

基于 GRADE 评级对活血利水类中药复方治疗全膝关节置换术后膝关节肿痛的 Meta 分析

孟 涛,韩金昌,李付元,刘 鹏,刘爱峰,王 平,符碧峰,刘世琰

(天津中医药大学第一附属医院骨伤科/国家中医针灸临床医学研究中心/

国家中医药管理局区域中医骨伤科诊疗中心,天津 300381)

摘要:目的 通过 Meta 分析的方法归纳合并结局指标,系统评价口服活血利水类中药复方对全膝关节置换(TKA)术后膝关节肿胀、疼痛的临床疗效,并对相关证据进行质量等级评价,旨在为临床提供更有力的循证依据。**方法** 检索建库至 2021 年 12 月数据库(中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science)中活血利水类中药复方治疗 TKA 术后膝关节肿胀、疼痛的随机对照试验(RCTs),提取筛选出的文献数据,采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对文献进行质量评价,采用 ReviewManager5.4 软件对膝关节肿胀度进行 Meta 分析,对结局指标以漏斗图表示发表偏倚,按照 GRADE 标准对结局指标进行证据质量评价。**结果** 共纳入病例 632 例,其中治疗组共纳入 324 例,对照组共纳入 308 例。Meta 分析结果显示,与对照组比较,治疗组在降低 VAS 评分[SMD=-1.13,95%CI(-1.60,-0.67), $P<0.000\ 01$]、降低膝关节肿胀度[SMD=-0.62,95%CI(-1.05,-0.20), $P=0.004$]方面具有优势。上述 2 项结局指标发表偏倚结果提示,VAS 评分和膝关节肿胀度的纳入文献可能存在潜在的发表偏倚。**结论** 口服活血利水类中药复方治疗 TKA 术后肿胀、疼痛有明显临床疗效。

关键词:全膝关节置换;中药;肿胀;疼痛

中图分类号:R274.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.09.022

文章编号:1006-1959(2023)09-0109-08

Meta-analysis of Traditional Chinese Medicine Compound for Huoxue Lishui Chinese Herbal Compound in the Treatment of Knee Joint Swelling and Pain After Total Knee Arthroplasty Based on GRADE Rating

MENG Tao,HAN Jin-chang,LI Fu-yuan,LIU Peng,LIU Ai-feng,WANG Ping,FU Bi-feng,LIU Shi-long

(Department of Orthopedics and Traumatology,First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/

National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion/ Regional Orthopaedics and Traumatology

Diagnosis and Treatment Center,National Administration of Traditional Chinese Medicine,Tianjin 300381,China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy of Chinese medicine compound for huoxue lishui chinese herbal compound in the treatment of knee joint swelling and pain after total knee arthroplasty (TKA) by summarizing the combined outcome indicators through Meta-analysis, and to evaluate the quality grade of relevant evidence, aiming to provide a more powerful evidence-based basis for clinical practice.**Methods** The randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of knee joint swelling and pain after TKA by traditional Chinese medicine compounds for promoting blood circulation and diuresis in the database (China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, VIP, China Biomedical Literature Database, PubMed, EMbase, Cochrane Library, Web of Science) from the establishment of the database to December 2021 were retrieved. The selected literature data were extracted and the quality of the literature was evaluated by Cochrane bias risk assessment tool. Meta-analysis of knee joint swelling was performed using ReviewManager 5.4 software. Funnel plot was used to represent publication bias. The quality of evidence was evaluated according to GRADE criteria.**Results** A total of 632 cases were included, including 324 cases in the treatment group and 308 cases in the control group. The results of Meta-analysis showed that compared with the control group, the treatment group had advantages in reducing VAS score [SMD=-1.13,95% CI (-1.60,-0.67), $P<0.000\ 01$] and reducing knee joint swelling [SMD=-0.62,95% CI (-1.05,-0.20), $P=0.004$]. The publication bias results of the above two outcome indicators suggest that there may be potential publication bias in the included literature of VAS score and knee swelling.**Conclusion** Oral Huoxue Lishui Chinese medicine compound has obvious clinical effect in the treatment of swelling and pain after TKA.

Key words:Total knee arthroplasty;Huoxue Lishui Chinese medicine compound;Swelling;Pain

基金项目:1.天津市教科科研计划项目(编号:2019KJ064);2.王平劳模创新工作室(津教工[2016]3号);3.天津市名中医传承工作室建设项目(编号:881022)

作者简介:孟涛(1984.4-),男,陕西西安人,硕士,主治医师,主要从事脊柱脊髓损伤、骨与关节疾病防治研究

通讯作者:刘世琰(1974.4-),男,山西太原人,硕士,副主任医师,主要从事骨与关节疾病防治研究

全膝关节表面置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 是目前临床治疗终末期膝关节关节炎的金标准^[1], 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)认为对其其他干预措施疗效均不明显的重度骨关节炎患者推荐行人工关节置换术^[2]。行 TKA 手术的患者常常因为术后关节疼痛、肿胀等各种原因而减少关节运动, 术后膝关节疼痛不仅影响手术质量、患者满意度, 还影响患者膝关节功能康复以及生活质量。目前, 西医改善 TKA 术后肿胀、疼痛多以加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 为主^[3]。ERAS 可以降低手术创伤的应激反应、减少并发症、提高手术安全性和患者满意度, 从而达到加速康复的目的。中医在治疗 TKA 术后疼痛肿胀方面积累了丰富的经验, 血不利则为水, 瘀血痹阻经脉, 水津外溢是本病的主要病因病机, 活血利水是治疗本病的基本法则^[4]。中药复方作为中医临床治疗的主要手段, 可针对多种病机, 同时治疗^[5]。常见的复方剂型主要包括传统剂型(汤、丸、散等)和现代剂型(颗粒剂、片剂、胶囊剂等)。已有多项研究报道了活血利水类中药复方治疗 TKA 术后疼痛肿胀, 但各研究样本量较小, 所得结论不一致, 临床参考价值偏低。因此, 本研究采用 Meta 分析的方法系统评价了口服活血利水类中药复方治疗 TKA 术后膝关节疼痛肿胀的疗效, 以期临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 根据 Cochrane 系统评价的 PICOS 原则来制定纳入标准: ①研究对象 (participation): 患者为全膝关节置换术后膝关节肿胀、疼痛; ②治疗组 (intervention): 术后干预以中药复方口服, 干预措施为活血利水类中药复方及中药复方联合对照组; ③对照组 (control): 常规西医对症干预、不包括口服活血利水类中药复方的中医药干预, 如针刺、艾灸、中药穴位敷贴、功能锻炼等; ④结局指标 (outcome): 视觉疼痛模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分, 膝关节肿胀度 (swelling degree of knee joint); ⑤研究类型 (study): RCT, 无论盲法采用与否。

1.1.2 排除标准 ①内容重复的文献及有相似数据的文献; ②非随机对照试验文献 (综述、Meta 分析、会议报道、个案报道、专家经验及基础实验); ③动物实验; ④研究设计为自身交叉对照试验、无对照的临床试验等非 RCT; ⑤相关结局指标未提供完整; ⑥原

文数据无法获取或不完整数据; ⑦存在其他混杂因素无法比较。

1.2 文献检索与数据管理 计算机检索中文数据库 CNKI、万方、VIP、CBM, 英文数据库 PubMed、EM-base、Cochrane Library、Web of Science。中文检索词为: 全膝关节表面置换、膝关节置换、方、剂、汤、片、丸、散、胶囊、颗粒、冲剂、口服液、随机、随机对照等。英文检索词为: total knee arthroplasty, tablet, pill, powder, capsule, granule, oral liquid, randomized, random allocation, randomized control, RCT 等。检索时间为各个数据库从建库至 2021 年 12 月, 由 2 名经过培训的文献筛选员根据拟定的纳入和排除标准, 阅读文献题目及摘要进行初筛, 若存在争议则通过讨论或第 3 方仲裁解决, 然后把各数据库检索到的文献分别导入 NoteExpress 软件中排除重复文献, 对查重获得的文献进行全文阅读, 利用 Excel 表格提取合格文献的数据信息, 提取的资料包括方法学、研究对象的基本特征、干预措施、结局指标等; 如资料不全则与原文作者联系。

1.3 偏倚风险评价 对于符合纳入标准的文献, 2 名研究员采用 Cochrane 系统评价手册进行质量评估, 使用“偏倚风险评估”工具里的 7 个项目: 随机分配序列生成方法、分配隐藏、对受试者和研究者施盲、对结局评估员施盲、结局数据完整性、选择性报告和其他偏倚, 对每一项纳入文献做出“低风险 (low risk)”“高风险 (high risk)”“不清楚风险 (unclear risk)”的判断, 出现分歧则由第 3 位研究人员参与讨论并协商决定, 最终生成偏倚风险图。

1.4 证据质量 等级评估用 GRADE 评价方式评价结局指标。在 GRADE 系统中会降低证据质量的 5 个因素: 偏倚风险、不一致性、不精确性、间接性及发表偏倚。分别对上述 5 个因素利用 GRADEprofiler 软件进行评价, 将证据等级分为 4 个级别: 高、中、低、极低, 等级的高低表示证据的强弱。

1.5 统计学方法 运用 ReviewManager5.4 软件行分析。对于连续性变量使用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 作为合并统计量。若 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 认为各研究之间不存在明显的统计学异质性, 采用固定效应模型合并数据; 若 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 认为各研究之间存在明显的异质性, 采用随机效应模型, 并进行敏感性分析, 探讨产生异质性可能的原因。通

过对结局指标绘制漏斗图,进行发表偏倚检测,根据漏斗图的对称程度分析发表偏倚情况。

2 结果

2.1 检索流程 初筛共检索出 6971 篇文献,经严格筛选、剔除等,最终纳入 9 篇^[6-14]符合此次标准的研究,均为中文文献。具体文献检索流程严格按照 PRISMA 文献纳入流程图绘制,见图 1。

2.2 纳入研究临床特征

2.2.1 研究对象 本研究病例有 632 例,治疗组 324 例,对照组 308 例。所有纳入的 9 篇文章中,7 篇^[6,7,9,10,12-14]文献对受试者有明确的纳入以及排除标准,1 篇^[8]仅提及排除标准,1 篇^[11]未提及任何与纳入标准、排除标准相关的内容。其中有 8 项^[6,7,9-14]研究描述了治疗组与对照组基线资料(性别、年龄、病程)且可比较($P>0.05$)。剩余 1 项^[8]研究基线可比未提。具体文献的临床特征情况见表 1。

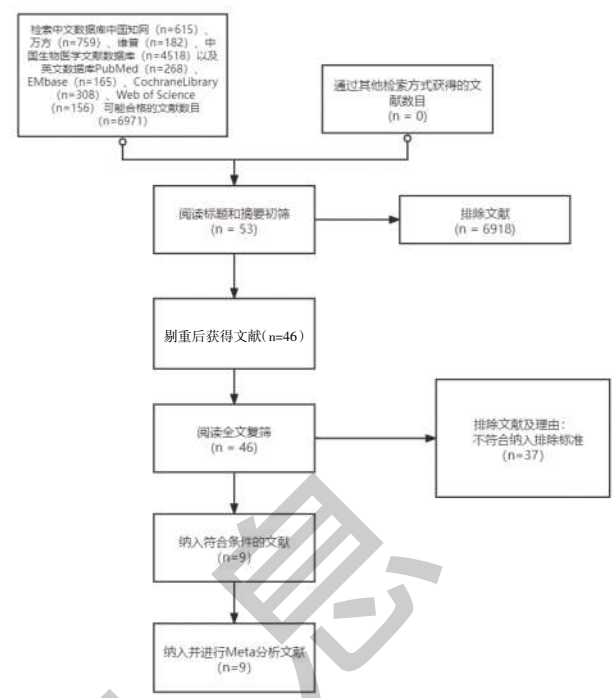


图 1 文献检索及纳入流程图

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者及年份	随机方法	n(男/女)		年龄(岁)	
		T	C	T	C
周 凯 2015 ^[6]	仅提及随机	20(6/14)	20(7/13)	68.3	65.8
王勇刚 2016 ^[7]	仅提及随机	43(NI/NI)	43(NI/NI)	67.2±13.5	67.2±13.5
张志权 2018 ^[8]	随机数字表法	45(25/20)	30(14/16)	63.5±4.8	66.5±4.8
张德生 2018 ^[9]	仅提及随机	19(10/9)	19(11/8)	71	71
彭弗里曼 2018 ^[10]	随机数字表法	39(15/24)	39(14/25)	70.56±7.45	69.83±5.12
詹 洋 2019 ^[11]	仅提及随机	30(15/15)	30(14/16)	72.56±5.05	71.69±6.72
林妙阔 2020 ^[12]	随机数字表法	30(11/19)	30(9/21)	67.06±3.96	66.53±3.54
张春啸 2021 ^[13]	随机数字表法	46(17/29)	46(18/28)	70.03±3.08	69.92±3.11
黄思聪 2021 ^[14]	随机数字表法	60(23/37)	60(25/35)	64.11±7.38	63.75±7.64

第一作者及年份	干预措施		疗程(d)	结局指标
	T	C		
周 凯 2015 ^[6]	补阳还五汤+常规消肿止痛+功能锻炼	常规消肿止痛+功能锻炼	7	①②
王勇刚 2016 ^[7]	自拟肿痛消方+功能锻炼	甘露醇+低分子肝素钙+功能锻炼	10	①②
张志权 2018 ^[8]	桂枝茯苓丸+低分子肝素钙	低分子肝素钙	7	①②
张德生 2018 ^[9]	益气运脾汤药+基础治疗(西药+功能锻炼)	基础治疗(西药+功能锻炼)	7	①②
彭弗里曼 2018 ^[10]	自拟毛冬青汤+西药	西药	7	①②
詹 洋 2019 ^[11]	丹七牛仁八珍汤+常规治疗(西药+功能锻炼)	常规治疗(西药+功能锻炼)	42	①②
林妙阔 2020 ^[12]	四物镇痛汤+洛索洛芬+主动锻	洛索洛芬+主动锻	14	①②
张春啸 2021 ^[13]	丹参活血汤+中频电疗	中频电疗	7	①②
黄思聪 2021 ^[14]	益气活血中药+运动疗法	运动疗法	30	①②

注:T:治疗组;C:对照组;①VAS 评分;②膝关节肿胀度;NI 表示不清楚

2.2.2 干预措施 纳入研究中,治疗组干预措施为口服活血利水类中药复方联合对照组(西药、功能锻炼、电疗等)的一种或多种治疗方法。其中有 4 项^[7,8,12,14]研究干预措施为活血利水中药复方+功能锻炼+常规西药治疗,有 2 项^[10,11]研究干预措施为活血利水中药复方+功能锻炼治疗,有 2 项^[6,13]研究干预措施为活血利水中药复方+常规西药治疗,有 1 项^[9]研究干预措施为活血利水中药复方+中频电疗治疗。对纳入文献的中药复方进行中药频次分析,发现治疗组使用的活血利水中药复方组成不完全统一,但是总体以活血化瘀,利水消肿为治疗基本大法,配合益气养血、理气疏肝止痛等治法,见表 2、图 2。

2.2.3 纳入研究质量评价 使用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 9 篇^[6-14]文献方法质量学进行评价,在随机分配序列生成方面,有 5 项^[6,9,10,12,13]研究采用随机数字表法,有 4 项^[7,8,11,14]研究仅提到“随机”二字。在分配隐藏及盲法方面,9 项^[6-14]研究均未提及分配隐藏或盲法的实施。在结果数据完整性方面,有 1 项^[14]研究对结局数据的缺失及其原因进行了报告,有 1 项^[8]研究未报告结局数据的缺失,其余 7 项^[6,7,9-13]研究结局数据未缺失,但未进行报告。在选择性报告方面,所纳入的 9 项^[6-14]研究均报告了试验的结局指标,体现完整性。在其他偏倚方面,所有纳入的文献均未提及。纳入文献的质量评价结果见图 3。

表 2 纳入研究中成药主要药物组成

第一作者及年份	主要药物组成
周 凯 2015 ^[6]	补阳还五汤:生黄芪 30 g、当归尾 10 g、赤芍 15 g、地龙 15 g、川芎 10 g、红花 10 g、桃仁 15 g
王勇刚 2016 ^[7]	自拟肿痛消方:桃仁 12 g、红花 12 g、茯苓 12 g、当归 10 g、赤芍 10 g、川芎 10 g、延胡索 10 g、白术 10 g、桂枝 10 g、泽泻 10 g、甘草 6 g
张志权 2018 ^[8]	桂枝茯苓丸:桂枝 5 g、白芍 20 g、茯苓 30 g、桃仁 10 g、川牛膝 20 g、牡丹皮 15 g、生地黄 20 g
张德生 2018 ^[9]	益气运脾法方药:甘遂(捣为散醋制)0.5 g、京大戟(醋制)1.5 g、人参 12 g、白术 10 g、茯苓 20 g、猪苓 30 g、炒薏苡仁 30 g、水蛭 5 g、赤芍 15 g、川芎 10 g、桂枝 10 g、大枣劈开 20 枚
彭弗里曼 2018 ^[10]	自拟毛冬青汤:毛冬青 30 g、川芎 10 g、赤芍 15 g、当归 15 g、牛膝 15 g、延胡索 15 g、虎杖 20 g、土鳖虫 10 g、地龙 10 g、防己 10 g、泽泻 15 g、木香 10 g、甘草 10 g
詹 洋 2019 ^[11]	丹七牛仁八珍汤:丹参 15 g、三七 4 g、牛膝 9 g、薏苡仁 15 g、熟地黄 18 g、当归 15 g、白芍 12 g、川芎 10 g、党参 20 g、茯苓 20 g、白术 12 g、炙甘草 6 g
林妙阔 2020 ^[12]	四物镇痛汤:当归 6 g、生地 18 g、赤芍 10 g、川芎 6 g、生黄芪 15 g、怀牛膝 12 g、怀山药 20 g、续断 10 g、地鳖虫 5 g、骨碎补 12 g、没药 6 g、桃仁 6 g、甘草 3 g
张春啸 2021 ^[13]	丹参活血汤:丹参 30 g、金银花 30 g、赤芍 30 g、当归 30 g、木瓜 12 g、川牛膝 12 g、泽泻 12 g、漏芦 12 g、防己 10 g、川芎 10 g、延胡索 10 g、红花 10 g
黄思聪 2021 ^[14]	中药益气活血方:黄芪 20 g、党参 15 g、川芎 15 g、当归 5 g、木香 10 g、三七 10 g、桃仁 10 g、赤芍 15 g、丹参 10 g、炙甘草 10 g

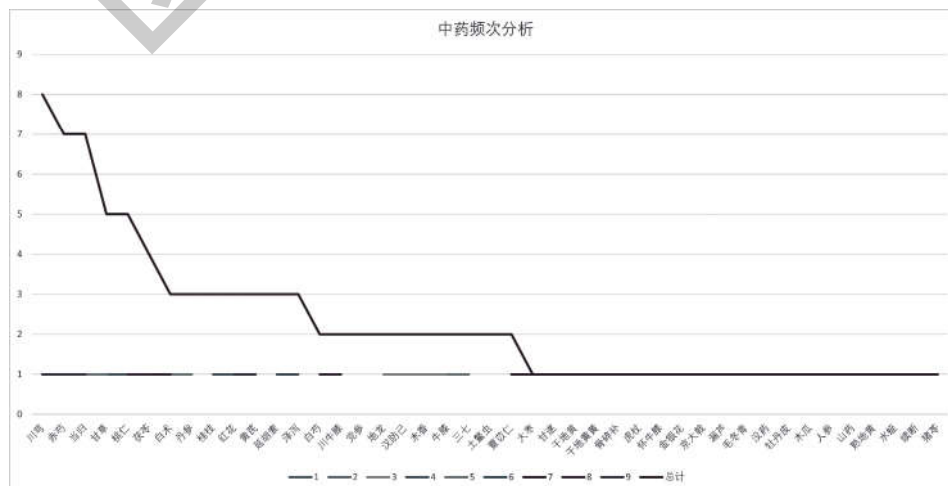


图 2 纳入文献的中药频次分析

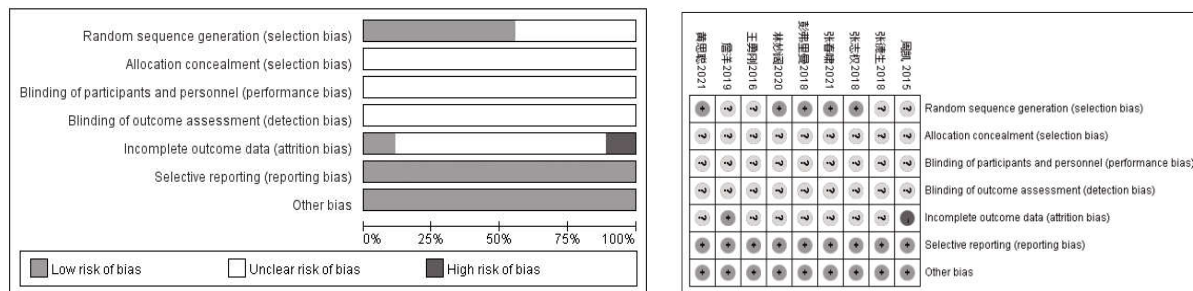


图 3 文献的质量评价结果

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 VAS 评分 纳入研究中有 2 项研究^[9,12]分别测量了患者静息状态与活动状态时的 VAS 评分,通过运用亚组数据合并公式将两种状态的数据进行合并,使用合并后的数据进行 Meta 分析。纳入的 9 项^[6-14]研究均依照疗程选择终点值进行 Meta 分析。异质性分析结果显示: $P<0.000\ 01$ 、 $I^2=86\%$,各项研究结果之间存在一定的异质性,故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,加用活血利水类药物能更好改善 VAS 评分,并且差异有统计学意义

[$SMD=-1.13$, $95\% CI(-1.60, -0.67)$, $P<0.000\ 01$],见图 4。由于 VAS 评分的异质性较高,采用逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析,以明确结论的稳定性。结果显示,逐一剔除每一项研究后重新进行 Meta 分析,发现剔除张志权的研究时, $I^2=65\%$,相较于剔除其余研究, I^2 明显减小,见图 5。为了进一步明确 VAS 评分的异质性来源,对 VAS 评分进行亚组分析,以干预时间、样本量、发表年份作为因子进行分析,见表 3。可以看出,引起本研究高异质性来源可能是样本量。

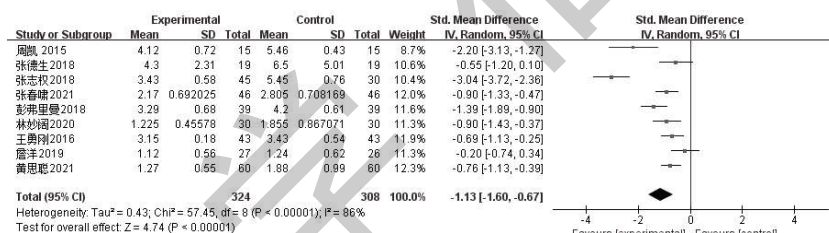


图 4 纳入研究 VAS 评分的 Meta 分析

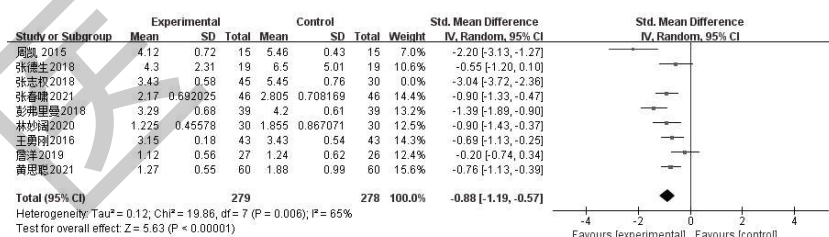


图 5 VAS 评分的敏感性分析

表 3 VAS 评分的亚组分析

亚组	分组	文献数目	n	SMD	95%CI	I ² (%)	Z	P(effect)
结局指标测量时间	≤7 d	5	313	-1.59	(-2.40, -0.77)	57.2	3.82	<0.0001
	8~14 d	2	146	-0.77	(-1.11, -0.44)		4.49	<0.000 01
	>14 d	2	173	-0.51	(-1.06, 0.03)		1.87	0.06
样本量	≤80 例	6	334	-1.35	(-2.15, -0.55)	45.0	3.32	0.0009
	>80 例	3	298	-0.78	(-1.02, -0.54)		6.48	<0.000 01
发表年份	2019 年及之后	4	325	-0.51	(-0.66, -0.35)	68.8	6.47	<0.000 01
	2019 年之前	5	307	-0.78	(-0.90, -0.65)		11.99	<0.000 01

2.3.2 膝关节肿胀度 纳入研究中有3项^[7,11,12]研究存在膝关节肿胀度的亚组测量结果,见表4,故先运用亚组数据合并公式将亚组合并,随后进行Meta分析。纳入的9项^[6-14]研究均依照疗程选择终点值进行Meta分析。异质性分析结果显示: $P<0.000\ 01$ 、 $I^2=85\%$,各项研究结果之间存在一定的异质性,故采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,加用活血利水类中药能更好改善膝关节肿胀度,并且差异具有统计学意义 $[SMD=-0.62, 95\% CI(-1.05, -0.20), P=0.004]$,见图6。由于膝关节肿胀度的异质性较高,采用逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析,以明确结论的稳定性。结果显示,逐一剔除每一项研究

后重新进行Meta分析,未发现 P 、 P 值等有明显改变。为了进一步明确膝关节肿胀度的异质性来源,对膝关节肿胀度进行亚组分析,以干预时间、样本量、发表年份作为因子进行分析,见表5。可以看出,引起本研究高异质性来源可能是样本量与发表年份。

2.3.3 发表偏倚分析 针对VAS评分和膝关节肿胀度2个结局指标制作漏斗图^[15],VAS评分的漏斗图显示纳入研究左右侧不完全对称,考虑可能存在一定的发表偏倚,见图7。膝关节肿胀度的漏斗图显示纳入研究左右侧不完全对称,同样考虑可能存在一定的发表偏倚,见图8。

表4 膝关节肿胀度的基本信息

第一作者及年份	肿胀度测量标准	肿胀度评估标准
周凯 2015 ^[6]	髌骨中点	测量髌骨中点周径与健侧对应部位的周径差值
王勇刚 2016 ^[7]	髌骨上缘 10 cm、髌骨下缘 10 cm	肿胀度=术后周长-术前周长,每日测量2次,求2次测量的平均值
张志权 2018 ^[8]	膝关节髌上缘 10 cm 处	比较术前、术后用药后肿胀数值
张德生 2018 ^[9]	小腿肿胀程度(腓肠肌最粗位置)、 膝关节周径(髌骨上极)	计算术后与术前周径的差值,即缩小值
彭弗里曼 2018 ^[10]	髌骨最高点	比较术后第1天与疗程结束当天的膝关节周径值
詹洋 2019 ^[11]	髌骨上3寸(3寸约为10 cm)	比较患肢与健侧同部位周径,以患、健侧两数值差值的均数作为平均肿胀度
林妙阔 2020 ^[12]	髌上缘上10 cm、髌下缘下10 cm	比较患肢术后第1天与疗程结束当天两部位的周径值
张春啸 2021 ^[13]	肿胀以皮肤皱纹变浅或消失、 皮肤温度升高、出现水泡为准	对患肢肿胀度进行评估,0~3分,分数越高,肿胀度越高
黄思聪 2021 ^[14]	髌骨下缘 10 cm	比较患肢术前与疗程结束当天膝关节周径值

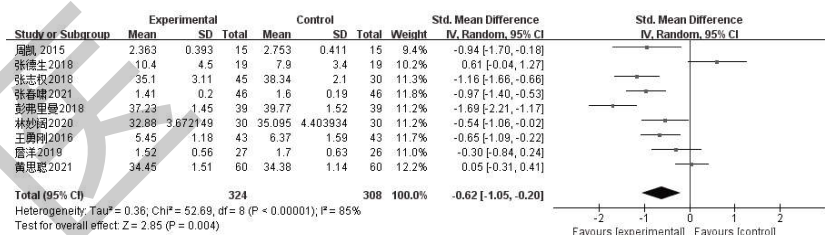


图6 纳入研究膝关节肿胀度的Meta分析

表5 膝关节肿胀度的亚组分析

亚组	分组	文献数目	n	SMD	95%CI	I^2 (%)	Z	P(effect)
结局指标测量时间	≤7 d	5	313	-0.85	(-1.53, -0.16)	73	2.43	0.02
	8~14 d	2	146	-0.60	(-0.94, -0.27)		3.57	0.0004
	>14 d	2	173	-0.06	(-0.38, 0.26)		0.38	0.71
样本量	≤80 例	6	334	-0.68	(-1.30, -0.06)	0	2.15	0.03
	>80 例	3	298	-0.51	(-1.13, 0.11)		1.62	0.10
发表年份	2019 年及之后	4	325	-0.43	(-0.91, 0.04)	0	1.78	0.08
	2019 年之前	5	307	-0.78	(-1.48, -0.08)		2.19	0.03

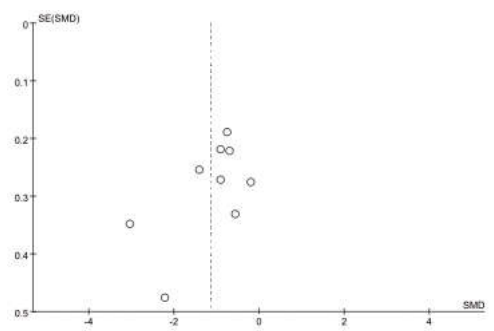


图 7 VAS 评分的漏斗图

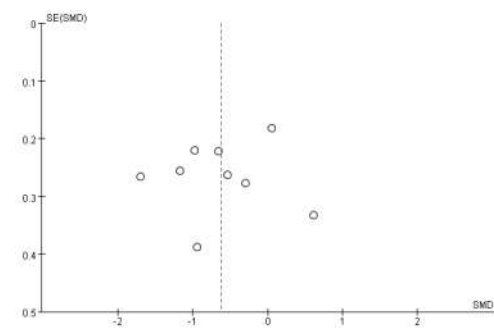


图 8 膝关节肿胀度的漏斗图

2.4 GRADE 证据质量评价 对纳入研究的结局指标 (VAS 评分、膝关节肿胀度) 进行 GRADE 证据质量评价。VAS 评分为极低质量证据, 膝关节肿胀度为低质量证据。纳入的所有研究均直接报告了结局指标, 降级原因: ①对于偏倚风险而言, 部分研究未说明具体的随机分配方法, 纳入的所有研究均未提及

分配隐藏的具体实施过程, 对于盲法的实施及实施对象大部分研究并未说明, 对于结局数据的缺失, 未进行报告并说明原因; ②VAS 评分和膝关节肿胀度存在较高的异质性; ③VAS 评分和膝关节肿胀度可能具有一定的发表偏倚, 见表 6。

表 6 纳入文献的 GRADE 证据质量评价

结局指标	SMD	95%CI	P(effect)	P(%)	效应模型	纳入研究	n
VAS 评分	-1.13	(-1.60, -0.67)	<0.000 01	86	随机效应模型	9	632
膝关节肿胀度	-0.62	(-1.06, -0.20)	0.004	85	随机效应模型	9	632

结局指标	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据等级
VAS 评分	严重	非常严重	不严重	不严重	可能	Å000 极低
膝关节肿胀度	严重	严重	不严重	不严重	可能	ÅÅ00 低

3 讨论

中医认为 TKA 术后下肢气血运行不畅、瘀血痹阻经络^[16]。《金匱要略》有云“血不利则为水”, 营血运行受阻, 血不利则为水, 水不利则生瘀, 瘀血阻于筋脉, 痹着不通, 水津外溢而出现患肢术后肿胀疼痛症状。中医针对 TKA 术后膝关节肿痛的病机“血不利则为水”, 采用“活血化瘀, 利水消肿法”(简称“活血利水法”)进行消肿止痛^[18]。依据 Meta 分析结果可得出活血利水类中药复方在改善 TKA 术后 VAS 评分、降低膝关节肿胀度方面均优于无活血利水类中药复方组。对纳入中药复方进行中药频次分析发现, 高频次中药为: 川芎、赤芍、当归、桃仁、红花、丹参、桂枝、黄芪、茯苓、泽泻、白术、延胡索、甘草。高频次中药功效恰好满足“活血利水”的基本治法, 其中川芎可活血行气, 祛风止痛; 赤芍清热凉血, 散瘀止痛; 当归活血止痛, 补血调经; 桃仁活血祛瘀, 润肠通便; 红花活血通经, 散瘀止痛; 丹参活血祛瘀, 通经止痛; 桂枝温经通脉, 散寒祛瘀; 黄芪补气利水消肿, 养血行滞通痹; 茯苓、泽泻利水渗湿; 白术燥湿利水; 延胡

索活血祛瘀, 行气止痛; 甘草缓急止痛, 调和诸药。TKA 为亚洲骨科大手术^[19], 术后深静脉血栓 (DVT) 发生率为 1.40%, DVT 形成会造成肢体疼痛、肿胀。当 TKA 术后出现患肢疼痛、肿胀时, 可怀疑为症状性静脉血栓栓塞症^[20,21], 在 TKA 术后及时予以抗凝处理可减轻下肢疼痛肿胀症状, 有效阻止致死性肺栓塞 (FPE) 的发生。研究发现^[22], 许多活血化瘀类中药具有抑制血小板聚集、抗血栓、抗炎及镇痛作用。水通道蛋白 (AQP)^[23,24] 是一类在机体水液转运和代谢中起重要作用的蛋白质分子家族, 在人体的泌尿、消化及呼吸等系统均有分布及表达。利水渗湿中药与活血化瘀中药都可作用于 AQP 而调节机体水液代谢。如茯苓三萜、水溶性多糖、水不溶性多糖^[25] 可通过降低 AQP1 及 AQP2 的表达以利下焦水湿。本次 Meta 分析结果显示, 以口服活血利水类中药复方为核心治疗 TKA 术后疼痛、肿胀, 在改善 VAS 评分、降低膝关节肿胀度方面均优于无活血利水类中药复方治疗 ($P<0.05$)。敏感性分析发现异常数据, 详细分析相关研究, 未发现异质性来源。对

VAS 评分进行亚组分析,发现按照样本量为分组依据进行亚组分析后,异质性明显减小;对膝关节肿胀度进行亚组分析,当按照样本量与发表年份为分组依据分别进行亚组分析时, $P=0$,各研究之间无明显异质性。

本研究采用 GRADE 证据分级评价 VAS 评分、膝关节肿胀度的结局指标,VAS 评分为极低质量证据,膝关节肿胀度为低质量证据。其原因可能为:①纳入的文献均为中文文献,因此可能造成语种限制的偏倚;②纳入的样本量较少,在一定程度上会影响检验效能;③本研究纳入文献的方法学质量普遍较低,影响 Meta 分析的精确性与准确性;④证据质量低,多是由于纳入的研究本身具有一定局限性,研究结果之间的不一致性,研究结果的不精确性。

总之,本次 Meta 分析的两项结局指标,其纳入研究具有严重的偏倚风险,研究间的异质性较大,研究报告可能具有一定发表偏倚,而通过对 95%CI 判断,认为本研究的结果不精确性不严重,VAS 评分、膝关节肿胀度可作为直接证据评价 TKA 术后疼痛、肿胀两大症状,结局指标容易测量,还可以清晰体现疼痛、肿胀有无改变,间接性较弱,活血利水类中药复方治疗 TKA 术后疼痛、肿胀有明显疗效,但结果仍需要大量、高质量随机对照试验证据来验证。

参考文献:

- [1]王燎,江旭,韩学全,等.3D 打印个体化导板辅助胫骨高位截骨 1 例报道[J].中华骨与关节外科杂志,2019,12(1):58-61.
- [2]中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,湘雅医院国家老年疾病临床医学研究中心,等.中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J].中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [3]周宗科,翁习生,曲铁兵,等.中国髌、膝关节置换术加速康复——围术期管理策略专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2016,9(1):1-9.
- [4]王禹增.“血不利则为水”的学术思想在骨科的应用[J].中医药通报,2014,13(2):14-15.
- [5]白海玉,张树明.中药成方制剂剂型应用分析[J].中国中医药科技,2021,28(6):906-908.
- [6]周凯,张焱,朱明双.补阳还五汤防治全膝置换术后肿痛疗效观察[J].实用中医药杂志,2015,31(4):282-283.
- [7]王勇刚,尚荣安.肿痛消方治疗全膝关节置换术后肿痛的疗效观察[J].陕西中医,2016,37(5):543-544.
- [8]张志权,卢明峰,胡广兵,等.桂枝茯苓丸对全膝关节置换术后伤口红肿热痛的影响[J].河南中医,2018,38(3):346-349.
- [9]张德生,董芳,孙永强.益气运脾法治疗全膝关节置换术后肿胀临床观察[J].中医学报,2018,33(3):395-399.
- [10]彭弗里曼,肖学锋.自拟毛冬青汤治疗全膝关节置换术后膝关节肿胀 39 例临床观察[J].湖南中医杂志,2018,34(9):74-75.
- [11]詹洋,李炜明,陈玲,等.丹七牛仁八珍汤治疗老年全膝关节置换术后肿痛的临床研究[J].实用中西医结合临床,2019,19(6):92-94.
- [12]林妙阔,黄露露,朱亚菊,等.四物镇痛汤联合主被动锻炼对全膝关节置换术后早期膝关节功能康复的疗效观察[J].中国老年学杂志,2020,40(14):3010-3013.
- [13]张春啸,孙艳凤,严彬,等.丹参活血汤联合电疗治疗自发性膝关节骨坏死微创置换术后肿胀疼痛的效果[J].中国中西医结合外科杂志,2021,27(1):91-95.
- [14]黄思聪,刘学东,王艺钦,等.益气活血中药联合运动疗法对全膝关节置换术后疗效影响的研究[J].按摩与康复医学,2021,12(9):15-17.
- [15]Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(12):1277-1282.
- [16]卢庆威,王军,王刚,等.桃核承气汤在防治下肢深静脉血栓形成中的临床疗效研究[J].时珍国医国药,2021,32(8):1927-1930.
- [17]林俊杰,梁冠璧,毛炜,张仲景.“血不利则为水”与活血化瘀治疗水肿[J].实用中医内科杂志,2013,27(7):94-95.
- [18]朱毅,浅析“血不利则为水”在伤科肿胀治疗中的指导意义[J].中国中医骨伤科杂志,2012,20(12):65-66.
- [19]田伟.中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J].中华骨科杂志,2016,36(2):65-71.
- [20]崔超毅,张荣,宋菊民,等.腹部外科病人术后症状性静脉血栓栓塞症中心临床流行病学研究[J].中国实用外科杂志,2020,40(5):547-550,556.
- [21]戎毅,於浩,杨俊峰,等.老年髌部骨折患者术后并发下肢深静脉血栓的危险因素分析及风险预测[J].中国组织工程研究,2022,26(33):5357-5363.
- [22]李宇宏,索芳芳.生肌玉红膏联合活血化瘀中药离子导入对糖尿病足患者足部血流、创面愈合的影响[J].中西医结合研究,2021,13(2):85-88.
- [23]陆智昇,徐鹏,胡天祥,等.从水通道蛋白角度探讨活血利水法治疗急性肾损伤的内在机制[J].中医杂志,2022,63(5):430-434.
- [24]刘雷蕾,马淑然.基于脑-肠轴探讨脾主运化水液应长夏而变的物质基础与科学内涵[J].辽宁中医杂志,2020,47(9):43-45.
- [25]李慧君,郭爽,王天合,等.茯苓利下焦水湿有效物质部位的筛选及其作用机制研究[J].中国医院药学杂志,2022,42(5):519-524.

收稿日期:2022-09-14;修回日期:2022-10-18

编辑/肖婷婷