

汉防己甲素辅助治疗硅沉着病的 meta 分析及 GRADE 质量评价

来保勇^{1,2}, 楚爱景¹, 樊英怡¹, 裴晓华^{1,2*} (1.北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029; 2.北京中医药大学厦门医院, 福建厦门 361001)

摘要: 目的 评价汉防己甲素辅助治疗硅沉着病的疗效及安全性。方法 检索数据库中关于汉防己甲素联合常规疗法治疗硅沉着病的临床研究, 检索时间为各数据库建库至 2021 年 1 月 1 日。数据分析用 RevMan 5.3 软件。数据合并的效应量用风险比(risk ratio, RR)或平均差(mean deviation, MD)表示, 均用其 95%置信区间(95%CI)。采用 The GRADEpro 在线系统评价证据质量等级。结果 纳入 21 项研究, 共 1 700 例患者。结果表明与常规治疗或矽肺宁联合常规治疗相比, 汉防己甲素联合常规治疗组的临床总有效率更高, 结果分别为(RR 1.31, 95%CI[1.11, 1.55], $n=7$, $P=79\%$)和(RR 1.23, 95%CI[1.10, 1.36], $n=4$, $P=37\%$)。汉防己甲素联合常规治疗组的用力肺活量(forced vital capacity, FCV)、一秒内用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV1)和 FVC/FEV1 等肺功能值优于常规治疗组, 结果分别为(MD 0.10, 95%CI[0.02, 0.17], $n=4$, $P=48\%$)、(MD 0.05, 95%CI[0.00, 0.09], $n=5$, $P=64\%$)和(MD 4.74, 95%CI[2.32, 7.16], $n=4$, $P=58\%$)。汉防己甲素联合常规治疗组 FVC 和 FEV1 值高于矽肺宁联合常规治疗组, 结果分别为(MD 0.09, 95%CI[0.08, 0.10], $n=2$, $P=0\%$)和(MD 0.23, 95%CI[0.14, 0.31], $n=4$, $P=0\%$)。汉防己甲素联合常规治疗组 SGRQ 评分在呼吸功能、疾病影响及总分积分方面均高于常规治疗组($P<0.05$)。汉防己甲素联合常规治疗组在咳嗽、胸痛、憋气等临床症状改善方面优于常规治疗组($P<0.05$)。试验组相关不良反应经对症处理可恢复, 与对照组相比无统计学差异。当前证据的 GRADE 评价等级主要为“低级”或“极低级”。结论 汉防己甲素联合常规疗法治疗硅沉着病具有潜在疗效优势, 不会增加相关不良反应的发生风险, 但相关结果还需高质量研究进一步证实。

关键词: 汉防己甲素; 硅沉着病; 尘肺; 随机对照试验; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)01-0112-010

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.01.020

引用本文: 来保勇, 楚爱景, 樊英怡, 等. 汉防己甲素治疗硅沉着病的 meta 分析及 GRADE 质量评价[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 112-121.

Tetrandrine Adjuvant Treatment of Silicosis: A Meta-analysis and GRADE Evaluation

LAI Baoyong¹, CHU Aijing¹, FAN Yingyi¹, PEI Xiaohua^{1,2*} (1.The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.The Xiamen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Xiamen 361001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the benefits and harms of tetrandrine adjuvant treatment of silicosis. **METHODS** The inclusion criterion was the RCT of tetrandrine plus the conventional therapy for silicosis. Systematically searched involving databases from their inception to January 1, 2021. Data were summarized using risk ratio(RR) or mean difference(MD), both with their 95% confidence intervals(CI). RevMan5.3 was used for data analyses. The GRADEpro online system was used to evaluate the quality level of current evidence. **RESULTS** Twenty-one RCTs were totally included, involving 1 700 patients. The pooled results showed clinical total effective rate in tetrandrine plus the conventional therapy group was higher than the conventional therapy group alone(RR 1.31, 95%CI[1.11, 1.55], $n=7$, $P=79\%$) or Xifei Ning plus the conventional therapy group(RR 1.23, 95%CI[1.10, 1.36], $n=4$, $P=37\%$); the forced vital capacity(FCV), forced expiratory volume in one second(FEV1), and FVC/FEV1 in tetrandrine plus the conventional therapy group were higher than the conventional therapy group alone(MD 0.1, 95%CI[0.02, 0.17], $n=4$, $P=48\%$), (MD 0.05, 95%CI[0.00, 0.09], $n=5$, $P=64\%$) and (MD 4.74, 95%CI[2.32, 7.16], $n=4$, $P=58\%$). The FCV and FEV1 in tetrandrine plus the conventional therapy group was higher than Xifei Ning plus the conventional therapy group (MD 0.09, 95%CI[0.08, 0.1], $n=2$, $P=0\%$) and (MD 0.23, 95%CI[0.14, 0.31], $n=4$, $P=0\%$). The improvement on SGRQ score was significant in tetrandrine plus the conventional therapy group($P<0.05$). The improvement on clinical symptoms(such as cough, chest pain, suffocation) was significant in tetrandrine plus the conventional therapy group($P<0.05$). The adverse reactions in treatment group could be recovered after according treatment without significant differences compared with control group. At present, the certainty of relevant efficacy evidence was mainly downgraded to “low” or “very low”. **CONCLUSION** The effectiveness of tetrandrine plus the conventional therapy for silicosis seemed to be better than the conventional therapy alone. Application of tetrandrine plus the conventional therapy couldn't increase the occurrence of

作者简介: 来保勇, 男, 博士, 医师 E-mail: by_lai@126.com

*通信作者: 裴晓华, 男, 博士, 教授, 博导 E-mail: pxh_127@163.com

adverse events. However, rigorously designed well-reported studies are warranted to confirm the findings.

KEYWORDS: tetrandrine; silicosis; pneumoconiosis; randomized controlled trials; meta-analysis

硅沉着病是常见的职业病之一,是一种在职业活动中长期吸入生产性粉尘并在肺内滞留从而引起以肺组织弥漫性纤维化为主要改变的一种疾病^[1-2]。在中国硅沉着病是目前最为严重的职业病,有调查显示在 2018 年的全国报告各类职业病的统计中,中国累计报告职业病 97 万余例中有 87 万余例为硅沉着病,约占职业病患者总数的 90%^[3-4]。硅沉着病严重影响了患者的劳动能力和生活质量,给个人和社会带来了较大的疾病负担,造成了巨大经济损失。目前尚没有根治硅沉着病的有效方法,主要是通过综合治疗,在一定程度上稳定或延缓病程的进展,从而提高患者生活质量,延长寿命。因此有必要寻求相关有效的治疗方式,为其临床治疗提供方案参考^[5]。

近年来有不少研究探究了应用汉防己甲素辅助治疗硅沉着病的疗效,一些结果显示汉防己甲素具有抗菌消炎、祛痰镇咳、解痉平喘及抗纤维化作用,从而达到防治硅沉着病的目的^[6-7]。但相关临床研究均为单中心、小样本研究,不同文献报告的结果尚不统一,因此,有必要对相关研究进行荟萃分析。发表于 2012 年和 2016 年的系统评价研究^[8-9]报告汉防己甲素辅助防治硅沉着病在提高临床有效率、缓解肺功能方面具有潜在疗效,但纳入的文献数量有限,干预类型较多,分析过程中未采用亚组分析或敏感性分析等方法,对其研究结果的解读和推广具有一定局限性。为了更系统全面地评价汉防己甲素辅助治疗硅沉着病的疗效及安全性,本研究通过 meta 分析方法对相关证据进行更新,并对其进行 GRADE 质量评价,为其临床实践提供循证医学证据。

1 研究方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型和研究对象 研究类型为随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs);研究对象为基于中国矽肺或尘肺病诊治指南中相关诊断标准^[1,10]诊断为矽肺或尘肺的患者,疾病的病程和患者年龄不限。

1.1.2 干预措施 试验组为汉防己甲素联合相关常规治疗;对照组为相关常规治疗、安慰剂或矽肺宁联合相关常规治疗,治疗疗程和剂量不限。常规治疗包括抗感染、平喘、化痰和止咳等相关

对症治疗及肺灌洗治疗等。

1.1.3 结局指标 主要结局指标包括临床总有效率、用力肺活量(forced vital capacity, FCV)、一秒内用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV1)和 FVC/FEV1、患者生活质量(采用圣乔治评分标准-SGRQ 问卷评分)。次要结局指标包括相关临床症状改善情况(包括咳嗽、胸痛、憋气等)以及相关不良反应及不良事件情况。

1.1.4 排除标准 ①硅沉着病合并有其他疾病的研究;②疗效观察标准不确切以及相关治疗方案信息不完整的研究;③数据资料存在错误及存在重复发表的文献。

1.2 文献检索

系统检索相关数据库,包括 CNKI、VIP、WanFang、SinoMed、Pubmed 和 Web of Science 数据库关于硅沉着病的 RCTs,检索时间为各库建库至 2021 年 1 月 1 日。中文检索词为汉防己甲素、粉防己碱、汉防己碱、矽肺、尘肺、硅沉着病,英文检索词包括 tetrandrine、hanfangji jiasu、sinomenine、pneumoconiosis、pneumosilicosis、silicosis。语言限定为中文和英文,根据不同数据库的特征分别进行检索。

1.3 文献筛选及资料提取

参照纳入标准对检索到的文献进行筛选,首先根据题目和摘要筛选不符合纳入标准的文献,对不能确定的文献下载全文阅读,确定最终纳入分析的文献。用 Excel 2016 设计资料提取表,提取资料包括研究 ID、人口学基本信息、样本量、诊断标准信息、方法学质量评价资料(如随机化方法、盲法和脱落及失访等)、干预措施和对照措施、治疗疗程、用药信息、疗效结局和安全性评价指标等。资料提取过程由 2 名研究人员独立完成并对分歧之处进行核对和讨论。

1.4 方法学质量评价

参照 Cochrane 手册 5.2 中推荐的评估方法评价纳入文献的方法学质量。评价内容:随机方法(选择偏倚)、分组序列隐匿(选择偏倚)、受试者和干预盲法(实施偏倚)、结局评价者盲法(测量偏倚)、结局资料完整性(失访偏倚)、选择性结局报告(报告偏倚)、其他偏倚(本研究主要测评基线资料的完整性)。根据文献报告情况,以上评价条目的偏倚风

险依次可被评价为“低”“不清楚”或“高”^[11]。

1.5 数据分析

数据分析采用 RevMan 5.3 软件。二分类变量合并结果的效应量采用风险比(risk ratio, RR)表示,连续性变量合并结果的效应量采用平均差(mean deviation, MD)表示,均采用 95%置信区间(95%CI)。合并结果间异质性大小主要参考 I^2 值大小及 Q 检验判断。范围及数据分析的模型选择(M-H 法或 D+L 法):当 $I^2 < 50\%$, $P > 0.10$, 用固定效应模型法分析;当 $I^2 \geq 50\%$, $P < 0.10$, 用随机效应模型法分析;对异质性来源进行分析处理,或只对相关研究的结果进行描述总结。当相关评价结局指标下纳入文献数 ≥ 10 篇时,绘制倒漏斗图评估纳入研究发表偏倚;当纳入文献 < 10 篇,采用 Begg's 检验评估发表偏倚情况。运用 The GRADEpro 在线系统评价系统对当前证据质量等级进行评估(<https://grade.pro.org/>),总结相关结局疗效的证据概要信息^[12]。

2 结果

2.1 文献筛选结果

系统检索 6 个数据库后共获取 648 篇相关文

献。首先排除重复文章 245 篇,然后参照纳入标准对剩下文献进行初筛和全文筛选,最终纳入 21 篇文献进行分析。筛选流程见图 1。

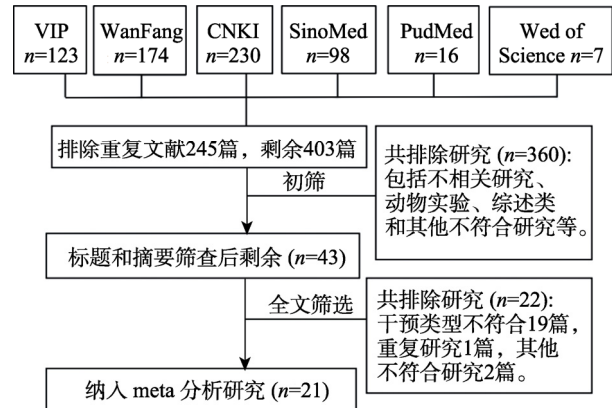


图1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening flow chart

2.2 纳入研究的基本特征

本研究纳入 21 项研究,共计受试者 1 700 例,各研究样本量为 36~184 例不等,年龄为 (54.16 ± 4.21) 岁,病程为 (7.94 ± 2.31) 年。纳入文献发表年份为 2009—2020 年,发表语言均为中文。纳入研究的基本特征见表 1。

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Baseline characteristics of included trials

研究	样本量 (男/女)/例		年龄/岁		病程/年		对照措施	试验组措施	疗程/ 月	结局 指标
	T	C	T	C	T	C				
丁建花 2018 ^[13]	32/8	33/7	64.25±3.99	63.99±3.87	6.54±1.36	6.01±1.48	常规治疗+汉防己甲素安慰剂	常规治疗+汉防己甲素	3	①②④
刘春云 2014 ^[14]	61/3	62/2	55.30±11.8	54.10±10.9	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	6	②③⑤
周丁子 2011 ^[15]	36/0	35/0	41.00±3.9	42.50±3.6	8.40±4.5	8.1±4.8	常规治疗+矽肺宁	常规治疗+汉防己甲素	3	④⑤
孙大为 2009 ^[16]	50/0	42/0	66	65	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	6	①②
尹琴 2014 ^[17]	32/0	35/0	48.70±4.5	48.20±4.2	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	3	①②④⑤
张建 2015 ^[18]	20/17	22/15	58.20±3.2	58.60±3.4	8.20±1.2	8.6±1.7	常规治疗+矽肺宁	常规治疗+汉防己甲素	3	①
张鑫 2016 ^[19]	42/0	41/0	64.13±2.29	64.25±2.18	NR	NR	常规治疗+矽肺宁	常规治疗+汉防己甲素	3	①②
彭资宁 2019 ^[20]	27/24	26/25	43.90±3.2	44.90±2.8	NR	NR	常规治疗+矽肺宁	常规治疗+汉防己甲素	1	①②④
徐婕 2015 ^[21]	34/0	32/0	67.50±4.5	64.50±5.6	7.60±6.1	8.8±4.9	常规治疗+汉防己甲素安慰剂	常规治疗+汉防己甲素	6	②④⑤
戴连英 2017 ^[22]	25/0	25/0	45.00±3.8	45.50±3.5	5.50±1.5	5.5±1.3	常规治疗+矽肺宁	常规治疗+汉防己甲素	3	②④
杨威 2016 ^[23]	33/2	32/3	49.87±2.35	49.94±2.40	9.08±1.48	9.16±1.52	常规治疗+矽肺宁	常规治疗+汉防己甲素	3	①⑤
罗艳琴 2012 ^[24]	31/0	30/0	40-70	40-70	2-3 期	2-3 期	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	6	①
肖维刚 2012 ^[25]	31/0	31/0	54.8	54.8	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	3	①②⑤
袁项英 2018 ^[26]	60/0	60/0	NR	NR	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	6	②③
赵娜 2015 ^[27]	50/42	52/40	60.5	59.4	10.3	11.1	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	6	①②
阿明古丽 2018 ^[28]	49/15	48/16	36.11±1.15	36.22±1.02	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	3	①②
阿明古丽 2019 ^[29]	31/19	30/20	45.62±5.09	45.55±5.11	NR	NR	常规治疗+矽肺宁	常规治疗+汉防己甲素	NR	①
陈子平 2012 ^[30]	20/10	22/10	60.00±5.8	59.00±6.4	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	12	④
陈林 2015 ^[31]	21/0	23/0	47.40±11.8	45.60±13.7	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	12	②⑤
马冬梅 2014 ^[32]	18/0	18/0	72.00±9	72.40±8.3	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	12	①④
侯博文 2020 ^[33]	40/0	40/0	48.00±3.2	48.50±3.3	NR	NR	常规治疗	常规治疗+汉防己甲素	3	①

注: T-试验组; C-对照组; NR-未报道。结局指标信息: ①临床总有效率情况; ②肺功能改善情况(FEV1, FVC 及 FEV1/FVC); ③SGRQ 评分; ④临床症状积分改善情况; ⑤不良反应及不良事件。

Note: T-test group; C-control group; NR-not reported. Outcome assessment: ①total effective rate; ②improvement of lung function(FEV1, FVC, and FEV1/FVC); ③SGRQ score; ④improvement of clinical symptom score; ⑤adverse reaction and adverse events.

2.3 纳入文献方法学质量评价

纳入文献有 4 项^[13-15,33]研究报告随机方法为随机数字表或简单随机,评价其为低偏倚风险;其他研究仅报告“随机”分组,评价其偏倚风险为不清楚。纳入文献均未报告序列隐藏和数据分析人员盲法,故其偏倚风险为不清楚。有 2 项研究报告试验组为汉防己甲素联合常规治疗,对照组为常规治疗联合汉防己甲素的安慰剂^[13,21],故评价其实施偏倚为低风险;其他文献均未报告受试者和干预者盲法,评价其为高偏倚风险。纳入各研究结局报告情况与方法部分内容一致,报告偏倚情况评价为低风险。有 2 项研究^[24,26]报告基线资料具有可比性,但未报告相关统计学资料,

故这 2 项研究的其他偏倚情况评价为不清楚。纳入文献的方法学质量整体不高。见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率 有 7 项研究^[16-17,24-25,27-28,33]报告汉防己甲素联合常规治疗组临床总有效率比常规治疗组高,合并结果间异质性较高,考虑其主要为临床异质性,故采用随机效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义(RR 1.31, 95%CI [1.11, 1.55], $n=7$, $I^2=79\%$)。其他 4 项研究^[18-20,23]合并结果显示与矽肺宁联合常规治疗相比,汉防己甲素联合常规治疗组临床总有效率更高,差异有统计学意义(RR 1.23, 95%CI[1.10, 1.36], $n=4$, $I^2=37\%$), 见图 3。

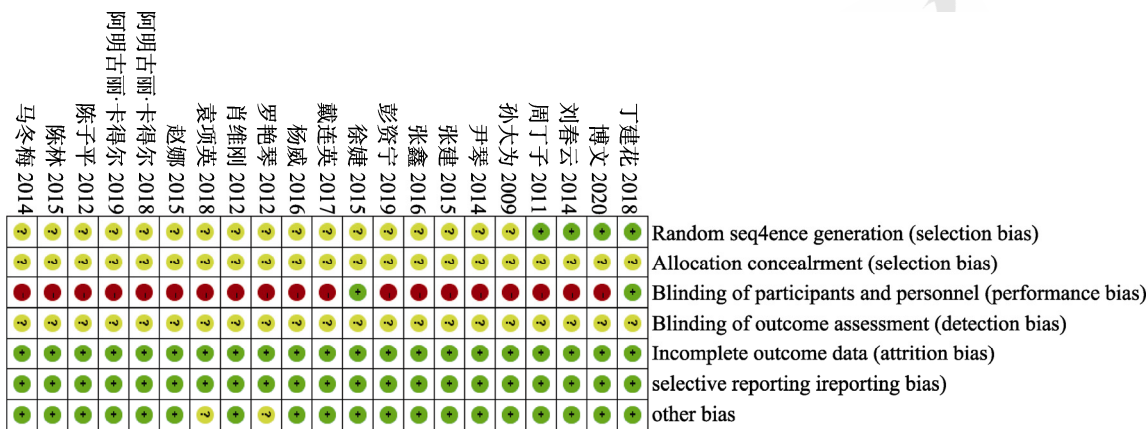


图 2 纳入研究偏倚风险总结表
“+”-低风险偏倚;“-”-高风险偏倚;“?”-不清楚。
Fig. 2 Risk of bias summary
“+”-low risk bias;“-”-high risk bias;“?”-unclear risk bias.

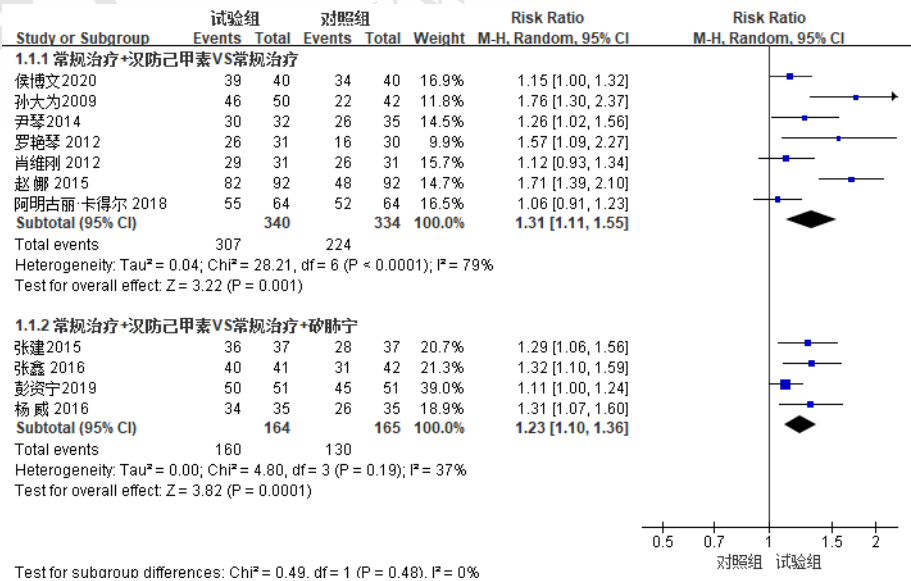


图 3 临床总有效率的 meta 分析森林图
Fig. 3 Forest plot of meta-analysis of clinical total effective rate

2.4.2 肺功能改善情况 分别有 4 项研究^[16-17,25,32]和 5 项研究^[17,25,27-28,30]报告了治疗后 FVC 和 FEV1 改善情况,合并研究间具有一定异质性,采用随机效应模型进行分析,结果表明汉防己甲素联合常规治疗组 FVC 和 FEV1 改善程度优于与单纯常规治疗组,差异有统计学意义,其 FVC 和 FEV1 结果分别为(MD 0.10, 95%CI[0.02, 0.17], $n=4$, $P=48\%$)和(MD 0.05, 95%CI[0.00, 0.09], $n=5$, $P=64\%$),结果见图 4。有 5 项^[14,16-17,26,28]研究报告汉防己甲素联合常规治疗组 FVC/FEV1 改善程度优于单纯常规治疗组。考虑合并研究间异质性较高($I^2=83\%$),排除其中一项肺功能基线明显低于其他的研究^[17],异质性显著下降,结果提示汉防己甲素联合常规治疗组 FVC/FEV1 改善程度优于单纯常规治疗组(MD 4.74, 95%CI[2.32, 7.16], $n=4$, $P=58\%$),见图 5。

有 2 项研究^[19-20]合并结果显示与矽肺宁联合常规治疗相比,汉防己甲素联合常规治疗可更有效改善患者 FVC 情况,差异有统计学意义(MD 0.09, 95%CI[0.08, 0.10], $n=2$, $P=0\%$)。另 4 项

研究^[19-20,22,29]报告汉防己甲素联合常规治疗组 FEV1 改善程度优于矽肺宁联合常规治疗组,差异有统计学意义(MD 0.23, 95%CI[0.14, 0.31], $n=4$, $P=0\%$),见图 6。其他 2 项研究^[13,21]合并结果显示与汉防己甲素安慰剂联合常规治疗相比,汉防己甲素联合常规治疗组 FEV1 改善程度优于其安慰剂联合常规治疗组,差异有统计学意义(MD 0.15, 95%CI[0.09, 0.21], $n=2$, $P=0\%$),见图 7。

2.4.3 患者生活质量(SGRQ 评分) 纳入研究有 2 项^[14,26]报告了治疗后的 SGRQ 评分情况,采用固定效应模型分析,结果表明汉防己甲素联合常规治疗组 SGRQ 评分在呼吸功能、疾病影响及总分积分方面均低于常规治疗组,差别有统计学意义,结果分别为(MD-5.3, 95%CI[-8.18, -2.42], $n=2$, $P=0\%$)、(MD-4.37, 95%CI[-6.12, -2.63], $n=2$, $P=0\%$)和(MD-5.97, 95%CI[-8.43, -3.50], $n=2$, $P=0\%$),在 SGRQ 评分的活动受限方面,2 组差异无显著统计学意义,见图 8。

2.4.4 临床症状积分改善情况 有 2 项研究^[15,22]报告了汉防己甲素联合常规治疗在咳嗽、胸痛、

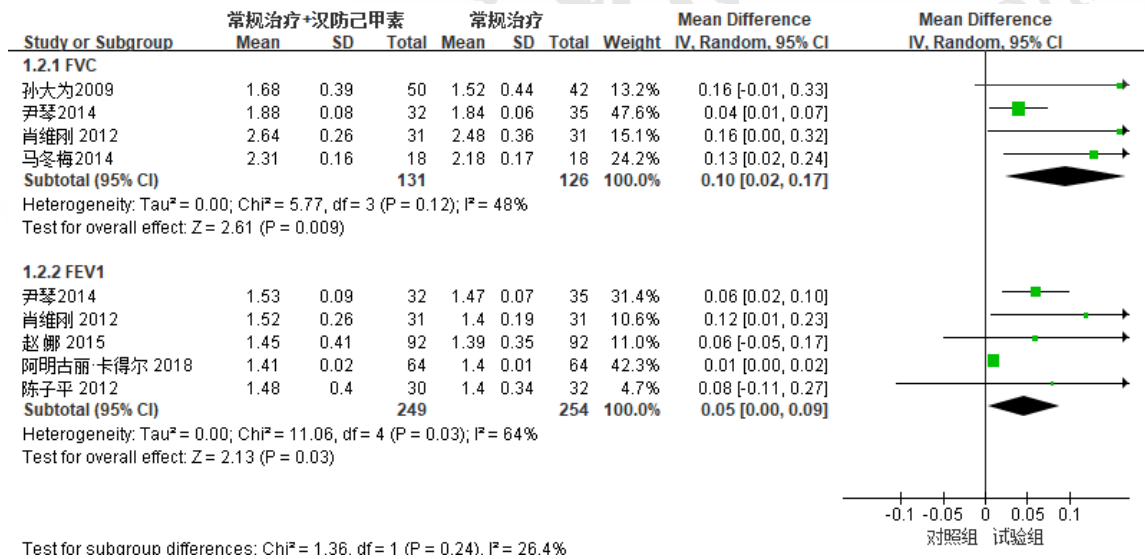


图 4 FVC 和 FEV1 改善情况的 meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of meta-analysis of FVC and FEV1 improvement

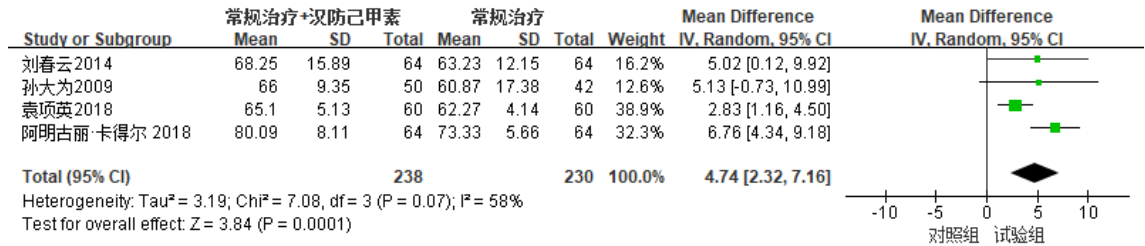


图 5 FVC/FEV1 改善情况的 meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of meta-analysis of FVC/FEV1 improvement

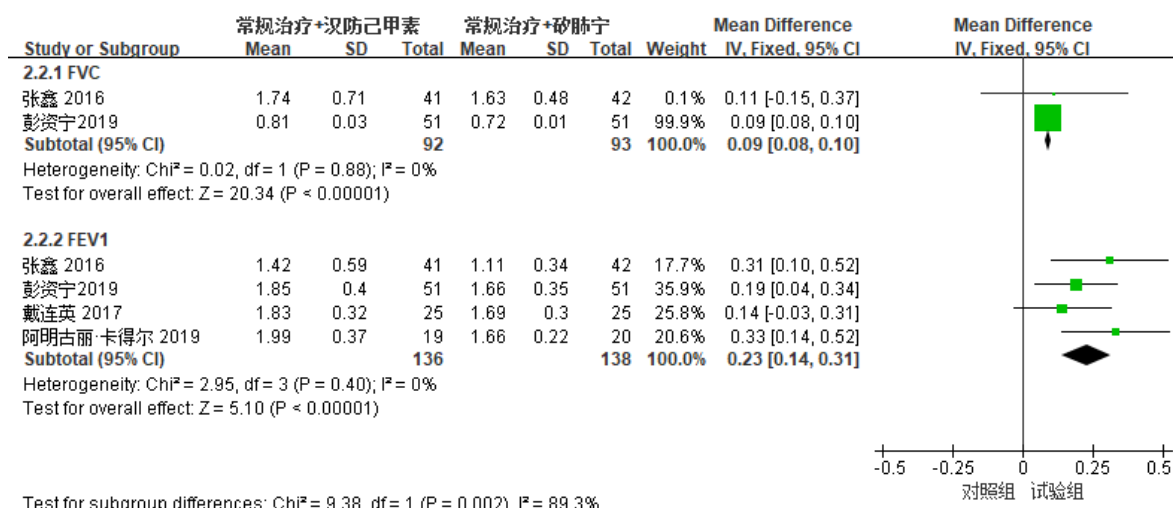


图 6 FVC 和 FEV1 改善情况的 meta 分析森林图
Fig. 6 Forest plot of meta-analysis of FVC and FEV1 improvement

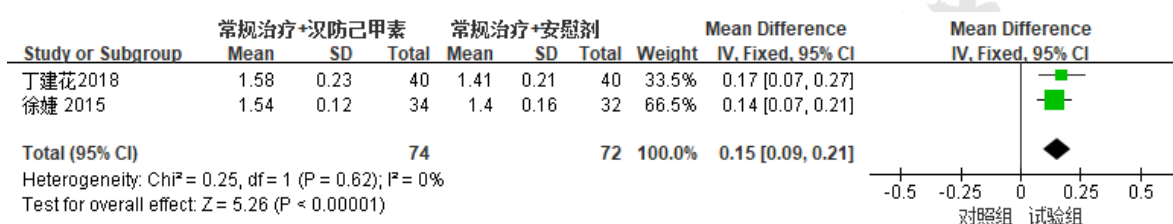


图 7 FEV1 改善情况的 meta 分析森林图
Fig. 7 Forest plot of meta-analysis of FEV1 improvement

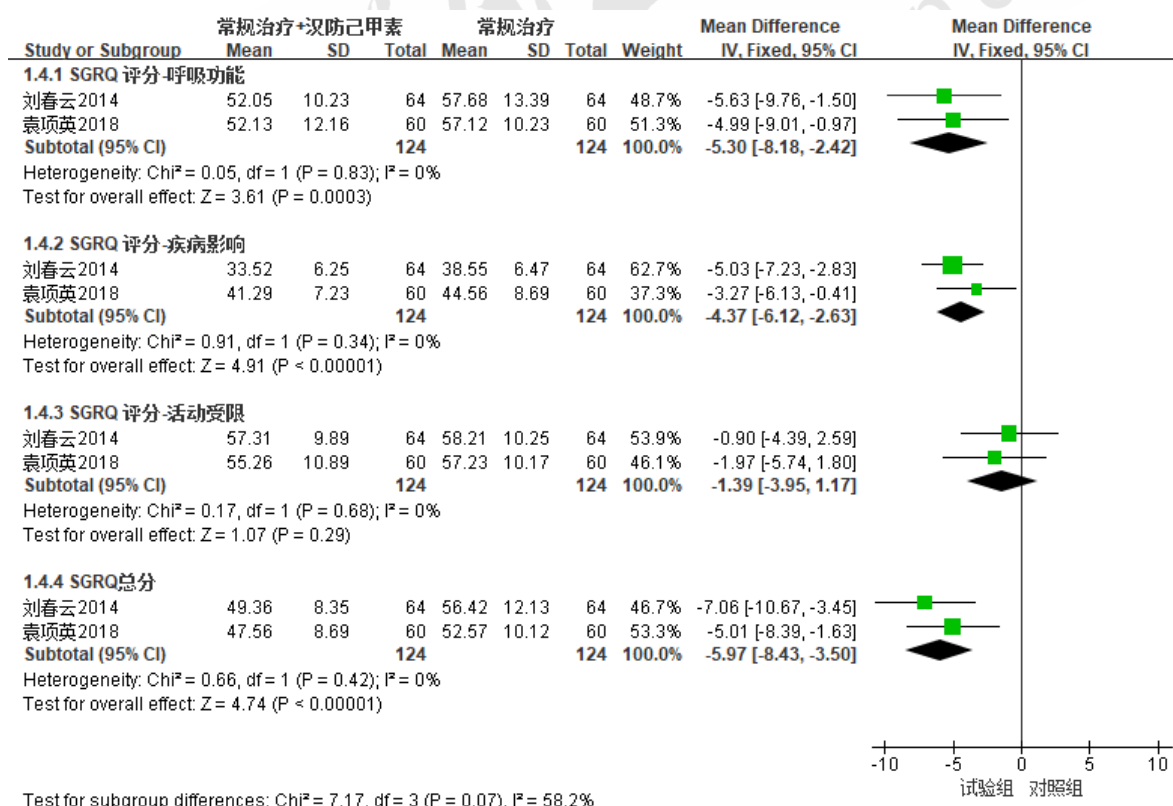


图 8 SGRQ 评分的 meta 分析森林图
Fig. 8 Forest plot of meta-analysis of SGRQ score

憋气/气紧等临床症状积分改善方面优于矽肺宁联合常规治疗, 差异有统计学意义, 结果分别为 (MD-0.42, 95%CI[-0.66, -0.17])、(MD-0.7, 95%CI [-0.75, -0.65])和(MD-0.42 分 95%CI[-0.54, -0.31]), 见图 9。有 2 项^[13,21]研究报告汉防己甲素联合常规治疗组在咳嗽、胸痛、憋气/气紧等症状的总分改善方面优于其安慰剂联合常规治疗, 差异有统计学意义(MD-2.5, 95%CI[-2.90, -2.10]), 见图 10。

2.4.5 不良反应和不良事件 共有 7 项研究^[14-15,17,21,23,25,31]报告不良反应和不良事件发生情

况, 其中 3 项^[17,21,25]研究试验组和对照组均报告未见不良反应, 其他 4 项研究报告的不良反应主要涉及皮疹、皮肤瘙痒、过敏及呼吸道感染和肺部感染等。所有研究均未报告相关严重不良反应和不良事件。结果见表 2。

2.4.6 证据质量的 GRADE 评价 基于纳入研究的主要相关结局指标, 参考证据质量的 GRADE 评价标准, 考虑从偏倚风险、证据一致性大小、证据直接性、证据的精确性及发表偏倚情况等 5 个方面综合评价证据质量^[12]。当合并的证据结果存在以

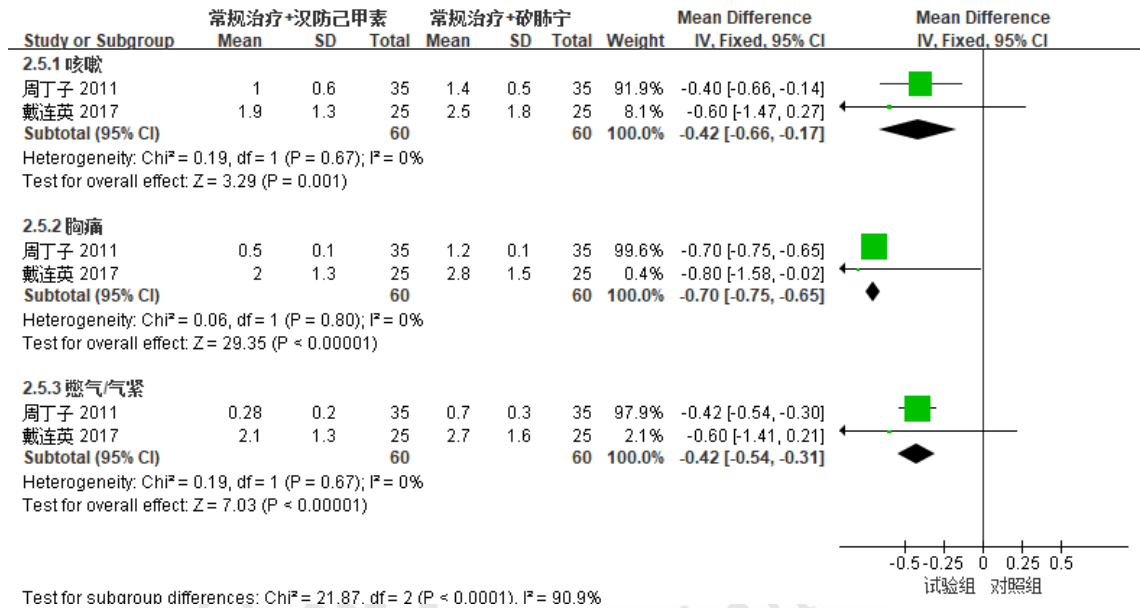


图 9 临床症状(咳嗽、胸痛及憋气/气紧)积分改善的 meta 分析森林图

Fig. 9 Forest plot of meta-analysis of clinical symptom score improvement(cough, chest pain and suffocation/tightness of breath)

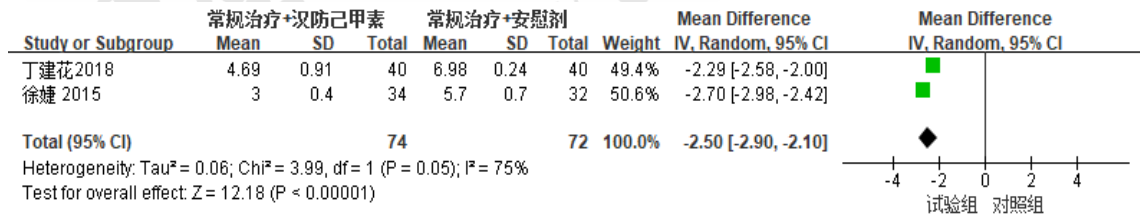


图 10 临床症状总分改善的 meta 分析森林图

Fig. 10 Forest plot of meta-analysis of total clinical symptom score improvement

表 2 不良反应和不良事件发生情况

Tab. 2 Summary of adverse reactions and adverse events

研究	不良反应/事件情况报告情况	
	试验组	对照组
刘春云 2018	皮疹 1 例, 过敏 2 例, 对症处理后明显好转	无不良反应发生
周丁子 2011	上呼吸道感染和肺部感染分别为 13 例和 2 例	上呼吸道感染和肺部感染人数分别为 22 例和 4 例
尹琴 2014	均无明显不良反应	均无明显不良反应
徐婕 2015	均无明显不良反应	均无明显不良反应
杨威 2016	上呼吸道感染和肺部感染分别有 10 例和 2 例	上呼吸道感染和肺部感染分别有 19 例和 10 例
肖维刚 2012	未出现相关不良反应	未出现相关不良反应
陈林 2015	上腹部不适 1 例, 皮肤瘙痒 1 例	无不良反应发生

上某一情况,则考虑对相应的证据质量进行降级,基于以上可能的降级因素对本研究中主要结局指标的证据质量进行综合判断,评价结果提示汉防己甲素联合常规疗法治疗矽肺相关主要疗效结局的证据质量为“低级”或“极低级”,具体结果见表3。

2.4.7 发表偏倚分析 本研究同一结局指标下纳入文献数量均不足10篇,故采用Begg's检验评价发表偏倚情况,该过程基于研究中临床总有效率的数据进行。Begg's结果($t=2.13$, $P=0.1$)显示 $P<0.05$,其提示纳入研究存在潜在发表偏倚。散点图分布情况见图11。

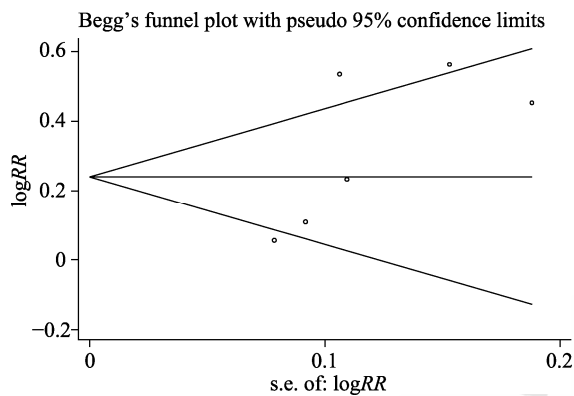


图11 发表偏倚的Begg's检验结果
Fig. 11 Begg's funnel plot of publication bias

3 讨论

本研究共纳入21篇相关文献,共计受试者

1700例,综合结果显示汉防己甲素联合常规疗法治疗硅沉着病在提高临床总有效率、改善肺功能及提高患者生活质量(SGRQ评分)方面具有一定疗效优势。另一方面,硅沉着病患者由于早期临床症状往往并不明显,临床上早期诊断往往较难。随着病情进展患者会伴随咳嗽咳痰、胸痛、气短、乏力等不适症状^[1,21]。本研究结果提示汉防己甲素辅助治疗硅沉着病,一定程度上可帮助改善患者咳嗽、胸痛及憋气等相关临床症状,这也为当前硅沉着病患者的综合治疗和早期治疗提供选择方案,但考虑纳入的文献数量较少,有待相关基础和临床研究进一步验证。关于药物安全性,有2篇研究报道治疗期间试验组出现皮疹(1例)、过敏(2例)、上腹部不适(1例)和皮肤瘙痒(1例)等不良反应,但对症处理均可缓解,与对照组相比无统计学差异;另2项研究报告试验组和对照组均出现上呼吸道感染和肺部感染,但试验组的人次更少;其他3项研究报告未出现相关不良反应。均未报告相关严重不良反应,汉防己甲素可能是一种相对安全和有效辅助治疗硅沉着病的药物。

硅沉着病的治疗重点之一是控制肺组织的纤维化进程,减少患者呼吸系统相关炎症的发生次数^[34]。汉防己甲素是从中药汉防己块根中的一种提取物,汉防己甲素也称粉防己碱,是一种双苄基异喹啉类生物碱,是汉防己的主要有效成分之

表3 汉防己甲素辅助治疗硅沉着病的相关证据的GRADE评价结果

Tab. 3 GRADE evaluation of evidence of tetrandrine adjuvant treatment for silicosis

结局指标	受试人数 样本量(研究数量)	证据质量等级	相对效应值差异 (95%CI)	绝对效应差异(95%CI) 对照组疗效差异比率 汉防己甲素辅助干预组疗效差异比率
1 汉防己甲素+常规治疗 vs 常规治疗				
临床总有效率	674(7)	⊕○○○a,b,c	RR1.31[1.11, 1.55]	每1000人增加671例 每1000人增加879例,范围:745~1040例
FVC	257(4)	⊕⊕○○a,d	MD0.10[0.02, 0.17]	MD>0.1,范围:0.02~0.17
FEV1	503(5)	⊕⊕○○a,c	MD0.05[0.00, 0.09]	MD>0.05,范围:0.00~0.09
FVC/FEV1	468(4)	⊕⊕○○a,e	MD4.74[2.32, 7.16]	MD>4.74,范围:2.32~7.16
SGRQ 总体评分	248(2)	⊕○○○a,d,e	MD-5.97[-8.43, -3.50]	MD<5.97,范围:8.43~3.50
2 汉防己甲素+常规治疗 vs 矽肺宁+常规治疗				
临床总有效率	329(4)	⊕a,c	RR1.23[1.10, 1.36]	每1000人增加788例 每1000人增加969例,范围:867~1072例
FVC	185(2)	⊕a,d,e	MD0.09[0.08, 0.10]	MD>0.09,范围:0.08~0.1
FEV1	274(4)	⊕⊕a,d	MD0.23[0.14, 0.31]	MD>0.23,范围:0.14~0.31
3 汉防己甲素+常规治疗 VS 安慰剂+常规治疗				
FEV1	146(2)	⊕○○○a,d,e	MD0.15[0.09, 0.21]	MD>0.15,范围:0.09~0.21

注: a-方法学偏倚风险; b-证据的不一致性; c-所得证据的间接性; d-所得证据的不精确性; e-发表偏倚; ⊕⊕○○-目前证据质量等级为低, 未来研究很可能对现有分析结果有重要影响, 或改变目前结果可信度的可能性很大; ⊕○○○-目前证据质量等级为极低, 目前所得疗效评价结果的可信度都不确定。

Note: a-risk of bias; b-inconsistency; c-indirectness; d-imprecision; e-publication bias; ⊕⊕○○-low quality of the evidence, confidence in the effect estimate was limited, the true effect may be substantially different from the estimate of the effect; ⊕○○○-very low quality of the evidence, very little confidence in the effect estimate, the true effect was likely to be substantially different from the estimate of the effect.

一。相关研究表明汉防己甲素具有抑制巨噬细胞的呼吸爆发、抑制多种炎性因子的合成与释放及抗纤维化等多重药理作用^[35-36]，这也可能是汉防己甲素治疗硅沉着病的潜在作用机制。近年随着对汉防己甲素的深入研究，进一步证实其生物活性多样，可以从多个方面达到改善肺纤维化的作用，并且在与多种药物联合用药时，能够体现出良好的协同作用^[37-38]。本研究显示与常规治疗相比，汉防己甲素联合常规治疗在促进临床整体恢复及提高肺功能和生活质量方面效果更好，这与既往相关实验或临床研究所得结论基本吻合。汉防己甲素作为中药制剂的成分之一，在硅沉着病的防治方面有较好的应用前景。

本研究结果提示汉防己甲素辅助治疗硅沉着病具有潜在疗效和价值。但目前纳入文献的数量有限，关于随机、序列隐藏、盲法等相关信息报告不完整导致纳入研究的方法学质量以及证据质量均不高。因此，所得结论的解释和推广应谨慎，相关结果还需要设计严谨的高质量研究进一步证实。建议今后研究应在试验开展前设计完整的研究方案，并在国内或国际相关临床注册管理平台进行方案注册。在研究的设计、报告和实施过程应参照 CONSORT 声明进行，研究中重视随机、序列方案隐藏和盲法的运用，从而降低相关偏倚风险^[39-40]。同时尽量对样本量进行科学估算，既可以提高结果分析的统计效力，也可避免研究过程中的资源浪费^[41]。在结局观测指标方面应重视治疗后的长期随访观察，重视对患者生活质量和肺功能以及临床症状改善等直接疗效结局的测评报告。

本研究可能存在以下局限性：①纳入文献倾向于选择临床总有效率和肺功能情况作为结局指标，仅有 2 项(9.52%)研究报告治疗后 SGRQ 评分情况和 7 项(33.33%)研究报告了不良反应和不良事件情况，这使得多角度评价汉防己甲素的疗效和安全性缺乏充分证据支持。②纳入文献的治疗疗程为 1~12 个月不等，但对同一时点疗效评价的研究数量有限，且部分研究未详细报告纳入患者的病程信息，故尚不能基于疗程或病程资料进行有意义的亚组分析，这可能对结果的临床解读及推广造成潜在影响。

综上，汉防己甲素联合相关常规方法治疗硅沉着病在促进临床恢复、改善肺功能、提高生活质量等方面具有潜在疗效优势，尚不会增加不良

反应发生风险，可能是一种相对安全和有效辅助治疗硅沉着病的药物。但考虑纳入研究的方法学质量和证据质量不高，相关结果有待开展高质量的 RCT 研究进一步证实。

REFERENCES

- [1] GBZ 70-2015, 职业性尘肺病的诊断[S]. 2015.
- [2] LI W M, PENG L J, ZHOU M, et al. Progress in the diagnosis and treatment of pneumoconiosis[J]. J Occup Health Damage(职业卫生与职业病), 2019, 34(5): 261-266.
- [3] 张磊. 全国累计报告职业病 97 万余例: 约 90%为职业性尘肺病[N]. 健康报, 2019-05-14(1).
- [4] LI M X, ZHANG Y, LI J. Overview of morbidity of pneumoconiosis of Chinese migrant workers and related relief and assistance measures[J]. Occup Heal Emerg Rescue(职业卫生与应急救援), 2020, 38(4): 415-418, 423.
- [5] CAO D F, HOU C C, QIU J, et al. Application of comprehensive evaluation in grading treatment of pneumoconiosis[J]. Chin J Ind Med(中国工业医学杂志), 2020, 33(2): 128-131.
- [6] 邓英光, 张紫萍, 郭秀彩. 2015 年 1 月—2017 年 9 月广州市第十二人民医院门诊尘肺病患者用药分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 90-96.
- [7] XI Y, ZHANG H J, YE Z G, et al. Research development on modern pharmacological effect of tetrandrine[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2020, 45(1): 20-28.
- [8] MAO X H, ZHANG S Y, WU J. Meta analysis on curative effect of tetrandrine hormone for silicosis treatment[J]. China Occup Med(中国职业医学), 2012, 39(4): 306-307, 309.
- [9] 龚享文, 刘春云, 袁项英, 等. 汉防己甲素治疗尘肺的系统评价[J]. 临床医药实践, 2016, 25(8): 573-580.
- [10] GBZ 25-2014, 职业性尘肺病的病理诊断[S]. 2014.
- [11] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ Clin Res Ed, 2011(343): d5928.
- [12] YANG N, DENG W, CHEN Y L, et al. Rationales, methods and challenges of using GRADE in systematic review of prognostic studies[J]. Chin J Evid - Based Med(中国循证医学杂志), 2015, 15(9): 1112-1116.
- [13] DING J H, BAI J, WANG J F. Effects of tetrandrine on pulmonary fibrosis in silicosis patients[J]. Guid China Med(中国医药指南), 2018, 16(30): 12-13.
- [14] 刘春云, 龚享文, 肖新发, 等. 汉防己甲素联合大容量全肺灌洗术对尘肺病患者生命质量及氧化应激的影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32(3): 219-221.
- [15] ZHOU D Z, PENG L J, ZHU Q S. Observe effect the treatment of HanFangJiaSu on pneumoconiosis[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis(中华劳动卫生职业病杂志), 2011, 29(10): 783-785.
- [16] 孙大为, 王彦. 汉防己甲素治疗尘肺病疗效观察[J]. 吉林医学, 2009, 30(20): 2410-2411.
- [17] YIN Q, ZHANG J X, XIE J, et al. Clinical observation of seretide inhalation combined with tetrandrine in the treatment of pneumoconiosis[J]. China Pharm(中国药房), 2014, 25(44): 4144-4146.

- [18] ZHANG J. Analysis of polyposis using corticosteroids combined with endoscopic therapy effectiveness[J]. China Continuing Med Educ(中国继续医学教育), 2015, 7(2): 159-160.
- [19] 张鑫, 段鑫鑫. 汉防己甲素治疗尘肺病疗效观察[J]. 心理医师, 2016, 22(31): 68-69.
- [20] 彭资宁. 汉防己甲素治疗尘肺病的疗效分析[J]. 医学食疗与健康, 2019(24): 105, 108.
- [21] XU J, ZHOU Z H. Effect of tetrandrine on anti-lung fibrosis of patients with silicosis[J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2015, 20(9): 1658-1661.
- [22] 戴连英, 赵彬, 林晓杰. 汉防己甲素治疗尘肺的疗效及对免疫功能的影响[J]. 内科, 2017, 12(2): 239-240, 273.
- [23] YANG W. Effect of Tetrandrine in the treatment of pulmonary dust disease and its influence on immune function[J]. China Mod Med(中国当代医药), 2016, 23(36): 164-166.
- [24] 罗艳琴. 汉防己甲素治疗尘肺病的护理观察[J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23(5): 599-600.
- [25] 肖维刚, 周顺林, 吴中秋, 等. 呼吸功能训练配合汉防己甲素治疗矽肺病疗效观察[J]. 河北医药, 2012, 34(12): 1828-1829.
- [26] 袁项英, 刘春云, 龚享文, 等. 大容量全肺灌洗术联合汉防己甲素序贯治疗Ⅱ期尘肺临床疗效[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(3): 370-372.
- [27] ZHAO N. Effect of tetrandrine on the clinical effect of treatment of pneumoconiosis review[J]. China Foreign Med Treat(中外医疗), 2015, 34(6): 104-105, 108.
- [28] AMINGGULI·KADEER. Clinical analysis on the treatment of pneumoconiosis with naidefumoteluo inhalant combined with hexaphene[J]. Xinjiang Med J(新疆医学), 2018, 48(7): 773-775.
- [29] AMINGGULI·KADEER. Effect of tetrandrine on immune function and pulmonary ventilation function in patients with pneumoconiosis[J]. Xinjiang Med J(新疆医学), 2019, 49(5): 525-526, 534.
- [30] CHEN Z P, SU W G, YAN Y J. Therapeutic effect of Tetrandrine on patients with pneumoconiosis[J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2012, 17(7): 1226-1227.
- [31] 陈林, 冷旭媚, 林洁. 汉防己甲素治疗矽肺临床疗效观察[J]. 海峡预防医学杂志, 2015, 21(2): 106-107.
- [32] 马冬梅. 汉防己甲素治疗矽肺的疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(14): 1712-1714.
- [33] HOU B W, LI B P, SUN Z P, et al. Clinical effect of Tetrandrine Tablets combined with large-volume whole lung lavage on pneumoconiosis[J]. Occup Heal(职业与健康), 2020, 36(16): 2164-2167.
- [34] 李玉洁, 贾晓民. 矽肺的治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(6): 1119-1122.
- [35] GAO L N, FENG Q S, ZHANG X F, et al. Tetrandrine suppresses articular inflammatory response by inhibiting pro-inflammatory factors via NF- κ B inactivation[J]. J Orthop Res, 2016, 34(9): 1557-1568.
- [36] SHANG L, DONG Y, LIU B, et al. Pharmacological research and application progress of tetrandrine in treating idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med(天津中医药大学学报), 2018, 37(3): 256-260.
- [37] SUN J, SONG P, WANG Y, et al. Clinical efficacy of acetylcysteine combined with tetrandrine tablets in the treatment of silicosis and the effect on serum IL-6 and TNF- α [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 3383-3388.
- [38] ZHONG Z, QIAN Z, ZHANG X, et al. Tetrandrine prevents bone loss in ovariectomized mice by inhibiting RANKL-induced osteoclastogenesis[J]. Front Pharmacol, 2019(10): 1530.
- [39] HU J Y, ZHAO C, TIAN R, et al. Study on the reporting standard system of clinical research of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Evid - Based Med(中国循证医学杂志), 2018, 18(11): 1151-1157.
- [40] MOHER D, HOPEWELL S, SCHULZ K F, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. Int J Surg, 2012, 10(1): 28-55.
- [41] 金倩莹, 李星明. 流行病学方法在医学研究中的应用概述[J]. 北京医学, 2020, 42(5): 444-451.

收稿日期: 2020-11-20
(本文责编: 曹粤锋)