

中医治疗外感发热随机对照试验的系统评价

卢健棋, 黄德庆, 王政林, 邓海霞

摘要: **目的:** 通过文献研究, 系统评价中医治疗外感发热的疗效和安全性。**方法:** 采用计算机检索, 全面收集中医治疗外感发热的随机对照试验, 按照 Cochrane 协作网系统评价方法对所纳入的试验进行评价。**结果:** 共纳入 19 项试验 (5999 例患者), 中医干预措施包括中药内服方剂、中成药应用以及艾灸等, 所纳入的研究均提示中医治疗外感发热有较好疗效, 但部分研究对安全性指标报道欠详。同时所纳入的研究对随机分组方法、分配隐藏、盲法等未有具体描述, 故研究结果不能排除偏倚风险的可能。**结论:** 本系统评价结果提示中医治疗外感发热有效, 但所纳入的研究可能存在不同程度的偏倚从而使得结果稳定性降低, 往后仍需设计科学、实施严谨的随机对照试验进一步验证其疗效及安全性。

关键词: 中医; 外感发热; 系统评价; 偏倚风险; 随机对照试验

外感发热属中医急证, 是指六淫或者疫毒之邪由口鼻皮毛侵入, 邪正相争, 营卫失和, 阴阳失调而致阳盛而热的一种病证。临床以体温升高、身热、面红、口干、舌红、脉数等为主要临床特征, 同时还具有发病率高、流行性广、变化快, 易引起继发性或并发症的特点。本病属现代医学呼吸道感染范畴, 其治疗主要以对症治疗或使用抗生素、抗病毒药为主。中医治疗外感发热有较长的历史并具有独到的优势, 以往已有较多研究提示中医治疗外感发热有较好疗效, 但目前尚缺少对原有研究的系统评价, 而随机对照试验报告不充分, 再加上方法学方面的差异将会导致研究结果不稳定^[1]。本研究应用Cochrane协作网系统评价方法对相关研究进行分析, 试图为中医治疗外感发热提供一定的临床证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

- a. 试验设计类型: 随机对照试验, 基线可比。
- b. 患者类型: 外感发热患者 (依据公认、权威的诊断标准), 年龄16岁以上, 无严重并发症和基础病。
- c. 干预措施与对照: ①中医治疗措施 (包括内服汤剂, 中成药, 中药针剂, 中医外治等所有中医干预措施) 与西医阳性药对照, 同时两组其他干预措施一致。②中医治疗措施+其他治疗与单用其他治疗对照。

作者单位: 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

d. 结局指标: 至少采用总有效率或痊愈率中的一项作为评价指标。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库CNKI、万方数据库、重庆维普数据库、EMBASE、PUBMED以及Cochrane图书馆。主要检索词为中医、外感发热、外感热证、随机对照试验、随机分组等, 并追踪检索各论文的参考文献目录。

1.3 文献纳入与数据提取

使用文献管理软件 Endnote X7 剔除重复文献, 通过阅读题名和摘要排除明显不相关文献, 再阅读全文进一步筛选出符合纳入标准的文献。数据收集和分析由两位研究者共同完成, 如有分歧, 通过讨论或由第 3 位研究者协助解决。使用统一的 Excel 表提取数据, 提取内容包括第一作者、发表年份、干预措施、对照措施、诊断标准、疗效判定标准以及各疗效指标和安全指标的具体数据等。

1.4 评价方法

按照 Cochrane 系统评价员手册进行质量评价, 评价内容包括随机分组的方法、是否分配隐藏、是否使用盲法、结局资料的完整性、选择性发表以及其他便宜风险等, 两组间率的比较用风险比 (RR) 进行, 因各研究存在较大的临床异质性, 故不宜做数据合并, 偏倚风险评估以及疗效分析结果用森林图表示。

2 结果

2.1 纳入文献特征

共检索出相关文献 107 条, 经过查看摘要和全文, 排除明显不相关文献、非随机对照试验以及综述文章一共 83 条, 初步纳入 24 个试验。其中 4 个试验纳入 16 岁以下的患者, 讨论后均剔除, 3 个试验数据重复, 故只纳入其中的 1 个试验, 最终纳入 19 个试验^[2-20], 共 5999 例患者。各试验干预措施详见表 1。除了 1 个试验外^[18], 其余 18 个试验均对临床总有效率进行了评定, 15 个试验对痊愈率进行了评定, 只有 7 个试验对不良事件的发生情况进行了描述。2 个试验纳入的患者为外感发热寒里热证^[14, 16], 3 个试验纳入的为风热证^[7, 8, 11], 其余试验中只有 3 个试验对患者进行辨证分型^[2, 5, 9], 详见表 2。

表 1 各试验干预措施

作者	年份	干预措施	对照措施
史林荣 ^[2]	2003	解热宁颗粒	复方阿司匹林片+常规治疗
车桂彦 ^[3]	2003	柴胡、黄芩、黄连、大黄、白桦叶、板蓝根、鱼腥草、甘草等药物	根据病情选用抗生素和解热镇痛药
谭畅 ^[4]	2004	小柴胡汤	病毒唑注射液
熊莉华 ^[5]	2006	辨证使用荆防败毒散、银翘散、新加香薷饮并随证加减	百服宁片
张铭熙 ^[6]	2006	清热解毒滋阴方加减	根据病情使用阿司匹林、抗生素、抗病毒药

周大勇 ^[7]	2008	热毒清口服液+常规治疗	复方乙酰水杨酸片+常规治疗
李小梅 ^[8]	2008	咽痛方+支持疗法	利巴韦林片+支持疗法
罗金文 ^[9]	2009	金果榄+常规治疗	布洛芬片+常规治疗
侯一军 ^[10]	2009	自拟双解汤	阿司匹林口服或咽噪 美辛栓入肛
王桂红 ^[11]	2009	炎琥宁粉针剂	病毒唑注射液
李宗芳 ^[12]	2010	柴葛解肌汤	扑热息痛
沈艳莉 ^[13]	2010	根据清、解、透法自拟方剂	泰诺林
田萍 ^[14]	2011	痰热清注射液+常规治疗	常规治疗
郭玉花 ^[15]	2011	增液汤合麻杏甘石汤加味	青霉素静脉滴注及对症治疗
黄贵华 ^[16]	2012	麻杏石甘汤颗粒剂序贯给药	头孢氨苄异形片
李定义 ^[17]	2012	小柴胡汤	病毒唑注射液
张丽 ^[18]	2013	上感颗粒	日夜百服宁片
王璇 ^[19]	2013	退热方+常规治疗	扑热息痛片+常规治疗
韩冬 ^[20]	2014	艾条温灸+常规治疗	常规治疗

表 2 所纳的 3 个试验外感发热证型分布情况

作者	外感风寒 (n, %)	外感风热 (n, %)	外感暑湿 (n, %)
史林荣 ^[2]	52, 24%	165, 76%	---
熊莉华 ^[5]	412, 10.5%	904, 70%	764, 19.5%
罗金文 ^[9]	30, 45%	37, 55%	---

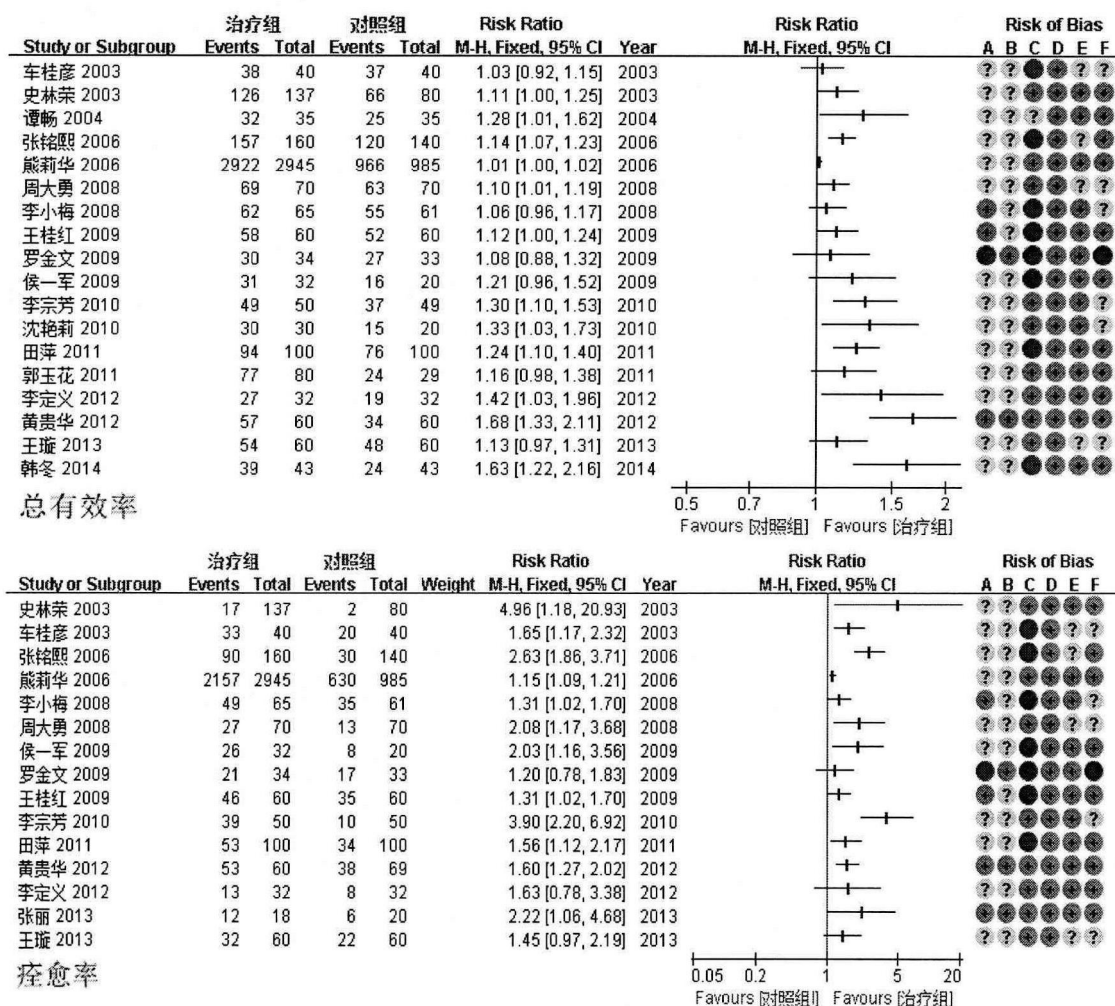
2.2 总有效率及痊愈率

各试验中医治疗组与对照组总有效率以及痊愈率的风险比如图1所示。有两个试验^[4, 7] 干预措施均为小柴胡汤且对照措施均为病毒唑注射液, 行异质性检验后对总有效率数据进行合并, 结果提示治疗组优于对照组, $RR = 1.23$, $95\%CI (1.06, 1.41)$ 。另外两项试验^[3, 8]总有效率差异虽未达到统计学意义, 但痊愈率具有统计学差异。因各试验所采用的疗效判定标准不同, 总有效率以及痊愈率出现少数试验组间比较未达到统计学差异^[9, 15, 19], 考虑与本系统评价采用RR值进行统计有关, 通过再次进行比值比(OR)、卡方检验或Ridit分析可达统计学差异, 其结果均提示中医治疗组均优于对照组。

2.3 偏倚文献评估

本研究对所纳入试验的随机序列的产生、分配隐藏、实施偏倚、测量偏倚、数据缺失以及选择性发表偏倚等六个方面进行偏倚风险评估, 结果如图1森林图右侧所示。各试验均存在不同程度的偏倚风险, 这使得试验结果的稳定性相对减弱。

图1 各试验总有效率及痊愈率森林图以及各偏倚风险评估情况



注：偏倚项目A：随机序列的产生；B：分配隐藏；C：实施偏倚；D：测量偏倚；E：数据缺失；F：选择性发表。其中 ? ● ○ 依次表示：偏倚风险不详；高偏倚风险；低偏倚风险。

3讨论

外感发热是中医常见急症，中医对本病的治疗有较多经验，包括内服汤剂、中医外治以及中成药的应用等。本系统评价结果也提示了中医治疗外感发热的措施具有多样性和有效性。在今后的临床研究中，我们可以根据已有的研究成果结合自身的临床经验开展中医综合干预手段的临床观察，以提高中医治疗外感发热的有效率和退热效果。基于随机对照试验所获得的证据级别较高，本系统评价纳入了中医治疗外感发热的随机对照试验进行分析，结果提示中医治疗外感发热有较好疗效。但由于所纳入的试验不能排除各种偏倚风险，尤其是随机方法是否恰当，是否应用盲法等可能会对结果造成一定的影响^[1]。而对照组的选择也是影响研究结果的重要因素，外感发热主要对应西医呼吸道感染范畴，所纳入的试验中，部分研究采用抗病毒药作对照，也有将抗生素作为对照的，此时西医方面的明确诊断将会很大程度影响到对照药物选择的效能性，故在试验设计中对照措施的选择以

及西医诊断标准及纳入标准应引起我们的注意。

本系统评价所纳入的试验中，部分试验未对受试对象进行辨证分型而采用同一的干预措施或临证加减进行治疗。虽然已有研究提示一些经方验方对某些病的多种证型均有一定疗效，但在统计分析中如果能够进行亚组分析或logistic回归分析，将有利于进一步明确干预措施的适用人群。同时，外感发热病情急，病程一般较短，因此疗效评价时间可适当提前，另一方面可将起效时间作为试验的重要评价指标。

综上所述，当前的证据提示中医治疗外感发热安全有效，但由于所纳入的试验可能存在各种偏倚，因此不同程度地影响了上述结论的稳定性，要进一步获得较高级别的临床证据，尚需进行设计合理，执行正确以及报告充分的随机对照试验。

参考文献：

- [1] D. G. Altman, K. F. Schulz, D. Moher, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(8): 663-694.
- [2] 史林荣. 解热宁颗粒剂治疗外感发热症的临床疗效观察[J]. 江苏药学与临床研究, 2003, 11(5): 34-35.
- [3] 车桂彦, 姜明煤. 中药治疗外感发热 40 例[J]. 中国中医急症, 2003, 1: 63.
- [4] 谭畅, 韦志辉. 小柴胡汤治疗外感发热 35 例[J]. 辽宁中医学院学报, 2004, 6(3): 192.
- [5] 熊莉华, 覃小兰, 李晓庆. 辨证分型治疗外感发热 2945 例[J]. 新中医, 2006, 38(9): 75-76.
- [6] 张铭熙. 清热解毒养阴法治外感发热 300 例临床观察[J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(6): 65-66.
- [7] 周大勇, 张宗铭, 韩宁林, 等. 热毒清口服液治疗外感高热(风热证)临床研究[J]. 中国中医急症, 2008, 17(7): 913-914.
- [8] 李小梅. 咽痛方治疗外感发热疗效观察[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(3): 304-305.
- [9] 罗金文. 金果榄佐治外感发热 34 例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(4): 522-523.
- [10] 侯一军, 于书香, 郭旸. 双解汤配合西药治疗外感发热性疾病的临床观察[J]. 中医杂志, 2009, 50(10): 876.
- [11] 王桂红. 炎琥宁粉针剂治疗外感发热疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2009, 14: 94-95.
- [12] 李宗芳, 姜云香. 柴葛解肌汤治疗外感发热 50 例[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(8): 539-540.
- [13] 沈艳莉, 何力, 刘清泉. 清、解、透三法并用治疗外感发热即刻退热效果的临床疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(8): 24-26.

- [14]田萍, 曹梅香, 赵华. 痰热清注射液治疗夏季外感发热疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45 (7): 50-51.
- [15]郭玉花. 增液汤合麻杏石甘汤加味治疗外感发热[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(5):52-53.
- [16]黄贵华, 林华胜, 李雪梅, 等. 基于序贯给药模式的麻杏甘石汤治疗外感发热的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39 (9): 1786-1787.
- [17]李定义. 小柴胡汤治疗外感发热 32 例临床观察[J]. 基层医学论坛, 2012, 16 (20): 2663-2664.
- [18]张丽, 奚肇庆. 上感颗粒治疗外感发热 60 例随机双盲双模拟的临床研究[J]. 中国中医症, 2013, 22 (9): 1469-1471.
- [19]王璇. 中药灌肠治疗外感发热的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2013, 5: 11.
- [20]韩冬, 赵宇芳. 灸法对于外感发热退热的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2014, 14 (2): 266-267.