

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.15.026

“冬病夏治”穴位贴敷疗法治疗儿童哮喘随机对照试验的系统综述

陈薇,冯雪,方赛男

(北京中医药大学循证医学中心,北京 100029)

[摘要] **目的** 系统地评价“冬病夏治”穴位贴敷疗法治疗儿童哮喘的疗效和安全性。**方法** 系统全面地检索国内外相关数据库,检索日期截止至 2017 年 2 月,纳入“冬病夏治”穴位贴敷联合糖皮质激素与糖皮质激素比较的随机对照试验。对纳入的试验进行方法学质量评价,对疗效进行综合分析。**结果** 共计纳入 3 项研究,146 名儿童哮喘患者,纳入研究中“冬病夏治”穴位贴敷的药物成分及穴位各不相同。纳入的研究方法学质量较差。研究结果显示,“冬病夏治”穴位贴敷在降低哮喘急性发作次数、改善哮喘患儿症状、提高肺功能等方面可能存在优势。**结论** 与糖皮质激素治疗相比,“冬病夏治”穴位贴敷疗法在治疗儿童哮喘可能存在优势。

[关键词] 哮喘;穴,肺愈;冬病夏治;穴位敷贴;小儿哮喘;随机对照试验;系统综述

[中图分类号] R246.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)15-2094-04

"Treating winter diseases in summer" acupoint application therapy for the treatment of asthma in children: a systematic review of randomized controlled trials

Chen Wei, Feng Xue, Fang Sainan

(Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the curative effect and safety of "treating winter diseases in summer" acupoint application therapy for asthma in children. **Methods** The domestic and international databases were retrieved till Feb 2017. The randomized controlled trials about treatment of "treating winter diseases in summer" acupoint application therapy for children with asthma were identified. The methodology quality of included trials was assessed. **Results** A total of 3 RCT involving 146 patients were included. The compositions of Chinese medicines and acupuncture points used were quite diverse, which inhibited us to conduct meta-analysis. The methodological quality of included RCT was generally lower. The results showed that "treating winter diseases in summer" acupoint application therapy might have advantage in reducing asthma acute attack times and improving clinical symptoms and respiratory function. **Conclusion** "treating winter diseases in summer" acupoint sticking therapy for asthma in children may have some advantages, however, due to the lack of a number of trials and poor methodology quality, the claimed benefits of "treating winter diseases in summer" acupoint sticking therapy for for children with asthma are inconclusive; more rigorous studies are warranted to support clinical practice.

[Key words] asthma; point BL13; treating winter diseases in summer; acupoint application therapy; childhood asthma; randomized controlled trials; systematic review

哮喘是儿科常见的慢性疾病,是由多种细胞,包括炎性细胞、气道结构细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致易感个体气道高反应性,当接触物理、化学、生物等刺激因素时,发生广泛多变的可逆性气流受限,从而引起反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状^[1]。全球范围内,儿童哮喘的病死率为 0~0.7/10 万人^[2]。目前,对于儿童哮喘的治疗,根据 GINA 指南 2016 版,主要推荐的是吸入性糖皮质激素^[3],但是这些药物存在很多不良反应,如口咽不良反应^[4]。

中医治疗哮喘有很长的历史,中医认为“哮”和“喘”是两种病证,“哮”为肺气宣降失常,引动停积之痰,而致痰鸣如吼,气息喘促;“喘”是由于外感或内伤导致肺失宣降,肺气上逆或气无所主肾失摄纳以致呼吸困难,甚至张口抬肩,鼻翼煽动,不能平卧为临床病证,但是哮必兼喘,故统称为哮喘。中医自古就有“冬病夏治”的理论,《黄帝内经·素问·四气调神大论篇》:“所以圣人春夏养阳,秋冬养阴,以从其根,故与万物沉浮于生长之门”。夏季人体阳气旺盛,此时治疗虚寒性疾病效果较好。证属肺脾气虚、脾肾阳虚的哮喘易在冬季发作,夏季缓解,利用夏季人体阳气旺盛哮喘症状缓解的时机治疗哮喘可以

培补摄纳达到“养阳”的目的。穴位贴敷作为传统的中医疗法,具有特别的优势,可以发挥药物和经络穴位的双重作用。目前,“冬病夏治”穴位贴敷疗法治疗儿童哮喘在临床上应用普遍。有基础研究表明,穴位贴敷治疗哮喘可能的作用机制是:通过调节转录因子的表达,改变外周血辅助性 T 细胞(Th)0 细胞分化方向,影响特征性细胞因子的分泌,纠正 Th1/Th2 比例失衡,控制哮喘气道炎症^[5],或者通过树突状细胞的表达,从而抑制肺内炎症^[6]。但是,目前“冬病夏治”穴位贴敷治疗儿童哮喘的疗效,并未得到国际公认。本系统综述的目的就是评价“冬病夏治”穴位贴敷疗法对儿童哮喘的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索的中文数据库包括:中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)。外文数据库包括:美国国立医学图书馆(PubMed)、Cochrane 图书馆、Cochrane CENTRAL 数据库(The Cochrane Central Register of Controlled Trials)。检索的起止日期为各个数据库建库起到 2017 年 2 月。中文的检索词包括腧穴敷贴、穴位敷贴、腧穴贴敷、穴位贴

敷、三伏贴、伏九贴、肚脐贴、敷脐疗法、足心疗法、脚心疗法、涌泉疗法、天灸、自灸、小儿哮喘、儿童哮喘, 英文的检索词包括 asthma, point application, acupoint application, acupoints sticking, acupuncture point paste 等。文献的发表类型及语种不限。

1.2 纳入标准 (1) 试验类型: 随机对照试验 (RCT), 排除半随机对照试验; (2) 研究对象: 儿童哮喘患者 (稳定期或缓解期)。根据 GINA 指南 2016 版对不同年龄哮喘患儿治疗措施的分类, 本文把儿童哮喘年龄限定为 0~12 岁^[3], 未对性别进行限定; (3) 干预措施: 治疗组为“冬病夏治”穴位贴敷合并糖皮质激素治疗, 治疗时间定为夏三伏天; (4) 对照措施: 对照组为糖皮质激素; (5) 结局指标: 主要结局指标为哮喘的急性发作次数、临床症状改善情况、活动受限情况、情感功能 (采用国际公认的儿科哮喘评价量表 PAQLQ 评价); 次要结局指标为肺功能、炎症因子及不良事件。考虑到“冬病夏治”理论的特殊性, 本研究要求随访时间必须大于或等于 6 个月。

1.3 方法学质量评价标准 方法学质量评价采用 Cochrane 协作网评价标准^[7], 评价内容为: 随机序列的产生, 随机隐匿, 研究者和受试者的盲法, 统计分析和结局评价者的盲法, 结局数据的完整性和选择性报道结局。纳入的研究根据方法学质量评价为“高偏倚风险”“偏倚风险不确定”“低偏倚风险”。

1.4 资料的筛选、提取与分析

1.4.1 资料的筛选和提取 由两名研究人员根据纳入标准独立进行筛选资料, 并对资料进行提取。两名研究人员提取结果相互核对, 并对于在资料筛选及提取过程中出现的不一致情况进行讨论。提取的资料主要包括: 研究方法, 随机分组方法, 随机隐匿, 样本量, 各组的病例数, 年龄, 性别, 病情, 诊断标准, 是否实行盲法, 施盲对象, 试验组和对照组干预措施, 疗程, 随访, 结局和不良事件等。

1.4.2 资料分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 分析软件进行分析。对于研究对象、干预措施、对照措施和结局指标相似的研究, 采用 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 表示, 计量资料采用权重的标准差 (WMD) 表示, 并标明 95%CI。异质性分析采用 I^2 检验, 当试验存在显著异质性 ($I^2 \geq 50\%$, $P < 0.1$) 时采用随机效应模型, 反之采用固定效应模型进行资料的合并, 对于不能合并的资料采用定性描述。

2 结 果

2.1 纳入文献流程 初步检索文献 950 篇, 排除重复文献 351 篇。经阅读题目和摘要, 排除不符合纳入标准的文献 382 篇, 剩余 217 篇阅读全文后排除 214 篇。文献检索流程及排除理由见图 1。

2.2 纳入研究的特征 本研究共纳入 3 项 RCT^[8-10], 共计 146 例儿童哮喘患者, 纳入文献的具体特征见表 1。平均样本量为 49 例 (26~80 例), 没有研究报道样本量估算方法。纳入

患者年龄为 2~12 岁, 病程为 3 个月至 4 年。对于诊断标准, 1 项研究^[8]采用了中医诊断标准 (中医中华中医药学会儿科分会/小儿哮喘中医诊疗指南, 2004); 1 项研究^[9]同时采用了西医和中医诊断标准 (全国儿科哮喘防治协作组/儿童哮喘防治常规 1998 版及国家中医药管理局/中医病证诊断疗效标准, 1994); 1 项研究^[10]采用了国际诊断标准和中医诊断标准 (GINA 方案 II 2006 版及国家中医药管理局/中医病证诊断疗效标准, 1994)。

3 项 RCT 的干预措施均为“冬病夏治”穴位贴敷联合糖皮质激素治疗, 但是贴敷的中药组成成分、穴位选择及贴敷时间各不相同 (表 1)。各项研究的治疗时间亦不同, 2 项研究^[8,10]只进行了一个疗程的穴位贴敷 (1 个三伏天为 1 个疗程), 1 项研究^[9]连续进行了 2 个疗程的穴位贴敷。纳入研究的对照措施包括: 吸入性糖皮质激素单独或联合使用抗炎/抗过敏治疗 (β 受体激动剂、糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂和过敏介质阻释剂), 见表 1。

纳入研究的结局指标包括: 哮喘的急性发作次数、总体症状改善率、总体症状综合积分、单一症状改善情况、肺功能指标和炎症因子。没有研究报道活动受限情况、情感功能, 3 项 RCT 的随访时间分别是 6 个月^[8]和 1 年^[9-10]。2 项 RCT^[8,10]监测了不良反应的发生, 其中 1 项 RCT^[8]没有不良反应发生, 另 1 项 RCT^[10]报道在贴敷组有两例患儿出现敷贴位置局部红肿。

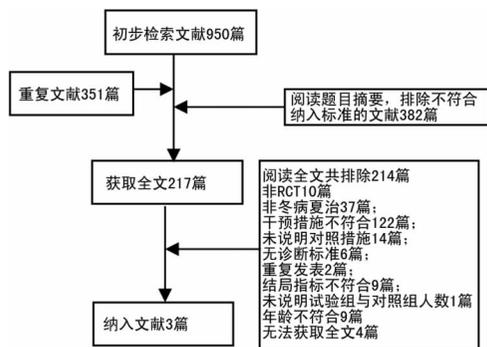


图 1 文献筛选流程图

2.3 纳入研究的方法学质量评价 所有 RCT 均只提及随机分组, 但未具体报道随机序列的产生方法、随机隐匿及盲法; 没有研究报道失访情况, 及是否采用了意向性治疗分析; 对于选择性报道结局, 根据“冬病夏治”的理论, 本研究认为观察期内哮喘的急性发作次数是主要结局指标, 但是有两项研究^[8-9]没有报道这一结局, 因此本研究认为存在选择性结局报道偏倚。根据 Cochrane 协作网推荐的评价方法, 各项研究均属于高偏倚风险, 见图 2。

表 1 纳入 RCT 的特征信息表

研究编号	样本量(男/女)		年龄(岁)		中药组成	穴位	贴敷时间	观察期
	试验组	对照组	试验组	对照组				
罗小坚 2015 ^[8]	40(25/15)	40(24/16)	3.6±1.2	4.3±1.7	哮喘三伏贴(白芥子、麻黄、檀香)	大椎、定喘、肺俞、脾俞、肾俞	入伏后 3 d, 24 h/d, 共 3 d	6 个月
邓丽莎 2003 ^[9]	13(未报道)	13(未报道)	4~6	4~6	代温灸膏(成分不明)	双侧定喘、肺俞、脾俞、肾俞	三伏入伏当天, 2 h/d, 共 3 d	1 年
赵娟 2015 ^[10]	20(未报道)	20(未报道)	2~12	2~12	白芥子、生蜜	肺俞	三伏入伏当天, 0.5~2.0 h/d, 共 3 d	1 年

表 2 纳入研究穴位贴敷治疗小儿哮喘的疗效

研究编号	结局指标	试验组	对照组	相对获益(95%CI)
罗小坚 2015 ^[8]	总体症状改善率	中药穴位贴敷+吸入性糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、过敏介质阻释剂	吸入性糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、过敏介质阻释剂	RR 1.28[1.03,1.57] ^a
	咳嗽消失时间			WMD -13.16[-17.58,-8.74] ^a
	喘憋消失时间			WMD -12.94[-16.86,-9.02] ^a
	哮鸣音消失时间			WMD -24.44[-28.77,-20.11] ^a
	白细胞介素 4 炎症因子			WMD -4.70[-10.11,0.71]
	干扰素 γ 炎症因子			WMD 4.30[0.30,8.30] ^a
邓丽莎 2003 ^[9]	症状综合积分	中药穴位贴敷+吸入性糖皮质激素、 β 受体激动剂	吸入性糖皮质激素、 β 受体激动剂	WMD -0.77[-1.44,-0.10] ^a
	最大呼气流量昼夜波动率(PEF)预测值			WMD 1.30[-3.44,6.04]
	PEF 变异率			WMD -11.92[-17.38,-6.46] ^a
赵娟 2015 ^[10]	急性发作次数	中药穴位贴敷+吸入性糖皮质激素	吸入性糖皮质激素	WMD -1.80[-2.85,-0.75] ^a

^a: 试验组疗效优于对照组。

2.4 “冬病夏治”穴位贴敷的疗效评价 由于 3 项研究中穴位贴敷采用的中药组成成分、贴敷穴位的选择、及治疗时间均不同,无法进行 Meta 分析,只能定性描述。具体效应值见表 2。

2.4.3 总体症状综合积分 1 项 RCT^[9] 结果表明,在改善总体症状综合积分方面,代温灸膏联合糖皮质激素及 β 受体激动剂由优于糖皮质激素及 β 受体激动剂。

2.4.4 单一症状缓解情况 1 项 RCT^[8] 结果表明,在缩短咳嗽、喘憋、哮鸣音消失时间等单一症状方面,咳喘三伏贴联合糖皮质激素及抗炎抗过敏常规治疗优于糖皮质激素联合常规治疗。

2.4.5 肺功能 1 项 RCT^[9] 显示在改善远期的 PEF 变异率方面(2 年),代温灸膏联合糖皮质激素及 β 受体激动剂由优于糖皮质激素及 β 受体激动剂。

2.4.6 炎症因子 1 项 RCT^[8] 结果显示在改善炎症因子方面,咳喘三伏贴联合糖皮质激素及抗炎抗过敏常规治疗优于糖皮质激素联合常规治疗。

2.5 不良反应 2 项 RCT^[8,10] 监测了不良反应的发生。其中 1 项 RCT^[8] 没有不良反应发生,另一项 RCT^[10] 报道在贴敷组有两名患儿出现敷贴位置局部红肿。

3 讨论

本系统综述结果表明,“冬病夏治”穴位贴敷联合吸入性糖皮质激素疗法在减少急性发作次数、改善哮喘患儿症状、提高肺功能等方面可能存在优势,但是由于纳入研究的 RCT 数量较少,且方法学质量较差,尚不能得出肯定的结论,还缺乏强有力的证据对任何一种“冬病夏治”穴位贴敷法进行推荐。

本研究纳入的试验方法学质量较差,导致结果的真实性较差。(1)所有 RCT 均没有报道所用的随机分组方法,也没有一项研究采用随机隐匿。未采用随机分配方案的隐匿有可能会使随机序列被事先知晓,从而出现选择性偏倚。有研究表明,一般情况下,与充分使用随机隐匿的临床试验结果相比,不充分随机隐匿或者随机隐匿方案不清楚的临床试验结果往往会夸大 37% 的效应估计值^[11]。(2)纳入的 RCT 都没有报道盲法,由于干预措施和对照措施剂型不同,对研究者和受试者施盲具有难度,但是,对于总体症状改善率这种容易受到主观因素影响的结局指标,可以考虑对统计分析和结局评价人员施盲。(3)众所周知,由于临床试验本身的特点,在试验过程中,会不可避免出现患者的退出或失访,为了确保研究的质量,报

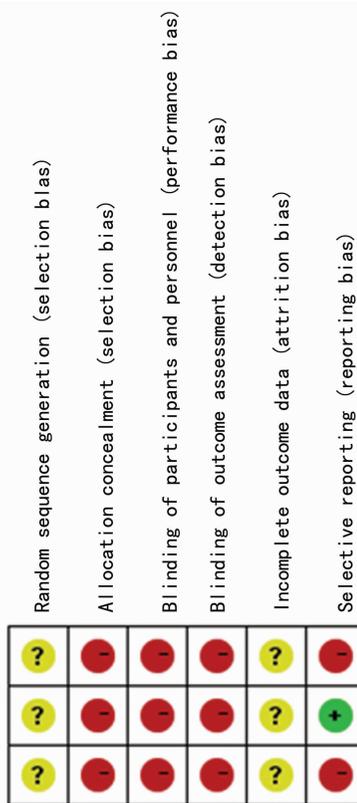


图 2 偏倚风险图

2.4.1 哮喘的急性发作次数 1 项 RCT^[10] 结果表明自制的“冬病夏治”穴位贴敷联合吸入性糖皮质激素相对于吸入性糖皮质激素在降低哮喘急性发作次数方面具有优势。

2.4.2 总体症状改善率 1 项 RCT^[8] 结果表明,在总体症状改善率方面,咳喘三伏贴联合糖皮质激素及抗炎抗过敏常规治疗优于糖皮质激素联合常规治疗。

道退出失访的例数并进行意向治疗 (ITT) 分析是十分重要的。这是因为随机分组结束后, 改变组间的病例 (增加或删减) 会破坏研究开始时由随机分组带来的组间基线平衡, 进而影响研究结果真实性。由于“冬病夏治”理论的特殊性, 所有的研究至少需要随访 6 个月以上。在纳入研究中, 其报道的随访期 6 个月至 1 年不等, 本研究认为如此长的随访期难以避免失访, 但并没有研究报道失访情况。(4) 基于“冬病夏治”的理论, 本研究选择哮喘发作次数作为主要结局, 然而只有 1 篇研究报道了此结局, 本研究认为可能存在选择性结局报道。

本研究也发现“冬病夏治”穴位贴敷疗法的临床应用性较差。这主要是由于研究对于干预措施报道过于简略, 不规范造成的。纳入的研究中, 有 1 项^[9]没有报道贴敷所用药物的具体成分, 另外两项研究^[8-9]未报道贴敷所用药物成分比例及剂量, 两项研究未报道穴位是单侧还是双侧^[8-10]。临床试验的报道: CONSORT 声明细则建议, 对于草药的报道, 应该包括药物的名称、来源、部位、类型、鉴定方法、贮存地、剂量、疗程等^[12]; 对于穴位的报道应该参考针刺临床试验干预措施报道标准 STRICTA 报道指南^[13], 包括穴位名称, 单侧或者双侧, 如无标准名称则说明位置等。将来的研究应该参考国际报道规范对研究结果进行报道, 以提高结果的临床应用性。

“冬病夏治”穴位贴敷中医传统疗法, 具有较久的临床应用历史, 发表的文献数量也很多。但是, 在文献筛选的过程, 本研究发现有大量的文献由于不符合纳入标准被排除, 这导致了大量的研究资源浪费。排除的理由主要是研究方法不合理, 比如, 根据 GINA 指南 2016 版^[3], 大于 12 岁的青少年与 6~11 岁儿童的治疗方案是不同的。而大量的研究并未对“儿童哮喘”的年龄进行明确定义。建议以后研究对于患者的纳入标准应明确年龄界限。在干预措施设定上, 由于哮喘患者需要长期使用吸入性糖皮质激素治疗, 因此“冬病夏治”穴位贴敷需要联合应用糖皮质激素治疗, 而不能单独使用, 在随访时间上也至少要求 6 个月以上。但是很多的 RCT 并没有把糖皮质激素作为基础治疗, 随访时间也较短。最后, 本研究发现纳入的研究在疗效评定上缺乏统一的标准, 没有研究采用国际公认的儿童哮喘结局标准, 而采用了诸如有效、显效和无效的综合疗效评价指标, 不能具体体现中医治疗的特点, 也影响了对症状疗效指标的提取和对疗效的推断。

本研究建议将来的“冬病夏治”穴位贴敷疗效评价的 RCT 应该注重研究设计并严格按照国际公认的报道规范进行报道。比如, 详细报道随机序列的产生方法, 随机隐匿方法, 盲法, 失访及意向性分析; 根据报道规范报道诊断纳入、排除标准, 采用国际公认有效的治疗方式作为阳性对照, 结局指标也应该采用国际公认的疗效评价指标。目前国际上关于儿童哮喘的疗效研究多采用儿科哮喘评价量表评价结局。由于现代医学模式的转变, 健康不仅仅是一些客观指标, 患者的主观感受也同样重要; 健康也不仅仅是生理方面的健康, 它包含了生理、心理、精神、社会等诸多方面, 所以与生存质量相关的量表也应更广泛地应用于疾病的疗效评价中。“冬病夏治”穴位贴敷作为一种未病先防的治疗方法, 它的随访非常重要, 建议以后的研究要对随访进行报道, 以评价“冬病夏治”穴位贴敷的远期疗效。儿童作为一个特殊的群体, 在治疗当中服药的依从性可能更差, 穴位贴敷与服药、针灸等相比具有一定的优势, 所以它的安全性亟待进一步的研究。

在检索过程中, 本研究发现有 1 篇中药穴位敷贴治疗儿童哮喘的 Meta 分析^[14]已经发表, 但是前者的检索时间范围很短

(仅为 2002—2006 年), 且检索的数据库也不全面 (仅重庆维普中文科技期刊数据库 1 个), 并且未明确检索策略, 因此得到的文献并不全面。纳入的研究未明确对照措施, 结局指标也仅为总体症状改善率。本系统综述的纳入、排除标准更为严格, 检索更全面, 质量分析及结果综合评价也更科学, 因此结论更为可靠。

总之, 根据本研究的结果, 并不能确切证明“冬病夏治”穴位贴敷疗法对于儿童哮喘的疗效, 对于“冬病夏治”穴位贴敷在临床上的推广还需严格设计的临床试验进一步证明。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2009, 24(1): 20-22.
- [2] Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(11): 1269-1278.
- [3] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. [2017-2-6]. <http://ginasthma.org>.
- [4] Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, et al. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2008 (4): CD003135.
- [5] 顾文, 周春祥, 燕艳. 穴位敷贴对过敏性哮喘豚鼠 Th/Th2 失衡的免疫调节效应[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1689-1691.
- [6] 王丽新, 喻晓, 石克华. 穴位敷贴对哮喘大鼠肺脏树突状细胞表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(8): 74.
- [7] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0. 2 [EB/OL]. [2017-03-18]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [8] 罗小坚. 咳喘三伏贴治疗小儿哮喘临床研究[J]. 中临床临床杂志, 2015, 7(22): 98-99.
- [9] 邓丽莎, 曾莺. 代温灸膏天灸对哮喘儿童肺通气功能的调整作用[J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(2): 127-130.
- [10] 赵娟, 周甜甜. 自制中药膏三伏天穴位贴敷防治缓解期小儿哮喘临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(7): 975-976.
- [11] Schulz KF. Assessing allocation concealment and blinding in randomised controlled trials: why bother? [J]. Equine Vet J, 2005, 37(5): 394-395.
- [12] Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, et al. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement [J]. Ann Intern Med, 2006, 44(5): 364-367.
- [13] MacPherson H, White A, Cummings M, et al. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: the STRICTA recommendations [J]. J Altern Complement Med, 2002, 8(1): 85-89.
- [14] 余艳兰. 中药穴位敷贴治疗儿童哮喘的 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2010, 16(6): 139-141.