

• 临床 •

中医药干预肺纤维化的证据图谱分析

孙文宇, 张雪芹, 郭玉杰, 邓宏勇*
(上海中医药大学 科技信息中心, 上海 201203)

[摘要] 通过证据图谱系统识别、描述和评价中医药干预肺纤维化患者相关研究证据。计算机检索建库至2023年3月中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Web of Science、EMbase、Cochrane Library, 获取中医药干预肺纤维化患者的系统评价/Meta分析/网状Meta分析。使用AMSTAR 2量表对纳入研究进行质量评估, 并采用证据图谱综合呈现研究人群、干预方式、系统评价/Meta分析纳入研究数量、结论分类等。最终纳入44篇系统评价/Meta分析/网状Meta分析。试验组除辨证论治外, 中药注射液治疗占比较大, 治疗方法集中在益气养阴、活血化瘀、通络等。结果显示, 中医药治疗肺纤维化可以提高有效率和动脉血氧分压(PaO₂), 增加肺功能和6 min步行距离(6MWD), 缓解临床症状, 提高患者的生活质量。根据AMSTAR 2量表评价结果显示, 方法学方面存在的问题主要为未提前撰写计划书、未列出排除文献清单、对异质性和偏倚风险对结果的影响解释不全等。证据图谱显示有42篇结论为有益, 2篇结论为可能有益。证据质量整体较低, 导致证据质量较低的因素为方法学部分的不精确性和发表偏倚。中医药治疗肺纤维化有一定疗效, 但纳入文献的报告质量、方法学质量和证据质量有待提高, 建议今后开展高质量、规范的研究以提供循证依据。

[关键词] 中医药; 肺纤维化; 证据图谱; AMSTAR 2量表

Evidence mapping analysis of traditional Chinese medicine intervention in pulmonary fibrosis

SUN Wen-yu, ZHANG Xue-qin, GUO Yu-jie, DENG Hong-yong*

(Science and Information Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] This study utilized evidence mapping methodology to systematically identify, describe, and evaluate the evidence from relevant research on traditional Chinese medicine (TCM) interventions in patients with pulmonary fibrosis. CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, Web of Science, EMbase, and Cochrane Library were searched from database inception to March 2023 for systematic reviews/Meta-analysis/network Meta-analysis on TCM interventions in pulmonary fibrosis. The quality of included studies was assessed using the AMSTAR 2 scale, and the evidence mapping approach was employed to present comprehensive information on populations, intervention methods, the sample size in systematic reviews/Meta-analysis, and conclusion classifications. Ultimately, 44 systematic reviews/Meta-analysis/network Meta-analysis were included. Apart from syndrome differentiation and treatment, TCM injections accounted for a significant proportion of the observed interventions. The treatment methods were mainly focused on nourishing Qi and Yin, promoting blood circulation, resolving stasis, and dredging collaterals. The results from the included studies demonstrated that TCM treatment for pulmonary fibrosis could improve efficacy, increase lung function, improve PaO₂ levels, increase the 6-minute walk distance (6MWD), alleviate clinical symptoms, and enhance patients' quality of life. Based on the assessment using the AMSTAR 2 scale, methodological issues were identified, including the lack of protocol registration, failure to provide a list of excluded literature, and incomplete explanations regarding the impact of heterogeneity and bias on the results. The evidence mapping revealed that 42 conclusions were beneficial, while two conclusions were potentially beneficial. Overall, the quality of evidence was relatively

[收稿日期] 2023-04-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873183)

[通信作者] * 邓宏勇, 研究员, 主要从事中医信息学及循证医学研究, Tel: (021) 51322252, E-mail: denghy@shutcm.edu.cn

[作者简介] 孙文宇, 硕士研究生, E-mail: 857723352@qq.com

low, primarily due to methodological imprecision and publication bias. Although TCM showed certain efficacy in the treatment of pulmonary fibrosis, the quality of reported literature, methodological quality, and overall evidence quality need improvement. It is recommended to conduct high-quality and standardized studies in the future to provide better evidence-based guidance.

[Key words] traditional Chinese medicine; pulmonary fibrosis; evidence mapping; AMSTAR 2 scale

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20230618.501

肺纤维化是一种慢性、进行性、致命性的间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)^[1],早期由间质性肺疾病在肺泡和肺泡壁内引发炎症反应,进而浸润到附近的间质部和血管,最终发展为间质性纤维化。疾病后期肺部异常修复会导致肺部组织结构被破坏,生成的瘢痕会降低肺的通气功能^[2]。临床上多数肺纤维化患者病因未明(特发性),这组疾病最常见的类型称为特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)。其临床表现为渐进性、不可逆的呼吸困难和刺激性咳嗽,患者食欲下降、消瘦、心肺功能衰退,绝大多数的IPF患者最终死于呼吸衰竭,在IPF患者中男性多于女性,确诊后的中位生存期为3~5年,5年生存率仅为30%,预后较差^[3-5]。有学者曾对中医药治疗IPF的系统评价再评价^[6],其在肺间质疾病中占比为65%^[7],其他肺疾病也会引起肺间质的纤维化病理改变,这一类除IPF以外的慢性进展性肺纤维化ILD在2022年5月美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)、日本呼吸学会(JRS)、拉丁美洲胸科学会(ALAT)联合发布的指南中被统一描述为进展性纤维化间质性肺疾病(progressive pulmonary fibrosis, PPF)^[8],且有研究表明PPF在纤维化型ILD中占比为20%~40%^[9],本研究在IPF的基础上,补充了其他可导致肺纤维化改变的肺疾病研究,以求能更全面、系统地展示中医药治疗肺纤维化的证据图谱分析。目前西医治疗肺纤维化多采用吡非尼酮、尼达尼布,但因价格昂贵、副作用大,临床应用并不广泛^[10],与此同时,中医药作为一种独特的医疗手段,受到越来越多医务工作者的关注。

肺纤维化在中医学上没有相应的病名,根据进行性呼吸困难、干咳、咳痰、胸闷、胸痛、气喘等临床表现,可将其归纳入中医学“肺痹”“肺痿”的范畴。“肺痹”最早见于《素问·痹论篇》“五藏皆有合,病久而不去者,内舍于其合也,……皮痹不已,复感于邪,内舍于肺”^[11]。“肺痿”最早见于《金匮要略》“寸口脉数,其人咳,口中反有浊唾涎沫者何?师曰:为肺痿之病”^[12]。杨淦等^[13]根据IPF的病理改变和患者的临床表现,将急性加重期归为“肺痹”,中晚期和缓解期归为“肺痿”。目前中医药治疗肺纤维化多从气虚、痰瘀、血瘀论治,根据不同人群的体质,以及地域、气候等因素,充分发挥自身优势,有很好的疗效和前景^[14]。

证据图谱是系统收集相关研究领域的现有证据进行综合分析、科学评价,整合凝练简明直观地呈现其研究现状、存在问题、发展方向和证据差距的一种新型证据综合研究^[15]。作为一种新的证据总结方法^[16],通过对某一领域研究证据的收集和分析,将研究的全貌快速、便捷、直观地呈现出来,在提高该领域研究有效性和实用性的同时,也将存在的问题和研究空白暴露出来,在未来的研究中引起更多关注。相较于系统评价,证据图的关注角度更为宏观,也使研究的类型更加多元化。中医药干预肺纤维化是近些年的研究主题和热点,笔者将相关的研究证据以证据图的方法进行系统分析,以为决策者提供高质量证据的同时,也能为标准、指南等相关研究的开展提供支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Web of Science、EMbase、Cochrane Library,检索时间为建库至2023年3月14日。中文检索词:肺纤维化、肺痿肺纤维变性、肺间质病、肺间质纤维化、Hamman-Rich综合征、纤维化肺泡炎、石棉肺、系统评价、Meta分析、元分析、荟萃分析、荟萃评价、系统综述、系统分析、系统性回顾、中医、中医药、中草药、中西医结合等。英文检索词:pulmonary fibrosis、lung fibrosis、idiopathic pulmonary fibrosis、pulmonary interstitial fibrosis、Hamman-Rich syndrome、fibrosing alveolitis、asbestosis、Meta-analysis、systematic review、traditional Chinese medicine、traditional Chinese drug、Chinese herbal medicine、Chinese

medicine、Chinese patent medicine 等。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的纤维化性肺疾病的系统评价/Meta 分析/网状 Meta 分析文献, 中文为期刊文献, 英文为 article。

1.2.2 研究对象 确诊为有肺纤维化表现的肺疾病患者, 或其他疾病可导致进展性肺纤维化的患者, 对性别、年龄、国籍、肺纤维化类型无限制。

1.2.3 干预措施 试验组为中医或中西医结合治疗, 对照组为常规西药、安慰剂或空白对照治疗。

1.3 排除标准

重复发表的文献; 数据不充分的文献, 如会议摘要。

1.4 文献筛选与数据提取

文献筛选和数据提取由 2 名研究者独立完成, 结束后进行信息交叉核对。意见不同时与第 3 名研究者讨论解决。运用 NoteExpress、Endnote 20 文献管理器去除重复文献, 2 名作者首先运用软件进行自动筛重, 再手动筛除重复文献。根据纳入与排除标准, 阅读标题和摘要, 去掉不符合的文献, 下载原文阅读后进一步筛选, 以确定最终纳入的研究。利用 Microsoft Excel 表设计数据提取, 提取信息包括文献的基本特征(第一作者、发表年份、研究人群、研究数量等)和问题特征(研究人群、干预措施、对照措施、结局指标等)。

1.5 数据分析与展示

1.5.1 研究结论分类 作者的结论分类标准^[17], 根据所纳入研究的结果和结论分为 5 类。“有益”表示结果和结论报告了明显的有益效果, 而研究的质量不会显著影响结论。“可能有益”表示结论尽管报告了积极的治疗效果, 但并没有明确表述受益的方面, 或者结论报告了潜在的好处, 尽管结果显示没有显著差异。“有害”表示结果和结论都报告为明确的有害影响。“无差别效应”表示结果和结论提供了证据, 表明干预和对照之间没有显著差异。“不确定”表示研究结果不足以让作者得出干预是否具有确定或潜在效果的结论。

1.5.2 方法学质量 采用 AMSTAR 2 (a measurement tool to assess systematic reviews 2) 量表对纳入的系统评价/Meta 分析/网状 Meta 分析进行方法学质量评价^[18]。AMSTAR 2 量表由 16 个条目组成, 评价结果用“是”“部分是”“否”进行评估, 其中条

目 2、条目 4、条目 7、条目 9、条目 11、条目 13、条目 15 为关键条目^[19]。根据结果来评价该文献的整体质量, 包括高级、中级、低级、极低级 4 个等级。其中, 无或者仅有 1 个非关键条目不满足评为高级; 多于 1 个非关键条目不满足评为中级; 1 个关键条目不满足, 有或者没有非关键条目不满足评为低级; 多于 1 个关键条目不满足, 有或没有非关键条目不满足评为极低级^[20]。

1.5.3 证据图谱 气泡图采用 Pymeta.com 网站的在线 evidence mapping tool 绘制^[21], 该气泡图可展现研究的关键特征^[15], 每个气泡代表 1 篇文献; 不同气泡颜色代表不同的研究人群; 气泡大小代表纳入原始研究的数量; 作者的结论分为有益、可能有益、有害、无差别效应、不确定在 X 轴展示; AMSTAR 2 量表评价结果在 Y 轴展示。

2 结果

2.1 文献筛选

检索数据库共获得文献 433 篇, 运用 NoteExpress、Endnote 20 进行自动和手动去重, 其中重复文献 204 篇。通过阅读标题和摘要筛选排除 177 篇不相关文献, 对复筛纳入的 52 篇文献阅读全文后排除 8 篇, 最终纳入 44 篇^[22-65]。文献筛选流程见图 1。

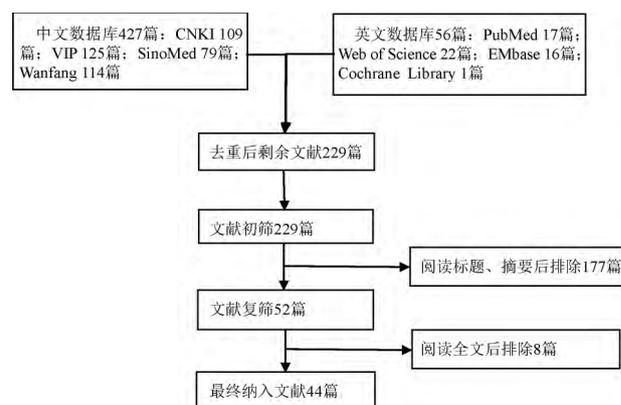


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Article screening process

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入 44 篇^[22-65] 文献, 包括 34 篇^[22-55] 中文, 10 篇^[56-65] 英文, 大部分文献集中在 2015—2023 年, 仅 2 篇发表于 2015 年以前。文献提及的研究均在中国进行。对照组选用西医常规、安慰剂或空白对照

治疗, 试验组采用纯中医或中西医结合治疗, 其中 1 篇^[62]为黄芪和当归, 1 篇^[60]为黄芪的中药制剂, 1 篇^[58]为雷公藤提取液, 13 篇^[22, 25-26, 32, 35, 40-42, 49, 52-53, 56, 65]为中药注射液 (2 篇^[41, 52]川芎嗪注射液、3 篇^[26, 35, 40]丹红注射液、1 篇^[42]复方丹参注射液、1 篇^[53]苦参碱注射液、1 篇^[25]痰热清注射液、2 篇^[22, 32]血必净注射液、3 篇^[49, 56, 65]中药注射液未特指具体名称)。按治疗方法分类, 其中补肺活血法 3 篇^[47, 64-65]、益气养阴法 7 篇^[29-30, 44, 51, 58, 61, 64]、活血化瘀法 15 篇^[22, 26-27, 29, 32, 35, 40-43, 52, 54, 56, 61, 65]、通络法

8 篇^[26, 28-29, 35, 42, 44, 48, 56]、清热解毒法 6 篇^[22, 25, 32, 53, 56, 60]、益气活血法 10 篇^[23-24, 33, 36, 38-39, 59, 62-64]。所有文献均进行了方法学质量评价, 33 篇^[22-25, 29-32, 35, 37, 39-47, 49-52, 54-56, 58-61, 63-65]使用 Cochrane 偏倚风险评估工具, 7 篇^[26, 28, 33-34, 53, 57, 65]使用 Jadad 量表评分, 6 篇^[27, 36, 38, 48, 62, 65]2 种均使用, 1 篇^[55]使用 MINORS 条目评价表, 1 篇^[65]使用 GRADE 标准评分, 所有结论均表示试验组在不同疗效指标方面较对照组有更好的疗效和安全性, 不良反应提及较少, 多数可以自行缓解, 关于不良反应的结果多为描述性表述, 见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

| 纳入文献 | 文献量/篇 | 样本量/例 | 治法 | 干预措施 | | 质量评价工具 |
|--------------------------|-------|-------|--------------------|--------------------------|--------------|--------------------------------|
| | | | | 试验组 | 对照组 | |
| 沈锦红 2016 ^[22] | 24 | 653 | 活血化瘀 清热解毒 | 血必净注射液+西医常规 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 韩烁 2022 ^[23] | 16 | 1 160 | 益气活血 | 益气活血法+西药 | 西药 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 韩烁 2022 ^[24] | 7 | 412 | 益气活血 | 补阳还五汤 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 黄麟杰 2014 ^[25] | 11 | 939 | 清热解毒 | 痰热清注射液+放射 | 放射 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 纪娟 2016 ^[26] | 7 | 549 | 活血化瘀 通络 | 丹红注射液+西医常规 | 西医常规 | 修改版 Jadad 量表 |
| 鞠儒锦 2021 ^[27] | 5 | 540 | 活血化瘀 | 血府逐瘀汤/血府逐瘀汤+西医常规 | 空白对照/西医常规 | 改良版 Jadad 量表、Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 李国华 2018 ^[28] | 13 | 807 | 止咳平喘 补虚通络 | 中药复方+西医常规 | 西医常规 | 修改版 Jadad 量表 |
| 李杭洁 2015 ^[29] | 22 | 1 338 | 补肺益肾, 益气养阴 活血化瘀 通络 | 中药+西医常规 | 激素+西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 刘旻 2018 ^[30] | 17 | 1 113 | 益气养阴 活血化瘀 | 中西医结合或中医 | 西医 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 罗成 2022 ^[31] | 17 | 1 254 | - | 中医药+西医 | 西医 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 钱红 2019 ^[32] | 27 | 1 429 | 活血化瘀 清热解毒 | 血必净注射液+西医常规 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 史良恬 2018 ^[33] | 7 | 169 | 益气活血 | 益气活血法+西药 | 西药 | 改良版 Jadad 量表 |
| 王蓓蓓 2018 ^[34] | 20 | 1 143 | - | 中西医结合 | 西医常规 | 改良版 Jadad 量表 |
| 王晶 2019 ^[35] | 15 | 1 104 | 活血化瘀 通络 | 丹红注射液 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 王艳梅 2020 ^[36] | 13 | 690 | 益气活血 | 益气活血法 | 西医常规 | 改良版 Jadad 量表、Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 王允秀 2019 ^[37] | 22 | 1 380 | 消补 | 消补法 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 吴孝政 2021 ^[38] | 11 | 660 | 益气活血 | 益气活血法+常规 | 西药+常规 | 改良版 Jadad 量表、Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 肖娜 2021 ^[39] | 6 | 435 | 益气活血 | 肺痿冲剂或(肺痿冲剂+大剂量 N-乙酰半胱氨酸) | 西医或金水宝胶囊或安慰剂 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 辛丽丽 2016 ^[40] | 12 | 844 | 活血化瘀 | 丹红注射液+西医常规 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 徐飞 2016 ^[41] | 7 | 388 | 活血化瘀 | 川芎嗪注射液或西医常规+川芎嗪注射液 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 徐杰 2021 ^[42] | 9 | 490 | 活血化瘀 通络 | 复方丹参注射液+基础治疗 | 基础治疗 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 闫蔷薇 2017 ^[43] | 10 | 652 | 活血化瘀 | 活血化瘀方 | 激素 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 杨春妙 2021 ^[44] | 13 | 746 | 益气养阴 通络 | 益气养阴通络法或益气养阴通络法+激素 | 激素 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |

续表1

| 纳入文献 | 文献量/篇 | 样本量/例 | 治法 | 干预措施 | | 质量评价工具 |
|--------------------------------|-------|-------|------------------|-----------------------------|--------------------|---|
| | | | | 试验组 | 对照组 | |
| 杨立超 2019 ^[45] | 64 | 5 354 | 补益 | 补益类中药+放射 | 放射 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 于河 2008 ^[46] | 9 | 598 | - | 中西医结合或中医 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 于宁霞 2019 ^[47] | 11 | 932 | 补肺活血 | 补肺活血法+西医常规 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 臧凝子 2017 ^[48] | 11 | 594 | 通络 | 通肺络法为组方思想的中药+西医常规 | 西医常规 | 改良版 Jadad 量表、Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 张浩洋 2021 ^[49] | 18 | 1 160 | - | 中药注射液+西医常规 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 张宁 2022 ^[50] | 15 | 1 045 | 补肾 | 补肾法+西医常规 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 张馨心 2020 ^[51] | 8 | 527 | 益气养阴 | 益气养阴法或益气养阴法+西医 | 西医 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 章莉 2021 ^[52] | 9 | 478 | 活血化痰 | 川芎嗪注射液+西医常规 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 赵春阳 2018 ^[53] | 26 | 2 565 | 燥湿解毒 | 苦参碱注射液+放射或复方苦参碱注射液+放射 | 放射 | Jadad 量表 |
| 王艳 2023 ^[54] | 7 | 390 | 活血化瘀, 消肿止痛 | 中药离子导入或中药离子导入+西医常规 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| 陈阳 2023 ^[55] | 21 | 1 902 | 抑制上皮细胞间质转化 | 大黄+常规西药 | 常规西药 | Cochrane 偏倚风险评估工具、MINORS 条目 |
| HUANG S Y 2022 ^[56] | 63 | - | 化痰通络, 活血化瘀, 解毒散结 | 中药注射液+西医或中药注射液 | 西医 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| Ji K 2020 ^[57] | 40 | 3 194 | - | 中西医结合或纯中医 | 安慰剂或西医 | Jadad 量表 |
| LI Y H 2021 ^[58] | 9 | 650 | 免疫调节, 抗炎, 抗过敏 | 雷公藤提取液+常规 | 常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| PANG Q L 2022 ^[59] | 23 | 1 390 | 益气活血 | 益气活血中药或益气活血中药+N-乙酰半胱氨酸 | N-乙酰半胱氨酸或吡非尼酮或尼达尼布 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| PANG X M 2022 ^[60] | 25 | 1 762 | 清热解毒, 养阴养气 | 含黄芪的中药制剂+西医 | 西医 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| WU Q 2019 ^[61] | 25 | 1 471 | 活血化瘀, 补虚 | 中西医结合或纯中医 | 安慰剂或西医 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| ZHANG Y F 2020 ^[62] | 17 | 1 211 | 益气活血 | 包括黄芪和当归的中药 | 西医常规 | Cochrane 偏倚风险评估工具、Jadad 量表 |
| ZHOU M 2020 ^[63] | 8 | - | 益气养阴活血 | 益气养阴活血方+西医 | 西医 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| YIN X T 2023 ^[64] | 7 | 506 | 益气活血, 养阴补血 | 中药+环磷酰胺 | 环磷酰胺 | Cochrane 偏倚风险评估工具 |
| WU X Z 2022 ^[65] | 20 | 1 363 | 补肺益气, 活血化痰 | 中药注射液(丹红、川芎嗪、黄芪、大株红景天)+常规疗法 | 常规疗法 | 改良版 Jadad 量表、Cochrane 偏倚风险评估工具、GRADE 标准 |

注: - 无数据。

将纳入研究部分特征进行归纳并分类统计, 包括治法、研究人群、结局指标、不良反应和研究结论等, 对比不同研究人群和干预措施之间的研究关键特征差异, 见表 2。

纳入的 44 篇文献涉及 6 种研究人群, 包括间质性肺纤维化 (6 篇, 13.6%)、放射性肺炎 (2 篇, 4.6%)、放射性肺损伤 (2 篇, 4.6%)、肺纤维化 (未特指) (3 篇, 6.8%)、特发性肺纤维化 (28 篇, 63.6%)、百草枯中毒 (3 篇, 6.8%)。主要结局指标

包括肺功能 (23 篇, 52.3%)、不良反应 (21 篇, 47.7%)、6 min 步行距离 (6MWD, 9 篇, 22.5%) 和动脉血氧分压 (PaO₂, 22 篇, 50.0%) , 见图 2。

根据干预措施将治法归纳为补益、消通、清解、其他、未报告 5 类。其中, 补益类 20 篇 (45.5%) , 与常规西药组相比, 19 篇文献结论归类为“有益”, 1 篇归类为“可能有益”, 其治疗方法为补肺法、补肾法、益气法、补虚法。消通类 31 篇 (70.5%) , 与常规西药组相比, 31 篇文献结论被归类为“有益”, 其治

表2 基本特征分类展示

Table 2 Basic feature classification display

| 类别 | 特征 | 文献量/篇 |
|--------|---------------------------|-------|
| 治法 | 补益法 | 20 |
| | 活血法 | 27 |
| | 化痰法 | 12 |
| | 通络法 | 8 |
| | 清解法 | 6 |
| | 其他 | 6 |
| | 未报告 | 5 |
| 研究人群 | 间质性肺纤维化 | 6 |
| | 放射性肺炎 | 2 |
| | 放射性肺损伤 | 2 |
| | 肺纤维化(未特指) | 3 |
| | 特发性肺纤维化 | 28 |
| | 百草枯中毒 | 3 |
| 结局指标 | 肺功能 | 23 |
| | 不良反应 | 21 |
| | 6 min 步行距离(6MWD) | 9 |
| | 动脉血氧分压(PaO ₂) | 22 |
| 描述不良反应 | 是 | 21 |
| | 否 | 23 |
| 研究结论 | 有益 | 42 |
| | 可能有益 | 2 |
| | 不影响 | 0 |
| | 不清楚 | 0 |
| | 有害 | 0 |

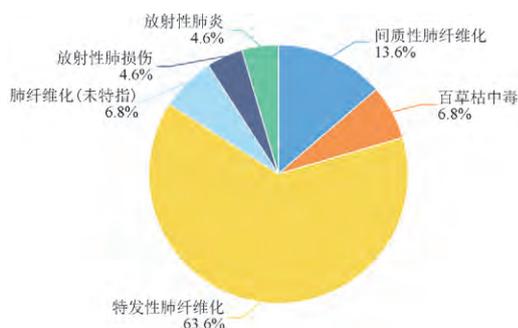


图2 研究人群分类

Fig.2 Classification of research population

疗方法为活血法、化痰法、通络法。清解类6篇(13.6%)，与常规西药组相比，6篇文献结论均被归类为“有益”，其治疗方法为燥湿解毒法、清热解毒法、解毒散结法。其他类6篇(13.6%)，与常规西药组相比，6篇文献结论均被归类为“有益”，其治疗方法为止咳平喘法、抗炎、抗过敏、免疫调节。未报告

5646

类5篇(11.4%)，与常规西药组相比，4篇结论被归类为“有益”，1篇结论被归类为“可能有益”。

2.3 方法学质量评价

采用AMSTAR 2量表对纳入的44篇文献进行方法学质量评价。AMSTAR 2量表包括16个条目，不以每个条目评价的总分来进行评价，因为某些项目的高得分可能会掩盖方法学上的缺陷，AMSTAR 2量表研发团队将条目2、条目4、条目7、条目9、条目11、条目13、条目15列为影响系统评价制作及结果的关键条目。根据AMSTAR 2量表评价标准，在关键条目中，满足条目2的文献7篇(15.9%)；完全满足条目4的文献1篇(2.3%)；完全满足条目7的文献0篇；完全满足条目9的文献29篇(65.9%)，部分满足为10篇(22.7%)；满足条目11的文献27篇(61.4%)；满足条目13的文献27篇(61.4%)；满足条目15的文献26篇(59.1%)。在非关键条目中，40篇体现了条目1中的PICO原则，满足条目3的文献0篇；满足条目5的文献32篇(72.7%)；满足条目6的文献36篇(81.8%)；完全满足条目8的文献8篇(18.2%)，部分满足33篇(75.0%)；满足条目10的文献0篇；满足条目12的文献25篇(56.8%)；满足条目14的文献22篇(50.0%)；满足条目16的文献9篇(20.5%)，见图3。

2.4 证据图谱

纳入的44篇文献中42篇结论为有益，2篇结论为可能有益。根据AMSTAR 2量表评分，极低质量文献40篇，低质量文献4篇。此外，为更清晰展示证据气泡分布，考虑到纳入文献中“有害”“无差别效应”“不确定”的结论为0篇，故在X轴上删除上述3种结论分类，且通过AMSTAR 2量表评估后，评分为“中级”“高级”质量的文献0篇，故在Y轴上删除上述2种分类，见图4。

3 讨论

近年来，肺纤维化的发病率不断上升，占比较大的特发性肺纤维化的发病病因仍未明确，并且尚无治疗肺纤维化的特效药，中医药干预作为一种独特的医疗手段，治疗肺纤维化具有较好疗效。本研究纳入44篇文献，发现中医药治疗肺纤维化的系统评价/Meta分析/网状Meta分析文献质量较低。

纳入的文献通过AMSTAR 2量表评价显示方法学质量较低，虽然所有研究问题和纳入标准都包含了PICO各要素，大多数文献筛选和数据提取都由

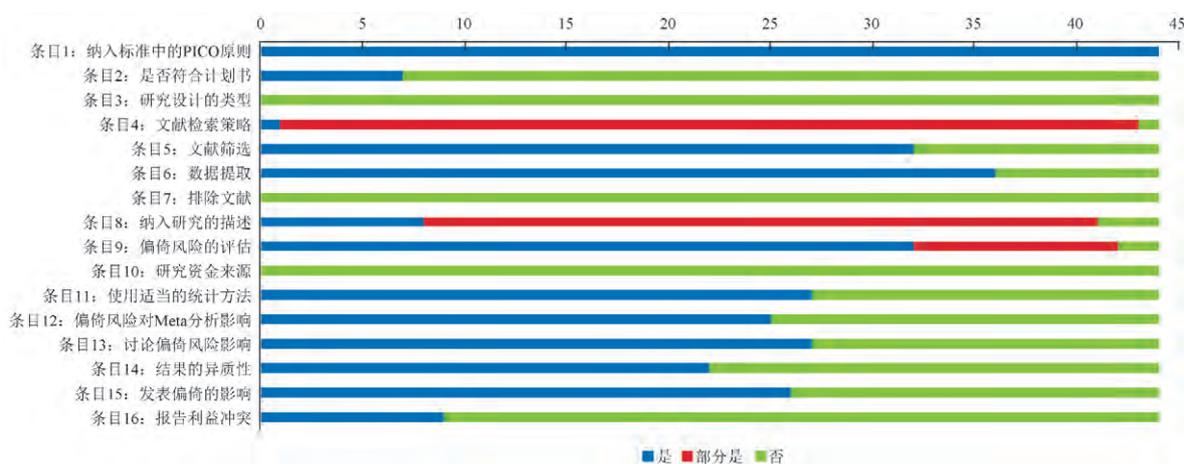


图3 中医药干预肺纤维化文献的AMSTAR 2量表评价

Fig.3 Evaluation of AMSTAR 2 scale in literature on traditional Chinese medicine intervention of pulmonary fibrosis



E1.沈锦红 2016^[22]; E2.韩烁 2022^[23]; E3.韩烁 2022^[24]; E4.黄麟杰 2014^[25]; E5.纪娟 2016^[26]; E6.鞠儒锦 2021^[27]; E7.李国华 2018^[28]; E8.李杭洁 2015^[29]; E9.刘旻 2018^[30]; E10.罗成 2022^[31]; E11.钱红 2019^[32]; E12.史良恬 2018^[33]; E13.王蓓蓓 2018^[34]; E14.王晶 2019^[35]; E15.王艳梅 2020^[36]; E16.王允秀 2019^[37]; E17.吴孝政 2021^[38]; E18.肖娜 2021^[39]; E19.辛丽丽 2016^[40]; E20.徐飞 2016^[41]; E21.徐杰 2021^[42]; E22.闫蔷薇 2017^[43]; E23.杨春妙 2021^[44]; E24.杨立超 2019^[45]; E25.于河 2008^[46]; E26.于宁霞 2019^[47]; E27.臧凝子 2017^[48]; E28.张浩洋 2021^[49]; E29.张宁 2022^[50]; E30.张馨心 2020^[51]; E31.章莉 2021^[52]; E32.赵春阳 2018^[53]; E33.王艳 2023^[54]; E34.陈阳 2023^[55]; E35. HUANG S Y 2022^[56]; E36. JI K 2020^[57]; E37. LI Y H 2021^[58]; E38. PANG Q L 2022^[59]; E39. PANG X M 2022^[60]; E40. WU Q 2019^[61]; E41. ZHANG Y F 2020^[62]; E42. ZHOU M 2020^[63]; E43. YIN X T 2023^[64]; E44. WU X Z 2022^[65]。

图4 中医药干预肺纤维化的证据图谱

Fig.4 Evidence mapping of traditional Chinese medicine intervention in pulmonary fibrosis

2名研究者独立完成,仍具有以下问题:①未提前注册或制定研究计划;②检索文献的不全面,未补充检索纳入文献的参考文献、灰色文献、专家咨询等,对于阅读全文后排除的文献,未列出清单及说明原因,对研究的严谨性产生影响;③未报道纳入的系统评价资金来源;④纳入研究普遍存在偏倚风险,部分没有解释或讨论偏倚风险对总效能/结果造成的影响,使研究结果缺乏一定的说服力;⑤多数作者没有报告潜在的利益冲突;⑥纳入研究中的原始文献质量不高,也是导致方法学质量偏低的重要原因。最终结果4篇文献评价为低级质量,其余40篇评价为极低级质量。

肺纤维化作为一种进行性加重型肺疾病,西医常规采用糖皮质激素、免疫抑制剂、抗纤维化等方法治疗,疗效欠佳,且具有一定的不良反应。中医学上认为本病的基本病机是正虚络痹积损所导致的疾病,本虚标实,其本在于肺、脾、肾三脏,脏气虚弱导致脉络痹阻,产生痰浊、瘀血等病理产物滞留进一步损伤正气,最终积损难复肺失所用。治法上应兼顾扶正(如益气、养阴、补肾)和祛邪(化痰、活血、通络),从纳入文献中不难看出,中医药治疗肺纤维化的干预措施以益气养阴类、活血化瘀类、补虚通络类最为常见,研究结果纯中医干预或中西医结合干预相较于西医常规,效果更为明显,且不良反应少。随着西医药理学、免疫学、蛋白组学等学科对肺纤维化的深入,通过进一步研究中药复方中的有效成分,发现中药可通过调节细胞因子网络、改善氧化/抗氧化失衡、抑制细胞外基质沉积、抑制肺上皮细胞间质转化和调节细胞凋亡等机制缓解肺纤维化的进展^[66-68]。此类研究极大地促进了中西医结合治疗的发展,在临床结局中,尤其是中西医结合的干预措施,患者自觉症状好转明显,生存率较高,且后续生活质量显著提高,未来中西医结合的干预模式或将成为肺纤维化临床研究的首选。但目前,中西医结合的临床研究质量较低,仍有待临床工作者在试验设计方面更加规范、科学,通过多中心、大样本、随机双盲试验来加以验证。

本研究系统检索并纳入了中医药干预肺纤维化的相关证据,使用证据图谱的方式将系统评价/Meta分析/网状Meta分析中的研究结论、AMSTAR 2量表评价结果以及纳入的总样本量进行可视化展示,清楚地展示本领域的证据范围,同时用表格形式呈

现不同治疗方法、研究人群之间的研究数量、结局指标等重要信息差异,为相关研究者开展此类研究提供参考,降低了研究盲目性。同时,本研究也存在一定局限性:①仅检索常用的中、英文数据库,并且纳入的中文为期刊文献,英文为article,可能存在一定选择偏倚;②由于纳入文献的干预措施不完全一致,本研究未进一步对结局数据进行合并分析,仅进行了描述性分析;③纳入文献未对原始文献的干预时间、干预强度、后续随访进行描述,无法监测中医药治疗的后续影响;④证据图谱的制作目前尚缺乏统一规范,本研究可能存在疏漏。

目前,大多数中医药治疗肺纤维化研究倾向于有益,但方法学质量较低,导致证据的整体质量偏低。因此在未来制作临床研究的系统评价过程中,应该更加注重干预措施的有效性、干预时长、干预强度和不良反应的讨论,相关系统评价和Meta分析在试验设计过程中的方法学部分,可以遵照AMSTAR 2量表制定以提高研究质量,充分发挥中医药治疗肺纤维化的优势,为该领域提供更多高级别的循证证据。

【参考文献】

- [1] SPAGNOLO P, MOLYNEAUX P L, BERNARDINELLO N, et al. The role of the lung's microbiome in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5618.
- [2] 蔡柏蕾, 李龙芸. 协和呼吸病学 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011.
- [3] 公腾, 闫丹丹, 袁迎春, 等. 肺纤维化中医研究进展 [J]. *山东中医药大学学报*, 2016, 40(6): 579.
- [4] FERNÁNDEZ PÉREZ E R, DANIELS C E, SCHROEDER D R, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study [J]. *Chest*, 2010, 137(1): 129.
- [5] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT committee on idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788.
- [6] 李宁, 邵明义, 汪青, 等. 中医药治疗特发性肺纤维化的系统评价再评价 [J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2022, 24(8): 2898.
- [7] OLSON A L, SWIGRIS J J, LEZOTTE D C, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(3): 277.
- [8] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary

- fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205 (9): E18.
- [9] 舒适, 代华平. 进展性纤维化间质性肺疾病的诊治进展 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(10): 659.
- [10] 肖雪童, 赵克明. 益气活血法治疗特发性肺纤维化进展 [J]. *中医临床杂志*, 2022, 34(10): 1963.
- [11] 田代华. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [12] 张仲景. 金匮要略 [M]. 何任, 何若苹整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [13] 杨淦, 张先元, 曹梈, 等. 特发性肺纤维化与肺痹、肺痿关系浅析 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(2): 52.
- [14] 李想, 常虹, 石松利, 等. 肺纤维化的中医病机及中医药治疗研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 240.
- [15] 李艳飞, 李秀霞, 李睿, 等. 证据图谱的制作与报告 [J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(9): 1098.
- [16] 李伦, 杨克虎, 田金徽, 等. 一种新的证据总结方法: 证据图简介 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(3): 230.
- [17] LI Y, WEI Z, ZHANG J, et al. Wearing masks to reduce the spread of respiratory viruses: a systematic evidence mapping [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 811.
- [18] 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR 2 解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(1): 101.
- [19] 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1): 14.
- [20] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. *Br Med J*, 2017, 358: j4008.
- [21] 邓宏勇. 在线证据图谱 (Evidence Map) 绘制工具 [EB/OL]. [2023-04-03]. <https://www.pymeta.com/evdmap/>.
- [22] 沈锦红, 韩可兴. 血必净对百草枯中毒疗效的 Meta 分析 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2016, 10(7): 671.
- [23] 韩烁, 刘骅漫, 孟昭阳, 等. 益气活血法联合西药治疗肺纤维化疗效及安全性 Meta 分析 [J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2022, 24(4): 1475.
- [24] 韩烁, 孟昭阳, 刘骅漫, 等. 基于网络药理学和 Meta 分析探讨补阳还五汤治疗特发性肺纤维化作用机制 [J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(2): 161.
- [25] 黄麟杰, 刘慧敏, 李聪, 等. 痰热清注射液预防放射性肺炎的 Meta 分析 [J]. *国际中医中药杂志*, 2014, 36(9): 789.
- [26] 纪娟, 张念志, 许李娜, 等. 丹红注射液联合西药治疗特发性肺纤维化的 Meta 分析 [J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32(10): 154.
- [27] 鞠儒锦, 徐莺韬, 郭敏, 等. 血府逐瘀汤治疗肺纤维化的有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中医药临床杂志*, 2021, 33(6): 1125.
- [28] 李国华, 郝娟娟, 李宁, 等. 中药复方治疗特发性肺间质纤维化临床疗效 Meta 分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(4): 898.
- [29] 李杭洁, 白云苹, 李建生, 等. 以激素为对照的口服中药治疗肺间质纤维化的系统评价 [J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2015, 17(12): 2644.
- [30] 刘旻, 陈明虎, 魏长龙, 等. 中医药治疗特发性肺纤维化有效性和安全性系统评价和 Meta 分析 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(3): 200.
- [31] 罗成, 吴聪, 张宁, 等. 中医药联合西医治疗类风湿关节炎伴间质性肺疾病临床疗效和安全性的系统评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(6): 744.
- [32] 钱红, 刘博, 沈锋, 等. 血必净可改善急性百草枯中毒患者临床疗效及降低病死率: 一项 1 429 例 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(11): 1416.
- [33] 史良恬, 王祺. 益气活血法治疗特发性肺纤维化的 Meta 分析 [J]. *新中医*, 2018, 50(2): 151.
- [34] 王蓓蓓, 苗青. 中西医结合治疗特发性肺间质纤维化疗效 Meta 分析 [J]. *北京中医药*, 2018, 37(1): 77.
- [35] 王晶, 何海浪, 周贤梅. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化的 Meta 分析 [J]. *中成药*, 2019, 41(11): 2655.
- [36] 王艳梅, 董浩然, 孟泳, 等. 基于益气活血法治疗气虚血瘀型特发性肺纤维化疗效 Meta 分析 [J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2020, 22(9): 3110.
- [37] 王允秀, 王至婉, 闫蔷薇. 消补法治疗特发性肺纤维化有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *河南中医*, 2019, 39(4): 543.
- [38] 吴孝政, 黄高, 李文, 等. 益气活血法治疗特发性肺纤维化的临床疗效和安全性的系统评价及 Meta 分析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(2): 218.
- [39] 肖娜, 王敬海, 彭文潘, 等. 肺痿冲剂治疗特发性肺间质纤维化临床疗效的 Meta 分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(17): 25.
- [40] 辛丽丽, 姜淼, 张赓, 等. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化临床疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(20): 3859.
- [41] 徐飞, 崔文强, 董竟成. 川芎嗪治疗特发性肺纤维化临床疗效的系统评价 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(1): 163.
- [42] 徐杰, 肖娜, 周贤梅. 复方丹参注射液治疗肺纤维化临床疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(10): 18.
- [43] 闫蔷薇, 王至婉. 活血化瘀方治疗特发性肺纤维化的有效性和安全性 Meta 分析 [J]. *中医研究*, 2017, 30(9): 51.
- [44] 杨春妙, 张洪春, 刘冬. 益气养阴通络法治疗特发性肺纤维化的系统评价 [J]. *中日友好医院学报*, 2021, 35(3): 172.
- [45] 杨立超, 赵春阳, 蔡佳怡, 等. 补益类中药对放射性肺炎预防作用的系统评价 [J]. *医药导报*, 2019, 38(8): 1069.
- [46] 于河, 刘建平, 葛建忠. 中药制剂治疗肺间质纤维化疗效及安全性随机对照试验的系统评价 [J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2008, 15(3): 23.
- [47] 于宁霞, 李宣霖, 余学庆, 等. 补肺活血法治疗肺纤维化的 Meta 分析 [J]. *中医研究*, 2019, 32(11): 68.
- [48] 臧凝子, 庞立健, 李品, 等. 基于中医络病理论治疗特发性肺纤维化临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3170.

- [49] 张浩洋, 吕晓东, 庞立健, 等. 中药注射液治疗特发性肺纤维化有效性及安全性系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(1): 123.
- [50] 张宁, 闫世艳, 郭亚丽, 等. 补肾法治疗间质性肺疾病临床有效性与安全性 Meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(9): 676.
- [51] 张馨心, 吕晓东, 庞立健, 等. 益气养阴法治疗特发性肺间质纤维化疗效 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 96.
- [52] 章莉, 何海浪, 周贤梅. 川芎嗪注射液治疗特发性肺间质纤维化的 Meta 分析[J]. 江西中医药, 2021, 52(4): 49.
- [53] 赵春阳, 杨立超, 蔡佳怡, 等. 复方苦参注射液防治放射性肺损伤的 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2018, 24(8): 74.
- [54] 王艳, 谢洋, 吉紫乐, 等. 中药离子导入辅助治疗特发性肺纤维化疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中医学报, 2023, 38(3): 665.
- [55] 陈阳, 刘剑书, 姜道龙, 等. 中药大黄治疗百草枯中毒疗效的 Meta 分析[J]. 中国当代医药, 2023, 30(6): 5.
- [56] HUANG S Y, CUI H S, LYU M S, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine injections for treating idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network Meta-analysis [J]. PLoS ONE, 2022, 17(7): e0272047.
- [57] JI K, MA J, WANG L, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: a Meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1752387.
- [58] LI Y H, ZHU W, HE H, et al. Efficacy and safety of *Tripterygium Wilfordii* Hook. f for connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 691031.
- [59] PANG Q L, LI G, CAO F, et al. Clinical efficacy of Chinese herbs for supplementing Qi and activating blood circulation combined with *N*-acetylcysteine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network Meta-analysis [J]. PLoS ONE, 2022, 17(3): e0265006.
- [60] PANG X M, CAI H H, ZHAO J, et al. Efficacy of astragalus in the treatment of radiation-induced lung injury based on traditional Chinese medicine: a systematic review and Meta-analysis of 25 RCTs [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(36): e30478.
- [61] WU Q, ZHOU Y, FENG F C, et al. Effectiveness and safety of Chinese medicine for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(10): 778.
- [62] ZHANG Y F, GU L, XIA Q, et al. Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 415.
- [63] ZHOU M, YE C, LIANG Q, et al. Yiqi Yangyin Huoxue method in treating idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8391854.
- [64] YIN X T, ZHAO S, XIANG N, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicines combined with cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1064578.
- [65] WU X Z, LI W, QIN Z, et al. Comparison of 4 kinds of traditional Chinese medicine injections to assist in improving clinical indicators of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network Meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(47): e31877.
- [66] 支政, 陈金, 王刚, 等. 特发性肺纤维化中医药治疗研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35(12): 113.
- [67] 张喆, 赵舒, 韩云鹏, 等. 补阳还五汤对特发性肺纤维化大鼠 Keap1/Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 9.
- [68] 边亚倩, 马婧, 任越, 等. 基于 VEGFR, FGFR 探讨中药方剂对 COVID-19 后遗症肺纤维化的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1481.

[责任编辑 张燕]