

· 数据挖掘 ·

正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的系统评价

李瑞昌, 李娟*

(南方医科大学附属南方医院中医科, 广州 510515)

[摘要] **目的:**评价正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的疗效和安全性。**方法:**以“类风湿关节炎”“历节”“正清风痛宁”“尪痹”及“rheumatoid arthritis”“arthritis”“rheumatoid diseases”为检索词,从重庆维普库(VIP),中国期刊全文数据库(CNKI),万方数据库(WANFANG),中国生物医学期刊引文数据库(CMCI/CMCC整合版)以及MEDLINE, Science Direct, SpringerLink等全文数据库中检索,以中西医结合治疗RA的随机对照试验为研究对象,采用Cochrane协作网提供的最新版Revman 5.0软件进行统计分析。**结果:**纳入8个随机对照试验(RCT),共735例患者,治疗总有效率[MD 0.31, 95% CI (0.18, 0.52), $P < 0.0001$]。其改善指标数据如下:晨僵[MD-29.66, 95% CI (-36.86, -22.4), $P < 0.0001$];血沉[MD -4.87, 95% CI (-6.66, -3.08), $P < 0.0001$];类风湿因子[MD16.29, 95% CI (14.71, 17.88), $P < 0.0001$];C反应蛋白[MD-3.88, 95% CI (-4.69, -3.06), $P < 0.0001$]。**结论:**正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎能够改善症状及实验室指标,优于单用甲氨蝶呤,并可减少相应单用的副作用。

[关键词] 类风湿关节炎;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(2012)11-0001-04

System Review of Zhengqing Fengtongning and Methotrexate on Treatment of Rheumatoid Arthritis

LI Rui-chang, LI Juan*

(Southern Medical university Affiliated South Hospital, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate objectively the effectiveness and safety of intergration of Zhengqing Fengtongning and methotrexate on treatment of rheumatoid arthritis. **Method:** Searching published literature database through Vip, CNKI, Wanfang, CMCI \ CMCC, MEDLINE, Science Direct, and SpringerLink Resources; ‘rheumatoid arthritis’ ‘arthritis’ ‘rheuma-toid diseases’ as index terms. Randomized controled trail on treatment of rheumatoid arthritis by intergration of Zhengqing Fengtongning and methotrexate on treatment of rheumatoid arthritis was taken as object of study, statistical analysis was carried on through Rev-Man 5.0 software offered by Cochrane. **Result:** The total enrolled number of patiens is 735 in 8 randomized controlled trials (RCT). The raise rate of each focus poin is total effective [MD0.31, 95% CI (0.18, 0.52) $P < 0.0001$]; Morning stiff [MD-29.66, 95% CI (-36.86, -22.4), $P < 0.0001$]; erythrocyte sedimentation rate (ESR) [MD-4.87, 95% CI (-6.66, -3.08), $P < 0.0001$]; rheumatoid factor (RF) [MD16.29, 95% CI (14.71, 17.88), $P < 0.0001$]; CRP [MD-3.88, 95% CI (-4.69, -3.06), $P < 0.0001$]. **Conclusion:** The results of this system review show that the intergration of Zhengqing Fengtongning and methotrexate can improve the sign and laboratory indexes and much better than that of methotrexate alone on rheumatoid arthrtis. At the same time, it reduce adverse effects.

[Key words] rheumatoid arthritis; Zhengqing Fengtongning; randomized controled trails; system review

[收稿日期] 20120127(002)

[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] 李瑞昌, 硕士, 中西医结合临床内科(风湿免疫方向), Tel:020-62841906, E-mail: basketballboysunny@163.com

[通讯作者] *李娟, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合风湿病的基础与临床研究, Tel:020-61641675, E-mail: lj40038@126.com

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以对称性多关节炎为主要表现的慢性、进行性、侵蚀性的系统性自身免疫疾病。临床表现多种多样,系一异质性疾病。全世界的患病率大约为 1%, 成年人发病率大约 0.03%。我国该病患病率在 0.24% ~ 0.4%, 患病总人数至少 400 万人。该病如不能及时诊断和治疗可发展为关节僵直、畸形、致残而严重影响劳动力^[1]。青藤碱是从中药清风藤中提取的生物碱单体,药用多为其盐酸盐。青藤碱具有抗炎、免疫抑制、镇痛、降压、抗心律失常等药理作用,已有正清风痛宁片、盐酸青藤碱注射液、毛青藤总碱片等制剂应用于临床。正清风痛宁作为上市新药其疗效有待进一步观察,本文就正清风痛宁联合甲氨蝶呤 (MTX) 治疗 RA 的疗效做一系统评价,探讨其疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 资料来源

1.1.1 计算机检索 ①中文数据库: 选用中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、维普期刊数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和中文生物医学期刊数据库 (CMCC/CMCI) 为资源库,检索从 1979—2011 年 10 月所有以正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗 RA 的 RCT; 检索词: I “类风湿关节炎”、“类风湿性关节炎”、“痹病”、“正清风痛宁”, 上述检索词用“OR”连接; II “甲氨蝶呤”、“类风湿关节炎”、上述关键词用“OR”连接, 将“ I ”与“ II ”用“AND”连接; ②英文数据库: PubMed (1970—2011 年 10 月), Embase (1970—2011 年 10 月) 和 Cochrane 图书馆 (2011 年第 9 期)。检索式: I “rheumatoid arthritis”, “RA”, “Zhengqing fengtongning tablets”, 上述检索词用“OR”连接, II “RA”, “MTX”上述关键词用“OR”连接, 将“ I ”与“ II ”用“AND”连接; ③追溯已获文献中的参考文献。

1.1.2 手工检索 《中医杂志》(2000—2011 年)、《新医学》(2000—2011 年)、《中国中西医结合杂志》(2000—2011 年) 和《中医药学报》(2000—2011 年)。

1.2 纳入标准 采用 Cochrane 系统评价方法。①研究类型: 随机对照试验。②研究人群: 符合 1987 年美国风湿病协会修订的 RA 分类标准。③干预措施: 试验组用正清风痛宁联合 MTX 治疗; 对照组单用 MTX 治疗。

1.3 纳入文献的方法学质量评价 由 2 名评价员

盲法对文献质量进行评价, 如遇分歧, 通过讨论解决, 由第 3 人确定。研究的方法学质量分析按 Juni 等^[2]对随机对照试验的 4 条质量评价标准进行: ①随机方法是否正确; ②是否做到分配隐藏、方法是否正确; ③是否采用盲法; ④有无失访或退出, 在有失访或退出时是否采用意向治疗分析^[3,4]。

1.4 测量指标

1.4.1 主要指标 治疗总有效率; 晨僵时间; 红细胞沉降率 (血沉, ESR); 类风湿因子 (RF); C 反应蛋白 (CRP)。

1.4.2 次要指标 不良反应发生情况。

1.5 统计分析 统计分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 版软件。计数资料采用比值比 (OR) 及其 95% CI 为疗效分析统计量; 计量资料用 MD 及其 95% CI 表达。根据可能出现异质性的因素进行亚组分析。当亚组内各研究之间无异质性时 (亚组内 $P \geq 0.11$, $I^2 \leq 70\%$) 则用固定效应模型进行 Meta 分析, 并对同类研究的各亚组进行汇总 Meta 分析; 如亚组内各研究之间存在异质性, 则用随机效应模型进行 Meta 分析; 异质性源于低质研究时, 则进行敏感性分析。如果亚组内仅有 1 个研究, 则该研究的疗效分析仍采用与 Meta 分析相同的统计量。

2 结果

2.1 纳入研究文献的特征与质量 共检索出有关正清风痛宁治疗类风湿关节炎的文献 99 篇, 其中 93 篇来自计算机检索, 6 篇来自手工检索。通过阅读题目、摘要以及查阅全文, 有 91 篇文献因其研究目的或研究方法与本研究纳入标准不符合而被排除。最终 8 篇中文 RCT 文献^[5-12] 被纳入分析, 共 735 例 RA 患者, 被随机分配到接受正清风痛宁联合 MTX 和单用 MTX 治疗两组中, 其中正清风痛宁联合 MTX 治疗组 399 例, 对照组 336 例, 所有研究均在中国进行。8 篇文献均采用了计数资料来描述如晨僵、关节压痛、关节肿胀等症状的改善情况; 8 篇 RCT 基本特征 (表 1)。

纳入研究的方法学质量如下: 8 篇文献均未提出具体的随机方法 (仅有“随机”字样) 和是否采用盲法; 分配隐藏方案均不清楚; 由于所有研究均未提及随访, 故无病例失访的报道。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 疗效的比较 共有 6 个试验 (589 例) 比较正清风痛宁联合 MTX 和单用 MTX 治疗方法对 RA 患者的疗效并给出具体数值^[5-12], 对其进行合并分

表 1 纳入研究的 RCT 的特点

作者	发表时间/年	例数	年龄/岁	治疗组	对照组	疗程/周	副作用	随访
陆燕,等	2011	80	46.4 ± 13.5	正清风痛宁 + MTX	MTX	12	有	无
胡谦,等	2010	60	45.1 ± 13.4	正清风痛宁 + MTX	MTX	12	有	无
王文琴,等	2010	186	11 ~ 73	正清风痛宁 + MTX	MTX	24	有	无
邬亚军,等	2003	80	21 ~ 81	正清风痛宁 + MTX	MTX	12	有	无
季宏,等	2006	60	36 ~ 74	正清风痛宁 + MTX	MTX	12	有	无
张淑银,等	2006	120	24 ~ 70	正清风痛宁 + MTX	MTX	24	有	无
李忆农,等	2008	69	40.5 ± 13.4	正清风痛宁 + MTX	MTX	8	有	无
韩武臣,等	2009	80	18 ~ 76	正清风痛宁 + MTX	MTX	24	有	无

析, Meta 分析结果显示:各试验间存在异质性 ($P < 0.0001$), 故采用随机效应模型。正清风痛宁联合 MTX 的疗效优于对照组, 两组间差异有统计学意义 [MD-2.23, 95% CI (-2.60, -1.85), $P < 0.0001$] (图 1)。

2.2.2 对晨僵的影响 共有 3 个试验 (315 例) 比

较正清风痛宁联合 MTX 和单用 MTX 治疗方法对 RA 患者晨僵症状的改善情况; Meta 分析结果显示:各试验间存在异质性 ($P < 0.0001$), 故采用随机效应模型。正清风痛宁联合 MTX 治疗方法优于单用 MTX, 两组间差异有统计学意义 [MD-29.66, 95% CI (-36.86, -22.4), $P < 0.0001$] (图 2)。

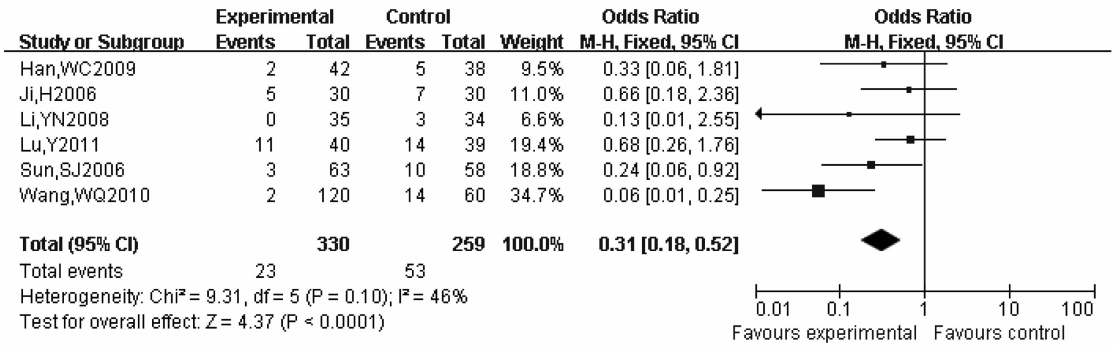


图 1 正清风痛宁联合 MTX 与单用 MTX 治疗类风湿关节炎疗效比较的 Meta 分析

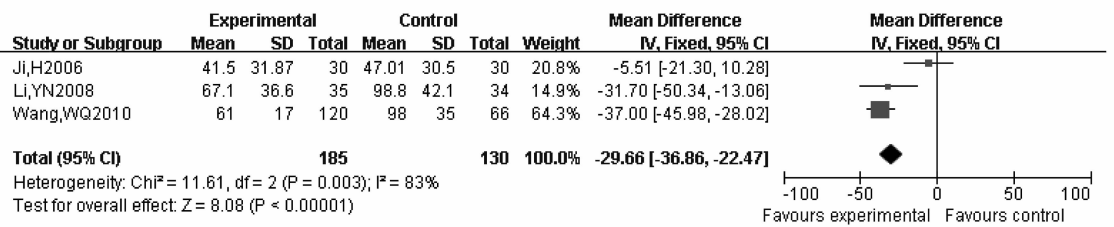


图 2 正清风痛宁联合 MTX 和单用 MTX 治疗方法对晨僵影响的 Meta 分析

2.2.3 对 ESR, RF, CRP 的改善情况 各试验间均存在异质性 ($P < 0.0001$), 故采用随机效应模型。在 ESR, RF, CRP 3 个指标中, 正清风痛宁联合 MTX 和单用 MTX 治疗方法均优于单用 MTX 治疗, 两组间差异均有统计学意义, 其具体指标如下: 血沉 [MD-4.87, 95% CI (-6.66, -3.08), $P < 0.0001$]; 类风湿因子 [MD16.29, 95% CI (14.71, 17.88), $P < 0.0001$]; C 反应蛋白 [MD-3.88, 95% CI (-4.69, -3.06), $P < 0.0001$] (表 2)。

2.2.4 不良反应 正清风痛宁联合 MTX 和单用

MTX 治疗相比, 总不良反应例数为 43/63。前者在治疗中出现皮疹、皮肤瘙痒等过敏症状, 给予抗过敏治疗后消失, 有部分患者出现恶心、胃部不适、食欲不振等胃肠道反应, 予对症治疗后缓解或消失; 后者出现转氨酶升高、口腔炎、骨髓抑制 (白细胞减少) 等不良反应。

3 讨论

早在 1 000 多年前, 清风藤即开始应用于风湿性疾病的治疗, 李时珍在《本草纲目》中称清风藤“主治风疾, 治风湿流注、历节鹤膝……”^[13]。至 20

表 2 正清风痛宁联合 MTX 治疗 RA 在 ESR, RF, CRP 的改善情况比较

纳入文献数	指标	异质性检验			模型	总效应量		
		χ^2	$I^2/\%$	P		MD(95% CI)	Z	P
5[5-9]	ESR	56.51	91	0.000	Fixed	-4.87(-6.66, -3.08)	5.33	0.000
5[5-9]	RF	112.08	95	0.000	Fixed	16.29(14.71, 17.88)	20.15	0.000
8[4-11]	CRP	21.72	77	0.000	Fixed	-3.88(-4.69, -3.06)	9.30	0.000

世纪初期 Ishiwari 等^[14]从日本清风藤中分离得到青藤碱单体,60 年代我国学者朱任宏从国产清风藤中也发现青藤碱。现代药理研究显示,青藤碱具有显著的抗炎和免疫抑制的作用,目前临床上常用其盐酸盐制剂治疗类风湿关节炎等风湿性疾病,取得了较好的疗效。

以青藤碱为主要成分的正清风痛宁片制剂应用于临床,在治疗 RA 等风湿病方面取得了较好的临床疗效。青藤碱治疗 RA 有效率为 85% 左右,平均起效时间为 2~3 周,约 1 个月后有明显好转。对改善患者手及下肢功能、关节晨僵时间、关节疼痛数及降低类风湿因子的作用均较显著^[15-21],并可显著降低 RA 患者血清中 IL- β , IL- α 的含量^[22],说明青藤碱有明显的抗风湿、抑制免疫反应的作用。

大量的基础和临床研究说明,青藤碱已经显示出了较好的抗风湿、抗炎及免疫抑制的作用,深入探讨青藤碱免疫抑制作用及治疗 RA 的机制不仅能够进一步为青藤碱的临床应用提供理论依据,开拓抗风湿中药的应用前景,而且可以为 RA 的发病机制提供丰富的实验依据。

本系统通过对纳入的临床研究进行系统评价,从循证医学的角度来证实青藤碱制剂正清风痛宁联合甲氨喋呤治疗 RA 的疗效及安全性,并在有限的样本量里对临床及实验室指标合并进行 Meta 分析,进而定性定量的评价了正清风痛宁的疗效及安全性。

[参考文献]

[1] 郑磊,王前,李娟,等.基于树突状细胞的类风湿关节炎的治疗进展[J].中华风湿病杂志,2005,9(1):48.
 [2] Juni P, Altman D G, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(7303):42.
 [3] 李琰.中医药辨证治疗功能性便秘疗效的荟萃分析[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(13):207.
 [4] 周阿高,李琰.中医药治疗慢性萎缩性胃炎文献荟萃分析[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(1):120.
 [5] 胡谦,管晓红,练颖,等.来氟米特与甲氨喋呤联合正清风痛宁治疗类风湿关节炎疗效观察[J].现代临床医学,2010,36(5):338.
 [6] 王文琴.甲氨喋呤联合正清风痛宁缓释片治疗类风

湿关节炎 120 例[J].浙江实用医学,2010,15(4):280.
 [7] 郭亚军.小剂量甲氨喋呤和正清风痛宁联合治疗类风湿关节炎 40 例临床观察[J].新中医,2003,35(1):40.
 [8] 季宏,朱宗海.小剂量正清风痛宁联合甲氨喋呤治疗类风湿关节炎 30 例[J].医药导报,2006,25(1):37.
 [9] 孙淑银,兰海梅.正清风痛宁缓释片与甲氨喋呤联合治疗类风湿关节炎 62 例小结[J].中医药导报,2006,12(1):40.
 [10] 李忆农,冯修高,张胜利,等.正清风痛宁联合甲氨喋呤治疗类风湿关节炎[J].实用药物与临床,2008,11(5):285.
 [11] 韩武臣,黄源.正清风痛宁联合甲氨喋呤治疗类风湿关节炎的治疗价值[J].西部医学,2009,21(5):766.
 [12] 陆燕,苏建明.正清风痛宁联合甲氨喋呤治疗类风湿关节炎疗效观察[J].辽宁中医杂志,2011,38(10):2019.
 [13] 李时珍.本草纲目.第 18 卷.草目部[M].北京:北京人民出版社,1977:31340.
 [14] Nisaburo Ishiwari. An alkaloid of sinomenin ediversifolius[J]. J Chem Society,1998,21:1354.
 [15] 吴飞驰,仇萍.正清风痛宁注射液穴位注射治疗痹症 90 例临床观察[J].湖南中医杂志,1998,14(5):35.
 [16] 胡学军,伍大华.正清风痛宁治疗风湿性、类风湿性关节炎 428 例临床观察[J].湖南中医杂志,1999,15(5):11.
 [17] 贺西京,李浩鹏.应用正清风痛宁治疗类风湿性关节炎 90 例疗效临床观察[J].中华临床医药,2003,11(4):74
 [18] 吴凤岐,王淑玲.离子导入正清风痛宁注射液治疗幼年型类风湿关节炎 32 例[J].实用儿科临床杂志,2001,16(2):103.
 [19] 颜凯欢.膝关节腔内注射正清风痛宁治疗类风湿性关节炎和骨关节炎[J].山东医药,1998,38(9):50.
 [20] 姜静岩,张喜.风痛宁丸治疗类风湿性关节炎的临床疗效研究.[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(9):97.
 [21] 陈燕,李世刚.中药多糖防治类风湿性关节炎的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):202.
 [22] 王勇,钟兵.青藤碱对类风湿关节炎患者炎性细胞因子及抗环瓜氨酸抗体影响[J].第三军医大学学报,2005,27(15):1573.

[责任编辑 邹晓翠]