

# 桃红四物汤加减辅助治疗外伤性骨折临床疗效和安全性的系统评价<sup>Δ</sup>

王晓彤<sup>1\*</sup>, 林海雄<sup>2</sup>, 肖志勋<sup>3</sup>, 黄冬欢<sup>2</sup>, 金远林<sup>1</sup>, 黄枫<sup>2#</sup>(1.广州中医药大学附属深圳市宝安中医院(集团), 广东深圳 518133; 2.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 3.广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405)

中图分类号 R274.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5106-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.18

**摘要** 目的:系统评价桃红四物汤加减辅助治疗外伤性骨折的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库和PubMed,收集骨折整复后联合桃红四物汤加减(试验组)对比单纯骨折整复(对照组)治疗外伤性骨折的相关研究,提取资料并参考Cochrane协作网推荐的方法评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项随机对照试验和3项临床对照研究,合计929例患者。Meta分析结果显示,试验组患者临床总有效率[RR=1.35,95%CI(1.24,1.47), $P<0.001$ ]和胃肠道不良反应发生率[RR=5.59,95%CI(1.30,24.14), $P=0.02$ ]显著高于对照组,症状体征积分[MD=-5.50,95%CI(-6.45,-4.54), $P<0.001$ ]、红细胞沉降率[MD=-13.78,95%CI(-15.97,-11.60), $P<0.01$ ]、全血黏度[MD=-1.03,95%CI(-1.11,-0.95), $P<0.001$ ]、血浆黏度[MD=-0.24,95%CI(-0.27,-0.21), $P<0.01$ ]、血细胞比容[MD=-12.12,95%CI(-13.37,-10.86), $P<0.01$ ]和红细胞电泳时间[MD=-7.12,95%CI(-7.88,-6.35), $P<0.01$ ]显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:桃红四物汤加减辅助治疗外伤性骨折可提高临床疗效,降低患者炎症反应,改善血液流变学,但会加重患者胃肠道反应。

**关键词** 桃红四物汤加减;骨折整复;外伤性骨折;Meta分析;疗效;安全性

## Clinical Efficacy of Modified Taohong Siwu Decoction in Adjuvant Therapy of Traumatic Fracture: A Systematic Review

WANG Xiaotong<sup>1</sup>, LIN Haixiong<sup>2</sup>, XIAO Zhixun<sup>3</sup>, HUANG Donghuan<sup>2</sup>, JIN Yuanlin<sup>1</sup>, HUANG Feng<sup>2</sup>(1.Shenzhen Bao'an Hospital of TCM (Group) Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Shenzhen 518133, China; 2.The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 3.The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the therapeutic efficacy and safety of modified Taohong siwu decoction in adjuvant therapy of traumatic fracture, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from CJFD, CBM, Wanfang database and PubMed, related studies about fracture restitution combined with modified Taohong siwu decoction (trial group) vs fracture restitution alone (control group) in the treatment of traumatic fracture were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation according to Cochrane systematic review. RESULTS: A total of 6 RCTs and 3 clinical control trials were included, involving 929 patients. Meta-analysis showed that clinical total response rate [RR=1.35, 95% CI(1.24, 1.47),  $P<0.001$ ] and the incidence of gastrointestinal ADR [RR=5.59, 95% CI(1.30, 24.14),  $P=0.02$ ] in trial group were significantly higher than control group; symptom and sign score [MD=-5.50, 95% CI(-6.45, -4.54),  $P<0.001$ ], erythrocyte sedimentation [MD=-13.78, 95% CI(-15.97, -11.60),  $P<0.01$ ], whole blood viscosity [MD=-1.03, 95% CI(-1.11, -0.95),  $P<0.001$ ], plasma viscosity [MD=-0.24, 95% CI(-0.27, -0.21),  $P<0.01$ ], hematocrit [MD=-12.12, 95% CI(-13.37, -10.86),  $P<0.01$ ] and erythrocyte electrophoresis time [MD=-7.12, 95% CI(-7.88, -6.35),  $P<0.01$ ] of trial group were significantly lower than those of control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: For adjunctive therapy of traumatic fracture, modified Taohong siwu decoction can improve clinical efficacy, reduce the inflammatory reaction, improve blood rheology but aggravate gastrointestinal reaction.

Δ 基金项目:全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No.中医药人教发[2013]47号);广州中医药大学大学生创新创业训练计划项目(No.201710572313)

\* 医师, 硕士研究生。研究方向:循证医学及数据挖掘在中医药的运用。E-mail: 122752642@qq.com

# 通信作者:主任中医师, 博士生导师, 硕士。研究方向:骨科疾病的中医药防治。E-mail: 13602730355@139.com

**KEYWORDS** Modified Taohong siwu decoction; Fracture restitution; Traumatic fracture; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

桃红四物汤始见于《医宗金鉴》,由桃仁、红花、熟地、白芍、当归、川芎组成,具有养血活血之功,是骨折早

期治疗的经典方剂。《疡医大全》云“有跌伤骨折,宜活血化瘀为先,血不活则瘀不去,瘀不去则骨不能接也”,阐述了活血化瘀在骨折早期的重要意义<sup>[1]</sup>。创伤骨折对血液流变学的影响较大,血液流变学的变化反过来影响着骨折的病情发展,也是炎症及其他变化出现的核心机制<sup>[2]</sup>。研究发现,桃红四物汤能改善血液流变学异常及微循环障碍,改善患肢局部的血液供应状态,促进骨折愈合,减少血瘀及并发症的产生<sup>[3]</sup>。Meta分析亦发现,相对西药而言,中药内服治疗新鲜骨折可提高有效率,缩短骨折临床愈合时间<sup>[4]</sup>。然而,已有的研究并没有针对具体方药及血液流变学、炎症反应进行分析。鉴于此,本研究拟采用Meta分析的方法,对骨折整复后口服桃红四物汤加减治疗外伤性骨折的疗效和安全性进行系统评价,以期为临床提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)或临床对照试验,排除横断面研究、队列研究、病例对照研究等。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 影像学检查诊断为骨折的患者,有外伤史,病程48 h以内,且未采用其他药物和手术治疗。排除标准:①合并内分泌系统、免疫系统、血液系统、心、肝、脑、肾等严重原发性疾病及精神病患者;②哺乳或妊娠期妇女、小儿(年龄<18岁);③肿瘤、结核、内分泌代谢性骨病等所致的病理性骨折;④开放性损伤及并发感染者;⑤长期服用免疫抑制剂、激素类或止痛药的患者。患者年龄、性别和骨折部位不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予骨折整复治疗以达到影像学复位,骨折整复治疗包括闭合手法复位、小夹板/石膏外固定、骨牵引等非手术复位、外固定疗法等;试验组患者在对照组治疗基础上加服桃红四物汤加减治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括临床总有效率、症状体征积分、红细胞沉降率、全血黏度、血浆黏度、血细胞比容、红细胞电泳时间;安全性指标为胃肠道反应(包括恶心呕吐、腹痛腹泻)发生率。症状体征积分在治疗后第7天评分,参照《中医病症诊断疗效标准》将主要症状体征按照病情从轻到重分为0、2、4、6分,主要包括疼痛、肿胀、瘀斑、局部压痛。症状体征积分改善率=(治疗前积

分-治疗后积分)/治疗前积分×100%;临床总有效率=积分改善率≥30%的患者例数/总例数×100%。

### 1.2 文献检索策略

以“桃红四物汤”并且“外伤性骨折”为主题,检索中国期刊全文数据库(CJFD);以“桃红四物汤”与“外伤性骨折”为全字段,检索万方数据库;以“桃红四物汤”AND“外伤性骨折”为全字段,检索中国生物医学文献数据库(CBM)。PubMed检索式:(traumatic fracture [All Fields] OR fracture [All Fields]) AND (“Taohongsiwu-tang” [MeSH Terms] OR “Taohongsiwu” [All Fields] OR “Taohongsiwu decoction” [All Fields]) AND (clinical [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract] OR clinical trial [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR random \* [Title/Abstract] OR random allocation [MeSH Terms] OR therapeutic use [MeSH Subheading])。检索时限为各数据库建库起至2016年5月1日。

### 1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者分别独立检索文献,按照纳入与排除标准筛选,遇到分歧进行讨论,若不能达成一致意见,通过请教指导老师解决。纳入研究提取第一作者、发表年份、干预方式、干预时间、结局指标等信息,并采用Cochrane协作网推荐的评价方法<sup>[5]</sup>进行风险评估,包括选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)作为效应量;连续性变量采用标准差(MD)及其95%CI作为效应量。采用 $\chi^2$ 检验评估异质性,用 $I^2$ 估计异质性大小。如果各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.10$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,首先分析异质性的原因,然后采用随机效应模型进行Meta分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检获得104篇研究,其中CJFD 84篇、CBM 7篇、万方11篇、PubMed 2篇,经NoteExpress V3.2.0软件查重后剩余89篇,阅读题目及摘要,筛选出30篇,按照纳入与排除标准进行全文阅读筛选,最终纳入9篇(项)研

究,共计929例患者<sup>[6-14]</sup>。

## 2.2 纳入研究基本信息

纳入研究样本量为29~105例,年龄为22~58岁。

对照组患者均采用骨折整复治疗,试验组中李莹<sup>[10]</sup>未注明桃红四物汤的每日用法;其余均采用桃红四物汤1剂,qd,早晚服用<sup>[6-9,11-14]</sup>,疗程为7~28d。

## 2.3 方法学质量

6项研究为RCT,采用合适的随机方法<sup>[7-9,11-12,14]</sup>;3项研究为临床对照研究,在选择偏倚方面(随机序列产生)存在不确定性偏倚,但均明确指出两组患者基线可比<sup>[6,10,13]</sup>。纳入研究偏倚风险见图1。

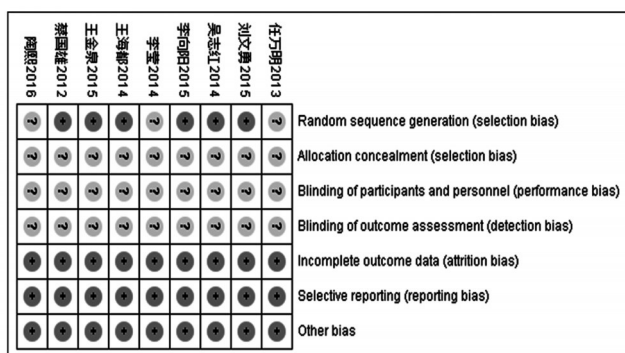


图1 偏倚风险图

Fig 1 Bias risk chart

## 2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床总有效率 9项研究报道了临床总有效率<sup>[6-14]</sup>,Meta分析结果见图2。由图2可知,试验组患者临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义 $[RR=1.35, 95\% CI(1.24, 1.47), P<0.01]$ 。按疗程不同进一步行亚组分析,结果发现不同疗程下试验组患者临床总有效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义 $[28 d: RR=1.27, 95\% CI(1.15, 1.41), P<0.001; 14 d: RR=1.36, 95\% CI(1.21, 1.53), P<0.001; 7 d: RR=1.49, 95\% CI(1.18, 1.89), P<0.001]$ 。同时也发现,原合并结果的异质性主要来源于疗程7d的结果 $(P=0.03, I^2=67\%)$ 。

2.4.2 症状体征积分 4项研究报道了症状体征积分<sup>[6, 11, 13-14]</sup>,各研究间有统计学异质性 $(P=0.09, I^2=53\%)$ ,采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者症状体征积分显著低于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-5.50, 95\% CI(-6.45, -4.54), P<0.001]$ 。按疗程不同进一步行亚组分析,结果发现不同疗程下试验组患者症状体征积分显著低于对照

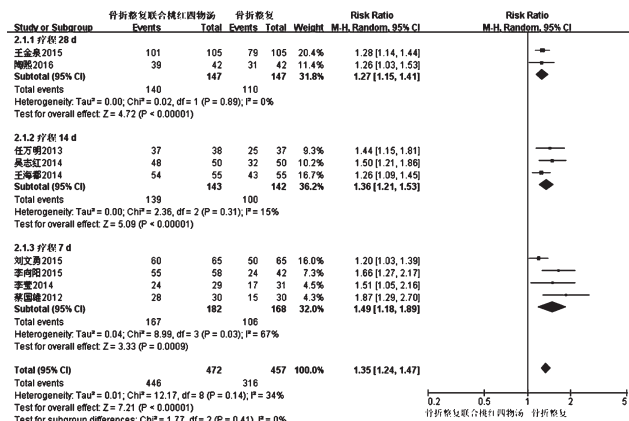


图2 两组患者临床总有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of clinical total response rate in 2 groups

组,差异均有统计学意义 $[28 d: RR=-5.61, 95\% CI(-7.04, -4.18), P<0.001; 14 d: MD=-6.10, 95\% CI(-6.99, -5.20), P<0.001; 7 d: MD=-4.15, 95\% CI(-5.42, -2.88), P<0.001]$ 。同时,各个疗程异质性小 $(I^2=0)$ ,参考价值较高。

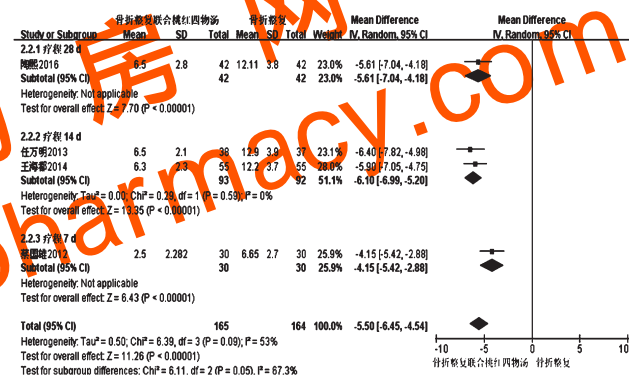


图3 两组患者症状体征积分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of sign and symptom integral in 2 groups

2.4.3 全血黏度 4项研究报道了全血黏度<sup>[8-10,13]</sup>,各研究间有统计学异质性 $(P=0.001, I^2=81\%)$ ,采用随机效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者全血黏度显著低于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-1.03, 95\% CI(-1.11, -0.95), P<0.001]$ 。按疗程不同进一步行亚组分析,结果发现不同疗程下试验组患者全血黏度显著低于对照组,差异有统计学意义 $[28 d: MD=-0.98, 95\% CI(-1.04, -0.92), P<0.001; 14 d: MD=-0.80, 95\% CI(-1.03, -0.57), P<0.001; 7 d: MD=-1.08, 95\% CI(-1.11, -1.04), P<0.001]$ 。

2.4.4 其他 红细胞沉降率、血浆黏度、血细胞比容及红细胞电泳时间的Meta分析结果见表1。由表1可

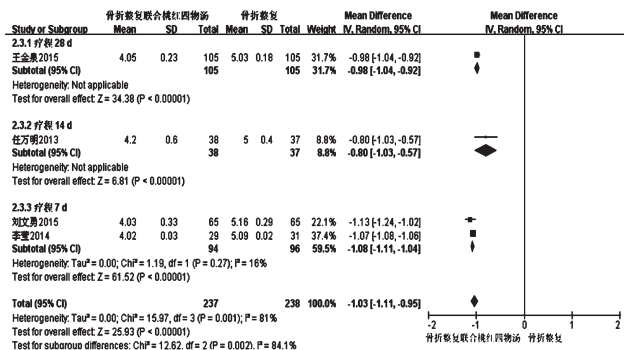


图4 两组患者全血黏度的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of whole blood viscosity in 2 groups

表1 红细胞沉降率、血浆黏度、血细胞比容和红细胞电泳时间的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis of erythrocyte sedimentation, plasma viscosity, hematocrit and erythrocyte electrophoresis

结局指标	纳入研究	例数		异质性检验		效应模型	MD(95% CI)	Z	P
		试验组/对照组		I <sup>2</sup> , %	P				
红细胞沉降率	4 <sup>[8-10,13]</sup>	237/238		72	0.01	随机效应	-13.78(-15.97,-11.60)	12.37	<0.01
血浆黏度	4 <sup>[8-10,13]</sup>	237/238		0	0.77	固定效应	-0.24(-0.27,-0.21)	14.88	<0.01
血细胞比容	3 <sup>[8,10,13]</sup>	172/173		39	0.19	固定效应	-12.12(-13.37,-10.86)	18.97	<0.01
红细胞电泳时间	3 <sup>[8,10,13]</sup>	172/173		15	0.31	固定效应	-7.12(-7.88,-6.35)	18.27	<0.01

统计学意义[RR=5.59, 95% CI(1.30, 24.14), P=0.02]。

按照不良反应类型进一步行亚组分析,结果发现两组患者

恶心呕吐发生率[RR=6.91, 95% CI(0.90, 53.03), P=

0.06]、腹痛腹泻发生率[RR=4.27, 95% CI(0.51, 35.48),

P=0.18]比较,差异均无统计学意义。

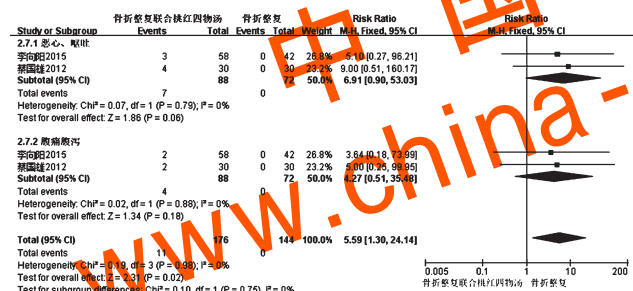


图5 两组患者胃肠道不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal ADR in 2 groups

### 2.5 敏感性分析和发表偏倚分析

敏感性分析发现,各结局指标在逐一排除文献后,结论基本一致,提示本研究结果稳定。以临床总有效率为指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析,详见图6。由图6可知,各研究散点分布基本对称,表明本研究无明显的发表偏倚。

### 3 讨论

中医对骨折的病因病机及治疗积累了丰富的经验,认为气滞血瘀是骨折的病机核心,活血化瘀、祛瘀生新

知,试验组患者红细胞沉降率[MD=-13.78, 95% CI(-15.97, -11.60), P<0.01]、血浆黏度[MD=-0.24, 95% CI(-0.27, -0.21), P<0.01]、血细胞比容[MD=-12.12, 95% CI(-13.37, -10.86), P<0.01]和红细胞电泳时间[MD=-7.12, 95% CI(-7.88, -6.35), P<0.01]显著低于/少于对照组,差异均有统计学意义。

2.4.5 安全性 2项研究报道了胃肠道不良反应发生率<sup>[7,14]</sup>,各研究间无统计学异质性(P>0.05, I<sup>2</sup>=0),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者胃肠道不良反应发生率显著高于对照组,差异有

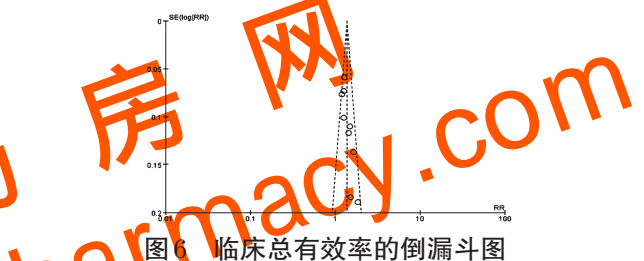


图6 临床总有效率的倒漏斗图

是治疗骨折的基本原则<sup>[15]</sup>。桃红四物汤以祛瘀为核心,辅以养血、行气,常用于治疗骨折,既能活血化瘀而又不伤血<sup>[16]</sup>。

骨折早期的气血瘀滞在血液流变学上表现为血液处于高浓、黏、聚、凝状态,从而影响血液流动和组织血流灌注,甚至影响骨痂形成<sup>[17]</sup>。全血黏度、血浆黏度反映了血液及其有形成分的流动性、变形性和聚集性变化,其升高提示血液的高凝状态<sup>[18]</sup>。血细胞比容反映了血液浓缩程度,其增加反映了血液的浓缩<sup>[18]</sup>。红细胞电泳时间延长,表示红细胞和血小板所带负电荷减少,红细胞相互聚集,血液黏度升高<sup>[18]</sup>。红细胞沉降率是反映创伤严重程度及预后的一个指标,与红细胞间的聚集力有关,红细胞间的聚集力越大,红细胞沉降率就越快。骨折后,组织的应激导致纤维蛋白原和球蛋白等的增高<sup>[19]</sup>,同时破裂细胞、骨髓脂肪小滴等通过微循环进入血液,改变了炎症反应及红细胞的聚集力,致使红细胞沉降率加快<sup>[20-21]</sup>。

本次 Meta 分析结果发现, 试验组患者总有效率和胃肠道不良反应发生率显著高于对照组, 症状体征积分、红细胞沉降率、全血黏度、血浆黏度、血细胞比容、红细胞电泳时间均显著低于/少于对照组, 差异均有统计学意义。这说明桃红四物汤加减辅助治疗外伤性骨折可以显著提高骨折的临床疗效, 降低患者炎症反应, 改善血液流变学。按照不同疗程进行亚组分析发现, 7 d 疗程总有效率最高; 14 d 疗程的症状体征积分和 7 d 疗程的全血黏度降低最明显。

本研究存在以下局限性: (1) 3 项研究没有提到随机分组<sup>[6,10,13]</sup>, 所有研究对分配隐藏和盲法方面均存在不确定性<sup>[6-14]</sup>; (2) 任万明等<sup>[13]</sup>的研究提到骨折整复后予常规药物治疗, 但并没有提及是抗感染药物或是其他药物, 可能符合临床实际, 但未阐明; (3) 陶熙等<sup>[6]</sup>的研究中骨折整复后予院内药物敷贴, 可能对症状体征积分有一定影响; (4) 总有效率、全血黏度显示不同疗程可能影响异质性, 甚至是结果, 需进一步提供大样本的不同疗程疗效评价, 使结论更加严谨; (5) 安全性方面, 仅李向阳等<sup>[7]</sup>和蔡国雄等<sup>[14]</sup>报道了胃肠道不良反应发生率, 但仅提及对症处理好转, 未提及具体措施, 无法排除其他药物干扰。因此, 本研究结论需谨慎对待, 期待更多规范化的多中心、大样本 RCT 深入分析, 提供更严谨和高质量的结论, 为临床提供参考。

综上所述, 桃红四物汤加减辅助治疗外伤性骨折可以显著提高临床疗效, 降低患者炎症反应, 改善血液流变学, 但会加重患者胃肠道反应。

## 参考文献

- [1] 李秀秀, 金中义, 金福厚. 桃红四物汤促进骨折愈合的实验研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(10): 79-81.
- [2] 包杭生, 李逸群, 涂泽松. 血液流变学在骨伤科疾病中的应用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(10): 67-69.
- [3] 王威, 廖苏平, 危蕾. 桃红四物汤对上肢闭合性骨折早期血液流变学和炎症因子水平的影响[J]. 中药材, 2014, 37(2): 361-362.
- [4] 张春玲, 阮震寰, 张乐, 等. 中药内服治疗新鲜骨折的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 204-211.
- [5] Julian PH, Sally G. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. [2016-04-10]. <http://www.cochrane.org/resources>.
- [6] 陶熙, 贺前松. 外伤性骨折初期桃红四物汤治疗效果研究[J]. 西南国防医药, 2016, 26(3): 303-304.
- [7] 李向阳, 周晓庆, 禹晓东. 桃红四物汤配合手法复位与固定治疗上肢闭合性骨折及对炎症因子与预后的影响分析[J]. 陕西中医, 2015, 36(3): 310-312.
- [8] 王金泉. 桃红四物汤加味对外伤性骨折患者术后愈合及血液流变学指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(31): 3461-3463.
- [9] 刘文勇. 桃红四物汤治疗初期外伤性骨折的临床研究观察[J]. 按摩与康复医学, 2015, 6(14): 52-53.
- [10] 李莹. 桃红四物汤对手外伤性指骨骨折初期疗效观察分析[J]. 现代养生, 2014, 9(8): 248-249.
- [11] 王海都. 桃红四物汤对初期外伤性骨折的临床研究观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(27): 25.
- [12] 吴志红. 桃红四物汤对外伤性骨折初期的临床价值分析[J]. 当代医学, 2014, 20(29): 148-149.
- [13] 任万明, 朱义用. 桃红四物汤对外伤性骨折初期的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(25): 502-503.
- [14] 蔡国雄, 钟强, 张雄辉, 等. 桃红四物汤对闭合性胫腓骨骨折早期 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J]. 新中医, 2012, 44(6): 94-96.
- [15] 冯兴华. 桃红四物汤对外伤性骨折初期的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(4): 31-33.
- [16] 方楚权, 张泽宇, 魏小宾, 等. 加味桃红四物汤降低骨折肢体骨筋膜室内压的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(5): 475-477.
- [17] 林梓凌, 周庆庆, 黄枫, 等. 活血祛瘀法对大鼠微动应力内固定模型早期骨痂生长的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(10): 5-7.
- [18] 王鸿利. 实验诊断学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 120-130.
- [19] 赵峰, 王小莉, 周盛杰. 骨折内固定术后血沉变化原因的探讨[J]. 中国医学创新, 2010, 7(32): 7-9.
- [20] 王德华. 骨伤科患者的血沉变化及临床意义[J]. 中国医药指南, 2011, 9(12): 255.
- [21] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 140-143.

(收稿日期: 2017-02-16 修回日期: 2017-08-31)

(编辑: 申琳琳)