系统评价口服糖皮质激素在中国人群中治疗痛风急性发作的疗效与安全性

潘　姝，原永芳，金　剑*
（上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科，上海 200011）

摘要：目的 系统评价口服糖皮质激素在中国人群中治疗痛风急性发作的疗效与安全性。**方法** 计算机检索中国知网、维普、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、EMBase、Medline、Cochrane 图书馆，检索日期截止 2018 年 6 月 30 日。收集口服糖皮质激素（ 试验组 ）对比秋水仙碱或非甾体抗炎药（ 对照组 ）的随机对照研究，对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后，采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 项研究。Meta 分析结果显示，试验组与对照组在治疗患者急性关节疼痛的总有效率方面的差异无统计学意义［OR ＝ 1.00，95%CI(0.70，1.42)，P ＞ 0.05)］；在起效时间［MD ＝ −3.96，95%CI(−4.16，−3.75)，P ＜ 0.000 01)］、抗炎能力［MD ＝ −4.66，95%CI(−5.13，−4.20)，P ＜ 0.000 01)；MD ＝ −9.47，95%CI(−10.47，−8.48)，P ＜ 0.000 01)］ 和不良反应发生方面［OR ＝ 0.38，95%CI(0.27，0.53)，P ＜ 0.000 01)］，差异有统计学意义。**结论** 短期口服糖皮质激素治疗痛风急性发作疗效确切，起效快速，安全性好。

关键词：泼尼松龙；强的松；痛风；系统评价；Meta 分析
中图分类号：R749　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)11-0749-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.006

Meta-analysis of the efficacy and safety of oral corticosteroids in acute gout treatment

PAN Shu, YUAN Yong-fang, JIN Jian*
(*Department of Pharmacy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of oral corticosteroids in the treatment of acute gout. ***Methods*** Through the computer searches from the data base: CNKI, VIP, Wanfang Database, China Biomedical Literature Database, PubMed, EMBase, Medline and Cochrane Library, the acute gout patients, were randomly divided into trial group（oral glucocorticoids） and control group（oral colchicine or non-steroidal anti-inflammatory drugs）. The results of clinical study, which meets the inclusion criteria, were evaluated. A comprehensive search of databases in both Chinese and English was performed. Data from the selected studies were extracted and analyzed independently. RevMan 5.3 software was conducted for Meta-analysis. ***Results*** Meta-analysis results showed that the total effective rate of trial group was equal to control group［OR＝1.00, 95%CI（0.70, 1.42）, P＞0.05)］. The onset time［MD＝−3.96, 95%CI（−4.16, −3.75）, P＜0.000 01)］, anti-inflammatory action［MD＝−4.66, 95%CI（−5.13, −4.20）, P＜0.000 01)］[MD＝−9.47, 95%CI（−10.47, −8.48）, P＜0.000 01)］ and AEs［OR＝0.38, 95%CI(0.27, 0.53), P＜0.000 01)］ in trial group were significantly higher than those of control group. ***Conclusion*** Oral corticosteroids have good efficacy and a safer strategy for acute gout treatment.

Key words: prednisolone; prednisone; gout; systematic review; Meta-analysis

---

收稿日期：2018-07-16；**修回日期：**2018-09-05
作者简介：潘　姝，主管药师，主要从事临床药学工作研究。
通信作者：金　剑，副主任药师，主要从事临床药理、临床药学等工作研究。

痛风是一种由于嘌呤代谢异常，引起血尿酸增高伴组织损伤的临床综合征。我国痛风发病率在1%～3%，且呈现上升趋势[1]。痛风急性发作通常起病急骤且伴有剧痛和行动限制，严重影响患者的生活质量。因此，临床一直在寻找快速有效又安全且可缓解患者急性炎症反应的方法。目前，有文献证据表明，短期单用糖皮质激素起效快且不良反应较传统方案更小[2-4]。但这些临床研究通常方法学不一，样本量小，人群分散，对国内临床用药缺乏系统证据。为了更好地评估糖皮质激素在临床治疗痛风急性发作中的地位，为国内临床用药提供可靠的治疗策略依据，本研究针对口服糖皮质激素在中国人群中治疗痛风急性发作的随机对照试验（RCT）进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 文献检索

已公开发表的关于口服糖皮质激素治疗痛风急性发作的RCT。分别以中文关键词：“可的松”、“强的松”、“泼尼松”、“泼尼松龙”、“甲泼尼龙”、“痛风”联合检索中文数据库：中国知网、维普、万方数据库、中国生物医学文献数据库；以英文关键词：“cortisone”、“hydrocortisone”、“prednisone”、“prednisolone”、“methylprednisolone”、“gout” 联合检索外文数据库：Pubmed、EMBase、Medline、Cochrane图书馆。检索时间为建库开始日期至2018年6月30日发表的相关研究，不限发表研究的具体类型。

1.2 文献筛选标准

纳入标准：①研究对象：痛风急性发作患者；②试验类型：RCT或半RCT：③干预措施：试验组为口服糖皮质激素治疗，对照组区别于试验组；④结局指标为疼痛缓解显效、有效、无效人数并报告总有效率。具有疗效判定标准或自拟的疗效判定细则。

排除标准：①未设立对照组；②随机方法错误；③综述、经验总结、个案报道、动物试验等研究类型；④重复发表或雷同的数据；⑤原始资料不完整，无法提取数据。

1.3 纳入研究筛选和资料提取

资料提取由两位研究人员独立进行。首先阅读文章题目与摘要，将与纳入标准明显不符合的试验排除后，对可能符合纳入标准的文献阅读全文，以确定是否最终纳入。然后两位研究人员交叉核对纳入试验的结果。意见不一致时通过讨论或征求第三位研究者解决。提取内容包括：第一作者、发表时间、研究地点、受试者基本信息（年龄、病程）、治疗疗程、各组病例数、各组干预措施、总有效率、有效人数和不良反应人数。

1.4 纳入研究方法学质量评价

按照Cochrane 5.1系统评价员手册和Jadad修订后的评分表制订方法学质量评价表，对所有纳入研究进行评分。具体包括以下4项内容：①随机序列的产生：清楚2分，不清楚1分，不恰当0分；②随机化隐藏：恰当为2分，不清楚1分，不恰当0分；③盲法：恰当为2分，不清楚1分，不恰当0分；④退出与失访：描述为1分，未描述为0分。总分为7分，其中0分为非随机，1～3分为低质量研究，产生偏倚风险较大；4～5分为中等质量研究，6～7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3.5统计软件进行统计学分析。计量资料采用均数差（MD），计数资料采用比值比（OR），两者均以95%可信区间（CI）表示并进行同质性检验。如果各研究间无统计学异质性（$P > 0.05$，$I^2 < 50\%$），采用固定效应模型对各研究进行分析；反之，则采用随机效应模型进行分析。异质性明显时首先分析异质性来源。对不能应用随机效应模型的试验，进行描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果

检索数据库获得相关文献243篇，其中中文文献61篇，英文文献182篇。通过阅读文献题目、摘

要，排除非口服、非中国人群及重复文献后得到文献 17 篇，进一步删除个案报道、综述、非 RCT、不符合试验纳入标准及设计标准后，最终纳入 5 项研究[4-8]（其中 1 项研究存在两个对照组，标记为 a 和 b）。纳入研究基本信息见表 1，具体给药方法见表 2。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的 5 项研究中有 3 项[4, 5, 7]提及随机方法，2 项[6, 8]不清楚；1 项[4]提及随机化隐藏、盲法；2 项[4-5]涉及退出和失访，均有具体描述。1 项研究[4]属于 7 分的高质量研究，1 项研究[5]属于 5 分的中等质量研究，3 篇中文文献[6-8]均为 1 ～ 3 分的低质量文献。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率

纳入的 5 项研究均报道了试验组与对照组治疗痛风急性发作的总有效率。根据 Meta 分析，各研究间无统计学异质性（I^2 = 17%），故采用固定效应模型分析。结果显示，口服糖皮质激素与秋水仙碱或非甾体抗炎药在治疗患者急性关节疼痛的总有效率方面的差异无统计学意义［OR = 1.00，95%CI（0.70，1.42），P > 0.05）］。详见图 1。

2.3.2 其余疗效评价指标的比较

纳入的研究中，有 2 项[6, 8]报道了强的松（泼尼松）与秋水仙碱疼痛缓解的起效时间。根据 Meta 分析，各研究间有统计学异质性（I^2 = 100%），故采用随机效应模型分析。结果显示，强的松（泼尼松）与秋水仙碱在缓解疼痛起效时间方面的差异有统计学意义［MD = −3.96，95%CI（−4.16，−3.75），P < 0.000 01）］。详见图 2。

纳入的研究中，有 2 项[7-8]比较了试验组与对照组的抗炎能力，主要考察治疗后下降的 C 反应蛋白（CRP）和血沉水平（两组治疗前的抗炎指标水平无统计学差异）。根据 Meta 分析结果显示，强的松（泼尼松）治疗的 CRP、血沉指标均显著低于秋水仙碱或依托考昔，差异有统计学意义。其中 CRP［MD = −4.66，95%CI（−5.13，−4.20），P < 0.000 01）］，血沉

表 1　纳入研究的基本信息

Table 1　The basic information of included studies

纳入研究	发表时间	病例数/例（试验组/对照组）	疗程/d	干预措施（试验组/对照组）	总有效率/%（试验组/对照组）	Jadad评分
Rainer 等[4]	2016年	208/208	5	泼尼松龙/吲哚美辛	66.3/69.2	7
Xu 等[5]a	2016年	33/44	4	泼尼松龙/依托考昔	81.8/86.4	5
Xu 等[5]b	2016年	33/36	4	泼尼松龙/吲哚美辛	81.8/83.3	5
罗文丰[6]	2003年	26/26	3	强的松（泼尼松）/秋水仙碱	96.2/96.2	1
张源等[7]	2017年	30/30	7	强的松（泼尼松）/依托考昔	100/100	3
马亚萍[8]	2016年	58/58	3	强的松（泼尼松）/秋水仙碱	100/86.2	1

表 2　纳入研究的具体给药方法

Table 2　The administration of included studies

纳入研究	疗程/d	给药方法	
		试验组	对照组
Rainer 等[4]	5	泼尼松龙（30 mg，一日 1 次）	吲哚美辛（50 mg，一日 3 次 ×2 d + 25 mg，一日 3 次 ×3 d）
Xu 等[5]a	4	泼尼松龙（35 mg，一日 1 次）	依托考昔（120 mg，一日 1 次）
Xu 等[5]b	4	泼尼松龙（35 mg，一日 1 次）	吲哚美辛（50 mg，一日 3 次）
罗文丰[6]	3	强的松（泼尼松）（10 ～ 15 mg，一日 2 次）	秋水仙碱（0.5 mg，一日 3 次 ×1 d + 0.5 mg，一日 2 次 ×2 d + 0.5 mg，一日 1 次 ×2 d）
张源等[7]	7	强的松（泼尼松）（20 mg，一日 1 次）	依托考昔（60 mg，一日 1 次）
马亚萍[8]	3	强的松（泼尼松）（10 mg，一日 1 次）	秋水仙碱（0.5 mg，一日 3 次）

[MD = −9.47，95%CI(−10.47，−8.48)，$P < 0.000\ 01$)]。详见图 3，图 4。

2.3.3 安全性评价

纳入的 5 项研究均报道了试验组与对照组的不良反应发生情况，不良反应情况详见表 3。根据 Meta 分析，各研究间有统计学异质性（I^2 = 83%），故采用随机效应模型分析。结果显示，口服糖皮质激素与秋水仙碱或非甾体抗炎药治疗患者

研究	试验组 事件	试验组 例数	对照组 事件	对照组 例数	权重	OR 值 固定效应模型，95%CI
Rainer 等[4]	138	208	144	208	79.5%	0.88[0.58, 1.32]
Xu 等[5]a	27	33	38	44	9.7%	0.71[0.21, 2.44]
Xu 等[5]b	27	33	30	36	8.6%	0.90[0.26, 3.13]
张源等[7]	30	30	30	30		无意义
罗文丰[6]	25	26	25	26	1.6%	1.00[0.06, 16.89]
马亚萍[8]	58	58	50	58	0.7%	19.69[1.11, 349.73]
总例数(95%CI)		388		402	100.0%	1.00[0.70, 1.42]
总事件	305		317			

异质性检验：Chi^2=4.82, df=4 (P=0.31)；I^2=17%

总体效应检验：Z=0.02 (P=0.98)

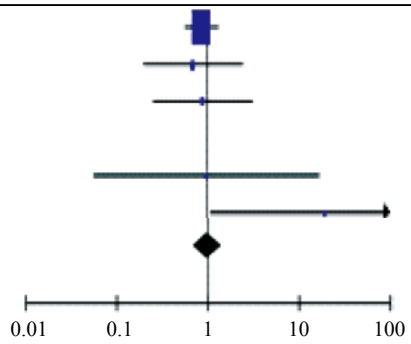


图 1　总有效率的比较

Figure 1　Comparison of total effective rate

研究	试验组 均值	试验组 标准差	试验组 例数	对照组 均值	对照组 标准差	对照组 例数	权重	MD 值 随机效应模型，95%CI
罗文丰[6]	17.2	3.4	26	64.6	14.2	26	0.1%	−47.40[−53.01, −41.79]
马亚萍[8]	6.2	0.5	58	10.1	0.6	58	99.9%	−3.90[−4.10, −3.70]
总例数(95%CI)			84			84	100.0%	−3.96[−4.16, −3.75]

异质性检验：Chi^2=230.47, df=1 (P<0.000 01)；I^2=100%

总体效应检验：Z=38.60 (P<0.000 01)

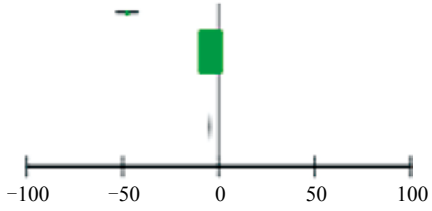


图 2　起效时间的比较（单位：h）

Figure 2　Comparison of onset time（unit: h）

研究	试验组 均值	试验组 标准差	试验组 例数	对照组 均值	对照组 标准差	对照组 例数	权重	MD 值 随机效应模型，95%CI
张源等[7]	2.50	1.60	30	8.20	1.10	30	45.2%	−5.70[−6.39, −5.01]
马亚萍[8]	2.51	1.20	58	6.32	2.14	58	54.8%	−3.81[−4.44, −3.18]
总例数(95%CI)			88			88	100.0%	−4.66[−5.13, −4.20]

异质性检验：Chi^2=15.57, df=1 (P<0.000 01)；I^2=94%

总体效应检验：Z=19.57 (P<0.000 01)

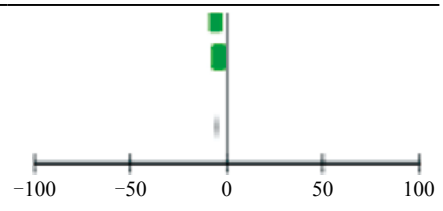


图 3　治疗后 CRP 指标的比较（单位：mg/L）

Figure 3　Comparison of CRP after treatment（unit: mg/L）

不良反应发生情况差异有统计学意义［OR ＝ 0.38，95%CI(0.27，0.53)，P ＜ 0.000 01)］。见图 5。

3　讨论

当痛风患者尿酸水平过高，单钠尿酸盐晶体在软骨、滑膜及周围组织沉积，就会引发非特异性炎性反应，即痛风急性发作，表现为急性痛风性关节炎。炎症发作时，滑膜组织和关节软骨沉积的尿酸钠晶体被关节液的白细胞吞噬，相继破裂释放出酶和炎

表 3　纳入研究不良反应的发生情况

Table 3　The adverse reactions of included studies

纳入研究	不良反应/例(试验组/对照组)						
	消化道反应	头晕瘙痒	水肿	口干	疲倦	其他	总计
Rainer 等[4]	30/67	24/31	无	35/22	26/27	33/20	148/167
Xu 等[5]a	2/0	0/2	0/1	–	–	–	2/3
Xu 等[5]b	2/3	0/4	0/1	0/1	0/2	–	2/11
罗文丰[6]	0/9	–	–	–	–	0/2	0/11
张源等[7]	5/3	–	3/2	–	–	3/2	11/7
马亚萍[8]	1/35	–	–	–	–	–	1/35

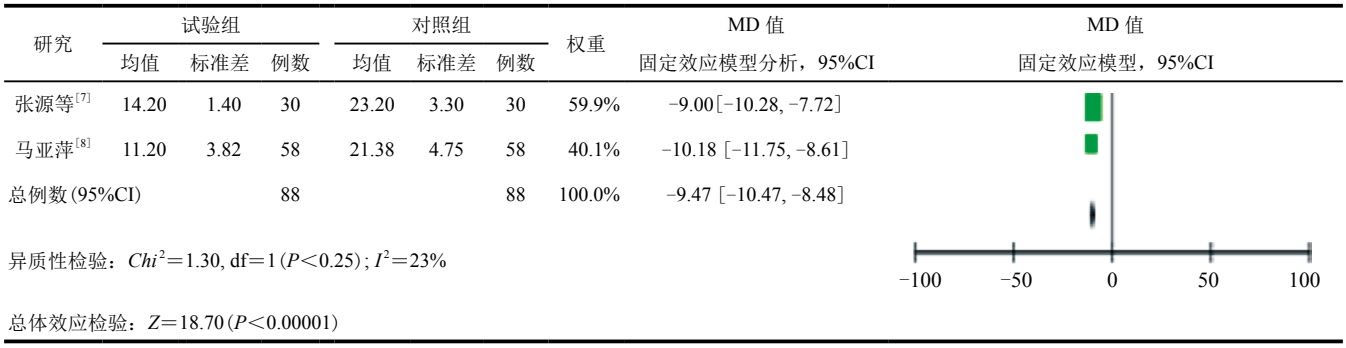


图 4　治疗后血沉指标的比较(单位：mm/h)

Figure 4　Comparison of ESR after treatment (unit: mm/h)

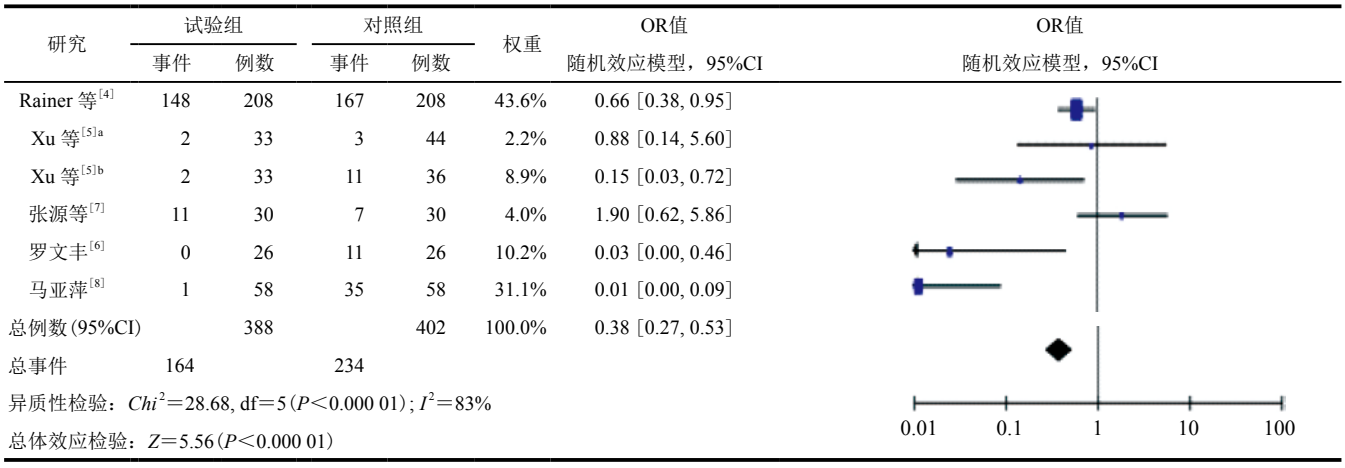


图 5　不良反应发生情况的比较

Figure 5　Comparison of adverse reactions

性成分，如此往复，进一步导致急性滑膜炎和关节软骨破坏[9]。

国内指南以往都将秋水仙碱列为其首选治疗，但秋水仙碱治疗剂量与中毒剂量很相近，容易发生中毒，且存在较明显的胃肠道刺激等不良反应，大大降低了患者的依从性。“2016年中国痛风诊疗指南”依然推荐在痛风急性发作期给予低剂量秋水仙碱治疗，不过将首选药物改为了非甾体抗炎药[1]。非甾体抗炎药通过抑制环氧化酶（COX）来阻止前列腺素合成，从而发挥解热、镇痛、抗炎作用，但大剂量非甾体抗炎药的胃肠道不良反应也非常突出[10]。糖皮质激素具有强大的抗炎作用，能有效控制痛风急性发作的炎性反应。然而，糖皮质激素在治疗中常用于关节腔内注射，操作不便；口服用药的给药剂量、疗程也均不明确。所以，目前也不作为优选推荐。

本系统评价纳入5项研究，疗程为3～7 d。通过分析整合数据，对口服糖皮质激素在中国人群中使用的总有效率、起效时间、抗炎能力及不良反应发生情况进行考察和Meta分析。结果显示，短期口服小剂量糖皮质激素［泼尼松龙30～35 mg/d，强的松（泼尼松）10～20 mg/d］对比低剂量秋水仙碱方案（1～1.5 mg/d）和大剂量非甾体抗炎药方案（吲哚美辛75～150 mg/d，依托考昔60～120 mg/d）在总有效率方面差异并无统计学意义，疗效相当［OR＝1.00，95%CI（0.70，1.42），$P>0.05$）］。同时，试验组的不良反应发生情况明显少于对照组［OR＝0.38，95%CI（0.27，0.53），$P<0.000\ 01$）］。5项研究中，只有1项研究[7]显示，20 mg/d的强的松（泼尼松）组比60 mg/d的依托考昔组的不良反应发生数量略多，可能与该研究中给予的依托考昔剂量较低有关。而在疼痛缓解的起效时间方面，由于各项研究方法学差别较大，只有2项[6, 8]对此进行了考察，结果表明，强的松（泼尼松）起效时间快于秋水仙碱，差异有统计学意义［MD＝−3.96，95%CI（−4.16，−3.75），$P<0.000\ 01$）］；在抗炎能力方面，也有2项研究[7-8]对比强的松（泼尼松）与秋水仙碱或依托考昔的疗效，结果显示，强的松（泼尼松）的CRP和血沉指标较秋水仙碱或依托考昔降低［CRP：MD＝−4.66，95%CI（−5.13，−4.20），$P<0.000\ 01$）和血沉：MD＝−9.47，95%CI（−10.47，−8.48），$P<0.000\ 01$）］，这与糖皮质激素本身具有强大的抗炎作用一致。因此，建议短期口服糖皮质激素作为临床治疗急性痛风性关节炎的方案是可行的，可酌情选用泼尼松龙30～35 mg/d或强的松（泼尼松）10～25 mg/d，疗程以3～7 d为宜。

不过，本研究也存在以下局限性：①样本量偏少，总计纳入研究5项，代表性不够；②纳入研究的文献的Jadad评分平均为3.4，质量参差不齐。虽然有7分的高质量文献，但3篇中文文献质量偏低。2项研究[6, 8]存在采取随机分组，但未言明具体的随机方法的问题；③纳入的研究除1项[4]外，均未实现盲法和随机性隐藏，这些都有可能使结果发生偏倚，导致研究质量的下降；④纳入文献存在疗效评价标准的差异，5项研究疗效评价标准缺乏统一性。标准的不一致性可能会增加研究对象的异质性，增加选择性报告的偏倚。由此可见，短期使用口服糖皮质激素治疗痛风发作的研究仍较少，其在中国人群中是否可以作为治疗的优选推荐，仍需更多高质量、方法严谨、样本量大的RCT来进一步验证，从而增加证据强度。

4 结论

综上所述，临床痛风急性发作的治疗中，短期口服糖皮质激素疗效确切，不良反应少，可以单用，适用于对秋水仙碱不耐受及使用非甾体抗炎药存在潜在风险的患者。但此方案是否可以完全替代秋水仙碱方案和非甾体抗炎药方案作为一线用药，依然受限于样本数量和证据级别，有待更进一步的研究。

参考文献：

[1] 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.

[2] Janssens HJ, Lucassen PL, Van de laar FA, *et al*. Systemic corticosteroids for acute gout[J]. Cochrane Database Syst Rev,

2008, (2): CD005521.

[3] Janssens HJ, Janssen M, Van de Lisdonk EH, *et al.* Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial[J]. Lancet, 2008, 371 (9627): 1854-1860.

[4] Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, *et al.* Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(7): 464-471.

[5] Xu L, Liu S, Guan M, *et al.* Comparison of prednisolone, etoricoxib, and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis: an open-label, randomized, controlled trial[J]. Med Sci Monit, 2016, 22(4): 810-817.

[6] 罗文丰. 强的松治疗 26 例急性痛风性关节炎疗效评价[J]. 医学理论与实践, 2003, 16(7): 797-797.

[7] 张源, 冯欣, 钱思睿, 等. 依托考昔和小剂量糖皮质激素治疗急性痛风的有效性及安全性[J]. 广东医学, 2017, 38 (13): 2063-2065.

[8] 马亚萍. 小剂量激素治疗急性痛风性关节炎 58 例[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(3): 352-353.

[9] Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2012, 3(6): 271- 286.

[10] van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 9: CD010120.

（责任编辑：雷　玲）

本刊“医药专论”专题预告

近年来，糖尿病的发病率逐渐升高。糖尿病本身虽无明显症状，但其造成的靶器官受损却会导致严重后果，降低患者生活质量，甚至威胁生命健康。糖尿病前期是大部分 2 型糖尿病的必经阶段，在此阶段对患者进行干预调整，可有效缓解甚至逆转糖尿病的进程。由上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科**王玉璠**教授组织撰写的**糖尿病前期的综合防治策略**一文从糖尿病前期从何干预的角度出发综述了各类干预方法，以期为临床糖尿病的防治提供参考。血糖监测是糖尿病治疗的重要环节，由复旦大学附属华山医院内分泌科**赵晓龙**主任撰写的**糖尿病血糖监测方法及其特点**一文综述了各类血糖监测的方法及其特点，以供临床参考。肥胖是 2 型糖尿病发病的危险因素之一，有效的体质量管理可改善血糖，由上海市静安区中心医院内分泌科**闻杰**主任组织撰写的 **2 型糖尿病患者的体质量管理**一文对体质量管理的重要性及相关措施进行了综述。

敬请关注本刊近期发表的由复旦大学附属中山医院**陆志强**主任组织撰稿的**糖尿病临床综合管理**专题。

