

·循证医学· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.13.017

玉屏风散联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹有效性和安全性的 Meta 分析*

沈萃萃¹, 吕萌¹, 卢传坚^{2,3,△}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广州 510120;

3. 广东省中医证候临床研究重点实验室, 广州 510120)

[摘要] **目的** 评价玉屏风散联合常规抗组胺药治疗慢性荨麻疹的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 CENTRAL、Pubmed、Embase、CBM、CNKI、VIP 及万方等数据库, 查找应用玉屏风散治疗慢性荨麻疹的随机对照试验。由两位评价者对文献进行独立检索筛选, 采用 Cochrane 系统评价方法对纳入研究进行质量评价, 运用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 项研究, 964 例患者。Meta 分析结果显示: 与单用抗组胺药比较, 玉屏风散联合抗组胺药治疗组的疗效更好 ($OR=2.83, 95\%CI:1.89\sim4.25, P<0.01$), 复发率更低 ($OR=0.13, 95\%CI:0.07\sim0.24, P<0.01$), 不良反应发生率更低 ($OR=0.40, 95\%CI:0.19\sim0.83, P=0.01$)。**结论** 玉屏风散联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹的疗效优于单用抗组胺药, 能显著降低复发率, 且安全性高, 不良反应少。

[关键词] 慢性荨麻疹; 玉屏风散; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

[中图法分类号] R285.6; R275 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)13-1758-05

Meta-analysis on effect and safety of Yupingfeng Powder combined with antihistamines for chronic urticaria*

SHEN Cuicui¹, LV Meng¹, LU Chuanjian^{2,3,△}

(1. The Second Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,

Guangzhou, Guangdong 510120, China; 3. Key Laboratory, Guangdong Traditional Chinese Medicine Syndrome Clinical Research, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect and safety of Yupingfeng Powder combined with antihistamines for the treatment of patients with chronic urticaria. **Methods** Searched all randomized controlled trials (RCTs) of Yupingfeng Powder for treatment of chronic urticaria from the databases of CENTRAL, Pubmed, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang. Two researchers independently searched the literature and used the Cochrane system evaluation method to evaluate the quality of the study, and used RevMan 5.3 for meta-analysis. **Results** A total of 10 RCTs involving 964 patients were included in this study. Meta-analysis showed that compared with antihistamines alone, Yupingfeng Powder combined with antihistamines could improve the clinical effective rate ($OR=2.83, 95\%CI:1.89-4.25, P<0.01$), reduce relapse rate ($OR=0.13, 95\%CI:0.07-0.24, P<0.01$) and reduce the incidence of adverse reactions ($OR=0.40, 95\%CI:0.19-0.83, P=0.01$). **Conclusion** Yupingfeng Powder combined with antihistamines has superior clinical effective rate, lower recurrence rate and incidence of adverse reactions.

[Key words] chronic urticaria; yupingfeng powder; systematic review; meta-analysis; randomized controlled trials

荨麻疹是皮肤科临床常见病和多发病, 主要临床特征为皮肤、黏膜的小血管扩张及渗透性增加导致局限性水肿, 出现大小不一的风团伴有瘙痒, 病程超过 6 周及以上为慢性荨麻疹^[1]。国外有文献报道, 有 23% 的人一生中至少发作过 1 次荨麻疹, 慢性荨麻疹的患病率占总人口数的 1% 以上^[2]。荨麻疹可发生于任何年龄人群, 主要累及成年人, 高发年龄为 20~40

岁^[3]。慢性荨麻疹的病程较长, 经久不愈且容易反复发作, 患者的生理及心理易受到极其严重的影响, 患者的生活质量也会降低^[4], 其给患者带来的负担与一些重大慢性疾病相当, 例如冠状动脉粥样硬化性心脏病^[5]。目前该病的治疗原则主要是抗过敏和对症治疗, H₁ 受体拮抗剂是治疗该病的一线药物, 其起效快, 但作用短暂, 仅能缓解一部分患者的症状, 对部分

* 基金项目: 广东省科技攻关计划项目(2014A020221040)。 作者简介: 沈萃萃(1986—), 博士, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗皮肤病研究。 △ 通信作者, E-mail: luchuanjian888@vip.sina.com。

患者无效,长期使用会产生一定不良反应,所以迫切需要寻求新的治疗方法和策略。中医认为荨麻疹是素体禀赋不足或脏腑功能失调,卫外不固,加之外邪侵袭所致,主要与肺、脾、肝、肾、冲任等功能密切相关。该病常因正气亏虚邪气留于肌肤致病情缠绵难愈,反复发作。玉屏风散是治疗慢性荨麻疹的经典中药古方^[6]。玉屏风散由黄芪、白术、防风组成,最早记载于元·朱丹溪的《丹溪心法》,该方具有益气固表止汗、增强免疫的功效。目前有临床研究认为玉屏风散治疗慢性荨麻疹有较好的临床疗效且不良反应少。但玉屏风散治疗该病的临床报道的真实性及方法的可应用性缺乏严格的客观评价,很多研究的质量和疗效尚未得到系统的评价。本文对玉屏风散联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹的疗效和安全性做了系统评价,为临床治疗该病提供实践依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 所有玉屏风散联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹的随机对照试验(RCT),文种限定为中文和英文,无论是否为随机、单盲、双盲。

1.1.2 研究对象 符合欧洲变态反应和临床免疫学院皮肤病学组/全球变态反应和哮喘欧洲协作网/欧洲皮肤病论坛/世界变态反应组织(EAACI/GA2LEN/EDF/WAO)联合发布的指南中慢性荨麻疹的诊断标准,不受年龄、性别、种族的限制,排除合并有严重的心肝肾功能异常者。

1.1.3 干预措施 试验组采用玉屏风散或其加减方联合 EAACI/GA2LEN/EDF 指南中提到的各种常规抗组胺药物,对照组单纯采用和试验组相同的常规抗组胺药物。玉屏风散治疗组(必须含有黄芪、防风和白术 3 味中药或以此方 3 味药为主加减的口服汤剂)。

1.1.4 结局指标 主要观察指标为总有效率,总有效率=(痊愈+显效+有效)/各组总人数,总有效率为所纳入文献中“痊愈、显效、有效”所包含的关键数据之和。次要结局指标为复发率和不良反应发生率,复发率=复发人数/痊愈人数。

1.2 排除标准 (1)非 RCT;如动物实验、综述等;(2)未设对照组或采用自身对照的研究;(3)重复发表的文献;(4)与其他中药或非药物治疗联用如针灸、拔罐、穴位注射、音乐治疗等;(5)数据资料无法提取或存在其他较混乱标志的文献;(6)玉屏风散的中成药制剂(颗粒剂、胶囊剂、滴丸等)。

1.3 文献检索数据库 计算机检索 Pubmed、中国知网、The Cochrane Library、维普、万方、Embase、中国生物医学文献数据库等,检索时间均从建库至 2017 年 2 月。中文检索词:“荨麻疹”“瘾疹”“风疹块”“风团”“玉屏风”“白术 and 黄芪 and 防风”“随机”“对照”“临床试验”“临床研究”;英文检索词:“urticaria”

“hives”“chronic urticaria”“CSU”“CIU”“yupingfeng”“yuping feng”“YPF”等。

1.4 数据提取及文献质量评价 由两名评价人员按照纳入及排除标准独立进行数据提取及质量评价,如有分歧讨论解决或交由第三方协助解决。使用 Excel 建立数据库进行研究数据的提取工作,提取信息包括纳入研究的基本资料:题目、作者、发表年份;样本量、疗程、随访、干预措施、结局指标等。文献质量评价采用 Cochrane Handbook 5. 1. 0 的偏倚风险评估工具进行质量评价。

1.5 统计学处理 采用 RevMan5. 0. 2 软件录入数据进行 Meta 分析。首先进行异质性分析,采用 I^2 检验分析各研究间的统计学异质性。当 $P \geq 0. 10, I^2 \leq 50\%$ 时,提示研究间无明显异质性,采用固定效应模型进行分析。当 $P < 0. 10, I^2 > 50\%$ 时,可采用随机效应模型进行 Meta 分析。非连续性变量采用比值比(OR)及其 95%CI 表示,连续性变量采用效应值采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及其 95%CI 表示,发表性偏倚采用倒漏斗图表示。

2 结果

2.1 经过搜索数据库共收集相关文献 479 篇。通过阅读标题、摘要,排除回顾性研究、动物实验、综述等不符合纳入标准的文献,剩下 33 篇文献阅读全文,再排除 23 篇,最终纳入 10 个随机对照试验^[7-16] 进入 Meta 分析,共 964 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

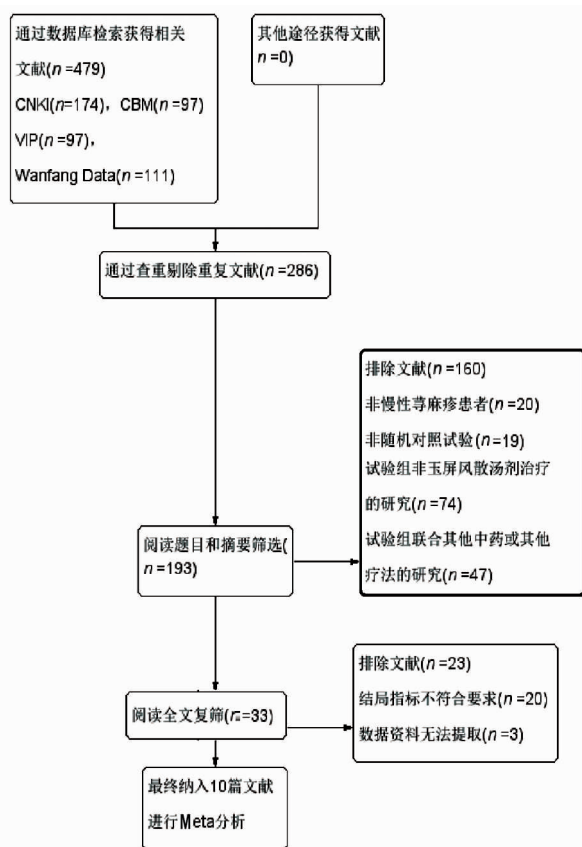


图 1 文献检索流程图

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	样本数 (T/C,n/n)	年龄(岁)	男/女 (n/n)	干预措施		结局指标	疗程 (周)	随访 (个月)
				试验组	对照组			
范宏生 2015 ^[8]	50/48	18~60	41/57	玉屏风散加减+地氯雷他定片 5 mg/次,每天 1 次	地氯雷他定片 5 mg/次,每天 1 次	①②③	4	1
谢世松 2011 ^[14]	62/60	12~59	66/56	加味玉屏风散+左西替利嗪片 5 mg/次,每天 1 次	左西替利嗪片 5 mg/次,每天 1 次	①③	4	无
傅长英 2014 ^[9]	50/50	20~50	48/52	玉屏风散加味+氯雷他定片 10 mg/次,每天 1 次	氯雷他定片 10 mg/次,每天 1 次	①②③	2	1
谢水根 2011 ^[12]	70/60	18~60	未描述	玉屏风散加味+氯雷他定 10 mg/次,每天 1 次	氯雷他定 10 mg/次,每天 1 次	①②③	4	3
马晓敏 2013 ^[11]	62/58	16~58	65/55	玉屏风散加味+咪唑斯汀 10 mg/次,每天 1 次	咪唑斯汀 10 mg/次,每天 1 次	①②③	4	6
王晓娟 2014 ^[10]	34/32	18~65	23/43	玉屏风散加味+盐酸依匹斯汀片 10 mg/次,每天 1 次	盐酸依匹斯汀片 10 mg/次,每天 1 次	①②③	6	2
郑华生 2011 ^[13]	38/30	未描述	32/36	玉屏风散加味+左西替利嗪口服液 1 支/次,每天 1 次	左西替利嗪口服液 1 支/次,每天 1 次	①②③	4	1
殷发 2007 ^[16]	36/32	15~65	33/35	玉屏风散+咪唑斯汀片 10 mg/次,每天 1 次	咪唑斯汀片 10 mg/次,每天 1 次	①	6	无
卢晓燕 2010 ^[15]	74/74	18~65	63/85	加味玉屏风散+盐酸左旋西替利嗪 5 mg/次,每天 1 次	盐酸左旋西替利嗪 5 mg/次,每天 1 次	①③	4	无
赵明月 2016 ^[7]	22/22	34~60	33/11	玉屏风散加味+依巴斯汀 10 mg/次,每天 1 次	依巴斯汀 10 mg/次,每天 1 次	①③	未描述	无

T: 试验组; C: 对照组; 结局指标: ①为总有效率, ②为复发率, ③为不良反应发生率

2.2 纳入研究的基本特征 10 个 RCT 均为单中心研究, 均在中国进行, 疗程 2~6 周。10 个研究^[7-16] 试验组的干预措施均以玉屏风散为主方联合常规抗组胺药, 有 6 个研究^[8-13] 进行了随访并记录了复发情况。除 1 篇研究未描述^[16], 其余 9 篇均报道了不良反应。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 纳入研究的质量评价采用 Cochrane 的偏倚风险评估方法。所有研究均有提及随机但未明确具体随机方法, 只有 2 项研究^[10-11] 采用随机数字表法进行随机; 所有研究均提及患者年龄、性别等基线资料具有可比性; 所有研究均未说明是否采用分配隐藏、是否实施盲法; 对于结果数据的完整性, 10 个研究均无数据缺失; 关于是否选择性报道结果及其他偏倚, 10 个研究^[7-16] 均不清楚。见图 2、3。

效应模型合并分析。Meta 分析结果显示, 玉屏风散联合抗组胺药与单用抗组胺药相比, 能显著提高临床疗效, 且差异有统计学意义 [$OR = 2.83, 95\% CI (1.89, 4.25), P < 0.01$], 见图 4。

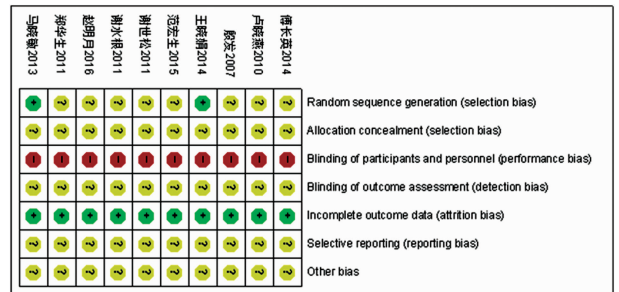


图 3 纳入研究的方法学质量评价

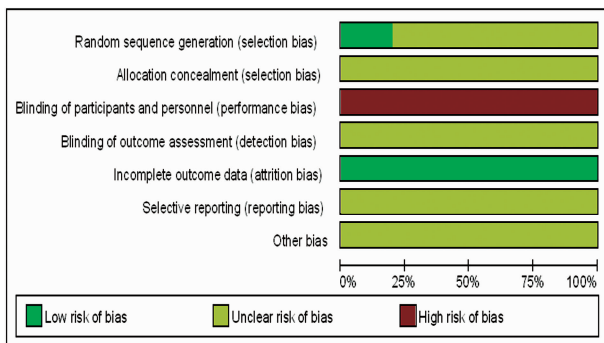


图 2 风险偏倚评估

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率的 Meta 分析 纳入的 10 个研究^[7-16] 共包括 964 例患者, 试验组 498 例, 对照组 466 例均报道了总有效率。异质性检验分析显示 10 个研究间均无明显异质性 ($P = 0.93, I^2 = 0\%$), 采用固定

2.4.2 复发率 文献^[8-13] 报道了两种治疗方法的复发率, 对所有治愈的患者随访统计复发情况, 复发率 = 复发人数/治愈人数。纳入的 6 篇研究组间无统计学异质性 ($P = 0.24, I^2 = 27\%$), 选用固定效应模型进行分析。结果表明相较于单用抗组胺药治疗, 联合玉屏风散治疗组能显著降低慢性荨麻疹的复发率, 两组比较差异有统计学意义 [$OR = 0.13, 95\% CI (0.07, 0.24), Z = 6.67, P < 0.01$], 见图 5。

2.4.3 不良反应发生率 文献^[7-15] 跟踪报道了治疗中出现的不良反应。比较了玉屏风散联合抗组胺药与单用抗组胺药对慢性荨麻疹不良反应发生率的差异, 结果显示联合玉屏风散治疗不良反应发生率低于单独抗组胺药治疗 [$OR = 0.40, 95\% CI (0.19, 0.83), P = 0.01$]。

2.5 发表偏倚性分析 因文献^[7-16] 均报道了总有效率, 故以临床总有效率这个指标来绘制倒漏斗图以分析发表偏倚情况, 漏斗图(图 6)显示分布对称性较差。

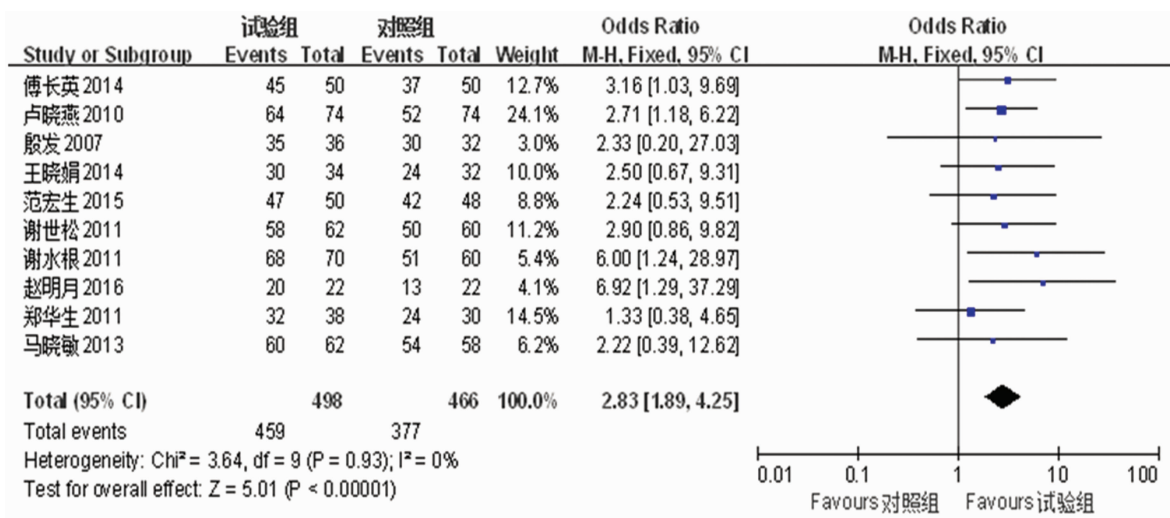


图 4 临床总有效率的 Meta 分析

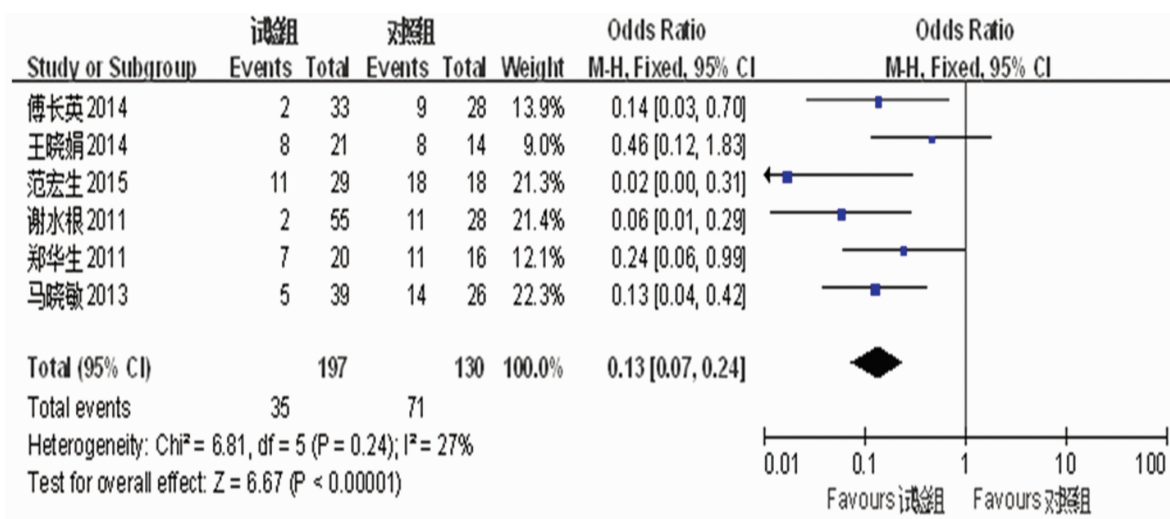


图 5 玉屏风散加减联合抗组胺药治疗与单用抗组胺药治疗对慢性荨麻疹的复发率比较

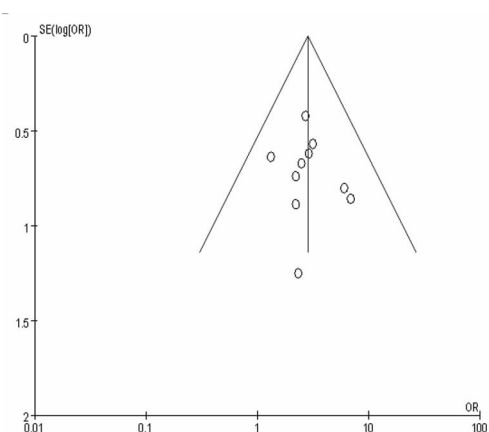


图 6 两组临床疗效的“倒漏斗”分析

3 讨 论

慢性荨麻疹的病因非常复杂,现代医学认为与食物、药物、感染、遗传等诸多因素有关。2014 版荨麻疹指南中提出荨麻疹的发病机制核心是肥大细胞的活化及其介质的释放,祖国医学认为该病乃本虚标实,卫外不固,易感外邪,与体内邪气相搏,郁于肌腠发为瘾疹。玉屏风散是益气固表经典方剂,全方仅包含黄

芪、白术、防风 3 味药物,具有固表而不致留邪,祛邪而不伤正,补中有疏,散中寓补的功效。许多学者均认为卫气的防御作用能使机体抵御外邪,避免病邪从肌表入侵人体,从而使人体能够主动适应自然界变化。本研究共纳入了 10 个研究进行 Meta 分析^[7-16],相比于单纯抗组胺药治疗,联合玉屏风散治疗的疗效更好($OR = 2.83, 95\% CI: 1.89 \sim 4.25$),差异有统计学意义($P < 0.01$)。慢性荨麻疹具有病情缠绵,易复发的特点,有 6 个研究对治疗后进行了随访并报道了复发情况^[8-13],分析结果显示联合玉屏风散治疗组复发率低于常规抗组胺药治疗组($OR = 0.13, 95\% CI: 0.07 \sim 0.24$),表明相较于单用抗组胺药治疗,联合玉屏风散治疗组能显著降低慢性荨麻疹的复发率。有 9 篇文献^[7-15]跟踪报道了治疗中出现的不良反应,结果显示联合玉屏风散治疗不良反应发生率低于单独抗组胺药治疗($OR = 0.40, 95\% CI: 0.19 \sim 0.83$)。研究结果表明玉屏风散加减联合常规抗组胺药物治疗慢性荨麻疹比单纯抗组胺药治疗更具优势。

本研究的局限性在于本次 Meta 分析仅纳入 10 篇文献,样本量较小且质量普遍较差。仅有 2 个研究

明确了随机分组的方法^[10-11],所有研究均未采用分配隐藏,均未使用盲法;同时,由于本研究所纳入的文献数量较少,大多数研究未对慢性荨麻疹患者进行中医辨证分型,无法根据不同的中医辨证分型进行分析,而且多数试验的设计不严谨,对系统评价的推荐等级和证据强度有很大的影响。

综上所述,玉屏风散联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹有较好的临床疗效,相对于单用抗组胺药,联合玉屏风散能显著降低荨麻疹的再次复发,且安全性好,不良反应少,可为后续的临床研究提供参考。但由于本次纳入研究的文献质量较低,将来仍需要高质量、大样本、多中心的随机双盲试验研究的证据支持。

参考文献

- [1] MSGES R, LEE D L, ABONG J, et al. Role of bilastine in the management of allergic rhinitis and urticaria; an Asia-Pacific consensus statement[J]. *Asia Pac Allergy*, 2016, 6(1):56-66.
- [2] GAIG P, OLONA M, MUOZ LEJARAZU D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain[J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2004, 14(3):214-220.
- [3] KOZEL M M, MEKKES J R, BOSSUYT P M, et al. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(3):387-391.
- [4] BAIARDINI I, GIARDINI A, PASQUALI M, et al. Quality of Life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy[J]. *Allergy*, 2003, 58(7):621-623.
- [5] ZUBERBIER T, ASERO R, BINDSLEV-JENSEN C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition,

classification and diagnosis of urticaria[J]. *Allergy*, 2009, 64(10):1417-1426.

- [6] 李广瑞. 慢性荨麻疹的中医治疗对策[J]. *中国中西医结合皮肤性病杂志*, 2009, 8(5):325-326.
- [7] 赵明月. 依巴斯汀与玉屏风散加味治疗慢性荨麻疹 44 例的临床效果探析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016(94):171-171.
- [8] 范宏生. 地氯雷他定联合玉屏风散加味方治疗慢性荨麻疹患者的疗效观察[J]. *中国民康医学*, 2015(6):90, 103.
- [9] 傅长英. 氯雷他定联合玉屏风散加味治疗慢性荨麻疹 50 例临床观察[J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(23):108-109.
- [10] 王晓娟. 玉屏风散加味联合盐酸依匹斯汀片治疗气血两虚证慢性荨麻疹的临床疗效观察[D]. 成都:成都中医药大学, 2014.
- [11] 马晓敏, 李河山. 咪唑斯汀联合玉屏风散治疗慢性荨麻疹的疗效观察[J]. *医学研究与教育*, 2013(6):58-60, 64.
- [12] 谢水根, 王尚昆, 吴永生. 氯雷他定联合玉屏风散加味治疗慢性荨麻疹临床疗效观察[J]. *中西医结合研究*, 2011, 3(6):288-290.
- [13] 郑华生, 林旸, 蔡鑫端. 玉屏风散加味联合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹及对患者血清 IgE 和 ECP 的影响[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(20):196-197.
- [14] 谢世松. 加味玉屏风散合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. *广西中医学院学报*, 2011, 14(2):34-35.
- [15] 卢晓燕, 甘才斌, 刘红艳. 加减玉屏风散联合盐酸左旋西替利嗪治疗慢性荨麻疹 74 例[J]. *吉林医学*, 2010, 31(8):1041-1042.
- [16] 殷发. 玉屏风散联合咪唑斯汀治疗慢性荨麻疹的临床疗效观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2007, 9(6):140.

(收稿日期:2017-12-16 修回日期:2018-02-07)

(上接第 1757 页)

- 引导辅助伽玛刀治疗 20 例脑胶质瘤的初步观察[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(18):1881-1883.
- [3] NASSERI M, GAHRAMANOV S, NETTO J P, et al. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(8):1146-1154.
- [4] PALMER J D, SIGLIN J, YAMOA K, et al. Re-resection for recurrent high-grade glioma in the setting of re-irradiation; more is not always better[J]. *J Neurooncol*, 2015, 124(2):1-7.
- [5] NGUYEN M L, WILLOWS B, KHAN R, et al. The potential role of magnetic resonance spectroscopy in image-guided radiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2014, 4(4):91.

- [6] COLLET S, VALABLE S, CONSTANS J M, et al. [(18)F]-fluoro-L-thymidine PET and advanced MRI for preoperative grading of gliomas[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 8(C):448-454.
- [7] MARTÍNEZCARRILLO M, TOVARMARTÍN I, ZURITA-HERRERA M, et al. Salvage radiosurgery for selected patients with recurrent malignant gliomas[J]. *Bio Res Inter*, 2014, 2014(8):657953.
- [8] DI C A, SCARABINO T, TROJSI F, et al. Recurrent glioblastoma multiforme versus radiation injury: a multiparametric 3-T MR approach[J]. *Radiol Med*, 2014, 119(8):616-624.

(收稿日期:2017-10-16 修回日期:2017-12-27)