

· 药事管理 ·

复方甘草酸苷片治疗慢性湿疹的荟萃分析

林秀丽, 石鹤坤, 陈尚瑜, 陈锦珊 (解放军 175 医院药学科, 福建 漳州 363000)

[摘要] **目的** 通过荟萃(Meta)分析评价复方甘草酸苷片对慢性湿疹的疗效。**方法** 检索并选取国内公开发表的有关复方甘草酸苷片治疗慢性湿疹的随机对照试验(RCT)文献,根据 Cochrane 系统评价方法对纳入的文献进行方法学质量评价,并用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入 RCT 文献 9 篇,共计 830 例患者,其中治疗组和对照组均为 415 例。复方甘草酸苷治疗组在疗效和安全性方面均优于对照组。**结论** 复方甘草酸苷片治疗慢性湿疹有一定疗效,安全性高、不良反应少,但由于纳入分析的文献质量较低,尚需进行严格的、多中心随机双盲对照试验,以提供更有力度的依据。

[关键词] 复方甘草酸苷;慢性湿疹;荟萃分析

[中图分类号] R969

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2015)04-0380-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.024

Meta-analysis of compound glycyrrhizin tablets in treatment of chronic eczema

LIN Xiuli, SHI Hekun, CHEN Jinshan (Department of Pharmacy, No. 175 Hospital of PLA, Zhangzhou 363000, China)

[Abstract] **Objective** To assess the effects of compound glycyrrhizin tablets for chronic eczema patients using the Meta-analysis method. **Methods** The national literatures related to random control clinical trials on compound glycyrrhizin tablets for treating chronic eczema were retrieved. The method recommend by the cochrane collaboration to perform a Meta-analysis of randomized controlled trail (RCT) in RevMan 5.0 was applied. **Results** Nine articles were included, eight hundred and thirty patients were enrolled, and there were four hundred and fifteen cases for both the treatment group and control group. The results showed that both curative effect and safety of the treatment group with compound glycyrrhizin were better than that of the control group. **Conclusion** Compound glycyrrhizin had certain curative effect in the treatment of chronic eczema. It was safe and with less adverse effect. However, it still needs more strict and multicentre randomized double-blind control trial to provide more effective and convinced evidence.

[Key words] compound glycyrrhizin; chronic eczema; Meta-analysis

慢性湿疹是一种因急性或亚急性湿疹剧烈瘙痒、反复发作、经久不愈演变而成的慢性过敏性皮肤病,是由多种内、外因素相互作用引起的,是皮肤科的常见病、多发病。该病易发于某些特定部位,如手背、双小腿、耳郭等,因剧烈的瘙痒给患者带来较大痛苦,甚至影响其正常工作和生活,故应积极治疗^[1]。目前,临床上通常给予口服抗组胺类和外用糖皮质激素类药物进行治疗。

复方甘草酸苷是从中药甘草中提取的一种以 β -甘草甜酸为主要活性成分,辅以甘氨酸、半胱氨酸而制成的复方制剂。该药通过抑制磷脂酶 A2 的活性,阻断花生四烯酸在起始阶段的代谢水平,使白三烯、前列腺素等炎症介质无法产生。具有抗炎、抗过敏、保护肝细胞膜、免疫调节等作用,广泛应用于肝

病、皮肤病、肿瘤放疗/化疗等领域的治疗。目前,大量临床试验显示,在常规治疗基础上加用复方甘草酸苷效果较好,但尚无循证医学方面的证据。为进一步明确复方甘草酸苷辅助治疗慢性湿疹的安全性和有效性,本研究采用 Cochrane 系统评价方法对纳入的随机对照试验(RCT)进行系统评价,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 研究范围限定为 1994—2012 年公开发表的使用复方甘草酸苷治疗慢性湿疹的文献。借助中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方和维普数据库等,分别以“复方甘草酸苷”、“湿疹”作为检索词进行检索。

1.2 纳入标准 ①原始资料为已公开发表的文献;②文献纳入的研究对象均符合《皮肤性病学》(第 6 版)中慢性湿疹的诊断标准^[2],且治疗前 1 个月内未系统使用过糖皮质激素以及免疫调节剂,1 周内未

[作者简介] 林秀丽,药师.Tel:(0596)2975804;E-mail:xiaolu-oluo334@sina.com

[通讯作者] 陈锦珊,主任药师.E-mail:cjs1223@sohu.com

服用过抗组胺药,并排除合并其他疾病、危重症的患者;③试验采用随机对照设计方案或临床对照试验;④组间均衡性较好,具有可比性;⑤治疗组:常规治疗(口服抗组胺类药物+外用糖皮质激素类药物)+复方甘草酸苷片,对照组:常规治疗(抗组胺类药物+糖皮质激素类药物);⑥测量指标:临床疗效、不良反应。

1.3 剔除标准 ①原始文献的数据不全,无法判断疗效;②原始文献混杂了其他方法,如紫外线治疗等。

1.4 临床疗效的判定标准 根据临床表现,笔者将痊愈、显效和改善合并为有效,将无变化、恶化和死亡合并为无效。

1.5 资料提取与质量评价 符合纳入标准的所有文献采用统一的质量评价表格,由2名评价者独立进行质量评价和资料提取,并交叉核对,如遇分歧,通过相互讨论达成一致或与第三位评价者协商解决。纳入的文献质量根据Jadad质量计分法^[3]进行评价,RCT分值范围为1~5分,1~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究。评价指标:随机分组方法是否恰当;分配方案是否隐藏;是否采用盲法;治疗组与对照组之间研究对象的临床特点是否相似与可比,即两组基线是否一致;是否有研究对象失访、退出、违背治疗方案,如有,是否在统计分析时做恰当处理后,再进行意向性分析。

1.6 统计分析 采用RevMan 5.0软件验证所得

结果,并绘制森林图和漏斗图。对所纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,当各研究间存在统计学同质性时($P>0.1, I^2<50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;当各研究间存在统计学异质性时($P<0.1, I^2>50%$),则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况 初检到相关文献73篇,阅读文题、摘要及全文后,排除非RCT、重复文献以及不符合纳入标准的研究等,最终有9篇文献符合纳入标准,共涉及830例患者,治疗组和对照组各415例。

2.2 纳入研究的方法学质量评价 纳入试验的病例,治疗组均使用了复方甘草酸苷片,而且治疗期间治疗组和对照组均根据患者病情需要,给予抗组胺类和糖皮质激素类药物作为常规治疗。患者性别、年龄、疾病分类、病情轻重程度等差异均无统计学意义,具有基线可比性。纳入的9篇文献中,仅吴学敬^[4]提及采用盲法,叶萍等^[5]提及研究对象的失访、退出情况,其余文献均未提及,也未说明具体的随机方法及分配方案是否隐藏等信息。所纳入文献均为低质量研究,文献特征及质量评分结果见表1。

2.3 临床疗效的Meta分析 纳入文献中均报道了慢性湿疹临床疗效比较的计数结果,以总有效率

表1 纳入文献的特征及质量评分

序号	作者	发表年份	例数 (T/C)	治疗组(T)	对照组 (C)	疗程	不良反应观察	随机化方法	盲法	退出与失访	Jadad评分
1	吴学敬 ^[4]	2009	28/28	常规治疗+复方甘草酸苷片 50 mg,tid	常规治疗	4周	有	不清楚	双盲	不清楚	2
2	叶萍 ^[5]	2010	46/46	常规治疗+复方甘草酸苷片 75 mg,tid	常规治疗	4周	无	不清楚	否	有描述	2
3	吴波 ^[6]	2009	40/40	常规治疗+复方甘草酸苷片 50 mg,tid	常规治疗	4周	有	有描述	否	不清楚	1
4	张伟 ^[7]	2010	36/36	常规治疗+复方甘草酸苷片 50 mg,tid	常规治疗	4周	有	不清楚	否	不清楚	1
5	张文宪 ^[8]	2010	34/34	常规治疗+复方甘草酸苷片 50 mg,tid	常规治疗	8周	有	不清楚	否	不清楚	1
6	赵欢 ^[9]	2012	75/75	常规治疗+复方甘草酸苷片 50 mg,qd	常规治疗	4周	有	不清楚	否	不清楚	1
7	王秋佳 ^[10]	2011	66/66	常规治疗+复方甘草酸苷片 (用法用量未提及)	常规治疗	12周	有	不清楚	否	不清楚	1
8	苏伟才 ^[11]	2011	40/40	常规治疗+复方甘草酸苷片 50 mg,tid	常规治疗	4周	有	不清楚	否	不清楚	1
9	李杰 ^[12]	2012	50/50	常规治疗+复方甘草酸苷片 50 mg,tid	常规治疗	2周	有	不清楚	否	不清楚	1

注:常规治疗:口服抗组胺类药物+外用糖皮质激素类药物

(痊愈、显效和改善)和无效(无变化、恶化和死亡)为疗效指标进行分析。同质性检验: $\chi^2=1.91, df=8, P=0.98$,表明其研究具有同质性,故应用固定效应模型进行 Meta 分析,结果见图 1。合并效应量的

估计: $OR=3.73(95\% CI:2.14\sim 6.48)$,显著性检验 $Z=4.66(P<0.00001)$,表明两种方法治疗的总有效率差异有统计学意义,加用复方甘草酸苷治疗的临床疗效优于常规治疗。

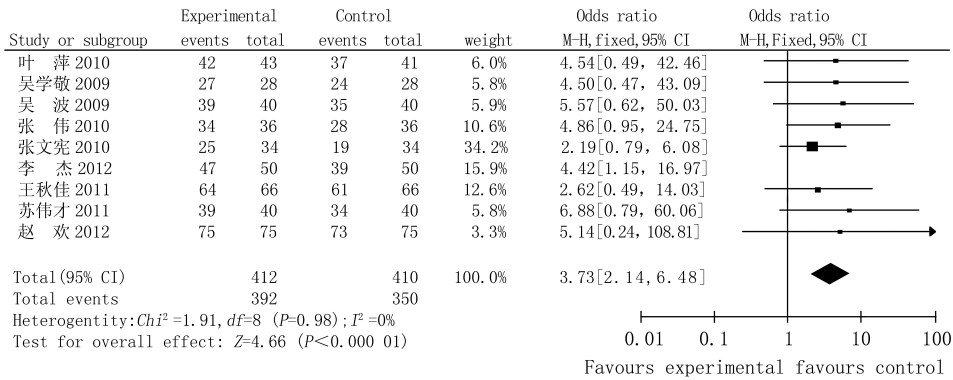


图 1 复方甘草酸苷片治疗慢性湿疹临床疗效的 Meta 分析

2.4 不良反应的 Meta 分析 所纳入的文献中 1 篇未提及不良反应^[5]; 8 篇报道发生不良反应^[4, 6-12], 其中, 2 篇报道未描述不良反应的病例数及具体临床表现^[6, 9]; 去除 1 篇未提及和 2 篇未描述的研究, 对余下 6 项研究作 Meta 分析森林图(图 2)。治疗组不良反应发生率较对照组有降低的趋势, 但无统计学意义。对不良反应累及器官和系统、不良反应

主要症状、构成比及发生率等具体情况进行分析(表 2), 其不良反应发生率低, 主要表现为口干、轻微头痛、嗜睡、瘙痒、烧灼感, 且均较轻微, 未对治疗产生影响。

2.5 发表性偏倚的检测 为检测本次 Meta 分析的发表性偏倚, 绘制漏斗图(图 3)。图形显示左右不对称, 提示存在发表偏倚的可能性较大。这可能

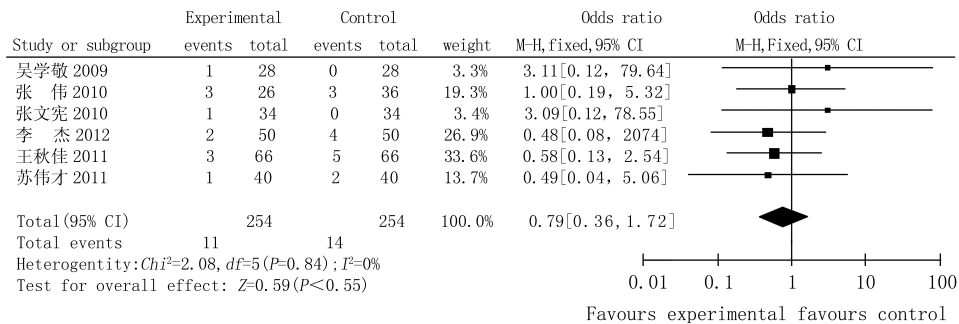


图 2 复方甘草酸苷片治疗慢性湿疹不良反应的 Meta 分析

表 2 两组发生不良反应(ADR)情况比较(n=415)

累及系统及附件	ADR 主要症状	治疗组		对照组	
		ADR 例数(%)	发生率(%)	ADR 例数(%)	发生率(%)
泌尿系统	尿量减少	2(16.67)	0.48	0(0.00)	0
胃肠系统	口干	0(0.00)	0	6(27.27)	1.45
全身性	低热	1(8.33)	0.24	0(0.00)	0
	乏力	1(8.33)	0.24	0(0.00)	0
中枢和周围神经系统	轻微头痛	2(16.67)	0.48	0(0.00)	0
	嗜睡	3(25.00)	0.72	5(22.73)	1.20
	瘙痒	2(16.67)	0.48	3(13.64)	0.72
皮肤及其附件	烧灼感	1(8.33)	0.24	4(18.18)	0.96
	皮肤表面红斑	0(0.00)	0	4(18.18)	0.96
合计		12(100.00)	2.88	22(100.00)	5.29

外线照射时容易分解为水合铂及其聚合物、羟桥双核铂(II)化合物^[5],这可能是导致过敏的杂质来源之一。卡铂在0.9%的NaCl溶液中稳定性最差,很快转变成顺铂、水合铂及其聚合物等杂质,所以当滴注培美曲塞完毕后,在滴注卡铂之前须用5%葡萄糖注射液冲管,以防止NaCl混入卡铂注射液中,在配制、运输和滴注过程中应注意避光。卡铂皮肤试验在筛选过敏高危人群和脱敏试验中具有应用价值,但其敏感性并不高,尽管卡铂皮试在欧美等国家已广泛开展,但其临床价值和实施时机等存在诸多问题,尚缺乏高质量的循证医学研究,有待进一步的探讨^[6]。

【参考文献】

[1] 王含必,沈 铿,杨佳欣,等.卡铂超敏反应 13 例临床分析

[J].中华妇产科杂志,2009,44(11):837-841.
 [2] 张金标,潘桂华,王泮之.注射用卡铂致过敏性休克 1 例[J].中国临床药学杂志,2004,13(4):240.
 [3] Akiko A, Hiroshi I, Saki I. Desensitization treatment with cisplatin after carboplatin hypersensitivity reaction in gynecologic cancer[J]. J Med Invest. 2010, 57(1-2):163-168.
 [4] Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience[J]. Oncology, 2001, 61(2): 129-133.
 [5] 湛喜珠,谢明进,叶青松,等.顺铂水溶液降解产物-羟桥双核铂(II)化合物的制备和结构[J].云南大学学报(自然科学版), 2009,31(4):389-392.
 [6] 李克敏,尹如铁.卡铂皮试及其临床应用价值的循证证据[J].现代妇产科进展,2013,22(4):336-338.

[收稿日期] 2014-12-03 [修回日期] 2015-05-04
 [本文编辑] 李睿旻

(上接第 382 页)

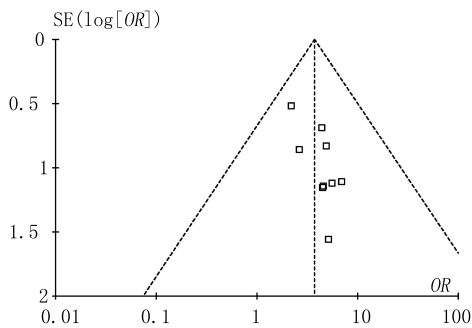


图 3 复方甘草酸苷片治疗慢性湿疹有效率的漏斗图

与纳入研究的方法质量低下、阴性结果的研究不易发表等因素有关。

3 讨论

临床上慢性湿疹的常规治疗包括服用抗组胺药、外用糖皮质激素等。故本研究所纳入文献的用药方案保证了各研究间的同质性,纳入的 9 篇文献均证实治疗组的疗效优于对照组。有 6 篇文献证实^[4,7,8,10-12]治疗组用药后的不良反应发生率较对照组有降低的趋势,且未对治疗产生影响,但统计学差异不显著。

上述结果为深入探讨复方甘草酸苷片治疗慢性湿疹的疗效提供了依据,但由于纳入研究的文献质量普遍较低,某些方面的研究存在异质性,故无法进行量化分析,且因存在一定发表偏倚,均影响本次 Meta 分析的结论。因此,今后的临床研究若要进一步验证复方甘草酸苷片治疗慢性湿疹的疗效,应注意随机化

方法的正确性、采用盲法、分配方案隐藏、描述退出与失访情况等,以减少部分偏倚;同时还需开展多中心、大样本且随访时间充足的随机对照试验。

【参考文献】

[1] 张伟,郭艳梅,邓旭.复方甘草酸苷治疗慢性湿疹的疗效观察[J].中国现代医生,2010,48(8):128-129.
 [2] 张学军.皮肤性病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2007: 100-102.
 [3] 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.
 [4] 吴学敬.复方甘草酸苷治疗慢性湿疹 28 例疗效观察[J].中国现代药物应用,2009,3(13):120-121.
 [5] 叶萍,黄伟林,郑力,等.复方甘草酸苷辅助左西替利嗪治疗慢性湿疹 43 例[J].中国药业,2010,19(5):54-55.
 [6] 吴波,余振东,刘颜.依匹斯汀联合复方甘草酸苷治疗慢性湿疹临床观察[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(5): 383-384.
 [7] 张伟,郭艳梅,邓旭.复方甘草酸苷治疗慢性湿疹的疗效观察[J].中国现代医生,2010,48(8):128-129.
 [8] 张文宪,原凡惠.复方甘草酸苷治疗慢性湿疹 34 例临床观察[J].中国现代药物应用,2010,4(5):98.
 [9] 赵欢,黄丽苹.复方甘草酸苷片联合西替利嗪片治疗慢性湿疹 75 例疗效观察[J].中国药物经济学,2012(2):161-162.
 [10] 王秋佳.复方甘草酸苷联合依匹斯汀胶囊治疗慢性湿疹的疗效观察[J].中国药物经济学,2011,9(29):342-343.
 [11] 苏伟才.复方甘草酸苷片联合复方氟米松软膏治疗慢性湿疹的临床分析[J].中国现代医生,2011,49(7):342-343.
 [12] 李杰.联合用药治疗慢性湿疹的疗效分析[J].求医问药, 2012,10(5):269.

[收稿日期] 2014-01-14 [修回日期] 2014-07-02
 [本文编辑] 李睿旻