

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220217.1625.002.html\(2022-02-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220217.1625.002.html(2022-02-17))

润燥止痒胶囊联合枸地氯雷他定在治疗慢性荨麻疹中疗效的 meta 分析*

郑子恢,张白歌,张碧华,原 涵,马 琳,李文英,张亚同,金鹏飞[△]

[北京医院药学部/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院/北京市药物临床
风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730]

[摘要] **目的** 评价润燥止痒胶囊联合枸地氯雷他定治疗慢性荨麻疹(CU)安全性和有效性。**方法** 计算机检索 Embase、Cochrane 图书馆、PubMed、中国知网、万方数据库,纳入评价润燥止痒胶囊联合枸地氯雷他定治疗 CU 的随机对照试验,检索时间从建库到 2021 年 6 月。由两名作者提取资料、选取文献、并评价纳入文章的偏倚风险后,采用 RevMan5.4 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 7 项随机对照试验,包括 611 例 CU 患者,其中研究组 307 例,对照组 304 例。meta 分析结果显示,研究组总有效率($OR = 6.72, 95\%CI: 3.62 \sim 12.46$)、痊愈率($OR = 1.93, 95\%CI: 1.35 \sim 2.75$)和降低免疫球蛋白 E 水平($MD = -34.54, 95\%CI: -39.12 \sim -29.95$)优于对照组,不良反应发生率($OR = 0.36, 95\%CI: 0.14 \sim 0.93, P < 0.05$)低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 润燥止痒胶囊联合枸地氯雷他定治疗 CU 安全、有效。

[关键词] 枸地氯雷他定;润燥止痒胶囊;慢性荨麻疹;随机对照试验;meta 分析

[中图分类号] R931.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-1024-05

Meta-analysis of the efficacy of Runzaozhiyang capsule combined with desloratadine citrate disodium in the treatment of chronic urticaria*

ZHENG Zihui, ZHANG Baige, ZHANG Bihua, YUAN Han, MA Lin,
LI Wenyong, ZHANG Yatong, JIN Pengfei[△]

[Department of Pharmaceutical Science, Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science/Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China]

[Abstract] **Objective** To review the efficacy and safety of Runzaozhiyang capsule with desloratadine citrate disodium in the treatment of chronic urticaria (CU). **Methods** The Cochrane Library, Embase, PubMed, CNKI, Wanfang Databases were retrieved and included in the randomized controlled trial of Runzaozhiyang capsule combined with desloratadine citrate disodium in the treatment of CU from the establishment of the database to June 2021. Two authors extracted data, selected literature, and evaluated the risk of bias in the included articles. Meta-analysis was performed using RevMan5.4. **Results** A total of seven randomized controlled trials were included in the analysis, including 611 patients, 307 in the experimental group and 304 in the control group. The results of the meta-analysis showed that the total effective rate ($OR = 6.72, 95\%CI: 3.62 \sim 12.46$), the cure rate ($OR = 1.93, 95\%CI: 1.35 \sim 2.75$) and the reduction of immunoglobulin E level ($MD = -34.54, 95\%CI: -39.12 \sim -29.95$) in the experimental group was better than those in the control group, and the incidence of adverse reactions ($OR = 0.36, 95\%CI: 0.14 \sim 0.93, P < 0.05$) was lower than that in the control group, the difference was statistically evident ($P < 0.05$). **Conclusion** Runzaozhiyang capsule combined with desloratadine citrate disodium in the treatment of CU is safe and effective.

[Key words] desloratadine citrate disodium; Runzaozhiyang capsule; chronic urticaria; randomized controlled trial; meta-analysis

荨麻疹是一种常见的局部水肿反应,由于黏膜、皮肤通透性增高及小血管扩张所致,不同大小的隆起

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81303216)。 作者简介:郑子恢(1974—),主管药师,本科,主要从事循证药学和医院药学研究。

[△] 通信作者, E-mail: j790101@163.com。

性皮损伴刺痒为临床主要表现,有 20% 的患者同时患有血管神经性水肿^[1-2]。风团发作持续时间超过 42 d 为慢性荨麻疹(chronic urticaria, CU)^[3],对 CU 患者的睡眠和心境造成严重的影响,病情严重时,抑郁情绪由此可能发生^[4]。荨麻疹的致病因素多样,根据来源差异分为内源性和外源性^[5-6],一般外源性因素造成急性荨麻疹,而 CU 多数诱因复杂、病因不详^[7],多项研究显示枸地氯雷他定在治疗 CU 过程中,其治疗效果还不够理想,有 10%~50% 的患者症状控制不能满足临床疗效的需求^[8-10],甚至有些 CU 患者使用近 4 倍的剂量仍不能达到理想效果^[11-13],复发率较高^[14-15]。中医中药在治疗 CU 方面有其特有优势^[16-17],润燥止痒胶囊具有养血滋阴,祛风止痒之功效。目前已有多项随机对照试验针对润燥止痒胶囊联合枸地氯雷他定治疗 CU 的有效性和安全性开展研究,但尚无对其进行 meta 分析研究。本研究对润燥止痒胶囊联合枸地氯雷他定治疗 CU 的疗效性和安全性进行 meta 分析,为临床提供合理用药循证依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索 Embase、Cochrane 图书馆、PubMed、中国知网、万方,检索时间:从建库至 2021 年 6 月。英文检索词为“Runzaozhiyang Capsule”“Desloratadine Citrate Disodium”“urticaria”“RCT”。中文检索词为“润燥止痒胶囊”“荨麻疹”“枸地氯雷他定”“随机对照”。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)随机对照试验;(2)诊断为 CU 患者,均符合《中药新药临床研究指导原则第三辑》^[18]及《中国荨麻疹诊疗指南》^[6]相关标准,即入组前 30 d 内未使用过甾体激素、免疫调节剂及抗过敏药;(3)研究组给予润燥止痒胶囊 2 g、每日 3 次,枸地氯雷他定 8.8 mg、每日 1 次,对照组给予枸地氯雷他定 8.8 mg、每日 1 次,疗程均为 28 d。排除标准:(1)动物实验;(2)重复文献;(3)无法提取有效数据的文献。

1.3 文献筛选与数据提取

两位研究者独立完成资料选取并相互核对。如有不能一致的意见,与第三位研究者充分讨论后处理,包括:(1)所入选试验的基本信息;(2)纳入试验的基线指标;(3)具体治疗措施;(4)评价偏倚风险的原因;(5)结局指标^[18]。

1.4 质量评价

由两位研究者依照 Cochrane Handbook 的风险评估^[19]对纳入的文献进行评价,并互相核对。如遇不同意见,与第三位研究者充分研究后决定。所有纳入研究的疗效评价标准均依据 2015 版《中药新药临床研究一般原则》^[20]相关标准,采用症状积分下降指数(symptom score reduce index, SSRI)进行疗效判定。

1.5 统计学处理

采用 RevMan5.4 软件进行数据分析,计量资料和计数资料分别采用均数差(mean difference, MD)和比值比(odds ratio, OR)为效应指标^[18]。通过 χ^2 和 I^2 衡量异质性,当 $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$ 表明具有异质性,使用随机效应模型进行 meta 分析;当 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$ 时表明同质性良好,使用固定效应模型进行 meta 分析。

2 结果

2.1 文献选取流程及结果

初步检索共得到 19 篇文献,最终纳入 7 篇文献,见图 1。

2.2 选取研究的基本特征与偏倚风险评估结果

7 项研究包括 611 例 CU 患者,选取研究的基本特征见表 1。

所收录的 7 篇研究均按照随机分组原则设计,但部分未表明是否采用分配隐藏及是否双盲,见图 2。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 总有效率

7 项研究^[21-27]报道了总有效率,各研究无异质性,固定效应模型 meta 分析结果显示,研究组总有效率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 选取文献的基本特征

项目	年限	年龄(岁)		病程		病例数(男/女)		结局指标
		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	
崔俊杰 ^[21]	2019	36.49±2.46	36.34±2.31	(1.2±0.6)周	(1.5±0.9)年	34(18/16)	34(19/15)	①②⑤
冯红霞等 ^[22]	2016	21~52	22~55	7~96 周	9~144 周	60(32/28)	60(24/36)	①②③⑤
柳英英 ^[23]	2017	36.25±11.05		NA		51(NA/NA)	51(NA/NA)	①②③
马万里等 ^[24]	2013	18~65		3~48 个月		50(NA/NA)	50(NA/NA)	①②③
孙瑞红 ^[25]	2014	13~41	15~43	5~96 个月	9~96 个月	42(28/14)	39(21/18)	①②③④
赵韡 ^[26]	2019	42.65±2.15	42.67±1.14	NA		40(21/19)	40(18/22)	①②③
郑晓 ^[27]	2018	35.9±5.0	36.0±5.0	NA		60(24/36)	60(27/33)	①②③④⑤

NA:未提及;①:显效率;②:总有效率;③:痊愈率;④:不良反应;⑤:免疫球蛋白 E。

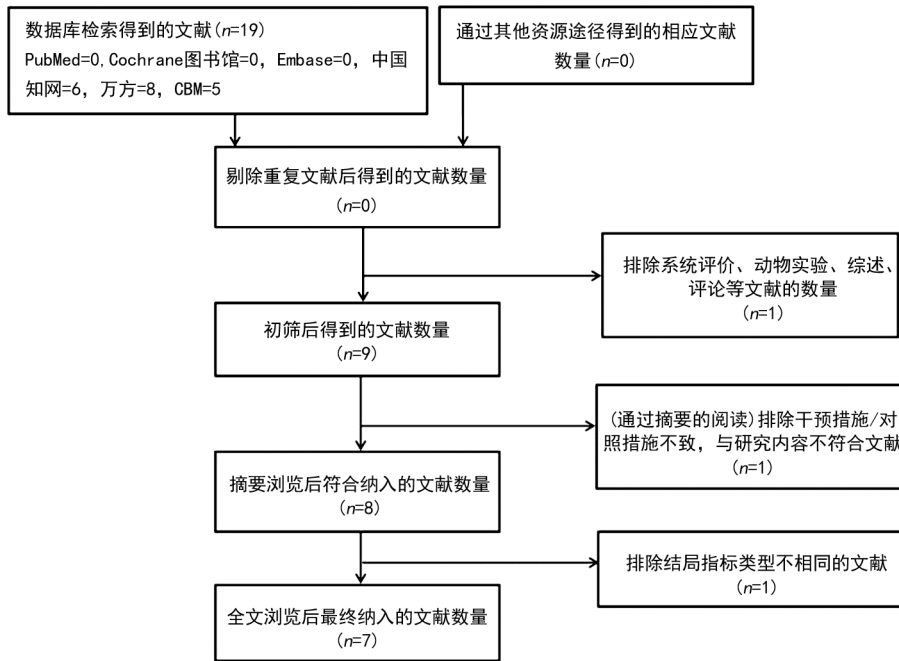


图1 文献选取流程图

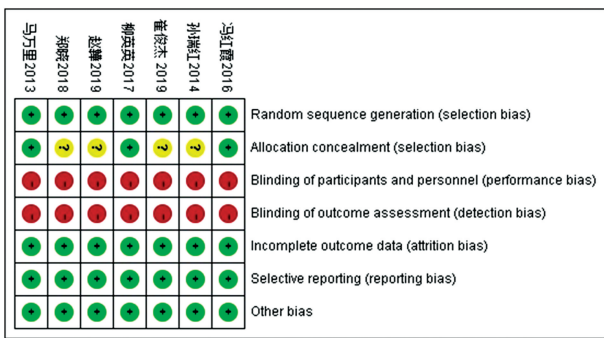


图2 质量评价风险偏倚图

2.3.2 显效率

7项研究^[21-27]报道了显效率,各研究无异质性,

固定效应模型 meta 分析结果显示,研究组显效率优于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3.3 痊愈率

6项研究^[22-27]报道了痊愈率,各研究无异质性,固定效应模型 meta 分析结果显示,研究组痊愈率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3.4 免疫球蛋白 E(immunoglobulin E,IgE)

3项研究^[21-22,27]报道了 IgE,各研究无异质性,固定效应模型 meta 分析结果显示,研究组在降低 CU 患者 IgE 方面优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 润燥止痒胶囊联合枸橼雷他定在治疗 CU 疗效方面的 meta 分析结果

项目	纳入研究数 (n)	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		I^2 (%)	P		OR/MD(95%CI)	P
总有效率	7 ^[21-27]	0	0.99	固定	6.72(3.62,12.46)	<0.001
显效率	7 ^[21-27]	43	0.10	固定	1.01(0.17,1.42)	0.970
痊愈率	6 ^[22-27]	0	0.65	固定	1.93(1.35,2.75)	<0.001
IgE	3 ^[21,22,27]	0	0.94	固定	-34.54(-39.12,-29.95)	<0.001

2.3.5 不良反应发生率

2项研究^[25,27]报道了不良反应情况,各研究无异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.47$),固定效应模型 meta 分析结果显示,研究组在治疗 CU 的过程中,不良反应发生率明显低于对照组($OR = 0.36$, $95\% CI: 0.14 \sim 0.93$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 发表偏倚分析

根据所纳入的7项随机对照研究^[21-27]报道的总有效率制作漏斗图,左右基本对称,可认为不存在发表偏倚,见图3。

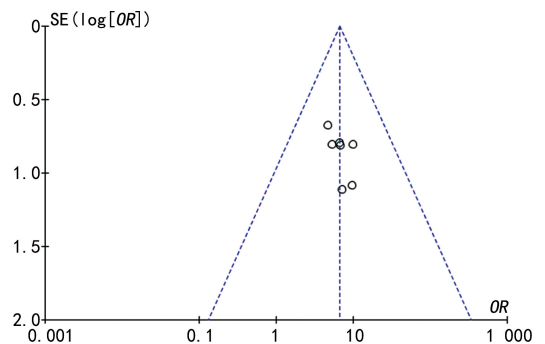


图3 总有效率的倒漏斗图

3 讨 论

CU 的病因可能与免疫、炎症、环境、药物及心理因素有一定关联^[28-29], 炎症和免疫反应的不平衡是目前临床公认的致病因素^[30]。NAAMAN 等^[31]一项研究发现, IgE 水平和 CU 的发生、发展呈正相关。另有研究认为, 辅助型 T 细胞(Th)1 能削弱 Th2, 降低白细胞介素(IL)-4 的分泌及生物学效应, 从而降低 IgE 的合成^[32-33]。

在中医范畴中, 荨麻疹又称瘾疹, 病程 42 d 以上者为 CU^[34], 益气固表、祛风散寒是中医治疗 CU 的主要理论依据^[35]。润燥止痒胶囊主要由生地黄、何首乌、苦参、桑叶、红活麻等组成^[21-22], 其中生地黄生津养阴, 清热凉血; 何首乌祛风解毒、补益精血; 苦参祛痒杀虫、利尿清热; 桑叶祛风润燥; 红活麻活血止血、除湿祛风^[21-22]。现代医学研究显示, 生地黄具有抑制变态反应和皮质激素样作用^[36], 苦参素可阻止肥大细胞脱颗粒及减少过敏介质的释放^[37]。有研究发现幽门螺旋杆菌感染与 CU 的发病呈正相关^[38], 因此, 提高胃肠道屏障功效, 可有效提高 CU 的治疗效果。现代药理研究表明, 生地黄和苦参均有保护胃黏膜、提高胃黏膜稳定的功效^[36-37]。

在治疗急性荨麻疹中枸地氯雷他定作为第二代 H1 受体阻断剂得到广泛应用, 起效快, 疗效良好, 但在治疗 CU 过程中临床效果欠佳^[8-15]。本研究针对这一问题进行 meta 分析, 结果显示研究组总有效率、痊愈率优于对照组, 并可以有效降低 IgE 水平, 不良反应发生率低于对照组, 可能与生地黄和苦参均有保护胃黏膜的功效有关^[36-37]。

综上所述, 润燥止痒胶囊联合枸地氯雷他定治疗 CU 比单独使用枸地氯雷他定可以明显提高疗效、改善症状, 降低免疫介质水平, 安全有效。然而, 由于选取文献质量和数量有一定局限, 因而会影响此次分析的准确性, 希望更多的研究者做更高质量 meta 分析予以验证。

参考文献

- ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R, et al. The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria[J]. *Allergy*, 2018, 73(7):1393-1414.
- BERNSTEIN J, LANG D, KHAN D, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5):1270-1277.
- GUO C, SALTOUN C. Urticaria and angioedema[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(6):437-440.
- PONSGUIRAUD A, NEKAM K, LAHOVSKY J, et al. Emedastine difumarate versus loratadine in chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, controlled European multicentre clinical trial[J]. *Eur J Dermatol*, 2015, 16(6):649.
- KANANI A, BETSCHEL S D, WARRINGTON R. Urticaria and angioedema[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14(Suppl 2):59.
- 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国荨麻疹诊疗指南(2014 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(7):514-516.
- 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2018 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(1):1-5.
- ASERO R, PINTER E, MARRA A M, et al. Current challenges and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(10):1073-1082.
- COOKE A, BULKNI A, CASALE T B. Role of biologics in intractable urticaria[J]. *Biologics*, 2015, 13(9):25-33.
- ZUBERBIER T, MAURER M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(2):171-180.
- SONG W J, CHOI M, LEE D H, et al. The KAAA-CI/KDA evidence-based practice guidelines for chronic spontaneous urticaria in Korean adults and children: Part 1. Definition, methodology and first-line management[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(4):563-578.
- HIRAGUN M, HIRAGUN T, MIHARA S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine[J]. *Allergy*, 2013, 68(2):229-235.
- ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria[J]. *Allergy*, 2014, 69(7):e1-29.
- RICARDO C P, CRIADO R F J, MARUTA C W, et al. Chronic urticaria in adults: state of the art in the new millennium[J]. *An Bras Dermatol*, 2015, 90(1):74-89.
- 毛越苹, 谭国珍, 张楚怡, 等. 枸地氯雷他定片治疗慢性特发性荨麻疹有效性与临床安全性分析

- [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(9): 974-976.
- [16] 张倩雯, 梁碧华, 李润祥, 等. 慢性自发性荨麻疹发病机制及其治疗的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22(4): 332-335.
- [17] 李曙东. 玉屏风散合当归四逆汤治疗寒冷型荨麻疹 66 例总结[J]. 中医临床研究, 2014, 6(9): 67-68.
- [18] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version. 1. 0[EB/OL]. [2019-04-26]. <http://www.cochrane.org/>.
- [19] CUMPTON M, LI T, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the cochrane handbook for systematic reviews of interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: ED000142.
- [20] 中国食品药品监督管理局. 中药新药临床研究一般原则[S]. 北京, 2015: 69-73.
- [21] 崔俊杰. 枸地氯雷他定片联合润燥止痒胶囊治疗慢性荨麻疹效果[J]. 中外医疗, 2019, 38(8): 124-126.
- [22] 冯红霞, 康春义, 郭果香. 枸地氯雷他定胶囊联合润燥止痒胶囊治疗慢性荨麻疹的疗效及对血清总 IgE 的影响[J]. 疾病监测与控制, 2016, 10(7): 536-538.
- [23] 柳英英. 枸地氯雷他定片联合润燥止痒胶囊治疗慢性荨麻疹的疗效观察[J]. 健康之路, 2017, 16(7): 76-77.
- [24] 马万里, 潘慧宜, 蒋淑明. 枸地氯雷他定片联合润燥止痒胶囊治疗慢性荨麻疹 100 例疗效观察[C]. //世界中医药学会联合会第四届中医皮肤科国际学术大会暨 2013 年广东省中医中西医结合皮肤性病学术会议. 2013: 158-160.
- [25] 孙瑞红. 中西医结合治疗慢性荨麻疹 42 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(15): 47-48.
- [26] 赵韡. 枸地氯雷他定联合润燥止痒胶囊治疗慢性荨麻疹的应用价值[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(33): 165.
- [27] 郑晓. 枸地氯雷他定联合润燥止痒胶囊治疗慢性荨麻疹的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(27): 87-88.
- [28] 平杰丹, 赵俊伟, 孙晓旭, 等. 慢性荨麻疹相关血液标志物的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2018, 25(1): 50-52.
- [29] 张明海, 戴前梅, 胡春艳, 等. 慢性荨麻疹患者外周血白细胞介素 9 和转录因子 PU. 1 的表达及意义[J]. 中华皮肤科志, 2015, 48(2): 108-111.
- [30] JIE Q, KODITHUWAKKU N D, YUAN X, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory properties of a potent histamine H1 receptor antagonist, desloratadine citrate disodium injection, and its anti-inflammatory mechanism on EA.hy926 endothelial cells[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 754: 1-10.
- [31] NAAMAN S, SUSSMAN G. Chronic idiopathic urticaria: treatment with omalizumab[J]. Skin Therapy Lett, 2014, 19(6): 1-4.
- [32] AUYEUNG P, MITTAG D, HODGKIN P D, et al. Autoreactive T cells in chronic spontaneous urticaria target the IgE Fc receptor I α subunit[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(3): 761-768.
- [33] WANG S F, GAO X Q, XU Y N, et al. Elevated plasma level of Interferon- λ 1 in chronic spontaneous urticaria: upregulated expression in CD8 (+) and epithelial cells and induction of inflammatory cell accumulation[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 5032051.
- [34] 中华中医药学会皮肤科分会. 瘾疹(荨麻疹)中医治疗专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(3): 274-275.
- [35] 邢书宇. 玉屏风散加减联合枸地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(23): 179.
- [36] 郭琳, 苗明三. 生(鲜)地黄的化学、药理与应用特点[J]. 中医学报, 2014, 29(3): 375-377.
- [37] 吴甜甜, 刘雪珂, 刘妙华, 等. 苦参素的免疫药理作用途径研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 234-238.
- [38] 邓坚真. 慢性荨麻疹与幽门螺旋杆菌感染的关系研究[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(1): 20-22.

(收稿日期: 2021-08-18 修回日期: 2021-11-26)