

四妙散为主方治疗痛风性关节炎疗效与安全性的系统评价

杜明瑞^{1*}, 郭志忠², 冯福海¹

(1. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000; 2. 河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**评价四妙散为主方治疗痛风性关节炎的临床疗效及安全性。**方法:**计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM), 中国学术期刊全文数据库(CNKI), 中文科技期刊数据库(VIP), 万方数据库, PubMed, EMBASE, 搜集四妙散为主方的中药方剂与西药对比治疗痛风性关节炎的随机对照试验;采用Cochrane系统评价的方法评价纳入文献的质量,使用Revman 5.2统计软件对纳入的文献进行Meta分析。**结果:**共纳入13个随机对照试验,涉及1 017例患者,Meta分析结果显示,以四妙散为主方的中药方剂治疗痛风性关节炎的总有效率优于西药组,合并的OR值分别为2.28, 95% CI(1.54, 3.37);不良反应发生率少于西药组,合并的RR值为0.12, 95% CI(0.07, 0.23)。**结论:**四妙散为主方治疗痛风性关节炎的临床疗效及安全性较西药均有一定优势。由于纳入研究的方法学质量存在中度选择性偏倚的可能性,可能影响结果真实性,因此上述结论还有待开展更多高质量、大样本、随机双盲临床对照试验来验证。

[关键词] 四妙散; 痛风性关节炎; 系统评价; Meta分析

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0212-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130212

Systematic Evaluation on Efficacy and Safety of Simiao San as Main Prescription for Gouty Arthritis

DU Ming-rui^{1*}, GUO Zhi-zhong², FENG Fu-hai¹ (1. First Affiliated Hospital of Henan Traditional Chinese Medical College, Zhengzhou 450000, China; 2. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy and safety of Simiao San as the main prescription for gouty arthritis. **Method:** CBM, CNKI, VIP database, Wanfang database, PubMed and EMBASE were searched by computer for randomized controlled trials of Simiao San as the main prescription for gouty arthritis compared with western medicine. The quality of literatures was evaluated by using Cochrane system and Meta-analysis was performed by using Revman (version 5.2). **Result:** A total of 12 trials involving 937 patients were included. The Meta-analysis showed that the efficiency of Simiao San as the main prescription for gouty arthritis were better than using western medicine with [OR = 2.28, 95% CI (1.54, 3.37)]. The rate of adverse drug reaction using Simiao San as the main prescription was less than using western medicine with [OR = 0.12, 95% CI (0.07, 0.23)]. **Conclusion:** Compared with western medicine, Simiao San as the main prescription for gouty arthritis showed higher efficiency and safety.

[Key words] Simiao San; gouty arthritis; systematic evaluation; Meta-analysis

痛风性关节炎是由于嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少引起血尿酸增高,尿酸盐结晶沉积于关节及周围软组织引起的非特异性炎症反应。临床表现为关节红肿热痛、活动受限,反复发作导致关节变形、功能障碍。痛风在我国的发病率0.34%^[1],由于饮食结构及生活环境的改变,人们对高嘌呤、高蛋白、高脂肪大量摄入,痛风发病率逐年升高且有低龄化趋势,特别是在我国东南沿海地区,痛风和高尿酸血症成

为一种常见疾病。目前本病的治疗主要以促进尿酸排泄和抑制尿酸合成药物控制高尿酸血症,常用药物为秋水仙碱、别嘌醇等,但由于其胃肠道反应、肝肾损伤、骨髓抑制等不良反应,使临床应用受到一定限制。我国传统医学在本病的治疗方面有丰富的临床经验,中医认为“湿”、“热”、“毒”是本病的重要病机特点,有研究表明中药治疗痛风性关节炎的有效率及安全性均优于西药^[2]。四妙散是清热利湿解毒的

[收稿日期] 20150107(020)

[基金项目] 2015年度高校重点科研项目(151336004)

[通讯作者] *杜明瑞,硕士,主治医师,从事中医药对风湿疾病的诊治研究, Tel:18638006639, E-mail:dumingrui@126.com

经典方剂,已有临床研究显示其用于痛风性关节炎的治疗可改善关节症状,降低血尿酸,且不良反应较少,取得了较好的临床疗效,但尚无系统评价的相关研究,本研究搜集四妙散为主方的中药方剂与西药对比治疗痛风性关节炎的随机对照试验,系统评价其有效性及安全性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT), 无论是否使用盲法,语种不限。②研究对象:按照诊断标准确诊为痛风性关节炎的患者,种族、国籍、地域、年龄不限,纳入研究失访率不超过 20%。③干预措施:治疗组为四妙散为主方的中药方剂口服或兼外用,但不得加用任何西药;对照组为常规西药,不得加用任何中药。④治疗组和对照组均有明确的疗程。⑤有规范的疗效评价指标。

1.1.2 排除标准 ①无法获得全文的文献。②同一作者一文多投,只采用 1 篇。③治疗组含西药或对照组含中药。④治疗组与对照组样本量差距超过 50%。⑤研究设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交代不清等)。⑥综述性文献、动物实验、病例观察报道、专家评述。

1.2 文献检索 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM),中国学术期刊全文数据库(CNKI),中文科技期刊数据库(VIP),万方数据库,PubMed,EMbase,所有数据库检索均从建库到 2014 年 12 月。追查已纳入文献的参考文献,以尽可能纳入相关研究,使漏检的可能性降低,对于信息不全的文献手工检索相关杂志。中文检索主题词包括“四妙散”,“四妙汤”,“四妙丸”,“清热利湿解毒”,“痛风性关节炎”,“关节炎,痛风”;英文检索词包括“simiaosan”,“gouty arthritis”,“gout, arthritis”等。

1.3 文献筛选 由 2 名研究者分别独立阅读文献进行筛选,先阅读所获文献的题目及摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,对有分歧而难以确定其是否纳入的文献通过讨论或咨询第 3 位研究者决定其是否纳入。

1.4 结局指标 参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[3] 疗效评价标准进行拟定。治愈:患者的全部临床症状和体征完全消失,关节功能完全恢复正常,临床检查显示血尿酸、血沉指标均恢复正常;显效:患者临床主要症状消失,同时关节功能基本恢复正常,可以参加正常工作以及劳动,检查显示血尿酸值出现了明显降低;有效:患者的主要临床症状基本消失,关节功能出现了较为显著的进步,生活可以自理,检查显示血尿酸值出现了一定程度的降低;无效:治疗后和治疗前相比,各方面均未出现明显好转或者恶化。或 1994 年《中医病症诊断疗效标准》^[4] 进行拟定。显效:关节红、肿、热、痛消失,活动自如;有效:关节红、肿、热、痛消减;无效:关、节、红、肿热痛改善不明显,活动仍受限。

1.5 资料提取及质量评价 提取数据包括第一作者、发表

时间、干预措施、结局指标、基线比较等。按照 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.1^[4] 中 RCT 的偏倚风险评价标准评价纳入研究的方法学质量,其具体内容包括:①随机分配方法;②分配隐藏;③是否采用盲法;④结果数据的完整性;⑤有无选择性报告研究结果;⑥有无其他偏倚来源 6 个方面,每条指标采用“低度偏倚”、“不清楚”、“高度偏倚”进行评价。

1.6 统计学方法 统计分析采用国际 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.2 统计软件对纳入的文献进行 Meta 分析。对纳入的研究采用卡方检验进行异质性检验,当结果 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.10$ 时提示各研究间异质性较小,选用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $I^2 > 50\%$, $P < 0.10$ 时提示各研究间有明显异质性,分析异质性产生的原因,若无法判断异质性的来源,选用随机效应模型进行 Meta 分析。对于显效率、总有效率不良反应发生率的效应评价采用比值比(odds ratio, OR)或风险比(risk ratio, RR),以 95% 可信区间(confidence interval, CI)为效应尺度。利用 Revman 5.2 统计软件绘制漏斗图,评估发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究的基本特征 初检获得文献 389 篇(含中文文献 386 篇,英文文献 3 篇),根据文献纳入标准和排除标准,经逐一筛选、评价,最终纳入 13 篇 RCT^[6-17] 文献,均为中文文献,文献筛选流程及结果,见图 1。涉及 1 017 例患者,每篇文献中试验组和对照组患者的性别、年龄、病程等一般情况无显著性差异,基线相似。13 篇文献均对疗效进行了评价,总有效例数包括治愈、显效、有效例。纳入研究的基本情况,见表 1。

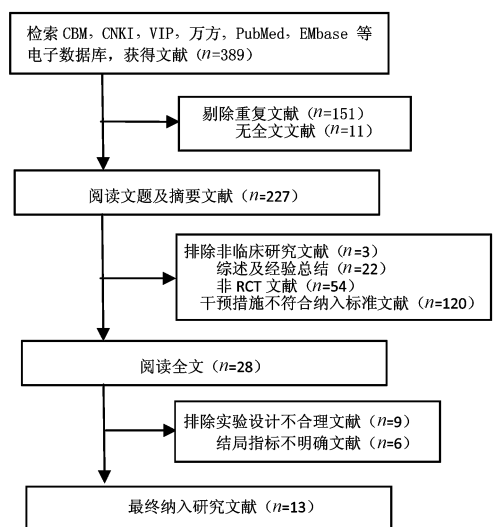


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Flow chart of literatures retrieval

2.2 纳入研究方法学质量评价 所有纳入研究随机方法除刘梦渊^[16]为“掷硬币法”,张秋霞^[17]为“顺序均衡法”,其余全部为“不清楚”;分配隐藏均为“不清楚”;盲法均为“无”;

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 Basic data of included trials

纳入研究	治疗组			对照组			疗程
	例数	总有效 /例	干预措施	例数	总有效 /例	干预措施	
范雪瑾 2002 ^[6]	53	50	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	46	44	秋水仙碱 ¹⁾	10 d
孙劲松 2006 ^[7]	36	33	新加四妙汤(日 1 剂,水煎服)	28	19	苯溴马隆(50 mg/次,1 次/d),布洛芬 (300 mg/次,2 次/d)	4 周
牛森 2008 ^[8]	52	50	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	47	37	秋水仙碱 ¹⁾	1 周
王宇光 2008 ^[9]	36	32	加味四妙散(日 1 剂,水煎服+外敷)	36	27	别嘌醇(0.25/次,1 次/d)	2 周
赵柏庆 2008 ^[10]	41	32	加味四妙散(日 1 剂,水煎服+外敷)	40	31	秋水仙碱 ¹⁾ ,别嘌醇(0.1/次,3 次/d)	4 周
余姗姗 2008 ^[11]	40	38	清热利湿解毒自拟方(日 1 剂,水煎服)	40	34	尼美舒利(0.1/次,1 次/d),别嘌醇 (0.1/次,3 次/d)	2 周
石向欣 2009 ^[12]	50	50	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	50	48	秋水仙碱 ¹⁾ ,双氯芬酸(50 mg/次,2 次/d)	2 周
王华杰 2009 ^[13]	90	82	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	88	82	秋水仙碱 ¹⁾ ,苯溴马隆(50 mg/次,1 次/d)	2 周
贾金进 2010 ^[14]	28	26	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	26	23	秋水仙碱 ¹⁾	2 周
黄松 2011 ^[15]	40	38	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	40	37	秋水仙碱 ¹⁾	2 周
刘梦渊 2011 ^[16]	30	28	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	30	27	尼美舒利(0.1/次,1 次/d),别嘌醇 (0.1/次,2 次/d)	3 周
张秋霞 2012 ^[17]	38	35	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	40	29	秋水仙碱(2 mg/次,2 次/d),别嘌醇 (0.1/次,3 次/d)	1 周
龚黎明 2014 ^[18]	27	25	四妙散加味(日 1 剂,水煎服)	27	17	秋水仙碱 ¹⁾	2 周

注:秋水仙碱¹⁾,口服秋水仙碱首剂 1.0 mg,以后每 2 h 服 0.5 mg,直到疼痛缓解或出现严重胃肠反应时,改为维持量 0.5 mg,每日 3 次;两组基线比较均为相似。

结果完整性均为“是”;选择性报告偏倚均为“不清楚”;其他偏倚的可能性均为“中度”。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 纳入的 13 篇文献均对治疗组和对照组的总有效率作了评价,各组间异质性显示 $P = 0.27, I^2 =$

17%,表明各研究间无明显异质性,采用固定效应模式进行 Meta 分析。合并效应量 [OR = 2.28, 95% CI (1.54, 3.37)]; 合并效应量的检验 $Z = 4.10 (P < 0.000 1)$,表明以四妙散为主方的中药方剂治疗痛风性关节炎的总有效率优于西药组,见图 2。

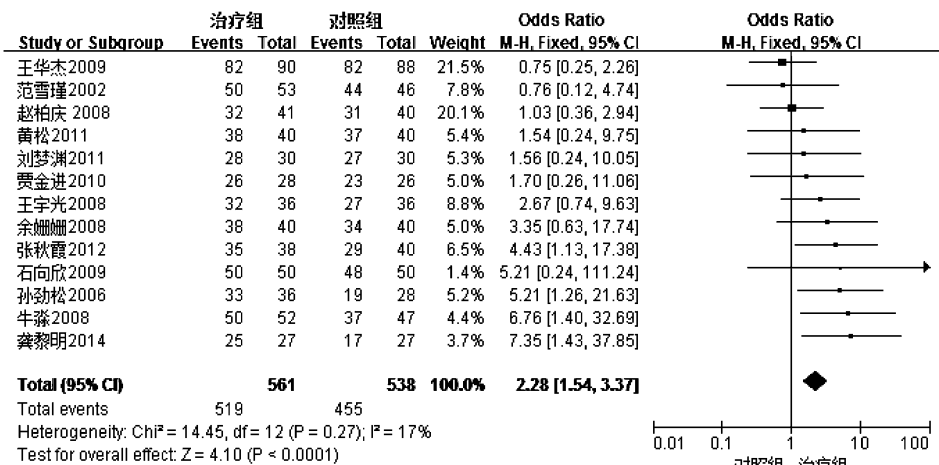


图 2 四妙散为主方的中药方剂与西药治疗痛风性关节炎总有效率比较的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of efficacy of Simiao San as main prescription compared with western medicine for gouty arthritis

2.3.2 不良反应发生率 纳入的 13 篇文献中有 7 篇^[10,11,13-15,17,18] 文献总结了治疗组和对照组的不良反应情况,各组间异质性显示 $P = 0.78, I^2 = 0\%$,表明各研究间无明显异质性,采用固定效应模式进行 Meta 分析。合并效应量 $[RR = 0.12, 95\% CI(0.07, 0.23)]$; 合并效应量的检验 $Z = 6.85 (P < 0.00001)$,表明以四妙散为主方的中药方剂治疗痛风性关节炎的不良反应发生率少于西药组,见图 3。

张秋霞等^[17]报道,对照组出现 3 例恶心呕吐,治疗组未见不良反应;王华杰等^[13]报道对照组有 7 例出现不同程度

胃及腹部不适感,2 例出现皮疹,3 例出现肝功异常,治疗组有 2 例出现轻微腹胀、腹泻;贾金进等^[14]报道对照组有 5 例患者出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,治疗组无不良反应报告;赵庆柏等^[10]报道对照组有 38 例出现腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应,1 例出现骨髓抑制,治疗组有 3 例出现恶心、腹泻症状;龚黎明等^[18]报道对照组中有 3 例出现了恶心、呕吐症状,胃痛 2 例,皮疹、眩晕各 1 例,治疗组仅 1 例患者出现了轻微的恶心、呕吐症状。余姗姗等^[11]报道对照组胃肠道反应 8 例,皮疹、瘙痒 3 例;治疗组有 1 例出现胃肠道反应。

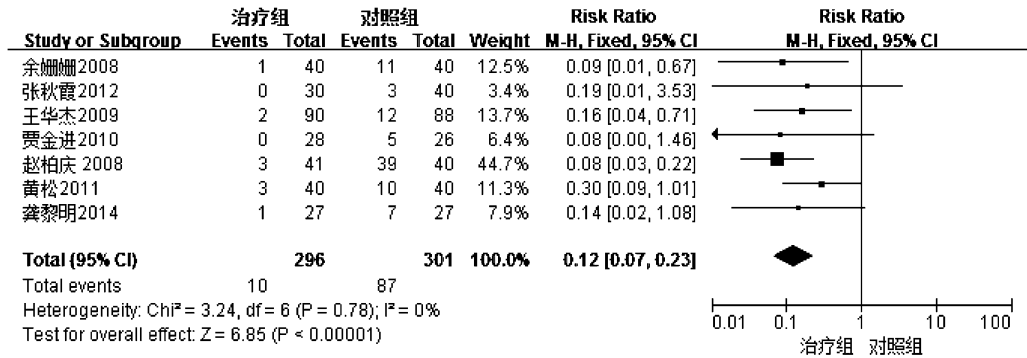


图 3 四妙散为主方的中药方剂与西药治疗痛风性关节炎不良反应发生率比较的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of rate of adverse drug reaction of Simiao San as main prescription compared with western medicine for gouty arthritis

2.4 发表偏倚评估检测 绘制漏斗图 (funnel plot) 是识别发表性偏倚的常用方法之一。对纳入的 13 篇 RCT 研究的总有效率为基准,以 OR 值为横坐标,以总有效率的标准误 (logOR) 为纵坐标利用 Revman 5.2 统计软件绘制漏斗图分析是否存在发表性偏倚。结果显示漏斗图中沿垂直线左右分布不对称,提示可能存在发表偏倚,见图 4。

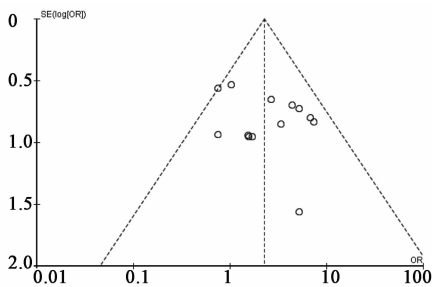


图 4 总有效率漏斗分析

Fig. 4 Funnel plots of total efficiency rate

3 讨论

痛风性关节炎属中医的“痹证”、“痛风”、“白虎历节”范畴,患者多痰湿素盛、兼有郁热,湿热下注是本病的重要病机特点,故临床治疗多以清热利湿、消肿止痛为法。四妙散出自清代张秉成所著《成方便读》,组方主要包括黄柏、苍术、薏苡仁、牛膝,临证使用时随证加减。现代药理学研究表明,黄柏、苍术、薏苡仁均具有明显的抗炎镇痛作用^[18-20],黄柏、牛膝可促进血尿酸排泄^[21],牛膝的有效成分牛膝总皂苷能减轻急性炎症反应。本研究对以四妙散为主方的中药方剂与

西药对比治疗痛风性关节炎进行了系统评价。

本研究通过 Meta 分析显示以四妙散为主方的中药方剂治疗痛风性关节炎总有效率高于西药治疗,并且前者的不良反应发生率低于后者,主要为轻微的胃肠道症状。从循证医学角度评价了四妙散为主方的中药方剂治疗痛风性关节炎的临床疗效及安全性。

本系统评价共纳入 13 个 RCT 研究,但仅有 2 个 RCT 研究^[16-17] 采用了正确的随机方法,其余 11 个仅提及随机,未描述具体的随机方法;13 个 RCT 均未描述是否采用分配隐藏存在选择性偏倚的可能;均未提及是否采用盲法,并且所采用的疗效评价标准不尽相同可能存在测量偏倚。按照 Cochrane 手册偏倚风险评估工具的建议,13 个 RCT 产生偏倚的可能性为中度。本系统评价纳入文献数量较少,且全部文献均为已发表文献,缺乏相关灰色文献,可能导致发表偏倚的产生。由于上述随机不明、无盲法等偏倚因素的存在,可能会影响结果的论证强度。

本研究通过对所纳入文献的分析表明四妙散为主方的中药方剂治疗痛风性关节炎具有明显的临床疗效及良好的安全性,虽存在随机方法不明、分配隐藏不清楚、盲法实施不明确等方法学质量缺陷但仍对未来的研究有一定的启示作用。建议今后应开展更多高质量、多中心、随机双盲对照试验的临床研究,以提供更有力的循证医学证据。

[参考文献]

[1] Chen S L, Du H, Wang Y, et al. The epidemiology study

- of hyperuricemia and gout in a community population of Huangpu District in Shanghai[J]. Chin Med J, 1998, 111(3): 228-230.
- [2] 袁红宇, 何苗, 欧宁. 中药治疗痛风临床疗效 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 666-670.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国科学技术出版社, 2002: 292-293.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病症诊断治疗标准[S]. 南京: 南京出版社, 1994: 19.
- [5] Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1. The Cochrane Collaboration, 2008.
- [6] 范雪瑾. 加味四妙散治疗痛风 53 例-附西药治疗 46 例对照 [J]. 浙江中医杂志, 2002, 37(6): 243.
- [7] 孙劲松. 新加四妙汤治疗痛风性关节炎 36 例临床观察[J]. 安徽中医学院学报, 2006, 25(3): 14-15.
- [8] 牛森. 四妙散加味治疗急性痛风性关节炎 99 例[J]. 黑龙江中医药, 2008, 37(6): 19-20.
- [9] 王宇光. 中药口服及足浴治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 人民军医, 2008, 51(8): 532.
- [10] 赵柏庆, 麦美琪. 加味四妙散口服外敷治疗痛风性关节炎临床观察 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(6): 777-778.
- [11] 余珊珊, 黄延荣. 清热利湿解毒法治疗急性痛风性关节炎的疗效观察 [J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(9): 32-35.
- [12] 石向欣. 加味四妙汤治疗急性痛风性关节炎的疗效分析[J]. 中国热带医学, 2009, 9(6): 1154-1155.
- [13] 王华杰, 张国华, 邹俊, 等. 四妙散加味治疗急性痛风性关节炎及高尿酸血症临床研究 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(10): 1609-1610.
- [14] 贾金进. 四妙散加味与秋水仙碱治疗痛风疗效比较 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(1): 47-48.
- [15] 黄松. 四妙散加减为主治疗痛风性关节炎 40 例 [J]. 中医临床研究, 2011, 3(21): 12-13.
- [16] 刘梦渊. 加味四妙散治疗高尿酸血症及急性痛风性关节炎的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(4): 675-677.
- [17] 张秋霞, 陈镇秋. 四妙丸加味治疗急性痛风性关节炎的临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(4): 36-37.
- [18] 龚黎明. 四妙散加减治疗痛风 27 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 12(12): 45.
- [19] 南云生, 毕晨蕾. 炮制对黄柏部分药理作用的影响 [J]. 中药材, 1995, 18(2): 81-84.
- [20] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 薏苡仁镇痛抗炎抗血栓形成作用的研究 [J]. 基层中药杂志, 1998, 12(2): 34-36.
- [21] 王文莉. 90 年代痛风的中医药治疗概况 [J]. 中医药研究, 1995, 2(5): 58-60.
- [22] 高昌琨, 高建, 马如龙, 等. 牛膝总皂苷抗炎、镇痛和活血作用的研究 [J]. 安徽医药, 2003, 7(4): 248-249.

[责任编辑 邹晓翠]