

四君子汤合痛泻要方加减治疗 腹泻型肠易激综合征的 Meta 分析

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

[摘要] **目的:** 系统评价四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征 (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D) 的临床效果以及安全性。**方法:** 计算机检索 Pubmed, The Cochrane Library, 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, 检索时间限定为建库至 2015 年 6 月 16 日, 检索所有四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 并追索纳入研究的参考文献。由两位评价者根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1 独立对纳入研究的质量进行严格评价和有效资料提取后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 最终纳入 9 个研究, 共 811 例腹泻型肠易激综合征患者。Meta 分析结果显示: 与常规西医治疗相比, 四君子汤合痛泻要方加减治疗可显著提高临床有效率 [OR = 3.75, 95% CI (2.43, 5.78), $P < 0.000 01$], 差异具有统计学意义。不良反应方面, 1 项研究跟踪报道: 在服用药物治疗期间, 两组病例均未出现对药物有过敏以及不耐受的现象, 没有发现明显的毒副作用。敏感性分析结果显示, 疗效评价结果较稳定; “漏斗图” 分析结果显示不对称, 可能有潜在发表偏倚存在。**结论:** 四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征疗效优于常规西医组, 且未发现严重不良反应。鉴于纳入研究方法学和报告质量较低、样本量较少以及存在较大偏倚风险, 故四君子汤合痛泻要方及其加减方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效以及安全性仍需要多中心、大样本、高质量的随机双盲试验加以验证。

[关键词] 四君子汤; 痛泻要方; 腹泻型肠易激综合征; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0209-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240209

Meta-analysis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome Treated by Modified Sijunzi Tang Combined with Tongxie Yaofang GUO Zhen-lang, SU Zhen-ning, WANG Zheng-fei*, LUO Xiao-mu (Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To study the safety and efficacy of modified Sijunzi Tang combined with Tongxie Yaofang in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). **Method:** We searched Pubmed, Cochrane Library, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data through computer for data as at June 16, 2015. All of randomized controlled trials (RCTs) of modified Sijunzi Tang combined with Tongxie Yaofang in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome 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 on the basis of the Cochrane system assessor handbook 5.1, and made a Meta-analysis by using RevMan 5.3 software. **Result:** Totally 9 RCTs involving 811 patients were included into the study. The Meta-analysis results showed that compared with the pure application of western medicine, Sijunzi Tang combined with Tongxie Yaofang can significantly improve the clinical effective rate [OR = 3.75, 95% CI (2.43, 5.78), $P < 0.000 01$], with statistical significant differences. In the Adverse reactions, one study showed follow-up reports that during the medication treatment, both groups were not allergic or intolerant to the drug, with no obvious side effect. Sensitivity analysis results showed a stable efficacy evaluation, asymmetric ‘Funnel Plot’ analysis, with the potential publication bias. **Conclusion:** Modified Sijunzi Tang combined with Tongxie Yaofang in treating diarrhea-

[收稿日期] 20150617(002)

[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, 从事循证中医药学研究, Tel: 13531079902, E-mail: 475390798@qq.com

[通讯作者] *王正飞, 硕士生导师, 副教授, 从事循证中医药学研究, Tel: 13512704335, E-mail: 13512704335@163.com

predominant irritable bowel syndrome is superior to conventional western medicine therapy, without any severe adverse effect. However, due to the low methodology and quality and small sample size of included RCTs in this study as well as high bias risk, more high-quality multicenter, randomized, double-blind trials with a large sample size are required to further verify the efficacy and safety of modified Sijunzi Tang combined with Tongxie Yaofang in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome.

[Key words] Sijunzi Tang; Tongxie Yaofang; diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Meta-analysis

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的肠道功能紊乱性疾病(functional bowel disease, FBD),临床症状以腹痛、腹部不适以及排便习惯改变为主要特点,临床分型有腹泻型、便秘型、腹痛型与腹泻和便秘交替型,其中以腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)最为常见^[1]。目前其发病机制和病因尚未完全清楚,现代研究认为,IBS-D是多种因素共同作用的结果,其中脑肠互动和内脏高敏性是研究热点^[2-3]。在我国,IBS-D发病率逐年增高,占消化科门诊的25%~50%;欧美地区该病的发病率为15%~22%,消耗医疗费用巨大,已经成为消化科的常见病,严重影响患者生存质量^[4]。由于IBS-D缺乏细菌学和生化学异常等指标,目前尚无理想根治药物,西医大多采用对症处理,但疗效有限且复发率高。一系列临床试验表明,中医药治疗本病远期疗效好且不良反应明显减少^[5]。

根据本病临床症状,可归属于中医“痛泄”、“便秘”、“大肠泄”范畴,与“郁证”也有密切联系,病因与外感六淫和脾胃虚弱有关^[6]。四君子汤合痛泻要方具有疏肝止痛、健脾止泻之功,方中白芍配白术,养肝健脾、肝脾并补;陈皮理气健脾;防风辛升走散;山药、茯苓和人参健脾止泻;炙甘草调诸药;诸药合用,共奏泻肝补脾、理气祛湿之功,标本兼顾,扶正祛邪^[7-8]。

目前已有临床试验表明四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效,但由于样本量大小不一,缺乏一定的说服力。本研究旨在通过全面搜集有关四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的随机对照试验(RCTs),运用Cochrane系统评价方法,为四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的有效性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 采用四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征所有的RCTs,无论是否实施盲法、分配隐藏及报道失访和退出情况,文种不限定。

1.1.2 研究对象 所有患者临床诊断符合《国际肠易激综合征罗马II肠易激综合征诊断标准》^[9],且临床分型属于腹泻型;患者年龄、性别均不限,组间基线具有良好一致性;患者无严重的心肝肾功能异常。

1.1.3 干预措施 试验组采用四君子汤合痛泻要方加减治疗方案,对照组单纯采用常规西医治疗方案(包括促动力

剂、肠道菌群调节剂等常规西药治疗)。

1.1.4 结局指标 主要结局指标,临床疗效(显效:大便次数正常,成型规律,腹胀腹痛等症状消失;有效:大便次数减少一半以上,不成形,腹胀腹痛等症状明显减轻;无效:大便次数、性状及腹胀腹痛等症状无明显改变甚至加重^[10]);次要结局指标,随访复发率、不良反应发生率。

1.2 排除标准 ①非随机对照试验,如临床综述、动物实验、药理学、药代动力学、基础研究、摘要和病例报告等研究;②临床诊断符合IBS,但临床分型为便秘型或者腹泻与便秘交替型患者;③未设对照组或采用自身对照的研究;④干预措施不符合要求的研究;⑤疗效评价指标不符合要求的研究;⑥重复发表的文献;⑦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Pubmed, The Cochrane Library, 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,检索时间限定为建库至2015年6月16日,并追索纳入研究的参考文献。中文检索词:“四君子汤”,“痛泻要方”,“肠易激综合征”;英文检索词:“Sijunzi Tang”,“Tongxie Yaofang”,“irritable bowel syndrome (IBS)”。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:“(四君子汤)”AND“(痛泻要方)”AND“(肠易激综合征)”;英文检索式:“(Sijunzi Tang)”AND“(Tongxie Yaofang)”AND“(irritable bowel syndrome”OR“IBS”)。

1.4 文献质量评价与资料提取 由2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,由第三方参与讨论决定。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盲法的实施;③分配隐藏的实施;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);⑤选择性报告;⑥其他偏倚。提取资料项目包括患者各种信息、随机分配的病例数、研究方法学质量信息、干预和对照措施的方法、疗程、疗效测量指标的变化、治疗有效率与副作用发生情况等。

1.5 统计分析 统计软件用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3版软件。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。敏感性分析:对纳入研究合并效应量的影响程度和结果的可靠性进行分析。发表偏倚分析:绘制漏斗图,观察其分布形

态,判断上是否有潜在发表偏倚存在。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究基本特征 电子数据库检出 80 篇文献,经过软件查重提出文献 36 篇,阅读题目和摘要排除 30 篇,后阅读全文排除 5 篇,必要时打电话或发邮件咨询作者后,最终纳入 9 个随机对照试验,共 811 例患者。见表 1,图 1。

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/岁	性别 (男/女)/例	干预措施		疗程
				试验组	对照组	
牛胜利 2013 ^[12]	36/30	22~64	34/32	四君子汤合痛泻要方加减	思密达 3 g/次, tid; 思连康 3 片/次, tid	6 周
温佩仪 2014 ^[13]	42/42	22~58	30/54	四君子汤合痛泻要方加味	匹维溴铵片 50 mg/次, tid	4 周
纪江红 2015 ^[14]	34/32	34~52	56/42	四君子汤合痛泻要方加减	蒙脱石散 3 g/次, tid; 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 3 片/次, tid	5 周
王永清 2014 ^[15]	58/58	30~52	51/65	四君子汤合痛泻要方加味	蒙脱石散 3 g/次, tid	4 周
陈栾 2014 ^[16]	35/35	18~70	未提	四君子汤合痛泻要方加减	匹维溴铵片 50 mg/次, tid	1 月
巩艳春 2011 ^[17]	30/26	20~65	29/27	四君子汤合痛泻要方加减	思密达 3 g/次, tid; 思连康 3 片/次, tid	4 周
殷光辉 2013 ^[18]	90/83	23~72	97/76	四君子汤合痛泻要方加味	思密达 3 g/次, tid; 思连康 3 片/次, tid	4 周
杨伟武 2007 ^[19]	60/40	28~40	56/44	四君子汤合痛泻要方加减	匹维溴铵片 50 mg/次, tid; 思密达 3 g/次, tid	1 月
端木薇佳 2013 ^[11]	40/40	32~54	28/52	四君子汤合痛泻要方加减	痛泻宁颗粒 3 g/次, tid	4 周

注: T/C. 试验组/对照组; 结局指标均为“临床疗效”。

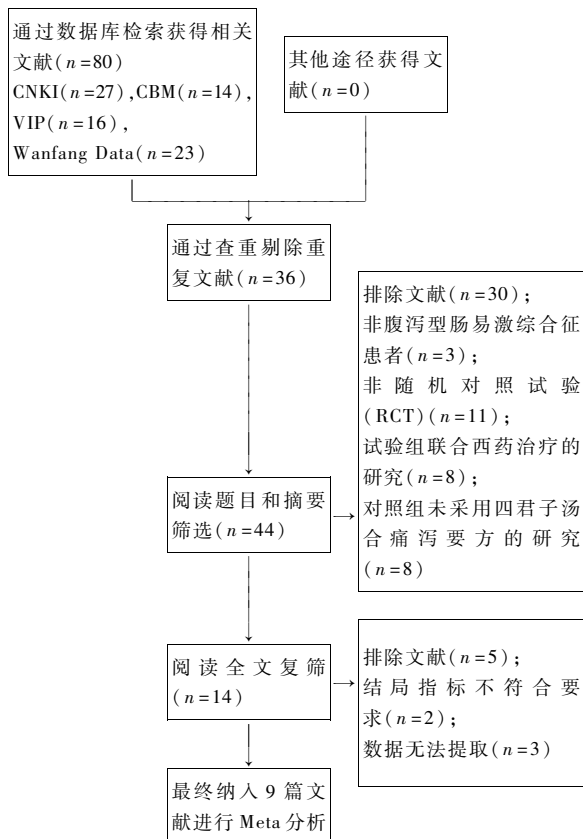


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Literature retrieval process

2.2 纳入研究方法学质量评价 所纳入的 9 项研究^[11-19]均提及随机分配,其中仅有 1 项研究^[11]采用“随机数字表法”,其余 8 项研究^[12-19]随机方法均未进行详细描述;1 项研究^[18]说明实施“盲法”;1 项研究报道“随访”,但未对随访方式进行详细描述;所有研究均未说明是否采用分配隐藏;仅有 1 项研究^[11]报道了未出现病例退出和失访情况;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工具进行纳入研究的方法学质量评价。见图 2。

2.3 四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效的 Meta 分析 所纳入的 9 个 RCTs^[11-19]均报道了临床疗效,共有 811 例患者,其中试验组 425 例,对照组 386 例。异质性检验分析显示 9 个研究间存在同质性 ($P = 0.91, I^2 = 0\%$),因此可采用固定效应模型合并分析。Meta 分析结果显示,四君子汤合痛泻要方加减组与常规西医治疗组差异具有统计学意义 ($P < 0.000 01$),临床疗效的合并效应量以及 95% CI 为 [OR = 3.75, 95% CI (2.43, 5.78)],说明四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效明显优于常规西医治疗,见图 3。

2.4 敏感性分析 基于四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效比较的 Meta 分析结果,逐一排除某个研究重新进行统计分析并得出结果与未排除之前的结果比较,无显著性差异,说明四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效的 Meta 分析结果较为稳定可靠。

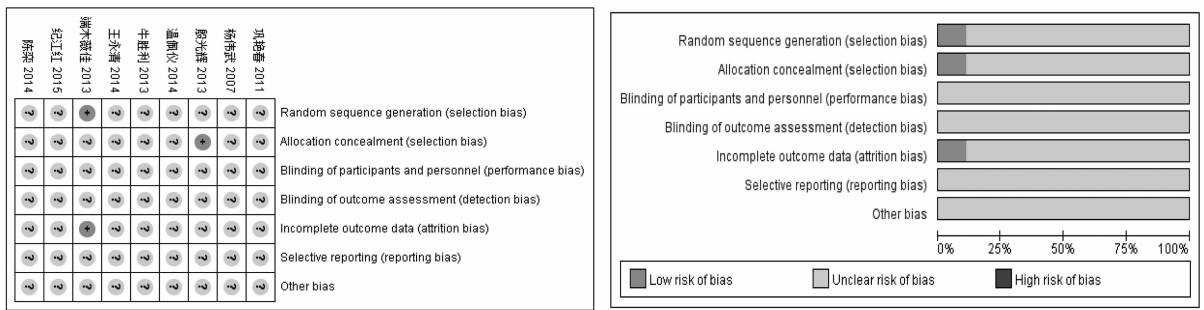


图 2 纳入研究的方法学质量评价

Fig. 2 Quality assessment of methodology of included studies

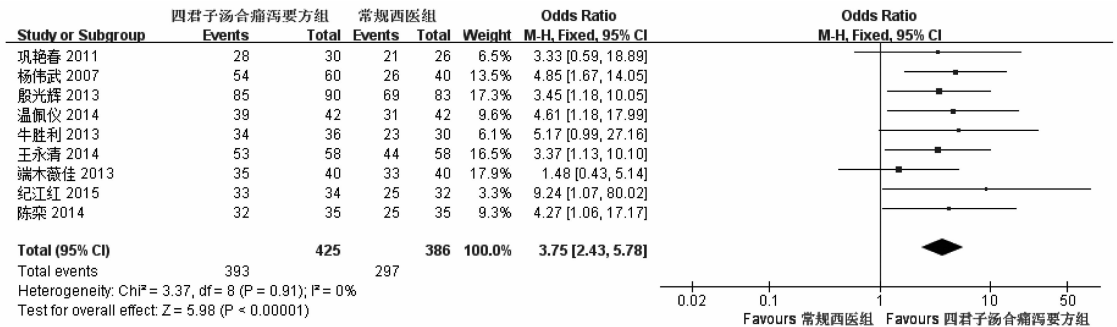


图 3 临床疗效的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis on clinical efficiency

2.5 安全性评价 纳入 9 项研究中仅有 1 项研究^[11]跟踪报道了不良反应情况:在服用药物治疗期间,两组病例均未出现对药物有过敏以及不耐受的现象,没有发现明显的毒副作用。

2.6 发表偏倚 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,对四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效进行“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。

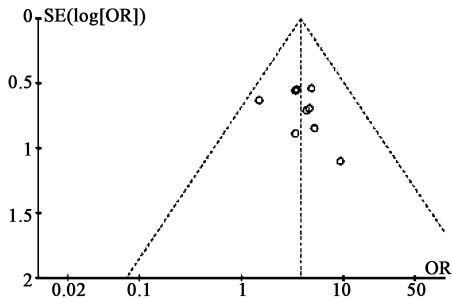


图 4 临床疗效的漏斗分析

Fig. 4 Funnel plot of clinical efficiency

3 讨论

IBS-D 是常见肠道功能性疾病,发病机制涉及肠道感染、精神心理和脑肠肽等方面。目前尚无特效治疗方案,西医主要对症处理为主,但患者症状反复,疗程长,严重影响患

者生存质量。中医药治疗本病的优势在于能够有效缓解腹痛、腹泻和便秘等症状,改善临床证候,提高生存质量,且具有较好的成本效应^[6]。本研究从目前的临床随机对照试验中提取有效数据,进行系统评价和 Meta 分析,评估四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的临床效果,以期临床用药提供参考,改善腹泻型肠易激综合征患者的生存质量,同时也减轻社会关于治疗腹泻型肠易激综合征所造成的经济和家庭负担。

3.1 疗效分析 共纳入 9 个随机对照试验,共 811 例患者。Meta 分析结果表明:四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征比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,四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的有效性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 9 项研究均提及随机分配,但仅有 1 项研究采用“随机数字表法”;所有研究均未说明是否采用分配隐藏方案,若不实施分配隐藏容易导致选择性偏倚;仅有 1 项研究采用了“盲法”,其余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;仅有 1 项研究报告病例无退出和失访情况,如若存在退出和失访,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,包括促动力剂、肠道菌群调节剂等常规西药对症处理;试验组均采用口服四君子汤合痛泻要方加减治疗,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,因此本研究将四君子汤合痛泻要方加减疗法的总体合并分析,只能看出四君子汤合痛泻要方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 由于近年来国内开展中医药治疗效果临床研究较多,但研究的方法学质量普遍较低,推荐预先进行流行病学调查,了解本病中医证候分布规律,采用国际公认的诊断和疗效标准,最后形成客观依据。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描述并采用意向治疗分析(ITT分析)报告;④尽可能使用盲法以保持组间可比性减少偏倚产生;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。同时应注重不良反应结果报道的规范化,注重阴性结果的报道。

[参考文献]

[1] 李雪,沈明勤. 肠康方对腹泻型肠易激综合征大鼠SP, VIP的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 112-115.

[2] Young E J. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor in irritable bowel syndrome and its correlation with abdominal pain[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2013, 19(1): 109-111.

[3] 高伟,蔡春江,白鹏飞. 芳香化浊方治疗腹泻型肠易激综合征70例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 339-340.

[4] 鲍德国. 肠易激综合征[J]. 全科医学教育, 2006, 4(1): 13-15.

[5] 孙蓓. 自拟健脾清化方治疗腹泻型肠易激综合征30

例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 282-284.

[6] 郑富杰, 刘海峰, 李昕研. 加味道遥散治疗肠易激综合征的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 212-217.

[7] 李春颖. 痛泻要方合参苓白术散加减治疗腹泻型肠易激综合征[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 878-881.

[8] 孙士玲, 张红瑞, 周发详. 四君子汤加减配合替吉奥胶囊治疗晚期肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 309-312.

[9] 中华医学会消化分会. 肠易激综合征共识意见[J]. 中华消化杂志, 2002, 10(4): 194-197.

[10] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 101.

[11] 端木薇佳. 疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)的临床研究[J]. 中西医临床, 2013, 44(1): 30-33.

[12] 牛胜利. 四君子汤合痛泻药方治疗腹泻型肠易激综合征36例[J]. 中医临床研究, 2013, 5(7): 79-81.

[13] 温佩仪, 赖勇. 四君子汤合痛泻要方加味治疗腹泻型肠易激综合征(脾虚肝郁证)42例[J]. 福建中医药, 2014, 45(1): 30-31.

[14] 纪江红. 四君子汤合痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征[J]. 光明中医, 2015, 30(4): 781-782.

[15] 王永清. 痛泻要方合四君子汤加味治疗肠易激综合征腹泻临床研究[J]. 北京中医药, 2014, 33(6): 458-459.

[16] 陈奕樑. 痛泻要方合四君子汤治疗肠易激综合征(腹泻型)35例[J]. 国医论坛, 2014, 29(1): 39-40.

[17] 巩艳春. 痛泻要方合四君子汤治疗腹泻型肠易激综合征30例[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(11): 52-54.

[18] 殷光辉. 痛泻要方联合四君子汤治疗肠易激综合征的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(17): 289-290.

[19] 杨伟武. 中医治疗肝郁脾虚型肠易激综合征60例探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(1): 141-142.

[责任编辑 邹晓翠]