

引用:李昊智,陈津琦,高紫璇,黄嘉欣,张涛,邵琳琳.通窍鼻炎颗粒/片/胶囊联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎有效性及安全性的Meta分析[J].中医导报,2025,31(7):187-194.

通窍鼻炎颗粒/片/胶囊联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎有效性及安全性的Meta分析

李昊智,陈津琦,高紫璇,黄嘉欣,张涛,邵琳琳
(天津中医药大学中医学院,天津 301617)

[摘要] 目的:系统评价通窍鼻炎颗粒/片/胶囊(TQBY)联合糠酸莫米松鼻喷雾剂(KSMMS)治疗变应性鼻炎(AR)的有效性和安全性。方法:通过计算机检索8个数据库,搜集TQBY联合KSMMS治疗AR的随机对照试验(RCTs),检索时间均为从建库至2024年9月20日。采用Cochrane偏倚风险评估工具2.0(RoB 2.0)对纳入的文献进行文献质量评价,Review Manager 5.4软件对纳入文献进行Meta分析,并且基于GRADE评价证据质量。主要结局指标包括临床总有效率、IL-4、IL-8。次要结局指标包括症状评分、体征评分。安全性指标为不良反应发生情况。结果:共有20篇符合条件的RCTs,共计2 133例患者。Meta分析结果表明,TQBY联合KSMMS治疗AR安全有效。在提高临床总有效率、降低白细胞介素-4水平及白细胞介素-8水平方面,与单纯使用KSMMS相比,TQBY联合KSMMS表现出更突出的疗效 $[OR=5.12, 95\%CI(3.69, 7.12), P<0.000\ 01]$ 、 $[SMD=-1.57, 95\%CI(-1.57, -1.22), P<0.000\ 01]$ 、 $[MD=-6.87, 95\%CI(-12.76, -0.98), P=0.02]$ 。此外,在改善症状评分及体征评分方面,与单独使用KSMMS相比,TQBY联合KSMMS亦表现出更好的疗效 $[MD=-3.06, 95\%CI(-3.37, -2.76), P<0.000\ 01]$ 、 $[MD=-0.82, 95\%CI(-0.94, -0.70), P<0.000\ 01]$ 。在安全性方面,治疗组的不良事件发生率低于对照组,差异有统计学意义 $[OR=0.37, 95\%CI(0.26, 0.53), P<0.000\ 01]$ 。对于每个结果,亚组和敏感性分析与总体结果相匹配。结论:TQBY联合KSMMS治疗AR可进一步提高临床疗效,降低炎症因子水平,改善症状及体征评分,具有较好的安全性。

[关键词] 变应性鼻炎;通窍鼻炎颗粒;通窍鼻炎片;通窍鼻炎胶囊;Meta分析

[中图分类号] R276.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)07-0187-08

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.07.031

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是特应性个体暴露于过敏原后主要由免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,典型症状为阵发性喷嚏、清水样涕、鼻炎和鼻塞,可伴有眼部症状^[1]。AR作为一种高度流行的慢性疾病,其发病率呈上升趋势,影响着全球大约40%的人口。流行病学调查显示我国成人AR发病率为19%^[2-3]。AR还可诱发支气管哮喘、鼻窦炎、支气管炎、中耳炎等,给患者的生活质量和社会经济造成了严重影响^[4]。

2022年版指南明确将鼻用糖皮质激素、第二代口服和鼻用抗组胺药、口服白三烯受体拮抗剂列为中重度AR的一线治疗药物,可在一定程度上缓解部分AR患者的鼻部症状,但由于引发AR的变应原种类繁多、特异性各异,同时鼻腔特殊的生理结构增加了治疗难度,且存在停药后病情易复发、长期

用药产生不良反应等问题,这些因素直接导致患者治疗依从性下降,难以达到理想的临床疗效^[5-6]。有研究显示,中医药凭借其多靶点、多途径的作用机制,能有效抑制局部变态反应、控制鼻炎各阶段症状、助力机体恢复免疫平衡状态,不仅在治疗AR方面展现出显著疗效,还可降低不良反应发生率^[7-9]。通窍鼻炎颗粒/片/胶囊(TQBY)组方源自经典方剂玉屏风散与苍耳子散,兼具祛风通窍、益气固表之效,在AR的临床治疗中应用广泛。多项临床研究证实,通窍鼻炎颗粒针对中重度持续性AR患者疗效确切,能够明显降低患者血清中炎症细胞因子水平^[10]。糠酸莫米松鼻喷雾剂(KSMMS)作为鼻用糖皮质激素的典型药物,具有高效抗炎作用,能明显改善患者鼻部症状及眼部症状,然而其临床应用过程中常伴随鼻腔疼痛、烧灼感,甚至鼻腔局部出血等不良反应^[11]。因此,进一步提升

*基金项目:国家自然科学基金项目(82405612, 82004241);现代中药创制全国重点实验室青苗基金(CBCM2023204)

通信作者:邵琳琳,女,讲师,研究方向为中医药疗效评价

AR的临床治疗效果,减少不良反应的发生,已成为当前AR治疗领域亟待攻克的关键课题。

目前已有较多TQBY联合KSMMS治疗AR的临床文献报道,然而现有研究的结果和方法学质量尚未得到系统的综合评价。因此,本研究通过系统回顾和Meta分析研究,对TQBY联合KSMMS治疗AR的有效性和安全性进行评价,以为TQBY联合KSMMS治疗AR提供高质量和切实可行的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCTs),以中文或英文发表。

1.1.2 研究对象 根据相关诊断标准^[12-13],诊断为AR的患者。对年龄、性别、国籍、出生地和种族没有限制。诊断标准:(1)患者表现出频繁打喷嚏、鼻痒、流鼻涕及鼻塞等症状,且每日持续超过1 h,伴随眼部红肿、流泪和瘙痒等。(2)进一步检查显示鼻黏膜苍白、水肿,并伴有水样分泌物。(3)过敏原检测:通过进行皮肤点刺试验或血清特异性IgE检测,至少满足1种呈阳性反应,或鼻激发试验阳性。

1.1.3 干预措施 对照组给予KSMMS治疗。试验组在对照组KSMMS治疗基础上加用TQBY进行治疗,与剂量、用药时间或频率无关。

1.1.4 结局指标 (1)主要结局指标:临床总有效率、白介素-4(IL-4)、白介素-8(IL-8)。(2)次要结局指标:症状评分、体征评分。根据《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》中相关标准对患者喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒等临床症状以及鼻内镜下体征积分进行评价。(3)临床总有效率评价标准。显效:鼻塞、流鼻涕以及鼻痒等症状消失或大部消失、体征恢复正常;有效:鼻塞、流鼻涕以及鼻痒症状以及体征明显改善;无效:患者症状以及体征无明显变化甚至加重。临床总有效率=有效病例数/总病例数 $\times 100\%$ 。(4)安全性指标:不良反应发生情况。

1.2 排除标准 重复发表的文献仅取第1篇;数据不正确或不完整的文献。

1.3 检索策略 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science等8个中英文数据库中的临床研究文献。

采用主题词与自由词相结合的方式构建检索式,中文检索式以CNKI为例,检索式为:[(SU%=喷嚏)OR(SU%=过敏性鼻炎)OR(SU%=变应性鼻炎)OR(SU%=鼻鼾)]AND[(SU%=通窍鼻炎)OR(SU%=通窍鼻炎片)OR(SU%=通窍鼻炎颗粒)OR(SU%=通窍鼻炎胶囊)]。英文检索式以PubMed为例,检索式为:[(“Allergic Rhinitis”)OR(“Allergic Rhinitides”)OR(“nasal allergy”)]AND[(“Tongqiao Biyan”)OR(“Tongqiao rhinitis”)]。检索时间范围:从建库起至2024年9月20日。根据各数据库的特征调整检索式进行检索,同时追溯纳入研究的参考文献,以补充获取相关资料。语言限定为中、英文。

1.4 文献筛选与资料提取 本研究按照以下方案进行筛选:(1)阅读标题和摘要,根据纳入标准将符合条件的研究纳入;(2)筛选过程中,如果需要更多的信息,阅读全文进行检查。

设计标准的数据提取表,提取内容包括:研究标题、作者、研究时间、样本量、患者年龄和性别、诊断标准、疾病名称、病程、疗程、随访和结局指标。如若无法获得完整资料,则通过

电子邮件形式联系作者进行获取,若仍无法获得完整资料则将该文献剔除。研究筛选和提取数据由两名研究人员独立进行,出现任何分歧都通过共识或与第三名检索者协商解决。

1.5 质量评价 本研究使用Cochrane协作网的偏倚风险评估工具ROB 2.0对纳入文献进行质量评价^[14]。ROB 2.0主要由5个版块组成:随机过程中产生的偏倚、偏离既定干预的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚及结果选择性报告的偏倚。对照文献内容,将各研究评为“Low risk of bias”“Some concerns”“High risk of bias”。由2位研究人员交换核对评价结果,若有不同意见,双方需展开讨论以达成一致或与第三名研究者协商解决。

1.6 统计学方法 应用RevMan 5.4软件进行Meta分析。二分类变量选择比值比(odds ratio,OR),用于比较两组发生某事件的相对概率,连续型变量选择均数差(mean difference,MD)或标准化均数差(standard mean differences,SMD),比较两组连续型变量的平均值差异,当同一结局指标采用相同测量方法且度量衡单位时选用MD,否则就选用SMD,且均给予95%置信区间(confidence interval,CI)进行统计分析,估计效应量的真实值范围,反映结果的精确性。对纳入研究的异质性采用异质性指数(I-squared,I²)定量和P值衡量Meta分析中不同研究间结果的异质性程度,I² $\leq 50\%$ 且P ≥ 0.05 时异质性较小,I² $> 50\%$ 或者P < 0.05 时异质性较大。如果研究间异质性较小,则采用固定效应模型进行Meta分析。如果研究间异质性较大,采用亚组分析或敏感性分析来探讨异质性的可能来源。如果不能确定异质性的来源,则将使用随机效应模型来汇总结果,必要时进行描述性分析。当至少有10项研究被认为符合纳入条件时,应用Egger法和漏斗图评估潜在的发表偏倚。

1.7 证据质量评价 应用GRADE系统推荐分级方法,从发表偏倚、不精确性、局限性、不一致性及间接性5个方面对结局指标进行证据质量评价。最终将每项结局证据质量判定为极低级、低级、中级、高级。使用GRADE Pro GDT software软件(<http://gradepro.org>)创建调查结果汇总表。根据证据的水平,证据的质量被评价为高、中、低质量或极低质量。

2 结果

2.1 文献筛选 在8个数据库中检索到中英文文献609篇,去重后获得文献213篇;在对标题和摘要进行筛选后,剔除不相关文献174篇;后进一步全文阅读,剔除不符合纳入标准的文献19篇,最终纳入文献20篇,均为中文文献。(见图1)

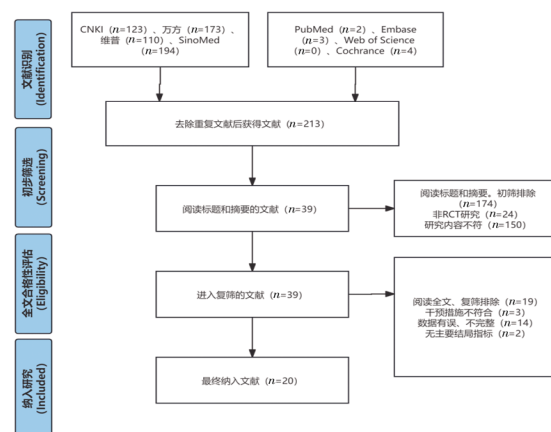


图1 TQBY联合KSMMS治疗AR文献筛选流程图

表1 TQBY 联合 KSMMS 治疗 AR 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本量/例		年龄/岁		病程/年		干预措施		疗程/周	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
刘春玲2018 ^[15]	60	60	33.60±11.20	31.90±10.50	0.50~8.00	0.50~11.00	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①⑥
刘艳武2016 ^[16]	64	64	40.11±5.64	40.39±5.58	3.25±0.87	3.41±0.91	TQBY+KSMMS	KSMMS	4	①④⑤⑥
华冠民2021 ^[17]	48	48	44.78±6.17	44.86±6.24	3.14±0.41	3.56±0.33	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①④⑤⑥
周静2022 ^[18]	44	44	37.05±1.29	36.56±1.44	2.48±0.31	2.01±0.58	TQBY+KSMMS	KSMMS	4	①③⑥
孙留杰2023 ^[19]	47	47	36.07±3.47	35.82±3.14	3.76±0.52	3.10±0.39	TQBY+KSMMS	KSMMS	4	①②③⑥
徐留见2018 ^[20]	45	45	41.62±3.17	41.57±3.08	3.11±0.68	3.48±0.72	TQBY+KSMMS	KSMMS	4	①
李永丽2020 ^[21]	55	55	44.55±5.86	45.3±26.34	5.78±0.91	3.65±0.46	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①⑥
杨西国2023 ^[22]	40	40	44.46±3.04	44.02±3.42	2.87±0.85	2.88±0.89	TQBY+KSMMS	KSMMS	4	①⑥
江训伟2020 ^[23]	45	45	44.76±4.05	43.56±4.07	5.50±1.41	5.16±0.56	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①⑥
游凌云2015 ^[24]	81	81	35.70±6.70	32.70±4.90	5.31±1.23	4.31±0.97	TQBY+KSMMS	KSMMS	4	①⑥
牟健豪2022 ^[25]	100	100	38.56±1.44	38.20±1.77	3.17±0.51	5.43±1.35	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①⑥
王伟2020 ^[26]	45	45	52.20±11.21	53.03±10.35	4.28±0.29	4.41±0.33	TQBY+KSMMS	KSMMS	4	①④⑥
王剑2020 ^[27]	52	52	38.17±4.60	37.98±4.53	4.25±2.75	3.09±0.47	TQBY+KSMMS	KSMMS	3	①
王荣2015 ^[28]	60	60	35.00±9.00	35.00±11.00	3.80±1.20	2.10±0.60	TQBY+KSMMS	KSMMS	4	①
王诚2019 ^[29]	46	46	47.5±24.50	47.50±25.50	10.65±3.12	4.75±2.25	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①④⑥
金美月2015 ^[30]	50	50	39.62±2.54	40.13±2.15	1.24±0.36	10.25±3.63	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①⑥
韩宝际2022 ^[31]	50	50	47.45±6.35	47.59±6.47	3.68±0.40	1.21±0.34	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①⑥
魏金贤2015 ^[32]	50	50	42.40±1.40	44.00±1.50	2.50±1.10	2.20±1.20	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	①⑥
王艳峰2021 ^[33]	37	36	44.57±3.18	44.63±3.24	3.68±0.40	3.25±0.57	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	②③
吴方星2019 ^[34]	48	48	36.00±7.00	36.00±7.00	5.40±1.30	5.40±1.00	TQBY+KSMMS	KSMMS	2	②

注:T为试验组,C为对照组。结局指标:①临床总有效率;②白细胞介素-4(IL-4);③白细胞介素-8(IL-8);④症状评分;⑤体征评分;⑥不良反应。

2.2 研究特点 所纳入的20项研究^[15-34]都是2015—2023年期间发表的随机对照试验。20个RCTs共涉及2 133例患者,其中试验组1 067例,对照组1 066例。试验组均为KSMMS+TQBY治疗,其中6项研究^[15,17,21,24,31,33]使用通窍鼻炎片KSMMS治疗,12项研究^[16,18-20,22-23,25,27,29-30,32,34]使用通窍鼻炎颗粒联合KSMMS治疗,2项研究^[26,29]使用通窍鼻炎胶囊联合KSMMS治疗;对照组均采用KSMMS治疗。(见表1)

2.3 纳入文献质量评价 纳入的20项研究中有19项研究存在“随机化过程”问题,19项研究均未提及“分配隐藏”,其中9项研究仅提到随机分组而未详细说明实施方法。20项研究均存在“偏离预定干预措施”问题,由于均未使用盲法可能导致偏离靶向干预。20项研究均不存在“缺失的结果数据”问题,所有结果数据均较完整。5项研究存在“结果的衡量”问题,主要由于未报告明确的结局测量标准。20项研究均存在“已报道结果的筛选”问题,其均未报告预先确定的方案,其中1项研究存在高偏倚风险,存在高偏倚风险的RCT未报告包括主要结局指标及次要结局指标在内的所有预设指标。在总体偏倚风险中,9项研究被评为中风险,11项研究被评为高风险。(见图2)

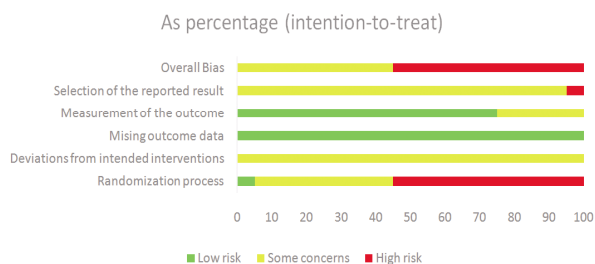


图2 纳入研究的偏倚风险

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床总有效率 18项研究^[15-32]提及临床总有效率,共纳入1 964例患者。各研究间无异质性($P=0\%$, $P=1.00$),采用固定效应模型合并效应量。结果显示试验组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[$OR=5.12$, 95%CI(3.69, 7.12), $P<0.000 01$](见图3)

2.4.2 IL-4水平 3项研究^[18,33-34]报告了IL-4水平的变化,共纳入263例患者,其中试验组132例,对照组131例。各研究间异质性较高($P=74\%$, $P=0.02$),分析异质性原因,发现孙留杰治疗疗程与另外2项研究不同,排除此研究后,采用固定效应模型合并效应量,各研究间统计学异质性明显降低($P=0\%$, $P=0.36$),结果显示差异有统计学意义[$SMD=-1.57$, 95%CI(-1.92, -1.22), $P<0.000 01$](见图4)

2.4.3 IL-8水平 2项研究^[19,33]报告了IL-8水平的变化,共纳入167例患者,其中试验组84例,对照组83例。各研究间异质性较高($P=93\%$, $P<0.000 1$),采用随机效应模型合并效应量。结果显示试验组IL-8水平显著低于对照组,差异有统计学意义[$MD=-6.87$, 95%CI(-12.76, -0.98), $P=0.02$]。分析异质性原因,发现两组治疗疗程不统一,且对照组药物剂型不统一,一组为颗粒剂,一组为片剂。(见图5)

2.4.4 症状评分 4项研究^[16-17,26,29]采用症状评分进行判定,各研究间无异质性($P=0\%$, $P=0.81$),因此采用固定效应模型合并效应量。结果显示试验组症状积分显著低于对照组,差异有统计学意义[$MD=-3.06$, 95%CI(-3.37, -2.76), $P<0.000 01$](见图6)

2.4.5 体征评分 2项研究^[16-17]指标采用了体征评分,共纳入

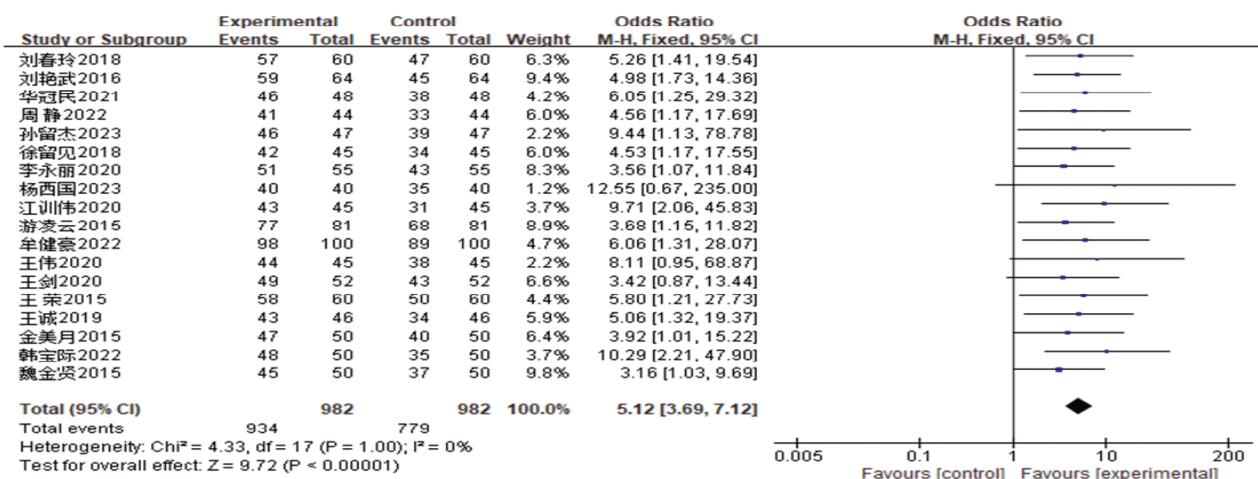


图 3 临床总有效率的 Meta 分析森林图

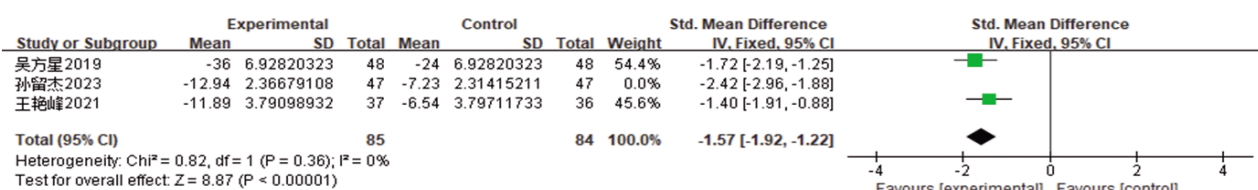


图 4 IL-4 水平的 Meta 分析森林图

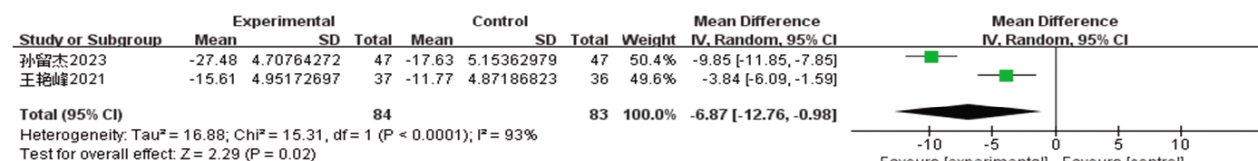


图 5 IL-8 水平的 Meta 分析森林图

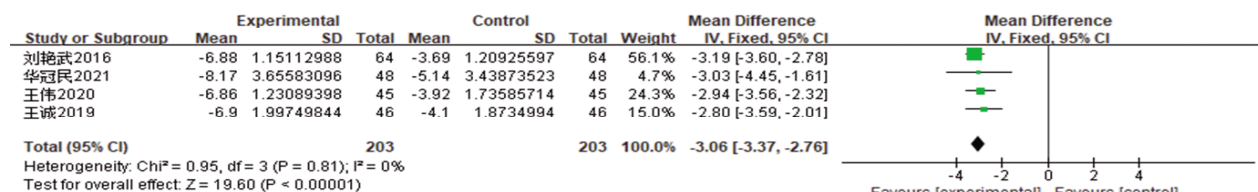


图 6 症状评分的 Meta 分析森林图

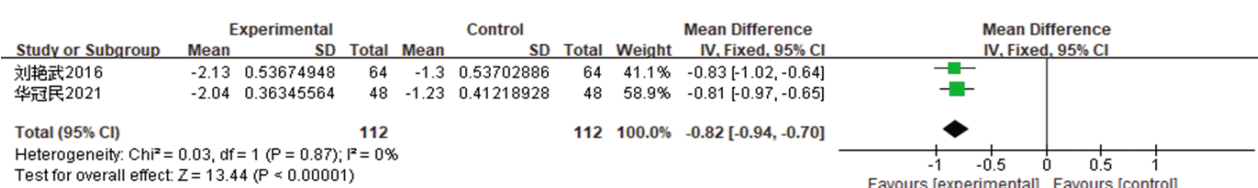


图 7 体征评分的 Meta 分析森林图

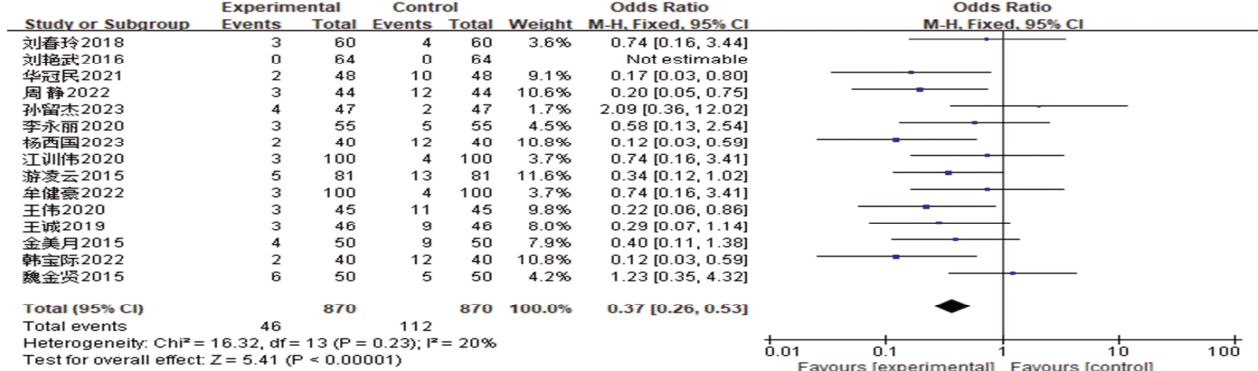


图 8 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

224例患者,其中试验组112例,对照组112例。各研究间无异质性($P=0\%$, $P=0.87$),因此采用固定效应模型合并效应量。结果显示试验组体征评分低于对照组,差异有统计学意义[$MD=-0.82$, $95\%CI(-0.94, -0.70)$, $P<0.000\ 01$]。(见图7)

2.4.6 不良反应 15项研究^[15-19,21-26,29-32]报告了不良反应情况,主要症状有鼻腔干燥感、鼻腔出血、皮疹、关节酸痛、失眠等。(见表2)。各研究间异质性较低($I^2=20\%$, $P=0.23$),采用固定效应模型合并效应量。结果显示试验组的不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义[$OR=0.37$, $95\%CI(0.26, 0.53)$, $P<0.000\ 01$]。(见图8)

2.5 敏感性分析 基于敏感性分析,除了分析IL-4时排除的孙留杰的研究外,当任何研究被删除时,Meta分析的结果没有变化,这表明结果是稳定的。

2.6 亚组分析 根据剂型(颗粒、片、胶囊)对主要结局指标和次要结局指标进行亚组分析。(见表3)结果显示,颗粒、片、胶囊的亚组分析均显示试验组的结局指标优于对照组,未明确异质性来源,且差异有统计学意义。

根据疗程(≤ 2 周、 >2 周)对主要结局指标和次要结局指标进行亚组分析(见表4)。结果显示, ≤ 2 周和 >2 周的亚组分析显示试验组的结局指标均优于对照组,且差异有统计学意义。

2.7 发表偏倚评价 对临床总有效率和不良反应两项结局指标绘制漏斗图,之后采用Stata17统计软件Egger检验对临床总有效率、不良反应进行发表偏倚检测,结果显示临床总有效率($P=0.017$)提示存在一定的发表偏倚,而不良反应($P=0.777$)未见明显发表偏倚。(见图9~10)

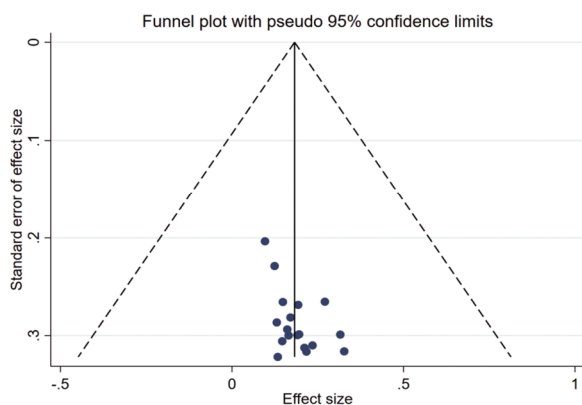


图9 临床总有效率漏斗图

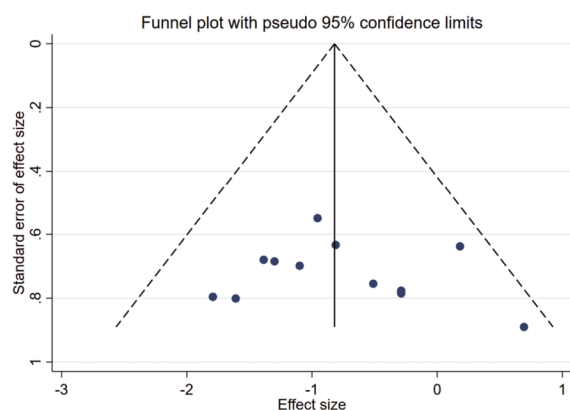


图10 不良反应漏斗图

2.8 证据质量评价 采用GRADE方法对主要结局指标、次要结局指标和安全性指标的证据质量进行评分。(见表5)结果显示,症状评分和不良反应为中等质量证据,临床总有效率、IL-4和体征评分为低质量证据,IL-8为极低质量证据。降级的主要原因有盲法的缺失、分配隐藏不充分、研究受试者较少(纳入患者数量少于400人)、研究间异质性较大。

3 讨论

中医将AR归属于“鼻鼽”“鼽嚏”范畴^[35],病位在肺、脾、肾三脏,病性多为本虚标实,常见证型为肺气虚寒证、肾阳不足证、脾气虚弱证等,治疗原则以扶正祛邪为主。TQBY由玉屏风散和苍耳子散组成,其中黄芪、防风、白术为温性补气之品,补卫气以温分肉、充皮肤、肥腠理而司开阖,补肺虚而防外风;白术益气健脾燥湿,强脾生肌以充实其形,脾为肺之母,补母以实其子则肺脾共补;又加祛风通窍之辛夷、苍耳子、白芷、薄荷。诸药共奏益气补肺健脾,防外风、通鼻窍之功。

3.1 有效性 Meta分析结果显示,TQBY联合KSMMS治疗AR在改善临床症状、IL-4、IL-8、症状评分、体征评分等方面均优于单纯KSMMS治疗,表明TQBY联合KSMMS可更有效的改善AR的临床症状体征和相关的检查指标。

IL-4是诱导和维持Th2型免疫应答的关键细胞因子,可促进嗜酸性粒细胞、肥大细胞以及它们前体细胞的增殖与分化,促进B细胞的合成与特异性抗体IgE的分泌,加强Th2的促炎功能^[36]。而AR的发作机制则是Th1/Th2亚群功能的失衡,即过敏原被抗原呈递细胞摄取和处理之后呈递给T细胞,诱导其生成IL-4、IL-5、IL-13等Th2型细胞因子,Th2亚群功能升高,Th1亚群功能降低,引起异常免疫应答^[37]。IL-8由单核巨噬细胞分泌产生,通过趋化中性粒细胞、淋巴细胞浸润,分泌溶酶体而损伤毛细血管,促进渗出,趋化嗜碱性细胞促进其细胞颗粒释放组胺和白三烯等活性物质加重炎症反应,加速AR病情进展^[38]。因此选择IL-4、IL-8作为本Meta分析的主要结局指标之一。Meta分析结果显示,TQBY联合KSMMS可进一步减少IL-4、IL-8炎症因子水平,减轻炎症反应。现代药理学研究表明黄芪多糖、白术多糖具有调节炎症因子的作用,能改善AR鼻黏膜炎性症状^[39-40]。玉屏风散能通过影响IL-4、IL-12、IFN- γ 水平,改变鼻腔黏膜细胞形态治疗肺气虚型AR^[41]。

鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕为AR典型四大症状,同时伴有眼部症状(如眼睛红肿、眼痒、流泪),肺部症状(如咳嗽、喘鸣、呼吸困难),睡眠障碍,嗅觉减退,头疼等^[42]。AR疾病本身虽不致命,但如不能很好缓解AR症状,将使患者罹患抑郁、焦虑、心脑血管等疾病的风险增加。因此仍需关注临床症状与体征的缓解情况。Meta分析结果显示,在提高临床总有效率、症状评分及体征评分方面,TQBY联合KSMMS显著优于单一KSMMS。药理研究表明,防风多糖可有效改善过敏性鼻炎大鼠行为学及鼻黏膜病理形态^[43],且白芷、苍耳子、黄芪与白术的单味药提取物对于过敏性鼻炎大鼠均具有不同程度的疗效,能改善模型大鼠行为学、黏膜病理形态及血清IgE含量^[44-46]。

3.2 安全性 安全性分析结果显示,TQBY联合KSMMS治疗AR的不良事件发生率显著低于单一运用KSMMS,证明TQBY联合KSMMS治疗AR的安全性较好,但并非所有RCT报告了不良事件发生情况,样本量较少,故安全性分析具有一定局限性。

3.3 偏倚风险 大多数研究存在“随机化过程”偏倚,主要是

表 2 不良反应的发生

纳入文献	发生总例数		不良反应	
	试验组	对照组	试验组	对照组
刘春玲2018 ^[4]	3	4	1例鼻腔干燥,1例鼻黏膜出血,1例关节酸胀	2例鼻腔干燥,1例鼻黏膜出血,1例关节酸胀
刘艳武2016 ^[6]	0	0	未见明显不良反应	未见明显不良反应
华冠民2021 ^[7]	2	10	1例鼻黏膜出血,1例关节疼痛	3例鼻黏膜出血,2例失眠,2例皮疹,3例关节疼痛
周静2022 ^[8]	3	12	1例皮疹,1例腹痛,1例头痛	3例鼻腔出血,3例皮疹,1例咽炎,2例腹痛,3例头痛
孙留杰2023 ^[9]	4	2	1例头疼,1例鼻出血,1例鼻部刺激感	1例头疼,1例鼻部刺激感
李永丽2020 ^[21]	3	5	1例鼻出血,1例腹痛,1例皮疹	1例鼻出血,1例腹痛,2例皮疹,1例失眠
杨西国2023 ^[22]	2	12	1例鼻出血,1例咽炎	4例皮疹,3例鼻出血,2例腹痛,3例咽炎
江训伟2020 ^[23]	3	4	1例皮疹,1例头痛,1例腹痛	3例皮疹,5例头痛,4例咽炎,4例鼻腔出血,3例腹痛
游凌云2015 ^[24]	5	13	3例鼻腔干燥,1例鼻腔出血,1例声音嘶哑	6例鼻腔干燥,3例鼻腔出血,4例声音嘶哑
牟健豪2022 ^[25]	3	4	1例消化系统,1例关节酸胀,1例鼻腔病变	2例消化系统,1例关节酸胀,1例失眠
王伟2020 ^[26]	3	11	1例关节酸痛,1例鼻黏膜出血,1例鼻腔干燥	5例关节酸痛,3例鼻黏膜出血,3例鼻腔干燥
王诚2019 ^[27]	3	9	1例鼻腔干燥,1例鼻黏膜出血,1例关节酸胀	3例鼻腔干燥,2例鼻黏膜出血,4例关节酸胀
金美月2015 ^[30]	4	9	1例关节疼痛与腹痛,1例鼻腔干燥感,1例睡眠障碍,1例声音嘶哑	2例鼻腔干燥感,2例鼻黏膜出血,3例皮疹,1例关节疼痛与腹痛,1例睡眠障碍
韩宝际2022 ^[31]	2	12	1例皮疹,1例腹痛,1例鼻黏膜出血	3例皮疹,4例腹痛,3例鼻黏膜出血
魏金贤2015 ^[32]	6	5	2例鼻腔干燥感,1例睡眠障碍,1例皮疹,1例鼻黏膜出血,1例腹痛及关节痛	3例鼻腔干燥感,2例声音嘶哑

表 3 根据剂型的亚组分析

结局指标	亚组	研究数量	样本量		统计学模型	效应量(95%CI)	异质性	P
			试验组	对照组				
临床总有效率	颗粒	11	597	597	OR(Fixed)	5.05(3.31,7.72)	$I^2=0\%,P=0.99$	<0.000 01
	片	5	294	294	OR(Fixed)	5.06(2.81,9.12)	$I^2=0\%,P=0.83$	<0.000 01
	胶囊	2	91	91	OR(Fixed)	5.90(1.90,18.32)	$I^2=0\%,P=0.71$	0.002 00
IL-4	颗粒	2	95	95	SMD(Random)	-2.06(-2.74,-1.37)	$I^2=73\%,P=0.05$	<0.000 01
	片	1	37	36	SMD(-)	-1.40(-1.91,-0.88)	-	<0.000 01
IL-8	颗粒	1	47	47	MD(-)	-9.85(-11.85,-7.85)	-	<0.000 01
	片	1	37	36	MD(-)	-3.84(-6.09,-1.59)	-	0.000 80
症状评分	颗粒	1	64	64	MD(-)	-3.19(-3.60,-2.78)	-	<0.000 01
	片	1	48	48	MD(-)	-3.03(-4.45,-1.61)	-	<0.000 01
	胶囊	2	91	91	MD(Fixed)	-2.89(-3.38,-2.40)	$I^2=0\%,P=0.79$	<0.000 01
体征评分	颗粒	1	64	64	MD(-)	-0.83(-1.02,-0.64)	-	<0.000 01
	片	1	48	48	MD(-)	-0.81(-0.97,-0.65)	-	<0.000 01

表 4 根据疗程的亚组分析

结局指标	亚组	研究数量	样本量		统计学模型	效应量(95%CI)	异质性	P
			试验组	对照组				
临床总有效率	≤2周	9	504	504	OR(Fixed)	5.21(3.32,8.17)	$I^2=0\%,P=0.95$	<0.000 01
	>2周	9	478	478	OR(Fixed)	5.02(3.10,8.15)	$I^2=0\%,P=0.99$	<0.000 01
IL-4	≤2周	2	85	84	SMD(Random)	-1.57(-1.92,-1.22)	$I^2=0\%,P=0.36$	<0.000 01
	>2周	1	47	47	SMD(-)	-2.42(-2.96,-1.88)	-	<0.000 01
IL-8	≤2周	1	37	36	MD(-)	-3.84(-6.09,-1.59)	-	0.000 80
	>2周	1	47	47	MD(-)	-9.85(-11.85,-7.85)	-	<0.000 01
症状评分	≤2周	2	94	94	MD(Fixed)	-2.85(-3.55,-2.16)	$I^2=0\%,P=0.78$	<0.000 01
	>2周	2	109	109	MD(Fixed)	-3.11(-3.46,-2.77)	$I^2=0\%,P=0.51$	<0.000 01
体征评分	≤2周	1	48	48	MD(-)	-0.81(-0.97,-0.65)	-	<0.000 01
	>2周	1	64	64	MD(-)	-0.83(-1.02,-0.64)	-	<0.000 01

表5 GRADE 证据质量评价表

结局指标	研究的局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	样本量/例		效应量(95%CI)	证据质量
						试验组	对照组		
临床总有效率	严重①	不显著	不显著	不显著	严重	982	982	OR=5.12(3.69,7.12)	低质量
IL-4	严重①	不显著	不显著	严重③	未发现	84	83	SMD=-1.57(-1.92,-1.22)	低质量
IL-8	严重①	严重②	不显著	严重③	未发现	84	83	MD=-6.87(-12.76,-0.98)	极低质量
症状评分	严重①	不显著	不显著	不显著	未发现	203	203	MD=-3.06(-3.37,-2.76)	中等质量
体征评分	严重①	不显著	不显著	严重③	未发现	112	112	MD=-0.82(-0.94,-0.70)	低质量
不良反应	严重①	不显著	不显著	不显著	未发现	870	870	OR=0.37(0.26,0.53)	中等质量

注:①所列文献均未提及分配隐藏方法、盲法;② $P>50\%$;③研究涉及样本量 <400 例。

由于随机化过程和分配隐藏的问题。小部分研究存在“结果的衡量”偏倚,主要是由于结局指标测量方法不恰当的问题。所有研究均存在“报告结果的选择”偏倚,主要由于选择性报告结局指标的问题。此外,没有研究进行意向治疗分析,这夸大了TQBY的疗效,因此应谨慎考虑本次审查的结果。

3.4 证据质量评价 使用GRADE系统评价本研究结局指标的证据质量。其中临床总有效率、IL-4、IL-8和体征评分的证据质量都较低,降级的主要原因是研究的局限性和不精确性。应进行高质量的随机对照试验,以及增加样本量,以提高TQBY联合KSMMS治疗AR的证据质量。

3.5 临床意义 研究结果表明TQBY可显著改善鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏等临床症状,降低炎症因子水平,提高机体免疫功能,且具有良好的安全性。Meta分析结果表明TQBY联合KSMMS治疗效果优于单一运用KSMMS,提示在治疗AR过程中,可优先选择TQBY与KSMMS联合使用,以提高疗效、缩短病程,且可减少不良反应的发生。此外,亚组分析显示,剂型与疗程不会影响TQBY的疗效。

3.6 优势和局限性 本研究系统评价了TQBY联合KSMMS治疗AR患者有效性及安全性,包括20个RCTs的2 133名参与者,样本量较大,且所纳入的RCT研究对象均明确诊断为AR,干预措施一致,为TQBY联合KSMMS治疗AR提供了切实的临床证据。此外,本研究通过亚组分析,探讨剂型及治疗时间对TQBY联合KSMMS治疗AR疗效的影响。

本研究存在的局限性:(1)纳入研究质量偏低,大部分研究存在方法学信息缺失,如分配的隐藏,盲法的实施等,可能存在选择和测量偏倚,影响结果的真实性和准确性;(2)部分结局指标纳入研究较少,可能会导致一些研究问题无法得出确切结论,需要进一步开展研究进行验证;(3)纳入研究大部分未提及辨证分型,进行临床试验时,应当依据药物适用证型,对纳入病例进行辨证论治,强化规范运用中成药的意识。因此在今后的研究中希望:(1)严格规范设计,可参照中药随机对照实验指南,比对国际CONSORT标准,制定高标准的临床研究方案。(2)AR患者存在高复发的特性,应适当延长随访时间,着重关注于患者复发情况;此外,较长的病程可能会对患者情绪及生活质量造成影响,还应关注于患者心理情况及生活质量情况,以全面客观反映其疗效。(3)结局指标作为疗效评价体系的基础单元,与临床试验疗效的判定密切相关,因此选择合适的结局指标对于评价干预措施的作用至关重要,因此可考虑建立核心结局指标集,减少资源的浪费,提高指标的实用性。

4 结 论

综上所述,TQBY联合KSMMS治疗AR具有一定优势,主要体现在提升临床总有效率,降低不良反应的发生,改善患者临床症状体征和炎症因子水平等方面。但由于纳入的部分研究文献质量一般、仅有中文文献发表等原因,本研究具有一定的局限性,因此需要更多高质量、大样本、多中心的随机对照试验验证,从而为TQBY治疗AR提供更加可靠的循证医学证据。

参考文献

- [1] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 95.
- [2] PANG K, LI G, LI M, et al. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in China: A systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7165627.
- [3] 王孟,郑铭,王向东,等.中国过敏性鼻炎流行病学研究进展[J].中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(8): 415-420.
- [4] WANG C S, BAO Y X, CHEN J J, et al. Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis: The 2022 update[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2022, 14(6): 604-652.
- [5] 顾瑜蓉,李华斌.《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)》解读[J].中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(2): 209-211.
- [6] 龙增勇.变应性鼻炎西医治疗研究进展[J].右江医学, 2016, 44(4): 462-464.
- [7] 杨晓倩,施慧,蒋滢,等.基于子午流注理论下督灸对脾胃阳虚型变应性鼻炎患者的中医护理效果研究[J].中医药导报, 2024, 30(9): 61-65.
- [8] 李卓立,秦竹,彭婉莹,等.中药单体调控p38 MAPK/NF- κ B信号通路干预变应性鼻炎的研究进展[J].中医药导报, 2024, 30(12): 88-93, 135.
- [9] 杨懿,吴威,李楠,等.应用经典名方治疗变应性鼻炎的方药统计及用药规律分析[J].药物评价研究, 2021, 44(9): 1998-2006.
- [10] 许航宇,舒海荣,宋建新.通窍鼻炎颗粒对中重度持续性变应性鼻炎患者的疗效及作用机制[J].中药材, 2017, 40(2): 485-487.
- [11] 李海洋,吴玉彬,李凤,等.苯环喹溴铵鼻喷剂与糠酸莫米

- 松鼻喷雾剂治疗中-重度变应性鼻炎患者的疗效比较[J].中国耳鼻喉头颈外科杂志,2024,30(5):23-26.
- [12] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科分会.变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(3):166-167.
- [13] 变应性鼻炎诊断和治疗指南[J].中国临床医生,2010,38(6):67-68.
- [14] 刘括,孙殿钦,廖星,等.随机对照试验偏倚风险评估工具2.0修订版解读[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(3):284-291.
- [15] 刘春玲,张少燕,李三立,等.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎片治疗变应性鼻炎的临床效果[J].临床合理用药杂志,2018,11(11):81-82.
- [16] 刘艳武,张红英.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎的疗效[J].武警医学,2016,27(3):257-258,262.
- [17] 华冠民.变异性鼻炎应用通窍鼻炎片联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗的效果观察[J].中医眼耳鼻喉杂志,2021,11(2):83-84,111.
- [18] 周静.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎的疗效分析[J].大医生,2022(13):32-34.
- [19] 孙留杰.通窍鼻炎颗粒联合糠酸莫米松治疗变应性鼻炎的临床研究[J].实用中西医结合临床,2023,23(15):64-67.
- [20] 徐留见.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎[J].医学新知,2018,28(增刊):82-83.
- [21] 李永丽.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎片治疗变应性鼻炎的临床疗效观察[J].首都食品与医药,2020,27(7):84.
- [22] 杨西国,张磊,杨西霞.通窍鼻炎颗粒联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎的临床效果[J].临床合理用药,2023,16(17):124-127.
- [23] 江训伟.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎的疗效评价[J].基层医学论坛,2020,24(2):178-179.
- [24] 游凌云.糠酸莫米松鼻喷雾剂与通窍鼻炎片联用对变应性鼻炎患者的临床治疗评价[J].抗感染药学,2015,12(6):1037-1039.
- [25] 牟健豪.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎的疗效评价[J].中国科技期刊数据库医药,2022(12):50-52.
- [26] 王伟,何凤玲,黄纪彬.通窍鼻炎胶囊联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎临床研究[J].新中医,2020,52(23):92-94.
- [27] 王剑.通窍鼻炎颗粒联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎临床研究[J].新中医,2020,52(4):99-101.
- [28] 王荣.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎的临床有效性[J].心理医生,2015,21(11):30-31.
- [29] 王诚,杜颖楠.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎胶囊治疗变应性鼻炎的有效性及不良反应分析[J].现代诊断与治疗,2019,30(6):871-872.
- [30] 金美月.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎效果分析[J].中国实用乡村医生杂志,2015,22(22):57-58.
- [31] 韩宝际.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎片治疗变应性鼻炎的临床效果及安全性分析[J].长寿,2022(7):59-61.
- [32] 魏金贤.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎颗粒治疗变应性鼻炎50例临床观察[J].中国民族民间医药,2015,24(23):94.
- [33] 王艳峰,江腾湘,钟义均.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合通窍鼻炎片治疗变应性鼻炎的临床疗效观察[J].中医临床研究,2021,13(17):134-136.
- [34] 吴方星,熊高云,戈言平,等.通窍鼻炎颗粒对变应性鼻炎患者炎性因子免疫球蛋白及嗜酸性粒细胞水平的影响[J].中国药物与临床,2019,19(3):358-360.
- [35] 李想,张华敏,张宇,等.变应性鼻炎中医病名探析[J].中国中医药图书情报杂志,2023,47(3):24-28.
- [36] 高慧,何婷婷,高玲.变应性鼻炎患者血清IL-4、IL-34、IL-10表达水平及意义[J].罕少疾病杂志,2022,29(7):22-24.
- [37] 邢金燕,陶爱林,张建国.变应性鼻炎的发病机制研究现状[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2006,20(5):451-455.
- [38] 刘爽,马文成,张贤英,等.过敏性鼻炎患者血清IL-8、IL-22及TNF- α 水平的变化及其与病情严重程度的关系研究[J].现代生物医学进展,2020,20(9):1716-1719,1777.
- [39] 刘顺利,梁萌萌,刘大英,等.黄芪多糖对过敏性鼻炎大鼠Treg/Th17细胞免疫平衡和炎症因子的影响[J].陕西中医,2023,44(1):20-23.
- [40] 郁浩胜,谢凌峰,陈天琪,等.白术多糖对LPS诱导雏鹅脾脏免疫损伤的保护作用[J].中国兽药杂志,2023,57(11):22-30.
- [41] 宾骥,朱镇华,杨伟丽.玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎豚鼠模型IL-4、IL-12、TNF- γ 表达水平及鼻腔黏病理变化的影响[J].湖南中医药大学学报,2024,44(4):545-550.
- [42] YANG S I, LEE I H, KIM M, et al. KAAACI allergic rhinitis guidelines: Part 1. update in pharmacotherapy[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2023,15(1):19-31.
- [43] 任俊秀,韩燕,张珍霞,等.基于NF κ B/STAT3信号通路探究防风多糖对过敏性鼻炎大鼠行为学、AQP5及鼻粘膜组织的影响[J].西部医学,2023,35(1):39-45.
- [44] 龙彤,宋鹏,梁山.白芷乳剂对过敏性鼻炎小鼠血清细胞因子及鼻黏膜中Th17/Treg平衡的影响[J].现代免疫学,2020,40(5):402-407.
- [45] 郝慧新,丁晓洁,李敏敬,等.苍耳子油滴剂对变应性鼻炎小鼠行为学症状及血清IL-5水平的影响[J].滨州医学院学报,2024,47(2):114-116,160.
- [46] 李燕,张仲林,袁明勇,等.玉屏风散单味药不同提取物对过敏性鼻炎疗效的比较[J].中国医院药学杂志,2016,36(13):1070-1074.

(收稿日期:2024-12-20 编辑:时格格)