

四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎的 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:**系统评价四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的临床效果以及安全性。**方法:**电子计算机检索 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,检索时间限定为建库至2015年6月14日,检索所有四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎的随机对照试验(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2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7项研究,共577例患者。Meta分析结果显示:与对照组的常规西医治疗方案相比,四君子汤加减治疗能有效提高慢性萎缩性胃炎患者临床疗效,总有效率的合并效应量和95%的置信区间为[OR = 4.10, 95% CI(2.57, 6.53), $P < 0.000\ 01$],整体效果检验 $Z = 5.94$,两组疗效差异具有统计学意义。不良反应方面,仅有1项研究报道了对照组患者出现口干1例,头晕2例,腹泻1例,未经治疗处理均可自行好转;观察组无不良反应发生,两组不良反应发生率具有显著性差异($P < 0.05$)。**结论:**基于纳入7项研究的Meta分析结果,四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎疗效优于常规西医治疗。鉴于纳入研究数量和质量有限,且样本量均较低,四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎疗效和安全性仍需要今后开展多中心、双盲、大样本量的随机对照试验进一步验证。

[关键词] 四君子汤; 慢性萎缩性胃炎; 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)24-0204-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240204

Meta-analysis of Modified Sijunzi Tang for Treating Chronic Atrophic Gastritis GUO Zhen-lang, SU Zhen-ning, WANG Zheng-fei*, LUO Xiao-mu (Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the safety and efficacy of modified Sijunzi Tang in treating chronic atrophic gastritis. **Method:** We searched Cochrane Library, Pubmed, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data through computer for data as at June 14, 2015. All of randomized controlled trials (RCTs) of modified Sijunzi Tang in treating chronic atrophic gastritis were searched, relevant core journals were manually 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 7 RCTs involving 577 patients were included into the study. The Meta-analysis results showed that compared with western medicine, modified Sijunzi Tang can significantly improve the clinical efficacy in treating patients with chronic atrophic gastritis, with the effect size and 95% confidence interval of [OR = 4.10, 95% CI (2.57, 6.53), $P < 0.000\ 01$], merge test analysis result of $Z = 5.94$, and statistically significant differences in both groups. In adverse reaction, only one study showed dry mouth in 1 case, dizziness in 2 cases, 1 case of diarrhea in the control group were recovered with no need of treatment. Observation group showed no adverse reactions, with a significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** According to the Meta-analysis on the seven included CRTs, modified Sijunzi Tang in treating chronic atrophic gastritis can

[收稿日期] 20150614(007)

[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

effectively improve the clinical effective rate. However, due to the low quality and small sample size of included RCTs in this study, more multicenter, double-blind RCTs with a large sample size are required to further verify the efficacy and safety of modified Sijunzi Tang in treating chronic atrophic gastritis.

[Key words] Sijunzi Tang; chronic atrophic gastritis; randomized controlled trial; Meta-analysis

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种以胃黏膜固有腺体萎缩为基础的慢性炎症过程,是胃炎的一种类型,后期常伴有肠化生(IM)和不典型增生(ATP),甚至癌变^[1]。CAG 临床表现为恶心、嗝气以及上腹部钝痛为主,部分患者甚至出现上消化道出血的症状,严重影响患者生存质量和健康水平^[2]。CAG 具有发病率高、病程长以及易癌变的特点,目前现代医学尚无理想的治疗方案,大多采用对症处理,如抑酸剂、促动力药和胃黏膜保护剂,但效果不理想,且副作用较大^[3]。研究表明,中医药治疗 CAG 在提高临床疗效和降低不良反应发生率上明显优于西药治疗^[4]。

CAG 属于中医“痞满”,“嘈杂”,“胃脘痛”的范畴,病机多为时邪犯胃、饮食不洁,情志失调,病位在胃,本病多属本虚标实^[5]。四君子汤来源于宋代《太平惠民和剂局方》,方由白术、甘草、茯苓和人参组成,具有扶正固本、健脾益气之功效^[6]。近年来,有研究表明四君子汤能够有效增强机体免疫力以及具有抗肿瘤作用^[7]。

为了考察四君子汤及其加减方是否对慢性萎缩性胃炎具有可靠的疗效,本研究运用循证医学的原理和方法,全面搜集有关四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎的随机对照试验(RCTs),评价四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎的疗效和安全性,为临床治疗提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 运用四君子汤或其加减方治疗慢性萎缩性胃炎的所有随机对照试验,无论是否实施盲法、分配隐藏以及有无失访、退出的描述,文种限定为中英文。

1.1.2 研究对象 所有患者临床诊断均符合慢性萎缩性胃炎^[8]的诊断标准;患者年龄和病例来源不限;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或其加减方治疗方案;对照组单纯采用常规西医治疗方案(剂量、疗程和服药次数均不限)。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:临床疗效(显效:临床症状消失,胃黏膜充血、水肿、糜烂均消失;有效:临床症状明显减轻,胃黏膜充血、水肿、糜烂均明显减轻;无效:临床症状和胃黏膜充血、水肿、糜烂均无明显改变甚至加重恶化^[9])。

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非慢性萎缩性胃炎患者;③无对照组或采用自身对照的研究;④治疗组为四君子汤或其加减方联合其他药物治疗的研究;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 电子计算机检索 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 14 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:“四君子汤”,“慢性萎缩性胃炎”,“慢性胃炎”,“胃炎”;英文检索词:“Sijunzi Tang”,“chronic atrophic gastritis(CAG)”,“chronic gastritis”,“gastritis”。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(“慢性萎缩性胃炎”OR“慢性胃炎”OR“胃炎”);英文检索式:(“Sijunzi Tang”)AND(“chronic atrophic gastritis”OR“chronic gastritis”OR“gastritis”OR“CAG”)。

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 电子数据库共检出 206 篇文献,经过剔除重排除文献 74 篇,阅读题目和摘要排除 99 篇,后阅读全文排除 26 篇,必要时打电话或发邮件咨询作者后,最终纳入 7 个随机对照试验,共 577 例患者。见图 1,表 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		结局指标	疗程
				试验组	对照组		
胡正聪 2011 ^[14]	48/48	42~66	65/31	口服加味四君子汤	口服吗丁啉 10 mg, 3 次/d; 果胶铋胶囊 200 mg, 4 次/d; 奥美拉唑 20 mg, 2 次/d;	临床疗效	4 周
李华茹 2013 ^[11]	63/63	41~56	65/61	口服加味四君子汤加减	口服枸橼酸铋钾, 1 粒/1 次, 3~4 次/d	临床疗效	2 周
马志勇 2012 ^[12]	45/45	31~67	52/38	口服加味四君子汤加减	口服胃复春片, 4 片/1 次, 3 次/d	临床疗效	3 月
周语平 2015 ^[15]	42/42	44~67	37/47	口服四君子汤加减	口服吗丁啉 10 mg, 3 次/d; 硫糖铝混悬液 2 g, 2 次/d; 奥美拉唑 20 mg, 2 次/d	临床疗效	3 月
孙国钧 2014 ^[16]	24/23	27~78	25/22	口服四君子汤加减	口服康复新液 10 mL, 3 次/d	临床疗效	2 月
孙国钧 2012 ^[13]	36/34	37~83	33/37	口服四君子汤加减	口服多潘立酮 10 mg, 1 次/d; 果胶铋胶囊 200 mg, 4 次/d; 奥美拉唑 20 mg, 2 次/d	临床疗效	3 周
徐健 2014 ^[10]	32/32	35~62	38/26	口服四君子汤加减	口服阿莫西林 500 mg, 2 次/d; 克拉霉素 250 mg, 2 次/d; 奥美拉唑 20 mg, 1 次/d	临床疗效	4 周

注: T/C. 试验组/对照组。

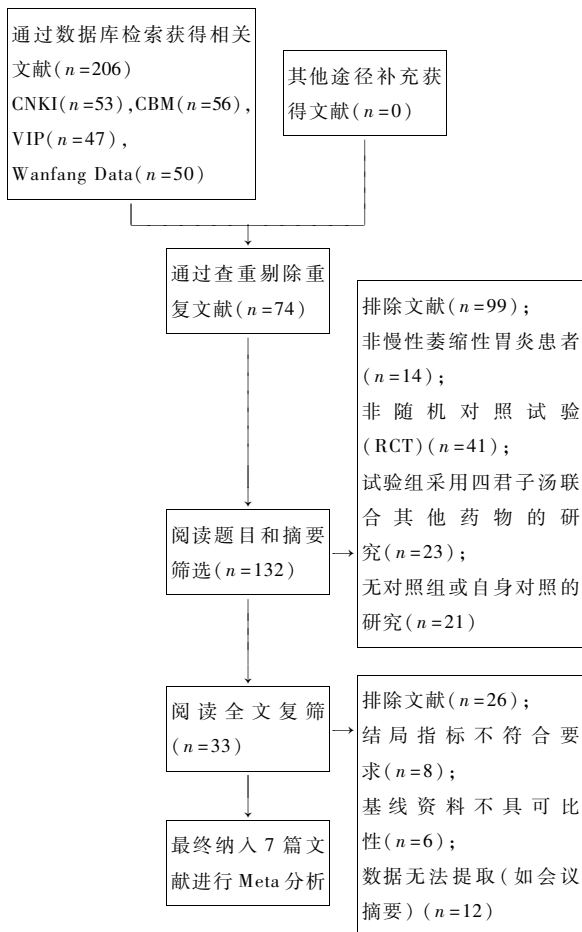


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Literature retrieval process

2.2 纳入研究方法学质量评价 所纳入的 7 项研究^[10-16]均提及随机分配, 但均未对具体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、是否实施盲法; 所有研究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工具进行评估。见图 2。

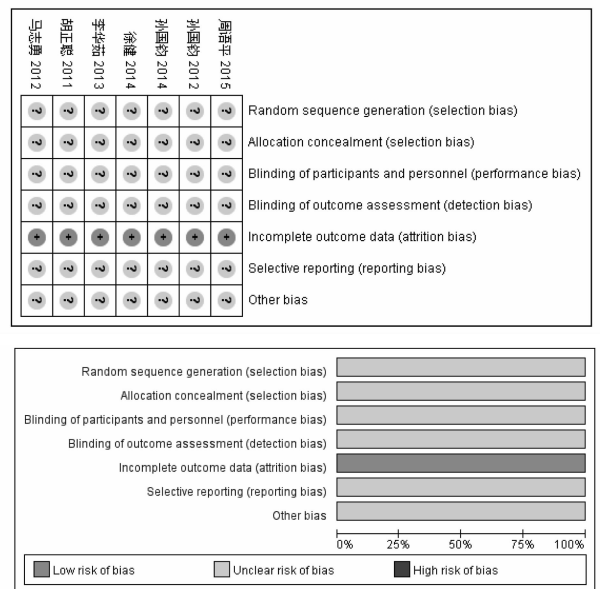


图 2 纳入研究的方法学质量评价

Fig. 2 Quality assessment of methodology of included studies

2.3 四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的 Meta 分析 所纳入的 7 项研究^[10-16]均报道了临床疗效, 共有 577

例患者,其中试验组 290 例,对照组 287 例。异质性检验分析显示 7 个研究间存在统计学同质性 ($P = 0.97, I^2 = 0\%$),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 $Z = 5.94$,临床疗效的合并效应量以及 95% 置信区间为 $[OR = 4.10, 95\% CI(2.57, 6.53)]$,说明四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎在提高临床疗效方面相比常规西医治疗有优势,见图 3。

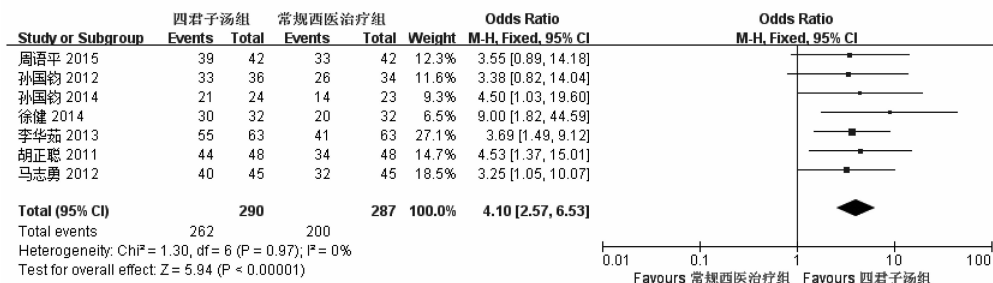


图 3 四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of clinical efficacy of modified Sijunzi Tang in treating chronic atrophic gastritis

2.4 安全性评价 纳入 7 项研究中仅有 1 项研究^[15]跟踪报道了不良反应情况:对照组患者出现口干 1 例,头晕 2 例,腹泻 1 例,未经治疗处理均可自行好转;观察组无不良反应发生,两组不良反应发生率具有显著性差异 ($P < 0.05$)。

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,对四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效进行“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。

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疗疗基本一致,均为抑酸、促胃肠动力和保护胃黏膜等对症处理;试验组均采用口服四君子汤加减治疗,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,因此本研究将四君子汤加减疗法总体合并分析,只能看出四君子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。

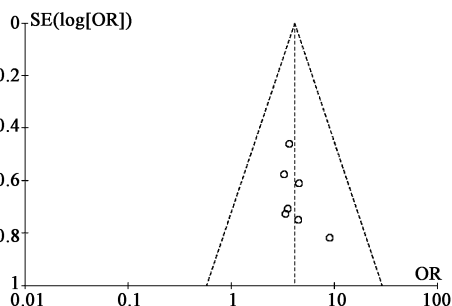


图 4 四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的“漏斗”分析

Fig. 4 Funnel plot of clinical efficiency of modified Sijunzi Tang in treating chronic atrophic gastritis

3 讨论

3.1 疗效分析 共纳入 7 个随机对照试验,共 577 例患者。Meta 分析结果表明:四君子汤或其加减方治疗慢性萎缩性胃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,四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃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 7 项研究均提及随机分配,但所有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

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记录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。

3.4 研究意义 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是慢性胃炎的一种类型,其特征是胃黏膜出现局部或广泛的固有腺体萎缩和胃分泌功能下降。CAG 伴有肠化生(IM)和不典型增生(ATP)是胃癌的癌前病变,因此采取有效的手段及时治疗对 CAG 或者胃癌预防都具有重要意义^[17]。

现有研究表明,中医药治疗 CAG 在改善胃镜和病理活检方面明显优于西药治疗^[18]。

CAG 属于中医“心下痞”,“嘈杂”,“胃脘痛”的范畴,胃为水谷之海,喜润恶燥,若胃失和降则出现一系列临床症状。四君子汤出自《太平惠民和剂局方》,方中白术、茯苓理气化湿;人参健脾益气;甘草调和诸药;诸药合用,共奏健脾理气、行气通络之功^[19]。四君子汤加减治疗 CAG 具有濡养胃黏膜,促进脾胃功能恢复之功效,值得临床推广使用。

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,评估四君子汤加减对于慢性萎缩性胃炎患者的治疗效果,以期治为临床用药提供参考,改善慢性萎缩性胃炎的生存质量,同时也减轻社会关于治疗慢性萎缩性胃炎所造成的经济和家庭负担。

[参考文献]

[1] 沈利娟,韦玉娜. 消痞和胃方治疗慢性萎缩性胃炎 45 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(7):191-194.

[2] 王玲玲,贾玉聪. 化瘀消萎汤治疗慢性萎缩性胃炎 76 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(6):342-344.

[3] Ragge M, Genta R M. Staging and grading of chronic gastritis[J]. Hum Pathol,2005,36:228-230.

[4] 黄宣,吕宾. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(10):1056-1068.

[5] 林海燕,赵岩,于佳宁,等. 萎胃康治疗慢性萎缩性胃炎的拆方研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(3):139-142.

[6] 周昕欣,王彩霞. 加味四君子汤含药血清对 B16 恶性黑色素瘤细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(10):178-181.

[7] 吴正平,周智兴,雷波. 四君子汤对衰老模型大鼠免疫

功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):128-131.

[8] 中华医学会消化病分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见[J]. 中华消化病杂志,2000,20(3):199.

[9] 周建中. 慢性胃炎中西医结合诊断辨证和疗效标准(试行方案)[J]. 中西医结合杂志,1990,10(5):318.

[10] 徐健. 用加味四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎的疗效分析[J]. 当代医药论丛,2014,12(15):32-34.

[11] 李华茹. 加味四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2013,7(21):143-144.

[12] 马志勇. 加味四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2012,31(7):39-40.

[13] 孙国钧,张蕴萍,吴爽. 四君子汤加减治疗脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎 36 例[J]. 中国保健营养:下旬刊,2012,22(12):5405-5407.

[14] 胡正聪. 加味四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎 48 例[J]. 中外健康文摘,2011,8(27):407-408.

[15] 周语平,沙伟,刘光炜,等. 四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎 42 例临床研究[J]. 亚太传统医药,2015,11(8):123-124.

[16] 孙国钧. 四君子汤加减治疗慢性萎缩性胃炎临床观察[J]. 药物与人,2014,27(11):131-132.

[17] 王恺. 枳实消痞丸合失笑散加减治疗慢性萎缩性胃炎 81 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):259-261.

[18] 周阿高,李琰. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎文献荟萃分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(1):120-123.

[19] 孔文霞. 慢性萎缩性胃炎的中医诊疗分析[J]. 临床合理用药,2011,4(11):68-70.

[责任编辑 邹晓翠]