【循证研究】

癃闭舒胶囊联合化学药治疗良性前列腺增生的 Meta 分析

唐益文1,2,周艳艳2,魏永强2,张泽家2,王雄2,丁家森2,程鹏仔2,李铭2,高瞻2*

- 1. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029
- 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

摘 要:目的系统评价癃闭舒胶囊联合化学药治疗良性前列腺增生(BPH)的临床疗效和安全性。方法 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)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、Cochrane Library、Embase、PubMed,检索时限为建库至2023年4月30日癃闭舒胶囊联合化学药治疗BPH临床随机对照试验(RCT),筛选文献后,应用RevMan 5.4 软件进行Meta分析。结果 共纳入17项RCTs,涉及患者1997例,其中治疗组1015例、对照组982例。Meta分析结果显示,与对照组比较,治疗组可提高总有效率 [RR=1.22,95%CI(1.16,1.29),P < 0.00001,降低国际前列腺症状评分 [MD=-4.27,95%CI(-4.58,-3.95),P < 0.00001],减少膀胱残余尿量 [MD=-8.02,95%CI(-9.58,-6.06),P < 0.00001],缩小前列腺体积 [MD=-2.52,95%CI(-4.79,-0.25),P = 0.03],提高最大尿流率 [MD=3.15,95%CI(2.24,4.07),P < 0.00001],降低生活质量评分 [MD=-0.80,95%CI(-1.35,-0.25),P = 0.004],降低中医症状评分 [MD=-2.58,95%CI(-4.88,-0.29),P < 0.003],减少不良反应发生率 [MD=0.66,95%CI(0.51,0.86),P = 0.002]。结论 癃闭舒胶囊联合化学药治疗BPH疗效优异、安全性高,应用前景广泛,但仍需高质量、大样本、多中心RCT验证。

关键词: 癃闭舒胶囊; 良性前列腺增生; Meta分析; 临床疗效; 不良反应

中图分类号: R287.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)09-1986-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.021

Meta-analysis of treatment of benign prostatic hyperplasia with Longbishu Capsules in combination with chemical drug

TANG Yiwen^{1,2}, ZHOU Yanyan², WEI Yongqiang², ZHANG Zejia², WANG Xiong², DING Jiasen², CHENG Pengyu², LI Ming², GAO Zhan²

- 1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
- 2. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Longbishu Capsules combined with chemical drug for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** The databases of CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP, Cochrane Library, Embase and PubMed were searched for the randomized controlled trial (RCT) of Longbishu Capsules combined with chemical drug for the treatment of BPH from the database established to April 30, 2023. After screening the literature, RevMan 5.4 software was used to Meta-analysis. **Results** A total of 17 RCTs involving 1 997 patients were included, including 1 015 cases in the treatment group and 982 cases in the control group. The results of Meta-analysis showed that compared with the control group, the treatment group could improve the overall effective rate [RR = 1.22, 95%CI (1.16, 1.29), P < 0.000 01], reduce international prostate symptom score [MD = -4.27, 95%CI (-4.58, -3.95), P < 0.000 01], decrease the residual bladder urine volume [MD = -8.02, 95%CI (-9.58, -6.06), P < 0.000 01], reduced prostate volume [MD = -2.52, 95%CI (-4.79, -0.25), P = 0.03], increased maximum urinary flow rate [MD = -3.15, 95%CI (-2.4, 4.07), P < 0.000 01], and decreased quality of life scores [MD = -0.80, 95%CI

收稿日期: 2023-05-08

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A02205)

第一作者: 唐益文(1999一), 男, 硕士研究生在读, 研究方向为中西医结合治疗泌尿外科疾病。 E-mail: tangyw1215@163.com

^{*}通信作者: 高 瞻(1970—),男,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为泌尿外科疾病防治。E-mail: gaozhanmd@vip.163.com

(-1.35, -0.25), P = 0.004], reduced TCM symptom scores [MD = -2.58, 95%CI (-4.88, -0.29), P < 0.03], and reduced the incidence of adverse events [MD = 0.66, 95%CI (0.51, 0.86), P = 0.002]. **Conclusion** The combination of Longbishu Capsules with chemical medicine for BPH has excellent efficacy, high safety and wide application prospects, but high-quality, large sample and multicentre RCT validation is still needed.

Key words: Longbishu Capsules; benign prostatic hyperplasia; Meta-analyis; clinical efficacy; adverse reactions

良性前列腺增生(BPH)是中老年男性的常见疾 病,在临床上以尿频尿急和进行性排尿困难为主要 症状,并多伴有膀胱出口梗阻,成为影响中老年男 性生活质量的重要因素。老年男性随年龄增长和 功能睾丸存在,相关激素水平和细胞作用机制失 衡,导致前列腺间质腺体成分增生和前列腺增大[1]。 研究表明,BPH发病率在美国45岁以上男性达到 45%,70岁时达到80%[2-3],并随年龄增加而增长,且 其危险因素包含饮食、运动、吸烟、炎症等[4],目前在 全球发病人数已达2.05亿[5],使疾病负担日益加 重^[6]。目前BPH常用药物为α受体阻滯剂、5α还原 酶抑制剂等,但因其不良反应(如产生直立性低血 压、勃起功能障碍等)使药物治疗存在一定局限 性[7]。BPH 中医辨证为肾虚血瘀证占 78.27%[8],常 导致一系列症状[9]。癃闭舒胶囊有温肾活血、清热 通淋之效,尤适于湿热瘀滞兼肾虚所致BPH[10],联 合常规化学药使用,疗效佳且不良反应少,然而现 有临床试验单项研究样本量较少,为进一步评价癃 闭舒胶囊联合常规化学药治疗BPH的疗效及安全 性,本研究对相关文献做系统评价,以期为临床治 疗BPH提供指导。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

- 1.1.1 研究类型 癃闭舒胶囊联合化学药治疗 BPH的临床随机对照试验(RCT),不限制试验所用 盲法、发表平台、语种。
- 1.1.2 研究对象 (1)参考《良性前列腺增生中西 医结合诊疗指南(试行版)》^[1]BPH相关诊断标准,并 经临床症状、体格检查、影像学检查诊断为BPH的 患者。
- 1.1.3 干预措施 对照组和治疗组均给予常规化 学药治疗,包括α受体阻滞剂、5α还原酶抑制剂等, 治疗组在对照组基础上口服癃闭舒胶囊,1日2次、1 次3粒。
- 1.1.4 结局指标 至少包含以下1项:(1)总有效率 [总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数];(2) 国际前列腺症状评分(IPSS);(3)膀胱残余尿量(PVR)、(4)前列腺体积(PV);(5)最大尿流

量 (Q_{max}) ;(6)生活质量(QOL)评分;(7)中医症状评分;(8)不良反应。

1.2 文献排除标准

(1)非临床RCT;(2)癃闭舒安慰剂或联合其他 中药治疗的研究;(3)试验研究设计不严谨,结局指 标不合理,统计学方法不正确的文献;(4)无法获取 原文、结局指标不全或数据无法提取利用,或数据 有误者;(5)综述、医家经验、个案报道、动物实验、 重复发表的文献。

1.3 检索方法

以国内外公开发表的癃闭舒胶囊联合常规化学药治疗BPH的RCT文献为检索对象,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)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、Cochrane Library、Embase、PubMed,检索时限为建库至2023年4月30日。中文检索词为"癃闭舒胶囊""癃闭舒""良性前列腺增生""前列腺增生""随机对照试验",英文检索词为"Longbishu Capsule" "Longbishu" "Retention of Urine Capsule" "prostatic hyperplasia" "benign prostatic hyperplasia (BPH)""randomized controlled trial (RCT)"。

1.4 资料提取

由2名研究者独立阅读全文,按照文献纳入与排除标准筛选文献,如有分歧则由第3位研究者讨论决定,之后比较两者筛选结果,剔出重复文献。通过Excel 2021制作信息提取表,对纳入文献进行资料提取。资料提取信息包括第一作者、发表年份、样本量、平均年龄、平均病程、治疗措施、疗程、结局指标及不良反应。

1.5 文献质量评价

采用 Cochrane 网偏倚风险评估工具[11],由2名研究者独立对纳入的文献进行质量评价,包括随机序列产生、分配隐藏、研究者和受试者盲法、研究者结局盲法、结局数据完整性、选择性报告研究、其他偏移共7个评价指标,逐条按"低风险""不清楚""高风险"回答,如遇分歧,由第3位研究者裁定。

1.6 统计学方法

应用 RevMan 5.4 软件进行数据分析。二分类变量以相对危险度(RR)和95%可信区间(95%CI)合并效应量表示,连续性变量资料以均数差(MD)和95%CI合并效应量表示。用P值检验研究之间异质性,若P<50%且P>0.1 认为同质性较好,采用固定效应模型进行分析;若P>50%且P<0.1 则认为异质性较高,采用随机效应模型进行分析。以P<0.05 为差异有统计学意义。对于结局指标纳入10项研究以上文献以倒漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初步检索相关文献 164篇,其中 CNKI 115篇、 万方数据库 22篇、VIP 14篇、CBM 9篇、Pubmed 2 篇、Embase 2篇。排除综述、动物实验、个案报道、 重复文献、非 RCT 研究 119篇等;仔细阅读全文,排 除研究设计不严谨文献 7篇、筛除干预措施不符 15 篇、筛除数据不完整及无法提取 6篇等文献,共 28 篇,最后纳入文献 17篇[10,12-27]。

2.2 纳入文献结果特征

共纳入17项RCTs^[10, 12-27],涉及患者1997例,其中治疗组1015例、对照组982例。对照组为常规化学药治疗,包括5α还原酶抑制剂^[12-16, 25-26]、α受体阻滞剂^[10, 17-26]等。治疗组在对照组的基础上加癃闭舒胶囊治疗,每次0.9g,每天2次,治疗时间最短为4周,最长为52周。结局指标中14项研究^[10, 13-16, 18-26]报告治疗总有效率,8项研究^[12-14, 16-18, 21, 24]报告 IPSS评分,14项研究^[10, 12-17, 20, 21, 23-27]报告 PVR,12项研究^[10, 12-16, 20, 21, 23, 25-27]报告PV,15项研究^[10, 12-18, 20, 21, 23-27]报告QOL评分,3项研究^[10, 19, 20]报告中医症状评分,17项研究^[10, 12-27]报告不良反应发生情况。纳入文献基本特征见表1。

2.3 纳入文献质量评价

7项研究[13,14,18,19,23-25]采用随机数字表法,1项研究[10]采用中央随机方法,其余文献均提及但未表明随机方法。1项研究[10]采用药物编号法,1项研究[18]采用信封密封法,其余文献未提及分配隐藏方案。2项研究[10,18]提到患者和受试者盲法,其余文献均未提到,结局评价者盲法均未指出。所有文献结果数据完整。所有文献均未提及选择性报告结果及其他偏倚来源。文献质量评价结果见图1、2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率 14项研究^[10, 13-16, 18-26]报告总有效率,涉及1645例患者,其中治疗组875例、对照组

870 例。各研究同质性较好 (P<0.000 01、F=14%),故选用固定效应模型进行 Meta 分析,见图3。结果显示,治疗组总有效率高于对照组,差异有统计 学意义 [RR=1.22,95%CI (1.16,1.29),P<0.000 01]。

2.4.2 IPSS 8项研究^[12-14, 16-18, 21, 24]报告了IPSS,涉及995例患者,其中治疗组507例、对照组488例。各研究同质性较好(P<0.000 01、P=45%),故选用固定效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示,治疗组治疗后IPSS优于对照组,差异有统计学意义[MD=-4.27,95%CI(-4.58, -3.95),P<0.000 01]。

2.4.3 PVR 14项研究[10, 12-17, 20, 21, 23-27]报告了PVR,涉及1750例患者,其中治疗组891例、对照组859例。各研究存在统计学异质性(P<0.00001、P=87%),由于异质性偏高,故根据年龄进行亚组(\leq 65岁、>65岁)分析,结果显示异质性与年龄无关,故选用随机效应模型进行Meta分析,见图5。结果显示,治疗组改善PVR优于对照组,差异有统计学意义[MD=-8.02,95%CI(-9.58,-6.06),P<0.00001]。逐一剔除文献进行敏感性分析,异质性无明显改变,说明Meta分析结果稳定。

2.4.4 PV 12 项研究 $^{[10,12-16,20,21,23,25-27]}$ 报告了 PV,涉及1552 例患者,其中治疗组788 例、对照组764 例。各研究存在统计学异质性 $(P < 0.000\ 01$ 、f = 94%),由于异质性偏高,故根据年龄进行亚组(≤ 65 岁、>65岁)分析,结果显示异质性与年龄无关,故选用随机效应模型进行Meta分析,见图6。结果显示,治疗组改善PV 优于对照组,差异有统计学意义 [MD = -2.52,95%CI(-4.79,-0.25),P = 0.03]。逐一剔除文献进行敏感性分析,异质性无明显改变,说明Meta分析结果稳定。

2.4.5 Q_{max} 15 项研究^[10,12-18,20,21,23-27]报告了 Q_{max} ,涉及 1 805 例患者,其中治疗组 919 例、对照组 886 例。各研究存在统计学异质性(P<0.000 01、P=92%),由于异质性偏高,故根据年龄进行亚组(\leq 65 岁、>65 岁)分析,结果显示异质性与年龄有关,>65 岁亚组同质性较好(P<0.000 01、P=0),选用随机效应模型进行 Meta 分析,见图 7。结果显示,治疗组改善 Q_{max} 优于对照组,差异有统计学意义[MD=3.15,95%CI(2.24,4.07),P<0.000 01]。逐一剔除文献进行敏感性分析, \leq 65 岁亚组异质性无明显改变,说明 Meta 分析结果稳定。

2.4.6 QOL 评分 9项研究^[10,16,18-21,23-25]报告了QOL评分,涉及1155例患者,其中治疗组580例、对

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/周	结局指标
牛明[12]	对照	50	61.3	口服爱普列特片5mg,每日1次	16	3458
2014	治疗	60	63.5	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		
及东林[13]	对照	108	63.25±6.57	口服爱普列特片5 mg,每日1次	16	1234
2018	治疗	108	62.98±6.41	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		58
袁明殿[14]	对照	47	68.29±8.57	口服非那雄胺每次5 mg,每日3次+乙烯雌酚每次1 mg,每日1次	12	1234
2017	治疗	47	67.85±8.46	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		58
赵志刚[15]	对照	60	65.4±4.70	口服非那雄胺每次5 mg,每日1次	12	1345
2018	治疗	60	64.3±5.80	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		8
王仕欢[16]	对照	103	70.30 ± 8.29	口服非那雄胺每次5 mg,每日1次	12	1234
2020	治疗	103	70.25±8.27	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		568
肖迪[17]	对照	42	62.5	口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊每次0.2 mg,每日1次	8	2345
2011	治疗	50	64.4	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		8
常德贵[18]	对照	27	63.19±8.08	口服甲磺酸多沙唑嗪2 mg,每日1次	24	1256
2015	治疗	28	65.61±6.95	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		8
宋春生[10]	对照	113	64.8±7.90	口服甲磺酸多沙唑嗪2 mg,每日1次	52	1345
2016	治疗	115	65.7±7.70	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		678
张玉军[19]	对照	46	69.8±12.20	口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊每次0.2 mg,每日1次	12	1378
2016	治疗	46	68.2±12.50	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		
陈晓松[20]	对照	58	68.26±3.07	口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊每次0.2 mg,每日1次	12	1345
2017	治疗	58	68.35±3.11	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		678
薛萍[21]	对照	58	75.87±5.79	口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊每次0.2 mg,每日1次	12	1234
2017	治疗	58	76.58±6.32	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		568
纪洪亮[22]	对照	50	64.24±2.17	口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊每次0.2 mg,每日1次	8	138
2018	治疗	50	65.8±2.280	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		
路宏召[23]	对照	55	69.2±3.2	口服甲磺酸多沙唑嗪2 mg,每日1次	24	1234
2020	治疗	55	68.8±3.5	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		568
张登翔[24]	对照	53	64.50 ± 6.50	口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊每次0.2 mg,每日1次	4	1235
2022	治疗	53	63.50 ± 6.50	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		68
周全[25]	对照	62	59.5±9.20	口服非那雄胺每次5 mg,每日1次+盐酸坦索罗辛胶囊0.2 mg,每日1次	12	1345
2018	治疗	64	58.6 ± 8.70	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		68
李志家[26]	对照	30	63.4±4.50	口服非那雄胺每次5 mg,每日1次+盐酸坦索罗辛胶囊0.2 mg,每日1次	4	1345
2018	治疗	30	62.5±4.10	对照组+口服癃闭舒胶囊,每次3粒,每日2次		68
罗建国[27]	对照	20	71.4	口服普适泰片每次74 mg,每日2次	8	458
2009	对照	20	71.4	口服普适泰片每次74 mg,每日2次		

①-总有效率;②-IPSS;③-PVR;④-PV;⑤-Q_{max};⑥-QOL评分;⑦-中医症状评分;⑧-不良反应

①-total clinical efficiency; ②-IPSS; ③-PVR; ④-PV; ⑤-Q_{max}; ⑥-QOL; ⑦-TCM symptom score; ⑧-adverse reactions

照组 575 例。各研究异质性偏高 (P=0.004、P=98%),故选用随机效应模型进行 Meta 分析,见图 8。结果显示,治疗组 QOL 评分明显降低,说明治疗组有效率高于对照组,差异有统计学意义 [MD=-0.80,95%CI(-1.35,-0.25),P=0.004]。逐一剔除文献进行敏感性分析,异质性无明显改变,说明Meta 分析结果稳定。

2.4.7 中医症状评分 3项研究 $^{[10,19,20]}$ 报告了中医症状评分,涉及436例患者,其中治疗组219例、对照组217例。各研究的异质性较偏高(P=0.03,P=93%),故选用随机效应模型进行Meta分析,见图9。结果显示,治疗组中医症状评分明显降低,说明治疗组有效率高于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.58,95%CI(-4.88,-0.29),P<0.03]。逐一剔除

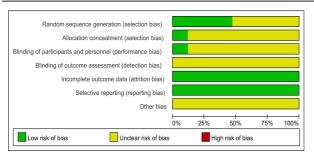


图 1 纳入文献偏倚风险结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

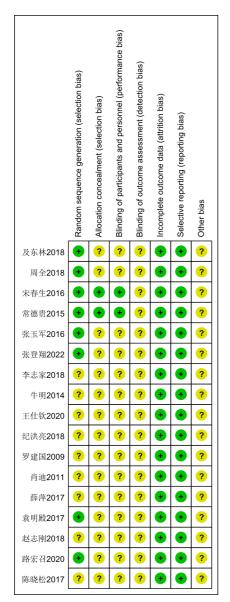


图 2 纳入文献偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

文献进行敏感性分析,异质性无明显改变,说明 Meta分析结果稳定。

2.4.8 不良反应发生率 17项研究[10,12-27] 报告了不良反应,涉及1997例患者,其中治疗组1015例、对照组985例。各研究的异质性较小(P=0.93、P=0),

故选用固定效应模型进行 Meta 分析, 见表 2、图 10。 结果显示,治疗组不良反应率低于对照组,差异有统计学 意义[MD=0.66,95%CI(0.51,0.86),*P*=0.002]。

2.5 敏感性分析

将主要指标(总有效率、IPSS评分、PVR、QOL评分)中纳入研究逐一筛选剔除,与未剔除前的结果进行比较,差异无明显变化,异质性改变不大,更改效应合并模型,差异改变不明显,说明癃闭舒胶囊联合常规化学药治疗良性前列腺增生Meta分析的敏感性较低,结果可信。

2.6 发表偏倚

本文献对于纳入不低于10项研究指标进行发表偏倚分析,并采用漏斗图,选取其中主要2个结局指标(总有效率、PVR)进行发表偏倚评价。结果提示,总有效率、PVR的漏斗图对称性较差,表明这2各指标存在一定发表偏倚,见图11、12。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

BPH 发病具体机制尚不明确,可能是由于上皮 和间质细胞增殖和细胞凋亡平衡性破坏引起,同时 其病因还包括雄激素和雌激素的相互作用、生长因 子、炎症细胞等[1]。BPH在中医学属于"精癃"范畴, 本病多发于老年男性,老年男性脾肾两虚、气血运 行无力,久而血停为瘀,致膀胱功能失调,水湿内 停,湿热蕴结下焦,逐而发为本病[28]。中医治法以 补肾益气、活血利尿为主。癃闭舒胶囊以补骨脂、 益母草、金钱草、海金沙、琥珀、山慈菇组成,方中补 骨脂为君药,补肾壮阳,固精缩尿;益母草和琥珀为 臣药,活血化瘀,利尿消水;金钱草、海金沙为佐药, 清热解毒,利水通淋:山慈菇为使药,清热解毒,消 肿散结,诸药合用,共奏温肾活血、清热通淋之效, 补肾而不留瘀,通淋邪自去,尤适于肾虚血瘀、湿热 下注之BPH。现代药理研究表明:补骨脂具有雌激 素样作用[29];海金沙具有抗雄激素作用[30],抑制 BPH继续发展增大,两者药理作用相互配合,弥补 患者自身雄激素和雌激素的相互作用缺陷,减轻病 因影响;同时益母草水提取物可提高肾小球滤过 率、促进利尿[31];金钱草亦具有显著的利尿作用,可 能与金钱草多糖可使尿液总量的氯离子增加促进 排尿有关[32];山慈菇提取液具有改善造血微循环, 缩小肿物大小的功效[33];此外,补骨脂、益母草、海 金沙、金钱草、山慈菇均具有调节氧化应激水平、抗 炎灭菌的作用,可延缓机体衰老和疾病发展,并避 免相关病因进一步影响病情发展。

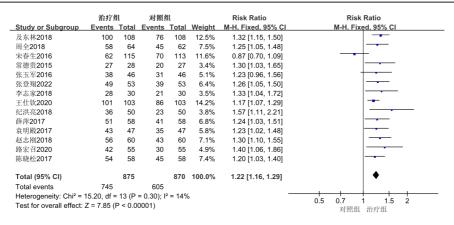


图 3 两组临床总有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in total clinical efficiency between two groups

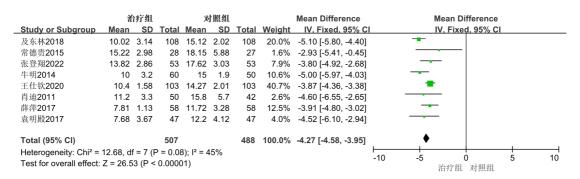


图 4 两组 IPSS 的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in IPSS between two groups

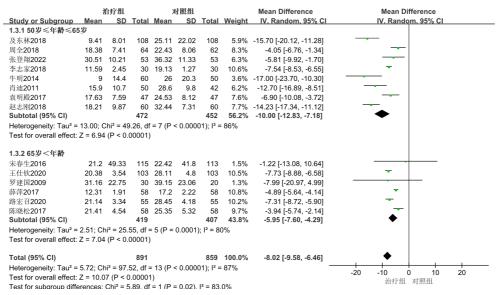


图 5 两组 PVR的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in PVR between two groups

3.2 癃闭舒胶囊联合常规化学药治疗 BPH 的有效性

本研究通过纳入近年来多项应用癃闭舒胶囊联合常规化学药治疗BPH的临床试验进行系统评价,共纳入17项研究,涉及患者1997例。通过临床

总有效率、IPSS评估BPH治疗前后变化,在疗效方面,纳入总有效率14项,结果显示加用癃闭舒胶囊治疗BPH的总有效率明显高于常规化学药,治疗组可提高总有效率,漏斗图显示可能存在发表偏倚,经敏感性分析,研究结果具有较高的可靠性,验证

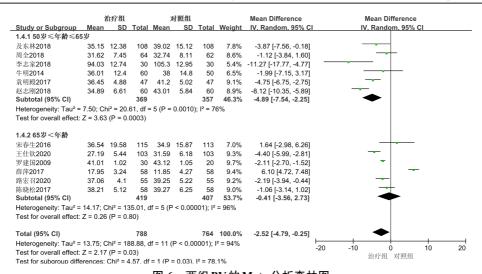


图 6 两组 PV 的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in PV between two groups

	Ж	疗组		X	照组			Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
1.5.1 50岁≤年龄≤6	5岁								
及东林2018	15.47	1.79	108	10.45	2.51	108	7.6%	5.02 [4.44, 5.60]	-
周全2018	14.18	1.74	64	11.7	1.49	62	7.6%	2.48 [1.91, 3.05]	-
张登翔2022	17.98	4.31	53	13.41	4.14	53	6.3%	4.57 [2.96, 6.18]	
李志家2018	14.23	1.3	30	13.07	1.29	30	7.5%	1.16 [0.50, 1.82]	
牛明2014	15.6	1.8	60	10.5	2.7	50	7.3%	5.10 [4.22, 5.98]	-
肖迪2011	14.7	3.8	50	13	2.4	42	6.8%	1.70 [0.42, 2.98]	
袁明殿2017	14.82	2.8	47	12.67	2.57	47	7.0%	2.15 [1.06, 3.24]	
赵志刚2018	16.32	3.08	60	9.21	2.85	60	7.1%	7.11 [6.05, 8.17]	_
Subtotal (95% CI)			472			452	57.2%	3.65 [2.24, 5.06]	•
Heterogeneity: Tau ² =	3.90; Cl	ni² = 16	60.05, d	if = 7 (F	< 0.0	0001); I	² = 96%		
Test for overall effect:	Z = 5.06	(P < 0	0.00001	1)					
1.5.2 65岁<年龄									
宋春生2016	15.4	24.9	115	14.6	4.4	113	2.6%	0.80 [-3.82, 5.42]	
常德贵2015	13.56	2.26	28	11.78	2.97	27	6.6%	1.78 [0.38, 3.18]	_ -
王仕钦2020	17.22	3.5	103	14.09	2.72	103	7.3%	3.13 [2.27, 3.99]	
罗建国2009	14.3	3.68	30	12.05	3.05	20	5.9%	2.25 [0.37, 4.13]	
薛萍2017	18.63	3.24	58	15.33	4.24	58	6.7%	3.30 [1.93, 4.67]	
路宏召2020	14.73	3.06	55	12.07	3.11	55	7.0%	2.66 [1.51, 3.81]	
陈晓松2017	14.86	4.05	58	12.45	3.25	58	6.7%	2.41 [1.07, 3.75]	
Subtotal (95% CI)			447			434	42.8%	2.71 [2.21, 3.20]	◆
Heterogeneity: Tau ² =	0.00; Cl	ni² = 4.	42, df =	= 6 (P =	0.62);	$I^2 = 0\%$)		
Test for overall effect:	Z = 10.6	7 (P <	0.0000	01)					
Total (95% CI)			919			886	100.0%	3.15 [2.24, 4.07]	•
Heterogeneity: Tau ² =	2.79; Cl	ni² = 17	70.87, d	if = 14 (P < 0.	00001);	$I^2 = 92\%$		10 1 1 1
Test for overall effect:	Z = 6.75	(P < 0	0.00001	1)		,			-10 -5 0 5 10
Test for subgroup diffe		•		,	= 0.2	2). I ² = 3	34.5%		对照组 治疗组

图 7 两组 Q_{max}的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in Q_{max} between two groups

	治疗组 对照组							Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV. Random, 95% CI
周全2018	2.11	0.65	64	2.67	0.62	62	11.4%	-0.56 [-0.78, -0.34]	
宋春生2016	2.57	1.03	115	2.6	1.1	113	11.3%	-0.03 [-0.31, 0.25]	+
常德贵2015	3.59	0.81	28	3.63	0.88	27	10.8%	-0.04 [-0.49, 0.41]	
张玉军2016	1.54	0.36	46	3.59	0.27	46	11.5%	-2.05 [-2.18, -1.92]	-
张登翔2022	2.61	0.74	53	3.26	0.83	53	11.2%	-0.65 [-0.95, -0.35]	
王仕钦2020	3.07	0.61	103	3.89	0.87	103	11.4%	-0.82 [-1.03, -0.61]	
薛萍2017	3.14	1.64	58	4.12	1.89	58	10.0%	-0.98 [-1.62, -0.34]	
路宏召2020	2.18	0.44	55	3.45	1.05	55	11.2%	-1.27 [-1.57, -0.97]	
陈晓松2017	1.74	0.75	58	2.51	1.05	58	11.1%	-0.77 [-1.10, -0.44]	
Total (95% CI)			580			575	100.0%	-0.80 [-1.35, -0.25]	•
Heterogeneity: Tau ² = 0.67; Chi ² = 323.68, df = 8 (P < 0.00001); I ² = 98%									
Test for overall effect: $Z = 2.87$ (P = 0.004)								-2 -1 0 1 2 治疗组 对照组	

图 8 两组 QOL 评分的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot in QOL score between two groups

了癃闭舒胶囊治疗BPH的疗效;同时治疗组可显著降低IPSS,表明可明显改善BPH相关排尿不适症

状。PVR与PV和 Q_{max} 是临床BPH患者常规检查,简单易行并能反映前列腺增生进展程度,结果显示

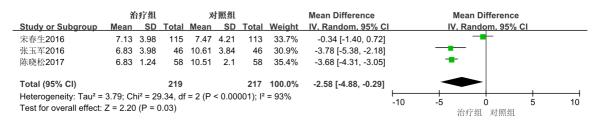


图 9 两组中医症状评分 Meta 分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis of forest plot in TCM symptom score between two groups

表 2 不良反应表现

Table 2 Manifestations of adverse reactions

组别	腹泻/例	恶心呕吐/例	胃痛/例	头晕/例	性欲减退/例	肝肾功异常/例	不良反应发生率/%
对照	15	34	14	24	7	5	10.08
治疗	10	27	12	15	3	3	6.90

	治疗统	狙	对照组			Risk Ratio							
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI			M-H, Fix	ed, 95% (CI		
及东林2018	27	108	36	108	31.9%	0.75 [0.49, 1.14]				Τ			
周全2018	4	64	3	62	2.7%	1.29 [0.30, 5.54]		-		· · ·		_	
宋春生2016	3	115	8	116	7.1%	0.38 [0.10, 1.39]			•	_			
常德贵2015	3	28	4	27	3.6%	0.72 [0.18, 2.93]			•		_		
张玉军2016	1	46	2	46	1.8%	0.50 [0.05, 5.32]	•		•			_	
张登翔2022	3	53	4	53	3.5%	0.75 [0.18, 3.19]			•		_		
李志家2018	0	30	1	30	1.3%	0.33 [0.01, 7.87]	←						-
牛明2014	10	60	15	50	14.5%	0.56 [0.27, 1.13]		_	•	†			
王仕钦2020	4	103	5	103	4.4%	0.80 [0.22, 2.89]		_	•		_		
纪洪亮2018	2	50	2	50	1.8%	1.00 [0.15, 6.82]	_					_	
罗建国2009	0	30	1	20	1.6%	0.23 [0.01, 5.28]	←	•				_	
肖迪2011	2	50	2	42	1.9%	0.84 [0.12, 5.71]			•			_	
薛萍2017	2	58	1	58	0.9%	2.00 [0.19, 21.45]							\rightarrow
袁明殿2017	7	47	6	47	5.3%	1.17 [0.42, 3.21]							
赵志刚2018	2	60	6	60	5.3%	0.33 [0.07, 1.59]	←			_			
路宏召2020	2	55	10	55	8.9%	0.20 [0.05, 0.87]	←	•					
陈晓松2017	3	58	4	58	3.5%	0.75 [0.18, 3.20]			•		_		
Total (95% CI)		1015		985	100.0%	0.66 [0.51, 0.86]			•				
Total events	75		110										
Heterogeneity: Chi ² =	8.49, df =	16 (P =	0.93); I ²	= 0%				+		 			
Test for overall effect:	Z = 3.03 (P = 0.0	02)				0.1	0.2	0.5 治疗组	1 2 对照组		5	10

图 10 两组不良反应 Meta 分析森林图

Fig. 10 Meta-analysis of forest plot in adverse reactions between two groups

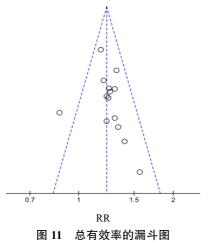


Fig. 11 Total efficiency funnel chart

MD 图 12 PVR的漏斗图 Fig. 12 PVR funnel chart

癃闭舒胶囊联合常规化学药在改善PVR与PV和 Q_{max} 指标方面具有明显优势,与对照组比较均有明

显差异性。值得注意的是,在PV亚组分析中,>65 岁患者亚组中,治疗组和对照组治疗后无明显差异

000

0

性(P=0.80),考虑为>65岁老年男性较≤65岁男性年龄增加,雄激素减退,治疗前前列腺体积增大已十分明显,药物治疗难以改变。另外,在对PVR、Q_{max}存在亚组分析的指标中,可以发现,癃闭舒联合常规化学药治疗≤65岁相较于>65岁效果没有差异性,经采用不同疗程、常规化学药选用种类的不同等分别进行亚组分析均未找到异质性来源,可能与指标测量方式、患者病程不同等有关。QOL评分临床常用于评估BPH患者生活质量^[10,18],结果显示,癃闭舒胶囊联合常规化学药可显著降低患者QOL评分,与对照组比较均有明显的差异性,改善患者生活质量。癃闭舒胶囊联合常规化学药对中医证候积分也有明显改善,表明可显著缓解患者中医症状。

3.3 癃闭舒胶囊联合常规化学药治疗 BPH 的安全性

本研究纳入的17项研究均报告了不良反应,结果显示治疗组不良反应发生率明显低于对照组(P=0.003),安全性优异,所报道的文献中,癃闭舒胶囊不良反应以胃肠反应(如恶心呕吐、头晕)居多,其腹泻、恶心呕吐、胃痛、头晕、肝功异常不良反应均涵盖在其说明书内容内,因症状较轻,患者均愿继续接受治疗。癃闭舒胶囊作为中成药制剂,其功效为温肾活血、利尿通淋,临床应用需严格辨证,并密切关注患者用药后的反应,出现不良反应需要临床医师进行决策判断是否继续用药[34]。

3.4 本研究的局限性

本研究存在以下局限性:(1)纳入研究中随机序列产生方法除7项研究明确提出外,其余均不明确;分配隐藏、研究者和受试者盲法均只有2项研究提及,其余未表明,此外,结局评价者盲法无一表明,施盲方法存在较大问题;纳入文献的整体试验设计欠佳,存在质量缺陷问题,并且发表偏移不可忽视;(2)各研究中纳入病例数不同、对照组用药不一致、疗程不一,导致疗效不同,各指标异质性过高,在以年龄为界限做亚组分析后,部分结局指标亚组异质性仍然较大;(3)纳入文献全部为中文文献,所做研究基本在国内进行,代表群体不够全面。这些不足可能导致文章发表偏倚及异质性存在一定缺陷,未来还需设计严谨、多中心、大规模、双盲乃至三盲的RCT验证,不断提高系统评价的临床同质性。

综上所述,癃闭舒胶囊联合常规化学药治疗

BPH 优于单纯使用化学药,可提高总有效率,降低 IPSS、减少 PVR 和减小 PV、在改善 Q_{max} 和 QOL 评分 方面具有一定优势,且无明显的不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙自学, 宋春生, 邢俊平, 等. 良性前列腺增生中西医结合诊疗指南(试行版) [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(3): 280-285.
 - Sun Z X, Song C S, Xing J P, et al. Guidelines for the treatment of benign prostatic hyperplasia in combination with Chinese and Western medicine (trial version) [J]. Nation J Androl, 2017, 23(3): 280-285.
- [2] Maserejian N N, Chen S, Chiu G R, et al. Incidence of lower urinary tract symptoms in a population-based study of men and women [J]. Urology, 2013, 82(3): 560-564.
- [3] Platz E A, Smit E, Curhan G C, et al. Prevalence of and racial/ethnic variation in lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in U.S. men [J]. Urology, 2002, 59(6): 877-883.
- [4] 何跃, 杨璐, 魏强. 良性前列腺增生的可逆转危险因素 [J]. 四川医学, 2022, 43(1): 99-103.

 He Y, Yang L, Wei Q, et al. Reversible risk factors for benign prostatic hyperplasia [J]. Sichuan Med J, 2022, 43 (1): 99-103.
- [5] 谢金波,彭波.良性前列腺增生的流行病学特征及危险 因素研究进展 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2021, 42(4): 568-573.
 - Xie J P, Peng B. Epidemiological characteristics and risk factors of benign prostatic hyperplasia: an update [J]. J Tongji Univ Med Sci, 2021, 42(4): 568-573.
- [6] Launer B M, Mcvary K T, Ricke W A, et al. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia [J]. Bju Int, 2021, 127(6): 722-728.
- [7] 孙自学, 李鹏超. 中医药治疗良性前列腺增生症研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2482-2484.
 - Sun Z X, Li P C. Research progress of benign prostatic hyperplasia treated by traditional Chinese medicine [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(6): 2482-2484.
- [8] 白强民, 张春和, 秦华萍, 等. 前列腺增生症合并慢性前列腺炎中医体质及证候分布规律探讨 [J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(5): 23-27.
 - Bai Q M, Zhang C H, Qin H P, et al. Prostatic hyperplasia with chronic prostatitis and the law of syndrome distribution [J]. J Yunnan Univ Tradit Chi Med, 2019, 42 (5): 23-27.
- [9] 黄新飞,宁克勤,王庆,等.良性前列腺增生伴慢性前列腺炎中医证型与临床症状相关性分析[J].中华男科学

- 杂志, 2017, 23(12): 1111-1115.
- Huang X F, Ning K Q, Wang Q, et al. Correlation between TCM syndrome types and clinical symptoms of benign prostatic hyperplasia with chronic prostatitis [J]. Nation J Androl, 2017, 23(12): 1111-1115.
- [10] 宋春生, 赵家有, 郭军, 等. 癃闭舒胶囊联合甲磺酸多沙唑嗪片治疗良性前列腺增生症的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(12): 1465-1469.
 Song C S, Zhao J Y, Guo J, et al. Treatment of benign
 - prostatic hyperplasia by Longbishu Capsule combined Doxazosin Mesylate Tablet [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2016, 36(12): 1465-1469.
- [11] Higgins J P, Altman D G, Gotzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [12] 牛明, 陈铁峰, 陈石军, 等. 癃闭舒胶囊配合爱普列特片治疗良性前列腺增生疗效观察(60例) [J]. 中国实用医药, 2014, 9(28): 140-141.
 - Niu M, Chen T F, Chen S J, et al. The efficacy of retention of urine capsule together with EPOLIT Tablet in the treatment of benign prostatic hyperplasia (60 cases) [J]. China Pract Med, 2014, 9(28): 140-141.
- [13] 及东林, 薛超, 李铁, 等. 癃闭舒胶囊联合川流治疗良性 前 列 腺 增 生 疗 效 观 察 [J]. 贵 州 医 药, 2018, 42(8): 989-990.
 - Ji D L, Xue C, Li T, et al. Efficacy of combining Chuanliu Capsules for the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. Guizhou Med J, 2018, 42(8): 989-990.
- [14] 袁明殿. 癃闭舒胶囊辅助治疗前列腺增生患者对白介素 10、肿瘤坏死因子影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(8): 147-150.
 - Yuan M D. Effect of Longbishu Capsule on serum IL-10 and TNF-a in the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2017, 19(8): 147-150.
- [15] 赵志刚. 中西医结合在良性前列腺增生治疗中的应用价值分析 [J]. 光明中医, 2018, 33(3): 414-415.
 - Zhao Z G. Analysis of the value of combining Chinese and Western medicine in the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. Guangming J Chin Med, 2018, 33(3): 414-415.
- [16] 王仕钦, 黄卫, 黄辉虎, 等. 癃闭舒联合非那雄胺对老年前列腺增生患者残余尿量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1675-1677.
 - Wang S H, Huang W, Huang H H, et al. Effect of retention of urine in combination with finasteride on residual urine volume in elderly patients with prostatic hyperplasia [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(8): 1675-1677.
- [17] 肖迪, 向阳, 孙永昌. 坦洛新联合癃闭舒胶囊治疗良性

- 前列腺增生症 50例 [J]. 医药导报, 2011, 30(1): 30-31. Xiao D, Xiang Y, Sun Y C. 50 cases of benign prostatic
- hyperplasia treated with Tanoxin combined with retention of urine capsule [J]. Herald Med, 2011, 30(1): 30-31.
- [18] 常德贵, 李广森, 彭成华, 等. 癃闭舒联合多沙唑嗪治疗肾虚血瘀型良性前列腺增生的临床研究 [J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(2): 165-169.
 - Chang D G, Li G S, Peng C H, et al. Longbishu Capsule combined with mesylate doxazosin: An efficacious therapy for benign prostatic [J]. Nation J Androl, 2015, 21 (2): 165-169.
- [19] 张玉军. 癃闭舒胶囊联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生 46 例疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11 (1): 101-103.
 - Zhang Y J. Efficacy observation of 46 cases of benign prostatic hyperplasia treated with the combined medication of Longbishu Capsules and Tamsulosin [J]. World J Integr Tradit West Med, 2016, 11(1): 101-103.
- [20] 陈晓松, 欧彤文, 张建. 癃闭舒胶囊联合西医治疗良性前列腺增生的疗效及对中医证候积分、QOL 积分的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(36): 4072-4074. Chen X S, Ou D W, Zhang J. Efficacy of combining western medicine with Urine Retention Capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia and the effect on Chinese medicine evidence score and QOL score [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 26(36): 4072-4074.
- [21] 薛萍, 任斌, 张小燕, 等. 癃闭舒联合盐酸坦索罗辛缓释 胶囊治疗老年前列腺增生的效果以及安全性分析 [J]. 中国性科学, 2017, 26(5): 30-32.
 - Xue P, Ren B, Zhang X Y, et al. The efficacy and safety of Rongbishu joint Haroldin treating elderly patients with prostatic hyperplasia [J]. Chin J Human Sex, 2017, 26(5): 30-32.
- [22] 纪洪亮. 坦洛新联合癃闭舒胶囊治疗良性前列腺增生症的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(8): 125. Ji H L. Clinical efficacy of Tanoxin combined with Retention of Urine Capsule in the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. Guide China Med, 2018, 16 (8): 125
- [23] 路宏召,李兴阳,刘军胜.癃闭舒胶囊联合多沙唑嗪治疗前列腺增生症临床研究 [J].新中医,2020,52(21):48-50.
 - Lu H Z, Li X Y, Liu J S. Clinical study on Longbishu Capsules combined with Doxazosin for benign prostatic hyperplasia [J]. New Chin Med, 2020, 52(21): 48-50.
- [24] 张登翔, 黄晨, 王顺雨, 等. 癃闭舒片联合盐酸坦索罗辛 缓释胶囊治疗良性前列腺增生的临床疗效 [J]. 临床合 理用药杂志, 2022, 15(15): 111-113.

- Zhang D X, Huang C, Wang S Y. Clinical efficacy of Retention of Urine Capsule combined with tamsulosin hydrochloride extended-release capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2022, 15(15): 111-113.
- [25] 周全, 李海霞, 王丽, 等. 癃闭舒胶囊辅助治疗对良性前列腺增生肾虚血瘀证患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2018, 40(11): 2399-2403.
 - Zhou Q, Li H X, Wang L, et al. Clinical effects of Longbishu Capsules in the adjuvant treatment for benign prostatic hyperplasia patients due to kidney deficiency and blood stasis pattern [J]. Chin Tradit Patent Med, 2018, 40(11): 2399-2403.
- [26] 李志家, 黄求整, 胡一迪. 癃闭舒胶囊联合中药穴位贴 敷治疗良性前列腺增生症临床研究 [J]. 新中医, 2018, 50(11): 174-176.
 - Liu Z J, Huang Q Z, Hu Y D. Clinical observation of Longbishu Capsules combined with acupoint application of Chinese medicine for benign prostatic hyperplasia [J]. New Chin Med, 2018, 50(11): 174-176.
- [27] 罗建国. 舍尼通联用癃闭舒胶囊治疗良性前列腺增生 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(2): 105. Luo J G. Schenectady in combination with retention of urine capsules for BPH [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2009, 19(2): 105.
- [28] 赵琦, 李海松, 王继升, 等. 中医药治疗良性前列腺增生临床研究评述 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 236-241.
 - Zhao Q, Li H S, Wang J S, et al. Clinical research on treatment of benign prostatic hyperplasia with traditional Chinese medicine: A Review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(2): 236-241.
- [29] 鲁亚奇, 张晓, 王金金, 等. 补骨脂化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 180-189.
 Lu Y Q, Zhang X, Wang J J, et al. Research progress on

- chemical constituents and pharmacological actions of *Psoralea Fructus* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(3): 180-189.
- [30] 岑庚钰,蒙小丽,梁远芳,等.海金沙化学成分和药理作用研究概况[J].中国民族民间医药,2018,27(14):48-50.
 - Chen G Y, Meng X L, Liang Y F, et al. Study on The chemical composition and pharmacological activity of the *Lygodium japonicum* [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2018, 27(14): 48-50.
- [31] 乔晶晶, 吴啟南, 薛敏, 等. 益母草化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(23): 5691-5704.
 - Qiao J J, Wu Q N, Xue M, et al. Research progress on chemical components and pharmacological effects of *Leonurus japonicas* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49 (23): 5691-5704.
- [32] 黄盼, 周改莲, 周文良, 等. 广金钱草的化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 135-139.
 - Huang P, Zhou G L, Zhou W L, et al. Advances in research on chemical composition, pharmacological action and quality control of *Desmodium styracifolium* [J]. Chin Arch Tradit Chin, 2021, 39(7): 135-139.
- [33] 陈诗, 赵玥, 王振, 等. 山慈菇药理作用及临床应用研究 进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 247-250.
 - Chen S, Zhao Y, Wang Z, et al. Research progress on pharmacological action and clinical application of Shancigu (*Cremastrae Pseudobulbus*, *Pleiones Pseudobulbus*) [J]. Chin Arch Tradit Chin, 2023, 41(6): 247-250.
- [34] 逢瑜,朱兰,王涛,等.癃闭舒制剂安全性风险分析及思考[J].中国药物警戒,2021,18(9):869-871.
 - Pang Y, Zhu L, Wang T, et al. Analysis of risks of Longbishu preparation [J]. Chin J Pharmacovig, 2021, 18 (9): 869-871.

[责任编辑 李红珠]