

# 芍药甘草汤治疗带状疱疹后遗神经痛的 Meta 分析\*

韩君<sup>1</sup>, 段翔译<sup>2</sup>

(1. 北京康仁堂药业有限公司 中药研究院, 北京 101301;

2. 中国人民武装警察部队 乌鲁木齐支队, 新疆 乌鲁木齐 830001)

**[摘要]** 为系统评价芍药甘草汤治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效和安全性, 使用计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、CNKI、Wanfang 和 VIP 等数据库, 收集芍药甘草汤治疗带状疱疹后遗神经痛的随机对照试验 (RCT), 检索时间从建库至 2023 年 05 月, 并采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。最终纳入了 8 项 RCT, 涉及 738 名患者。结果显示: 与对照组相比, 芍药甘草汤组临床有效率 [OR = 9.08, 95% CI (2.74, 30.04),  $P=0.0003$ ]、VAS 评分 [MD = -1.32, 95% CI (-1.88, -0.77),  $P<0.0001$ ] 及 PSQI 评分 [MD = -1.62, 95% CI (-1.97, -1.26),  $P<0.0001$ ] 均显著改善, 不良事件发生率显著降低 [OR = 0.36, 95% CI (0.2, 0.66),  $P=0.0008$ ]。可见, 芍药甘草汤可有效缓解带状疱疹后遗神经痛并提高睡眠质量。但鉴于纳入的研究和样本量有限, 研究设计质量也尚未随着中医药临床试验规范的发布而明显改善。后续应该实施更多的高质量、大样本的 RCT 以验证本结论。同时, 也需要强化临床试验规范的执行, 以进一步提高研究质量。

**[关键词]** 芍药甘草汤; 带状疱疹; 带状疱疹后遗神经痛; Meta 分析

**[中图分类号]** R752.1+2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5639 (2023) 06-0111-06

**DOI:** 10.14091/j.cnki.kmxyxb.2023.06.016

带状疱疹后遗神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是带状疱疹痊愈后数月至数年内持续出现的疼痛, 严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[2]</sup>指出, 带状疱疹后遗神经痛发生在 9.1% 的带状疱疹患者中, 发病率随着年龄的增加而增加。PHN 的产生与外周机制 (外周传入纤维的异位放电、神经元的交互混传、损伤神经元的兴奋作用) 和中枢机制 (损伤神经元的兴奋作用及功能的下降) 相关<sup>[3]</sup>。西医主要以内服药物为主, 辅以微创介入治疗, 疗效尚可, 但存在药物副作用大、疗程长等诸多问题<sup>[4]</sup>。

中医认为带状疱疹属中医“蛇串疮”“腰缠火丹”“蛇丹”的范畴<sup>[5]</sup>, 是一种出现在皮肤上呈带状分布的簇状水疱, 其病机主要为稽留毒邪应时而发, 并乘机循入经络, 瘀毒湿热夹杂, 顽固难祛, 进而伤及脉络, 使气血运行痹滞, 发为疼痛。而中医治疗则主要以理气解郁、泻火解毒、养血柔肝、平肝止痛为主<sup>[6]</sup>。芍药甘草汤出自东汉张仲景的《伤寒论》第 29 条<sup>[7]</sup>: “伤寒脉浮, 自出汗, 小便数, 心烦, 微恶寒, 脚挛急……若厥愈足温者, 更作芍药甘草汤与之, 其脚即伸”。芍药甘草汤由芍药和甘草组成, 具有敛阴柔筋止痛的作用<sup>[8]</sup>, 可益于 PHN 的治疗。其内含黄酮类、皂苷类生物碱类及多糖类、白芍总苷、甘草总苷<sup>[9]</sup>等成分, 具有抗炎镇痛和保护神经的作用<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明, 芍药甘草汤中芍药和甘草的配比为 2:1 或 3:1 时, 可显著改善大鼠痛阈, 具有明显的镇痛作用; 研究<sup>[12]</sup>指出, 带状疱疹后遗神经痛的疼痛程度与血清神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、P 物质 (substance P, SP) 有关; 陆星宇等<sup>[13]</sup>研究证实芍药甘草汤能够降低 PHN 患者 NPY、SP 水平, 从而降低疼痛。

Meta 分析是针对同一问题的多个独立随机对照试验结果的统计分析, 是评价性地回顾以往的研究结果的分析方法, 其有助于寻求规律, 获得可靠结论。目前多项临床观察研究表明, 芍药甘草汤治疗 PHN 具有良好的临床疗效<sup>[9-15]</sup>, 然而目前尚未发现对该方剂治疗 PHN 的 Meta 分析报道, 因此, 本文采用系统评价分析的方法评价芍药甘草汤治疗 PHN 的疗效和安全性, 为其临床应用提供证据支持。

\* [收稿日期] 2023-05-17

[作者简介] 韩君, 男, 黑龙江哈尔滨人, 北京康仁堂药业有限公司工程师, 硕士, 研究方向为生物信息学和多组学数据分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

本系统评审和荟萃分析是根据系统评审和元分析 (PRISMA) 声明进行报告的. 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、CNKI、Wanfang 和 VIP 数据库, 收集随机对照试验以评价芍药甘草汤治疗 PHN 的疗效, 检索时间从建库至 2023 年 5 月. 运用主题词加自由词进行检索, 英文检索以: (“Neuralgia, Postherpetic” [Mesh]) OR (Postherpetic Neuralgia [Title/Abstract]) AND (Shao-Yao-Gan-Cao-Tang [Title/Abstract]). 中文检索词包括: “芍药甘草汤” “postherpetic neuralgia” “带状疱疹后遗神经痛” “带状疱疹、后遗神经痛” “带状疱疹神经痛” “带状疱疹后遗症”.

### 1.2 文献筛选及数据提取

纳入的文章应该满足以下条件: 1) 研究设计为 RCT (随机对照试验); 2) 诊断标准符合 PHN; 3) 对照组接受安慰剂或常规治疗; 4) 研究报告至少一项疗效指标, 如临床有效率、VAS (Visual Analog Scale) 评分、PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) 评分等. 排除标准: 1) 病例报告、个案报道、综述、动物实验、社论、读者来信等; 2) 全文无法获得. 两位研究者独立筛选文献、提取资料并评估研究质量.

### 1.3 数据提取

两位参与者对以下数据进行单独提取: 1) 第一作者; 2) 出版时间; 3) 国家; 4) 样本量; 5) 干预措施; 6) 相关结局指标. 如果提取过程有争议, 将由第 3 位参与者来解决.

### 1.4 偏差风险

使用 Cochrane 干预措施系统审查手册中描述的评估工具对所纳入研究的质量进行评估; 所有研究都从以下 6 个方面被评估为低、不清楚或高风险偏倚: 1) 随机分配方法; 2) 分配方案隐藏; 3) 受试者、研究人员及结果评价采用盲法; 4) 结果数据不完整; 5) 选择性报告研究结果; 6) “其他”问题.

### 1.5 数据分析

采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析, 二分类变量采用比值比 (odds ratio, OR)、连续变量资料采用均差 (Mean Deviation, MD) 及其 95% 可信区间 (95% CI). 检验研究间异质性, 若无异质性 (Q 检验中,  $P$  值  $> 0.10$ ,  $I^2 < 50%$ ), 采用固定效应模型; 有异质性 (Q 检验中,  $P$  值  $\leq 0.10$ ,  $I^2 > 50%$ ), 则采用随机效应模型.

## 2 结果

### 2.1 检索结果及特点

检索流程如图 1 所示, 共检索到相关文献 80 篇, 使用 NoteExpress 软件去除重复后剩余文献 31 篇, 阅读题目及摘要后排除 9 篇, 剩余 22 篇, 然后通过阅读全文, 排除了 14 篇, 最终纳入 8 篇 RCT 文献<sup>[1,13-19]</sup> 进行 Meta 分析. 纳入的 8 篇文献的特点见表 1, 共 738 例患者, 其中芍药甘草汤组 413 例, 对照组 325 例. 采用偏倚风险评估工具评估纳入研究的方法学质量, 结果见图 2.

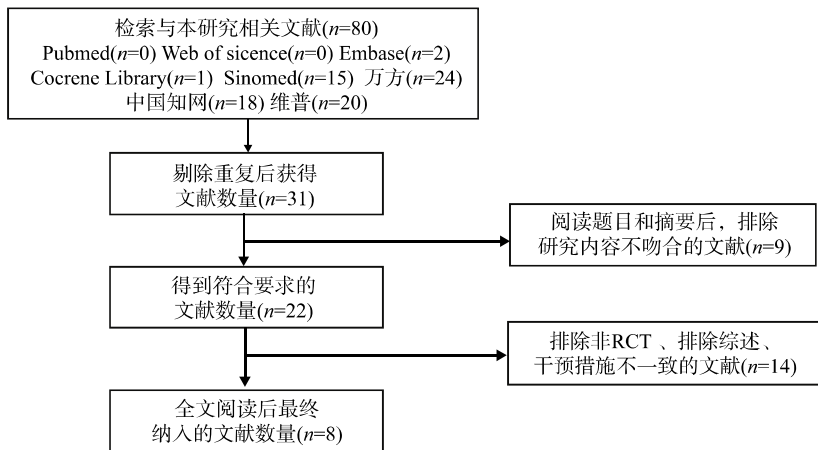


图 1 文章检索流程

表 1 纳入研究的基本特点

作者	年份	国家	样本量 (实验组/对照组)	年龄		干预措施		治疗 时间/d	结局指标
				试验组	对照组	实验组	对照组		
周银平 <sup>[1]</sup>	2021	中国	40/40	56.10 ± 2.40	56.20 ± 2.10	对照组基础上 + 芍药甘草汤 联合	西医常规治疗	28	②③④
陆星宇 <sup>[13]</sup>	2021	中国	47/47	55.57 ± 5.25	54.39 ± 5.12	芍药甘草汤 加减	多虑平片、甲 钴胺片及维生 素 B1 片	14	①②④
丁华 <sup>[14]</sup>	2001	中国	138/50	-	-	芍药甘草汤 加味	多虑平片 + 甲 氰咪呱片 + 维 生素 B1 片	20	①
韩韬 <sup>[15]</sup>	2022	中国	45/45	57.20 ± 5.50	56.60 ± 5.60	芍药甘草汤 加减	普米巴林胶囊 + 泛昔洛韦片	28	①②③
刘国峰 <sup>[16]</sup>	2015	中国	26/26	54.30 ± 2.40	56.30 ± 2.10	芍药甘草汤加 味治疗	维生素 B1 片、 甲钴胺片与多 虑平片	14	①②
沈海容 <sup>[17]</sup>	2015	中国	38/38	65.40 ± 5.60	62.50 ± 7.20	对照组基础上 + 芍药甘草汤	对照组给予甲 钴胺静脉滴联 合维生素 B1 口 服治疗	14	①②
王传光 <sup>[18]</sup>	2016	中国	43/43	58.21 ± 11.40	59.53 ± 10.30	对照组基础上 + 芍药甘草汤 加减	加巴喷丁胶囊 + 阿米替林片	21	①②④
肖卫棉 <sup>[19]</sup>	2013	中国	36/36	67.50 ± 8.05	68.20 ± 8.15	芍药甘草汤加 味治疗 + 双氯 芬酸钠	多虑平片、甲 钴胺片、维生 素 B1 片	14	①②④

注: ①临床疗效; ②VAS 评分; ③PSQI; ④不良反应。

## 2.2 风险评估

使用偏倚风险工具显示研究质量评估的详细信息, 仅 3 篇文献研究介绍了随机分配产生方式, 评价为低风险; 所有文献的研究均未提及分配隐藏, 对研究参与者及患者施盲、结果测量者施盲较差, 总体而言, 纳入的研究质量一般, 如图 2。

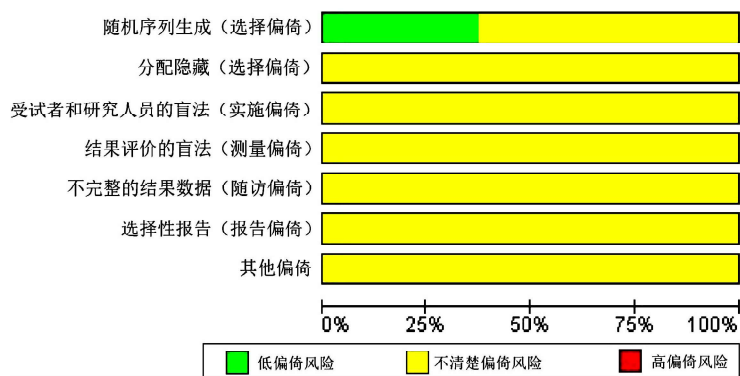


图 2 纳入文献质量风险评估

## 2.3 主要结局指标

### 2.3.1 临床有效率

7 项 RCT 报告了临床有效率, 共涉及患者 658 例, 其中, 试验组 373 例, 对照组 285 例。异质性检验:  $I^2 = 68\%$ ,  $P = 0.004$ , 采用随机效应模型。Meta 分析显示, 与对照组相比, 芍药甘草汤组临床有效率

显著提高 [OR = 9.08, 95% CI (2.74, 30.04), P = 0.0003,] (表2).

表2 临床有效率统计信息

研究组	试验组		对照组		权重/%	OR(95% CI)
	事件数	总样本量	事件数	总样本量		
丁华 2001	136	138	14	50	15.9	174.86(38.00,804.67)
刘国峰 2015	25	26	20	26	12.4	7.50(0.83,67.49)
沈海容 2015	35	38	29	38	16.6	3.62(0.90,14.63)
王传光 2016	42	43	32	43	12.9	14.44(1.77,117.68)
肖卫棉 2013	35	36	34	36	11.3	2.06(0.18,23.77)
陆星宇 2021	45	47	39	47	15.4	4.62(0.92,23.04)
韩韬 2022	43	45	36	45	15.5	5.38(1.09,26.49)
总计	361	373	204	285	100.0	9.08(2.74,30.04) <sup>①</sup>

注:①总体效应的检验:Z = 3.61(P = 0.0003).

### 2.3.2 VAS 评分

7项RCT报告了VAS评分,共涉及患者550例,其中,试验组275例,对照组275例.异质性检验: $I^2 = 94%$ ,  $P < 0.00001$ ,采用随机效应模型.Meta分析显示,与对照组相比,芍药甘草汤可显著改善VAS评分 [MD = -1.32, 95% CI (-1.88, -0.77),  $P < 0.0001$ ,] (表3).

表3 VAS评分统计信息

研究组	试验组			对照组			权重/%	MD(95% CI)
	平均值	标准差	总样本量	平均值	标准差	总样本量		
刘国峰 2015	1.32	0.46	26	2.84	1.25	26	13.8	-1.52(-2.03, -1.01)
周银平 2021	2.35	0.69	40	3.65	1.23	40	14.3	-1.30(-1.74, -0.86)
沈海容 2015	3.25	0.71	38	5.31	1.04	38	14.5	-2.06(-2.46, -1.66)
王传光 2016	3.28	1.06	43	4.98	0.34	43	14.8	-1.70(-2.03, -1.37)
肖卫棉 2013	1.45	1.19	36	2.34	1.98	36	12.2	-0.89(-1.64, -0.14)
陆星宇 2021	2.13	0.56	47	2.39	0.59	47	15.3	-0.26(-0.49, -0.03)
韩韬 2022	2.20	0.50	45	3.70	0.80	45	15.1	-1.50(-1.78, -1.22)
总计	-	-	275	-	-	275	100.0	-1.32(-1.88, -0.77) <sup>①</sup>

注:①总体效应的检验:Z = 4.68(P < 0.00001).

### 2.3.3 PSQI 评分

2项RCT报告了PSQI评分,共涉及患者170例,其中,试验组85例,对照组85例.异质性检验: $I^2 = 0%$ ,  $P = 0.82$ ,采用固定效应模型.Meta分析显示,与对照组相比,芍药甘草汤可显著改善PSQI评分 [MD = -1.62, 95% CI (-1.97, -1.26),  $P < 0.0001$ ,] (表4).

表4 PSQI评分统计信息

研究组	试验组			对照组			权重/%	MD(95% CI)
	均数	标准差	总样本量	均值	标准差	总样本量		
周银平 2021	3.62	1.24	40	5.19	1.19	40	43.3	-1.57(-2.10, -1.04)
韩韬 2022	3.55	1.05	45	5.20	1.20	45	56.7	-1.65(-2.12, -1.18)
总计	-	-	85	-	-	85	100.0	-1.62(-1.97, -1.26) <sup>①</sup>

注:①总体效应的检验:Z = 9.03(P < 0.00001).

### 2.3.4 不良事件

4项随机对照研究报告了不良事件发生率,共涉及患者332例,其中,试验组166例,对照组166例.异质性检验: $I^2 = 34%$ ,  $P = 0.21$ ,使用固定效应模型.Meta分析显示,与对照组相比,试验组不良事件发生率显著较低 [OR = 0.36, 95% CI (0.2, 0.66),  $P = 0.0008$ ,] (表5).

表 5 不良事件发生率统计信息

研究组	试验组		对照组		权重/%	OR(95% CI)
	事件数	总样本量	事件数	总样本量		
周银平 2021	6	40	5	40	11.3	1.24(0.34,4.43)
王传光 2016	8	43	20	43	43.1	0.26(0.10,0.70)
肖卫棉 2013	6	36	16	36	35.3	0.25(0.08,0.75)
陆星宇 2021	1	47	4	47	10.3	0.23(0.03,2.17)
总计	-	166	-	166	100.0	0.36(0.20,0.66) <sup>①</sup>

注:①总体效应的检验: $Z=3.35(P=0.0008)$ .

### 3 结论与讨论

本文系统评价结果显示芍药甘草汤可显著缓解带状疱疹后遗神经痛,改善患者的临床症状与睡眠质量,且安全性较高,值得临床推广应用.然而,由于纳入研究量与样本量有限,该结论的证据等级仍有待提高.所纳入研究中,只有3项研究记录了产生随机对照的方法,其余研究均未提及.同时,纳入分析的各项研究在盲法的设置方面均未提及.这可能是产生偏倚的来源之一,也是今后进行相关研究需要重视的地方.此外,各项研究间存在一定异质性,其原因也需要进一步探讨.因此,仍需开展更高质量的大样本随机对照试验以进一步确认芍药甘草汤对带状疱疹后遗神经痛的临床疗效,且需要深入研究其作用机制,以制定更加科学的治疗方案.

综上,本文的系统评价为芍药甘草汤治疗带状疱疹后遗神经痛的临床应用可行性提供了一定依据.但仍需高质量的临床研究以进一步确证其疗效,深入阐明其作用机制,为其规范化发展及临床治疗方案的制定奠定理论基础.

尽管仍需高质量、大样本量临床研究的进一步证实,但初步研究结果显示芍药甘草汤对带状疱疹后遗神经痛具有较好的临床应用前景.总之,此次系统评价证实芍药甘草汤可有效改善带状疱疹后遗神经痛患者临床症状,提高其生活质量.

《中医药与中西医结合临床研究方法指南》对RCT研究设计要点进行了阐述.但通过对纳入文献的分析发现,研究设计质量并未随着相关中医药临床试验规范的发布得到明显的改善.因此,应着重加强对相关规范的执行.而执行的主体不限于研究人员,还包括药品监督管理机构和项目验收者.只有当这些规范从注册到国家部门验收各个环节得到执行与落地,才能使中医药临床试验得到提升.

### [参考文献]

- [1] 周银平. 芍药甘草汤治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效及其安全性 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14 (15): 127-129.
- [2] WINTHROP K L, CURTIS J R, LINDSEY S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy [J]. Arthritis & Rheumatology, 2017, 69 (10): 1960-1968.
- [3] 姜群群, 蔡春霞, 刘卫兵. 带状疱疹后遗神经痛的中西医研究进展 [J]. 中医临床研究, 2018, 10 (2): 135-140.
- [4] 刘盈君, 张全爱, 吴媛媛, 等. 电针治疗带状疱疹后遗神经痛临床疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37 (12): 2472-2480.
- [5] 胡梦婷, 葛逊, 李佩芳. 循经刺结合穴位注射治疗带状疱疹后遗神经痛的临床研究 [J]. 针灸临床杂志, 2022, 38 (7): 10-15.
- [6] 余木华. 芍药甘草汤联合瓜蒌散加减治疗带状疱疹 49 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28 (5): 94-96.
- [7] 汤春花, 梁凤友, 林碧珊, 等. 古代经典名方芍药甘草汤基准样品的制备工艺研究 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38 (5): 70-75.
- [8] 陈俊霖, 叶小霞, 李东海. 从三阳病论治带状疱疹体会 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27 (4): 120-121.
- [9] 高崇凯, 吴雁, 王勇, 等. 白芍总苷粉针剂的抗炎、镇痛作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13 (3): 163-165.
- [10] 鲍斌, 赵咏麟, 王辉俊, 等. 芍药甘草汤化学成分、药动学及药效学研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36 (4): 98-105.

- [11] 何伟波. 芍药甘草汤缓急止痛作用机制研究的探讨 [J]. 北方药学, 2013, 10 (6): 101.
- [12] 张二力, 杨雪芹, 高霞, 等. 自拟中药疱疹止痛灵治疗中老年带状疱疹后遗神经痛的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (24): 7099-7100.
- [13] 陆星宇, 任雁威, 杨雪, 等. 芍药甘草汤加减治疗带状疱疹后遗神经痛对患者疼痛及血清 NPY、SP 水平的影响 [J]. 海南医学, 2021, 32 (1): 31-34.
- [14] 丁华. 芍药甘草汤加味治疗带状疱疹后遗神经痛 138 例 [J]. 新疆中医药, 2001, 19 (1): 23-24.
- [15] 韩韬. 芍药甘草汤加减治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察 [J]. 中国保健营养, 2022, 32 (9): 148-150.
- [16] 刘国峰, 郭清, 包丽岩, 等. 芍药甘草汤治疗带状疱疹神经痛后遗症临床观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2 (3): 517-518.
- [17] 沈海容. 中药内服外敷联合甲钴胺注射液治疗带状疱疹后遗神经痛疗效观察 [J]. 新中医, 2015, 47 (4): 220-221.
- [18] 王传光, 张娟, 陈礼平, 等. 加味芍药甘草汤对神经病理性疼痛伴抑郁患者的效果观察 [J]. 中国现代医生, 2016, 54 (31): 114-118.
- [19] 肖卫棉, 何翠英. 芍药甘草汤加味治疗带状疱疹后遗神经痛疗效观察 [J]. 新中医, 2013, 45 (7): 76-77.

### Meta-analysis of Shaoyao Gancao Decoction in the Treatment of Postherpetic Neuralgia

HAN Jun<sup>1</sup>, DUAN Xiangyi<sup>2</sup>

(1. Chinese Medicine Research Institute of Beijing Tcmages Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing, China 101301;

2. Urumqi Detachment of the Chinese Armed Police Force, Urumqi, Xinjiang, China 830001)

**Abstract:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Shaoyao-Gancao Decoction in the treatment of postherpetic neuralgia. Computerized searches were conducted in PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, and VIP databases to collect randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of postherpetic neuralgia with Shaoyao-Gancao Decoction. The retrieval period ranged from the establishment of the databases to May 2023. Meta-analysis was conducted using RevMan5.3 software. A total of 8 RCTs involving 738 patients were finally included. The results of the meta-analysis showed that compared with the control group, the clinical effective rate [ $OR = 9.08$ , 95% CI (2.74, 30.04),  $P = 0.0003$ ], VAS score [ $MD = -1.32$ , 95% CI (-1.88, -0.77),  $P < 0.0001$ ], and PSQI score [ $MD = -1.62$ , 95% CI (-1.97, -1.26),  $P < 0.0001$ ] in the Shaoyao Gancao decoction group were significantly improved, accompanied by the significant reduction in the incidence of adverse events [ $OR = 0.36$ , 95% CI (0.2, 0.66),  $P = 0.0008$ ]. Shaoyao-Gancao Decoction can effectively alleviate postherpetic neuralgia and improve sleep quality. However, considering the limited research and sample size included, and the research design quality has not significantly improved with the publication of traditional Chinese medicine clinical trial norms, more high-quality, large-sample RCTs should be implemented to verify these conclusions. The implementation of clinical trial norms needs to be strengthened to further improve the quality of research.

**Key words:** Shaoyao Gancao decoction; herpes zoster; postherpetic neuralgia; meta-analysis

(责任编辑: 陈伟超)