

补肾活血方治疗骨性关节炎疗效的 Meta 分析

尹逊路 朱立国 冯敏山 李玲慧 李学朋 于杰 银河 魏戌

【摘要】 目的 系统评价补肾活血方治疗骨性关节炎的有效性和安全性。**方法** 搜集与补肾活血方治疗骨性关节炎相关的随机对照研究,将纳入的研究按照 Cochrane 协作网推荐的方法评价其方法学质量,对纳入研究的测量指标通过 Revman 5.3 软件进行相关统计学分析。**结果** 经筛选后共纳入 19 项研究,共计 2638 例患者;Meta 分析结果显示:单独服用或加服补肾活血方与单纯西医疗法相比其治疗总有效率 $[RR = 1.14, 95\% CI (1.07, 1.21)]$,疼痛减轻程度 $[RR = -0.76, 95\% CI (-0.93, -0.6)]$,药物不良反应发生率 $[RR = 0.26, 95\% CI (0.11, 0.63)]$,差异有统计学意义;倒漏斗图显示不对称。**结论** 补肾活血方治疗骨性关节炎具有一定的疗效和优势。但本系统评价存在样本量小、低质量纳入研究较多以及各研究间异质性较大等不足,因此今后有必要开展大样本、高质量的随机对照试验进行验证。

【关键词】 补肾活血方; 骨性关节炎; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

【中图分类号】 R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.10.039

Meta analysis of the effect Bushen Huoxue decoction in the treatment of osteoarthritis YIN Xunlu, ZHU Ligu, FENG Minshan, et al. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Corresponding author: ZHU Ligu, E-mail:zhlg95@aliyun.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Bushen Huoxue decoction in the treatment of osteoarthritis. **Methods** Randomized controlled trials of Bushen Huoxue decoction in the treatment of osteoarthritis were collected. The methodological quality of trials was assessed according to the criteria recommended by Cochrane Handbook. The heterogeneity test, meta-analyses, sensitivity analyses and funnel plot analyses was analyzed by the RevMan Manager 5.3. **Results** Nineteen qualified trials were included and 2638 patients were collected. Meta-analysis showed total effective rate of $[RR = 1.14, 95\% CI (1.07, 1.21)]$, the pain relief degree of $[RR = -0.76, 95\% CI (-0.93, -0.6)]$, the incidence of adverse reaction of $[RR = 0.26, 95\% CI (0.11, 0.63)]$ in alone or with Bushen Huoxue decoction the therapy was better than western medicine therapy, the difference was statistically significant. The funnel plot indicated that the model was asymmetric. **Conclusion** Bushen Huoxue decoction has certain curative effects and advantages in the treatment of osteoarthritis. However, there are some deficiencies in this system, such as small sample size, low quality and heterogeneity among different studies was larger. Therefore, it is necessary to carry out a large sample and high-quality randomized controlled trial to verify it.

【Key words】 Bushen Huoxue decoction; Osteoarthritis; Meta analysis

基金项目: 国家自然科学基金 (81674005); 北京市自然科学基金 (7164313); 中国博士后科学基金 (2016M591364); 国家中医药管理局科研专项课题 (JDZX2015274)

作者单位: 100102 中国中医科学院望京医院脊柱二科 [尹逊路 (博士研究生)、朱立国、冯敏山、李玲慧、李学朋、于杰、银河、魏戌]

作者简介: 尹逊路 (1988-), 2016 级在读博士研究生, 住院医师。研究方向: 脊柱及相关疾病研究。E-mail: yin_xun_lu@163.com

通信作者: 朱立国 (1961-), 博士, 主任医师。研究方向: 脊柱及相关疾病研究。E-mail: zhlg95@aliyun.com

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA), 亦称退行性骨关节病, 是以关节软骨退行性改变为核心, 累及骨质, 并包括滑膜、关节囊及关节其它结构的慢性炎症; 是一种无菌性、慢性、进行性侵犯关节, 特别是负重关节的疾病^[1]。据不完全统计, 该病是导致 50 岁以上人群致残的第二大原因, 约有 90% 的 65 岁以上人群患有不同程度的骨性关节炎^[2]。现代中医研究认为, “肝肾亏虚, 气滞血瘀” 是导致骨性关节炎的重要病机^[3-4]。因此, 诸多医家多从肝肾角度论治骨性关节炎, 而补肾活血方作为“补益肝肾, 祛瘀止痛”的代表方, 被广泛应用于骨性关节炎的治疗。关于该方在临床试验中的疗效及安全性, 由于缺乏相关验证, 因此不同研究间其结论仍存在较大的差异。本研究运用 Meta 分析的方法, 对补肾活血方治疗骨性关节炎的疗效及安全性进行系统评价, 以期得出更为真实可靠的结论, 从而为补肾活血方治疗骨性关节炎提供循证医学临床依据。

1 材料和方法

根据国际循证医学/Cochrane 协作网工作手册所制定的标准, 拟定补肾活血方治疗骨性关节炎临床随机对照试验的纳入标准和排除标准。

1.1 纳入标准

研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); 研究对象: 符合《骨关节炎诊治指南》中的诊断标准; 干预措施: 试验组包括补肾活血方, 对照组为西医治疗方案; 测量指标: 至少包括治疗有效率、VAS 评分、不良反应发生率中的一项, 且结局判断标准公认明确。

1.2 排除标准

数据完整性: 研究过程中实验对象有脱落或死亡; 基线水平: 试验组与对照组的基线水平不同; 文献重复性: 同一单位或个人重复发表的文献; 结果: 统计方法不当或无法进行统计学分析的研究。

1.3 文献检索

检索范围: 中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方期刊全文数据库、维普数据库; 检索日期: 自建库至 2016 年 9 月 19 日。检索策略: 检索词为“补肾活血方”“补肾活血汤”“骨性关节炎”“OA”“临床试验”“临床治疗”“临床观察”“临床分析”, 检索类型为“中文期刊”。

1.4 文献筛选

选取 2 名文献纳入人员, 分别将所检索到的文献

题目和摘要全部阅读后, 按拟定标准分别纳入文献。若存在分歧, 经双方讨论后决定是否纳入。

1.5 资料提取及质量评价

将所有纳入研究的测量指标数据提取后, 填入“纳入研究资料提取表”中; 根据 Cochrane 协作网中的“偏倚风险评估工具”对所有纳入的研究进行方法学质量评价。

1.6 统计分析

运用系统评价软件 RevMan 5.3 (Cochrane 协作网所提供), 将所提取的数据资料进行异质性检验、Meta 分析。

纳入研究的异质性以 Q 检验和 I^2 值来评估: 若 $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$, 则纳入研究间异质性不显著, 故效应量合并应采用固定效应模型; 若 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$, 则纳入研究间异质性显著, 故效应量合并应采用随机效应模型。对于二分类变量, 采用相对危险度 (relative risk, RR) 及 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 评估效应量; 对于连续性变量, 采用均数差 (mean difference, MD) 及 95% CI 评估效应量。模型敏感性分析是通过改变效应模型, 从而评定结果的稳定性。

1.7 发表偏倚分析

根据 Meta 分析后的结果, 取效应量的 RR 值为横坐标, $SE[\log(RR)]$ 为纵坐标, 绘制倒漏斗图 (funnel plot)。根据倒漏斗图是否基本对称, 从而判断纳入的研究是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献搜索结果及质量评价

检索数据库, 共获得 136 篇文献, 初筛后剩余 63 篇文献, 全文评价后最终纳入 19 项^[4-22]符合此次标准的研究。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学偏倚风险评估

根据“偏倚风险评估工具”, 对此次纳入研究的文献进行方法学偏倚风险评估。具体情况见表 2。

2.3 治疗有效率的 Meta 分析

17 项研究^[4-20] 对治疗总有效率进行了评价。根据试验组是否联合西医疗法将其分为 2 个亚组, 各研究间统计学均有显著异质性 ($\chi^2 = 45.58$, $I^2 = 65\%$, $P = 0.0001$), 故选用随机效应模型进行统计分析。结果显示, 补肾活血方治疗骨性关节炎的总有效率合并效应量 $RR = 1.14$, 95% CI [1.07, 1.21], 可信区间下限大于 1, $Z = 4.3$ ($P < 0.05$), 结

果有统计学意义。见图 1。

表 1 纳入研究的基本信息表

纳入研究	样本数(例)		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	
刘毅(2007)	56	57	补肾活血方	塞来昔布+硫酸氨基葡萄糖	(1)
陈远林(2005)	49	49	补肾活血方	芬必得	(1)
张嘉倩(2014)	35	36	补肾活血方	西乐葆	(1)(2)(3)
黄海振(2008)	35	37	补肾活血方	西乐葆	(1)
张利(2012)	50	50	补肾活血方	超短波+TDP 照射	(1)
李念虎(2006)	36	32	补肾活血方	西乐葆	(1)(3)
阚卫兵(2006)	56	50	补肾活血方	美洛昔康片	(1)(3)
解伟(2009)	58	54	补肾活血方	西乐葆	(1)
李健(2014)	38	38	补肾活血方	美洛昔康片	(1)(3)
邓德建(2010)	40	40	补肾活血方+西乐葆	西乐葆	(1)(3)
许晓伟(2015)	35	35	补肾活血方+西乐葆	西乐葆	(1)
张鸿(2012)	80	80	补肾活血方+针刀松解术	针刀松解术	(1)
李朝军(2016)	76	62	补肾活血方+玻璃酸钠注射液	玻璃酸钠注射液	(1)
黄长征(2015)	29	29	补肾活血方+西乐葆	西乐葆	(1)
向志勇(2008)	30	30	补肾活血方+透明质酸钠	透明质酸钠	(1)
周金良(2015)	53	53	补肾活血方+扶他林	扶他林	(1)
刘铭柏(2009)	32	32	补肾活血方+玻璃酸钠注射液	玻璃酸钠注射液	(1)
喻秋萍(2016)	45	45	补肾活血方+玻璃酸钠注射液	玻璃酸钠注射液	(2)
张利(2015)	500	500	补肾活血方	独活寄生汤	(2)

注：(1)治疗有效率;(2)VAS 疼痛评分;(3)不良反应

表 2 纳入研究的方法学偏倚风险评估

纳入研究	随机分配方法	分配隐藏	盲法	结局完整性	选择性报告结果	基线一致
刘毅(2007)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
陈远林(2005)	随机	未提及	单盲	完整	无	一致
张嘉倩(2014)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
黄海振(2008)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
张利(2012)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
李念虎(2006)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
阚卫兵(2006)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
解伟(2009)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
李健(2014)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
邓德建(2010)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
许晓伟(2015)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
张鸿(2012)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
李朝军(2016)	随机数字表	未提及	未提及	完整	无	一致
黄长征(2015)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
向志勇(2008)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
周金良(2015)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
刘铭柏(2009)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致
喻秋萍(2016)	随机数字表	未提及	未提及	完整	无	一致
张利(2015)	随机	未提及	未提及	完整	无	一致

2.4 疼痛缓解程度的 Meta 分析

3 项研究^[4,21-22]对疼痛减轻程度进行了评价。各研究间没有显著异质性($\chi^2 = 2.15$, $I^2 = 7\%$, $P = 0.34$),因此采用固定效应模型进行相关分析。结果显示,补肾活血方在治疗骨性关节炎疼痛缓解程度合并效应量 $MD = -0.76$, 95% $CI [-0.93, -0.6]$,可信区间下限大于-1, $Z = 9.05$ ($P < 0.05$),结果有统计学意义。见图 2。

2.5 药物安全性的 Meta 分析

5 项研究^[4,9-10,12-13]对药物不良反应发生率进行了记录。根据试验组是否联合西医疗法,将研究分为 2 个亚组,各研究间及各亚组内统计学均无显著异质性($\chi^2 = 1.43$, $I^2 = 0\%$, $P = 0.70$),故选用固定效应模型进行分析。结果显示,补肾活血方在药物

不良反应发生率方面合并效应量 $RR = 0.26$, 95% $CI [0.11, 0.63]$,可信区间上限小于 1, $Z = 2.99$ ($P = 0.003$),结果有统计学意义。见图 3。

2.6 敏感性分析

通过对合并效应量统计分析模型的改变,从而进行敏感性分析。结果显示,改变统计分析模型后,各测量指标的合并效应量变化不明显,且具有统计学意义,提示其结果稳定可靠。见表 3。

2.7 发表偏倚分析

通过对以治疗有效率为结局研究补肾活血方治疗骨性关节炎的 17 项研究进行倒漏斗图分析,结果显示:倒漏斗图不对称,提示存在发表偏倚的可能。见图 4。

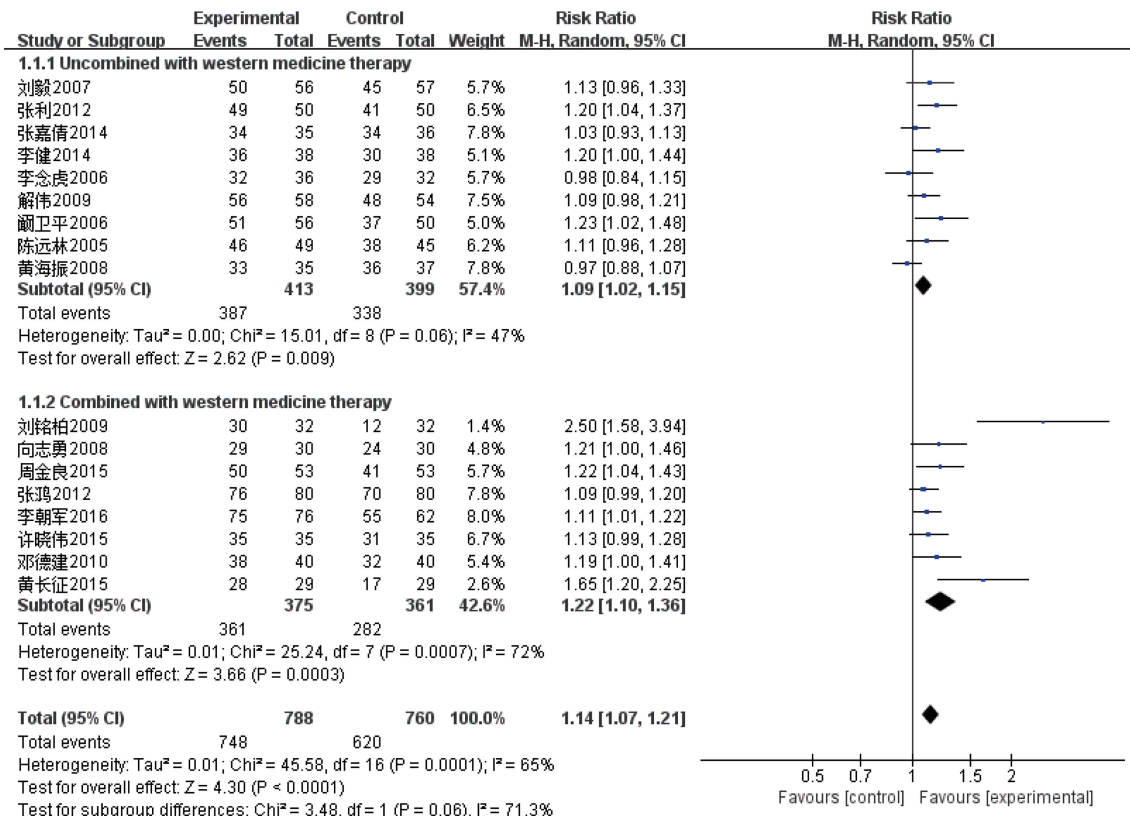


图1 单纯补肾活血方或联合西医疗法治疗骨性关节炎患者总有效率的比较

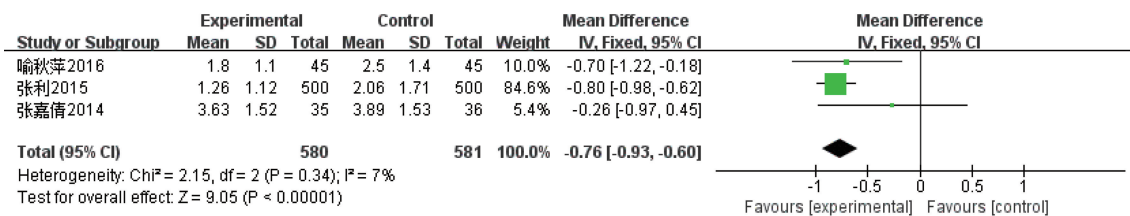


图2 单纯或联合补肾活血方与西医疗法缓解骨性关节炎患者疼痛程度的比较

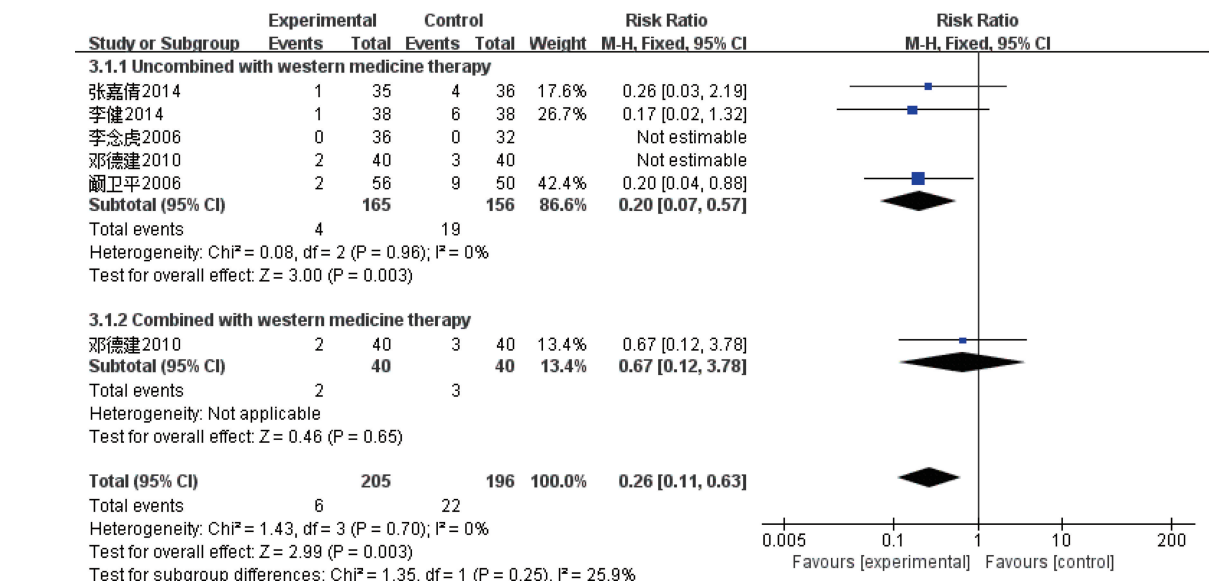


图 3 单纯或联合补肾活血方与西医疗法治疗骨性关节炎患者药物安全性的比较

表 3 敏感性分析结果

结局指标	敏感性分析模型	合并效应量
治疗总有效率	固定效应模型	RR=1.16,95%CI [1.12,1.21]
疼痛减轻程度	随机效应模型	MD= -0.75,95%CI [-0.94, -0.55]
药物安全性	随机效应模型	RR=0.28,95%CI [0.11,0.68]

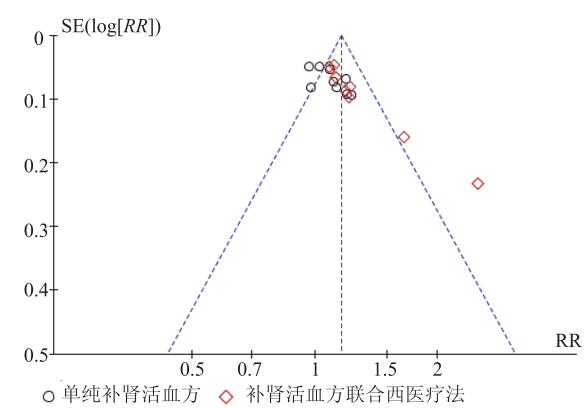


图 4 19 项研究治疗总有效率的倒漏斗图

3 讨论

3.1 临床疗效及安全性分析及评价

单独服用或加服补肾活血方与单纯西医疗法相比较的 Meta 分析显示:补肾活血方可有效提高骨性关节炎患者的治疗总有效率、减轻患者疼痛程度,且结果稳定较好;药物安全性评价显示补肾活血方较西药更为安全。

3.2 补肾活血方治疗 OA 机制探讨

传统中医学认为,肾虚血瘀是导致骨性关节炎

发生的根本病机^[23-24],因此治疗该类疾病应以补肾、活血为主^[25];分子生物学研究发现,各类炎症因子是导致骨性关节炎发生的重要机制之一:肿瘤坏死因子-α 可促进血管内皮细胞的表达,从而诱导白细胞介素-1、白细胞介素-6 等多种炎症因子的产生^[26-29],进而激活 P38 信号通道,促进细胞凋亡^[30],加速关节软骨内蛋白聚糖及Ⅱ型胶原的降解,最终导致骨性关节炎的发生;药理学研究证实,补肾活血方可以显著上调白细胞介素-10、下调白细胞介素-17 的水平,从而增强细胞因子的抗炎效应、抑制促炎效应^[31],最终抑制了细胞凋亡,保护了关节软骨。

3.3 本研究的局限性

存在统计学异质性:在本次系统评价中,经“偏倚风险评估工具”对所纳入的 19 项研究进行方法学质量评价后可知,纳入研究质量水平普遍偏低,并且纳入的研究中多数未对分配方案的隐藏及盲法等相关问题进行描述。虽然此次系统评价已根据治疗措施的不同而采用亚组分析,但仍存在较大的统计学异质性;存在临床异质性:各研究在实施过程中剂量大小及疗程长短的不同,使本次系统评价存在较大的临床异质性;存在发表

偏倚;倒漏斗图分析提示,此次系统评价存在一定的发表偏倚。

3.4 展望

现有统计学证据表明,补肾活血方能够在一定程度上提高药物治疗总有效率,降低药物的不良反应发生率(提高药物安全性),减轻患者以疼痛为主的临床症状,最终提高患者的生活质量。建议今后在临床研究设计中,开展大样本、多中心且设计合理的临床随机对照试验,并将骨性关节炎患者的生活质量、关节活动范围等指标纳入评价体系中,从而更加客观、真实、科学的评价治疗效果;在临床报告时,采用 CONSORT 标准^[32]或者中国中医药 CONSORT^[33]标准,从而提高研究的真实性、可靠性。

参 考 文 献

- [1] 王华伟,杨柳,王富友. 膝关节退行性骨关节炎钙化层病理改变研究[J]. 中国矫形外科杂志,2009,17(12):925-927.
- [2] 莫斯科维茨. 骨关节炎诊断与治疗[M]. 4 版. 谢利民,译. 北京:人民卫生出版社,2008:327-331.
- [3] 赵卫东. 补肾活血方配合针刺治疗膝关节骨性关节炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2016,31(1):14.
- [4] 张嘉倩,刘淑清. 补肾活血方对膝骨性关节炎的临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(11):2339-2342.
- [5] 刘毅,周青. 补肾活血方治疗肾虚型骨关节炎临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14(10):12-13.
- [6] 陈远林,邱仁斌. 补肾活血方治疗膝骨关节炎 49 例临床观察[J]. 国际医药卫生导报,2005,11(14):114-115.
- [7] 黄海振,陈希,张志海. 补肾活血方治疗膝骨关节炎 35 例[J]. 湖南中医杂志,2008,24(5):46-48.
- [8] 张利,寇久社. 补肾活血汤治疗膝骨性关节炎疗效观察[J]. 陕西中医,2012,33(8):1002-1003.
- [9] 李念虎. 补肾活血中药治疗早中期膝骨性关节炎临床观察[J]. 中医正骨,2006,18(10):11-12.
- [10] 阚卫兵,姜玉祥. 自拟补肾活血方治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 广西中医药,2006,29(5):18-19.
- [11] 解伟,张颂华. 自拟补肾活血方治疗膝骨性关节炎 58 例临床观察[J]. 中医药导报,2009,15(1):52-53.
- [12] 李健. 自拟补肾活血汤加减治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 实用中西医结合临床,2014,14(4):43-44.
- [13] 邓建德. 补肾活血中药治疗膝骨关节炎 80 例的临床疗效观察[J]. 中国当代医药,2010,17(15):76-77.
- [14] 许晓伟. 活血化淤药物在膝骨性关节炎治疗中的临床应用观察[J]. 环球中医药,2015,8(S1):97.
- [15] 张鸿,寇久社,张保平. 针刀配合补肾活血方治疗膝骨性关节炎 160 例[J]. 现代中医药,2012,32(5):51-53.
- [16] 李朝军,韩丽,尹东武. 自拟补肾活血方辅助治疗膝骨性关节炎效果观察[J]. 山东医药,2016,56(16):64-65.
- [17] 黄长征. 补肾活血方合关节镜治疗膝骨性关节炎 29 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2015,31(6):72-73.
- [18] 向志勇. 补肾活血方合透明质酸钠治疗膝骨性关节炎 30 例[J]. 湖南中医杂志,2008,24(3):49.
- [19] 周金良,魏宗星,毛晓明. 补肾活血方加扶他林治疗膝骨性关节炎 106 例的临床研究[J]. 中医临床研究,2015,7(11):79-80.
- [20] 刘铭柏,胡年宏,区钰强. 补肾活血方配合玻璃酸钠注射治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2009,17(9):39-41.
- [21] 喻秋萍,唐萌芽,陈金洪. 口服补肾活血方联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 中医正骨,2016,28(2):23-27.
- [22] 张利,丁天红,寇久社. 补肾活血方治疗膝骨性关节炎 500 例疗效观察[J]. 现代中医药,2015,35(6):38-41.
- [23] 王志明,吴俊哲,杨雄健. 补肾活血方配合理疗治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 陕西中医,2014,35(8):994-996.
- [24] 许建文,钟远鸣,杨光,等. 腰椎间盘突出症血瘀证与 TGF- β 1-509C/T 基因多态性及腰椎负荷强度的关联研究[J]. 中国临床新医学,2010,3(5):421-424.
- [25] 施杞. 益气化痰法防治椎间盘退变性疾病的应用与发展[J]. 上海中医药大学学报,2008,22(4):1-5.
- [26] Ohba T, Haro H, Ando T, et al. TNF-alpha-induced NF-kappaB signaling reverses age-related declines in VEGF induction and angiogenic activity in intervertebral disc tissues[J]. J Orthop Res, 2009,27(2):229-235.
- [27] Weiler C, Nerlich AG, Bachmeier BE, et al. Expression and distribution of tumor necrosis factor-alpha in human lumbar intervertebral disc: a study in surgical specimen and autopsy controls[J]. Spine, 2005,30(1):44-54.
- [28] Wang YJ, Shi Q, Lu WW, et al. Cervical intervertebral-disc degeneration induced by unbalanced dynamic and static forces: a novel in vivo rat model[J]. Spine, 2006,31(14):1532-1538.
- [29] Wang YJ, Zhou CJ, Shi Q, et al. Aging delays regeneration process after sciatic nerve injury in rats [J]. Journal of Neurotrauma, 2007,24(5):885-894.
- [30] 孙春光. MMP-1、11L-1 β 与 p38MAPK 在大鼠退变椎间盘中表达变化及作用的实验研究[D]. 苏州:苏州大学,2012.
- [31] 刘淑清,陈湘君. 益气补肾活血方对佐剂关节炎大鼠 IL-10 和 IL-17 的影响[J]. 风湿病与关节炎,2013,2(12):26-29.
- [32] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials [J]. Journal of Integrative Medicine, 2010,8(8):701.
- [33] Wu TX, Li YP, Bian ZX, et al. Consolidated standards for reporting trials of traditional Chinese medicine (CONSORT for TCM) [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2007,7(8):625-630.

(收稿日期:2017-03-22)

(本文编辑:董历华)