溴吡斯的明
欧阳泉 2007	30/30	25/35	28.2±7.56/27.5±7.61	可比	未提及	5~6周	补中益气汤加減+对照组	强的松+溴吡斯的明
张莉 2007	76/75	90/61	(1.5, 12)	未提及	未提及	不固定	补中益气丸+对照组	强的松+吡啶斯的明

注: E: 治疗组, C: 对照组, M: 男性, F: 女性

2.2 方法学质量评价 根据 Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评估方法, 所纳入的 13 项研究均描述采用随机分组, 其中 3 项研究描述了按照随机数字表分组, 其余 10 项研究均未描述具体分组方法。所有研究均未提及随机分配隐藏以及对受试者、实验人员及资料分析人员实行盲法; 所有研究均未描述研究病例失访情况, 资料数据完整; 所有研究均无明显选择性描述情况, 故选择性描述报告可能性低。综上所述, 不能排除本研究存在偏倚的可能性。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 见图 1。13 项研究均报道了补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力的临床有效性。各研究无统计学异质性($P=0.34$, $I^2=10%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果如图 2 显示, 在治疗重症肌无力的有效率方面, 补中益气汤联合常规西药优于单纯应用常规西药, 差异有统计学意义[OR=3.36, 95%CI(2.35, 4.81), $P<0.000 01$]。

2.3.2 复发率 2 项研究报道了补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力的复发率。该 2 项研究无统计学异质性($P=0.97$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果如图 2 显示, 在对重症肌无力患者的治疗过程中, 补中益气汤联合常规西药相比单纯应用常规西药, 可降低该病的复发率, 差异有统计学意义[OR=0.11, 95%CI(0.04, 0.34), $P<0.000 1$]。

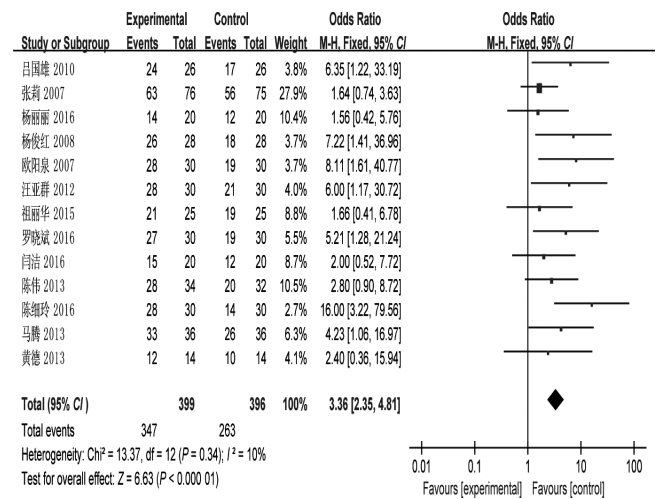


图 1 有效率比较森林图

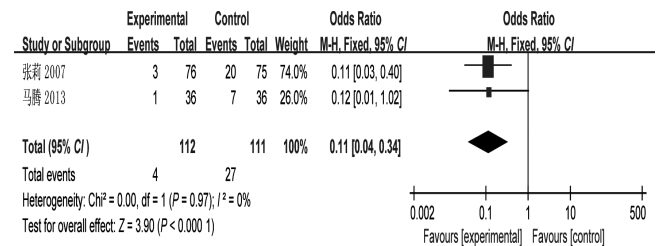


图 2 复发率比较森林图

2.3.3 不良反应发生率 3项研究报道了补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力的不良反应,包括激素性肥胖及消化道症状。该3项研究无统计学异质性($P=0.76, I^2=0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果如图3显示,在重症肌无力患者的治疗过程中,补中益气汤联合常规西药相比单纯应用常规西药,可降低该病的不良反应发生率,差异有统计学意义[OR=0.24, 95%CI(0.10, 0.54), $P=0.0006$]。

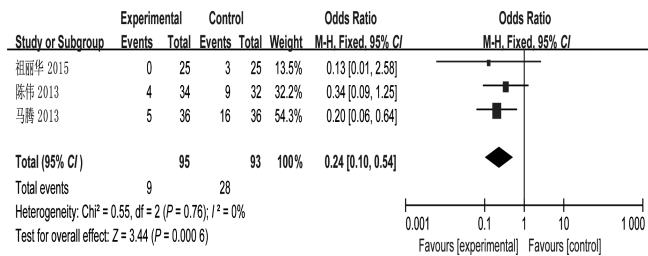


图3 不良反应发生率比较森林图

2.4 发表偏倚 以补中益气汤治疗重症肌无力的有效率 OR 值做漏斗图以分析研究中潜在的发表偏倚,结果如图4显示,纳入的研究呈非对称分布,提示存在发表偏倚。可能与试验研究者不愿发表阴性结果、纳入的研究质量偏低有关。

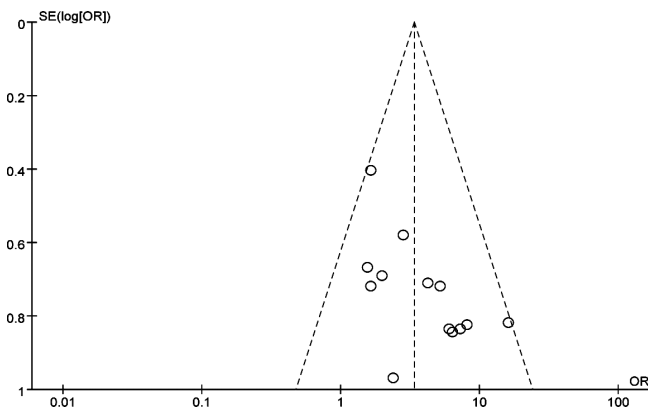


图4 2组临床疗效比较漏斗图

2.5 敏感性分析 在补中益气汤治疗重症肌无力的有效率、复发率、不良反应发生率研究中,经过逐一排除某研究重新进行 Meta 分析后的结果与未排除前比较,改变不明显。同时,将固定效应模型改为随机效应模型,有效率研究结果为[OR=3.27, 95%CI(2.19, 4.87), $P < 0.0001$],复发率研究结果为[OR=0.11, 95%CI(0.04, 0.34), $P < 0.0001$],不良反应发生率研究结果为[OR=0.24, 95%CI(0.11, 0.55), $P=0.0008$]。然后在固定效应模型下,分别剔除权重最大和最小的研究,有效率研究结果分别为[OR=4.03, 95%CI(2.68, 6.05), $P < 0.0001$]、[OR=3.01, 95%CI(2.08, 4.37), $P < 0.0001$],而原结果为[OR=3.36, 95%CI(2.35, 4.81), $P < 0.0001$],有效率及各研究异质性均无明显变化。提示结果较为稳定,敏感性较低,补中益气汤治疗重症肌无力的 Meta 分析结果相对稳定。

3 讨论

重症肌无力在中医学属于痿证的范畴,早在《内经》中已提出“治痿独取阳明”的治疗原则。《太平圣惠方》曰:“脾胃者,水谷之精,化为气血,气血充盛,营卫流通,滋养身形,荣以肌肉也。”肌肉维持正常的功能需要脾胃化生精微物质的濡养,若脾胃运化失职,气血运化不足,则肌肉筋脉失养,进而出现身体乏力,周身肌肉萎废,故调理脾胃对于本病尤为重要。补中益气汤是补益脾胃、益气升提的经典方,方中黄芪补气升阳,人参、白术、甘草益气补脾,配合陈皮疏理气机,当归补血和营,升麻、柴胡协同升举清阳,常用于脾胃虚弱、肢软乏力、中气下陷、气虚发热等症状。现代研究发现,补中益气汤中存在一种新型的胆碱酯酶抑制物^[20]。也有研究认为,补中益气汤治疗重症肌无力的机制可能是通过其免疫抑制作用使细胞免疫及体液免疫都发生了变化^[21]。这些结果都说明了补中益气汤通过调节机体的免疫功能,从而起到治疗作用。而补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力的疗效及安全性系统评价,目前尚未见报道。因此,本研究通过分析有效率、复发率及不良反应发生率3个指标,采用 Cochrane 系统评价员手册推荐的 Meta 分析方法系统评价了补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力的疗效及安全性。

Meta 分析结果表明,补中益气汤联合常规西药在治疗重症肌无力的临床疗效方面优于对照组,且复发率及不良反应发生率低于对照组,提示本治疗方案能显著改善患者的临床症状,提高用药安全性,是治疗重症肌无力的有效方案。

与既往已发表研究相比,本研究集中纳入了补中益气汤联合常规西药治疗重症肌无力的临床随机对照试验,在有效率基础上同时将复发率和不良反应发生率作为研究指标,同时也有更为具体的治疗方案。但本研究仍然存在着许多局限性:①纳入文献质量普遍偏差,在13篇纳入文献中只有3篇提到采用随机数字表法进行随机,余研究均未提及随机方法,且所有研究均未提及盲法及分配隐藏;②各研究治疗组采用补中益气汤作为底方,3项研究采用原方,余研究用药均有不同程度的随证加减,导致实际应用中药种类、剂量不同;③对照组均采用常规用药治疗,但具体用药类型不同,其中4项研究单纯应用胆碱酯酶抑制剂,4项研究单纯应用糖皮质激素,余5项研究采用胆碱酯酶抑制剂联合糖皮质激素,导致各研究的用药剂量、频次不统一;④各研究用药时间从5周~6月不等,从而造成各观察结果之间的差异性;⑤各研究的临床有效率衡量标准不统一,且目前缺乏国内外广泛认可的标准;⑥在评价复发率及不良反应发生率方面,涉及该2项指标的研究数量过少,存在 Meta 分析结果不准确性的可能。

综上所述,虽然本研究存在诸多的局限性,会对 Meta 分析结果造成不同程度的影响,但所得结论对临床仍然具有一定的参考价值。期待今后开展更多设计合理、执行严格、多中心、大样本、高质量的研究,以进一步验证补中益气汤联合常

规西药治疗重症肌无力的疗效和安全性,为临床指导用药提供高质量的证据。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国免疫学会神经免疫学分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 934-940.
- [2] 高洁, 楚兰, 张艺凡. 重症肌无力药物治疗进展[J]. 转化医学杂志, 2016, 5(1): 55-58.
- [3] 接明明, 黄晓军, 万彦婷. 重症肌无力的中医药治疗研究进展[J]. 武警医学, 2017, 28(4): 407-409.
- [4] 赵凯, 刘小斌, 赵文光. 治疗重症肌无力的中医辨证及现代研究方法概述[J]. 医学信息, 2014, 27(3): 543-544.
- [5] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(6): 401-408.
- [6] 王秀云, 许贤豪, 孙宏, 等. 重症肌无力病人的临床绝对评分法和相对评分法[J]. 中华神经科杂志, 1997, 30(2): 24-27.
- [7] 陈细玲, 石敏. 溴吡斯的明联合补中益气丸治疗气血不足型重症肌无力患儿 30 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2016, 12(4): 34-37.
- [8] 杨丽丽. 加味补中益气汤对脾肾两虚型重症肌无力(MG)患者的临床疗效及 Th17 细胞的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [9] 闫洁. 加味补中益气汤对重症肌无力患者临床疗效及体液免疫因子的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [10] 祖丽华. 补中益气汤辨证加减联合激素治疗重症肌无力的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(28): 76-77.
- [11] 黄德. 补中益气汤治疗重症肌无力的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(7): 46.
- [12] 陈伟, 徐兵, 付耀武, 等. 大剂量补中益气汤联合泼尼松治疗重症肌无力临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(3): 235-236.
- [13] 马腾. 补中益气汤加减配合西药治疗儿童重症肌无力性上睑下垂 36 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(3): 283-284.
- [14] 汪亚群, 江霞, 余丹凤, 等. 中西医结合治疗重症肌无力 30 例[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(3): 190-191.
- [15] 吕国雄, 徐秀梅. 健脾益气法治疗眼肌型重症肌无力 26 例[J]. 江西中医药, 2010, 41(6): 58-59.
- [16] 杨俊红. 健脾益气法治疗重症肌无力临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(10): 1242-1243.
- [17] 欧阳泉. 中西药结合治疗重症肌无力 30 例[J]. 中外医疗, 2007, 26(18): 23-24.
- [18] 张莉, 吴进, 王莉, 等. 中西医结合治疗儿童眼肌型重症肌无力 76 例[J]. 深圳中西医结合杂志, 2007, 17(3): 173-174.
- [19] 罗小斌. 激素联合补中益气汤辨证加减治疗重症肌无力的疗效分析[J]. 医学信息, 2016, 29(7): 108-109.
- [20] Cui L, Wang Y, Liu Z, et al. Discovering new acetylcholinesterase inhibitors by mining the buzhongyiqi decoction recipe data[J]. J Chem Inf Model, 2015, 55(11): 2455-2463.
- [21] 董婷, 李静, 杨文明, 等. 补中益气汤治疗重症肌无力临床研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(2): 212-213.

(责任编辑: 冯天保)