

· 临床论著 ·

奇正消痛贴膏安全性评价研究

杨思红¹ 邱小明² 温建民³ 白雪¹ 方赛男¹ 关英杰¹ 陈薇¹

摘要 **目的** 旨在通过文献计量分析与循证评价相结合的方法,对奇正消痛贴膏的安全性进行评价。**方法** 系统全面地检索的中文数据库包括中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)和英文数据库包括美国国立医学图书馆(PubMed)、Cochrane 图书馆(Cochrane Library),以及国家食品药品监督管理总局药品不良反应监测中心数据库(检索时间为各数据库建库至 2019 年 4 月),纳入奇正消痛贴膏的所有临床研究。对纳入的研究采用 R 3.5.3 软件对纳入研究不良反应/事件的发生率进行 Meta 分析,并通过亚组分析探讨影响奇正消痛贴膏不良反应/事件发生的因素,对不能进行 Meta 分析的研究进行描述性分析。**结果** 共纳入随机对照试验(RCT) 62 项,非随机对照试验(CCT) 9 项,病例系列 15 项,和病例报告 8 项。86 项 RCT/CCT/病例系列研究中使用奇正消痛贴膏者 8 111 例,累计出现不良反应/事件 579 例,Meta 结果显示:奇正消痛贴膏不良反应/事件发生率为 3.73% (95% CI [2.57%, 5.10%])。奇正消痛贴膏不良反应/事件主要是接触性皮炎,其发生率与疾病类型、是否联合用药、用药方式、用药时间长短及疗程均无显著关联。**结论** 文献分析数据表明奇正消痛贴膏不良反应/事件主要表现为皮肤过敏,其发生率与疾病类型、是否联合用药、用药方式、用药时间长短及疗程长短均无显著关联。

关键词 安全性; 奇正消痛贴膏; 循证评价

Evaluation on Safety of Qizheng Xiaotong Plaster YANG Si-hong¹, QIU Xiao-ming², WEN Jian-min³, BAI Xue¹, FANG Sai-nan¹, GUAN Ying-jie¹, and CHEN Wei¹ 1 Centre for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Department of Orthopedics, Affiliated Shaw Shaw Hospital, Medical College, Zhejiang University, Hangzhou (310016); 3 Department of Bone Joint, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100102)

ABSTRACT **Objective** To conduct an evidence-based evaluation on the safety of Qizheng Xiaotong Plaster (QZXT) by combining bibliometrics analysis and evidence-based evaluation. **Methods** Chinese databases (CNKI, VIP, WanFang, CBM) and English databases (PubMed, Cochrane Library) and the State Food and Drug Administration Adverse Drug Reactions Monitoring Center database were retrieved from the establishment of each database to April 2019. All the clinical trials of QZXT were included. Meta-analysis was performed on the incidence of adverse reactions/events using R3.5.3 Software. The factors affecting adverse reactions/events of QZXT were discussed through subgroup analysis, and descriptive analysis was performed on the studies that could not be Meta-analyzed. **Results** A total of 62 randomized controlled trials (RCTs), 9 non-randomized controlled clinical trials (CCTs), 15 case series, and 8 case reports were included. Among 8 111 patients using QZXT in 86 RCT/CCT/case series studies, adverse reactions/events occurred in 579 cases. Meta-analysis results showed that the incidence of adverse reactions/events of QZXT was 3.73% (95% CI [2.57%, 5.10%]). Subgroup analysis showed that there was no significant association between the incidence of adverse reactions/events of QZXT with the type of disease/whether it was combined/the mode of administration/the length of medication/duration of

作者单位: 1. 北京中医药大学循证医学中心(北京 100029); 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院骨科(杭州 310016); 3. 中国中医科学院望京医院骨关节二科(北京 100102)

通讯作者: 陈薇, Tel: 010-64286757, E-mail: chenweibucm@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191118.456

treatment. Contact dermatitis was the main adverse reactions/events of QZXTP. **Conclusions** The adverse reactions/events of QZXTP was mainly manifested as skin allergies. There was no significant association between the incidence of adverse reactions/events of QZXTP with the type of disease/whether it was combined/the mode of administration/the length of medication/duration of treatment.

KEYWORDS safety; Qizheng Xiaotong Plaster; evidence-based evaluation

奇正消痛贴膏由独一味、姜黄等组成,具有活血化瘀、消肿止痛、祛风通络等作用。奇正消痛贴膏可用于腰肌损伤、肩关节周围炎、急性扭挫伤、颈肩肌筋膜疼痛综合征、肱骨外上髁炎等^[1,2]。目前该药已被纳入《国家基本药物目录(2018年版)》^[3]、《中华人民共和国药典(2015年版)》^[4]及《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)》^[5]。奇正消痛贴膏为附在胶布上的药芯袋,内容物为黄色至黄褐色的粉末,有特殊香气,用药方式采用的是局部外敷的方法,外敷贴膏常见不良反应的表现是皮肤过敏^[6]。奇正消痛贴膏药物说明书中也说明了不良反应的存在,即过敏性体质患者可能有胶布过敏或药物接触性瘙痒反应。

2019 年,“奇正消痛贴膏临床应用专家共识”的发布,对奇正消痛贴膏在治疗急慢性扭挫伤(软组织损伤)、骨关节炎等骨骼肌肉系统疾病的疗效给予了肯定。目前,尚未有很好地评价中成药不良反应的方法。主要原因是中成药成分复杂,毒性物质基础较难确定^[7],且不良反应因果评价方法不一^[8],因此不易通过单独的临床研究或大型调查获取总体情况。

通过对已有文献进行二次分析的系统评价/Meta 分析,可以从总体上把握药物不良反应的发生情况。为客观评价奇正消痛贴膏在临床应用中的安全性问题,笔者系统、全面的收集了奇正消痛贴膏所有的临床研究,对其进行客观的评价,以了解奇正消痛贴膏不良反应/事件的发生率,并且进一步按照治疗的疾病类型、是否联合用药、用药方式、用药时间长短等进行亚组分析,探讨影响其发生不良反应/事件的因素,为将来预防和减少不良反应/事件的发生提供方向,并为消痛贴膏的临床应用提供循证安全性信息。

资料与方法

1 文献检索策略 计算机检索的中文数据库包括:中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)。英文数据库包括:美国国立医学图书馆(PubMed)、Cochrane 图书馆(Cochrane Library)。

检索时间为各个数据库建库起至 2019 年 4 月。中文数据库以题名、关键词、摘要和主题词相结合的方式进行搜索,检索词为“消痛贴膏”,英文数据库主要根据各个数据库的主题词与自由词结合的方式进行检索,检索词包括 Cheezheng Pain Relieving Plaster,由于奇正消痛贴膏安全性的报道方式相对不统一,因而未对奇正消痛贴膏安全性的检索词进行规范并检索。此外,手工检索奇正消痛贴膏不良反应/事件的文献综述,从参考文献中追溯有关报道消痛贴膏不良反应/事件的研究。文献的发表类型及语种不限。

2 纳入标准 (1)研究类型:临床原始研究,类型不限,包括随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、非随机对照试验(controlled clinical trial, CCT)、队列研究、病例对照研究、横断面研究、病例系列和病例报告等;(2)研究对象:不限,无疾病诊断、分型、病程、用药时间限制,无性别、年龄、地域限制;(3)干预措施/对照措施:单独或联合使用奇正消痛贴膏者;(4)结局指标:报告了不良反应/事件的发生率或提供可统计不良反应/事件发生率的数据。

3 排除标准 (1)无法获取全文的研究;(2)重复发表或数据重复报道的研究(保留时间最早的 1 篇);(3)数据不完整或有严重错误的研究(保留数据最全的 1 篇);(4)文中未关注或未提及“不良反应”或“安全性”或“毒副作用”。

4 资料的筛选、提取

4.1 资料筛选 将检索到的文献题录导入文献管理软件 Note Express 中,删除数据库间重复的文献后,对所获得文献的标题和摘要进行初筛初步筛选,排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文,进行全文筛选。筛选过程由两名研究人员根据纳入、排除标准严格的独立进行,筛选完成后交叉核对,意见不一致时由双方讨论达成一致意见,或由第三方人员进行判断。

4.2 资料提取 使用 Excel 2010 设计资料提取表,首先进行资料预提取,根据预提取的情况,调整提取表的提取条目。资料提取表的主要内容包括:(1)纳入研究的基本信息:文献 ID、发表年份、研究类型、样本量、试验组和对照组干预措施和对照措施、用药方

案、疗程、结局指标不良事件发生数;(2)患者信息:性别比、年龄、疾病名称;(3)方法学质量评价条目。由两名研究人员独立提取,提取结束后对提取结果进行交叉核对,对于在提取过程中出现的不一致情况进行讨论,由双方讨论达成一致意见,或由第三方人员进行判断。提取数据时特殊情况根据 Cochrane 手册^[7]处理,如:(1)3 组对照试验:两组未使用奇正消痛贴膏的试验对比奇正消痛贴膏组;两组均使用奇正消痛贴膏但剂量不同按病例系列提取;(2)RCT:两组均使用奇正消痛贴膏降级为两个病例系列提取。

5 方法学质量评价标准 由两名研究人员独立对文献的方法学质量进行评价,意见不一致时由双方讨论达成一致意见,或由第三方人员进行判断。

5.1 RCT 采用 Cochrane 工作组研发的“偏倚风险评估工具”^[9]进行评价。Cochrane 偏倚风险评估工具包括:(1)随机序列的生成;(2)随机分配隐藏;(3)对患者、试验人员实施盲法;(4)对结局评估者实施盲法;(5)不完整结局报告;(6)选择性结局报告六个条目,需要对每个研究逐一做出“低偏倚风险(low)”、“高偏倚风险(high)”、“偏倚风险不确定(unclear)”的判断。

5.2 CCT 采用 MINORS 量表^[9]进行评价。评价指标共 12 个条目,包括:(1)研究目的;(2)连贯性;(3)数据收集;(4)终点指标;(5)终点指标客观性;(6)随访时间;(7)失访率;(8)样本量;(9)对照组选择;(10)同期对照;(11)组间基线;(12)统计分析等。每 1 条为 0~2 分。前 8 条针对无对照组的研究,最高分为 16 分;后 4 条与前 8 条一起针对有对照组的研究,最高分共 24 分。0 分表示未报道,1 分表示报道了但信息不充分,2 分表示报道了且提供了充分的信息。

5.3 队列研究和病例对照研究 采用纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[9]进行评价。评价内容为:病例组和对照组的选择(病例的定义和诊断是否恰当、病例的代表性、对照的选择、对照的定义)、可比性(病例和对照的可比性)和暴露(暴露的调查和评估方法、病例和对照的调查方法是否相同、无应答率)共计 8 个条目,满分为 9 分,总分 ≥ 5 分即评价为高质量研究。

5.4 病例系列研究 采用加拿大卫生经济研究所(IHE)制定的病例系列质量评价工具^[9],包括对研究目的、研究人群、干预措施、结局测量、统计分析、结果与结论、资金来源和利益冲突 7 个领域的评价,共包括 20 个评价条目,满足 14 个条目即评价为高质量

研究。

由于目前尚无公认的病例报告的方法学评价标准,在本研究中,对于病例报告研究,参考 Cochrane Handbook 评价以下条目^[9]:(1)这些报告是否具有良好的预测价值?(2)是否可以确定干预措施与不良反应之间的归因关系?(3)干预措施与不良反应间是否存在合理的生物学机制?(4)报告所提供的信息是否足够详实,以便可以进一步评价该证据?(5)使用报告中的数据是否有任何潜在的问题?

6 资料分析 对于 RCT、CCT、队列研究、病例对照研究、病例系列研究,采用 R 3.5.3 软件进行不良反应/事件发生率的 Meta 分析。如果各研究之间存在较大的异质性,则采用随机效应模型对各个研究不良反应/事件发生率进行合并,并对异质性的来源进行探讨。考虑到纳入标准中对研究对象、干预措施未作具体限制,不良反应/事件的发生率可能不同,假设合并之后研究间的异质性过大,将按照疾病类型、是否联合用药、用药方式、用药时间长短及疗程长短等进行亚组分析,进一步分析异质性的来源。

7 国内不良反应监测检索 检索数据库为国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)药品不良反应监测中心数据库。检索的起止时间为第一期不良反应信息通报发布(2008 年 6 月 26 日)至 2019 年 4 月 1 日。对检索词不进行限制。

结 果

1 纳入文献流程(图 1) 初步检索文献 841 篇,将其导入文献管理软件 Note Express,查重后剩余 311 篇。通过阅读题目和摘要,排除不符合纳入标准的文献 150 篇,初步筛选出 161 篇文献进入全文筛选,进一步阅读全文后排除 67 篇,最终纳入 94 篇。

2 纳入研究的基本特征 纳入的 94 项研究,均来源于中文数据库,包括 RCT 62 项, CCT 9 项,病例系列 15 项、病例报告 8 项。由于病例报告无研究总人数,不能计算不良反应/事件发生率。可以计算不良反应/事件发生率的 86 项 RCT/CCT/病例系列研究中共包含 12 927 例研究对象,其中使用奇正消痛贴膏者 8 111 例。其中 1 项 RCT 为多臂试验,且 4 组干预措施均包括奇正消痛贴膏,故拆分为 4 个病例系列研究。因此,最终纳入分析的研究共有 97 项,包括 61 项 RCT、9 项 CCT、19 项病例系列研究及 8 项病例报告。

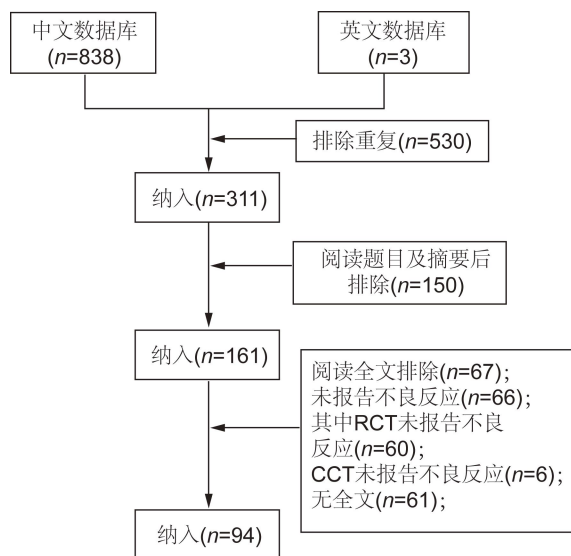


图 1 文献筛选流程图

纳入研究间样本量差异较大,其中最大样本量 888 例,最小样本量 30 例。79 项研究报告了年龄中位数、平均数或范围,年龄范围为 767 岁,包括了儿童和老人。此外,奇正消痛贴膏的说明书中提到每贴敷 24 h,急性期疾病一贴 1 个疗程,慢性期疾病五贴 1 个疗程,纳入的各项研究的疗程报道最多的是在 5~15 天,最长的疗程达 90 天,最短的研究用药疗程为 2 天。各项研究按疾病类型分布:骨病或软骨病 9 篇,关节病 43 篇,脊柱相关 8 篇,软组织疾病 26 篇,其他 3 篇。

纳入的 86 项 RCT/CCT/病例系列,奇正消痛贴膏主要覆盖了关节病、软组织疾病、脊柱相关疾病和骨及软骨疾病,其他指的是未报告具体疾病类型或包含多种疾病类型。其中奇正消痛贴膏治疗关节病和软组织疾病的研究数量最多。

3 纳入研究的方法学质量评价

3.1 RCT 的质量评价(图 2) 13 项研究明确提出采用了随机数字表的方法进行随机分组,其余研

究未报道随机的具体实施方案,仅提及“随机分组”。所有纳入的研究均未提及是否采用随机隐匿、未对研究对象和试验人员实施盲法和是否对数据分析和结局评价人员实施盲法。对于随访和脱落情况,所有研究均没有报道脱落或失访情况,也未报道是否采用了意向性治疗分析。对于选择性报告结局,低风险为结局指标中报告了疼痛 VAS 值、疼痛或压痛症状评分等指标,高风险为结局仅报告了临床有效率的指标。

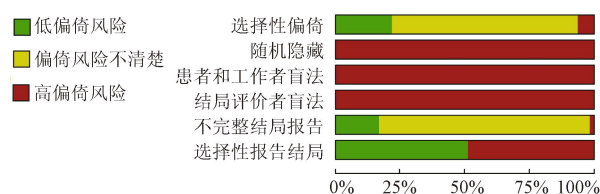


图 2 纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比

3.2 CCT 的质量评价(表 1) 采用 MINORS 评价工具^[9]对纳入的 9 项非随机对照临床试验进行方法学质量评价,纳入的 CCT 的方法学质量较低,在预期数据的收集、随访时间是否充分、失访率是否低于 5% 以及是否估算样本量方面,所有研究均未报道。

3.3 病例系列的质量评价 仅 1 项研究未清晰说明研究的假设、目的、目标;9 项研究报告了研究对象的纳入和排除标准;15 研究详细描述了主要的干预措施,4 项研究仅报告了干预措施的药物名称;13 项研究在治疗前后均测量了结局指标;3 项研究未报告结局指标的评价或测量方法;仅 3 项研究报告了随访时间;仅 4 项研究报告了失访情况;6 项研究在相关结局指标的数据分析中提供了随机变量估计;所有研究均报告了不良反应;17 项研究的结论与结果一致,2 项研究的结论与结果部分一致;所有研究均未报告利益冲突及资金来源;仅 1 项报告为前瞻性研究;所有研究均未提及对结局评价者施盲。

表 1 CCT 方法学质量评价表

评价 条目	研究 目的	连贯性	数据 收集	终点 指标	指标 客观性	随访 时间	失访率	样本量	对照 选择	同期 对照	组间 基线	统计 分析	分数
陈汝岑 ^[10]	2	2	0	1	1	0	0	0	2	2	0	2	12
董福慧 ^[11]	2	2	0	2	2	0	0	0	2	2	0	2	14
董福慧 ^[12]	2	2	0	2	2	0	0	0	2	2	0	2	14
郝胜利 ^[13]	2	2	0	2	2	0	0	0	2	2	0	2	14
刘震 ^[14]	2	2	0	1	1	0	0	0	2	2	0	2	12
罗鹏 ^[15]	2	2	0	2	1	0	0	0	1	2	0	2	12
孙学国 ^[16]	2	2	0	1	1	0	0	0	1	2	0	2	11
袁峰 ^[17]	2	2	0	2	1	0	0	0	1	2	0	2	12
赵道洲 ^[18]	2	2	0	2	1	0	0	0	1	2	2	2	14

3.4 病例报告的质量评价 评价结果显示,8 篇病例报告均可以确定因果关系;均提及了生物学机制;均报告了足够详实的信息;均具有良好的预测价值;无潜在问题。

4 CFDA 药品不良反应信息通报检索结果 截止至 2019 年 4 月 1 日,未发现奇正消痛贴膏不良反应的通报。

5 消痛贴膏不良反应/事件发生率的 Meta 分析 (图 3) 使用奇正消痛贴膏者 8 111 例,累计出现 579 例不良反应/事件。Meta 分析结果显示,消痛贴膏不良反应/事件发生率为 3.73%,95% CI [2.57, 5.10], $I^2=88.6\%$,该结果的异质性较大,虽然已经采用随机效应模型对各个研究不良反应发生率进行合并,但各研究之间依然存在较大的异质性,按照预先设计进行亚组分析,进一步分析异质性的来源。

6 奇正消痛贴膏不良反应/事件发生率亚组分析结果(表 2)

6.1 疾病类型 奇正消痛贴膏治疗关节病、软组织疾病、脊柱相关疾病和骨及软骨疾病不良反应/事件的发生率亚组分析结果显示,脊柱相关疾病和软组织疾病不良反应/事件的发生率较低,且低于关节病及骨病或软骨疾病,关节病和软骨疾病不良反应/事件的发生率无较大差别,由于四者的置信区间存在交叉,不良反应/事件的发生率差异无统计学意义。

6.2 是否联合用药 联合其他药物组的不良反应/事件发生率 3.53%,与单用奇正消痛贴膏组的不良反应/事件发生率(4.17%)比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。

6.3 用药时间 用药时间为每贴敷 24 h 不良反应/事件的发生率 4.08%,与每贴敷 8 h 不良反应/事件的发生率(5.66%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

6.4 用药方式 联合其他使用方式(在贴敷奇正消痛贴膏的同时加用红外照射、电疗等)的不良反应/事件发生率 6.93%,高于直接贴敷不良反应/事件发生率(4.25%)。

6.5 用药疗程 用药疗程<5d、5~10d、10~15d、>15d 不良反应/事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

本研究结果显示,奇正消痛贴膏不良反应/事件的发生率为 3.73%。参考国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐不良反应的发生率,该发生率属于常见(1%~10%,含 1%)不良反应范围内^[19]。但是由于未纳入未报告不良反应的研究(如病例报告),且纳入研究方法学质量问题,奇正消痛贴膏不良反应/事件的发生率会被高估。纳入研究的类型也是对结果产生影响的重要因素之一,本研究中纳入 Meta 分析的研究类型为 RCT、CCT、病例系列研究,其中病例系列研究没有对照组,不能控制选择偏倚和混杂因素对结果的影响,研究结果的论证度较差,可能会对 Meta 分析的结果产生影响。此外,本研究还查询了国家药品监督管理局药品评价中心/国家药品不良反应检测中心发布的药

表 2 奇正消痛贴膏不良反应/事件发生率亚组分析结果

亚组分析	研究数量	累计发生数	累计样本量	合并发生率 (% [95% CI])	异质性	
					I^2	P 值
疾病						
骨病或软骨病	9	52	704	5.34 [1.73, 1.04]	86.5	< 0.0100
关节病	43	309	3 675	5.96 [4.45, 7.48]	86.5	< 0.0100
脊柱相关	8	65	1 098	1.86 [0.04, 5.35]	86.9	< 0.0100
软组织疾病	26	150	2 318	3.21 [1.33, 5.7]	85.4	< 0.0100
是否联合用药						
单用药	54	419	5 288	4.17 [2.56, 6.08]	87.6	< 0.0100
联合用药	24	92	1 688	3.53 [1.77, 5.74]	73.8	< 0.0100
用药时间						
<8 h	20	48	547	5.66 [1.03, 13.09]	88.4	< 0.0100
>8 h	4	511	7 321	4.08 [2.82, 5.53]	85.1	< 0.0100
用药方式						
直接贴敷	83	560	7 788	4.25 [2.99, 5.68]	85.6	< 0.0100
联合其他	4	18	205	6.93 [0.00, 14.18]	78.9	0.0026
用药疗程						
<5 d	29	313	3 630	5.00 [2.87, 7.59]	88.3	< 0.0100
5~10 d	25	91	1 807	3.21 [1.87, 4.55]	71.1	< 0.0100
10~15 d	15	110	1 339	5.87 [2.29, 10.97]	91.2	< 0.0010
>15 d	16	41	977	2.47 [0.40, 5.69]	78.6	< 0.0100

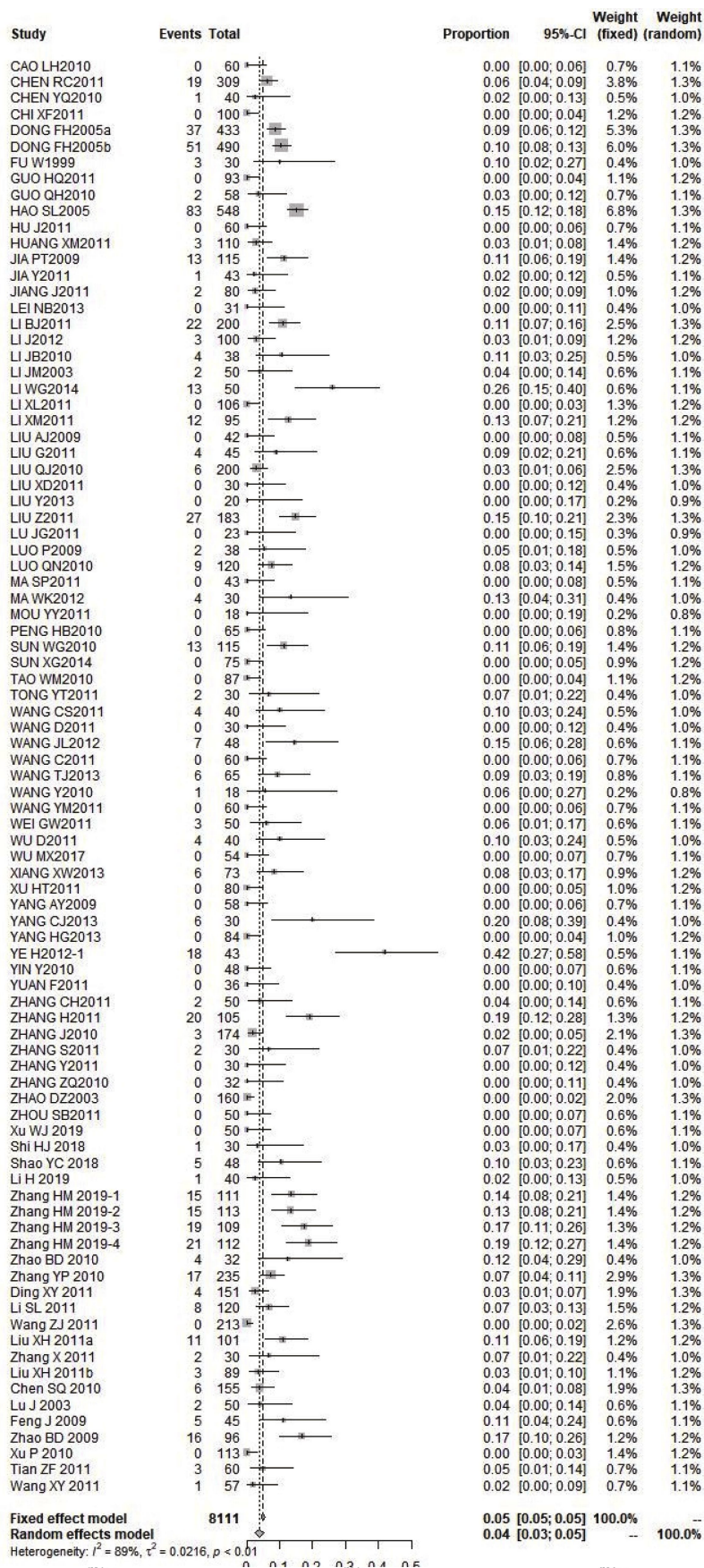


图3 奇正消痛贴膏不良反应/事件发生率的 Meta 分析

品不良反应信息通报,未发现奇正消痛贴膏不良反应的通报,提示奇正消痛贴膏实际的不良反应/事件发生率低于 Meta 分析结果 3.73%。

本研究纳入的文献方法学质量会对研究结果真实性产生影响。RCT 的方法学问题主要体现在:(1)本研究纳入的文献中仅 13 项研究明确提出采用了随机数字表的方法进行随机分组,其余研究仅提及“随机分组”,无从得知其是否采用了正确的分组方法。恰当的随机分组是降低选择性偏倚的最佳方式^[20],研究显示,超过 90% 的 RCT 的随机分组方法不正确^[21],部分研究甚至存在假的随机分组^[22];(2)所有纳入的研究均未提及是否采用随机隐匿,研究显示,与充分使用随机隐匿的临床试验结果相比,不充分随机隐匿或者随机隐匿方案不清楚的临床试验结果往往会夸大 37% 的效应估计值^[23];(3)所有研究均未对研究对象、试验人员和数据分析结局评价人员实施盲法。由于外敷药物本身存在施盲的难度,但对于数据分析人员和结局评价者施盲,可以在一定程度上避免主观因素对研究结果的影响;(4)所有研究均未报道脱落或失访情况,也未报道是否采用了意向性治疗分析。随机分组结束后,研究对象的脱落或失访会破坏组间基线的平衡,采用意向性治疗分析可以最大限度地保持随机化的信息;(5)对于选择性报告结局,本研究低风险为结局指标中报告了疼痛 VAS 值、疼痛或压痛症状评分等指标,高风险为结局仅报告了临床有效率的指标。纳入研究中部分研究存在选择性结局报告偏移。

CCT 的方法学问题主要体现在:(1)CCT 研究分组方法是非随机的,通常根据就诊的先后顺序、治疗方案或疾病类型对研究对象进行分组,两组之间基线平衡难以保证;(2)与 RCT 存在相同的问题是,所有纳入研究均未报告是否有脱落或失访的病例,也未报道是否采用了意向性治疗分析;(3)纳入研究仅提及研究对象符合诊断标准,但未报告具体的诊断标准内容;(4)未恰当的控制混杂因素,如疾病分型、病情轻重、治疗方案标准等,这也导致两组间基线不平衡,这种情况下,得出的结论可靠性有限。

病例系列的方法学问题主要体现在:(1)纳入研究中仅 9 项研究报告了研究对象的纳入和排除标准,其余研究均未提及,研究对象的不明确使研究结果的临床应用存在一定难度;(2)仅 3 项研究报告了随访时间,其余研究均未提及。仅 4 项研究报告了失访情况,其余研究均未提及。研究的脱落和失访对本研究的安全性结局至关重要。(3)纳入的研究中均未报告样本量的计算方法及收集的数据是否达到预期目标,

目前,中医药的病例系列研究还没有公认的样本量计算公式,建议参考横断面研究的样本量计算方法^[24]。

病例报告的方法学问题主要体现在报告的信息不够详细;所有研究均提及生物学机制,但未对不良反应的发生原因和机制进行详细的讨论。

本研究发现,纳入的研究中对于不良反应/事件相关词汇的表述并不规范,混淆了相关的概念,尤其是不良反应及副作用。纳入的 RCT/CCT/病例系列研究中不良反应/事件的不规范描述使得我们很难推测出药物和不良反应/事件的因果关联。对于不良反应因果关系描述分析较为准确的多在一些病例报告中,但是由于病例报告仅报告了出现不良反应/事件的研究对象,无相应的分母,无法进行发生率的 Meta 分析,只能以定性描述的方式表示。奇正消痛贴膏是藏医传统经典验方结合临床实践,选用藏族医药特有野生药材独一味、姜黄等,应用湿敷剂型及超低温真空脱水冻干技术精制而成的贴膏剂,解决了传统外敷膏药药物活性成分不能长久保存和药效不能充分发挥的问题^[25]。该贴膏处方由多种药物组成,且每味药物成分非常复杂,仅独一味便有胡麻属苷、山梔苷甲酯、绿原酸、咖啡酸、8-O-乙酰山梔苷甲酯、连翘酯苷 B、木犀草苷和麦角甾苷 8 种成分,因此其过敏性研究的难度较大^[26]。此外,中药处方中药物之间相互作用而产生的成分,也加大了对奇正消痛贴膏过敏性研究的难度。由于奇正消痛贴膏中具体成分检测目前存在困难,建议临床应用前要重视详细询问患者过敏史、用药史,遵循药物使用说明书,过敏体质、对胶布敏感者应慎用。一旦出现局部刺激表现,应间断使用或停止使用,及时咨询医生,积极处理。

本研究存在着一定的局限性,首先,本研究的分析是基于文献研究,无法得到单个研究中每个个体的数据,某些重要的混杂因素(性别、年龄、病情轻重等)也未能得到很好的控制,从而导致各亚组间的结果差异无统计学意义。其次,在文献研究中,对于不良反应的评价主要来源于研究的报告,报告质量的高低直接影响到对不良反应的判断。由于纳入的研究中对于不良反应/事件相关词汇的表述并不规范,因此对结果也产生了影响。目前 CONSORT HARMs^[27]是公认的评价药物不良反应的报告规范。建议将来的研究运用 CONSORT HARMs 对不良反应进行报告,这将有利于我们找出中医药不良反应报告的不足的方面和存在的问题,有针对性的改进中医药研究不良反应报告质量,并有利于将来不良反应的评价。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 杨思红, 张跃, 林孝凤, 等. 奇正消痛贴膏治疗软组织损伤的临床疗效与安全性的系统评价[J/OL]. 中国中药杂志; 1-7 [2019-11-13]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20190807.501>.
- [2] 方赛男, 魏宝君, 唐传其, 等. 中成药专家共识研制过程中证据现状分析和质量评价——以消痛贴膏为例[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4360-4365.
- [3] 国家中医药管理局. 国家基本药物目录(2018年版)[EB/OL]. (2018-10-25). [2018-12-14]. <http://www.nhfpc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1429.
- [5] 中华人民共和国人力资源和社会保障部. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)[EB/OL]. (2017-2-21) [2018-12-14]. http://www.mohrss.gov.cn/SYrlzyhshbzb/shehuibaozhang/zc-wj/201702/t20170223_266775.html.
- [6] 赵辨主编. 临床皮肤病学[M]. 第3版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 599.
- [7] 宋海波, 杜晓曦, 任经天, 等. 不良反应监测对中药安全性评价的启示[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1620-1623.
- [8] 魏戌, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2744-2747.
- [9] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. Version 5.1.0. (2008-09-22) [2017-03-19]. <http://handbook.cochrane.org/>
- [10] 陈汝岑. 消痛贴治疗膝关节骨性关节炎 309 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(21): 29-30.
- [11] 董福慧. 奇正消痛贴膏治疗颈椎病的临床疗效观察[J]. 继续医学教育, 2005, (7): 72-76.
- [12] 董福慧. 奇正消痛贴膏治关节炎的临床疗效观察[J]. 继续医学教育, 2005, (7): 77-81.
- [13] 郝胜利. 奇正消痛贴膏治疗肩关节周围炎临床疗效观察[J]. 中医正骨, 2005, (8): 13-14.
- [14] 刘震, 于宗祥. 奇正消痛贴膏辅助治疗痛风性关节炎的临床疗效观察[J]. 医学信息(中旬刊), 2011, 24(7): 3418.
- [15] 罗鹏. 奇正消痛贴膏治疗肱二头肌长头肌腱炎的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(9): 48-50.
- [16] 孙学国. 奇正消痛贴膏治疗膝骨性关节炎疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2014, (22): 66-66. DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2014.22.048.
- [17] 袁峰. 奇正消痛贴膏对膝骨性关节炎疼痛的治疗观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(29): 124-125.
- [18] 赵道洲, 田旭东. 奇正消痛贴膏治疗损伤性疼痛 160 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2003, (1): 33.
- [19] 药物不良反应杂志编辑部. 系列问答 4—药物不良反应发生频率通常如何表示?[J]. 药物不良反应杂志, 1999, (2): 79.
- [20] Torgerson D, Roberts C. Randomisation methods: concealment[J]. BMJ, 1999, 319(7206): 375-376.
- [21] Liu J, Kjaergard LL, Gluud C. Misuse of randomization: a review of Chinese randomized trials of herbal medicines for chronic hepatitis B[J]. Am J Chin Med, 2002, 30(1): 173-176.
- [22] 王觉生, 康德英. 卫生系统重大科研课题终审标书在设计方面的共性问题[J]. 中国临床康复, 2003, 7(3): 353-354.
- [23] Schulz KF. Assessing allocation concealment and blinding in randomized controlled trials: why bother?[J]. ACP J Club, 2000, 132(2): A11-A12.
- [24] 于河, 杨红, 刘建平. 专家临证验案与经验的报告方法——病例系列研究的设计和评价[J]. 中医杂志, 2008, 49(5): 407-410.
- [25] 王红梅, 张彤, 赵婷婷, 等. 消痛贴膏中润湿剂的透皮促透作用研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 686.
- [26] 苟燕梅, 钟世红, 古锐, 等. 基于 UPLC 的独一味中 8 种成分测定及其含量影响因素初步研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4807-4813.
- [27] Ioannidis J, Evans S, Gøtzsche P, et al. Better reporting of harms in randomized trials: An extension of the CONSORT statement[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(10): 781.

(收稿: 2019-01-19 在线: 2019-12-20)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶