

补肾活血化浊方治疗肝豆状核变性的 Meta 分析 *

马 莹¹, 张 娟^{2△}, 陈 宏¹, 王云宝¹

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; 2. 安徽省中医院, 安徽 合肥 230031)

摘要: **目的** 分析补肾活血化浊方联合西药治疗肝豆状核变性的临床疗效。**方法** 计算机检索 1995 年–2019 年国内外发表的数据库中关于中补肾活血化浊方联合西药常规治疗(治疗组)和单用常规西药治疗(对照组)治疗肝豆状核变性的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。Cochrane 偏倚风险工具用于评估文献质量, RevMan5.3 软件用于 Meta 分析。**结果** 最终纳入 8 项 RCT, 共 507 例患者。Meta 分析结果显示: 与单纯西药治疗相比, 补肾活血化浊方联合西药治疗方案可有效提高临床疗效($RR=1.34, 95\%CI:[1.20, 1.49], P<0.00001$), 异质性检验 $I^2=24\%$ 。**结论** 中药补肾活血化浊方联合西药排铜治疗肝豆状核变性能有效提高临床疗效。但因纳入的 RCTs 数量和质量限制, 本结论仍需大样本、高质量的随机对照试验加以佐证。

关键词: 肝豆状核变性; 补肾; 活血; 化浊; Meta 分析

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000–2723(2019)02–0039–04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.02.008

Meta-analysis of Bushen Huoxue Huazhuo Decoction in the Treatment of Wilson's Disease

MA Ying¹, ZHANG Juan², CHEN Hong¹, WANG Yunbao¹

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;

2. Anhui Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Wilson's disease Bushen Huoxue Huazhuo Co-western medicine. **Methods** We searched in 1995–2019 years has published database on the Bushen Huoxue Huazhuo Co-conventional western medicine treatment (treatment group) and conventional Western medicine treatment alone (control group) treatment of randomized controlled trials of Wilson's disease (randomized controlled trial, RCT). Cochrane risk of bias tool for assessing the quality of literature, RevMan5.3 software for Meta analysis. **Results** Finally, eight RCT, a total of 507 cases of patients. Meta analysis showed that: Compared with western medicine alone, Bushen Huoxue Huazhuo decoction combined with Western medicine can improve the clinical efficacy ($RR=1.34, 95\% CI:[1.20, 1.49], P<0.00001$), the test for heterogeneity $I^2=24\%$. **Conclusion** Chinese medicine Bushen Huoxue Huazhuo Co-treatment of Wilson's copper discharge performance becomes effectively improve clinical outcomes. But the quantity and quality of RCTs included in the restrictions, this conclusion still need large samples, high-quality randomized controlled trials be corroborated.

KEY WORDS: Hepatolenticular degeneration; Bushen; Huoxue; Huazhuo; Meta-analysis

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称威尔逊病 (Wilson Disease, WD), 是一种铜代谢障碍引起的慢性进行性疾病, 为遗传性铜代谢障碍疾病的代表^[1]。WD 的临床表现多样, 主要表现为神

经症状、精神症状、肝肾功能损害及角膜色素环 (Kayser-Fleischer ring, K-F) 等, 最早受累的靶器官为肝脏^[2]。中医认为其属于“肝风”“痉证”“震颤”等范畴^[3]。根本病机为先天禀赋不足、肾精亏虚, 后天铜毒

收稿日期: 2019–04–01

* 基金项目: 国家自然科学基金(81774299); 安徽省自然科学基金项目(170805mh199)

第一作者简介: 马莹(1993–), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医脑病。

△通信作者: 张娟, E-mail: 1477210980@qq.com

蕴结、络脉瘀阻。治之补肾活血化浊中药为主,包括单味、复方颗粒,中草药等不同药物剂型。目前有不少临床试验表明中药辨证论治联合西药治疗肝豆状核变性的疗效和安全性较好,中西医结合较单纯西医治疗具有优势性。本研究旨在整合分析相关临床试验,对既往使用补肾活血化浊方联合西药常规治疗肝豆状核变性的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行 Meta 分析,为其应用于临床实践和决策提供信息。

1 资料与方法

1.1 资料 公开发表的关于补肾活血化浊方联合西药常规治疗肝豆状核变性的临床试验的相关文献。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 以“肝豆状核变性”“活血化瘀”“补肾化浊”“益肾”“中药”“Wilson Disease”等为关键词,检索 1995 年–2019 年检索万方数据库、维普数据库、中国知网(CNKI)、PubMed、Cochrane 图书馆等,筛选中英文的相关文献,查阅并进行统计分析。

1.2.2 纳入标准参考 2012 欧洲肝脏研究会(EASL)肝豆状核变性诊治指南^[4]为诊断标准,确诊为 WD 的患者;研究纳入文献所涉及的试验均为 RCT;治疗组单纯使用补肾活血化浊方药为主,包括单味、复方颗粒,中草药等不同药物剂型或西医对症治疗的基础上加用补肾活血化浊方药;对照组予西药对症治疗。

1.2.3 试验干预 对照组为西药治疗(二巯基丙磺酸钠注射液、青霉胺等常规治疗),试验组为西药治疗+补肾活血化浊方药(大黄、黄连、半枝莲、萆薢、丹参、莪术、鸡血藤、郁金、姜黄等随证加减),2 组其他干预措施一致;对照组为西药治疗+其他治疗,试验组为西药治疗+其他治疗+补肾活血化浊方药(其他治疗指除补肾活血化浊方药及其相关中药汤剂的药物治疗或非药物治疗)。不限剂型,给药频率,给药间隔或疗程。

1.2.4 结局指标 临床有效率。

1.3 文献排除标准 ①诊断不明确;②患有相关临床症状的其他疾病(如:帕金森病、肾病综合征、肝硬化、肌张力障碍、小舞蹈病、精神病等);③研究没有符合条件的结果或研究没有可提取的数据;④对中药成

分过敏者;⑤非 RCT;⑥动物实验;⑦研究是评论、信函、会议摘要等。

1.4 文献质量评价标准 纳入文献的质量采用 Cochrane 提供的“偏倚风险评估工具”进行评估,标准包括随机序列方式,分配隐藏,盲法检测,不完全结局资料,选择性报告和其他偏倚。如完全满足,则存在发表偏倚的可能性小;如不完全满足,则存在发表偏倚可能性大。评估程度为低风险(Low risk)、未知风险(Unclear risk)、高风险(High risk)。

1.5 统计学方法 采用 RevMan5.3 统计软件进行 Meta 分析,由于“有效”“无效”属于二分类数据,将 RR 及其相应的 95%CI 作为计算合并结果的效应大小。基于 Cochrane 的 I² 检验评估异质性。当确定高度异质性时,选择随机效应模型($P < 0.05$, $I^2 > 50\%$),而确定轻度的异质性时,选择固定效应模型($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$)。

Meta 分析结果以森林图(Forest plot)表示。是否存在发表偏倚以漏斗图判断,若漏斗图(Funnel plot)上的散点呈现对称分布,可认为无发表偏倚;若漏斗图两侧不对称或缺失,提示可能存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献质量评价 共纳入 8 篇文献^[5–12],所纳入的研究均为中高等质量,最终以偏倚风险总结图及偏倚风险图呈现,采用“高风险(红色)”“低风险(绿色)”和“未知风险(黄色)”对文献偏倚问题进行回答,若绝大多数信息均来自偏倚低风险的研究,则研究为“低偏倚风险”;若绝大多数信息均来自偏倚低风险或风险未知的研究,则研究为“不确定偏倚风险”;若来自高偏倚风险研究的信息比例足以影响结果的解释,将被记为“高偏倚风险”,具体结果参见图 1、图 2。

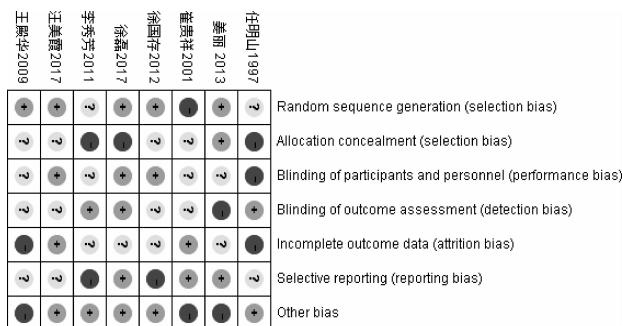


图 1 偏倚风险总结图

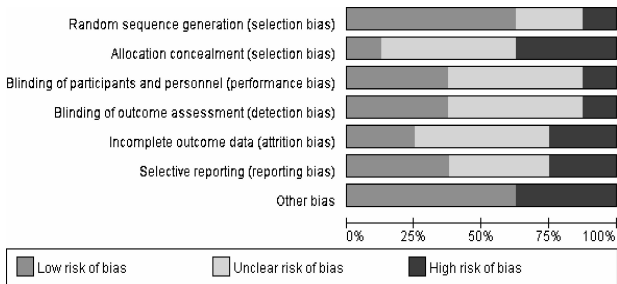


图 2 偏倚风险图

2.2 结果分析

2.2.1 临床有效率 纳入的 8 项研究报道了临床总效率,共 507 例患者,其中试验组 271 例,对照组 236 例,对报告提取的数据作 Meta 分析,结果见图 3。

从森林图的分析结果表明,该研究属于轻度异质性($P=0.23, I^2=24\% < 50\%$),采用固定效应模型分析, $Z=5.30, P<0.00001$ 差异具有统计学意义。此外,该研究的 $RR=1.34, 95\%CI[1.20, 1.49]$,表明补肾活血化浊方药联合西药常规治疗的有效率高于对照组。

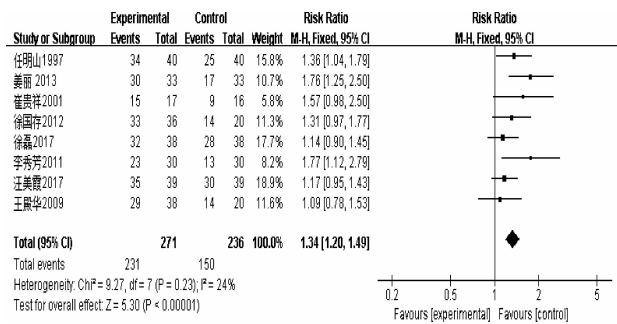


图 3 试验组和对照组临床有效率的森林图

2.2.2 发表偏倚 总有效率作为指标绘制漏斗图,结果见图 4。漏斗图分布略微不对称,表明可能存在轻度的发表偏倚。

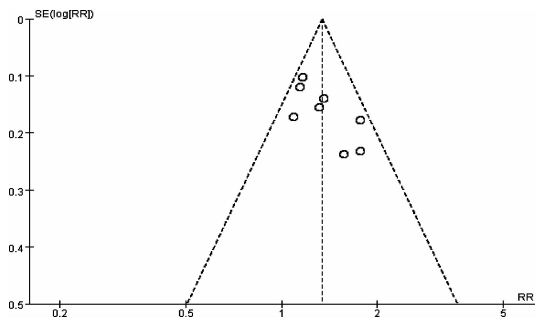


图 4 治疗总有效率的漏斗图

3 讨论

WD 的病因病机十分复杂,目前证实 ATP7B 基因突变是主要原因,ATP7B 基因的功能主要是编码

一种铜依赖性的 P 型 ATP 酶,将铜转运至高尔基体,进而合成铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)后随胆汁排出体外^[13]。该基因突变会破坏 ATP 酶的正常结构和功能,从而引起进行性加重的肝脏、神经系统、肾脏等损伤。早期 WD 以肝脏损伤为主,可以是无症状表现,也可以为慢性肝炎、急性肝衰竭;神经精神表现可以是肌张力障碍、震颤、认知障碍等,发病以青少年多见,多起病缓慢,逐渐加重^[14]。随着人们对身体健康意识的增强和诊断水平的提高,有越来越多的低龄患者被发现患该病^[15]。

WD 是少数可治疗性遗传疾病之一,治疗手段主要包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植等,基因治疗亦是具有前景的途径,目前已有大量国内外临床试验证实了骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植治疗肝硬化肝纤维化的确切疗效^[16]。若能早期诊断,早期低铜饮食和排铜治疗,患者病情可得到缓解,获得良好的生活质量和与正常人近似的生存期。目前在我国,青霉胺、锌剂、二巯丁二酸仍然是最常用的排铜药物。严重的肝豆状变性可能会导致某些生理、心理疾病,研究表明,清热利湿化浊类中药可有效改善患者的神经系统评分^[17],西医联合中医治疗可使西药的用量减少,这也可以防止单一西药治疗引起副作用。

本病早期常有肝肾不足、气血亏虚的表现,故中医认为本病根本原因为先天禀赋不足。《素问·灵兰秘典论》云:“肾者,作强之官,伎巧出焉”,肾主骨、生髓、上通于脑。在中医理论中,WD 有“毒邪”致病学说^[18],本病源于先天,铜毒内聚而变生诸症,这一病因病机贯穿于 WD 发生发展的全过程^[19]。本病发生发展虽然以虚证为主,但常常可因虚致实而形成本虚标实或虚实兼有,其本为肝肾亏虚,久则阴阳互损,而致脾肾阳虚;其标为铜毒内蕴、湿热痰瘀互结。病情发展的不同阶段,可产生不同的病理产物,如风、火、痰、湿、瘀等邪而出现实证的突出表现,应辨别轻重缓急,在保护肝肾的基础上,首先祛除为害最大浊邪,尽量减少其对正气的损伤,祛邪后,采取滋补肝肾,补精填髓,控制病情发展^[20]。针对不同病因病机,综合运用补肾、泻热、祛浊、通络、活血等

治疗方法,有利于临床疗效的提高。

本研究对 8 项研究的 Meta 分析结果表明,与常规西药治疗比较,中西医结合治疗 WD 能有效提高临床疗效,减少患者肝肾功能损害等不良反应。本研究均对临床疗效进行了研究,各文献中医证候分型评价各不相同,故中医证候疗效未纳入分析。经检验异质性低($I^2=24\%$),但由于纳入文献数量较少、潜在的发表偏倚、均未实施盲法,应将其视为本研究的局限性。尽管 Meta 分析显示中医辨证论治联合西药治疗 WD 相对于常规西药有优势,但尚不足以对其疗效及安全性得出肯定的可推荐的结论。为全面客观的评估中西医结合治疗的优越性,有必要开展一系列严密、精准的 RCT,以进一步支持我们的结果。综上所述,补肾活血化浊方联合西药常规治疗肝豆状核变性具有显著疗效,我们可推广中药补肾活血化浊方作为肝豆状核变性的治疗方法之一,使现有药物发挥出最强的治疗作用,同时使西药的毒副作用减小到最低限度^[21],本文旨通过 Meta 分析为临床治疗提供可靠的理论支持。

参考文献:

- [1] 王共强,张杰,叶群荣,等. Wilson 病“精准驱铜”与金属内稳态的调控[J]. 医学研究杂志,2016,45(10):162-164.
- [2] 谢柯. 以肝硬化为首发症状的 Wilson 病 1 例报道 [J]. 检验医学与临床,2017,14(16):2493-2494.
- [3] 张伟,王小成. 三种遗传性疾病的中医药治疗进展[J]. 甘肃中医,2007,20(1):47-48.
- [4] 张影,孙万里. 2012 欧洲肝脏研究会肝豆状核变性(Wilson 病)的诊治指南 [J]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(19):6011-6012.
- [5] 崔贵祥,赵庆文. 中西医结合治疗肝豆状核变性 33 例临床观察[J]. 山东中医杂志,2001,20(5):353-355.
- [6] 姜丽. 66 例肝豆状核变性临床研究 [J]. 中国卫生产业,2013,10(35):108-109.
- [7] 李秀芳,张荣,李文华. 逍遥散加减联合针灸、青霉胺治疗肝豆状核变性 30 例[J]. 河北中医,2011,33(2):205-206.
- [8] 任明山,张波,杨任民,等. 中西医结合治疗肝豆状核变性临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,1997(3):136-138.
- [9] 汪美霞,詹宇婷,董婷,等. 肝豆汤加减治疗湿热内蕴型肝豆状核变性的临床疗效研究 [J]. 中国全科医学,2017,20(28):3573-3578.
- [10] 王殿华,陈金亮,袁学山. 疏肝利胆排毒汤治疗肝豆状核变性 38 例临床观察 [J]. 中医杂志,2009,50(2):142-144.
- [11] 徐国存,陈怀珍,张静,等. 肝豆汤在肝豆状核变性治疗中提高 24h 尿排铜量和改善作用的观察[J]. 中医药临床杂志,2012,24(11):1055-1057.
- [12] 徐磊,蔡永亮,蒋怀周,等. 肝豆灵片治疗肝豆状核变性痰瘀互结证的疗效观察 [J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(15):173-177.
- [13] 谭文婷,向密,但芸婕,等. 119 例肝豆状核变性临床特征及致病基因 ATP7B 变异谱分析 [J]. 第三军医大学学报,2018,40(18):1674-1681.
- [14] 李宗亮,胡纪源,杜益刚. 中医药治疗 Wilson 病的研究进展[J]. 中国医学创新,2014,11(4):141-144.
- [15] 朱世殊,董漪,徐志强,等. 以肝病为首发表现的儿童肝豆状核变性临床、病理及基因突变特征研究[J]. 传染病信息,2013,26(5):272-275.
- [16] 韦冬珏,张凤英,周莹,等. 中医药联合干细胞抗肝纤维化的思路与进展[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):76-81.
- [17] 方向,金珊,鲍远程,等. 清热利胆解毒方联合驱铜治疗对 Wilson 病患者神经系统症状及肝纤维化指标的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2015,35(2):46-48.
- [18] 万同梅,蔡永亮. Wilson 病的中医药研究进展[J]. 江西中医学院学报,2008,20(2):85-87.
- [19] 韩永升,饶娆,薛本春,等. 肝豆状核变性患者中医证型的临床客观指标研究[J]. 安徽中医药大学学报,2015,34(6):25-29.
- [20] 杨文明,韩辉,鲍远程,等. 中医对肝豆状核变性病因病机及辨证论治的探索[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版),2012,19(4):6-9.
- [21] 洪燕萍,陈吉生. 肝豆状核变性治疗药物作用机制研究进展[J]. 中国现代药物应用,2017,11(20):187-188.