

肤痒颗粒联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹有效性和安全性的系统评价^Δ

郑子恢*,王洋,张白歌,李文英,马琳,邹定,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)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0973-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.018

摘要 目的:系统评价肤痒颗粒联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹(chronic urticaria, CU)的有效性和安全性。方法:计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、万方数据库、中国知网和中国生物医学文献数据库,收集肤痒颗粒联合抗组胺药治疗 CU 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)(研究组的治疗方案为肤痒颗粒联合抗组胺药,对照组为单独使用抗组胺药),检索时间为从建库至 2021 年 5 月。由 2 名研究者选取文献、提取资料并评价纳入文献的偏倚风险后,采用 RevMan 5.4 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:共纳入 10 项 RCT 研究,包括 873 例患者(研究组 451 例患者,对照组 422 例患者)。Meta 分析结果显示,有效性方面,研究组患者的总有效率($OR=4.31, 95\%CI=2.78\sim 6.68, P<0.000\ 01$)、显效率($OR=1.42, 95\%CI=1.06\sim 1.91, P=0.02$)、痊愈率($OR=2.56, 95\%CI=1.83\sim 3.59, P<0.000\ 01$)和复发率($OR=0.29, 95\%CI=0.12\sim 0.68, P=0.004$)均显著优于对照组,差异均有统计学意义;安全性方面,研究组患者的不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($OR=0.43, 95\%CI=0.26\sim 0.71, P=0.001$)。结论:现有证据表明,肤痒颗粒联合抗组胺药治疗 CU 安全、有效,不宜复发,较单独使用抗组胺药有明显优势。受选取的 RCT 数量和质量限制,上述结论有待今后更多高质量 RCT 予以验证。

关键词 肤痒颗粒;抗组胺药;慢性荨麻疹;Meta 分析;随机对照试验

Systematic Review of Efficacy and Safety of Fuyang Granules Combined with Antihistamines in the Treatment of Chronic Urticaria^Δ

ZHENG Zihui, WANG Yang, ZHANG Baige, LI Wenying, MA Lin, ZOU Ding, JIN Pengfei (Dept. of Pharmacy, 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 systematically evaluate the efficacy and safety of Fuyang granules combined with antihistamines in the treatment of chronic urticaria (CU). **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, Wanfang data base, CNKI and CBM database were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of Fuyang granules combined with antihistamines in the treatment of CU (the study group was given Fuyang granules combined with antihistamines, while the control group received antihistamines). The retrieval time was from the establishment of the database to May 2021. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software after selection of literature, extraction of information and evaluation of risk of bias in the included literature by two researchers. **RESULTS:** Totally 10 RCT were collected, including 873 patients (451 patients in the study group and 422 patients in the control group). Meta-analysis showed that the total effective rate ($OR=4.31, 95\%CI=2.78\sim 6.68, P<0.000\ 01$), significant effective rate ($OR=1.42, 95\%CI=1.06\sim 1.91, P=0.02$), cure rate ($OR=2.56, 95\%CI=1.83\sim 3.59, P<0.000\ 01$) and recurrence rate ($OR=0.29, 95\%CI=0.12\sim 0.68, P=0.004$) in the study group were significantly better than those in the control group, and the differences were statistically significant. The incidence of adverse drug reactions in the study group was significantly lower than that in the control group, with statistically significant difference ($OR=0.43, 95\%CI=0.26\sim 0.71, P=0.001$). **CONCLUSIONS:** Existing evidence shows that Fuyang granules combined with antihistamines is safe and effective in the treatment of CU with lower recurrence rate, and has obvious advantages over the use of

^Δ 基金项目:中央保健专项基金项目(No. B2009B032)

* 主管药师。研究方向:医院药学、循证药学。E-mail:12686@qq.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

antihistamines alone. Limited by the quantity and quality of selected RCT, the above conclusions need to be verified by more high-quality RCT in the future.

KEYWORDS Fuyang granules; Antihistamines; chronic urticaria; Meta-analysis; Randomized controlled trial

荨麻疹是一种局限性水肿反应,由于黏膜、皮肤渗透性增高及小血管扩张所致,大小不等的风团伴瘙痒为其临床主要表现,约 20% 的患者伴有血管性水肿^[1-2]。慢性荨麻疹 (chronic urticaria, CU) 是指风团发作持续时间 > 6 周,可对患者的心情和睡眠造成极大的影响,严重的会导致抑郁情绪发生^[3-4]。荨麻疹的病因复杂多样,根据来源差异分为内源性和外源性^[5-6]。急性荨麻疹常为外源性;而 CU 多病因不明,诱因复杂多样^[7]。抗组胺药作为国内外指南推荐的一线治疗 CU 的药物,其疗效也不够理想,有 10% ~ 50% 的 CU 患者不能有效控制症状^[8];部分患者即使将剂量增加至 4 倍,也依然效果不佳,且停药后复发率较高^[9-13]。因此,临床急需其他药物配合治疗,以增强疗效。中医药治疗 CU 有其特有优势,遵循辨证论治原则,注重整体调节^[14]。肤痒颗粒具有祛风除湿止痒之功效,在 2017 年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》^[15] 中得到收录。目前已有多项临床研究探讨了肤痒颗粒联合抗组胺药治疗 CU 的有效性和安全性,但尚无研究通过系统评价的方式对其进行分析。本研究对肤痒颗粒联合抗组胺药治疗 CU 的有效性和安全性进行系统评价,以期为临床合理用药提供依据和指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);语种限定为中英文。

1.1.2 研究对象:临床诊断为 CU 的患者,均符合《中国荨麻疹诊疗指南(2014 版)》^[6] 及《中药新药临床研究指导原则(第三辑)》^[16] 相关标准,入组前 30 d 内未使用免疫调节剂、抗组胺药以及激素等药物进行治疗;排除妊娠期、哺乳期患者,排除合并严重的肝、心、肾等器质性疾病者,排除对肤痒颗粒或抗组胺药有变态反应者,排除 1 周内接受唑类抗真菌药、大环内酯类抗菌药物治疗者;不限制其国籍、种族和性别。

1.1.3 干预措施:研究组的治疗方案为肤痒颗粒联合抗组胺药,对照组为单独使用抗组胺药,用法、用量不限。

1.1.4 结局指标:不限定。其中,疗效评价标准依据《中药新药临床研究指导原则(第三辑)》^[16] 中的相关标准,采用症状积分下降指数(symptom score reduce index, SSRI)进行评定。

1.1.5 排除标准:(1)无法提取有效数据的文献;(2)重复文献;(3)动物实验;(4)非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、万方数据库(Wanfang Data)、中国知网(CNKI)和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为建库至 2021 年 5 月,同时对纳入的文献进行手工筛查。英文检索词为“Fuyang granules”“urticaria”和“RCT”;中文检索词为“肤痒颗粒”“荨麻疹”和“随机对照”。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立完成资料提取、筛查,并交叉核对;如遇不一致意见,由第 3 名研究者充分思考后决定。需要提取的资料有:(1)具体治疗方案;(2)所纳入 RCT 的基线指标;(3)所纳入 RCT 的基本信息;(4)结局数据;(5)用于评价偏倚风险的因素。

1.4 方法学质量评价

由 2 名研究者按照 Cochrane Handbook 的风险评估要求,对纳入的 RCT 进行方法学质量评价,然后进行交叉复核;如遇不同意见,与第 3 名研究者讨论后解决^[17]。

1.5 统计学方法

运用 Cochrane 提供的 RevMan 5.4 软件对数据进行处理^[18]。计数资料采用比值比(OR)为效应指标,计量资料采用均数差(MD)为效应指标,各效应量均提供 95% 置信区间(CI)和点估计值^[17]。通过 χ^2 检验和 I^2 衡量各研究间的异质性,如果同质性良好($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$),应用固定效应模型进行荟萃分析(Meta 分析), $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义;若存在异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$),则应用随机效应模型进行 Meta 分析,明显的临床异质性采用亚组分析、描述性分析或敏感性分析等方式处理。通过漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索数据库共检索到 42 篇文献,均为中文文献,经过复筛、去重等进一步筛选,最终选取 10 篇文献,见图 1。

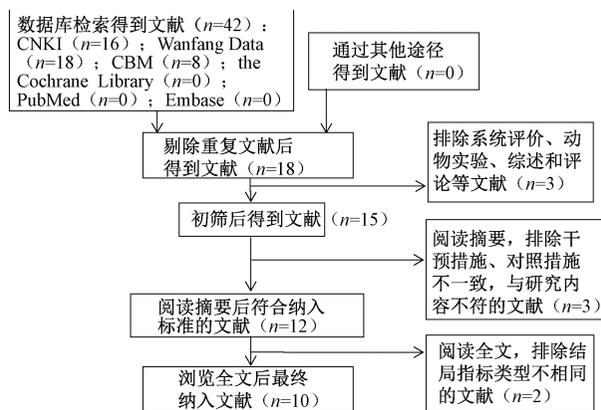


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本特征与方法学质量评价

最终纳入 10 篇文献^[19-28], 共包括 873 例患者, 其中研究组患者 451 例, 对照组患者 422 例。纳入文献的基本特征见表 1。方法学质量评价结果显示, 10 项研究均按照随机分组原则设计, 部分研究中是否采用分配隐藏及盲法不清楚, 见图 2。

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	年龄/岁(范围, $\bar{x}\pm s$)		病程(范围, $\bar{x}\pm s$)		病例数(男性/女性)		干预措施		疗程/d	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
范平等(2014年) ^[19]	18~65		NA		42(23/19)	42(22/20)	皮疹颗粒 4.5 g, 1日3次+氯环利嗪片 25 mg, 1日2次	氯环利嗪片 25 mg, 1日2次	28	①③⑤
傅武(2009年) ^[20]	38.1±9.8	39.2±10.1	(2.24±4.86)年		30(16/14)	28(15/13)	皮疹颗粒 6~12 g, 1日3次+氯雷他定片 5 mg, 1日1次	氯雷他定片 5 mg, 1日1次	48	①③④
龚小俊(2010年) ^[21]	20~65		2~72个月		40	40	皮疹颗粒 9 g, 1日3次+依巴斯汀片 10 mg, 1日1次	依巴斯汀片 10 mg, 1日1次	28	①③④⑤
李海等(2007年) ^[22]	6~70		2~72个月		60	50	皮疹颗粒 9 g, 1日3次+左西替利嗪 10 mg, 1日1次+法莫替丁 10 mg, 1日2次	左西替利嗪 10 mg, 1日1次+法莫替丁 10 mg, 1日2次	28	①③④
陆峰(2019年) ^[23]	43.51±4.23	43.13±4.85	(15.06±1.27)周	(14.21±1.53)周	46(25/21)	46(24/22)	皮疹颗粒 9 g, 1日3次+地氯雷他定片 5 mg, 1日1次	地氯雷他定片 5 mg, 1日1次	90	①④
王乃忠(2014年) ^[24]	35.9±2.5	37.1±2.2	5.7±1.4个月	5.1±1.6个月	47(28/19)	37(23/14)	皮疹颗粒 9 g, 1日3次+非索那定片 10 mg, 1日2次	非索那定片 10 mg, 1日2次	28	①③④
王彦芳等(2011年) ^[25]	18~63		2~120个月		60	60	皮疹颗粒 9 g, 1日3次+依巴斯汀 20 mg, 1日2次	依巴斯汀 20 mg, 1日2次	28	①③④
徐晶晶等(2014年) ^[26]	8.33±2.27	7.75±2.80	2.0~100.8个月	1.5~109.2个月	45(24/21)	41(23/18)	皮疹颗粒 6~12 g, 1日3次+氯雷他定片 10 mg, 1日1次	氯雷他定片 10 mg, 1日1次	56	①③④
许冬(2017年) ^[27]	38.6±6.5	39.3±10.3	NA		44(23/21)	44(21/23)	皮疹颗粒 9 g, 1日3次+地氯雷他定片 5 mg, 1日1次	地氯雷他定片 5 mg, 1日1次	84	①
张颖(2007年) ^[28]	12~63	12~57	3~120个月	5~108个月	37	34	皮疹颗粒 9 g, 1日3次+咪唑斯汀片 10 mg, 1日1次	咪唑斯汀片 10 mg, 1日1次	28	①②③⑤

注:①显效率;②总有效率;③痊愈率;④不良反应;⑤复发率;“NA”表示未提及

Note:①significant effective rate; ②total effective rate; ③cure rate; ④adverse drug reactions; ⑤recurrence rate; “NA” indicates not available

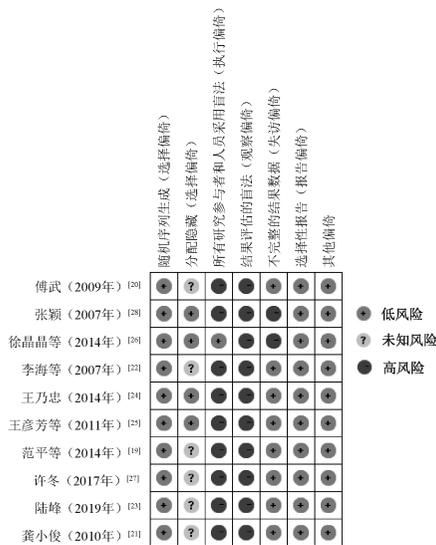


图2 纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图

Fig 2 Bias plot of methodology quality evaluation of included literature

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率:10项研究^[19-28]报告了总有效率,包括873例患者,各研究间不存在异质性($P=0.90, I^2=0%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的总有效率显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=4.31, 95%CI=2.78\sim6.68, P<0.00001$),见图3。

2.3.2 显效率:10项研究^[19-28]报告了显效率,包括873例患者,各研究间存在异质性($P<0.1, I^2=50%$),当去除文献^[27]后,各研究间不存在异质性($P=0.61, I^2=0%$),采用固定效应

模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的显效率显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=1.42, 95%CI=1.06\sim1.91, P=0.02<0.05$),见图4。

2.3.3 痊愈率:8项研究^[19-22,24-26,28]报告了痊愈率,包括693例患者,各研究间不存在异质性($P=0.32, I^2=0%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的痊愈率显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=2.56, 95%CI=1.83\sim3.59, P<0.00001$),见图5。

2.3.4 复发率:3项研究^[19,21,28]报告了复发率,包括124例患者,各研究间不存在异质性($P=0.83, I^2=0%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的复发率显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=0.29, 95%CI=0.12\sim0.68, P=0.004<0.01$),见图6。

2.3.5 不良反应发生率:7项研究^[20-26]报告了不良反应发生率,包括630例患者,各研究间不存在异质性($P=0.66, I^2=0%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($OR=0.43, 95%CI=0.26\sim0.71, P=0.001$),见图7。

2.3.6 发表偏倚评估:根据所纳入的10项研究^[19-28]的总有效率制作漏斗图,结果显示,漏斗图左右基本对称,提示发表偏倚在可控范围,见图8。

3 讨论

CU的发病机制复杂,可能与免疫、炎症、药物、环境及精神因素有关^[29-30]。目前,临床公认的主要致病因素为免疫和炎症反应失衡。Naaman等^[31]经研究发现,CU患者免疫球蛋白E(IgE)水平较同龄的健康人明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),认为IgE水平升高是CU发生和发展的重要因素。

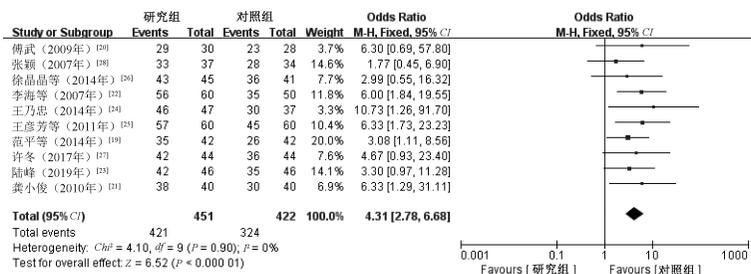


图3 两组患者临床治疗总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of clinical total effective rate between two groups

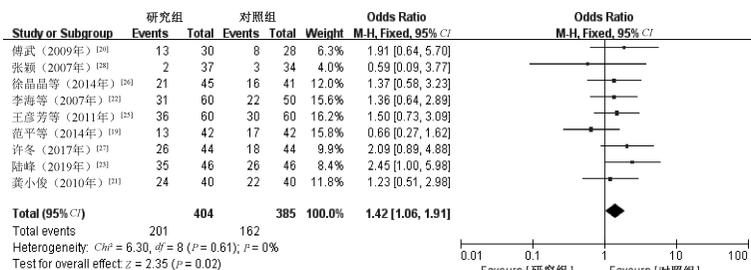


图4 两组患者临床治疗显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of clinical significant effective rate between two groups

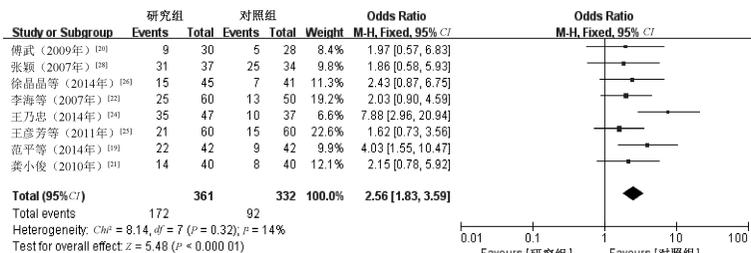


图5 两组患者临床治疗痊愈率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of clinical cure rate between two groups

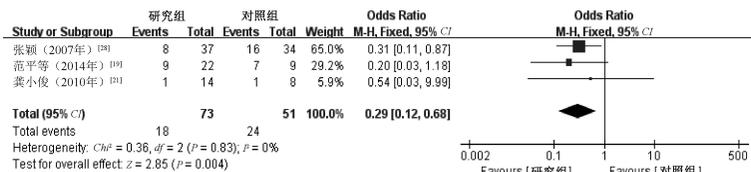


图6 两组患者临床治疗复发率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of clinical recurrence rate between two groups

荨麻疹属于中医“瘾疹”范畴,其特征为皮肤瘙痒,时起风团,发无定所,退后不留痕。中医认为,瘾疹主要是由于六淫之邪侵袭、素体不耐,外加肠胃湿热,不控饮食,或气血不富,体弱多病所致,临床按病程常将瘾疹分为慢性和急性,6周以上者属于慢性瘾疹^[15]。中医治疗 CU 以益气固表、祛风散寒为主要原则^[32]。肤痒颗粒主要由地肤子、红花、川芎、苍耳子和白英等组成。其中,红花、川芎具有行气活血的功能,可燥湿祛风;苍耳子、地肤子可祛风解表、祛湿止痒;白英具有解表利湿、凉血解毒的功效;诸药合用,能祛湿止痒、祛风活血,能显著减轻 CU 症状,极大缩短 CU 持续时间。现代

药理研究结果提示,肤痒颗粒具有抗炎、镇痛、抗病毒、活血和止痒等功效;能够抑制 IgE 产生作用,抑制肥大细胞释放组胺,从而治疗荨麻疹。

抗组胺药在治疗荨麻疹中得到了广泛应用,本研究所纳入的研究涉及常见的抗组胺药,如第 1 代抗组胺药氯环利嗪,第 2 代抗组胺药氯雷他定、咪唑斯汀和依巴斯汀,第 3 代抗组胺药左西替利嗪、地氯雷他定、非索那定和依匹斯汀。在治疗 CU 的过程中,疗效不足、较高的复发率及一些严重的不良反应成为临床使用抗组胺药的瓶颈^[8-13]。肤痒颗粒联合抗组胺药治疗 CU 实现了“机制互补,时效互补”,目前已有多项临床研

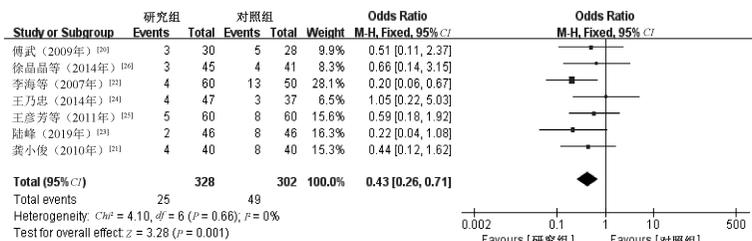


图7 两组患者临床治疗不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

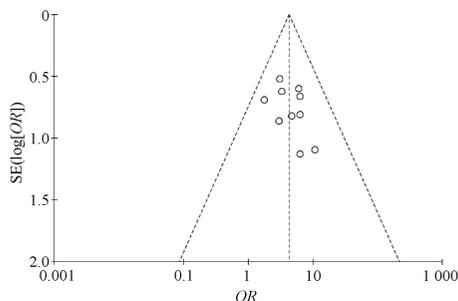


图8 总有效率的倒漏斗图

Fig 8 Funnel plot of total effective rate

究探讨了肤痒颗粒联合抗组胺药治疗 CU 的有效性和安全性,但尚无相关系统评价。本研究针对上述问题进行回顾、评价和总结,共纳入 10 项 RCT 研究,包括 873 例患者(研究组患者 451 例,对照组患者 422 例),Meta 分析结果显示,有效性方面,研究组方案在提高 CU 治疗总有效率、痊愈率和显效率方面均优于对照组,并可有效降低复发率;安全性方面,研究组方案的不良反应发生率低于对照组。

综上所述,与单独使用抗组胺药比较,肤痒颗粒联合抗组胺药治疗可以明显改善 CU 患者的症状,提高疗效,降低复发率,安全有效。但是,由于选取文献的数量和质量有限,可能会影响本次分析的可靠性,因此,上述结论有待今后更多高质量 RCT 予以验证。

参考文献

[1] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria[J]. *Allergy*, 2018, 73(7): 1393-1414.

[2] Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5): 1270-1277.

[3] Guo C, Saltoun C. Urticaria and angioedema [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(6): 437-440.

[4] Pons-Guiraud 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*, 2006, 16(6): 649-654.

[5] Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14(Suppl 2): 59.

[6] 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.

[7] 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.

[8] Asero R, Pinter E, Marra AM, et al. Current challenges and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(10): 1073-1082.

[9] Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(5): 386-390.

[10] 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.

[11] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria [J]. *Allergy*, 2014, 69(7): e1-e29.

[12] Criado PR, Criado RF, Maruta CW, et al. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium [J]. *An Bras Dermatol*, 2015, 90(1): 74-89.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第三辑 [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1997: 86-89.

[17] The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [EB/OL]. (2019-04-26) [2021-05-02]. <http://www.cochrane.org/>.

[18] Cumpston M, Li T, Page MJ, 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.

[19] 范平, 牛俊峰, 李芳芳. 肤痒颗粒联合盐酸氯环利嗪治疗慢性荨麻疹临床疗效研究 [J]. *中国疗养医学*, 2014, 23(9): 799-800.

[20] 傅武. 肤痒颗粒联合地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的疗效观察 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2009, 8(1): 80-81.

[21] 龚小俊. 依巴斯汀联合肤痒颗粒治疗慢性荨麻疹疗效观察 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2010, 17(3): 218-219.

(下转第 980 页)