

三伏贴治疗过敏性鼻炎疗效的系统性评价和 Meta 分析^{*}

李文婷, 芮轶群, 吕 阳, 张金兰, 陈燕清[△]

(山西中医药大学, 山西 太原 030024)

摘要: **目的** 系统评价三伏贴治疗过敏性鼻炎的有效性。**方法** 由 2 名研究者进行文献筛选和文献质量评价, 运用 RevMan5.3 软件对纳入随机对照临床试验(RCT)研究进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 项 RCT 研究, 共 871 例过敏性鼻炎患者, 其中观察组 440 例, 对照组 431 例。症状积分方面, 由于纳入文献较少, 且标准并不具有统一性, 仅进行定性分析。Meta 分析结果显示, 单纯三伏贴组总有效率明显优于西药组($RR=1.15, 95\%CI[1.03, 1.27], P=0.01$), 三伏贴联合西药组总有效率优于西药组评分($RR=1.32, 95\%CI[1.17, 1.48], P<0.00001$), 三伏贴联合针刺组总有效率优于单纯针刺组($RR=1.30, 95\%CI[1.17, 1.44], P<0.00001$)。**结论** 三伏贴治疗过敏性鼻炎患者具有较好的临床效果。本系统评价因受纳入文献质量、数量和试验设计欠规范等限制, 上述结论仍需高质量、大样本、试验设计严格、多中心的研究加以验证。

关键词: 穴位贴敷; 过敏性鼻炎; 随机对照; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R246.81

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)02-0055-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.02.011

Systematic Evaluation and Meta-analysis of the Efficacy of Acupoint Application in the Treatment of Allergic Rhinitis

LI Wenting, RUI Yiqun, LV Yang, ZHANG Jinlan, CHEN Yanqing

(ShanXi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China)

ABSTRACT: Objective To evaluate the effectiveness of acupoint application in the treatment of allergic rhinitis. **Methods** Two researchers searched for literatures and evaluated quality, using RevMan5.3 software for Meta-analysis included in RCT studies. **Results** A total of 9 RCT studies were included in the study, totaling observation group 440 cases and the matched group 431 cases. In the symptom score, due to the small number of included literatures and the lack of uniformity of standards, only qualitative analysis was conducted. According to the statistical analysis, the results showed that the total effective acupoint application group was superior to conventional western medicine group ($RR=1.15, 95\%CI[1.03, 1.27], P=0.01$), acupoint application group combined with western medicine group was superior to conventional western medicine group ($RR=1.32, 95\%CI[1.17, 1.48], P<0.00001$), acupoint application group combined with acupuncture group was superior to single acupuncture group ($RR=1.3, 95\%CI [1.17, 1.44], P<0.00001$). **Conclusion** Acupoint application therapy can significantly improve patients' mental state and quality of life and prognosis. However, the evaluation of this system is limited by the quality and quantity of the included literature and the non-standard experimental design, and more high-quality, the conclusions still need be verified by a strict multi-center study with high-quality and large sample design.

KEY WORDS: acupoint application; allergic rhinitis; randomized control; systematic evaluation; Meta analysis

过敏性鼻炎^[1](allergic rhinitis, AR)是常见的慢性呼吸系统疾病之一,随着社会经济的发

展和物质生活水平的不断进步,世界范围内 AR 的发病率逐年升高。全球 AR 的患病率大约为 10%~25%,人数超过近

收稿日期: 2019-03-04

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金(81202623);山西省卫生计生委科研课题(2017130)

第一作者简介: 李文婷(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:中药与非药物疗法结合治疗疾病研究。

[△]通信作者: 陈燕清, E-mail: evidencebased@126.com

5 亿^[2]。国内相关调查研究显示,我国过敏性鼻炎的患病率为 11%^[3]。因此如何减轻 AR 的发生与发展是我国医疗中一个非常严峻的任务,目前西医传统治疗 AR 多使用糖皮质激素、抗组胺药物等。2015 年发布的美国《过敏性鼻炎临床实践指南》^[4]把糖皮质激素治疗 AR 作为首选药物,但糖皮质激素治疗 AR 仍然存在鼻出血、免疫力下降导致病毒细菌感染等副作用^[5]。而三伏贴是中医治疗 AR 的有效方法,能够明显改善患者的生活质量,降低复发率^[6],具有较高的临床应用价值。本研究采用系统评价方法,检索中英文公开发表的三伏天穴位贴敷治疗 AR 的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)研究,对纳入的 RCT 研究资料进行 Meta 分析,比较和评价三伏天穴位贴敷治疗 AR 患者的有效性,为其临床应用提供参考依据。

1 纳入与排除标准

1.1 纳入标准 (1)各研究中研究对象均符合国内认可的 AR 临床诊断标准,患者性别不限、年龄不限,病程、病例来源不限。(2)干预措施:治疗组采用单纯三伏贴或结合西药、针灸等干预措施,对照组为西药、针灸、穴位注射、穴位埋线、中成药等。(3)疗效指标至少包含以下 2 项指标之一:①总有效率=(显效+有效)/干预人数;②《中华医学会耳鼻咽喉科分会.变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》中 AR 的各症状积分。(1997、2004、2009 的指南更新中关于总有效率及症状积分的部分并未有较大改动。)

1.2 排除标准 (1)重复发表及资料不完整的文献;(2)动物实验等文献;(3)诊断标准及疗效标准未明确;(4)研究设计或数据出现明显错误的。

1.3 文献检索 中文数据库以“穴位贴敷、过敏性鼻炎、变应性鼻炎、鼻鼾”为主题词检索 CNKI(中国期刊全文数据库)、万方(数字化期刊全文库)、维普(中文科技期刊全文数据库)、CMB(中国生物医学文献数据库);以“allergic rhinitis”和“acupoint application”检索 PubMed、Cochrane Library、EMBASE、Web of Science 数据库。检索策略根据相应数据库具体调整,均采用主题词与自由词相结合的方式。检索时间均为各数据库 2000 年 1 月至 2018 年 12 月。

1.4 文献筛选与偏倚风险评估 文献筛选、质量评价及资料提取均由两位评价人独立进行。首先将所有

检索到的文献题录全部导入 ENDNOTEX8 中,根据年份及题目排除重复文献,再进一步浏览初步检索到所有文献的题目及摘要,排除明显不符合纳入标准的文献,对初步判定可能符合纳入标准的文献进行全文阅读,最终筛选出基本符合纳入标准的文献。最后对纳入文献进行资料提取,需要提取的内容主要包括:题目,作者姓名,发表时间,治疗组与对照组的样本量,治疗组干预措施及对照组干预措施,治疗时间,疗效指标等。

在 Revman5.3 中使用 Cochrane 协作网偏倚评价风险标准对纳入文献进行方法学评价,包括以下 6 项指标:(1)随机序列产生方法;(2)分配隐藏;(3)盲法(对研究对象、治疗方案实施者、结局评价者);(4)结果数据完整性(针对每项结局指标进行完整的描述,是否对减员和从分析中剔除进行陈述);(5)选择性研究报告结果(对研究者有选择的报告试验结果的可能性进行分析);(6)其他偏倚来源。由两位评价人进行独立评价,对纳入文献的每项指标给出“是(即低风险偏倚)”“否(即高风险偏倚)”“不清楚(偏倚风险不清楚)”的判定。

在文献筛选、质量评价及资料提取中,对于两位评价人意见不一致的文献,可进行讨论或邀请第三位评价人进行评价来协助解决。对于数据不完整的文献,应尽可能联系作者本人,若仍无获取,应剔除。

1.5 统计学方法 使用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析,并使用 stata14.0 进行辅助。连续型变量若使用相同标准使用加权均数差(WMD),若使用不同标准则使用标准化均数差(SMD)。二分类变量使用相对危险度(RR)。

(1)对进行本次 Meta 的研究进行异质性检验,根据异质性检验结果确定效应模型。设置检验水准 $\alpha=0.05$,若 $P>0.05$, $I^2<50\%$,说明各研究有统计学同质性,应采用固定效应模型;若 $P\leq 0.05$, $I^2>50\%$,说明各研究存在统计学异质性,分析导致异质性的来源,并采用敏感性分析、亚组分析或 Meta 回归进行处理,若可以证明合并效应量的结果稳健,则可采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果均采用森林图进行表示。(2)根据 Cochrane 评价人手册,对结局指标纳入研究个数大于或等于 10 篇的检测发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索 初步检索到文献 1017 篇, 其中 CNKI292 篇, 万方 258 篇, 维普 147 篇, CMB300 篇, 外文文献库共检索到 20 篇。首先使用 endnoteX8 根据年份及题目排除不同数据库的重复文献共 612

篇, 获得 395 篇相关文献, 再根据纳入排除标准筛选, 阅读题目及摘要后筛选出 38 篇文献, 进一步阅读全文, 最终纳入 9 篇 RCT, 治疗组患者 440 例, 对照组患者 431 例。纳入文献一般特征见表 1, 文献筛选流程见图 1。

表 1 纳入研究的一般情况

纳入文献	发表年份	干预人数		干预措施		干预时间	评价指标	是否随机	是否脱落	其他偏倚
		T	C	T	C					
陈青海 ^[5]	2016	108	108	三伏贴	西利替嗪	一年三伏天	有效率、症状积分	随机数字	否	不清楚
张文理 ^[6]	2018	45	45	三伏贴+特非那定	特非那定	一年三伏天	有效率、症状积分	随机	否	不清楚
王江 ^[7]	2016	50	50	三伏贴	丙酸倍氯米松鼻喷雾器	连续两年 一年三伏天	有效率、症状积分	随机	否	不清楚
林勇凯 ^[8]	2014	72	78	三伏贴	丙酸倍氯米松鼻喷雾器	一年三伏天	有效率	随机数字	否	不清楚
孙静 ^[9]	2007	155	153	三伏贴+基础治疗	基础治疗(H1 糖皮质激素鼻喷雾器+H1 受体阻滞剂)	一年三伏天	有效率	随机	否	不清楚
孙麦青 ^[10]	2005	82	75	三伏贴	基础治疗(H1 糖皮质激素鼻喷雾器+H1 受体阻滞剂)	一年三伏天	有效率	随机	否	不清楚
王英 ^[11]	2016	59	58	三伏贴+针刺	针刺	连续三年三伏天	有效率, 症状积分(TNSS), RQLQ	随机数字	否	不清楚
李红玉 ^[12]	2018	30	30	三伏贴+针刺	针刺	一年三伏天	有效率	随机	否	不清楚
李艳芳 ^[13]	2018	61	60	三伏贴+针刺	针刺	连续两年三伏天	有效率, 症状积分(TNSS), RQLQ	随机数字	否	不清楚

注:T:试验组;C:对照组

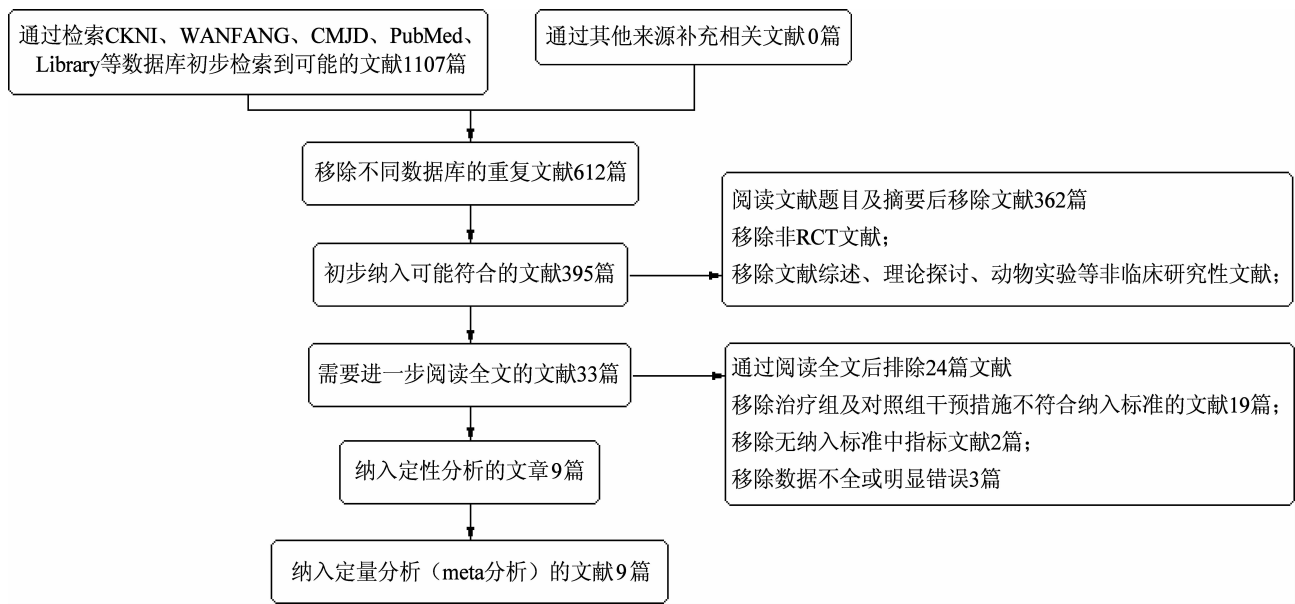


图 1 文献筛选流程

2.2 文献偏倚风险评价 见图 2。

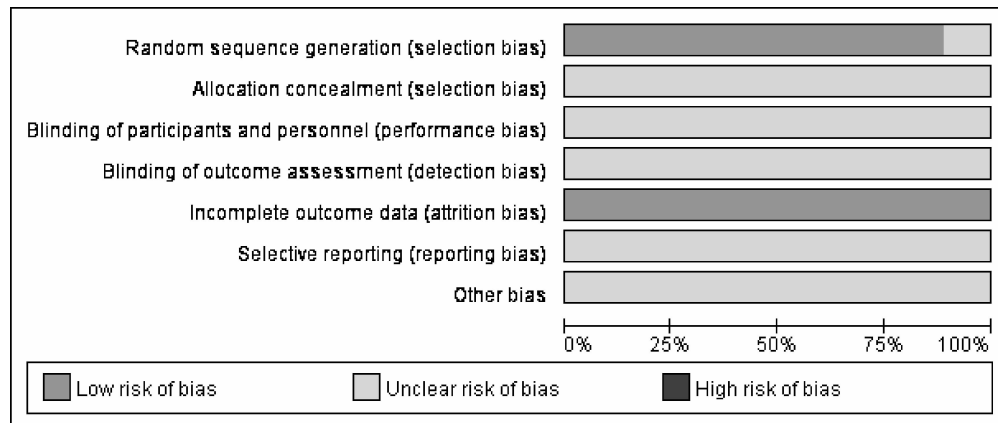


图 2 纳入研究的偏倚风险评价图

2.3 总有效率 9 项研究的试验组和对照组报告了三伏贴对 AR 患者有效率的影响:6 项^[7-12]三伏贴+西药有效率高于西药组,有统计学意义。3 项^[13-15]三伏贴+针刺有效率高于三伏贴组,有统计学意义。

2.3.1 总有效率的评判标准 纳入文献中均有总有效率指标,疗效标准:1 项^[13]研究使用《中医病证诊断疗效标准》,3 项^[8,10,12]研究使用《变应性鼻炎诊断标准和疗效标准(1997 年,海口)》,2 项研究^[11,14]使用《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年,兰州)》,2 项研究^[7,15]《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009 年,武夷山)》,1 项^[9]使用《中药新药临床研究指导原则》。其中 4 项^[7,9,10,12]是单纯三伏贴对比常规西药治疗,2 项^[8,11]是三伏贴联合常规西药对比常规西药,3 项^[13-15]三伏贴联合针刺对比针刺。

2.3.2 单纯三伏贴对比常规西药 纳入 4 项^[7,9,10,12]

研究,共 633 例患者,其中治疗组 312 例,对照组 321 例,异质性检验,显示无明显统计性异质性($P=0.15$, $I^2=44\%$),采用固定效应模型,合并结果显示,单纯三伏贴总有效率优于常规西药组,可以提高 15%的有效率,差异具有统计学意义($RR=1.15$, 95% CI [1.03, 1.27], $P=0.01$)。见图 3。

2.3.3 三伏贴联合西药对比西药 纳入 2 项^[8,11]研究,共 398 例患者,三伏贴联合常规西药组有 200 例,常规西药组 198 例,异质性检验,显示无明显统计性异质性($P=0.95$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,合并结果显示,三伏贴联合常规西药组总有效率优于常规西药组,可以提高 32%的有效率,差异具有统计学意义($RR=1.32$, 95% CI [1.17, 1.48], $P<0.00001$)。见图 4。

2.3.4 三伏贴联合对比单纯针刺纳入 3 项^[13-15]研究

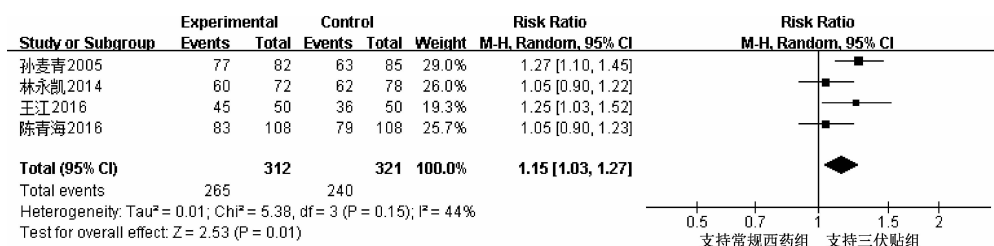


图 3 单纯三伏贴对比常规西药的总有效率 Meta 分析

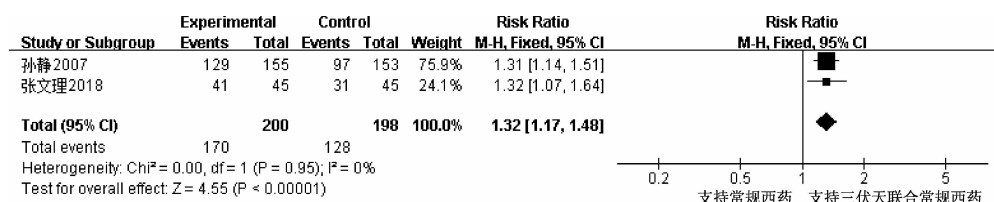


图 4 三伏贴联合常规西药组对比常规西药的总有效率 Meta 分析

共 298 例患者,三伏贴联合针刺组有 150 例,针刺组 148 例,异质性检验,显示无明显统计性异质性($P=0.47, I^2=0\%$),采用固定效应模型,合并结果显示,三

伏贴联合针刺总有效率优于单纯针刺,可以提高 30% 的有效率,差异具有统计学意义($RR=1.30, 95\% CI[1.17, 1.44], P<0.00001$)。见图 5。

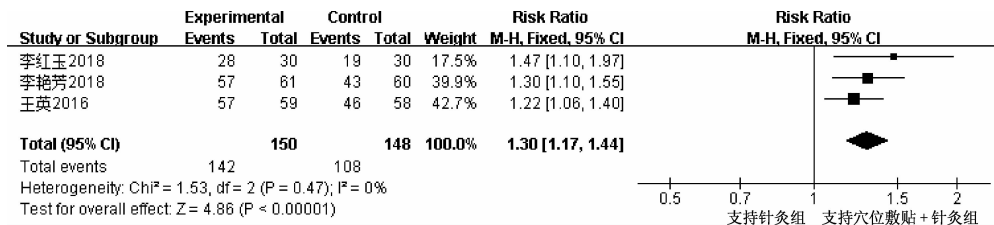


图5 三伏贴联合对比单纯针刺的总有效率 Meta 分析

2.4 症状积分 9 项研究的试验组和对照组报告了三伏贴对 AR 患者有效率的影响;2 项^[13,15]三伏贴+针刺症状积分优于三伏贴组,有统计学意义。3 项^[7-9]三伏贴组症状积分优于西药组,有统计学意义。

2.4.1 症状积分评判标准 三伏贴联合针刺组对比针刺组中 2 项^[13,15]有鼻炎症状总积分(TNSS)^[16]指标,单纯三伏贴对比西药中有 2 项^[7,9]有鼻炎症状积分,分别使用《中药新药临床研究指导原则》和《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009 年,武夷山)》。三伏贴联合西药组中有 1 项有鼻炎症状积分,使用《变应性鼻炎诊断标准和疗效标准(1997 年,海口)》。

2.4.2 三伏贴联合针刺组对比针刺组 对 2 项研究进行 Meta 分析,经过异质性检验发现,两者异质性较大($P=0.01, I^2=83\%$),纳入研究较少,难以使用敏感性分析,Meta 回归,亚组分析进行处理故放弃 Meta 分析,对两项研究进行一般性统计描述。王英^[13]的研究中, TNSS 结果显示试验组与对照组在治疗后的积分差异有统计学意义($P<0.05$),李艳芳^[15]的研究中, TNSS 结果提示,试验组与对照组在治疗后的积分差异有统计学意义($P<0.05$)。2 项研究均表示三伏贴联合针刺对于降低 TNSS 优于单纯针刺。

2.4.3 单纯三伏贴组对比西药组 2 项研究采用不同标准,尝试标准化均数差(SMD)进行合并,通过异质性检验,两者异质性较大($P=0.003, I^2=98\%$),难以处理,放弃 Meta 分析,使用一般性统计描述。陈青海^[7]的研究中,结果提示鼻炎各症状积分在试验组与对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。王江^[9]的研究中,结果提示鼻炎各症状积分在试验组与对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。2 项研究均表示单纯三伏贴各症状积分优于西药组。

2.5 不良反应 所纳入 9 项研究中仅 1 项^[9]有记录不良反应:在王江^[9]的研究中对照组 50 例中出现 3 例轻微鼻出血,2 例药物依赖,4 例鼻腔干燥,2 例鼻中隔穿孔,不良反应率 22%,治疗组患者则仅仅出现 1 例皮肤过敏,不良反应率 2%,对照组的不良反应发生率明显高于治疗组患者,差异具有统计学意义。

3 讨论

3.1 疗效分析 穴位敷贴疗法^[17]是在中医辨证论治的理论基础上,结合中医“治未病”思想,选择相应的腧穴,将具有刺激作用的中药贴敷于穴位或患部,使局部充血、发热,甚至起泡,借助药物对穴位的刺激,激发经络调整气血,从而达到预防和治疗疾病的目的。本次 Meta 分析结果显示:单纯三伏贴在有效率方面,优于常规西药治疗;三伏贴联合常规西药治疗在有效率方面优于常规西药;三伏贴联合针刺在有效率方面优于单纯针刺。在症状积分方面,研究涉及较少,尝试进行 Meta 分析,异质性较大,仅做一般统计描述,大部分研究表明治疗组的症状积分降低程度大于对照组,对其持肯定态度。

3.2 本次系统性评价的局限性 综上所述,三伏贴对 AR 存在一定疗效。但由于三伏贴的用药及选穴复杂性,易造成较大的偏倚,因此只能从整体上大致证明三伏贴的有效性,通过何种途径发挥作用仍需具体研究^[18]。此外,由于纳入的文献数量少且质量较差,无法确定结果是否稳健,具体分析如下:

(1)纳入文献方面:由于国内外关于三伏贴治疗 AR 的研究较少,因此,本次纳入文献均为国内文献,且符合纳入标准的文献较少,质量也普遍不高。(2)在操作层面,将不同治疗时间(一年、连续两年、连续三年)视为等同,将不同西药对照(H1 受体拮抗剂、糖皮

质激素等)视为一个“整体”,未展开比较。(3)本次系统评价纳入研究关于不良反应的资料不足,无法进行安全性评价。

以上局限导致本次结果应用受到限制。

3.3 展望 系统性评价^[19]是应用明确的方法查找、筛选和严格评价相关研究,从现有的研究中提取数据并使用合理的统计学方法进行合并数据,得出综合性结论。纳入研究的质量决定着系统性评价的质量,随着高质量研究的不断产生,系统性评价的结论也会不断变化。由于穴位贴敷及其联合疗法具有复杂性,只能从宏观的角度大致判断其有效性,还需进一步研究证实^[20]。本次研究发现,大多数临床研究对随机序列产生、分配、盲法、随访等并不重视,诊断及疗效标准常不统一,研究质量普遍不高。在以后三伏贴治疗 AR 的 RCT 中,应作出以下改变:(1)制定出完善、统一的诊疗标准,以产生更多高质量的 RCT 研究,才能为临床诊疗提供更好的证据;(2)多数研究在疗效方面都持肯定态度,但在以后的研究中仍需多中心、大样本的随机对照实验进一步明确该疗法的疗效。

参考文献:

- [1] 孙三峰,葛杜鹃,梁瑞丽,等. 针灸治疗过敏性鼻炎研究进展[J]. 河南中医,2018,38(11):1739-1742.
- [2] 曹守霞,李钦. 变应性鼻炎研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(38):77-79.
- [3] ZHANG L, HAN D, HUANG D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in china[J]. Int Arch Allergy Immunol,2009,149(1):47-57.
- [4] 李全生,朱晓明. 变应性鼻炎临床实践指南:美国耳鼻喉头颈外科学会推荐 [C]//第七次全国中西医结合变态反应学术会议、辽宁省首届中西医结合变态反应学术会议、沈阳军区首届免疫学及变态反应学术会议论文汇编. 沈阳:中国中西医结合学会、辽宁省中西医结合学会,2015:8.
- [5] BROZEK J L, BOUSQUET J, BAENA-CAGNANI C E, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines:2010 revision [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010,126(3):466-476.
- [6] 施玲玲,孙钢. 穴位敷贴治疗变应性鼻炎临床研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(2):141-144.
- [7] 陈清海. 三伏天穴位贴敷治疗变应性鼻炎 216 例[J]. 中国城乡企业卫生,2016,31(5):125-127.
- [8] 张文理,陈晓宇,刘盛林,等. 冬病夏治穴位贴敷疗法联合口服特非那定治疗变应性鼻炎疗效观察 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2018,26(5):370-371.
- [9] 王江. 三伏贴治疗变应性鼻炎的临床研究[J]. 世界中医药,2016,11(1):55-57.
- [10] 林勇凯,梁桂洪,黄宇新,等. 三伏贴敷疗法治疗不同证型过敏性鼻炎疗效观察 [J]. 中国针灸,2014,34(10):967-971.
- [11] 孙静,陶欣,朱镇华. 穴位贴敷法治疗变应性鼻炎临床观察[J]. 湖南中医药大学学报,2007,27(3):63-64.
- [12] 孙麦青,李泳文,张红伟. 三伏天穴位贴药治疗变态反应性鼻炎临床观察 [J]. 辽宁中医杂志,2005,32(8):801.
- [13] 王英,张春雨. 三伏贴结合针灸治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 西部中医药,2016,29(12):98-99.
- [14] 戚凯明,朱正阳,宣丽华. 冬病夏治不同穴位贴敷治疗过敏性鼻炎临床疗效观察 [J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(5):421-424.
- [15] 李艳芳,李邗峻. 穴位贴敷配合针刺治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2018,37(3):303-306.
- [16] BOUSQUET P J, COMBESCURE C, NEUKIRCH F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines[J]. Allergy,2007,62(4):367-372.
- [17] 杨来. 冬病夏治穴位贴敷预防支气管哮喘发作的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.
- [18] 李晓辰,时孝晴,邢润麟,等. 穴位贴敷疗法治疗膝骨关节炎疗效 Meta 分析 [J]. 南京中医药大学学报,2018,34(4):421-425.
- [19] NOORMOHAMED N Z, WEI G, RIZK M L. A systematic review of renal function estimation equations [J]. Current Pharmacology Reports,2019,5(5):359-376.
- [20] 宁利群,徐月英,徐放,等. 四季穴位贴敷治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病 44 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(7):3-5.