

· 数据挖掘 ·

中药补益类方药治疗肌萎缩侧索硬化症的 Meta 分析

李晓艳¹, 刘明杰², 尹安春¹, 韩春辉¹, 刘勇¹, 刘晶^{1*}

(1. 大连医科大学附属第一医院, 辽宁大连 116011;

2. 牙克石市牙病防治研究所, 内蒙古呼伦贝尔 022150)

[摘要] **目的:**系统评价中药补益类方药用于治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)的疗效及安全性。**方法:**以“肌萎缩侧索硬化, 运动神经元病(MND), 中药, 中草药, 中医, Drugs, Chinese Herbal”为检索词在多个外文网站包括 Pubmed, EMBASE 医药数据库, Cochrane 图书馆, CBM 等, 以及中文数据库例如 CNKI, 维普中文科技期刊数据库, 万方医学数据平台中进行全面检索, 主要检索关于中药治疗 ALS 的相关随机对照研究, 检索时间从建库到 2014 年 12 月 31 日, 语言不限。应用 Revman Manager 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共筛选出符合纳入条件的随机对照研究 7 项, 涉及病例 411 例, 其中治疗组 257 例, 对照组 154 例。Meta 分析结果显示:治疗组给予补益类方药(不限剂型)进行治疗, 在症状改善方面优于对照组[RR = 1.42, 95% CI(1.11, 3.38)];治疗组 Norris 评分降低的幅度小于对照组, 应用补益类方药控制 ALS 疾病较西药组好, 使疾病进展更缓慢[MD = 2.1, 95% CI(0.65, 3.54)];补益类方药在改善 ALS 患者中医辨证证候方面效果明显优于西药组[MD = 3.29, 95% CI(1.57, 5.01)];差异均有统计学意义。本文所纳入研究有 3 项研究从胃肠道症状及肝肾功能角度对用药安全性进行评价, 结果均未出现严重不良反应。**结论:**目前有限的证据表明补益类中药具有延缓 ALS 疾病发展的作用, 在延缓疾病进程方面优于西药利鲁唑, 但不能显著改善症状及根治肌萎缩侧索硬化。中药相比西药具有价格低廉, 保存方便的优点, 可以减轻患者的经济负担。但由于本研究所纳入的文献质量总体不高, 影响了本研究的可靠性, 还有待于进一步大规模高质量的临床研究。

[关键词] 中药补益类方药; 肌萎缩侧索硬化症; Meta 分析; 随机对照试验

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)04-0201-07

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2016040201

Meta Analysis on Traditional Chinese Medicine Tonic Class Prescriptions in Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis

LI Xiao-yan¹, LIU Ming-jie², YIN An-chun³, HAN Chun-hui⁴, LIU Yong⁵, LIU Jing^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China;

2. Dental Diseases Prevention Research Center of Yakeshi, Hulunbuir 022150, China)

[Abstract] **Objective:** To systemically evaluate the efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) tonic class prescriptions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Method:** Several foreign language electronic databases such as Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and CBM, as well as some Chinese databases such as CNKI, VIP, Wanfang Data Knowledge Service Platform were searched from the date of database creating to December 31, 2014, with amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease (MND), traditional Chinese medicine, herbs, Chinese medicine, drugs, and Chinese herbal as the key words, to select the randomized control trials on treatment of ALS by Chinese medicine. Meta analysis was performed using Revman Manager 5.2 software. **Result:** The 7 RCTs involving 411 patients were selected, including 257 cases in treatment group and

[收稿日期] 20150616(004)

[基金项目] 国家科技部国际科技合作专项(2010DFR30850);国家自然科学基金项目(81271412, 81471308)

[第一作者] 李晓艳, 硕士, 主管护师, 从事神经系统疾病的中西医结合治疗与护理工作, Tel: 18098871789, E-mail: lixiaoyan_1982@126.com

[通讯作者] *刘晶, 博士, 教授, 博士生导师, 从事神经损伤修复的中药天然活性产物筛选、针对神经退行性病变的中药天然活性产物筛选、抗肿瘤复发及迁移的中药筛选及机制研究等工作, Tel: 18098870888, E-mail: liujing_dlrnc@hotmail.com

154 cases in control group. Meta analysis results showed that the patients in treatment group were treated with TCM tonic class prescriptions (without limiting dose types), better than the control group in terms of symptoms improvement [RR = 1.42, 95% CI (1.11, 3.38)]. The reduction degree of Norris score in treatment group was less than the control group, so the tonic class prescriptions had better effect than western medicine in controlling ALS, making the disease progress more slowly [MD = 2.1, 95% CI (0.65, 3.54)]; tonic class prescriptions had significant better effect than western medicine in terms of improving impotent disease syndrome [MD = 3.29, 95% CI (1.57, 5.01)]; with statistically significant differences. In 3 of the included studies, drug safety was evaluated from the perspective of gastrointestinal symptoms and liver and kidney functions, and no severe adverse reactions were found. **Conclusion:** The current limited evidences show that TCM tonic class prescriptions could delay the development of ALS, with better effect than Riluzole, but can not significantly improve symptoms and completely cure ALS. Compared with the western medicine, the TCM is cheaper, and can be preserved easily, so it can reduce the financial burden for patients. However, the low quality of included literature has affected the reliability of this present study. Therefore, further clinical application studies with large size and high quality are still needed.

[**Key words**] traditional Chinese medicine tonic class prescriptions; amyotrophic lateral sclerosis; Meta-analysis; randomized controlled trials

肌萎缩侧索硬化(ALS)是一种致命性的神经系统退行性疾病,表现为进行性的上下运动神经元变性,大部分 ALS 病例为散发,仅有大约 10% 的患者呈现家族遗传性^[1],临床症状表现为额颞叶的退行性改变^[2]。ALS 是运动神经元病的一种,也是其中最普遍的类型之一,其他类型大多都将发展成为 ALS,所以对 ALS 的研究具有非常重要的临床意义。目前,对本病的治疗亦缺乏特效方法,临床常用治疗方法包括基因治疗、药物治疗和神经干细胞移植等,但治疗效果均不甚理想。现代医学关于本病的治疗多侧重在延长生存期和提高生活质量上,从西医的角度,利鲁唑(Riluzole,又名力如太)是目前唯一通过美国 FDA 认定可以延缓 ALS 病程的药物,其延长了患者从轻或中等受损的健康状况进展到重或终末期的时间^[3-4],但不能显著改善症状及根治肌萎缩侧索硬化。另一种药物吡格列酮(pioglitazone)作为一种超氧化物歧化酶受体,具有降血糖、抗氧化、抗炎作用^[5-6],在 2012 年 7 月 Dupuis 等^[7]在 PloS One 杂志上报道了应用吡格列酮治疗 ALS 的研究,结果显示其与口服利鲁唑治疗组相比并不能提高患者生存率。西医治疗 ALS 虽然能在一定程度上延缓疾病的进展,但因其常用西药价格昂贵,严重增加了患者和家庭的负担。

从中医的角度,根据 ALS 的临床证候特点,中医界多认为本病属于祖国医学之“痿病”范畴,临床上又多见因病致虚、因虚致实、虚实夹杂的复杂证候,故而本病的中医治疗多侧重于补虚,以补中、益

气、健脾、补肾为主的汤药仍是中医治疗本病的“主力”,总以扶元为要,从已发表的文献看,黄芪、白术、茯苓、党参、当归、白芍、陈皮、杜仲、山茱萸、石菖蒲等中药以较高的频次被大多数中医专业医生尝试应用于治疗 ALS,并取得了一定的疗效,长期服用可以显著改善患者的症状体征,延长生存时间,提高生活质量。但不同的研究结果存在差异,且由于所发表的文献涉及的研究多为小样本,特异性较低,可信度不高,因此对此类药物治疗 ALS 的效应缺乏共识。本研究试图通过 Meta 分析方法解决单个研究样本量小,可信度低的问题,明确此类方药是否具有治疗 ALS 效应,中药治疗 ALS 的效应与西药(利鲁唑)之间是否存在差异,中药治疗是否可以用于 ALS 的治疗。

1 材料与方法

1.1 数据来源 本次研究重点检索了文献收集比较全面的比较权威的各大中文数据库如中文期刊全文数据库(Chinese national knowledge infrastructure databases, CNKI),维普中文科技期刊数据库,万方医学期刊数据库,及知名外文网站如 Pubmed, EMBASE 医药数据库, Cochrane 图书馆,中国生物医学文献数据库(Chinese Biomedical database, CBM)等,共计 7 个数据库,全面检索了中药治疗 ALS 的临床相关研究。

1.2 检索策略 通过研究对象、干预措施、研究设计 3 个层面进行检索,以肌萎缩侧索硬化症, ALS, 运动神经元病, motor neuron disease (MND), 中药, 中草药, 中医, drugs, Chinese herbal 作为检索词进

行主题词和自由词检索,检索时间自建库开始到 2014 年 12 月 31 日为止。中文数据检索时使用“中英文扩展”功能,不限制文献发表的语言以及国家。中药的检索包含中文、拼音及英文检索,中药的英文检索词源于 CBM。

1.3 纳入标准与排除标准

1.3.1 纳入标准 所有纳入研究病例均符合世界神经病学联盟 El Escorial 诊断标准^[8],可以明确的诊断为 ALS。治疗方法为治疗组单用补益类方剂或结合其他中医疗法(针灸、按摩等)治疗 ALS,对照组干预措施为常规西药治疗(包括利鲁唑、维生素)或安慰剂;所有研究均为随机对照试验,包括研究中明确提出具体的随机分组方法,或在研究中仅是简单提及随机,例如计算机软件生成随机数字或随机数字表法等。

1.3.2 排除标准 排除动物实验及应用针灸、按摩等其他中医疗法治疗 ALS 的文献;排除所用中药成分中未含有补益类中药成分的中药治疗 ALS 的文献;排除单纯病例报道或经验介绍的非随机对照实验。排除质量差的文献,例如疗效无法判断、无法利用、资料不全、报告重复等,如果是针对同一研究对象在不同观察点上做的报告,则仅采用最全面、最新的研究报道作为研究对象。

1.4 质量评价 按照 Jadad 量表对文献质量进行评分。在类似的评价量表中,Jadad 量表的使用最为广泛。Jadad 量表,又称为 Jadad 评分或牛津评分系统,是独立评价临床试验方法学质量的工具。通过评价,对不同临床试验评分,从最差的 0 分到最高的 7 分(1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量),评价内容包括:随机分配的产生、随机化隐藏、盲法和意向治疗分析报告撤除或退出病例。

1.5 资料提取 有 2 名研究人员独立、盲法查阅文献,并对文献质量进行评价,遇有分歧时协商解决,提取研究结果和有价值的信息进行收集并记录。

1.6 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.2 软件进行统计分析,连续变量采用加权均数差(WMD)表示,记数资料采用优势比或奇数比(odds ratio OR)表示,两者均 95% 可信区间 CI 表示。采用 χ^2 检验及 I^2 检验评估纳入研究间的异质性。若研究间无异质性或异质性可以接受($P > 0.05$, $I^2 < 50%$)则采用固定效应模型;若存在异质性,可使用敏感性分析或分层分析等异质性处理方法,使其具有同质性后,再使用固定效应模型(FEM);如果经过分析和处理后,各项研究结果仍

然具有明显的异质性,这时应该选择随机效应模型(REM)进行分析。经异质性检验后,将具有同质性的研究进行效应量合并,采用固定效应模型。通过 Meta 分析提供的漏斗图模式了解是否存在发表偏倚,并对资料进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 根据检索策略和资料的收集方法,共检索到相关文献 105 篇,通过阅读标题和摘要后删除重复文献 39 篇,综述 5 篇,根据研究对象排除动物实验 6 篇,根据干预措施排除与本研究纳入标准不符合的文献 12 篇(具体指仅应用了针灸、按摩等其他中医治疗方法的文献),对初筛后符合纳入标准的文献 43 篇阅读全文,统计研究用中药的主要成分,排除以非补益类中药为主药的研究 7 篇,单纯病例报道或经验总结等非随机对照试验 29 篇,共纳入符合要求的文献 7 篇,其中包含英文文献 1 篇,见图 1。

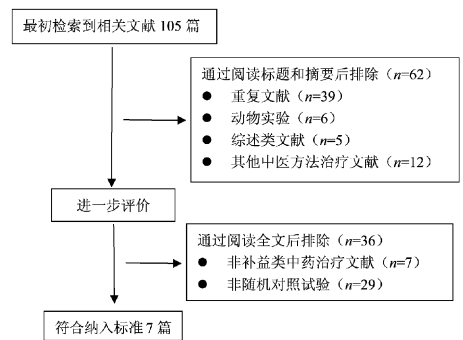


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of literature selecting

2.2 纳入文献的特征与质量 本研究所纳入的 7 篇^[9-15]文献,其中有 1 篇^[14]发表在 SCI 杂志,6 篇发表在国内核心期刊杂志上,共涉及病例 411 例,其中中药组 257 例,西药组 154 例。其中 6 篇^[9-10,12-15]均为小样本研究,6 篇^[9-10,12-15]对照西药为利鲁唑 50 mg,2 次/d 口服,1 篇对照组使用蛇神经毒剂。所有文章均采用随机对照,其中 4 篇^[9-11,14]明确指出应用随机数字表法进行分组,3 篇未提及随机方法。有 3 篇^[9-10,14]提及不良反应,分别从胃肠道反应及肝肾功能等角度对不良反应进行评价,结果均未影响治疗。见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价 所纳入的 7 篇文献中有 4 篇文献明确遵照随机数字表法进行随机分组,另 3 篇文献未提及具体的随机分组方法。7 篇文献均对组建患者的年龄、性别、病程等情况进行统计,组间基线具有可比性,并有明确的病例纳入与排除

表 1 Meta 分析纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of studies included in Meta-analysis

研究标识	例数 (治疗组/ 对照组)	年龄 (治疗组/ 对照组)/岁	性别(男/女)/例		P	干预措施		主要结局 指标	安全性评价
			治疗组	对照组		治疗组	对照组		
郑玉林 2014 ^[9]	33/30	45.8 ± 11.2/ 44.6 ± 11.6	18/15	17/13	< 0.05	补益汤加减	利鲁唑、维 生素	疗效	肝肾功能
王骏 2009 ^[11]	100/25	55.11 ± 13.52/ 56.64 ± 11.18	60/40	16/9	> 0.05	复元生肌 颗粒	利鲁唑	痿证中医证候 评分	胃肠症状、 皮肤过敏
李超生 2011 ^[10]	30/28	56.43 ± 11.08/ 55.79 ± 10.65	19/11	19/9	< 0.05	复元生肌 颗粒	利鲁唑	疗效、改 良 Norris	未提及
唐胜英 1997 ^[12]	30/22	-	18/12	14/8	< 0.01	中药基本方	蛇神经毒剂	疗效	未提及
陈霄 2012 ^[13]	15/15	48.5/47.3	12/3	11/4	< 0.05	生肌强筋 止颤汤	利鲁唑	改良 Norris	未提及
潘卫东 2013 ^[14]	24/24	53.8 ± 8.4/ 54.9 ± 7.2	14/10	13/11	< 0.05	加味四君 子汤	利鲁唑	ALSFRS	胃肠症状、 肝肾功能损害
苏国良 2006 ^[15]	25/10	60.2 ± 14.1/ 59.4 ± 9.0	13/12	6/4	< 0.05	益气强肌 汤 + 利鲁唑	利鲁唑	痿证中医证候 评分、改良 Norris	未提及

标准。没有文献提及随机分配隐藏,没有文献提及使用盲法。Jadad 量表评分结果:有 3 篇文献评分在 4 分,可视为较高质量文献,其余 4 篇文献得分为 3 分,属于低质量文献。

2.4 临床疗效

2.4.1 临床症状改善总有效率

纳入的 7 项研究中^[9-15],有 5 项研究^[9-13]描述了治疗组与对照组治疗 ALS 临床有效率的比较,疗效评定标准参照临床疗效评定标准^[16];修改版 Norris 量表;ALS 功能量表(ALS functional rating scale, ALSFRS),结果分为 3 级:显效/痊愈,有效/好转,无效/恶化,将(显效/痊愈 + 有效/好转)设为总有效率。5 项研究中治疗组和对照组的总有效病例数分别为 99 例和 26 例。将这 5 组数据进行统计学分析,异质性 $P = 0.09$, $I^2 = 51%$,组间异质性有统计学意义,因此采用随机效应模型对各项研究中临床症状改善的总有效率相关效应量进行合并分析。结果显示:补益类方药治疗 ALS 在症状改善方面的疗效优于对照组 [RR = 1.42, 95% CI (1.11, 3.38)],两组间的差异具有统计学意义 ($P = 0.02$),绘制临床症状改善的总有效率森林图。见图 2。

通过倒漏斗图进行发表偏倚分析(临床症状改善有效率),可以看出该 5 项研究的分布是不对称的,提示存在发表偏倚。

2.4.2 改良 Norris 量表评分

在纳入的 7 项研究中,有 3^[10-11,15]项研究通过治疗后的 Norris 评分来判

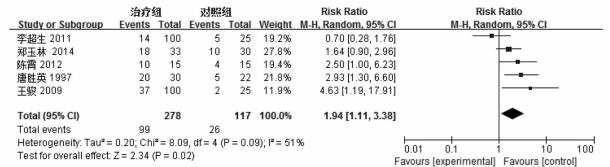


图 2 临床症状改善总有效率森林

Fig. 2 Forest figure of clinical effective rate

定治疗效果,描述了治疗组和对照组前后 Norris 评分变化。《改良的 Norris 量表》计分,分为延髓功能(吹气、吹口哨、鼓腮、下颌运动、舌抖动、伸舌、舌抵颊部、舌抵腭部、咳嗽、鼻音、言语咕啞、吞咽食物)和肢体功能(抬头、床上翻身、坐于床上、写字、扣纽扣、自己穿上衣、自己穿裙裤、用刀切食物、持叉或筷、往杯中倒水、站立握手、梳头、刷牙、书架上取书、持笔、改变上肢位置、登楼、行走一个街区、独立行走、扶助行走、站立),以上每个分为正常、受损、明显受损、不能 4 级,分别予以 3, 2, 1, 0 分。将两组治疗后 Norris 评分减去治疗前 Norris 评分的差值进行 Meta 分析,以评价补益类中药治疗 ALS 的疗效。3 项研究中治疗组和对照组纳入研究的病例数分别为 155 例和 63 例。异质性检验 $P = 0.88$, $I^2 = 0%$,组间异质性无统计学意义,因此采用固定效应模型对改良 Norris 量表评分的相关效应量进行合并分析,见图 3。结果显示:治疗组治疗后 Norris 评分减少的幅度低于对照组 [MD = 2.1, 95% CI (0.65, 3.54)],两组差异具有统计学意义 ($P = 0.005$)。在

ALS 患者的治疗方面,应用改良的 Norris 量表进行效果评价,表明补益类中药延缓 ALS 病情进展方面优于西药(利鲁唑)治疗,Norris 量表评分下降的幅度比西药组缓慢。

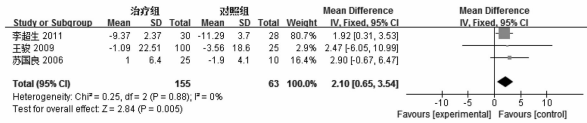


图 3 森林图-改良 Norris 量表评分比较

Fig. 3 Forest figure of modified norris scale scores

2.4.3 痿病中医证候评分 在纳入的 7 项研究中,有 2 项研究^[11,15]描述了治疗组与对照组治疗前后中医证候评分的变化情况。中医证候评分表的内容包括主要症状:肢体痿软、肌肉瘦削、吞咽困难、语言蹇涩分为无、轻度、中度、重度 4 级,分别予以 0, 2, 4, 6 分;及一些次要症状,例如气短乏力、自汗、口渴咽干等,按照症状频度分为 4 级,分别赋予 0, 1, 2, 3 分 4 个等级。将两组治疗前的中医证候评分减去治疗后的中医证候评分的差值进行了 Meta 分析,以评价补益类中药治疗 ALS 的疗效。此 2 项研究中治疗组和对照组纳入研究的病例数分别为 125 例和 35 例。异质性检验 $P = 0.34$, $I^2 = 0\%$, 两组间异质性无统计学意义,采用固定效应模型进行效应量的合并分析,见图 4。结果显示:治疗组治疗后中医证候减少分减少的幅度大于对照组 [MD = 3.29, 95% CI (1.57, 5.01)], 两组间中医证候减少分比较有显著统计学差异 ($P = 0.0002$)。结果表明中西医结合治疗在改善证候方面有明显优势,补益类方药能改善病人气短乏力、自汗、心烦、腰酸等症状,对患者进行综合调理,从而提高生存质量。

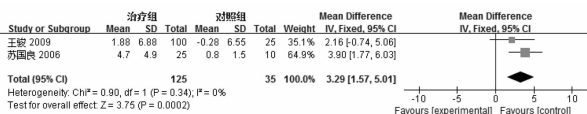


图 4 痿病中医证候评分比较森林

Fig. 4 Forest figure of ALS functional rating scale (ALSFRS) scores

2.4.4 其他结果 潘卫东等^[14]进行的 1 项设计严谨的随机对照试验研究,纳入了 ALS 患者 48 例,治疗组基于具有健脾益气功能的加味四君子汤每日 1 剂口服,连续服用 5 个治疗周期(约 6 个月),对照组同样给予利鲁唑 50 mg 每日 2 次口服。治疗前后通过 ALSFRS 评分,此量表由 12 个项目组成,包括“语言;唾液分泌;吞咽;书写;切割食物,使用餐具;

穿衣及卫生自理;在床上翻转及整理被褥;行走;爬楼梯;呼吸困难;端坐呼吸;呼吸不足”。每项评分从 0 分(严重受损)到 4 分(正常),总评分范围是 0 分(严重受损)到 48 分(正常),并计算治疗前后 ALSFRS 评分变化率。结果显示:经用中药治疗后分别在 3, 6 个月时对效果进行评价,两组患者及两组中以四肢为首发症状者的评分均呈下降趋势;且治疗后 6 个月,两组患者 ALSFRS 量表评分与治疗前比较均下降,组间差异存在统计学意义 ($P < 0.05$)。ALSFRS 评分变化率治疗后 6 个月,治疗组患者为 $(13.57 \pm 2.77)\%$, 对照组患者为 $(19.26 \pm 3.04)\%$, 组间比较差异无统计学意义;治疗组中以四肢为首发症状者的为 $(10.68 \pm 2.08)\%$, 对照组中以四肢为首发症状者的为 $(19.03 \pm 3.19)\%$, 组间比较差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。

李超生等^[10]的研究,纳入 ALS 患者 125 例,进行了 6 个月的治疗及 18 个月的随访,治疗前后通过 Norris 量表评分评价患者的延髓和肢体功能,还进行了肺功能的检查,测定患者的用力肺活量(FVC),结果显示:治疗组与对照组患者在治疗后第 6 个月时,FVC 值均与治疗前有不同程度的下降(病情加重),组内差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组患者间在治疗后第 6 个月时的 FVC 值变化差异无统计学意义 ($P = 0.269$)。至 18 个月的随访观察结束时两组共有 14 例患者发生了终点事件,其中治疗组 6 例、对照组 8 例。生存分析显示,治疗组第 3, 6, 9, 12, 15, 18 个月的累积生存率分别为 100%, 96.7%, 96.7%, 90.0%, 86.7%, 80%; 对照组则为 100%, 92.9%, 85.7%, 85.7%, 82.1%, 71.4%。Log-rank 检验两组的生存差异未见统计学意义。王骏等^[11], 苏国良等^[15]的研究通过肌电图测定正中神经复合肌肉动作电位波幅大小(右侧)对治疗效果进行评价,该两项研究共纳入患者 160 例,均给予中药治疗 3 个月后,比较两组患者正中神经复合肌肉动作电位波幅降低值,差异均无统计学意义,该结果提示应用中药方剂和西药力如太治疗 ALS 后,对于肌电图中正中神经复合肌肉动作电位均不能发生明显改变。

3 讨论

ALS 病因尚不明确,医学界尚未能对本病的病因进行明确的阐述,研究领域内存在许多假说,界内提出了许多可能的病因学说,20 多年前家族性 ALS 患者中超氧化物歧化酶(SOD)基因突变的发现在该研究领域引起了一场革命^[17],然而仅有 20% 的家

族性 ALS 患者存在 SOD1 基因突变,几乎所有散发病例均为发现有该基因突变的表现,且其动物实验的结果亦不能很好的预测临床治疗效果^[18]。另外如兴奋性氨基酸(EAA)学说、自身免疫学说、自由基氧化^[19-20]、神经营养因子缺乏、金属和微量元素不平衡^[21],部分研究还发现 ALS 发病与病毒感染^[22]、神经丝异常聚集^[23]及细胞凋亡^[24]等原因有关,但至今医学界也未能确立一个规范性的说法。现代中医各家多认为 ALS 多由于肝、脾、肾三脏亏虚,并常伴有肝风内动,且因虚致实,最终常常发展为虚实夹杂的复杂病理机制。例如李国庆^[25]认为,该病虽然有气虚、血瘀、脾虚等的表现,但大多数最终发展成“肝肾亏虚”。

目前,利鲁唑作为一种唯一通过了美国 FDA 认定的可以延缓 ALS 病程的临床药物,已经成为临床治疗 ALS 的首选药物,但因为其价格昂贵,严重的增加患者和家庭的经济负担。中药组根据 ALS 中医“痿证”的病因病机,通过症状辨证,依证施治,均给予补益类方药。此次研究经过查阅和筛选后对其中 43 篇应用中药治疗 ALS 的文献进行精度并对使用药物进行了统计,结果显示:黄芪、白术、茯苓、党参、当归、白芍、陈皮、杜仲、山茱萸等中药,以较高的频次被大多数中医专业医生尝试应用于治疗 ALS,并取得了一定的疗效,长期服用可以显著改善患者的症状和体征,延长生存时间,提高生活质量。兰瑞等^[26]则是以健脾益肾药为本,以祛痰化瘀、清热药治标,方用补益汤或参苓白术散加减方治疗。许文杰等^[27]自拟补肾、疏肝法、健脾(淫羊藿、黄芪、巴戟天、地黄、石斛、茯苓、怀牛膝、山茱萸、柴胡、郁金等)加减方治疗。

Meta 分析结果表明 ALS 患者通过辨证施治,中药治疗有效,从治疗的总有效率和显效率看,中药治疗 ALS 比西药治疗更具有优势。对于中药专业的医生在对患者症状进行准确辨证的前提下,可以考虑使用补益类中药延缓 ALS 患者疾病的进展,提高其生存质量。补益类中药用于治疗 ALS 在改善中医痿证证候方面有明显优势,补益类方药能改善病人气短乏力、自汗、心烦、腰酸等症状,对病人进行综合调理。因利鲁唑的价格昂贵,一般普通家庭难以承担和接受,中药方剂用于治疗 ALS 在减轻患者经济负担、提高生存质量方面相比西药治疗占据明显优势,但仍不能显著改善症状及根治 ALS。

本研究共纳入 7 项研究,涉及 ALS 患者 536 例,进行临床有效性和安全性的研究。但均未进行临床

试验注册登记。另外,通过对上述 7 个数据库进行全面检索,检索时间自建库至 2014 年 12 月 31 日,筛选纳入的 7 项研究全部由国内中医专业研究者完成,仅 1 项研究^[14]结果发表在英文杂志,指示 Meta 分析结果具有地域的局限性。根据世界卫生组织的判效指标进行分类,病理生理学指标(例如实验室、影像学指标等),病损学指标(例如症状体征量表等),生活能力方面的指标(例如 ADL 等),生活质量方面 4 类指标的客观性逐渐降低。所纳入研究中有 2 项研究通过肌电图检测复合肌肉动作电位(CMAP)评价中药治疗 ALS 的效应,均未有阳性结果报道,表明中药及西药利鲁唑均不能改变患者的 CMAP。其有 5 项研究通过 Norris 量表评分结果表明中药和利鲁唑在用药 6 个月的疗程内亦不能逆转 ALS 患者病情的进展,治疗后评分均下降,但中药组下降幅度较西药组小,表明中药在延缓病情进展方面较西药利鲁唑占优势。另有 2 项研究从痿证中医证候评分的角度评价疗效,由于受试验实施过程中主观性的影响,容易造成偏倚。因此,尚不能完全体现中药治疗 ALS 的疗效及优势,建立具有中医特色的疗效判定客观标准是首要问题。

鉴于纳入研究的数量不多,方法学质量欠佳,直接影响了上述结论的可靠性,本文尚不能作为中药治疗 ALS 的高质量循证医学证据。从王骏等^[11]研究看来,补益类中药治疗 ALS 具有良好的安全性,但其余大部分文献均未对药物安全性进行具体的评价和描述,并缺乏远期生存率及生存质量的评价,笔者尚不能得到一个确切的结论证明中药治疗 ALS 的安全性。但就目前而言,补益类中药治疗 ALS 是存在优势,并且具有潜在的应用前景,需要对其临床疗效和安全性进行深入研究,以期对 ALS 的治疗提供有效的策略和方法。

运用 Meta 分析方法可以对已发表的文献进行方法学和研究结果进行评价,提高科研方法的设计水平。从本研究的结果可以看出祖国医学具有延缓 ALS 疾病发展的作用,在延缓疾病进程方面优于西药利鲁唑,中药相比西药具有价格低廉,保存方便的优点,可以减轻患者的经济负担。但由于本研究所纳入的文献普遍存在研究方法的设计缺陷,没有使用真正的随机、盲法,Jadad 评分得分大多偏低,影响了本研究的可靠性。从本研究纳入的 7 篇文献结果看,基本可以反映出中药具有延缓 ALS 疾病进展的疗效,然而纳入 7 项随机对照试验在对照组的干预措施的设计方面有 6 篇文献应用了或者主要应用了

西药(利鲁唑)治疗,1 篇文献对照组应用蛇神经毒剂治疗,而并未设计安慰剂组空白对照。研究中如果仅从对比阳性西药组间无统计学差异,并不能充分表明其与西药等效,因此仅依据本次研究还不能够得出最终结论,中药治疗 ALS 的疗效如何还需要完成更大规模的设计严谨的临床研究工作。

[参考文献]

[1] Ali J, Sabrina P, Paul E S. Trials of anti-diabetic drugs in amyotrophic lateral sclerosis: proceed with caution? [J]. Neurodegener Dis, 2014, 13(4): 205-208.

[2] Mackenzie I R, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia [J]. Lancet Neurol, 2010, 9: 995-1007.

[3] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. ALS/riluzole study group: a controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis [J]. N Engl J Med, 1994, 330(9): 585-591.

[4] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh P N, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Lancet, 1996, 347(9013): 1425-1431.

[5] Inoue I, Goto S, Matsunaga T, et al. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and PPARgamma increase Cu²⁺, Zn²⁺-superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells [J]. Metabolism, 2001, 50(1): 3-11.

[6] Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2008, 24(1): 14-26.

[7] Dupuis L, Dengler R, Heneka M T, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e37885.

[8] Brooks B R, Miller R G, Swash M, et al. World federation of neurology research group on motor neuron disease. El escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000, 1(5): 293-299.

[9] 郑玉林, 王宝亮. 补中益气汤加味治疗运动神经元病 33 例 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33(8): 645-646.

[10] 李超生, 胡玲玲, 孔亮, 等. 复元生肌颗粒对肌萎缩侧索硬化症患者短期预后的疗效 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2011, 8(2): 61-64.

[11] 王骏, 高俊鹏, 郭咏梅, 等. 复元生肌颗粒改善肌萎缩侧索硬化症患者中医证候临床疗效观察 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2009, 6(3): 173-175.

[12] 唐胜英, 付华彪. 中西医结合治疗运动神经元病临床

观察 [J]. 天津中医, 1997, 14(5): 196-198.

[13] 陈霄, 张国强, 张敏. 中西医综合治疗肌萎缩侧索硬化症临床研究 [J]. 中医学报, 2012, 27(12): 1214-1215.

[14] Pan W D, Su X J, Bao J, et al. Open randomized clinical trial on WSJZ decoction for the treatment of ALS patients [J]. Evid Bas Complem Altern Med, 2013, 11: 347525, doi:10.1155/2013/347525

[15] 苏国良, 张金生, 洪永. 益气强肌汤治疗肌萎缩侧索硬化症 25 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(5): 452-453.

[16] 贝政平. 3200 个内科疾病诊断标准 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1996: 623.

[17] Rosen D R, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. Nature, 1993, 362(6415): 59-62.

[18] Benatar M. Lost in translation: treatment trials in the SOD1 mouse and in human ALS [J]. Neurobiol Dis, 2007, 26(1): 1-13.

[19] Aoyama K, Matsubara K, Fujikawa Y, et al. Nitration of manganese superoxide dismutase degenerative disease [J]. Ann Neurol, 2000, 47(18): 524-529.

[20] Shibata N, Nagai R, Miyata S, et al. Nonoxidative protein glycation is implicated in familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase I mutation [J]. Acta Neuropathol (Berl), 2000, 100(3): 275-284.

[21] Markesbery W R, Ehmann W D, Candy J M, et al. Neutron activation analysis of trace elements in motor neuron disease spinal cord [J]. Neurodegeneration, 1995, 4(4): 383-390.

[22] Muir P, Nicholson F, Spencer G T. Enterovirus infection of the central nervous system of humans: lack of association with chronic neurological disease [J]. J Gen Virol, 1996, 77(7): 1469-1476.

[23] Hilton D A, Love S, Ferguson I. Motor neuron disease with neurofibrillary tangles in a non-guamanian patient [J]. Acta Neuropathol Berl, 1995, 90(1): 101-106.

[24] Tews D S, Goebel H H, Meinck H M. DNA-fragmentation and apoptosis-related proteins of muscle cells in motor neuron disorders [J]. Acta Neurol Scand, 1997, 96(6): 380-386.

[25] 李国庆. 运动神经元病治疗体会 [J]. 光明中医, 2011, 26(9): 1812-1813.

[26] 兰瑞, 马云枝. 马云枝治疗肌萎缩侧索硬化症经验 [J]. 中医杂志, 2011, 52(2): 165-166.

[27] 许文杰, 任洪丽, 支惠萍. 补肾健脾疏肝法治疗肌萎缩侧索硬化症临床疗效观察 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(5): 46-49.

[责任编辑 邹晓翠]