

中药治疗骨髓增生异常综合征临床疗效 Meta 分析

夏芸芸¹ 苏晓琳² 姜 巍³

(1 辽宁中医药大学附属医院血液科, 沈阳, 110032; 2 中国医科大学附属盛京医院中医科, 沈阳, 110004;

3 辽宁中医药大学附属医院消化科, 沈阳, 110032)

摘要 目的: 评价使用单纯中药或联合西药与单纯西药治疗骨髓增生异常综合征(MDS)临床疗效的差异。方法: 检索 1978 年至 2015 年国内发表的中药治疗 MDS 的相关文献, 收集比较单纯中药或联合西药与单纯西药治疗 MDS 的随机对照试验, 采用 Jadad 质量评分表进行质量评价, 采用 Review Manager 5.1 统计分析(由国际 Cochrane 协作网提供)。结果: 采用单纯中药或联合西药组治 MDS 的总有效率明显优于单纯西药对照组, 其差异有统计学意义[OR = 3.39, 95% CI (2.52, 4.54), $P < 0.000\ 01$]。结论: 与单纯西药相比, 中药治疗 MDS 疗效更确切, 但由于纳入研究的质量较低, 尚需更多高质量研究来进一步证实。

关键词 中药; 骨髓增生异常综合征; Meta 分析

Clinical Effect of TCM for Myelodysplastic Syndromes (MDS): A Meta-Analysis

Xia Yunyun¹, Su Xiaolin², Jiang Wei³

(1 Department of Hematology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032,

China; 2 Unit of Traditional Chinese and Western Medicine Integrated, Shengjing Hospital of China Medical

University, Shenyang 110004, China; 3 Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital

of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract Objective: To analyze and evaluate the differences of effects of traditional Chinese medicines (TCM), western medicines and TCM combining with western medicines in treatment of myelodysplastic syndromes (MDS). **Methods:** We searched articles, which were related to MDS treating with TCM published from 1978 to 2015, and collected papers of randomized controlled trials comparing effects of TCM, western medicine and TCM combining with western medicine on treating MDS. The quality of the included articles were assessed under the standard for evaluation of Jadad and made statistical analysis through Review Manager 5.1 provided by the Cochrane Collaboration. **Results:** There was significant difference between the experimental group which was applied TCM only or a combination of western medicines and the control group, applied western medicines only [OR = 3.39, 95% CI (2.52, 4.54), $P < 0.000\ 01$]. **Conclusion:** Compared with western medicines, TCM is obviously effective in treatment of MDS. While the articles included in this study are relatively low quality, more high-quality researches are required to verify this conclusion.

Key Words Traditional Chinese Medicines (TCM); Myelodysplastic Syndromes (MDS); Meta-analysis

中图分类号: R285.6; R311 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.02.045

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndromes, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性克隆性血液病,其主要特征是骨髓出现病态造血,临床表现为一系或多系血细胞减少^[1]。目前 MDS 病因尚不明确,西医治疗主要以支持治疗、刺激造血、免疫抑制为主,但疗效一直不甚理想,某些高危 MDS 容易演变为急性白血病,存活率较低。本病在中医中归属于“虚劳”“髓劳”等疾病范畴,多由脾肾虚衰、热毒血瘀所致,大量文献报道均以健脾补肾解毒为治法取得了较好疗效,但多为临床病例观察或经验总结,缺乏循证医学依据。因此,本研究应用 Meta 分析方法,系统分析中药治疗 MDS 的临床疗效,为

临床工作提供可靠参考。

1 资料与方法

1.1 文献收集 以“中药”和“骨髓增生异常综合征”为主题词或关键词,分别以(“中药”[全字段] OR “中草药”[全字段] OR “中草药提取物”[全字段] OR “中草药”[主题词]) AND (“骨髓增生异常综合征”[全字段] OR “骨髓细胞生长不良综合征”[全字段] OR “骨髓增生异常综合征”[主题词])、[(题名 & 关键词 & 摘要 = 中英文扩展(中药)并且题名 & 关键词 & 摘要 = 中英文扩展(骨髓增生异常综合征)](模糊匹配)、(题名或关键词:(中药)*题名或关键词:(骨髓增生异常综合征)* Date:-2015)及

(题名或关键词 = 中药并且题名或关键词 = 骨髓增生异常综合征)为检索式,检索 1978—2015 年中国生物医学期刊文献数据库 (CBM)、1999—2015 年中国知网中文期刊数据库 (CNKI)、1998—2015 年万方数据库以及 1989—2015 年重庆维普数据库 (VIP),共检索出 474 篇相关文献。

1.2 纳入标准 1) 临床研究为随机或半随机对照试验,以临床总有效率为主要的评价指标;2) 纳入病例符合 WHO 或 FAB 诊断及分型标准,MDS 诊断明确;3) 治疗组采用单纯中药或与西药联合治疗,对照组采用单纯西药治疗,用药剂量和时间不限;4) 治疗前 2 组一般资料无明显统计学意义;5) 采用 MDS 国际工作组关于 MDS 治疗疗效标准或张之南《血液病诊断及疗效标准》为疗效评价标准。

1.3 排除标准 1) 临床试验设计缺乏严谨或试验流程交代欠清晰。2) 存在重复发表,以及采用 Jadad 评分量表评分为 0 的文献。3) 文献中研究结果前后表述不一,或存在统计错误的。4) 疗效指标不规范或公布不详细。

1.4 文献的质量评价及方法 由两名不同评价员阅读检索出的共 474 篇相关文献的题目及摘要,筛选出可能符合纳入标准的文献,进一步阅读分析全文,依据纳入及排除标准确定纳入文献。由两名评价员交叉审核、评价,若对文献是否纳入存在分歧,则由第 3 方决定是否纳入。采用 Jadad 质量评分表对可能符合纳入标准的文献进行质量评价,包括随机序列的产生、盲法、随机化隐藏及是否提到退出或失访这四方面。总分数为 7 分,其中 1~3 分被视为研究质量低,4~7 分被视为研究质量高。

1.5 评价指标 本文采用总有效率作为临床疗效的评价指标。若研究采用 MDS 国际工作组关于 MDS 治疗疗效标准,认为达到完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、血液学改善 (HI) 及稳定提示临床治疗有效,计算总有效率;若研究采用张之南《血液病诊断及疗效标准》,则认为达到完全缓解 (CR) 或基本缓解、部分缓解 (PR)、血液学改善 (HI) 或进步表明临床治疗有效,计算总有效率。

1.6 统计分析 采用由国际 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.1 对数据进行统计分析。分类资料采用比值比 (OR),计算 95% 可信区间 (CI)。对文献进行异质性检验,当 $P > 0.10$ 时,认为多个同类研究具有同质性,使用固定效应模型作 Meta 分析。应用漏斗图评估 Meta 分析结果是否存在发表偏倚。转换为随机效应模型及提取治疗组单纯应用

中药的文献进行敏感性分析,探讨 Meta 分析结果的稳定性及可靠性。

2 结果

2.1 纳入文献的基本情况 一共检索出相关文献共 474 篇,排除重复文献 167 篇,依据纳入标准及排除标准,最后收集文献 18 篇^[2-19] (见图 1),全部为中文文献。其中 8 篇^[2-9] 为单纯中药对比西药治疗,10 篇^[10-19] 为中药与西药联合对比西药治疗;共纳入病例数为 1 060 例,治疗组为 553 例,对照组为 407 例。采用 Jadad 量表进行评分,纳入研究的质量普遍偏低。两名评价员筛选及评价结果一致 (见表 1)。

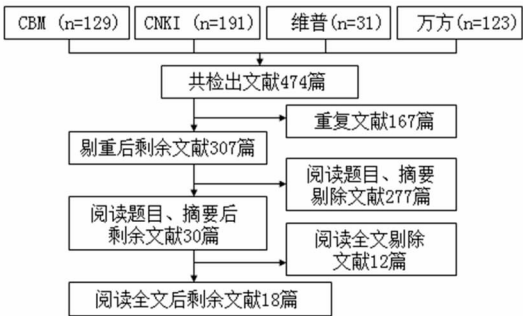


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的特征及方法学质量

序号	发表日期	第一作者	Jadad 评分	例数		性别 (男/女)		年龄	
				治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
1	2014	王俊	3	15	14	NR	NR	NR	NR
2	2006	安玉璠	2	15	10	8/7	6/4	62.33±10.03	56.2±10.45
3	2007	刘青池	2	32	33	NR	NR	48.3±18.0	46.10±19.7
4	2008	许毅	1	40	30	16/24	17/13	53.43	55.93
5	2011	井大新	1	16	14	9/7	8/6	53.50±11.61	54.56±11.62
6	2012	申小惠	1	80	40	38/42	16/14	53.65±15.97	59.28±14.95
7	2006	周永明	1	52	30	28/24	18/12	56	54
8	2014	胡晓莹	1	19	19	NR	NR	46.4	53.4
9	2014	刘学永	1	30	30	15/15	17/13	56.4±9.5	54.5±8.4
10	2011	陈其文	2	30	30	18/12	17/13	70	71
11	1994	胡凯文	1	60	10	33/17	7/3	52.7	51.2
12	2012	包一超	1	20	20	9/11	12/8	53.50±11.61	54.56±11.62
13	2004	许云	1	20	17	12/8	10/7	45.23	43.75
14	2011	刘欣	1	14	11	8/6	6/5	48	49
15	2013	刘青池	1	30	30	20/10	21/9	52	51
16	2014	杨大球	1	40	40	26/14	21/19	70.87±8.23	64.31±9.44
17	2007	孙伟正	1	25	15	15/10	9/6	18-65	21-70
18	2006	赵群	1	15	15	NR	NR	52.6	51.6

注: NR: 无法得知

表 1 纳入研究的特征及方法学质量 (续)

纳入文献	干预措施		观察指标
	治疗组	对照组	
王2014	补肾解毒方+西药	环孢素+十一酸睾酮丸	①②④
安2006	补肾益髓	EA、RAB: 康力龙+维甲酸; RAB: 阿糖胞苷+维甲酸	①②
刘2007	再生方	司坦唑醇	①③④
许2008	健脾补肾、凉血解毒+西药	安雄	①②
井2011	健脾补肾+西药	康力龙	①②④
申2012	健脾补肾解毒方+西药	低危组: 维甲酸或加十一酸睾酮; 高危组: 反应停或加阿糖胞苷	①②③④
周2006	生血剂	安雄+维甲酸	①②④
胡2014	温肾益髓	安雄	①②③④
刘2014	健脾为主扶正祛邪	小剂量 CAG 方案	①②③④
陈2011	补肾解毒+西药	亚砷酸+维C	①
胡1994	益气养阴活血	小剂量阿糖胞苷	①②④
包2012	益髓补血方+西药	全式维甲酸	①②④
许2004	正源养荣方+西药	康力龙+维甲酸/高三尖杉酯碱/阿糖胞苷	①②④
刘2011	补肾健脾+西药	As20+3沙利度胺	①④
刘2013	再生方	司坦唑醇/十一酸睾酮丸	①③④
杨2014	补肾健脾+西药	阿糖胞苷	①
孙2007	补肾中药	维甲酸+康力龙+环孢素A	①②
赵2006	复方补肾冲剂+西药	十一酸睾酮丸	①②

注: ①: 总有效率; ②: 外周血象; ③: 骨髓象; ④: 不良反应

2.2 临床疗效 Meta 分析 对纳入的 18 项研究进

行 Meta 分析结果显示, $\text{Chi}^2 = 9.01, I^2 = 0\%, df = 17, P = 0.94 > 0.10$, 可认为各研究之间不存在异质性, 可使用固定效应模型分析(见图 2), 森林图中菱形完全处于中间线右侧, 其合并效应量 $OR = 3.39, 95\% CI(2.52, 4.54), P < 0.000\ 01$, 表明单纯中药或联合西药与单纯西药治疗 MDS 的临床疗效比较, 差异有统计学意义, 前者总有效率明显优于后者。评估纳入研究的发表偏倚, 漏斗图形不对称, 表明存在发表偏倚(见图 3)。

敏感性分析: 转换为随机效应模型, $OR = 3.37, 95\% CI(2.50, 4.54), P < 0.000\ 01$, 与固定效应模型相比, 结果差异小, 可以说明本次 Meta 分析结果稳定性及可靠性较好; 提取治疗组单纯应用中药的文献, 进行异质性检验(见图 4)及偏倚评估(见图 5), $P = 0.75 > 0.10, I^2 = 0\%$, 无异质性, $OR = 2.78, 95\% CI(1.78, 4.36), P < 0.000\ 01$, 与总体研究一致, 说明本次 Meta 分析结果的稳定性及可靠性均较好。

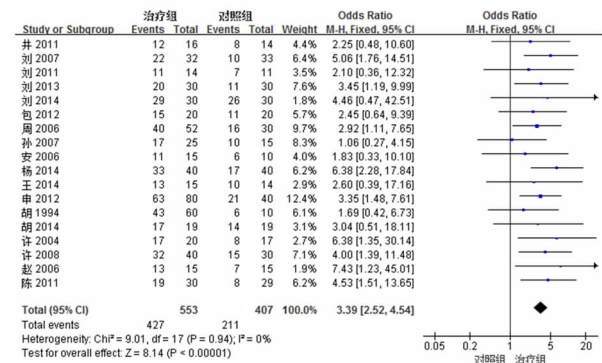


图 2 治疗组与对照组治疗 MDS 总有效率比较的 Meta 分析

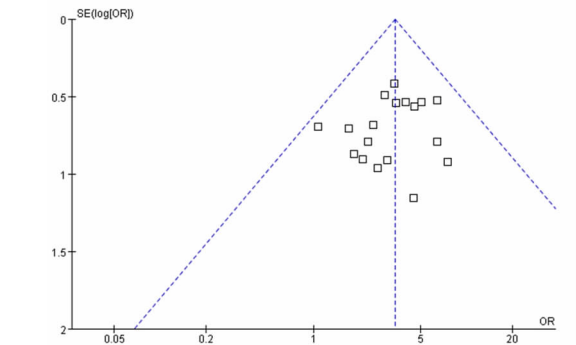


图 3 治疗组与对照组治疗 MDS 总有效率的漏斗图

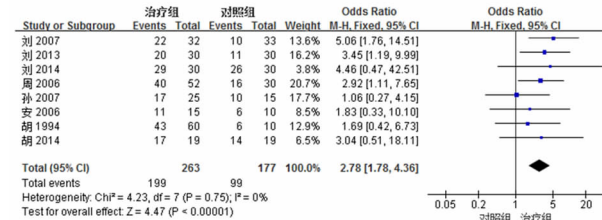


图 4 单纯中药治疗组与对照组治疗 MDS 总有效率比较的 Meta 分析

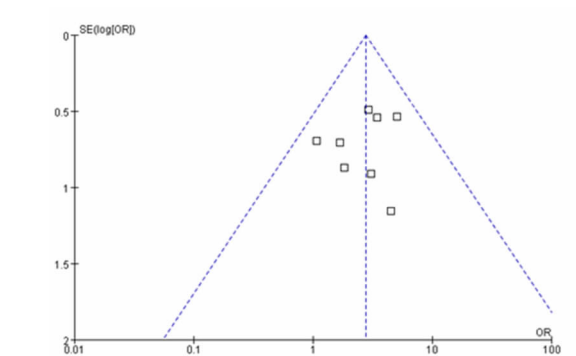


图 5 单纯中药治疗组与对照组治疗 MDS 总有效率的漏斗图

3 讨论

中医学认为, MDS 发病多因先天禀赋不足或乖戾, 或后天失养, 而致正气虚衰, 感犯邪毒, 积聚日久, 瘀血渐生, “虚”“毒”“瘀”是病机关键^[20]。纵观纳入的 18 项研究, 中医治疗多以补肾健脾、解毒化瘀为法, 应用熟地黄、菟丝子、女贞子、淫羊藿等药物补肾益髓, 黄芪、白术、党参等药物健脾益气, 白花蛇舌草、半枝莲等药物清热解毒, 当归、鸡血藤、三七、牡丹皮等药物活血化瘀, 从而避免了一味补虚助邪毒, 单用泻火解毒之品损伤脾胃的弊端^[12]。现代研究表明, 补肾类中药可促进粒系祖细胞的生长, 使外周血白细胞升高^[21-23]; 益气生血中药可以促进粒、单系、红系祖细胞的增殖和分化以及基质细胞的生长^[24-26]; 某些清热解毒中药可能通过影响肿瘤细胞的能量代谢, 抑制肿瘤细胞生长^[27-28]。

Meta 分析是一种采用定量描述方法对收集的多个研究资料进行分析、评价的二次研究, 弥补了临床实验研究样本含量较小的缺点, 提高了检验效能, 能够为临床工作提供循证医学依据。本篇 Meta 分析表明, 单纯中药或联合西药治疗 MDS 临床总有效率明显优于单纯西药治疗, 尽管敏感性分析提示此次 Meta 分析结果具有较好的稳定性与可靠性, 但存在发表偏倚。纳入的 18 项研究虽然均为随机对照试验, 但全部是中文文献, 且属于低质量研究, 在临床随机方法、分配隐藏、盲法运用及失访率报道等方面存在较大缺陷, 或假阳性发表、阴性结果未发表等, 以上均是产生发表偏倚的重要原因。

本研究表明采用中药治疗 MDS 疗效确切。但由于纳入文献质量不高, 存在偏倚风险, 影响结果的可靠性, 导致该结果对中药治疗 MDS 的临床指导意义受限, 尚需更多设计严谨度高、大样本、多中心的高质量随机对照试验进一步证实这一结论。

参考文献

[1] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 596.

- [2] 孙伟正, 张亚峰, 张福侠. 补肾解毒法治疗骨髓增生异常综合征之难治性贫血 40 例疗效观察[J]. 中医药信息, 2007, 24(3): 22-24.
- [3] 安玉姬. 补肾益髓法治疗骨髓增生异常综合征临床观察及对 TNF- α 调控作用研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [4] 刘清池, 吴维海, 冯新旺, 等. 补肾中药再生方治疗骨髓增生异常综合征临床研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1): 69-71.
- [5] 周永明, 田胜利, 黄振翹, 等. 生血合剂治疗骨髓增生异常综合征的临床研究[J]. 中医药通报, 2006, 5(1): 42-45.
- [6] 胡晓莹, 邱仲川, 赵琳, 等. 温肾益髓法治疗肾虚型骨髓增生异常综合征临床研究[J]. 四川中医, 2014, 32(5): 86-88.
- [7] 刘学永, 王建鹏, 袁雪梅, 等. 雄黄为主治疗中高危骨髓增生异常综合征 30 例临床观察[J]. 河北中医, 2014, 36(2): 175-177.
- [8] 胡凯文, 孙颖立, 乐兆升, 等. 益气养阴活血治疗骨髓增生异常综合征临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(2): 39-40.
- [9] 刘清池, 马亚辉, 张慧敏, 等. 再生方治疗低危骨髓增生异常综合征临床研究[J]. 河北医药, 2013, 35(21): 3215-3217.
- [10] 王俊. 补肾解毒法治疗骨髓增生异常综合征的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [11] 赵琳, 邱仲川, 江秀花, 等. 复方补肾冲剂治疗肾虚型骨髓增生异常综合征的研究[J]. 上海医学, 2006, 29(3): 147-149.
- [12] 许毅, 周永明, 黄振翹, 等. 健脾补肾、凉血解毒法为主治疗骨髓增生异常综合征 RA 型 40 例临床研究[J]. 新中医, 2008, 40(9): 69-71.
- [13] 井大新. 健脾补肾法治疗骨髓增生异常综合征 RA 型的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [14] 申小惠, 孙伟玲, 鲍计章, 等. 健脾补肾解毒方治疗骨髓增生异常综合征临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(5): 34-37.
- [15] 陈其文, 张琳, 陆嘉惠, 等. 亚砷酸联合健脾补肾解毒方药治疗老年 MDS_RAEB 型临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(9): 1841-1843.
- [16] 包一超. 益髓补血方为主联合 ATRA 治疗 MDS_RA 临床疗效的

观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.

- [17] 许云. 正源养荣方治疗骨髓增生异常综合征的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2004.
- [18] 杨大赋, 杨颖, 沈元良. 中西医结合治疗对骨髓增生异常综合征患者生存质量改善的研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(1): 222-224.
- [19] 刘欣, 刘宝文, 夏芸芸, 等. 中药辅助 As₂O₃ 沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 939-940.
- [20] 宋文杰. 刘宝文教授治疗骨髓增生异常综合征临床经验[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(6): 132-133.
- [21] 麻柔, 谢仁敷, 廖军鲜. 成对和单味中药对造血细胞的作用[J]. 中西医结合杂志, 1994, 4(89): 533-535.
- [22] 邱世翠, 李宗山, 王运平. 枸杞对辐射损伤小鼠造血功能恢复的影响[J]. 滨州医学院学报, 2000, 23(5): 435-436.
- [23] 王文娟, 方素萍, 刘咏梅, 等. 补肾益髓法对辐射损伤小鼠造血生长因子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(1): 29-32.
- [24] 祝晓玲, 祝彼得. 黄芪注射液影响贫血小鼠粒单系、红系造血及作用机制的探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(5): 284-286.
- [25] 张仲平, 洪介民. 黄芪多糖对体外人骨髓造血祖细胞生成的影响[J]. 中药药理与临床, 2000, 16(1): 16-17.
- [26] 王茜, 杨旭辉, 高月, 等. 补肾解毒活血法与益气补血法对骨髓抑制小鼠造血功能影响的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 192-195.
- [27] 祝彼得, 王亚平. 当归多糖对小鼠粒-单系祖细胞(GFU-GM)的影响[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(6): 21-23.
- [28] 于春艳, 李薇, 刘玉和. 白花蛇舌草提取物体外抗肿瘤作用及机制研究[J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2004, 5(5): 412-416.

(2015-04-23 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 350 页)

进行治疗,但由于降糖西药的出现,使得糖尿病的自然病程发生了很大变化,临床在运用经方治疗更应洞悉疾病各阶段的变化而选用对应方药。总之,金匱消渴专篇对于描述精辟,对于临床有很好的启迪作用。

参考文献

- [1] 董超锋, 艾华. 《金匱要略》消渴病探讨[J]. 四川中医, 2014, 32(4): 28-29.
- [2] 李今庸. 李今庸金匱要略讲稿[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [3] 唐瑛, 沈宏春, 王科闯, 等. 浅议《金匱要略》消渴病的辨证论治体系[J]. 江苏中医药, 2011, 43(6): 73-74.
- [4] 邱昌龙, 李继安, 齐峰. 历代医家消渴病学术思想研究概论[J].

时珍国医国药, 2010, 21(7): 1749-1750.

- [5] 彭少林, 汪栋材, 张文妍, 等. 白虎加人参汤治疗气阴两虚、燥热偏盛型初发 2 型糖尿病疗效观察[J]. 新中医, 2015, 47(1): 84-85.
- [6] 高彦斌. 中国糖尿病医案选[M]. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1993. 56-58.
- [7] 岳新. 浅谈温阳法在消渴病治疗中的应用[J]. 中医中药, 2010, 27(2): 125-126.
- [8] 郝贤, 赵书锋, 朴松兰. 从脾论治消渴病的可行性探讨[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 940-941.
- [9] 代民涛, 柴可夫. 试论仲景治消渴五法及其在古今临床中的运用[J]. 河南中医, 2010, 30(6): 527-529.
- [10] 张敏. 浅谈《伤寒论》、《金匱要略》经方治疗消渴病及其并发症的疗效[J]. 求医问药, 2012, 10(12): 357-358.

(2015-08-31 收稿 责任编辑: 徐颖)