

【循证研究】

桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎有效性与安全性的Meta分析

石 威^{1,2}, 李 磊¹, 赵锐恒³, 吕玲玲¹, 王金凤¹, 金 鑫¹, 邹德宝¹, 姜红江^{1,2*}

1. 山东省文登整骨医院, 山东 威海 264400

2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012

3. 北京中医药大学, 北京 100029

摘要: **目的** 评价桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎(GA)的有效性与安全性。**方法** 通过检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、PubMed、Embase、Web of Science和Cochrane Library等中英文数据库,检索时间为建库至2022年6月桂枝芍药知母汤治疗GA的随机对照试验(RCT)。由2位研究员独立对文献进行筛选、提取数据和质量评价后,运用RevMan 5.3和Stata 14软件进行Meta分析。**结果** 共纳入12项RCTs,包括1 142例患者,其中对照组(常规治疗)570例、试验组(常规治疗联合桂枝芍药知母汤)572例。Meta分析结果显示,与对照组比较,试验组临床有效率更高[RR=1.19, 95%CI (1.14, 1.25), $P<0.000\ 01$],尿酸显著降低[MD=-89.36, 95%CI (-153.66, -25.05), $P=0.006$],明显改善红细胞沉降率[MD=-4.84, 95%CI (-6.68, -2.99), $P<0.000\ 01$],明显降低C-反应蛋白水平[MD=-2.14, 95%CI (-3.19, -1.09), $P<0.000\ 01$],明显改善白细胞介素-6水平[MD=4.39, 95%CI (1.27, 7.52), $P=0.006$],明显降低不良反应[RR=0.26, 95%CI (0.16, 0.41), $P<0.000\ 01$]。敏感性分析提示研究结果具有较好的可靠性和稳定性。**结论** 桂枝芍药知母汤治疗GA临床疗效显著且安全性好。但文献数量少、质量偏低,仍需更多高质量、多中心、大样本的RCTs加强证据强度。

关键词: 桂枝芍药知母汤; 痛风性关节炎; 有效性; 安全性; Meta分析

中图分类号: R286.7; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)10-2095-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.022

Meta-analysis of efficacy and safety of Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction in treatment of gouty arthritis

SHI Wei^{1,2}, LI Lei¹, ZHAO Ruiheng³, LÜ Lingling¹, WANG Jinfeng¹, JIN Xin¹, ZOU Debao¹, JIANG Hongjiang^{1,2}

1. Shandong Wendeng Osteopathic Hospital, Weihai 264400, China

2. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China

3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction in the treatment of gouty arthritis (GA). **Methods** Data were electronically searched from CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP, PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane Library from establishment of the database to June 2022 for randomized controlled trials of Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction in treatment of GA. Two researchers independently screened, extracted data and assessed the quality of the literature, and used RevMan 5.3 and Stata 14 software for Meta-analysis. **Results** A total of 12 RCTs were included into the study, including 1 142 patients, which 570 cases in control group (conventional western medicine treatment) and 572 cases in experimental group (conventional treatment combined with Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction). Meta-analysis results showed that compared with

收稿日期: 2022-07-06

基金项目: 国家中医药管理局基于中医药循证能力建设项目(国中医药科技中医便函[2019]130号);威海市中医药科技项目(2022I-1);威海市第四批中医重点专科建设项目(威卫办[2019]87号)

第一作者: 石 威(1993—),男,硕士,医师,研究方向为骨与关节疾病的诊治。E-mail: 1016390208@qq.com***通信作者:** 姜红江(1971—),男,博士,主任医师、教授,研究方向为骨与关节疾病的诊治。E-mail: boneman@163.com

control group, experimental group had a higher clinical response rate [RR = 1.19, 95%CI (1.14, 1.25), $P < 0.000\ 01$], and a significant decrease in serum uric acid [MD = -89.36, 95%CI (-153.66, -25.05), $P = 0.006$], significantly improved blood cell sedimentation rate [MD = -4.84, 95%CI (-6.68, -2.99), $P < 0.000\ 01$], significantly decreased C-reactive protein level [MD = -2.14, 95%CI (-3.19, -1.09), $P < 0.000\ 01$], significantly improved IL-6 level [MD = 4.39, 95%CI (1.27, 7.52), $P = 0.006$], and significantly reduced adverse events [RR = 0.26, 95%CI (0.16, 0.41), $P < 0.000\ 01$]. Sensitivity analysis indicated that the research results had good reliability and stability. **Conclusion** Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction in treatment of GA has significant clinical efficacy and good safety. However, the number and quality of the literature are small, and more high-quality, multi-center, and large-sample RCTs are still needed to strengthen the evidence.

Key words: Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction; gouty arthritis; efficacy; safety; Meta-analysis

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是由于血液中尿酸浓度达到饱和,尿酸盐结晶析出,沉积在关节及周围组织中所导致的炎症性关节炎疾病,主要特征是关节剧痛、红肿、活动受限^[1]。流行病学调查显示,中国GA患者发病率为0.86%~2.20%,男女患病比例约20:1,且呈逐年上升趋势^[2]。由于GA反复发作、迁延难愈导致关节畸形甚至残疾,严重影响患者的身体健康和生活质量^[3]。近年来,临床上使用非甾体类抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素或秋水仙碱治疗GA^[4]。然而,NSAIDs的长期使用会增加心血管系统患病风险^[5]、秋水仙碱会引发肾脏毒性反应^[6]、糖皮质激素会加重糖尿病和高脂血症的发生^[7]。因此,寻找治疗GA的治疗药物及补充和替代疗法成为临床上亟需解决的问题。

中医药在临床防治疾病方面有独特的优势,桂枝芍药知母汤为经典名方,具有祛风除湿、通络止痛、清热的功效,临床上用于各种痹证的治疗,如类风湿性关节炎、GA等^[8]。虽然目前使用桂枝芍药知母汤治疗GA的临床研究较多,但研究的样本量不等、观察指标不一致,尚缺乏桂枝芍药知母汤治疗GA的系统评价。本研究旨在运用Meta分析方法评价桂枝芍药知母汤治疗GA的有效性和安全性,以期为该药治疗GA提供可靠的医学证据,同时为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 桂枝芍药知母汤治疗GA的临床随机对照试验(RCT),语种不限。

1.1.2 研究对象 明确诊断为GA的患者,性别、年龄、病程等不限。西医诊断符合《美国风湿病学会痛风治疗指南》^[9]制定的相关标准;中医诊断符合《痛风的诊断依据、证候分类、疗效评定》^[10]中的GA诊断标准。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规化学药治疗,试验组在对照组基础上加用桂枝芍药知母汤干预。

1.1.4 评价指标 (1)临床有效率^[10],治愈:症状、体征消失,实验室指标正常;好转:症状、体征减缓,实验室指标有改善;未愈:症状、体征及实验室指标无变化;总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数;(2)血尿酸水平;(3)红细胞沉降率;(4)C-反应蛋白;(5)白细胞介素-6(IL-6);(6)不良反应。

1.2 文献排除标准

(1)非临床研究:如动物实验、细胞研究等;(2)原始资料缺失或数据不完整的文献;(3)重复发表的文献;(4)综述、试验方案设计等;(5)非RCT、病例报告、单臂试验等。

1.3 检索策略

检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 中英文数据库,检索时限为建库以来至2022年6月30日。采用主题词和自由词相结合的方式检索,中文检索词为痛风性关节炎、痛风、桂枝芍药知母汤、桂芍知母汤、桂枝芍药知母、随机对照试验;英文检索词为gouty arthritis (GA)、Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction、Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction、Guizhi-Shaoyao-Zhimu、Guishaozhimu、randomised controlled trial (RCT)。

1.4 文献筛选和数据提取

根据纳排标准,由2位研究人员独立对文献进行筛选,若对同一篇文献的意见有分歧,则由第3位研究人员进行判定。对纳入的文献进行信息提取,由1名研究人员制作统一的数据表格,再交由另一名研究人员审核校对。数据提取表包括以下信息:第一作者、发表年份、纳入病例数、性别、平均年龄、干预措施、疗程、结局指标和不良反应情况。

1.5 纳入文献的质量评价

根据Cochrane评价工具^[11]进行文献质量评价。评价考察指标包括随机方法、分配隐藏、对研究者

和受试者施盲、对结果评价者施盲、结果数据完整性、选择性报告和其他偏倚7个方面,每个考察指标根据纳入文献作出“高风险”“不清楚风险”“低风险”3个维度的判断。

1.6 统计分析

运用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。二分类资料采用比值比(RR)表示,连续性变量资料采用均数差(MD)表示,均以各自的95%可信区间(95%CI)表示。采用 I^2 检验进行异质性检验,若 $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$,表明各研究间同质性较好,采用固定效应模型分析;若 $P\leq 0.1$ 或 $I^2>50\%$,表明各研究间异质性较大,采用随机效应模型计算分析。采用 Stata 14 软件对临床总有效率进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索,共获得文献106篇,其中CNKI 33

篇、万方数据库33篇、CBM 27篇、VIP 12篇、PubMed 1篇。借助Endnote X 9.2软件排除重复文献67篇,再由2位研究人员独立阅读标题和摘要后排除动物实验9篇、综述类2篇、不符合干预措施11篇,阅读全文后排除不符合干预措施4篇、数据不全1篇,最后纳入12篇RCTs^[12-23],共1 142例患者,其中对照组570例、试验组572例。对照组给予常规化学药口服治疗,试验组在对照组治疗基础上口服桂枝芍药知母汤,每日1剂、早晚分次服用。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入12项RCTs^[12-23]中,有6项研究^[13,15-16,18,20,22]采用随机数字表法,评为“低风险”,其他研究仅说明“随机”,评为“不清楚风险”;所有研究均未提及分配隐藏和盲法,评为“不清楚风险”;有1项研究^[15]未报道脱落和退出原因,评为“高风险”,其他研究

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic characteristics of included literature

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	干预措施	疗程/周	结局指标
		男	女				
计康 ^[12]	对照	26	23	54.34±2.27	依托考昔120 mg,每日1次	2	①②③④
2021	试验	25	24	54.29±2.21	+桂枝芍药知母汤150 mL,每日2次		
黄锦庆 ^[13]	对照	26	24	45.55±6.54	双氯芬酸钠100~150 mg,每日1次	1个月	①⑤
2021	试验	28	22	44.52±6.53	+桂枝芍药知母汤100 mL,每日2次		
朱慧敏 ^[14]	对照	40	5	45.7±6.31	秋水仙碱1 mg+塞来昔布200 mg,每日2次	1	①②③④⑤⑥
2019	试验	39	6	40.04±8.53	+桂枝芍药知母汤200 mL,每日2次		
李建 ^[15]	对照	69		55.5±9.7	别嘌醇100 mg,每日3次	6个月	①②⑤
2018	试验	71		56.7±8.4	+桂枝芍药知母汤200 mL,每日2次		
陈亮 ^[16]	对照	30	16	42.6±11.5	非布司他40 mg,每日1次	12	②⑥
2018	试验	29	17	43.9±12.1	+桂枝芍药知母汤,每日2次		
罗文 ^[17]	对照	16	18	54.5±3.2	塞来昔布0.2 g,每日1次	4	①②③④
2017	试验	20	14	56.1±3.5	+桂枝芍药知母汤,每日2次		
区洁新 ^[18]	对照	17	18	46.06±2.17	双氯芬酸钠75 mg,每日1次	1	①
2016	试验	18	17	45.38±2.11	+桂枝芍药知母汤150 mL,每日2次		
宋迎红 ^[19]	对照	17	10	48.5±6.3	秋水仙碱0.5 mg,每日2次	1	①②
2015	试验	19	8	48.4±6.2	+桂枝芍药知母汤100 mL,每日2次		
王颂歌 ^[20]	对照	36	4	44.8±7.2	塞来昔布0.2 g,每日1次	1个月	①②③④
2015	试验	35	5	45.1±7.3	+桂枝芍药知母汤,每日2次		
何力 ^[21]	对照	31	14	45.78±16.21	碳酸氢钠1 g,每日3次+秋水仙碱0.5 mg,每日2次	2	①②③④
2015	试验	34	11	46.36±15.34	+桂枝芍药知母汤,每日2次		
罗伟奇 ^[22]	对照	84	6	44.6±5	秋水仙碱0.5 mg,每日3次+碳酸氢钠3 g,每日1次	2	①②⑤
2015	试验	82	8	45.2±4.7	+桂枝芍药知母汤,每日2次		
胡阳广 ^[23]	对照	34	6	44.8±5.3	秋水仙碱0.5 mg,每日3次	2	①⑥
2013	试验	32	8	44.5±5.1	+桂枝芍药知母汤100 mL,每日2次		

①-总有效率;②-血尿酸;③-红细胞沉降率;④-C-反应蛋白;⑤-不良反应;⑥-IL-6

①-total efficiency; ②-uric acid; ③-erythrocyte sedimentation rate; ④-C-reactive protein; ⑤-adverse reactions; ⑥-IL-6

数据完整,评为“低风险”;所有研究未有选择性报道,评为“低风险”;纳入的所有研究均无法判断存在其他偏倚风险,评为“不清楚风险”。文献的质量偏倚风险评估结果见图1、2。

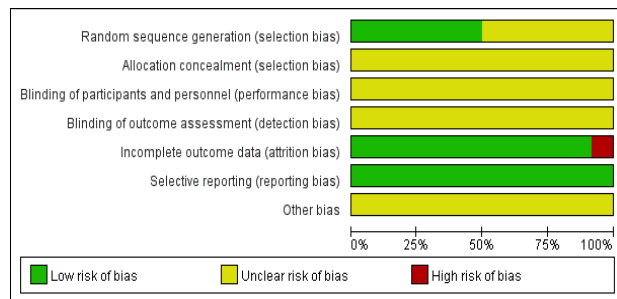


图1 纳入文献的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included literature

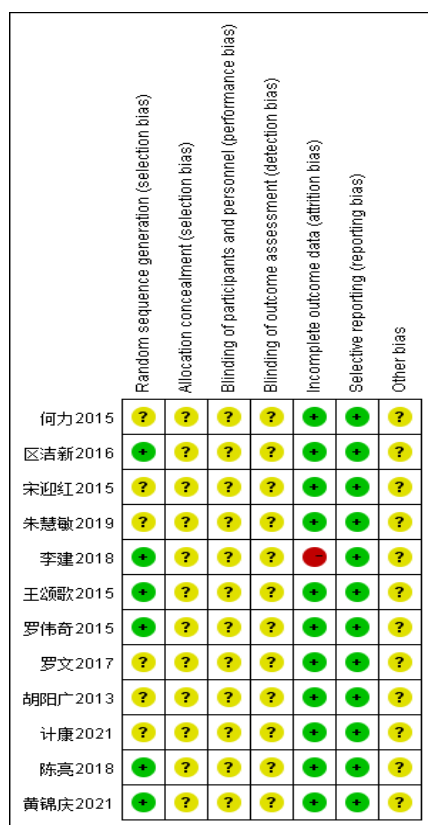


图2 纳入文献的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

2.3 Meat分析结果

2.3.1 总有效率 纳入的11项研究^[12-15,17-23]对总有效率进行了评价,共涉及1 050例患者。异质性检验($P=0.93, I^2=0$)显示各研究间无异质性,故采用固定效应模型进行分析,见图3。结果显示 $[RR=1.19, 95\%CI(1.14, 1.25), P<0.000 01]$,表明试验组与对照组相比,临床总有效率明显改善,差异具有统计学意义。

2.3.2 血尿酸 共纳入9项研究^[12,14-17,19-22]对血尿酸进行了评价,涉及892例患者。异质性检验($P<0.000 01, I^2=99\%$)显示各研究间存在显著异质性,故采用随机效应模型进行分析,见图4。结果显示 $[MD=-89.36, 95\%CI(-153.66, -25.05), P=0.006]$,表明与对照组比较,试验组患者血尿酸水平明显降低,差异具有统计学意义。异质性可能来源于疗程不同:7项研究^[12,14,17,19-22]疗程在1周~1个月,1项研究^[16]疗程为12周,1项研究^[15]疗程为6个月,因纳入研究数量较少,故未做亚组分析。

2.3.3 红细胞沉降率 共纳入5项研究^[12,14,17,20-21]对红细胞沉降率进行了评价,共涉及426例患者。异质性检验($P=0.43, I^2=0$)显示各研究间无异质性,故采用固定效应模型进行分析,见图5。结果显示 $[MD=-4.84, 95\%CI(-6.68, -2.99), P<0.000 01]$,表明与对照组比较,试验组患者红细胞沉降率水平明显改善,差异具有统计学意义。

2.3.4 C-反应蛋白 共纳入5项研究^[12,14,17,20-21]对C-反应蛋白进行了评价,涉及426例患者。异质性检验($P=0.37, I^2=6\%$)显示各研究间无异质性,故采用固定效应模型进行分析,见图6。结果显示 $[MD=-2.14, 95\%CI(-3.19, -1.09), P<0.000 01]$,表明与对照组比较,试验组患者C-反应蛋白水平明显降低,差异具有统计学意义。

2.3.5 IL-6 共纳入3项研究^[14,16,23]对IL-6进行了评价,涉及262例患者。异质性检验($P=0.08, I^2=61\%$)显示各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行分析,见图7。结果显示 $[MD=4.39, 95\%CI(1.27, 7.52), P=0.006]$,表明与对照组比较,试验组患者IL-6水平明显改善,差异具有统计学意义。异质性可能来源于对照组使用的化学药不同:1项研究^[16]使用非布司他,其余2项研究使用秋水仙碱,因纳入研究数量较少,故未做亚组分析。

2.3.6 不良反应 12项研究中,4项研究^[13-15,22]报告了不良反应情况,对照组不良反应发生率为12.98%、试验组为3.32%,主要表现为恶心、呕吐、腹泻、口腔溃疡、皮疹等症状(表2),其余研究未见不良反应。异质性检验($P=0.82, I^2=0$)显示各研究间无异质性,故采用固定效应模型进行分析,见图8。结果显示 $[RR=0.26, 95\%CI(0.16, 0.41), P<0.000 01]$,表明试验组与对照组比较可降低不良反应事件的发生,差异具有统计学意义。

2.4 发表偏倚和敏感性分析

选取总有效率绘制漏斗图进行发表偏倚评估,

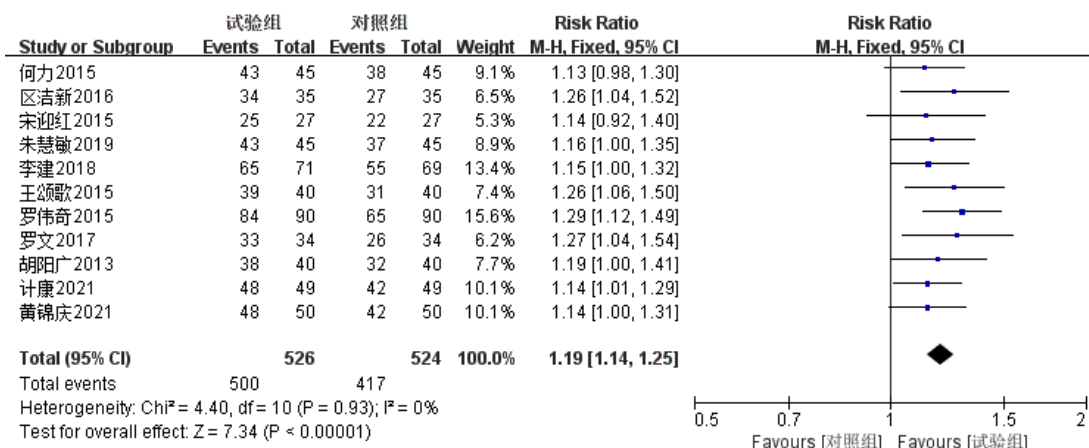


图3 总有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in total efficiency

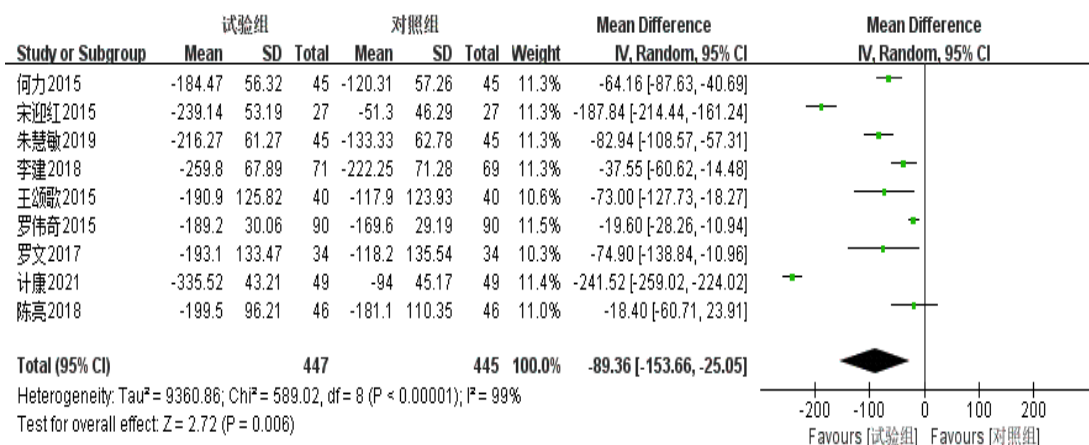


图4 血尿酸的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in blood uric acid

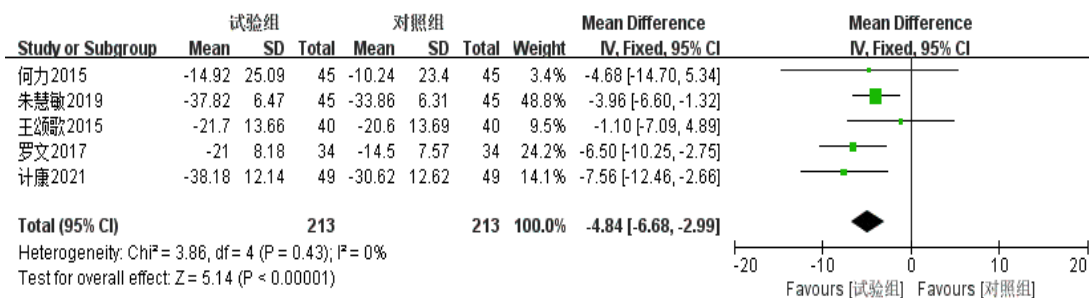


图5 红细胞沉降率的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in erythrocyte sedimentation rate

结果显示纳入的各项研究分布在纵坐标轴的两侧,但是坐标轴两侧点的数量、位置呈不完全对称,提示可能存在发表偏倚,见图9。

运用Stata软件对临床总有效率进行敏感性分析,采用逐一排除法对总有效率的合并效应量进行检验,结果提示合并效应量并未发生明显变化,说明本次研究结果具有较好的可靠性、稳定性,本研究结果比较可靠。

3 讨论

3.1 本研究的选题依据

中医学将GA归属于“痹证”“热痹”的范畴,多因过食膏粱厚味,致脾肾气虚、湿热浊毒内生;或因先天禀赋不足,外感邪气,日久凝滞为湿热浊瘀^[24]。其病机为脾肾不足,湿热浊瘀痹阻经脉,病位在关节、筋骨、肌肉,治疗上以补益脾肾、清热泄浊化瘀为总则^[25-26]。

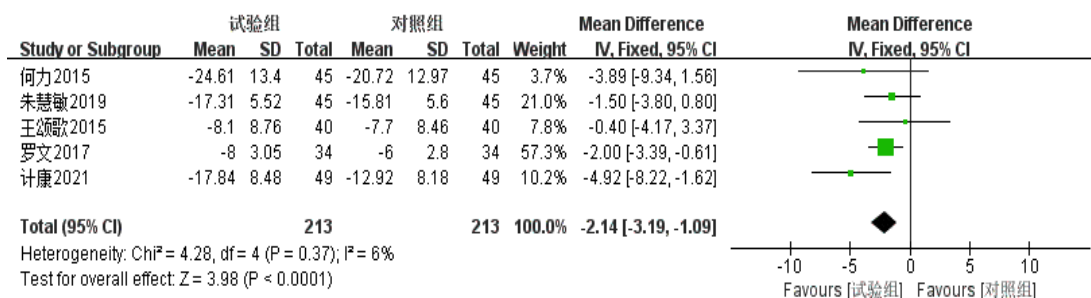


图6 C-反应蛋白的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in C-reactive protein

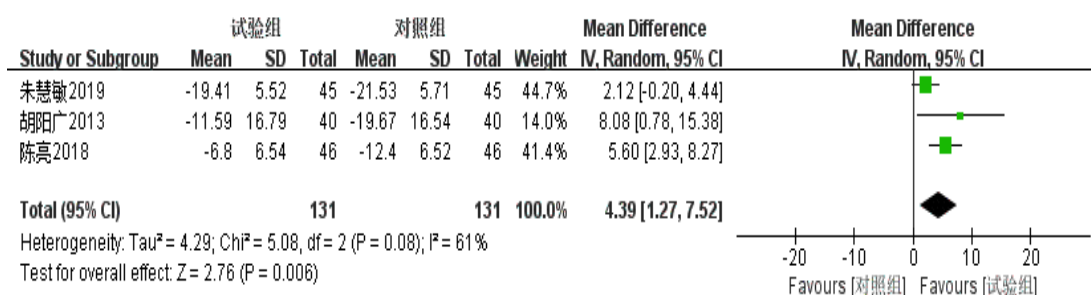


图7 IL-6的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in IL-6

表2 不良反应表现

Table 2 Performance of adverse reactions

组别	皮疹/例	恶心、呕吐、腹泻等消化道症状/例	肝功能损害/例	血常规异常/例	口腔溃疡/例	不良反应率/%
对照	11	54	3	4	2	12.98
试验	1	17	0	0	1	3.32

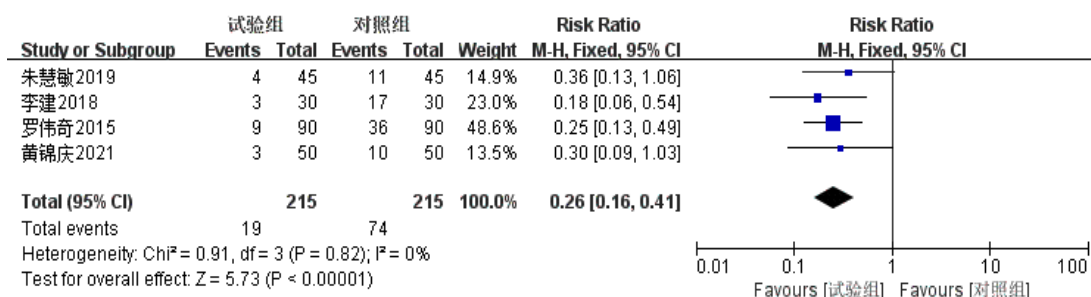


图8 不良反应的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis forest plot in adverse events

痛风是慢性炎症性疾病,其致病机制是尿酸盐晶体激活炎性小体释放促炎细胞因子而引起炎症。桂枝芍药知母汤组成为桂枝、芍药、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风、附子,现代药理研究表明以上中药均具有抗炎作用,其中桂枝、芍药、甘草、防风、附子和生姜还具有镇痛作用。麻黄的提取成分麻黄多糖通过Toll样受体4(TLR4)信号通路抑制炎症因子的释放,从而在治疗关节炎中发挥作用^[27]。色原酮类是防风的主要活性化合物,实验证明色原酮

类化合物具有抗炎、镇痛和解热的效果^[28];Kong等^[29]研究发现其通过降低核转录因子- κ B(NF- κ B)蛋白水平来抑制磷酸化氨基末端蛋白激酶(p-JNK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)和磷酸化p38(p-p38)表达,达到减轻关节炎模型大鼠炎症的作用。白术的化学成分白术内酯I、III能够抑制白细胞介素-6的表达而具有抗炎活性^[30]。附子的化学成分去甲乌药碱通过上调磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/红系衍生的核转录相关因子2(PI3K/Akt/

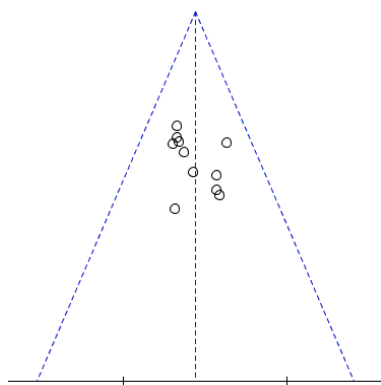


图9 总有效率漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of total efficiency

Nrf2)信号通路,抑制半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、半胱氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)的表达,起到抑制小鼠关节炎模型的作用^[31];此外,有实验表明乌头根多糖能够抑制小鼠神经病理性疼痛^[32]。知母的活性成分芒果苷通过NF- κ B抑制炎症巨噬细胞而起到抗炎作用^[33]。甘草主要活性成分甘草查耳酮F通过调控p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路减轻炎症^[34]。吴玲芳等^[35]发现芍药与甘草协同使用能够发挥抗炎、解痉镇痛的作用。姜辣素为生姜的主要化学成分,其中的6-姜酚可能通过抑制磷酸二酯酶4(PDE4)蛋白的表达达到抗炎效果^[36],姜酮能激活辣椒素(TRPV-1)通道起到镇痛作用^[37]。叶铁林等^[38]发现桂枝、芍药、生姜、甘草4药合用具有较强的抗炎、镇痛之效。

桂枝芍药知母汤的组成在有效性方面有现代药理研究依据,同时有研究证实桂枝芍药知母汤通过NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)信号通路降低GA模型大鼠滑膜组织中NLRP3炎症小体,抑制炎症细胞因子IL-6的表达,进而减轻炎症反应^[39]。因此,可以运用桂枝芍药知母汤作为补充和替代疗法用于GA的治疗。桂枝芍药知母汤治疗GA的临床RCTs较多,但缺少系统评价。

3.2 Meta分析的结果分析

本研究Meta分析结果显示试验组患者与对照组患者比较可显著提高临床有效率,明显改善GA患者的血尿酸、红细胞沉降率、C-反应蛋白、IL-6水平,表明桂枝芍药知母汤能显著改善患者痛风炎症因子指标,有利于患者预后。这可能是桂枝芍药知母汤发挥了抗炎、镇痛的作用。

吴剑静等^[40]研究表明桂枝芍药知母汤结合微针刀治疗急性GA也取得了显著作用,未发生明显的不良反应,说明中医药辅助治疗GA临床效果明

显。此外,红细胞沉降率和C-反应蛋白是痛风临床评估的重要指标,桂枝芍药知母汤可以使其恢复到正常水平,证明桂枝芍药知母汤用于治疗GA具有较好的临床疗效^[41]。

在安全性方面,本研究结果表明试验组与对照组比较,能够降低不良反应的发生率,提示桂枝芍药知母汤治疗GA具有良好的安全性。文献中报道的不良反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻、口腔溃疡、皮疹等症状,患者均可以耐受,不影响治疗。

以上证据表明,在常规治疗的基础上加用桂枝芍药知母汤治疗GA能够降低炎症因子,控制痛风的炎症反应,具有更显著的临床疗效和安全性。

3.3 本研究的局限性

本研究纳入的12篇RCTs均遵从严格的纳入与排除标准,保证研究间良好的同质性,但仍存在一定的局限性。(1)纳入的12项研究质量不高,均未报道分配隐藏和盲法,这可能是由于中医基于辨证论治个性化治疗的特殊性,在临床中很难进行全盲设计。(2)纳入的12项研究均仅限于国内的单中心RCTs,缺少国外研究,结论外推困难且存在种族偏倚风险。(3)12项研究的样本量均较小,样本量缺少估算依据,从而导致检验效率降低;同时干预周期较短,无法评估长期治疗效果,可能会影响结论的可靠性。(4)部分研究发现试验设计、实施和结果测量欠规范,可能会降低研究质量,如部分研究在“随机方法”方面仅提及“随机”,并未具体说明随机分组的方法,难以确定其合理性。(5)对照组用药存在差异,12项研究中用了6种化学药,而且用药的剂量、疗程也有差异,致使有些指标的异质性较高。因此,希望未来的临床试验在试验设计方面要更严谨,开展多中心、大样本和高质量的RCT,为临床用药提供有力支持。

综上,桂枝芍药知母汤治疗GA具有较好的临床疗效和安全性,可改善患者的血尿酸、红细胞沉降率、C-反应蛋白、IL-6水平。但受本研究纳入文献的证据强度局限,可能对Meta分析评价存在一定的影响,故仍然需要更多设计严格的、多中心的、大样本的RCTs研究对桂枝芍药知母汤治疗GA的有效性和安全性进行强有力的证据支持,从而更好地指导临床合理用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高

- 尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.
- Multi-Disciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Its Related Diseases. Chinese multi-disciplinary consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and its related diseases [J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(3): 235-248.
- [2] 中华中医药学会风湿病分会. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2021, 42(14): 1276-1288. Chinese Society of Traditional Chinese Medicine Rheumatology Branch. Guideline for diagnosis and treatment of gout and hyperuricemia based on the combination of disease and syndromes [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 42(14): 1276-1288.
- [3] Stamp L K, Dalbeth N. Prevention and treatment of gout [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(2): 68.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13. Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China (2019) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(1): 1-13.
- [5] 李树冬, 谢芳, 刘永利, 等. 口服中成药治疗痛风性关节炎的网状Meta分析 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3980-3993. Li S D, Xie F, Liu Y L, et al. Network Meta-analysis of oral Chinese patent medicine in treatment of gouty arthritis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(13): 3980-3993.
- [6] 蒋启鑫, 李石林, 杨再芸, 等. 急性秋水仙碱中毒患者的救治经验分享 [J]. 中国危重病急救医学, 2020, 32(12): 1526-1529. Jiang Q X, Li S L, Yang Z Y, et al. Experience sharing on treatment of an acute colchicine poisoning patient [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(12): 1526-1529.
- [7] 王雯雯, 吴华香. 国内外痛风诊疗指南的比较与解析 [J]. 浙江医学, 2018, 40(16): 1775-1778. Wang W W, Wu H X. Comparison and analysis of gout diagnosis and treatment guidelines at home and abroad [J]. Zhejiang Med J, 2018, 40(16): 1775-1778.
- [8] 范永升, 姜德友. 金匱要略 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 71. Fan Y S, Jiang D Y. *Synopsis of the Golden Chamber* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 71.
- [9] Fitzgerald J D, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout [J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(6): 879-895.
- [10] 国家中医药管理局. 痛风的诊断依据、证候分类、疗效评定: 中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.194) [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3): 224. National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnostic basis, syndrome classification and curative effect evaluation of gout: Standard for Diagnosis and curative Effect of Internal Diseases and Syndroms of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China (ZY/T001.194) [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2017, 19(3): 224.
- [11] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [12] 计康, 卢永屹. 桂枝芍药知母汤加减治疗寒湿痹阻型痛风急性期患者对其VAS评分、UA、CRP、ESR水平的改善情况 [J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(20): 56-59. Ji K, Lu Y Y. Improvement of VAS score, UA, CRP and ESR in patients with acute gout of cold and dampness syndrome treated by with Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction [J]. J Med Forum, 2021, 42(20): 56-59.
- [13] 黄锦庆. 桂枝芍药知母汤加减结合针灸治疗急性痛风性关节炎及对关节肿胀改善程度影响分析 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(1): 65-66. Huang J Q. Analysis of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction combined with acupuncture and moxibustion in the treatment of acute gouty arthritis and its effect on the improvement of joint swelling [J]. Inn Mong J Tradit Chin Med, 2021, 40(1): 65-66.
- [14] 朱慧敏. 桂枝芍药知母汤加味辨治风寒湿痹型急性痛风性关节炎45例 [J]. 河南中医, 2019, 39(40): 508-511. Zhu H M. Forty-five cases of acute gouty arthritis with wind-cold-dampness arthralgia syndrome treated with supplemented Cinnamon Twig and Peony Decoction plus *Rhizoma Anemarrhenae* [J]. Henan Tradit Chin Med, 2019, 39(40): 508-511.
- [15] 李建, 张洁瑛, 孙鹏, 等. 平胃散合桂枝芍药知母汤加减治疗慢性痛风性关节炎的疗效机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 180-185. Li J, Zhang J Y, Sun P, et al. Clinical efficacy of addition and subtraction treatment of Pingweisan combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang for chronic gouty arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(1): 180-185.
- [16] 陈亮, 张凤. 桂枝芍药知母汤联合非布司他治疗痛风临床研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(4): 488-490. Chen L, Zhang F. Clinical study on Guizhi Shaoyao Zhimu decoction combined with Febuxostat in the treatment of gout [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2018,

- 39(4): 488-490.
- [17] 罗文. 桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎临床研究[J]. 双足与保健, 2017, 26(22): 177, 179.
- Luo W. Clinical study on Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction in the treatment of gouty arthritis [J]. Bipod Health, 2017, 26(22): 177, 179.
- [18] 区洁新. 刺络放血配合桂枝芍药汤加味治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(14): 117-118.
- Ou J X. Clinical observation on the treatment of acute gouty arthritis with Guizhi Zhimu Shaoyao Decoction [J]. Inn Mong J Tradit Chin Med, 2016, 35(14): 117-118.
- [19] 宋迎红, 何思君. 中药治疗急性痛风性关节炎的临床疗效探讨[J]. 中外医疗, 2015, 34(17): 165-166.
- Song Y H, He S J. Observation on clinical curative effect of traditional Chinese medicine in treatment of acute gouty arthritis [J]. China Fore Med Treat, 2015, 34(17): 165-166.
- [20] 王颂歌. 加味桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的临床效果观察[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(18): 207-208.
- Wang S G. To observe the clinical effect of modified Guizhishao yaozhimu decoction in the treatment of gouty arthritis [J]. China Contin Med Edu, 2015, 7(18): 207-208.
- [21] 何力. 桂枝芍药知母汤加味治疗急性痛风性关节炎45例疗效观察[J]. 四川中医, 2015, 33(2): 103-104.
- He L. Clinical observation on 45 cases of acute gouty arthritis treated with Guizhi Paeoniao Zhimu Decoction [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2015, 33(2): 103-104.
- [22] 罗伟奇. 中药配合针刺治疗急性痛风性关节炎疗效分析[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(9): 804-805.
- Luo W Q. Curative effect analysis of Chinese medicine combined with acupuncture on acute gouty arthritis [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2015, 31(9): 804-805.
- [23] 胡阳广, 罗丽飞. 桂枝芍药知母汤对急性痛风性关节炎患者血浆炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(2): 286-287.
- Hu Y G, Luo L F. Effect of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction on plasma inflammatory factors in patients with acute gouty arthritis [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2013, 22(2): 286-287.
- [24] 项鑫, 刘春雪, 李慧璟. 腹针配合刺血疗法治疗老年性痛风性关节炎[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(20): 4349-4350.
- Xiang X, Liu C X, Li H J. Treatment of senile gouty arthritis with abdominal acupuncture and blood pricking therapy [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(20): 4349-4350.
- [25] 钟玉涛, 兰筱雪, 王瑾, 等. 电针配合药物治疗急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(11): 1424-1428.
- Zhong Y T, Lan X X, Wang J, et al. Observations on the efficacy of electroacupuncture plus medication for acute gouty arthritis [J]. Shanghai J Acup Moxib, 2020, 39(11): 1424-1428.
- [26] 沈芳, 汤样华, 徐灿达, 等. 加味四黄膏外敷辅助治疗急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(5): 919-922.
- Shen F, Tang Y H, Xu C D, et al. Observation on the curative effect of external application of Modified Sihuang Ointment in the adjuvant treatment of acute gouty arthritis [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2020, 26(5): 919-922.
- [27] Wang Q, Shu Z, Xing N, et al. A pure polysaccharide from *Ephedra sinica* treating on arthritis and inhibiting cytokines expression [J]. Int J Biol Macromol, 2016, 86(5): 177-188.
- [28] 杨波, 曹玲, 王喜军. 防风CO₂超临界萃取物的药理学研究[J]. 中医药学报, 2006, 34(1): 14-15.
- Yang B, Cao L, Wang X J. Study on pharmacodynamics of CO₂ swpercritical fluid extraction of *Radix saposhnikovise* [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2006, 34(1): 14-15.
- [29] Kong X Y, Liu C F, Zhang C, et al. The suppressive effects of *Saposhnikovia divaricata* (Fangfeng) chromone extract on rheumatoid arthritis via inhibition of nuclear factor-κB and mitogen activated protein kinases activation on collagen-induced arthritis model [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(3): 842-850.
- [30] 陈琴华, 余飞, 王红梅, 等. 白术内酯I、II、III对炎性巨噬细胞细胞因子表达的影响[J]. 中国药师, 2017, 20(12): 2112-2116.
- Chen Q H, Yu F, Wang H M, et al. Effects of Atractylenolide I, atractylenolide II and atractylenolide III on cytokines expression of inflammatory macrophages [J]. China Pharm, 2017, 20(12): 2112-2116.
- [31] Duan W, Chen J, Wu Y, et al. Protective effect of higenamine ameliorates collagen-induced arthritis through heme oxygenase-1 and PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathways [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 3107-3112.
- [32] Nakatani Y, Negoro K, Yamauchi M, et al. Neoline, an active ingredient of the processed aconite root in Goshajinkigan formulation, targets Nav1.7 to ameliorate mechanical hyperalgesia in diabetic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 259: 112963.
- [33] Shin J S, Noh Y S, Kim D H, et al. Mangiferin isolated from the rhizome of *Anemarrhena asphodeloides* inhibits the LPS-induced nitric oxide and prostaglandin E2 via

- the NF- κ B inactivation in inflammatory macrophages [J]. Nat Prod Sci, 2008, 14(3): 206-231.
- [34] Kwak A W, Cho S S, Yoon G, et al. Licochalcone H synthesized by modifying structure of licochalcone cextracted from *Glycyrrhiza inflata* induces apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. Cell Biochem Biophys, 2020, 78(1): 65-76.
- [35] 吴玲芳, 李雨桐, 唐迎紫, 等. 芍药甘草汤化学成分及药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(6): 1354-1360.
- Wu L F, Li Y T, Tang Y Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of Shaoyao Gancan Decoction [J]. Drug Eval Res, 2021, 44 (6): 1354-1360.
- [36] 李冰. 生姜挥发油成分分析及其主要活性成分6-姜酚的抗炎机制初步探究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- Li B. Studies on the chemical composition of essential oil from ginger and the anti-inflammatory mechanisms of its main active component 6-gingerol [D]. Shenyang: China Medical University, 2019.
- [37] 尹月. 生姜中辛辣化合物激活 TRPV1 的结构机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- Yin Y. Structural mechanism of TRPV1 activation by spicy compounds in ginger [D]. Qingdao: Qingdao University, 2019.
- [38] 叶铁林, 刘雪妮, 史传奎. 桂枝汤药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 390-396.
- Ye T L, Liu X N, Shi C K. Research progress on pharmacological mechanism of Guizhi Decoction [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(2): 390-396.
- [39] 房树标, 王永辉, 李艳彦, 等. 基于 NLRP3 炎性体信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 91-95.
- Fang S B, Wang Y H, Li Q Y, et al. Research on mechanism of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang in treatment of gouty arthritis based on NLRP3 inflammasomes signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(9): 91-95.
- [40] 吴剑静, 胡洛爽, 叶天申, 等. 桂枝芍药知母汤加减结合微针刀治疗急性痛风性关节炎疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(3): 279-280.
- Wu J J, Hu L S, Ye T S, et al. Observation on the curative effect of Guizhi Shaoyao Zhimu decoction combined with micro needle knife in the treatment of acute gouty arthritis [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2020, 36(3): 279-280.
- [41] 罗曼, 费洪新, 刘旭, 等. 急性痛风性关节炎的发病机制 [J]. 黑龙江科学, 2017, 8(8): 90-91.
- Luo M, Fei H X, Liu X, et al. Pathogenesis of acute gouty arthritis [J]. Heilongjiang Sci, 2017, 8(8): 90-91.

[责任编辑 李红珠]