

复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病的 Meta 分析和系统评价※

● 刘明强¹ 杜晓燕¹ 吴允波² 蓝宏荣² 邱桂荣^{2▲}

摘要 目的:研究复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病有效性及安全性的 Meta 分析和系统评价。方法:检索中国知网(CNKI)、万方数据库(WANFANG)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)、PubMed 及 Cochrane library 等数据库中关于复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病的随机对照试验,时间为建库至 2020 年 5 月,使用 cochrane 协作网提供的偏倚风险评价工具进行系统分析,并采用 Revman5.3 软件对数据进行 Meta 分析。结果:纳入 12 篇文献共 1093 例患者,Meta 分析结果显示,观察组在 90%、95% 皮损清除率方面、IL-17、IL-23、TNF- α 、银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI 评分)上均优于对照组,但在 100% 皮损清除率方面与对照组无明显差异;观察组的不良反应发生率与对照组无明显差异。结论:复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病疗效确切,且不良反应未见明显增加。

关键词 复方青黛胶囊;银屑病;系统评价;Meta 分析

银屑病是一种皮肤科常见的疾病,又称为“牛皮癣”^[1],现在银屑病的发病率已高达 0.5%^[2],其病理变化主要是角质细胞的过度增殖及免疫反应^[3-4]。但是对于本病的治疗,现在并没有特效药。本病的皮损特点以及其治疗后的复发性对患者产生了极大的困扰。目前,中西医结合的治疗方式在本病的治疗中扮演了越来越重要的角色。复方青黛胶囊是一种能有效治疗银屑病的中成药,但尚缺少对本药的系统性评价研究,故笔者将对复方青黛胶囊治疗银屑病进行 Meta 分析,为临床应用本药提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

使用计算机在中国知网

(CNKI)、万方数据库(WANFANG)、维普数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)、PUBMED、Cochrane library 等数据库进行检索。检索策略为:主题词+自由词;中文检索词为“寻常型银屑病”“银屑病”“复方青黛胶囊”;英文检索词为“psoriasis”or “psoriasis vulgaris”and “qingdai compound capsule”;检索文献时间为建库至 2020 年 5 月 1 日。

1.2 纳入标准 ①文献类型:RCT 试验或半 RCT 试验,文献语种为中文和英文;②研究对象:确诊为“寻常型银屑病”,符合中医“白疔病”诊断标准,患者年龄、性别、民族、种族不限;③疗效标准:以皮损消退情况进行评价;④干预措施:观察组为单纯口服复方青黛胶囊或在对照组的基础上加服复方青黛胶囊,复方青黛胶囊的生产厂家不限,对照组的治疗方式不限(但不能使用复方青黛胶囊),疗程不限;⑤结局指标:临床疗效、PASI 评分、炎症因子、不良反应等。

1.3 排除标准 ①干预措施、诊断标准和结局指标不符的文献;②数据不全或无法查找全文的文献;③重复文献。

※基金项目 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(No.2018YFC1705303)

▲通讯作者 邱桂荣,女,主任中医师,硕士研究生导师。研究方向:中医外科学。E-mail:403104306@qq.com

• 作者单位 1.江西中医药大学(江西 南昌 330004);2.江西中医药大学附属医院(江西 南昌 330006)

1.4 提取数据及质量评价 由两名研究者分别进行数据提取,并使用 Excel 表建立数据库,使用 cochrane 协作网提供的 Cochrane 偏倚风险评估工具^[5]对文献进行偏倚风险和质量评价,主要为七个方面:①随机方法;②分配隐藏;③对患者及方案实施的盲法;④对结果检测的盲法实施;⑤数据完整性;⑥是否选择性报道;⑦其它偏倚。若在评价过程中出现分歧,则由第三方研究员加入进行协商处理。

1.5 数据分析 使用 Revman 5.3 软件进行分析,计量资料(连续性变量)采用加权均数差(WMD)或标准均数差(MD)及 95% 可信区间(CI)表示,计数资料(二分类变量)采用比值比(OR)及 95% 可信区间(CI)表示,当 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。各个研究首先进行异质性检验,若 $I^2 > 50\%$,认为有统计学异质性,选择随机效应模型,并进行异质性分析;反之则选择固定效应模型。对于临床异质性大和数据来源不明的试验结果采用描述性分析。使用漏斗图进行偏倚分析,若分布对称则无明显偏倚,反之则偏倚较大。

2 结果

2.1 文献检索结果 检索后共得 552 篇文献,导入 endnote X7 软件去重后得到 256 篇文献,阅读标题、摘要后得到 46 篇文献,经过去除重复的 RCT 试验、无法查找全文的文献,最后得到 12 篇文献,全部是中文文献。文献检索和筛选流程图见图 1,文献特征见表 1。

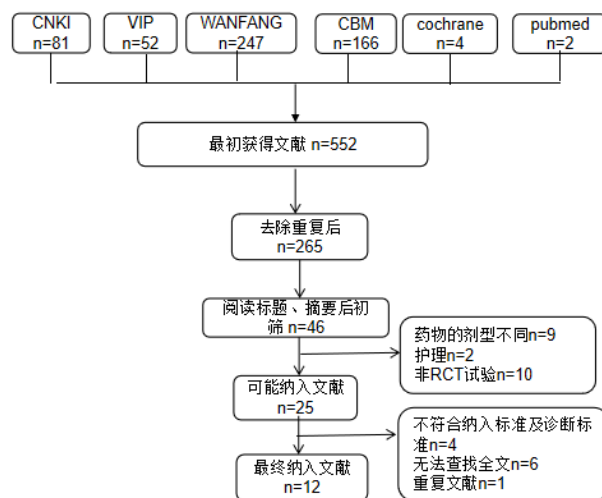


图 1 文献筛选流程图

表 1 文献特征表

文献	样本量 (T/C)	干预措施		疗程	诊断标准	结局指标	脱落退出
		T	C				
解翠林 2017 ^[6]	49/48	复方青黛胶囊+对照组	308nm 准分子激光	6w	《临床皮肤病学》	①③⑤	无
庞娟 2017 ^[7]	45/45	复方青黛胶囊+对照组	复方氨基酸片	8w	《中国临床皮肤病学》	①②③⑤⑥	无
何涛 2018 ^[8]	50/46	复方青黛胶囊+对照组	阿维 A 胶囊口服	8w	《新编中医皮肤病学》	①③	无
马燕 2019 ^[9]	47/47	复方青黛胶囊+对照组	甲氨蝶呤、维 A 酸类以及糖皮质激素类等常规治疗+窄谱中波紫外线	7w	《中国临床皮肤病学》	①②③⑤	无
杨春 2019 ^[11]	41/41	复方青黛胶囊+对照组	钙泊三醇倍他米松软膏	2m	《临床皮肤病学》	①③⑤	无
杨和荣 2019 ^[12]	58/58	复方青黛胶囊+对照组	窄谱中波紫外线光疗	8w	不详	①②③⑤	无
韩雪松 2017 ^[13]	48/48	复方青黛胶囊+对照组	阿维 A 胶囊	8w	《中国临床皮肤病学》	①②③④	无
刘贤华 2014 ^[14]	49/41	复方青黛胶囊+对照组	复方甘草酸苷胶囊	8w	《中国临床皮肤病学》	①③	无
黄清平 2004 ^[15]	40/20	复方青黛胶囊+对照组	火把花根片	2m	《临床皮肤病学》	①③	无
陈红 2004 ^[10]	61/55	复方青黛胶囊	迪银片	8w	《中药新药临床研究指导原则》	①③⑤	无
孙贵雨 2013 ^[16]	52/52	复方青黛胶囊+对照组	外搽他卡西醇软膏+静脉注射卡介菌多糖核酸	8w	不详	①③	无
陈爱华 2005 ^[17]	25/27	复方青黛胶囊	安慰剂	4w	不详	②③	C:5

注:T:观察组,C:对照组;结局指标:①临床疗效,②PASI 评分,③不良反应,④复发率,⑤炎症因子,⑥生活质量评分(DLQI)

2.2 文献质量评价 选取的 12 篇文献中 11 篇^[6-14,16-17]提及了使用随机方法进行分组,其中 3 篇^[8-9,12]文献采用随机数字表法进行分组,1 篇^[16]采用病例尾号随机

分组,其余 7 篇^[6-7,10-11,13-14,17]仅提及随机字样;只有 1 篇^[15]文献采用就诊顺序进行分组。所有文献均未提及分配隐藏的実施。仅 1 篇文献^[17]提及使用双盲试

验,同时该文献对照组使用安慰剂治疗,患者皮损未见明显改善,出现脱落病例;所有文献均未选择性报道。详见表2;偏倚风险和质量评价见图2、图3。

表 2 文献质量评价表

文献	随机方法	分配隐藏	盲法		结局数据完整性	选择性报道	其它偏倚
			患者盲法	结局指标盲法			
解翠林 2017 ^[6]	随机字样	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
庞娟 2017 ^[7]	随机字样	无	未提及	未提及	否	否	不清楚
何涛 2018 ^[8]	随机数字表法	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
马燕 2019 ^[9]	随机数字表法	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
陈红 2004 ^[10]	随机字样	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
杨春 2019 ^[11]	随机字样	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
杨和荣 2019 ^[12]	随机数字表法	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
韩雪松 2017 ^[13]	随机字样	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
刘贤华 2014 ^[14]	随机字样	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
黄清平 2004 ^[15]	就诊顺序	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
孙贵雨 2013 ^[16]	病例尾号随机	无	未提及	未提及	是	否	不清楚
陈爱华 2005 ^[17]	随机字样	无	是	是	否	否	不清楚

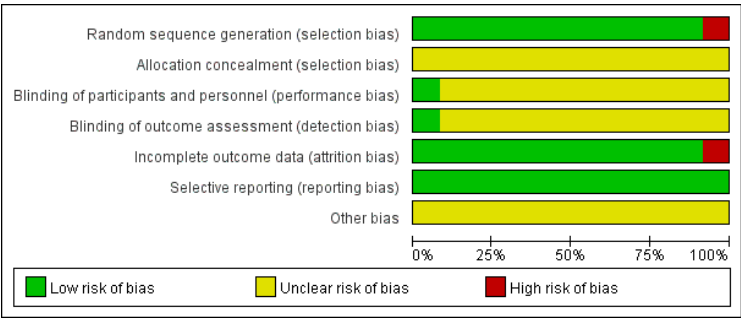


图 2 文献质量和偏倚分析



图 3 文献质量和偏倚分析总结

2.3 Meta 分析

2.3.1 皮损清除率分析 共有 10 篇文献进行了药物治疗后皮损有效清除率的报道,进行亚组分析,各亚组均无明显异质性,采用固定效应模型。有 4 篇文献进行了 90% 皮损清除率的分析,结果显示,观察组有效率是对照组的 1.93 倍[95%CI (1.23,3.03), P=0.004];有 2 篇文献进行了 95% 皮损清除率的分析,结果显示,观察组有效率是对照组的 2.17 倍[95%CI (1.14,4.15), P=0.02];有 4 篇文献进行了 100% 皮损清除率的分析,结果显示,观察组与对照组之间的差异无统计学意义[OR=1.66,95%CI (0.92,3.01), P=0.09>0.05]。合并统计分析,观察组总有效率是对照组的 1.9 倍[95%CI (1.39,2.61), P<0.001]。见图 4。

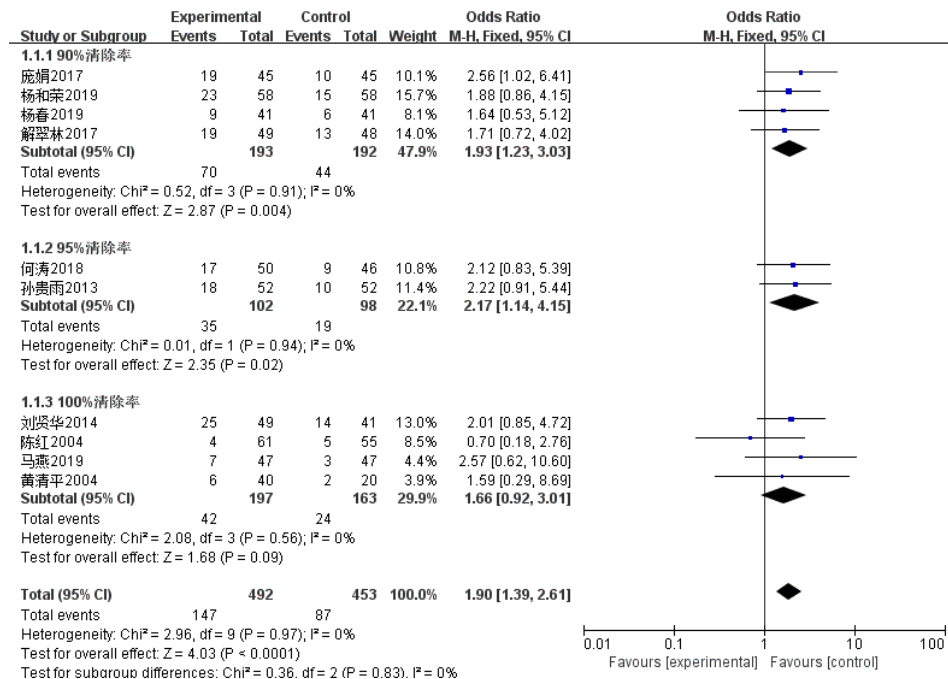


图4 复方青黛胶囊对皮损有效清除率影响的Meta分析森林图

2.3.2 PASI评分 5篇文献进行了PASI评分的报道,各个研究之间异质性较大($P < 0.00001$, $I^2 = 96\%$),使用随机效应模型,结果显示,观察组治疗后的PASI评分较对照组低[$MD = -3.4, 95\%CI (-5.2, -1.59)$, $P = 0.0002 < 0.05$].见图5。

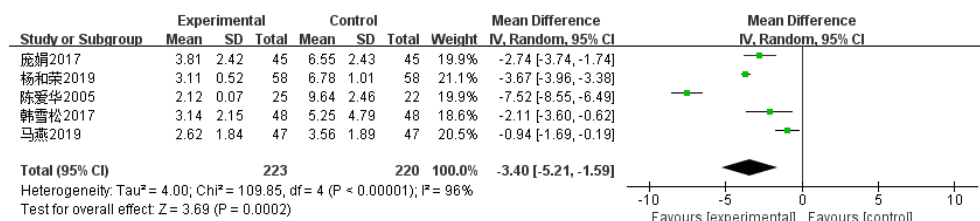


图5 复方青黛胶囊对PASI评分影响的Meta分析森林图

2.3.3 炎症因子 4篇文献进行了IL-23的报道,结果显示,观察组在降低IL-23上优于对照组[$MD = -14.95, 95\%CI (-19.97, -9.92)$, $P < 0.00001$];4篇文献进行了IL-17的报道,结果显示,观察组在降低IL-17上优于对照组[$MD = -16.46, 95\%CI (-22.82, -10.10)$, $P < 0.00001$];3篇文献报道了对TNF- α 的影响,结果显示,观察组明显优于对照组[$MD = -11.53, 95\%CI (-14.57, -8.5)$, $P < 0.00001$].不同的研究对于同一炎症因子的检测使用了不同厂家的试剂盒,造成了显著的异质性。见图6。

2.3.4 不良反应 9篇文献报道了不良反应的发生情况,各研究间异质性显著($P = 0.0002$, $I^2 = 74\%$),采用随机效应模型,结果显示,观察组与对照组无统计学差异[$OR = 0.79, 95\%CI (0.32, 1.96)$, $P = 0.61 > 0.05$].

见图7。

2.3.5 偏倚分析 对皮损清除率进行漏斗图偏倚分析,纳入的10篇文献基本对称,只有1篇文献偏倚较大,说明无明显偏倚。见图8。

2.3.6 其它指标 1篇文献^[13]报道了用药治疗后病情复发的情况,进行3个月随访,观察组出现5例复发,对照组出现14例复发,具有统计学差异;1篇文献^[7]报道了对DLQI评分的影响,观察组显著低于对照组,同时,该篇文献还报道了观察组对患者全血黏度的改善优于对照组,说明该药物在活血作用上优于对照组。2篇文献^[7,10]报道了对IL-2、IL-8的影响,用药后因子水平均出现下降,且观察组低于对照组,具有统计学差异。1篇文献^[9]报道了观察组对于降低JAK3基因的表达方面优于对照组。

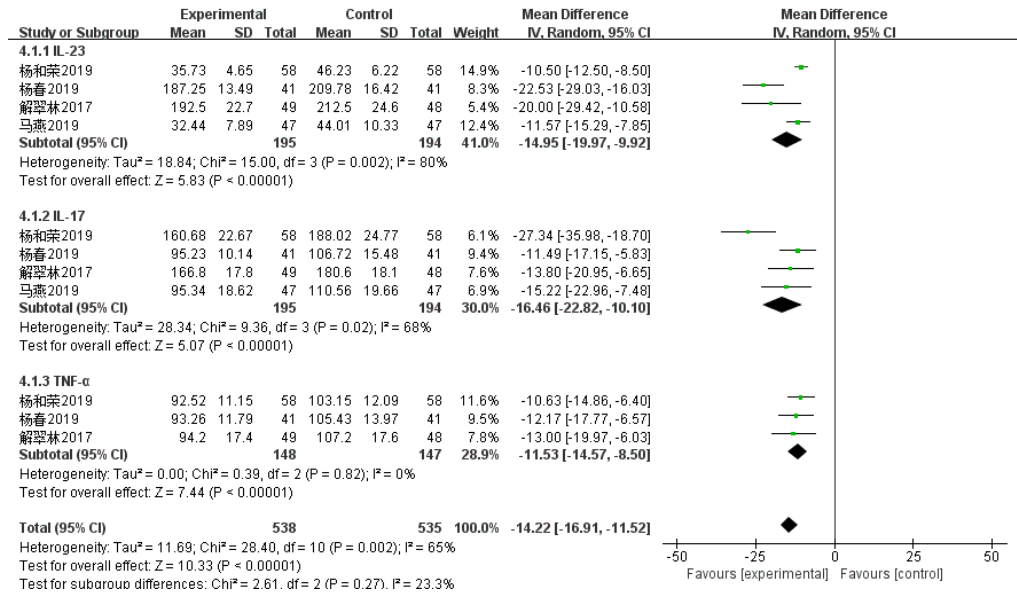


图6 复方青黛胶囊对炎症因子影响的Meta分析森林图

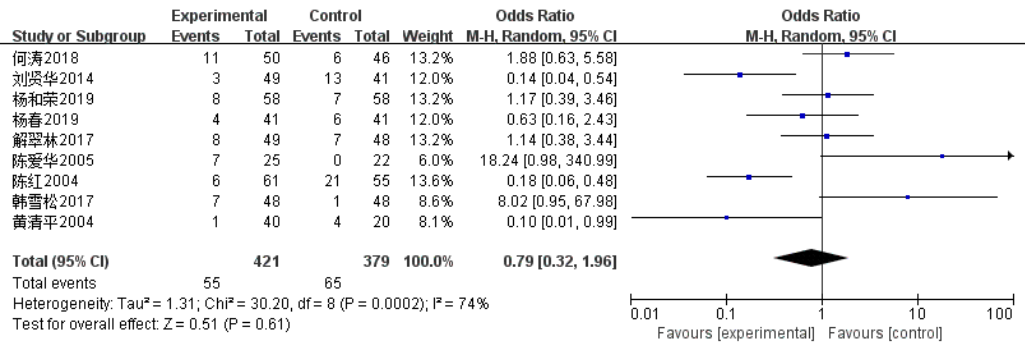


图7 复方青黛胶囊对不良反应发生率影响的Meta分析森林图

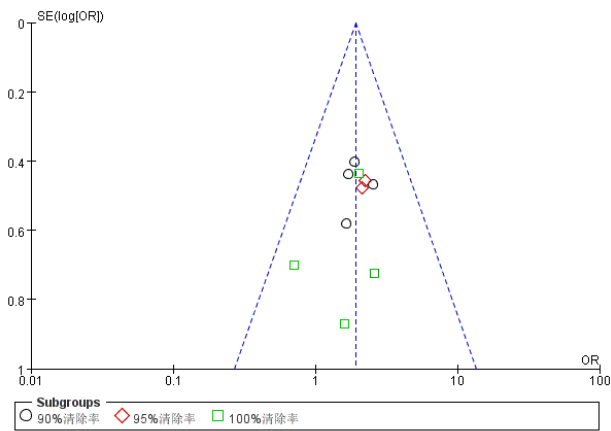


图8 偏倚分析漏斗图

3 讨论

银屑病现在逐渐被认为是一种免疫性、系统性疾病,本病的主要病理特征是T淋巴细胞活化,并在表皮或真皮层浸润^[18]。近年来TH17细胞及IL-23/IL-17

轴被认为可能是银屑病发病的关键环节^[19]。目前,不仅仅国内,甚至在其他国家,越来越多的医生选择使用中成药联合西药治疗银屑病,并取得了一定的疗效^[20-21]。祖国医学称银屑病为“白疟病”“松皮癣”等,认为本病初起多为内热,初起治以清热凉血^[22]。复方青黛胶囊的药物组方来源于陕西柞水县能有效治疗银屑病的民间验方“青黛饮”^[23]。该药由青黛、马齿苋、白芷、土茯苓、紫草、贯众、蒲公英、丹参等药物组成,具有清热解毒、凉血消斑的作用。本药的主要成分为中药青黛,具有清热解毒、凉血解毒、泻火、定惊等作用^[24],在银屑病的治疗方面得到了广泛应用。现代研究表明,青黛及其单体成分能够抗炎和调节免疫,并且可以抑制银屑病患者角质形成细胞的增殖^[25],减少本病的复发。也有研究表明复方青黛胶囊可以通过抑制表皮角朊c-myc的表达而治疗银屑病^[26];冯泽海等通过使用复方青黛胶囊对SD大鼠进行灌胃治

疗,发现本药可以改善大鼠血黏度、减慢血沉、降低细胞的聚集度,抑制血栓的形成,说明该药还具有活血化瘀的作用^[27]。国家药品监督管理局 2013 年发布的关于修订复方青黛丸的说明书的公告,增加了药物性肝损害的描述^[28],而在临床上,复方青黛胶囊常常引起消化道出血^[29],但本次研究发现观察组的不良反应发生率与对照组无明显差异。

本研究表明,复方青黛胶囊治疗银屑病疗效确切,且安全性较好。基于本次研究,并根据本药的组成,笔者认为复方青黛胶囊适用于血热型寻常型银屑病,并在用药时应密切关注患者的肝功能情况以及是否存在消化系统的不良反应。同时,由于本研究纳入的文献样本量偏少、质量偏低,后续还需大样本、多中心的随机临床试验加以验证。

参考文献

- [1] 赵 辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏凤凰科学出版社, 2017: 1104-1125.
- [2] 王晓晖. 西南 4 省市银屑病流行病学调查研究[J]. 哈尔滨医药, 2017, 37(5): 426-427.
- [3] National Psoriasis Foundation. Psoriasis overview and psoriasis statistics[Z]. 2015.
- [4] BOEHNCKE WH, SCH N MP. Psoriasis[J]. Lancet, 2015, 386(9997): 983-994.
- [5] 谷鸿秋, 王 杨, 李 卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.
- [6] 解翠林, 付曼妮, 石 年. 激光光疗联合复方青黛胶囊治疗银屑病疗效及对血清 TNF- α 、IL-17、IL-23 水平影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(21): 2363-2365.
- [7] 庞 娟, 叶婷婷, 舒朝霞. 复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病的疗效及对血清炎症反应因子的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(6): 1298-1301.
- [8] 何 涛. 中西医结合治疗寻常型银屑病的疗效分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(8): 94-95.
- [9] 马 燕, 甄 莉, 白 洁. 复方青黛胶囊对寻常型银屑病患者外周血 Th17 细胞因子及 JAK3 基因表达的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(2): 178-181.
- [10] 陈 红, 王思平. 复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病的疗效观察及其对血清 IL-2、IL-8 的影响[J]. 中药材, 2004, 27(11): 885-886.
- [11] 杨 春, 林金祥, 王 维, 等. 复方青黛胶囊联合钙泊三醇倍他米松乳膏对银屑病患者血清 IL-17、TNF- α 、IL-23 水平的影响[J]. 中国中西医结合皮肤病学杂志, 2019, 18(6): 602-604.
- [12] 杨和荣, 蒋亚辉, 邓 勇. 复方青黛胶囊联合紫外线照射治疗老年银屑病的临床研究[J]. 老年医学与保健, 2019, 25(5): 644-647.
- [13] 韩雪松, 尹 东, 田 坤, 等. 阿维 A 胶囊联合复方青黛胶囊治疗进行期寻常型银屑病疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(1): 66-67.
- [14] 刘贤华, 卢思平. 复方甘草酸苷片联合复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(10): 32-33.
- [15] 黄清平. 复方青黛胶囊联合火把花根片治疗寻常性银屑病疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(10): 639-639.
- [16] 孙贵雨, 王雅冬. 复方青黛胶囊联合卡介菌多糖核酸注射液治疗寻常型银屑病 59 例[J]. 国际中医中药杂志, 2013(1): 69-70.
- [17] 陈爱华. 复方青黛胶囊治疗银屑病的随机双盲研究[J]. 中华现代中西医结合杂志, 2005, 3(11): 23-25.
- [18] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667-710.
- [19] MEASE PJ, MCINNES IB, KIRKHAM B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin - 17A in patients with psoriatic arthritis [J]. N Engl J Med, 2015, 373(14): 1329-1339.
- [20] FUHRMANN T, SMITH N, TAUSK F. Use of complementary and alternative medicine among adults with skin disease: updated results from a national survey[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 63(6): 1000-1005.
- [21] SMITH N, SHIN DB, BRAUER JA, et al. Use of complementary and alternative medicine among adults with skin disease: results from a national survey[J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(3): 419-425.
- [22] 皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识(2017 年版)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(3): 273-277.
- [23] 毋亚男, 吕冠华. 青黛的古今临床配伍应用概述[J]. 江西中医药, 2018, 49(5): 74-76.
- [24] 王东明, 张慧敏, 秦万章. 青黛制剂在银屑病治疗中的研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019, 18(6): 652-654.
- [25] 王 强, 秦万章. 复方青黛胶囊在皮肤科的应用及其评价[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2014, 13(4): 241-243.
- [26] 冯 捷, 徐汉卿, 苏宝山. 复方青黛胶囊对银屑病表皮角质细胞中 c-myc 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(3): 146-148.
- [27] 冯泽海, 高文平, 徐汉卿, 等. 复方青黛胶囊对大鼠血液流变的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 1997, 11(1): 22-24.
- [28] CFDA. 国家食品药品监督管理局关于修订复方青黛丸(浓缩丸、片、胶囊)说明书的通知[EB/OL]. (2013-03-28)[2019-03-13].
- [29] 刘士敬, 李建宇. 浅谈青黛制剂治疗银屑病对消化系统的损害[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(4): 109-110.

(收稿日期: 2020-07-16)

(本文编辑: 金冠羽)