

正清风痛宁治疗强直性脊柱炎疗效与安全性的系统评价

梁善皓, 蓝文锐, 李义凯*

(南方医科大学中医药学院骨伤教研室, 广州 510515)

[摘要] 目的:评价正清风痛宁治疗强直性脊柱炎的疗效及安全性。方法:电子检索英文数据库:PUBMED, EMBASE-ASP, Cochrane Library, OVID, Springer-link; 中文数据库:中国知识资源总库(CNKI)、万方学术期数据库、维普中文期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(CBM)等作为资料来源,检索时间均从建库至2013年1月。评价纳入研究的质量,提取数据用Revman 5.1软件进行Meta分析。结果:共纳入12个随机对照试验,1112例患者。服用正清风痛宁可提高总有效率[MD = 3.07, 95% CI(1.88, 5.02)]、改善全身痛[MD = -0.43, 95% CI(-0.61, -0.24)]、脊柱痛[MD = -0.31, 95% CI(-0.44, -0.19)]。局部注射正清风痛宁可提高总有效率[OR = 4.10, 95% CI(1.73, 9.71)]、VAS疼痛评分[MD = -2.84, 95% CI(-3.68, -2.00)]。局部注射正清风痛宁的皮肤过敏发生率较高。结论:正清风痛宁治疗强直性脊柱炎具有一定优势,能提高临床总有效率及缓解疼痛,但仍需高质量的临床研究进一步验证其临床疗效和安全性。

[关键词] 强直性脊柱炎; 正清风痛宁; 随机对照试验; 系统评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0323-08

[doi] 10.11653/syfy2013210323

Efficacy and Safety of Zhengqing Fengtongning for Ankylosing Spondylitis: a Systematic Reviews

LIANG Shan-hao, LAN Wen-rui, LI Yi-kai*

(School of Traditional Chinese Medicine in Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effects and safety of Zhengqing Fengtongning for ankylosing spondylitis. **Method:** Such database as PUBMED, EMBASE-ASP, Cochrane Library, OVID, Springer-link CNKI, VIP, Wanfang and CBM, ect, were searched from the date of their establishment to January 2013. The quality of included studies was evaluated, and meta-analysis was conducted with RevMan 5.1 software. **Result:** A total of 12 RCTs involving 1112 patients were included. Meta-analysis showed that there were significant differences between the Zhengqing Fengtongning and western medicines groups in the effect on improving the total effective [MD = 3.07, 95% CI (1.88, 5.02)], total body pain [MD = -0.43, 95% CI (-0.61, -0.24)], spinal pain [MD = -0.31, 95% CI (-0.44, -0.19)]. Zhengqing Fengtongning injection would improved the total effective [OR = 4.10, 95% CI (1.73, 9.71)], VAS score [MD = -2.84, 95% CI (-3.68, -2.00)]. Zhengqing Fengtongning injection caused a higher incidence of allergic skin. **Conclusion:** Use high quality clinical trials to further prove the clinical effects and safety of Zhengqing Fengtongning for ankylosing spondylitis (AS) is necessary promptly.

[Key words] ankylosing spondylitis; Zhengqing Fengtongning; randomized controlled trials; systematic reviews

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种原因不明的自身免疫性疾病,主要侵犯中轴关节

[收稿日期] 20130502(012)

[基金项目] 广东省“211工程”三期重点学科建设项目(粤发改社[2009]431号)

[第一作者] 梁善皓,博士,从事骨伤科的基础与临床研究, Tel:020-61648254, E-mail:leungsinho@gmail.com

[通讯作者] *李义凯,教授,主任医师,博士生导师,从事骨伤科的基础与临床研究, Tel:020-61648255, E-mail:ortho@fimmu.com

系统及外周大关节。使用免疫抑制剂^[1-2]对其有较好的治疗作用。青藤碱为青风藤的提取物,现代药理证明其具有较好的抗炎、免疫抑制^[3-5]作用,以青藤碱为主要成分的正清风痛宁在治疗类风湿关节炎取得较好的疗效^[6-7]。本文收集了正清风痛宁治疗 AS 的临床随机对照研究文献,根据循证医学 Cochrane 国际协作网要求和标准,进行 Meta 分析,为正清风痛宁治疗 AS 提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 符合 AS 诊断标准,以 AS 患者为研究对象的随机对照研究,无论其是否采用盲法进行处理,所有文章限定为中文或英文发表。试验治疗用药为正清风痛宁片、正清风痛宁注射液,不包括以青风藤制剂(包括酊剂、酒剂、糖浆等)、青风藤为组分的中药复方汤剂、复方胶囊或者外敷膏剂或熏蒸洗剂等。对照干预包括西药、安慰剂、中成药或者空白对照。正清风痛宁联用其他西药治疗 AS 与该西药比较的临床试验也纳入。结局指标:总有效率(显效+有效或好转)、Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(disease activity index, BASDAI)、Bath 强直性脊柱炎功能指数(functionality index, BASFI)、Bath 强直性脊柱炎综合指数(global score, BAS-G)、疼痛评分、晨僵时间、胸廓活动度、指地距、Schober 试验或改良 Schober 试验、枕墙距、血沉(ERL)、C 反应蛋白(CRP)、不良反应。

1.2 排除标准 ①无明确诊断;②原始文献试验设计不严谨、统计方法不恰当、样本资料交待不清(不全)或同一时间段同一人群资料的重复研究结果,以及样本量少于 30 例的临床试验;③缺乏较规范的疗效评价标准;④以比较青风藤的不同入药部位、不同剂量、不同产地、不同的制取方法及剂型的临床疗效为目的的临床试验。

1.3 检索策略 检索词以“强直性脊柱炎”、“脊柱炎,强直性”、“AS”、“ankylosing spondylitis”为主题词,并与“青风藤”、“正清风痛宁片”、“正清风痛宁注射液”、“盐酸青藤碱”、“Zhengqing Fengtongning.”、“Zhengqingfengtongning Injection”、“sinomenine”等关键词进行布尔逻辑搭配检索。电子检索:英文数据库为 PUBMED, EMBASE-ASP, Cochrane Library, OVID, Springer-link。中文数据库为中国知识资源总库(CNKI)、万方学术数据库、维普中文期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(CBM),检索时间均从建库截至 2013 年 1 月。手工检索《时珍国医国药》、《南京中医药大学

学报》、《中国骨伤科学杂志》、《中医正骨》、《广州中医药大学学报》等 10 种杂志,时间从 2012 年 1 月至 2013 年 1 月。

1.4 研究质量评价

1.4.1 资料提取 用数据库库保存文献结果,并采用量表记录文献的详细内容。由两位评价员独立进行文献质量评价和资料提取,并进行交叉核对,遇到不同意见讨论解决或请第三位作者评价以决定是否纳入。

1.4.2 证据质量评价 按照 Cochrane 系统评价员手册 5.0.2 版的文献评价标准对纳入研究的方法学质量进行评价,其主要内容包括随机方法、隐藏分组、盲法、利益相关导致的偏倚等。对随机对照试验采用改良 Jada 质量计分法,改良 Jadad 质量记法进行评分,具体如下:随机(恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当 0 分);隐藏(恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当 0 分);盲法(恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当 0 分);撤出或退出(描述 1 分,未描述 0 分)。RCT 总分为 7 分,≥4 分为高质量研究。

1.4.3 资料分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.1 软件统计分析数据,由双人交叉录入。计数资料用优势比(MD),连续变量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)为疗效分析统计量,两者均以 95% CI 表示,根据可能出现异质性的因素进行亚组分析。当试验结果出现显著的异质性($P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$)时,则使用随机效应模型(random effects model),反之则采用固定效应模型(fixed effects model)。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征 共纳入随机临床对照试验 12 个^[8-19],共 1 112 例患者,样本量 50~278 例,全部为发表在中文期刊上的中文文献,且所有试验均在中国进行。各研究试验期 4 周~2 年不等。排除 2 个^[20-21]随机方法错误的临床研究。根据干预措施的不同,分为 4 个亚组。6 个研究^[8-13]对比了以西药为阳性对照措施治疗 AS;3 个研究^[14-16]为配合正清风痛宁注射液局部注射治疗 AS;2 个研究^[17-18]对比了正清风痛宁与中成药治疗 AS;1 个研究^[19]为正清风痛宁加康复疗法对比康复疗法治疗 AS。有 11 个研究^[8-17,19]报道了不良事件(表 1)。

2.2 文献质量评价 结果显示各纳入研究的方法学质量不等,普遍为低质量:①随机方法:所有研究都提到了随机,但只有 1 个^[12]研究交代了具体的随机方法;②所有纳入研究均未提及分配隐藏;③盲法:所有

表1 纳入研究的一般特征

发表年限	第一作者	样本量/例		干预措施		疗程	结局
		治疗组	对照组	治疗组	对照组		
2007	杨德才 ^[8]	38	38	正清风痛宁 + SASP	SASP	12周	①②③⑤
2001	刘艳芳 ^[9]	36	32	正清风痛宁 + SASP	SASP	1-2年	①②③⑤
2007	刘维 ^[10]	60	60	正清风痛宁	SASP	3个月	②③④⑤
2010	林志翔 ^[11]	61	61	双氯芬酸钠 + MTX + SASP + 正清风痛宁	双氯芬酸钠 + MTX + SASP	1年	①②③④⑤
2011	柴廉明 ^[12]	28	22	正清风痛宁	SASP	2个月	①②③⑤
2004	刘风华 ^[13]	30	20	正清风痛宁 + SASP	SASP	3个月	①②③⑤
2009	接力刚 ^[14]	32	30	美洛昔康 + SASP + 正清风痛宁注射液骶髂关节注射	美洛昔康 + SASP	5周	①②③④⑤
2009	安平 ^[15]	25	24	消炎痛 + 维生素 B6 + 雷尼替丁 + 正清风痛宁注射液腰部注射	消炎痛 + 维生素 B6 + 雷尼替丁	1个月	①⑤
2008	镇兰芳 ^[16]	38	38	正清风痛宁缓释片 + 双足三里正清风痛宁注射液注射 + SASP	SASP + 乐松片	12周	①②③⑤
2003	施欣红 ^[17]	52	49	正清风痛宁 + SASP	雷公藤多苷片 + SASP	3个月	①②③⑤
2010	纪伟 ^[18]	30	30	正清风痛宁	腰痹通胶囊	4周	④
2001	郭运清 ^[19]	180	98	正清风痛宁 + 康复疗法	康复疗法	7周	②③⑤

注:①总有效率;②实验室检查;③功能检查;④量表量化评价;⑤不良事件。

纳入研究均未提及盲法;④失访,丢失,退出和 ITT 分析:1 个研究^[11]报道了失访及退出,但未描述是否采用 ITT 分析,其余研究均未提及失访、丢失和退出及采用 ITT 分析;⑤结果数据的完整性:所有研究都没有进行描述,因此不清楚是否存在选择性报告的结果。

⑥其他偏倚:所有研究均采用了中成药或西药,可能存在利益相关较低;⑦所有研究均未提及经济学指标;⑧2 个研究^[11-12]改良 Jada 评分为 2 分,其余为 1 分(表 2)。

表2 纳入研究的方法学质量评价

第一作者	方法学质量						
	研究设计	随机方法	退出和失访	结果数据的完整性	ITT 分析	基线可比性	改良 Jada 评分
杨德才 ^[8]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	可比	1
刘艳芳 ^[9]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	可比	1
刘维 ^[10]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	可比	1
林志翔 ^[11]	RCT	未提及	描述	描述	未用	可比	2
柴廉明 ^[12]	RCT	随机数字表	未描述	未描述	未描述	可比	2
刘风华 ^[13]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	未比较	1
接力刚 ^[14]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	可比	1
安平 ^[15]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	可比	1
镇兰芳 ^[16]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	可比	1
施欣红 ^[17]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	可比	1
纪伟 ^[18]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	可比	1
郭运清 ^[19]	RCT	未提及	未描述	未描述	未用	未比较	1

注:分配隐藏、盲法均为未提及;选择性报告偏倚、其他偏倚均为不清楚。

3 Meta 分析

3.1 正清风痛宁与西药对比治疗 AS 的 Meta 分析

总有效率 共纳入 5 个^[8-12]正清风痛宁治疗 AS 的研究,共 411 例患者。Meta 分析显示,各研究间具

有同质性($P = 0.91, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行合并分析。结果显示:使用正清风痛宁有利于总有效率的提高,差异具有统计学意义[OR = 3.07, 95% CI(1.88, 5.02)](图 1)。

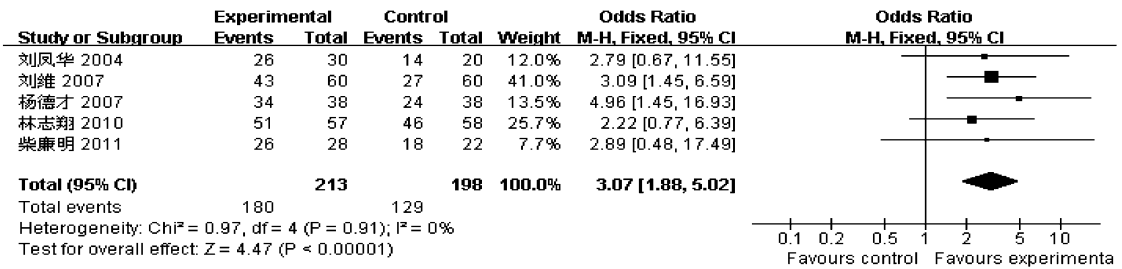


图 1 总有效率的 Meta 分析

BASFI 指数 共纳入 2 个研究^[10-11], 共 235 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有异质性 ($P = 0.002, I^2 = 90\%$), 采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁与其他西药对改善患者 BASFI 疗效相当, 差异无统计学意义 [MD = -1.33, 95% CI (-3.90, 1.24)]。

BASDAI 指数 共纳入 2 个研究^[10-11], 共 235 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有异质性 ($P = 0.003, I^2 = 89\%$), 采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁与其他西药对改善患者 BASDAI 疗效相当, 差异无统计学意义 [MD = -1.55, 95% CI (-3.51, 0.41)]。

全身痛评分 共纳入 2 个研究^[10-11], 共 235 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有异质性 ($P = 0.06, I^2 = 71\%$), 采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁改善全身痛评分的疗效优于其他西药, 差异有统计学意义 [MD = -0.43, 95% CI (-0.61, -0.24)]。

脊柱痛评分 共纳入 2 个研究^[10-11], 共 235 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有同质性 ($P = 0.81, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显

示: 使用正清风痛宁改善脊柱痛评分的疗效优于其他西药, 差异有统计学意义 [MD = -0.31, 95% CI (-0.44, -0.19)]。

患者评分 共纳入 2 个研究^[10-11], 共 235 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有同质性 ($P = 0.96, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁改善病人评分的疗效与其他西药相当, 差异无统计学意义 [MD = -0.06, 95% CI (-0.27, 0.14)]。

医生评分 共纳入 2 个研究^[10-11], 共 235 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有同质性 ($P = 0.88, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁改善医生评分的疗效与其他西药相当, 差异无统计学意义 [MD = -0.13, 95% CI (-0.33, 0.06)]。

枕墙距 共纳入 6 个研究^[8-13], 共 479 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有异质性 ($P < 0.001, I^2 = 84\%$), 采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁改善枕墙距的疗效优于其他西药, 差异有统计学意义 [MD = -0.53, 95% CI (-0.93, -0.13)] (图 2)。

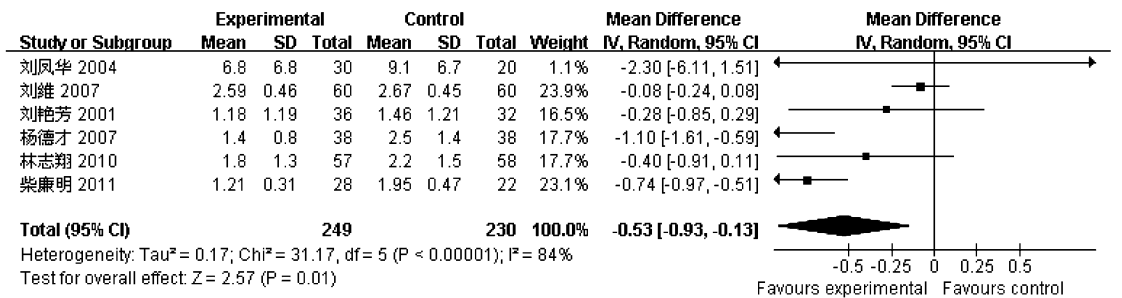


图 2 改善枕墙距的 Meta 分析

胸廓活动度 共纳入 5 个研究^[8-12], 共 429 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有同质性 ($P = 0.72, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁改善胸廓活动度的疗效与其他西药相当, 差异无统计学意义 [MD = 0.05, 95% CI (-0.09, 0.20)] (图 3)。

Schober 试验 共纳入 5 个研究^[8-12], 共 429 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有异质性 ($P = 0.02, I^2 = 64\%$), 采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁改善胸廓活动度的疗效要优于其他西药, 差异有统计学意义 [MD = 0.77, 95% CI (0.37, 1.16)] (图 4)。

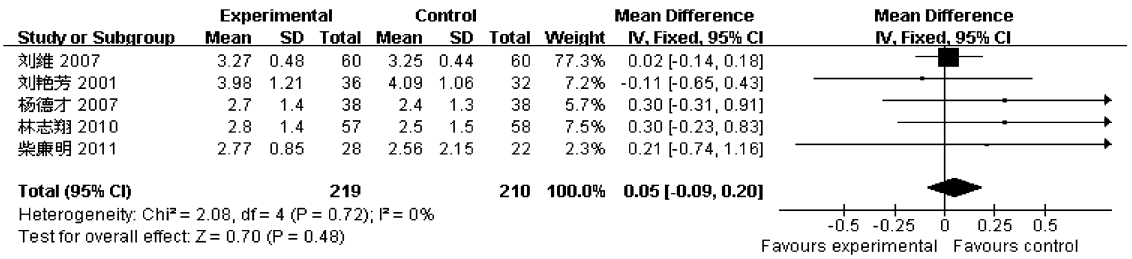


图3 改善胸廓活动度的 Meta 分析

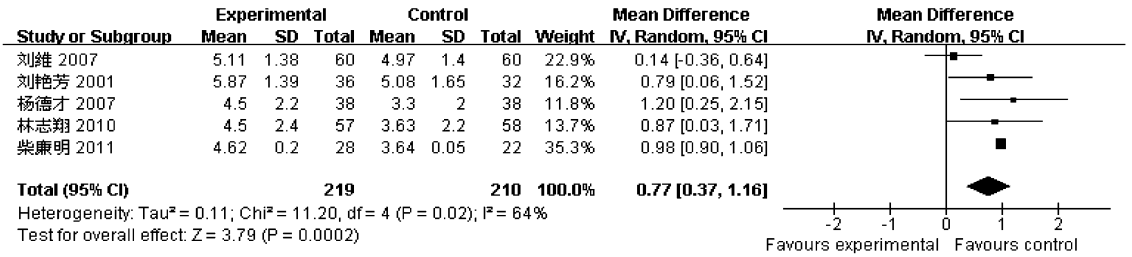


图4 改善 Schober 试验的 Meta 分析

晨僵时间 共纳入 5 个研究^[8-12],共 429 例患者。Meta 分析显示,各研究间具有异质性($P < 0.001, I^2 = 99\%$),采用随机效应模型进行合并分析。结果显示:使用正清风痛宁改善晨僵时间的疗效与其他西药相当,差异无统计学意义[MD = -16.02, 95% CI(-32.19, 0.16)](图 5)。

15 m 步行时间 共纳入 2 个研究^[8,12],共 191 例患者。Meta 分析显示,各研究间具有同质性($P = 0.44, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行合并分析。结果显示:使用正清风痛宁改善病人 15 m 步行时间的疗效要优于其他西药,差异有统计学意义[MD = -9.97, 95% CI(-14.47, -5.46)]。

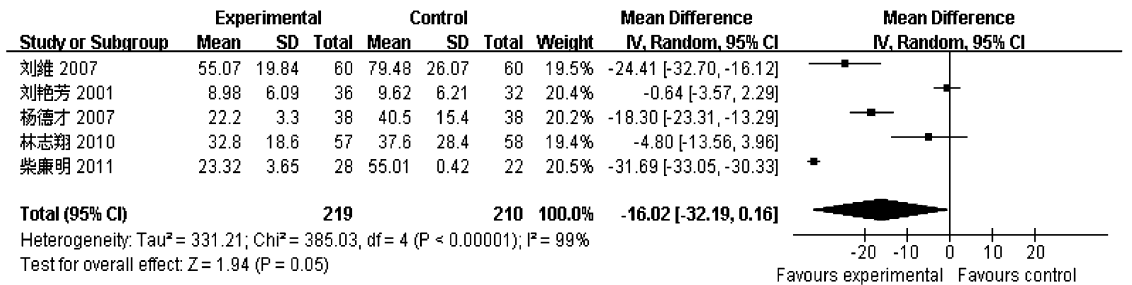


图5 改善晨僵时间的 Meta 分析

ESR 共纳入 5 个研究^[8-12],共 429 例患者。Meta 分析显示,各研究间具有异质性($P < 0.001, I^2 = 97\%$),采用随机效应模型进行合并分析。结果显示:

使用正清风痛宁改善 ESR 的疗效与其他西药相当,差异无统计学意义[MD = -6.69, 95% CI(-16.98, 3.61)](图 6)。

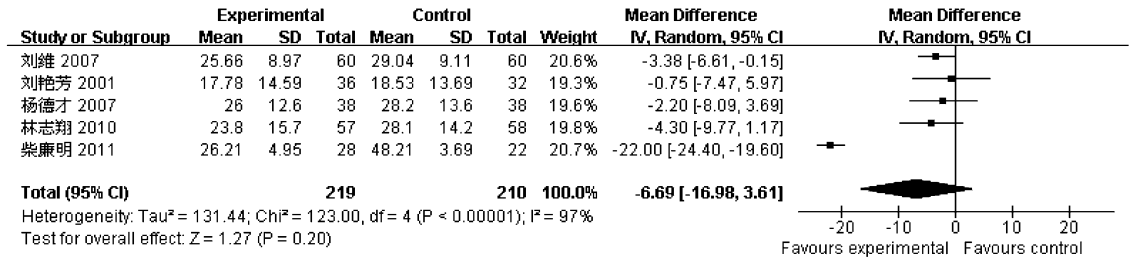


图6 改善 ESR 的 Meta 分析

CRP 共纳入 5 个研究^[8-12],共 429 例患者。Meta 分析显示,各研究间具有异质性($P < 0.001, I^2 = 97\%$),

采用随机效应模型进行合并分析。结果显示:使用正清风痛宁改善 CRP 的疗效与其他西药相当,差异无统

计学意义 [MD = - 2.35, 95% CI (- 6.90, 2.20)] (图 7)。

3.2 正清风痛宁局部注射治疗 AS 的 Meta 分析

总有效率 共纳入 3 个研究^[14-16], 共 187 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有同质性 (P =

0.90, I² = 0%), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁局部注射有利于总有效率的提高, 差异具有统计学意义 [OR = 4.10, 95% CI (1.73, 9.71)] (图 8)。

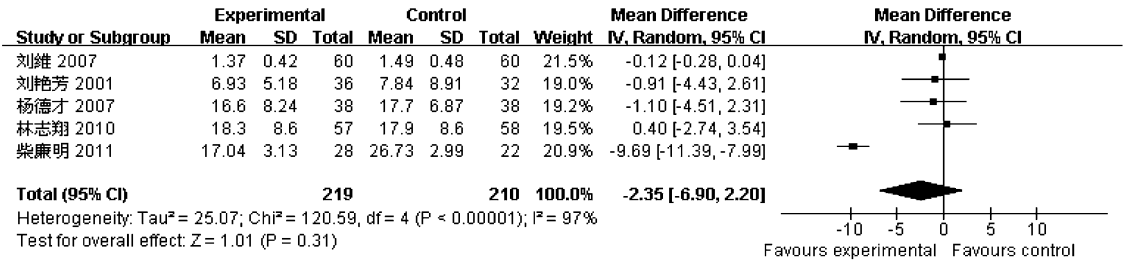


图 7 改善 ESR 的 Meta 分析

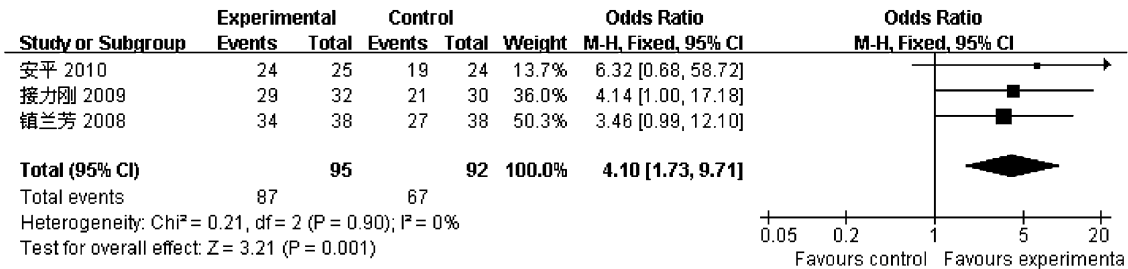


图 8 总有效率的 Meta 分析

VAS 疼痛评分 共纳入 2 个^[9-14]正清风痛宁局部注射治疗 AS 的研究, 共 294 例患者。Meta 分析显示, 各研究间具有异质性 (P = 0.07, I² = 69%), 采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: 使用正清风痛宁局部注射有利于改善患者的疼痛, 差异有统计学意义 [MD = - 2.84, 95% CI (- 3.68, - 2.00)]。

BASFI 及 BASDAI 指数 1 个研究^[14]报道了骶髋关节注射正清风痛宁治疗 AS, 结果显示有利于 BASFI, BASDAI 指数的改善, 可降低 CRP 及 ESR, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

1 个研究^[16], 共 76 例患者, 使用正清风痛宁局部注射双足三里, 结果分析显示: 改善枕墙距、晨僵时间、15 m 步行时间、指地距的疗效优于 SASP + 乐松片, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

3.3 正清风痛宁对比其他中成药治疗 AS 因为所纳入 2 个^[17-18]研究的干预措施及临床结局评价指标均不相同, 故分别进行描述性分析。

1 个研究^[17]比较了正清风痛宁 + SASP 对比雷公藤多苷片 + SASP 治疗 AS, 疗程为 3 个月。结果显示两组在总有效率的疗效相当, 差异无统计学意义。前者在脊柱晨僵时间、全身痛评分、ESR 的疗

效要优于后者, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

1 个研究^[18]比较了正清风痛宁对比腰痹通胶囊治疗 AS, 疗程为 4 周。结果显示正清风痛宁组在 BASFI, BASMI, BASDAI, BAS-G, 脊柱痛 (VAS) 评分的治疗效果要优于腰痹通胶囊组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

3.4 正清风痛宁配合康复疗法对比单纯康复疗法治疗 AS 的 Meta 分析 1 个研究^[19]比较了正清风痛宁配合康复疗法对比单纯康复疗法治疗 AS, 疗程为 7 周。结果显示前者在总有效率、腰背疼痛指数及在脊柱前屈、脊柱后伸、脊柱侧弯、胸廓活动度等中轴关节活动度, 降低 ESR, CRP 的治疗效果要优于单纯康复疗法治疗, 差异有统计学意义 (P < 0.05 或 P < 0.01)。

3.5 不良事件 共有 11 个研究^[8-17, 19]报道了不良事件, 其中 1 个研究^[13]报道治疗结束后两组患者经生化及心电图检查, 未见异常。1 个研究^[15]报道正清风痛宁片局部注射后出现的不良反应, 经对症处理后均可缓解, 不影响治疗, 但未报道具体发生的例数。1 个研究^[9]报道了 2 例患者因不良事件出现停止治疗。1 个研究^[11]报道了在治疗过程中有失访或治疗中止。所有出现的不良事件在给予对症处理后均缓解或恢复。合并 11 个研究结果分析显示在

使用正清风痛宁组的皮肤过敏发生率要高于对照组,差异有统计学意义[RD = 0.05, 95% CI(0.03, 0.08)],在胃肠道不良事件发生率要低于对照组差

异有统计学意义[RD = -0.05, 95% CI(-0.08, -0.03)]。具体不良事件见表3。

表3 正清风痛宁治疗强直性脊柱炎不良事件文献统计

例

发表年限	第一作者	样本量		不良事件											
		治疗组	对照组	胃肠道反应		头痛头晕		肝损害		白细胞降低		月经异常		皮肤过敏	
				治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
2007	杨德才 ^[8]	38	38											4	0
2001	刘艳芳 ^[9]	36	32	3	3	0	1			1	0			1	2
2007	刘维 ^[10]	60	60	0	7			0	3					3	0
2010	林志翔 ^[11]	57	58	7	6			5	6					5	0
2011	柴廉明 ^[12]	28	22	3	3	0	1			1	0			1	2
2004	刘风华 ^[13]	30	20												
2009	接力刚 ^[14]	32	30											5	0
2009	安平 ^[15]	25	24												
2008	镇兰芳 ^[16]	38	38	0	5									4	0
2003	施欣红 ^[17]	52	49	0	16						0	6		7	0
2001	郭运清 ^[19]	180	98	5	0									2	0
合并	576	469	18	40	0	2	5	9	2	0	0	6	32	4	

4 讨论

4.1 正清风痛宁与西药对比治疗 AS 的 Meta 分析

本文共纳入 5 个以总有效率为疗效判定标准的临床研究^[8-12],其中 3 个研究^[8-9,11]为中西医结合,2 个研究^[10,12]为正清风痛宁与 SASP 对比研究。结果显示其能提高总有效率,笔者认为正清风痛宁单用或联合西药对治疗 AS 有一定的优势。

2 个研究^[10-11]的合并分析结果显示,在改善 BASFI 指数、BASDAI 指数、患者评分及医生评分方面,使用正清风痛宁与西药对照组的疗效相当。前者在改善全身疼痛、脊柱疼痛方面要优于后者。笔者认为正清风痛宁可改善患者疼痛情况,但在改善其他相关评价量表方面与西药相当。因为仅纳入 2 个临床研究,因此上述结论仍需更多高质量的临床研究来证明。

6 个研究^[8-13]合并结果显示,使用正清风痛宁可改善枕墙距,5 个研究^[8-12]显示其可改善 Schober 试验,2 个研究^[8,12]显示其可缩短 15 m 步行时间。5 个研究^[8-12]却显示其在胸廓活动度、晨僵时间、急性炎症反应物(ESR、CRP)方面的疗效与其他西药相当。结果提示正清风痛宁在改善中轴关节功能具有潜在的优势。

4.2 正清风痛宁局部注射治疗 AS 的 Meta 分析

本文纳入 3 个以正清风痛宁注射液局部注射治疗 AS 的临床研究^[14-16],1 个研究^[14]采用骶髂关节注射正清风痛宁注射液 35 mg 及 1% 的利多卡因 1.5 mL 作为局部治疗,每周 1 次,连续 5 次。1 个研究^[15]选取的注射部位为 L₂ ~ S₅ 椎板及骶脊后 1/3

和髂后上棘内缘或脊柱的压痛点,注射 1 mL,每次注射 2 个部位,隔天注射 1 次,疗程 1 个月。1 个研究^[16]采用正清风痛宁缓释片口服加注射双足三里穴位,每穴正清风痛宁注射液 25 mg,每天 1 次,疗程为 12 周。

分析结果显示,采用正清风痛宁局部注射能提高总有效,对 VAS 疼痛评分、晨僵时间、15 m 步行时间、指地距的改善以及降低 CRP 有较好的疗效,差异有统计学意义。现代药理表明正清风痛宁具有较强的抗炎、镇痛、调节免疫作用,考虑在配合基础用药上,用正清风痛宁注射液局部注射对骶髂关节、附着点炎有较好的治疗作用,从而减轻局部的疼痛,提高疗效、改善患者功能及提高生活质量。

4.3 正清风痛宁对比其他疗法治疗 AS 的 Meta 分析 2 个研究^[17-18]比较了不同中成药与正清风痛宁治疗 AS 的疗效,结果分析显示正清风痛宁有益于 AS 的治疗,因为各纳入 1 篇文献,因此尚无足够的证据来验证各中成药治疗 AS 的优势。但 1 个研究^[17]显示,服用雷公藤多苷发生不良事件要多于正清风痛宁。

1 个研究^[19]显示,在服用正清风痛宁的基础上配合康复疗法与单用康复疗法相比,前者在总有效率、脊柱疼痛指数、脊柱中轴关节活动度上疗效要优于单纯康复疗法,差异有统计学意义,提示正清风痛宁配合康复疗法有利于 AS 的治疗。同样是受纳入文献数量的限制,需要足够的证据来证明使用正清风痛宁是否有益于脊柱活动度的改善。

综上所述,使用正清风痛宁可提高总有效率,可

减轻 AS 患者全身痛及脊柱疼痛,对患者整体功能的改善具有潜在的优势。正清风痛宁局部注射可缓解骶髂关节炎、附着点炎的疼痛,此疗法对提高总有效率及患者整体功能也有较大的优势。

4.4 不良事件 根据本文纳入的 10 个研究^[8-12,14-17,19]显示,正清风痛宁可发生的不良事件主要为胃肠道不适、皮肤过敏、肝功能异常、头痛等。胃肠道不良事件发生率要低于相关对照组,但在皮肤过敏的发生率较高,考虑药物口服出现的皮肤过敏外,也与正清风痛宁局部注射导致注射部位皮肤过敏的发生,与其治疗方式相关,采用此种方法治疗 AS 时应注意做好预防措施。就本文纳入的文献分析看,正清风痛宁有着较好的安全性。

5 本文存在的不足

5.1 方法学质量 本文纳入的 12 个研究^[8-19]在方法学上均存在一定的缺陷,仅有 1 个研究^[12]提及具体的随机方法。所有的研究均未采用或描述是否采用盲法、隐藏分组、ITT 分析等。方法学质量偏低则可能导致出现选择偏倚及测量偏倚等。

5.2 异质性 根据不同干预措施进行 4 个亚组分析,但由于各研究在干预措施、对照用药、治疗时间、测量方法、评价标准等方面存在不同,以及可能存在的选择性报告偏倚,因此各研究之间存在变异。

5.3 发表偏倚 由于所纳入的文献均为中文文献,均发生在中国,且均为单临床试验中心、小样本试验研究。同时,对于阴性结果的文章未有纳入;所纳入的均为已发表的文献,缺乏灰色文献(如未发表的资料、药厂临床试验报告等),可能漏掉阴性结果的研究而得出虚假的阳性结果率,因此存在发表偏倚。

现代药理表明正清风痛宁具有消炎镇痛、免疫抑制的作用,相关系统评价支持其在类风湿关节炎的应用。有较多的临床报告也支持其应用于治疗 AS。本文分析结果显示正清风痛宁治疗 AS 具有潜在的优势,尤其是在提高临床总有效率及缓解疼痛方面,但仍需更多的大样本、多中心的随机对照研究来验证其治疗 AS 的临床疗效与安全性。

[参考文献]

[1] 徐舟舟,帅宗文,刘爽,等. 来氟米特治疗强直性脊柱炎的随机双盲安慰剂对照临床试验[J]. 中国新药与临床杂志,2011(10):746.

[2] Van Denderen J C, Van der Paardt M, Nurmohamed M T, et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(12):1761.

[3] 王文君,王培训,李晓娟. 青藤碱抗炎机理—青藤碱

对人外周血单个核细胞环氧合酶活性及其基因表达的影响[J]. 中国中药杂志,2003,28(4):352.

[4] 刘继红,李卫东,滕慧玲,等. 青藤碱治疗类风湿性关节炎免疫作用和机制[J]. 药学学报,2005,40(2):127.

[5] 徐琳本,邱赛红. 正清风痛宁对免疫作用影响的实验研究[J]. 湖南中医杂志,1996,12(2):47.

[6] 韩春雯,李海昌,汪梅姣. 正清风痛宁治疗类风湿性关节炎文献研究[J]. 吉林中医药,2012,32(2):161.

[7] 李瑞昌,李娟. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(11):1.

[8] 杨德才,郑新春. 正清风痛宁缓释片治疗强直性脊柱炎疗效观察[C]. 深圳:全国中西医结合强直性脊柱炎专题研讨会,2007:3.

[9] 刘艳芳,刘建中,刘建俊,等. 正清风痛宁与柳氮磺胺吡啶联合治疗强直性脊柱炎疗效观察[J]. 中国医师杂志,2001,3(7):549.

[10] 刘维,张磊,刘晓亚. 正清风痛宁治疗强直性脊柱炎 60 例疗效观察[C]. 深圳:全国中西医结合强直性脊柱炎专题研讨会,2007.

[11] 林志翔,戴禄寿,戴益琛,等. 正清风痛宁治疗强直性脊柱炎的临床疗效观察[J]. 临床军医杂志,2010,38(5):756.

[12] 柴廉明,范伏元. 正清风痛宁治疗强直性脊柱炎活动期 28 例临床观察[J]. 中医药导报,2011,17(6):45.

[13] 刘风华,胡晓晨,王江滨. 中西医结合治疗改善强直性脊柱炎患者疼痛及关节活动度的效果[J]. 中国临床康复,2004,21(8):4272.

[14] 接力刚,沈鹰,孙维峰,等. 骶髂关节注射正清风痛宁治疗强直性脊柱炎疗效观察[J]. 中国中医急症,2009,18(9):1429.

[15] 安平. 正清风痛宁注射液配合消炎痛治疗强直性脊柱炎 25 例临床观察[J]. 中医药导报,2010,16(5):65.

[16] 镇兰芳,郑新春,杨德才. 中西医结合治疗强直性脊柱炎疗效观察[J]. 湖北中医杂志,2008,30(9):47.

[17] 施欣红. 正清风痛宁与雷公藤多甙治疗强直性脊柱炎的比较研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2003,10(3):154.

[18] 纪伟,宋亚楠. 腰痹通胶囊治疗强直性脊柱炎临床观察[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(21):60.

[19] 郭运清,黄素坚,饶光立,等. 正清风痛宁加功能训练治疗强直性脊柱炎的疗效分析[J]. 现代康复,2001,5(3):115.

[20] 接力刚,沈鹰,孙维峰,等. 局部注射正清风痛宁治疗强直性脊柱炎附着点炎临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(8):75.

[21] 胡兰萍,黄安斌,徐玉兰. 髌关节软组织液体松解术缓解强直性脊柱炎疼痛疗效观察[J]. 护理学杂志,