

仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎继发骨质疏松症有效性的系统评价

郑子恢*,李琼,李文英,张白歌,马琳,赵紫楠#(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)03-0329-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.017

摘要 目的:系统评价仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)继发骨质疏松症(osteoporosis,OP)的有效性,为中药治疗该病提供参考依据。方法:检索the Cochrane Library、PubMed、EMBASE、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和维普数据库,纳入比较仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤(研究组)与单独使用甲氨蝶呤(对照组)治疗RA继发OP的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),检索时限从建库起至2020年10月。按纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后,采用RevMan 5.4软件进行荟萃分析(Meta分析)。结果:共4篇RCT文献纳入分析,包括270例患者,其中研究组患者135例,对照组患者135例。分别对显效率、总有效率、骨密度(bone mineral density,BMD)、晨僵时间和关节功能指数进行有效性评价。Meta分析结果显示,两组患者在显效率($RR=1.59,95\%CI=1.16\sim 2.20,P=0.005$)、总有效率($RR=1.29,95\%CI=1.13\sim 1.48,P=0.0003$)、股骨颈BMD($MD=0.03,95\%CI=0.02\sim 0.04,P<0.0001$)、晨僵时间($MD=-6.17,95\%CI=-7.72\sim -4.63,P<0.0001$)和关节功能指数($MD=-0.33,95\%CI=-0.39\sim -0.27,P<0.0001$)等方面的差异均有统计学意义,研究组患者上述指标明显优于对照组;两组患者腰椎BMD比较,差异无统计学意义($MD=0.05,95\%CI=-0.00\sim 0.10,P=0.06>0.05$)。结论:仙灵骨葆胶囊可有效提高甲氨蝶呤治疗RA继发OP的显效率、总有效率,改善股骨颈BMD、晨僵时间和关节功能指数。

关键词 仙灵骨葆胶囊;甲氨蝶呤;类风湿关节炎;骨质疏松症;Meta分析;随机对照试验

Systematic Review of Efficacy of Xianling Gubao Capsules Combined with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis with Osteoporosis

ZHENG Zihui, LI Qiong, LI Wenying, ZHANG Baige, MA Lin, ZHAO Zinan (Dept. of Pharmaceutical Science, Beijing Hospital; National Center of Gerontology, Chinese Academy of Medical Sciences; Institute of Geriatric Medicine, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy of Xianling Gubao capsules combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) with osteoporosis (OP), so as to provide reference for the treatment of the disease with traditional Chinese medicine. **METHODS:** The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, Wanfang database, CBM and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of Xianling Gubao capsules combined with methotrexate (study group) vs. methotrexate alone (control group) the treatment of RA with OP. The retrieval time was from the establishment of the database to Oct. 2020. According to the inclusion and exclusion criteria, literature were screened, data were extracted, and the methodological quality of the included literature was evaluated. RevMan 5.4 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 4 literature that met the criteria were included, with a total of 270 cases, including 135 cases in the study group and 135 cases in the control group. Significant efficiency, total effective rate, bone mineral density (BMD), morning stiffness time and joint function index were evaluated. Meta-analysis showed that two groups the differences of significant efficiency ($RR=1.59,95\%CI=1.16\sim 2.20,P=0.005$), total effective rate ($RR=1.29,95\%CI=1.13\sim 1.48,P=0.0003$), BMD of femoral neck ($MD=0.03,95\%CI=0.02\sim 0.04,P<0.0001$), morning stiffness time ($MD=-6.17,95\%CI=-7.72\sim -4.63,P<0.0001$) and joint function index ($MD=-0.33,95\%CI=-0.39\sim -0.27,P<0.0001$) and other aspects were statistically significant, the above indexes in the study group were significantly better than those in the control group. There was no significant difference in BMD of lumbar spine between two groups ($MD=0.05,95\%CI=-0.00\sim 0.10,P=0.06>0.05$). **CONCLUSIONS:** Xianling Gubao capsules can effectively increase the significant efficiency and total effective rate of methotrexate in the treatment of RA with OP, and improve the BMD of femoral neck, morning stiffness time and joint function index.

KEYWORDS Xianling Gubao capsules; Methotrexate; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Meta-analysis; Randomized controlled trial

* 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:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:bellazhao2015@163.com

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是常见的一种关节炎, 主要表现为多关节的对称性损伤^[1]。RA 的初期特征是骨骼钙质流失, 短时间内就可以出现病变的转移, 造成骨质疏松症 (osteoporosis, OP), 易发生骨折而导致患者残疾, 给患者的身心健康及家庭、社会带来了极大的伤害^[2]。小剂量甲氨蝶呤能明显改善关节症状和各项临床指标, 是初期治疗 RA 的首选改善病情的抗风湿药, >60% 的临床症状可以被有效控制^[3]。临床还需要其他药物协助治疗, 以增强 RA 导致 OP 的疗效。仙灵骨葆胶囊是在苗族民间验方的基础上开发研制的民族特色药, 属于医保甲类药品, 主要用于治疗骨折、OP 和骨性关节炎等^[4-5]。本研究旨在系统评价仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤治疗 RA 继发 OP 的有效性, 为临床用药提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准: (1) 研究类型为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); (2) 研究对象为 RA 继发 OP 的患者; (3) 对照组患者单独使用甲氨蝶呤治疗, 研究组患者在对照组基础上加用仙灵骨葆胶囊, 用法与用量不限; (4) 研究总样本量 ≥ 48 例; (5) 用药周期 ≥ 6 周; (6) 结局指标包括临床治疗有效率、总有效率、骨密度 (bone mineral density, BMD)、晨僵时间和关节功能指数。

1.1.2 排除标准: (1) 重复发表的文献; (2) 数据类型不符合的文献; (3) 研究方法不明确的文献; (4) 无法获得完整数据的文献。

1.2 文献检索策略

检索 the Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国知网 (CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库 (CMB) 和维普数据库 (VIP), 检索时限均为从建库至 2020 年 10 月。英文检索词包括 “xinlingubao” “XLGB” “Methorexate” “MTX” “Rheumatoid Arthritis” 和 “Osteoporosis”; 中文检索词包括 “仙灵骨葆” “甲氨蝶呤” “类风湿关节炎” 和 “骨质疏松”。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位作者独立完成文献筛查、资料提取并交叉核对。如遇分歧, 与第三方讨论后解决。提取的内容有: (1) 纳入 RCT 的基本信息; (2) 纳入 RCT 的基线特征; (3) 具体治疗方案; (4) 评价偏倚风险的要素; (5) 结局指标^[6]。

1.4 方法学质量评价

由 2 位作者按照 Cochrane Handbook 推荐的风险评估标准^[6]对纳入的 RCT 进行方法学质量评价, 并交叉核对。如遇

分歧, 与第三方讨论后解决。

1.5 统计学方法

运用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.4 软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数差 (MD) 为效应指标, 计数资料采用风险比 (RR) 为效应指标, 各效应量均提供点估计值和 95% 置信区间 (CI)^[6]。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 ($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$), 采用固定效应模型; 若存在异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$), 需要分析异质性的来源, 明显的临床异质性采用亚组分析、敏感性分析或描述性分析等方式处理, 剔除临床异质性影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析^[6]。 $P \leq 0.5$ 表示差异有统计学意义。发表偏倚通过漏斗图进行评估。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索数据库共发现 32 篇相关文献, 均为中文文献, 查重后剩余 11 篇文献, 通过阅读文题和摘要等排除 6 篇文献, 通过阅读全文排除 1 篇文献, 最终纳入 4 篇文献, 见图 1。

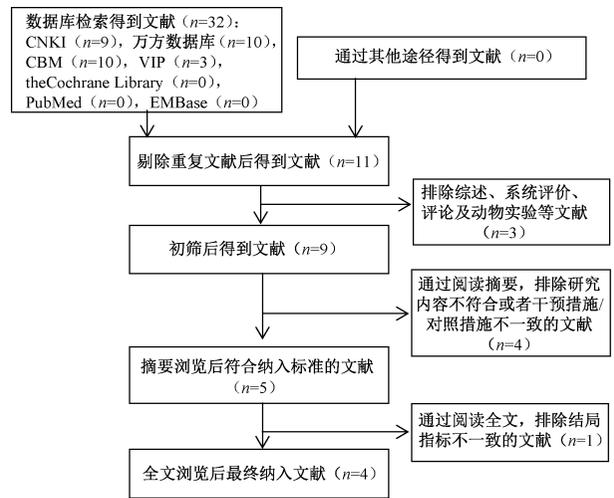


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 4 篇文献^[7-10] 共涉及 270 例患者, 其中研究组患者 135 例, 对照组患者 135 例; 对照组患者单独使用甲氨蝶呤治疗, 研究组患者在对照组基础上加用仙灵骨葆胶囊治疗。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)		病例数 (男/女)		干预措施		疗程/周	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		
罗晓光等 (2018 年) ^[7]	51.12 \pm 10.83	49.50 \pm 9.98	8.40 \pm 3.05	9.65 \pm 4.12	24 (11/13)	24 (14/10)	仙灵骨葆胶囊 1.5 g, 1 日 2 次 + 甲氨蝶呤 10 mg, 1 周 1 次	甲氨蝶呤 10 mg, 1 周 1 次	6	①②③④
马凤英 (2018 年) ^[8]	64.1 \pm 5.2	63.4 \pm 4.8	4.3 \pm 0.6	4.1 \pm 0.5	37 (12/25)	37 (14/23)	仙灵骨葆胶囊 1.5 g, 1 日 2 次 + 甲氨蝶呤 5~10 mg, 1 周 1~2 次	甲氨蝶呤 5~ 10 mg, 1 周 1~2 次	8	①③④⑤⑥⑦⑧
周锦良 (2019 年) ^[9]	57.1 \pm 4.0	56.3 \pm 4.2	6.5 \pm 1.4	6.2 \pm 1.5	45 (21/24)	45 (18/27)	仙灵骨葆胶囊 1.5 g, 1 日 2 次 + 甲氨蝶呤 5~10 mg, 1 周 1~2 次	甲氨蝶呤 5~ 10 mg, 1 周 1~2 次	8	①⑤⑥⑦⑧
朱海波 (2019 年) ^[10]	62.03 \pm 5.8	61.22 \pm 5.6	4.87 \pm 0.76	4.08 \pm 0.46	29 (10/19)	29 (11/18)	仙灵骨葆胶囊 1.5 g, 1 日 2 次 + 甲氨蝶呤 5~10 mg, 1 周 1~2 次	甲氨蝶呤 5~ 10 mg, 1 周 1~2 次	8	①③④⑤⑥⑧

注: ①BMD; ②骨保护素; ③总有效率; ④显效率; ⑤晨僵时间; ⑥关节压痛指数; ⑦关节肿胀指数; ⑧关节功能指数

Note: ①BMD; ②osteoprotgerin; ③total effective rate; ④significant effective rate; ⑤morning stiffness time; ⑥joint function index; ⑦swollen joint count index; ⑧joint function index

2.3 纳入文献的方法学质量评价

纳入文献的方法学质量评价结果显示,所纳入的4篇文献均提及随机分组;所有文献中分配隐藏及盲法均不清楚;治疗过程中,所有文献在研究终点的病例数与入组时一致。纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图见图2。

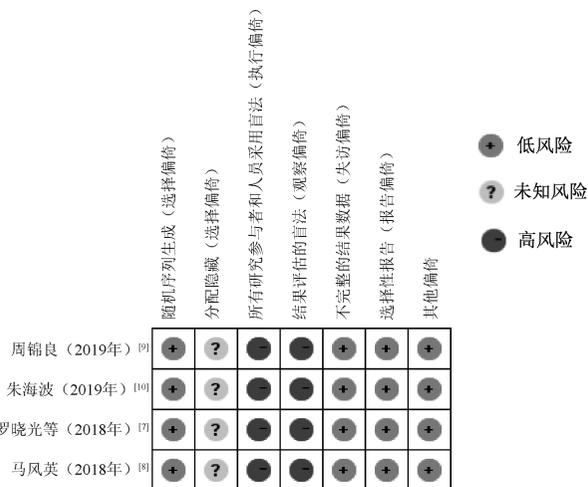


图2 纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图
Fig 2 Bias plot of methodology quality evaluation on included literature

2.4 Meta分析结果

2.4.1 发表偏倚分析:所纳入的4篇文献^[7-10]报均报告了腰

椎BMD,根据腰椎BMD绘制漏斗图,结果显示,漏斗图左右基本对称,提示基本不存在发表偏倚,见图3。

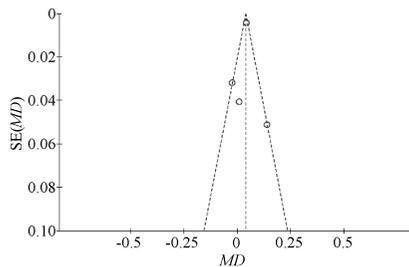


图3 腰椎BMD的漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of the BMD of lumbar spine

2.4.2 总有效率:3篇文献^[7-8,10]报告了总有效率。异质性检验结果显示, $Chi^2=0.33, P=0.85>0.1, I^2=0%$,表明各研究间效应量具有同质性,故采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,研究组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.29, 95%CI=1.13\sim 1.48, Z=3.63, P=0.0003$),见图4。

2.4.3 显效率:3篇文献^[7-8,10]报告了显效率。异质性检验结果显示, $Chi^2=1.18, P=0.56>0.1, I^2=0%$,表明各研究间效应量具有同质性,故采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,研究组患者的显效率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.59, 95%CI=1.16\sim 2.20, Z=2.84, P=0.005$),见图5。

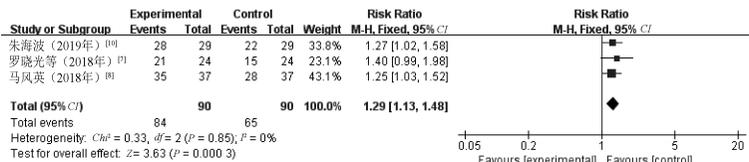


图4 两组患者临床治疗总有效率比较的Meta分析森林图
Fig 4 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

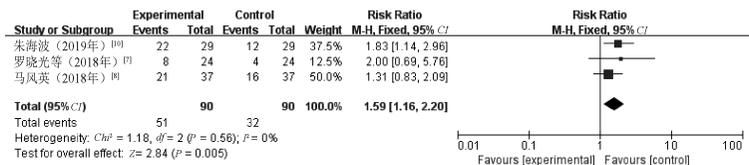


图5 两组患者临床治疗显效率比较的Meta分析森林图
Fig 5 Meta-analysis of comparison of significant effective rate between two groups

2.4.4 腰椎BMD:4篇文献^[7-10]报告了腰椎BMD。异质性检验结果显示, $I^2=64%>50%, P=0.04<0.1$,提示各研究间的异质性具有统计学意义,故采用随机效应模型,合并后MD为0.04(95%CI=-0.03~0.05)。当去除文献[8]后,剩余研究间的异质性得到很大程度降低($I^2=55%, P=0.11>0.1$),故采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,两组患者腰椎BMD的差异无统计学意义($MD=0.05, 95%CI=-0.00\sim 0.10, Z=1.92, P=0.06>0.05$),见图6。

2.4.5 股骨颈BMD:4篇文献^[7-10]报告了股骨颈BMD。异质性检验结果显示, $I^2=40%<50%, P=0.17>0.1$,提示各研究间的效应量不具有异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,研究组患者的股骨颈BMD显著高于对照

组,差异有统计学意义($MD=0.03, 95%CI=0.02\sim 0.04, Z=6.25, P<0.0001$),见图7。

2.4.6 晨僵时间:3篇文献^[8-10]报告了晨僵时间。异质性检验结果显示, $I^2=0%<50%, P=0.97>0.1$,提示各研究间的效应量不具有异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,研究组患者的晨僵时间显著短于对照组,差异有统计学意义($MD=-6.17, 95%CI=-7.72\sim -4.63, Z=7.85, P<0.0001$),见图8。

2.4.7 关节功能指数:3篇文献^[8-10]报告了关节功能指数。异质性检验结果显示, $I^2=72%>50%, P=0.03<0.1$,提示各研究间的异质性具有统计学意义,故采用随机效应模型,合并后的MD为-0.29(95%CI=-0.36~ -0.22)。当去除文献[9]

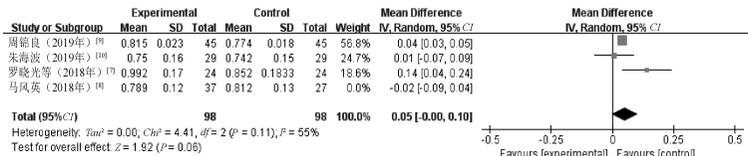


图6 两组患者腰椎 BMD 比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of BMD of lumbar spine between two groups

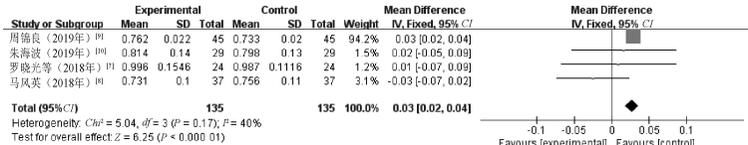


图7 两组患者股骨颈 BMD 比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of BMD of femoral neck between two groups

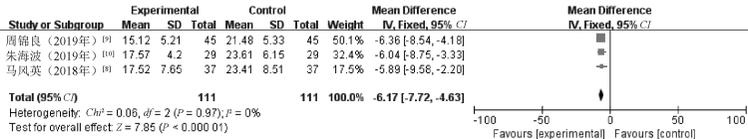


图8 两组患者晨僵时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of morning stiffness time between two groups

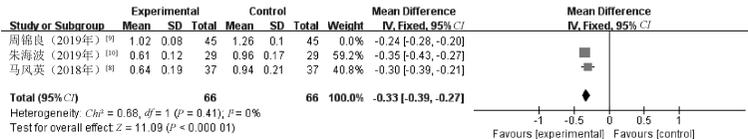


图9 两组患者关节功能指数比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of joint function index between two groups

后, 剩余研究间的异质性得到很大程度降低 ($I^2=0%$, $P=0.41>0.1$), 故采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示, 研究组患者的关节功能指数显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($MD=-0.33$, $95\% CI=-0.39\sim-0.27$, $Z=11.09$, $P<0.00001$), 见图9。

3 讨论

OP 是以骨的微观构造变化为特点的致使骨的脆性增加、骨量减少而易发生骨折的一种周身性疾病, 是 RA 初期的表征之一。OP 的主要临床结局是骨质疏松性骨折, 研究结果发现, RA 患者发生 OP 的概率是健康人群的 3 倍, 早期的干预具有重要的临床意义^[7, 11]。目前, 临床上仍缺少治疗 OA 的有针对性的药物, 使用非甾体抗炎药和软骨组织保护剂是目前临床常用的治疗手段; 近年来多有文献报道治疗 OA 的新药, 如雷尼酸锶、双磷酸盐类药物、雌激素及维生素 D 等。西医常规使用的抗风湿药对减缓骨破坏的效果并不尽如人意, 近年来, 有文献报道, 中药对骨代谢疾病具有特殊治疗效果, 尤其是治疗 OP, 已有大量研究, 无明显不良反应^[12-13]。但个体差异较大, 缺乏高质量的循证数据。本研究纳入仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤对比单独使用甲氨蝶呤治疗 RA 继发 OP 的 RCT 文献, 对仙灵骨葆胶囊与甲氨蝶呤联合治疗的有效性进行系统评价, 现将研究结果报告如下。

Meta 分析结果显示, 研究组患者的临床治疗显效率、总有效率、股骨颈 BMD、晨僵时间和关节功能指数均显著优于对照组, 差异均有统计学意义; 两组患者腰椎 BMD 的差异无统计学意义。由于本次 Meta 分析纳入的样本量偏少, 还需要更多的数据支持。

由于所纳入的研究均未提及不良反应, 因此, 还需今后开展更多的 RCT 研究提供安全性方面的支持。杜倩等^[14] 纳入了仙灵骨葆胶囊致不良反应 185 例, 分析结果显示, 主要为消化系统损害 (占 82.68%), 大部分患者 (占 61.62%) 的症状在停药后逐渐消失。章轶立等^[15] 的研究中, 496 例患者使用仙灵骨葆胶囊, 共发生不良反应 377 例, 其中严重不良反应 4 例, 包括死亡 1 例、脑血管意外 1 例、消化道不适 1 例和过敏反应 1 例; 轻度不良反应中最常见的为胃肠损害。通过上述综合分析, 仙灵骨葆胶囊的安全性总体上是可接受的。

中医学以为, RA 为筋骨懈怠, 骨失髓养, 肝肾渐亏, 筋骨失养, 肝肾两亏而脆弱所致, 因此, RA 与肝肾羸弱关联最为密切, 故治疗上应以肝肾同补、通络活血为主。丹参、补骨脂、熟地黄和淫羊藿等是仙灵骨葆胶囊的主要成分, 具有接骨续筋、滋肝补肾、壮骨强身的功效。

本研究所纳入的文献只有 4 篇, 通过检索发现国外目前尚未有相应研究, 并且各研究均为小样本研究; 另外, 所纳入的研究未明确随机方法、盲法的实施, 文献质量普遍不高, 影响了结果的可靠性。因此, 今后需要更多高质量、高样本量的 RCT 研究继续验证仙灵骨葆胶囊的疗效和安全性, 为临床用药提供强有力的证据。

综上所述, 仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤治疗 RA 继发 OP, 除提高腰椎 BMD 的效果与单独使用甲氨蝶呤相当外, 在改善显效率、总有效率、股骨颈 BMD、晨僵时间和关节功能指数方面的效果均优于单独使用甲氨蝶呤。

(下转第 337 页)