

本文引用:逯晶,周静,谢城锋,黄博,吴雨洁,彭清华.中西医结合治疗伏格特-小柳-原田综合征临床疗效的Meta分析[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):80-86.

中西医结合治疗伏格特-小柳-原田综合征 临床疗效的 Meta 分析

逯晶¹,周静¹,谢城锋¹,黄博²,吴雨洁¹,彭清华^{3,4*}

(1.湖南中医药大学医学院,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学中医学院,湖南长沙410208;
3.湖南中医药大学中医眼科学重点学科,湖南长沙410208;4.中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室,湖南长沙410208)

〔摘要〕目的 通过 Meta 分析系统评价中西医联合治疗伏格特-小柳-原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH 综合征)的临床疗效。**方法** 根据主题词检索中国知网(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库以及美国国立医学图书馆等数据库中关于中西医联合治疗 VKH 综合征的中、英文文献。根据纳入与排除的标准以及参照改良后的 JADAD 量表对所检索的文献进行资料提取与质量的评价,并采用 RevMan5.3 软件对中西医联合治疗 VKH 综合征的疗效进行 Meta 分析。**结果** 共纳入符合条件的文献 8 篇,共包含 540 例病例(1 056 只患眼),其中,治疗组 288 例(563 只患眼),对照组 252 例(493 只患眼)。比较了 VKH 综合征患者治疗组与对照组的以下临床指标:总有效率(OR=3.81,95%可信区间:[1.88,7.71])、复发率(OR=0.33,95%可信区间:[0.20,0.55])、治疗后视力变化(SMD=0.57,95%可信区间:[0.34,0.81])以及并发症发生率(OR=0.16,95%可信区间:[0.04,0.57])。**结论** 与单纯西药治疗相比,中西医联合治疗 VKH 综合征具有有效率高、复发率低、视力改善更优以及并发症发生率低的优点。

〔关键词〕 VKH 综合征;中西医结合疗法;Meta 分析

〔中图分类号〕 R276.7

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.01.018

Meta-Analysis of Clinical Effect of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome

LU Jing¹, ZHOU Jing¹, XIE Chengfeng¹, HUANG Bo², WU Yujie¹, PENG Qinghua^{3,4*}

(1. Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Chinese Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Key Disciplines of Traditional Chinese Medicine Ophthalmology in Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 4. Hunan Provincial Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To systematically evaluate the clinical efficacy of combined traditional Chinese and western medicine in the treatment of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome through meta-analysis. **Methods** The Chinese and English literature on the therapies of VKH syndrome by combination of traditional Chinese and western medicine were retrieved in CNKI database,

〔收稿日期〕 2019-09-03

〔基金项目〕 中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(2017TP1018);湖南省中医药防治眼耳鼻喉咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心建设项目(2018TP2008);湖南省中医药防治眼耳鼻喉咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心开放基金项目(2018YGC01);湖南省自然科学基金资助项目(NO.2017JJ3249);湖南省研究生科研创新项目(CX2018B461);长沙市科技计划项目(kc1704005);湖南省教育厅科学研究项目(18C0394);湖南省大学生创新创业训练项目(1686);中央财政支持地方高校建设项目;国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目;湖南省中医五官科学重点学科建设项目。

〔作者简介〕 逯晶,女,讲师,在读博士研究生,研究方向:中西医结合防治眼底病、葡萄膜炎的研究。

〔通讯作者〕* 彭清华,男,二级教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:pqh410007@126.com。

Wanfang database, CBM database and PubMed database. According to the inclusion criteria, exclusion criteria and modified JADAD Manual, the data of the screened literature was extracted and the quality of screened literature was evaluated. The meta-analysis of the studies involved was carried out by Review Manager 5.3 software to compare the clinical outcome of combination of traditional Chinese and western medicine on the therapies of VKH syndrome. **Results** A total of 8 eligible trials were involved, including 540 patients (1 056 eyes), with 288 patients (563 eyes) in the treatment group and 252 patients (493 eyes) in the control group. The efficacy index of VKH syndrome patients in the treatment group was compared with that in the control group: total effective rate (OR=3.81, 95% CI: [1.88, 7.71]), relapse rate (OR=0.33, 95% CI: [0.20, 0.55]), visual acuity changes (SMD=0.57, 95% CI: [0.34, 0.81]), complication rate (OR=0.16, 95% CI: [0.04, 0.57]). **Conclusion** Combined Chinese and western medicine in the treatment of VKH syndrome has obvious superiority over western medicine treatment alone, because of high clinical total effective rate, low relapse rate and better visual acuity changes and low complication rate.

[**Keywords**] VKH syndrome; combined treatment of traditional Chinese medicine and Western medicine; Meta-analysis

Vogt-小柳原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH 综合征), 又被称为特发性葡萄膜炎大脑炎, 是我国常见的、好发于中青年的葡萄膜炎类型, 以双侧肉芽肿性全色素膜炎为特征, 常伴有听觉障碍、脑膜刺激征、毛发颜色改变或脱落等临床表现^[1]。VKH 综合征的患者多数双眼同时发病, 并有典型的临床进程, 早期正确诊断并给予及时治疗是改善该病预后的关键^[2]。目前, VKH 综合征发病机制仍未明确, 研究发现其发病与人体对光感受器间维生素 A 类结合蛋白、视网膜 S 抗原以及黑色素相关抗原等的自身免疫反应有关^[3]。临床上, 该疾病的首诊常发生在眼科, 治疗重点在于眼部症状的改善, 并监测和控制并发症的发生。在西医治疗上, 关键的措施是减轻炎症反应、抑制免疫, 口服及局部应用糖皮质激素是主要的治疗手段, 中医内治多以滋养肝肾、补养气血、益精明目为主, 也可配合针灸、激光等有效方法综合治疗以提高疗效。目前, 中西医联合应用治疗 VKH 综合征的临床疗效较好, 治疗期间副作用发生率低, 但因大量研究存在研究设计不合理、试验叙述不严谨等问题, 其疗效未获得国内外的肯定^[4]。应用 Meta 分析对中西医结合治疗 VKH 综合征的研究结果进行定量、定性的综合评定, 可以得出更具备可信度、科学性的结论^[5]。故本文搜集 2000 年 1 月至 2019 年 11 月间公开发表的临床试验研究文献, 通过 Meta 分析对中西医联合治疗 VKH 综合征眼部症状的临床效果进行严格的评价分析, 为 VKH 综合征在临床治疗的方案设计上提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究方法

1.1.1 检索来源 全面检索常用的国内外数据库, 包括中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)以及美国国立医学图书馆(PubMed), 手动检索《中华眼科杂志》《中国中医眼科杂志》, 从中筛选出使用中西医结合疗法治疗 VKH 综合征的文献。

1.1.2 检索方法 应用布尔逻辑运算符联结主题词在上述数据库中进行高级检索。(1)中文主题词:①“VKH 综合征”“Vogt-Koyanagi-Harada 综合征”;②“中西医结合治疗”。上述主题词①和主题词②用“AND”运算符连接。(2)英文主题词:①“Vogt-Koyanagi-Harada syndrome”;②“Medicine, Chinese Traditional”。上述主题词①和主题词②用“AND”运算符连接。

1.1.3 纳入标准 (1)文献类型:符合 VKH 综合征诊断标准的患者作为研究对象的随机对照试验(RCT);(2)研究数量:研究中治疗组及对照组的病眼数均大于 10 只;(3)研究干预措施:对照组干预方法为常规有效的西药治疗, 治疗组采用对照组方法加以配合中医疗法;(4)发表时间:纳入文献的发表时间限定于 2000 年 1 月至 2019 年 11 月;(5)结局指标:选择可以明确判定试验结局的指标, 如有效率、复发率、并发症发生率等;(6)综合疗效判定包括治疗后视力变化、并发症发生情况等。

1.1.4 排除标准 (1)研究类型为综述、临床经验总结以及特殊病例报告等类型的文献与尚未

公开发表的文献;(2)研究对象有严重的原发疾病或者合并其他重要器官器质性病变;(3)试验类型为动物实验;(4)试验未设立对照组;(5)同一数据反复多次发表的文献;(6)数据记录不详细、数据表达模糊的试验;(7)临床疗效判定标准不规范的试验。

1.2 文献析取

由2名作者应用Excel软件对收集到的文献进行试验资料数据的提取与分析,提取分析完毕后将表格相互交换,进行数据的比对与修正。提取的数据如下:(1)文献基本信息:①发表的期刊、所属的课题、项目及基金;②发表的年份;③第一作者姓名;④试验进行所在的国家。(2)文献的数据资料:①各组研究对象的病例数和病眼数;②试验对象的一般资料,如性别、年龄等;③观察组和对照组所实施的具体干预措施;④结局指标(包括二分类数据指标以及连续型数据指标)。

1.3 文献质量评价

由2名评价人员参考JADAD质量记分法分别对所纳入的文献进行详细的质量评估与评分,评价内容包括:(1)试验进行的过程中是否使用随机分配、盲法、分配隐藏;(2)记录试验数据时是否保证了结局指标的完整性、有无选择性报告观察结果、是否详细记录了失访情况;(3)是否存在测量偏倚、选择性偏倚等其他偏倚。

1.4 统计学方法

(1)统计软件:使用RevMan软件5.3版本进行

Meta分析。(2)确定效应量:比值比(odds ratio,OR)用于比较对照组与实验组中计数资料的关联强度,加权平均差(weighted mean difference,WMD)用于对照组与实验组中相同单位的连续型资料的比较。同时还要报告数据结果中的95%的可信区间(confidence interval,CI)。(3)异质性检验:采用RevMan中Cochrane Q统计量和 I^2 统计量进行计算。若 $P>0.1$ 、 $I^2\leq 50\%$,提示所纳入的研究数据中存在的统计学异质性小,反之则较大。(4)模型选择:应用固定效应模型(fixed effects model,FEM)对异质性小的研究进行下一步的数据合并分析,反之则应用随机效应模型(random effects models,REM)。(5)数据分析:根据软件中录入的试验数据绘制出森林图,并分析森林图结果。(6)偏倚报告:使用漏斗图(funnel plot)分析是否有发表偏倚,同时进行敏感性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的方法学评价

2.1.1 纳入研究的数据库来源 按照上述方法检索,获得相关文献75篇,英文文献1篇。其中包括CNKI来源29篇,万方来源14篇,中国生物医学文献数据库来源31篇,Pubmed来源1篇。

2.1.2 纳入流程以及纳入文献特征 根据上述纳入与排除的具体标准,详细阅读文献后共纳入符合条件的文献8篇。被纳入的8项研究均为中文文献,研究均在国内进行。筛选文献流程见图1,纳入

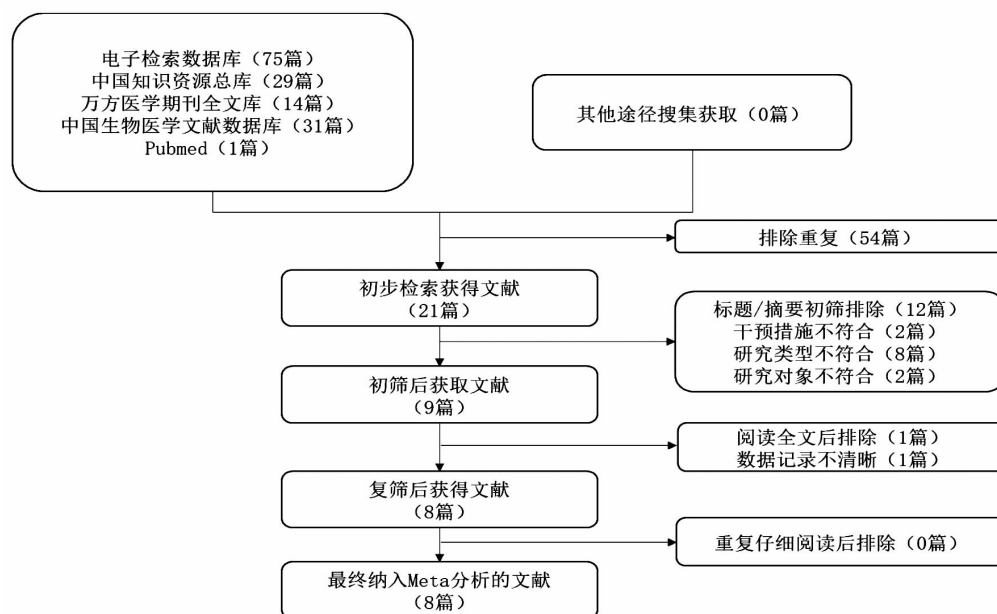


图1 文献的筛选流程及结果

的 8 篇文献的基本特征见表 1,8 篇文献的 JADAD 质量评分见表 2。

2.1.3 纳入文献的风险偏倚评估 在纳入的 8 项研究中,共有 7 项研究^[6-9,11-13]描述为随机分组,其中 2 项研究描述为随机数字表法^[8,9],1 项研究^[7]描述为按入院日期进行随机分组,其余研究均未具体描述所使用的随机分组方法。所有研究均未提及是否进行分配隐藏以及是否应用了盲法。所有研究提供的数据都较为完整,均无失访病例。见图 2。

2.2 临床效果 Meta 分析结果

2.2.1 总有效率 在纳入的 8 项研究中,共有 7 项研究进行了临床疗效评价,7 项研究中包含了 840 只患眼,其中,治疗组 451 只,对照组 389 只。

统计和分析 7 篇文献中联合治疗组与西药治疗组中 VKH 综合征患者临床疗效的总有效率,应用FEM进行数据合并后得到效应量 OR=3.81,95%可信区间为[1.88,7.71],整体效应检验得 Z=3.71(P=0.0002),说明与对照组相比,联合治疗组的临床疗效更佳。见图 3。

异质性检验结果得到 I²=0%、P>0.1,故认为所纳入研究的同质性较好。

在软件上应用中西医结合方法治疗 VKH 综合征总有效率的相对危险度为横坐标绘制漏斗图,如图 4 所示,图形的左右分布不对称,表明有一定的发表偏倚表明存在。

2.2.2 复发率 在纳入的研究中,共有 3 项研究对

表 1 纳入研究的 8 篇文献的基本特征

纳入研究	病例数 T/C	病眼数 T/C	干预措施		疗程
			治疗组	对照组	
陈雨琪 ^[6]	23/23	46/46	对照组+中医清肝利胆法	①④⑥	28 d
张 红 ^[7]	56/52	112/104	对照组+加减化斑汤、养阴清热汤、加减金匮肾气丸	①④⑥	未提及
王 康 ^[8]	10/10	20/20	对照组+清火柔肝明目方。	⑥	1 个月
宋继科 ^[9]	27/28	41/45	对照组+清火柔肝明目方加减	②④⑥	3 个月
于文洲 ^[10]	30/30	60/60	对照组+葛根、黄芪煎服	⑤	8 个月~1 年
杨胜家 ^[11]	60/60	120/120	对照组+龙胆泻肝汤	⑤	2 个月
李君卿 ^[12]	17/16	34/32	对照组+中医药辨证论治	⑤	8 个月
解世朋 ^[13]	52/18	104/36	对照组+龙胆泻肝汤、养阴清热汤清热汤、青蒿鳖甲汤	①③	8 个月

注:①阿托品,②复方托品吡胺滴眼液,③氯霉素氢化可的松滴眼液,④妥布霉素地塞米松滴眼液,⑤甲基泼尼松龙,⑥强的松龙

表 2 纳入研究的 8 篇文献的方法学质量

研究者	随机分配	随机化隐藏	盲法	结局数据的完整性	JADA 评分
陈雨琪 ^[6]	是	未描述	未描述	完整	2
张 红 ^[7]	是	未描述	未描述	完整	2
王 康 ^[8]	是	未描述	未描述	完整	2
宋继科 ^[9]	是	未描述	未描述	完整	2
于文洲 ^[10]	否	未描述	未描述	完整	2
杨胜家 ^[11]	是	未描述	未描述	完整	1
李君卿 ^[12]	是	未描述	未描述	完整	2
解世朋 ^[13]	是	未描述	未描述	完整	2

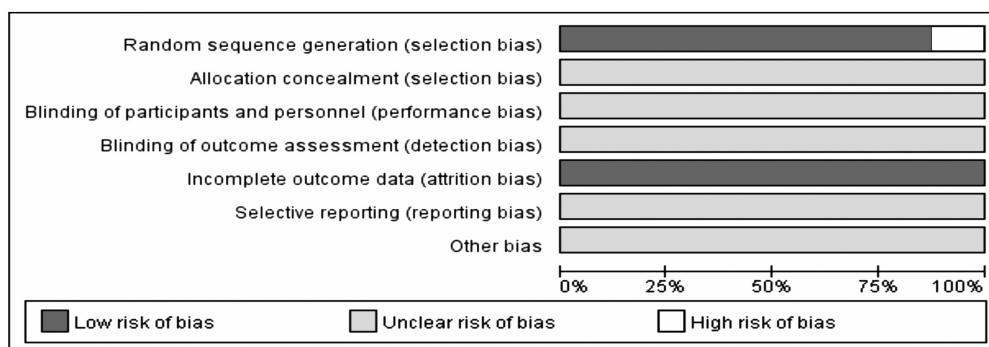


图 2 纳入文献的风险偏倚评估

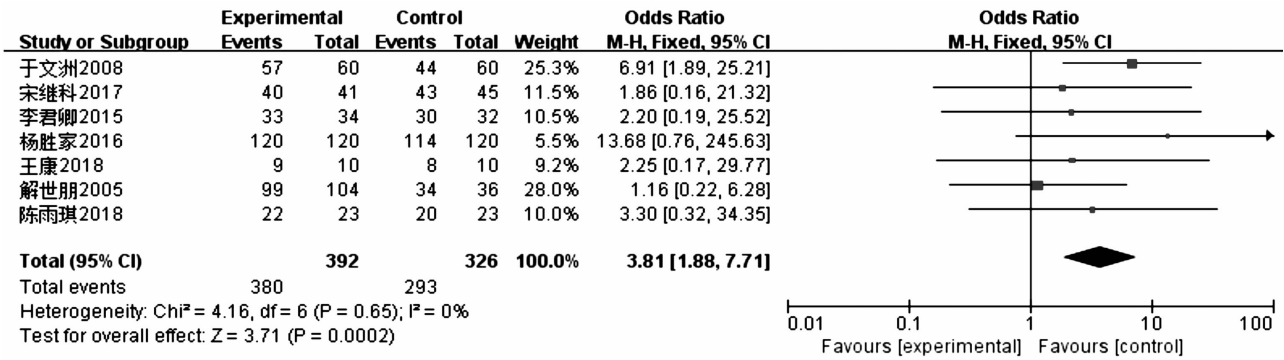


图 3 治疗组和对照组总有效率比较的森林图

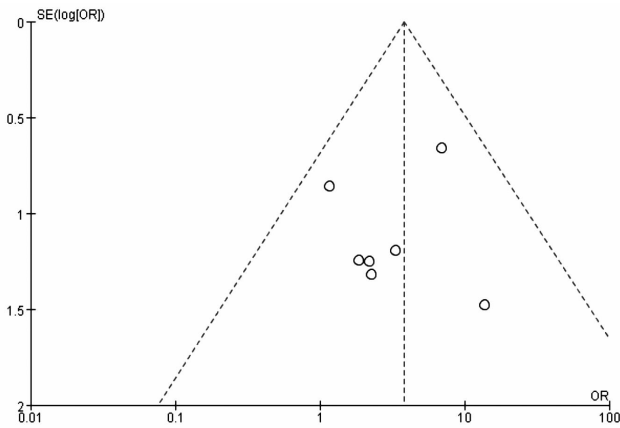


图 4 总有效率的漏斗图

患者进行了随访,并记录了复发的病眼例数,用 FEM 进行数据合并后得到效应量 $OR=0.33$,95%可信区间为 $[0.20,0.55]$,整体效应检验得 $Z=4.25(P<0.0001)$,提示两组复发率的差异有高度统计学意义,说明与对照组相比,联合治疗组的复发率更低。见图 5。

异质性检验结果得到 $I^2=0\%$, $P>0.1$,故认为所纳入研究的同质性较好。

在软件上应用中西医结合方法治疗 VKH 综合征的相对危险度为横坐标绘制漏斗图,如图 6 所示,图形的左右分布不对称,表明有一定的发表偏倚表明存在。

2.2.3 治疗后视力数值 被纳入的研究中,共有 5 项研究记录了患者治疗后的视力数值,用 REM 进行

数据合并后得到效应量 $SMD=0.57$,95%可信区间为 $[0.34,0.81]$,整体效应检验得 $Z=4.73(P<0.0001)$,提示两组治疗后视力差异有显著统计学意义,表明联合治疗组治疗后的视力水平较西药治疗组高,联合治疗组治疗后的视力较西药治疗组恢复得更好。见图 7。

异质性检验结果 $I^2=0\%$, $P>0.1$,故认为本 Meta 分析中评价治疗后视力变化数值所纳入研究的同质性较好。

2.2.4 并发症发生率 被纳入的研究中,共有 4 项研究报道并记录了患者的并发症发生情况,用 FEM 进行数据合并后得到效应量 $OR=0.16$,95%可信区间为 $[0.04,0.57]$,整体效应检验得 $Z=2.82(P=0.005)$,提示两组并发症发生率的差异有显著统计学意义,说明联合治疗组的并发症发生率少于对照组,并发症发生率更低。见图 8。

异质性检验结果 $I^2=83\%$, $P<0.1$,故认为本 Meta 分析中评价平均治愈天数所纳入研究的异质性较大。

2.3 敏感性分析

依次对纳入的每篇文献单独剔除后再进行效应量合并,并与未剔除前的效应量合并结果对比,未在森林图上观察到明显的差异,说明纳入研究的

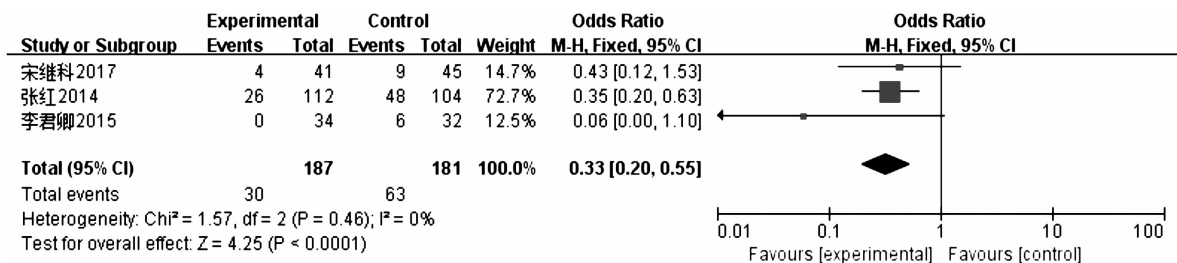


图 5 治疗组和对照组复发率比较的森林图

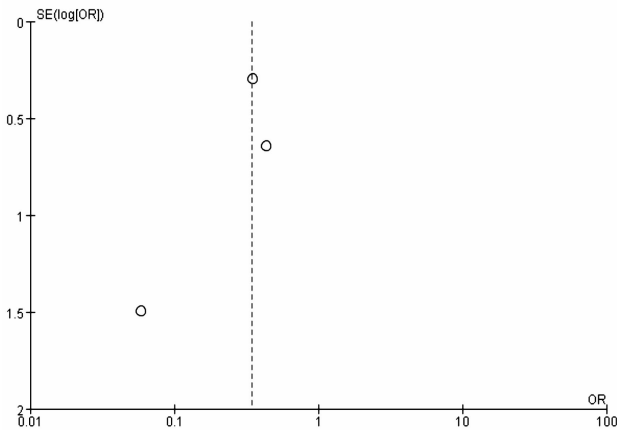


图 6 复发率的倒漏斗图

敏感性不高,本文的研究结果稳定可信。

3 讨论

VKH 综合征是临床上较为常见的葡萄膜炎类型,其发生与自身免疫反应相关,在中医理论中归属于瞳神疾病的范畴。VKH 综合征症状特征明显,容易诊断,但治疗上仍存在争议。患者可选择全身应用或局部应用糖皮质激素进行抗炎治疗,但应用剂量不当可造成骨组织坏死、胃肠溃疡等不良反应,甚至引起白内障等并发症^[4]。近几年来,中西医结合治疗 VKH 综合征的临床研究逐渐增加,并且取得了良好的成就,但由于大多数研究试验没有按照严格的标准实施、试验数据记录不完善,所得出的结论缺乏国际医学认可的科学性。因此,本文应

用 Meta 分析汇总多个相互独立但具有共同研究目的实验结果,对其进行综合分析和系统评价,进而得出科学可信的结论。

本研究纳入了 8 项 RCT,共计 VKH 综合征病例 1 056 例。应用 RevMan5.3 软件系统地分析并评价了关于中西医联合治疗与单纯西药治疗 VKH 综合征的随机对照研究的临床总有效率、复发率、并发症发生率以及治疗后视力改变的情况,得到中西医结合治疗 VKH 综合征的临床疗效、复发情况、并发症发生情况及治疗后视力恢复情况均优于单纯的西药治疗,差异具有统计学意义。4 项研究描述了治疗过程中发生的并发症情况,其中,联合治疗组有 3 例出现青光眼、9 例出现视网膜脱落、18 例出现库欣综合征,西药治疗组有 3 例出现青光眼、7 例出现视网膜脱落、50 例出现库欣综合征。

通过此次研究后发现以下问题:(1)本次 Meta 分析中纳入的文献质量均评分不高,并且检测出存在文献的发表偏倚,对最终的分析得到的结果有一定的影响,但相对于目前的研究来说,本文具有一定的可信度。但要进一步证实现有结论,使其更具有说服力,仍需要设计更严谨、更具科学性的临床研究方案,纳入质量更高、样本量更大的低偏倚随机对照实验。(2)在临床总有效率、随访复发率以及治疗后视力变化的指标中异质性检验得出的结果均为同质性较好,考虑为采用为相同或相似的评价

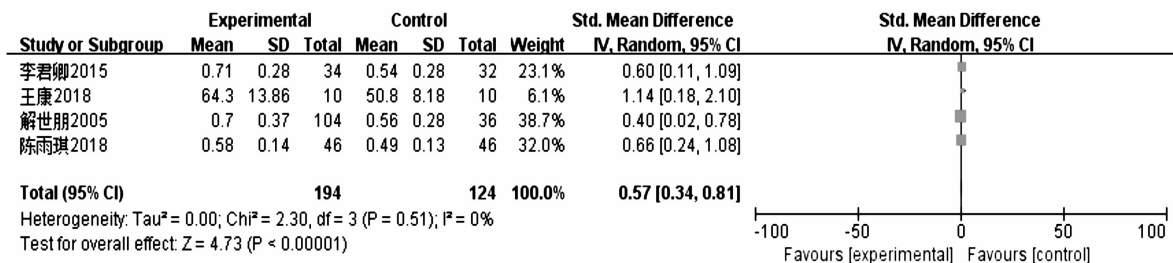


图 7 治疗组和对照组治疗后视力数值比较的森林图

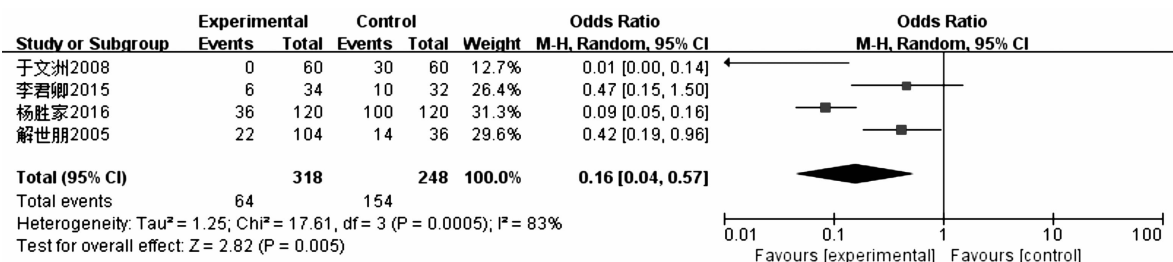


图 8 治疗组和对照组并发症发生率比较的森林图

标准。并发症发生率指标的异质性检验得出的结果为同质性较差或异质性较大,考虑为样本的数量太少,以及研究中缺乏统一的标准以至于各项研究记录的方法存在差异。(3)纳入研究中仅有4项研究记录了并发症及不良反应发生的数据,对于此项指标的研究信息较少,若要对中西医联合疗法的安全性问题做出更肯定的评价,还需要在今后的研究中对中西医联合疗法的安全性上增加多种评价指标、进行更详实的报告。(4)纳入的研究中有1项研究记录了治疗过程中外周血 Th17 及 Treg 细胞的比例变化,表明疾病中存在 Th17/Treg 细胞的失衡,这可能与 VKH 综合征反复发作的特点有关。该研究表明了在治疗后 Th17/Treg 细胞比例有所改变,但未明确中医药联合治疗在改善此机制的作用上是否较西药更有效,同时因只有1项研究记录了血清免疫细胞指标,也无法利用 meta 分析进行有效的比较。

综上所述,中西医联合治疗 VKH 综合征的效果优于单纯西医治疗。若想更全面准确地分析中西医联合治疗对于 VKH 综合征视力恢复情况以及并发症发生率的影响,还需进行更全面的文献检索,纳入更高质量的研究文献。

参考文献

- [1] 杨培增,王红,周红颜,等.Vogt-Koyanagi-Harada 综合征的临床表现及诊断[J].中华眼科杂志,2002,38(12):35-38.
- [2] 黄果,杨培增.Vogt-小柳原田综合征的治疗进展[J].国际眼科杂志,2017,17(6):1082-1086.
- [3] Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Progress in Retinal & Eye Research,2016(52):84-111.
- [4] 汪辉.近10年中医药治疗 VKH 综合征研究[J].吉林中医药,2010,30(8):691-692.
- [5] Mckenzie J E, Beller E M, Forbes A B. Introduction to systematic reviews and meta-analysis[J]. Respirology,2016,21(4):626-637.
- [6] 陈雨琪,毕宏生.中西医结合治疗葡萄膜炎(VKH 综合征-肝胆火炽型)的临床观察[J].科技视界,2018,8(35):187-189.
- [7] 张红,王雨生,张自峰.中西医结合治疗伏格特-小柳-原田综合征的临床观察[J].中国中医眼科杂志,2014,24(3):202-204.
- [8] 王康.清火柔肝法治疗葡萄膜炎(VKH 综合征-肝胆火炽证)的临床疗效研究[D].成都:成都中医药大学,2018.
- [9] 宋继科,田庆梅,吕冬蕾,等.清火柔肝明目方治疗慢性葡萄膜炎临床研究[J].中国中医眼科杂志,2017,27(3):158-162.
- [10] 于文洲.中西医结合治疗 Vogt-小柳原田病 30 例[J].现代中西医结合杂志,2008,17(21):3276-3277.
- [11] 杨胜家.中医药辨证论治对小柳原田综合征激素治疗副作用的干预研究[J].湖北中医杂志,2016,38(7):7-9.
- [12] 李君卿,陶雯璇.中医辨证论治结合西药治疗 Vogt-小柳-原田综合征临床疗效观察[J].山西医药杂志,2015,44(12):1389-1391.
- [13] 解世朋,张铭连,石慧君,等.中西医结合治疗 Vogt-小柳-原田综合征疗效观察[J].河北中医,2005,27(5):379-381.
- [14] 付宇鹏,朱玉萍.糖皮质激素及抗生素治疗葡萄膜炎的临床分析[J].局解手术学杂志,2007,16(1):35.

(本文编辑 马薇)