

桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风的 Meta 分析

李鑫海¹ 李萍^{1△} 曹义¹ 彭全成¹

[摘要] **目的:**系统评价桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风的疗效和安全性。**方法:**计算机检索 CNKI, 万方数据库、VIP 数据库、PubMed 数据库, 收集单用桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风(观察组)对比单用西药(对照组)治疗痛风临床疗效(总有效率、显效率、UA, ESR, CRP)和安全性的临床随机对照试验(RCT)结果。用改良 Jadad 量表评价纳入研究的方法学质量, 并提取有效数据, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 9 项 RCTs, 合计 777 例患者。Meta 分析结果显示:桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风在总有效率、显效率及降低 UA 水平方面, 疗效较西药有一定优势, 差异有统计学意义($P < 0.05$);但在降低 ESR 和 CRP 方面, 桂枝芍药知母汤为主方较西药无明显优势, 差异无统计学意义($P > 0.05$);桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风的不良反应发生率较西药低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风性关节炎较西药有一定优势, 且不良反应发生率较低, 适合临床推广应用。

[关键词] 桂枝芍药知母汤;痛风性关节炎;随机对照试验;统计分析

[中图分类号] R589.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)02-0024-05

The Clinical Efficacy of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang as Main Prescription in Comparison with Western Medicine in the Treatment of Gout: A Meta Analysis

LI Xinhai¹ LI Ping^{1△} CAO Yi¹ PENG Quancheng¹

¹Department of Rehabilitation Medicine, Hanchuan People's Hospital, Hanchuan, 431600, Hubei China.

Abstract Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang as the main prescription in the treatment of gout. **Methods:** CNKI, Wanfang database, VIP database, PubMed database were searched by computer, randomized controlled trials(RCTs) of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang as the main prescription for gout compared about efficacy(total response rate, apparent rate, UA, ESR, CRP) with western medicine alone(control group). The improved Jadad scale was used to evaluate the methodological quality of the study and to extract effective data, and the Rev-Man 5.3 software was used to analyze the data by Meta analysis. **Results:** A total of 9 RCTs were included, involving 777 patients. Meta analysis showed that Guizhi Shaoyao Zhimu Tang as the main prescription has a certain advantage in the total effective rate, markedly effective rate and UA level in the treatment of gout, compared with western medicine, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). But in reducing ESR and CRP, Guizhi Shaoyao Zhimu Tang as the main prescription has no obvious advantages compared with western medicine, the difference is not statistically significant ($P > 0.05$). The adverse reaction rate of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang as the main prescription in treating gout was lower than that of western medicine, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Guizhi Shaoyao Zhimu Tang as the main prescription has a certain advantage over western medicine in the treatment of gout, and the incidence of adverse reaction is low. It is suitable for clinical application.

Keyword: Guizhi Shaoyao Zhimu Tang; gout; randomized controlled trial; Meta analysis

痛风(Gout)是一种因尿酸盐沉积于关节及其周围软组织所致的晶体性关节炎,与高尿酸血症(嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍)有关,临床包括无症状高尿酸血症期、急性发作期、间歇发作期和慢性期^[1]。本病多

发于 40 岁左右男性,近年来,随着生活水平的提高及饮食结构的改变,其发病率有逐年上升的趋势。西医治疗痛风多应用非甾体抗炎药、糖皮质激素、秋水仙碱、生物制剂等,然而其副作用较多^[2]。桂枝芍药知母汤是仲景治疗风湿历节有化热趋势、病久不愈、反复发作的良方,用之治疗痛风历史悠久,疗效显著。目前发表的使用桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风临床疗效的

¹ 湖北汉川市人民医院(湖北 汉川, 431600)

[△]通信作者 E-mail: 775803879@qq.com

文献虽然较多,但相关系统评价或 Meta 分析未见报导,本文通过收集近年来发表的以桂枝芍药知母汤为主方与西药对比治疗痛风的随机对照试验,系统评价该方治疗痛风的有效性和安全性,以期为今后临床治疗痛风提供循证依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

在文献资料查找过程中,利用计算机检索 CNKI、万方数据库、VIP 数据库、PubMed 数据库等,选择时间为 1998 年 1 月至 2018 年 2 月。文献为中文及英文文献,采用主题词与自由词结合的方式,检索词包括“Guizhi Shaoyao Zhimu”“Gout”“gouty arthritis”“痛风性关节炎”“痛风”。

由两名专业评价员对文献资料进行筛选符合标准的文献资料,相互交叉评价,对于存在分歧的文献经讨论后决定。提取后的资料由第三方再进行独立核对。用 Excel 整理和提取研究资料,资料提取项目包含:1)第一作者、文献发表年份、各组病例纳入数、诊断标准、基线水平。2)干预和对照措施的方法。3)结局指标:总有效率,显效率,UA,CRP,ESR 及不良反应。

1.2 文献的质量评价

根据 Cochrane 系统评价手册推荐使用的改良 Jadad 量表和偏倚风险评价标准评价纳入研究的方法学质量。每一篇文献都由两名系统评价员(李鑫海、李萍)单独进行质量评价,任何不一致的评价都要通过第三方(曹义、彭全成)讨论达到意见一致。

1.3 纳入标准

1)临床确诊为痛风性关节炎,凡符合《原发性痛风诊断和治疗指南》^[3]《1977 年美国风湿学会标准》^[4]《中药新药治疗痛风的临床研究指导原则》^[5]《2004 年中华风湿病协会痛风标准》^[6]《中医病证诊断疗效标准》^[7]等均可纳入。患者年龄、性别、病情、地域等不限。2)为随机对照试验(RCT),无论其是否采用盲法,文献语言为中文或英文。3)干预措施:观察组采用桂枝芍药知母汤为主方(其中药物加味不超过 7 味^[8])治疗,对照组采用西药常规治疗。4)结局指标:总有效率、显效率、UA、CRP、ESR 及不良反应。

1.4 排除标准

1)不符合上述纳入标准;2)非随机对照试验;3)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)或同一人群资料的重复研究结果;4)缺乏较规范的疗效评价标准。

1.5 统计学方法

采用 RevMan5.3 软件对相关数据进行统计学分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其 95% CI (置信区间)表示,连续性变量采用加权均数差(WMD)及其 95% CI 表示。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($P < 0.1, I^2 > 50$),可进行亚组分析排除可能导致异质性的原因,如仅有统计学异质性则采用随机效应模型合并效应量,否则仅做描述性系统评价。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。潜在的发表偏倚用漏斗图表示。

2 结果

2.1 符合标准的检索结果

按上述检索方式,共检索出 175 篇文章,删除重复的文献,剩 38 篇,依照纳入标准及排除标准,最终共纳入 9 篇研究文献,均为中文文献。共 777 例患者,其中治疗组 393 例,对照组 384 例。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

纳入的 9 篇文献^[9-17]均报道了总有效率及显效率,8 篇^[9-13,15-17]报道了治疗前后患者 UA 水平,4 篇^[10,12,16,17]报道了 CRP 和 ESR 水平,2 篇文献^[9,16]报道了不良反应。纳入文献的基本特征见表 1。纳入文献中观察组与对照组的一般情况,如性别、年龄、病情等分布比较均衡,组间均衡性较好。纳入的 9 篇文献均使用随机法,其中 3 篇^[9,14,16]为随机数字表法,其余均为简单随机化法。分配隐藏方面,9 篇文献均未提及分配方案的隐藏及是否使用盲法。在结局数据处理方面,有 1 篇^[9]文献提及退出及脱落病例。所有文献均未提及患者的随访情况。经 Jadad 改良法评分,1 篇^[9]4 分,2 篇^[14,16]为 3 分,其余文献均 2 分。仅 1 篇高质量文献,纳入文献普遍质量不高。

表 1 纳入文献的基本特征

文献	例数 (观察组/对照组)	干预措施		疗程	结局指标
		观察组	对照组		
李建 2018 ^[9]	71/69	桂枝芍药知母汤加味	尼美舒利、别嘌醇	6 个月	①、②、③、⑥
何晓红 2013 ^[10]	30/30	桂枝芍药知母汤加味	塞来昔布	1 个月	①、②、③、④、⑤
石爱伟 2012 ^[11]	50/50	桂枝芍药知母汤	秋水仙碱	4 周	①、②、③
何力 2015 ^[12]	45/45	桂枝芍药知母汤加味	秋水仙碱、洛索洛芬钠	2 周	①、②、③、④、⑤
徐天景 1998 ^[13]	45/38	桂枝芍药知母汤加味	秋水仙碱	1 周	①、②、③
石爱伟 2010 ^[14]	50/50	桂枝芍药知母汤加味	秋水仙碱	4 周	①、②
宋迎红 2015 ^[15]	27/27	桂枝芍药知母汤加味	秋水仙碱	1 周	①、②、③
沈维增 2014 ^[16]	35/35	桂枝芍药知母汤加味	秋水仙碱、塞来昔布	1 周	①、②、③、④、⑤、⑥
乔晓涵 2017 ^[17]	21,20	桂枝芍药知母汤加味	依托考昔+痛风定	2 周	①、②、③、④、⑤

注:①总有效率;②显效率;③UA;④CRP;⑤ESR;⑥不良反应发生率。

2.3 Meta 分析

2.3.1 总有效率 共有 9 篇文献^[9-17]报道了两组患者的总有效率,共 777 例患者,其中观察组 393 例,对照组 384 例。Meta 分析显示各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=91\%$),其异质性可能和研究的

方法、评定标准、真实性或其他因素有关,故采用随机效应模型合并分析,结果表明:观察组治疗痛风的总有效率高于对照组($RR=1.30$, $95\%\ CI(1.07, 1.57)$),差异有统计学意义($P<0.05$),说明桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风的总有效率优于常规西药,见图 1。

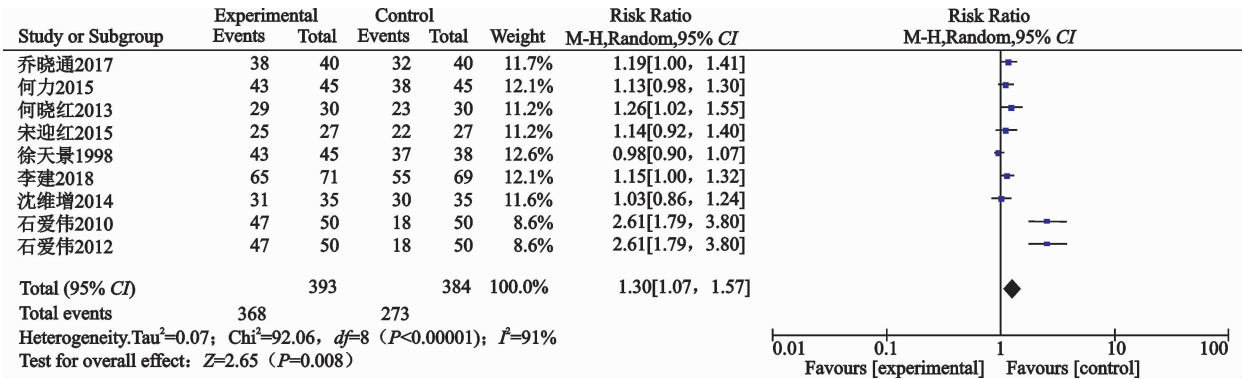


图 1 两组患者总有效率的 Meta 分析森林图

2.3.2 显效率 9 篇文献^[9-17]报道了显效率,Meta 分析结果显示:观察组治疗痛风的显效率高于对照组($OR=3.48$, $95\%\ CI(1.99, 6.10)$),差异有统计学意

义($P<0.05$),说明桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风的显效率优于常规西药,见图 2。

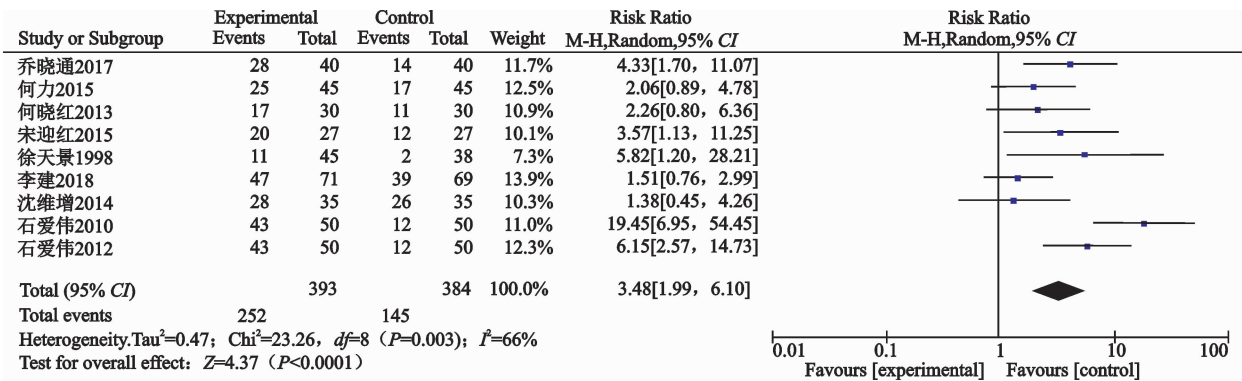


图 2 两组患者显效率的 Meta 分析森林图

2.3.3 UA 水平 8 篇^[9-13,15-17]报道了治疗前后患者 UA 水平,Meta 分析结果显示:观察组患者的 UA 水平明显低于对照组($MD=-108.30$, $95\%\ CI$

$(-171.62, -44.97)$),差异有统计学意义($P<0.05$),说明桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风降低 UA 的效果优于常规西药,见图 3。

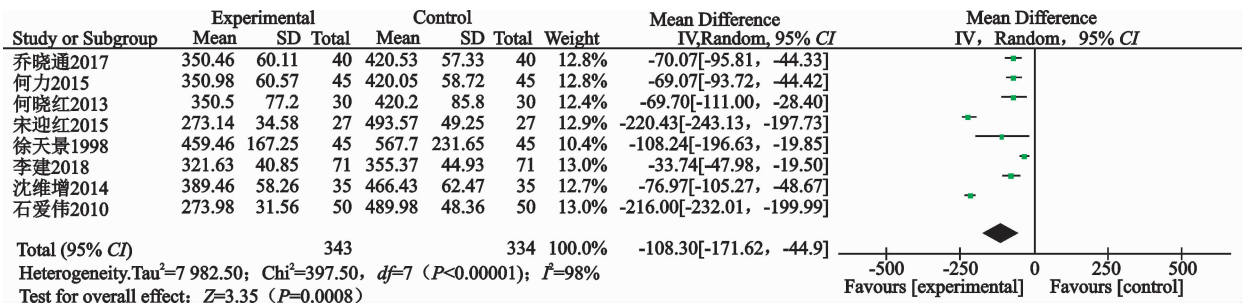


图 3 两组患者治疗后 UA 水平的 Meta 分析森林图

2.3.4 CRP 水平 4 篇^[10,12,16,17]报道了 CRP 水平,结果显示:观察组患者的 CRP 水平对比对照组($MD=-2.43$, $95\%\ CI(-4.98, -0.12)$),差异无统计学意义($P>0.05$),说明桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风降低 CRP 的效果并不优于常规西药,见图 4。

2.3.5 ESR 水平 4 篇^[10,12,16,17]报道了 ESR 水平,结果显示:观察组患者的 ESR 水平明显低于对照组($MD=-1.01$, $95\%\ CI(-3.75, 1.74)$),差异无统计学意义($P>0.05$),说明桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风降低 ESR 的效果并不优于常规西药,见图 5。

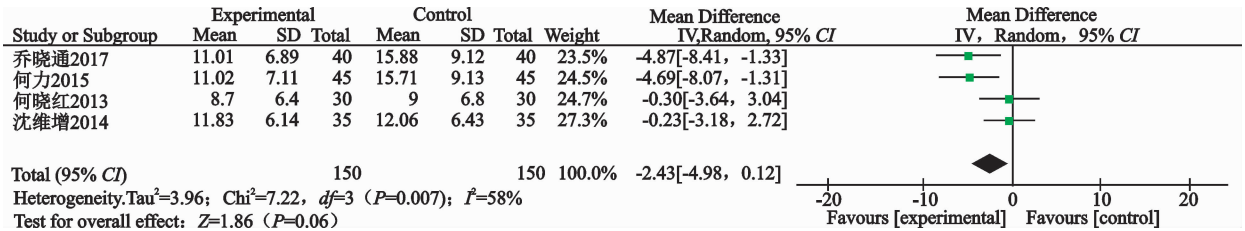


图 4 两组患者治疗后 CRP 水平的 Meta 分析森林图

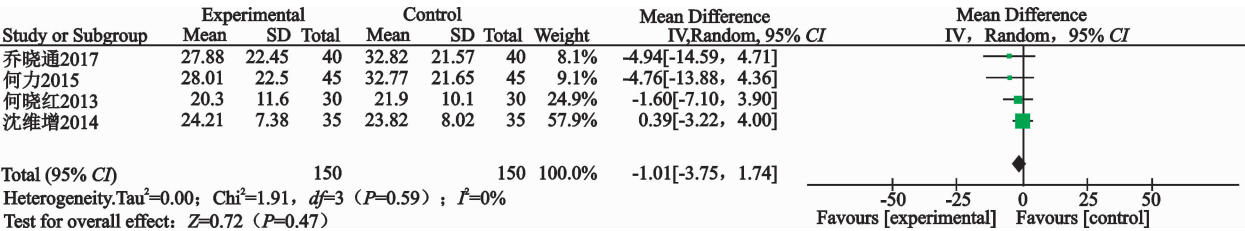


图 5 两组患者治疗后 ESR 水平的 Meta 分析森林图

2.3.6 不良反应 2 篇文献^[9,16]报道了不良反应,其余文献未报道,结果:观察组仅 3 例患者出现胃肠道反应;对照组则有 34 例患者出现胃肠道反应,8 例出现皮疹,3 例肝功能损害,3 例血液系统损害。试验组不良反应发生率为 0.76%(3/393),对照组为 12.5%(48/384),经 χ^2 检验,两组患者不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.7 发表偏倚分析 选取总有效率为指标绘制倒漏斗图,见图 6。由图 6 可知漏斗图分布对称程度较低,该图示表明可能存在发表偏倚或者存在未发表的阴性结果试验等。

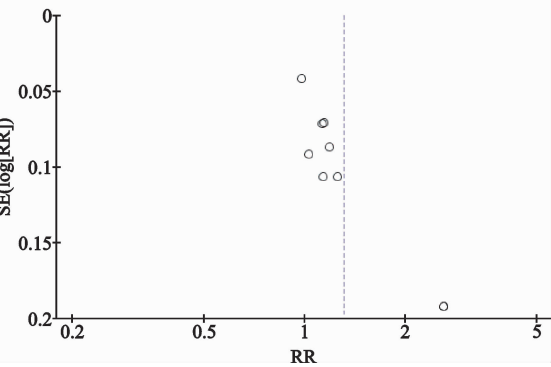


图 6 两组患者总有效率的倒漏斗图

3 讨论

西药秋水仙碱、NSAIDs、激素等治疗痛风虽然短期内抗炎镇痛效果较好,但停药后易复发,且无降尿酸作用,胃肠道反应较大,限制了其应用。桂枝芍药知母汤出自《金匱要略·中风历节病篇》,方中麻黄、附子、白术以开表而祛湿,桂枝、生姜、甘草以通阳而解肌,防风以祛风,芍药、知母养阴制燥。全方配伍严谨,寒热并用,燥中有制,散而有和,对风湿日久化热者,用之有相辅相成之妙,是治疗痛风的良方。现代药理研究表明,桂枝具有解热镇痛的作用,其中的有机酸可以抗菌、升白细胞和抗侵袭等药理作用,所含皮醛能兴奋唾液及胃液分泌而健胃,兴奋汗腺而解热,同时改善外周

循环^[18]。白术有健脾益气、抗炎、利尿消肿等作用,可以避免有害物质如过氧化物等对组织细胞的破坏^[19]。芍药中所含的芍药苷有镇静、镇痛的作用,白芍总苷对小鼠免疫应答具有调节作用,白芍煎剂对某些细菌和致病菌有抑制作用^[20]。防风具有解热镇痛、抗炎、抗过敏、抗凝血和免疫调节等作用^[21]。房树标等^[22]通过动物实验表明,桂枝芍药知母汤为主方能抑制模型大鼠关节滑膜组织中 Caspase-1 表达,降低炎症细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 及 L-6 的表达,同时增加了 Caspase-12 表达,一定程度上揭示桂枝芍药知母汤的抗炎机制。

本研究结果表明:桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风在总有效率、显效率及降低 UA 水平方面,疗效较西药有一定优势,差异有统计学意义($P<0.05$);但在降低 ESR 和 CRP 方面,桂枝芍药知母汤为主方较西药无明显优势,差异无统计学意义($P>0.05$);桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风的不良反应发生率较西药低,差异有统计学意义($P<0.05$)。然而,由于本研究基于文献数据,仍存在一定局限性:1)在文献检索方面,可能有遗漏,对结果产生一定的影响。2)本次纳入文献多对随机方法、盲法处理、分配隐藏及对随访、脱失病例等描述不详或缺失。3)对照组的设计方案不一致,没有明确一致的对照方案。4)本次纳入试验疗程长短不一,所有文献皆没有关于随访的论述,这将难以判断药物的远期疗效。5)纳入文献的具体诊断标准、方法不尽相同,希望以后的相关文献能有严格统一的诊断标准,为临床应用中医药的循证工作奠定良好基础。

综上所述,本研究表明桂枝芍药知母汤为主方治疗痛风性关节炎有一定优势,能有效缓解患者临床症状及降低血尿酸,且不良反应发生率较低,适合临床推广使用,但该结论仍需进行更多大样本、多中心的双盲 RCTs 加以验证。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413.
[2] 武荣, 李平. 枝芍药知母汤加减配合针灸治疗急性痛风性

- 关节炎的临床效果分析[J]. 中国医药指南, 2016, 17(4): 192-193.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413.
- [4] 姚凤祥. 现代风湿病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1997: 367-395.
- [5] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 2版. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 179.
- [6] 蒋明, 张奉春. 风湿病诊断与诊断评析[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 323.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 51.
- [8] 李园白, 崔蒙, 杨阳, 等. 方剂相似度探析[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 1096-1097.
- [9] 李建, 张洁瑛, 孙鹏, 等. 平胃散合桂枝芍药知母汤加味治疗慢性痛风性关节炎的疗效机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 180-185.
- [10] 何晓红, 徐侦雄, 何羿婷. 加味桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎 30 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 326-328.
- [11] 石爱伟. 桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎 50 例[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(5): 84-89.
- [12] 何力. 桂枝芍药知母汤加味治疗急性痛风性关节炎 45 例疗效观察[J]. 四川中医, 2015, 33(2): 103-104.
- [13] 徐天景, 陈志伟. 桂枝芍药知母汤加味治疗急性痛风 45 例疗效观察[J]. 浙江中医学院学报, 1998(4): 19.
- [14] 石爱伟, 肖碧跃, 曾序求, 等. 桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(34): 237-238.
- [15] 宋迎红, 何思君. 中医药治疗急性痛风性关节炎的临床疗效探讨[J]. 中外医疗, 2015, 34(17): 165-166.
- [16] 沈维增, 谢峥伟, 陈晓峰, 等. 桂枝芍药知母汤加味治疗风寒湿痹型急性痛风性关节炎的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(1): 167-169.
- [17] 许源, 宿树兰. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(4): 674-676.
- [18] 杨娥, 钟艳梅. 白术化学成分和药理作用的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(2): 218-220.
- [19] 雷载权. 中药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 30.
- [20] 赵博, 杨鑫宝. 防风化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(12): 1569-1571.
- [21] 房树标, 王永辉, 李艳彦, 等. 基于 NLRP3 炎性体信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 91-95.

(收稿日期: 2018-08-11)