

活血化瘀类中成药治疗神经根型颈椎病临床疗效和安全性的 Meta 分析及 GRADE 证据等级评价

卜寒梅¹, 李远栋¹, 杨 光¹, 刘爱峰¹, 冯敏山², 王 平^{1*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

2. 中国中医科学院望京医院 中医正骨技术北京市重点实验室, 北京 100102

摘要:目的 系统评价活血化瘀类中成药治疗神经根型颈椎病(cervical spondylotic radiculopathy, CSR)的临床有效性及安全性。方法 通过检索建库以来至 2021 年 4 月数据库(中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、EMbase、Cochrane Library)中符合纳入和排除标准的活血化瘀类中成药治疗 CSR 随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),提取筛选出的文献数据,采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对文献进行质量评价,采用 Review Manager 5.3 软件对临床总有效率、治愈率、视觉疼痛模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、疼痛等级评定指数(pain rating index, PRI)评分、现时疼痛强度(present pain intensity, PPI)评分、不良反应结局指标进行 Meta 分析,对于研究数目 ≥ 10 的结局指标以漏斗图和 Egger's 回归图表示发表偏倚,按照 GRADE 标准对结局指标进行证据质量评价。结果 共纳入 23 项 RCTs,总样本数量为 2110 例,其中治疗组 1063 例,对照组 1047 例。Meta 分析结果显示,活血化瘀类中成药联合非药物组在提高总有效率[OR=4.16, 95% CI(3.02, 5.72), $P<0.000\ 01$]、提高治愈率[OR=2.31, 95% CI(1.84, 2.89), $P<0.000\ 01$]、降低 VAS 评分[SMD=-2.28, 95% CI(-3.19, -1.38), $P<0.000\ 01$]、降低 PPI 评分[SMD=-0.58, 95% CI(-0.88, -0.29), $P=0.000\ 1$]方面均优于非药物组治疗,并且不良反应较少[OR=0.22, 95% CI(0.11, 0.45), $P<0.000\ 1$]。两组在降低 PRI 评分方面差异无统计学意义[SMD=-1.35, 95% CI(-3.13, 0.43), $P=0.14$]。总有效率和治愈率 2 项结局指标发表偏倚结果提示,总有效率的纳入文献可能存在潜在的发表偏倚。结论 活血化瘀类中成药联合非药物治疗 CSR 对比非药物不仅在临床疗效方面具有优势,而且更加安全。但目前研究的样本量较少,文献证据等级较低。因此需要大样本、多中心、高质量的 RCTs,以提高验证结论的准确性。

关键词: 活血化瘀; 中成药; 神经根型颈椎病; Meta 分析; GRADE 评价

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)20-6323-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.022

Meta-analysis and GRADE evaluation of clinical efficacy and safety of Chinese patent medicine for activating blood circulation and removing blood stasis in treatment of cervical spondylotic radiculopathy

BU Han-mei¹, LI Yuan-dong¹, YANG Guang¹, LIU Ai-feng¹, FENG Min-shan², WANG Ping¹

1. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. Beijing Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Bone Setting, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Chinese patent medicine for activating blood circulation and removing blood stasis in the treatment of cervical spondylotic radiculopathy (CSR). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of Chinese patent medicines for activating blood circulation and removing blood stasis in the treatment of CSR were

收稿日期: 2021-06-13

基金项目: 国家中医药管理局循证能力建设项目(2019XZZX-GK006)

作者简介: 卜寒梅(1993—),女,汉族,山东省济宁市人,博士研究生,研究方向为中医骨伤科学专业(骨与关节疾病临床研究)。

Tel: 15822687880 E-mail: zd135bhm@163.com

*通信作者: 王 平(1964—),男,汉族,天津市人,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合方法治疗脊柱病、关节病及老年骨病研究。

Tel: (022)27986753 E-mail: 1535174256@qq.com

searched in databases (CNKI, Wanfang, VIP, China Biomedical Literature Database, PubMed, EMBASE, Cochrane Library) from the establishment to April 2021, the selected literature data were extracted, and the Cochrane bias risk assessment tool was used to evaluate the quality of the literature. Review Manager 5.3 software was used to perform Meta-analysis on outcome indicators such as total effective rate, recovery rate, visual analogue scale (VAS) score, pain rating index (PRI) score, present pain intensity (PPI) score, and adverse reactions. For outcome indicators with study number ≥ 10 , publication bias was indicated by funnel plot and Egger's regression plot. The quality of evidence for outcome indicators was evaluated according to GRADE standard. **Results** A total of 23 RCTs were included with a total sample size of 2110 cases, including 1063 cases in the treatment group and 1047 cases in the control group. Meta-analysis results showed that the total effective rate [OR = 4.16, 95% CI (3.02, 5.72), $P < 0.000\ 01$], the recovery rate [OR = 2.31, 95% CI (1.84, 2.89), $P < 0.000\ 01$], the VAS score [SMD = -2.28, 95% CI (-3.19, -1.38), $P < 0.000\ 01$], the PPI score [SMD = -0.58, 95% CI (-0.88, -0.29), $P = 0.000\ 1$] in the group of Chinese patent medicines for activating blood circulation and removing blood stasis combined with non-drugs were better than those in non-drugs group, and the incidence of adverse reactions was less [OR = 0.22, 95% CI (0.11, 0.45), $P < 0.000\ 1$]. There was no statistical significance in reducing the PRI score between the two groups [SMD = -1.35, 95% CI (-3.13, 0.43), $P = 0.14$]. Funnel plot and Egger's regression plot were drawn for publication bias test of the total effective rate and the recovery rate. The results suggested that the included studies of the total effective rate may have potential publication bias. **Conclusion** Chinese patent medicine for activating blood circulation and removing blood stasis combined with non-drug therapy has advantages in clinical efficacy and safety than non-drug therapy in the treatment of CSR. However, the sample size of the current studies are small and the level of studies evidence are low. Therefore, large-sample, multi-center and high-quality RCTs are needed to improve the accuracy of verification conclusions.

Key words: activating blood circulation and removing blood stasis; Chinese patent medicine; cervical spondylotic radiculopathy; Meta-analysis; GRADE evaluation

神经根型颈椎病 (cervical spondylotic radiculopathy, CSR) 是由于颈椎间盘退变、突出、节段性不稳定、骨质增生或骨赘形成等原因在椎管内或椎间孔处刺激和压迫颈神经根所致。CSR 的主要症状为沿神经根支配区的上肢麻木和 (或) 放射痛、发僵感。CSR 在各型颈椎病中发病率最高, 占 60%~70%^[1]。颈椎病的发病总体呈现出逐年升高和年轻化的趋势^[2]。CSR 造成的颈神经根性疼痛会严重影响正常生活工作, 给患者带来极大的痛苦。目前治疗 CSR 的手段包括非手术和手术疗法, 大部分 CSR 患者经非手术治疗效果优良^[3]。在非手术疗法中, 中医药保守治疗展现出显著的优势^[4-5]。中医药保守治疗主要包括中药、手法、针刺等。中医认为 CSR 属于“项痹病”“痹症”的范畴。有研究通过真实世界数据研究发现 CSR 患者中医辨证多属气滞血瘀证, 基本病机是“经络闭阻, 不通则痛”^[6]。中成药作为中医药现代化的产品, 具有服用简便、易于携带的优势, 常见的剂型主要包括中药传统剂型 (丸、散、膏等) 和中药现代剂型 (颗粒剂、片剂、胶囊剂、合剂等)。常见的活血化瘀类中成药有颈舒颗粒、颈痛颗粒、痹祺胶囊等。常见的中药组成包括: 当归、川芎、三七、红花、桂枝、丹参、牛膝等^[7], 具有活血化瘀、温经止痛、益气养血的作用, 以达到疏通经络、荣养经脉之目的。目前, 虽然有关于

活血化瘀类中成药联合非药物对比非药物治疗 CSR 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 然而其有效性及安全性仍然缺乏循证医学证据的支持。本研究按照 Cochrane 系统评价方法和 GRADE 方法, 客观的评价活血化瘀类中成药联合非药物对比非药物治疗 CSR 的临床有效性及安全性, 为临床实际应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 根据 Cochrane 系统评价的 PICOS 原则来制定纳入标准: ①研究对象 (participation): 患者的性别、年龄、病例来源没有限制。符合 CSR 诊断标准的患者。诊断标准参考《第二届颈椎病专题座谈会纪要》^[8]或《第三届全国颈椎病专题座谈会纪要》^[9]或《中医病证诊断疗效标准》^[10]或《中药新药临床研究指导原则》^[11]。②治疗组 (intervention): 对照组治疗基础上联合活血化瘀类中成药。③对照组 (control): 非药物干预措施, 如针刺、针刀、手法、牵引等。④结局指标 (outcome): 总有效率、治愈率、不良反应情况、视觉疼痛模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分、疼痛等级评定指数 (pain rating index, PRI) 评分、现时疼痛强度 (present pain intensity, PPI) 评分。⑤研究类型 (study): RCT, 无论盲法采用与否。

1.1.2 排除标准 ①重复文献或者数据相似的文献;②综述、Meta 分析、系统评价、荟萃分析、会议报道、个案报道、专家经验及基础实验;③统计方法不当或数据资料不适合 Meta 分析的文献。

1.2 文献检索

1.2.1 检索数据库 检索自建库以来至 2021 年 4 月 31 日的中文数据库中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库以及英文数据库 PubMed、EMbase、Cochrane Library。

1.2.2 检索词 中文检索词如:神经根型颈椎病、颈椎病、颈肩痛、片、丸、散、胶囊、颗粒、冲剂、口服液、随机、随机对照、RCT 等。英文检索词如:cervical spondylotic radiculopathy、nerve root type cervical spondylosis、cervical spondylosis、tablet、pill、powder、capsule、granule、oral liquid、randomized、randomized control、RCT 等。根据主题词结合自由词进行检索,根据不同数据库调整检索方式并进行多次全面检索,如字段限定检索,包括主题、摘要、全文等,以及 MeSH 主题词检索、EMtree 主题词检索等。

1.2.3 检索式 针对不同数据库的特点,采取相应的不同的检索式。例如,中国知网(CNKI):[(SU=神经根型颈椎病) OR (SU=颈椎病) OR (SU=颈肩痛)] AND [(SU=丸) OR (SU=散) OR (SU=片) OR (SU=片) OR (SU=胶囊) OR (SU=颗粒) OR (SU=冲剂) OR (SU=口服液)] AND [(AB=随机) OR (AB=随机对照) OR (AB=RCT)]; SU 表示主题, AB 表示摘要。PubMed 全文数据库: #1: cervical spondylotic radiculopathy OR nerve root type cervical spondylosis OR neck pain with radiculopathy OR cervical radiculopathy; #2: tablet OR pill OR powder OR capsule OR granule OR oral liquid; #3: randomized OR randomized control OR RCT; #4: #1 AND #2 AND #3。

1.3 文献筛选与数据管理

由 2 名经过培训的文献筛选员根据拟定的纳入和排除标准进行初选,如果出现意见分歧则由第 3 位研究者参与讨论并协商决定,然后把各数据库检索到的文献分别导入 EndNote X9 软件中排除重复文献,再按照文献题目及摘要排除不符合研究的文献,筛选出合格的文献进行全文阅读,利用 Excel 表格提取合格文献的数据信息(第 1 作者、发表年份、治疗组及对照组样本量、性别、年龄组成等基本信息、干预措施、疗程、结局指标等),必要时可与文

献作者取得联系,明确研究相关信息。

1.4 纳入研究的质量评价

由 2 名研究员对于符合纳入标准的文献采用 Cochrane 系统评价手册进行质量评价,并按照“偏倚风险评估”工具中的 7 个项目:随机序列产生、分配隐藏、受试者和研究者的盲法、结果评价者的盲法、不完整数据报道、选择性结果报告和其他偏倚,对每一项纳入文献做出“低风险(low risk)”“高风险(high risk)”“不清楚风险(unclear risk)”的判断,如果出现意见分歧则由第 3 位研究者参与讨论并协商决定,最终生成偏倚风险图。

1.5 证据质量

采用 GRADE 评价方法对研究结果进行系统评价。GRADE 在干预性系统评价中可能降低证据质量的 5 个因素:偏倚风险、不一致性、不精确性、间接性及发表偏倚。利用 GRADEpro 软件分别对上述 5 个因素进行评价并将证据质量分为以下 4 种级别:高质量、中等质量、低质量、极低质量,级别的高低代表证据的强弱。

1.6 统计学方法

运用 Review Manager 5.3 软件行分析。对于二分类变量使用比值比(odds ratio, OR)和 95%可信区间(confidence interval, CI),连续性变量使用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)和 95%CI 作为合并统计量。若 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 认为各研究之间不存在明显的统计学异质性,采用固定效应模型合并数据;若 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 认为各研究之间存在明显的异质性,采用随机效应模型,并进行敏感性分析,探讨产生异质性可能的原因。对纳入研究数 ≥ 10 的结局指标进行发表偏倚检测,运用 Review Manager 5.3 软件及 Stata 15 软件绘制漏斗图及 Egger's 回归图,根据漏斗图的对称程度及 Egger's 检验分析发表偏倚情况。

2 结果

2.1 检索流程

按照检索策略,经初筛共检索出 3372 篇文献,经严格筛选、剔除等,最终纳入 23 篇^[12-34]符合此次标准的研究,均为中文文献。具体文献检索流程严格按照 PRISMA 文献纳入流程图绘制,见图 1。

2.2 纳入研究临床特征

2.2.1 研究对象 本研究共纳入病例共 2110 例,其中治疗组共纳入 1063 例,对照组共纳入 1047 例。所有纳入的 23 篇文献均对受试者有明确的纳入以

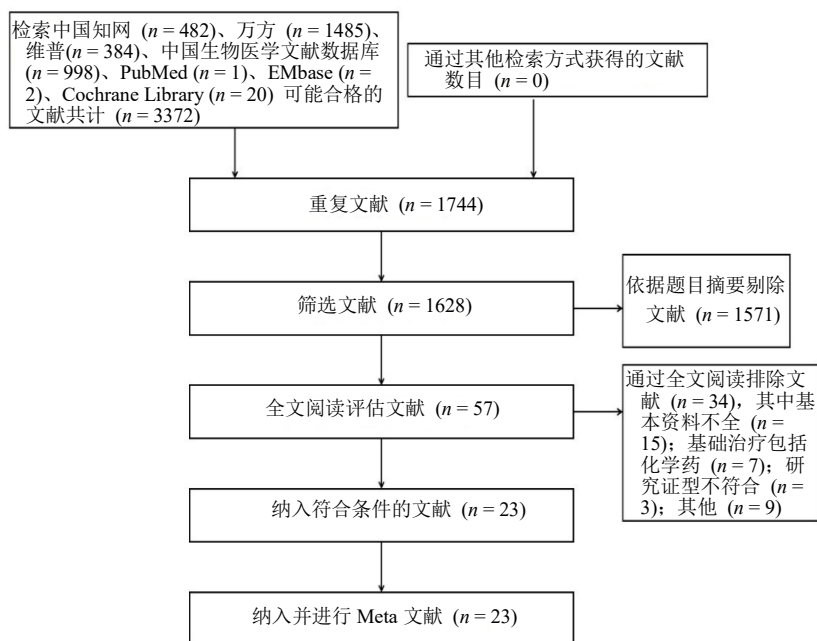


图 1 文献检索及纳入流程图

Fig. 1 Literature retrieval and inclusion flow chart

及排除标准。其中有 18 项研究^[12-18,20-29,33]描述了治疗组与对照组基线资料具有可比性, 组间差异不具有统计学意义 ($P>0.05$), 基线信息主要包括性别、年龄及病程。剩余 5 项研究^[19,30-32,34]未具体提供基线的信息, 仅用文字提及基线具有可比性。具体文献的临床特征情况见表 1。

2.2.2 干预措施 纳入研究中, 治疗组干预措施为活血化瘀类中成药联合对照组 (针刺、针刀、银质针、推拿、手法、牵引) 的一种或多种治疗方法。其中有 1 项研究^[21]干预措施为活血化瘀类中成药+针刀治疗, 有 1 项研究^[27]干预措施为活血化瘀类中成药+

银质针治疗, 有 2 项研究^[12,26]干预措施为活血化瘀类中成药+针刺治疗, 有 9 项研究^[13-14,17-18,24,28,31-33]干预措施为活血化瘀类中成药+手法 (推拿) 治疗, 有 5 项研究^[15-16,20,22-23]干预措施为活血化瘀类中成药+牵引治疗, 有 4 项研究^[19,25,29-30]干预措施为活血化瘀类中成药+手法 (推拿)+牵引治疗, 有 1 项研究^[34]干预措施为活血化瘀类中成药+手法+牵引+针刺治疗。虽然治疗组使用的活血化瘀类中成药组成不完全统一, 但是总体以活血化瘀为治疗基本大法, 配合养血行气、舒筋活络、祛风除湿、补肾活血等中药。具体见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristic of included studies

第一作者 及年份	随机方法	n/例 (男/女)		年龄/岁		病程		干预措施		疗程/ d	结局指标
		T	C	T	C	T	C	T	C		
许斌 2019 ^[12]	随机数字表	50 (34/ 16)	50 (35/ 15)	54.18±7.51	53.46±8.36	(5.63±1.54) 年	(5.74±1.28) 年	痹祺胶囊+针刺	针刺	30	①②③④⑤⑥
杨克新 2017 ^[13]	随机数字表	40 (13/ 27)	40 (15/ 25)	44.5±6.4	44.6±6.3	(7.1±2.0) 个月	(7.2±1.9) 个月	颈舒颗粒+手法	手法	28	③
吴景枫 2017 ^[14]	随机数字表	40 (21/ 18)	40 (21/ 19)	47.6±2.1	46.4±2.1	(6.5±1.4) 年	(5.8±0.6) 年	颈舒颗粒+手法	手法	28	①②③④⑤
程平平 2015 ^[15]	SAS 软件	30 (17/ 13)	30 (14/ 16)	30~65	30~65	1~96 个月	1~96 个月	颈痛颗粒+牵引	牵引	14	①②⑥
李托 2014 ^[16]	随机数字表	46 (25/ 21)	41 (19/ 22)	20~65	20~65	—	—	颈痛颗粒+牵引	牵引	28	①②

续表 1

第一作者 及年份	随机方法	n/例 (男/女)		年龄/岁		病程		干预措施		疗程/ d	结局指标
		T	C	T	C	T	C	T	C		
王小倩 2012 ^[17]	随机数字表	70 (43/ 27)	70 (42/ 28)	33~70	35~72	1~108 个月	3~120 个月	颈痛颗粒+手法	手法	30	①⑥
李金虎 2008 ^[18]	未提及	32 (20/ 12)	30 (18/ 12)	33~70	34~70	未提及	未提及	活血止痛胶囊+推拿	推拿	20	①②
黄芳英 2011 ^[19]	未提及	61 (33/ 28)	60 (25/ 35)	未提及	未提及	未提及	未提及	颈复康颗粒+牵引+ 推拿	牵引+推拿	20	①②
纪少丰 2013 ^[20]	未提及	40 (22/ 18)	40 (20/ 20)	47.6±8.1	46.9±8.2	(15.6±6.7) 个月	(15.7±6.9) 个月	七味痛痹口服液+ 牵引	牵引	14	①②
叶宝飞 2018 ^[21]	就诊顺序	40 (19/ 21)	40 (17/ 23)	58.64± 6.75	59.10± 6.82	(2.37±0.75) 年	(2.41±0.78) 年	颈肩痛消丸+针刀	针刀	28	①②⑥
王长宏 2013 ^[22]	随机数字表	50 (27/ 23)	50 (26/ 24)	47.2± 10.7	46.9± 11.2	(4.2±1.1) 年	(4.1±1.2) 年	水蛭逐瘀胶囊+川葛 舒筋丸+牵引	牵引	30	①②
赵文华 2016 ^[23]	未提及	57 (35/ 22)	57 (32/ 25)	60.21± 6.45	58.35± 7.24	(1.52±0.15) 年	(1.34±0.21) 年	追风透骨胶囊+牵引	牵引	28	①②
唐道斌 2017 ^[24]	未提及	42 (13/ 29)	42 (12/ 30)	56.7±2.6	56.4±2.9	(2.4±0.5) 年	(2.5±0.6) 年	追风透骨胶囊+手法	手法	5	①②
袁海胜 2013 ^[25]	未提及	60 (28/ 32)	60 (29/ 31)	21~69	22~70	未提及	未提及	肿痛安胶囊+牵引+ 推拿	牵引+推拿	56	①
曾毅 2013 ^[26]	就诊顺序	30 (12/ 18)	30 (14/ 16)	43.58± 5.66	47.35± 6.86	(3.78±2.89) 年	(3.85±2.17) 年	根痛合剂+针刺	针刺	14	①②
董西安 2019 ^[27]	随机数字表	41 (18/ 23)	41 (16/ 25)	57.49± 9.55	58.02± 9.48	(4.03±1.27) 年	(4.17±1.36) 年	三七破壁饮片+丹参破 壁饮片+银质针松解	银质针松解	14	①②③⑥
卢正 2013 ^[28]	未提及	32 (13/ 19)	32 (17/ 15)	57.5±12.4	56.8±10.9	(4.2±2.3) 年	(3.2±2.6) 年	颈舒冲剂+推拿	推拿	21	①②
吴昔钧 2018 ^[29]	随机数字表	46 (28/ 18)	43 (22/ 21)	50.91± 8.81	49.86± 8.22	(13.98± 10.65) d	(11.53± 8.54) d	颈舒合剂+牵引+推拿	牵引+推拿	10	①②③
李宁 2013 ^[30]	随机数字表	59	58	47.9±6.8	47.9±6.8	(11.3±2.7) 个月	(11.3±2.7) 个月	舒筋通络颗粒+牵引+ 推拿	牵引+推拿	28	①③
丰芬 2009 ^[31]	未提及	32	30	未提及	未提及	未提及	未提及	颈康宁+手法	手法	20	①②
刘建红 2008 ^[32]	未提及	79	79	18~77	18~77	未提及	未提及	颈痛颗粒+推拿	推拿	60	①②
李德强 2016 ^[33]	未提及	51	51	45.9±2.8	48.2±3.5	未提及	未提及	川归胶囊+推拿	推拿	7	①②
刘西纺 2012 ^[34]	未提及	35	33	43.5±3.9	43.5±3.9	1~9 d	1~9 d	舒筋通络颗粒+牵引+ 手法+针刺	牵引+手 法+针刺	20	①②③⑥

T-治疗组 C-对照组 ①总有效率 ②治愈率 ③VAS 评分 ④PRI 评分 ⑤PPI 评分 ⑥不良反应

T-treatment group C-control group ①total effective rate ②recovery rate ③VAS score ④PRI score ⑤PPI score ⑥adverse reactions

2.3 纳入研究质量评价

使用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 23 篇文献方法质量学进行评价, 见图 2。有 9 项研究^[12-14,16-17,22,27,29-30]采用随机数字表法, 有 1 项研究^[15]运用软件随机, 有 2 项研究^[21,26]按照患者的就诊顺序随机, 有 11 项研究^[18-20,23-25,28,31-34]仅提到

“随机”二字。在分配隐藏及盲法方面, 仅有 1 项研究^[24]提到对医生和患者的盲法, 剩余研究均未提及分配隐藏或盲法的实施。所有纳入的研究均报告试验的结局, 体现完整性。在其他偏倚方面, 所有纳入的文献均未提及。纳入文献的质量评价结果见图 2。

表 2 纳入研究中成药主要药物组成

Table 2 Main composition of Chinese patent medicines included in studies

纳入研究	主要药物组成
许斌等 ^[12]	痹祺胶囊: 马钱子、地龙、党参、茯苓、白术、甘草、川芎、丹参、三七、牛膝、甘草
杨克新等 ^[13]	颈舒颗粒: 三七、当归、川芎、红花、天麻、肉桂、人工牛黄
吴景枫等 ^[14]	颈舒颗粒
程平平 ^[15]	颈舒颗粒
李托 ^[16]	颈痛颗粒
王小倩 ^[17]	颈痛颗粒
李金虎 ^[18]	活血止痛胶囊: 当归、三七、乳香、冰片、土鳖虫、自然铜
黄芳英等 ^[19]	颈复康颗粒: 羌活、川芎、葛根、秦艽、威灵仙、苍术、丹参、白芍、地龙、红花、乳香、黄芪、地黄、石决明、花蕊石、黄柏、王不留行、桃仁、没药、土鳖虫
纪少丰等 ^[20]	七味痛痹口服液: 蚂蚁、青风藤、鸡血藤、鹿衔草、石楠藤、千年健、威灵仙
叶宝飞等 ^[21]	颈肩痛消丸: 白芍、葛根、豨签草、甘草、当归、姜黄、川芎、僵蚕、桃仁、桂枝、地龙、枳壳、延胡索、五灵脂、红花、全蝎、牛大力
王长宏等 ^[22]	水蛭逐瘀胶囊+川葛舒筋丸: 水蛙、虻虫、白花蛇舌草、莪术、枳实、地龙、葛根、川芎、牛膝
赵文华等 ^[23]	追风透骨胶囊: 制川乌、香附、川芎、麻黄、制草乌、当归、羌活、赤芍、细辛、制天南星、白芷、甘草、白术、没药、乳香、地龙、茯苓、桂枝、天麻、防风
唐道斌 ^[24]	追风透骨胶囊
袁海胜 ^[25]	肿痛安胶囊: 白附子、天麻、僵蚕、白芷、三七、羌活、防风、制天南星
曾毅等 ^[26]	根痛合剂: 葛根、黄芪、当归、川芎、白芍、威灵仙、防风、羌活、全蝎、姜黄、桂枝、甘草
董西安等 ^[27]	三七破壁饮片+丹参破壁饮片: 三七、丹参
卢正等 ^[28]	颈舒冲剂: 葛根、白芍、威灵仙、羌活、鸡血藤、桂枝
吴昔钧等 ^[29]	颈舒合剂: 熟地、骨碎补、肉苁蓉、淫羊藿、鹿衔草、鸡血藤、当归
李宁 ^[30]	舒筋通络颗粒: 骨碎补、牛膝、川芎、天麻、黄芪、威灵仙、地龙、葛根、乳香
丰芬等 ^[31]	颈康宁胶囊: 桂枝、羌活、葛根、姜黄、天麻、麝香
刘建红 ^[32]	颈痛颗粒
李德强 ^[33]	川归胶囊: 当归、葛根、穿山甲、威灵仙
刘西纺等 ^[34]	舒筋通络颗粒

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率 共纳入 22 项研究^[12,14-34], 纳入受试者共 2030 例, 其中治疗组 1023 例, 对照组 1007 例。异质性分析结果显示, $P=1.00$ 、 $I^2=0$, 各项研究结果之间无明显异质性, 故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 治疗组在提高总有效率方面具有优势, 并且差异具有统计学意义 [$OR=4.16$, 95% $CI(3.02, 5.72)$, $P<0.000\ 01$], 见图 3。

2.4.2 治愈率 共纳入 19 项研究^[12,14-16,18-24,26-29,31-34], 纳入受试者共 1653 例, 其中治疗组 834 例, 对照组 819 例。异质性分析结果显示, $P=0.94$ 、 $I^2=0$, 各项研究结果之间无明显异质性, 故采用固定效应模

型进行分析。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 治疗组在提高治愈率方面具有优势, 并且差异具有统计学意义 [$OR=2.31$, 95% $CI(1.84, 2.89)$, $P<0.000\ 01$], 见图 4。

2.4.3 VAS 评分 共纳入 7 项研究^[12-14,27,29-30,34], 纳入受试者共 616 例, 其中治疗组 311 例, 对照组 305 例。异质性分析结果显示, $P<0.000\ 01$ 、 $I^2=95\%$, 各项研究结果之间存在一定的异质性, 故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 治疗组在改善 VAS 评分方面具有优势, 并且差异具有统计学意义 [$SMD=-2.28$, 95% $CI(-3.19, -1.38)$, $P<0.000\ 01$], 见图 5。

由于 VAS 评分的异质性较高, 采用逐一剔除纳

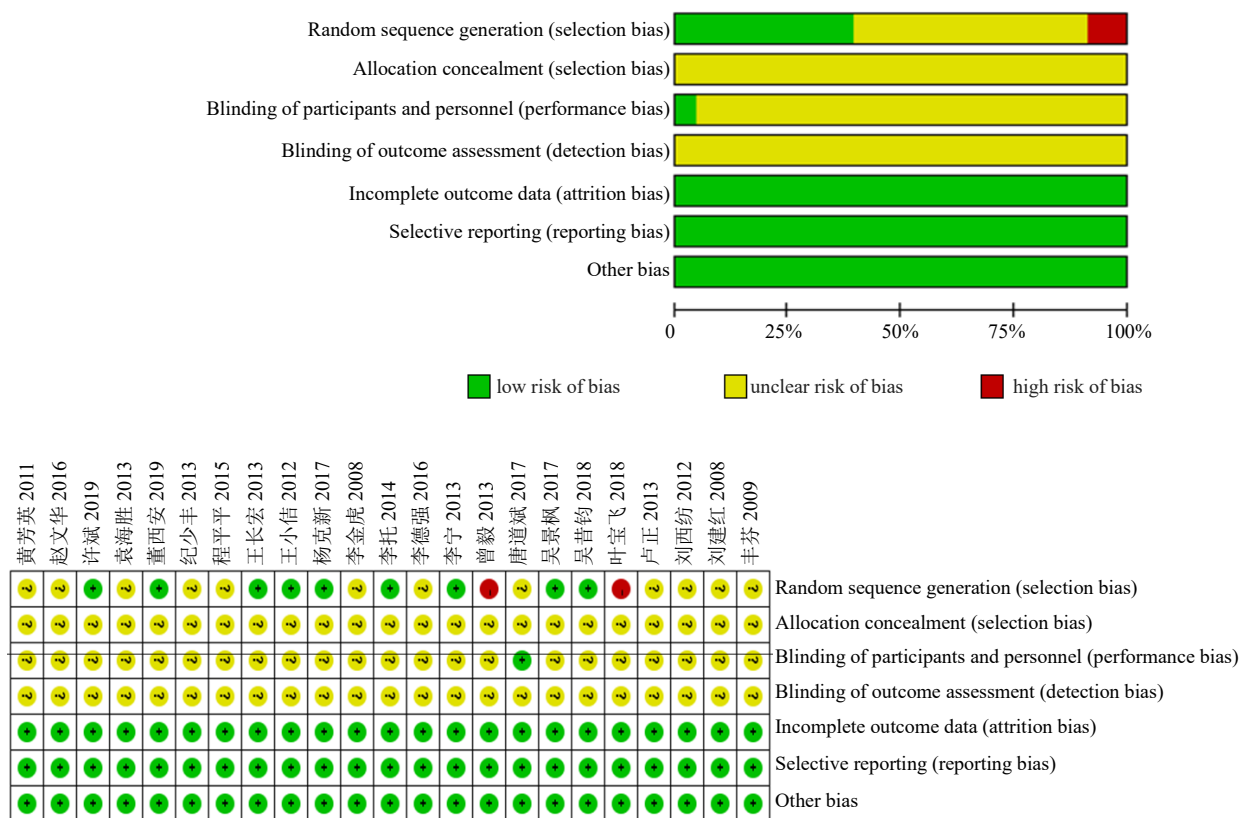


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Risk of bias assessment for included studies

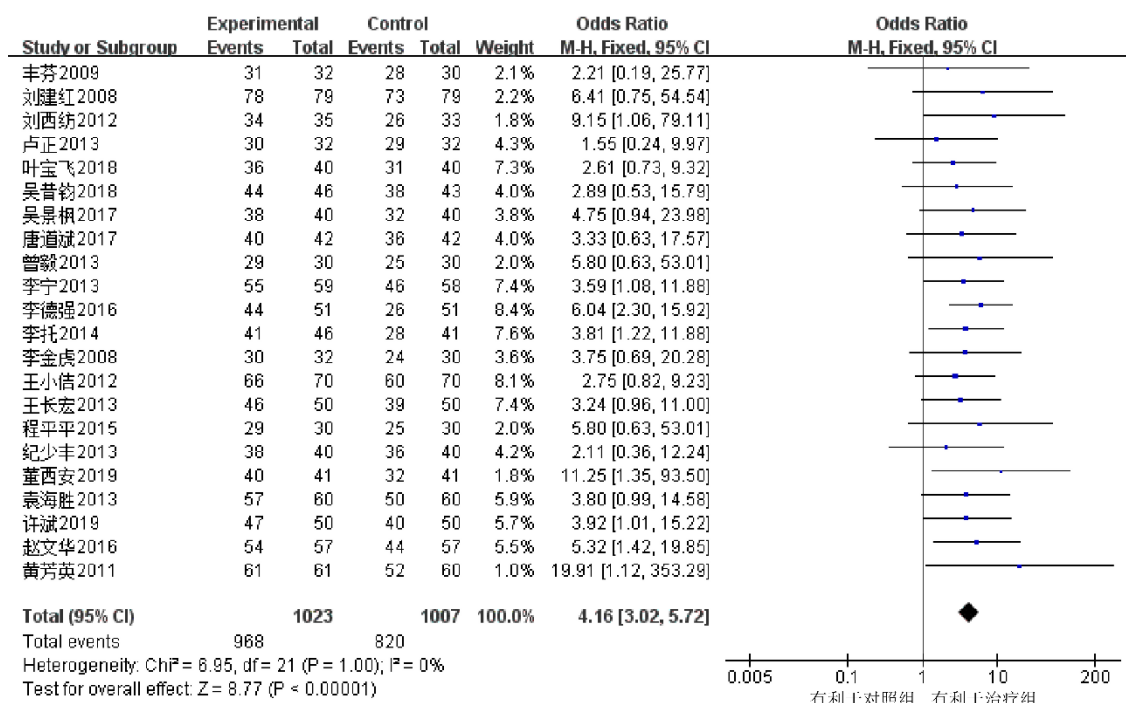


图 3 纳入研究总有效率的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of total effective rate in included studies

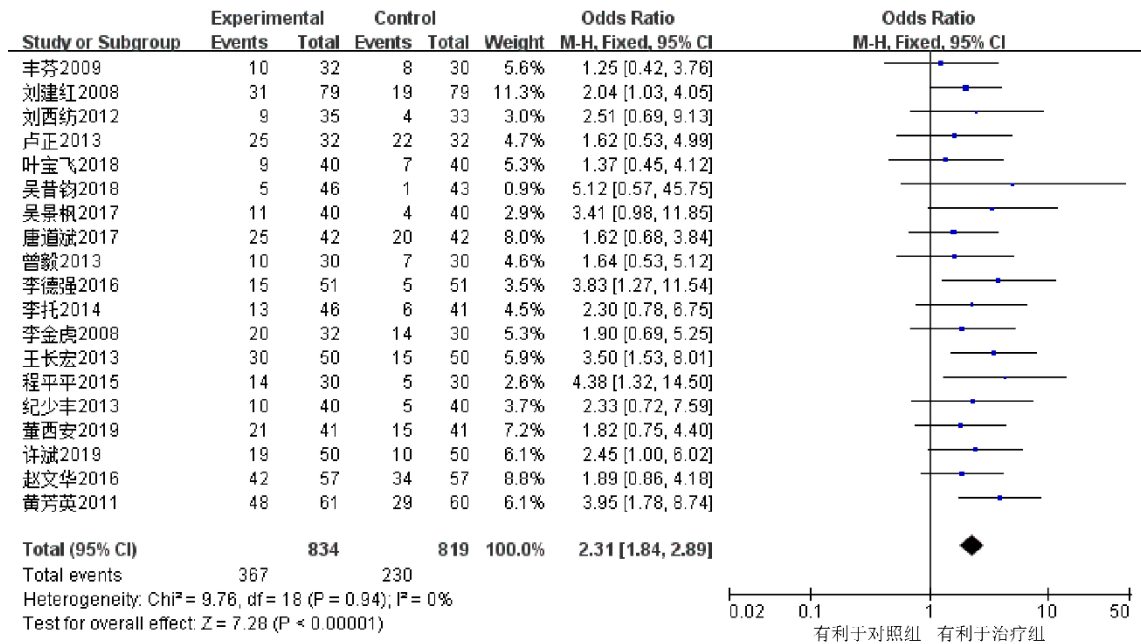


图 4 纳入研究治愈率的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of recovery rate in included studies

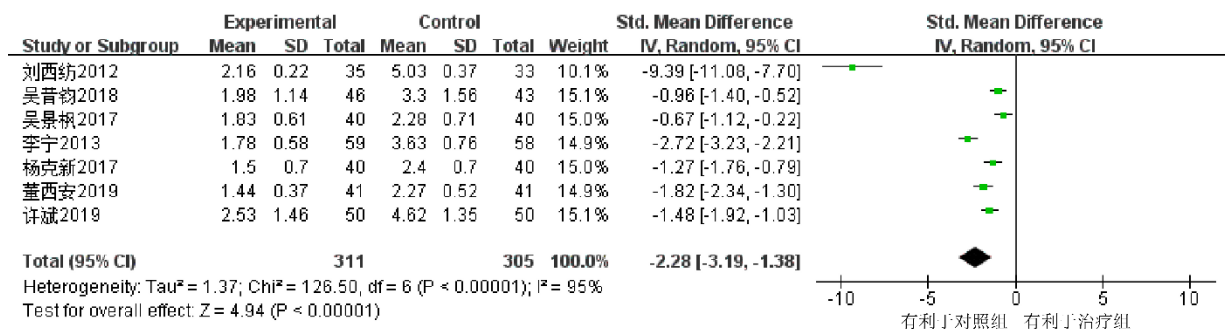


图 5 纳入研究 VAS 评分的 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of VAS score in included studies

入研究的方法进行敏感性分析,以明确结论的稳定性。结果显示,逐一剔除每一项研究后重新进行 Meta 分析,合并效应量结果变化不明显。通过改变合并效应量统计分析模型进行敏感性分析,改变统计分析模型为固定效应模型后,结果显示 [SMD = -1.53, 95% CI (-1.72, -1.34), $P < 0.000 01$], 与对照组相比,治疗组在改善 VAS 评分方面具有优势,且差异具有统计学意义。因此,通过逐一剔除纳入研究法和更换模型法进行敏感性分析均显示 VAS 评分的合并效应量变化不明显。

为了明确 VAS 评分的异质性来源,对 VAS 评分进行亚组分析,以干预时间、平均病程、样本量、发表年份作为因子进行分析,见表 3。可以看出,

引起本研究高异质性来源可能是干预时间、平均病程、样本量、发表年份。

2.4.4 PRI 评分 共纳入 2 项研究^[12,14],纳入受试者共 180 例,其中治疗组 90 例,对照组 90 例。异质性分析结果显示 $P < 0.000 01$ 、 $I^2 = 96\%$,各项研究结果之间存在一定的异质性,故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,对照组和治疗组在改善 PRI 评分方面差异不具有统计学意义 [SMD = -1.35, 95% CI (-3.13, 0.43), $P = 0.14$],见图 6。

2.4.5 PPI 评分 共纳入 2 项研究^[12,14],纳入受试者共 180 例,其中治疗组 90 例,对照组 90 例。异质性分析结果显示, $P = 0.84$ 、 $I^2 = 0$,各项研究结果之间同质性良好,故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析

表 3 VAS 评分的亚组分析

Table 3 Subgroup analysis of VAS score

亚组	分组	文献数目	n/例	SMD	95% CI	Z	P (effect)
干预时间	≤15 d	2	171	-1.38	[-2.22, -0.54]	3.22	0.001
	>15 d	5	445	-2.79	[-4.12, -1.46]	4.12	<0.000 1
平均病程	<1 个月	2	157	-5.13	[-13.39, 3.12]	1.22	0.22
	1 个月~1 年	2	197	-2.00	[-3.14, -0.58]	2.76	0.006
	>1 年	3	262	-1.32	[-1.98, -0.65]	3.90	<0.000 1
样本量	≤80 例	3	228	-3.53	[-6.07, -1.00]	2.73	0.006
	>80 例	4	388	-1.74	[-2.46, -1.02]	4.73	<0.000 01
发表年份	2017 年及之后	5	431	-1.23	[-1.61, -0.85]	6.32	<0.000 01
	2017 年之前	2	185	-6.00	[-12.54, 0.53]	1.80	0.07

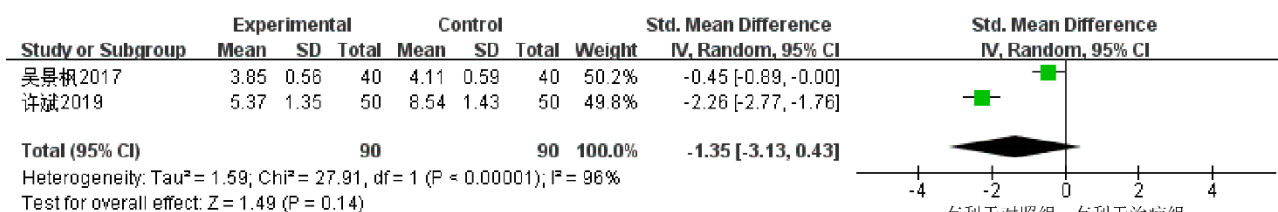


图 6 纳入研究 PRI 评分的 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of PRI score in included studies

结果显示,与对照组相比,治疗组在改善 PPI 方面具有优势,并且差异具有统计学意义 [SMD = -0.58, 95% CI (-0.88, -0.29), $P=0.000\ 1$],见图 7。

2.4.6 不良事件 共纳入 6 项研究^[12,15,17,21,27,33],纳入受试者共 564 例,其中治疗组 282 例,对照组 282

例。异质性分析结果显示, $P=0.22$ 、 $I^2=34\%$,故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,治疗组不良事件发生率低于对照组,并且差异具有统计学意义 [OR=0.22, 95% CI (0.11, 0.45), $P<0.000\ 1$],见图 8。

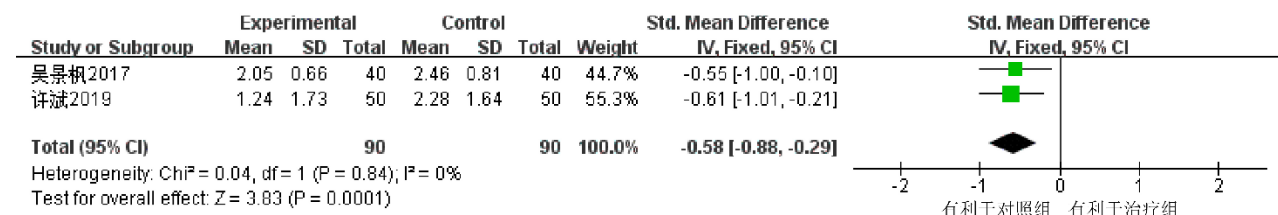


图 7 纳入研究 PPI 评分的 Meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of PPI score in included studies

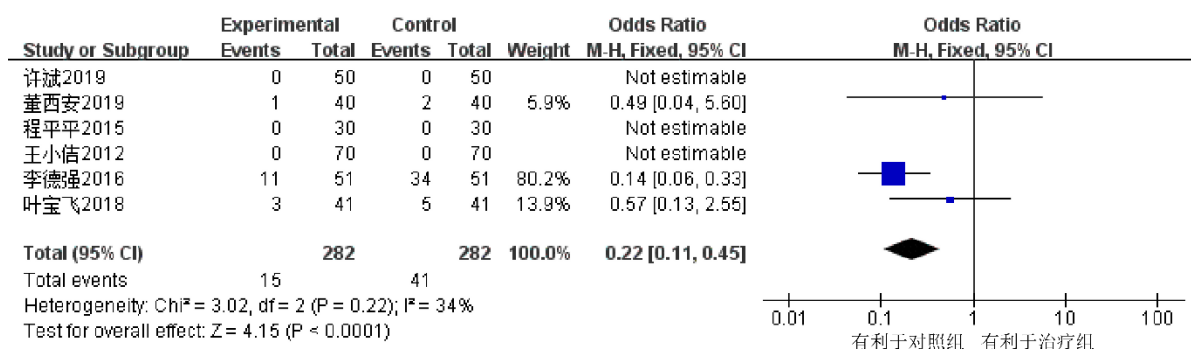


图 8 不良事件发生情况的 Meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis of incidence of adverse reactions in included studies

2.4.7 发表偏倚分析 针对总有效率和治愈率 2 个结局指标制作漏斗图及 Egger's 回归图, 并进行 Egger's 检验分析发表偏倚。总有效率的漏斗图显示纳入研究左右侧不完全对称, 结合 Egger's 检验结果 ($t=4.90$,

$P=0.00<0.05$), 考虑可能存在一定的发表偏倚 (图 9)。治愈率的漏斗图显示纳入研究左右侧基本对称, 结合 Egger's 检验结果 ($t=0.82$, $P=0.42>0.05$), 说明发表偏倚没有统计学差异 (图 10)。

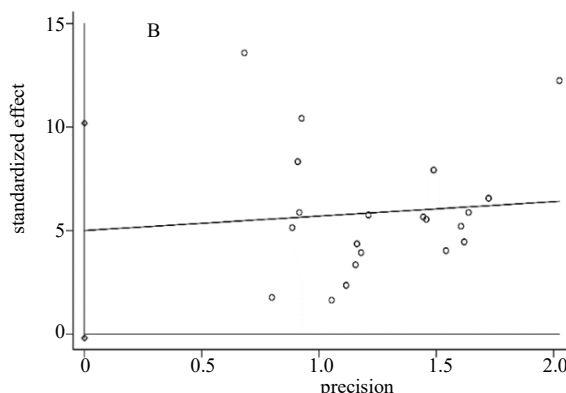
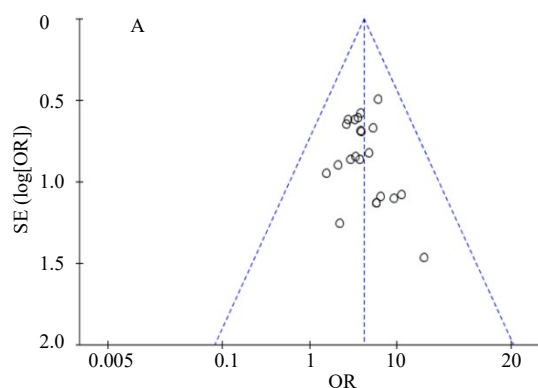


图 9 总有效率的漏斗图 (A) 和 Egger's 回归图 (B)

Fig. 9 Funnel plot (A) and Egger's funnel plot (B) for total effective rate

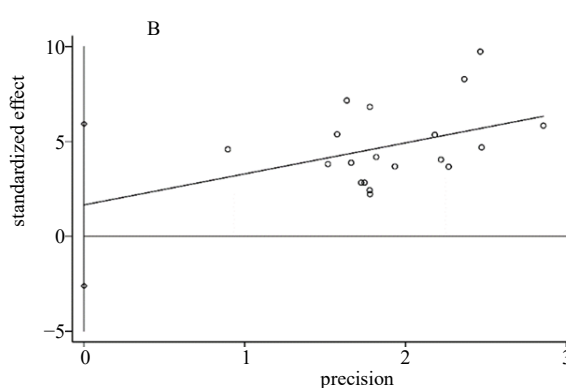
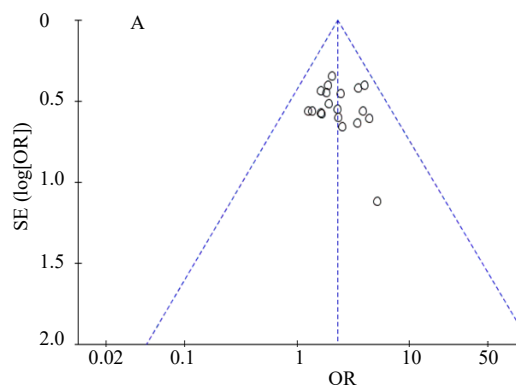


图 10 治愈率的漏斗图 (A) 和 Egger's 回归图 (B)

Fig. 10 Funnel plot (A) and Egger's funnel plot (B) for recovery rate

2.4.8 GRADE 证据质量评价 对纳入研究的关键性结局指标 (总有效率、治愈率、VAS 评分、PRI 评分、PPI 评分、不良事件发生率) 进行 GRADE 证据质量评价。GRADE 系统将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级, 有以下 5 项因素可以降低证据等级分别为偏倚风险、不一致性、不精确性、间接性和发表偏倚。

总有效率、治愈率、不良事件发生率及 PPI 评分均为低质量证据, PRI 评分及 VAS 评分均为极低质量证据。纳入的所有研究均直接报告了结局指标, 降级原因: ①对于偏倚风险而言, 部分研究未说明具体的随机方法, 纳入的所有研究均未提及分配隐藏的具体实施过程, 对于盲法的实施及实施对象大部分研究并未说明, 由于无法获得研究的计划书,

故无法判断选择性报告的结果; ②VAS 评分和 PRI 评分存在一定的异质性; ③纳入研究的疾病诊断标准及评价标准不一, 以上均是导致证据等级降低的原因。具体见表 4。

3 讨论

CSR 是临床常见的颈椎病的类型, 其主要症状为颈部疼痛、僵直、活动受限, 伴单 (双) 侧上肢放射性麻木或疼痛等。CSR 属于中医“项痹病”“痹症”的范畴, 各医家认为项痹病的病因病机基本是由于慢性劳累、长时间低头伏案工作或外感风寒湿邪侵袭, 导致痹阻经脉, 气血不畅, 不通则痛, 造成颈项部疼痛, 故其治疗原则主要以活血通络、舒筋止痛为主。中成药可以根据需要制成不同的剂型, 具有方便携带, 易于服用的优势而被广大患者所接

表 4 纳入文献的 GRADE 证据质量评价

Table 4 Grade evidence quality evaluation of included studies

结局指标	OR/SMD	95% CI	P (effect)	I ² /%	P (χ^2)	效应模型	纳入研究/例	n/例
总有效率	4.16	[3.02, 5.72]	<0.000 01	0	1.00	固定效应模型	22	2030
治愈率	2.31	[1.84, 2.89]	<0.000 01	0	0.94	固定效应模型	19	1653
VAS 评分	-2.28	[-3.19, -1.38]	<0.000 01	95	<0.000 01	随机效应模型	7	616
PRI 评分	-1.35	[-3.13, 0.43]	0.14	96	<0.000 01	随机效应模型	2	180
PPI 评分	-0.58	[-0.88, -0.29]	0.000 1	0	0.84	固定效应模型	2	180
不良事件发生率	0.22	[0.11, 0.45]	<0.000 1	34	0.22	固定效应模型	6	564
结局指标	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据等级		
总有效率	严重	不严重	不严重	不严重	可能	⊕ ⊕○○/低		
治愈率	严重	不严重	不严重	不严重	可能	⊕ ⊕○○/低		
VAS 评分	严重	严重	不严重	不严重	可能	⊕○○○/极低		
PRI 评分	严重	严重	不严重	不严重	可能	⊕○○○/极低		
PPI 评分	严重	不严重	不严重	不严重	可能	⊕ ⊕○○/低		
不良事件发生率	严重	不严重	不严重	不严重	可能	⊕ ⊕○○/低		

受。活血化瘀类中成药在治疗 CSR 取得了较好的疗效^[35]。现代药理学研究发现许多活血化瘀类中药具有改善血液循环、降低炎性介质释放等作用。例如,三七作为活血中药,有双向调节的作用,能够化瘀、延缓衰老、扩张血管、改善血液循环^[36-37]。葛根素通过参与细胞凋亡、分化,降低炎症介质的释放而减轻疼痛,还具有减少血管阻力,增加血流量等作用^[38]。葛根素还可以通过调解钙离子的释放,缓解肌肉痉挛以及延缓颈椎间盘退变^[39]。朱传武等^[40]发现中药复方(丹参、葛根、川芎、三七等)联合电脉冲可以改善颈椎病动物模型大鼠血液流变性异常,降低血液黏度、抑制红细胞聚集并改善其变形性、抑制血小板聚集,从而提高血流灌注,改善微循环,增加组织和器官的血液供应。

本研究 Meta 结果显示,活血化瘀类中成药联合非药物治疗 CSR 在提高临床总有效率、治愈率,改善 VAS 评分、PPI 评分方面优于非药物的治疗,差异具有统计学意义。此外,活血化瘀类中成药联合非药物组的不良事件发生率较非药物组治疗低,不良事件主要包括上腹胀闷及恶心呕吐。通过对总有效率和治愈率进行发表偏倚检测,结果提示纳入研究的总有效率可能存在潜在的发表偏倚。通过逐一剔除纳入研究法和更换模型法对总有效率进行敏感性分析均显示合并效应量变化不明显。造成发表偏倚产生的主要原因可能是基于对阴性研究的认识^[41]。大多数研究者只对阳性结果感兴趣,从而更偏向于阳性结果的发表。另外,一些临床试验研究是由营利性机构赞助,这会更有利于获得新治疗方法的阳性

结果。因此,建议在研究设计阶段对发表偏倚进行针对性的预防,例如,研究者应提前注册试验计划书以防止在实施过程中的以偏概全。此外,在研究成果发表阶段,相关机构应鼓励研究者如实简要发表研究的阴性结果,同时应避免同行评议的双重标准或利益冲突。

本研究采用 GRADE 证据分级评价了总有效率、治愈率、VAS 评分、PRI 总分、PPI 评分、不良事件发生率的结局指标。结果显示,总有效率、治愈率、不良事件发生率及 PPI 评分均为低质量证据,PRI 总分及 VAS 评分均为极低质量证据。北美脊柱协会推荐将颈椎伤残指数(neck disability index, NDI)、生活质量量表和 VAS 评分作为评估神经根型颈椎病治疗效果的观察指标^[42]。虽然本研究显示 VAS 评分证据质量为极低质量,但是这可能与纳入文献的质量及异质性较大等因素有关。另外,从本研究的结局指标来看,没有文献将生活质量评价及 NDI 指数作为结局指标,这提示在研究设计中应该合理选取观察指标,不仅需要考虑疾病对患者症状、躯体功能等生理情况的影响,更要重视疾病对患者精神健康、社会关系、情感职能的影响。由于总有效率与治愈率 2 项指标的定义标准不一,是导致其作为 GRADE 证据等级降低的原因。值得注意的是,纳入研究的结局指标均缺乏远期随访情况,从而会影响结论的外推性。因此,在今后的研究中有待完善远期的随访研究,加强对偏倚风险的控制,以提高证据质量等级。

本研究的局限性:①纳入的文献均为中文文献,

因此可能造成语种限制的偏倚；②纳入的样本量较少，在一定程度上会影响检验效能；③纳入研究的方法学质量不高，在临床实践中，虽然手法、针刺等操作性治疗手段，对实施者以及参与者设盲是不切实际的，但是建议数据采集整理、统计分析时，对结局评价者实施盲法以减少测量偏倚，提高结果的准确性；④研究中没有涉及随访，导致远期疗效等重要结局指标无法获得准确评价。

综上所述，建议临床试验报告应严格遵循中医药临床随机对照试验报告规范，如 CONSORT 声明或者 CONSORT 扩展声明。研究质量方法学应严格参照 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具具体说明研究的随机方法、分配隐藏、盲法的实施、结果数据的完整性、选择性报告以及其他偏倚因素等以减少选择、实施、测量等偏倚，提高研究结果可信度与可重复性。在今后应开展大样本、多中心、高质量的临床随机对照试验，以进一步验证活血化瘀类中成药治疗 CSR 有效性及安全性结论的准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 神经根型颈椎病诊疗规范化研究专家组. 神经根型颈椎病诊疗规范化的专家共识 [J]. 中华外科杂志, 2015, 53(11): 812-814.
- [2] 柯尊华, 王静怡. 颈椎病流行病学及发病机理研究进展 [J]. 颈腰痛杂志, 2014, 35(1): 62-64.
- [3] 朱立国, 于杰. 非手术疗法治疗神经根型颈椎病的研究进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(4): 66-69.
- [4] 魏戊, 朱立国, 高景华, 等. 经方治疗神经根型颈椎病的临床应用进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(2): 149-152.
- [5] 于长岁, 朱立国, 张晓峰, 等. 朱立国旋提手法治疗力学失衡神经根型颈椎病经验 [J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(9): 635-636.
- [6] 魏戊, 高云, 张兴平, 等. 基于临床科研信息共享系统的神经根型颈椎病发病特征分析 [J]. 中医杂志, 2015, 56(19): 1663-1666.
- [7] 唐彬, 魏戊, 高云, 等. 真实世界中神经根型颈椎病中成药使用分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(6): 1026-1031.
- [8] 孙宇, 李贵存. 第二届颈椎病专题座谈会纪要 [J]. 解放军医学杂志, 1994, 19(2): 156-158.
- [9] 李增春, 陈德玉, 吴德升, 等. 第三届全国颈椎病专题座谈会纪要 [J]. 中华外科杂志, 2008, 46(23): 1796-1799.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 63-65.
- [11] 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: 346-349.
- [12] 许斌, 史栋梁, 王子华. 痹祺胶囊联合针刺治疗神经根型颈椎病疗效研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(9): 1222-1225.
- [13] 杨克新, 孙武, 朱立国, 等. 颈舒颗粒联合旋提手法治疗神经根型颈椎病的临床观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(10): 11-13.
- [14] 吴景枫, 莫健斌, 郭玉刚, 等. 颈舒颗粒治疗气滞血瘀型神经根型颈椎病的临床疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2017, 7(14): 41-44.
- [15] 程平平. 颈痛颗粒配合牵引疗法治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [16] 李托. 颈痛颗粒配合牵引治疗神经根型颈椎病的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(5): 44-45.
- [17] 王小估. 颈痛颗粒配合推拿手法治疗神经根型颈椎病的疗效观察 [J]. 当代医学, 2012, 18(30): 152-153.
- [18] 李金虎. 活血止痛胶囊结合推拿治疗神经根型颈椎病 32 例疗效观察 [J]. 中国临床保健杂志, 2008, 11(4): 408-409.
- [19] 黄芳英, 李振立. 颈复康颗粒合用牵引按摩治疗颈椎病的疗效观察 [J]. 海峡药学, 2011, 23(2): 128-129.
- [20] 纪少丰, 林永城. 七味通痹口服液联合牵引治疗神经根型颈椎病 40 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2013, 19(8): 123-124.
- [21] 叶宝飞, 张泰标, 胡万钧, 等. 颈肩痛消丸配合小针刀治疗神经根型颈椎病临床观察 [J]. 中国药业, 2018, 27(18): 31-33.
- [22] 王长宏, 王志刚. 水蛭逐瘀胶囊合用川葛舒筋丸治疗神经根型颈椎病 50 例 [J]. 中医研究, 2013, 26(11): 34-35.
- [23] 赵文华. 追风透骨胶囊联合牵引治疗神经根型颈椎病 114 例疗效治疗 [J]. 现代养生, 2016, 12(10): 161.
- [24] 唐道斌. 观察追风透骨胶囊治疗根性颈椎病临床效果 [J]. 医药前沿, 2017, 7(7): 358-359.
- [25] 袁海胜. 肿痛安胶囊治疗神经根型颈椎病 60 例的临床效果观察 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(30): 105-106.
- [26] 曾毅, 张红星. 针刺结合根痛合剂治疗神经根型颈椎病疗效观察 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(6): 54-55.
- [27] 董西安, 张子璞, 杨倩倩, 等. 三七破壁饮片加丹参破壁饮片联合银质针松解术治疗神经根型颈椎病的疗效分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 1052-1055.
- [28] 卢正, 赖春. 推拿配合颈舒冲剂治疗神经根型颈椎病 32 例 [J]. 中医药导报, 2013, 19(4): 60-61.
- [29] 吴昔钧, 陈剑峰, 杨智杰. 颈康合剂联合牵引推拿治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察 [J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(16): 44-45.
- [30] 李宁. 舒筋通络颗粒治疗神经根型颈椎病的疗效观察

- [J]. 中国医药科学, 2013, 3(21): 105-106.
- [31] 丰芬, 陈立, 阎博华, 等. 颈康宁胶囊配合手法治疗神经根型颈椎病的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(5): 770-771.
- [32] 刘建红. 颈痛颗粒配合手法推拿治疗神经根型颈椎病疗效观察 [J]. 中医正骨, 2008, 20(6): 17.
- [33] 李德强. 川归胶囊治疗颈椎病疗效及不良反应临床观察 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(22): 183-184.
- [34] 刘西纺, 孙银娣, 殷继超, 等. 舒筋通络颗粒配合不同疗法治疗急性发作期神经根型颈椎病 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(25): 2760-2761.
- [35] 陈峰, 胡建华, 邱贵兴, 等. 活血化瘀止痛中成药治疗神经根型颈椎病的疗效分析: 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(11): 826-831.
- [36] 赵文萃, 张宁, 周慧琴, 等. 三七总黄酮对高血脂大鼠血脂的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 143-147.
- [37] 田会东, 郭丽娜, 王单单, 等. 三七主要活性成分作用机制的网络药理学研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 72-77.
- [38] 刘亚强, 郭家辉, 杨燚, 等. 葛根素保护实验性脑梗死大鼠血-脑脊液屏障及作用机制的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(4): 218-221.
- [39] 宋庆慧, 朱立国, 杨丽平, 等. 基于网络药理学探析核心中药治疗颈椎病的作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(8): 1198-1203.
- [40] 朱传武, 杨芳. 颈椎病模型大鼠接受电脉冲联合中药敷贴: 活血化瘀作用及机制 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(32): 5177-5182.
- [41] 杨扬, 沈志超, 靳纯桥. 发表偏倚的原因、后果与预防研究 [J]. 编辑学报, 2002, 14(3): 170-172.
- [42] Bono C M, Ghiselli G, Gilbert T J, *et al.* An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders [J]. *Spine J*, 2011, 11(1): 64-72.

[责任编辑 潘明佳]