

射干麻黄汤治疗支气管哮喘急性发作的 Meta 分析和试验序贯分析

谢银子¹, 纪树亮¹, 钟彩婷¹, 冼乐瑶¹, 杨璧瑜¹, 詹少锋², 黄慧婷², 刘小虹², 江 勇^{3*}

1. 广州中医药大学 第一临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学 第一附属医院, 广东 广州 510405

3. 深圳市中西医结合医院, 广东 深圳 518104

摘要: **目的** 系统评价射干麻黄汤治疗支气管哮喘急性发作的疗效及安全性, 为临床射干麻黄汤治疗支气管哮喘提供循证医学支持。**方法** 计算机检索中国知网、PubMed 等数据库, 提取符合纳入标准的临床随机对照试验 (RCT), 使用 Cochrane 5.1.0 手册中的偏倚风险评估工具评价纳入文献质量, 使用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析, 结局指标包括: 有效率、肺功能 [FEV1/FVC 和 (或) FEV1%]、中医症候总积分及不良反应发生情况, 最后进行试验序贯分析, 通过 TSA 0.9 软件计算出 Meta 分析所需样本量。**结果** 共纳入文献 20 篇, 试验组患者有效率 [RR=1.18, 95%CI (1.14, 1.23), $P=0.00$] 优于对照组, 亚组分析①疗程≤7 d 的研究合并分析后显示试验组疗效 [RR=1.17, 95%CI (1.11, 1.24), $P=0.00$] 优于对照组, ②疗程 7~15 d 研究合并分析后同样试验组疗效 [RR=1.17, 95%CI (1.10, 1.24), $P=0.00$] 优于对照组, 经漏斗图和 Begg's 检验提示不存在发表偏倚, 试验序贯分析后表明试验组疗效证据可靠; 试验组患者肺功能相关指标, FEV1/FVC [SMD=1.17, 95%CI (0.44, 1.90), $P=0.00$] 显著优于对照组、FEV1% [SMD=1.38, 95%CI (0.24, 2.52), $P=0.018$] 显著优于对照组; 试验组中医症候总积分 [WMD=-2.79, 95%CI (-3.39, -2.18), $P=0.00$] 显著低于对照组; 肺功能相关指标及中医症候总积分经敏感性分析后结果均未发生逆转, 结果较为稳健; 所有研究均未报道严重不良反应的发生。**结论** 射干麻黄汤联合常规西医治疗, 相较于单纯常规西医治疗, 在治疗支气管哮喘急性发作方面更具优势, 但由于纳入研究在方法学设计上的不足, 未来尚需更高质量 RCT 进一步评价其疗效和安全性。

关键词: 射干麻黄汤; 支气管哮喘; 急性发作; Meta 分析; 试验序贯分析

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2020)22-5814-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.22.019

Meta analysis and trial sequential analysis of Shigan Mahuang Decoction in treating acute attack of bronchial asthma

XIE Yi-zi¹, JI Shu-liang¹, ZHONG Cai-ting¹, XIAN Le-yao¹, YANG Bi-yu¹, ZHAN Shao-feng², HUANG Hui-ting², LIU Xiao-hong², JIANG Yong³

1. The First Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shenzhen 518104, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Shigan Mahuang Decoction in the treatment of acute attack of bronchial asthma, and provide the support of evidence-based medicine for clinical treatment of bronchial asthma. **Methods** The databases such as CNKI and PubMed were searched by computer, and RCT meeting the inclusion criteria was extracted. Cochrane 5.1.0 bias risk assessment tool was used to evaluate the quality of included literatures, and Stata14.0 was used for Meta analysis. The outcome indicators included effective rate, pulmonary function (FEV1 / FVC and / or FEV1%), TCM symptoms score and adverse reactions. Finally, TSA 0.9 was used for trial sequential analysis. **Results** A total of 20 articles were included in the study. The effective

收稿日期: 2020-04-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973814); 刘小虹广东省名中医传承工作室建设项目 (粤中医办函[2018]5 号); 广东省自然科学基金项目 (2018A030310520); B3-9 国家临床医学研究中心建设项目 (呼吸科) (编号: 2110200309); 广州中医药大学学科提升计划: 中医内科学肺病方向 (A3-0402-20-415-008)

作者简介: 谢银子, 2020 级硕士研究生, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: eazer1@163.com

***通信作者** 江 勇, 男, 呼吸内科副主任医师, 研究方向为中西医结合呼吸系统疾病防治。E-mail: jiangyongszzxy@163.com

rate [RR = 1.18, 95% CI (1.14, 1.23), $P = 0.00$] in the trial group was significantly better than that in the control group. Subgroup analysis showed that the effective rate in the trial group with a course of treatment ≤ 7 d [RR = 1.17, 95% CI (1.11, 1.24), $P = 0.00$] and 7—15 d [RR = 1.17, 95% CI (1.10, 1.24), $P = 0.00$] was significantly better than that in the control group. According to funnel chart and Begg's test, there was no published bias. The trial sequential analysis showed that the evidence of the effect was reliable. FEV1/FVC, the indexes of pulmonary function test, in the trial group were [SMD = 1.17, 95% CI (0.44, 1.90), $P = 0.00$] was significantly better than the control group, and FEV1% [SMD = 1.38, 95% CI (0.24, 2.52), $P = 0.018$] was also significantly better than the control group. The TCM syndrome score [WMD = -2.79, 95% CI (-3.39, -2.18), $P = 0.00$] in the trial group was significantly lower than the control group. The indicators of pulmonary function and TCM syndrome score were not reversed after sensitivity analysis, and the results were relatively stable. Serious adverse reactions were not reported in all studies. **Conclusion** Shengan Mahuang Decoction combined with conventional western medicine has more advantages in the treatment of acute attack of bronchial asthma than conventional western medicine alone. However, due to the limitations of this study, depth evaluation of its efficacy and safety needs more high quality RCTs in the future.

Key words: Shengan Mahuang Decoction; bronchial asthma; acute attack; Meta analysis; sequential analysis

支气管哮喘是一种涉及 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等多种细胞与细胞组分共同作用的气道慢性炎症性疾病^[1]。一旦急性发作,则会出现咳嗽及伴有呼气性呼吸困难,胸闷室息,严重者甚至出现发绀、端坐呼吸等临床表现,影响患者生活质量和生命健康^[2]。目前,世界上约有 3 亿的支气管哮喘患者,其中中国占了 3 000 万人,且呈上升趋势^[3];目前西医仍无法清晰全面地对支气管哮喘的发病机制进行阐释^[4],急性发作期多以 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物以及糖皮质激素等药物通过吸入或口服方式进行对症治疗为主^[2]。但化学药副作用较大,如吸入药剂可损伤患者的口腔黏膜,引起咽干症状,甚至造成口腔溃疡、真菌感染;糖皮质激素的使用容易造成呼吸道的反复感染,进而使支气管哮喘复发^[5]。近年来,中医药的介入在支气管哮喘治疗方面取得较好的治疗效果,特别是在减少化学药的使用,从而减轻药物引起的不良反应方面具有明显的优势^[5]。临床实践证明小青龙汤、麻杏石甘汤、定喘汤和射干麻黄汤在治疗其急性发作中具有独特的优势^[6]。其中射干麻黄汤具有温肺散寒、化痰平喘的功效,在治疗支气管哮喘急性发作时具有良好的疗效,在临床已被广泛应用。但目前报道均为单个研究,临床参考价值有限。本研究结合射干麻黄汤治疗支气管哮喘急性发作的相关资料,采用 Meta 分析和序贯试验分析,系统评价其疗效,为射干麻黄汤在临床上的运用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的射干麻黄汤

治疗支气管哮喘急性发作的随机对照试验 (RCT),文献检索语种仅限于中、英文。所有纳入研究均明确提出“急性发作”。

1.1.2 研究对象 支气管哮喘急性发作期的患者,所有病例均符合公认的诊断标准。参照《支气管哮喘防治指南》(2008; 2016 年版)、《内科学》(第 7 版)等公认诊断标准^[7-9]。辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》、《支气管哮喘中医诊疗专家共识》(2012)等公认诊断标准^[10-11]。

1.1.3 干预措施 对照组予西医常规治疗,包括常规吸氧、应用解痉平喘一类药物,控制感染、维持水电解质及酸碱平衡等,试验组为对照组基础上予射干麻黄汤加减内服治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为有效率:以《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]为主要参照标准:临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,症状总积分减少 $\geq 95\%$;显效:症状、体征较前明显改善,症状总积分减少 $70\% \sim 94\%$;有效:症状、体征均较前好转,症状总积分减少 $30\% \sim 69\%$;无效:症状、体征较前无改善或加重,症状总积分减少 $< 30\%$;同时纳入参照其他标准而符合实际疗效的研究。次要结局指标为肺功能[(第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量,即 FEV1/FVC)和(或)(第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比,即 FEV1%)]、中医症候总积分。另以不良反应作为安全性指标。

1.2 排除标准

①综述、案例报道、理论分析、会议报告、动物实验等非 RCT 文章;②研究对象为婴幼儿或儿童;③无法获取全文的文章;④研究数据缺漏;⑤重复发表者仅保留数据最完整的 1 篇。

1.3 检索策略

计算机检索中文数据库：中国知网（CNKI）、维普数据库（VIP）、万方数据库（Wanfang Data）、中国生物医学文献数据库（CBM）；英文数据库：PubMed、Embase、Cochrane Library，以查找射干麻黄汤加减治疗支气管哮喘急性发作的 RCT 并追溯相关文献的参考文献。检索时间均为建库至 2019 年 11 月 12 日。中文数据库检索词为：射干麻黄汤、支气管哮喘、急性等；英文数据库检索词为：Shegan Mahuang decoction、bronchial asthma、acute 等。采用主题词和（或）自由词进行检索，保障文献检索的完整性。

CBM 检索示例，其他数据库检索方式类同：

#1 “射干麻黄汤” or “射干麻黄汤加减” or “加味射干麻黄汤”

#2 “支气管哮喘” or “哮喘” or “支哮”

#3 “急性”

#4 “#1” and “#2” and “#3”

1.4 资料提取

2 名研究人员独立进行纳入研究基本资料提取。将上述检索所得的文献导入 Endnote X7 中，排除重复文献；经过阅读文献题目及摘要进行初次筛选，剔除明显与纳入标准不符的文献；对可能符合纳入标准的文献通过阅读全文进行复筛，再次排除不符合纳入标准的文献。此过程若出现分歧，则由双方讨论解决。最后对符合纳入标准的文献进行相关资料提取，保存为 Excel 表格的格式。包括研究者、发表年份，研究对象数量、病程、年龄，干预措施，方剂加减情况，疗程，结局指标等内容。

1.5 文献评价

本研究由 2 名研究者独立进行方法学质量评价。依据 Cochrane 评价手册 5.1.0 中的风险偏倚评估工具进行评价。评价包含 6 个方面（7 个条目）：选择偏倚（随机系列的产生、分配隐藏）、实施偏倚（对实施者和参与者双盲）、测量偏倚（结局评估中的盲法）、失访偏倚（不全结局数据）、发表偏倚（选择性报道）以及其他偏倚（其他偏倚来源）。最后通过 Revman5.3 软件绘制纳入文献偏倚风险图进行展示。

1.6 统计分析

本研究运用 Stata14.0 软件作 Meta 分析，并将结果作可视化处理。其中以相对危险度（RR）作为定性分布资料变量，以加权均数差（WMD）或标

准化均数差（SMD）作为定量分布资料变量，各结局指标通过效应值、95%可信区间（CI）衡量。通过 χ^2 检验作异质性检验：计算统计量后，根据 $\alpha=0.05$ 的检验标准，若 P 值 >0.05 、 $I^2<50\%$ ，则认为各研究指标间无统计学异质性，使用固定效应模型作分析；反之，如果各指标间存在异质性，则使用随机效应模型作分析。若各研究指标异质性较大且研究资料数量达到一定的应用要求，则通过敏感性分析探讨其异质性。此外，通过漏斗图及 Begg's 检验对纳入文献进行分析，检测纳入文献是否存在发表偏倚。最后，应用 TSA v0.9 软件对总有效率进行试验序贯分析，减少 Meta 分析中“I 类错误”的出现，提高研究可信度。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据 PRISMA 流程，检索各数据库得出 193 篇相关文献，将所有文献导入 EndNote X7 文献管理软件，借助 EndNote X7 查重功能及手动查重，并剔除重复文献 93 篇。这 93 篇重复文献的特点或筛选标准为：①为重复发表或数据明显重复的文献，保留数据较全的 1 篇；②文献来源于同一研究单位且文献研究结果相似，此类型文献则采用质量相对较高的研究。经过筛选，最终纳入 20 篇^[12-31]文献，均为中文文献。文献筛选流程图详见图 1。

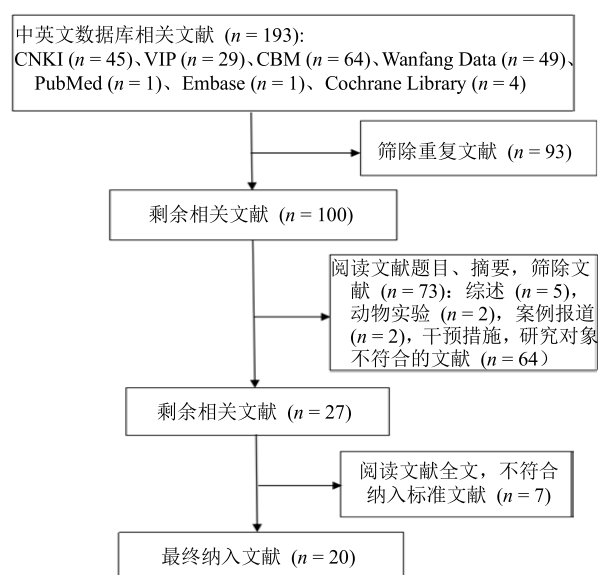


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of selection of literatures

2.2 纳入研究基本特征

本次共纳入 20 篇文献，发表时间为 2009 年至

2019 年,文献语种均为中文。研究总共纳入 1 647 例患者,包括对照组 823 例,试验组 824 例。纳入文献中样本量最大的为 126 例,最小为 57 例。基本特征具体见表 1。同时,对各研究的射干麻黄汤药物加减情况进行统计,见表 2;对各研究的西医疗

疗方法进行统计,见表 3。

2.3 纳入研究的质量评价

纳入研究中,有 12 项^[12,16-19,21-25,29,31]报道了随机分配的实施方案,其他研究只提及“随机”字眼,未报道具体方案。1 项^[21]研究报道了分配隐藏。详见图 2。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

作者	发表时间	n/例		病程		年龄/岁		干预措施		疗程时间/d	结局指标
		T	C	T	C	T	C	T	C		
李育法 ^[12]	2015	39	39	(21.6±3.6) 月	(22.1±4.1) 月	38.4±5.0	37.9±4.9	对照组+射干麻黄汤减味	西医治疗	56	①
苏干伸 ^[13]	2019	49	49	(2.3±0.4) 年	(2.4±0.3) 年	38.4±2.3	38.6±2.4	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	14	①②③④
霍海峰 ^[14]	2010	63	63	2.8 年	2.8 年	28.6	28.6	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	5	①
乔志羽 ^[15]	2013	53	53	(4.9±1.9) 年	(4.6±1.7) 年	55.2±9.6	54.6±9.2	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	7	①④
张小虎 ^[16]	2017	37	37	(6.8±4.5) 年	(7.2±3.1) 年	41.4±5.2	41.3±4.2	对照组+射干麻黄汤加味	西医治疗	14	①③
钟连江 ^[17]	2018	40	40	(7.2±1.4) 年	(7.0±1.2) 年	42.8±10.2	42.7±10.4	对照组+射干麻黄汤加味	西医治疗	15	①③
王聪慧 ^[18]	2019	29	28	(7.42±4.29) 年	(8.72±3.95) 年	34.72±15.35	37.39±16.12	对照组+射干麻黄汤	西医治疗	14	②
刘丽容 ^[19]	2019	60	60	(7.9±5.2) 年	(7.8±5.1) 年	48.6±11.1	48.5±11.5	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	7	①④
曹建标 ^[20]	2017	50	50	(8.03±3.63) 年	(7.85±3.52) 年	36.26±6.74	35.28±6.32	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	5	①②③④
张玉芳 ^[21]	2010	30	30	(9.08±7.56) 年	(8.42±6.87) 年	44.5±15.7	46.7±20.6	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	7	①
沈贵亮 ^[22]	2013	30	30	(9.1±4.93) 年	(10.2±5.45) 年	43.97±9.58	44.7±8.82	对照组+射干麻黄汤加味	西医治疗	14	①②③④
岳兴元 ^[23]	2013	32	32	(9.21±4.5) 年	(7.28±3.65) 年	43.81±13.91	41.94±11.31	对照组+射干麻黄汤	西医治疗	15	①③
刘英雄 ^[24]	2014	51	51	(9.23±1.02) 年	(10.02±1.13) 年	43.65±9.84	42.53±8.79	对照组+射干麻黄汤加味	西医治疗	14	①
张 凡 ^[25]	2018	30	30	(10.20±3.28) 年	(11.09±1.18) 年	49.9±14.34	54.93±12.08	对照组+射干麻黄汤加味	西医治疗	14	①③④
王现英 ^[26]	2009	43	43	1~15 年	1~15 年	41.0±11.8	41.0±11.8	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	7	①
林 甦 ^[27]	2018	48	48	未提及	未提及	49.1±8.2	48.7±8.4	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	10	①②③
秦双件 ^[28]	2009	30	30	未提及	未提及	37.7±11.73	40.22±11.99	对照组+射干麻黄汤加味	西医治疗	15	①④
司刘霞 ^[29]	2017	30	30	未提及	未提及	43.21±10.496	45.09±10.54	对照组+射干麻黄汤加味	西医治疗	14	①②③④
徐 波 ^[30]	2013	30	30	未提及	未提及	39.92±4.65	40.15±4.58	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	未提及	①④
张青秀 ^[31]	2018	50	50	未提及	未提及	55.36±5.17	55.60±5.63	对照组+射干麻黄汤加减	西医治疗	5	①③

T: 试验组; C: 对照组。①有效率; ②肺功能[FEV1/FVC 和 (或) FEV1%]; ③不良反应; ④中医症候总积分; 带“*”研究均明确指出纳入的患者中医辨证为寒哮(冷哮)证; 所有研究均未提及患者分布区域

T: Test group; C: Control group. ① Effective rate; ② Pulmonary function (FEV1/FVC and/or FEV1%); ③ Adverse reactions; ④ TCM syndrome score. Studies with "*" clearly indicate that the included patients' TCM syndrome is cold asthma syndrome. All studies did not mention the distribution of patients.

表 2 纳入研究的射干麻黄汤底方加减情况

Table 2 Detailed herb-medicine of Shegan Mahuang Decoction in included studies

纳入研究	原方	加	减
李育法 2015 ^[12]	射干麻黄汤	—	紫苑
苏干伸 2019 ^[13]	射干麻黄汤	苏子、瓜蒌、杏仁、白前、陈皮	—
霍海峰 2010 ^[14]	射干麻黄汤	甘草	生姜、大枣
乔志羽 2013 ^[15]	射干麻黄汤	黄芪、党参、桔梗	—
张小虎 2017 ^[16]	射干麻黄汤	杏仁、桔梗	—
钟连江 2018 ^[17]	射干麻黄汤	苦杏仁	—
王聪慧 2019 ^[18]	射干麻黄汤	—	—

续表 2

纳入研究	原方	加	减
刘丽容 2019 ^[19]	射干麻黄汤	杏仁、僵蚕、地龙、蝉蜕、炙甘草	生姜、大枣
曹建标 2017 ^[20]	射干麻黄汤	—	—
张玉芳 2010 ^[21]	射干麻黄汤	地龙、椒目、北杏仁、桔梗、甘草	生姜、紫苑、款冬花、大枣、五味子
沈贵亮 2013 ^[22]	射干麻黄汤	未提及	未提及
岳兴元 2013 ^[23]	射干麻黄汤	—	—
刘英雄 2014 ^[24]	射干麻黄汤	厚朴、杏仁、桔梗、紫苏子、地龙	—
张 凡 2018 ^[25]	射干麻黄汤	生甘草、柴胡、黄芩	—
王现英 2009 ^[26]	射干麻黄汤	瓜蒌、陈皮	细辛
林 甦 2018 ^[27]	射干麻黄汤	党参、黄芪、桔梗	—
秦双件 2009 ^[28]	射干麻黄汤	瓜蒌、桔梗	—
司刘霞 2017 ^[29]	射干麻黄汤	枳壳、桔梗、苦杏仁、生甘草、前胡、蛤壳	生姜
徐 波 2013 ^[30]	射干麻黄汤	瓜蒌、桔梗、陈皮	—
张青秀 2018 ^[31]	射干麻黄汤	干姜、陈皮、茯苓、百部、炒苏子、白芥子、葶苈子	生姜、半夏、大枣

—：表示所用底方没有加/减；射干麻黄汤药物组成：射干、麻黄、生姜、细辛、紫苑、款冬花、五味子、大枣、半夏。

—: Indicates that the base prescription used has no addition/subtraction. The composition of Shegan Mahuang Decoction: *Belamcandae Rhizoma*, *Ephedrae Herba*, *Zingiberis Rhizoma Recens*, *Asari Radix et Rhizoma*, *Aster Radix et Rhizoma*, *Farfarae Flos*, *Schisandrae Chinensis Fructus*, *Jujubae Fructus*, *Pinelliae Rhizoma*.

表 3 纳入研究的西医治疗情况

Table 3 Western medicine treatment of included studies

纳入研究	西医治疗方法	试验组与对照组是否一致
李育法 2015 ^[12]	平喘、抗感染	是
苏干伸 2019 ^[13]	平喘	是
霍海峰 2010 ^[14]	吸氧、平喘、抗感染、化痰	是
乔志羽 2013 ^[15]	吸氧、平喘、抗感染	是
张小虎 2017 ^[16]	吸氧、平喘、纠正水电解质紊乱	是
钟连江 2018 ^[17]	吸氧、平喘、抗感染、止咳化痰、维持水电解质平衡	是
王聪慧 2019 ^[18]	吸氧、平喘、止咳化痰	是
刘丽容 2019 ^[19]	吸氧、平喘、止咳化痰	是
曹建标 2017 ^[20]	平喘、止咳化痰、维持水电解质平衡	是
张玉芳 2010 ^[21]	平喘、抗感染	是
沈贵亮 2013 ^[22]	平喘、抗感染、止咳化痰、	是
岳兴元 2013 ^[23]	平喘	是
刘英雄 2014 ^[24]	平喘、抗感染	是
张 凡 2018 ^[25]	吸氧、平喘、抗感染、止咳化痰、维持水电解质平衡	是
王现英 2009 ^[26]	吸氧、平喘、抗感染、纠正酸碱平衡及水电解质紊乱	是
林 甦 2018 ^[27]	吸氧、平喘、抗感染、维持电解质平衡	是
秦双件 2009 ^[28]	吸氧、平喘、抗感染、纠正酸碱平衡及水电解质紊乱	是
司刘霞 2017 ^[29]	平喘、抗感染	是
徐 波 2013 ^[30]	吸氧、平喘	是
张青秀 2018 ^[31]	平喘、抗感染	是

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 有效率 19 项研究^[12-17,19-31]报道了临床治疗的有效率，共 1 590 例患者。各项研究间无明显异

质性 ($P=0.24$, $I^2=17.5\%$)，故采用固定效应模型合并效应量。结果显示，试验组的有效率显著高于对照组，差异具有统计学意义 [$RR=1.18$, $95\%CI$

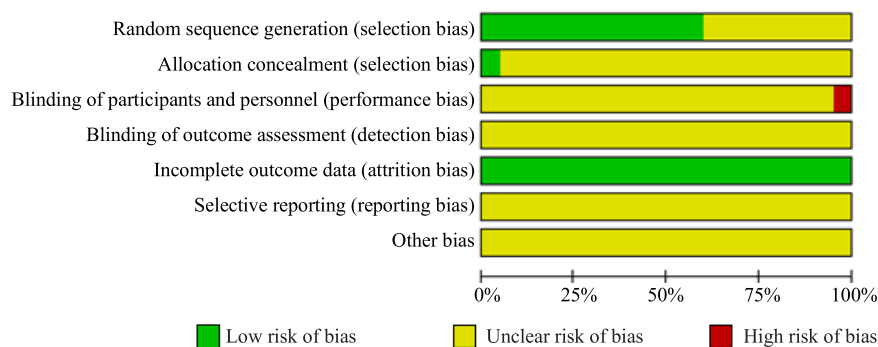


图 2 纳入文献质量评价图

Fig. 2 Quality evaluation chart of included studies

(1.14, 1.23), $P=0.00$ 。考虑到临床上中药疗程对支气管哮喘急性期的缓解程度可能存在影响, 故根据疗程时间进行亚组分析。分析结果显示, 疗程 ≤ 7 d ($P=0.083$, $I^2=46.4\%$) 与疗程 7~15 d ($P=0.773$, $I^2=0.0\%$) 两组均未见明显异质性, 其中①疗程 ≤ 7 d 的研究, 合并分析后显示试验组疗效优于对照组, 差异有统计学意义 [RR=1.17, 95%CI (1.11,

1.24), $P=0.00$]; ②疗程 7~15 d 的研究, 合并分析后同样试验组疗效优于对照组, 差异有统计学意义 [RR=1.17, 95%CI (1.10, 1.24), $P=0.00$]。此外, 1 项研究^[12]疗程为 >15 d, 1 项研究^[30]未提及疗程, 此两组仅为单个研究, 且涉及样本量较少, 临床参考价值有限, 故对该两组结果此不予讨论。具体见图 3。

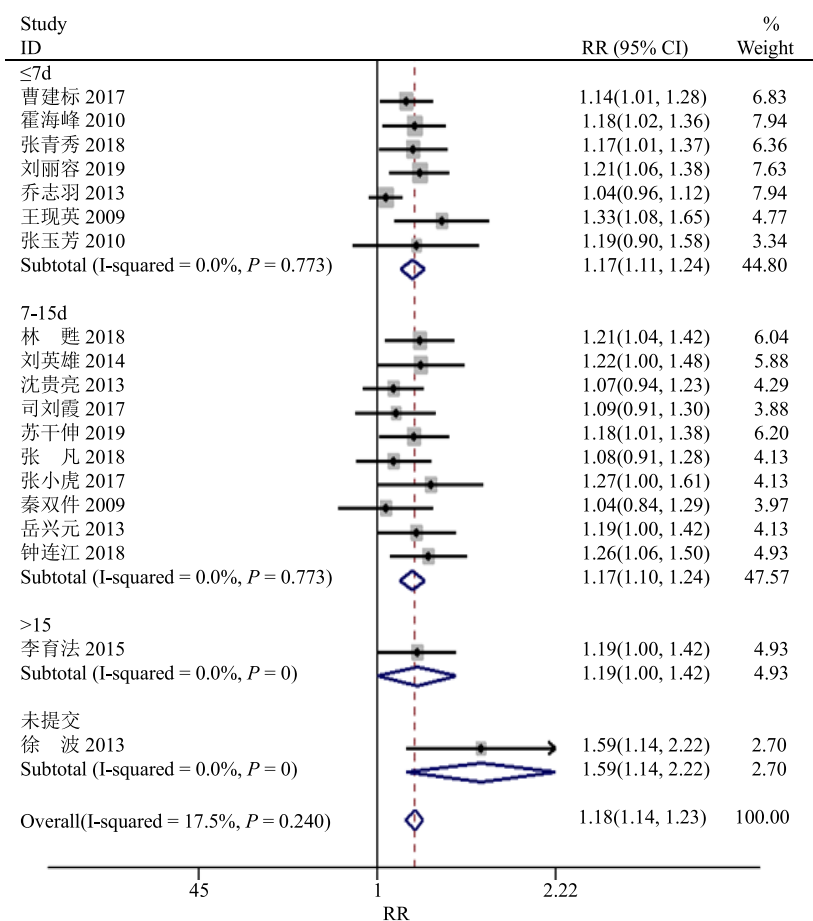


图 3 有效率森林图

Fig. 3 Forest plot of effective rate

2.4.2 肺功能

(1) FEV1/FVC: 5 项研究^[18,20,22,27,29]报道了 FEV1/FVC, 共 373 例患者。经分析存在异质性 ($P=0.00$, $I^2=90.1\%$), 故采用随机效应模型合并

效应量。结果显示, 试验组的 FEV1/FVC 高于对照组, 差异具有统计学意义 [$SMD=1.17$, $95\%CI(0.44, 1.90)$, $P=0.00$]。具体见图 4。

(2) FEV1%: 4 项研究^[13,18,27,29]报道了 FEV1%,

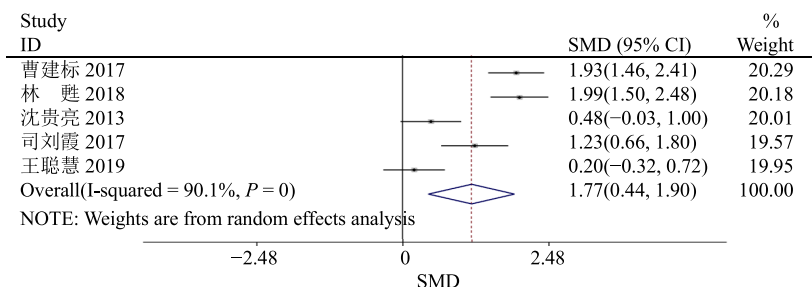


图 4 FEV1/FVC 森林图

Fig. 4 Forest plot of FEV1/FVC

共 311 例患者。经分析存在异质性 ($P=0.00$, $I^2=94.8\%$), 故采用随机效应模型合并效应量。结果显示, 试验组的 FEV1%高于对照组, 差异具有统计学意义 [$SMD=1.38$, $95\%CI(0.24, 2.52)$, $P=0.018$]。具体见图 5。

2.4.3 中医症候总积分 Meta 分析结果 9 项研

究^[13,15,19,20,22,25,28-30]报道了中医症候总积分, 共 724 例患者。经分析存在异质性 ($P=0.00$, $I^2=88.4\%$), 故采用随机效应模型合并效应量。结果显示, 试验组的中医症候总积分低于对照组, 差异具有统计学意义 [$WMD=-2.79$, $95\%CI(-3.39, -2.18)$, $P=0.00$]。具体见图 6。

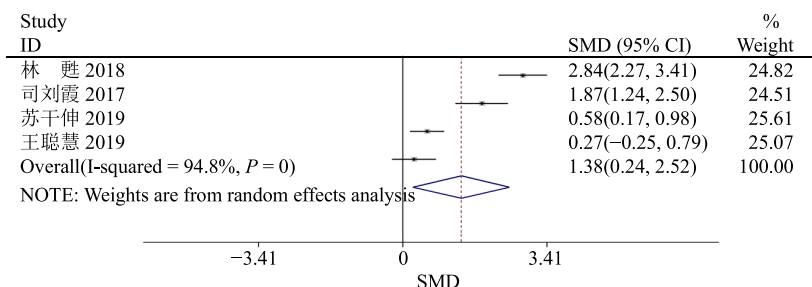


图 5 FEV1%森林图

Fig. 5 Forest plot of FEV1%

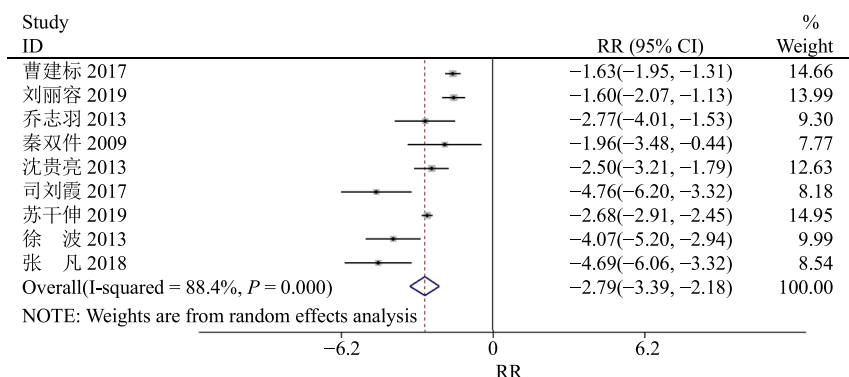


图 6 中医症候总积分森林图

Fig. 6 Forest plot of TCM syndrome score

2.5 不良反应

有 10 项研究^[13,16,17,20,22,23,25,27,29,31]报道了不良反应,其中有 7 项研究^[13,16,17,22,23,25,29]仅进行了描述性报道,均无出现不良反应或严重不良反应。有 3 项研究^[20,27,31]报道了具体例数,其中试验组不良反应发生率为 8.8% (13/148);对照组为 12.2% (18/148)。由于不良反应类型及程度不同,且不良反应患者可耐受,故不进行 Meta 分析。将两组的不良反应发生率进行 χ^2 检验,结果显示 $P>0.05$,差异无统计学意义。具体不良反应及相关研究见表 4。

表 4 纳入研究的不良反应情况

Table 4 Adverse reactions of included studies

纳入研究	不良反应
曹建标 2017 ^[20]	轻度恶心,轻度失眠,轻度心动过速
林 甦 2018 ^[27]	心率异常,咽喉不适,口干,其他
张青秀 2018 ^[31]	腹泻,呕吐,皮疹

2.6 异质性来源分析

由于 FEV1/FVC、FEV1%、中医症候总积分这 3 个结局指标的 Meta 分析结果显示,指标纳入的各研究间存在异质性,故对其进行敏感性分析。3 个结局指标的敏感性分析结果显示,在排除任一研究后,3 个结局指标的结果均无显著偏离,尚未能明确异质性来源,但提示对于 FEV1/FVC、FEV1%、中医症候总积分的 Meta 分析结果都较为稳定。敏感性分析结果详见图 7~9。

2.7 发表偏倚检测

首先绘制漏斗图定性分析,初步判断提及有效率的文献是否存在发表偏倚,结果显示纳入研究基本位于漏斗图内,大致呈对称分布,可认为存在发表偏倚的可能性较小。为进一步分析,采用 Begg's

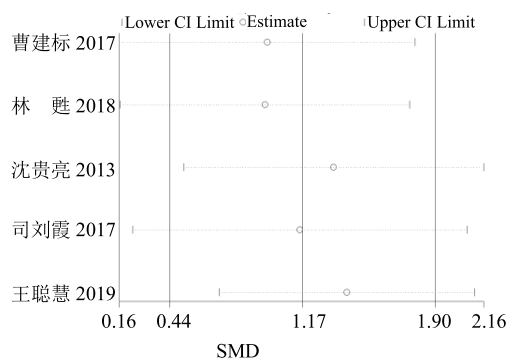


图 7 FEV1/FVC 敏感性分析图

Fig. 7 Sensitivity analysis of FEV1/FVC

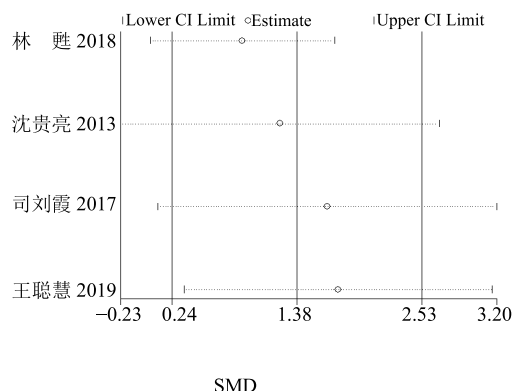


图 8 FEV1%敏感性分析图

Fig. 8 Sensitivity analysis of FEV1%

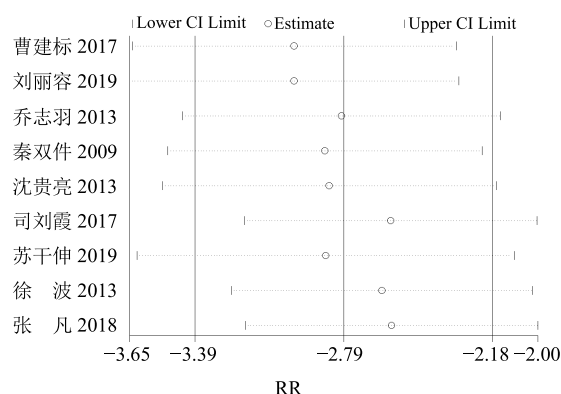


图 9 中医症候总积分敏感性分析图

Fig. 9 Sensitivity analysis of TCM syndrome score

检验进行定量检测,得到 $P=0.069>0.05$,说明纳入研究在有效率方面不存在发表偏倚,与前面分析结果一致。详见图 10、11。

2.8 试验序贯分析

传统 Meta 分析存在假阳性的可能,通过试验序贯分析能够最大程度地减少因随机误差而产生的

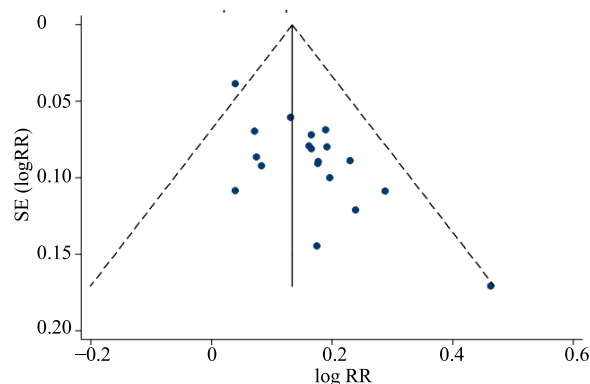


图 10 有效率的漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of effective rate

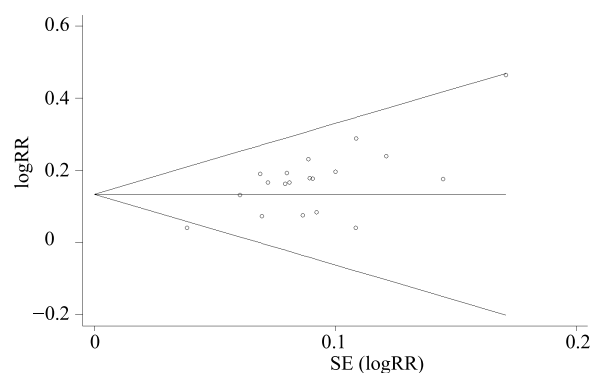


图 11 有效率的 Begg's 检验图

Fig. 11 Begg's test of effective rate

假阳性结果。本研究以 I 型错误率 $\alpha=0.05$, II 型错误率 $\beta=0.1$, 设定样本量期望信息值 (RIS), 对包含有效率结局指标的研究进行序贯分析。得到累计的 Z 值在第 4 个研究后穿过了传统界值和 TSA 界值, 第 7 个研究后穿过了期望信息量 (RIS), 表明纳入研究的总样本量已达 Meta 分析所需样本量, 得出的结果具有统计学意义以及可排除假阳性可能, 射干麻黄汤加减治疗支气管哮喘的有效率得到证实, 符合上述 Meta 分析结果。详见图 12。

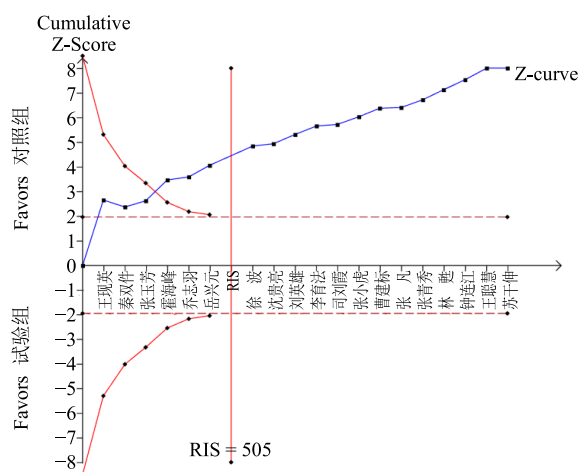


图 12 有效率试验序贯分析图

Fig. 12 Trial sequential analysis of effective rate

3 讨论

支气管哮喘具有气道高反应性的特点, 患者极易受外在过敏原或环境变化的刺激而发作, 出现气道痉挛、阻塞, 临床症状表现为咳嗽, 胸闷, 气促, 甚至发生呼吸困难, 若未及时进行处理, 极易危及生命^[32]。祖国医学将该病归属于“哮喘”范畴, 以

发病时气喘气促、喉中可闻及哮鸣音为诊断要点。主要病因病机为, 患者平素内有痰饮, 复感外邪, 外邪引动伏痰, 痰饮搏结壅塞于气道, 致使气道挛急, 肺失宣降而发为此病。治疗应当遵循中医“急则治其标, 缓则治其本”的基本治则^[33]。

射干麻黄汤出自《金匱要略》, 方中射干消痰利咽, 麻黄宣肺散寒平喘, 细辛温肺化饮, 款冬花、紫菀润肺下气、化痰止咳, 半夏燥湿化痰, 五味子敛肺止咳, 生姜和胃化痰, 大枣补益中气, 诸药合用, 共奏温肺散寒、止咳化痰平喘之效。现代药理研究也表明, 该方的药物有效成分麻黄碱等能够降低大鼠 IL-4 等炎症因子水平、抑制组胺等活性物质的释放, 发挥平喘、祛痰、抗过敏、减轻气道炎症反应及舒张支气管等药理作用, 从而改善肺通气, 提高支气管哮喘患者的肺功能以及缓解患者的临床症状^[34-36]。通过与采用小青龙汤治疗支气管哮喘急性发作的研究^[37]对比分析, 一定程度上可看出射干麻黄汤在改善患者症状, 提高疗效等方面可发挥类似甚至优于小青龙的作用效果; 而不良反应方面, 在应用小青龙汤治疗的研究中, 部分报道出现肝功能损害、肌肉强直等较为严重的药物不良反应, 与之相比, 运用射干麻黄汤治疗支气管哮喘在一定程度上具有更好的安全性。因此, 临床上射干麻黄汤对于支气管哮喘急性发作期的治疗, 特别是中医辨证为寒哮者, 往往能取得令人较为满意的治疗效果^[20]。纳入研究根据患者自身情况, 从中医角度分析支气管哮喘患者的病因病机, 依据寒热虚实辨证施治, 在射干麻黄汤的基础上进行了加减, 符合现代中医临床诊疗思维与实际。辨证遣方, 随症加减是中医学之精髓所在, 纳入的研究对射干麻黄汤所作的加减, 可对临床治疗起到一定借鉴作用, 在辨证遣方准确的基础上, 灵活进行加减, 可使患者获得更好的疗效。

本次纳入的研究中, 除去少部分未提及病程的研究, 其余研究的患者的平均病程在 7 年左右, 均有长期支气管哮喘病史, 病程时间长, 易反复发作。系统评价分析后得出, 在支气管哮喘急性发作期时, 较之单纯常规西医治疗, 在常规西医治疗措施的基础上联合射干麻黄汤进行治疗, 可提高 18% 有效率。根据疗程进行亚组分析, 通过 RR 值可认为疗程 ≤ 7 d 与疗程 7~15 d 的治疗效果相近。由此认为, 在支气管哮喘急性发作期, 射干麻黄汤能有效缓解患者的急性期症状, 其疗程约在 15 d 以内, 可视患者

病情、经济情况及临床实际对中药治疗疗程予以适当调整。通过漏斗图和 Begg's 检验分析得出,纳入研究在有效率方面不存在发表偏倚,使得论证射干麻黄汤治疗支气管哮喘疗效的力度更充分。通过试验序贯分析,可排除假阳性的结果,进一步证实射干麻黄汤治疗支气管哮喘的疗效,证据可靠。综合以上分析结果可得出,西药基础上配合服用射干麻黄汤,在改善患者症状体征、提高疗效方面循证医学证据较为充分,可认为临床上射干麻黄汤的联合运用可使患者获益更大,临床医师可参照本研究结果,结合患者自身情况加以运用。

在肺功能相关指标及中医证候总积分方面,本次 Meta 分析结果提示联合射干麻黄汤能够提高患者 FEV1/FVC、FEV1%,降低中医证候总积分。可认为联合射干麻黄汤治疗可以缓解患者症状,改善肺部通气,这与支气管哮喘具有反复性、可逆性的临床特性相符合。试验组肺功能硬指标的改善进一步肯定了射干麻黄汤对支气管哮喘的治疗作用。次要结局指标的异质性较高,虽无法明确异质性来源,但经过敏感性分析后结果均未发生逆转,结果具有较好稳健性。综合临床情况,对于异质性来源主要考虑,支气管哮喘急性发作患者起病急,病情反复多变,疾病严重程度不一,根据疾病的分级所采取的治疗及护理不尽相同,种种客观存在因素皆可使不同临床研究治疗后肺功能的改善情况、症状的缓解程度存在差异,此外与纳入分析的研究较少,不同研究对同一指标的测量精度、评价标准不尽相同均有一定关系,异质性的存在为多种因素共同作用的结果。本系统评价采用了随机效应模型对肺功能指标及中医证候积分进行分析,使结果的解释更为保守,临床运用仍应审慎,有待更多研究进一步验证。另外,部分研究报道了不良反应,包括轻度恶心,轻度失眠、心率异常等,但试验组与对照组的发生情况无统计学意义,且所有研究均未报道出现严重不良反应。由此可知,在现有研究报道中,西医基础疗法结合射干麻黄汤内服治疗支气管哮喘尚未发现严重不良反应,少数患者可出现轻度不良反应;此外,西医基础治疗加射干麻黄汤内服的不良反应发生情况接近于单纯西医基础治疗的不良反应发生情况。但由于相关研究涉及样本量较小、未报道长期随访结果等,故仍需要设计严谨、评价指标全面、长期随访的研究来进一步评价其安全性。

本研究存在一定的局限性:(1)纳入的文献部

分只提及“随机”,未具体说明随机方案,仅 1 项研究提及分配隐藏,导致分析得出的结果可能存在发表偏倚,可能引起治疗效应的夸大或降低;(2)由于干预措施中射干麻黄汤为中药汤剂内服,故难以实施盲法;(3)肺功能作为评价支气管哮喘治疗效果硬指标,分析结果存在较大异质性,使得在论证力度上稍显不足,临床在应用该结果时,应结合临床实际情况及患者自身病情而定;(4)仅部分研究提及不良反应情况,所有研究均未进行远期的随访及报道,难以准确评价治疗的安全性。

另外,通过总结归纳本研究纳入的 20 篇 RCT,现有射干麻黄汤治疗支气管哮喘急性发作的临床研究仍有不足之处,如部分未具体描述随机方法、重要结局评价指标缺失、对不良反应描述过于简单、病例资料表述不完整等。建议后续临床研究应采用正确随机方法并进行具体报告,完整记录并报告研究对象病例资料;观察指标应全面如包括主要结局指标如有效率,次要结局指标如肺功能指标(FEV1/FVC、FEV1%)、中医证候总积分等;此外结合本研究结果在一些结局指标上有较大异质性,建议采用一致的疗效评价标准如《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10],统一肺功能指标检测方法,以保证各研究结果具有可比性,减小异质性;对于不良反应情况应具体描述,并对其后续治疗情况进行随访并报道,以便更客观评价该治疗方案的安全性,另外应尽可能开展大样本、多中心联合的临床试验。以上分析以期今后相关研究提供参考。

综上,支气管哮喘急性发作期时,在常规西医治疗基础上,联合应用射干麻黄汤能够提高临床有效率,改善患者肺功能以及降低中医证候总积分,且无严重不良反应的发生。结合本研究局限性及纳入研究在方法学设计上的不足,为获得更高循证医学证据的支持,后续仍需纳入样本大、设计严谨规范、评价全面以及报道长期随访结果的高质量随机对照试验加以验证。

参考文献

- [1] 华雯,黄华琼,沈华浩.《支气管哮喘防治指南(2016年版)》解读[J].浙江大学学报:医学版,2016,45(5):446-451.
- [2] 倪伟.内科学[M].北京:中国中医药出版社,2016.
- [3] Bateman E D, Hurd S S, Barnes P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. *Europ Respir J*, 2008, 31(1): 143-178.
- [4] 谭晓娟,陈滨,周甜,等.支气管哮喘的临床特点

- 与新药研究进展 [J]. 食品与药品, 2019, 21(5): 419-424.
- [5] 张魏鑫, 栗卿, 陈宪海. 中西医治疗支气管哮喘述评 [J]. 河南中医, 2020, 40(5): 793-796.
- [6] 刘温丽, 史艳平, 张金虎. 支气管哮喘的中医研究进展 [J]. 陕西中医, 2018, 39(6): 812-814.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [9] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [11] 中华中医药学会肺系病分会. 支气管哮喘中医诊疗专家共识 (2012) [J]. 中医杂志, 2013, 54(7): 627-629.
- [12] 李育法, 叶柏贵, 沈彦. 射干麻黄汤联合孟鲁司特钠对急性发作期哮喘患者血清白细胞介素-17 及肿瘤坏死因子- α 水平的影响 [J]. 新中医, 2015, 47(4): 61-62.
- [13] 苏干伸. 射干麻黄汤联合西药治疗支气管哮喘急性发作随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(10): 20-23.
- [14] 霍海峰. 射干麻黄汤治疗 63 例支气管哮喘急性发作期疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(17): 156-157.
- [15] 乔志羽. 射干麻黄汤加减治疗支气管哮喘急性发作 53 例疗效观察 [J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(20): 8-9.
- [16] 张小虎. 射干麻黄汤联合西药治疗急性期支气管哮喘 (冷哮) 随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(11): 31-33.
- [17] 钟连江, 张连生, 顾春枫, 等. 射干麻黄汤内服联合西药雾化治疗支气管哮喘急性发作期疗效观察 [J]. 新中医, 2018, 50(7): 86-89.
- [18] 王聪慧, 周哲屹. 射干麻黄汤联合沙丁胺醇治疗对哮喘 (冷哮) 患者 YKL-40 及肺功能的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(7): 1679-1681.
- [19] 刘丽容, 周兰. 西药联合射干麻黄汤治疗支气管哮喘寒哮证急性发作期观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(6): 74-76.
- [20] 曹建标, 蔡汉炯, 钟远. 中西医结合治疗冷哮型急性支气管哮喘 50 例临床观察 [J]. 新中医, 2017, 49(1): 37-39.
- [21] 张玉芳. 加减射干麻黄汤对哮喘急性发作期临床证候的影响和机制探讨 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [22] 沈贵亮. 射干麻黄汤加味治疗支气管哮喘急性发作期的临床研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013.
- [23] 岳兴元. 射干麻黄汤联合西药治疗支气管哮喘急性发作期 (寒哮证) 随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(12): 77-78.
- [24] 刘英雄, 徐宝秋. 加味射干麻黄汤联合西药治疗发作期冷哮型支气管哮喘的临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(11): 33-35.
- [25] 张凡. 射干麻黄汤化痰方对支气管哮喘急性发作期患者的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [26] 王现英. 射干麻黄汤在支气管哮喘急性发作期临床应用研究 [J]. 中外医疗, 2009, 28(9): 87.
- [27] 林甦. 射干麻黄汤治疗急性期支气管哮喘 (冷哮) 的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(32): 42-43.
- [28] 秦双件, 何军锋. 射干麻黄汤化痰方配合西药治疗支气管哮喘 (寒哮) 急性发作期 30 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(1): 29-30.
- [29] 司刘霞. 加味射干麻黄汤治疗支气管哮喘急性期寒哮证临床疗效观察 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [30] 徐波. 应用射干麻黄汤治疗支气管哮喘 30 例的临床效果观察 [J]. 求医问药 (下半月), 2013, 11(6): 175-176.
- [31] 张青秀, 魏玉辉. 射干麻黄汤治疗支气管哮喘急性发作期的效果研究 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(10): 8-9.
- [32] 王再强. 中西医结合疗法对支气管哮喘急性发作期患者症状改善及肺功能的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(2): 15-16.
- [33] 陈聪, 洪静, 刘璐, 等. 支气管哮喘的中医病因、病位、病机探讨 [J]. 河北中医, 2019, 41(5): 775-778.
- [34] 辛凤. 射干麻黄汤的药理分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(21): 154.
- [35] 陈豪, 陈军红, 沈旭波, 等. 射干麻黄汤对哮喘性肺炎大鼠肺部炎症反应及免疫反应的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(2): 317-323.
- [36] 张丽, 赵辉, 卢丽艳, 等. 射干麻黄汤治疗支气管哮喘的动物实验研究近况 [J]. 新中医, 2013, 45(3): 142-143.
- [37] 李星, 蒋鹏娜, 王雪慧, 等. 小青龙汤联合西药治疗成人哮喘随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3502-3508.