

· 文献研究 ·

中药治疗膝骨关节炎临床疗效和安全性的系统评价

唐萌芽, 翁祝承, 邵利芳

(浙江省富阳市中医骨伤医院, 浙江 富阳 311400)

摘要 目的:系统评价中药治疗膝骨关节炎的临床疗效和安全性。**方法:**运用计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库 2000 年 1 月至 2012 年 9 月收录的国内公开发表的中药治疗膝骨关节炎的临床研究文献, 并进行 Meta 分析。**结果:**共检索出 590 篇相关文献, 通过筛选最终有 32 篇文献纳入研究, 涉及 2 950 例患者。纳入文献 Jadad 评分普遍不高, 最高分为 2 分; 32 篇文献均说明了基线资料具有可比性; 3 篇文献采用随机数字表进行分组, 3 篇文献按就诊顺序随机分组, 其余各篇随机方法未说明; 各篇均未描述随机分配方案的隐藏方法; 1 篇文献采用单盲, 1 篇文献采用双盲, 其余各篇均未描述盲法; 各篇均未描述病例失访或退出情况。对 32 篇文献进行合并分析显示, 治疗组和对照组的有效率分别为 64.01% 和 43.96%, 治疗组的临床疗效优于对照组 ($Z=6.850, P=0.000$), 比数比 = 2.35, 95% 可信区间为 1.84 ~ 3.01。20 篇文献提及对用药安全性的观察, 其中 15 篇文献记录了患者用药后不良反应发生情况。治疗组不良反应发生率低于对照组 ($Z=8.870, P=0.000$), 比数比 = 0.14, 95% 可信区间为 0.09 ~ 0.21。纳入疗效分析的 32 篇文献及纳入安全性评价的 15 篇文献的漏斗图均呈倒漏斗形, 图形两侧分布均匀, 提示纳入文献发表性偏倚不明显。**结论:**中药治疗膝骨关节炎疗效优于非甾类消炎药, 且不良反应较少。但由于纳入的文献在方法学上存在问题, Meta 分析得出的结论有一定的局限性, 中药治疗膝骨关节炎的疗效和安全性还需要大样本、多中心、随机双盲的临床对照试验来进一步验证。

关键词 骨关节炎, 膝 中草药 消炎药, 非甾类 Meta 分析

Systematic review on the clinical curative effects and safety of traditional chinese medicine in the treatment of knee osteoarthritis Tang Mengya*, Weng Zhucheng, Shao Lifang. * Fuyang TCM Orthopedic-Traumatological Hospital, Fuyang 311400, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To review systematically the clinical curative effects and safety of traditional chinese medicine in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** All the clinical research articles about traditional Chinese medicine for KOA included from January 2000 to September 2012 were retrieved from China national knowledge internet, Wanfang Database and Vip Database through computer, and then a meta-analysis was conducted. **Results:** Search terms yielded 590 articles and 32 articles (2 950 patients) were included in the final analysis. The Jadad scores of included articles were not high in general, and the highest score was two points. Comparable baseline data were demonstrated in all of the 32 articles. The random digits table was used for grouping in three articles, and randomization was performed according to the visit sequence in 3 articles, and the method of randomization was not mentioned in the other article. The hiding method for randomization was not described in all of the articles. Single blind was used in one article, double-blind was used in another article, and the blind method were not mentioned in other articles. The cases lost to follow-up and the cases dropped out of the study were not described in each article. Data from 32 articles were pooled and analyzed, and the results showed that the effective rate of treatment group and control group were 64.01% and 43.96% respectively, and the treatment group surpassed the control group in clinical curative effect ($Z=6.850, P=0.000$; odd ratio, 2.35; 95% Confidence Interval 1.84 to 3.01). Observations on the safety of medication were mentioned in 20 articles, 15 of which recorded the adverse drug reaction. The incidence rate of adverse reaction of treatment group was lower than that of control group ($Z=8.870, P=0.000$; odd ratio 0.14; 95% Confidence Interval 0.09 to 0.21). Funnel plots were inverted and symmetrical in 32 articles which involved the curative effect analysis and in 15 articles which involved the safety evaluation, and it indicated that the publication bias was not obvious. **Conclusion:** The traditional chinese medicine surpassed the non-steroidal anti-inflammatory agents in the clinical curative effects and in the incidence rate of adverse reactions. However, the included articles have problems in the method of research, so the conclusion based on meta analysis is limited. The clinical curative effects and safety of traditional chinese medicine in the treatment of KOA need to be further verified by large sample, multicenter, randomized, controlled, double-blind trails.

Key words Osteoarthritis, knee; Drugs, Chinese herbal; Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Meta-analysis

骨关节炎在中老年人群中具有较高的发病率,其中膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)最为常见,可严重影响患者的生活质量^[1-3]。非甾体类消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs)是目前用于缓解 KOA 症状的首选药物。但这类药物虽可缓解 KOA 患者的疼痛症状,却无法延缓或逆转关节软骨的退变进程,且不良反应较多^[4],不宜于长期服用。近年来,中药治疗 KOA 的相关文献不断涌现,笔者通过文献分析,对中药治疗 KOA 的临床疗效和安全性进行系统评价,为临床应用提供依据。

1 临床资料

1.1 研究对象 2000 年 1 月至 2012 年 9 月国内公开发表的中药治疗 KOA 的临床研究文献。

1.2 纳入标准 ①国内公开发表的随机对照临床试验;②诊断标准明确,为美国风湿病学会 KOA 诊断标准^[5]或国内公认的 KOA 诊断标准;③治疗组主要干预措施为中药内服,对照组为 NSAIDs 内服。④文献语种限定为中文。

1.3 排除标准 ①回顾性研究;②治疗组干预措施虽有中药内服疗法,但研究目的并非观察中药作用的临床试验;③干预措施混杂非药物治疗方法;④重复检出或发表的文献。

2 方 法

2.1 文献检索方法 以“膝关节骨性关节炎”“膝骨性关节炎”“膝骨关节炎”“骨性关节炎”“骨关节炎”“增生性膝关节炎”“中药疗法”“中医药疗法”为关键词,运用计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库 2000 年 1 月至 2012 年 9 月收录的所有相关文献。

2.2 文献质量评价方法 由 2 名评价者独立检索并筛选文献。在参考 Jadad 量表^[6]的基础上从随机方

法、随机方案的隐藏、是否采用盲法、组间均衡性、随访情况等 5 个方面对文献质量进行评价。评价不一致的由 2 位评价者共同讨论解决。

2.3 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman5.1 统计软件进行统计分析。将文献中治疗后症状改善和功能恢复评估为治愈,治愈与显效均作为阳性结果;有效、无效均作为阴性结果。合并全部临床试验数据,采用 I2 检验对研究效应量进行异质性检验;不存在异质性时采用固定效应模型进行 Meta 分析;存在异质性时采用随机效应模型进行 Meta 分析;计算比数比(odds ratio,OR)及其 95% 可信区间(confidence intervals,CI);发表性偏倚采用漏斗图进行分析;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结 果

3.1 文献入选结果 按检索策略和资料收集方法,共检索出 590 篇相关文献,经阅读文题、摘要、全文后,排除 558 篇。文献被排除原因:干预措施有混杂因素 207 篇,对照药物为外用 NSAIDs5 篇,研究非随机对照 212 篇,未设对照组的临床报道 134 篇。通过筛选最终有 32 篇文献^[7-38]纳入研究,共涉及 2 950 例患者,详细资料见表 1。

3.2 文献质量评价结果 纳入文献 Jadad 评分普遍不高,最高分为 2 分(表 1)。①基线资料的组间均衡性:32 篇文献均说明了基线资料具有可比性。②随机方法:3^[11,26,32]篇采用随机数字表进行分组,3^[14,15,35]篇按就诊顺序随机分组,其余各篇随机方法未说明。③随机分配方案隐藏:各篇均未描述。④盲法:1 篇^[10]采用单盲,1 篇^[25]采用双盲,其余各篇均未描述。⑤失访或退出:均未描述。

表 1 纳入文献的基本特征

文献 序号	病例数(例)		治疗方法		疗程 (d)	效应指标	Jadad 评分(分)
	治疗组	对照组	治疗组	对照组			
1 ^[7]	40	40	痹祺胶囊	双氯芬酸钠缓释片	28	疗效等级、症状指数	1
2 ^[8]	104	99	痹证胶囊	非甾体胶囊	7	疗效等级	1
3 ^[9]	48	48	补肾化瘀方	扶他林片	56	疗效等级、骨关节炎指数	1
4 ^[10]	49	45	补肾活血方	芬必得胶囊	30	疗效等级	2
5 ^[11]	50	50	补肾活血方	扶他林片	28	疗效等级、膝关节功能评价	2
6 ^[12]	37	35	补肾活血方	西乐葆胶囊	28	疗效等级、膝关节日常生活活动评分	1
7 ^[13]	30	30	补肾活血健膝汤	英太青片	30	疗效等级	1

续表 1							
文献 序号	病例数(例)		治疗方法		疗程 (d)	效应指标	Jadad 评分(分)
	治疗组	对照组	治疗组	对照组			
8 ^[14]	36	32	补肾活血方	西乐葆胶囊	56	疗效等级、膝关节功能评价	2
9 ^[15]	36	38	补肾温阳方	西乐葆胶囊	56	疗效等级、膝关节功能评价	2
10 ^[16]	32	28	补肾壮骨方	美洛昔康片	35	疗效等级	1
11 ^[17]	30	30	补益肝肾汤	美洛昔康片	30	疗效等级	1
12 ^[18]	30	20	膝痹康制剂	美洛昔康片	28	疗效等级、症状指数	2
13 ^[19]	60	30	独活寄生汤	布洛芬缓释胶囊	60	疗效等级	0
14 ^[20]	40	40	附桂骨痛胶囊	芬必得胶囊	90	疗效等级、症状指数	0
15 ^[21]	126	114	骨质增生 1 号方	布洛芬缓释胶囊	30	疗效等级	1
16 ^[22]	48	35	活血通络方	扶他林缓释片	30	疗效等级	1
17 ^[23]	66	60	活血通络丸	布洛芬缓释胶囊	28	疗效等级	1
18 ^[24]	38	36	加味三痹汤	布洛芬缓释胶囊	28	疗效等级、血液检验	1
19 ^[25]	120	120	加味四物汤	美洛昔康片	42	疗效等级	2
20 ^[26]	30	30	健步关节片	扶他林片	28	疗效等级、膝关节功能评价	2
21 ^[27]	76	52	筋骨汤	氨糖美辛肠溶片	30	疗效等级	1
22 ^[28]	20	20	筋骨痛消丸	扶他林缓释片	28	疗效等级、症状指数	1
23 ^[29]	32	28	宁骨 1 号	双氯灭痛片	28	疗效等级	1
24 ^[30]	35	35	祛痹方	芬必得胶囊	28	疗效等级	1
25 ^[31]	60	58	强筋健骨丸	布洛芬缓释胶囊	15	疗效等级	1
26 ^[32]	30	30	芍甘止痛汤	戴芬胶囊	30	疗效等级、症状指数	2
27 ^[33]	40	38	温阳通络方	尼美舒利片	30	疗效等级	0
28 ^[34]	36	32	宣痹健膝汤	双氯灭痛、布洛芬缓释胶囊	15	疗效等级	1
29 ^[35]	36	30	益肾壮骨汤	塞来昔布胶囊	14	疗效等级	2
30 ^[36]	30	30	愈痹汤	扶他林缓释片	60	疗效等级、关节液检验	1
31 ^[37]	56	50	补肾活血方	美洛昔康片	30	疗效等级	1
32 ^[38]	43	43	活络方	消炎痛片、布洛芬缓释胶囊	60	疗效等级	0

3.3 疗效分析结果 32 篇文献研究结果具有异质性($I^2=55\%$, $P=0.000$),采用随机效应模型;治疗组和对照组的有效率分别为 64.01% 和 43.96%,治疗组疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z=6.850$, $P=0.000$), $OR=2.35$,95% CI 为 1.84~3.01(图 1)。

3.4 不良反应分析结果 20 篇文献提及对用药安全性的观察,其中 15 篇文献^[7,11,13,16-17,19,21,24-26,28,30,32,36-37]记录了患者用药后不良反应发生情况。治疗组出现不良反应 22 例:胃肠道不适 16 例,皮肤过敏 2 例,头晕 2 例,头痛 2 例。对照组出现不良反应 133 例:胃肠道不适 88 例,皮肤过敏 6 例;头晕 7 例,头痛 1 例,消化

道出血 2 例,血清转氨酶升高 1 例,未列明具体不良反应 28 例。15 篇文献研究结果无异质性($I^2=2\%$, $P=0.420$),采用固定效应模型,治疗组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($Z=8.870$, $P=0.000$), $OR=0.14$,95% CI 为 0.09~0.21(图 2)。

3.5 漏斗图分析结果 根据疗效等级指标及不良反应发生率,以 OR 为 X 轴, OR 对数值的标准误为 Y 轴,完成漏斗图。纳入疗效分析的 32 篇文献及纳入安全性评价的 15 篇文献的漏斗图均呈倒漏斗形,图形两侧分布均匀,提示纳入文献的发表性偏倚不明显(图 3)。

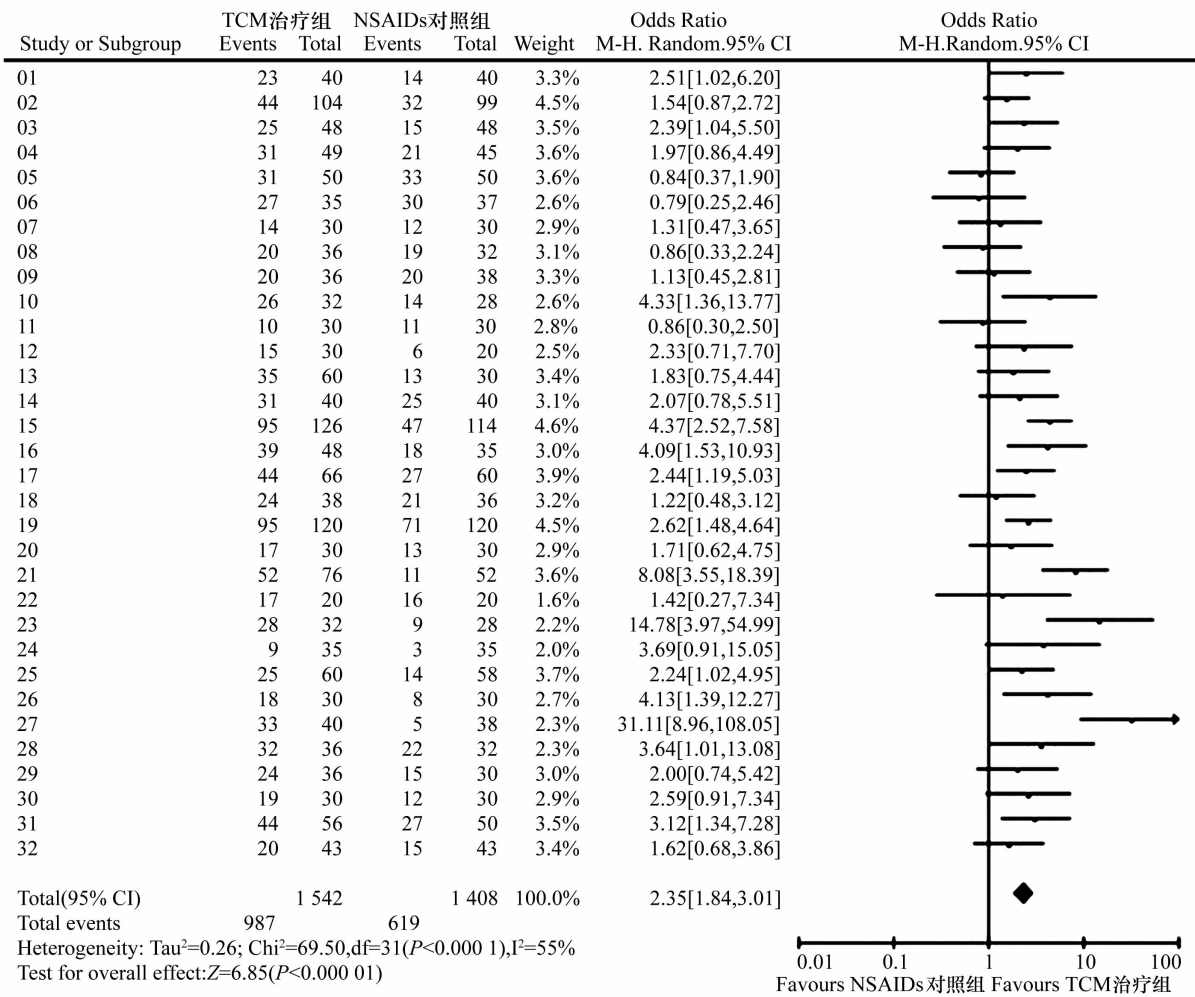


图 1 纳入合并分析的 32 篇文献中治疗组与对照组的临床疗效比较

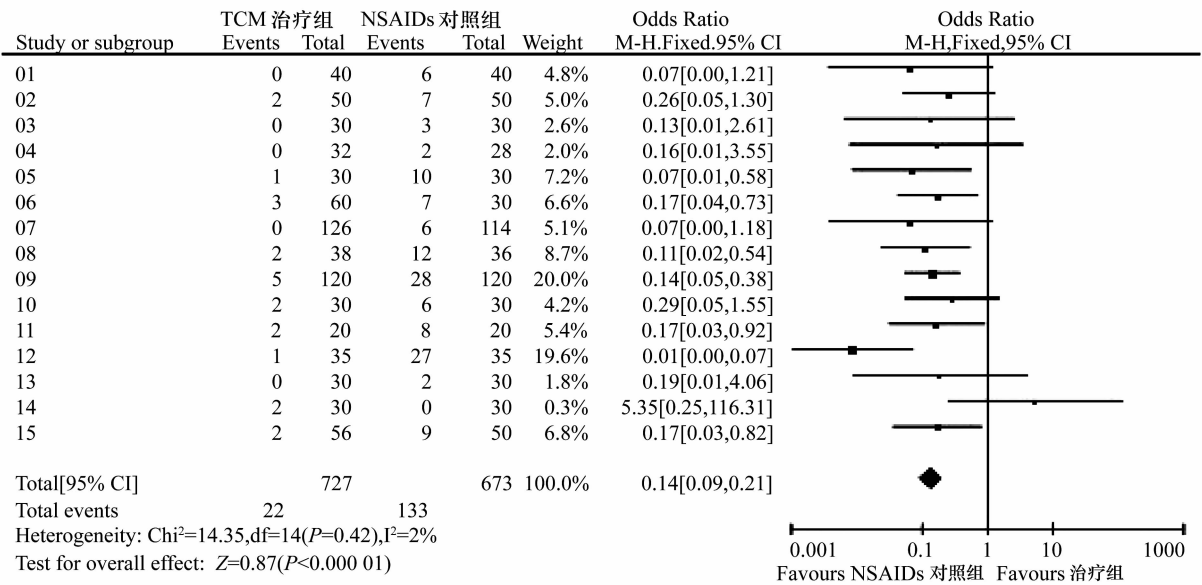


图 2 15 篇记录不良反应的文献中治疗组与对照组不良反应发生率比较

4 讨论

总体而言,纳入合并分析的 32 篇文献的方法学质量偏低,Jadad 评分都低于 3 分,主要表现为:①随

机化方法运用不佳。32 篇文献中仅 3 篇提到应用随机数字表进行分组,但未具体描述随机分配方案的隐藏方法;3 篇采用按就诊顺序随机分组的方法,未能

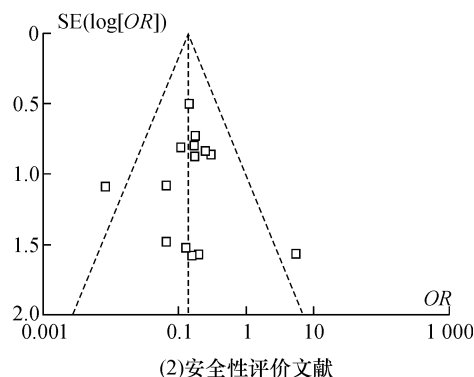
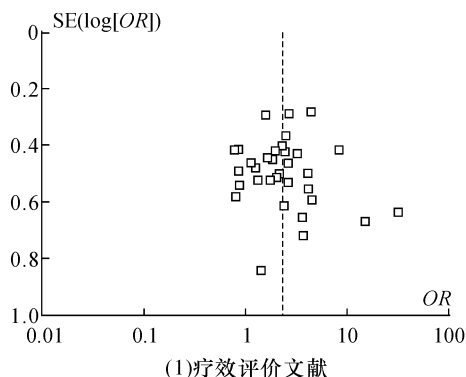


图 3 漏斗图分析

完全遵守随机分组的原则;其他仅提到“随机”2 字,未提及具体应用的随机方法。临床试验有很多混杂、偏倚因素,高质量的随机方法可最大限度地平衡组间的基本情况、消除偏倚因素,提高统计检验效能和结果的可信度。②盲法缺失。32 篇文献中仅有 1 篇文献提及双盲,1 篇文献采用单盲,这可能与对照组的药物及其剂型特点有一定关系。由于文献的疗效判断标准并非完全一致,盲法缺失的疗效评价结果主观性较强,尤其当评价的指标为疼痛、肿胀、关节活动度变化等时。③随访、失访情况缺失:32 篇文献均未描述随访、失访情况。被评价文献方法学上的这些缺陷,严重影响了其结果的可信度。

为了避免主观因素对疗效评价结果的影响,笔者在文献分析时对原研究中治疗后的效应指标进行了重新判定,经 Meta 分析结果显示,中药治疗 KOA 的疗效优于 NSAIDs。然而,所纳入的文献多集中于治疗后即刻或近期疗效评价,仅黄海振等^[12]对治疗后 10 周患者膝关节日常生活活动能力进行了评价。由于资料较少,尚不能确定中药治疗 KOA 的远期疗效是否优于 NSAIDs。应森林等^[29]的研究表明,对于病情较重的 KOA,中药的疗效与 NSAIDs 相比无明显差异,且病情越重疗效越差。但该文献中纳入病例仅 60 例,所得结论的可信度不高。

本研究结果表明,中药治疗 KOA 疗效优于 NSAIDs,且不良反应较少。但由于纳入的文献在方法学上存在问题,Meta 分析得出的结论有一定的局限性,中药治疗 KOA 的疗效和安全性还需要大样本、多中心、随机双盲的临床对照试验来进一步验证。

5 参考文献

[1] 刘献祥. 中医药治疗膝骨性关节炎的研究现状[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 3-7.
[2] 施桂英. 关节炎概要[M]. 北京: 中国医药科技出版社,

2000; 327.
[3] 郑广成, 郑海伟, 张国辉, 等. 玻璃酸钠关节腔注射配合小针刀松解治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 15-17.
[4] Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy[J]. Am J Med, 1998, 105(1B): 31S-38S.
[5] 中华医学会. 临床诊疗指南: 风湿病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 18.
[6] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
[7] 刘维, 薛斌. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(7): 1254.
[8] 陆曙华. 痹证胶囊治疗膝骨关节炎 104 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2005, 21(9): 527.
[9] 李忠伟. 补肾化瘀方治疗膝骨关节炎 48 例[J]. 陕西中医, 2010, 31(9): 1161-1162.
[10] 陈远林, 邱仁斌, 沈瑞子, 等. 补肾活血法治疗膝骨关节炎 49 例临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2005, 11(14): 114-115.
[11] 杨少锋. 补肾活血法治疗膝骨关节炎 50 例临床观察[J]. 中医药导报, 2008, 14(5): 47-48.
[12] 黄海振, 陈希, 张志海. 补肾活血方治疗膝骨关节炎 35 例[J]. 湖南中医杂志, 2008, 24(5): 46-48.
[13] 李煜明. 补肾活血健膝汤治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 中国厂矿医学, 2005, 18(6): 552.
[14] 李念虎. 补肾活血中药治疗早中期膝骨性关节炎临床观察[J]. 中医正骨, 2006, 18(10): 11-13.
[15] 文昌义. 补肾温阳法治疗早中期膝骨性关节炎[J]. 光明中医, 2010, 25(7): 1213-1214.
[16] 黄柏强. 补肾壮骨方治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(11): 38-39.
[17] 陶娟. 补益肝肾法治膝骨关节炎 30 例[J]. 四川中医, 2007, 25(1): 80-81.

- [18] 惠仍华,孟祥奇,姜宏.从痰湿瘀论治膝骨性关节炎的临床观察[J].中医正骨,2007,19(2):12-13.
- [19] 甘小明.独活寄生汤加减治疗膝关节骨性关节炎 60 例[J].湖南中医杂志,2010,26(2):61-62.
- [20] 郭会卿.附桂骨痛胶囊治疗膝关节骨性关节炎疗效观察[J].中成药,2007,29(2):173-174.
- [21] 王新卫.骨质增生 1 号治疗膝骨性关节炎 126 例[J].陕西中医,2005,26(4):333-334.
- [22] 陈一凡.活血通络方治疗膝骨性关节炎临床观察[J].内蒙古中医药,2004,23(4):3-4.
- [23] 张长彪,关新红.活血通络丸治疗膝骨性关节炎 66 例[J].甘肃中医学院学报,2010,27(4):43-44.
- [24] 孟博达.加味三痹汤治疗骨关节炎 38 例[J].陕西中医,2003,24(12):1069-1071.
- [25] 谭本前,何晓华,凌云.加味四物汤治疗骨性关节炎的临床疗效观察[J].广东医学,2011,32(6):799-800.
- [26] 章林.健步关节片治疗膝关节骨性关节炎 30 例小结[J].湖南中医药导报,2004,10(7):53-54.
- [27] 刘亮.筋骨汤治疗膝骨性关节炎 76 例[J].福建中医药,2002,33(6):22.
- [28] 毛国庆.筋骨痛消丸治疗膝关节骨性关节炎临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(1):31-32.
- [29] 应森林,孟静岩,李彦.宁骨 1 号治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J].天津中医药,2006,23(2):121-122.
- [30] 陈本华.祛痹方治疗骨关节炎 35 例临床观察[J].福建中医药,2002,33(1):13-14.
- [31] 党建军,刘敏,张久红.强筋健骨丸治疗骨关节炎 60 例[J].陕西中医,2003,24(9):801-802.
- [32] 程国杰,吕发明,阿布都热合曼,等.柔筋补脾法治疗膝关节骨性关节炎临床研究[J].中医正骨,2005,17(10):25-26.
- [33] 黄龙才.温阳通络方治疗膝骨性关节炎 40 例[J].湖南中医杂志,2011,27(3):80-81.
- [34] 任敬丽,武洁,靳新立,等.宣痹健膝汤治疗增生性膝关节炎 36 例[J].光明中医,2010,25(1):54-55.
- [35] 袁赞.益肾壮骨汤配合熏洗治疗膝关节骨性关节炎 36 例[J].湖南中医杂志,2010,26(2):65-66.
- [36] 李国德.愈痹汤治疗膝关节骨性关节炎 30 例[J].湖南中医杂志,2010,26(4):50-51.
- [37] 阚卫兵,姜玉祥.自拟补肾活血方治疗膝骨关节炎疗效观察[J].广西中医药,2006,29(5):18-19.
- [38] 尹相锋,刘德玉.自拟活络汤治疗膝关节骨性关节炎 43 例[J].吉林中医药,2008,28(10):745-746.

(2012-11-11 收稿 2014-01-09 修回)