

## 基于虚气流滞理论治疗肌萎缩侧索硬化症的 临床疗效与安全性 Meta 分析\*

徐梦方<sup>1,2</sup> 许天骄<sup>1,2</sup> 张慕昭<sup>1,2</sup> 韩笑<sup>1</sup> 武琳璐<sup>1,2</sup> 陈天竹<sup>1,2</sup> 马任钊<sup>1,2</sup> 邹忆怀<sup>1,2\*\*</sup>

<sup>1</sup>北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; <sup>2</sup>北京中医药大学, 北京 100029

**[摘要]** **目的** 系统评价基于“虚气流滞”理论治疗肌萎缩侧索硬化症(ALS)的有效性以及安全性。**方法** 检索中文期刊全文数据库、万方医学数据平台、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 数据库, 搜索自建库至2023年10月公开发表的基于“虚气流滞”理论应用补虚通滞法治疗 ALS 的随机对照研究。采用 Revman Manager 5.4 软件和 Stata18 软件进行 Meta 分析。**结果** 共检索出 14 项随机对照研究, 涉及 844 例患者。干预组中西医联合疗法总有效率、ALS 功能量表积分高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 中医证候积分低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组 Appel 功能量表积分、安全性评价比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 基于“虚气流滞”理论治疗 ALS 可有效延缓患者疾病进展, 提高神经功能, 提高生存质量, 不增加不良反应的发生。

**[关键词]** 虚气流滞; 肌萎缩侧索硬化症; Meta 分析; 临床疗效; 安全性

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.06.009

### Meta-analysis of the Clinical Efficacy and Safety of Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis Based on the Theory of Deficient Qi Induced Stagnation

Xu Mengfang<sup>1,2</sup>, Xu Tianjiao<sup>1,2</sup>, Zhang Muzhao<sup>1,2</sup>, Han Xiao<sup>1</sup>, Wu Linlu<sup>1,2</sup>,  
Chen Tianzhu<sup>1,2</sup>, Ma Renzhao<sup>1,2</sup>, Zou Yihuai<sup>1,2\*\*</sup>

<sup>1</sup>Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700; <sup>2</sup>Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029

\*\* Corresponding author: Zou Yihuai, email: zouyihuai2004@163.com

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of treating amyotrophic lateral sclerosis (ALS) based on the theory of “Deficient Qi Induced Stagnation”. **Methods** CNKI, Wangfang Data, VIP, CBM, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science were searched to collect randomized controlled trials of treating ALS based on the theory of “deficient qi induced stagnation” applying the method of replenishing deficiency and passing stagnation for the treatment of ALS published from the establishment of the databases to October 2023. Meta analysis was performed using Revman Manager 5.4 software and Stata 18 software. **Results** A total of 14 randomized controlled studies involving 844 patients were identified. The total effective rate and ALS functional scale score of combined therapy of traditional Chinese and western medicine in the intervention group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the TCM syndrome score was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in Appel functional scale score and safety evaluation between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Treatment of ALS based on the theory of “Deficient Qi Induced Stagnation” can effectively slow down the disease progression, improve neurological function, improve the quality of life, and doesn't increase the occurrence of adverse effects.

**[Key words]** Deficient Qi Induced Stagnation; Amyotrophic lateral sclerosis; Meta analysis; Clinical efficacy; Safety

肌萎缩侧索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种以进行性运动功能障碍为特征的慢性神经退行性疾病, 表现为上下运动神经元功能选择性丧失, 随意肌受到影响, 临床症状各异<sup>[1-2]</sup>。本病好发于中老年人群, 近年来有年轻化的趋势, 少数患者 20 岁左右即可发病, 约 5% ~ 15% 的患者会发展为痴呆<sup>[3]</sup>。ALS 难以彻底治愈, 当前仍以姑息治疗为主, 尚无有效临床措施能够改变其转归。研究表明, 利鲁

唑可在一定程度上延长患者的生存期限, 但对于改善神经功能收效甚微, 且不良反应常见<sup>[4]</sup>。

ALS 在中医学中属于“痿证”的范畴, 病机多为本虚或虚实夹杂, 本虚以脾虚为主, 或兼见肝、肾、肺亏虚。“虚气流滞”理论是王永炎院士基于多年的学术研究及临证思考所提出的理论学说, 以“气-血-津液”理论为基石, 极大地丰富了中医学虚实病机的内涵。“虚气流滞”是指由于脏

\* 国家自然科学基金项目 (81873257)

\*\* 通讯作者: 邹忆怀, 电子邮箱 zouyihuai2004@163.com

腑虚弱或气血阴阳失调, 气血津液运行失常导致气滞、血瘀、痰凝等病理产物郁积于内的病理变化过程, 临证常以“虚气”为本, “流滞”为标, 治疗当补虚通滞, 虚则理气和中补气血, 实则涤痰化瘀畅经络<sup>[5]</sup>。既往研究基于“虚气流滞”理论治疗 ALS 取得了良好疗效, 但研究结果不尽统一, 质量参差不齐, 遂采用 Meta 分析对基于“虚气流滞”理论治疗 ALS 的疗效以及安全性进行评价。中医药临证手段多样, 临床上中西医结合疗法治疗疾病更为常见, 为减少临床异质性以及明确中西医协同治疗效果, 将纳入结局指标分为中医疗法与西医疗法、中医联合西医疗法与西医疗法两方面进行 Meta 分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

检索中文期刊全文数据库 (CNKI)、万方医学数据库平台 (Wangfang Data)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of Science, 全面检索了基于“虚气流滞”理论治疗 ALS 的临床随机对照研究 (Randomized controlled study, RCT)。

### 1.2 检索策略

检索词为“肌萎缩侧索硬化”“中药”“中医药”“健脾”“补脾”“益脾”“运脾”“培土”“益气”“补气”“补虚”“扶正”“ALS”“amyotrophic lateral sclerosis”“drugs”“Chinese herbal”“tonifying spleen”“invigorate qi”“activating spleen”“reinforcing spleen”“tonifying qi”“tonify deficiency”“strengthening the body resistance”“jianpi”“peitu”“yiqi”, 所有检索均截止到 2023 年 10 月。

### 1.3 文献纳入、排除标准

纳入标准: ①国内外公开发表的基于“虚气流滞”理论治疗 ALS 的 RCT; ②专业医疗机构确诊的 ALS 患者, 不分年龄、性别、国家、种族; ③干预组为中医药补虚通滞疗法或联合西医治疗, 对照组采用西医治疗, 同一研究中的西医治疗须一致; ④每组样本量需大于 10 例。排除标准: ①患者被确诊为除外 ALS 的其他神经退行性疾病, 或运动神经元病的其他临床分型; ②动物实验类研究; ③单纯病例报道、经验介绍、综述或 Meta 分析等研究; ④自身交叉对照研究; ⑤质量差或数据缺失、无法提取的研究; ⑥重复发表文献, 以最先发表优先。

### 1.4 资料提取

由两名研究员运用 NoteExpress 独立、盲法查阅文献。首先阅读文章标题和摘要进行初筛; 然后从数据库依次获取并阅读全文, 评价研究质量; 最终双方交叉核对纳入结果, 完成数据提取。如遇分歧交由第三名研究员协助解决。

### 1.5 质量评价

两名研究员根据 Cochrane 协作网推荐的偏倚

风险评估工具, 并运用 Review Manager 5.4 软件对纳入研究从以下 7 个方面进行质量评价: ①是否按照随机序列进行分配; ②是否实施分组隐匿; ③是否实施盲法以及是否恰当; ④结局指标的测量是否实施盲法; ⑤结局数据是否完整; ⑥是否选择性报告结果; ⑦是否存在其他偏倚<sup>[6]</sup>。最后绘制文献质量评价图。

### 1.6 结局指标

主要结局指标为治疗有效率、ALS 功能量表积分、中医证候积分、Appel 功能量表积分, 次要结局指标为不良反应。

### 1.7 统计学方法

采用 Review Manager 5.4 软件进行主要分析, 采用 Cochrane 5.1 提供的偏倚风险评估工具进行质量评价, 使用 Stata 18 软件进行发表偏倚分析。若结局指标为连续型变量, 采用 MD 及 95% CI 表示; 若结局指标为二分类变量资料, 则采用 OR 及 95% CI。异质性检验采用  $I^2$  统计量进行量化, 将 75%、50%、25% 定为异质性的中、低、低比例。当  $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ , 应用固定效应模型合并效应量; 当  $P \leq 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ , 应用随机效应模型合并效应量。若 Meta 分析纳入指标所涉及的研究数量  $\geq 9$  篇, 可结合漏斗图进行发表偏倚评估, 并在 Stata 18 中使用 Egger 检验进一步验证偏倚风险。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

共检索到中英文文献 2 059 篇, 剔除重复文献后余 1 823 篇, 通过阅读标题和摘要后排除文献 1 766 篇, 对初筛后符合纳入标准的 57 篇文献阅读全文, 排除与本研究纳入标准不符及未获取全文的 43 篇, 最终纳入符合要求的文献 14 篇<sup>[7-20]</sup>, 涉及 844 例受试者, 见图 1。

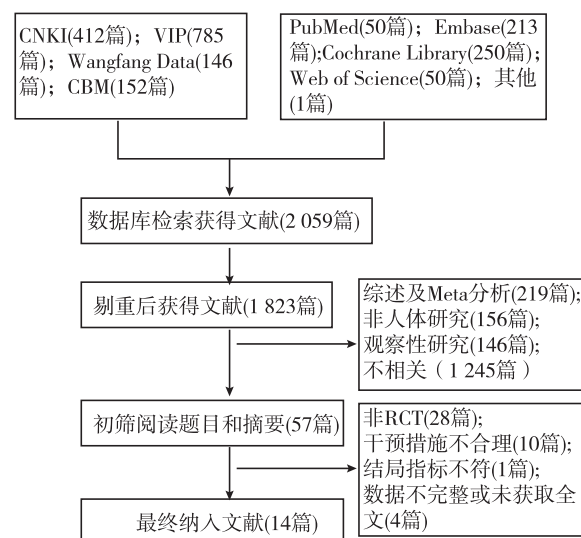


图 1 文献检索流程图

Fig. 1 Articles search flow chart

## 2.2 诊断标准

纳入研究中参照的西医诊断标准包括《肌萎缩侧索硬化的诊断标准(草案)》<sup>[21]</sup>、El Escorial 标准<sup>[22]</sup>、《罕见病诊疗指南(2019 年版)》<sup>[23]</sup>、Airlie House 标准<sup>[24]</sup>; 中医诊断标准参照《中医内科病证诊断疗效标准》<sup>[25]</sup>。

## 2.3 纳入文献特征

共纳入文献 14 篇, 1 篇<sup>[8]</sup>发表在英文期刊,

13 篇<sup>[7,9-20]</sup>发表在中文期刊。任洪丽等<sup>[7]</sup>和王骏等<sup>[9]</sup>研究中纳入患者特征相同, 但观察指标不同, 故将其视为两项研究。其中干预组治疗方式为单纯中医疗法的有 6 篇<sup>[7-12]</sup>, 中西医结合疗法 8 篇<sup>[13-20]</sup>; 对照组中常规治疗 3 篇<sup>[13,15,17]</sup>, 利鲁唑 9 篇<sup>[7-12,18-20]</sup>, 安慰剂加常规治疗 1 篇<sup>[14]</sup>, 利鲁唑加常规治疗 1 篇<sup>[16]</sup>。所有研究均为 RCT, 8 项研究<sup>[7-11,13,14,19]</sup>提及安全性评价, 见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征  
Tab. 1 Basic characteristics of included study literatures

纳入研究	例数		干预措施		治疗频次	疗程	结局指标	安全性评价
	T	C	T	C				
任洪丽等 <sup>[7]</sup> 2013	100	25	复元生肌颗粒	利鲁唑	2 次/d	12 周	①②	无
潘卫东等 <sup>[8]</sup> 2013	23	19	加味四君子汤	利鲁唑	2 次/d	6 个月	②	胃肠道副作用、肝肾损害
王骏等 <sup>[9]</sup> 2009	100	25	复元生肌颗粒	利鲁唑	2 次/d	12 周	①③	无
睦淑彦等 <sup>[10]</sup> 2016	33	31	藿苓生肌方	利鲁唑	2 次/d	12 周	①②	轻度胃肠道不适
金培强 <sup>[11]</sup> 2013	15	13	龟鹿二仙胶加减 + 针刺	利鲁唑	1 次/d	6 个月	②③	无
陈霄等 <sup>[12]</sup> 2012	15	15	生肌强筋止颤汤 + 穴位注射 + 艾灸	利鲁唑	1 剂/d	3 个月	①	未提及
张红智等 <sup>[13]</sup> 2021	32	30	温肾健脾热敷贴 + 开放性治疗	常规治疗	1 贴/d	4 个月	②	皮肤瘙痒
朱旭莹等 <sup>[14]</sup> 2017	24	21	加味四君子方 + 常规治疗	安慰剂 + 常规治疗	1 剂/d	9 个月	②③	无
李萍 <sup>[15]</sup> 2019	39	39	健脾益肺 + 穴位按摩 + 常规基础	常规治疗	1 剂/d	3 个月	②③④	未提及
李雅青等 <sup>[16]</sup> 2022	26	24	培土生金穴位敷贴法 + 健脾益肺方 + 常规治疗	利鲁唑 + 常规治疗	1 次/d	2 周	③	未提及
武峰等 <sup>[17]</sup> 2021	30	30	雷火灸 + 基础治疗	常规治疗	隔日 1 次	3 个月	②	未提及
苏国良等 <sup>[18]</sup> 2006	25	10	益气强肌汤 + 利鲁唑	利鲁唑	1 剂/d	3 个月	②③	未提及
蔡芳芳等 <sup>[19]</sup> 2023	30	30	针刺联合康复操 + 利鲁唑	利鲁唑	1 次/d(针刺); 3 次/d(康复操)	2 周	②③④	无
许项杰 <sup>[20]</sup> 2019	20	20	针刺治疗 + 利鲁唑	利鲁唑	2 次/周	3 个月	①	未提及

注: T 为干预组, C 为对照组; ①疗效, ②ALS 功能量表评分, ③中医证候评分, ④Appel 量表评分

## 2.4 纳入研究的质量评价

采用 Cochrane 5.1 提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价。14 项研究均对“随机”过程进行叙述。仅 1 项研究<sup>[8]</sup>报道了分配隐藏方案, 其余未叙述。1 项研究<sup>[14]</sup>实施“双盲”, 1 项<sup>[13]</sup>提及对结局数据分析人员施盲, 其余研究未

详细报道研究中盲法实施情况。纳入研究均具有基线可比性, 4 项研究<sup>[8,10,13,14]</sup>存在脱落病例, 均报告了具体来源及其缘由, 其余研究数据完整。根据研究结果对上述 6 个方面作出判断, 分别对纳入的 14 项研究进行不清楚、高风险、低风险的风险评估, 发现偏倚相对稳定, 见图 2。

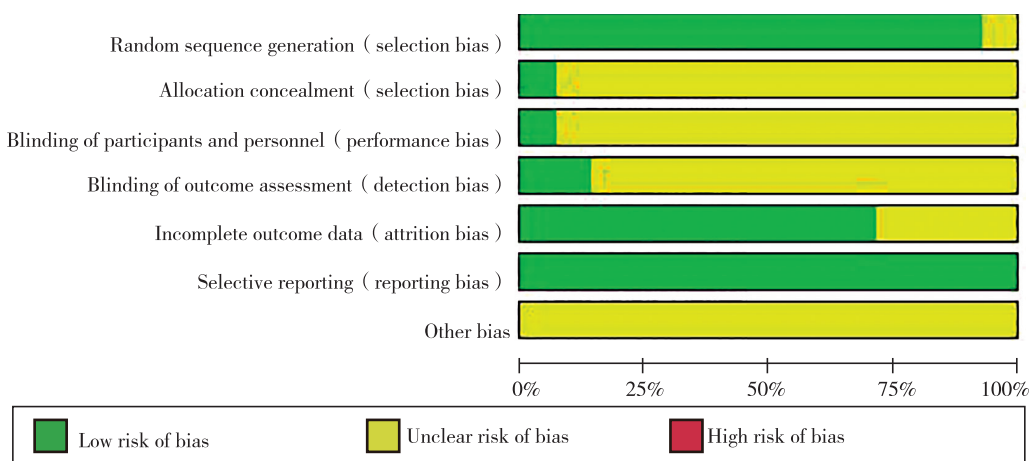


图 2 纳入研究文献质量评价图

Fig. 2 Evaluation chart of the quality included study literature

## 2.5 Meta 分析结果

### 2.5.1 有效率

2.5.1.1 中医疗法与西医疗法比较 4 项研究<sup>[7,9,10,12]</sup>对中医疗法与西医疗法治疗 ALS 的总有效率进行了比较。异质性结果显示各研究间存在

显著异质性 ( $I^2 = 70\%$ ,  $P = 0.02$ )，Meta 分析结果显示中医疗法与西医疗法在提高 ALS 总有效率方面作用相似，差异无统计学意义 ( $OR = 3.36$ ,  $95\% CI: 0.91 \sim 12.41$ ,  $Z = 1.82$ ,  $P = 0.07$ )，见图 3。

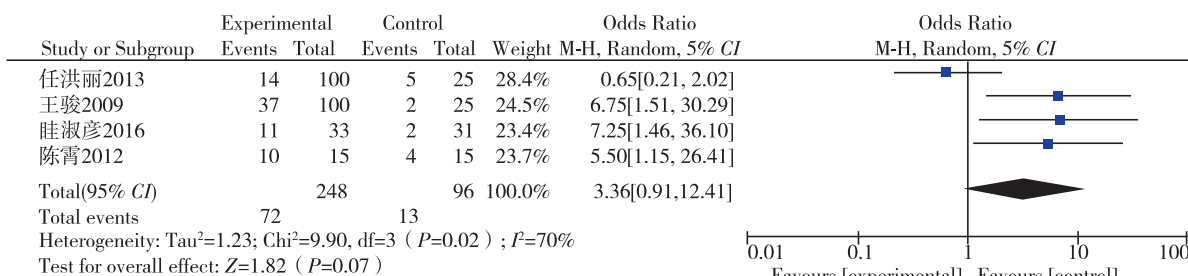


图 3 中医疗法和西医疗法总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of the total effective rate between Traditional Chinese Medicine (TCM) therapy and Western Medicine (WM) therapy

2.5.1.2 中医联合西医疗法与西医疗法比较 3 项研究<sup>[16,19,20]</sup>对中医联合西医疗法与西医疗法治疗 ALS 的总有效率进行了比较。异质性结果显示各研究间无明显异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.49$ )，Meta 分

析结果显示中西医结合治疗较单纯西医治疗 ALS 临床总有效率高，差异有统计学意义 ( $OR = 5.93$ ,  $95\% CI: 2.58 \sim 13.64$ ,  $Z = 4.19$ ,  $P < 0.0001$ )，见图 4。

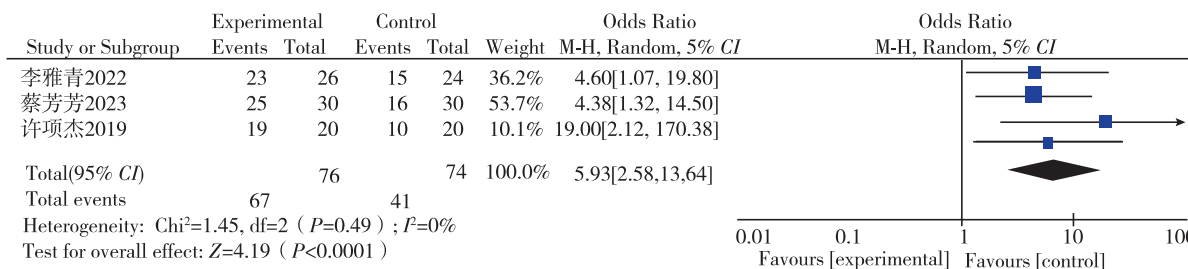


图 4 中医联合西医疗法和西医疗法在总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of the total effective rate between TCM therapy combined with WM therapy and WM therapy

## 2.5.2 ALS 功能量表积分

### 2.5.2.1 中医疗法与西医疗法比较 3 项研究<sup>[7,8,10]</sup>

对中医疗法与西医疗法改变 ALS 功能量表积分情况进行了比较。异质性结果显示各研究间无明显异质

性 ( $I^2 = 13\%$ ,  $P = 0.32$ ), Meta 分析结果显示中医疗法与西医疗法在延缓 ALS 功能量表积分下降方面效果相当, 差异无统计学意义 ( $MD = 1.37$ ,  $95\% CI: -2.47 \sim 5.22$ ,  $Z = 0.70$ ,  $P = 0.48$ ), 见图 5。

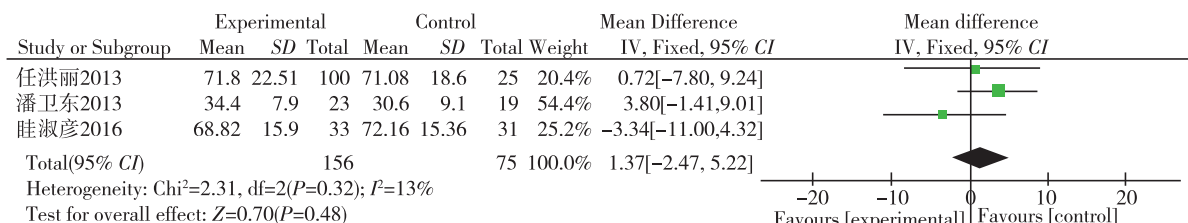


图 5 中医疗法和西医疗法在 ALS 功能量表积分比较的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of ALS functional scale score between TCM therapy and WM therapy

### 2.5.2.2 中医联合西医疗法与西医疗法比较 6 项研究<sup>[13-17,19]</sup>

对中西医联合疗法与西医疗法改变 ALS 功能量表积分情况进行了比较。异质性结果显示各研究间无明显异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.70$ ),

Meta 分析结果显示中西医联合疗法在延缓 ALS 功能量表积分下降方面优于单纯西医治疗, 差异有统计学意义 ( $MD = 3.68$ ,  $95\% CI: 2.65 \sim 4.71$ ,  $Z = 7.00$ ,  $P < 0.00001$ ), 见图 6。

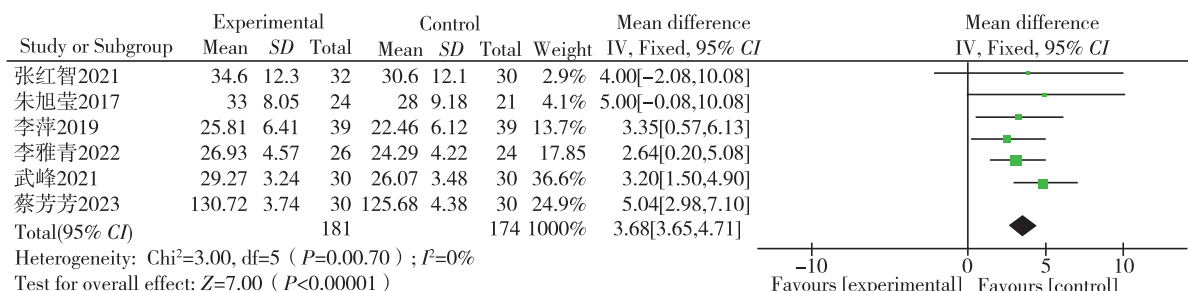


图 6 中医联合西医疗法和西医疗法在 ALS 功能量表积分比较的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of ALS functional scale score between TCM combined with WM therapy and WM therapy

## 2.5.3 中医证候积分

### 2.5.3.1 中医疗法与西医疗法比较 2 项研究<sup>[9,10]</sup>

对中医疗法与西医疗法改善中医证候积分情况进行了比较。异质性结果显示无明显异质性 ( $I^2 =$

$0\%$ ,  $P = 0.49$ ), Meta 分析结果显示中医疗法在改善中医证候积分方面优于西医疗法, 差异有统计学意义 ( $MD = -3.27$ ,  $95\% CI: -5.40 \sim -1.14$ ,  $Z = 3.01$ ,  $P = 0.003$ ), 见图 7。

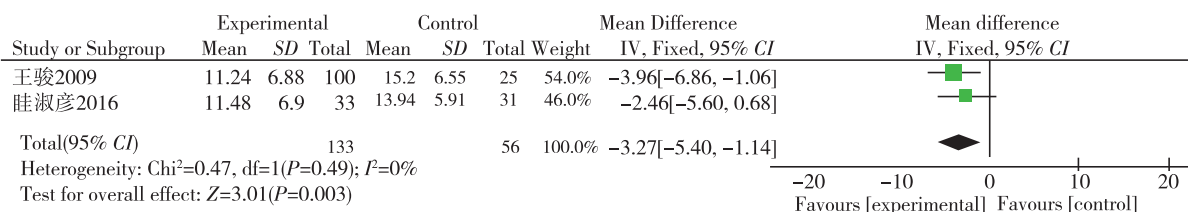


图 7 中医疗法和西医疗法在中医证候积分比较的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of TCM syndrome score between TCM therapy and WM therapy

### 2.5.3.2 中医联合西医疗法与西医疗法比较 3 项研究<sup>[7,15,19]</sup>

对中西医联合疗法与西医疗法改善中医证候积分情况进行了比较。异质性结果显示各研究间存在中度异质性 ( $I^2 = 58\%$ ,  $P = 0.09$ ),

Meta 分析结果显示中西医联合疗法在改善中医证候方面优于单纯西医疗法, 差异有统计学意义 ( $MD = -6.58$ ,  $95\% CI: -8.26 \sim -4.90$ ,  $Z = 7.69$ ,  $P < 0.00001$ ), 见图 8。

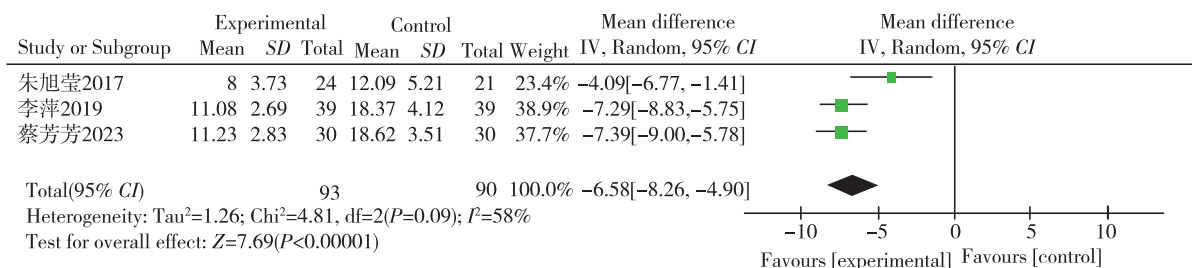


图 8 中医联合西医疗法和西医疗法在中医证候积分比较的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis of TCM syndrome score between TCM therapy combined with WM therapy and WM therapy

### 2.5.4 Appel 功能量表积分

2 项研究<sup>[15,19]</sup>比较了治疗前后 Appel 功能量表积分的变化, 异质性结果显示各研究间存在高度异质性 ( $I^2 = 99\%$ ,  $P < 0.01$ ), 采用随机效应模型合并效应量, 结果显示两组延缓 Appel 功能量表积

分升高的效果大致相同, 差异无统计学意义 ( $MD = -20.12$ , 95% CI:  $-49.60 \sim 9.37$ ,  $Z = 1.34$ ,  $P = 0.18$ ), 但干预组各项研究评分上升幅度均小于对照组, 或具有临床意义, 见图 9。

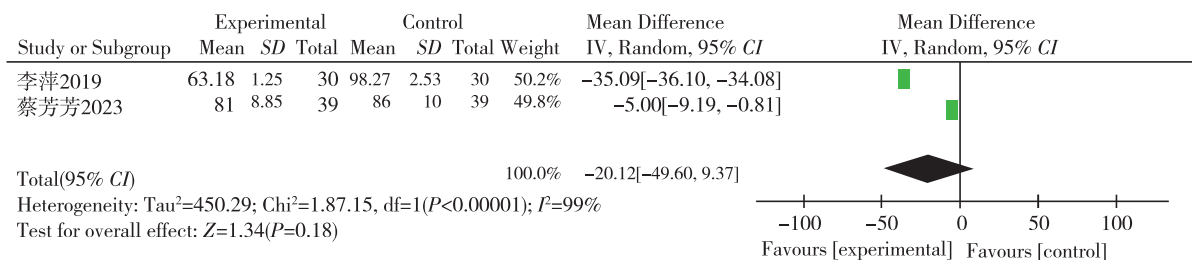


图 9 Appel 功能量表积分的 Meta 分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis of Appel functional scale score

### 2.5.5 安全性评价

3 项研究<sup>[8,10,13]</sup>报告了发生不良反应的例次和具体情况。总样本量 168 例, 干预组 88 例, 发生不良反应 14 例。对照组 80 例, 发生不良反应 32 例。异质性检验显示各研究间存在显著异质性

( $I^2 = 88\%$ ,  $P = 0.0003$ ), 采用随机效应模型合并效应量, 干预组不良反应发生率有低于对照组的趋势, 或有临床意义, 但尚未达到统计学标准 ( $OR = 0.31$ , 95% CI:  $0.01 \sim 6.76$ ,  $Z = 0.74$ ,  $P = 0.46$ ), 见图 10。

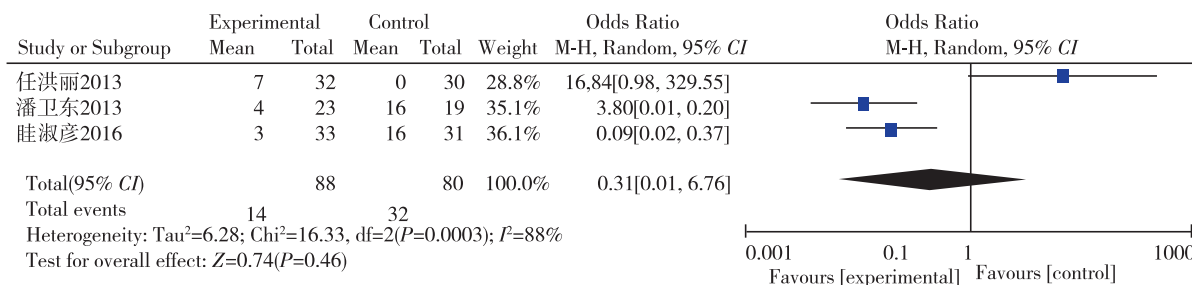


图 10 不良反应的 Meta 分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis of adverse reactions

### 2.6 发表偏倚

纳入研究仅 ALS 功能量表积分指标有 9 篇文献报告, 其余结局指标报告文献数均小于 9 篇, 因此仅对 ALS 功能量表评分进行发表偏倚的分析。

漏斗图显示左右两侧不对称, 见图 11。采用 Egger 检验进一步评价发表偏倚, 结果提示未见明显发表偏倚 ( $P = 0.344$ )。

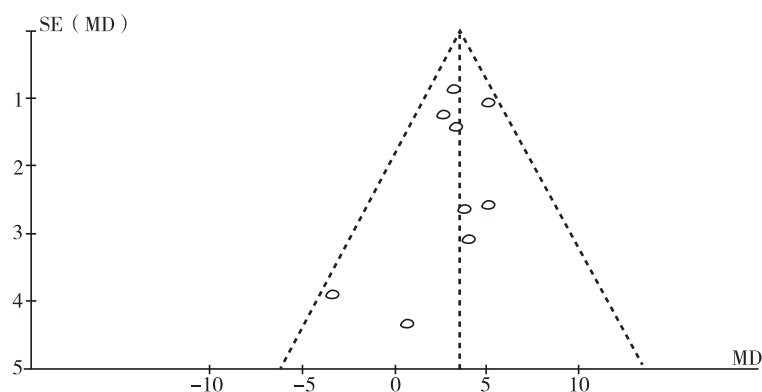


图 11 漏斗图 (ALS 功能量表积分)

Fig. 11 Funnel plot (ALS functional scale score)

### 3 讨论

ALS 相关病因、发病机制尚不明确,且难以治愈,被誉为不是癌症的癌症<sup>[3,26]</sup>。发病风险与年龄、性别相关,年龄越大风险越高,一般男性患者多于女性<sup>[27]</sup>。大多数学者较认可的发病机制有谷氨酸兴奋性中毒、RNA 代谢紊乱、蛋白质稳态受损、氧化应激、DNA 修复受损、线粒体功能障碍等<sup>[28]</sup>。利鲁唑可有效缓解 ALS 早期症状,但对于晚期患者治疗效果并不显著<sup>[29]</sup>。且国内价格昂贵,普通家庭无力承担。此外,利鲁唑所引起的胃肠道反应、肝肾功能损害也让许多患者苦不堪言。

中医典籍中并无相关病名的记载,根据临床表现,将本病归于“痿证”范畴。“虚气流滞”强调因虚致病,不离气血,气行则血行,若气血津液运行失常,躯体经络将会失于流滞,发为痿病。痿证的基本病机为脾肾亏虚,经脉阻滞,符合“虚气流滞”理论。脾为气血生化之源,主四肢肌肉运化,居中央而灌四旁;肾为先天之本,肾中精气是人体生命活动的根本,肾阳推动和温煦着各脏腑器官和组织。四肢肌肉失于精气津液的濡养,气滞、血瘀、痰凝痹阻脉络则会导致肢体痿废不用。辨治痿证需以“虚气”为本,抓住病机关键,即元气亏虚、五脏虚损、气血并失等,以“流滞”为标,重视病理产物病因,即气血津液运行失常所致的病理变化,虚则理气和中补气血,实则涤痰化瘀畅经络,以补虚通滞为治疗大法。国医大师邓铁涛重视阳明脾胃在痿证治疗中发挥的重要作用,强调脾不健运是痿证发生的根本原因,在临床中常以健脾益气方药为基础,同时益肾,并辨证施以化痰、熄风、祛瘀法<sup>[30]</sup>。郑绍周教授治疗本病时通常进行分期论治,根据不同时期的证候分为早中晚三期,将健脾益气贯穿于各个期的治疗,将补虚视为治疗之基<sup>[31]</sup>。

本研究 Meta 分析共纳入 14 项研究,结果显示:基于“虚气流滞”理论的中医疗法联合西医疗法治疗 ALS 在提高 ALS 临床总有效率、延缓

ALS 功能量表积分下降及改善中医证候方面均优于对照组。且中医药疗法相较于单纯西医疗法在改善中医证候方面显现出独特优势,两组在降低 Appel 功能量表积分方面差异无统计学意义,但干预组评分上升幅度均小于对照组,或具有临床意义。安全性评价显示干预组不良反应发生率有低于对照组的趋势,具有临床意义,但尚未达到统计学标准。

中医药疗法治疗 ALS 前景广阔。李晓艳等<sup>[32]</sup>在一项 Meta 分析表明,补益类中药治疗 ALS 在延缓病程进展方面较利鲁唑更具优势,有效地提高了患者的生存质量。《素问·太阴阳明论》记载“脾病而四肢不用,何也?岐伯曰:四肢皆禀气于胃,而不得至经,必因于脾,乃得禀也。今脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉皆无以生,故不用焉”。法随证立,方从法出,应用补虚通滞之法论治痿证的研究数不胜数,纳入研究中益气健脾方<sup>[7-12,14,15,18]</sup>、针刺<sup>[11,19,20]</sup>、艾灸<sup>[12,17]</sup>、穴位敷贴<sup>[13,16]</sup>等基于“虚气流滞”理论大法的治疗均取得相应疗效。本研究表明基于“虚气流滞”理论治疗 ALS 在提高临床治疗有效率方面或存在一定优势。

在 ALS 的不同阶段,患者所面临的问题有所不同,如病初常见肌无力、肌萎缩、肌束颤动和锥体束阳性病理征。若疾病发展到中后期,脾肾亏虚或肝肾亏虚的证候更加明显,患者可能会出现吞咽困难、咳嗽无力、体质量下降、构音障碍、交流困难等。传统的药物疗法或无法满足不能较好地经口用药的患者,此时,穴位贴敷、针灸、康复治疗等中医药疗法仍可作为辅助治疗 ALS 的首选。本次纳入 7 项研究<sup>[11-13,16,17,19,20]</sup>中的干预措施为上述疗法,治疗后干预组的 ALS 功能量表积分均高于对照组,或具有临床意义,适合辅助治疗不同阶段的患者。

ALS 患者的生存期通常为 3~5 年,常呈进行性加重,而纳入研究中观察时间最长为 9 个月,最

短为 2 周。该疾病的观察疗程只是疾病变化过程中的一个阶段, 尚不能充分地反映出整个病情的发展变化情况, 需继续随访以进一步观察患者的症状变化、生活质量等。另外, 纳入研究的诊断标准不一, 大多没有做到真正的随机。故本研究存在一定的偏倚, 需进一步进行多中心、大样本、高质量的 RCT 研究。

综上所述, 基于“虚气流滞”理论治疗 ALS 或与西医治疗存在部分相似的效果, 且在多个方面展现出独特的优势。本研究表明, 基于“虚气流滞”理论治疗 ALS 可有效延缓疾病进展、提高患者神经功能、提高生存质量、减少不良反应的发生, 且中西医协同治疗, 临床效果显著, 患者病情改善状况较单纯中医或西医疗法均大幅提升, 具有一定的临床指导意义。但本研究可能受当前 RCT 数量少、样本量小、研究质量不高、结局测量存在偏倚的影响, 未来应着眼于针对 ALS 不同分期适应疗法的选择、提高有效率、延缓疾病进展、提高神经功能、提高患者生活质量、降低不良反应发生率以及其他功能缺损等方面展开进一步研究。

#### 参考文献

- [1] van Es M A, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet*. 2017, 390 (10107): 2084–2098.
- [2] Hardiman O, van den Berg L H, Kiernan M C. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nat Rev Neurol*. 2011, 7 (11): 639–649.
- [3] Marcus R. What is amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *JAMA*, 2022, 328 (24): 2466.
- [4] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole study group [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330 (9): 585–591.
- [5] 黄世敬, 王永炎. 癫痫虚气留滞病机探讨 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8 (6): 541–543, 551.  
Huang S J, Wang Y Y. Discussion on the pathogenesis of epilepsy with retention of deficiency qi [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2013, 8 (6): 541–543, 551.
- [6] 刘括, 孙殿钦, 廖星, 等. 随机对照试验偏倚风险评估工具 2.0 修订版解读 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11 (3): 284–291.  
Liu K, Sun D Q, Liao X, et al. Interpretation of revised version 2.0 of randomized controlled trial bias risk assessment tool [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2019, 11 (3): 284–291.
- [7] 任洪丽, 支惠萍, 高俊鹏, 等. 复元生肌颗粒与力如太治疗肌萎缩侧索硬化症的随机对照临床研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15 (7): 154–156.  
Ren H L, Zhi H P, Gao J P, et al. A randomized controlled clinical study on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis with Fu yuan sheng ji granules versus Li ru tai [J]. *J Liaoning Univ Trad Chin Med*, 2013, 15 (7): 154–156.
- [8] Pan W D, Su X, Bao J, et al. Open Randomized Clinical Trial on JWSJZ decoction for the treatment of ALS patients [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 347525.
- [9] 王骏, 高俊鹏, 郭咏梅, 等. 复元生肌颗粒改善肌萎缩侧索硬化症患者中医证候临床疗效观察 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2009, 6 (3): 173–175.  
Wang J, Gao J P, Guo Y M, et al. Observation on the clinical efficacy of Fu yuan sheng ji granules in improving Chinese medicine evidence in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurorehabil*, 2009, 6 (3): 173–175.
- [10] 睦淑彦, 王优杰, 支惠萍, 等. 藿苓生肌方治疗肌萎缩侧索硬化症的临床疗效观察 [J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30 (2): 23–26.  
Sui S Y, Wang Y J, Zhi H P, et al. Observation on the clinical efficacy of Huo ling sheng ji formula in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai*, 2016, 30 (2): 23–26.
- [11] 金培强. 龟鹿二仙胶加减治疗肌萎缩侧索硬化的临床观察 [J]. *中医临床研究*, 2013, 5 (24): 28–30.  
Jin P Q. Clinical observation on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis by adding and subtracting Gui lu er xian jiao [J]. *Clini J Chin Med*, 2013, 5 (24): 28–30.
- [12] 陈霄, 张国强, 张敏. 中西医综合治疗肌萎缩侧索硬化症临床研究 [J]. *中医学报*, 2012, 27 (9): 1214–1215.  
Chen X, Zhang G Q, Zhang M. Clinical study on the comprehensive treatment of amyotrophic lateral sclerosis by Chinese and western medicine [J]. *Chin J Chin Med*, 2012, 27 (9): 1214–1215.
- [13] 张红智, 司马旦旦, Joana Schroder, 等. 温肾健脾热敷贴治疗肌萎缩侧索硬化症的随机对照临床试验 [J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35 (4): 25–28.  
Zhang H Z, Sima D D, Schroder J, et al. A randomized controlled clinical trial of warm kidney and spleen hot compresses for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai*, 2021, 35 (4): 25–28.
- [14] 朱旭莹, 张红智, 李化强等. 加味四君子方辅治肌萎缩侧索硬化症脾虚证的临床效果与安全性评价 [J]. *临床误诊误治*, 2017, 30 (1): 81–87.  
Zhu X Y, Zhang H Z, Li H Q, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of the complementary treatment of spleen deficiency in amyotrophic lateral sclerosis with Jia Wei Si Jun Zi Fang [J]. *Clin Misdiagn Misther*, 2017, 30 (1): 81–87.
- [15] 李萍. 健脾益肺方配合按摩对肌萎缩侧索硬化症患者神经功能及肌电图的影响 [J]. *四川中医*,

- 2019, 37 (8): 147–149.
- Li P. Effects of spleen-enhancing and lung-benefiting formula with massage on neurological function and electromyography in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2019, 37 (8): 147–149.
- [16] 李雅青, 骆丽娜, 沈谏卿. 穴位敷贴配合健脾益肺方治疗肌萎缩侧索硬化症疗效观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49 (5): 169–172.
- Li Y Q, Luo L N, Shen J Q. Observation on the therapeutic effect of acupoint compresses combined with spleen-enhancing and lung-benefiting formula in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2022, 49 (5): 169–172.
- [17] 武锋, 张阳普, 宋爱群. 雷火灸联合药物对肌萎缩侧索硬化症患者呼吸功能的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2021, 40 (2): 157–162.
- Wu F, Zhang Y P, Song A Q. Effects of thunder fire moxibustion combined with drugs on respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibust*, 2021, 40 (2): 157–162.
- [18] 苏国良, 张金生, 洪永. 益气强肌汤治疗肌萎缩侧索硬化症 25 例 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4 (5): 452–453.
- Suo G L, Zhang J S, Hong Y. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis by Yi Qi Qiang Ji Tang in 25 cases [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2006, 4 (5): 452–453.
- [19] 蔡芳芳, 丁勇, 范德兰, 等. 针刺联合康复操治疗肌萎缩侧索硬化症患者的疗效观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18 (1): 137–141.
- Cai F F, Ding Y, Fan D L, et al. Therapeutic efficacy of acupuncture combined with rehabilitation exercises in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *World J Integr Tradit Weste Med*, 2023, 18 (1): 137–141.
- [20] 许项杰. 针刺治疗肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 临床疗效观察 [J]. *健康之友*, 2019, 35 (15): 40.
- Xu X J. Clinical efficacy of acupuncture in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [J]. *J Health Companion*, 2019, 35 (15): 40.
- [21] 吕传真, 蒋雨平. 肌萎缩侧索硬化的诊断标准 (草案) [J]. *中华神经科杂志*, 2001, 34 (3): 190.
- Lv C Z, Jiang Y P. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis (draft) [J]. *Chin J Neurol*, 2001, 34 (3): 190.
- [22] Brooks B R, Miller R G, Swash M, et al. El Escorial revisited; revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1 (5): 293–299.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 罕见病诊疗指南 (2019 年版) [EB/OL]. (2019–02–08) [2024–03–11]. [https://www.gov.cn/fuwu/2019-02/28/content\\_5369203.htm](https://www.gov.cn/fuwu/2019-02/28/content_5369203.htm).
- National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of rare diseases (2019 edition) [EB/OL]. (2019–02–08) [2024–03–11]. [https://www.gov.cn/fuwu/2019-02/28/content\\_5369203.htm](https://www.gov.cn/fuwu/2019-02/28/content_5369203.htm).
- [24] Miller R G, Munsat T L, Swash M, et al. Consensus guidelines for the design and implementation of clinical trials in ALS. World Federation of Neurology committee on Research [J]. *J Neurol Sci*. 1999; 169 (1–2): 2–12.
- [25] ZY/T001. 1–94. 中医内科病证诊断疗效标准 [S]. 北京: 国家中医药管理局, 1995.
- ZY/T001. 1–94. Diagnostic and therapeutic efficacy standards for internal medicine in Chinese medicine [S]. Beijing: State Administration of Traditional Chinese Medicine, 1995.
- [26] Cudkovic M E, McKenna-Yasek D, Sapp P E, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 1997, 41 (2): 210–221.
- [27] Ludolph A C, Meyer T, Riepe M W. Antiglutamate therapy of ALS—which is the next step? [J]. *J Neural Transm Suppl*, 1999, 55: 79–95.
- [28] 中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组. 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识 2022 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (6): 581–588.
- Amyotrophic Lateral Sclerosis Collaborative Group of the Neurology Section of the Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis 2022 [J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55 (6): 581–588.
- [29] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh P N, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis/riluzole study group II [J]. *Lancet*, 1996, 347 (9013): 1425–1431.
- [30] 刘友章, 李保良, 潘华峰. 邓铁涛教授治疗肌萎缩侧索硬化症经验介绍 [J]. *新中医*, 2004, 36 (4): 9–10.
- Liu Y Z, Li B L, Pan H F. Prof. Deng Tietao's experience in treating amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J New Tradit Chin Med*, 2004, 36 (4): 9–10.
- [31] 蔡浩焯, 赵铎. 郑绍周教授治疗肌萎缩侧索硬化症经验 [J]. *光明中医*, 2014, 29 (3): 451–452.
- Cai H Y, Zhao D. Prof. Zheng Shaozhou's experience in treating amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Guangming J Chin Med*, 2014, 29 (3): 451–452.
- [32] 李晓艳, 刘明杰, 尹安春, 等. 中药补益类方药治疗肌萎缩侧索硬化症的 Meta 分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (4): 201–207.
- Li X Y, Liu M J, Yin A C, et al. Meta-analysis of herbal tonic formulae in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2016, 22 (4): 201–207.