

苓桂术甘汤的临床应用：1 项系统性评价与 Meta 分析

张晟安¹, 刘志栋¹, 戴亮^{1,2}, 李玲³, 党延启¹, 周文君¹, 王振中⁴, 季光^{1*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所, 上海 200032

2. 北京大学深圳医院临床研究院, 广东 深圳 518036

3. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203

4. 江苏康缘现代中药研究院, 江苏 连云港 222000

摘要: **目的** 对经典名方苓桂术甘汤的临床应用证据进行系统性评价与 Meta 分析。**方法** 在知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (Sinomed)、PubMed、Web of Science 与 Ovid 共 7 个平台检索自各数据库建库至 2023 年 4 月 5 日的苓桂术甘汤相关临床随机对照研究, 对各病种研究中报告的结局指标进行 Meta 分析, Egger 检验评估发表偏倚, 应用剪补法后进行敏感性分析。**结果** 纳入 47 项研究, 各病种病例共 3933 例。病种主要包括慢性心力衰竭、心律失常、非酒精性脂肪性肝病、2 型糖尿病、血脂异常、肾脏病以及椎基底动脉供血不足。Meta 分析显示, 苓桂术甘汤具有改善慢性心力衰竭左室射血分数 (MD=3.63, 95% CI [1.72, 5.54], $P=0.000\ 2$)、脑利钠肽 (MD=-104.35, 95% CI [-145.02, -63.67], $P<0.000\ 1$)、氨基末端脑利钠肽前体 (MD=-140.60, 95% CI [-213.40, -67.79], $P=0.000\ 2$) 水平; 降低 24 h 内房性早搏数量 (MD=-288.36, 95% CI [-323.21, -253.52], $P<0.000\ 1$) 与室性早搏数量 (MD=-262.53, 95% CI [-301.23, -223.82], $P<0.000\ 1$); 改善肝脏脂肪变性受控衰减参数 (SMD=-0.71, 95% CI [-1.01, -0.42], $P<0.000\ 1$)、肝脾 CT 比值 (SMD=0.93, 95% CI [0.62, 1.24], $P<0.000\ 1$); 控制 2 型糖尿病空腹血糖 (MD=-1.05, 95% CI [-1.96, -0.14], $P=0.023\ 1$)、餐后 2 h 血糖 (MD=-1.39, 95% CI [-1.98, -0.81], $P<0.000\ 1$)、糖化血红蛋白 (MD=-0.86, 95% CI [-1.35, -0.38], $P=0.000\ 5$) 水平; 改善冠心病三酰甘油 (MD=-0.82, 95% CI [-1.16, -0.47], $P<0.000\ 1$)、总胆固醇 (MD=-1.79, 95% CI [-2.61, -0.97], $P<0.000\ 1$)、低密度脂蛋白胆固醇 (MD=-0.75, 95% CI [-0.91, -0.59], $P<0.000\ 1$)、高密度脂蛋白胆固醇 (MD=0.08, 95% CI [0.05, 0.11], $P<0.000\ 1$) 水平; 降低血尿素氮 (MD=-6.32, 95% CI [-8.14, -4.50], $P<0.000\ 1$)、血清肌酐 (MD=-45.21, 95% CI [-70.70, -19.32], $P=0.000\ 5$) 水平以及提高基底动脉平均血流速度 (MD=5.00, 95% CI [4.21, 5.79], $P<0.000\ 1$) 的作用。**结论** 目前苓桂术甘汤临床应用证据涵盖慢性心力衰竭、心律失常、非酒精性脂肪性肝病、2 型糖尿病、血脂异常、肾脏病以及椎基底动脉供血不足等疾病, 对各病种相关结局指标均有所改善, 临床应用多样; 但相关研究的质量普遍有提高空间, 仍需更高层次的循证医学证据。

关键词: 苓桂术甘汤; 经典名方; 系统性综述; Meta 分析; 循证医学

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)14-4599-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.14.021

Clinical application of Lingui Zhugan Decoction: A systematic review and Meta-analysis

ZHANG Sheng-an¹, LIU Zhi-dong¹, DAI Liang^{1,2}, LI Ling³, DANG Yan-qi¹, ZHOU Wen-jun¹, WANG Zhen-zhong⁴, JI Guang¹

1. Institute of Digestive Disease, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

2. Clinical Research Institute, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

3. School of Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

4. Jiangsu Kanion Modern TCM Research Institute, Lianyungang 222000, China

Abstract: Objective To conduct a systematic review and Meta-analysis concerning clinical application evidence of the classic prescription Lingui Zhugan Decoction (LGZGD, 苓桂术甘汤). **Methods** The clinical randomized controlled studies related to LGZGD were searched *via* seven databases: CNKI, Wanfang, VIP, Sinomed, PubMed, Web of Science and Ovid from inception to

收稿日期: 2023-05-11

基金项目: 国家自然科学基金国际合作重点项目 (81620108030); 上海市中医药传承创新发展三年行动计划 [ZY(2021-2023)-0211]

作者简介: 张晟安 (2000—), 中医内科学 (5+3 一体化) 在读本科生。E-mail: zhangshengan@hotmail.com

*通信作者: 季光, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 首届岐黄学者, 主要研究方向为代谢性炎症与肿瘤发生。

E-mail: jiliver@vip.sina.com

April 5, 2023. A Meta-analysis was performed on the outcome indicators reported in clinical research of each disease. Egger test was applied for publication bias, while sensitivity analyses was employed after using trim-and-fill method. **Results** A total of 47 clinical studies were included, with 3933 cases of various diseases. The main diseases included chronic heart failure, arrhythmia, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), type 2 diabetes (T2DM), dyslipidemia, kidney disease and vertebrobasilar insufficiency (VBI). Meta-analysis showed that LGZGD could improve left ventricular ejection fraction (MD = 3.63, 95% CI [1.72, 5.54], $P = 0.000\ 2$), brain natriuretic peptide (MD = -104.35, 95% CI [-145.02, -63.67], $P < 0.000\ 1$) and *N*-terminal pro brain natriuretic peptide (MD = -140.60, 95% CI [-213.40, -67.79], $P = 0.000\ 2$) of chronic heart failure; reduce the number of premature atrial beats within 24 h (MD = -288.36, 95% CI [-323.21, -253.52], $P < 0.000\ 1$), the number of premature ventricular beats within 24 h (MD = -262.53, 95% CI [-301.23, -223.82], $P < 0.000\ 1$); improve controlled attenuation parameter (SMD = -0.71, 95% CI [-1.01, -0.42], $P < 0.000\ 1$) and liver/spleen CT ratio (SMD = 0.93, 95% CI [0.62, 1.24], $P < 0.000\ 1$) of NAFLD; control fasting blood glucose (MD = -1.05, 95% CI [-1.96, -0.14], $P = 0.023\ 1$), 2 h postprandial blood glucose (MD = -1.39, 95% CI [-1.98, -0.81], $P < 0.000\ 1$) and glycated hemoglobin A1c (MD = -0.86, 95% CI [-1.35, -0.38], $P = 0.000\ 5$) of T2DM; regulate triglycerides (MD = -0.82, 95% CI [-1.16, -0.47], $P < 0.000\ 1$), total cholesterol (MD = -1.79, 95% CI [-2.61, -0.97], $P < 0.000\ 1$), low density lipoprotein cholesterol (MD = -0.75, 95% CI [-0.91, -0.59], $P < 0.000\ 1$) and high density lipoprotein cholesterol (MD = 0.08, 95% CI [0.05, 0.11], $P < 0.000\ 1$) of coronary heart disease; reduce blood urea nitrogen (MD = -6.32, 95% CI [-8.14, -4.50], $P < 0.000\ 1$), serum creatinine (MD = -45.21, 95% CI [-70.70, -19.32], $P = 0.000\ 5$) and improve mean velocity of vertebrobasilar insufficiency (MD = 5.00, 95% CI [4.21, 5.79], $P < 0.000\ 1$). **Conclusion** Current clinical application of LGZGD mainly includes chronic heart failure, arrhythmia, NAFLD, T2DM, dyslipidemia, kidney disease, VBI, etc. LGZGD can improve the relevant outcome indicators of various diseases and its clinical application is diverse. However, research quality should be improved and high-quality evidence is still required.

Key words: Linggui Zhugan Decoction; classical prescription; systematic review; Meta-analysis; evidence-based medicine

苓桂术甘汤源自《金匱要略》，纳入国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录（第一批）》，是重要的经典名方，历代医家广泛将其用于治疗痰饮阻滞中焦相关的病证。本课题组前期将苓桂术甘汤开发为现代制剂苓桂术甘颗粒，是国内首个按《古代经典名方目录》管理的中药复方制剂（中药 3.1 类新药）^[1]。由于中医病证之“证”与临床病种之“病”存在差异，并不完全重合，对经典名方的现代临床定位以及循证应用带来了一定的困难。本研究拟纳入临床随机对照研究，对目前苓桂术甘汤的临床应用进行系统性评价与 Meta 分析，明确其临床优势病种。

1 方法

1.1 纳入标准

参考 PRISMA 检查清单^[2]，按照 PICOS 原则制定纳排标准。

1.1.1 研究对象 主要参考现有指南、专家共识推荐^[3-6]以及《金匱要略》对苓桂术甘汤应用的描述，纳入慢性心力衰竭、心律失常、非酒精性脂肪性肝病、2 型糖尿病、血脂异常（包含冠心病血脂管理）、肾脏病（主要包含肾功能不全以及慢性肾小球肾炎）以及椎基底动脉供血不足患者，分别进行 Meta 分析。

1.1.2 干预措施 对照组为各病种常规治疗方案。

试验组应用苓桂术甘汤治疗，包括在苓桂术甘汤基础上进行化裁加减的情况，对剂量和疗程不作限制，可联合对照组常规治疗方案。

1.1.3 结局指标 （1）慢性心力衰竭：左室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）、脑利钠肽（brain natriuretic peptide, BNP）、氨基末端脑利钠肽前体（*N*-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP）；（2）心律失常：24 h 内房性早搏数量、24 h 内室性早搏数量；（3）非酒精性脂肪性肝病：受控衰减参数（controlled attenuation parameter, CAP）、肝脾 CT 比值；（4）2 型糖尿病：空腹血糖（fasting blood glucose, FBG）、餐后 2 h 血糖（2 h postprandial blood glucose, 2 hPBG）、糖化血红蛋白（glycated hemoglobin A1c, HbA1c）、体质指数（body mass index, BMI）；（5）血脂异常：三酰甘油（triglycerides, TG）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）；（6）肾脏病：血尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、血清肌酐（serum creatinine, Scr）；（7）椎基底动脉供血不足：基底动脉平均血流速度（mean velocity, V_m ）；（8）药物安全性评价结果。

1.1.4 研究类型 纳入随机对照试验。

1.2 排除标准

在苓桂术甘汤（含加味）以外，试验组与对照组的其它治疗方案不一致的研究；未报告基线资料的研究；只报道临床有效率和（或）中医证候积分变化的研究；以其他中医药疗法为对照组的研究。由于现有 7 篇 Meta 分析^[7-13]报道了苓桂术甘汤化裁加减对慢性心力衰竭的干预作用；苓桂术甘汤联合生脉饮干预心律失常是常见治疗策略^[14]；1 篇 Meta 分析^[15]及 1 篇随机、双盲、安慰剂对照临床研究^[16]报道了苓桂术甘汤对非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗（homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR）水平的改善作用，为进一步提高证据水平，Meta 分析中排除苓桂术甘汤化裁加减治疗慢性心力衰竭以及心律失常的研究；结局指标不包含影像学终点的治疗非酒精性脂肪性肝病的研究。

病例报告、治疗经验、基础医学研究以及药理学研究等不在分析范畴。

1.3 检索策略与数据提取

在知网（CNKI）、万方（Wanfang）、维普（VIP）、中国生物医学文献服务系统（Sinomed）、PubMed、Web of Science 与 Ovid（Journals@Ovid database）共 7 个平台进行检索。检索时限设定为自各数据库建库至 2023 年 4 月 5 日，检索词包括“苓桂术甘汤”及中英文同义、近义词（表 1），对文献的语言没有限制。由 2 名研究者完成文献检索、筛选与数据提取，结果不一致时引入第 3 人讨论并形成共识。提取的数据主要包括研究题目、第一作者、发表年份、涉及病种、中医辨证（如果有）、样本量、对照组与试验组干预措施、疗程以及纳入的结局指标，对于缺失信息不作假设。

表 1 中英文文献检索策略

Table 1 Search strategy of Chinese and English literatures

序号	检索式
1	苓桂术甘汤 OR 苓桂术甘 OR 苓桂术甘汤加味 OR 苓桂术甘汤加减
2	lingguizhugan OR linggui zhugan OR ling gui zhu gan OR linggui-zhugan OR ling-gui-zhu-gan OR lingguishugan OR linggui shugan OR ling gui shu gan OR linggui-shugan OR ling-gui-shu-gan

1.4 文献质量评价与统计学分析

本研究采用 RoB 2 工具^[17]对随机对照试验的偏倚风险进行评价^[18]，共涉及 5 个领域（domain, D），即随机化过程（D1）、干预措施（D2）、结局数据缺失（D3）、结局测量（D4）以及选择性报告（D5）产生的偏倚，2 名研究者独立对每个领域的偏倚风险进行评价，分为低风险、有一定风险以及高风险 3 个等级，评价结果不一致时引入第 3 人讨论并形成共识。应用 Egger 检验判断漏斗图不对称性以评估发表偏倚。当纳入文献少于 10 篇时，Egger 检验效能较低^[19]，因此采用剪补法补充可能缺失的研究^[20]，应用 leave-one-out 法进一步进行敏感性分析。

本研究应用倒方差法计算均数差（mean difference, MD）或 Hedges'g 法计算标准化均数差（standardized mean difference, SMD），安全性评价部分计算不良反应的发生率比值（incidence rate ratio, IRR）；应用森林图对合并结果进行可视化。亚组分析与 Meta 回归均为事后分析。异质性较大时（ $I^2 \geq 50\%$ ），采用随机效应模型；当 $I^2 < 50\%$ 时，由于随机效应模型在绝大多数情况下给出更为保守的

合并值和更为宽泛的置信区间，同时展示固定效应模型与随机效应模型的结果^[19]。对于未报告基线至结局的标准差差值的研究，引入相关系数进行计算^[21]。统计学分析与质量评价分别通过 Meta^[20]与 Robvis^[22]在 R 4.2（<http://www.r-project.org>）中完成。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究的基本特征

本研究共检索到 4424 篇文献，在去除重复文献后共有 1501 篇文献。排除药学研究、细胞与动物研究、研究注册与 Meta 分析、病例报道与综述等后，共纳入 47 项临床研究^[23-69]（图 1），并提取每项研究的基本信息（表 2）。其中陈雨露等^[45]的报道为糖尿病肾病，因此在“2 型糖尿病”与“肾脏病”部分进行了重复统计。

2.2 文献质量评价、发表偏倚与敏感性分析

2 项研究依据就诊顺序进行分组，属于伪随机，3 项研究未见描述随机化过程，D1 评估为高风险；其余 42 项研究组间基线均衡，但未见描述分配序列的隐藏情况，D1 评估为有一定风险。所有研究均未涉及盲法，干预者与受试者均很有可能知道干预

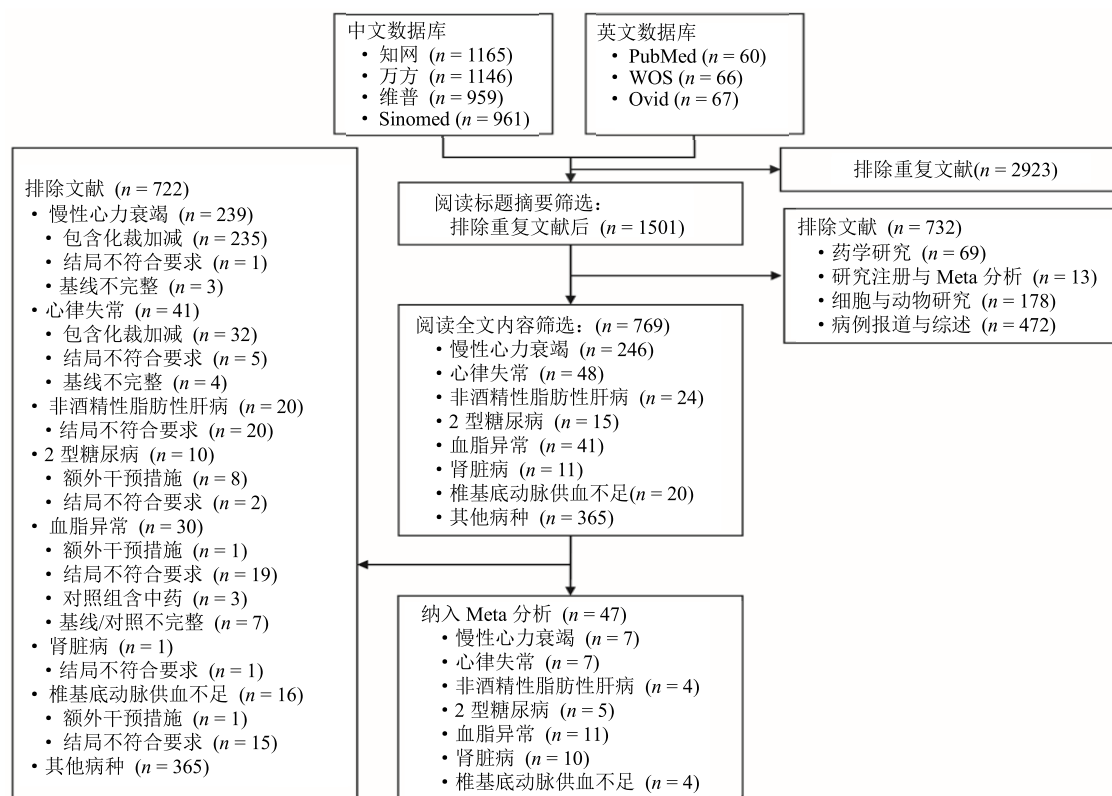


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature filtering

表 2 纳入 Meta 分析的临床研究的基本特征

Table 2 Basic characteristics of studies included in Meta-analysis

纳入文献	年份	病种	辨证	n/例 (试验/对照)	对照组干预	试验组干预	疗程	纳入的结局指标
周岚等 ^[23]	2021	慢性心力衰竭	NA	33/33	螺内酯	LGZGD+螺内酯	4 周	LVEF、NT-proBNP、AE
冷赢 ^[24]	2019	慢性心力衰竭	阳虚水泛	20/20	常规治疗	LGZGD+常规治疗	4 周	LVEF、NT-proBNP、AE
陈少旭 ^[25]	2018	慢性心力衰竭	阳虚水泛	31/30	常规治疗	LGZGD+常规治疗	4 周	LVEF、NT-proBNP、AE
曾传林等 ^[26]	2018	慢性心力衰竭	NA	35/35	常规治疗	LGZGD+常规治疗	2 周	NT-proBNP
李国强等 ^[27]	2015	慢性心力衰竭	中央不足、痰饮内停	30/30	常规治疗	LGZGD+常规治疗	3 周	LVEF、BNP
张雨田 ^[28]	2013	慢性心力衰竭	阳虚水泛、心肾阳虚	60/60	常规治疗	LGZGD+常规治疗	2 周	LVEF、BNP
李小球等 ^[29]	2005	慢性心力衰竭	NA	90/30	常规治疗	LGZGD+常规治疗	12 周	LVEF、AE
张大岩 ^[30]	2020	心律失常	NA	39/39	美托洛尔	LGZGD+美托洛尔	4 周	24 h 内房性、室性早搏数量
任玉玉 ^[31]	2020	心律失常	NA	39/38	美托洛尔	LGZGD+美托洛尔	4 周	24 h 内房性、室性早搏数量、AE
张蓉 ^[32]	2019	心律失常	NA	45/45	美托洛尔	LGZGD+美托洛尔	NA	24 h 内房性、室性早搏数量、AE
张晓萍 ^[33]	2018	心律失常	NA	40/40	美托洛尔	LGZGD+美托洛尔	4 周	24 h 内房性、室性早搏数量
李国刚 ^[34]	2017	心律失常	NA	43/43	美托洛尔	LGZGD+美托洛尔	4 周	24 h 内房性、室性早搏数量
郑和豪等 ^[35]	2013	心律失常	NA	64/64	美托洛尔	LGZGD+美托洛尔	4 周	24 h 内房性、室性早搏数量
黄干初 ^[36]	2012	心律失常	NA	43/43	美托洛尔	LGZGD+美托洛尔	4 周	24 h 内房性、室性早搏数量
喻晓等 ^[37]	2019	NAFLD	痰湿内阻	48/48	培菲康	LGZGD+培菲康	12 周	CAP
邱腾宇等 ^[38]	2019	NAFLD	痰湿脾虚	46/46	水飞蓟宾	LGZGD 加味+结肠水疗	8 周	CAP

续表 1

纳入文献	年份	病种	辨证	n/例 (试验/对照)	对照组干预	试验组干预	疗程	纳入的结局指标
宋清武等 ^[39]	2014	NAFLD	脾阳不足	45/45	易善复	LGZGD 加味	12 周	肝脾 CT 比值
宋清武等 ^[40]	2013	NAFLD	痰湿蕴结	48/42	易善复	LGZGD 加味	12 周	肝脾 CT 比值
李瑜 ^[41]	2023	T2DM	脾虚湿盛	49/49	二甲双胍	LGZGD 加减+二甲双胍	12 周	FBG、2 hPBG、HbA1c、BMI
罗力等 ^[42]	2021	T2DM	痰湿内盛	35/35	二甲双胍	LGZGD 加减+二甲双胍	6 周	FBG、2 hPBG、HbA1c、BMI
梁艳彬 ^[43]	2020	T2DM	痰湿壅盛	26/26	格列齐特/二甲双胍	LGZGD 加减+二甲双胍/格列齐特	12 周	FBG、2 hPBG、HbA1c、AE
梁厚策等 ^[44]	2016	T2DM	痰湿壅盛	38/38	二甲双胍	LGZGD 加减+二甲双胍	12 周	FBG、2 hPBG、HbA1c、BMI、AE
陈雨露等 ^[45]	2022	T2DM+DN	脾肾阳虚	45/44	达格列净	LGZGD 加减+达格列净	8 周	FBG、2 hPBG、HbA1c、BUN、Scr、AE
吴小珠 ^[46]	2020	冠心病	NA	64/64	单硝酸异山梨酯	LGZGD 加减+单硝酸异山梨酯	4 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C
赵立龙 ^[47]	2020	冠心病	NA	36/36	舒瑞伐他汀	LGZGD+舒瑞伐他汀	1 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C
杜来义等 ^[48]	2019	冠心病	痰阻心脉	62/63	单硝酸异山梨酯	LGZGD+单硝酸异山梨酯	4 周	TG、TC、HDL-C
周楠楠等 ^[49]	2019	冠心病	NA	52/51	单硝酸异山梨酯	LGZGD+单硝酸异山梨酯	4 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C
蔡祖斌 ^[50]	2018	冠心病	NA	60/60	单硝酸异山梨酯	LGZGD+单硝酸异山梨酯	4 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C
李晓曼等 ^[51]	2018	冠心病	NA	44/44	阿托伐他汀	LGZGD+阿托伐他汀	12 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C、AE
苏菊鸿 ^[52]	2018	冠心病	NA	41/41	单硝酸异山梨酯	LGZGD+单硝酸异山梨酯	4 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C
吴亦文等 ^[53]	2015	冠心病	NA	58/58	单硝酸异山梨酯	LGZGD+单硝酸异山梨酯	4 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C
叶锦浩等 ^[54]	2019	代谢综合征	痰瘀互阻	20/20	常规治疗	LGZGD 加减+常规治疗	12 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C
欧阳华等 ^[55]	2017	代谢综合征	NA	29/28	常规治疗	LGZGD 加减+常规治疗	4 周	TG、HDL
韩景波等 ^[56]	2016	高血脂症	痰浊中阻	40/40	阿托伐他汀	LGZGD 加减+阿托伐他汀	8 周	TG、TC、LDL-C、HDL-C
李建汉等 ^[57]	2022	心肾综合征	NA	15/15	透析	LGZGD 加减+透析	1 周	BUN、Scr、AE
姚岚等 ^[58]	2021	心肾综合征	心肾阳虚	30/30	常规治疗	LGZGD 加减+常规治疗	4 周	BUN、Scr
安志红 ^[59]	2017	心肾综合征	NA	50/50	常规治疗	LGZGD 加减+常规治疗	4 周	BUN、Scr、AE
朱海云等 ^[60]	2015	心肾综合征	心肾阳虚	15/15	常规治疗	LGZGD 加减+常规治疗	4 周	BUN、Scr
孙璐 ^[61]	2021	慢性肾小球肾炎	NA	38/38	贝纳普利	LGZGD 加减+贝纳普利	4 周	BUN、Scr、AE
建晓珂等 ^[62]	2020	慢性肾小球肾炎	脾肾阳虚	51/47	贝纳普利	LGZGD 加减+贝纳普利	4 周	BUN、Scr
袁超 ^[63]	2017	肾病综合征	NA	35/35	泼尼松/雷公藤多苷	LGZGD 加减+泼尼松/雷公藤多苷	12 周	BUN、Scr
柳素珍 ^[64]	2013	肾功能不全	NA	14/18	贝纳普利	LGZGD+贝纳普利	24 周	BUN、Scr
向远湘等 ^[65]	2006	肾功能不全	NA	21/24	贝纳普利	LGZGD 加减+贝纳普利	24 周	BUN、Scr
孙艳超 ^[66]	2020	椎基底动脉供血不足	NA	73/73	倍他司汀	LGZGD 加减+倍他司汀	8 周	基底动脉 V_m
曾学文等 ^[67]	2019	椎基底动脉供血不足	NA	43/43	氟桂利嗪	LGZGD 加减+氟桂利嗪	4 周	基底动脉 V_m
孟祥峰 ^[68]	2017	椎基底动脉供血不足	气血亏虚	64/64	氟桂利嗪	LGZGD 加减+氟桂利嗪	4 周	基底动脉 V_m 、AE
陈顺中 ^[69]	2009	椎基底动脉供血不足	中阳不足、 浊阴上犯	56/50	倍他司汀	LGZGD 加减	4 周	基底动脉 V_m

NA-无 LGZGD-苓桂术甘汤 2 hPBG-餐后 2 h 血糖 BMI-体质指数 BNP-脑利钠肽 BUN-血尿素氮 CAP-受控衰减参数 FBG-空腹血糖 HbA1c-糖化血红蛋白 HDL-C-高密度脂蛋白胆固醇 LDL-C-低密度脂蛋白胆固醇 LVEF-左室射血分数 NT-proBNP-氨基末端脑利钠肽前体 Scr-血清肌酐 TC-总胆固醇 TG-三酰甘油 V_m -平均血流速度 AE-不良反应

NA- not available LGZGD-Lingui Zhuan Decoction 2 hPBG-2 h postprandial blood glucose BMI-body mass index BNP-brain natriuretic peptide BUN-blood urea nitrogen CAP-controlled attenuation parameter FBG-fasting blood glucose HbA1c-glycated hemoglobin A1c HDL-C-high density lipoprotein cholesterol LDL-C-low density lipoprotein cholesterol LVEF-left ventricular ejection fraction NT-proBNP-N-terminal pro brain natriuretic peptide Scr-serum creatinine TC-total cholesterol TG-triglycerides V_m -mean velocity AE-adverse effect

措施,其中 8 项研究根据患者证候对中医处方进行了个体化的化裁加减,涉及计划外的干预措施,D2 评估为高风险;20 项研究在苓桂术甘汤的基础上进行了统一的化裁加减,D2 评估为有一定风险;19 项研究中医处方为苓桂术甘汤原方,D2 评估为低风险。21 项研究有“选取患者”表述,可能存在选择性纳入受试者的情况,结局数据缺失风险高,D3 评估为高风险;14 项研究未见知情同意信息,D3 评估为有一定风险;

12 项研究 D3 评估为低风险。所有的研究均未提及对结局测量者设盲,根据结局指标是否可能包含主观判断以及试验举行单位,10 项研究 D4 评估为高风险;25 项研究 D4 评估为有一定风险;12 项研究 D4 评估为低风险。4 项研究可能从多个结局中进行了选择性报道,D5 评估为高风险;1 项研究无法判断结果分析与预先确定的计划是否一致,D5 评估为有一定风险;42 项研究 D5 评估为低风险(图 2)。

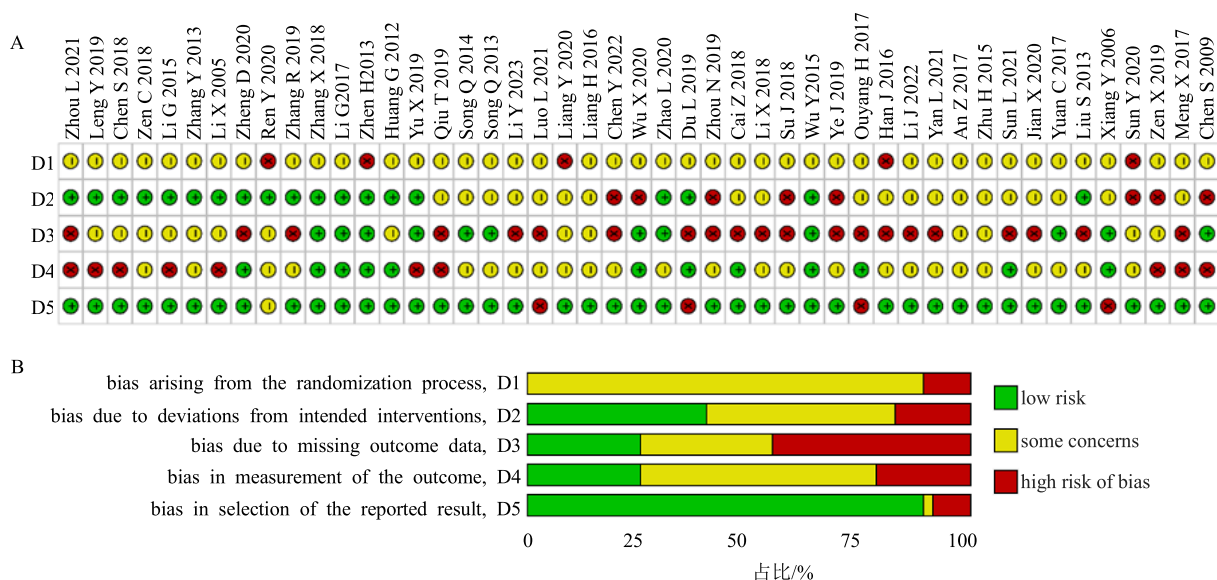


图 2 纳入研究的偏倚风险评估 (A) 和偏倚风险信号灯图 (B)

Fig. 2 Risk of bias assessment of included studies (A) and traffic light plot for risk of bias assessments (B)

漏斗图与 Egger 检验结果(图 3)表明,苓桂术甘汤对 HDL-C ($P=0.0077$) 与 Scr ($P=0.0222$) 干预作用的漏斗图不对称,有较大发表偏倚风险(图 3-M、O);对 BNP 的干预作用只有 2 篇文献报道,无法进行 Egger 检验(图 3-B)。采用剪补法补充可能缺失的研究,分别对苓桂术甘汤对 24 h 内房性、室性早搏数量及 HDL-C、Scr 的干预作用补充 1、2、5、2 篇可能缺失的研究(Fig. 3-D、E、M、O)。敏感性分析中,每次剔除 1 项研究,重新进行 Meta 分析,结果表明每项研究均不会单独影响最终结论,研究结果较稳健(图 4)。

2.3 循环系统疾病

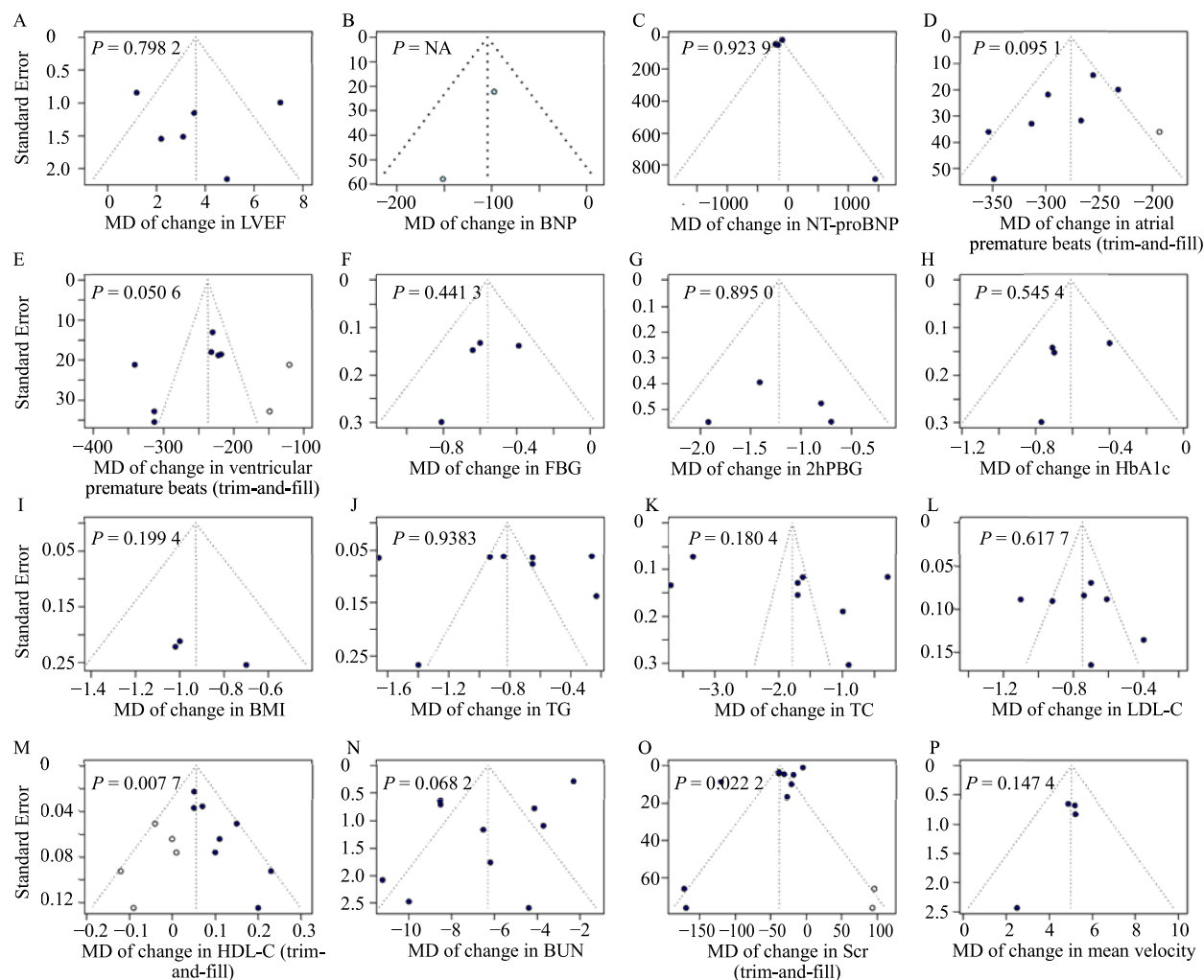
2.3.1 慢性心力衰竭 纳入 7 项研究^[23-29]进行 Meta 分析,病例共 537 例。结果表明未化裁加减的苓桂术甘汤联合常规治疗能够更大程度提高 LVEF ($MD=3.63$, 95% CI [1.72, 5.54], $P=0.0002$)(图 5),降低 BNP ($MD=-104.35$, 95% CI [-145.02, -63.67], $P<0.0001$)(图 6)与 NT-proBNP ($MD=-140.60$,

95% CI [-213.40, -67.79], $P=0.0002$)(图 7)水平。其中苓桂术甘汤对 LVEF 以及 NT-proBNP 的改善在各研究间存在较大异质性, I^2 分别为 77%与 71%。敏感性分析中,排除周岚等^[23]的研究后,异质性得到有效控制, I^2 分别降低到 14%与 48%(图 3-A、C)。

2.3.2 心律失常 纳入 7 项研究^[30-36]进行 Meta 分析,病例共 625 例,补充了苓桂术甘汤对 24 h 内房性早搏(图 8)与 24 h 内室性早搏(图 9)的干预作用。结果表明,苓桂术甘汤联合美托洛尔相比美托洛尔单用,可显著降低 24 h 内房性早搏($MD=-288.36$, 95% CI [-323.21, -253.52], $P<0.0001$)与 24 h 内室性早搏($MD=-262.53$, 95% CI [-301.23, -223.82], $P<0.0001$)的数量。

2.4 消化系统与代谢疾病

2.4.1 非酒精性脂肪性肝病 纳入以 CAP 及肝脏 CT 比值为终点的临床研究,各 2 篇^[37-40],病例共 368 例,在苓桂术甘汤的基础上部分加用了荷梗、泽泻、制首乌、半夏、陈皮^[38-40]。结果表明,苓桂



NA-无 实心圆-发表的文章 空心圆-剪补法预测缺失的研究

NA-not available solid circle-published article hollow circle-missing study predicted by trim-and-fill method

图 3 LVEF(A)、BNP(B)、NT-proBNP(C)、24 h 内房性早搏数量 (D)、24 h 内室性早搏数量 (E)、FBG(F)、2 hPBG(G)、HbA1c(H)、BMI(I)、TG(J)、TC(K)、LDL-C(L)、HDL-C(M)、BUN(N)、Scr(O)、 V_m (P) 的发表偏倚分析漏斗图

Fig. 3 Funnel plot for publication bias assessment of LVEF (A), BNP (B), NT-proBNP (C), number of premature atrial beats within 24 h (D), number of premature ventricular beats within 24 h (E), FBG (F), 2hPBG (G), HbA1c (H), BMI (I), TG (J), TC (K), LDL-C (L), HDL-C (M), BUN (N), SCr (O), and V_m (P)

术甘汤（含加味）相比各项研究的对照组，能更大程度降低肝脏 CAP（SMD=-0.71, 95% CI [-1.01, -0.42], $P<0.0001$ ），提升肝脾 CT 比值（SMD=0.93, 95% CI [0.62, 1.24], $P<0.0001$ ）（图 10）。

2.4.2 2 型糖尿病 纳入 5 项研究^[41-45]进行 Meta 分析，病例共 385 例，中医辨证均与脾虚或痰湿有关。对于中医辨证属脾虚/痰湿的 2 型糖尿病患者，苓桂术甘汤（含加味）联合二甲双胍/格列齐特，可以显著降低 FBG（MD=-1.05, 95% CI [-1.96, -0.14], $P=0.0231$ ）（图 11），2 hPBG（MD=-1.39,

95% CI [-1.98, -0.81], $P<0.0001$ ）（图 12）以及 HbA1c（MD=-0.86, 95% CI [-1.35, -0.38], $P=0.0005$ ）（图 13）水平。此外还可以降低患者的 BMI（MD=-0.93, 95% CI [-1.18, -0.67], $P<0.0001$ ）（图 14），各项研究间的异质性较大。根据是否合并糖尿病肾病进行亚组分析，结果表明未合并糖尿病肾病的各项研究间的异质性较小， I^2 分别为 0、15%、17%，提示合并糖尿病肾病与否可能是异质性的来源。

2.4.3 血脂异常 纳入 11 项研究，其中 8 项研究^[46-53]为冠心病患者，3 项研究^[54-56]为高脂血症与代谢综

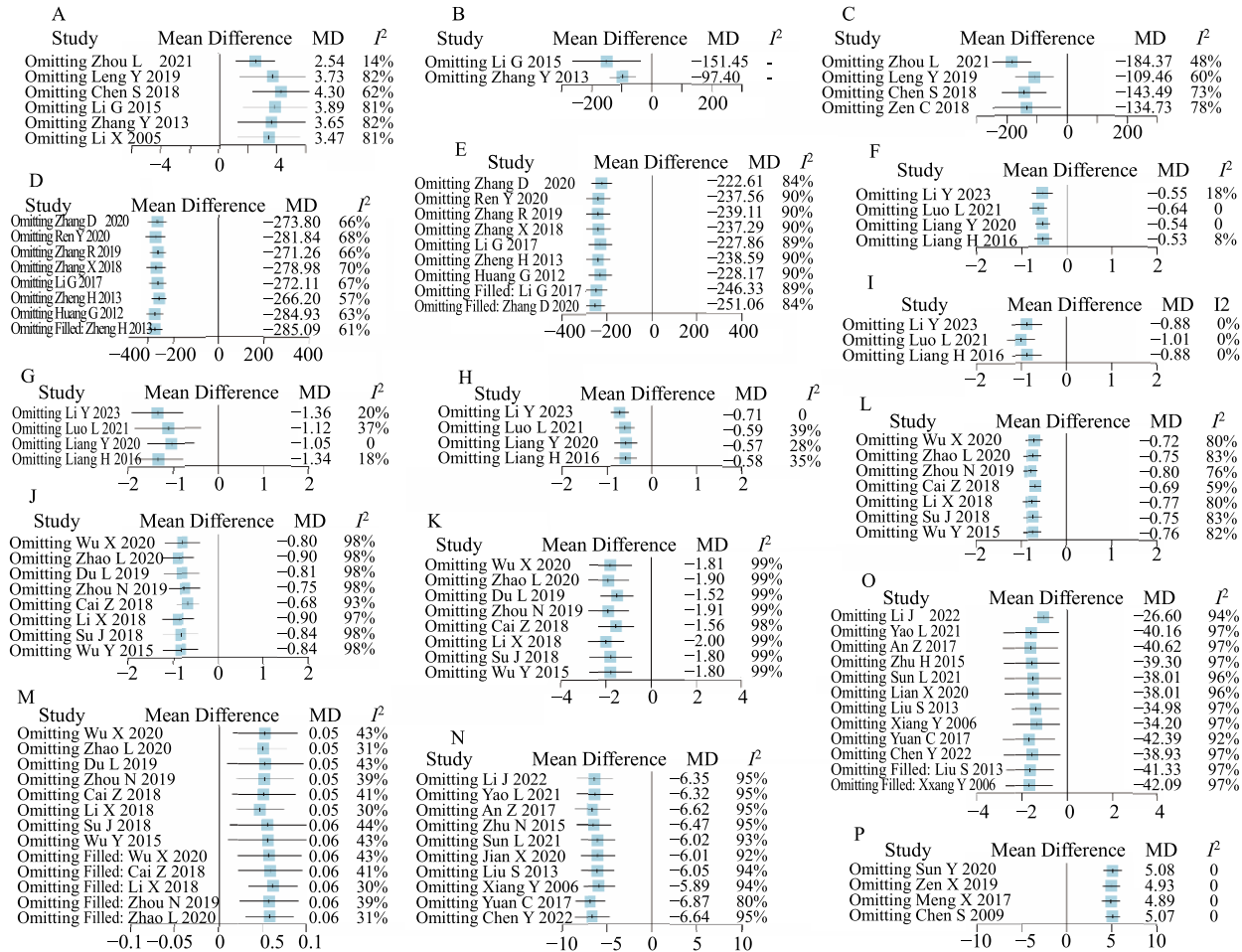


图 4 LVEF(A)、BNP(B)、NT-proBNP(C)、24 h 内房性早搏数量 (D)、24 h 内室性早搏数量 (E)、FBG(F)、2hPBG(G)、HbA1c(H)、BMI(I)、TG(J)、TC(K)、LDL-C(L)、HDL-C(M)、BUN(N)、Scr(O)、 V_m (P) 的敏感性分析

Fig. 4 Sensitivity analyses of LVEF (A), BNP (B), NT-proBNP (C), number of premature atrial beats within 24 h (D), number of premature ventricular beats within 24 h (E), FBG (F), 2hPBG (G), HbA1c (H), BMI (I), TG (J), TC (K), LDL-C (L), HDL-C (M), BUN (N), Scr (O), and V_m (P)

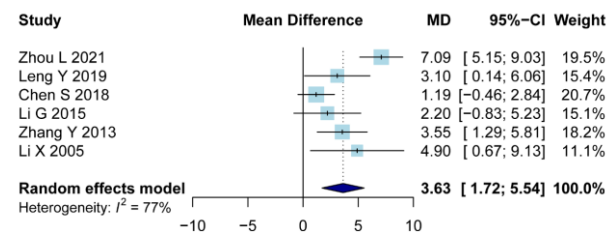


图 5 苓桂术甘汤对慢性心力衰竭 LVEF 的影响

Fig. 5 Effect of LGZGD on LVEF of chronic heart failure

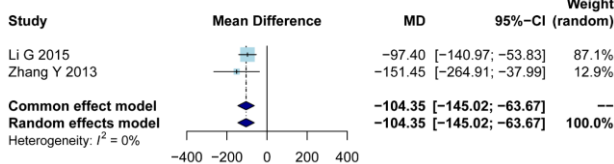


图 6 苓桂术甘汤对慢性心力衰竭 BNP 的影响

Fig. 6 Effect of LGZGD on BNP of chronic heart failure

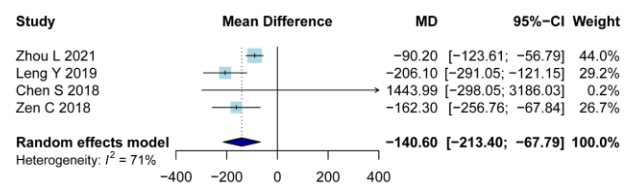


图 7 苓桂术甘汤对慢性心力衰竭 NT-proBNP 的影响

Fig. 7 Effect of LGZGD on NT-proBNP of chronic heart failure

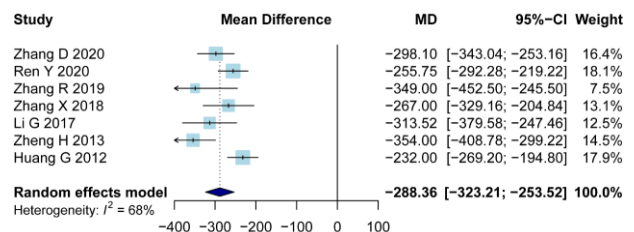


图 8 苓桂术甘汤对 24 h 内房性早搏数量的影响

Fig. 8 Effect of LGZGD on number of premature atrial beats within 24 h

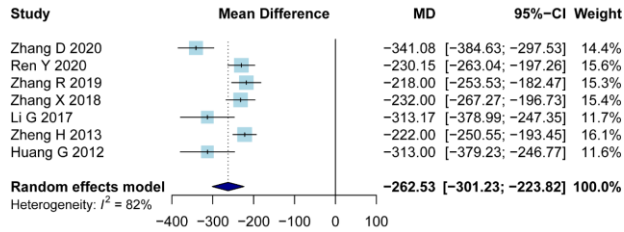


图 9 苓桂术甘汤对 24 h 内室性早搏数量的影响

Fig. 9 Effect of LGZGD on number of premature ventricular beats within 24 h

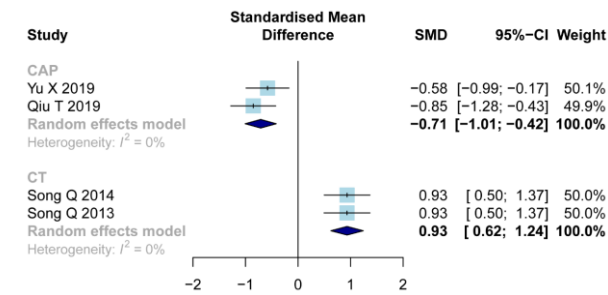


图 10 苓桂术甘汤对非酒精性脂肪性肝病 CAP 与肝脾 CT 比值的影响

Fig. 10 Effect of LGZGD on CAP and liver/spleen CT ratio of NAFLD

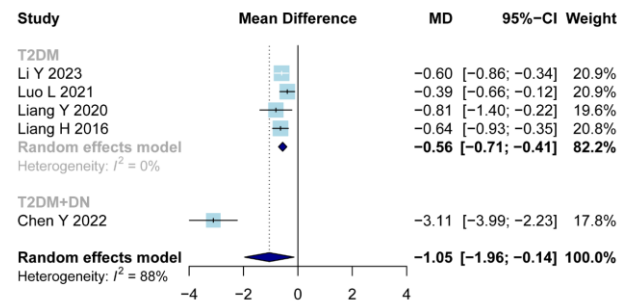


图 11 苓桂术甘汤对 2 型糖尿病 FBG 的影响

Fig. 11 Effect of LGZGD on FBG of T2DM

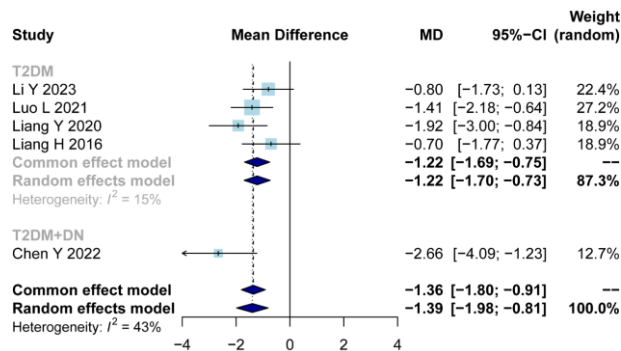


图 12 苓桂术甘汤对 2 型糖尿病 2hPBG 的影响

Fig. 12 Effect of LGZGD on 2hPBG of T2DM

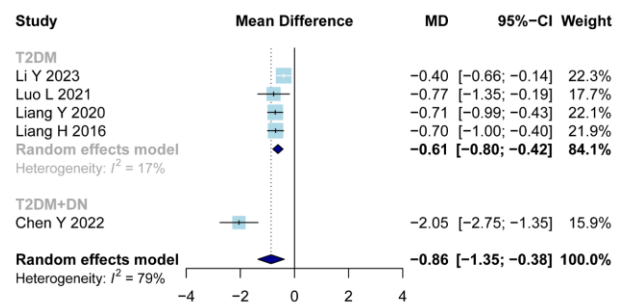


图 13 苓桂术甘汤对 2 型糖尿病 HbA1c 的影响

Fig. 13 Effect of LGZGD on HbA1c of T2DM

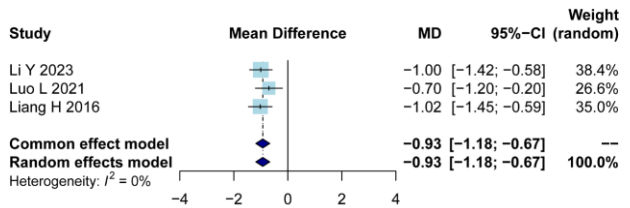


图 14 苓桂术甘汤对 2 型糖尿病 BMI 的影响

Fig. 14 Effect of LGZGD on BMI of T2DM

合征患者, 病例 1011 例。结果表明, 苓桂术甘汤 (含加味) 对于冠心病患者的血脂, 包括 TG (MD=-0.82, 95% CI [-1.16, -0.47], $P < 0.0001$)、TC (MD=-1.79, 95% CI [-2.61, -0.97], $P < 0.0001$)、LDL-C (MD=-0.75, 95% CI [-0.91, -0.59], $P < 0.0001$)、HDL-C (MD=0.08, 95% CI [0.05, 0.11], $P < 0.0001$) 均有改善作用; 对于血脂异常/代谢综合征患者的 TG (MD=-1.02, 95% CI [-1.88, -0.16], $P = 0.0199$) 有改善作用, 对于 TC (MD=-1.08, 95% CI [-2.25, 0.08], $P = 0.0682$)、LDL-C (MD=-0.61, 95% CI [-1.74, 0.53], $P = 0.2943$) 以及 HDL-C (MD=0.40, 95% CI [-0.11, 0.90], $P = 0.1222$) 未有显著影响 (图 15~18)。冠心

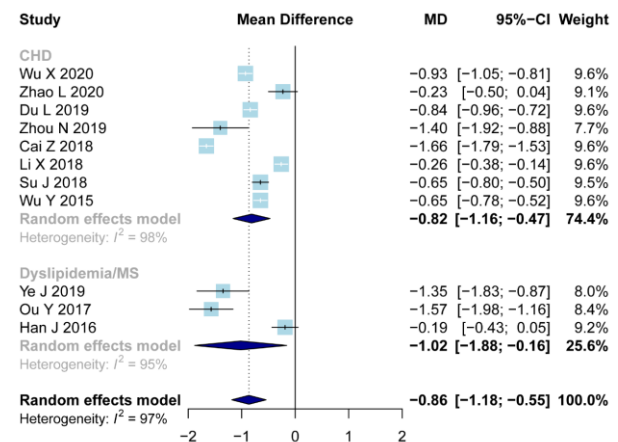


图 15 苓桂术甘汤对 TG 的影响

Fig. 15 Effect of LGZGD on TG

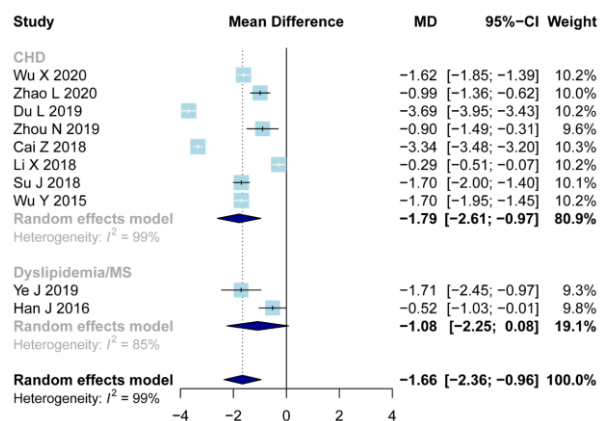


图 16 苓桂术甘汤对 TC 的影响

Fig. 16 Effect of LGZGD on TC

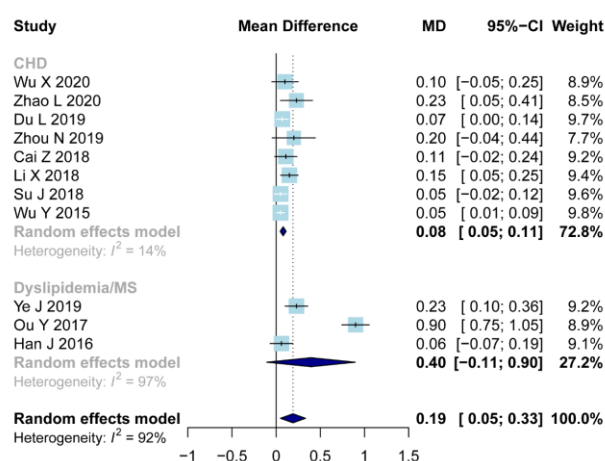


图 18 苓桂术甘汤对 HDL-C 的影响

Fig. 18 Effect of LGZGD on HDL-C

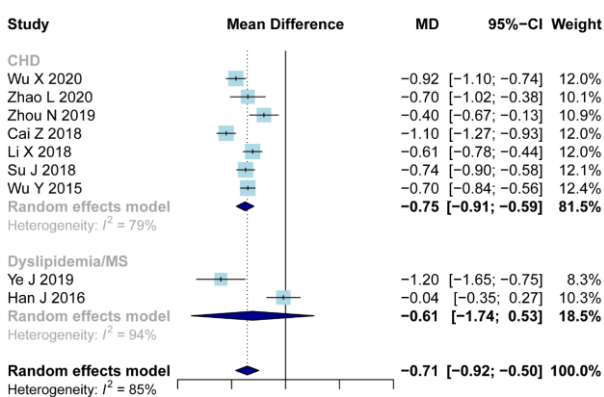


图 17 苓桂术甘汤对 LDL-C 的影响

Fig. 17 Effect of LGZGD on LDL-C

病病程可能是异质性的来源之一, 在进行 Meta 回归后, 苓桂术甘汤对 LDL-C 与 HDL-C 影响的 I^2 分别从 79%、14%降低到 46%、7% (图 19)。

2.5 泌尿系统疾病 (肾脏病)

纳入 10 项研究, 病例 630 例。结果表明苓桂术甘汤 (含加味) 对于心肾综合征^[57-60]、慢性肾小球肾炎^[61-62]、慢性肾功能不全^[64-65]以及肾病综合征^[63]、糖尿病肾病^[45]患者的肾功能均有一定的改善作用, 能够降低血清 BUN (MD=-6.32, 95% CI, [-8.14, -4.50], $P<0.0001$)、Scr (MD=-45.21, 95% CI [-70.70, -19.32], $P=0.0005$) 水平 (图 20、21)。除对心肾综合征患者 Scr 的改善结果有较大异质性

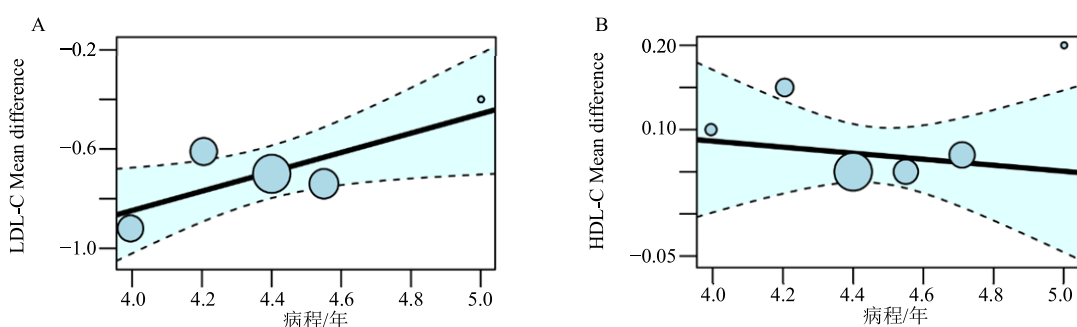


图 19 基于冠心病病程的 LDL-C (A) 和 HDL-C (B) Meta 回归

Fig. 19 Meta regression of LDL-C (A) and HDL-C (B) based on coronary heart disease duration

外, 其他各组间研究的异质性较小。

2.6 椎基底动脉供血不足

纳入 4 项研究^[66-69], 病例 466 例。结果显示苓桂术甘汤加减联合倍他司汀或氟桂利嗪, 相比单用倍他司汀或氟桂利嗪能更大程度地提升基底动脉的

V_m (MD=5.00, 95% CI [4.21, 5.79], $P<0.0001$) (图 22)。另有 1 篇研究^[70]显示苓桂术甘汤联合针刺风池穴对基底动脉的 V_m 也有改善, 由于干预组与对照组相比, 除使用苓桂术甘汤外, 还进行了针刺风池穴的针灸操作, 故未纳入 Meta 分析。

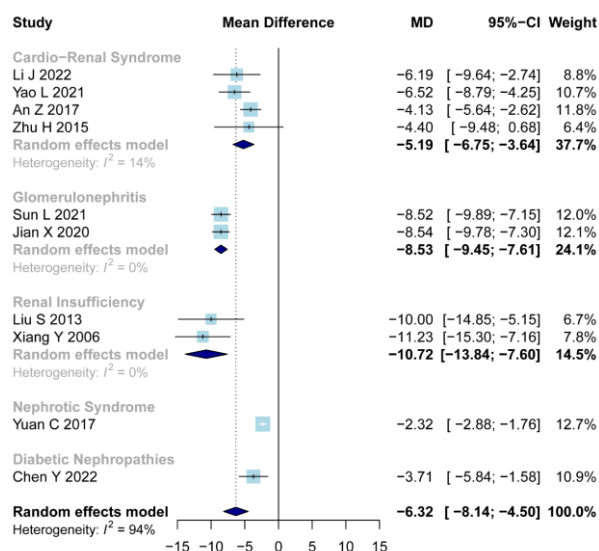


图 20 苓桂术甘汤对肾脏病 BUN 的改善

Fig. 20 Effect of LGZGD on BUN of kidney diseases

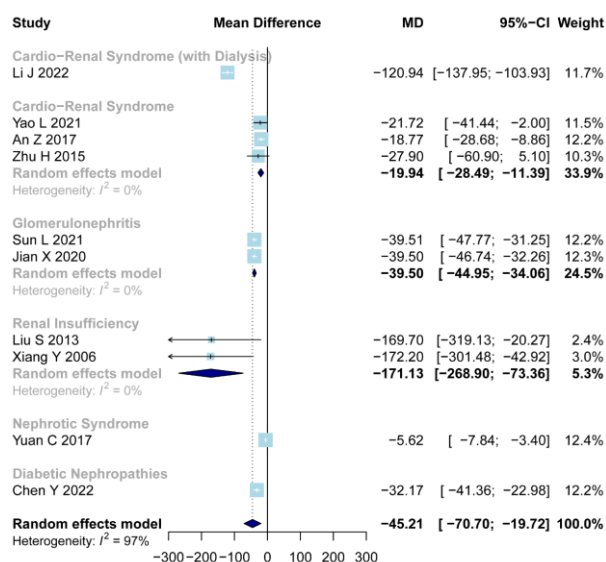


图 21 苓桂术甘汤对肾脏病 Scr 的影响

Fig. 21 Effect of LGZGD on SCr of kidney diseases

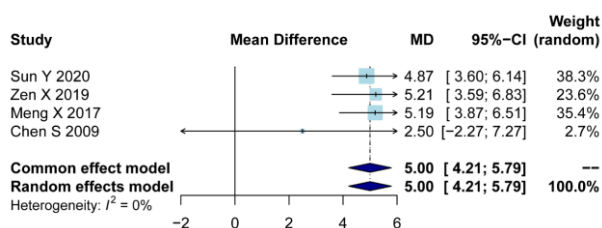


图 22 苓桂术甘汤对椎基底动脉供血不足的平均血流速度的影响

Fig. 22 Effect of LGZGD on mean velocity of vertebrobasilar insufficiency

2.7 药物安全性评价

共有 14 项研究^[23-25,29,31-32,43-45,51,57,59,61,68]纳入药物安全性评价分析, 病例共 1093 例。所有研究中疗程最长为 12 周, 涉及慢性心力衰竭、心律失常、2 型糖尿病、糖尿病肾病、冠心病、心肾综合征、慢性肾小球肾炎与椎基底动脉供血不足。结果表明, 与对照组相比, 苓桂术甘汤联合常规治疗, 不良反应总发生率更低 (IRR = 0.45, 95% CI [0.26, 0.80], $P = 0.0061$), 具有较好的安全性 (图 23)。

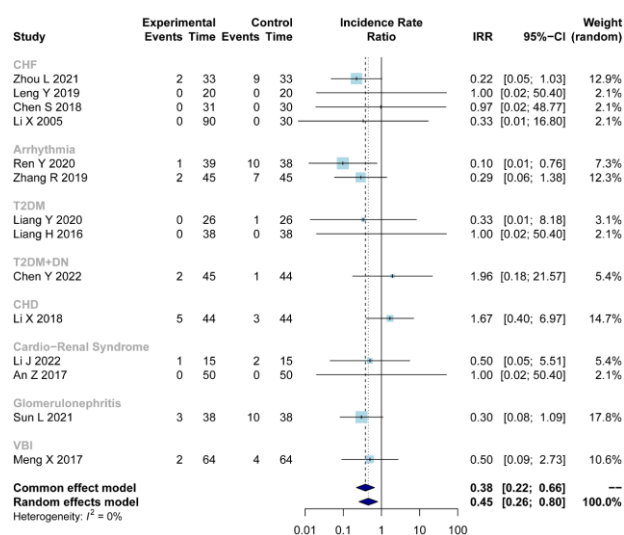


图 23 苓桂术甘汤的安全性评价

Fig. 23 Safety assessment of LGZGD

另有 2 项研究^[55,62]尽管评价了药物安全性, 但由于未报道不良反应的总发生率, 故未纳入 Meta 分析, 其中 1 项研究采用药物毒副作用量表 (treatment emergent symptom scale, TESS) 对苓桂术甘汤治疗抗精神病药物所致的代谢综合征进行了安全性评价, 结果表明苓桂术甘汤联合抗精神病药物, 相比抗精神病药物单用, 可以显著降低 TESS 评分^[55]。另 1 项研究未报道苓桂术甘汤加减治疗慢性肾小球肾炎的不良反应总发生率, 但报道了苓桂术甘汤加减联合贝纳普利治疗患者心悸、尿频、咳嗽、恶心和腹胀发生率明显少于单用贝纳普利^[62]。

2.8 其他病种

2.8.1 肠易激综合征 现有研究主要报告了苓桂术甘汤 (含加味) 治疗肠易激综合征的有效率^[71]。1 项研究报道了腹泻型肠易激综合征脾虚证患者在接受苓桂术甘汤 (含加味) 治疗后肠道菌群的变化, 表现为双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、消化球菌菌落数上升, 而酵母菌菌落数下降, 菌群结构向健康对

照的菌群结构改变^[72]。

2.8.2 支气管炎 现有研究主要报告了苓桂术甘汤（含加味）治疗支气管炎的有效率以及对症治疗，其中 1 项研究显示苓桂术甘汤（含加味）联合西医治疗 2 周，相比单纯西医祛痰止咳与抗感染治疗能够更大程度降低支气管炎患者的白细胞计数、超敏 C 反应蛋白以及降钙素原水平^[73]。

2.8.3 梅尼埃病与良性阵发性外周性眩晕 苓桂术甘汤对梅尼埃病（*ménière's disease*）与良性阵发性外周性眩晕（*benign paroxysmal peripheral vertigo*, BPPV）也有改善作用。除报道治疗有效率外，也有研究报道苓桂术甘汤（含加味）对痰浊中阻型梅尼埃病眩晕评定量表（*dizziness handicap inventory*, DHI）以及听力具有改善作用^[74]。2 项临床研究显示，苓桂术甘汤（含加味）联合管石复位手法能够显著改善 BPPV 患者 DHI 评分^[75-76]。有 1 项评价苓桂术甘汤干预外周性眩晕的 Meta 分析^[77]已经进行注册并发布研究计划。

2.8.4 其他 此外，苓桂术甘汤（含加味）对肝硬化腹水的治疗也有数篇报道，可提升血清白蛋白水平与 24 h 尿量，降低 Scr 水平^[78]，改善肝纤维化^[79]、肝功能以及胆红素代谢的相关指标^[80]；也可改善癌性^[81]与结核性^[82]胸腔积液；对术后^[83]以及产后^[84]的尿潴留也有一定的作用。

3 讨论

3.1 慢性心力衰竭

目前共有 7 篇 Meta 分析^[7-13]报道了苓桂术甘汤（含加味）对慢性心力衰竭的干预作用。基于最近期发表的 1 项 Meta 分析，苓桂术甘汤（含加味）联合常规治疗，相比单独常规治疗能够更大程度降低 BNP、NT-proBNP、肿瘤坏死因子- α （*tumor necrosis factor- α* , TNF- α ）、白细胞介素-6（*interleukin-6*, IL-6）水平以及左室舒张与收缩末期内径；提高 LVEF、每搏输出量以及 6 min 步行试验距离，提高患者生活质量^[8]。苓桂术甘汤（含加味）也可改善心力衰竭相关的胃动力下降，缓解心阳虚证慢性心力衰竭患者胃肠道症状，缩短胃排空时间^[85]。

目前研究中应用的苓桂术甘汤往往在原方的基础上进行了化裁加减，然而在此类情形下难以单独评价苓桂术甘汤的疗效，如苓桂术甘汤与参附汤联用^[14]治疗慢性心力衰竭时，附子等具有正性肌力作用的中药^[86]也可发挥治疗作用。为在现有 Meta 分析基础上进一步提高证据质量，本研究排除化裁加

减的苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的研究，结果表明未化裁加减的苓桂术甘汤联合常规治疗也能提高 LVEF，降低 BNP、NT-proBNP。其中对 LVEF 以及 NT-proBNP 的改善作用在各项研究间具有较大异质性，由于在周岚等^[23]的研究中，常规治疗措施为口服螺内酯进行利尿，其他的研究以利尿、扩血管、强心为常规治疗措施^[24-29]，在排除周岚等^[23]的研究后，各项研究间的异质性得到有效控制，提示异质性可能来源于常规治疗措施的差异。

3.2 心律失常

此前 1 项纳入了 6 篇临床研究的 Meta 分析显示，苓桂术甘汤联合美托洛尔相比单用美托洛尔，可显著降低 24 h 内交界性早搏的数量^[87]。本研究补充报道了苓桂术甘汤联合美托洛尔可以显著降低 24 h 内房性、室性早搏的数量。不同研究间具有较大的异质性，但是在对各项研究中报道的患者平均年龄以及平均病程进行 Meta 回归后仍无法解释各项研究间的异质性。此外，中医辨证分型的差异也有可能是异质性的来源，由于纳入的研究中均未报告中医辨证分型信息，且欠缺其他临床基本资料，故无法进行进一步的亚组分析。

3.3 循环系统其他疾病

目前有 1 篇 Meta 分析报道苓桂术甘汤（含加味）可以显著降低原发性高血压患者的收缩压与舒张压水平^[88]。也有研究报道苓桂术甘汤能降低高血压合并腔隙性脑梗塞患者的颈动脉内膜中层厚度^[89]。苓桂术甘汤（含加味）对于心绞痛也有一定疗效，可改善血液流变学指标与血管内皮功能^[90]，降低心绞痛次数与硝酸甘油服用量^[52]，改善心电图表现^[91]。部分早期文献也报道了苓桂术甘汤（含加味）对胸痹的治疗作用^[92]，尽管未对心绞痛进行明确诊断，但结合文献报道的临床症状，可考虑其实际为心绞痛。

3.4 非酒精性脂肪性肝病

本课题组开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究表明，低剂量苓桂术甘颗粒能够改善 BMI>24 kg/m² 的胖型非酒精性脂肪性肝病患者的 HOMA-IR 水平^[16]。1 项纳入了 7 篇研究的 Meta 分析也显示苓桂术甘汤（含加味）治疗相比各研究的对照组能够更大程度改善丙氨酸氨基转移酶（*alanine aminotransferase*, ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（*aspartate aminotransferase*, AST）、TG、TC 以及 HOMA-IR 水平^[15]，但此项 Meta 分析未报道

影像学改善情况。由于影像学改善相比血清生化指标的改善能更直接地反映肝脏脂肪变化情况,本研究对影像学改善情况进行了分析,显示苓桂术甘汤(含加味)联合常规治疗能够进一步改善 CAP 与肝脾 CT 比值,缓解肝脏脂肪变,然而研究数量相对较少,需要进一步的临床研究支持。

3.5 2 型糖尿病

本研究要求除苓桂术甘汤(含加味)以外,试验组与对照组的其他治疗方案应当保持一致,不纳入只在苓桂术甘汤(含加味)干预组进行饮食限制^[93]或联合针刺^[94]的研究。由于各项研究间的异质性较大。本研究根据是否合并糖尿病肾病进行亚组分析,结果表明在 2 型糖尿病未合并糖尿病肾病的各项研究间的异质性较小,提示合并糖尿病肾病与否可能是异质性的来源,但是仅纳入了 1 项治疗糖尿病肾病的研究^[45],相关结论并不稳健,需要更多临床证据的支持。

3.6 血脂异常

由于冠心病与血脂异常密切相关,高胆固醇血症 LDL-C 的治疗率和达标率低是我国冠心病死亡率上升的主要原因^[95],因此苓桂术甘汤对冠心病血脂管理的作用整合在了血脂异常部分。本研究要求除苓桂术甘汤(含加味)以外,试验组与对照组的其他治疗方案应当保持一致,不纳入只在苓桂术甘汤(含加味)干预组进行饮食限制的研究^[96]。对于未明确诊断冠心病,血脂异常以及代谢综合征的研究也未纳入。尽管在常规治疗的基础上加用苓桂术甘汤治疗能够进一步降低 TG、TC、LDL-C,提高 HDL-C 水平,但是各项研究间的异质性很大。Meta 回归结果显示,冠心病病程时长是异质性的来源之一,病程较短的冠心病患者更有可能从苓桂术甘汤联合治疗中获益,可以解释各项研究间 LDL-C 与 HDL-C 改善的异质性,但是病程与患者年龄差异均无法解释苓桂术甘汤对 TG 与 TC 改善的异质性。由于各项研究未能提供其他临床资料,故未能进行其他的亚组分析与 Meta 回归。此外,部分研究未能报道血脂四项(TG、TC、LDL-C、HDL-C)的完整结果,提示存在选择性报道及发表偏倚的风险。苓桂术甘汤对于抗精神病类药物导致的血脂异常^[55]、肥胖^[97]以及流涎^[98]也有改善。

3.7 肾脏病

由于各项研究间的异质性较大,本研究依据肾脏病的具体类型进行亚组分析,包括心肾综合征、

慢性肾小球肾炎、慢性肾功能不全、肾病综合征以及糖尿病肾病。其中 1 项干预心肾综合征的研究联合了血液透析治疗^[57],与其他研究均有不同,故不计入心肾综合征的亚组分析。结果表明各亚组内的异质性较小,提示肾脏病的具体类型可能是异质性的来源之一。但是各亚组的研究数量较少,尤其是苓桂术甘汤(含加味)对肾病综合征以及糖尿病肾病 BUN 以及 Scr 的改善各只有 1 项研究报道^[63,45],需要进一步的临床研究支持。

本研究对目前苓桂术甘汤临床应用证据进行了系统性评价与 Meta 分析,对现有循证医学证据进行了总结。苓桂术甘汤临床应用广泛,涉及循环系统、消化系统、泌尿系统以及内分泌代谢性疾病。本研究涵盖的病种有慢性心力衰竭、心律失常、非酒精性脂肪性肝病、2 型糖尿病、血脂异常(包含冠心病血脂管理)、肾脏病以及椎基底动脉供血不足。Meta 分析显示苓桂术甘汤具有改善慢性心力衰竭(LVEF、BNP、NTpro-BNP),降低 24 h 内房性、室性早搏数量,改善肝脏脂肪变性(CAP 与肝脾 CT 比值),控制血糖(FBG、2 hPBG、HbA1c),调脂(TG、TC、LDL-C、HDL-C),保护肾功能(BUN、Scr)以及改善椎基底动脉供血不足的作用。

4 结论

尽管苓桂术甘汤的临床应用已有海量文献报道,但是证据质量仍有很大提升空间。在临床试验设计方面,相当一部分研究未报告随机化隐藏过程,几乎所有研究未实施盲法,且缺乏临床研究注册,存在选择性报道与事后分析的潜在风险。此外,较多的研究在苓桂术甘汤的基础上进行了化裁加减,而且对于纳入患者的中医辨证分型没有进行报道,化裁加减与中医辨证分型的差异均有可能影响治疗效应,可能导致各项研究间有较大的异质性,影响了高质量循证医学证据的形成。未来应当进一步提升临床研究质量,一方面,要按照国际临床试验规范,争取开展多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,采取各病种临床研究中公认的结局指标;另一方面,在临床研究中应当考虑患者的中医证候分型,以满足精准证候医学病证结合的发展要求^[99],用更为严谨、科学的方法评价苓桂术甘汤等经典名方的临床疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李玲,季光,张彤,等.经典名方苓桂术甘汤复方制剂

- 的研制 [J/OL]. 中成药, [2023-06-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230103.1030.001.html>.
- [2] Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [J]. *BMJ*, 2021, 372: n71.
- [3] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组, 毛静远. 慢性心力衰竭中医诊疗指南 (2022 年) [J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 743-756.
- [4] 中国老年学和老年医学学会. 老年非酒精性脂肪性肝病慢病管理指南 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(8): 769-772.
- [5] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病前期病证结合诊疗指南 (2021-03-02) [J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 533-538.
- [6] 慢性肾脏病 3~5 期非透析中西医结合诊疗专家共识编写组. 慢性肾脏病 3~5 期非透析中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 791-801.
- [7] 宫萍, 谢芸, 姚成增. 苓桂术甘汤合参附汤治疗慢性心力衰竭 Meta 分析 [J]. 河南中医, 2022, 42(3): 337-342.
- [8] 丁芮, 朱培超, 黄金玲, 等. 苓桂术甘汤联合常规药物延缓心衰病程有效性和安全性的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21): 212-220.
- [9] 李雨濛, 吴华芹, 张并璇, 等. 苓桂术甘汤加减治疗慢性心力衰竭(阳虚证)的系统评价 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(5): 779-783.
- [10] 张洪源, 刘悦, 王洋, 等. 苓桂术甘汤加减联合常规西药治疗慢性心力衰竭随机对照临床研究 Meta 分析 [J]. 中医杂志, 2019, 60(6): 492-496.
- [11] 何长国, 戴小华, 王华, 等. 苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的 Meta 分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(98): 16-19.
- [12] 黄丽芳, 陈明. 苓桂术甘汤治疗充血性心力衰竭随机对照试验之 Meta 分析 [J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(1): 59-64.
- [13] 邱明亮, 毛静远, 王家莹, 等. 苓桂术甘汤及其加味辅助治疗慢性心力衰竭的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 243-247.
- [14] 陈萍, 刘婷. 苓桂术甘汤合生脉散辅助治疗老年频发室性早搏 55 例临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19): 150-153.
- [15] 秦和英, 杨柳青, 孙克伟. 苓桂术甘汤加减治疗非酒精性脂肪性肝病效果的 Meta 分析 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(2): 176-180.
- [16] Dai L, Xu J J, Liu B C, et al. Lingguizhugan Decoction, a Chinese herbal formula, improves insulin resistance in overweight/obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease: A translational approach [J]. *Front Med*, 2022, 16(5): 745-759.
- [17] Higgins J P T, Savović J, Page M J, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [A] // *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3* [M]. 2nd Ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2019: 205-228.
- [18] 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2 (2019 修订版) 解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 737-744.
- [19] Page M J, Higgins J P T, Sterne J A C. Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis [A] // *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3* [M]. 2nd Ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2019: 349-374.
- [20] Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a Meta-analysis with R: A practical tutorial [J]. *Evid Based Ment Health*, 2019, 22(4): 153-160.
- [21] Higgins J P T, Green S. Imputing standard deviations for changes from baseline [A] // *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [M]. Chichester: John Wiley & Sons, 2011: 482-488.
- [22] Mc Guinness L A, Higgins J P T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments [J]. *Res Synth Methods*, 2021, 12(1): 55-61.
- [23] 周岚, 肖智. 苓桂术甘汤联合螺内酯对慢性心力衰竭患者的临床效果及对 BNP 前体水平的影响 [J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(7): 1061-1062.
- [24] 冷赢. 心脏导管术联合苓桂术甘汤对慢性心衰患者 RAAS 系统干预的临床研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [25] 陈少旭. 苓桂术甘汤治疗射血分数降低的慢性心力衰竭 (阳虚水泛证) 的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [26] 曾传林, 郭燕, 王志龙, 等. 苓桂术甘汤治疗老年舒张性心力衰竭疗效评价 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(5): 908-911.
- [27] 李国强, 朱一芳, 韩宁林, 等. 苓桂术甘汤对慢性心力衰竭患者心功能的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2015, 21(21): 27-28.
- [28] 张雨田. 苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(6): 661-662.
- [29] 李小球, 耿小茵, 王沙燕, 等. 苓桂术甘汤治疗充血性心力衰竭的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(4): 220-222.
- [30] 张大岩. 探讨苓桂术甘汤联合美托洛尔 治疗冠心病心律失常的临床效果 [J]. 大健康, 2020(31): 189-190.
- [31] 任玉玉. 探讨苓桂术甘汤联合美托洛尔治疗冠心病心律失常并心衰的临床效果 [J]. 东方药膳, 2020(11): 90.
- [32] 张蓉. 观察美托洛尔联合苓桂术甘汤治疗冠心病心律失常的效果 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(18): 2296-2297.
- [33] 张晓萍. 苓桂术甘汤联合美托洛尔治疗冠心病心律失常的疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(48): 171.
- [34] 李国刚. 美托洛尔联合苓桂术甘汤治疗冠心病心律失常的疗效 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(32): 124-

- 125.
- [35] 郑和豪, 方琪, 董嘉毅. 美托洛尔联合苓桂术甘汤治疗冠心病心律失常的效果分析 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(15): 58-60.
- [36] 黄干初. 苓桂术甘汤联合美托洛尔治疗冠心病心律失常疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(4): 236-237.
- [37] 喻晓, 王雯婕, 金嘉悦, 等. 苓桂术甘汤联合益生菌治疗非酒精性脂肪肝 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(5): 891-894.
- [38] 邱腾宇, 蒋开平, 李建鸿, 等. 苓桂术甘汤加减结合肠水疗治疗脾虚痰湿型非酒精性脂肪肝 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(2): 63-64.
- [39] 宋清武, 李慧臻. 加味苓桂术甘汤对非酒精性脂肪肝患者血清 NO 水平的干预研究 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(10): 3-4.
- [40] 宋清武, 李慧臻. 加味苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究 [J]. 四川中医, 2013, 31(8): 60-62.
- [41] 李瑜. 苓桂术甘汤治疗 2 型糖尿病伴肥胖的效果 [J]. 中国城乡企业卫生, 2023, 38(1): 149-151.
- [42] 罗力, 刘春茹, 黄钰, 等. 加味苓桂术甘汤联合二甲双胍治疗痰湿内盛证肥胖型 2 型糖尿病的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(33): 127-130.
- [43] 梁艳彬. 苓桂术甘汤联合温胆汤治疗痰湿壅盛型糖尿病的效果观察 [J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(14): 64-65.
- [44] 梁厚策, 王松林. 苓桂术甘汤+干预生活方式联合二甲双胍治疗痰湿壅盛糖尿病肥胖随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(11): 40-42.
- [45] 陈雨露, 宋道飞, 张静, 等. 真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病患者的疗效及对血糖控制、炎症因子和细胞免疫的影响 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(12): 1253-1258.
- [46] 吴小珠. 加味苓桂术甘汤对冠心病心绞痛的临床疗效分析 [J]. 心血管病防治知识, 2020, 10(27): 5-6.
- [47] 赵立龙. 苓桂术甘汤对冠心病患者血清炎症因子、血脂及氧化水平的影响 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(16): 83-84.
- [48] 杜来义, 黄捷, 汪桂青, 等. 苓桂术甘汤加味对冠心病心绞痛患者血脂及血流变的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(24): 4282-4283.
- [49] 周楠楠, 孙静. 苓桂术甘汤加味治疗冠心病心绞痛的效果分析 [J]. 黑龙江科学, 2019, 10(16): 52-53.
- [50] 蔡祖斌. 茯苓桂枝白术甘草汤治疗冠心病的临床观察 [J]. 光明中医, 2018, 33(16): 2318-2320.
- [51] 李晓曼, 艾克荣. 加味苓桂术甘汤治疗冠心病无症状性心肌缺血的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(20): 2924-2928.
- [52] 苏菊鸿. 苓桂术甘汤加味联合西药治疗冠心病心绞痛临床疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(25): 61-62.
- [53] 吴亦文, 刘涛. 苓桂术甘汤联合西药治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(11): 11-13.
- [54] 叶锦浩, 陈清华, 李章球. 苓桂术甘汤加减对代谢综合征痰瘀互阻证患者中医证候及血清生化指标的影响 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(31): 70-73.
- [55] 欧阳华, 王章元, 崔桂梅. 苓桂术甘汤治疗抗精神病药物所致代谢综合征疗效分析 [J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(12): 1085-1088.
- [56] 韩景波, 张以昆. 加味苓桂术甘汤治疗痰浊中阻型老年高脂血症 80 例临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(22): 108-109.
- [57] 李建汉, 肖东靖. 苓桂术甘汤治疗慢性肾功能衰竭伴心衰临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(9): 88-91.
- [58] 姚岚, 毕菲菲, 郑艳, 等. 血府逐瘀汤合苓桂术甘汤对心肾综合征患者情绪及心肾功能影响研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(34): 3778-3782.
- [59] 安志红. 苓桂术甘汤加味联合西医治疗 II 型心肾综合征疗效及对 BNP、SCr、BUN 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(34): 3826-3828.
- [60] 朱海云, 丁强, 褚玉茹. 苓桂术甘汤加味治疗 II 型心肾综合征的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(4): 412-414.
- [61] 孙璐. 苓桂术甘汤合真武汤治疗慢性肾小球肾炎疗效观察 [J]. 重庆医学, 2021, 50(S01): 319-321.
- [62] 建晓珂, 李新华. 苓桂术甘汤合真武汤治疗慢性肾小球肾炎疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(6): 1130-1132.
- [63] 袁超. 自拟苓桂术甘汤联合西药对肾病综合征患者肾功能的影响 [J]. 中外医疗, 2017, 36(20): 177-179.
- [64] 柳素珍. 苓桂术甘汤治疗慢性肾功能不全疗效分析 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(9): 75-76.
- [65] 向远湘, 黄辉贤, 郑子亭, 等. 加味苓桂术甘汤治疗慢性肾功能衰竭的研究 [J]. 现代保健: 医学创新研究, 2006(8): 134-135.
- [66] 孙艳超. 加味苓桂术甘汤联合倍他司汀治疗老年椎基底动脉供血不足眩晕患者的临床效果 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(11): 2048-2049.
- [67] 曾学文, 周庆营. 加味苓桂术甘汤辅助治疗老年椎基底动脉供血不足性眩晕的临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(4): 45-46.
- [68] 孟祥峰. 加味苓桂术甘汤治疗老年椎基底动脉供血不足性眩晕疗效及对患者血清 CRP、ET-1 及 CGRP 水平的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(11): 1572-1575.
- [69] 陈顺中. 苓桂术甘汤加味治疗中阳不足、浊阴上犯型慢性脑供血不足 56 例 [J]. 河北中医, 2009, 31(3): 388-389.
- [70] 王晓霞, 贺阿利, 刘国强, 等. 苓桂术甘汤联合电针风池供血穴治疗椎基底动脉供血不足性眩晕的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(3): 515-519.
- [71] 朱超. 加味苓桂术甘汤治疗肠易激综合征 68 例 [J]. 中医临床研究, 2011, 3(4): 35.

- [72] 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 加味苓桂术甘汤对腹泻型肠易激综合征肠道菌群的影响 [J]. 福建中医学院学报, 2006, 16(6): 7-9.
- [73] 邱爱明. 苓桂术甘汤对慢性支气管炎的治疗价值探析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(75): 169-170.
- [74] 刘欣旭, 冷辉. 苓桂术甘汤联合西药治疗痰浊中阻型梅尼埃病临床分析 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(10): 1865-1868.
- [75] 王宝祥, 许俊杰, 陆霞, 等. 苓桂术甘汤联合管石复位对良性阵发性位置性眩晕患者中医证候积分、血液流变学指标及预后的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(6): 1004-1007.
- [76] 王山, 李文娟, 刘叶辉. 苓桂术甘汤加减治疗痰饮中阻型良性阵发性位置性眩晕临床观察 [J]. 山西中医, 2022, 38(5): 30-32.
- [77] Ma H M, Guo L, Chen Y, *et al.* Linggui Zhugan Decoction for peripheral vertigo: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(16): e25563.
- [78] 贺莹莹. 茯苓桂枝白术甘草汤治疗肝硬化顽固性腹水的临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(1): 92-94.
- [79] 何水连, 王永生. 前列地尔联合苓桂术甘汤对肝硬化伴腹水患者血清肝纤维化标志物水平的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(2): 28-30.
- [80] 刘晓东, 周晨光, 王建华, 等. 苓桂术甘汤联合前列地尔治疗肝硬化腹水疗效及对患者生活质量的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(27): 2975-2978.
- [81] 袁逸帆, 朱睿, 龚亚斌, 等. 苓桂术甘汤加减内服联合消水贴外敷治疗肺癌合并胸腔积液的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(2): 45-48.
- [82] 吴乐文. 加味苓桂术甘汤合抗痨药治疗结核性胸腔积液 [J]. 上海中医药杂志, 1999, 33(1): 18-19.
- [83] 黄伟明, 刘毅. 苓桂术甘汤加减治疗老年髋部骨折术后尿潴留 32 例 [J]. 新中医, 2008, 40(7): 86-87.
- [84] 梁丽娟. 苓桂术甘汤加味治疗产后尿潴留 86 例 [J]. 浙江中医杂志, 1997, 32(1): 12.
- [85] 李杰, 高陆, 张虹. 苓桂术甘汤对心阳虚证慢性心力衰竭患者胃动力的影响 [J]. 天津中医药, 2020, 37(11): 1250-1254.
- [86] Bai G, Yang Y, Shi Q, *et al.* Identification of higenamine in *Radix Aconiti Lateralis Preparata* as a beta2-adrenergic receptor agonist [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(10): 1187-1194.
- [87] Liu L K, Zhao Y, Birling Y, *et al.* Effectiveness and safety of Linggui Zhugan Decoction for the treatment of premature contraction in patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1002378.
- [88] Xie P C, Li X M, Jiang H, *et al.* Clinical effects of Lingguizhugan Decoction in the treatment of hypertension: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11529-11538.
- [89] 潘巧玲, 田宗亮, 陈朝生. 苓桂术甘汤对痰湿型高血压合并腔隙性脑梗塞患者颈动脉内膜中层厚度的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(7): 40-41.
- [90] 苏明霞, 刘宁, 李雯. 苓桂术甘汤治疗不稳定型心绞痛临床研究 [J]. 中医学报, 2017, 32(4): 631-634.
- [91] 吴同启. 加减苓桂术甘汤治疗冠心病心绞痛 60 例 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(6): 536-537.
- [92] 王河宝, 王涛. 苓桂术甘汤加味治疗胸痹 31 例 [J]. 江西中医药, 2006, 37(6): 51.
- [93] Chen D S, Li C Y, Michalsen A, *et al.* Modified Ling-Gui-Zhu-Gan Decoction combined with short-term fasting improves therapeutic response in type 2 diabetic patients [J]. *Eur J Integr Med*, 2012, 4(3): e309-e314.
- [94] 秦彦. 苓桂术甘汤结合穴位埋线干预痰湿体质糖调节受损患者的疗效观察 [J]. 健康之友, 2019(13): 149.
- [95] 黄坤, 程翔, 廖玉华. 加强胆固醇管理 迎接冠心病拐点: 中国血脂管理指南 (2023) 解读 [J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(5): 340-341.
- [96] 柯斌, 师林, 张俊杰, 等. 加味苓桂术甘汤联合短期禁食对脾虚痰湿型高脂血症患者血管内皮功能的保护作用 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19(3): 207-209.
- [97] Ding G A, Yu G H, Zhang J D, *et al.* The therapeutic effects of Ling Gui Zhu Gan Tang mixture in 50 psychotic patients with obesity induced by the psychoactive drugs [J]. *J Tradit Chin Med*, 2005, 25(1): 25-28.
- [98] 李志梅. 加味苓桂术甘汤治疗氯氮平所致流涎 [J]. 山东中医杂志, 2006, 25(4): 267.
- [99] 陈路平, 刘保成, 吕爱平, 等. 中医证候与精准医学结合创新诊疗模式: 精准证候医学 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(10): 1157-1160.

[责任编辑 潘明佳]