

基于 Meta 分析的小金丸治疗甲状腺结节疗效与安全性评价

田志平^{1,2} 张冰^{2,3} 张丹² 张晓滕^{2,3} 林志健^{2,3}

(1. 山西省中医学校 山西晋中 030619; 2. 北京中医药大学中药学院;
3. 北京中医药大学中药药物警戒与合理用药研究中心)

摘要 目的:评价小金丸治疗甲状腺结节的疗效和安全性,为临床应用提供指导和参考依据。**方法:**计算机检索 CNKI、VIP、WanFang Data、SinoMed 和 PubMed 数据库,搜集小金丸治疗甲状腺结节的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至 2018 年 12 月 31 日,由两名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 10 个 RCT,包含患者 1 275 例,其中对照组 600 例,试验组 675 例。Meta 分析结果显示,小金丸试验组治疗甲状腺结节的临床总有效率优于对照组(左甲状腺素钠片),组间差异有统计学意义[RR=3.67,95%CI (2.76,4.86),P<0.000 01]。此外,亚组分析结果表明,与仅用西药的对照组相比,试验组在使用不同剂量、不同疗程以及小金丸单用或联合等不同情况下,均可以提高临床有效率。同时,小金丸组的药品不良反应发生率低于西药对照组。**结论:**小金丸单用或联合西药左甲状腺素钠片治疗甲状腺结节能够提高临床总有效率,且相对西药对照组,具有较好的安全性。

关键词 小金丸;甲状腺结节;左甲状腺素钠片;Meta 分析;随机对照试验

中图分类号:R286 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)02-0084-05

Efficacy and Safety of Xiaojin Pills in the Treatment of Thyroid Nodules: a Meta-analysis

Tian Zhiping^{1,2}, Zhang Bing^{2,3}, Zhang Dan², Zhang Xiaomeng^{2,3}, Lin Zhijian^{2,3}

1. Shanxi Traditional Chinese Medicine School, Jinzhong 030619, Shanxi, China; 2. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Center for Pharmacovigilance and Rational Use of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective:To evaluate the efficacy and safety of Xiaojin pill in treatment of thyroid nodules, to provide guidance and reference for clinical application. **Methods:**CNKI, VIP, WanFang Data, SinoMed and Pubmed database were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCT) of Xiaojin pill in treatment of thyroid nodules, search time until December 31, 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, and Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results:**A total of 10 RCTs involving 1 275 patients were included, among this 600 in the control group and 675 in the experimental group. Meta-analysis results showed that the total effective rate of Xiaojin pill experimental group in treating thyroid nodules was better than levothyroxine sodium tablets in the control group, and the difference was statistically significant (RR=3.67, 95%CI 2.76 to 4.86, P<0.000 01). In addition, the results of the subgroup analysis showed that compared with the control group using only western medicine, the experimental group could improve the clinical efficiency in using different doses, courses of treatment, and alone or in combination. At the same time, the incidence of adverse reactions in Xiaojin pill group was lower than that in the western medicine control group. **Conclusion:**Xiaojin pill alone or in combination with western medicine levothyroxine sodium tablets can improve the clinical efficacy of thyroid nodules, relative to the western medicine control group, it has better safety.

KEY WORDS Xiaojin pill; Thyroid nodules; Levothyroxine sodium tablets; Meta-analysis; Randomized controlled trial

甲状腺结节是指各种原因导致甲状腺内出现一个或多个组织结构异常的团块,是临床内分泌系统常见病和多发病,患病率为 10%~40%,其中女性患

者发病率是男性的 4 倍以上,且发病率会伴随年龄的增长而升高^[1,2]。对具有不适症状而需要治疗的甲状腺结节患者,西药治疗虽有一定疗效但存在药

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81874349);国家中医药管理局项目(编号:10400633210004)

通讯作者:张冰 Tel:(010)84738606 E-mail:zhangbing6@263.net

品不良反应的发生风险,目前临床缺乏稳定、有效的治疗方案^[3]。甲状腺结节属中医“瘰疬”范畴,认为其基本病机是气、痰、瘀互结,治疗以疏肝解郁,益气化痰,活血散结为主^[2,4]。小金丸由制草乌、醋没药、醋乳香、醋炒五灵脂、酒当归、木鳖子、麝香或人工麝香、地龙、枫香脂和香墨组成,功效散结消肿、化痰止痛,治疗痰气交阻、瘀血内郁的阴症肿块^[5],临床已用于治疗甲状腺结节,但疗效评价结果存在不一致,缺乏循证评价。本研究搜集关于小金丸治疗甲状腺结节的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),旨在对小金丸治疗甲状腺结节的疗效与安全性进行 Meta 分析评价,以期小金丸治疗甲状腺结节提供循证证据及参考意见。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床小金丸治疗甲状腺结节的 RCT,无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 纳入研究的患者均符合甲状腺结节相应的诊断学标准^[6-8],患者性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用小金丸或小金丸联合左甲状腺素钠片;对照组治疗药物为西药左甲状腺素钠片。小金丸均为口服给药,用药剂量为每次 0.6~3 g,每日 2 次或 3 次,用药疗程为 2~6 个月。

1.1.4 结局指标 ①临床总有效率(包括显效、有效和治愈),临床总有效率=(患者总例数-无效例数)/患者总例数×100%,无效:患者临床症状和体征无明显的变化或加重,B 超及实验室检查甲状腺肿无明显变化;②促甲状腺激素水平(TSH);③游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃);④药品不良反应发生率。

1.2 文献排除标准

研究涉及以下任何一项即可排除:①动物试验研究;②评论或综述类研究;③重复发表的研究;④信息不完整或文献中没有可以统计显效、有效、治愈和无效数据的研究;⑤没有对照组的研究;⑥个案报道;⑦非中文或英文文献。

1.3 文献检索策略

计算机检索 CNKI、VIP、WanFang Data、SinoMed 和 PubMed 数据库,搜集小金丸治疗甲状腺结节的 RCT,检索时限均为建库至 2018 年 12 月 31 日。在中文数据库中,以“小金丸”或“小金”为主题检索词进行初次检索,再以“甲状腺结节”或“结节性甲状腺肿”为主题词在初次检索的结果中二次检索。在英文数据库中,以“Xiaojin pills”和“thyroid nodules”

或“nodular goiter”为主题检索词进行检索。

1.4 文献筛选与数据提取

由两名研究者独立阅读文献题目和摘要,初步排除明显与研究目的不相关的非临床研究、综述和重复文献等,全文阅读剩余文献,判断是否符合纳入标准,如有不一致之处,讨论或通过咨询第三方确定。按照设计的表格对纳入研究提取数据,内容包括:①文献的基本信息,包括发表年份、作者;②研究对象的基本特征,包括试验组和对照组的病例数、性别、年龄和病程;③试验组和对照组的用药、用法用量、治疗疗程;④偏倚风险评价的关键因素;⑤临床有效率和评价指标的测量数据。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价标准

对纳入研究使用偏倚风险评估工具^[9]进行偏倚风险评价,评价内容有 7 项:①产生随机序列的方法(选择性偏倚);②隐藏分配随机序列(选择性偏倚);③工作者和受试者盲法实施(实施偏倚);④评价结果者盲法实施(测量偏倚);⑤研究结果的选择性报告(报告偏倚);⑥结果数据的完整性(失访偏倚);⑦其他偏倚来源。每一项内容均有“高风险(high)”、“不清楚(unclear)”、“低风险(low)”3 个等级。若研究明确提出随机序列的产生方法、说明隐藏分配和盲法的实施,研究结果数据完整,则评价为“低风险”;若研究仅提及随机分组,没有具体说明盲法和随机序列隐藏,无法获取其完整的研究实施方案,以及无法判断是否存在其他可能的偏倚,则评价为“不清楚”;若研究随机分组方法、隐藏随机序列不恰当,结果不完整和选择性报告数据,则评价为“高风险”。

1.6 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,二分类变量指标选择相对危险度(relative risk, RR)为效应分析统计量,连续性变量指标选择均数差(mean difference, MD)为效应分析统计量,各效应量均提供 95% 置信区间(confidence interval, CI)。采用 Q 检验分析各研究间的异质性,并用 I² 来表述异质性的程度。若各研究结果间的统计学异质性较小(P>0.10,且 I²<50%),则使用固定效应模型进行 Meta 分析;若存在异质性(P≤0.10,或 I²≥50%),通过分析异质性来源,排除临床异质性后采用随机效应模型分析。如果存在方法学或临床异质性,用分别删除单项研究进行敏感性分析或亚组分析来处理。当纳入一定数量的研究时,可使用漏斗图对潜在的发表偏倚进行分析。Meta 分析的检验水准设为 α=0.05^[9]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 101 篇,排除不相关和重复文献,临床小金丸治疗甲状腺结节的研究共有 22 篇,进一步阅读全文,排除个案研究以及不符合纳入标准的文献,共纳入 10 篇中文文献^[10~19],文献筛选流程见图 1。

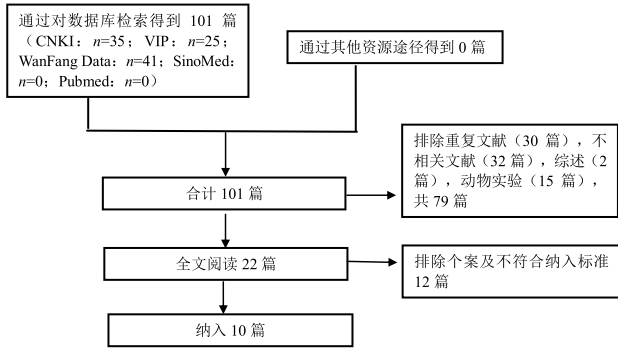


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 10 个 RCT, 包含患者 1 275 例, 其中试验组 675 例, 对照组 600 例。患者年龄为 5~78 岁, 其中最短病程为 20 d, 最长病程为 22 年。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

提及随机分组的研究有 7 项, 因此由产生随机

序列所导致的选择性偏倚评价为“不清楚”; 2 项研究^[10,14]是根据治疗方法不同分组, 1 项研究^[18]根据患者自愿分组的研究, 因此评价这 3 项研究为“高风险”。纳入研究没有说明实施盲法和隐藏随机序列, 所以未对工作者、受试者或评价结局者实施盲法而导致的实施偏倚和测量偏倚, 因不恰当隐藏随机序列而导致的选择性偏倚评价为“不清楚”。另外, 纳入研究无退出及失访等不完整数据和选择性报告结果情况, 因此失访偏倚与报告偏倚均评价为“低风险”。原始研究中没有说明是否有能引起研究具有高风险偏倚的其他问题, 故其他偏倚评价为“不清楚”。见表 2。纳入研究的方法学质量相对不高。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率 共纳入 10 项研究^[10~19]。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 相比对照组仅用左甲状腺素钠片而言, 小金丸试验组在治疗甲状腺结节方面可以明显提高临床总有效率, 两组的差异有统计学意义 [RR = 3.67, 95% CI (2.76, 4.86), P < 0.000 01], 见图 2。将纳入研究按照试验组干预措施、用药剂量、用药疗程不同进行亚组分析, 见表 3。

2.4.5 甲状腺激素指标

(1) TSH (mU · L⁻¹): 共纳入 3 项研究^[12~14]。研究结果间存在统计学异质性 (I² = 98%, P < 0.000 01), 随机效应模型 Meta 分析结果显示, 小金

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程	病例数 (E/C)	试验组措施	对照组措施	疗程 (月)	结局指标
杨芬 2014 ^[10]	34/146	20~78	-	88/92	小金丸(A)+左甲状腺素钠片、维生素 C 片	左甲状腺素钠片+维生素 C 片	2~3	①
康志强 2007 ^[11]	21/71	22~68	1~22 年	48/44	小金丸(B)	左旋甲状腺素片	3	①③
刘现栋 2014 ^[12]	28/77	21~64	4 个月~9 年	54/51	小金丸(A)+左旋甲状腺素片	左旋甲状腺素片	6	①②③
张燕 2016 ^[13]	-	23~62	-	21/21	小金丸(D)+左旋甲状腺素钠片	左旋甲状腺素钠片	3	①②
李士平 2014 ^[14]	23/67	21~75	-	60/30	小金丸(B)+左甲状腺素钠片	左甲状腺素钠片	3	①②③
芮毅军 2012 ^[15]	26/94	20~68	1 个月~3 年	60/60	小金丸(B)+甲状腺素片	甲状腺素片	3	①③
王丽琼 2014 ^[16]	35/65	22~70	7.5 个月~6.5 年	50/50	小金丸(A)+左旋甲状腺素片	左旋甲状腺素片	6	①③
曹挺 2010 ^[17]	44/68	24~61	3 个月~7 年	56/56	小金丸(A)+左旋甲状腺素片	左旋甲状腺素片	6	①③
陈正福 2012 ^[18]	64/122	5~38	-	114/72	小金丸(F)+左甲状腺素钠片	左甲状腺素钠片	6	①③
秦树光 2005 ^[19]	50/198	6~59	20 d~3 年	124/124	小金丸(G)+甲状腺片、复合维生素 B 片	甲状腺片、复合维生素 B 片	2~4	①

注: -, 未报道; E: 试验组; C: 对照组; 结局指标: ①临床总有效率, ②甲状腺激素水平, ③药品不良反应。A: 1.2~3 g, bid; B: 1.2 g, bid; D: 1.2~3 g, tid; F: 1.2~2.4 g; G: 0.6 g, bid。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	偏倚风险评价条目						
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
杨芬 2014 ^[10]	高风险	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
康志强 2007 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
刘现栋 2014 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
张燕 2016 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
李士平 2014 ^[14]	高风险	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
芮毅军 2012 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
王丽琼 2014 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
曹挺 2010 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
陈正福 2012 ^[18]	高风险	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
秦树光 2005 ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚

注:①选择性偏倚(随机序列生成);②选择性偏倚(随机序列隐藏);③实施偏倚;④测量偏倚;⑤失访偏倚;⑥报告偏倚;⑦其他偏倚。

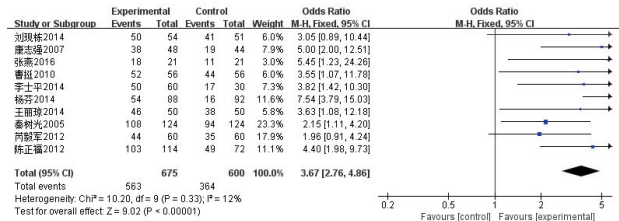


图2 临床总有效率的 Meta 分析

表3 不同亚组临床总有效率比较的 Meta 分析结果

亚组指标	研究数量	异质性检验	RR(95%CI)	P
单一用药	1	-	1.83 (1.27, 2.65)	0.001
联合西药(左甲状腺素钠片)	9	$P=0.0002$, $I^2=74%$	1.33 (1.16, 1.52)	<0.0001
每日总用量为1.2~2.4g	5	$P=0.09$, $I^2=51%$	1.32 (1.14, 1.52)	0.0001
每日总用量为2.4~9g	5	$P<0.00001$, $I^2=88%$	1.46 (1.10, 1.95)	0.010
用药疗程小于6个月	6	$P<0.00001$, $I^2=85%$	1.62 (1.19, 2.20)	0.002
用药疗程为6个月	4	$P=0.63$, $I^2=0%$	1.21 (1.12, 1.31)	<0.00001

丸联合西药治疗与西药治疗疗效相当,组间差异无统计学意义[$MD=-0.78, 95%CI(-2.78, 1.22), P=0.44$]。

(2) $FT_3(pg \cdot ml^{-1})$:共纳入3项研究^[12~14]。研究结果间存在统计学异质性($I^2=69%, P=0.04$),随机效应模型 Meta 分析结果显示,小金丸联合西药试验组与西药对照组疗效相当,组间差异无统计学意义[$MD=0.11, 95%CI(-0.12, 0.34), P=0.35$]。

2.4.6 药品不良反应发生情况 7项研究^[11~13, 15~18]提及了不良反应,出现的不良反应情况有皮疹瘙痒、颜面潮红、恶心呕吐、腹痛腹泻、肝功能损害、心悸、失眠等,试验组48例,对照组84例。1项研究^[14]提及无药品不良反应发生,2项研究^[10, 19]未提及药品不良反应。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组的药品不良反应发生率低于对照组,但差异无统计学意义[$RR=0.46, 95%CI(0.19, 1.07), P=0.07$],见图3。

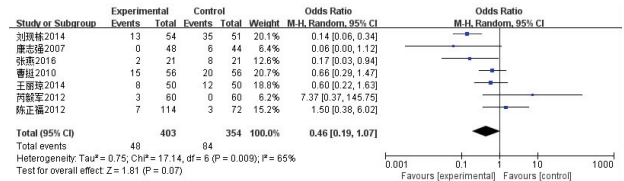


图3 药品不良反应发生率比较的 Meta 分析

2.5 敏感性分析

通过改变相关条件后再次进行敏感性 Meta 分析,用以论证 Meta 分析的可靠性结论。本研究通过分别删除单项研究之后进行敏感性分析,结果所示,删除任何一项研究,对临床总有效率指标合并效应量的影响不大,说明该指标的 Meta 分析结果较为稳健,见图4。

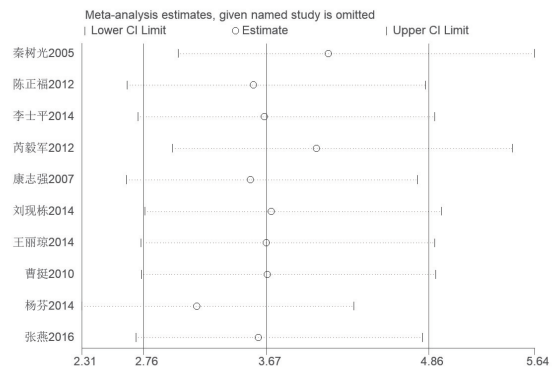


图4 临床总有效率的敏感性分析

3 讨论

小金丸具有软坚散结、化瘤消瘿的功效,临床试验研究表明小金丸能够抑制腺泡,通过散结消瘿,使结节由大变小、由硬变软,部分结节可彻底消失,可以抑制或缩小甲状腺结节生长,从而改善患者临床症状及体征^[20]。因此小金丸广泛运用于甲状腺结节治疗中,且本研究采用 Meta 分析方法验证了小金丸治疗甲状腺结节的临床有效性。

关于有效性,本研究结果表明,相比对照组仅用西药左甲状腺素钠片治疗,试验组治疗甲状腺结节可

以提高临床总有效率,且试验组不同的治疗措施、用药剂量、用药疗程的临床总有效率亚组分析结果表明,小金丸单独治疗组、联合西药治疗组、不同剂量亚组和不同用药疗程亚组均具有优于单纯西药对照组治疗的疗效,临床总有效率均高于西药对照组,且不同亚组的临床总有效率与西药对照组的差异均有统计学意义。

本研究在临床有效率分析时,研究结果间的统计学异质性较低,因此采用了固定效应模型来合并效应量,以减小其影响,结果较为稳定。亚组分析中显示存在较高的异质性,其中用药疗程小于6个月的亚组的异质性检验 $I^2 = 85\%$,而用药疗程等于6个月亚组的异质性检验 $I^2 = 0$,说明用药疗程在一定程度上是本研究异质性较高的一个因素。

关于安全性,纳入的7项研究提及药品不良反应,使用小金丸的试验组相比西药对照组发生的药品不良反应例数较低,临床表现为不同程度的皮疹、面部潮红、瘙痒、腹泻腹痛、恶心呕吐、胃部不适、失眠心悸等不适症状,与小金丸文献报道的药品不良反应相符合,小金丸组成成分中含有致敏物,如乳香、没药、枫香脂树脂类药材中含有半抗原,地龙、五灵脂等动物类药材含有大分子物质多肽、动物蛋白等,可以刺激机体产生抗体,引发皮肤过敏反应、胃肠、心血管系统不适等不良反应发生风险等^[21]。纳入研究虽未有严重的不良反应,但是安全性仍需进一步探讨,因此临床使用小金丸时,应加强其应用检测,防范不良反应发生风险。

同时本研究存在一些局限性:①纳入研究都仅提及随机分组,均没有详细描述具体的随机分组方法;②纳入研究没有提及采用盲法和是否实施隐藏分配,因此低偏倚风险、高质量的研究比例不高;③临床不同患者的个体差异和对药物的不同敏感性,也可能会使研究结果出现差异。以上因素的疏漏会造成研究的结论出现偏差,存在一定的偏倚风险。

综上所述,基于现有研究表明,小金丸联合西药左甲状腺素钠片治疗甲状腺结节能够提高临床总有效率,效果良好,虽然其不良反应发生例数少于西药对照组,但还没有确切的安全性结论。若想全面证实小金丸治疗甲状腺结节的临床疗效和安全性,需要大样本、高质量的临床随机双盲对照试验进一步验证;另一方面,在临床疗效观察研究中,进一步完善如结节直径大小、激素水平和疼痛缓解率等有显著临床指导意义的疗效评价指标,同时增加相关的中医证候信息,从而提供更有参考价值的可靠

证据来指导小金丸临床用药。

参 考 文 献

- 1 刘元君,黄菲,王旭. 良性甲状腺结节的中西医研究进展[J]. 临床与病理杂志,2015,35(3):444-448
- 2 岳仁荣. 甲状腺疾病病证结合治疗学[M]. 成都:四川科学技术出版社,2015:278
- 3 谷雨明,邵红雨,徐云生. 甲状腺结节的中西医研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(15):162-164
- 4 杨文笑,王玉洁,宋鲁成,等. 中医治疗甲状腺结节的临床研究进展[C]. 济南:中华中医药学会第6次中医药防治疼痛学术年会论文集,2015:399-403
- 5 李国辉,蔡新红,林晓成. 甲状腺肿中医治疗概况[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(9):209-210
- 6 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第11版. 北京:人民卫生出版社,2001:1129-1180
- 7 《中国甲状腺疾病诊治指南》中华医学会内分泌学会. 甲状腺功能亢进症[C]. 贵阳:贵州省医学会内科学分会2007年学术年会专题讲座及论文汇编,2007:50-53
- 8 白耀. 甲状腺病学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2004:179-238
- 9 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ,2011,343:d5928
- 10 杨芬. 小金丸联合左甲状腺素钠片治疗结节性甲状腺肿[J]. 中国实用医药,2014,9(2):150-151
- 11 康志强. 小金丸治疗结节性甲状腺肿疗效观察[J]. 中国误诊学杂志,2007,7(8):1744-1745
- 12 刘现栋. 小金丸治疗甲状腺结节临床研究[J]. 河南中医,2014,34(6):1189-1190
- 13 张燕,韩姣静. 小金丸对甲状腺功能正常甲状腺结节患者血清TSH水平及临床疗效研究[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(3):125-127
- 14 李士平. 甲状腺结节的诊断和治疗[J]. 医学信息,2014,27(9):123
- 15 芮毅军. 小金丸联合甲状腺素片治疗甲状腺良性结节的临床应用[J]. 临床医学,2012,32(7):119
- 16 王丽琼. 结节性甲状腺肿治疗的临床观察[J]. 中国卫生产业,2014,11(17):130-131
- 17 曹挺. 小金丸联合左旋甲状腺素片治疗结节性甲状腺肿的临床观察[J]. 航空航天医药,2010,21(11):2010-2011
- 18 陈正福,张洁,马丽,等. 左甲状腺素联合小金丸治疗单纯性甲状腺肿的临床观察[J]. 航空航天医学杂志,2012,23(5):551-552
- 19 秦树光,孔繁荣,杨宝良. 小金丸联合甲状腺素片治疗甲状腺肿的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(8):1018
- 20 姜双,杨卫国,张斌蓉. 甲状腺良性结节药物治疗的疗效评价[J]. 世界中医药,2017,12(S2):119
- 21 王英,邢建生. 药物不良反应46例分析[J]. 山西医药杂志,2015,44(13):1559-1560

(2019-07-15 收稿 2019-11-18 修回)