

# 葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎疗效的 Meta 分析

郭震浪, 苏振宁, 戴韵峰, 王正飞\*, 罗晓牧  
(广州中医药大学, 广州 510405)

**[摘要]** **目的:**系统评价葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis)的有效性以及安全性。**方法:**计算机检索 The Cochrane Library, Pubmed, Embase, 中国期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 中国科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库等中英文数据库, 检索时间限定为建库至2015年6月13日, 检索所有葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 并辅以手工检索相关核心期刊, 追索纳入研究的参考文献。由两位评价者独立对符合纳入标准的研究进行严格质量评价和资料提取后, 应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**最终纳入 10 项研究, 共 1 092 例患儿。Meta 分析结果显示:与对照组相比, 葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎能显著提高临床疗效[OR = 4.27, 95% CI(2.76, 6.62),  $P < 0.000 01$ ], 合并检验分析  $Z = 6.49$ , 两组差异具有统计学意义。发表性偏倚分析结果显示纳入研究可能存在发表偏倚。**结论:**葛根芩连汤治疗具有提高小儿轮状病毒性肠炎临床疗效的优势。鉴于本系统评价纳入的所有研究方法学和报告质量均不高, 且样本量较少, 故葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效以及安全性仍需要严格的、大样本、多中心的随机对照试验加以验证。

**[关键词]** 葛根芩连汤; 轮状病毒性肠炎; 随机对照试验; Meta 分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0199-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240199

**Meta-analysis of Gegen Qinlian Tang in Treating Infantile Rotavirus Enteritis** GUO Zhen-lang, SU Zhen-ning, DAI Yun-feng, WANG Zheng-fei\*, LUO Xiao-mu (Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically evaluate the safety and efficacy of Gegen Qinlian Tang in treating infantile rotavirus enteritis. **Method:** We searched Cochrane Library, Pubmed, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data through computer for data as at June 13, 2015. All of randomized controlled trials (RCTs) of Gegen Qinlian Tang in treating infantile rotavirus enteritis were searched, and research literatures included in the RCTs were also traced. Two researchers independently conducted the strict quality evaluation and data extraction for the included studies and made a Meta-analysis by using RevMan 5.3 software. **Result:** Totally 10 RCTs involving 1 092 patients were included into the study. The Meta-analysis results showed that compared with the control group, Gegen Qinlian Tang can significantly improve the clinical effective rate [OR = 4.27, 95% CI (2.76, 6.62),  $P < 0.000 01$ ], and showed the combined test analysis result of  $Z = 6.49$ , with statistically significant differences in both groups. **Conclusion:** Gegen Qinlian Tang in treating infantile rotavirus enteritis can effectively improve the clinical effective rate. However, due to the low methodology and quality and small sample size of included RCTs in this study, more restrict high-quality multicenter RCTs are required to further verify the efficacy and safety of Gegen Qinlian Tang in treating infantile rotavirus enteritis.

**[Key words]** Gegen Qinlian Tang; rotavirus enteritis; randomized controlled trial; Meta-analysis

轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis)是由轮状病毒(rotavirus, RV)引起的急性消化道传染病, 每年婴幼儿腹泻

**[收稿日期]** 20150613(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(61301294); 国家级大学生创新创业训练项目(201510572007)

**[第一作者]** 郭震浪, 从事循证中西医结合研究, Tel:13531079902, E-mail:475390798@qq.com

**[通讯作者]** \*王正飞, 硕士生导师, 副教授, 从事循证中西医结合研究, Tel:13512704335, E-mail:13512704335@163.com

病例中48.4%~77.1%与其有关,是导致婴幼儿秋冬季腹泻最常见的原因之一,亦称秋季腹泻,临床症状常以发热、上呼吸道感染为主,严重者可出现脱水和酸中毒等并发症,危及患儿生命<sup>[1-2]</sup>。目前临床上尚无治疗小儿轮状病毒性肠炎的特效药,国内外治疗方案主要是抗病毒治疗、预防脱水以及防止酸中毒等对症处理<sup>[3]</sup>。近年来有报道称,干扰素治疗轮状病毒性肠炎能提高疗效,但因为毒副作用较大而限制了它的广泛应用<sup>[4]</sup>。

小儿轮状病毒性肠炎属于中医“泄泻”范畴,病因不外乎感染时邪,内伤饮食和脾胃虚弱等。葛根芩连汤是一首经典中药方,其组方为葛根半斤、黄芩三两、黄连三两和炙甘草二两。方中葛根为君药,具有清热利湿,升清止泄之功效;黄芩、黄连为臣药,具有燥湿止泻之功效;炙甘草为使药,具有调和诸药之功效。诸药合用,共奏清热利湿止泻之功<sup>[5]</sup>。研究表明<sup>[6]</sup>,葛根芩连汤具有抗病毒、抗菌、解热和增强机体免疫力的作用。

目前已有临床试验表明葛根芩连汤及其加减方,或者辅助西药治疗小儿轮状病毒性肠炎的临床疗效,但由于样本量大小不一,甚至有结果相反的临床研究报告,其可靠性尚未有循证医学证据支持。本研究旨在通过全面搜集有关葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎的随机对照试验(RCTs),运用Cochrane系统评价方法,为葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效和安全性提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

**1.1.1 研究类型** 运用葛根芩连汤及其加减方治疗小儿轮状病毒性肠炎的所有RCTs,无论是否实施盲法、分配隐藏以及有无失访、退出的描述,文种限定为中文、英文。

**1.1.2 研究对象** 所有患儿临床诊断均符合轮状病毒性肠炎<sup>[7]</sup>的诊断标准;患者年龄<14岁;均无其他并发症及严重的先天性心肝肾肾功能异常。

**1.1.3 干预措施** 试验组采用葛根芩连汤或其加减方,或联合常规西医基础治疗;对照组单纯采用常规西医基础治疗方案(包括补液、抗病毒、纠正水电解质紊乱等对症处理)。

**1.1.4 结局指标** 临床疗效(显效:治疗72h内粪便形状和次数均恢复正常,全身症状消失;有效:治疗72h内粪便形状明显恢复正常,次数明显减少,全身症状明显改善;无效:治疗72h内粪便形状、次数以及全身症状均无明显改变甚至加重恶化<sup>[8]</sup>)。

**1.2 排除标准** ①非随机对照试验,如动物实验、临床综述、摘要、基础研究和病例报告等研究;②非轮状病毒性肠炎患儿;③24h内使用过抗生素、激素类药物的轮状病毒性肠炎患儿;④治疗组为葛根芩连汤联合其他方剂的研究;⑤结局指标不符合要求的研究;⑥以比较不良反应和作用机制为主要目标的研究;⑦重复发表的文献、资料无法提取或存在其他较混乱标志的文献。

**1.3 检索策略** 计算机检索The Cochrane Library, Pubmed, Embase,中国期刊全文数据库(CNKI),中国生物医学文献数

据库(CBM),中国科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库等中英文数据库,检索时间限定为建库至2015年6月13日,并辅以手工检索相关核心期刊,追索纳入研究的参考文献。中文检索词:“葛根芩连汤”,“轮状病毒性肠炎”,“轮状病毒腹泻”,“秋季腹泻”,“小儿腹泻”;英文检索词:“Gegen Qinlian Tang”,“rotavirus enteritis(RV)”,“autumn diarrhea in children”,“infantile of autumn diarrhea”,“autumn diarrhea”。检索采用主题词结合自由词的方式进行,检索策略经过多次预检索后确定,辅以灰色文献检索,即与本领域专家以及通信作者联系获得上述检索未能获取的重要信息。中文检索式:(“葛根芩连汤”)AND(“轮状病毒性肠炎”OR“轮状病毒腹泻”OR“秋季腹泻”OR“小儿腹泻”);英文检索式:(“Gegen Qinlian Tang”)AND(“rotavirus enteritis”OR“RV”OR“autumn diarrhea in children”OR“infantile of autumn diarrhea”OR“autumn diarrhea”)。

**1.4 文献质量评价与资料提取** 由两名评价员独立根据纳入与排除标准筛选文献,排除明显不相关的文献并交叉核对结果,如遇分歧,由第三名研究者参与讨论并协商决定。纳入研究的方法学质量按Cochrane协作网的风险偏倚评估工具进行评价,主要条目包括:①随机分配方法的应用;②分配隐藏的实施;③盲法(实施者、受试者、结果测量者均盲)的实施;④结果数据的完整性,如有失访或退出,是否采用意向治疗分析(ITT分析);⑤选择性报告;⑥其他偏倚。每个条目依据纳入研究具体情况采用“低风险(Low Risk)”,“高风险(High Risk)”,“不清楚(Unclear Risk)”进行评价。提取资料项目包括患儿各种信息、随机分配的病例数、研究方法学质量信息、干预措施的方法、疗程、疗效测量指标的变化、治疗有效率与不良反应发生情况等。

**1.5 统计分析** 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行统计分析。二分类变量使用比值比(OR)作为疗效指标分析的统计量,连续性变量使用加权均数差(WMD),并给出95%可信区间(CI)。采用卡方检验对试验结果进行检验,若异质性检验结果无统计学意义( $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50%$ ),则采用固定效应模型进行疗效合并分析,若异质性检验结果具有统计学意义( $P \leq 0.05$ ,  $I^2 \geq 50%$ ),则采用随机效应模型进行疗效合并分析,同时谨慎解释分析结果。由于其他原因造成数据无法进行合并分析时则应采用描述性分析。采用“漏斗图”分析纳入研究是否存在潜在发表偏倚。

## 2 结果

**2.1 检索结果及纳入研究基本特征** 数据库共检出96篇文献,其他途径未检索到相关文献。经过剔除排除文献60篇,阅读题目和摘要排除15篇,后阅读全文排除11篇,必要时打电话或发邮件咨询作者后,最终纳入10个随机对照试验,共1092例患儿。见图1,表1。

**2.2 纳入研究方法学质量评价** 所纳入的10项研究<sup>[9-18]</sup>均提及随机分配,仅有2项研究<sup>[12,14]</sup>采用“随机数字表法”,其余8项研究<sup>[9-11,13,15-18]</sup>随机方法均未进行详细描述;所有研究均未说明是否采用分配隐藏、是否实施盲法;所有研究

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	样本量 (T/C)/例	年龄	性别 (男/女)/例	干预措施		结局指标	疗程 /d
				试验组	对照组		
吴秋珍 2010 <sup>[9]</sup>	42/42	6 月~2 岁	60/24	葛根芩连汤加减口服 联合对照组用药	利巴韦林注射液	临床疗效	3
闫慧 2013 <sup>[10]</sup>	46/46	6 月~2 岁	61/31	葛根芩连汤加减口服 联合对照组用药	利巴韦林注射液	临床疗效	3
邸金红 2009 <sup>[11]</sup>	34/34	2 月~3 岁	37/31	葛根芩连汤加减口服	思密达	临床疗效	7
程春华 2014 <sup>[12]</sup>	62/60	6 月~2 岁	62/60	葛根芩连汤加减保留 灌肠	喜炎平注射液 + 思密达 + 双 歧杆菌	临床疗效	3
祝志朋 2014 <sup>[13]</sup>	40/40	6 月~2 岁	未提	葛根芩连汤加减口服 联合对照组用药	补液、纠正电解质紊乱等常规 对症治疗	临床疗效	3
伍向滨 2011 <sup>[14]</sup>	68/58	6 月~3 岁	66/60	葛根芩连汤加减口服 联合对照组用药	补液、纠正电解质紊乱等常规 对症治疗	临床疗效	3
徐华娟 2010 <sup>[15]</sup>	43/43	6 月~4 岁	60/26	葛根芩连汤加减保留 灌肠	补液、纠正电解质紊乱等常规 对症治疗 + 蒙脱石散保留灌肠	临床疗效	3
韦汉才 2010 <sup>[16]</sup>	50/50	1 岁~3 岁	未提	葛根芩连汤加味口服 联合对照组用药	利巴韦林注射液 + 思密达 + 双歧杆菌	临床疗效	3
许少琼 2009 <sup>[17]</sup>	85/85	1 岁~3 岁	88/82	葛根芩连汤加减口服 联合对照组用药	利巴韦林注射液 + 思密达 + 双歧杆菌	临床疗效	3
刘士华 2008 <sup>[18]</sup>	96/68	6 月~2 岁	88/76	葛根芩连汤加减口服	利巴韦林注射液	临床疗效	4

注: T/C. 试验组/对照组。

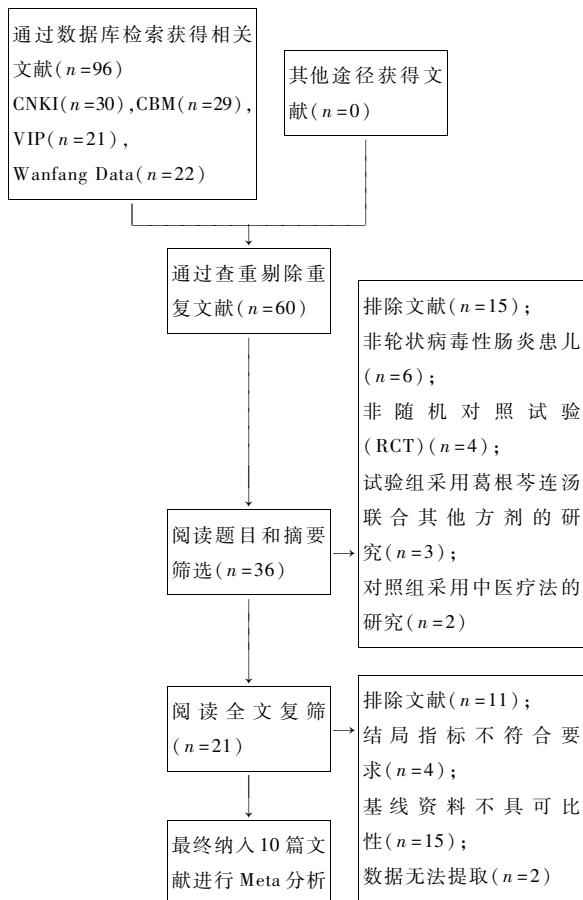


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Literature retrieval process

均未报道是否存在退出和失访情况;所有研究均不清楚是否

有选择性报道结果,均不清楚是否有其他偏倚;所有研究均提及患者年龄、性别等基线资料具有可比性。采用 Cochrane 协作网的风险偏倚评估条目进行评估。见图 2。

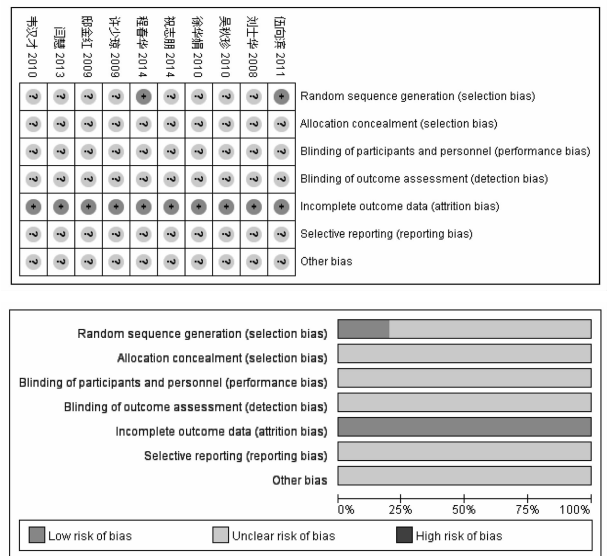


图 2 纳入研究的方法学质量评价

Fig. 2 Quality assessment of methodology of included studies

2.3 葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎临床疗效的 Meta 分析 所纳入的 10 项研究<sup>[9-18]</sup>均报道了临床疗效,共有 1 092 例患儿,其中试验组 566 例,对照组 526 例。异质性检验分析显示 10 个研究间存在统计学同质性 ( $P = 0.63, I^2 = 0\%$ ),因此采用固定效应模型合并分析。Meta 分析结果显示,试验组与对照组临床疗效差异具有统计学意义 ( $P < 0.000 01$ ),合并检验分析结果:  $Z =$

6.49, 临床疗效的合并效应量以及 95% 置信区间为 [OR = 4.27, 95% CI (2.76, 6.62)], 说明葛根芩连汤治

疗小儿轮状病毒性肠炎在临床疗效上比常规西医基础治疗有优势。见图 3。

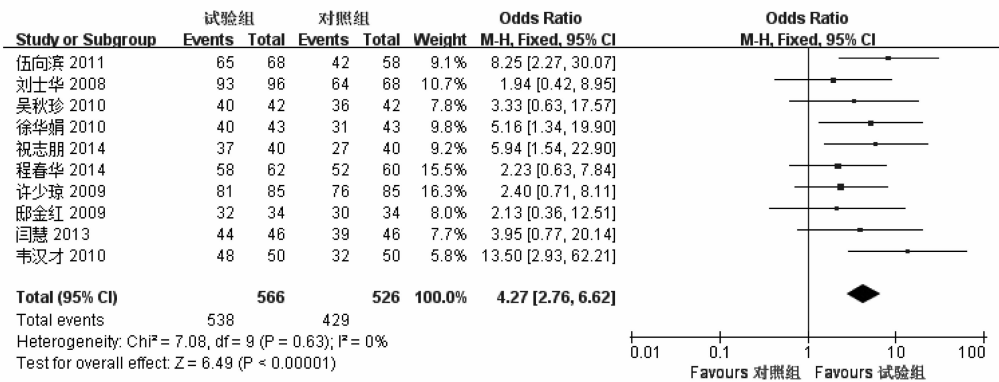


图 3 葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎临床疗效的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis clinical efficiency of Gegen Qinlian Tang in treating infantile rotavirus enteritis

2.4 安全性评价 纳入的所有研究中均无报道不良反应情况。

2.5 发表性偏倚分析 以纳入各项研究的 OR 值为横坐标, OR 值对数标准误 SE(log[OR]) 的倒数为纵坐标, 对葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎的临床疗效进行“漏斗图”分析。“漏斗图”显示不对称, 提示可能存在发表偏倚或者试验方法学质量低下, 阴性结果的试验可能未发表。见图 4。

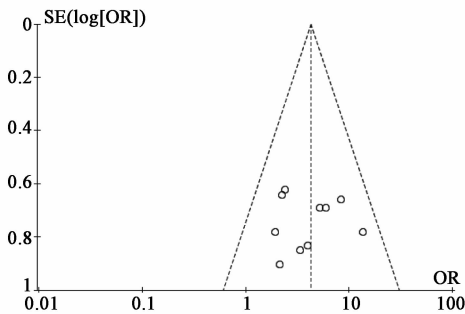


图 4 葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎临床疗效的“漏斗”分析

Fig. 4 Funnel plot of clinical efficiency of Gegen Qinlian Tang in treating infantile rotavirus enteritis

### 3 讨论

轮状病毒性肠炎 (rotavirus enteritis, RV) 是由轮状病毒侵袭小肠黏膜上皮细胞所致的急性消化道传染病, 轮状病毒侵袭小肠黏膜上皮细胞会导致细胞结构改变、肠道内水和电解质转运失调, 引起渗透性腹泻。好发于 6 个月 ~ 3 岁小儿, 发病季节多在秋冬季, 以发热、呕吐、腹泻为主症<sup>[19]</sup>。本病属于中医儿科泄泻范畴, 病机为湿热之邪蕴结脾胃, 导致脾胃运化失司, 湿盛则濡泻。湿热下迫大肠则泻下臭秽, 稀水样便; 湿热困脾则神疲纳差。葛根芩连汤出自张仲景的《伤寒论》, 具有清热解肌, 散邪止泻之功, 用于表邪未解, 邪热入里之证, 是治疗湿热泄泻的一首名方<sup>[20]</sup>。

3.1 疗效分析 本研究通过定量综合分析, 对各个结局指标进行分析, 提示葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎具有

一定的临床疗效。葛根芩连汤或其加减方, 或者联合西医常规方案治疗小儿轮状病毒性肠炎比单纯西医常规方案治疗更具优势。但鉴于本系统评价纳入的所有研究方法学和报告质量均不高, 且样本量较少, 故本研究结论为临床提供依据的可靠性尚有所欠缺, 葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效以及安全性仍需要严格的、大样本、多中心的随机对照试验加以验证。

3.2 本研究的局限性 ①纳入研究方法学质量总体较差。所纳入的 10 项研究均提及随机分配, 仅有 2 项研究采用“随机数字表法”, 其余 8 项研究均未对随机方法进行详细描述; 所有研究均未说明是否采用分配隐藏方案, 如若不实施分配隐藏容易导致选择性偏倚; 所有研究均未说明是否实施盲法, 如若受试者和实施者皆不设盲, 则可能导致实施偏倚; 如若结果测量者不设盲, 则可能导致测量偏倚; 所有研究均无报道退出和失访情况, 有可能影响结果真实性。②所纳入研究的样本量较小, 且没有说明样本量估算依据, 可能导致检验效能降低。③干预措施的选择: 对照组采用的常规西医治疗基本一致, 均为补液、抗病毒、纠正水电解质紊乱等对症处理; 试验组有 2 项研究<sup>[12, 15]</sup>采用葛根芩连汤加减保留灌肠治疗, 其余 8 项研究<sup>[9-11, 13-14, 16-18]</sup>采用口服葛根芩连汤加减治疗, 然而加减方多根据作者经验组方, 加减依据均未注明出处, 造成了干预措施的多样化, 因此本研究将葛根芩连汤加减疗法总体合并分析, 只能看出葛根芩连汤加减疗法的总体趋势, 并不能得出具体的结论。④由于本研究纳入文献数量有限, 试验设计不规范, 降低了系统评价的推荐等级和证据强度。⑤“漏斗图”分析提示可能有发表偏倚存在, 因此需加强灰色文献的检索, 并期待更多高质量临床随机对照试验的开展和发表。

3.3 对今后研究的启示 由于本系统评价所纳入研究的方法学质量普遍较低, 试验组、对照组、结局指标均不统一, 降低了系统评价的推荐等级和证据强度。因此, 今后的临床研究报告应该注意以下几点: ①临床研究应详细描述随机化的具体方案 (包括随机序列产生的方法等); ②随机方案的隐藏

方案;③研究期间病例的退出和失访情况均应详细记录并采用意向治疗分析(ITT分析)报告;④由于中药汤剂的特殊性,安慰剂和模拟剂制备技术仍不完善,故实施盲法较为困难,但对于颗粒和胶囊,则应实施盲法并具体描述盲法的实施对于结果评价的影响;⑤诊断标准和疗效评价标准应采用国际公认的标准进行,并尽量避免使用主观的结局指标,减少人为因素对结果真实性的影响;⑥临床研究应事先进行样本量估算,并说明依据,提高检验效能。此外还应采用病证结合的方法,规范中药不良反应的报道。

[参考文献]

[1] 吴君.利巴韦林单用与联用喜炎平注射液治疗小儿轮状病毒性肠炎[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(18):323-325.

[2] 李莲嘉.升阳除湿汤治疗婴幼儿轮状病毒肠炎临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(12):115.

[3] Mattei A, Angelone A M, Michetti M, et al. Epidemiological impact of RV gastroenteritis in the Abruzzo Region: SDO analysis [J]. Ann Ig, 2009, 21(1):41-49.

[4] Dalambo E, Malorgio C, Siani A, et al. Diarrhoea in children;aetiology and clinical aspects [J]. Infez Med, 2009,17(2):95-99.

[5] 王丹,李文娟,赵兵.葛根芩连汤对动脉粥样硬化伴牙周炎大鼠的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):145-149.

[6] 赵益,李冰涛,赖小东.葛根芩连汤整方剂量变化治疗溃疡性结肠炎的量-效关系研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(4):131-134.

[7] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:

人民卫生出版社,2008:1286-1299.

[8] 中华人民共和国卫生部.中国腹泻病诊断治疗方案[J].中国实用儿科学杂志,1998,13(6):381-383.

[9] 吴秋珍,崔连成.中西医结合治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎42例[J].河南中医,2010,30(5):463-465.

[10] 闫慧.中西医结合治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎疗效观察[J].山西中医,2013,29(7):32-34.

[11] 邸金红.葛根黄芩黄连汤加味治疗小儿轮状病毒肠炎68例疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2009,1(6):509-510.

[12] 程春华,洪丽君,殷齐辉.葛根芩连汤加减保留灌肠治疗小儿A群轮状病毒感染性腹泻[J].中国中西医结合儿科学,2014,6(6):547-548.

[13] 祝志朋.葛根芩连汤治疗小儿轮状病毒肠炎疗效观察[J].中医临床研究,2014,6(29):64-65.

[14] 伍向滨.葛根芩连汤加减治疗小儿轮状病毒肠炎[J].现代医院,2011,11(9):43-44.

[15] 徐华娟.中药灌肠治疗小儿秋季腹泻43例临床观察[J].中国实用医药,2010,5(24):135-136.

[16] 韦汉才.葛根芩连汤加味治疗小儿轮状病毒肠炎疗效观察[J].中国实用医药,2010,5(5):133-134.

[17] 许少琼.中西医结合治疗婴幼儿轮状病毒腹泻85例疗效观察[J].中国实用医药,2009,4(33):96-97.

[18] 刘士华.葛根芩连汤加味治疗小儿秋季腹泻164例[J].河南中医,2008,28(9):24-26.

[19] 郑杨.儿童轮状病毒感染的临床表现和预防[J].中国医刊,2013,48(11):4-5.

[20] 雷载权,陈松育.中药学[M].上海:上海科学技术出版社,2000:60-61.

[责任编辑 邹晓翠]

更正

我刊于2014年20卷21期197-200页发表的文章〈益肾骨康方对骨转移癌疼痛大鼠脊髓背角的作用〉中通讯作者由“张平”更正为“冯利”,其作者信息为“冯利,主任医师,从事肿瘤的中西医结合临床及基础研究,Tel:010-84739132,E-mail:fengli663@126.com”。