

文献研究

神经系统自身免疫病中西医结合疗法 Meta 分析

彭小燕 马金昀 程晓东

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院临床免疫研究所,上海,200437)

摘要 目的:系统评价中西医结合疗法治疗神经系统自身免疫病的临床疗效。方法:全面检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献服务系统、万方医药期刊数据库、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、Pubmed、Cochrane 图书馆等数据库,收集中西医结合治疗神经系统自身免疫病的随机对照试验,时间区间为 2000 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日。神经系统自身免疫病主要发生在中枢神经以及周围神经,故本研究对中枢神经系统的多发性硬化,以及周围神经系统的格林-巴利综合征进行 Meta 分析。对纳入的文献进行偏倚风险和质量评估,并对中西医结合疗法治疗多发性硬化的 Kurtzke 扩展残疾状态量表(Kurtzke Extended Disability Status Scale,EDSS)、有效率、临床症状评分、神经功能体征评分、复发次数、不良反应发生率以及中西医结合疗法治疗格林-巴利综合征的有效率、Hughes 评分进行 Meta 分析。结果:多发性硬化最终纳入 16 个随机对照试验,共 800 例。Meta 分析结果显示,10 项研究观察 EDSS 评分,9 项研究可提取有效数据,MD 值为 -1.07,95%CI 为 -1.79, -0.36,差异有统计学意义($P < 0.05$);10 项研究观察有效率,OR 为 5.91,95%CI 为 3.51,9.94,差异有统计学意义($P < 0.05$);4 项研究进行临床症状评分,MD 值为 0.30,95%CI 为 -3.71,4.31,差异无统计学意义($P = 0.88 > 0.05$);3 项研究进行神经功能体征评分,MD 值为 -2.11,95%CI 为 -6.86,2.64,差异无统计学意义($P = 0.38 > 0.05$);3 项研究观察复发次数,MD 值为 -0.41,95%CI 为 -0.56, -0.26,差异有统计学意义($P < 0.05$);4 项研究观察不良反应的发生率,3 项研究可提取有效数据,OR 值为 0.20,95%CI 为 0.03,1.42,差异无统计学意义($P > 0.05$)。格林-巴利综合征最终纳入 9 个随机对照临床试验,共 599 例研究对象。纳入的 9 篇文献中,有 9 项观察了有效率,观察组与对照组比较,OR 值为 3.38,95%CI 为 1.87,6.14,差异有统计学意义($P < 0.05$);3 项研究观察了 Hughes 评分,MD 值为 -0.41,95%CI 为 -0.75, -0.07,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:中西医结合疗法治疗多发性硬化相较于单纯西药治疗,提高了其有效率,减少了复发次数以及改善了神经功能缺损;于格林-巴利综合征而言,同样在有效率方面具有明显的优势,同时也改善了其肢体功能情况,进而说明中西医结合治疗神经系统自身免疫病有显著的临床疗效。

关键词 多发性硬化;格林-巴利综合征;中西医结合;随机对照试验;中药;针灸;Meta 分析

**Clinical Study on Randomized Control on Integrated Chinese and Western Medicine Therapy
in Treating Neurological Autoimmune Diseases: A Meta-analysis**

Peng Xiaoyan, Ma Jinyun, Cheng Xiaodong

(Institute of Clinical Immunology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine
of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

Abstract Objective: To evaluate the effects of integrated Chinese and western medicine in the treatment of neurological autoimmune diseases. **Methods:** The literature was comprehensively searched in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Wan Fang Database, Chinese VIP database, PubMed, Cochrane Library, etc. to collect the randomized controlled trials about integrated Chinese and western medicine in the treatment of neurological autoimmune diseases. The time frame was range from January 1, 2000 to December 31, 2017. The neurological autoimmune diseases mainly occur in the central nervous system and peripheral nerves. Therefore, multiple sclerosis was chosen as the representative of the central nervous system, and Guillain-Barre syndrome was chosen as the representative of the peripheral nervous system. The bias risk and quality of the literature were evaluated. EDSS score (Extended Disability Status Scale), effective rate, clinical symptom score, neurological functional sign score, recurrence frequency, incidence rate of adverse reactions were chosen as the markers of outcome variables of multiple sclerosis, and the effective rate and Hughes score were chosen as the markers of outcome variables of Guillain-Barre syndrome. **Results:** For multiple sclerosis, a total of 16 randomized controlled trials consisted of 800 cases were included. The results of meta-analysis showed that the data could be extracted from 9 out of 10 studies in which the EDSS score was observed. The data

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81673669);国家自然科学基金青年项目(81703782);上海市中医药新兴交叉学科“中医临床免疫学”建设项目(30304113598);上海中医药大学中医学高峰学科建设项目(30304114323)

作者简介:彭小燕(1991.12—),女,硕士研究生,研究方向:主要从事中枢神经系统自身免疫性疾病的研究,E-mail:pxy_19911207@163.com

通信作者:程晓东(1965.09—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:神经免疫、肿瘤免疫,E-mail:xdcheng_8@yeah.net

were as follows. MD and 95% CI were $-1.07 (-1.79, -0.36)$, $P < 0.05$, which had difference in statistical analysis. With the effective rate observed in 10 studies, OR and 95% CI were $5.91 (3.51, 9.94)$, $P < 0.001$, which had significant difference in statistical analysis. With the clinical symptom score observed in 4 studies, MD and 95% CI were $0.30 (-3.71, 4.31)$, $P = 0.88 > 0.05$, which had no significant difference in statistical analysis. With the neurological functional sign score observed in 3 studies, MD and 95% CI were $-2.11 (-6.86, 2.64)$, $P = 0.38 > 0.05$, which had no significant difference in statistical analysis. With the recurrence frequency observed in 3 studies, MD and 95% CI were $-0.41 (-0.56, -0.26)$, $P < 0.001$, which had significant difference in statistical analysis. With the incidence rate of adverse reactions observed in 4 studies, the data could be extracted from 3 ones, OR and 95% CI were $0.20 (0.03, 1.42)$, $P > 0.05$, which had no significant difference in statistical analysis. For Guillain-Barre syndrome, 9 randomized controlled clinical trials consisted of 599 cases were eventually included. With effective rate reported in 9 studies, the comparison between the experimental group and the control group showed that the value of OR was 3.38, and the 95% CI was $(1.87, 6.14)$, $P < 0.001$, which had significant difference in statistical analysis. With Hughes score observed in 3 studies, MD and 95% CI were $-0.41 (-0.75, -0.07)$, $P = 0.02 < 0.05$, which had difference in statistical analysis. **Conclusion:** Integrated Chinese and western medicine in the treatment of multiple sclerosis is able to improve its efficiency, reduce the recurrence frequency and improve nerve defect compared with the western medicine treatment only. In the case of Guillain-Barre syndrome, this treatment not only has obvious efficiency, but also improves the physical function of the limbs. It further demonstrates that integrated Chinese and western medicine has significant clinical effects in the treatment of neurological autoimmune diseases.

Key Words Multiple sclerosis; Guillain-Barre syndrome; Integrated Chinese and western medicine; Randomized controlled trial; Traditional Chinese medicine; Acupuncture; Meta-analysis

中图分类号: R277.7; R245 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.066

多发性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)是中枢神经系统(CNS)的一种炎性脱髓鞘疾病,影响全球超过200万人^[1],是北美和欧洲年轻人非创伤性神经功能障碍的主要原因。MS中的免疫失调是多因素的,涉及遗传易感性,表观遗传学和后基因组事件以及环境因素等^[2]。格林-巴利综合征(GBS)又称吉兰-巴雷综合征或急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP),是最常见和最严重的急性麻痹性神经病,是一种潜在的危及生命的感染性疾病,临床以四肢对称性弛缓性瘫痪、脑神经损害及脑脊液“蛋白质-细胞分离”现象为特征。约25%的患者出现呼吸功能不全,许多患者出现自主神经功能紊乱,全世界每年约有10万人发展为这种疾病^[3-6]。

MS在急性期仍然使用激素进行大剂量、短疗程冲击治疗,在缓解期,使用药物治疗主要是为了控制或延缓病情的进展,目前针对不同生物学信号通路,研究人员设计了许多个疾病修饰药物,能够有效地阻止复发或者减少复发的次数,如:注射用的干扰素 β 、醋酸格拉替雷等,口服的芬戈莫德、特立氟胺等^[7]。虽然疾病修饰药物能够减少复发的时间,但不良反应的发生、药物价格的昂贵还是给患者的治疗带来很大的风险及负担。格林-巴利综合征目前采用的治疗方法有血浆置换、免疫球蛋白、糖皮质激素、免疫抑制剂以及对症支持治疗。但是,比如血浆置换,其不良反应多,操作复杂且有一定风险性;而相对操作更为简易且安全度高的免疫球蛋白疗法在

价格上非常昂贵^[8]。因此,我们需要进一步寻找新的药物治疗方法。

MS在中医病名中虽无确定的命名,但根据其不同的临床表现有“痿证”“视瞻昏渺”“青盲”“暗瘁”“眩晕”等名称。MS的病位主要在脑、肾,累及肝、脾、肺,由于先天禀赋不足,后天失养,气血亏虚,加之外邪乘虚而入,内生痰、生湿、生热,阻滞经络,伏邪为患所致。本病以肾虚为本,邪实为标,正虚邪实,虚实夹杂为基本病机^[9]。长期中医临床实践表明,中医药对于该病的治疗能够改善症状、体征,延长缓解期,控制复发,减少激素、免疫抑制剂不良反应,降低致残率。

格林-巴利综合征在中医学中属“痿证”范畴,其发病原因在外与湿邪有关,在内与肺、脾胃、肝肾有关,病机要点是五体失养,筋脉弛缓。目前对于格林-巴利综合征中医的辨证分型还未有统一标准,叶铭钢等^[10]将本病分为四型论治:气血瘀滞型、脾肾不足型、湿热浸淫型、营卫失调型;乔文化等^[11]则将本病分为阳气虚弱型、营血虚亏型、筋脉不和型;支惠萍和李庚和^[12]将本病分为脾虚气弱型、脾肾阴虚型、脾肾阳虚型。王洪峰等^[13]研究认为,中医的辨证施治不受西医病名诊断的限制,运用灵活,治疗将辨证与辨病相结合,在对症治疗的情况下,中医药的疗效要优于单纯西药。

研究表明,在西药治疗基础上结合中医药治疗神经系统自身免疫病,取得了很好的疗效,但这些试

验多为小样本的随机对照试验,其证据等级较低^[14-38]。为了评估中西医结合治疗神经系统自身免疫病的疗效,本研究对采用在单纯西药基础上结合中医药治疗 MS 及 GBS 的随机对照试验进行 Meta 分析,为临床实践提供更为可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 选择中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献服务系统、万方医药期刊数据库、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、Pubmed、Cochrane 图书馆等数据库进行文献检索。关于多发性硬化的随机对照试验,中文检索词以“多发性硬化”和“中药或针灸或中西医结合”为并列检索词,英文检索词以“Multiple Sclerosis OR MS”AND“traditional Chinese medicine or herb or acupuncture or integrated Chinese and western medicine”检索中西医结合疗法治疗多发性硬化的随机对照临床试验文献;关于格林-巴利综合征的随机对照试验,中文检索词以“格林-巴利综合征或吉兰-巴雷综合征”和“中药或针灸或中西医结合”为并列检索词,英文检索词以“Guillain-Barre syndrome OR GBS”AND“traditional Chinese medicine or herb or acupuncture or integrated Chinese and western medicine”,时间设定为 2000 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日,检索语言不限。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 研究类型为随机对照研究。

1.2.2 研究对象 明确诊断为多发性硬化及格林-巴利综合征的患者^[39-43];原始文献为公开发表文献。

1.2.3 干预措施 对照为西药治疗,观察组为西药基础上加中药或针灸治疗。

1.3 排除标准 1)重复发表文献,剔除针对同一研究人群发表的多个文献,只选择质量最好的或样本量最大的;2)样本量小于 10 或者样本量不详的文献;3)数据不完整,无法提取数据文献;4)动物实验。

1.4 数据提取 由 2 名研究者独立进行,对纳入的文献进行数据提取和质量评价,结果不同时经商讨决定,商讨意见不能统一时,请该领域较权威的专家进行判定。文献提取的内容包括:作者、样本量、观察组处理、对照组处理、治疗时间、随访时间、结局指标(MS:EDSS 评分、有效率、临床症状评分、神经功能体征评分、复发次数、不良反应发生率;GBS:有效率、Hughes 评分)、随机方法、盲法运用、失访与退出、分配隐藏。

文献质量评价:纳入研究的质量采用牛津评分

系统(Jadad scale)进行评价,总分为 7 分,1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。评价的内容主要包括是否采用随机分组、随机化的分配和隐藏、盲法的运用、失访与退出 4 个方面,因为关于该项目的研究文献质量普遍较低,因此定义 1 分及以上即进入 Meta 分析。

1.5 统计分析 使用 Review Manager 5.3 分析软件,对于二分类资料如有效率、不良反应率等采用比值比(Odds Ratio, OR)及其 95% 置信区间(Confidence Interval, CI)为疗效分析统计量,对于连续性资料如 EDSS 评分、临床症状评分、神经功能体征评分、复发次数、Hughes 评分等采用均数差(Mean Difference, MD)及其 95% CI 为疗效分析统计量。2 种资料均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。文献异质性分析,差异性水平设定为 $P = 0.1$,以 $P < 0.1$ 为存在异质性,同时采用 I^2 值对异质性进行定量分析,以 $I^2 \geq 50\%$ 为异质性较大,Meta 分析采用随机效应模型;以 $I^2 < 50\%$ 为异质性较小,Meta 分析采用固定效应模型。

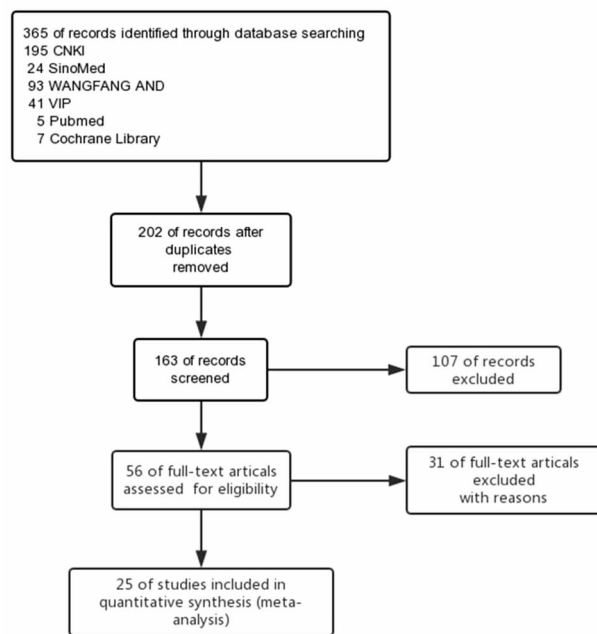


图 1 中西医结合疗法治疗 MS 及 GBS 检索流程图

2 结果

2.1 文献检索结果 自 2000 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日,共检索到关于中西医结合疗法治疗神经系统自身免疫病的文章 365 篇,其中 CNKI 有 195 篇,SinoMed 24 篇,万方数据库 93 篇,VIP 41 篇,Pubmed 5 篇,Cochrane Library 7 篇(图 1)。经过查重后,排除重复文献 202 篇,对剩余 163 篇文献进行标题和摘要阅读,排除非 RCT 文献、动物实验、与主

题明显不相符的文献 107 篇, 剩余 56 篇文献进行全文阅读, 排除样本量太少、数据不完整的文献 27 篇, 诊断标准未说明的文献 4 篇, 最终纳入文献 25 篇, 其中中文 23 篇, 英文 2 篇。

2.2 纳入研究表 关于多发性硬化的研究共纳入的 16 篇文献发表在 2004—2016 年间, 共纳入 800 例研究对象, 其中样本量最少 23 例, 最多 73 例; 其中有 10 项观察了 EDSS 评分, 其中一项未列出具体数据, 只给出结果, 9 项研究可提取有效数据; 10 项对有效率进行了观察, 并且这 10 项研究都可提取有效数据; 有 4 项进行了临床症状评分, 4 项研究皆可提取有效数据; 3 项研究观察了神经功能体征评分, 且 3 项研究均可提取有效数据; 有 3 项进行了复发次数的观察, 3 项均纳入研究; 有 4 项观察了不良反

应的发生率, 其中一项按照不良反应症状列明无法统计具体例数, 但给出结果, 观察组的不良反应的发生率低于对照组, 其余纳入统计的 3 项研究。关于格林-巴利综合征的研究共纳入的 9 篇文献发表年份在 2003—2010 年间, 共纳入 599 例研究对象, 其中样本量最少 35 例, 最多 100 例; 其中有 9 项对有效率进行了观察, 且 9 项研究均可提取有效数据; 有 3 项研究观察了 Hughes 评分, 3 项研究均可提取有效数据。纳入文献基本特征见表 1。

纳入研究的质量评价: 根据 Jadad 评分标准对纳入文献进行评分, 纳入文献质量普遍较低, 在随机方法的使用方面, 所有研究均报道采用“随机”方法, 但只有 6 项描述了具体的随机分配方法。25 项研究只有 3 项采用单盲, 其余研究均未采用盲法。

表 1 纳入文献的基本特征

疾病	纳入研究	样本量/例		观察组处理	对照组处理	治疗时间	随访时间	结局指标
		观察组	对照组					
多发性硬化	王雅慧 2006 ^[14]	36	32	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	10 ~ 14 周	未说明	有效率、不良反应发生率
	张高泽 2006 ^[15]	30	30	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	2 月	未说明	临床症状评分、EDSS 评分、神经体征评分、有效率
	周艳玲 2016 ^[16]	30	30	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	3 月	未说明	EDSS、有效率
	樊永平 2006 ^[17]	30	35	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	3 ~ 4 周	未说明	临床症状积分、激素不良反应
	石丽华 2004 ^[18]	19	19	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	3 个月	1 ~ 2.5 年	临床症状评分、EDSS 评分、神经体征评分、有效率、复发次数
	李倩 2012 ^[19]	30	30	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	3 个月	未说明	临床症状评分、EDSS 评分、有效率
	王建宇 2007 ^[20]	32	26	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	3 个月	未说明	EDSS 评分、有效率、不良反应发生率
	胡玉英 2010 ^[21]	35	35	中药汤剂 + 针灸 + 对照组	糖皮质激素 + 硫唑嘌呤	3 个月	未说明	临床症状评分、EDSS 评分、复发次数
	张伟赫 2013 ^[22]	12	11	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	5 ~ 10 个月	1 ~ 3 年	复发次数
	庄艳姗 2013 ^[23]	15	15	中药汤剂 + 糖皮质激素	糖皮质激素 + 中药安慰剂	3 个月	未说明	有效率、EDSS、神经体征评分
	徐秀梅 2011 ^[24]	38	35	中药汤剂 + 针灸 + 对照组	糖皮质激素	3 个月	未说明	有效率、EDSS
	汪瑛 2012 ^[25]	20	20	针灸 + 对照组	糖皮质激素 + 丙种球蛋白	1 个月	未说明	有效率、EDSS
多发性硬化	Juan G Quispe-Cabanillas 2012 ^[26]	16	15	电针 + 对照组	电针安慰 + 免疫抑制剂	6 个月	未说明	EDSS、生命质量评分、疼痛评分
	周宇倩 2013 ^[27]	14	21	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素或丙种球蛋白 + 硫唑嘌呤	10 ~ 12 周	10-131 个月	复发次数、复发间期
	石青 2007 ^[28]	16	14	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素 + 硫唑嘌呤	4 ~ 6 周	未说明	复发率、平均缓解期
格林-巴利综合征	王耀荣 2015 ^[29]	30	29	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素	7 ~ 9 周	未说明	有效率、不良反应发生率、平均住院日
	郭亚平 2004 ^[30]	36	36	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素 + 营养支持治疗	7 d	未说明	有效率
	李寿国 2004 ^[31]	20	15	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素 + 抗生素 + 营养支持治疗	6 周	未说明	有效率
	上官瑛 2009 ^[32]	40	40	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素 + 丙种球蛋白 + 营养支持治疗	1 个月	未说明	有效率、Hughes 评分
	龚道华 2007 ^[33]	50	50	中药汤剂 + 对照组	糖皮质激素 + 抗病毒药 + 营养支持治疗	1 ~ 2 个月	未说明	有效率
	陈风清 2006 ^[34]	36	18	中药注射液 + 针灸推拿 + 对照组	糖皮质激素 + 抗病毒药 + 维生素及相关对症治疗	2 ~ 3 周	未说明	有效率
	董勤 2003 ^[35]	37	35	针刺 + 对照组	糖皮质激素 + 抗病毒药 + 营养支持	1 个月	未说明	Hughes 评分、有效率
	王萍 2010 ^[36]	36	25	电针 + 对照组	糖皮质激素 + 抗病毒药 + 营养支持	1 个月	未说明	Hughes 评分、有效率
	王洪峰 2004 ^[37]	25	24	针刺 + 对照组	免疫球蛋白 + 一般治疗	2 周	1 年	有效率
	邹宏军 2010 ^[38]	38	38	电针 + 对照组	抗生素 + 营养支持治疗	3 周	未说明	有效率

表 2 纳入原始文献的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访与退出	基线相似性	Jadad 评分
王雅慧 2006 ^[14]	随机数字表法	未提及	单盲	无	相似	3
张高泽 2006 ^[15]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
周艳玲 2016 ^[16]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
樊永平 2006 ^[17]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
石丽华 2004 ^[18]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
李倩 2012 ^[19]	随机数字表法	未提及	无	无	相似	2
王建宇 2007 ^[20]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
胡玉英 2010 ^[21]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
张伟赫 2013 ^[22]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
庄艳姗 2013 ^[23]	随机数字表法	未提及	无	无	相似	2
徐秀梅 2011 ^[24]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
汪瑛 2012 ^[25]	随机数字表法	未提及	无	无	相似	2
Quispe-Cabanillas 2012 ^[26]	随机数字表法	未提及	单盲	无	相似	3
周宇倩 2013 ^[27]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
石青 2007 ^[28]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
王耀荣 2015 ^[29]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
郭亚平 2004 ^[30]	随机、未具体描述方法	未提及	单盲	无	相似	2
李寿国 2004 ^[31]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
上官瑛 2009 ^[32]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
龚道华 2007 ^[33]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
陈风清 2006 ^[34]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
董勤 2003 ^[35]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
王萍 2010 ^[36]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1
王洪峰 2004 ^[37]	随机数字表法	信封隐藏	无	无	相似	3
邹宏军 2010 ^[38]	随机、未具体描述方法	未提及	无	无	相似	1

所有纳入的文献观察组和对照组均进行了基线比较, P 值均大于 0.05,有可比性,且无病例脱落情况。见表 2。

2.3 总有效率 Meta 分析

2.3.1 MS 的 EDSS 评分 有 10 项研究观察了 EDSS 评分,9 项数据可进行提取分析,结果显示 9 项研究表现出明显的异质性($\chi^2 = 69.01, P < 0.001, I^2 = 88\%$),故采用随机效应模型进行分析,观察组与对照组 EDSS 评分比较,合并后观察组 249 例,对照组 240 例,其合并效应量 MD = -1.07,95% CI 为 -1.79, -0.36,差异有统计学意义($Z = 2.94, P < 0.05$),说明在降低 EDSS 评分方面,观察组相比对照组更具优势。见图 2。

2.3.2 MS 有效率 纳入的所有研究中,有 10 项对有效率进行了观察,且均可提取有效数据,结果显示 10 项研究无异质性($\chi^2 = 1.95, P = 0.99, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析,观察组与对照组在总体疗效上比较,合并后观察组 280 例,有效 258 例,对照组 266 例,有效 181 例,其合并效应量 OR = 5.91,95% CI 为 3.51,9.94,差异有统计学意义($Z = 6.70, P < 0.001$),观察组明显优于对照组。见图 3。

2.3.3 MS 临床症状评分 纳入的所有研究中,有

4 项进行了临床症状评分,提取有效数据,分析结果表明 4 项研究显示出明显的异质性($\chi^2 = 70.99, P < 0.001, I^2 = 96\%$),采用随机效应模型进行分析,观察组与对照组临床症状评分比较,合并后观察组 99 例,对照组 99 例,其合并效应量 MD = 0.30,95% C 为 -3.71,4.31,差异无统计学意义($Z = 0.15, P = 0.88$),说明在改善临床症状方面,观察组与对照组的差异性不明显。见图 4。

2.3.4 MS 神经功能体征评分 3 项研究观察了神经功能体征评分,提取有效数据,分析结果表明 3 项研究出现明显的异质性($\chi^2 = 44.83, P < 0.001, I^2 = 96\%$),采用随机效应模型进行分析,观察组与对照组神经功能体征评分比较,合并后观察组 64 例,对照组 64 例,其合并效应量 MD = -2.11,95% CI 为 -6.86,2.64,差异无统计学意义($Z = 0.87, P = 0.38$),说明在改善神经功能体征方面,观察组与对照组没有明显的差异。见图 5。

2.3.5 MS 复发次数 有 3 项进行了复发次数的观察,根据提取的有效数据进行分析,结果表明 3 项研究显示出异质性($\chi^2 = 2.03, P = 0.36, I^2 = 1\%$),但其 I^2 值小于 50%,故采用固定效应模型进行分析,观察组与对照组复发次数比较,合并后观察组 45

例,对照组 51 例,其合并效应量 MD = -0.41,95% CI 为 -0.56, -0.26,差异有统计学意义($Z = 5.27, P < 0.001$),说明在预防多发性硬化复发方面,观察组相较于对照组更具优势。见图 6。

2.3.6 MS 不良反应发生率 有 4 项对不良反应发生率进行了观察,但有一项研究是按照不良反应症状列明,故无法计算不良反应发生例数,只给出结果,研究表明观察组不良反应的发生例数少于对照组($P < 0.05$)。而其余 3 项研究均可提取有效数据,故对这 3 项数据进行提取分析,结果显示 3 项研究出现较高的异质性($\chi^2 = 5.18, P = 0.07, I^2 = 61\%$),采用随机效应模型进行分析,观察组与对照组在总体不良反应的发生率上比较,合并后观察组

98 例,出现不良反应 4 例,对照组 87 例,出现不良反应 19 例,其合并效应量 OR = 0.20,95% CI 为 0.03,1.42,差异无统计学意义($Z = 1.61, P = 0.11 > 0.05$),观察组与对照组 2 组之间在不良反应的发生率方面并差异无统计学意义。见图 7。

2.3.7 GBS 有效率 有 9 项观察了有效率,这 9 项均可提取有效数据并进行分析,结果显示 9 项研究无异质性($\chi^2 = 6.54, P = 0.59, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析,观察组与对照组总体疗效比较,合并后观察组 318 例,有效 302 例,对照组 281 例,有效 239 例,其合并效应量 OR = 3.38,95% CI 为 1.87,6.14,差异有统计学意义($Z = 4.01, P < 0.001$),观察组疗效优于对照组。见图 8。

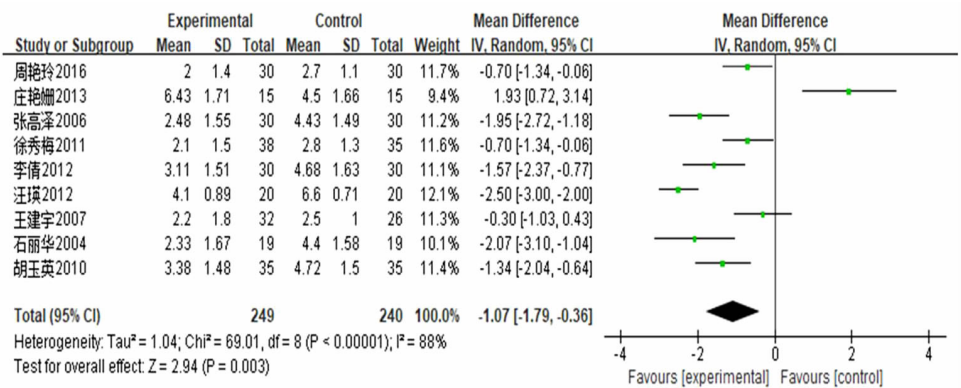


图 2 观察组与对照组 EDSS 评分比较的 Meta 分析 (MS)

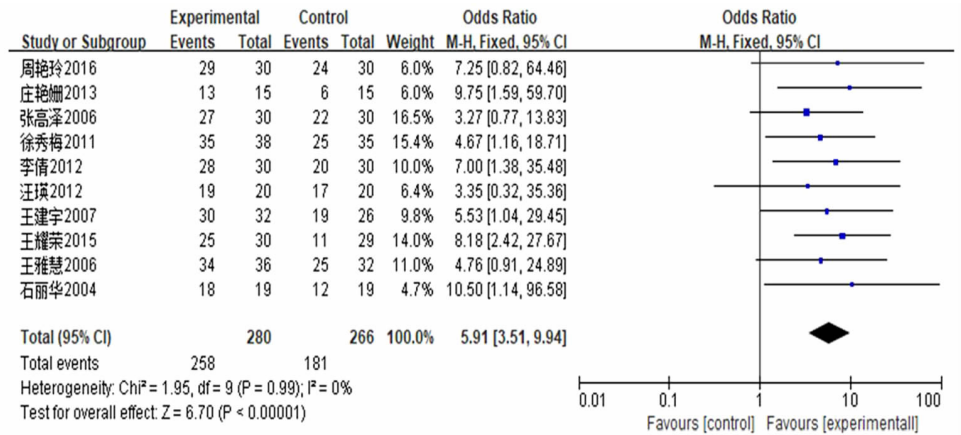


图 3 观察组与对照组有效率比较的 Meta 分析 (MS)

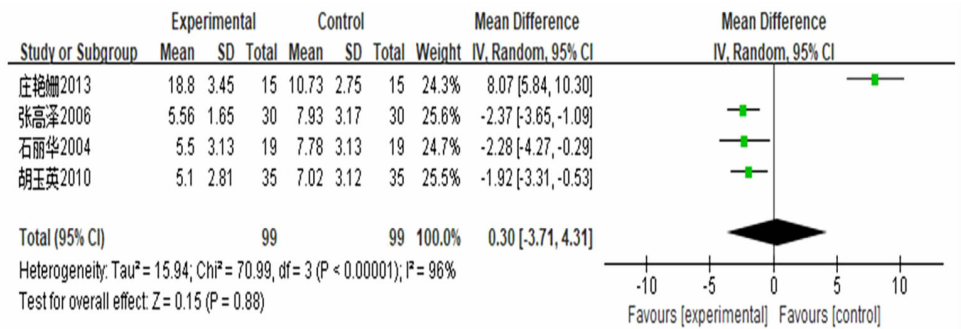


图 4 观察组与对照组临床症状评分比较的 Meta 分析 (MS)

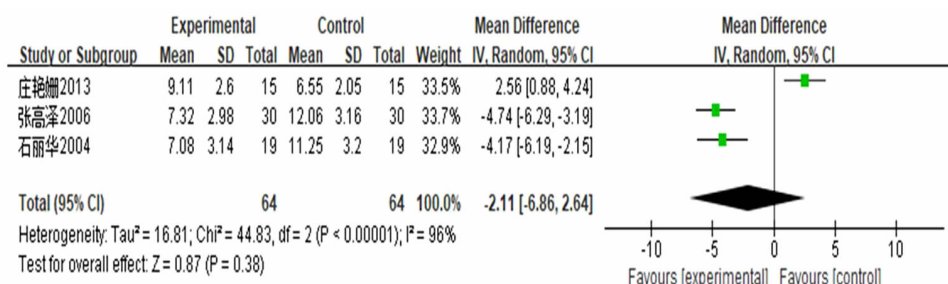


图5 观察组与对照组神经功能体征评分比较的 Meta 分析 (MS)

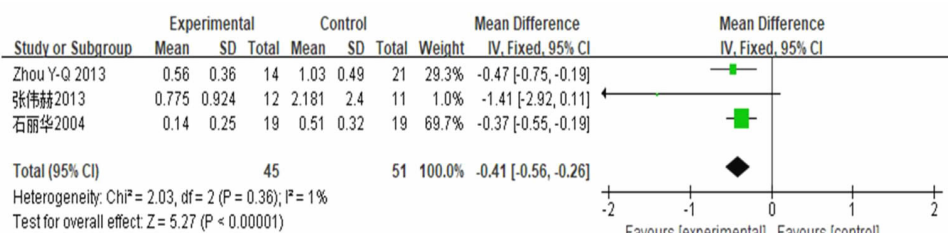


图6 观察组与对照组复发次数比较的 Meta 分析 (MS)

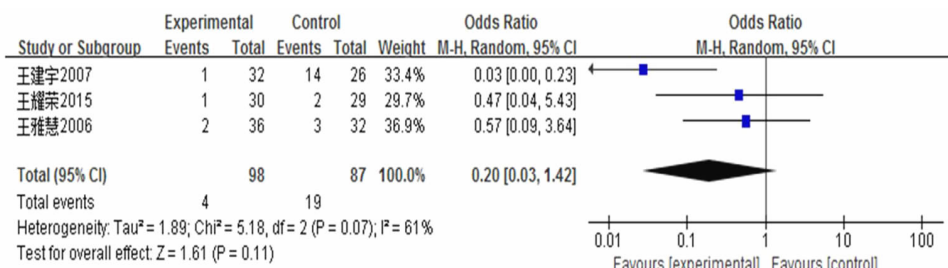


图7 观察组与对照组不良反应发生率比较的 Meta 分析 (MS)

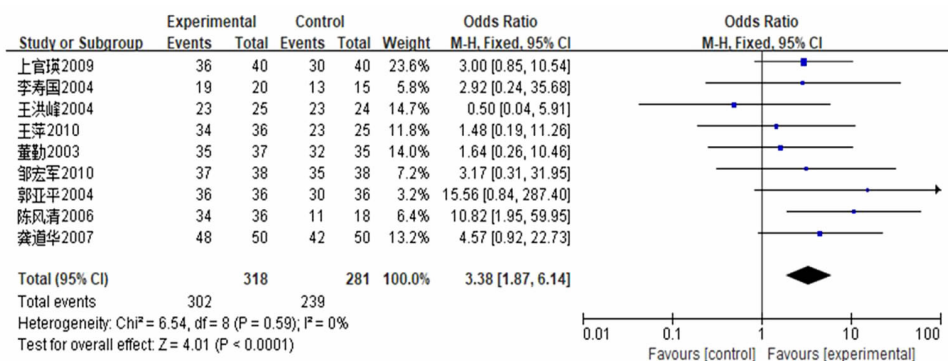


图8 观察组与对照组有效率的 Meta 分析 (GBS)

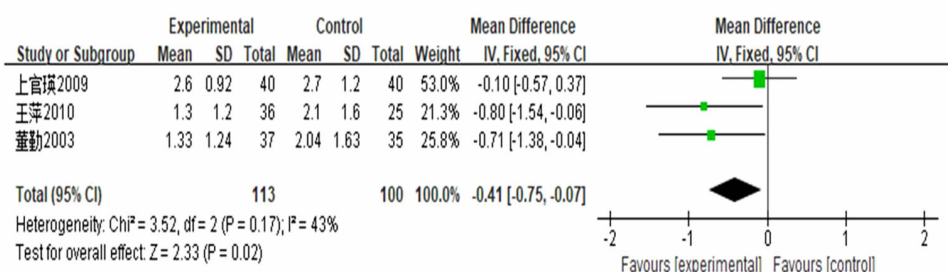


图9 观察组与对照组 Hughes 评分的 Meta 分析 (GBS)

2.3.8 GBS Hughes 评分 9 项研究中,有 3 项观察了 Hughes 评分,据提取的有效数据进行分析,结果表明 3 项研究显示出异质性($\chi^2 = 3.52$, $P = 0.17$, I^2

$= 43\%$),但其 I^2 值小于 50%,故采用固定效应模型进行分析,观察组与对照组 Hughes 评分比较,合并后观察组 113 例,对照组 100 例,其合并效应量 MD

$= -0.41, 95\% \text{ CI} = (-0.75, -0.07)$, 差异有统计学意义 ($Z = 2.33, P = 0.02$), 说明在改善肢体功能情况方面, 观察组相较于对照组更具优势。见图 9。

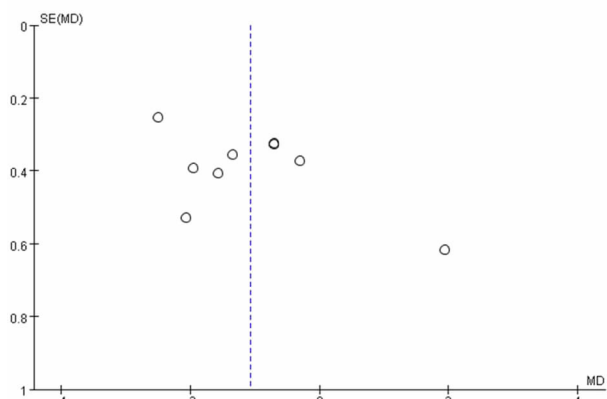


图 10 多发性硬化 EDSS 评分纳入 9 篇文献的散点图

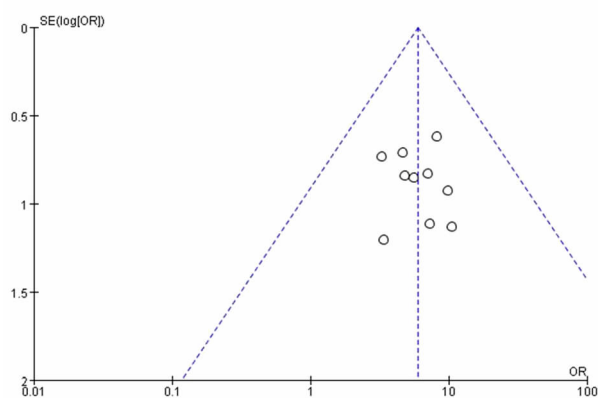


图 11 多发性硬化有效率纳入 10 篇文献的漏斗图

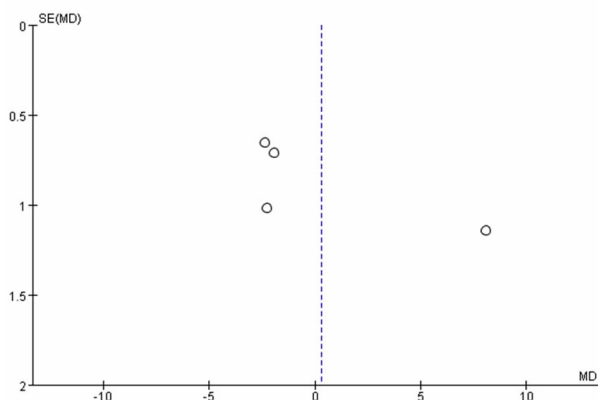


图 12 多发性硬化临床症状评分纳入 4 篇文献的散点图

2.4 文献发表偏倚 运用 RevMan5.3 对进行 Meta 分析的 8 项结局效应指标生成漏斗图, 如图 10-17 所示。图 10 为 EDSS 评分纳入的 9 篇文献的散点图, 散点基本分布在竖线的两边, 但其中一散点明显偏离竖线, 说明存在明显的发表偏倚。图 11 为纳入关于 MS 有效率的 10 篇文献生成的漏斗图, 散点在竖线的左右两侧大致对称, 处于漏斗的中上区域, 表明发表偏倚不明显。图 12 为纳入关于临床症状评

分的 4 篇文献生成的散点图, 散点在竖线左右两侧不对称分布, 存在明显的发表偏倚。图 13 为关于神经功能体征的 3 篇文献生成的散点图, 3 个散点两两位于竖线两侧, 但不对称, 且纳入的文献较少, 故存在发表偏倚。图 14 为关于复发次数的 3 篇文献生成的漏斗图, 2 个散点在漏斗的顶端区域基本对称分布于竖线两侧, 但 1 个散点位于漏斗下部区域, 不存在对称性, 且纳入的文献过少, 故存在发表偏倚。图 15 为关于不良反应发生率的 3 篇文献生成的漏斗图, 3 个散点位于竖线的两侧, 基本对称, 但是由于纳入的文献过少, 故仍存在发表偏倚。图 16 为纳入关于 GBS 有效率的 9 篇文献生成的漏斗图, 可见散点都在漏斗区域之内, 且散点呈左右大致对称, 表明研究结果受发表偏倚影响较小。图 17 为关于 GBS Hughes 评分的 3 篇文献生成的漏斗图, 3 个散点位于竖线的两侧, 基本对称, 但是由于纳入的文献过少, 故仍存在发表偏倚。

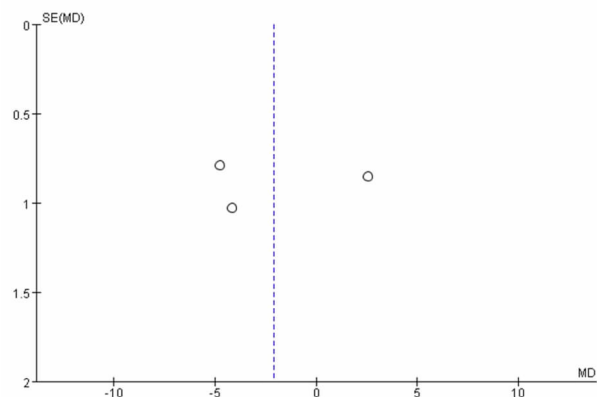


图 13 多发性硬化神经功能体征评分纳入 3 篇文献的散点图

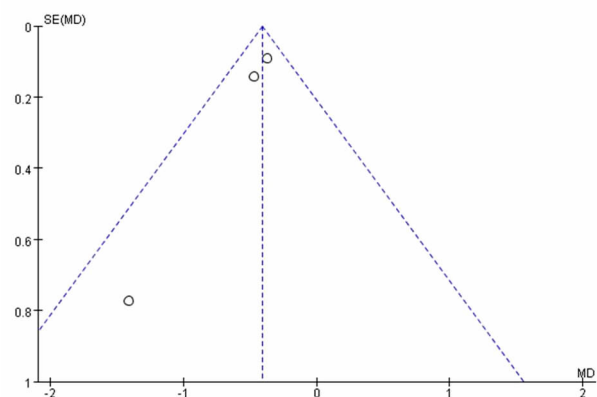


图 14 多发性硬化复发次数纳入 3 篇文献的漏斗图

3 讨论

神经系统自身免疫性疾病主要发生在中枢神经系统以及周围神经系统, 其发病与抗神经元自身抗体相关。本研究以中枢神经系统的多发性硬化为代表, 以周围神经系统自身免疫性疾病的格林-巴利综

合征为代表,对中西医结合治疗神经系统自身免疫性疾病的疗效进行 Meta 分析,研究中西医结合疗法对神经系统自身免疫性疾病的治疗作用。

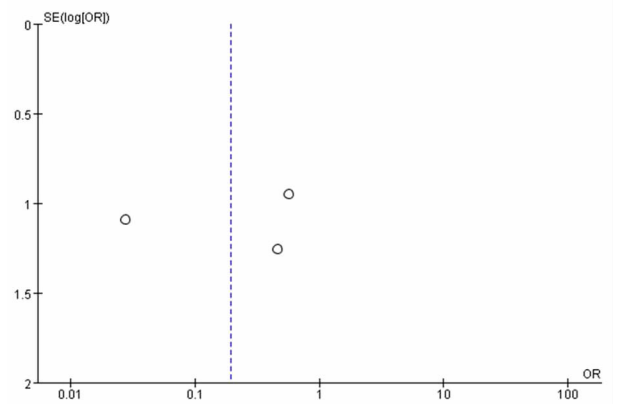


图 15 多发性硬化不良发生率纳入 3 篇文献的散点图

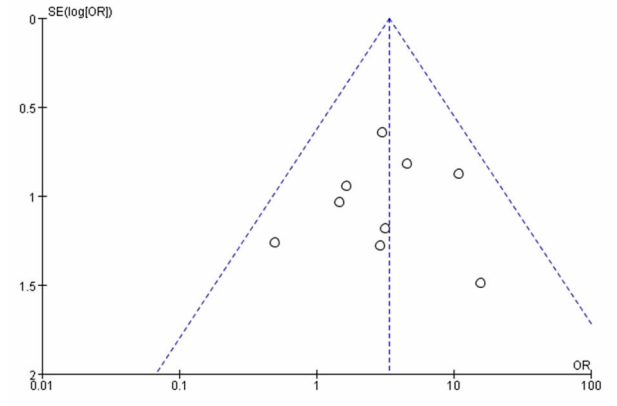


图 16 格林-巴利综合征有效率纳入 9 篇文献的漏斗图

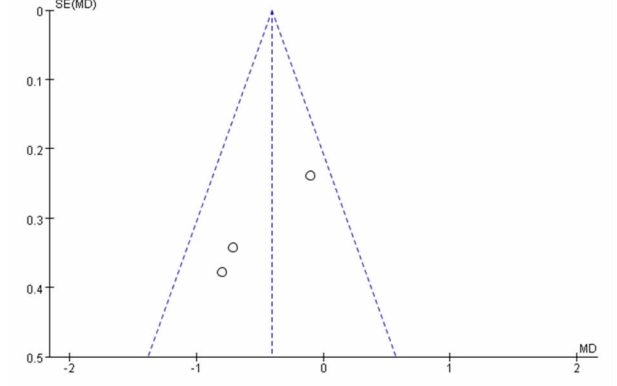


图 17 格林-巴利综合征 Hughes 评分纳入 3 篇文献的漏斗图

神经系统自身免疫病是以自体免疫细胞、免疫分子等攻击神经系统为病理机制的自身免疫性疾病,导致神经元或轴索损伤、髓鞘脱失等病理改变^[44]。随着疾病的不断进展,严重影响到了患者的身体健康以及生命质量,同时也给患者及其家人造成了极大的身心负担。目前对于神经自身免疫病的治疗以综合疗法为主,包括免疫疗法、激素等干预手段,治疗作用较为有限,尚无理想的控制手段。研究

表明,在西医疗法基础上结合中医药治疗神经系统自身免疫病具有较好的临床疗效。

本研究采用 Meta 分析对已发表的应用中西医结合疗法治疗多发性硬化以及格林-巴利综合征的临床随机对照试验进行分析,最终纳入 25 项研究,结果表明中西医结合疗法治疗多发性硬化相较于单纯西药治疗,提高了其有效率,减少了复发次数以及改善了神经功能缺损;于格林-巴利综合征而言,同样在有效率方面具有明显的优势,同时也改善了其肢体功能情况,说明了中西医结合疗法治疗神经系统自身免疫病有显著的临床疗效。但是,在多发性硬化的临床症状评分、神经功能体征评分以及不良反应率方面观察组与对照组间差异无统计学意义,考虑可能与以下因素相关:1)文献发表的有所偏倚;2)文献质量普遍较低;3)临床症状评分、神经功能体征评分两项指标各自的评分标准可能有所不同;4)纳入的关于多发性硬化不良反应的文献较少。

纳入的 25 项研究中,各项研究均描述了各组基线情况,并经过统计学处理后各组均有可比性;采取的分组方法均提及是随机分组,其中有 6 项研究说明了是随机数字表法进行分组,其余研究皆未说明详细随机方法;仅有 1 项运用信封隐藏,其余各项研究均未提及。25 项研究中有 3 项研究采取单盲的方法,其余研究均未采用盲法;另外,各项研究中的疗程从 1 周到 10 个月不等,随访时间也是 1~10 年不等,部分研究中未说明随访时间。综合以上信息,文献的质量普遍较低,对于随机分组方法、盲法的使用、研究中的失访与退出情况、疗程的掌控和随访时间的安排等都需要加以改善,提高文献的质量。因此,需要大样本、多中心、随机双盲的临床试验来研究中西医结合疗法治疗神经系统自身免疫病的疗效。此外,应对疾病的结局效应指标形成统一的评价标准,对于中医药安全性评价予以重视,并建立统一的具有中医特色反映中医疗效的评价标准,这样才能给临床提供更好的循证医学证据。

参考文献

[1] Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology [J]. Curr Opin Neurol, 2014, 27 (3): 271-278.

[2] Grigoriadis N, van Pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology [J]. Eur J Neurol, 2015, 22 Suppl 2: 3-13.

[3] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome [J]. Lancet, 2016, 388 (10045): 717-727.

[4] van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syn-

- drome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(8): 469-482.
- [5] 陈莉. 中医药治疗格林-巴利综合征概况[J]. 河北中医, 2007, 29(3): 273-275.
- [6] 王殿华. 格林-巴利综合征的病因及发病机制[J]. 中国社区医师, 2010, 26(38): 4.
- [7] 蒋丽阳, 刘文东, 袁峰泉, 等. 多发性硬化症的药物治疗进展[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(15): 2212-2214.
- [8] 甘汉彪. 格林巴利综合征的治疗进展[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(20): 81-81.
- [9] 黄灵, 尚晓玲. 多发性硬化的中医药研究进展[J]. 中医临床研究, 2016, 8(7): 141-144.
- [10] 叶铭钢, 王健. 王任之痿证辨治特色[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(1): 16-18.
- [11] 乔文化, 王益秀, 黄爱云. 论中医辨证治疗痿证浅识[J]. 中国民间疗法, 2008, 16(6): 52.
- [12] 支惠萍, 李庚和. 痿病辨治首当“滋培水土”[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(8): 39-40.
- [13] 王洪峰, 黎明全, 项柏冬. 中医药治疗格林-巴利综合征的研究进展[J]. 吉林中医药, 2006, 26(1): 59-60.
- [14] 王雅慧, 赵辉, 黄佳荃, 等. 肌萎灵汤治疗多发性硬化的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(12): 1608-1609.
- [15] 张高泽, 张金生. 固髓通络方治疗多发性硬化临床研究[J]. 中国中医急症, 2006, 15(6): 595-596.
- [16] 周艳玲. 中西医结合治疗多发性硬化疗效观察[J]. 东方食疗与保健, 2016(9): 120-120.
- [17] 樊永平, 王平, 张星虎, 等. 二黄方治疗多发性硬化急性发作的临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(4): 273-276, 280.
- [18] 石丽华, 王庆武. 中西医结合防治多发性硬化症复发的疗效初探[J]. 广西中医药, 2004, 27(2): 14-17.
- [19] 李倩, 赵铎. 中西医结合治疗多发性硬化 30 例[J]. 中医研究, 2012, 25(1): 22-23.
- [20] 王建宇, 张春风, 张雅芳. 中西医结合治疗多发性硬化 32 例疗效观察[J]. 牡丹江医学院学报, 2007, 28(2): 52-53.
- [21] 胡玉英, 刘泰, 胡跃强, 等. 中西医结合治疗多发性硬化 35 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2010, 42(3): 23-24.
- [22] 张伟赫, 郭改会, 焦劲松, 等. 中西医结合治疗多发性硬化疗效观察[J]. 中国医刊, 2013, 48(7): 93-94.
- [23] 庄艳娜. 中西医结合治疗多发性硬化疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(6): 443-444.
- [24] 徐秀梅, 肖朝阳. 中西医结合治疗多发性硬化病 38 例[J]. 江西中医药, 2011, 42(11): 34-36.
- [25] 汪瑛, 汪节, 等. “独取阳明”针刺治疗多发性硬化临床观察[C]. 北京: 中国针灸学会, 2012: 4.
- [26] Quispe-Cabanillas JG, Damasceno A, von GF, et al. Impact of electroacupuncture on quality of life for patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis under treatment with immunomodulators: a randomized study[J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12: 209.
- [27] 周宇倩, 毛文琴, 张晓君, 等. 疏肝健脾固髓方对多发性硬化复发的影响初步报告[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 31-34.
- [28] 石青, 余尚贞. 中西医结合治疗多发性硬化临床疗效观察[J]. 广东医学, 2007, 28(8): 1352-1353.
- [29] 王耀荣. 用中西医结合疗法治疗多发性硬化症的疗效观察[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(8): 163-164.
- [30] 郭亚平, 肖烈钢, 朱成全. 中西医结合治疗格林-巴利综合征 36 例临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2004, 4(3): 10-11.
- [31] 李寿国, 李秀茹. 中西医结合治疗格林-巴利综合征 20 例[J]. 新中医, 2004, 36(11): 59-60.
- [32] 上官瑛, 韩江宏. 中西医结合治疗吉兰-巴雷综合征 40 例[J]. 现代中医药, 2009, 29(4): 19-21.
- [33] 龚道华, 闫伟, 姜晓. 中西医结合三期论治吉兰-巴雷综合征 50 例临床观察[J]. 中医药导报, 2007, 13(7): 45-46.
- [34] 陈凤清. 中西医结合治疗格林-巴利综合征临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(8): 67-68.
- [35] 董勤, 王萍, 顾萍, 等. 针刺对格林-巴利综合征患者四肢功能恢复作用的影响[J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2003, 19(5): 296-298.
- [36] 王萍, 郭燕萍, 江炜炜. 电针疗法对格林-巴利综合征四肢功能恢复作用的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(3): 18-20.
- [37] 王洪峰, 王富春, 王健, 等. 电针五脏俞治疗急性格林-巴利综合征临床观察[J]. 中国针灸, 2004, 24(12): 823-824.
- [38] 邹宏军. 针药并用治疗格林-巴利综合征 38 例临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(3): 221-222.
- [39] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”[J]. Ann Neurol, 2005, 58(6): 840-846.
- [40] 王维治. 神经病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 191.
- [41] 中华神经精神科杂志编委会. 格林-巴利综合征诊断标准[J]. 中华神经精神科杂志, 1994, 27(6): 380.
- [42] 胡维铭, 王维治. 神经内科主治医师 699 问[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998: 236-237.
- [43] 史玉泉. 实用神经病学[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1994: 212.
- [44] 龙友明, 胡学强. 神经系统自身免疫性疾病发病机制与治疗研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10(1): 49-63.

(2018-05-23 收稿 责任编辑: 杨觉雄)