

中药活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的 疗效及安全性的系统评价

查安生^{1*}, 汪悦², 查瑞瑶³

(1. 安徽省中医院, 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学, 合肥 230031;
3. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] **目的:**评价中药活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及安全性。**方法:**检索2014-06以前中国知网医学数据库(CNKI), 维普全文数据库(VIP), 中国生物医学文献数据库(CBM), 万方数据库, 搜集中药活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的随机对照试验。对符合条件的RCT, 提取资料和质量评价后, 采用Stata12.0软件进行Meta分析。**结果:**共有20项临床试验纳入1 897例患者。Meta分析结果显示:总有效率[RR = 1.248, 95% CI(1.187, 1.313), Z = 8.66, P < 0.01];具有较好的安全性。敏感性分析显示结果比较稳定。漏斗图, Egger's 检验及 Begg's 检验显示发表偏倚较小。**结论:**中药活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的临床疗效优于西药组并且安全性高。但纳入文献质量较低, 因此尚需开展大规模、高质量的研究来验证。

[关键词] 活血化瘀; 溃疡性结肠炎; Meta分析; 系统评价

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0220-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100220

Safety and Efficacy of Huoxue Huayu Method of Chinese Herbal Medicine for Treatment of Ulcerative Colitis ZHA An-sheng^{1*}, WANG Yue², ZHA Rui-yao³ (1. Anhui Province Chinese Medicine Hospital, Hefei 230038, China; 2. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 3. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of Huoxue Huayu method of Chinese herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis (UC). **Method:** All the randomized controlled trials (RCTs) on activating blood circulation to remove blood stasis method of Chinese herbal medicine in the treatment of UC before June 2014 were searched in the CNKI, VIP, CBM and Wangfang database. The quality of RCTs meeting inclusion criteria was assessed and the related data were extracted; Meta-analysis was performed by Stata12.0 software. **Result:** Totally, 20 RCTs involving 1 897 patients were included. Meta-analysis showed high effective rate [the total effective rate RR = 1.248, 95% CI (1.187, 1.313), Z = 8.66, P < 0.01] and safety. Sensitivity analysis showed that the evaluation result was stable. Funnel plot, Egger's test and Begg's test suggested no evidence of substantial publication bias. **Conclusion:** Huoxue Huayu method is more effective in the treatment of UC than the western medicine with higher safety. Because of the low quality of the included RCTs, the improvement of clinical research on the disease in high quality need to be confirmed.

[Key words] Huoxue Huayu method; ulcerative colitis; Meta-analysis; a system review

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病范畴。其发病机制尚不清楚,越来越多的学者发现UC患者血液呈高凝状态,并有发生血栓等并发症的可能。提示微血栓的形成可能是UC的重要发病机制之一。“微血栓”与中医的“血瘀”有着异曲同工之处。中医认为UC发作多与饮

食不节,情志失调等因素有关,导致脾胃虚弱,运化失职,湿浊内蕴,郁化热毒,下注肠道,壅塞气血,以致肠腑气血凝滞,血腐肉败。血瘀可以阻滞气血,气血凝滞致使毒瘀互结,所以血瘀既是病理产物,又是重要的致病因素,故血瘀阻隔贯穿疾病。古人因“瘀血不去,新血不生”,提出活血化瘀治

[收稿日期] 20141005 (006)

[基金项目] 安徽省科技厅年度重点科研项目(10050511070403042)

[通讯作者] *查安生, 硕士, 主任医师, 教授, 从事中医药防治脾胃病学研究, Tel: 0551-62850082, E-mail: wywyhf@163.com

疗 UC。并且大量研究显示活血化瘀中药对 UC 有显著的临床疗效^[1]。本研究按照循证医学的要求,采用 Meta 分析法,系统评价活血化瘀法治疗 UC 的临床疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 检索中国知网医学数据库(CNKI),维普全文数据库(VIP),中国生物医学文献数据库(CBM),万方数据库。分别以“溃疡性结肠炎”、“炎症性肠病”为关键词或主题词,二次检索分别检索“中医”、“活血化瘀”、“活血化瘀法”、“活血化瘀药”、“活血”、“活血药”、“化瘀”、“化瘀药”。时间为 2000 年—2014 年 6 月公开发表于国内学期刊及未发表的文献资料如学术报告、会议论文集或毕业论文等中关于活血化瘀类中药治疗溃疡性结肠炎的临床研究文献。

1.2 纳入标准 ①纳入研究应为随机对照试验(RCT)或者半随机对照试验,无论是否采用分配隐藏及盲法,文献发表无语言限制。②研究文献的对象应是明确诊断为 UC 的患者。③试验干预措施的类型包括:治疗组应以中药活血化瘀法为主要的干预措施,给药途径包括口服与灌肠 2 种给药途径;平行的对照组使用西药治疗。④研究有明确的中医及西医诊断标准,或文中提及肠镜检查等。⑤试验组间均衡性较好,均具有一定的可比性。⑥有明确的疗效结局指标。

1.3 排除标准 ①数据不完整无法利用的文献,未设对照组的文献;②对照组为非西药对照,如中药及中成药对照中西医结合对照等;③治疗组合并西药作为干预措施;④重复发表的文献;⑤试验设计有明显错误或缺陷者。

1.4 资料提取 提取数据主要内容包括①一般资料(题目、作者、年代、来源杂志等);②研究对象(一般情况、各组病人的基线可比性等);③干预措施(给药途径、疗程等);④结局指标(临床疗效、安全性)。由两名评价员独立选择试验和评价文献质量,如遇分歧通过讨论或根据第三位研究者的意见解决。

1.5 文献质量评价 每篇 RCT 质量的评价均由 2 位评价员按照 Cochrane 系统评价员手册 5.0.2 版质量评价标准^[2]进行独立评价,若有分歧,则第三位评价员介入,达成共识后形成最终纳入还是剔除该文献的决定。标准包括:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。针对上述 6 条采用“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的评价,完全满足上述质量标准,发生偏倚的可能性最小,为 A 级;部分满足上述质量标准,发生偏倚的可能性为中度,为 B 级;完全不满足上述质量标准,发生偏倚的可能性为高度,为 C 级。

1.6 统计学分析 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。如果需要分析的数值为计数资料,可选择相对危险度(risk ratio, RR)为合并统计量,若需要分析的指标为计量资料,可选择均数差(mean difference, MD)为合并统计量。各效应量均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。检验水准

为 $\alpha = 0.05$ 。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究结果间有统计学同质性($P > 0.05, I^2 < 50%$),采用固定效应模型(fixed-effects model)分析,如果各研究间存在异质性($P < 0.05, I^2 > 50%$),采用随机效应模型(random-effects model)进行分析。通过绘制漏斗图,观察其对称性以发现是否存在发表偏倚。为克服视觉上观察漏斗图的主观性及纳入研究例数少导致的观察误差,进一步应用线性回归法(Egger's 检验)和秩相关检验(Begg's 检验)客观评价发表偏倚。

2 研究结果

2.1 各临床试验的特点 文献质量评价按照上述检索方法,一共检索到 1 140 篇文献,经过仔细阅读标题及摘要,符合纳入标准的文献有 52 篇,排除综述、重复发表及名老中医经验后,最终 20 篇文献符合本次研究。20 项研究共纳入患者 1 897 例,所有纳入研究均有明确认可的诊断标准和疗效评价标准,无基线状况不一致及脱落病例报道。纳入研究的特征见表 1。

2.2 纳入研究文献的质量评价 本研究纳入的 20 个研究中,均对患者的基线情况进行了分析报道,基线均具有可比性。在随机方法方面,2 个研究^[13,16]分别采用 Excel 软件及 SAS 软件获得随机号码法分组;15 个研究^[3-6,8-12,14,17-18,20-22]提及“随机”,但均未进行详细描述;3 个研究^[7,15,19]按就诊顺序。所有研究均未报道盲法及分配方案隐藏情况。具体方法学质量评价见表 1。

2.3 统计分析结果

2.3.1 总有效率 20 篇文献均提供了治疗组与对照组的总有效例数和总例数,各研究间无明显异质性($X^2 = 22.64, df = 19, P = 0.254, I^2 = 16.1%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,合并效应值($RR = 1.248, 95\% CI$ 为 $[1.187, 1.313], Z = 8.66, P < 0.01$),差异有统计学意义,中药活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的临床疗效比西药更有优势。见图 1。

2.3.2 发表偏倚 漏斗图法为定性判断图形是否对称来评价 Meta 分析是否存在发表偏倚的方法具有很大的主观性,不同的观察者可能得出不同的结论。因此,本文用 Begg's 检验和 Egger's 检验等定量方法进一步评价 Meta 分析的发表偏倚。漏斗图显示图形散点基本呈对称分布,提示纳入分析的文献发表偏倚较小。Egger's 检验得截距 0.993,截距的 95% 置信区间为 $(-0.540, 2.527)$,斜率为 0.109,其 95% 置信区间为 $(-0.057, 0.275), P = 0.190$,代表本研究中纳入文献发表偏倚较小。Begg's 检验得 $P = 0.173$,提示发表偏倚较小。故可以认为纳入研究无明显的发表性偏倚。见图 2~4。

2.3.3 敏感性分析 在总有效率比较的 Meta 分析结果中,逐一排除某项研究重新进行 Meta 分析,结果与未排除结果比较无明显显著性差异,说明中药活血化瘀法治疗 UC 的 Meta 分析结果较稳定可靠。见图 5。

表 1 纳入研究的一般特征及偏倚风险评价

Table 1 Characteristics and risk of bias assessment of included studies

作者	发表年分	样本数 (T/C) /例	干预措施		不良反应 观察	偏倚风险评价						
			试验值	对照值		1	2	3	4	5	6	质量等级
孔凡茂 ^[3]	2014	100/100	中药口服 + 灌肠	口服 SASP	有	Y	U	N	Y	Y	U	B
卢丽丽 ^[4]	2014	30/30	中药口服	口服 SASP	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
陈莹璐 ^[5]	2014	32/33	中药灌肠	口服 SASP	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
尤显列 ^[6]	2014	34/34	中药口服	口服 SASP	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
王金周 ^[7]	2013	61/59	中药口服 + 灌肠	口服 SASP	有	N	U	N	Y	Y	U	B
肖礼军 ^[8]	2013	24/24	中药口服	口服 SASP	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
许永攀 ^[9]	2012	68/67	中药口服	口服 SASP	有	U	U	N	Y	Y	U	B
陶杨 ^[10]	2012	30/33	中药口服	口服 SASP	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
李华燕 ^[11]	2011	60/60	中药口服	口服美沙拉嗪	未描述	N	U	N	Y	Y	U	B
陈卫红 ^[12]	2011	50/36	中药口服 + 灌肠	口服 SASP	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
高文艳 ^[13]	2010	30/30	中药口服	口服 SASP	有	Y	U	N	Y	Y	U	B
朱爱华 ^[14]	2010	62/62	中药口服 + 灌肠	口服 SASP	有	U	U	N	Y	Y	U	B
刘保卫 ^[15]	2010	43/42	中药口服	口服 SASP	有	U	U	N	Y	Y	U	B
张贤良 ^[16]	2009	42/42	中药口服 + 灌肠	SASP 口服 + 灌肠	有	Y	U	N	Y	Y	U	B
孔祥应 ^[17]	2008	50/40	中药灌肠	SASP 灌肠	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
连建学 ^[18]	2006	62/62	中药口服	口服 SASP	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
吕占泰 ^[19]	2006	26/24	中药口服	口服 SASP	未描述	N	U	N	Y	Y	U	B
李福平 ^[20]	2004	46/42	中药口服 + 灌肠	SASP + 强的松口服, 甲硝唑和西咪替丁灌肠	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
梁碧莲 ^[21]	2004	32/20	中药灌肠	庆大霉素 + 地塞米松灌肠	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B
麦燕芳 ^[22]	2001	38/25	中药口服	口服 SASP	未描述	U	U	N	Y	Y	U	B

注: SASP 为柳氮磺吡啶片; 偏倚风险评价中, 1 为随机方面, 2 为随机隐藏, 3 为盲法, 4 为结局数据的完整性, 5 为选择性报告研究结果, 6 为其他偏倚来源; Y 为是, N 为否, U 为不清楚。

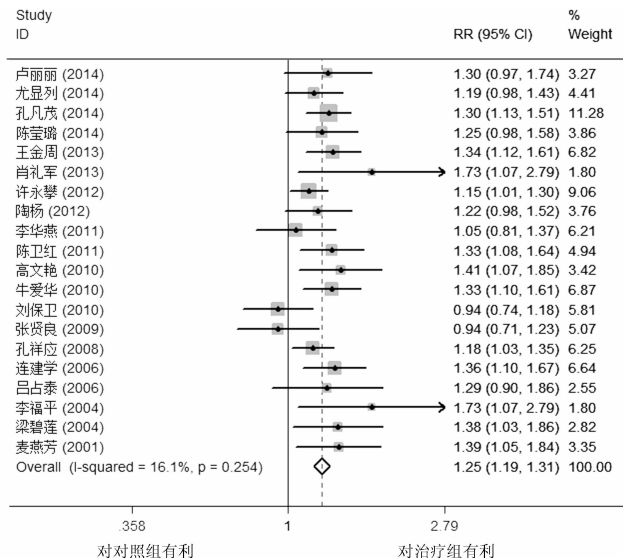


图 1 中药活血化瘀法与西药治疗 UC 总有效率比较的 Meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis of total effective rate of Huoxue Huayu method of Chinese herbal medicine VS west medicine in treating UC

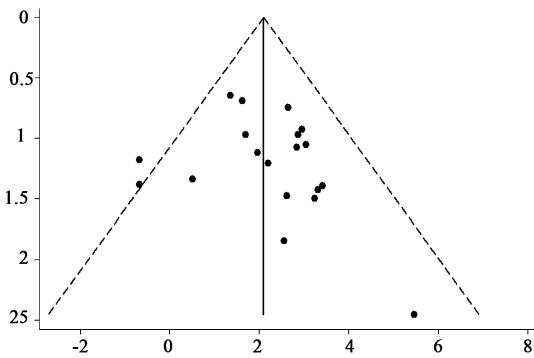


图 2 中药活血化瘀法与西药治疗 UC 总有效率比较的漏斗
Fig. 2 Funnel plot of comparison of total effective rate between Huoxue Huayu method of Chinese herbal medicine and west medicine in treatment of UC

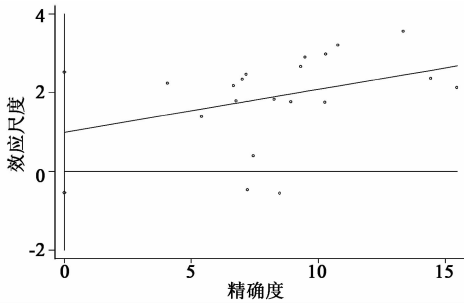


图 3 中药活血化瘀法与西药治疗 UC 总有效率 Egger's 检验
Fig. 3 Egger's test of total effective rate between Huoxue Huayu method of Chinese herbal medicine and west medicine in treatment of UC

2.3.4 安全性评价 7 篇报道了不良反应情况,其中 1 篇^[16]描述不清,3 篇^[7,9,13]提及治疗组与对照组均无不良反应。其余 3 篇^[3,14-15]做 meta 分析显示 ($\chi^2 = 0.89, df = 2, P =$

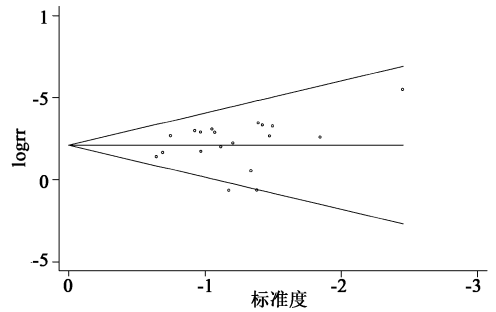


图 4 中药活血化瘀法与西药治疗 UC 总有效率 Begg's 检验
Fig. 4 Begg's test of total effective rate between Huoxue Huayu method of Chinese herbal medicine and west medicine in treatment of UC

0.642, $I^2 = 0.0\%$) 故采用各研究间无明显异质性,故采用固定效应模型,差异有统计学意义 ($RR = 0.101, 95\%$ CI 为 $[0.031, 0.331], Z = 3.79, P < 0.01$)。提示与传统西药比较,活血化瘀中药不仅有更好的疗效,并且副作用少,安全性好。见图 6。

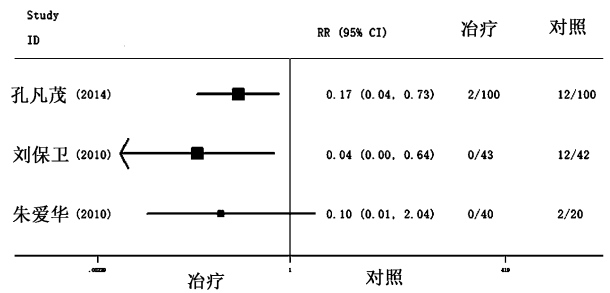


图 6 中药活血化瘀法与西药不良反应发生率的 Meta 分析
Fig. 6 Comparison of Meta-analysis of rates of adverse events between activating blood circulation to remove blood stasis method of Chinese herbal medicine and west medicine

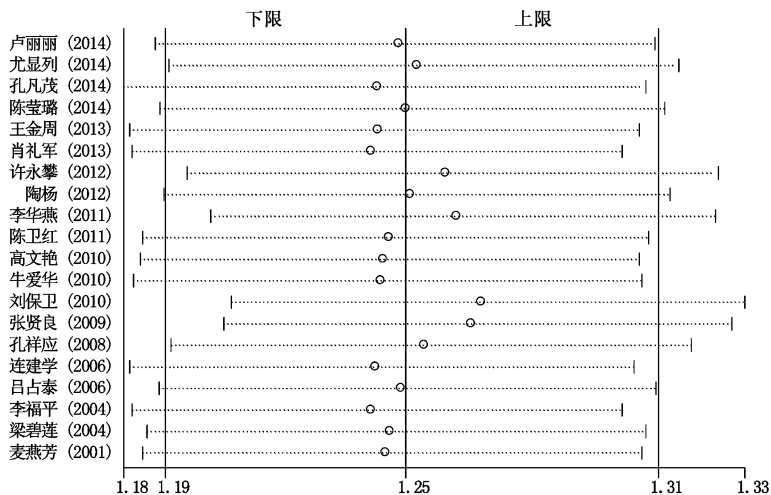


图 5 中药活血化瘀法与西药治疗 UC 的敏感性分析
Fig. 5 Comparison of sensitivity analyses between Huoxue Huayu method of Chinese herbal medicine and west medicine for treatment of UC

3 讨论

UC属于消化系统难治性疾病之一,其发病率逐年上升。目前西医主要采用氨基水杨酸类制剂、激素及免疫制剂等治疗,但疗效不理想并且副作用大。中医认为“瘀”是溃疡性结肠炎的重要病机,因此临床上大量使用活血化瘀药治疗UC并取得了显著疗效,但缺少循证学依据。本研究运用Meta分析法对入选的20篇文献进行了综合定量评价,结果显示:合并效应值[RR=1.248,95%CI为(1.187,1.313)], $Z=8.66, P<0.01$,差异有统计学意义,提示中药活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的临床疗效比西药更有优势。漏斗图、Egger及Begg图均提示纳入研究的文献无明显的发表性偏倚。安全性评价显示活血化瘀中药较传统西药安全性好,副作用少。敏感性分析显示中药活血化瘀法治疗UC的Meta分析结果较稳定可靠。

本研究的不足之处在于,①所有研究来自国内,存在较大的语种偏倚,可能影响Meta分析的结论及外推性。20篇文献质量均较低,文献质量等级为B级。②关于随机:20篇文献中只有2篇文献提出随机方法,3篇按就诊顺序,剩下只提及“随机”字样,并未提及随机方法。③分配隐藏,20篇文献均未提及分配隐藏。④关于盲法:所有文献均未提及是否使用盲法,这就会造成主观因素所致的偏倚。中医辨证体系下很难做到双盲。⑤关于不良反应:仅有7篇提到了不良反应。规范的临床试验设计无论有无不良反应,一定要有对不良反应的报道。⑥关于ITT意向性分析未见报道。⑦关于临床异质性:存在给药途径、药物剂型、用量、病变部位、疗程及性别年龄等不稳定因素。这些都无疑增加了偏倚风险。

因此,笔者认为中医活血化瘀法治疗UC具有一定临床疗效,但由于本研究中符合纳入标准的RCT在质量上的局限,还有待于严谨设计的大样本、多中心、随机双盲的高质量的RCT进一步验证其有效性及安全性。

[参考文献]

[1] 辛丽敏,李楠,王雪明.血竭保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的随机对照的系统评价和Meta分析[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(2):334-339.

[2] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2 [updated september 2009][S]. 2009.

[3] 孔凡茂,刘英圣,付金香,等.健脾清热化瘀汤治疗溃疡性结肠炎临床研究[J].陕西中医,2014,35(1):3-4.

[4] 卢丽丽,胡芳芹,罗雯鹏.益气除湿祛瘀法治疗溃疡性结肠炎30例临床观察[J].湖南中医杂志,2014,30(2):37-38.

[5] 陈莹璐,徐月.解毒活血法治疗溃疡性结肠炎急性发作期临床观察[J].中国中医急症,2014,23(6):

1042-1043.

[6] 尤显列.健脾化瘀汤治疗溃疡性结肠炎脾虚血瘀证的临床疗效分析[J].中医临床研究,2014,6(14):81-82.

[7] 王金周.活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎61例[J].光明中医,2013,28(8):1619-1621.

[8] 肖礼军.健脾止泻散治疗脾虚血瘀型溃疡性结肠炎疗效观察[J].湖北中医杂志,2013,35(2):48-50.

[9] 许永攀,王捷虹,汶明琦.健脾化瘀饮治疗溃疡性结肠炎68例[J].陕西中医,2013,33(10):1317-1319.

[10] 陶杨,陈泉,陈丹.平溃饮治疗溃疡性结肠炎脾虚血瘀证30例疗效观察[J].中国中医急症,2012,21(12):2024-2025.

[11] 李华燕,张涛,张颖芹.健脾清热活血方与美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的对比研究[J].中国中西医结合消化杂志,2011,8(4):227-230.

[12] 陈卫红.健脾解毒活血法治疗溃疡性结肠炎50例临床观察[J].湖北中医药大学学报,2011,13(4):55-56.

[13] 高文艳,王长洪,林一帆,等.解毒活血法治活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J].辽宁中医杂志,2010,37(10):1948-1950.

[14] 朱爱华,赵会玲,惠平,等.健脾化湿行气化瘀法治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J].四川中医,2009,28(11):71-72.

[15] 刘保卫,雷燕.清溃化瘀汤治疗气滞血瘀型溃疡性结肠炎43例[J].现代中医药,2010,30(5):14-15.

[16] 张贤良,李敏,刘芳.活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的临床应用[J].川北医学院学报,2009,24(5):468-470.

[17] 孔祥应,何鲜平.自拟化瘀汤保留灌肠治疗溃疡性结肠炎气滞血瘀型50例报告[J].贵阳中医学院学报,2008,30(3):41-42.

[18] 连建学,刘宏平,刘卫华.健脾清热活血方与美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的对比研究[J].陕西中医,2006,27(1):47-49.

[19] 吕占泰.益气活血汤治疗溃疡性结肠炎26例[J].山东中医杂志,2006,25(11):742-743.

[20] 李福平.健脾益肾解毒化瘀法治疗溃疡性结肠炎46例疗效观察[J].中国中医急症,2004,13(8):508-509.

[21] 梁碧莲.愈肠汤灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎32例[J].陕西中医,2006,25(9):805-806.

[22] 麦燕芳.自拟肠炎汤治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎38例[J].四川中医,2001,19(12):46-47.

[责任编辑 邹晓翠]