

益肾蠲痹丸治疗类风湿关节炎的 Meta 分析

李 萍, 彭全成*

(汉川市人民医院, 湖北 汉川 431600)

摘要: **目的** 对益肾蠲痹丸治疗类风湿关节炎进行 Meta 分析。**方法** 计算机检索 CNKI、万方、维普、PubMed 数据库, 收集益肾蠲痹丸治疗类风湿关节炎的随机对照试验, 评价纳入研究的方法学质量, 提取有效数据, 采用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 篇文献, 829 例患者。试验组(采用益肾蠲痹丸)总有效率、显效率显著高于对照组(不用益肾蠲痹丸) ($P < 0.01$); 在缩短晨僵时间, 减少关节压痛、肿胀数, 降低类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平方面, 试验组显著优于对照组 ($P < 0.01$); 在改善视觉模拟评分(VAS 评分)、增加握力方面, 试验组与对照组无显著差异 ($P > 0.05$); 在不良反应发生率方面, 试验组低于对照组。**结论** 益肾蠲痹丸治疗类风湿关节炎疗效较好, 安全性较高。

关键词: 益肾蠲痹丸; 类风湿关节炎; Meta 分析

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)12-2650-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.12.008

Meta-analysis of Yishen Juanbi Pills in the treatment for rheumatoid arthritis

LI Ping, PENG Quan-cheng*

(Hanchuan People's Hospital, Hanchuan 431600, China)

KEY WORDS: Yishen Juanbi Pills; rheumatoid arthritis; Meta-analysis

类风湿关节炎是以对称性滑膜炎和关节外病变为临床表现的慢性全身性自身免疫性疾病, 周围关节的对称性多关节炎为其主要特征, 大多侵犯手、足、腕等中小关节, 呈慢性过程, 发作与缓解交替。其发病原因尚不明确, 普遍认为与环境、遗传、感染、内分泌、外伤等有关^[1], 故目前现代医学尚无特效疗法, 其药物治疗包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、慢作用抗风湿药、生物制剂^[2], 可通过抑制炎症反应来缓解患者关节疼痛, 但胃肠道反应、骨质疏松、易发生感染、价格昂贵等问题却不容忽视, 其安全性、毒副作用、远期疗效、治疗策略尚有待进一步探究^[3]。益肾蠲痹丸可治疗类风湿关节炎, 现已泛应用于临床, 本研究收集了 1998 年 2 月—2018 年 2 月期间公开发表的相关随机对照试验, 对该制剂的疗效和安全性进行 Meta 分析, 为临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入标准 ①临床确诊为类风湿关节炎, 凡符合 1987 年美国风湿病学会^[4]或 2009 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟^[5]制订的分类标准均可纳入, 患者种族、地区、年龄、性别、病情、病程等不限; ②涉及随机平行对照试验, 无论是否采用盲法, 文献语言为中文或英文; ③试验组均采用益肾蠲痹丸治疗, 对照组采用其他治疗药物或基础治疗, 2 组也可同时使用基础治疗, 其中基础治疗为单一或联合采用慢作用抗风湿药/非甾体抗炎药, 但益肾蠲痹丸必须为唯一变量; ④主要观察指标为总有效率、显效率, 次要观察指标为晨僵时间、握力、关节压痛及肿胀数、类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、视觉模拟评分(VAS 评分)等, 安全性指标为不良反

收稿日期: 2018-05-24

作者简介: 李 萍(1987—), 女, 硕士, 主治医师, 从事中医药及康复治疗风湿骨病研究。Tel: 18371202625, E-mail: 775803879@qq.com

*通信作者: 彭全成(1974—), 男, 副主任医师, 从事脑卒中后遗症、骨关节病康复治疗研究。Tel: 15807295261, E-mail: 545583652@qq.com

应发生率、不良事件、毒副作用。

1.1.2 排除标准 ①综述性文章、专家经验介绍或病案报道、基于动物实验的研究性文章；②试验组未采用益肾蠲痹丸治疗；③非随机对照试验、非临床研究、无对照组试验；④未明确诊断或缺乏较规范的疗效评价标准及指标；⑤原始文献中试验设计不科学或不严谨；⑥未采用恰当的统计学方法、样本资料交待不完整或不清楚；⑦重复发表或研究的结果。

1.1.3 检索策略 计算机检索 CNKI、万方、维普、PubMed 等数据库，检索时间为 1998 年 2 月—2018 年 2 月，文献为中文或英文文献，采用主题词与自由词结合的方式，检索词包括“yi shen juan bi pills”“rheumatoid arthritis”“RA”“益肾蠲痹丸”“类风湿性关节炎”“类风湿关节炎”“痹症”“痹病”“尪痹”“顽痹”“痹证”。

1.1.4 文献筛选及数据的提取 由 2 名评价员（李萍、彭全成）对文献进行收集整理，按上述纳入标准与排除标准筛选符合条件者，各自相互独立评价，并交叉核查，对于存在分歧的文献经第三方（李鑫海、田继刚）讨论后共同协助评定。应用 Excel 软件整理并提取资料，提取项目包括①纳入研究患者的基本资料，包括第一作者、发表时间、病例纳入数、诊断标准、方法学质量信息；②试验组和对照组的干预措施；③结局评价指标，包括总有效率或显效率、晨僵时间、握力、关节压痛及肿胀数、RF、ESR、CRP、VAS 评分、不良反应。

1.1.5 文献质量评价 根据 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版中推荐工具，评价纳入文献的偏倚风险（包括随机分配的方法、分配方案的隐藏、是否采用盲法、数据是否完整、失访或退出病例、是否选择性报道结果和其他偏倚来源）；采用改良 Jadad 量表，评价纳入文献的方法学质量。每一篇纳入文献都由 2 名评价员（彭全成、李萍）单独进行方法学质量评价，任何不一致的地方都通过讨论解决达到一致。

1.1.6 统计学分析 采用 RevMan5.3 软件对相关数据进行统计学分析，二分类变量（总有效率、显效率、不良反应发生率）采用危险度（RR）或比值比（OR）及其 95% CI 表示，连续性变量（晨僵时间、握力、关节压痛及肿胀数、RF、ESR、CRP、VAS 评分）采用加权均数差（WMD）或标准化均数差（SMD）及其 95% CI 表示。再对各项研究进行异质性检验，若不存在异质性或异质性较

小（ $P \geq 0.1$ ， $I^2 \leq 50$ ），则采用固定效应模型计算合并效应量；若异质性较大（ $P < 0.1$ ， $I^2 > 50$ ），则进行亚组分析或敏感性分析，找出可能导致异质性的原因，并在相应结局指标进行 Meta 分析合并时排除，从而保证结果可信度；如找不到导致异质性的来源，Meta 分析合并模型承认仅有统计学异质性，则可采用随机效应模型合并效应量，否则仅做描述性系统评价。

2 结果

2.1 文献检索 共检索出 119 篇文献，删除重复后剩余 43 篇，再排除综述、经验总结、实验研究、理论探讨、个案报道，最终纳入 9 篇文献，均为中文文献。共有 829 例患者，其中试验组 422 例，对照组 407 例。

2.2 纳入研究基本特征及质量评价 纳入研究中有 8 篇^[6-13]报道了总有效率，7 篇^[6-9,11-13]报道了显效率，4 篇^[6,9,12,14]报道了 VAS 评分，8 篇^[6-11,13-14]报道了晨僵时间，3 篇^[6-7,10]报道了握力，7 篇^[6,8-11,13-14]报道了关节压痛数，6 篇^[6,9-11,13-14]报道了关节肿胀数，6 篇^[6-7,9-11,14]报道了 RF，8 篇^[6-9,11-14]报道了 ESR，6 篇^[6,9,12,14]报道了 CRP，6 篇^[6-8,10,13-14]报道了不良反应。所有研究对随机序列的产生、分配隐藏、盲法等均描述不清楚，经 Jadad 改良法评分后得分均 < 3 分，为低质量文献。纳入研究基本特征见表 1，风险偏倚见图 1。

2.3 Meta 分析

2.3.1 总有效率及显效率

2.3.1.1 总有效率 纳入研究中有 8 篇^[6-13]报道了总有效率，共 719 例患者，其中试验组 364 例，对照组 355 例。异质性检验分析显示均为同质（ $P = 0.08$ ， $I^2 = 45\%$ ），故采用固定效应模型合并分析。图 2 显示，试验组总有效率显著高于对照组 [RR = 1.18, 95% CI (1.11, 1.25), $P < 0.000 01$]。

2.3.1.2 显效率 纳入研究中有 7 篇^[6-9,11-13]报道了显效率，共 629 例患者，其中试验组 319 例，对照组 310 例。图 3 显示，试验组显效率显著高于对照组 [RR = 1.33, 95% CI (1.13, 1.55), $P < 0.01$]。

2.3.2 临床量化指标

2.3.2.1 VAS 评分 纳入研究中有 4 篇^[6,9,12,14]报道了 VAS 评分，共 442 例患者，其中试验组 225 例，对照组 217 例，异质性检验分析显示均存在异质性（ $P < 0.000 01$ ， $I^2 = 97\%$ ），故采用随机效应模型合并分析。图 4 显示，试验组在改善 VAS 评

表 1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数(试验组/ 对照组)/例	干预措施		结局指标
		试验组	对照组	
白明华 2017 ^[6]	60/60	益肾蠲痹丸 + 对照组抗风湿药	甲氨蝶呤、来氟米特、塞来昔布	①、②、③、④、⑤、⑥、⑦、⑧、⑨、⑩
李雪芬 2016 ^[7]	40/40	益肾蠲痹丸 + 来氟米特	来氟米特	①、②、③、④、⑤、⑥、⑦、⑧、⑨、⑩
李雪芬 2015 ^[8]	46/46	益肾蠲痹丸 + 美洛昔康	美洛昔康	①、②、⑧、⑨、⑩
方海燕 2014 ^[9]	49/47	益肾蠲痹丸 + 来氟米特	甲氨蝶呤 + 来氟米特	①、②、③、⑤、⑥、⑦、⑧、⑨
周铁 2009 ^[10]	45/45	益肾蠲痹丸 + 甲氨蝶呤	甲氨蝶呤	④、⑤、⑥、⑦、⑧、⑩
劳溢权 2008 ^[11]	40/40	益肾蠲痹丸 + 甲氨蝶呤 + 塞来昔布	甲氨蝶呤 + 塞来昔布	①、②、⑤、⑥、
罗敏 2017 ^[12]	58/58	益肾蠲痹丸 + 甲氨蝶呤 + 来氟米特	甲氨蝶呤 + 来氟米特	①、②、⑦、⑧、⑨、⑩
郭进 2005 ^[13]	30/30	益肾蠲痹丸 + 甲氨蝶呤	甲氨蝶呤	①、②、④、⑤、⑧
李素蘋 2008 ^[14]	58/52	益肾蠲痹丸 + 来氟米特	塞来昔布 + 来氟米特	③、⑤、⑥、⑦、⑧、⑨、⑩

注:①为总有效率,②为显效率,③为晨僵时间,④为握力,⑤为关节压痛数,⑥为关节肿胀数,⑦为RF,⑧为ESR,⑨为CRP,⑩为VAS评分,⑪为不良反应发生率

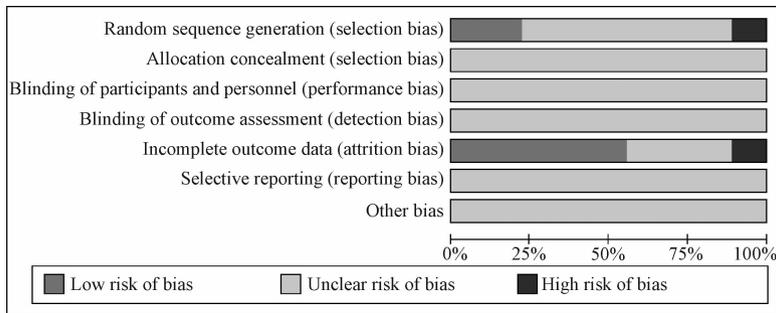


图 1 纳入研究偏倚风险

Fig. 1 Risk of bias in included studies

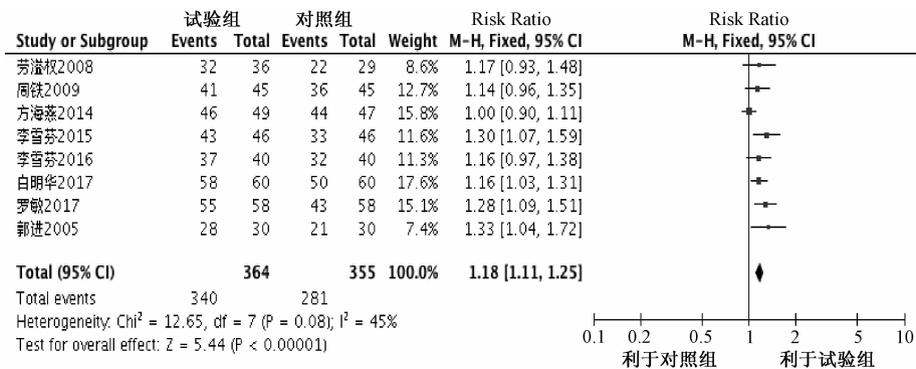


图 2 总有效率 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of total effective rates

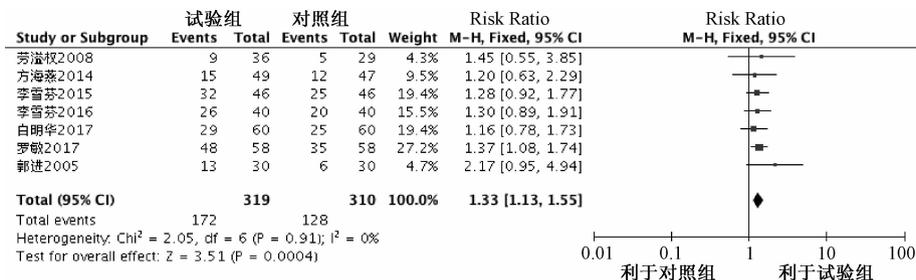


图 3 显效率 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of obvious effective rates

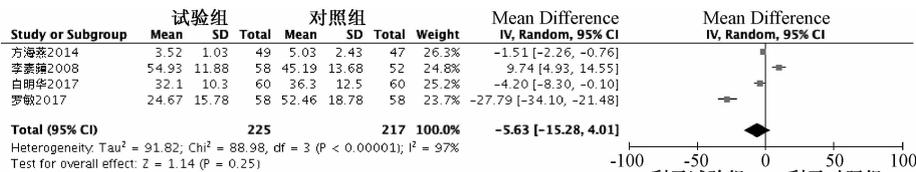


图4 VAS评分 Meta分析
Fig. 4 Meta-analysis of VAS scores

分方面与对照组无显著差异 [MD = -5.63, 95% CI (-15.28, 4.01), P = 0.25]。

2.3.2.2 晨僵时间 纳入研究中有8篇^[6-11,13-14]报

道了晨僵时间。图5显示,试验组在缩短晨僵时间方面显著优于对照组 [SMD = -0.97, 95% CI (-1.37, -0.57), P < 0.01]。

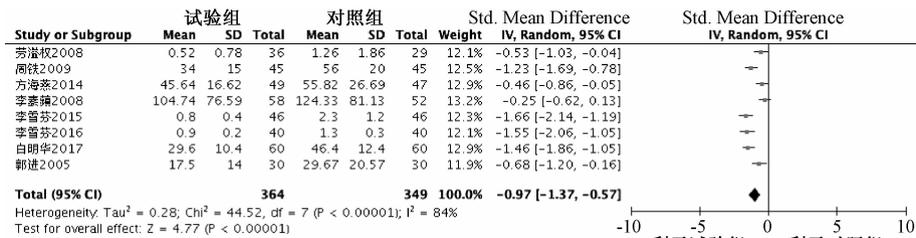


图5 晨僵时间 Meta分析
Fig. 5 Meta-analysis of morning stiffness time

2.3.2.3 握力 纳入研究中有3篇^[6-7,10]报道了握力。图6显示,试验组在增加握力方面与对照组无

显著差异 [MD = 3.92, 95% CI (-3.60, 11.44), P = 0.31]。

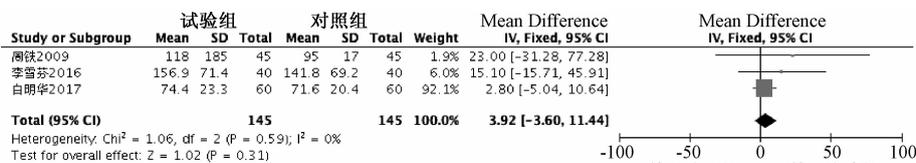


图6 握力 Meta分析
Fig. 6 Meta-analysis of grip strength

2.3.2.4 关节压痛数 纳入研究中有7篇^[6,8-11,13-14]报道了关节压痛数。图7显示,试验组

在减少关节压痛数方面显著优于对照组 [MD = -2.35, 95% CI (-3.29, -1.42), P < 0.05]。

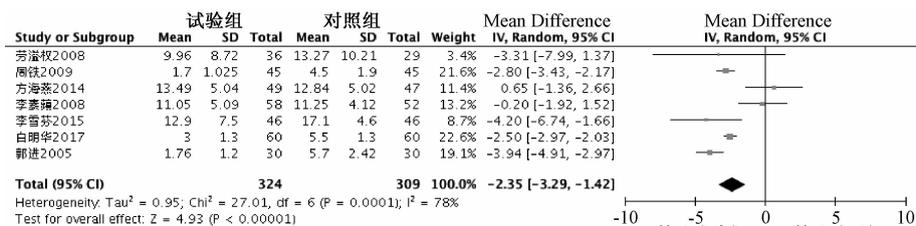


图7 关节压痛数 Meta分析
Fig. 7 Meta-analysis of tender joint counts

2.3.2.5 关节肿胀数 纳入研究中有6篇^[6,9-11,13-14]报道了关节肿胀数。图8显示,试验组在减少关节肿胀数方面显著优于对照组 [MD = -1.57, 95% CI (-2.28, -0.86), P < 0.05]。

于对照组 [MD = -20.61, 95% CI (-30.09, -11.13), P < 0.05]。

2.3.3 实验室指标

2.3.3.1 RF 纳入研究中有7篇^[6-7,9-11,14]报道了RF。图9显示,试验组在降低RF水平方面显著优

2.3.3.2 ESR 纳入研究中有8篇^[6-9,11-14]报道了ESR。图10显示,试验组在降低ESR水平方面显著优于对照组 [MD = -10.98, 95% CI (-14.23, -7.74), P < 0.05]。

2.3.3.3 CRP水平 纳入研究中有6篇^[6-9,12,14]报

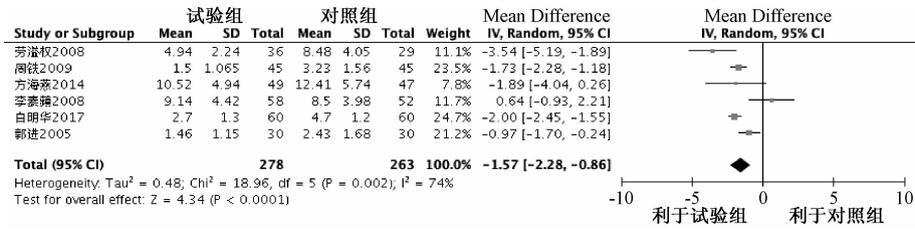


图8 关节肿胀数 Meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis of swollen joint counts

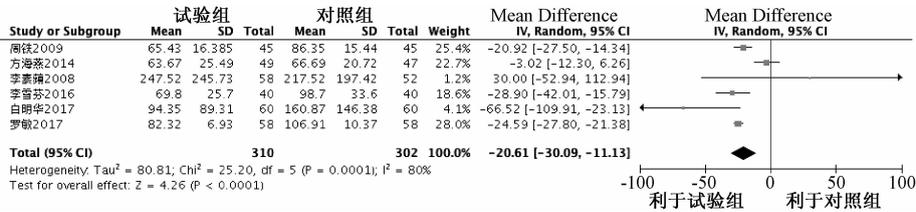


图9 RF 水平 Meta 分析

Fig. 9 Meta-analysis of RF levels

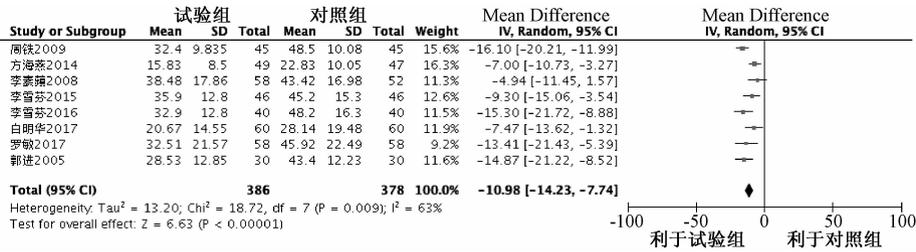


图10 ESR 水平 Meta 分析

Fig. 10 Meta-analysis of ESR levels

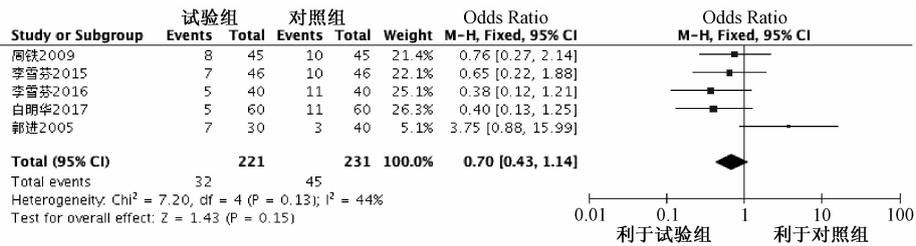


图11 CRP 水平 Meta 分析

Fig. 11 Meta-analysis of CRP levels

道了CRP。图11显示，试验组在降低CRP水平方面显著优于对照组 [MD = -9.91, 95% CI (-15.00, -4.82), P < 0.05]。

2.3.4 不良反应发生率及安全性 纳入研究中有6篇^[6-8,10,13-14]报道了不良反应，共80例患者，其中试验组35例，对照组45例，主要有胃肠道反应、皮肤瘙痒、红疹、转氨酶升高，一般程度较轻，无特殊不良反应。

2.3.5 发表偏倚 选择总有效率作为指标绘制漏斗图，见图12。由图可知，漏斗图分布对称程度

较低，表明可能存在发表偏倚或未发表的阴性结果试验。

3 讨论

类风湿关节炎属于中医“痹症”的范畴，《金匱要略》称其为“历节”，《太平圣惠方》称其为“顽痹”。一直以来，对纳入研究中有强调达标治疗^[15]，维持病情的低活动度或长期缓解是关键，但目前单纯使用西医药治疗控制病情的效果并不理想，大量临床研究显示，中西医结合治疗总体效果更佳^[16]。益肾蠲痹丸是上世纪50年代由我国名老

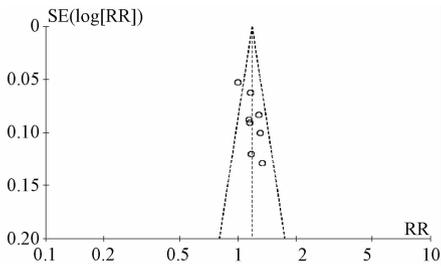


图 12 总有效率漏斗图

Fig. 12 Funnel plot for total effective rates

中医朱良春研制的治疗类风湿关节炎方剂，其特点是集中大量温补肾阳、搜风剔络的植物药和动物药为一炉，共奏标本并治、攻补兼施之功效，程兆盛等^[17]研究表明，益肾蠲痹丸具有抑制炎症渗出、改善新陈代谢、阻止并修复骨质破坏的作用；彭程等^[18]使用弗氏完全佐剂建立大鼠关节炎模型后，考察益肾蠲痹丸对足爪肿胀和脏器指数的影响，发现它可抑制大鼠佐剂性关节炎所引起的足跖肿胀，并有效抑制血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含有量，下调炎症部位 Bcl-2 在滑膜组织中的表达。

本研究的 Meta 分析共纳入 9 篇随机对照试验，发现试验组（采用益肾蠲痹丸）治疗类风湿关节炎疗效较好，在总有效率，显效率，缩短晨僵时间，减少关节压痛、肿胀数，降低 RF、ESR、CRP 水平方面均显著优于对照组（不用益肾蠲痹丸），但在改善 VAS 评分、增加握力方面则无明显优势。然而，由于纳入分析的文献质量较低，而且可能存在潜在的发表偏倚，应结合下列因素综合考虑这一结果：①文献检索存在遗漏可能，由于数据库以及文献检索方法的局限性，会对结果产生一定影响；②纳入文献存在随机分配方法不明确，盲法处理、分配隐藏及对随访、脱失病例的阐述不详或缺失等问题；③由于针对类风湿关节炎尚无明确化和标准化的治疗方式，导致对照组设计方案不统一，而且对照组大多选择非甾体抗炎药、慢作用抗风湿药、糖皮质激素等药物，缺乏应用生物制剂的研究结果；④纳入文献中使用 DAS28 评分（类风湿关节炎患者病情评分）、HAQ（健康评估问卷）、TNF- α 、IL-6 等作为结局指标的较少；⑤纳入文献疗程长短不一，并均无关于随访的论述，难以判断药物远期疗效。

综上所述，本研究可用于评价益肾蠲痹丸治疗类风湿关节炎的疗效及安全性。但由于文献质量及数量对最终结果会有较大影响，故有必要进行更多高质量、大样本的研究，并在随机方法、盲法及随

访上多加关注，从而为相关治疗提供更可靠的循证依据。

参考文献：

[1] 王 倩, 林果为, 劳志英, 等. 类风湿性关节炎发病因素的病例对照研究[J]. 上海医学, 1992, 15(1): 31-35.

[2] 王振刚. 生物制剂治疗类风湿关节炎的思考[J]. 中国医刊, 2009, 44(2): 68-70.

[3] Cordingley L, Prajapati R, Plant D, et al. Impact of psychological factors on subjective disease activity assessments in patients with severe rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(6): 861-868.

[4] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学 [M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2708, 2712-2716.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[6] 白明华, 程 蕾, 张自强. 益肾蠲痹丸联合抗风湿药物治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(7): 932-933.

[7] 李雪芬, 钟诗婷, 邓矢明. 益肾蠲痹丸联合来氟米特片治疗类风湿性关节炎临床研究[J]. 河南中医, 2016, 36(11): 2007-2009.

[8] 李雪芬, 钟诗婷, 邓矢明. 益肾蠲痹丸联合美洛昔康治疗活动期类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 中医药导报, 2015, 21(17): 81-83.

[9] 方海燕, 姚兴琼. 来氟米特联合益肾蠲痹丸治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 甘肃医药, 2014, 33(2): 117-119.

[10] 周 铁. 甲氨蝶呤联合益肾蠲痹丸治疗老年类风湿性关节炎的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(8): 13-15.

[11] 劳溢权, 张继平, 张 波, 等. 益肾蠲痹丸对类风湿性关节炎活动期患者血清 PAF 含量的影响[J]. 新中医, 2008, 40(10): 32-33.

[12] 罗 敏. 益肾蠲痹丸治疗类风湿关节炎临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(19): 23-24.

[13] 郭 进, 黄宝英. 甲氨蝶呤联合益肾蠲痹丸治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 浙江临床医学, 2005, 7(11): 1184.

[14] 李素蘋, 胡小明, 金珍木. 益肾蠲痹丸治疗类风湿性关节炎作用[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(5): 628-629.

[15] Woodworth T G, den Broeder A A. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, 29(4-5): 543-549.

[16] 唐 杰. 活动期类风湿性关节炎的病因病机及中西医结合治疗研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.

[17] 程兆盛, 王坤根, 林志南, 等. 现代中成药 [M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1997: 808.

[18] Perera P K, Peng C, Lü X, et al. Effects of Yishen Juanbi (YJB) Pill on experimental rheumatoid arthritis[J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(1): 57-61.