

【循证研究】

疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的Meta分析

李桂民¹, 李耀辉^{2*}, 曾璐¹

1. 陕西中医药大学, 陕西 西安 712046

2. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003

摘要: 目的 系统评价疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床有效性、安全性。方法 检索中文学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(WanFang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、PubMed、Cochrane Library等数据库已发表的疏风解毒胶囊治疗AECOPD的临床随机对照试验(RCT), 时限从建库至2021年1月, 使用Cochrane手册对纳入文献进行质量评价, 使用Review Manager 5.3进行Meta分析。结果 最终纳入16篇RCTs, 包括1 753例患者。Meta分析结果显示: 疏风解毒胶囊联合西医常规治疗(试验组)有效率优于单纯西医常规治疗(对照组), 组间比较差异具有统计学意义[RR=1.20, 95%CI=(1.15, 1.26), P<0.000 01]; 试验组患者血气分析, 二氧化碳分压[MD=-3.65, 95%CI=(-10.79, 3.50), P=0.32]、氧分压[MD=6.80, 95%CI=(5.40, 8.20), P<0.000 01]改善优于对照组; 试验组患者肺功能指标, 第1秒用力呼气容积[MD=1.35, 95%CI=(0.68, 2.03), P<0.000 1]、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比[MD=0.83, 95%CI=(0.66, 1.00), P<0.000 01]改善优于对照组; 试验组炎症指标, C反应蛋白[MD=-4.81, 95%CI=(-7.41, -2.20), P<0.000 01]改善优于对照组, 降钙素原[MD=-0.51, 95%CI=(-0.79, -0.23), P=0.000 4]改善优于对照组。不良反应少且无严重不良反应发生。结论 西医常规治疗联用疏风解毒胶囊治疗AECOPD, 可以提高临床疗效, 改善患者血气、肺功能、炎症指标, 安全性好, 但部分结局指标有异质性, 可能存在发表偏倚, 因此未来仍需更大样本、高质量、多中心RCT研究以进一步评价其疗效及安全性。

关键词: 疏风解毒胶囊; 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; Meta分析; 系统评价

中图分类号: R286.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)07-1513-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.024

Meta-analysis of Shufeng Jiedu Capsule in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LI Guimin¹, LI Yaohui², ZENG Lu¹

1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

2. Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical effectiveness and safety of Shufeng Jiedu Capsule in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Search the Chinese Academic Journals Full-text Database (CNKI), China Biomedical Literature Database (CBM), WanFang Data, VIP Chinese Journal Full-text Database (VIP), PubMed, Cochrane Library and other databases that have published Shufeng Jiedu Capsules Clinical randomized controlled trials (RCTs) for the treatment of AECOPD, the time frame is from the establishment of the database to January 2021, the quality of the included literature is evaluated using the Cochrane manual, and the Meta analysis is performed using Review Manager 5.3. **Results** A total of 16 RCTs were finally included, including 1 753 patients. Meta-analysis results show that: Shufeng Jiedu Capsule combined with Western medicine conventional treatment is more effective than conventional treatment alone, and the difference between the groups is statistically significant [RR = 1.20, 95%CI = (1.15, 1.26), P < 0.000 01]; The blood gas analysis of the patients

收稿日期: 2021-02-21

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划(2020SF-351)

第一作者: 李桂民(1994—)男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: 1350424035@qq.com

*通信作者: 李耀辉(1971—)男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: lzhiyaohui@163.com

in the test group showed that the partial pressure of carbon dioxide [MD = -3.65, 95%CI = (-10.79, 3.50), $P = 0.32$], the partial pressure of oxygen [MD = 6.80, 95%CI = (5.40, 8.20), $P < 0.000\ 01$] improved better than the control group; the lung function index of the test group patients, the forced expiratory volume in the first second (FEV1) [MD = 1.35, 95%CI = (0.68, 2.03), $P < 0.000\ 01$], FEV1/FVC [MD = 0.83, 95%CI = (0.66, 1.00), $P < 0.000\ 01$] improved better than the control group; the inflammatory index of the test group, C-reactive protein [MD = -4.81, 95%CI = (-7.41, -2.20), $P < 0.000\ 01$] improved better than the control group, procalcitonin [MD = -0.51, 95%CI = (-0.79, -0.23), $P = 0.000\ 4$] Improvement is better than the control group. There were few adverse reactions and no serious adverse reactions occurred. **Conclusion** The combination of conventional western medicine treatment and Shufeng Jiedu capsule in the treatment of AECOPD can improve the clinical efficacy, improve the blood gas, lung function, and inflammation indexes of patients, and have good safety. However, some outcome indexes are heterogeneous, and there may be publication bias. Therefore, it is still in the future. More large-sample, high-quality, multi-center RCT studies are needed to further evaluate its efficacy and safety.

Key words: Shufeng Jiedu Capsule; chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation period; Meta-analysis; system assesment

慢性阻塞性肺疾病 (chronic objective pulmonary disease, COPD) 是呼吸系统常见病、多发病, 患病率和病死率均高, 流行病学调查显示 2017 年我国 40 岁以上人群中 COPD 的患病率高达 13.7%, 60 岁以上患病率超过 27.0%; 受空气污染、人口老龄化、吸烟等因素影响, 患病人群呈现上升趋势^[1-2], 成为我国慢性疾病的重大疾病负担之一。COPD 可分为稳定期与急性加重期, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 是急性起病过程, 患者咳嗽、咳痰、胸闷、呼吸困难等症状加重, 严重者出现呼吸衰竭危及生命, 其主要诱因是感染, 包括细菌、病毒、支原体感染^[3]。目前 AECOPD 临床治疗主要是抗炎、解痉、平喘、化痰, 但随着临床耐药菌的增加, 激素类药物的敏感性下降, 西医常规治疗 AECOPD 患者的临床疗效有待提高。

近年来, 中成药疏风解毒胶囊联合西医常规治疗 AECOPD 可以提高临床疗效被大量报道。疏风解毒胶囊由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草等 8 味中药组成, 具有清热解毒、抗感染、增强免疫力等功效^[4], 治疗 AECOPD 有良好疗效, 在临床被广泛应用。虽然已有相关系统评价疏风解毒胶囊联合常规治疗较常规治疗在改善患者临床症状、肺功能、炎症指标等方面疗效更优, 但研究纳入文献较少。因此本研究结合最新的疏风解毒胶囊治疗 AECOPD 的临床资料, 采用 Meta 分析法系统评价其疗效, 为该药的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 疏风解毒胶囊治疗 AECOPD 的临床随机对照试验 (RCT), 语种限中文、英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为 AECOPD 的患者, 年

龄 ≥ 18 岁, 不限性别、种族。临床诊断标准参照《慢性阻塞性肺疾病诊断治疗指南 (2013 年修订版)》^[5], 中医证候诊断标准参考《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南 2011 版》^[6]。

1.1.3 干预措施 对照组以西医常规治疗, 包括低流量吸氧、抗感染、解痉平喘、止咳化痰、按需吸入支气管扩张剂、营养支持, 试验组在对照组基础上加用疏风解毒胶囊 4 粒/次、3 次/d。

1.1.4 结局指标 ①总有效率 (显效为患者症状体征恢复稳定期水平, 予稳定期药物治疗, 可以出院; 有效为患者症状体征基本恢复日常水平, 以日常稳定期药物维持治疗即可, 但仍需住院观察; 好转为患者症状体征较前减轻, 仍需抗感染、激素等治疗; 无效为患者症状体征未见明显缓解) = (显效例数 + 有效例数) / 本组例数、②第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、③第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV1/FVC)、④二氧化碳分压 (PCO_2)、⑤氧分压 (PO_2)、⑥降钙素原 (PCT)、⑦C 反应蛋白 (CRP)。不良反应作为安全性指标。

1.2 文献排除标准

(1) 动物实验、理论探讨、综述等非 RCT 文章; (2) COPD 稳定期及严重感染的研究报道; (3) 对照组采取的非西医常规治疗, 存在其他中医治疗措施 (穴位敷贴、针刺等); (4) 无法获得全文的文章; (5) 重复发表的研究论文。

1.3 检索策略

计算机检索中文数据库包括中文学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库 (WanFang Data) 和维普中文期刊全文数据库 (VIP)、外文数据库检索包括 PubMed、Cochrane Library。采用主题词和自由词

结合的方式进行检索,时间截止2021年1月1日,中文检索词为:疏风解毒胶囊、疏风解毒、慢性阻塞性肺疾病急性加重、随机对照试验、慢性阻塞性肺疾病急性发作;英文检索词为:Shufeng Jiedu Capsules、Shufeng Jiedu、acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary、chronic obstructive pulmonary disease、COPD、AECOPD、RCT。

1.4 资料提取

将检索的全部文献导入Note Express文献管理器中,删除重复文献;初步阅读文献标题及摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献;对初步纳入的文献阅读全文,再次排除不符合纳入标准的研究论文,对有疑问的文献咨询高年资医师确定是否纳入;对所有纳入的研究提取第一作者姓名、发表年份、样本量、病程、年龄、干预措施、疗程、结局指标及不良反应等内容。以上资料提取过程均由2名研究人员独立完成。

1.5 文献质量评价

对纳入的文献采用Cochrane (Version 5.1.0)^[7]评价手册进行偏倚风险评估,评价包括7个方面,随机分配方法、分配隐藏方案、对实施者和参与者有无实施盲法;对结局评估者实施盲法;结果数据不完整;选择性报告结局指标;其他偏倚来源。结局采用低风险、高风险、不确定来判定。其他偏倚来源判定通过基金支持、基线资料是否完善、样本量(≥ 30)、研究方案进行判定,若以上几项均未报告,则判定为高风险,有1项则判定为不清楚,2项及以上认为低风险。

1.6 统计分析

采用RevMan 5.3统计软件对纳入研究进行Meta分析,选用相对危险度(relative risk, RR)及95%可信区间(95%CI)作为计数资料的合并效应量,加权均数差(weighted mean difference, WMD)作为计量资料的合并效应量。通过 χ^2 检验纳入研究的异质性,若 $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$,表明同质性较好,采用固定效应模型(fixed-effect model, FEM);若 $P \leq 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,表明异质性较大,采用随机效应模型(random-effect model, REM)。当研究存在明显异质性时,采用亚组分析和敏感性分析探讨异质性来源。对有效率绘制漏斗图进行发表偏倚评价。

2 结果

2.1 文献纳入结果

通过检索初步获得511篇文献,导入NoteExpress文献管理器,排除重复文献223篇,剩

余279篇,通过阅读剔除慢阻肺稳定期、合并严重感染、回顾性分析、综述、动物实验等不符合纳入标准的文献,最终纳入16篇文献^[8-23],全部为中文RCTs。

2.2 纳入研究基本特征

共纳入近5年16项研究^[8-23],总样本量1753例,包括试验组876例、对照组877例,最大样本量309例、最小样本量40例。疗程最短7d、最长28d。所纳入研究均未明确中医证型,西医常规治疗主要为抗感染、解痉平喘、止咳化痰、吸氧、纠正水电解质平衡、营养支持治疗。试验组与对照组的常规治疗一致,各研究均明确指出基线资料可比。纳入研究基本特征见表1。

2.3 纳入研究质量评价

2项研究^[16,18]采用随机编号进行分组、7项研究^[10,14,17,19-21,23]采用随机数字表进行分组,评价为低风险。6项研究^[8,9,11-13,15]仅提及随机未说明方法,评价为不清楚。纳入研究均未提及分配隐藏和盲法,评价为不清楚。2项研究^[9,11]结局数据不全,评价为高风险。1项研究^[9]选择性报告结局指标,评价为高风险。纳入研究其他偏倚来源均满足2项以上要求,评价为低风险。纳入研究质量评价见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 有15项研究^[8,10-23]报告了临床总有效率,各研究间异质性较小($P = 0.77$ 、 $I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示西医常规治疗联合疏风解毒胶囊组患者的总有效率明显高于常规治疗组,差异有统计学意义[RR = 1.20, 95%CI = (1.15, 1.26), $P < 0.000\ 01$]。

2.4.2 血气分析 (1) $p\text{CO}_2$:4项研究^[8,13,19,22]报告了 $p\text{CO}_2$,各研究间存在异质性($P < 0.000\ 01$ 、 $I^2 = 98$),故采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示西医常规治疗联合疏风解毒胶囊优于常规治疗组,差异具有统计学意义[MD = -3.65, 95%CI = (-10.79, 3.50), $P = 0.32$]; $p\text{CO}_2$ 异质性较大,考虑到疗程可能对其产生影响,按照治疗疗程进行亚组分析,结果显示异质性下降,疗程10d组联合用药优于常规治疗组[MD = -3.65, 95%CI = (-5.46, -0.68), $P = 0.13$];疗程14d组联合用药优于常规治疗组[MD = -4.16, 95%CI = (-21.22, 12.91), $P = 0.63$]。见图4。

(2) $p\text{O}_2$:4项研究^[8,13,19,22]报告了 $p\text{O}_2$,各研究间存在异质性($P < 0.000\ 01$ 、 $I^2 = 24$),故采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示试验组优于对照组,差异具有统计学意义[MD = 6.80, 95%CI = (5.40, 8.20), $P < 0.000\ 01$]。考虑到疗程可能对其产生影

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	平均病程/年	干预措施	疗程/d	结局指标
张连国 ^[8]	对照	65	66±7.7	4.3±1.5	西医常规治疗	10	①②③⑧
	2015 试验	65	67±5.9	4.1±2.2	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
边巍 ^[9]	对照	50	62±7.2	5.6±1.5	西医常规治疗	7	④⑥
	2016 试验	50	62±7.2	5.6±1.5	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
王发辉 ^[10]	对照	39	62.53±8.53	—	西医常规治疗	7	①
	2016 试验	41	63.5±9.34	—	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
姚欣 ^[11]	对照	20	64.1	6.8	西医常规治疗	7	①⑥⑧
	2017 试验	20	65.4	7.4	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
李捷 ^[12]	对照	20	66.1±4.9	10	西医常规治疗	7	①⑧
	2017 试验	20	67.2±5.6	12	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
胡海宗 ^[13]	对照	51	63.75±9.16	8.10±3.54	西医常规治疗	10	①②③④⑤
	2018 试验	49	63.1±9.82	8.06±3.38	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
田图磊 ^[14]	对照	43	60.5±9.2	15.5±3.46	西医常规治疗	10	①⑦⑧
	2018 试验	43	61.3±8.9	16.0±2.81	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
卫艳 ^[15]	对照	30	52.70±4.20	5.60±2.30	西医常规治疗	7	①⑥⑦
	2019 试验	30	53.3±3.80	5.90±1.80	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
张俊雅 ^[16]	对照	30	62.32±3.21	20.21±2.15	西医常规治疗	14	①④⑤⑥
	2019 试验	30	61.4±3.15	19.45±2.26	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
杨添文 ^[17]	对照	50	63.15±3.71	15.83±2.08	西医常规治疗	7	①⑥⑦
	2019 试验	50	61.3±4.70	14.95±2.20	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
魏萍 ^[18]	对照	60	56.30±3.70	—	西医常规治疗	10	①⑥⑦⑧
	2019 试验	60	59.4±9.20	—	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
赵丽 ^[19]	对照	38	67.53±4.81	2.83±0.75	西医常规治疗	14	①②③⑧
	2019 试验	38	67.0±4.69	2.71±0.76	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
余红霞 ^[20]	对照	60	63.8	7.25±3.41	西医常规治疗	10	①⑥⑦
	2020 试验	60	64.33	6.92±3.17	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
邢佳振 ^[21]	对照	154	63.1±6.9	9.8±3.3	西医常规治疗	14	①④⑤⑥⑧
	2020 试验	155	62.4±6.5	9.3±2.8	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
何文娟 ^[22]	对照	106	57.49±6.47	5.69±1.88	西医常规治疗	14	①②③④⑤⑦⑧
	2020 试验	106	57.3±6.35	5.61±1.82	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		
黄强 ^[23]	对照	60	61.37±2.82	13.04±2.10	西医常规治疗	—	①
	2020 试验	60	60.3±3.19	12.90±2.07	西医常规治疗+疏风解毒胶囊		

①-总有效率,②-PCO₂,③-PO₂,④-FEV1,⑤-FEV1/FVC,⑥-CRP,⑦-PCT,⑧-不良反应,—未提及

①-total effective rate;②-PCO₂;③-PO₂;④-FEV1;⑤-FEV1/FVC;⑥-CRP;⑦-PCT;⑧-Adverse reactions;—not noted

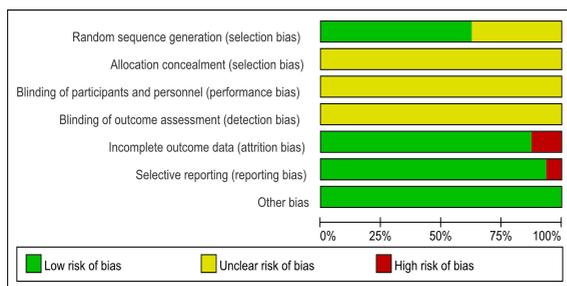


图 1 Cochrane 偏倚风险图

Fig. 1 Cochrane risk of bias graph

响,按照治疗疗程进行亚组分析,结果显示异质性下降,疗程 10 d 组联合用药优于常规治疗[MD=5.89,95%CI=(4.00, 7.77), P<0.000 01];疗程 14 d 组联合用药优于常规治疗[MD=7.93,95%CI=(5.83, 10.02), P<0.000 01]。见图 5。

2.4.3 肺功能 (1)FEV1:5 项研究^[9,13,16,21-22]报告了 FEV1,各研究间存在异质性(P<0.000 01,I²=93)故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示联合用药组优于常规治疗组,差异具有统计学意义,[MD=

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
何文娟2020	+	?	?	?	+	+	+
余红霞2020	+	?	?	?	+	+	+
卫艳2019	?	?	?	?	+	+	+
姚欣2017	?	?	?	?	+	+	+
张俊雅2019	+	?	?	?	+	+	+
张连国2015	?	?	?	?	+	+	+
李捷2017	?	?	?	?	+	+	+
杨添文2019	+	?	?	?	+	+	+
王发辉2016	+	?	?	?	+	+	+
田图磊2018	+	?	?	?	+	+	+
胡海宗2018	?	?	?	?	+	+	+
赵丽2019	+	?	?	?	+	+	+
边巍2016	?	?	?	?	+	+	+
邢佳振2020	+	?	?	?	+	+	+
魏萍2019	+	?	?	?	+	+	+
黄强2020	+	?	?	?	+	+	+

图2 Cocherane 偏倚风险总结
Fig. 2 Cocheran bias risk summary

1.35, 95%CI=(0.68,2.03), $P<0.0001$ 。FEV1 存在异质性, 考虑到各研究所采用的的计量单位不同, 因此, 按照计量单位进行亚组分析, 结果显示, 异质性明显下降; 亚组分析显示, 联合用药的FEV1(%)优于常规治疗 [MD=4.35, 95%CI=(2.36, 6.35), $P<0.0001$]; 联合用药的FEV1(L)优于常规治疗 [MD=0.36, 95%CI=(0.29, 0.44), $P<0.0001$]。见图6。

(2)FEV1/FVC: 有3项研究^[16,21-22]报告了FEV1/FVC, 各研究间异质性较小 ($P=0.59, I^2=0$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图7。结果显示联合用药优于常规治疗, 差异有统计学意义 [MD=0.83, 95%CI=(0.66, 1.00), $P<0.0001$]。

2.4.4 炎症指标 (1)CRP: 8项研究^[9,11,15-18,20-21]报告了CRP, 各研究间存在异质性 ($P<0.0003, I^2=97$) 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示联合用药组优于常规治疗组, 差异具有统计学意义 [MD=-4.81, 95%CI=(-7.41, -2.20), $P<0.0001$]; CRP 异质性较大, 因此, 按照治疗疗程进行亚组分析, 结果显示, 异质性有所下降。亚组分析显示, 疗程7d组联合用药优于常规治疗 [MD=-5.61, 95%CI=(-9.82, -1.40), $P=0.009$]; 疗程10d组联合用药优于常规治疗 [MD=-6.10, 95%CI=(-9.39, -2.81), $P=0.0003$]; 疗程14d组联合用药优于常规治疗 [MD=-2.07, 95%CI=(-2.59, -1.56), $P<0.0001$]。见图8。

(2)PCT: 5项研究^[15,17-18,20,22]报告了PCT, 各研究间存在异质性 ($P<0.0001, I^2=98$) 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示试验组优于对照组, 差异具有统计学意义 [MD=-0.51, 95%CI=(-0.79, -0.23), $P=0.0004$]; PCT 异质性较大, 因此, 按照治疗疗程

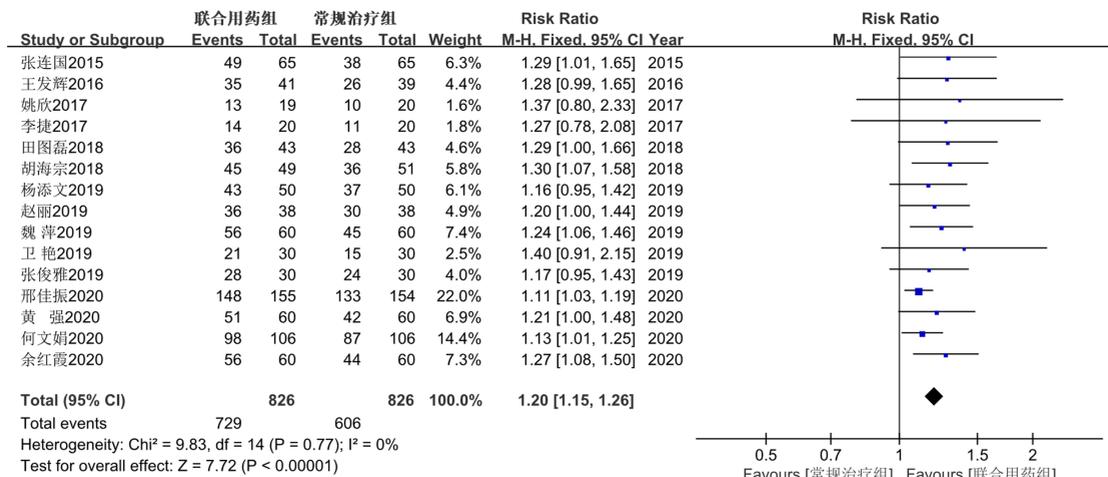


图3 两组总有效率的 Meta 分析森林图
Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in total effective rate between two groups

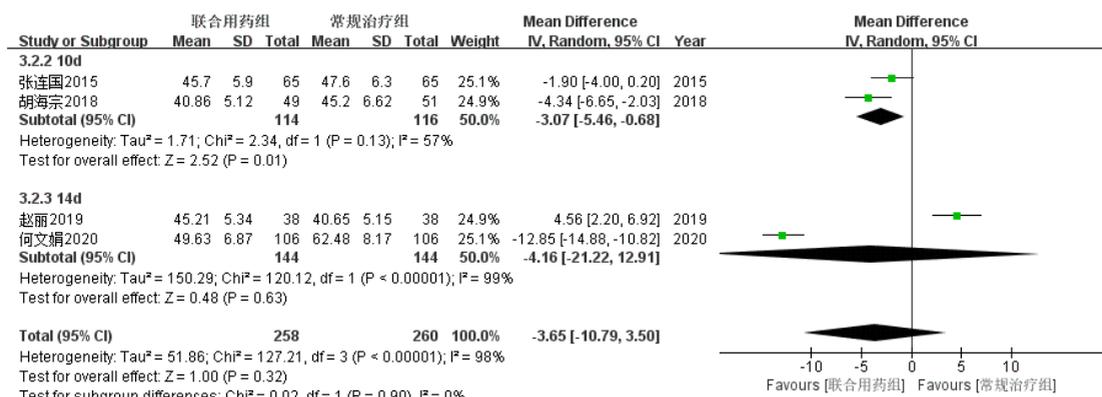


图4 pCO₂的Meta分析森林图
Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in pCO₂

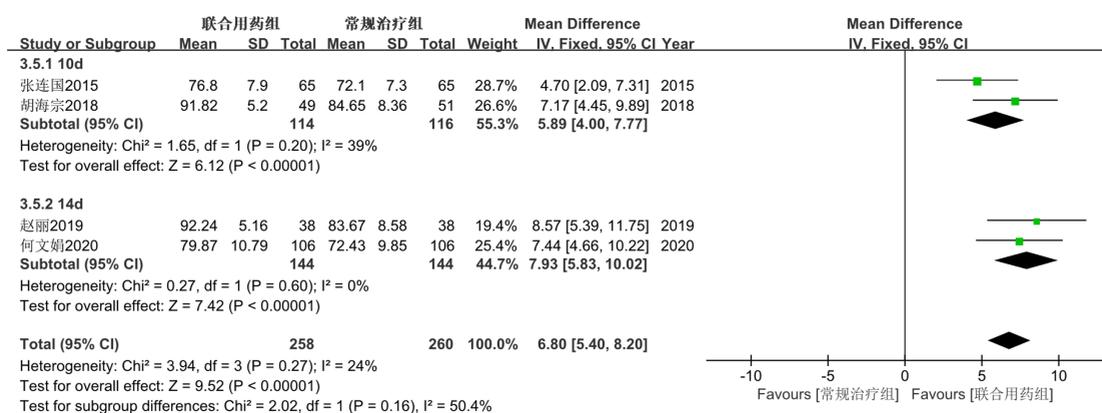


图5 pO₂的Meta分析森林图
Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in pO₂

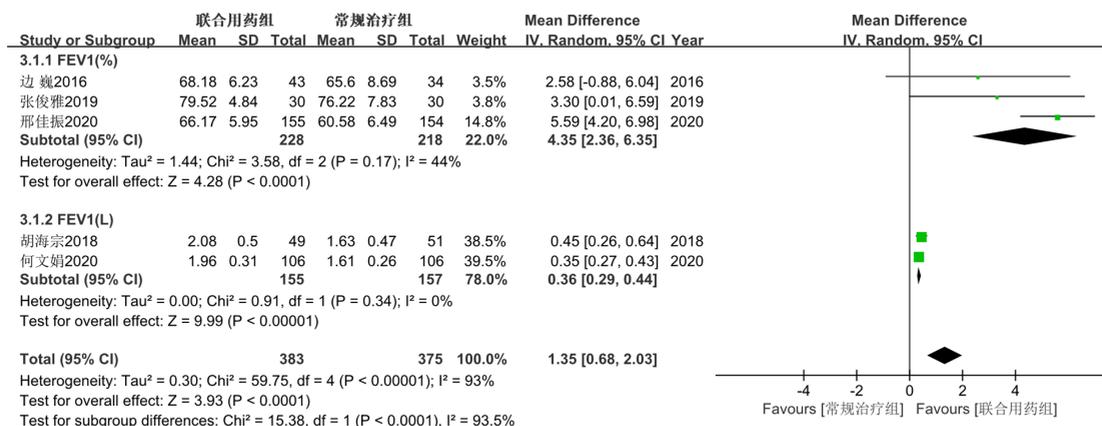


图6 FEV1的Meta分析森林图
Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in FEV1

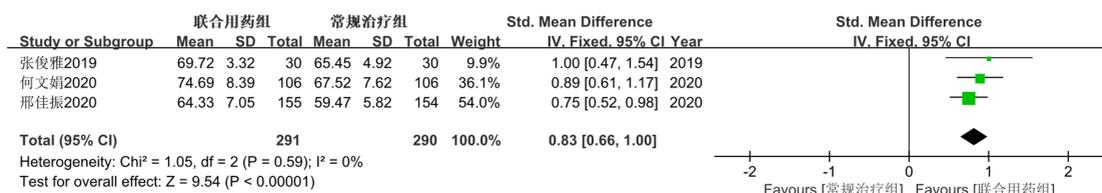


图7 FEV1/FVC的Meta分析森林图
Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in FEV1/FVC

进行亚组分析,结果显示,异质性有所下降。亚组分析显示,疗程7 d组联合用药优于常规治疗[MD=-0.64, 95%CI=(-1.22, -0.07), $P=0.03$],疗程10 d组联合用药优于常规治疗[MD=-0.22, 95%CI=(-0.31, -0.130), $P<0.000\ 01$];疗程14 d组联合用药优于常规治疗组[MD=-0.78, 95%CI=(-0.83, -0.73), $P<0.000\ 01$],见图9。

2.4.5 安全性评价 在纳入的16项研究中,有8项研究^[8,11-12,14,18-19,21-22]报告了试验组的不良反应,共19例,主要为胃肠道反应恶心、腹泻,个别患者出现皮疹、头痛、心动过速、震颤症状,停药及对症处理后患者恢复正常。2项研究^[15,17]报告了无不良反应发生,6项研究^[9-10,13,16,20,23]未提及不良反应。

2.5 发表偏倚

有15项研究^{[[8,10-23]}报告了临床有效率,通过漏斗图判定有效率是否存在发表偏倚,图片显示,纳入研究分布在漏斗图内基本对称,可认为存在偏倚可能性小。见图10。

3 讨论

3.1 疏风解毒胶囊辅助治疗AECOPD的依据

AECOPD据其临床症状属于中医“肺胀”“喘证”“痰饮”等疾病范畴,基本病机为久病肺虚,宿痰伏肺,肺气不能敛降。正虚不固,外邪侵袭是急性加重的重要诱因。外邪袭肺,肺失宣降,肺气郁闭,内生火热,痰热淤结,而引发以咳、喘、痰、热、瘀为主要病理表现。因此治疗上以止咳、平喘、清热、化

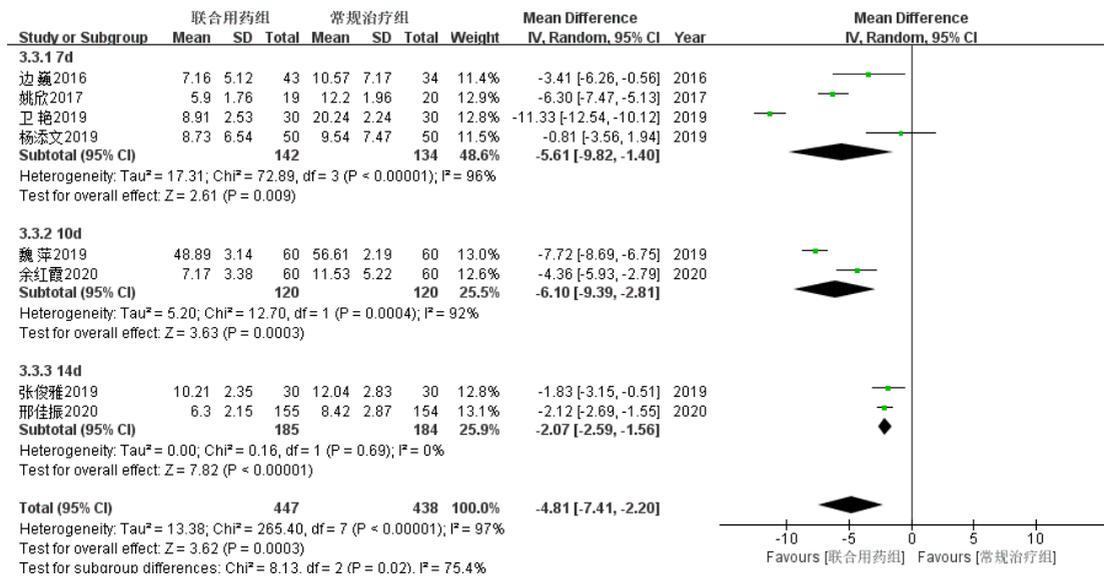


图8 CRP的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in CRP

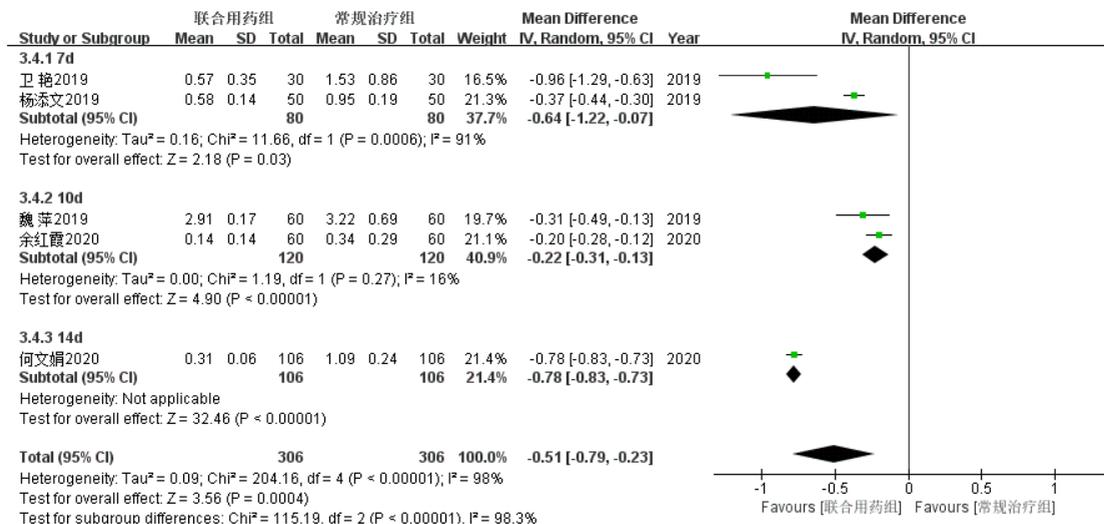


图9 PCT的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in PCT

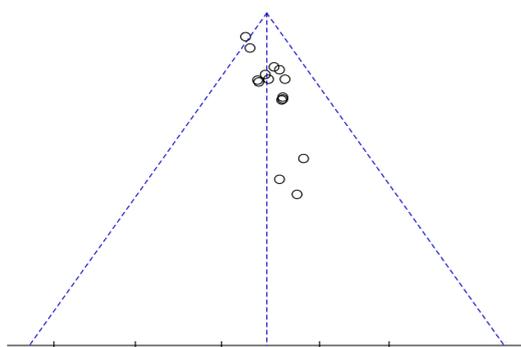


图 10 临床有效率倒漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of clinical effective rates

痰、祛瘀为治法^[24]。疏风解毒胶囊由8味中药组成,方中虎杖微苦、微寒,苦降泄热,能治肺热咳嗽,又能化痰止咳为君药;连翘、板蓝根清热解毒,既清外感之风热,又能解入里之邪热共为臣药;马鞭草有清热解毒活血散瘀之功效,败酱草辛散苦泄,能清热解毒,祛瘀排痰,柴胡辛苦,能疏散表里之热,疏肝解郁,芦根除烦止呕,生津止渴,能解邪热耗伤肺胃之津,共为佐药;甘草止咳化痰,调和诸药为使药。诸药相配,清热解毒、疏散肺热、止咳化痰、宣肺平喘、活血化瘀祛瘀。

临床治疗AECOPD患者以抗生素抗感染为主,但随着耐药菌感染的增加,常难以达到理想的疗效。疏风解毒胶囊通过多靶点、多途径作用,能改善患者发热、咳嗽、咳痰、气喘等症状。现代药理学研究表明疏风解毒胶囊有广谱抗病毒作用,特别是流感病毒、副流感病毒有明显的抑制作用^[25]。在大鼠模型的药理研究中显示具有免疫调节作用,调节淋巴细胞、白细胞、免疫球蛋白,同时对胸腺、脾脏、肺脏等免疫器官也有调节作用,减轻炎症反应,具有显著抗炎作用^[26]。能显著抑制大鼠模型炎症因子的产生,抑制致热性细胞因子发挥解热作用,降低大鼠体温^[27]。能显著降低模型大鼠血清中白细胞(WBC)、核因子 κ B(NF- κ B)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、缓激肽及环氧化酶2(COX-2)等炎症介质,发挥抗菌抗炎作用^[28]。因此常作为AECOPD患者的辅助治疗。

3.2 疗效与安全性分析

本研究对纳入的16篇文献,包括1753例AECOPD患者进行Meta分析,结果显示,联合用药能在一定程度上提高患者的总有效率、减轻患者临床症状、提升患者血气分析及肺功能指标、降低患者炎症指标(PCT、CRP)。证明联合应用疏风解毒胶囊辅助治疗AECOPD可以改善症状、减轻炎症反

应、缩短抗生素使用疗程、提升总体有效率。但CRP、PCT等结局指标异质性较大,亚组分析也未明显降低异质性,提示存在偏倚风险,降低了结局指标的可靠性。

在纳入的研究中,存在不良反应的报告,以胃肠道反应恶心、腹泻较为常见,给予对症处理后很快恢复,少数研究报道了皮疹、头痛、心动过速、震颤等不良反应,停药后患者症状消失。全部研究未有严重不良反应发生。提示疏风解毒胶囊安全性相对较高,不良反应轻微。但部分研究未报告不良反应情况,可能会对结果产生影响。建议在今后的临床研究中完善药物安全性监测及不良反应报告,同时提高药材的加工炮制,最大限度减少不良反应,提高用药安全。

3.3 本研究的局限及展望

研究存在一定的局限性,主要表现为以下7个方面:(1)纳入的文献质量较低,全部为中文文献,部分研究样本量偏小,增加了研究结果的异质性。(2)部分研究实行过程不规范,未提及随机及盲法,选择性报告结局指标,脱落患者较多。(3)部分研究治疗前后结局指标差异过大,各研究间相同结局指标差异大,研究者未客观评价结局指标,存在夸大结果的可能。(4)从疏风解毒胶囊的主治功效分析适用于痰热郁肺证的患者,纳入的研究均未提及患者的证型而选用疏风解毒胶囊,如果患者的证型与该药不相符合,势必影响临床疗效,甚至会给患者带来不良影响。应该对患者辨证纳入,以便更好提高药物疗效。(5)AECOPD属于急症,部分研究用药时间过长,可能加大不良反应发生率,建议用药时间应尽量控制在7~14d为佳。(6)AECOPD患者炎症指标是重要结局指标,有效率存在一定的主观性,研究中应采用更多反映炎症水平的客观结局指标,提高说服力。(7)在临床症状改善方面,可以纳入咳嗽消失时间、咳痰消失时间、慢阻肺呼吸困难评分等作为评价标准。以上存在的问题可能增加研究结果的异质性,降低Meta分析的评价等级,限制结论的推荐强度。故在今后的RCT研究时,应当扩大样本量、增加结局指标、规范研究过程,用严谨、规范的RCT研究评价疏风解毒胶囊的疗效,提高临床推荐等级。

综上所述,疏风解毒胶囊在抗炎、改善肺功能、改善血气、减轻患者症状方面对AECOPD有一定疗效。联合用药比单纯西医常规治疗更有益于AECOPD患者缓解病情,值得临床应用推广。但由

于本研究存在一定不足,仍需更多大样本、高质量、多中心的临床研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al, China Pulmonary Health Study Group. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [2] 胡国平, 钟南山, 冉丕鑫, 等. 中国的大气污染和COPD [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(2): 107-112.
Hu G P, Zhong N S, Ran P X, et al. Air pollution and COPD in China [J]. *Chin J Clin Thor Cardiovasc Surg*, 2016, 23(2): 107-112.
- [3] 潘蔚, 杜娟, 栾念旭. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发呼吸机相关性肺炎的危险因素分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(1): 135-137.
Pan W, Du J, Luan N X. Analysis of risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Pulmon Med*, 2017, 22(1): 135-137.
- [4] 欧强, 宁惠明. 疏风解毒胶囊在临床疾病治疗中的应用 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(10): 2539-2542.
Ou Q, Ning H M. Application of Shufeng Jiedu Capsules in the treatment of clinical diseases [J]. *World Tradit Chin Med*, 2017, 12(10): 2539-2542.
- [5] 中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Respiratory Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2013 Revised Edition) [J]. *Chin J Tuber Respir Dis*, 2013, 36(4): 255-264.
- [6] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版) [J]. *中医杂志*, 2012, 53(1): 80-84.
Pulmonary Disease Professional Committee of the Internal Medicine Branch of the Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Traditional Chinese Medicine (2011 Edition) [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2012, 53(1): 80-84.
- [7] Higgins J, Green S E. *Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention version 5.1.0. The cochrane Collaboration*, 2011 [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Fur Exp*, 2011(14): S38-S61.
- [8] 张连国, 李艳. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及营养指标影响 [J]. *北京医学*, 2015, 37(10): 974-976.
Zhang L G, Li Y. The effect of Shufeng Jiedu Capsule on the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and the effect of nutritional indicators [J]. *Beijing Med*, 2015, 37(10): 974-976.
- [9] 边巍, 鲁立文. 疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺病急性发作的临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(11): 2182-2184.
Bian W, Lu L W. Clinical observation of Shufeng Jiedu Capsule in treating acute attack of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2016, 25(11): 2182-2184.
- [10] 王发辉, 林石宁, 吴达会, 等. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者IL-8和TNF- α 的影响 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(11): 2171-2173.
Wang F H, Lin S N, Wu D H, et al. Effect of Shufeng Jiedu Capsule on IL-8 and TNF- α in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2016, 25(11): 2171-2173.
- [11] 姚欣, 曹林峰, 杨进, 等. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效评价 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1): 347-350.
Yao X, Cao L F, Yang F, et al. Evaluation of the curative effect of Shufeng Jiedu Capsule on chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation period [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2017, 32(1): 347-350.
- [12] 李捷, 杨进, 赵磊. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效评价 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11): 5243-5245.
Li J, Yang J, Zhao L. Evaluation of the curative effect of Shufeng Jiedu Capsule on chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation period [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2017, 32(11): 5243-5245.
- [13] 胡海宗, 熊浪, 杨三春, 等. 疏风解毒胶囊辅治慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(8): 961-962.
Hu Z H, Xiong L, Yang S C, et al. Observation on curative effect of Shufeng Jiedu Capsule in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Pract Tradit Chin Med*, 2018, 34(8): 961-962.
- [14] 田图磊, 荣令, 瞿香坤, 等. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期炎症调节作用及疗效观察 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(10): 1814-1816.
Tian T L, Rong L, Qu X K, et al. Effect of Shufeng Jiedu Capsules on inflammatory regulation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and observation of its curative effect [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2018, 27(10): 1814-1816.
- [15] 卫艳, 李贤英, 罗俊. 疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效评价 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(2): 320-322.
Wei Y, Li X Y, Luo J. Evaluation of the efficacy of

- Shufeng Jiedu Capsules in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2019, 28(2): 320-322.
- [16] 张俊雅, 徐升. 疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(3): 505-507.
- Zhang J Y, Xu S. Observation on curative effect of Shufeng Jiedu Capsule in treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2019, 28(3): 505-507.
- [17] 杨添文, 李梅华, 任朝凤, 等. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子的影响及安全性评价 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(10): 1824-1827.
- Yang T W, Li M H, Reng C F, et al. Effect of Shufeng Jiedu Capsule on inflammatory factors in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its safety evaluation [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2019, 28(10): 1824-1827.
- [18] 魏萍, 钱会, 王寸寸, 等. 疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(12): 2219-2220.
- Wei P, Qian H, Wang C C, et al. Clinical Observation of Shufeng Jiedu Capsule in treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2019, 28(12): 2219-2220.
- [19] 赵丽. 疏风解毒胶囊用于慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床评价 [J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(24): 163-164.
- Zhao L. Clinical evaluation of Shufeng Jiedu Capsules in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *China Mod Med Appl*, 2019, 13(24): 163-164.
- [20] 余红霞, 熊浪, 胡海宗, 等. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症指标的影响 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(1): 61-63.
- Yu H X, Xiong L, Hu Z H, et al. Effect of Shufeng Jiedu Capsules on Inflammatory Indexes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Acute Exacerbation [J]. *Mod Dist Edu Chin Med*, 2020, 18(1): 61-63.
- [21] 邢佳振, 房颖, 张许萌. 疏风解毒胶囊联合特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(2): 285-290.
- Xing J Z, Fang Y, Zhang X M. Clinical study of Shufeng Jiedu capsule combined with terbutaline in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Mod Med Clin*, 2020, 35(2): 285-290.
- [22] 何文娟, 袁雨来, 敖素华. 疏风解毒胶囊联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对SAA、L-1 β 、PCT水平影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(4): 252-255.
- He W J, Yuan Y L, Ao S H. The efficacy of Shufeng Jiedu capsule combined with salmeterol in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its effect on SAA, L-1 β and PCT levels [J]. *China J Tradit Chin Med*, 2020, 38(4): 252-255.
- [23] 黄强. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清IL-6、 α_1 -AT水平的影响 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2020, 4(17): 66-67.
- Huang Q. Effects of Shufeng Jiedu Capsules on serum IL-6 and α_1 -AT levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Electr J Mod Med Health Res*, 2020, 4(17): 66-67.
- [24] 晋发, 张晓娟, 阿丽亚, 等. 苇茎汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性加重期炎症因子和免疫因子影响机制的研究 [J]. *中华中医药学刊*: 1-7. [2021-04-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20201202.1711.040.html>.
- Jin F, Zhang X J, A L Y, et al. Study on the influence mechanism of Weichang Decoction on inflammatory factors and immune factors in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Tradit Chin Med*: 1-7. [2021-04-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20201202.1711.040.html>.
- [25] 鲍岩岩, 高英杰, 时宇静, 等. 疏风解毒胶囊广谱抗病毒功效研究 [J]. *新中医*, 2019, 51(12): 5-8.
- Bao Y Y, Gao Y J, Shi Y J, et al. Study on the broad-spectrum antiviral efficacy of Shufeng Jiedu Capsules [J]. *New Chin Med*, 2019, 51(12): 5-8.
- [26] 马莉, 黄妍, 侯衍豹, 等. 疏风解毒胶囊免疫调节作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(9): 1763-1768.
- Ma L, Huang Y, Hou Y B, et al. Study on the immune regulation mechanism of Shufeng Jiedu capsules [J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(9): 1763-1768.
- [27] 刘静, 马莉, 陆洁, 等. 疏风解毒胶囊解热作用机制研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(12): 2040-2043.
- Liu J, Ma L, Lu J, et al. Study on the antipyretic mechanism of Shufeng Jiedu Capsules [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2016, 47(12): 2040-2043.
- [28] 马莉, 黄妍, 侯衍豹, 等. 疏风解毒胶囊对大鼠肺炎模型的抗炎机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(19): 4591-4595.
- Ma L, Huang Y, Hou Y B, et al. Study on anti-inflammatory mechanism of Shufeng Jiedu Capsule on rat model of pneumonia [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(19): 4591-4595.

[责任编辑 李红珠]