

补肾化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍 随机对照试验的 Meta 分析

王辉¹, 韩涛^{2*}, 郭炜², 张婷³, 贾一青⁴

(1. 重庆市綦江区中医院, 重庆 綦江 401420; 2. 山东中医药大学, 济南 250355;
3. 山东省兖州中医院, 山东 兖州 272100; 4. 山西省大同市中医院, 山西 大同 037000)

[摘要] **目的:**通过对补肾化痰祛瘀法治疗血管性认知功能障碍(VCI)进行文献整理和分析,客观评价其有效性及安全性,为临床提供循证医学证据。**方法:**用 Meta 分析方法,计算机检索 PubMed, Cochrane, 生物医学, 中国知网, 维普及万方等数据库(2001~2011 年), 两名评价者独立检索、筛选、纳入符合标准的文献, 提取有效数据并采用 Revman 5.1 软件对各研究结果进行系统评价。**结果:**从中医药治疗 VCI 的 569 篇文献中, 按照纳入标准筛出 18 篇随机对照试验(RCT)文献。Meta 分析结果显示:①补肾化痰祛瘀法干预的治疗组在简易精神状态量表(MMSE), BBS 评分方面优于对照组($P < 0.05$);②在 ADL 评分方面两组相似;③安全性方面, 经卡方检验, 差异没有统计学意义, 提示两组不良反应发生率无显著性差异。**结论:**就目前能获得的临床证据表明, 补肾化痰祛瘀法治疗 VCI 有较好疗效, 安全性方面两组无显著性差异。鉴于在试验设计和结局指标的选择等方面存在的问题, 中医临床试验应具有辨证诊疗过程; 制定并采用统一的症状疗效评价标准; 推动开展更多的设计合理、执行严格、多中心大样本、随访时间足够、有中医特色的 RCT。

[关键词] 补肾化痰祛瘀法; 血管性认知功能障碍; 随机对照试验; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)24-0009-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121011.1720.004.html>

[网络出版时间] 2012-10-11 17:20

Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on Vascular Cognitive Impairment by Method of Invigorating Kidney, Dissipating Phlegm and Removing Blood Stasis

WANG Hui¹, HAN Tao^{2*}, GUO Wei², ZHANG Ting³, JIA Yi-qing⁴

(1. Chongqing City Qijiang District Hospital of Chinese Medicine, Qijiang 401420, China;
2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;
3. Shandong Province Yanzhou Hospital of Chinese Medicine, Yanzhou 272100, China;
4. Shanxi Province Datong Hospital of Chinese Medicine, Datong 037000, China)

[Abstract] **Objective:** Through screening and analyzing of clinical research literature on vascular cognitive impairment (VCI), objectively evaluate the efficacy and the safety of the therapy of invigorating kidney, removing phlegm and blood stasis, to provide clinical evidence of evidence-based medicine. **Method:** With the method of cochrane systematic review, searching randomized controlled trial (RCT) reports of PubMed, Cochrane, CBM, CNKI, VIP, Wanfang (2001-2011), collecting the researches met inclusion criteria by two independent evaluators, analyzing data using Revman 5.1. **Result:** According to the inclusion criteria, screened out 18 articles of RCT qualified reports from 569 of Chinese medicine treatment of VCI, of which 18 reports had relative high

[收稿日期] 20120321(011)

[基金项目] 重大新药创制关键技术项目(2009ZX09502-015)

[第一作者] 王辉, 硕士, 从事方剂临床应用及疗效客观化研究, Tel:13635451560, E-mail: wanghui66660915@126.com

[通讯作者] * 韩涛, 从事方剂临床应用及疗效客观化研究, Tel:0531-89628567, E-mail: ht526@ sina.com

quality. The results showed that: ①The therapy of invigorating kidney and removing phlegm and blood stasis had a better efficacy than the control group by mini-mental state examination (MMSE), BBS ($P < 0.05$); ② There was no significant difference shown by ADL; ③ There was no statistical significant difference in safety, indicating that the two groups of incidence of adverse reaction no significant differences by Chi-square test. **Conclusion:** Available evidences manifests; the therapy has a better efficacy and no significant differences in safety. Due to defects of experimental design and selection of the outcome indexes, should have the process of syndrome differentiation of traditional Chinese medicine (TCM) and make and use unified syndrome curative effect evaluation standard according to syndrome differentiation of TCM, and need to push in more the rational design, the execution strictly, the multi-central and large sample, long time follow-up and has Chinese medicine characteristics double-blind RCT.

[**Key words**] method of invigorating-kidney and dissipate phlegm and remove blood stasis; vascular cognitive impairment; randomized controlled trial; Meta-analysis

血管性认知功能障碍(VCI)是由脑血管病危险因素(如高血压、糖尿病、心脏病和高血脂等)、明显(如脑梗死和脑出血等)或不明显的脑血管病(如白质疏松和慢性脑缺血等)引起的从轻度认知障碍到痴呆的综合征^[1],涵盖了血管源性认知损害从轻到重的整个发病过程。其发病率高,并随年龄增长而增加,严重影响了患者的认知功能、生活和行为能力,给社会和家庭带来了沉重负担。VCI的治疗成为关注热点,大量的临床研究以补肾化痰祛瘀法为主,但单个研究的规模较小,疗效未被肯定。

本研究运用Cochrane系统评价原理和方法,评价补肾化痰祛瘀法治疗VCI的有效性和安全性,为临床应用和试验研究提供循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准 2001~2011年公开在国内外专业杂志上的论文,一般资料齐全;据Jadad^[2]评分量表对文献研究方法进行质量评价,Jadad评分 ≥ 3 分;随机对照研究(RCT),不包括半随机试验,组间均衡性好,具有可比性;血管性认知功能障碍有明确诊断标准(必须具备其中1个)。西医诊断标准:美国精神病协会的《精神障碍诊断与统计手册》第4版(DSM-IV,1994)、美国国立神经系统疾病与卒中研究所和瑞士神经科学研究国际协会NINDS-AIREN1993年诊断标准及世界卫生组织的国际疾病分类第10版(ICD-10,1992)。中医诊断标准:1995或2002年国家卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》、田金州等^[3]《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)》;干预措施:治疗组单独使用补肾化痰祛瘀方药(剂型包括汤剂、中成药制剂和注射液等)进行干预,治疗期间停用其他促智药物;对照组为单纯西医的阳性对照药或安慰剂。

两组的剂型、剂量、用法及疗程不限。补肾化痰祛瘀法的界定是:文章中明确提出以补肾化痰祛瘀为主要治法;处方以补肾化痰祛瘀中药为主要组成;结局指标为疗效评价指标(必须具备):MMSE(简易精神状态量表)/BBS/HDS评价标准之一为依据的计量资料,安全性指标(可不具备)。

1.2 排除标准 补肾化痰祛瘀法与其他中医治法(如疏肝理气等)或其他治疗方法(如头针、心理治疗、七田真治法等)或西药合用;疗效评定指标不符合纳入标准或结局指标的数值与结论存在本质上的差异;重复发表的论文,仅取发表较早1篇,其余排除。

1.3 文献检索及数据提取 计算机检索中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM),中国期刊全文数据库(CNKI)、中国优秀博士学位论文全文数据库、中国优秀硕士学位论文全文数据库、维普数据库、万方数据库;外文数据库:Cochrane图书馆临床对照试验资料库(2011年第7期)和PubMed。检索日期为:2001~2011年。由两名评价者独立进行检索,阅读文献题目和相关摘要,如与本系统评价相关且为随机对照试验则阅读全文,根据预定的纳入和排除标准筛选文献、提取有效数据,如有分歧讨论解决。

1.4 统计分析 统计软件采用Cochrane协作网提供的Revman 5.1软件进行Meta分析。计量资料采用均数差(mean difference, MD),以95%可信区间CI表示。合并进行Meta分析前,当异质性检验结果 $P > 0.10$ 时,可认为多个同类研究具有同质性,使用固定效应模型;当异质性检验结果 $P \leq 0.10$ 时,可认为多个同类研究具有异质性,采用随机效应模型,并寻找可能的异质性原因。

2 结果

2.1 文献检索结果 经检索,共检出相关文献 569 篇,均在中文数据库内,外文数据库未检索到符合条件文献。据文献纳入标准最终纳入 18 篇^[4-21]。

2.2 纳入文献特征 18 篇文献中,均采用随机对照法,但均未提供随机方案的隐藏,其中 12 篇^[4-11,14,17-18,21]采用随机数字法,6 篇文献仅提到“随机”字样;13 篇^[5-7,9,10-13,15-20]文献提到了盲法,且均为双盲法,6 篇未使用盲法;11 篇^[4,5,8-11,14-15,17-18,21]文献提到了退出或失访,仅有 1 篇^[10]进行了意向性分析。5 篇^[5,9-10,17-18]Jadad 评分为 5 分,3 篇^[6-7,15]为 4 分,10 篇为 3 分。除邹乙怀^[5]未提及组间可比性,余 17 篇均有“各组间具有可比性”,其中 15 篇文献提供了具体数据,2 篇^[5,16]未提供具体的数据或 *P* 值。所有文献均采用了西医诊断标准,10 个采用中医诊断标准。

所有纳入病例均明确疗程,2 个^[8,14]为 1 个月,8 个^[4-6,9,11-12,20-21]为 2 个月,7 个^[7,13,15,10,17-19]为 3 个月,1 个^[16]为 6 个月;3 个^[9,13,20]试验使用安慰剂,其中 2 个既有对照组,又有安慰剂组,其余均为阳性对照西药;2 个^[6,10]试验有治疗后随访报道。

2.3 疗效评价

2.3.1 认知功能评价 17 个试验进行了 MMSE 评分,因 2 个^[9,20]试验既有对照组又有安慰剂组,故有 19 个结果。经异质性检验, $\chi^2 = 55.72$, $P < 0.000\ 01$,为异质性研究,故采用随机效应模型进行 Meta 分析,效应合并值 MD[95% CI]为 1.26[0.52, 1.99] ($P = 0.000\ 8 < 0.05$),差异有统计学意义,说

明治疗组比对照组在 MMSE 评分方面有明显优势。如图 1 所示。

2.3.2 生活能力评价 ①BBS 评分比较:12 个试验进行了 BBS 评分,因 1 个^[20]试验既有对照组又有安慰剂组,故有 13 个结果。经异质性检验, $\chi^2 = 40.39$, $P < 0.000\ 01$,为异质性研究,故采用随机效应模型进行 Meta 分析,效应合并值 MD[95% CI]为 $-1.07[-2.02, -0.12]$ ($P = 0.03 < 0.05$),差异有统计学意义,说明治疗组比对照组在 BBS 评分方面有优势。如图 2 所示。

② ADL 评分比较:5 个试验进行了 ADL 评分,经异质性检验, $\chi^2 = 3.62$, $P = 0.46$,为同质性研究,故采用固定效应模型进行 Meta 分析,效应合并值 MD[95% CI]为 $-1.41[-3.12, 0.30]$ ($P = 0.11 > 0.05$),差异没有统计学意义,可认为治疗组与对照组在 ADL 评分方面相似。如图 3 所示。

2.4 安全性评价 纳入的 18 篇文献中,5 个^[5,6,12-13,20]未提及不良反应,9 个^[4,7-9,11,14-15,17,19]试验组和对照组均未发生不良反应,4 个^[1-3,21]试验发生了不良反应。其中试验组 9 例出现胃肠道不适;对照组 8 例胃肠道不适,7 例失眠,2 例高血压,共 17 例。经卡方检验, $\chi^2 = 3.442$, $P > 0.05$,差异没有统计学意义,提示两组不良反应发生率无显著性差异。

2.5 敏感性分析 MMSE、BBS、ADL 评分比较的 Meta 分析中,逐一排除重新进行 Meta 分析后的结果与未排除前比较,改变不明显,说明补肾化痰祛瘀法治疗血管性痴呆的 Meta 分析结果较可靠。

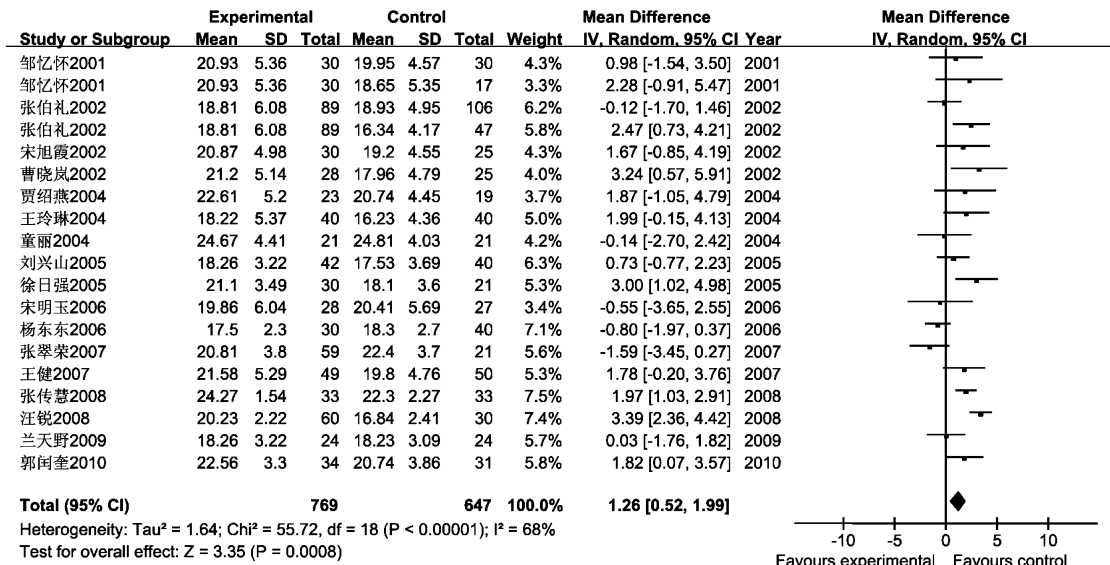


图 1 MMSE 评分比较森林

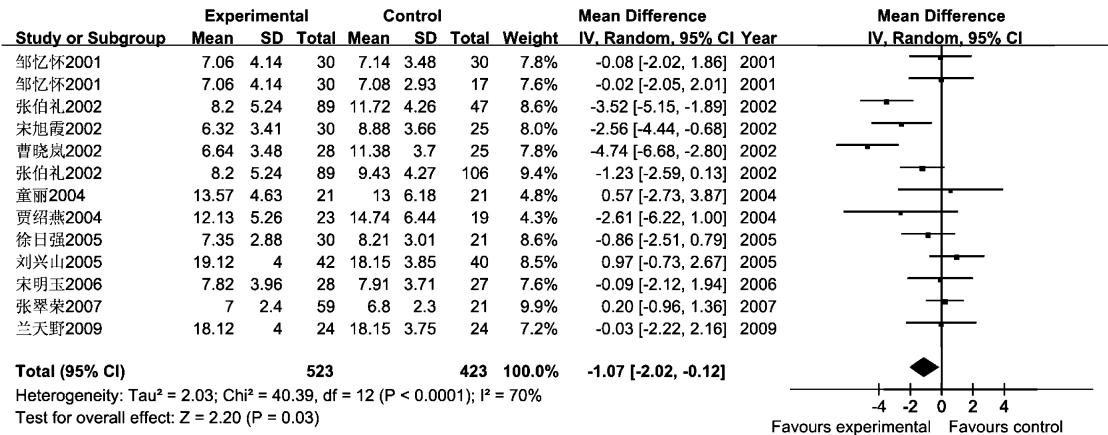


图 2 BBS 评分比较森林

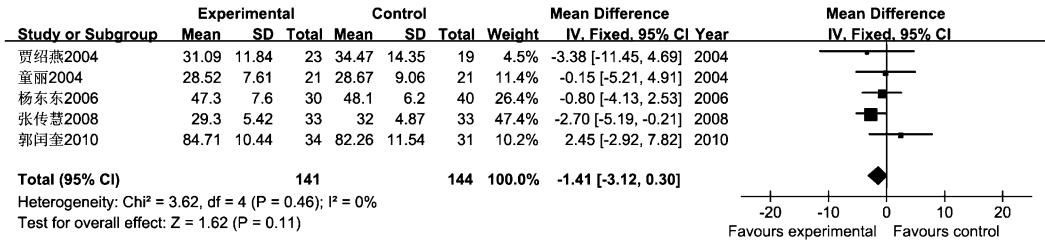


图 3 ADL 评分比较森林

3 讨论

3.1 有效性和安全性评价 有效性评价:补肾化痰祛瘀法治疗 VCI 在 MMSE,BBS 评分方面优于对照组 ($P < 0.05$),能显著改善患者认知功能,提高生活能力。而在 ADL 评分方面,差异无统计学意义,异质性存在原因:可能与纳入研究的病例数较少,最少的 19 例,最多的 40 例,使结果的偶然性增大而可靠性降低有关。

安全性评价方面:两组没有显著性差异,可能与疗程较短(最短的为 1 个月,最长的为 6 个月,仅有 1 个)且缺乏长期随访报告,限制了其评价的精确性。

3.2 存在问题及展望 存在问题:①缺乏多中心、大样本的随机对照试验,所有试验均为单中心;②缺乏辨证诊疗过程:10 个试验有中医诊断,12 个试验进行辨证分型。没有中医辨证,中医临床试验就缺乏意义;③部分文献提供了中医症候疗效评价,但多数只有显效、有效、无效的百分率,且标准不统一,未能进行统计;没有对中医症状单独评价的证据,所有试验均未采用中医症候评分。临床研究缺乏中医辨证论治思维,缺少以症状变化为证据的中医疗效评价。④无长期随访报告,对于远期疗效、不良反应等指标未能统计,随访期限标准不统一及未进行随访

均限制了评估疗效结局和安全性的精确性。

中医临床试验应具有辨证诊疗过程,通过对个体化诊疗信息的收集,建立中医临床数据库平台,推动中医临床试验研究的发展;制定并采用统一的症状疗效评价标准;推动开展更多的设计合理、执行严格、多中心大样本、随访时间足够且具有中医特色的 RCT。

[参考文献]

[1] Bowler J V. The concept of vascular cognitive impairment [J]. Neurol Sci, 2002, 203/204:11.
[2] Jadad A R, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials;is blinding necessary[J]. Control Clinical Trials,1996,17:1.
[3] 田金州,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J]. 北京中医药大学学报,2000, 23(9):16.
[4] 蓝天野. 补肾健脑免煎颗粒治疗血管性痴呆肾精亏虚痰瘀证的临床研究[D]. 长春:长春中医药大学,2009.
[5] 刘兴山. 补肾活血化瘀法治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 中国老年学杂志,2005,25(6):657.
[6] 宋旭霞. 聪圣胶囊治疗血管性痴呆的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2002.

康复新液治疗手足口病疗效的系统评价

刘辽,贾萍*,陈芳,杨玉,杜小华,孙倩茹,刘玲
(四川省妇幼保健院药剂科,成都 610031)

[摘要] 目的:系统评价康复新液治疗手足口病的临床疗效。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆,PubMed,CNKI,VIP,万方数据库。按 Cochrane 系统评价的方法评价纳入的研究质量,并进行 Meta 分析。结果:共纳入 14 项研究,1 792 例患者。Meta 分析结果显示,康复新液组在退热时间、口腔疱疹或溃疡减轻时间、皮疹消退时间及临床总有效率等方面均优于对照组;未报道康复新液临床应用的严重不良反应。结论:从现有的临床证据来看,康复新液治疗手足口病有效,安全性较高,但由于纳入的研究质量有限,降低了该系统评价结论的可靠性,尚需要开展更多高质量、多中心、大样本的随机对照试验来进一步证实。

[关键词] 康复新液;手足口病;Meta 分析

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)24-0013-07

Clinical Efficacy of Kangfuxin Liquid in Treatment of Hand-foot-mouth Disease: a Systematic Review

LIU Liao, JIA Ping*, CHEN Fang, YANG Yu, DU Xiao-hua, SUN Qian-ru, LIU Ling
(Department of Pharmacy, Sichuan Provincial Hospital For Women And Children, Chengdu 610031, China)

[收稿日期] 20120712(014)
[第一作者] 刘辽,主管药师,硕士,E-mail: liduokayin528@126.com
[通讯作者] *贾萍,主任药师,E-mail:jp178@tom.com

[7] 宋明玉. 聪智方治疗血管性痴呆临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学,2006.

[8] 张传慧. 补肾祛痰活血法治疗血管性痴呆的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2008.

[9] 张伯礼,王永炎,陈汝兴,等. 健脑益智颗粒治疗血管性痴呆的随机双盲临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2002,22(8):577.

[10] 张翠荣. 聪智颗粒剂治疗血管性痴呆的临床研究[D]. 长春:吉林大学,2007.

[11] 徐日强. 加味孔圣枕中丹治疗血管性痴呆试验和临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2005.

[12] 曹晓岚,宋旭霞,胡志强,等. 聪圣胶囊治疗老年期血管性痴呆临床研究[J]. 中国中医杂志,2002,11(2):80.

[13] 杨东东. 补肾益智颗粒治疗轻中度血管性痴呆的有效性的临床研究[J]. 成都中医药大学学报,2006,29(2):6.

[14] 汪锐. 天地精丸治疗血管性痴呆肝肾亏虚痰瘀阻络证的临床研究[D]. 武汉:湖北中医学院,2008.

[15] 王健,陈其维,白丽. 健脑聪明口服液治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(1):3.

[16] 王玲琳,沈世豪,隋翠芳,等. 活血化痰益智煎剂与哈伯因治疗血管性痴呆临床试验[J]. 社区卫生保健,2004,3(6):439.

[17] 王琪. 聪智颗粒剂治疗血管性痴呆疗效观察[D]. 长春:长春中医药大学,2007.

[18] 童丽. 聪圣胶囊治疗老年期血管性痴呆肝肾亏虚痰瘀阻络证临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2004.

[19] 贾绍燕,史咏梅,高颖. 益肾化浊法治疗血管性痴呆 48 例临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(4):338.

[20] 邹忆怀,谢颖桢,高颖,等. 聪圣胶囊治疗血管性痴呆 30 例临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2001,24(6):54.

[21] 郭闰奎,曹晓岚,赵世珂. 醒神健脑颗粒治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 中国医药创新,2010,7(22):64.

[责任编辑 邹晓翠]