

中医中药治疗川崎病临床疗效的系统评价及 Meta 分析

万琦 邓玉萍 鄢素琪 汤建桥 李红 王芳

(武汉市妇女儿童医疗保健中心, 湖北 武汉 430016)

【摘要】 **目的** 系统评价中医中药治疗川崎病的有效性和安全性。**方法** 通过计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库、万方数据库, 收集 1990 年至 2013 年国内公开发表的有关中医中药治疗川崎病的随机对照临床试验 (RCT) 文章, 并进行质量评价, 按照纳入和排除标准进行文献筛选, 干预措施为中医药物治疗和西医常规治疗。采用 RevMan 5.2 软件对纳入研究进行系统评价。**结果** 共检索到相关文献 212 篇, 最终纳入 13 篇文献共计 656 例川崎病患儿。Meta 分析显示: 中医中药治疗川崎病总有效率优于西药治疗, 差异有统计学意义 [优势比 (OR) = 3.58, 95% 可信区间 (95%CI) 为 2.16 ~ 5.93, 总体效益检验 $Z=4.94, P<0.000\ 01$]; 而中医中药治疗组在改善冠状动脉改变方面和西药组比较差异无统计学意义 (OR=2.03, 95%CI 为 0.74 ~ 5.62, 总体效益检验 $Z=1.37, P=0.17$)。**结论** 中医中药联合西医常规治疗川崎病较单纯西药治疗对提高患者临床疗效有一定的优势。

【关键词】 中医药; 川崎病; 随机对照试验; 系统评价

The clinical effects of traditional Chinese medicine on Kawasaki disease: a systematic review of randomized controlled trials and Meta analysis Wan Qi, Deng Yuping, Yan Suqi, Tang Jianqiao, Li Hong, Wang Fang. Wuhan Medical Health Center for Women and Children, Wuhan 430016, Hubei, China
Corresponding author: Wan Qi, Email: wanqi1110@163.com

【Abstract】 **Objective** To systemically evaluate the clinical therapeutic effect and safety of traditional Chinese medicine on Kawasaki disease. **Methods** Through retrieval of the reports in PubMed, the Cochrane Library, China National Knowledge Internet (CNKI), VIP database, Wanfang database by computer, the correlative articles of clinically randomized controlled trials (RCTs) published in China during the period from 1990 to 2013 were collected, and their quality evaluation was made. All the articles were screened according to inclusion and exclusion criteria, in which interventions were traditional Chinese medicine therapy and conventional western treatment. The articles selected were assessed with the software of RevMan 5.2. **Results** There were 212 articles searched out, but only 13 articles, 656 children with Kawasaki disease were conformed to the inclusion criteria. The Meta analysis indicated that the total effective rate in the traditional Chinese medicine group was superior to the group treated with western medicine. The difference in the curative effects between the two groups had notable significance [odds ratio (OR) = 3.58, 95% confidence interval (95%CI) was 2.16 - 5.93, test for overall effect $Z = 4.94, P < 0.000\ 01$]. No difference was seen in the curative effect of improving coronary artery changes between the traditional Chinese medicine group and western medicine control group (OR = 2.03, 95%CI was 0.74 - 5.62, test for overall effect $Z = 1.37, P = 0.17$). **Conclusion** The clinical therapeutic effect of traditional Chinese medicine on Kawasaki disease is superior to that treated by western medicine.

【Key words】 Tradition Chinese medicine; Kawasaki disease; Randomized controlled trials; Systematic review

川崎病, 又称皮肤黏膜淋巴结综合征 (MCLS), 是一种以全身性中、小动脉炎性病变为主要病理改变的急性发热发疹性疾病。最严重的危害是损伤冠状动脉 (冠脉) 引起的冠脉扩张和冠脉瘤形成, 发病年龄以婴幼儿多见, 80% 在 5 岁以下, 是儿童后天性心脏病的主要病因之一。川崎病的临床表现为不明原因发热 5 d 以上, 伴多形性红斑、球结膜非化脓性充血、草莓舌、颈部非化脓性淋巴结肿大及手足硬

肿等特征^[1]。中医药在治疗川崎病方面已积累了丰富的临床经验, 但对于用中医药治疗本病的临床研究目前尚无系统、严谨的科学评价。为了客观评价中医药对川崎病的临床疗效, 我们采用循证医学系统评价方法, 全面收集相关的临床试验研究, 评价中医、中药对川崎病的客观临床疗效, 以期为临床实践提供真实可靠的循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准: ① 符合川崎病诊断标准, 患儿性别、病例来源、类型、病程不限; ② 以中医、中药或

中西医结合作为干预措施,以观察临床疗效和药物安全性为主要目的;③ 试验组采用中医药疗法或联合西医疗法,平行对照组接受与试验组同样的西医常规治疗;④ 相关文献截至 2013 年 6 月,为公开发表在国内外期刊上有关中医中药治疗川崎病或 MCLS 的随机对照临床试验(RCT)。

1.1.2 排除标准:① 非临床疗效观察的文献及综述;② 文献的疗效评定指标中无明确治疗结果或统计分析结果不明确的临床试验;③ 对照组治疗中含有中药;④ 合并其他心、肝、肾等严重疾病。

1.2 检索方法与策略:通过计算机及手工检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库及相关期刊;检索未设定语种限制;检索年限截至 2013 年 6 月。中文检索词:川崎病、皮肤黏膜淋巴结综合征、中医、中药、中医药等;英文检索词:Kawasaki disease、mucocutaneous lymphnode syndrome、traditional Chinese medicine、Chinese medicine 等。不同数据库检索过程中分别采用主题词联合自由词、关键词等综合检索。检索到符合纳入标准的文献,并追查相关文献后的参考文献,尽可能将文献全面纳入,降低漏检的可能。

1.3 文献评价方法:对被评价的相关文献由 2 名研究者分别独立评阅,对不符合纳入标准的相关文献进行剔除,通过阅读摘要对可能符合纳入标准的文献则阅读全文,确定是否符合纳入标准,研究者要独立对每一篇符合纳入标准的文献进行方法学评价及资料提取,且交叉核对,如果意见分歧,则 2 名研究者共同讨论,最终取得一致意见,必要时可向相关专家咨询。对于符合标准的 RCT 文献的质量则采用改良的 Jadad 质量评价法^[2]标准进行评价。

1.4 统计学方法:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件分析处理数据。Meta 统计分析前,对所有纳入的文献研究资料进行 χ^2 检验以确定异质性,并采用 I^2 评价异质性大小:无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50%$)则采用固定效应模型;有统计学异质性时($P < 0.1, I^2 > 50%$),要进行分析异质性产生原因,采用随机效应模型。异质性过大时,只进行描述性分析,计数资料采用优势比(OR)和 95% 可信区间(95%CI)表示,计量资料则采用权重的均差和 95%CI 表示。

2 结果

2.1 纳入文献的流程(图 1):依据检索策略,初步检索出治疗川崎病的 RCT 文献 212 篇,通过阅读标

题及摘要排除因重复、综述等不符合纳入标准的文献 199 篇,最终 13 篇^[3-15]文献被纳入,全部为中文。

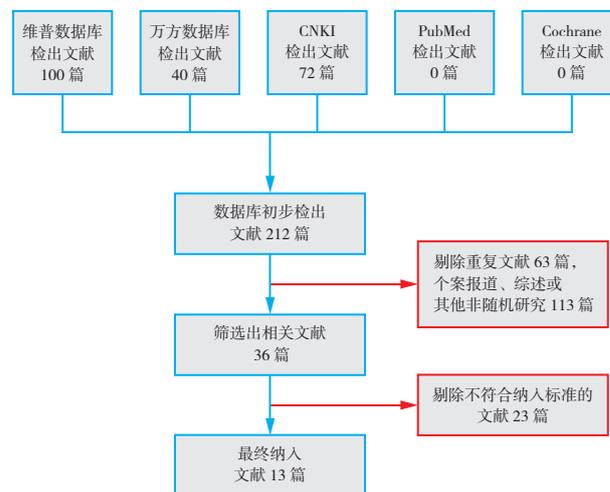


图 1 中医中药对川崎病临床疗效 Meta 分析的文献纳入流程

2.2 文献特征(表 1):13 篇文献共纳入 656 例患者。纳入文献均采用了西医常规治疗及在常规治疗基础上给予中药注射液或相关的方剂加减治疗,其中 1 篇文献^[7]西医治疗只采用了阿司匹林。13 篇文献中有 4 篇文献^[6, 7, 12, 14]给予了为期 12 周至 6 年的随访,其余未提供随访信息。纳入研究的报道结局主要为综合疗效及冠脉内径的改变程度。

2.3 文献方法学质量:对纳入的文献质量采用改良的 Jadad 质量评价法(0~10 分)进行评价,结果 13 篇文献中均提及随机分组,但均未给予随机分组的方法、随机化分配方案的隐藏及盲法的使用。

2.4 临床疗效评价

2.4.1 临床综合疗效(图 2):13 篇文献^[3-15]中有 10 篇^[3, 5-6, 8-9, 11-15]采用了综合疗效评价标准,如治愈、显效、有效、无效,总有效率即治愈、显效、有效率之和。采用 RevMan 5.2 软件对 10 个研究进行分析,异质性检验分析, $I^2=0%$, $P=0.80$,提示 10 个研究不具有异质性,故采用固定效应模型分析。结果显示,中医中药治疗组总有效率优于西医对照组,差异有统计学意义($OR=3.58$, 95%CI 为 2.16~5.93, 总体效益检验值 $Z=4.94$, $P<0.000 01$)。

2.4.2 中医中药对川崎病综合疗效的“倒漏斗”图分析(图 3):由 RevMan 5.2 绘制出的“倒漏斗”图,当没有发表偏倚时,其图形呈对称的倒漏斗状。本研究发现,中医中药治疗川崎病与西药治疗比较,临床总有效率比较的“倒漏斗”图不对称,提示所有的研究其文献可能存在发表偏倚。

表 1 中医中药治疗川崎病随机对照临床研究纳入文献的特征

文献	时间	例数 (例)	干预措施		疗程	随访时间	结局指标
			西医对照组	中医中药治疗组			
王玉君 ^[3]	2011	62	西医常规治疗	西医常规治疗 + 白虎汤	2 周		综合疗效
田志伟 ^[4]	2007	41	西医常规治疗	西医常规治疗 + 解毒化瘀汤	2 周		冠脉内径
江英能等 ^[5]	2002	34	西医常规治疗	西医常规治疗 + 双黄连等注射液	2 个月		综合疗效
魏建和等 ^[6]	2006	92	西医常规治疗	西医常规治疗 + 清热解毒活血方	1 个月	0.5 ~ 6 年	综合疗效
朱江和王美琪 ^[7]	1998	12	阿斯匹林	阿斯匹林 + 中药	2 ~ 3 个月	12 周	冠脉内径
李玉杰和李岩 ^[8]	2009	68	西医常规治疗	西医常规治疗 + 白虎汤	1 周		综合疗效
孙彦 ^[9]	2011	60	西医常规治疗	西医常规治疗 + 中药	3 个月		综合疗效
徐桂芝等 ^[10]	1999	38	西医常规治疗	西医常规治疗 + 白虎汤	1 个月		冠脉内径
柳树英等 ^[11]	2010	23	西医常规治疗	西医常规治疗 + 中药	2 周		综合疗效
蒋红雨 ^[12]	2002	69	西医常规治疗	西医常规治疗 + 丹参注射液	2 周	0.5 ~ 2 年	综合疗效
肖蓉和马新蕾 ^[13]	2013	30	西医常规治疗	西医常规治疗 + 中药	2 周		综合疗效
耿少怡等 ^[14]	2005	45	西医常规治疗	西医常规治疗 + 清热化瘀汤	1 个月	0.5 年	综合疗效
王红丽 ^[15]	2013	82	西医常规治疗	西医常规治疗 + 黄芪注射液	14 d		综合疗效

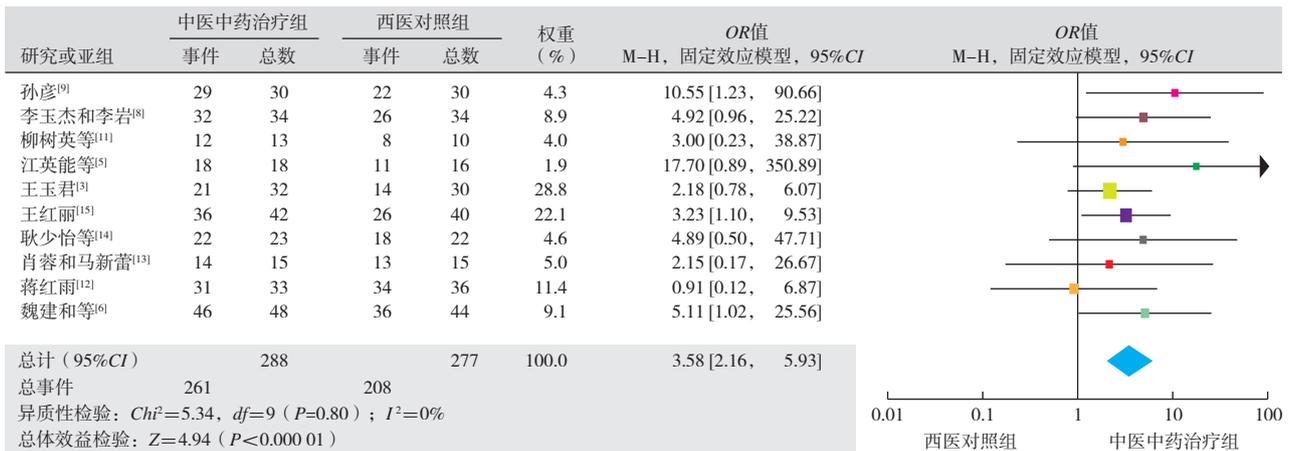


图 2 中医中药对川崎病临床综合疗效的 Meta 分析森林图

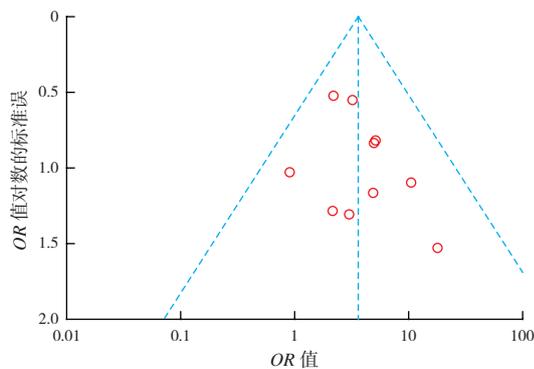


图 3 中医中药对川崎病临床综合疗效的倒漏斗图

2.4.3 冠脉内径改善(图 4): 3 个研究^[4, 7, 10]报告了冠脉内径改善情况, 异质性检验显示不具有异质性, $I^2=0\%$, $P=0.53$, 故采用固定效应模型进行分析。结果显示: 中医中药治疗组冠脉内径改善总有

效率不优于西医对照组, 差异无统计学意义 ($OR=2.03$, $95\%CI$ 为 $0.74 \sim 5.62$, 总体效益检验 $Z=1.37$, $P=0.17$)。

3 讨论

川崎病是一种以全身性中、小动脉炎性病变为主要病理改变的疾病, 早期给予阿司匹林及静脉注射丙种球蛋白治疗虽然可以降低冠脉病变的发生率, 但仍有部分患儿对治疗反应不敏感; 而根据小儿的病理生理特点, 治疗过程中联合中药可有效改善预后。因小儿为稚阴稚阳之体, 而温热病邪又最易伤阴, 故川崎病的中药治疗应始终以护阴为主, 所谓“存得一分津液, 便有一分生机”, 故而极期治疗应清热护阴、急下存阴、凉血养阴, 恢复期治疗应滋养阴液、润燥制火^[16]。因此, 总结中医药对本病的疗效, 可以有效改善预后。但在本系统评价中, 由于

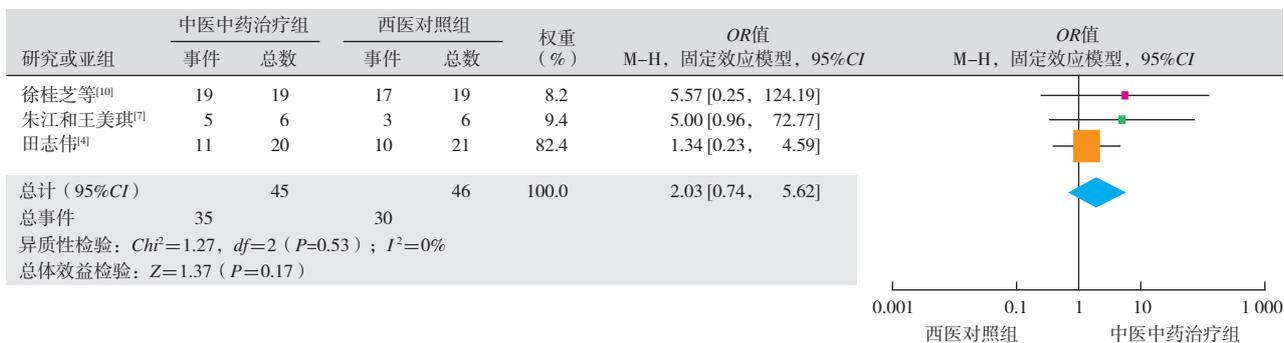


图 4 中医中药对川崎病冠脉内径改善的 Meta 分析森林图

入选的相关文献的方法学质量普遍较低,同时“倒漏斗”图显示不对称,提示相关的文献存在发表偏倚,这些因素都直接影响了结论的客观性及可靠性。

通过对纳入的相关文献进行综合分析后发现,目前对于中医中药治疗川崎病的临床研究报道主要存在以下问题: ① 方法学质量普遍较低,多数文章的 RCT 标志仅是文章中提及的采用“随机分组”,没有具体的随机分组方法,更没有提及如何进行随机方案隐藏及盲法应用,这些都可能产生偏倚。② 每种药物的应用都会产生不同程度的不良反应,评价这种药物是否有推广价值,很大程度上取决于这种药物所造成的伤害是否小于药物的治疗作用,因此,监测药物的不良反应具有重要的临床意义。③ 对于有关失访者及病例脱落者的记录及分析较少,有时并未给予相关的随访,这都在一定程度上影响了研究结果的真实性及可靠性。④ 纳入的研究文献存在明显的发表偏倚,发表偏倚很多,其中最主要的原因可能是阴性结果的文章发表较困难。

综上,在今后相关的临床研究中,应致力于提高临床研究的方法学质量,借鉴现代临床流行病学方法和循证医学思想,做好样本量的估算,详细报道随机方法及随机方案的隐藏,尽可能采用随机、双盲,记录病例退出及脱落情况,以便更客观、真实、准确、全面地评价中医、中药疗法的临床疗效及安全性。

参考文献

- [1] 薛辛东. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 191-194.
- [2] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [3] 王玉君. 白虎汤治疗川崎病 32 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(11): 1458-1459.
- [4] 田志伟. 解毒化瘀汤治疗川崎病 20 例临床观察[J]. 河南中医, 2007, 27(11): 37-38.
- [5] 江英能, 肖旭腾, 许双虹, 等. 中西医结合治疗小儿川崎病 18 例疗效观察[J]. 新中医, 2002, 34(1): 37-38.
- [6] 魏建和, 吴立新, 肖佩霞. 中西医结合治疗小儿川崎病 48 例临床观察[J]. 河北北方学院学报(医学版), 2006, 23(6): 34-36.
- [7] 朱江, 王美琪. 中药结合阿司匹林治疗川崎病的疗效观察[J]. 广东医学院学报, 1998, 16(1): 85.
- [8] 李玉杰, 李岩. 中西医结合治疗小儿川崎病 68 例临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业半月刊), 2009, 11(24): 148.
- [9] 孙彦. 中西医结合治疗小儿川崎病 30 例疗效分析[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(9): 93-94.
- [10] 徐桂芝, 吴贵秋, 吴东英. 中西药合用治疗川崎病 38 例[J]. 中医药信息, 1999, 16(2): 54.
- [11] 柳树英, 张丽君, 张敏. 清热化瘀、益气养阴法治川崎病分析[J]. 甘肃中医, 2010, 23(2): 49-50.
- [12] 蒋红雨. 复方丹参注射液辅助治疗儿童川崎病 33 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(8): 640.
- [13] 肖蓉, 马新蕾. 清热解毒活血化瘀法治川崎病 30 例临床观察[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(2): 310-311.
- [14] 耿少怡, 张洁, 赵燕娥. 清热化瘀汤佐治川崎病 23 例临床疗效观察[J]. 河北中医药学报, 2005, 20(2): 8-9.
- [15] 王红丽. 川崎病患者热退后应用黄芪注射液的疗效分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(1): 38-40.
- [16] 洪美丽. 中药治疗川崎病[J]. 中华危重病急救医学, 1992, 4(2): 94-96.

(收稿日期: 2013-07-22)(本文编辑: 李银平)

• 书讯 •

《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行

中国人民解放军第四〇一医院重症医学科李海玲教授组织主编的《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 25.0 元/本。

《热射病防治技术手册》是一部热射病防治方面的工具书, 共 11 章约 17 万字。详细阐述了热射病的流行病学特点、发病原因、病理生理机制、临床表现、辅助检查、诊断、监测技术、现场急救与后送、治疗方案、预防与健康宣教、护理、预后及管理策略等。

本书内容简明实用, 指导性强, 可以作为基层部队卫生预防宣教、急救后送指导教材, 以及供二、三线医院救治热射病参考。

