

## · 医学循证 ·

# 黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核增效减毒作用的 Meta 分析

岳健博<sup>1</sup>, 熊莲<sup>1</sup>, 汪成琼<sup>1,2</sup>, 文强<sup>1</sup>, 唐明美<sup>1</sup>, 陈玲<sup>1,2</sup>, 肖政<sup>1,2</sup>

**【摘要】 目的** 评价黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核的增效减毒作用, 为中药口服制剂治疗肺结核提供科学依据。**方法** 计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据知识服务平台、PubMed、EMBASE、ISI、Cochrane Library 等数据库中已发表文献及中国临床试验注册中心、美国临床试验注册中心中未发表文献, 筛选有关黄芪相关中药口服制剂联合化疗治疗肺结核的随机对照试验, 检索时间从建库至 2016 年 9 月。化疗组患者给予抗结核化疗方案治疗, 黄芪联合化疗组患者给予抗结核化疗方案联合黄芪相关中药口服制剂治疗。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 20 篇文献, 包括 4 098 例肺结核患者。Meta 分析结果显示, 黄芪联合化疗组患者痰菌转阴率 [相对危险度 (RR) = 1.35, 95% 可信区间 (CI) (1.21, 1.50)]、病灶吸收改善率 [RR = 1.21, 95% CI (1.10, 1.32)]、结核空洞缩小率 [RR = 1.19, 95% CI (1.08, 1.31)] 及临床症状及体征改善率 [RR = 1.12, 95% CI (1.07, 1.16)] 均高于化疗组 ( $P < 0.05$ ); 黄芪联合化疗组患者胃肠道反应发生率 [RR = 0.32, 95% CI (0.24, 0.43)]、肝功能损伤发生率 [RR = 0.35, 95% CI (0.25, 0.49)] 及皮疹发生率 [RR = 0.31, 95% CI (0.11, 0.87)] 均低于化疗组 ( $P < 0.05$ )。倒漏斗图提示, 报道痰菌转阴率的文献可能存在发表偏倚, 报道病灶吸收改善率和结核空洞缩小率的文献存在发表偏倚的可能性小。**结论** 基于现有文献证据, 黄芪相关中药口服制剂可提高肺结核患者痰菌转阴率、病灶吸收改善率、结核空洞缩小率、临床症状及体征改善率, 降低胃肠道反应、肝功能损伤及皮疹发生率, 其辅助治疗肺结核具有一定增效减毒作用。

**【关键词】** 结核, 肺; 黄芪; 中成药; 减毒增效; Meta 分析

**【中图分类号】** R 521 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.04.001

岳健博, 熊莲, 汪成琼, 等. 黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核增效减毒作用的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (4): 1-7. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

YUE J B, XIONG L, WANG C Q, et al. Meta-analysis on synergy and attenuation of astragalus membranaceus related oral preparations of traditional Chinese medicine in the adjuvant therapy for pulmonary tuberculosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (4): 1-7.

**Meta-analysis on Synergy and Attenuation of Astragalus Membranaceus Related Oral Preparations of Traditional Chinese Medicine in the Adjuvant Therapy for Pulmonary Tuberculosis** YUE Jian-bo<sup>1</sup>, XIONG Lian<sup>1</sup>, WANG Cheng-qiong<sup>1,2</sup>, WEN Qiang<sup>1</sup>, TANG Ming-mei<sup>1</sup>, CHEN Ling<sup>1,2</sup>, XIAO Zheng<sup>1,2</sup>

1. The Second Department of Respiratory Medicine (Evidence-based and Translational Medicine Research Center for Major Infectious Diseases), the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

2. Evidence-based Medicine Center (Zunyi Medical College Branch, Virtual Research Center for Evidence-based Medicine of Ministry of Education), the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

Corresponding author: CHEN Ling, E-mail: [lingjuncd@163.com](mailto:lingjuncd@163.com)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the synergy and attenuation of astragalus membranaceus related oral preparations of traditional Chinese medicine in the adjuvant therapy for pulmonary tuberculosis, to provide scientific evidence for oral preparations of traditional Chinese medicine in treating pulmonary tuberculosis. **Methods** Computer was used to search RCTs about astragalus membranaceus related oral preparations of traditional Chinese medicine combined with chemotherapy in treating

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360002)

1. 563003 贵州省遵义市, 遵义医学院附属医院呼吸二科 (遵义医学院附属医院重大传染性疾病循证与转化研究中心)

2. 563003 贵州省遵义市, 遵义医学院附属医院遵义医学院循证医学中心 (循证医学教育部网上合作研究中心遵义医学院分中心)

通信作者: 陈玲, E-mail: [lingjuncd@163.com](mailto:lingjuncd@163.com)

pulmonary tuberculosis from creating database to September 2016, including published literatures in CBD, CNKI, VIP, Wanfang Data, PubMed, EMBase, ISI and Cochrane library, unpublished literatures in Chinese Clinical Trial Registry and American Clinical Trial Registry, thereinto patients of control group received anti-tuberculosis chemotherapy regimens, while patients of test group received anti-tuberculosis chemotherapy regimens combined with astragalus membranaceus related oral preparations of traditional Chinese medicine. RevMan 5.3 software was used to carry out the Meta-analysis. **Results** A total of 20 literatures were involved, including 4 098 patients with pulmonary tuberculosis. Meta-analysis results showed that, sputum negative conversion rate [ $RR = 1.35$ , 95%  $CI$  (1.21, 1.50)], improvement rate of lesions absorption [ $RR = 1.21$ , 95%  $CI$  (1.10, 1.32)], shrink ratio of tuberculous cavity [ $RR = 1.19$ , 95%  $CI$  (1.08, 1.31)], improvement rate of clinical symptoms and signs [ $RR = 1.12$ , 95%  $CI$  (1.07, 1.16)] of test group were statistically significantly higher than those of control group ( $P < 0.05$ ); incidence of gastrointestinal reactions [ $RR = 0.32$ , 95%  $CI$  (0.24, 0.43)], liver function damage [ $RR = 0.35$ , 95%  $CI$  (0.25, 0.49)] and rash [ $RR = 0.31$ , 95%  $CI$  (0.11, 0.87)] of test group was statistically significantly lower than that of control group, respectively ( $P < 0.05$ ). Inverted funnel plot showed that, literatures reported sputum negative conversion rate may exist publication bias, while literatures reported improvement rate of lesions absorption and literatures reported shrink ratio of tuberculous cavity may not exist small possibility of publication bias. **Conclusion** According to existing literature evidence, astragalus membranaceus related oral preparations of traditional Chinese medicine can improve the sputum negative conversion rate, improvement rate of lesions absorption, shrink ratio of tuberculous cavity and improvement rate of clinical symptoms and signs, reduce the incidence of gastrointestinal reactions, liver function damage and rash, has certain synergy and attenuation in the adjuvant therapy for pulmonary tuberculosis.

**【Key words】** Tuberculosis, pulmonary; Huangqi; Chinese patent drugs; Synergism and attenuation; Meta-analysis

据 2016 年世界卫生组织 (WHO) 统计数据显示, 2015 年全球约 1 040 万例新发结核病患者, 约 140 万例患者死于结核病<sup>[1]</sup>, 尤其是耐多药肺结核。耐多药肺结核治疗周期长, 不良反应多, 导致患者治疗依从性差。近年来, 有关中药治疗肺结核的体外抑菌实验、动物实验均有报道, 但中药成分复杂, 疗效尚不确定, 故国内外对中药治疗肺结核尚未完全认可。WANG 等<sup>[2]</sup>研究结果显示, 中药联合化疗可有效促进肺结核患者痰菌转阴及病灶吸收, 降低远期复发率, 减轻肝功能损伤。本课题组前期研究结果显示, 黄芪注射液治疗肺结核具有增效减毒作用, 但黄芪相关中药口服制剂治疗肺结核的临床疗效报道不一, 且以往相关 Meta 分析中包含自拟方剂, 药品成分不详, 与中成药相比, 中草药治疗肺结核结局指标的可靠性及安全性有待考量。本研究采用 Meta 分析方法评价黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核的增效减毒作用, 旨在为中药口服制剂治疗肺结核提供科学依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、维普网、万方数据知识服务平台、PubMed、EMBASE、ISI、Cochrane Library 等数据库中已发表文献及中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trials Registry)、美国临床试验注册中心 (US - Clinical Trials Registry) 中未发表文献。中文检索词为“黄芪”“黄耆”“结核”“肺结核”“肺癆”“癆病”“TB”; 英文检索词为“huangqi”“astragalus”“astragalus plant”“tuberculosis”“tuberculosis”“TB”。检索时间为建库至 2016 年 9 月。检索方式: 由 2 名检索员采用主题词和自由词相结合的方式通过计算机辅助手动检索。由 2 名评价员严格按照文献纳入与排除标准独立筛选文献, 如遇分歧则与第 3 方协商讨论决定。

### 1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 文献纳入标准 (1) 研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 语种不限。(2) 研究对象: 肺结核患者均符合 1998 年中华医学会结核病学分会制定的肺结核诊断标准<sup>[3]</sup>或《中国结核病防治规划实施工作指南》<sup>[4]</sup>中的肺结核诊断标准或《WS288-2008 肺结核诊断标准》<sup>[5]</sup>中的肺结核诊断标准。(3) 干预措施: 化疗组患者给予抗结核化疗方案, 黄芪联合化疗组患者给予抗结核化疗方案联合黄芪相关中药口服制剂治疗。(4) 结局指标: ①痰菌转阴率; ②影像学检查结果, 包括病灶吸收改善率和结核空洞缩小率; ③临床症状及体征改善率; ④安全性评价指标, 包括消化道反应、肝功能损伤及皮疹发生率。

1.2.2 文献排除标准 (1) 重复文献和无关文献; (2) 研究目的不同、专利、成果、综述、会议摘要、病例报告、动物实验及体外实验; (3) 无法获取全文、使用非临床注册药物及无法使用统计数据的文献。

1.3 数据提取 依据 PICO 原则 (P: 研究对象, I: 干预措施, C: 对照, O: 结局指标) 设计资料提取表, 包括文献的基本特征 (包括第一作者、发表年份、诊断结果、例数、性别、年龄、干预措施及结局指标) 和方法学质量评价指标 (包括随机方法、分配隐藏、盲法、研究结果完整性、选择性报道及其他偏倚)。

1.4 方法学质量评价 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0<sup>[6]</sup>评价纳入文献的方法学质量, 主要包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法及研究结果完整性, 其中完全满足以上 4 条标准内容为 A 级, 低度偏倚, 发生各种偏倚的可能性最小; 完全满足 1 条或 1 条以上标准内容部分满足为 B 级, 中度偏倚; 1 条或 1 条以上标准内容完全不满足为 C 级, 高度偏倚, 有高度发生各种偏倚的可能性。

1.5 统计学方法 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 计

量资料以均数差 (mean difference, MD) 或标准化均数差 (std mean difference, SMD) 及其 95% 可信区间 (CI) 表示, 计数资料以相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% CI 表示。各文献间异质性检验采用  $\chi^2$  检验,  $I^2 \leq 50\%$  表明各文献间无统计学异质性, 采用固定效应模型 (fixed effects model) 进行 Meta 分析;  $I^2 > 50\%$  表明各文献间有统计学异质性, 首先采用固定效应模型与随机效应模型 (random effects model) 交替进行 Meta 分析, 结果一致性良好说明无明显异质性来源, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果一致性差说明数据差异较大, 则采用描述性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用倒漏斗图分析文献潜在的发表偏倚。

## 2 结果

2.1 检索结果 共检索到 2 624 篇文献, 均为已发表文献, 排除 294 篇重复文献, 阅读题目后排除 1 708 篇文献, 阅读摘要后排除 379 篇文献, 阅读全文后排除 223 篇文献。最终纳入 20 篇文献<sup>[7-26]</sup>, 均为中文文献, 包括 4 098 例患者, 其中化疗组 1 971 例、黄芪联合化疗组 2 127 例。文献筛选流程见图 1, 纳入文献基本特征见表 1, 纳入文献中黄芪相关中药口服制剂见表 2。

2.2 纳入文献方法学质量评价 1 篇文献<sup>[24]</sup> 采用随机数字表法; 20 篇文献均未提及分配隐藏和盲法; 20 篇文献研究结果均完整, 且无选择性报道; 纳入文献中质量等级 B 级 1 篇<sup>[24]</sup>, 质量 C 级 19 篇<sup>[7-23, 25-26]</sup>。纳入文献的方法学质量评价结果见表 3。

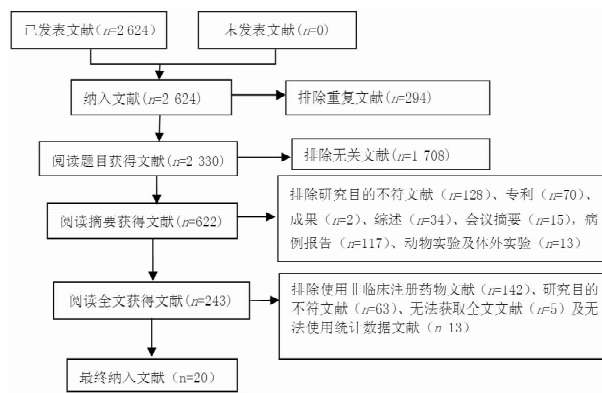


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart for literature screening

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 General information of the involved literatures

第一作者	发表年份	研究对象				干预措施		结局指标
		疾病诊断	例数(黄芪联合化疗组/化疗组)	性别(男/女)	年龄(岁)	黄芪相关中药口服制剂	抗结核化疗方案	
孙绍华 <sup>[7]</sup>	1998	肺结核	42/41	63/20	18~78	肺宁丸	HRZE	①②③
马丽萍 <sup>[8]</sup>	2000	肺结核	90/90	84/96	15~60	肺宁丸	2HRZE/4HR	①②③④⑤⑥⑦
王爱民 <sup>[9]</sup>	2008	肺结核	96/98	124/70	18~70	健肺润脾丸	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> /4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> (初治); 2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> S <sub>3</sub> /6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> (复治)	①②③④
张学农 <sup>[10]</sup>	2009	肺结核	63/65	72/56	18~65	健肺润脾丸	板式组合抗结核药物	①②③
吉焕英 <sup>[11]</sup>	2010	肺结核	167/82	175/74	16~65	肺宁丸	2HRZE/6HRE	①②③
刘华栋 <sup>[12]</sup>	2010	肺结核	30/30	36/24	17~60	玉屏风口服液	2HRZE/10HRE	④
张尊敬 <sup>[13]</sup>	2011	肺结核	30/30	51/9	19~65	双百口服液	2HRZE/4HR	②③④⑥
赵斌 <sup>[14]</sup>	2011	肺结核	100/100	148/52	23~71	健肺润脾丸	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> S <sub>3</sub> /6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	①②③⑤⑥⑦
邓俊 <sup>[15]</sup>	2012	肺结核	202/198	282/118	20~80	健肺润脾丸	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> /4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	①
赵澎涛 <sup>[16]</sup>	2012	肺结核	54/54	62/46	-	百地滋阴丸	HLCLfxPTO	①②③④⑤⑥
邓俊 <sup>[17]</sup>	2013	肺结核	323/317	451/189	20~79	补中益气丸	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> /4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	①
邓俊 <sup>[18]</sup>	2013	肺结核	364/357	508/213	20~80	贞芪扶正颗粒	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> /4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	①
李混习 <sup>[19]</sup>	2013	肺结核	100/90	118/72	11~75	健肺润脾丸	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> /4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	①②③④
李香兰 <sup>[20]</sup>	2013	肺结核	100/75	127/48	15~70	强肝胶囊	2HRZE/4HR	⑥
周杰 <sup>[21]</sup>	2013	肺结核	172/152	-	18~65	双百口服液	2HRZE/4HR	①②③⑤⑥
何秀丽 <sup>[22]</sup>	2014	肺结核	45/45	57/33	21~65	贞芪扶正胶囊	-	①②
鹿振辉 <sup>[23]</sup>	2014	耐多药肺结核	43/42	56/29	-	清金颗粒	ALfxD + (Z/E/L/PTO/CLR)	①②
孙天峰 <sup>[24]</sup>	2015	耐多药肺结核	43/42	41/44	30~58	补肺活血胶囊	HRZE	①②④
吴肖肖 <sup>[25]</sup>	2015	肺结核	38/38	48/28	22~80	健肺润脾丸	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> /4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> (初治); 3H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> (S)/6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> (复治)	②⑤
祁佳 <sup>[26]</sup>	2016	肺结核	25/25	37/13	61~76	黄芪颗粒	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub> /4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	①②⑤⑥⑦

注: H = 异烟肼, R = 利福平, Z = 吡嗪酰胺, E = 乙胺丁醇, S = 链霉素, L = 利福喷汀, C = 卷曲霉素, Lfx = 左氧氟沙星, PTO = 丙硫异烟胺, D = 力克肺疾片, A = 丁胺卡那霉素, CLR = 克拉霉素; ①为痰菌转阴率, ②为病灶吸收改善率, ③为结核空洞缩小率, ④为临床症状及体征改善率, ⑤为胃肠道反应发生率, ⑥为肝功能损伤发生率, ⑦为皮疹发生率; “-”表示无相关数据

表2 黄芪相关中药口服制剂

Table 2 Astragalus membranaceus related oral preparations of traditional Chinese medicine

Table with 3 columns: 黄芪相关中药口服制剂 (Astragalus related oral preparations), 生产厂家 (Manufacturer), 主要成分 (Main ingredients). Lists various medicines like 肺宁丸, 健肺润脾丸, etc.

表3 纳入文献方法学质量评价结果

Table 3 Results of methodology evaluation included literatures

Table with 9 columns: 第一作者 (First author), 发表年份 (Year), 随机方法 (Randomization), 分配隐藏 (Allocation concealment), 盲法 (Blinding), 研究结果完整性 (Completeness of results), 选择性报道 (Selective reporting), 其他偏向 (Other bias), 文献质量等级 (Quality grade). Lists authors like 孙绍华, 马丽萍, etc.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 痰菌转阴率 16 篇文献[7-11,14-19,21-24,26]报道了痰菌转阴率, 各文献间有统计学异质性 (I^2 = 82%, P < 0.000 01),

采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 黄芪联合化疗组患者痰菌转阴率高于化疗组, 差异有统计学意义 [RR = 1.35, 95% CI (1.21, 1.50), P < 0.000 01, 见图 2]。

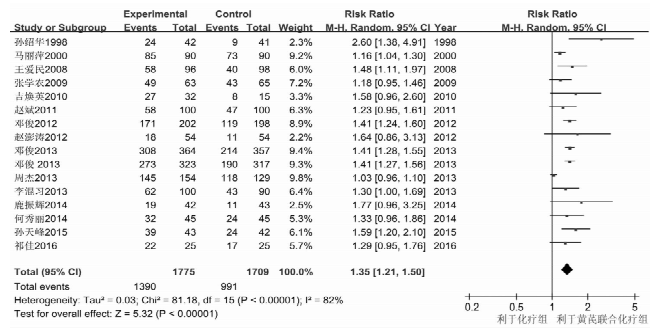


图2 化疗组和黄芪联合化疗组患者痰菌转阴率比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of sputum negative conversion rate between control group and test group

2.3.2 影像学检查结果

2.3.2.1 病灶吸收改善率 15 篇文献[7-11,13-14,16,19,21-26]报道了病灶吸收改善率, 各文献间有统计学异质性 (I^2 = 88%, P < 0.000 01), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 黄芪联合化疗组患者病灶吸收改善率高于化疗组, 差异有统计学意义 [RR = 1.21, 95% CI (1.10, 1.32), P < 0.000 1, 见图 3]。

2.3.2.2 结核空洞缩小率 11 篇文献[7-11,13-14,16,19,21,23]报道了结核空洞缩小率, 各文献间有统计学异质性 (I^2 = 70%, P = 0.000 2), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 黄芪联合化疗组患者结核空洞缩小率高于化疗组, 差异有统计学意义 [RR = 1.19, 95% CI (1.08, 1.31), P = 0.000 6, 见图 3]。

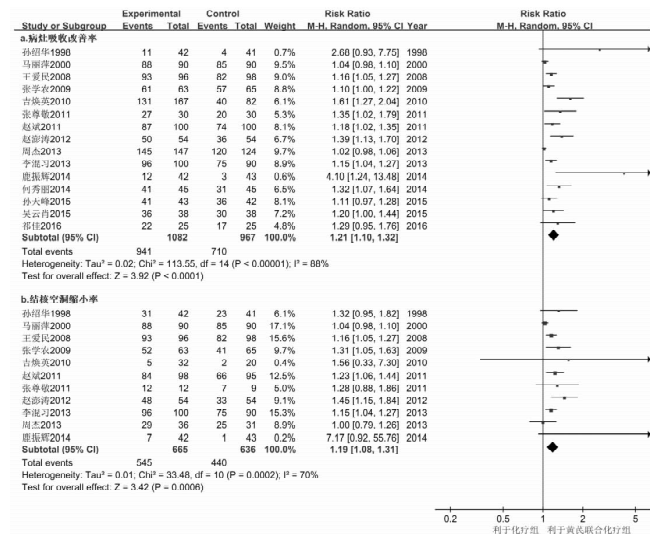


图3 化疗组和黄芪联合化疗组患者影像学检查结果比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of imaging examination results between control group and test group

2.3.3 临床症状及体征改善率 7 篇文献<sup>[8-9,12-13,16,19,24]</sup>报道了临床症状及体征改善率,各文献间无统计学异质性 ( $I^2 = 36\%$ ,  $P = 0.15$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析;结果显示,黄芪联合化疗组患者临床症状及体征改善率高于化疗组,差异有统计学意义 [ $RR = 1.12$ ,  $95\% CI (1.07, 1.16)$ ,  $P < 0.0001$ , 见图 4]。

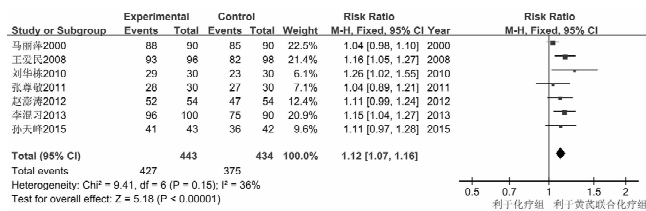


图 4 化疗组和黄芪联合化疗组患者临床症状及体征改善率比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of improvement rate of clinical symptoms and signs between control group and test group

### 2.3.4 安全性评价指标

2.3.4.1 胃肠道反应发生率 6 篇文献<sup>[8,14,16,21,25-26]</sup>报道了胃肠道反应发生率,各文献间无统计学异质性 ( $I^2 = 42\%$ ,  $P = 0.13$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析;结果显示,黄芪联合化疗组患者胃肠道反应发生率低于化疗组,差异有统计学意义 [ $RR = 0.32$ ,  $95\% CI (0.24, 0.43)$ ,  $P < 0.0001$ , 见图 5]。

2.3.4.2 肝功能损伤发生率 7 篇文献<sup>[8,13-14,16,20-21,26]</sup>报道了肝功能损伤发生率,各文献间无统计学异质性 ( $I^2 = 24\%$ ,  $P = 0.24$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析;结果显示,黄芪联合化疗组患者肝功能损伤发生率低于化疗组,差异有统计学意义 [ $RR = 0.35$ ,  $95\% CI (0.25, 0.49)$ ,  $P < 0.0001$ , 见图 5]。

2.3.4.3 皮疹发生率 3 篇文献<sup>[8,14,26]</sup>报道皮疹发生率,各文献间无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 1.00$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析;结果显示,黄芪联合化疗组患者皮疹发生率低于化疗组,差异有统计学意义 [ $RR = 0.31$ ,  $95\% CI (0.11, 0.87)$ ,  $P = 0.03$ , 见图 5]。

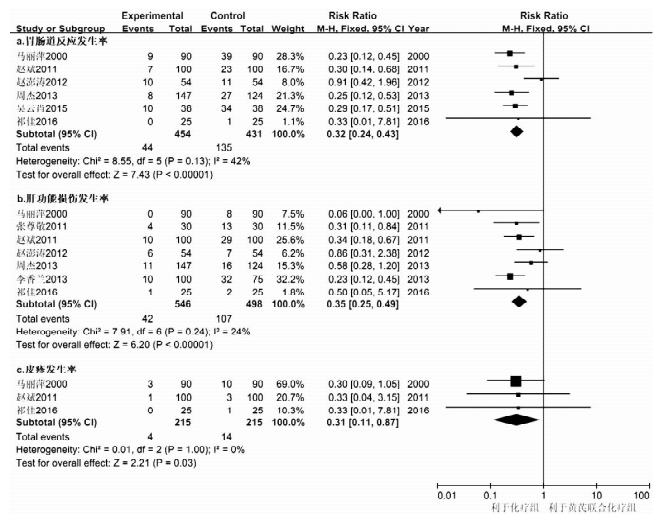


图 5 化疗组和黄芪联合化疗组患者安全性评价指标比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of safety evaluation results between control group and test group

2.4 发表偏倚 因报道痰菌转阴率、病灶吸收改善率、结核空洞缩小率的文献数  $> 10$ ,故绘制倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。报道痰菌转阴率文献的倒漏斗图显示,大部分数据点散落在倒漏斗图顶部,个别数据点散落在倒漏斗图中部,提示可能存在发表偏倚;报道病灶吸收改善率和结核空洞缩小率文献的倒漏斗图显示,大部分数据点集中在倒漏斗图顶部,个别数据点散落在倒漏斗图中部,提示存在发表偏倚的可能性小,见图 6。

### 3 讨论

结核病是严重危害人们生命健康的呼吸系统传染性疾病。我国是全球 22 个结核病高负担国家之一,目前我国结核病年发病人数约为 130 万,占全球总发病人数的 14.3%。抗结核化疗方案是目前治疗肺结核的主要方法,但由于化疗药物使用不规范而导致耐药性增加,且抗结核化疗药物毒副作用较大,给肺结核患者治疗带来困扰。相关文献记载,很多中药成分具有抗菌活性和免疫刺激功效<sup>[27]</sup>。中药黄芪具有补气升阳、固

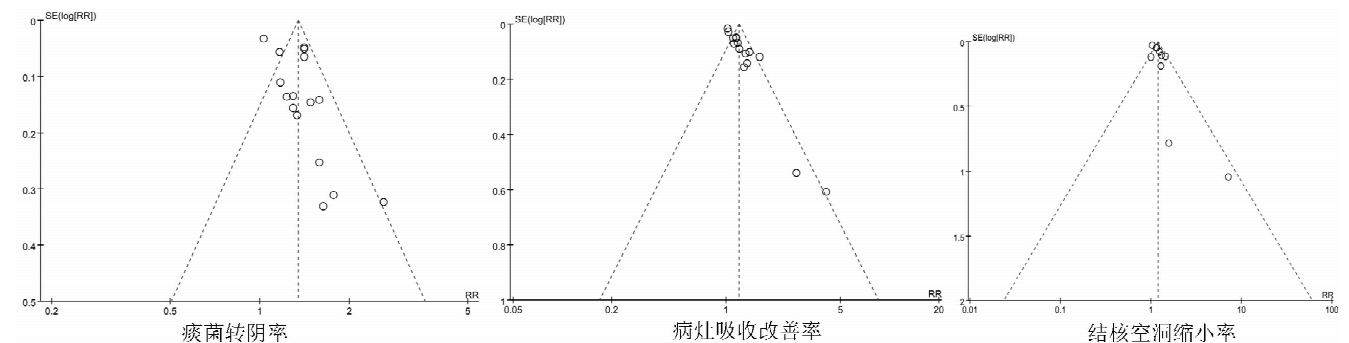


图 6 报道痰菌转阴率、病灶吸收改善率及结核空洞缩小率文献发表偏倚的倒漏斗图

Figure 6 Inverted funnel plot for publication bias of literatures reported sputum negative conversion rate, literatures reported improvement rate of lesions absorption and literatures reported shrink ratio of tuberculous cavity

表止汗、利尿消肿等功效；现代药理学研究表明，黄芪可提高机体抗病能力，使受损的细胞恢复活力。体外实验证实，黄芪可以提高宿主细胞防御传染病的能力，且可通过提高机体免疫能力而达到抗菌作用<sup>[28]</sup>。本 Meta 分析共纳入 12 种黄芪相关中药口服制剂，主要成分均包括黄芪，但黄芪用量不详，故导致各研究间异质性较大。本 Meta 分析结果显示，黄芪联合化疗组患者痰菌转阴率、病灶吸收率、结核空洞缩小率及临床症状及体征改善率均高于单纯化疗组，提示黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核具有增效作用，与高鹏等<sup>[27]</sup>、WANG 等<sup>[28]</sup>研究结果相一致。

MO 等<sup>[29]</sup>研究结果显示，中药制剂不仅能提高化疗药物疗效，同时还能减少复发、延长患者生存时间及减轻化疗药物毒副作用。本 Meta 分析结果显示，黄芪联合化疗组患者胃肠道反应、肝功能损伤及皮疹发生率均低于化疗组，但纳入文献的样本量较小，文献统计学质量评价结果一般，且无随访，提示对安全性评价证据可能存在不足。相关 Meta 分析表明，黄芪具有抗小鼠肝纤维化、清除自由基及抗氧化等作用<sup>[30-32]</sup>，表明黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核具有减毒作用，其减毒作用可能与其清除自由基、抗氧化作用有关，但具体机制仍需进一步研究证实。

综上所述，基于现有文献证据，黄芪相关中药口服制剂能有效促进肺结核患者痰菌转阴、病灶吸收、空洞缩小并改善临床症状及体征，减少胃肠道反应、肝功能损伤及皮疹等毒副作用的发生，其辅助治疗肺结核具有一定增效减毒作用。但本 Meta 分析还存在一定局限性：(1) 纳入文献方法学质量一般，可能存在选择及实施偏倚，可影响研究结果的可靠性；(2) 纳入文献结局指标评价标准不一致，可能影响研究结果；(3) 黄芪相关中药口服制剂均为复方制剂，成分复杂，黄芪用量不详，导致各研究间异质性较大；(4) 纳入文献可能存在发表偏倚。因此，未来还需要更多规范、高质量的 RCT 或大样本量研究进一步证实黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核的增效减毒作用。

**【延伸阅读】**

据统计，我国结核病患者数量位居世界第二位，结核病防治工作任重而道远。近年来，中西医结合治疗肺结核逐渐得到广泛应用并取得了良好效果。中医药在肺结核治疗方面主要扮演着辅助治疗角色，以发挥增效减毒作用为主。中医药对肺结核的增效作用主要表现为增敏和扶正，其中增敏是指增强抗结核化疗药物敏感性及其生物效应，扶正是指提高机体免疫力，进而达到提高抗结核化疗药物临床疗效的目的。抗结核化疗药物的常见毒副作用为胃肠道反应、免疫抑制及脏器损伤，中医药的减毒作用主要体现在减少或减轻抗结核化疗药物毒副作用，通过辨证施治及整体调节而从根本上提高患者整体生存质量。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [R]. World Health Organization, 2016. <http://www.who.int/tb/>

publications/global\_report/en/.

[2] WANG M, GUAN X, CHI Y, et al. Chinese herbal medicine as adjuvant treatment to chemotherapy for multidrug - resistant tuberculosis (MDR - TB): A systematic review of randomised clinical trials [J]. Tuberculosis (Edinb), 2015, 95 (4): 364 - 372. DOI: 10. 1016/j. tube. 2015. 03. 003.

[3] 谢惠安, 阳国太, 肖成志, 等. 现代结核病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 171 - 236.

[4] 卫生部疾病控制司. 中国结核病防治规划实施工作指南 [S]. 北京: 中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心, 2002: 21 - 50.

[5] 卫生部. WS288 - 2008 肺结核诊断标准 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[6] Julian PT Higgins, Sally Green. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5. 1. 0 [EB/OA]. [updated March 2011]. <http://www.handbook.cochrane.org/>.

[7] 孙绍华, 石群, 李清, 等. 肺宁丸辅助抗结核药对肺结核痰菌阳性的疗效分析 [J]. 中原医刊, 1998, 25 (5): 33 - 34.

[8] 马丽萍, 李登旭, 焦晓磊. 肺宁丸辅助治疗肺结核病的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20 (10): 778 - 779. DOI: 10. 3321/j. issn: 1003 - 5370. 2000. 10. 020.

[9] 王爱民, 宋秉岐. 健脾润肺丸联合西药治疗肺结核 96 例 [J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31 (4): 26, 34.

[10] 张学农, 吴慧涛. 健脾润肺丸辅助治疗痰菌阳性肺结核 63 例 [J]. 江西中医药, 2009, 40 (8): 22. DOI: 10. 3969/j. issn. 0411 - 9584. 2009. 08. 012.

[11] 吉焕英. 肺宁丸辅助治疗肺结核的近期疗效观察 [J]. 中国民间疗法, 2010, 18 (2): 37 - 38. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007 - 5798. 2010. 02. 040.

[12] 刘华栋. 玉屏风口服液治疗肺结核盗汗 60 例疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2010, 39 (16): 791.

[13] 张尊敬, 刘忠达, 杜一琴, 等. 双百口服液配合西药治疗初治肺结核疗效研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29 (12): 2639 - 2641.

[14] 赵斌, 张元爱. 中西医结合治疗复治涂阳肺结核 200 例 [J]. 光明中医, 2011, 26 (6): 1210 - 1211. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003 - 8914. 2011. 06. 079.

[15] 邓俊, 张贵, 张元爱, 等. 化疗方案联合健脾润肺丸治疗肺结核临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19 (10): 73 - 74. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005 - 5304. 2012. 10. 030.

[16] 赵澎湃, 武孝芝. 中西医结合治疗难治性肺结核的疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17 (3): 485 - 486. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009 - 6663. 2012. 03. 049.

[17] 邓俊, 武学华, 薛玉琴, 等. 补中益气丸治疗肺结核 323 例临床观察 [J]. 新中医, 2013, 45 (8): 31 - 32.

[18] 邓俊, 武学华, 薛玉琴, 等. 贞芪扶正颗粒联合化疗治疗肺结核 364 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20 (6): 645 - 646.

[19] 李混习, 肖展奇. 健脾润肺丸联合西药治疗肺结核 100 例 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32 (29): 29 - 30. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006 - 0979. 2013. 29. 033.

## · 医学循证 ·

# 万古霉素鞘内注射与静脉滴注治疗颅内感染临床疗效及安全性的 Meta 分析

林汉云<sup>1</sup>, 王成林<sup>2</sup>, 蒋中君<sup>1</sup>, 刘美灵<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 评价万古霉素鞘内注射与静脉滴注治疗颅内感染的临床疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Medline、中国知网 (CNKI)、维普网 (VIP)、万方数据知识服务平台等数据库, 检索时间为建库至 2016 年 6 月, 筛选有关万古霉素鞘内注射与静脉滴注治疗颅内感染临床疗效及安全性的随机对照研究, 其中鞘内注射组患者予以万古霉素鞘内注射治疗, 静脉滴注组患者予以万古霉素静脉滴注治疗; 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。比较两组患者临床疗效、细菌清除率、肾毒性发生率、临床治疗时间。**结果** 共纳入 8 篇文献, 包括 513 例患者。Meta 分析结果显示, 鞘内注射组患者临床疗效 [相对危险度 (RR) = 1.24, 95% CI (1.16, 1.33),  $P < 0.000 01$ ] 优于静脉滴注组、细菌清除率 [RR = 1.16, 95% CI (1.03, 1.30),  $P = 0.02$ ] 高于静脉滴注组、肾毒性发生率 [RR = 0.11, 95% CI (0.02, 0.46),  $P = 0.003$ ] 低于静脉滴注组、临床治疗时间 [标准均数差 (MD) = -11.18, 95% CI (-12.71, -9.64),  $P < 0.000 01$ ] 短于静脉滴注组。**结论** 万古霉素鞘内注射治疗颅内感染的临床疗效优于静脉滴注, 有利于提高细菌清除率、减少肾毒性、缩短临床治疗时间, 且安全性较高。

**【关键词】** 脑疾病; 万古霉素; 治疗结果; Meta 分析

**【中图分类号】** R 742 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.04.002

林汉云, 王成林, 蒋中君, 等. 万古霉素鞘内注射与静脉滴注治疗颅内感染临床疗效及安全性的 Meta 分析 [J].

实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (4): 7-11. [www.syxnf.net]

1. 435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院 (湖北理工学院附属医院) 供应科  
2. 435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院 (湖北理工学院附属医院) 皮肤科

- [20] 李香兰, 陈建中, 王钧, 等. 强肝胶囊治疗抗结核药物所致的肝损伤效果观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22 (32): 3615-3616. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2013.32.038.
- [21] 周杰, 王胜圣, 于春江, 等. 双百口服液治疗初治继发性肺结核 172 例临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8 (8): 784-786, 789.
- [22] 何秀丽. 贞芪扶正胶囊联合抗结核药治疗肺结核疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 33 (34): 16-17.
- [23] 鹿振辉, 张惠勇, 吴定中, 等. 基础抗痨加载清金颗粒治疗慢性纤维空洞型耐药肺结核阴虚肺热型疗效观察 [J]. 新中医, 2014, 46 (12): 49-51.
- [24] 孙天峰. 耐药性肺结核采用补肺活血胶囊联合常规西药治疗的临床效果报道 [J]. 大家健康, 2015, 9 (24): 91-92. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6019.2015.12.097.
- [25] 吴云肖, 闫国胜. 健脾润肺丸防治抗结核药引起的胃肠道不良反应临床观察 [J]. 医学动物防制, 2015, 31 (4): 465-467.
- [26] 祁佳, 张宇锋. 黄芪颗粒辅助治疗老年肺结核疗效观察及其对 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 西部中医药, 2016, 29 (1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2016.01.001.
- [27] 高鹏, 肖萍, 陈青锋, 等. 黄芪辅助治疗肺结核效果的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11 (6): 698-705. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.06.018.
- [28] WANG D, SHEN W, TIAN Y, et al. Protective effect of active components extracted from radix Astragali on human erythrocyte membrane damages caused by reactive oxygen species [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 1996, 21 (12): 746-748, 763.
- [29] MO W Y, LUN C H, CHOI W M, et al. Enhancing growth and non-specific immunity of grass carp and Nile tilapia by incorporating Chinese herbs (Astragalus membranaceus and Lycium barbarum) into food waste based pellets [J]. Environ Pollut, 2016, 219: 475-482. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.05.055.
- [30] BLOCK K I, MEAD M N. Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus; a review [J]. Integr Cancer Ther, 2003, 2 (3): 247-267.
- [31] ZHANG G B, SONG Y N, CHEN Q, et al. Actions of Huangqi decoction against rat liver fibrosis; a gene expression profiling analysis [J]. Chin Med, 2015, 10 (1): 39. DOI: 10.1186/s13020-015-0066-5.
- [32] PU X, MA X, LIU L, et al. Structural characterization and antioxidant activity in vitro of polysaccharides from angelica and astragalus [J]. Carbohydr Polym, 2016, 137: 154-164. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.10.053.

(收稿日期: 2017-01-25; 修回日期: 2017-04-16)

(本文编辑: 谢武英)