

中药治疗帕金森病临床疗效的系统评价

霍青 于亚萍

【摘要】 目的 系统评价中药治疗帕金森病的临床疗效及安全性。**方法** 检索近二十余年来中药治疗帕金森病的随机、半随机对照试验文献,运用 Jadad 评分法进行质量评价,应用 Cochrane 协作网提供的软件 Revman 4.2.2 对相关数据进行异质性检验、Meta 分析、漏斗图分析和敏感性分析。**结果** 共纳入 22 个随机对照试验,包括患者 1704 例,其中试验组(中药或中药+左旋多巴制剂)877 例,对照组(单用左旋多巴制剂)827 例。Jadad 评分显示 2 项研究得分大于 3 分,属高质量文献,其余均为低质量文献。Meta 分析结果显示:(1)总有效率:两组帕金森病评定量表(UPDRS)减分率比较的合并相对危险度(95%可信区间)为 1.25(1.13,1.40),差异有统计学意义,敏感性分析示统计结果稳定可靠。(2)UPDRS 评分的变化:试验组的 UPDRS 总分、Ⅱ、Ⅲ相对于基线评分的变化均较对照组明显下降,两组的合并 WMD(95%CI)分别为-1.59(-2.59,-0.59),-1.08(-1.53,-0.63),-1.15(-1.69,-0.61),差异均有统计学意义,漏斗图分显示左右不对称,提示存在发表性偏倚可能性较大。(3)不良反应:试验组与对照组的胃肠道反应、便秘、失眠、精神症状、开关现象、低血压、剂末现象发生率的比较有显著性差异,流涎、头晕的发生率无统计学差异。**结论** 现有的临床研究证据显示,与单纯用西药相比,中药能够减轻帕金森病的临床症状,改善病人的整体功能,提高其日常生活活动能力及运动功能,且安全性较高。中药配合西药可能优于单用西药,但因研究样本数量及质量的局限性,尚需更多高质量的大样本随机对照试验来进一步证实。

【关键词】 帕金森病; 中药治疗; 临床疗效; 随机对照试验; 系统评价

【中图分类号】 R556 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.01.007

Systemically review of the clinical curative effect of Parkinson's disease treated with traditional Chinese medicine(TCM) HUO Qing, YU Ya-ping. Affiliated hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Corresponding author: HUO Qing, E-mail: hq3701@163.com

【Abstract】 Objective To systemically review the clinical curative effect and safety for the treatment of Parkinson's disease treated with traditional Chinese medicine(TCM). **Methods** To retrieve the randomized or half a randomized controlled trial documents of treating Parkinson's disease with TCM, which originate from the document of nearly 20 years. The quality evaluation of documents was measured using Jadad. The heterogeneity test, Meta - analysis of relevant data, funnel chart analysis and sensitivity analysis of documents were measured using Revman 4.2.2, which was provided by the Cochrane collaboration. **Results** There were 22 randomized controlled trials, including the treatment group (treated with TCM or TCM + levodopa preparations) of 877 cases and in control group (treated with levodopa preparations) of 827 cases, totaling 1704 patients. 2 studies, scored more than 3 points measured by Jadad, were high quality documents, and the rest were low quality documents. The results, measured by Meta - analysis, showed (1) Total effective rate The merger of the two groups of UPDRS points rate RR (95% CI) was 1.25 (1.13, 1.40), the difference was statistically significant, the sensitivity analysis in the statistical result is stable and reliable. (2) UPDRS score changes Experimental UPDRS scores, Ⅱ, Ⅲ relative to the change of the baseline score significantly lower than control group, the combination of the two groups of WMD

作者单位:250014 济南,山东中医药大学附属医院神经内科(霍青);山东中医药大学第一临床医学院[于亚萍(硕士研究生)]

作者简介:霍青(1963-),女,博士,主任医师。研究方向:中医药治疗帕金森病的研究。E-mail:hq3701@163.com

(95% CI) were respectively $-1.59(-2.59, -0.59)$, $-1.08(-1.53, -0.63)$, $-1.15(-1.69, -0.61)$, the differences were statistically significant, funnel, asymmetry on figure points, note there published sex bias. (3) Adverse reactions Experimental group and control group in the gastrointestinal tract reaction, constipation, insomnia, mental symptoms, switch phenomenon, the incidence of hypotension, agent at the end of the phenomenon more significant difference, salivate, dizziness was no statistical difference. **Conclusion** The existing clinical research evidence showed that using TCM can relieve the clinical symptoms of Parkinson's disease, improve the function of the patients, improve their ability of daily life activities and motor function, and high safety, compared with using western medicine alone. Combined TCM and western medicine to treat Parkinson's disease may be superior to western medicine alone, but because of the limitations of samples' quantity and quality, we still needs more high quality large sample randomized controlled trial to confirm.

【Key words】 Parkinson's disease; Treat with traditional Chinese medicine; Clinical curative effect; Randomized controlled trial; System evaluation

帕金森病(idiopathic Parkinson's disease, PD)是一种缓慢进展的神经系统变性疾病,随着人口的老龄化,帕金森病发病率正逐年增高,且有年轻化趋势。迄今为止,以左旋多巴制剂为主的西药仍是治疗 PD 的主要方法。近年来,中医药疗法虽然被广泛应用于 PD 的治疗中,并有大量的临床试验报道验证其疗效及安全性,但多数研究存在样本量不充分、疗效评价标准随意、统计方法不当等不足之处,有一定的发表偏倚,故其试验结果的可靠性、真实性受到质疑。鉴于目前国内尚缺乏相关的系统评价,本研究旨在全面收集国内已发表的有关中药治疗帕金森病的随机对照试验,通过对比中、西医治疗 PD 的临床疗效,证明中药的有效性,系统评价其疗效的稳定性和安全性,为临床合理安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 原始文献内容为中药对于 PD 治疗效果的研究,采用随机或半随机对照的设计方案。

1.1.2 患者类型 所有纳入者的年龄、性别不限,有明确权威的诊断标准,如符合历届全国锥体外系疾病讨论会制定的一系列标准或国外常用标准,纳入的患者不合并严重器质性疾病及并发症。

1.1.3 干预措施 试验组采用中药(包括汤剂、中药提取物及中成药)或中药+西药治疗,基础药物在同一研究中必须相同,对照组为西药治疗,类型不限。

1.1.4 结局指标 统计帕金森病评定量表 UPDRS I 至 IV 部分总评分相对基线的变化,第 II 部分的日

常生活活动能力评分相对基线的变化、第 III 部分的运动检查评分相对基线的变化、UPDRS 减分率、不良反应如头晕、便秘、恶心、流涎等。

1.2 排除标准

原始文献试验设计不严谨,采用非随机对照试验或未说明分组方法等;试验所选病人合并严重并发症或器质性疾病或包括各种帕金森综合征及帕金森叠加综合征者;试验措施受其他治疗措施(如针灸、推拿、康复、气功等)的干扰;对照措施为自身相互对照。

1.3 资料检索

根据国际循证医学中心/Cochrane 协作网工作手册的标准,采用计算机和手工相结合的方式进行检索,检索的数据库包括:中国生物医学文献数据库(CBM),维普资讯中文科技期刊数据库,清华同方系列数据库之中国期刊全文数据库、中国期刊全文数据库(世纪期刊)、中国重要会议论文全文数据库、中国优秀博硕士学位论文全文数据库,万方数字化期刊群,以上数据库截止时间均为 2010 年。中文检索词为帕金森病、震颤麻痹、颤证、振掉、颤震、中药、随机对照等。英文检索词为 Parkinson's disease、Paralysis agitans、traditional Chinese medicine、randomized control trials 等。

对不能获取全文者,辅以手工检索,追踪查阅相关综述及临床试验报告论文的参考文献。

1.4 文献资料提取和质量评价

对检索文献严格筛选,对纳入文献按“第一作者姓、发表年限-文献编号”的形式编号登记,如“王 2005-1”,制定资料提取表,收集文献基本信息及相关数据,按 Jadad 评分标准对纳入文献进行评价,描述随机方法且恰当、分配方案隐藏、盲法、意向治疗

分析、失访情况共 5 个方面,得分 ≥ 3 分为高质量文献,得分 < 3 分为低质量文献。由两位评价者独立完成后将评价结果交叉核对,如有分歧,协商讨论,仍难以确定者请教第三位评价者协助解决。

1.5 统计学处理

应用 Cochrane 协作网提供的软件 Revman 4.2.2 进行 Meta 分析。计数资料用相对危险度 (relative risk, RR) 作为疗效分析统计量,计量资料采用计算加权均数差 (weighted mean difference, WMD),各效应量均以 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 表示。进行异质性检验,当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时,选择固定效应模型计算总结果,若统计结果有显著性差异,对纳入研究多于 5 项者采用漏斗图分析发表性偏倚;当 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时,选择随机效应模型计算,并寻找异质性来源,若源于低质量研究,采用敏感性分析检验 Meta 分析结果的稳定性。

2 结果

2.1 纳入研究的特点

初检获得相关文献 766 篇,初筛不合格文献 659 篇,剩余 107 篇,再次筛除文献 80 篇,另有 5 篇文献因信息不全等原因列入待评价文献,最终纳入随机对照试验文献 22 篇^[1-22]。

所有纳入研究共纳入患者 1704 例,平均样本数 77 例,年龄 30~80 岁,男性多于女性。所有研究均参照明确、公认的诊断标准,同一研究中试验组与

对照组西药治疗均相同,除 1 项^[11]用左旋多巴、1 项^[14]用多巴丝肼,2 项^[9,16]未明确西药种类,1 项^[15]用美多巴+溴隐亭,2 项^[17,21]用美多巴+安坦外,其余均用美多巴作为基础治疗。试验组治疗措施均为中药,包括中成药、自制剂等,对照方法 2 项^[1,10]研究采用安慰剂,其余均为空白对照。疗程最短 30 天,最长 360 天。所有研究均有明确的疗效判定标准,其中 17 项^[1-7,9-11,13-15,18-20,22]研究运用了 UPDRS 量表评分、12 项^[2-3,8-9,12,14-17,19-21]研究报道了不良反应的发生情况。

2.2 纳入研究的方法学评价

纳入研究中 5 项^[1,5,10,12,15]采用随机数字表法,5 项^[7-8,17-18,22]按抽签、入院日期等半随机方法分组,其余仅提及随机字样;2 项^[1,10]介绍了分配隐藏;1 项^[1]采用了双盲;2 项^[1,15]提到了病例脱落与剔除情况,1 项^[11]提到了随访,随访期在治疗后 4 周。Jadad 评分除 1 项^[1]得 4 分,1 项^[10]得 3 分外,其余均小于 3 分。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 (UPDRS 减分率) 共纳入 15 项^[1-4,6-7,9-11,13-15,18-20]研究,各研究结果间具有异质性 (异质性检验 $P = 0.003$, $I^2 = 56.9\%$),合并效应量采用随机效应模式,Meta 分析结果显示两组的 UPDRS 减分率差异有统计学意义 [$RR = 1.25$, 95% CI (1.13, 1.40), $P < 0.0001$] (见图 1)。

2.3.2 UPDRS I 至 IV 部分总评分变化 共纳入 2 项^[1,5]研究,各研究结果间具有同质性 ($P = 0.42$, I^2

Review: 中药治疗帕金森病临床疗效的系统评价
Comparison: 01 总有效率
Outcome: 02 UPDRS 减分率

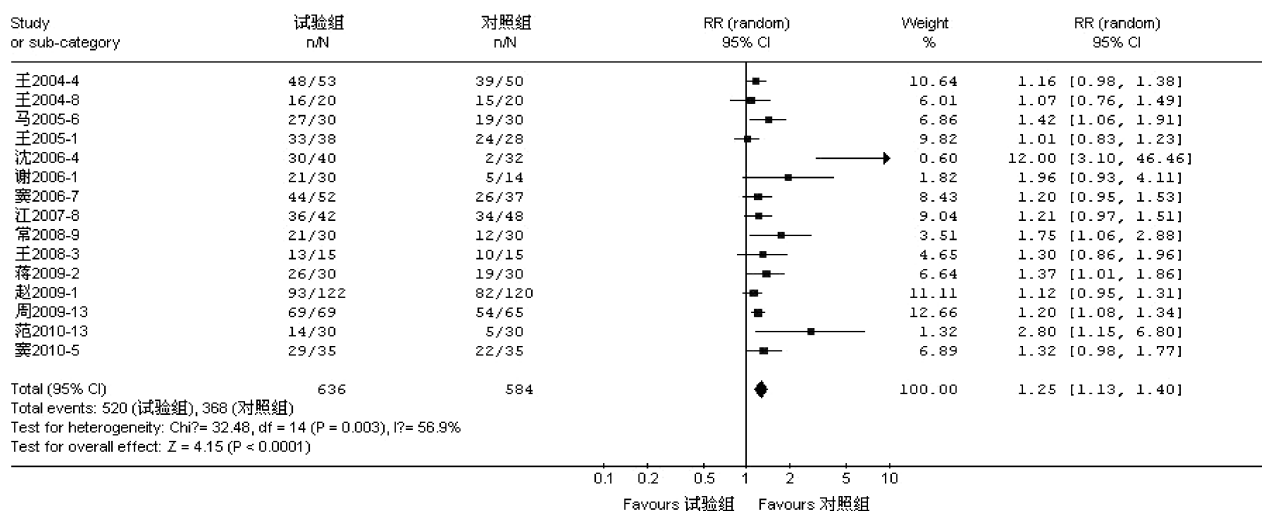


图1 试验组与对照组总有效率 (UPDRS 减分率) 比较的 Meta 分析结果

=0%)，合并效应量采用固定效应模式，Meta 分析结果示 UPDRS 总分相对于基线的变化，中药 + 西药组较西药组明显下降，两组之间的差异有统计学意义 [WMD = -1.59, 95% CI (-2.59, -0.59), $P = 0.002$] (见图 2)。

2.3.3 UPDRS II 评分变化 共纳入 4 项^[1,5,7,22]研究，各研究结果间具有同质性 ($P = 0.40$, $I^2 = 3.3\%$)，合并效应量采用固定效应模式，Meta 分析结果示 UPDRS II 评分相对于基线的变化，中药 + 西药组较西药组明显下降，两组之间的差异有统计学意义 [WMD = -1.08, 95% CI (-1.53, -0.63), $P < 0.00001$] (见图 3)。

2.3.4 UPDRS III 评分变化 共纳入 4 项^[1,5,7,22]研

究，各研究结果间具有同质性 ($P = 0.30$, $I^2 = 17.2\%$)，合并效应量采用固定效应模式，Meta 分析结果示 UPDRS III 评分相对于基线的变化，中药 + 西药组较西药组明显下降，两组之间的差异有统计学意义 [WMD = -1.15, 95% CI (-1.69, -0.61), $P < 0.0001$] (见图 4)。

2.3.5 不良反应的发生率 胃肠道反应的发生率：共纳入 10 项^[2,3,9,12,14-17,19-21]研究，各研究结果间具有同质性 ($P = 0.99$, $I^2 = 0\%$)，合并效应量采用固定效应模式，Meta 分析结果显示中药 + 西药组的胃肠道反应发生率明显低于西药组，差异有统计学意义 [$RR = 0.46$, 95% CI (0.33, 0.66), $P < 0.0001$]。

便秘的发生率：共纳入 6 项^[2,8-9,14-16]研究，各研

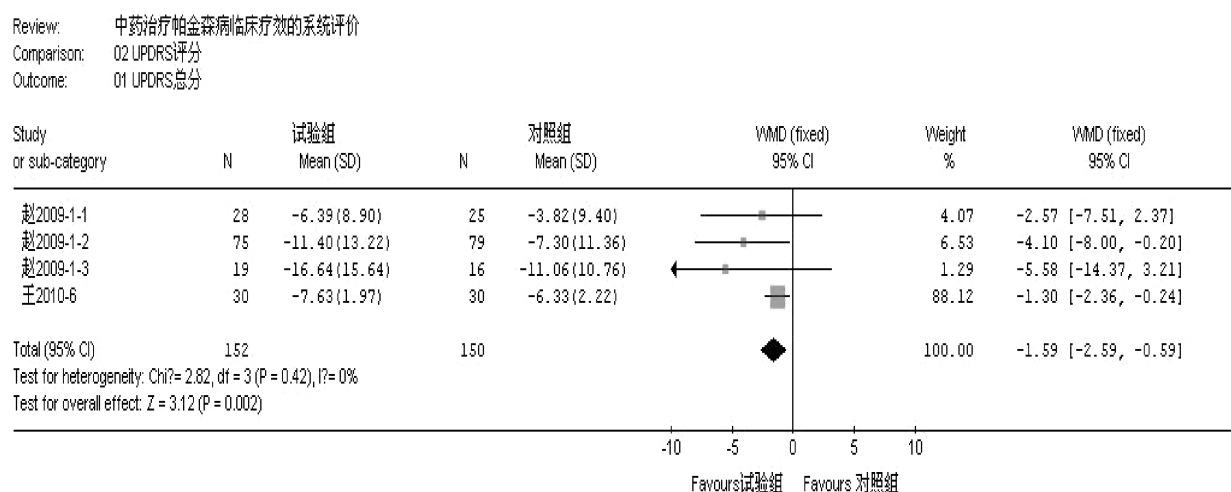


图2 试验组与对照组比较 UPDRS 总分改善率的 Meta 分析

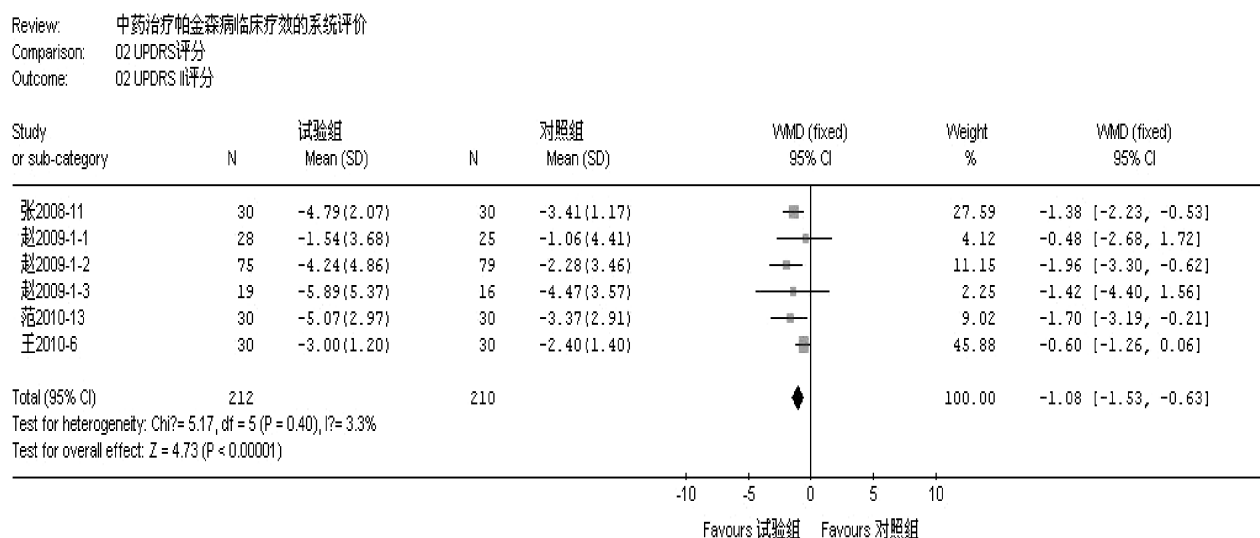


图3 试验组与对照组比较 UPDRSII 评分改善率的 Meta 分析

Review: 中药治疗帕金森病临床疗效的系统评价
Comparison: 02 UPDRS 评分
Outcome: 03 UPDRS III 评分

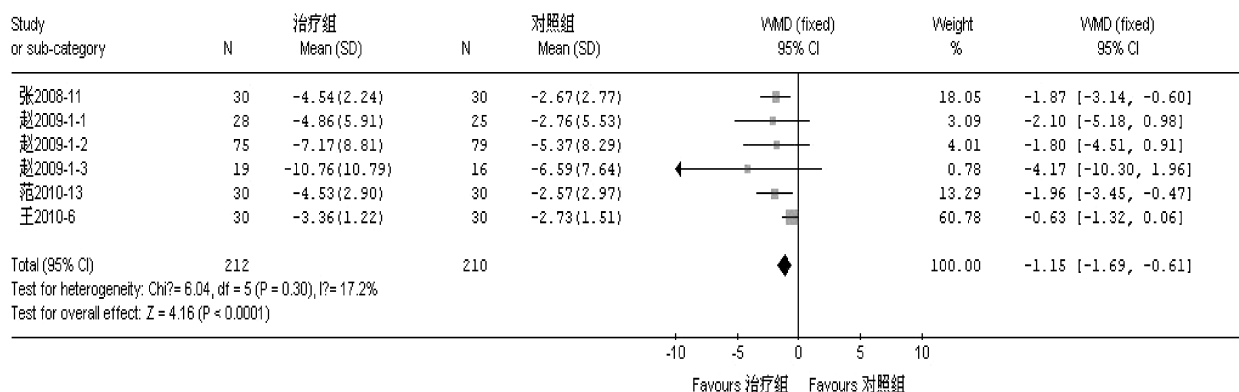


图4 试验组与对照组比较 UPDRSIII 评分改善率的 Meta 分析

究结果间具有同质性 ($P = 0.26$, $I^2 = 22.8\%$), 合并效应量采用固定效应模式, Meta 分析结果显示中药 + 西药组便秘的发生率明显低于西药组, 差异有统计学意义 [$RR = 0.34$, $95\% CI (0.24, 0.50)$, $P < 0.00001$]。

流涎的发生率: 共纳入 4 项^[2-3, 19-20]研究, 各研究结果间具有同质性 ($P = 0.99$, $I^2 = 0\%$), 合并效应量采用固定效应模式, Meta 分析结果显示两组差异无统计学意义 [$RR = 0.55$, $95\% CI (0.28, 1.06)$, $P = 0.07$] , 尚不能认为中药 + 西药组流涎的发生率低于西药组。

失眠的发生率: 共纳入 6 项^[2-3, 8, 19-21]研究, 各研究结果间具有同质性 ($P = 0.84$, $I^2 = 0\%$), 合并效应量采用固定效应模式, Meta 分析结果显示中药 + 西药组失眠的发生率低于西药组, 差异有统计学意义 [$RR = 0.46$, $95\% CI (0.30, 0.70)$, $P = 0.0003$]。

精神症状 (抑郁、焦虑) 的发生率: 共纳入 9 项^[2-3, 12, 14-15, 17, 19-21]研究, 各研究结果间具有同质性 ($P = 0.97$, $I^2 = 0\%$), 合并效应量采用固定效应模式, Meta 分析结果显示中药 + 西药组精神症状 (抑郁、焦虑) 的发生率低于西药组, 差异有统计学意义 [$RR = 0.40$, $95\% CI (0.23, 0.70)$, $P = 0.001$]。

体位性低血压的发生率: 共纳入 6 项^[3, 12, 14-15, 19-20]研究, 各研究结果间具有同质性 ($P = 0.92$, $I^2 = 0\%$), 合并效应量采用固定效应模式, Meta 分析结果显示中药 + 西药组低血压的发生率明显低于西药组, 差异有统计学意义 [$RR = 0.31$, $95\% CI (0.17, 0.57)$, $P = 0.0002$]。

开关现象的发生率: 共纳入 6 项^[2-3, 12, 19-21]研究, 各研究结果间具有同质性 (异质性检验 $P = 0.99$, $I^2 = 0\%$), 合并效应量采用固定效应模式, Meta 分析结果显示中药 + 西药组开关现象的发生率低于西药组, 差异有统计学意义 [$RR = 0.26$, $95\% CI (0.10, 0.68)$, $P = 0.006$]。

剂末现象的发生率: 共纳入 2 项^[12, 21]研究, 各研究结果间具有同质性 (异质性检验 $P = 0.86$, $I^2 = 0\%$), 合并效应量采用固定效应模式, Meta 分析结果显示中药 + 西药组剂末现象的发生率低于西药组, 差异有统计学意义 [$RR = 0.23$, $95\% CI (0.06, 0.90)$, $P = 0.03$]。

头晕的发生率: 共纳入 1 项^[21]研究, Meta 分析结果显示两组差异无统计学意义 [$RR = 0.23$, $95\% CI (0.03, 1.91)$, $P = 0.17$] , 尚不能认为中药 + 西药组头晕的发生率低于西药组。

2.4 敏感性分析

将中药治疗 PD 总有效率比较的 Meta 分析结果中逐一排除某项研究, 剩余项重新进行 Meta 分析的结果与未排除前的结果比较, 未出现质的差异, 提示统计结果较稳定 (具体统计数据从略)。

2.5 漏斗图分析

两组的 UPDRS II、III 评分变化及胃肠道反应、便秘、失眠、精神症状、开关现象、低血压发生率漏斗图显示: 左右不对称, 呈偏态分布, 提示存在发表性偏倚可能性较大。

3 讨论

3.1 疗效及安全性分析

本系统评价将中药作为一个整体来研究,目的在于评价中药治疗帕金森病的效果如何。Meta 分析结果显示试验组(中药或中药+左旋多巴制剂)与对照组(单用左旋多巴制剂)的总有效率差异有统计学意义,敏感性分析示统计结果的稳定性较好;相对于基线评分的变化,两组的 UPDRS 总分、II、III 评分差异均有统计学意义,漏斗图分析发现左右不对称,考虑存在发表性偏倚、方法学质量低下的可能性较大。因此,本系统评价的结果提示中药在一定程度上能改善帕金森病患者的总体临床症状、运动功能及日常生活活动能力,疗效性较好。

不良反应的发生率是反映药物安全性的重要指标,纳入研究中有 12 项报道了不良反应的发生情况。Meta 分析结果显示试验组的胃肠道反应、便秘、失眠、精神症状、开关现象、低血压和剂末现象的发生率明显低于对照组,两组流涎、头晕的发生率比较无显著差异,这说明中药治疗 PD 有副作用小的优势,安全性较高,但不完全,有待于纳入更多的研究后再作评价。

3.2 结论的主要影响因素分析

纳入研究的质量普遍较低是影响本系统评价结论的最重要原因:(1)多数研究仅提到随机二字或采用半随机分组的方法,分配方案是否隐藏未提及,故其随机的可信度难以信服;(2)只有少数研究使用盲法且未介绍盲法方案;(3)部分研究的组间基线资料(年龄、性别比例、病情轻重等)统计不全,受试者的纳入、排除标准不明确,有的将其诊断标准完全等同于纳入标准;(4)多数研究缺乏对样本数的估算,忽视患者的依从性、忽略对失访/退出病例的报道;(5)所有研究均未进行意向性分析等。另外,22 项研究均报道的是阳性结果,说明存在发表性偏倚的可能性极大,且因药物疗程、剂量、剂型等不完全一致造成的临床异质性也可在一定程度上影响本评价结论的可靠性。

综上所述,就本评价的结果而言,推荐中药与西药联合应用于帕金森病的治疗。由于纳入研究质量、数量的局限性等因素的存在,本系统评价尚有诸多不足之处,随着中医大样本、标准化研究文献的增多,希望今后可以纳入更多高质量的同类研究,得出更加真实、可靠的结论,为帕金森病的临床

治疗提供科学性的指导,提高患者的生存质量,减少不必要的医疗费用。

参 考 文 献

- [1] 赵国华,孟庆刚,于向东,等. 龟龄帕安胶囊治疗帕金森病多中心、随机、双盲、对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009,29(7):590-594.
- [2] 蒋诗媛. 龟龄帕安丸治疗帕金森病 30 例[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,29(7):590-594.
- [3] 王震宇. 龟龄帕安丸治疗帕金森病 38 例[J]. 中医研究, 2005,18(11):37-38.
- [4] 谢雪姣,贾少微,吴子明,等. 君复康胶囊治疗帕金森病的临床研究[J]. 中国老年学杂志,2006,26(7):919-920.
- [5] 王慧新,刘毅,李如奎. 止颤汤联合西药治疗帕金森病的临床研究[J]. 中医药导报,2010,16(3):17-18.
- [6] 王震宇,赵英霖,李彦杰,等. 中西医结合治疗帕金森病的临床观察[J]. 首都医药,2004,12(4):32-33.
- [7] 范宇鹏,曾亮,孙玉芝,等. 帕病 2 号方治疗震颤型帕金森病的临床研究[J]. 天津中医药,2010,27(3):190-191.
- [8] 汤湘江,雒晓东,蔡业峰,等. 滋阴熄风颗粒治疗帕金森病早期的临床研究[J]. 新中医,2005,37(4):25-26.
- [9] 沈伟,袁灿兴. 滋补肝肾为主治疗帕金森病的疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2006,40(6):21-22.
- [10] 王文同,雒晓东,吴薇,等. 滋阴熄风活血汤治疗早期帕金森病 20 例临床观察[J]. 中医杂志,2004,45(4):274-275.
- [11] 王亚丽. 疏筋解毒汤治疗帕金森病临床研究[J]. 陕西中医学院学报,2008,31(5):15-16.
- [12] 张永全,谭文澜,陆晖,等. 天麻钩藤饮合美多巴治疗帕金森病 62 例[J]. 陕西中医,2008,29(6):666-667.
- [13] 马云枝,李杜芳,沈晓明,等. 中西医结合治疗帕金森病 30 例疗效观察[J]. 新中医,2005,37(10):55-56.
- [14] 江慧玲,邬志坚,黎丽云. 中西医结合治疗帕金森病 42 例临床疗效观察[J]. 中国基层医药,2007,14(8):1341-1342.
- [15] 窦永起,杨明会,刘毅,等. 中西医结合治疗帕金森病疗效的对照观察[J]. 中国临床康复,2006,10(19):6-8.
- [16] 朱旭莹,方正龙,刘云,等. 定振汤治疗帕金森病的临床观察[J]. 神经病学与神经康复学杂志,2009,6(2):114-116.
- [17] 艾立新. 定震汤治疗帕金森病疗效观察[J]. 光明中医,2004,19(6):31-33.
- [18] 周雪林,王艳辉. 二黄益肾汤联合美多巴治疗帕金森病 69 例临床研究[J]. 国医论坛,2009,24(4):17-18.
- [19] 常学辉,张良芝,李彦杰. 龟龄帕安丸配合美多巴治疗帕金森病 30 例疗效观察[J]. 新中医,2008,40(6):62-63.
- [20] 窦维华,刁丽梅. 补肾活血汤治疗帕金森病的临床研究[J]. 长春中医药大学学报,2010,26(4):501-502.
- [21] 杨言府,方无杰,万同梅. 健脾益肾方合西药治疗帕金森病 32 例[J]. 安徽中医学院学报,2008,27(5):16-18.
- [22] 张华,雒晓东. 中医六经厥阴辩证治疗早中期帕金森病的临床研究[J]. 中医药学报,2008,36(6):34-36.

(收稿日期:2013-11-26)

(本文编辑:蒲晓田)