

痛风慢性期降尿酸治疗的系统评价再评价



俞阳¹, 周奇², 张静怡³, 杨楠^{4,5,6}, 宋霄杨², 高玲玲¹, 冯映月¹, 陈耀龙^{4,5,6}

1. 兰州大学第二临床医学院(兰州 730000)
2. 兰州大学第一临床医学院(兰州 730000)
3. 兰州大学公共卫生学院(兰州 730000)
4. 兰州大学医学院循证医学中心(兰州 730000)
5. 兰州大学 GRADE 中国中心(兰州 730000)
6. 世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心(兰州 730000)

【摘要】 目的 评价痛风慢性期降尿酸治疗系统评价的方法学偏倚及结论可靠程度。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Epistemonikos、CBM、WangFang Data 和 CNKI 数据库, 搜集公开发表的痛风慢性期降尿酸治疗的系统评价/Meta 分析, 检索时限均为建库至 2017 年 4 月 8 日。由 2 名研究者独立筛选文献并提取资料, 采用 AMSTAR 工具评价纳入研究的方法学质量, 并运用 GRADE 方法对系统评价的结局指标进行证据质量分级。结果 最终纳入 11 篇系统评价/Meta 分析, 所有系统评价均涉及别嘌醇, 10 篇涉及非布司他, 3 篇涉及苯溴马隆, 1 篇涉及丙磺舒。纳入系统评价包含 3 个主要结局指标。10 篇系统评价对纳入原始研究进行了方法学质量评价, 其中 8 篇使用 Cochrane risk of bias 偏倚评估工具, 2 篇使用其他评价工具。AMSTAR 评价结果显示: 4 个系统评价评分 ≥ 9 分, 其余系统评价评分均 ≤ 8 分。GRADE 分级结果显示: 20 个结局指标的证据质量为低或极低, 10 个结局指标的证据质量为中, 2 个结局指标的证据质量为高。结论 中等质量证据显示非布司他在血尿酸达标方面优于别嘌醇, 高质量证据显示两者在急性痛风发生率方面无明显差异, 高质量证据显示非布司他安全性优于别嘌醇。其他降尿酸干预尚缺乏来源于系统评价的高质量证据支持。期待未来开展更多科学而严谨的研究, 生产更多高质量证据, 填补相应空白。

【关键词】 痛风; 降尿酸治疗; 系统评价再评价; AMSTAR 工具; GRADE 分级

Urate-lowering therapy for chronic gout: an overview of systematic reviews

YU Yang¹, ZHOU Qi², ZHANG Jingyi³, YANG Nang^{4,5,6}, SONG Xiaoyang², GAO Lingling¹, FENG Yingyue¹, CHEN Yaolong^{4,5,6}

1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
 2. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
 3. School of Public health, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
 4. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
 5. Chinese GRADE Centre, Lanzhou, 730000, P.R.China
 6. WHO Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Translation, Lanzhou, 730000, P.R.China
- Corresponding author: CHEN Yaolong, Email: guideline@chevidence.org

【Abstract】 Objective To evaluate the methodological bias and the reliability of the conclusions of systematic reviews (SRs) about urate-lowering therapy (ULT) for chronic gout. **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Library, Epistemonikos, CBM, WanFang Data and CNKI databases were electronically searched to collect published systematic reviews and meta-analyses evaluating urate-lowering drugs in chronic gout from inception to April 8th 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data, assessed the methodological quality of included SRs using the AMSTAR tool, and assessed the quality of the body of evidence for each outcome using the GRADE approach. **Results** A total of 11 relevant SRs were included, containing 3 main outcome measures. All of these SRs contained allopurinol, 10 SRs contained febuxostat, 3 SRs contained benzbromarone and 1 SR contained probenecid. Ten SRs assessed the risk of bias of included original studies. Eight SRs used the “assessing risk of bias” tool recommended by

Cochrane Collaboration for this assessment while two used other tools. The assessment results of AMSTAR tool showed: the scores of four SRs were ≥ 9 , and the others were ≤ 8 . GRADE results showed: the quality of the evidence of 20 outcomes was low or very low, 10 outcomes was moderate and two outcomes was high. **Conclusion** Moderate quality evidence shows that febuxostat is beneficial in achieving target serum uric acid levels when compares to allopurinol, and high quality evidence shows the incidence of gout flares is not significantly different between the two groups. High quality evidence also shows that the safety of febuxostat is better than allopurinol. Evidence of SRs is still insufficient to support the effectiveness and safety of other urate-lowering drugs. We expect that more scientific and rigorous researches will be performed in the future, then more high quality evidence will be produced to fill relevant gaps.

【Key words】 Gout; Treatment of acute flares; Overview of systematic review; AMSTAR tool; GRADE

痛风是最常见的炎性关节病变之一,有研究显示在过去的几十年内痛风发病率不断上升^[1],患病率因国家不同在 1.7% 到 3.8% 不等^[2-5]。痛风是由嘌呤代谢发生紊乱导致的疾病,临床表现为高尿酸血症、关节肿胀及继发关节畸形、痛风石、痛风性关节炎反复发作等,严重时可累及肾脏。痛风慢性期降尿酸治疗是痛风管理中的重要部分,良好的降尿酸治疗可明显改善预后,常用治疗药物包括别嘌醇、非布司他、苯溴马隆和丙磺舒等。

针对痛风的慢性期降尿酸治疗,当前依然存在许多问题尚未解决。国内外不同的指南对于降尿酸药物选择的优先性存在一定的差异,例如 2016EULAR 指南^[6]推荐别嘌醇为降尿酸治疗的一线用药,而 2012ACR 指南^[7]则推荐别嘌醇和非布司他为一线用药。另外,非布司他因心血管不良反应在美国退市的事件也引发了对降尿酸药物安全性的广泛关注。

系统评价再评价(overview of systematic reviews)是全面收集同一疾病或同一健康问题治疗或病因、诊断、预后等方面的相关系统评价,进行综合研究的一种方法,其可为证据使用者提供更为集中的高质量证据^[8,9]。截至目前,国内外已公开发表多篇痛风慢性期降尿酸治疗的系统评价/Meta 分析文章,但其方法学质量和证据的可靠性尚不清楚,因此有必要对这些研究进行再评价。本研究将系统搜集相关痛风慢性降尿酸治疗的系统评价/Meta 分析,客观评价其方法学偏倚以及结论的可靠程度,以期为痛风的临床管理提供证据综合和决策依据,为降尿酸治疗领域存在的问题和不确定性提供解决策略。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 公开发表的痛风慢性期降尿酸治疗的系统评价或 Meta 分析。

1.1.2 研究对象 诊断为痛风的患者,其性别、年

龄、种族、发病时间和病例来源不限。

1.1.3 干预措施 试验组和(或)对照组的干预措施至少涉及以下一种降尿酸药物:别嘌醇、非布司他、苯溴马隆、丙磺舒。

1.1.4 结局指标 血尿酸达标数、急性痛风发生率、不良反应数。

1.1.5 排除标准 ① 重复发表的文献;② 系统评价的计划书;③ 纳入的原始研究未进行定量分析;④ 会议摘要、评论以及传统综述;⑤ 非中、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Epistemonikos、CBM、WangFang Data 和 CNKI 数据库,搜集公开发表的痛风慢性期降尿酸治疗的系统评价/Meta 分析,检索时限均为建库至 2017 年 4 月 8 日。检索采用主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括:gout、Hyperuricemia、meta-analysis、systematic review 等;中文检索词包括:痛风、高尿酸血症、系统综述、系统评价、Meta 分析、荟萃分析。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 名研究者独立进行两轮筛选,并根据预先设计好的 Excel 数据提取表进行数据提取,如遇分歧,讨论解决或咨询第三方。提取内容包括:① 基本信息,包括第一作者、发表(或更新)年份、诊断标准、干预/对照措施等;② 系统评价的方法学情况,包括文献检索、纳入研究、研究样本以及对纳入研究的方法学质量评价;③ 统计分析结果,主要是对各个结局指标的定量分析结果。

1.4 纳入研究的方法学质量和证据质量评价

采用 AMSTAR 量表^[10]对纳入的系统评价进行方法学质量评价。采用 GRADE 工具进行证据质量评价^[11,12],包括偏倚风险、不直接性、不一致性、不精确性和发表偏倚五个降级因素以及大效应量、剂量效应关系和负偏倚三个升级因素。

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 hyperuricemia [Title/Abstract]
#2 gout* [Title/Abstract]
#3 tophus [Title/Abstract]
#4 tophi [Title/Abstract]
#5 uratoma [Title/Abstract]
#6 gophus [Title/Abstract]
#7 tophaceous [Title/Abstract]
#8 "Gout" [Mesh]
#9 "Hyperuricemia" [Mesh]
#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
OR #9
#11 search* [Title/Abstract]
#12 meta-analysis [Publication Type]
#13 medline [Title/Abstract]
#14 systematic [Title/Abstract] AND review
[Title/Abstract]
#15 #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16 #10 AND #15
```

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 1 152 篇,经逐层筛选,最终纳入 11 篇系统评价^[13-23]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入系统评价基本特征

纳入的 11 篇系统评价中 2 篇为 Cochrane 系统评价^[16,18]。6 篇为英文文献^[16-20,22],5 篇中文文献^[13-15,21,23]。发表年份为 2009 年~2016 年,6 篇^[18-23]为 2014 年及以后发表,占有系统评价的 55%。11 篇系统评价中,所有系统评价均涉及别嘌醇,10 篇涉及非布司他^[13,14,16-23],3 篇涉及苯溴马隆^[15,18,20],1 篇涉及丙磺舒^[20]。几乎所有系统评价均报告了纳入的研究个数及样本量,且说明了人群的血尿酸基线水平。纳入系统评价中 10 篇^[13-21,23](91%)对纳入原始研究进行了方法学质量评价,其中 8 篇^[13-18,21,23]使用 Cochrane risk of bias 偏倚评估工具,2 篇^[19,20]使用其他评价工具。纳入系统评价的基本特征见表 1。

2.3 纳入系统评价的方法学质量

我们认为 AMSTAR 得分在 9~11 分的系统评价/Meta 分析为高质量,5~8 分的为中等质量,低于 5 分的为低质量^[24]。方法学质量评价结果见表 2,其中 4 篇^[14,16,18,20]为高质量,7 篇^[13,15,17,19,21-23]为中等质量。

亚组分析显示, Cochrane 系统评价^[16,18]相对于

非 Cochrane 系统评价^[13-15,17,19-23],其 AMSTAR 总评分更高[MD=4.56, 95%CI (3.42, 5.70), $P<0.000\ 01$],差异有统计学意义。中文系统评价^[13-15,21,23]相对于英文系统评价^[16-20,22],其 AMSTAR 总评分的差异无统计学意义[MD=-2.33, 95%CI (-4.84, 0.18), $P=0.07$]。

针对具体条目,8 篇系统评价^[13-15,17,19,21-23](73%)没有提供前期设计方案;3 篇^[15,20,22](27%)在纳入研究的选择和资料提取方面不具有可重复性;4 篇^[15,17,21,23](36%)在文献检索上存在漏洞;5 篇^[13,15,21-23](45%)没有在纳入排除标准中考虑发表情况(如灰色文献);7 篇^[13-15,17,21-23](64%)没有提供纳入和排除的研究文献清单;1 篇^[22](9%)没有评价和报告纳入研究的科学性;7 篇^[13,17,19-23](64%)没有评估发表偏倚;6 篇^[13,15,17,19,21,23](55%)没有说明利益冲突关系;所有系统评价均描述了纳入研究的基本特征;所有系统评价纳入研究的科学性都恰当地运用在结论的推导上;所有系统评价都恰当地合成了纳入研究的结果。

条目 1: 是否提供前期方案;条目 2: 纳入研究的选择和资料提取是否具有可重复性;条目 3: 是否进行了全面的检索;条目 4: 发表状态是否已考虑在纳入标准中,如灰色文献;条目 5: 是否提供了纳入和排除研究的清单;条目 6: 是否描述纳入研究的基本特征;条目 7: 是否评价和报告了纳入研究的科学性;条目 8: 是否恰当地运用纳入研究的科学性推导结论;条目 9: 合成纳入研究结果的方法是否恰当;条目 10: 是否评估了发表偏倚的可能性;条目 11: 是否报告了利益冲突。

2.4 主要结局指标和证据质量分级

见表 3。

2.4.1 血尿酸达标情况 10 篇系统评价^[13,14-19,21-23]关注了降尿酸治疗后血尿酸达标情况,其中 9 篇^[13,14,16-19,21-23]对比了别嘌醇和非布司他,2 篇^[15,18]对比了别嘌醇和苯溴马隆。

别嘌醇 vs. 非布司他: 所有系统评价均显示非布司他在血尿酸达标这一指标上优于别嘌醇,5 篇系统评价^[13,14,21-23]结果显示非布司他组治疗后血尿酸低于 6.0mg/dL 的患者数或比例优于别嘌醇组[RR=2.68, 95%CI (2.26, 3.17), $P<0.000\ 01$; RR=2.55, 95%CI (2.32, 2.80), $P<0.000\ 01$; RR=1.56, 95%CI (1.22, 2.00), $P<0.001$; OR=2.64, 95%CI (1.74, 4.01), $P<0.000\ 01$; RR=1.56, 95%CI (1.46, 1.66), $P<0.000\ 01$],系统评价证据质量分级为低、中、低、低。3 篇系统评价^[16-18]结果显示非布司他组治疗

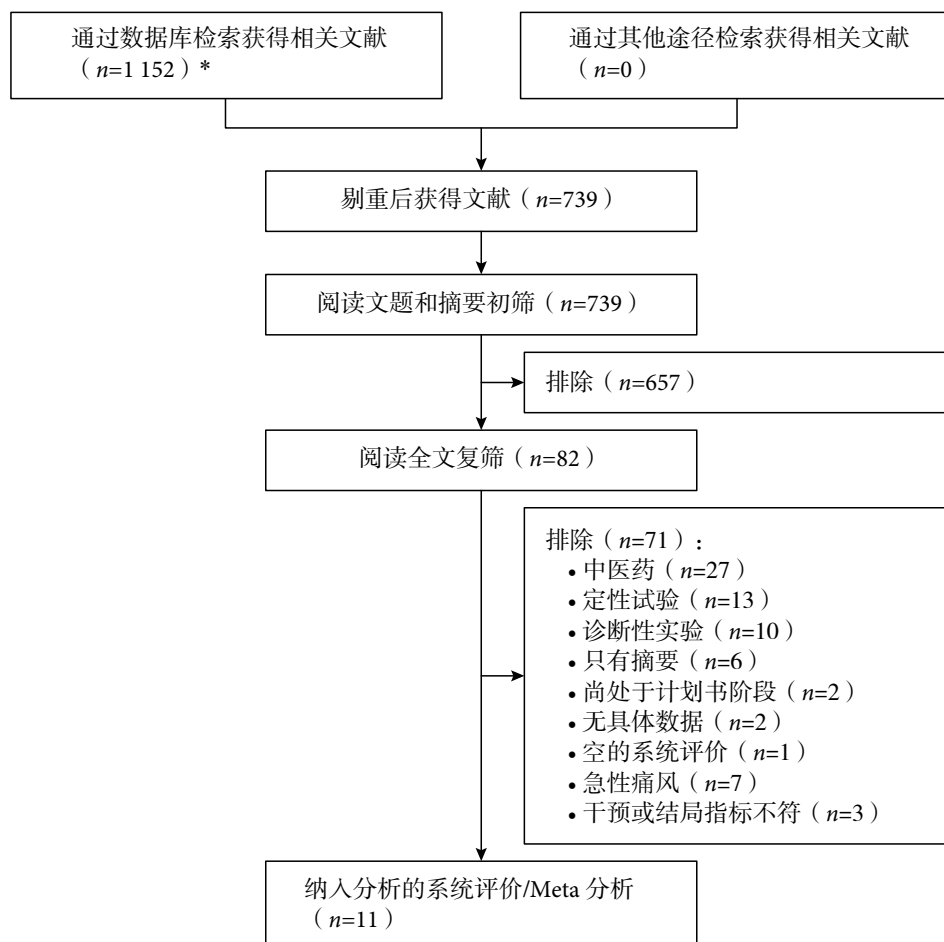


图1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed ($n=464$)、EMbase ($n=226$)、The Cochrane Library ($n=49$)、Epistemonikos ($n=159$)、CNKI ($n=81$)、WanFang Data ($n=90$)和CBM ($n=83$)

后实现血尿酸低于 6.0mg/dL 的可能性高于别嘌醇组 [RR=1.80, 95%CI (1.55, 2.09), $P<0.000\ 01$; RR=1.56, 95%CI (1.22, 2.00), $P<0.000\ 01$; RR=0.55, 95%CI (0.48, 0.63), $P<0.000\ 01$], 系统评价证据质量分级均为低。另 1 篇系统评价^[19]结果显示非布司他组治疗后未达到目标血尿酸水平的患者数少于别嘌醇组 [RR=0.31, 95%CI (0.24, 0.39), $P<0.000\ 01$], 系统评价证据质量分级为中等。

别嘌醇 vs. 苯溴马隆：2 篇系统评价^[15, 18]结果显示两组治疗后血尿酸低于 6.0mg/dL 的患者比例差异无统计学意义 [RR=1.21, 95%CI (0.98, 1.50), $P=0.07$; RR=0.79, 95%CI (0.56, 1.11), $P=0.17$], 系统评价证据质量分级为极低和中。

2.4.2 急性痛风发作 6 篇系统评价^[14, 16-18, 21, 23]关注了降尿酸治疗后急性痛风发作这一指标, 6 篇^[14, 16-18, 21, 23]均对比了别嘌醇和非布司他, 1 篇^[18]还对比了别嘌醇和苯溴马隆。

别嘌醇 vs. 非布司他：5 篇系统评价^[14, 16, 18, 21, 23]结

果显示两组的痛风急性发作的发生率差异无统计学意义 [RR=1.02, 95%CI (0.95, 1.10), $P=0.60$; RR=1.12, 95%CI (0.98, 1.27), $P=0.098$; RR=0.89, 95%CI (0.71, 1.10), $P=0.28$; RR=1.11, 95%CI (1.01, 1.22), $P=0.03$; RR=1.02, 95%CI (0.89, 1.16), $P=0.78$], 系统评价证据质量分级为低、高、低、低、中; 而另 1 篇系统评价^[17]结果显示非布司他组痛风急性发作的发生率高于别嘌醇组 [RR=1.16, 95%CI (1.02, 1.31), $P=0.02$], 证据质量分级为低。

别嘌醇 vs. 苯溴马隆：1 篇系统评价^[18]结果显示两组痛风急性发作的发生率差异无统计学意义 [RR=0.28, 95%CI (0.01, 6.58), $P=0.43$], 证据质量评价结果为低。

2.4.3 不良反应 所有系统评价都关注了降尿酸治疗干预的不良反应, 其中 10 篇^[13, 14, 16-23]对比了别嘌醇和非布司他, 3 篇^[15, 18, 20]对比了别嘌醇和苯溴马隆, 1 篇^[20]对比了别嘌醇和丙磺舒。

表 1 纳入系统评价的基本特征

纳入研究	第一作者所在	研究数 (样本量, 例)	质量评价工具	痛风诊断标准	治疗类型	血尿酸水平 (mg/dL)	干预措施 vs. 对照措施	Meta 分析的结局指标
张琰2009 ^[13]	中国	3 (1 985)	其它*和 Cochrane risk of bias	1977ACR	慢性降尿酸治疗	≥ 8.0	非布司他 vs. 安慰剂 非布司他 vs. 别嘌醇	①③ ①③
党超志2010 ^[14]	中国	4 (3 073)	Cochrane risk of bias	1977ACR	慢性降尿酸治疗	≥ 8.0	非布司他 vs. 安慰剂 非布司他 vs. 别嘌醇	①②③ ①②③
邵莉2012 ^[15]	中国	6 (350)	Cochrane risk of bias	1977ACR	慢性降尿酸治疗	≥ 6.0	苯溴马隆 vs. 别嘌醇	①③
Tayar 2012 ^[16]	美国	6 (3 978)	Cochrane risk of bias	1977ACR	慢性降尿酸治疗	≥ 8.0	非布司他 vs. 安慰剂 非布司他 vs. 别嘌醇	①②③ ①②③
Faruque 2013 ^[17]	加拿大	5 (4 250)	Cochrane risk of bias	1977ACR	慢性降尿酸治疗	8.5 ~ 9.9	非布司他 vs. 别嘌醇	①②③
Seth 2014 ^[18]	英国	11 (4 531)	Cochrane risk of bias	1977ACR	慢性降尿酸治疗	-	别嘌醇 vs. 安慰剂 别嘌醇 vs. 非布司他 别嘌醇 vs. 苯溴马隆	①②③ ①②③ ①②③
Villazor-Isidro 2014 ^[19]	菲律宾	3 (4 102)	-	1977ACR	慢性降尿酸治疗	≥ 8.0	非布司他 vs. 别嘌醇	①③
Castrejon 2015 ^[20]	美国	7 (4 540)	Jadad 量表	1977ACR 或 关节液内有尿酸盐结晶	慢性降尿酸治疗	>8.0	别嘌醇 vs. 安慰剂 别嘌醇 vs. 非布司他 别嘌醇 vs. 苯溴马隆 别嘌醇 vs. 丙磺舒	③ ③ ③ ③
杨婷2015 ^[21]	中国	5 (4 247)	Cochrane risk of bias	1977ACR	慢性降尿酸治疗	≥ 8.0	非布司他 vs. 别嘌醇	①②③
Borghini 2016 ^[22]	意大利	23 (-)	-	-	慢性降尿酸治疗	≥ 7.0	别嘌醇 vs. 非布司他	①③
方芳2016 ^[23]	中国	7 (5 270)	Cochrane risk of bias	1977ACR	慢性降尿酸治疗	≥ 8.0	非布司他 vs. 别嘌醇	①②③

#: Juni 等发表的标准; -: 未报道; ① 血尿酸达标数; ② 急性痛风发生率; ③ 不良反应数。

表 2 痛风慢性期降尿酸治疗系统评价的 AMSTAR 评分结果

纳入研究	条目 1	条目 2	条目 3	条目 4	条目 5	条目 6	条目 7	条目 8	条目 9	条目 10	条目 11	总分
张琰2009 ^[13]	否	是	是	否	否	是	是	是	是	否	否	6
党超志2010 ^[14]	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	9
邵莉2012 ^[15]	否	否	否	否	否	是	是	是	是	是	否	5
Tayar 2012 ^[16]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	11
Faruque 2013 ^[17]	否	是	否	是	否	是	是	是	是	否	否	6
Seth 2014 ^[18]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	11
Villazor-Isidro 2014 ^[19]	否	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	8
Castrejon 2015 ^[20]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	9
杨婷2015 ^[21]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	否	否	5
Borghini 2016 ^[22]	否	否	是	否	否	是	否	是	是	否	是	5
方芳2016 ^[23]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	否	否	5

别嘌醇 vs. 非布司他: 8 篇系统评价^[13, 16-19, 21-23]结果显示非布司他组安全性优于别嘌醇组, 总不良反应事件数或发生率低于别嘌醇组 [RR=0.92, 95%CI (0.87, 0.97), P=0.003; RR=0.94, 95%CI (0.89, 0.99), P=0.023; RR=0.94, 95%CI (0.90, 0.99), P=0.01; RR=1.06, 95%CI (1.01, 1.12), P=0.022; RR=0.90, 95%CI (0.85, 0.96), P=0.001; RR=0.95, 95%CI (0.90, 0.99), P<0.05; OR=0.85, 95%CI (0.75, 0.97), P=0.01; RR=0.95, 95%CI (0.91, 0.99), P=0.03], 系统评价证据质量分级为中、中、

低、中、高、中、低、中; 而另 2 篇系统评价^[14, 20]结果显示两组间总不良反应事件数或发生率无统计学差异 [RR=1.54, 95%CI (0.94, 2.55), P=0.09; RR=1.04, 95%CI (0.98, 1.11), P=0.957], 系统评价证据质量分级为极低和低。

别嘌醇 vs. 苯溴马隆: 1 篇系统评价^[15]结果显示苯溴马隆组不良反应发生率低于别嘌醇组 [RR=0.44, 95%CI (0.23, 0.84), P=0.01], 证据质量评价分级为低; 而另 2 篇系统评价^[18, 20]结果显示两组间总不良反应事件或安全性差异无统计学意义

表3 慢性期降尿酸治疗主要指标的 GRADE 证据质量分级

纳入研究	血尿酸达标数			急性痛风发生率			不良反应数		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
张琰2009 ^[13]	低	-	-	-	-	-	中	-	-
党超志2010 ^[14]	中	-	-	低	-	-	极低	-	-
邵莉2012 ^[15]	-	极低	-	-	-	-	-	低	-
Tayar 2012 ^[16]	低	-	-	高	-	-	中	-	-
Faruque 2013 ^[17]	低	-	-	低	-	-	低	-	-
Seth 2014 ^[18]	低	中	-	低	低	-	中	低	-
Villazor-Isidro 2014 ^[19]	中	-	-	-	-	-	高	-	-
Castrejon 2015 ^[20]	-	-	-	-	-	-	低	低	中
杨婷2015 ^[21]	低	-	-	低	-	-	中	-	-
Borghi 2016 ^[22]	低	-	-	-	-	-	低	-	-
方芳2016 ^[23]	低	-	-	中	-	-	中	-	-

1: 别嘌醇 vs. 非布司他; 2: 别嘌醇 vs. 苯溴马隆; 3: 别嘌醇 vs. 丙磺舒; -: 无。

[RR=0.33, 95%CI (0.07, 1.57), $P=0.17$], 系统评价证据质量评价分级均为低。

别嘌醇 vs. 丙磺舒: 1 篇系统评价^[20]结果显示别嘌醇组的安全性优于丙磺舒, 证据质量评价分级为中。

3 讨论

本研究共纳入 11 篇有关痛风慢性降尿酸治疗的系统评价, 涉及别嘌醇、非布司他、苯溴马隆、丙磺舒四种药物干预和安慰剂。降尿酸药物按照作用的机制不同可分为两类, 一类是抑制尿酸生成的药物, 代表药物如别嘌醇, 一类是促尿酸排泄药, 代表药物如苯溴马隆^[20]。本研究发现目前降尿酸药物研究的热点方向为别嘌醇和非布司他的有效性和安全性对比, 91% 的系统评价关注了这两种药物。可是, 研究人员对于苯溴马隆和丙磺舒的关注度却十分有限, 相关系统评价稀少。降尿酸治疗相关证据的质量水平普遍不高, 运用 GRADE 工具针对单个结局指标对系统评价结论的可靠性进行评价发现, 63% 的证据质量为低或极低, 即系统评价的结论与真实情况极有可能存在很大差异。

10 篇系统评价对比了别嘌醇和非布司他的有效性和安全性, 所有系统评价的证据都显示非布司他在血尿酸达标方面优于别嘌醇^[13, 14, 16-23], 但缺乏高质量证据的支持。多数系统评价(包括高质量证据)认为别嘌醇和非布司他两者在急性痛风发作的发生率方面无明显差异^[14, 16, 18, 21, 23], 然而也有低质量证据认为非布司他组急性发作率高于别嘌醇^[17]。存在高质量证据支持非布司他的安全性优于别嘌醇^[13, 16-19, 21-23], 也有其他证据认为两者没有差异^[14, 20]。需要指出的是, 纳入研究的干预措施复杂, 不同系

统评价进行数据分析时对异质性的处理方式并不完全一致。比如, 非布司他的剂量存在多样性, 使用方式包括 40mg/d、80mg/d、120mg/d 和 240mg/d, 一些系统评价根据剂量进行了亚组分析, 另一些系统评价直接合并了不同剂量组的数据, 还有一些系统评价仅分析和评价了常用剂量(80mg/d), 这或许不是不同系统评价得出不一致结论的原因之一。因此, 临床医生在使用这些证据进行临床决策时需特别注意剂量和用法差异对结局的影响。另外, 一项最新的多中心双盲试验强调了非布司他危险的心血管不良反应^[25], 这对非布司他的安全性提出了挑战; 相比别嘌醇, 非布司他价格又相对昂贵, 因此临床考虑使用非布司他时应小心谨慎。

别嘌醇对比苯溴马隆, 少量证据显示两者在血尿酸达标和痛风急性发作方面无明显差异, 安全性方面苯溴马隆或许更优^[15, 18, 20]。别嘌醇对比丙磺舒, 仅一篇系统评价显示在安全性方面别嘌醇优于丙磺舒^[20]。可是, 这些结论的证据质量多为低或极低, 可靠性有待更多高质量研究进一步确证。

本研究发现了目前痛风降尿酸治疗领域相关系统评价的一些不足并总结了对未来研究的一些期待。首先, 当前系统评价总体方法学质量不高, 超过一半的系统评价评分低于 7 分。尽管系统评价被视为最佳的医学证据形式, 但并非所有系统评价都足够可靠^[26, 27]。系统评价应该有严格的质量控制措施, 才能为临床实践和卫生决策提供偏倚最小和趋于真实的科学证据^[28]。遗憾的是, 我们并未发现系统评价的方法学质量在研究时间窗内有明显改善, 许多共性问题依然存在, 例如没有提供前期设计方案、没有提供纳入和排除的研究文献清单以及没有评估发表偏倚等。这些问题都可能会影响

系统评价制定的严谨性和科学性,从而影响结果的真实性和可靠性。当前, Cochrane 系统评价的方法学是严谨和科学性的典范,值得其他系统评价参考和学习。其次,缺乏总结和分析苯溴马隆和丙磺舒相关证据的系统评价。目前有关苯溴马隆和丙磺舒的证据多为描述性,缺乏定量的合并,尽管 Meta 分析并不是系统评价所必须的,但如果数据能够合并我们强烈建议进行合并,这将有利于读者对结果的解释和理解。再次,缺乏对特殊人群的研究。虽然别嘌醇的疗效和安全性较为明确,目前多数临床实践指南^[7, 29, 30]推荐其为降尿酸治疗的一线用药,但并不是所有患者都适合使用这类药物,比如 HLA-B5801 基因型阳性的患者使用别嘌醇有可能发生严重的过敏反应,另外对于某些合并症患者(如慢性肾脏病患者)使用药物时尚有其特殊性。因此,研究者除了关注一般人群,尚需重视对特殊人群的研究。此外,本研究还发现目前降尿酸治疗各干预的优劣性缺乏系统而全面的比较。一个系统评价往往仅关注单一临床问题,且不同的系统评价之间又缺乏统一的标准,导致系统评价间存在很大异质性,系统评价结果无法相互比较。针对降尿酸治疗干预的多样性特点(包括种类和剂量多样性),今后研究人员可以开展更多系统比较各干预疗效和安全性优劣的研究,例如制订降尿酸治疗的网状 Meta 分析。

本研究存在的局限性: ① 只纳入了中英文文献,其他语言的数据缺失可能对结果有影响; ② 检索时间截止至 2017 年 4 月,证据的更新可能会对结果产生影响; ③ 纳入研究所包含的干预措施复杂,无法定量合并分析其效应值; ④ 评价分析人员不可避免存在主观性,可能导致偏倚。

综上所述,痛风慢性降尿酸治疗相关系统评价普遍关注别嘌醇和非布司他的有效性和安全性。中等质量证据显示非布司他在血尿酸达标方面优于别嘌醇,高质量证据显示两者在急性痛风发生率方面无明显差异,高质量证据显示非布司他安全性优于别嘌醇。其他降尿酸干预尚缺乏来源于系统评价的高质量证据支持。系统评价的总体方法学质量不高,期待未来开展更多科学而严谨的研究,生产更多高质量证据,从而为痛风慢性治疗和管理提供指导。

参考文献

1 Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): 223.

- 2 Juraschek SP, Miller ER, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(1): 127-132.
- 3 Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 661-667.
- 4 Robinson PC, Taylor WJ, Merriman TR. Systematic review of the prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia. *Intern Med J*, 2012, 42(9): 997-1007.
- 5 Winnard D, Wright C, Taylor WJ, et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(5): 901-909.
- 6 Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 29-42.
- 7 Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(10): 1431-1446.
- 8 刘雅莉,袁金秋,杨克虎,等. 系统评价再评价的制作方法简介及相关资料分析. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(1): 58-64.
- 9 杨克虎,刘雅莉,袁金秋,等. 发展和完善中的系统评价再评价. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(1): 54-77.
- 10 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10.
- 11 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 2008, 336(7653): 1106-1110.
- 12 陈耀龙,姚亮,杜亮,等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1401-1404.
- 13 张琰. 非布索坦治疗痛风疗效及安全性的 Meta 分析. *华西医学*, 2009, 24(10): 2599-2602.
- 14 党超志. 非布索坦治疗痛风的系统评价. 南宁: 广西医科大学, 2010.
- 15 邵莉,魏丽. 苯溴马隆与别嘌醇治疗原发性痛风尿酸血症疗效与安全性比较的 Meta 分析. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(6): 722-726.
- 16 Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11-CD008653.
- 17 Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43(3): 367-375.
- 18 Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (10): CD006077.
- 19 Villazor-Isidro EBS, Brojan JCG, Pega-Flores CJR, et al. Urate lowering efficacy of febuxostat versus allopurinol in hyperuricemic patients with gout. *Phillippine J Intern Med*, 2014, 52: 1.
- 20 Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, et al. Erratum to: Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2015, 35(7): 1139.
- 21 杨婷,路敏,周颖,等. 非布司他和别嘌醇治疗痛风有效性和安全性的 Meta 分析. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(2): 122-126.
- 22 Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment

- of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 983-992.
- 23 方芳, 王鹏. 非布司他与别嘌醇治疗痛风随机对照试验系统评价. *中国药业*, 2016, 25(11): 13-18, 19.
- 24 Seo HJ, Kim KU. Quality assessment of systematic reviews or meta-analyses of nursing interventions conducted by Korean reviewers. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12: 129.
- 25 White WB, Saag KG, Becker MA, *et al.* Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1200-1210.
- 26 Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, *et al.* Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*, 2007, 4(3): e78.
- 27 李静, 李幼平. 不断完善与发展的 Cochrane 系统评价. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(9): 742-743.
- 28 屈云, 何俐, 刘鸣. Cochrane 系统评价的基本方法. *中国临床康复*, 2003, 7(4): 532-533, 536.
- 29 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南. *中华内科杂志*, 2016, 55(11): 892-899.
- 30 Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, *et al.* 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(10): 1447-1461.

收稿日期: 2018-05-02 修回日期: 2018-08-22

本文编辑: 熊鹰