

引用:祝钦,徐锦斌,黄婉怡.二陈汤加减联合西医常规治疗 COPD 急性加重期有效性及安全性的 Meta 分析[J].湖南中医杂志,2021,37(10):148-152.

二陈汤加减联合西医常规治疗 COPD 急性加重期有效性及安全性的 Meta 分析

祝 钦¹,徐锦斌¹,黄婉怡²

(1. 广州医科大学第一临床学院,广东 广州,510120;

2. 广州医科大学附属第一医院,广东 广州,510120)

[摘要] 目的:系统评价二陈汤加减联合西医常规治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期的疗效和安全性。方法:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM)中关于二陈汤加减联合西医常规疗法(治疗组)对比单用西医常规疗法(对照组)治疗 COPD 急性加重期的临床随机对照试验(RCT),检索时间为各数据库建库至 2020 年 8 月 1 日,采用 RevMan 5.2、STATA 12.0 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 15 篇文献,1108 例患者。Meta 分析结果显示:治疗组总有效率[RR=1.23,95%CI(1.17,1.29), $P<0.00001$]优于对照组,FEV1% pred[SMD=0.26,95%CI(0.03,0.49), $P=0.03$]、FEV1/FVC[SMD=0.97,95%CI(-0.04,1.98), $P=0.06$]、咳嗽症状积分[SMD=-0.75,95%CI(-0.96,-0.53), $P<0.00001$]、喘息症状积分[SMD=-0.70,95%CI(-1.32,-0.09), $P=0.02$]、不良反应发生率[RR=0.27,95%CI(0.09,0.77), $P=0.01$]的改善程度均优于对照组,差异具有统计学意义。2 组在咳嗽症状积分改善方面比较,差异无统计学意义[SMD=-0.63,95%CI(-1.43,0.16), $P=0.12$]。结论:二陈汤加减联合西医常规治疗 COPD 急性加重期的疗效和安全性优于单用西医常规治疗,值得进一步推广。

[关键词] COPD 急性加重期;二陈汤加减;西医常规疗法;Meta 分析

[中图分类号] R259.63 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.10.053

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的、可防治的、以持续呼吸道症状和气流受限为特征[1]的疾病。COPD 急性加重期是指患者咳嗽、呼吸困难的症状比平时加重,或痰量增加,或咳黄痰,需要改变用药方案。世界卫生组织预测,至 2060 年死于 COPD 及其相关疾病患者数将超过每年 540 万人[2],目前西医治疗主要着重于改善症状,无法控制疾病反复发作[3]。临床许多学者采用二陈汤加减以提高 COPD 急性加重期患者的疗效和安全性,但目前仍无相应的系统评价,因此本研究拟通过 Meta 分析评价二陈汤加减联合西医常规治疗 COPD 急性加重期的疗效和安全性,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 1)研究类型。国内外相关的临床随机对照试验(RCT),文种限于中英文。2)研究对象。COPD 急性加重期患者。3)干预措施。治疗组以二陈汤或其基本方加减(半夏、陈皮或橘红、茯苓缺一不可)联合西医常规治疗(氧疗、支气管扩张剂、糖皮质激素、抗生素、机械通气等)[4-5],对

对照组单用西医常规治疗。4)结局指标。①总有效率;②肺功能指标[第 1 秒用力呼气的容积占预计值的百分比(FEV1% pred)、第 1 秒用力呼气量占所有呼气量的比例(FEV1/FVC)];③中医症状(咳嗽、咳痰、喘息)积分;④不良反应发生率。

1.2 排除标准 1)研究类型无法确认的文献;2)无法获取全文或重复发表的文献;3)治疗组联合使用其他方剂或其他中医治疗手段。

1.3 检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM)中关于二陈汤加减联合西医常规治疗 COPD 急性加重期的文献,检索时限为各数据库建库至 2020 年 8 月 1 日。中文检索词:“慢性阻塞性肺疾病”“急性加重期”“二陈汤”“二陈汤加减”“随机”等;英文检索词:“pulmonary disease, chronic obstructive”“copd”“emergencies”“erchen decoction”“randomized controlled trial”等。检索采用主题词结合自由词的方式进行,检索策略经过多次预检索后确定。

基金项目:全国第六批老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发[2017]29号)

第一作者:祝钦,男,临床医学专业本科生

通讯作者:黄婉怡,女,医学博士,副主任医师,讲师,研究方向:呼吸系统疾病的临床研究,E-mail:winfish_hwy@163.com

1.4 文献筛选、资料提取和质量评价 由 2 名研究者采用 Noteexpress 独立进行文献筛选、资料提取和交叉核对,如意见不一致,则与第三方进行讨论协商。提取的信息包括:1)基本信息(第一作者、发表时间、研究类型);2)研究对象的一般资料;3)干预措施;4)结局指标。根据改进的 Jadad 评估量表对纳入研究的方法学质量进行评估。

1.5 数据处理 采用 RevMan 5.2、STATA 12.0 软件进行数据分析。计数资料以相对危险度(RR)及其 95%置信区间(CI)为效应指标,计量资料以标准化均数差(SMD)及其 95%置信区间(CI)为效应指标。采用 χ^2 检验结合 I^2 定量判断异质性大小。若 $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $P < 0.1, I^2 > 50\%$,则进一步分析异质性来源,在排除临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。当纳入较多研究时,采用 Begg 和 Egger 检验量化是否存在发表偏倚以及存在发表偏倚的程度。采用剪补法消除发表偏倚,用敏感性分析来判断结果是否稳定。

2 结 果

2.1 文献检索结果 共初检到相关文献 148 篇(CNKI 39 篇,WANFANG DATA 50 篇,VIP 28 篇,CBM 31 篇),并追

溯纳入研究的参考文献,补充获取相关文献 1 篇,最终纳入 15 篇文献^[6-20],共 1108 例患者。文献筛选流程见图 1。

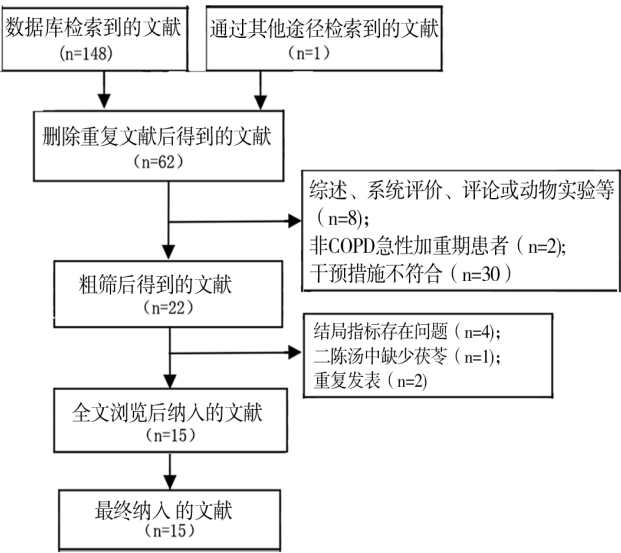


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价 纳入文献的基本特征与质量评价见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入文献	样本量(例)		性别(男/女)		年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		病程($\bar{x} \pm s$,年)		干预措施		结局指标	Jadad 评分(分)
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C		
刘素香 2007 ^[6]	38	36	24/14	22/14	69.00	68.00	12.00	11.00	西医常规+萎贝枳桔二陈汤加味		①	2
张跃 2012 ^[7]	35	35	22/13	25/10	61.00±6.10	60.60±6.20	7.40±3.30	7.30±3.40	西医常规+二陈汤加味		①④⑤⑥	2
李林运 2012 ^[8]	44	44	25/19	23/21	66.77±5.32	67.46±5.25	9.38±5.88	9.88±5.77	西医常规+苏杏二陈汤		①②③	2
何慧敏 2012 ^[9]	30	30	20/10	22/8	66.43±6.52	66.56±8.13	未报道	未报道	西医常规+二陈汤加味		①④⑤⑥	5
高兴华 2013 ^[10]	32	33	20/12	22/11	63.56±6.81	63.97±5.65	未报道	未报道	西医常规+加减二陈汤		①②④⑤⑥	3
徐敏妮 2013 ^[11]	38	40	24/14	24/16	69.00	67.00	12.00	-	西医常规+萎贝枳桔二陈汤加味		①④⑤	2
陈诗源 2014 ^[12]	40	40	26/14	27/13	58.00±6.72	59.00±6.94	7.10±4.90	7.30±4.20	西医常规+二陈汤加味		①②③⑦	3
李新巧 2014 ^[13]	54	54	34/20	35/19	62.67±5.96	62.91±5.83	7.27±2.32	6.97±2.23	西医常规+二陈汤加减		①	2
帅利群 2015 ^[14]	40	40	23/17	25/15	56.00	60.00	未报道	未报道	西医常规+麻杏二陈汤加味		①	3
王凤婵 2015 ^[15]	30	30	17/13	16/14	63.43±6.41	62.90±6.12	未报道	未报道	西医常规+二陈汤加味		①②③④⑤⑥	3
欧海琴 2016 ^[16]	30	30	19/11	21/9	67.30±7.93	66.90±8.90	未报道	未报道	西医常规+萎贝二陈汤加减		①	3
李海梅 2017 ^[17]	50	50	40/10	38/12	68.40±10.60	66.80±9.80	未报道	未报道	西医常规+二陈汤加减		①④⑤⑥	3
廖中林 2019 ^[18]	21	21	10/11	11/10	68.00	67.00	20.60	19.50	西医常规+二陈汤加味		①	2
徐迎春 2019 ^[19]	44	44	26/18	23/21	67.69±4.82	68.34±5.17	未报道	未报道	西医常规+二陈汤加味		①⑦	2
曾铨 2019 ^[20]	28	27	16/12	14/13	63.12±8.21	63.52±8.33	未报道	未报道	西医常规+二陈汤加味		①③	2

注:T—治疗组;C—对照组;①—总有效率;②—FEV1% pred;③—FEV1/FVC;④—咳嗽症状积分;⑤—咳痰症状积分;⑥—喘息症状积分;⑦—不良反应发生率。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 15 项研究^[6-20]均报道了总有效率。差异性分析结果显示,各研究之间具有同质性($P=0.61, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,治疗组总有效率高于对照组[RR=1.23,95%CI(1.17,1.29), $P<0.00001$],差异有统计学意义。(见图 2)

2.3.2 肺功能

2.3.2.1 FEV1% pred 4 项研究^[8,10,12,15]报道了 FEV1% pred。各研究之间具有同质性($P=0.72, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,治疗组 FEV1 %pred 的改善程度优于对照组[SMD=0.26,95%CI(0.03,0.49), $P=0.03$],差异有统计学意义。(见图 3)

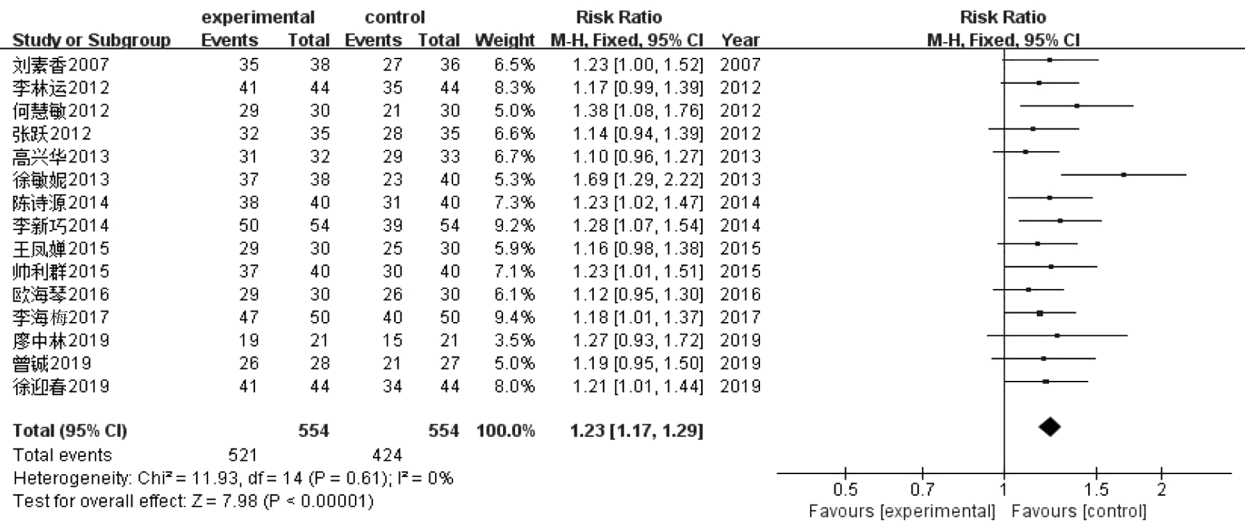


图2 总有效率 Meta 分析森林图

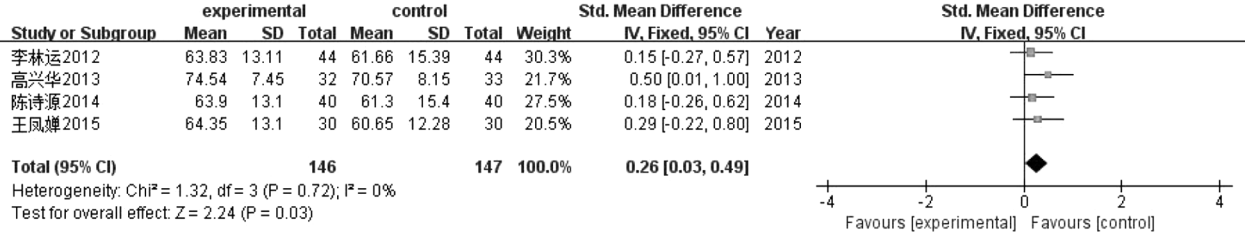


图3 FEV1% pred Meta 分析森林图

2.3.2.2 FEV1/FVC 4 项研究^[8,12,15,20] 报道了结果显示,治疗组 FEV1/FVC 的改善程度优于对照组
FEV1/FVC。差异性分析结果显示,各研究之间异质性明显 [SMD=0.97,95%CI (-0.04,1.98),P=0.06],差异有统计
(P<0.00001,I²=94%),采用随机效应模型进行 Meta 分析。学意义。(见图4)

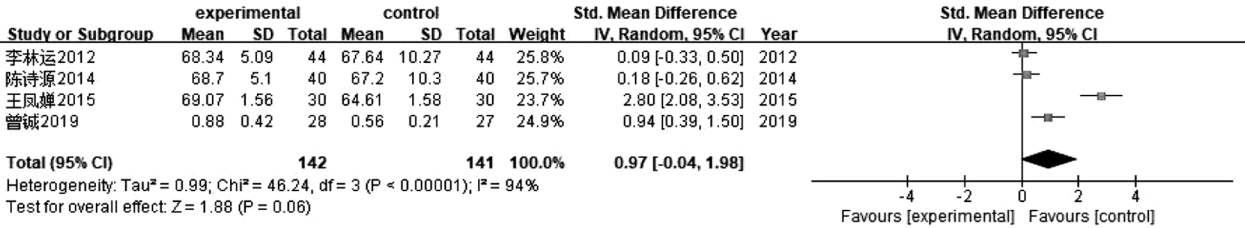


图4 FEV1/FVC Meta 分析森林图

2.3.3 症状积分 析。结果显示,治疗组咳嗽症状积分改善程度优于对照组
2.3.3.1 咳嗽症状积分 6 项研究^[7,9-11,15,17] 报道了咳嗽 [SMD=-0.63,95%CI (-1.43,0.16),P=0.12],差异无统
症状积分。差异性分析结果显示,各研究之间异质性明显 计学意义。(见图5)
(P<0.00001,I²=93%),采用随机效应模型进行 Meta 分

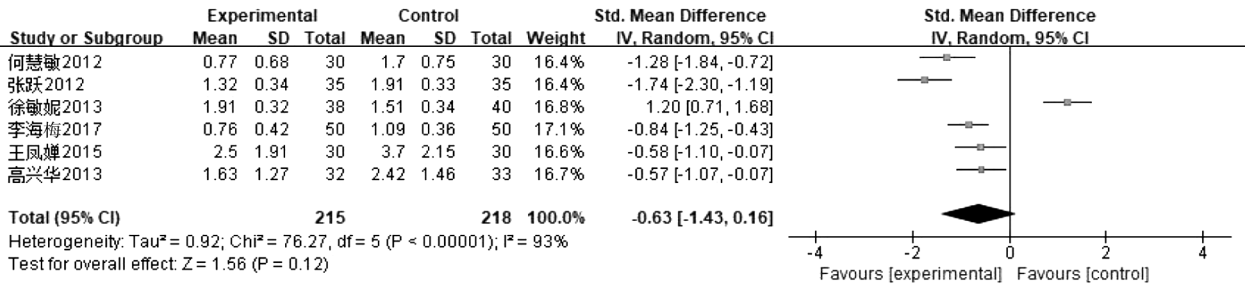


图5 咳嗽症状积分 Meta 分析森林图

2.3.3.2 咳嗽症状积分 6 项研究^[7,9-11,15,17]报道了咳嗽症状积分。差异性分析结果显示,各研究之间异质性明显($P=0.007, I^2=69\%$),敏感性分析剔除 1 篇研究^[7]后,各研究异质性为($P=0.12, I^2=46\%$),采用固定效应模型进行

Meta 分析。结果表明治疗组咳嗽症状积分改善程度优于对照组[SMD=-0.75,95%CI (-0.96,-0.53), $P<0.00001$],差异有统计学意义。(见图 6)

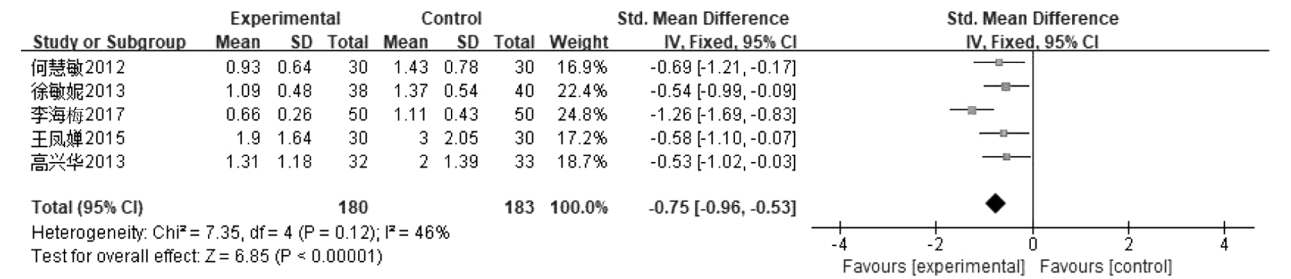


图 6 咳嗽症状积分 Meta 分析森林图

2.3.3.3 喘息症状积分 5 项研究^[7,9-10,15,17]报道了喘息症状积分。差异性分析结果显示,各研究之间异质性明显($P<0.00001, I^2=87\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。

结果显示,治疗组喘息症状积分改善程度优于对照组[SMD=-0.70,95%CI (-1.32,-0.09), $P=0.02$],差异有统计学意义。(见图 7)

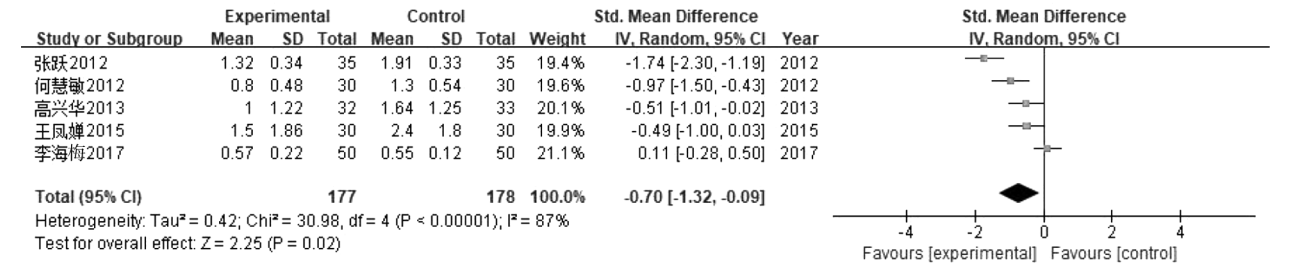


图 7 喘息症状积分 Meta 分析森林图

2.3.4 不良反应发生率 2 项研究^[12,19]报道了不良反应发生率。差异性分析结果显示,各研究之间具有同质性($P=0.90, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显

示,治疗组不良反应发生率低于对照组[RR = 0.27,95%CI (0.09,0.77), $P=0.01$],差异有统计学意义。(见图 8)

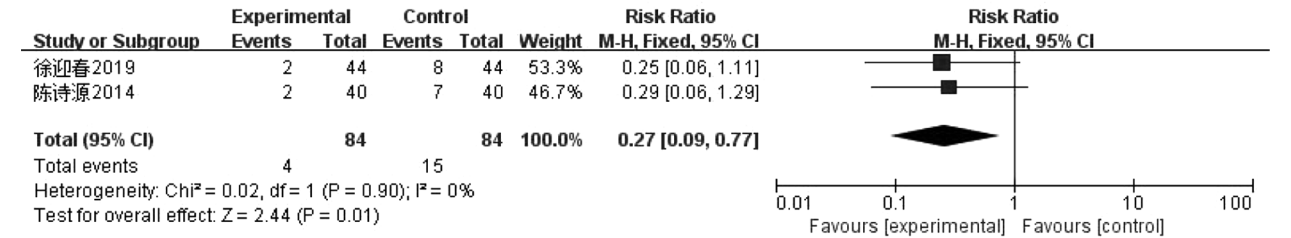


图 8 不良反应发生率 Meta 分析森林图

2.4 发表偏倚评价 对 2 组总有效率进行发表偏倚风险评价,漏斗图呈不对称分布,采用 Begg 检验和 Egger 检验量化发表偏倚($P_{\text{Begg}}=0.003<0.05, P_{\text{Egger}}=0.001<0.05$),提示本研究可能存在发表偏倚。采取剪补法进一步减少发表偏倚,进行剪补法后治疗组总有效率仍高于对照组[RR = 1.164,95%CI (1.114,1.216), $P=0.0001$]。(见图 9)

3 讨 论

中医学认为 COPD 属于“喘证”“肺胀”“咳嗽”等范畴。肺胀为本虚标实之证,标实为痰浊、水饮、瘀血和气滞;本虚为肺、脾、肾气虚,晚期则气虚及阳,或阴阳两虚^[21]。肺胀急性加重期,痰浊阻肺、肺气不降是其主要发病机制之一,痰

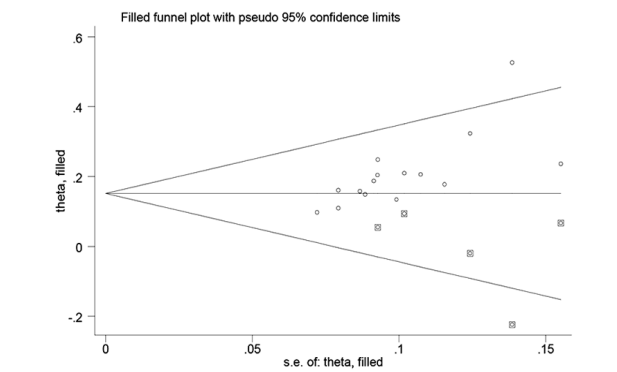


图 9 剪补漏斗图

饮水浊内阻,滞塞气道,阻滞气机,则肺吸清呼浊不利,以致清气不足而浊气有余,肺气胀满,敛降失调,故胸部胀满,憋闷如塞;痰浊水饮损伤正气和妨碍血脉运行,形成肺脾肾虚、痰瘀交阻等复杂证候。故化痰理气始终是肺胀的基本治法。

目前治疗 COPD 急性加重期患者的西医常规方法主要包括糖皮质激素、氧疗、支气管扩张药、抗生素和机械通气等。这些方法虽对 COPD 急性加重有一定的治疗作用,但不能逆转肺功能的下降,而且毒副作用大,具有一定的限制性^[22]。二陈汤具燥湿化痰、理气和中之效。方中取辛温性燥之半夏为君药,行燥湿化痰、降逆和胃之功。橘红为臣药,理气燥湿,气行则痰消,加强半夏燥湿化痰的作用。茯苓健脾渗湿,杜绝生痰之源,使脾旺湿去,则痰无以生。生姜降逆化痰,既能制半夏之毒性,又可助半夏、橘红行气化痰。乌梅收敛肺气,与半夏互补,散中有收,使祛痰不伤正,收敛不留邪。甘草调和药性,兼润肺和中。对于 COPD 急性加重的患者可以酌情加用二陈汤以改善患者症状。本研究结果显示,对于治疗 COPD 急性加重期患者,二陈汤加减联合西医常规治疗相比单用西医常规治疗有更高的总有效率,合并效应量 $RR = 1.23$,且各研究之间不存在异质性,表明治疗组的疗效是对照组的 1.23 倍,综合疗效优于对照组。

共有 6 项研究^[9-10,15,17]报道了研究报道了咳嗽、咳痰症状积分,5 项研究^[7,9-10,15,17]报道了喘息症状积分,结果显示二陈汤加减联合西医常规治疗在咳嗽、喘息的症状积分改善方面优于对照组,差异有统计学意义。但咳嗽、喘息治疗后症状积分异质性较大,敏感性分析结果不稳定,分析其异质性来源,可能主要是与各研究间中医辨证标准的不统一及各研究者对证型主观判断的差异性相关。有 2 项研究报道了不良反应发生率^[12,19],结果显示治疗组不良反应发生率更低($P < 0.05$)。

本研究也存在一定的局限:1) 纳入的研究方法学较不严谨,质量不高;2) 纳入的研究均为样本量较小的单中心研究;3) 各项研究无统一的诊断标准和疗效标准;4) 只有 2 项研究报道了不良反应,用药安全性评估不足;5) 本研究存在一定的发表偏倚。本研究结论指导临床实践的可靠性尚有所不足,二陈汤加减联合西医常规治疗 COPD 急性加重期患者的疗效以及安全性仍需要更多严谨的、前瞻性的、大样本、多中心的随机对照试验来进一步验证。

参考文献

- [1] 陈亚红,郑丹蕾. 对慢性阻塞性肺疾病急性加重定义相关问题的几点思考[J]. 中华医学杂志,2019,99(32):2481-2484.
- [2] GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 REPORT) [EB/OL]. (2020-11-20) [2021-07-15]. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>.

ports/.

- [3] 邓雪,王胜. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医药治疗进展[J]. 中医药临床杂志,2015,27(9):1319-1322.
- [4] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华内科杂志,2002,41(9):640-646.
- [6] 刘素香,宋超,白丽君. 姜贝枳桔二陈汤治疗慢性阻塞性肺疾病 38 例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2007,42(12):703-704.
- [7] 张跃. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗作用[J]. 中国基层医药,2012,19(18):2813-2814.
- [8] 李林运. 苏杏二陈汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰浊阻肺证的疗效观察[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(17):230.
- [9] 何慧敏. 二陈汤加味治疗慢阻肺急性加重期痰浊阻肺型临床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学,2012.
- [10] 高兴华. 加减小陈汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰浊阻肺型)的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2013.
- [11] 徐敏妮,刘素香. 姜贝枳桔二陈汤治疗慢性阻塞性肺疾病痰气交阻证疗效观察[J]. 陕西中医,2013,34(12):1573-1575.
- [12] 陈诗源,吕建兴. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰浊阻肺型应用陈汤加味治疗的临床疗效研究[J]. 中医临床研究,2014,6(13):9-11.
- [13] 李新巧. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的中医治疗临床观察[J]. 光明中医,2014,29(3):544-545.
- [14] 帅利群,余清,万鹏,等. 麻杏二陈汤加味治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 80 例临床观察[J]. 四川中医,2015,33(4):99-101.
- [15] 王凤婵. 二陈汤加味治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰浊阻肺证)的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015.
- [16] 欧海琴,金朝晖. 姜贝二陈汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热蕴肺证 30 例[J]. 湖南中医杂志,2016,32(4):40-42.
- [17] 李海梅,张诗竹,赵晓阳,等. 二陈汤加减治疗 AECOPD(痰湿阻肺)的疗效观察[J]. 东方食疗与保健,2017(2):34,37.
- [18] 廖中林,许媛,吴霞. 二陈汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2019,17(4):67-68.
- [19] 徐迎春. 二陈汤加味治疗慢阻肺急性加重期痰浊阻肺型临床疗效观察[J]. 首都食品与医药,2019,26(18):192.
- [20] 曾斌. 为慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者使用中西医结合疗法进行治疗的效果观察[J]. 当代医药论丛,2019,17(8):218-219.
- [21] 吴强,郑敏宇. 中西医治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压证进展[J]. 河南中医,2014,34(6):1206-1208.
- [22] 陈玥璇,张志明,雍文兴,等. 浅析中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(23):4549-4550.

(收稿日期:2020-12-17)