

黄芩汤治疗溃疡性结肠炎疗效的 Meta 分析

赵坤¹, 宋攀¹, 张其奇², 张静怡¹, 刘传¹, 王祥^{3*}

(1. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学药学院, 兰州 730000;
3. 兰州大学第二医院, 兰州 730000)

[摘要] **目的:**系统评价黄芩汤治疗溃疡性结肠炎(UC)的有效性与安全性。**方法:**计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, Embase, Web of Knowledge, CBM, Wanfang Data, VIP 和 CNKI 数据库, 查找关于以黄芩汤为干预措施治疗 UC 的随机对照试验, 检索时限均从建库至 2015 年 1 月 24 日。由两名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价质量后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 5 个研究, 共计 309 例患者。Meta 分析结果显示, 与柳氮磺胺吡啶相比, 黄芩汤可以明显提高溃疡性结肠炎治疗的治愈率 [RR = 1.54, 95% CI (1.19, 2.01), $P = 0.001$], 并且能明显降低不良反应发生率; 但不能明显提高治疗的总有效率 [RR = 1.06, 95% CI (0.97, 1.17), $P = 0.21$], 也不能明显降低临床症状腹泻、脓血便、里急后重、腹痛的积分。**结论:**黄芩汤治疗溃疡性结肠炎疗效在治愈率与降低不良反应方面优于柳氮磺胺吡啶, 上述结论尚需开展更多研究予以验证。

[关键词] 黄芩汤; 溃疡性结肠炎; 系统评价; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)04-0213-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016040213

Meta-analysis of Huangqin Tang in Treatment of Ulcerative Colitis

ZHAO Kun¹, SONG Pan¹, ZHANG Qi-qi², ZHANG Jing-yi¹, LIU Chuan¹, WANG Xiang^{3*}

(1. *The Second Clinical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;*
2. *School of Pharmacy Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;*
3. *Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China*)

[Abstract] **Objective:** To systematically review the clinical efficacy of Huangqin Tang in patients with ulcerative colitis (UC). **Method:** Databases such as PubMed, The Cochrane Library, Embase, Web of Knowledge, CBM, Wanfang Data, VIP and CNKI were searched for the randomized controlled trials about Huangqin Tang as the interventions for ulcerative colitis from database creation to January 24th, 2015. Two reviewers independently screened literature, extracted data and evaluated methodological quality according to the inclusion and exclusion criteria. Then Meta-analysis was conducted using RevMan 5.2 software. **Result:** A total of 5 studies involving 309 patients were included. The results of Meta-analysis showed that, compared with sulfasalazine, Huangqin Tang can significantly improve the cure rate of ulcerative colitis [RR = 1.54, 95% CI (1.19, 2.01), $P = 0.001$], and significantly reduce the incidence of adverse reactions, but it can not increase the total effective rate of the treatment [RR = 1.06, 95% CI (0.97, 1.17), $P = 0.21$] or reduce the clinical symptom scores of diarrhea, bloody purulent stool, tenesmus and stomachache. **Conclusion:** Huangqin Tang is better than sulfasalazine in terms of curative rate and adverse reactions, but it still needs more studies for verification.

[Key words] Huangqin Tang; ulcerative colitis; systematic review; Meta-analysis

[收稿日期] 20150922(016)

[第一作者] 赵坤, 从事临床医学研究, Tel: 18368914987, E-mail: zhaokun9404@163.com

[通讯作者] * 王祥, 硕士, 主任医师, 副教授, 从事炎症性肠病研究, Tel: 0931-8942177, E-mail: wangxiang@lzu.edu.cn

溃疡性结肠炎(UC)是一种原因不明的炎症性肠病,其病程漫长,常反复发作,并与结肠癌的发病有一定关系^[1],其临床表现多种多样,难以找到典型的临床特征。西药主要采用柳氮磺吡啶片口服治疗为主,临床疗效有限,且长期服药副作用增多^[2],而中医认为溃疡性结肠炎的主要病机多为脾失健运、湿温郁阻、肝脾不和、痰滞血热、脾肾阳虚等。近年来,中药在治疗溃疡性结肠炎具有显著进展,已有发表的系统评价表明乌梅、半夏泻心汤能够提高治疗有效率,并且不良反应较少^[3-4]。黄芩汤来源于《伤寒论》,由黄芩、白芍、大枣、甘草组成,具有清热燥湿、和中止痛、泻火解毒的功效^[5]。近年来的实验和临床研究表明,黄芩汤治疗溃疡性结肠炎有较好的疗效。为了进一步明确黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的有效性与安全性,本研究通过循证医学的方法,将多个黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的随机对照试验进行综合评价分析,客观、准确地评估了黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的临床疗效,为其提临床应用提供了一定的证据。

1 资料和方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 关于黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的随机对照试验,不受语种及发表限制。

1.1.2 研究对象 符合《内科学》^[6]、《中药新药临床研究指导原则》^[7]、《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》^[8]中溃疡性结肠炎的诊断标准,不受年龄、病程限制。

1.1.3 排除标准 ①动物实验研究;②理论探讨及经验交流;③试验设计不严谨;④综述,Meta 分析等文献。

1.1.4 干预措施 试验组:黄芩汤加减治疗;对照组:不限。

1.2 结局指标 ①治愈率:分别根据文献[6-8]中临床疗效的评判,治愈率=治愈人数/总人数;②总有效率:将治愈、显效、有效合并为总有效人数,总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数;③临床症状积分:将腹泻、脓血便、里急后重、腹痛作为主要观察症状,程度轻、中、重分别记 2,4,6 分;④不良反应。

1.3 检索策略 计算机检索 PubMed, Cochrane Library, 中国期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 万方数据库及中文科技期刊全文数据库(VIP), 检索时间截止到 2015 年 1 月 24 日。并追查纳入文献的参考文献。中文检索词:黄芩汤 AND 溃疡性结肠炎。英文检索词:(PHY906

OR Huangqin Tang OR Huangqin decoction) AND (ulcerative colitis OR colitis gravis)。检索方式为主题词结合自由词检索。

1.4 文献质量评价与资料提取 由 2 名研究人员独立筛选检索到的文献,然后将筛选结果比对,如有分歧则请第 3 名研究人员协助决定是否纳入。提取资料内容包括第一作者姓名、发表时间、干预措施、对照措施、结局指标等。之后采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0^[9] 的偏倚风险评估工具对纳入研究的方法学质量进行评价。

1.5 统计学分析 对纳入研究首先进行异质性判断,若纳入研究间有同质性($P > 0.1$, $I^2 < 50%$),使用固定效应模型,若纳入研究间异质性明显($P < 0.1$, $I^2 > 50%$),则使用随机效应模型。计量资料采用加权均数差(MD)或标准化均数差(SMD),计数资料采用相对危险度(RR)为统计量,各效应量均以 95% 可信区间(CI)表示。

2 结果

2.1 检索结果 初检得到 175 篇文献。去重后获得文献 124 篇,通过阅读摘要和题目排除 117 篇,最终通过阅读全文纳入 5 个 RCT^[10-14],共 309 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

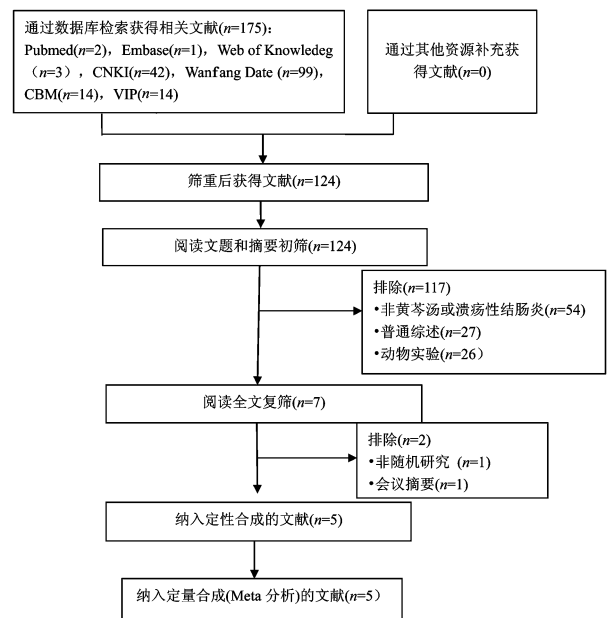


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature selecting process (electronic version)

2.2 纳入研究一般特征 纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究质量评价 纳入研究中,有 2 篇研究采用随机数字^[7,10], 2 篇研究采用抽签法^[8-9], 1 篇

表 1 纳入研究一般特征表

Table 1 Characteristics of eligible studies

纳入研究	例数 试验/对照	年龄		干预措施		疗程 /d	随访 时间	结局指标
		试验/对照	试验组	对照组				
曾松 2013 ^[10]	20/20	24 ~ 65 (42.5) / 25 ~ 63 (41.5)	黄芩汤 加减	柳氮磺吡啶 4.0 g·d ⁻¹	56	不清楚	治愈率、有效率	
旷忠强 2014 ^[11]	31/32	18 ~ 56 (45.79 ± 1.63) / 21 ~ 60 (46.52 ± 1.24)	黄芩汤	柳氮磺吡啶 4.0 g·d ⁻¹	60	不清楚	治愈率、有效率、不良反应	
孙莺 2008 ^[12]	42/40	18 ~ 62 (35.76 ± 3.46) / 19 ~ 63 (34.35 ± 4.12)	黄芩汤	柳氮磺吡啶 4.0 g·d ⁻¹	56	不清楚	治愈率、有效率、病理标本、结肠镜、不良反应	
席军生 2006 ^[13]	30/30	19 ~ 60 (36) / 18 ~ 69 (39)	黄芩汤	柳氮磺吡啶 3.0 g·d ⁻¹	60	30 d	治愈率、有效率、临床症状积分、结肠镜、细胞因子、血常规、病理标本	
于小凤 2010 ^[14]	32/32	(46.20 ± 4.61) / (48.10 ± 5.92)	黄芩汤	柳氮磺吡啶 3.0 g·d ⁻¹	60	30 d	治愈率、有效率、临床症状积分、结肠镜、血常规	

研究仅提到随机而未具体描述^[11]。所有纳入研究均未描述具体的分配隐藏方法以及是否对实施者或患者采用盲法, 均未有选择性报告偏倚, 数据完整性较好。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率 纳入 5 个 RCT^[10-14], 包括 309 例, 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 黄芩汤在治

疗溃疡性结肠炎的总有效率方面与柳氮磺吡啶相比差异无统计学意义 [RR = 1.06, 95% CI (0.97, 1.17), P = 0.21]。见图 2。

2.4.2 治愈率 纳入 5 个 RCT^[10-14], 包括 309 例, 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 黄芩汤治疗组的治愈率高于柳氮磺吡啶, 其差异有统计学意义 [RR = 1.54, 95% CI (1.19, 2.01), P = 0.001]。见图 3。

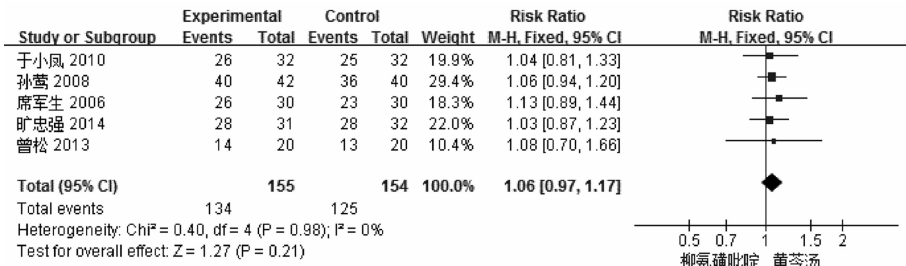


图 2 黄芩汤与柳氮磺吡啶的治疗的总有效率比较

Fig. 2 Comparison of total effective rate between Huangqin Tang and sulfasalazine

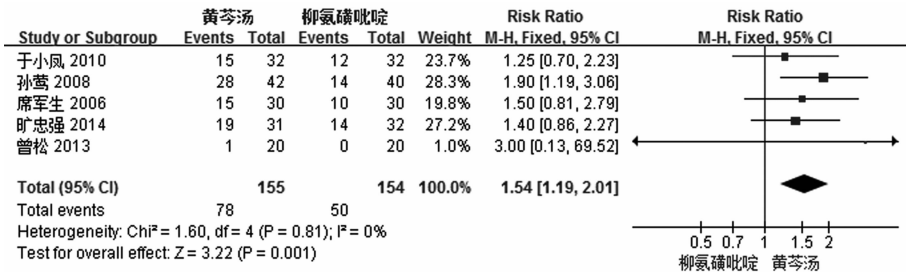


图 3 黄芩汤与柳氮磺吡啶的治疗的治愈率比较

Fig. 3 Comparison of curative rate between Huangqin Tang and sulfasalazine

2.4.3 临床症状积分

2.4.3.1 腹泻 纳入 2 个 RCT^[13-14], 包括 124 例, 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 和柳氮磺吡啶相比, 黄芩汤不能更好地降低症状腹泻的积分, 差异无

统计学意义 [MD = -0.01, 95% CI (-0.51, 0.50), P = 0.98]。见图 4。

2.4.3.2 脓血便 纳入 2 个 RCT^[13-14], 包括 124 例, 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 和柳氮磺吡

啉相比,黄芩汤不能更好地降低症状脓血便的积分,差异无统计学意义[MD = 0.34, 95% CI (-0.56, 1.23), P = 0.46]。见图 4。

2.4.3.3 里急后重 纳入 2^[13,14] 个 RCT, 包括 124

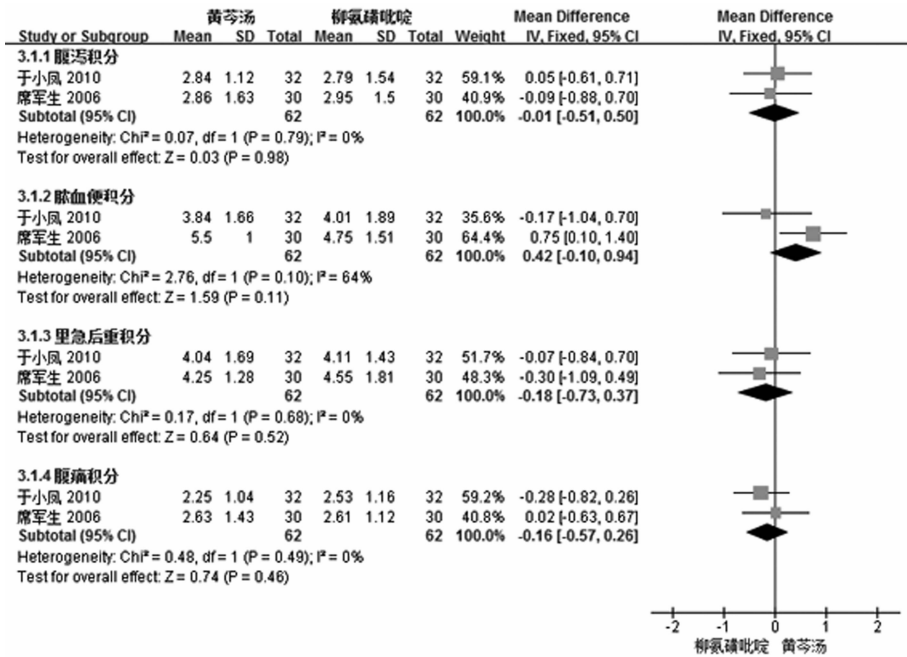


图 4 黄芩汤与柳氮磺吡啶的治疗的临床症状积分比较

Fig. 4 Comparison of clinical symptom scores between Huangqin Tang and sulfasalazine

2.4.3.4 腹痛 纳入 2 个 RCT^[13-14], 包括 124 例, 固定效应模型 Meta 分析结果显示:和柳氮磺吡啶相比,黄芩汤不能更好地降低症状腹痛的积分,差异无统计学意义[MD = -0.16, 95% CI (-0.57, 0.26), P = 0.46]。见图 4。

2.4.4 不良反应 纳入 5 篇研究中有 2 篇^[11-12]报道了不良反应,其中旷忠强仅说明了两组无明显不良反应,孙莺^[12]报道了黄芩汤组无明显胃肠道反应及其他不良反应,但是柳氮磺吡啶组出现了上腹部不适 8 例,烧心 7 例,恶心 5 例及丙氨酸氨基转移酶升高 1 例,白细胞下降 1 例、皮疹 2 例,黄芩汤组不良反应发生率低于柳氮磺吡啶组。

3 讨论

溃疡性结肠炎属非特异性炎症性肠病,临床以腹痛腹泻、黏液脓血便、里急后重为主要表现,是世界公认的疑难性疾病,其病因及发病机制目前尚未完全了解清楚,对 UC 的治疗主要是控制急性发作、维持缓解、减少复发、防治并发症^[15]。柳氮磺胺吡啶是其治疗的最常用药物,适用于轻、中度患者缓解和维持治疗,但该药的疗效和不良反应与其用量成正比^[16]。

例,固定效应模型 Meta 分析结果显示:和柳氮磺吡啶相比,黄芩汤不能更好地降低症状里急后重的积分,差异无统计学意义[MD = 0.34, 95% CI (-0.56, 1.23), P = 0.46]。见图 4。

溃疡性结肠炎在中医上无完全对等的病名,但根据其病因、临床表现归于“痢疾”,“泄泻”,“下利”等范畴^[15],多因感受外邪,内伤饮食,情志失调,脾胃虚弱所致。发病机制为浊邪壅塞肠中,传导失司,气机不通,气血壅滞,肠络受损,下痢赤白黏液。中医药治疗溃疡性结肠炎作用机制主要表现在^[17]: ①调节免疫功能;②保护肠黏膜;③纠正结肠动力紊乱。

黄芩汤出自《伤寒论·辨太阳病脉证并治》第 172 条黄芩汤证^[18],由黄芩、芍药、大枣、炙甘草 4 味药组成,被称为“万世治痢之祖”,后世治痢之方多由此方化裁而来。近年来医药工作者对该方及其加减方进行了大量研究,研究结果表明:芍药有较好解痉作用,炙甘草有抗炎、抗过敏作用,大枣可提高体内单核巨噬细胞系统的吞噬功能^[19-21];有研究者在黄芩汤治疗大鼠溃疡性结肠炎的实验证明,黄芩汤可以降低白细胞介素(IL)-1,升高 IL-4,而 IL-1 是公认介导 UC 发病的细胞因子之一,IL-4 能抑制单核巨噬细胞产生 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),从而达到治疗 UC 的目的^[22-24]。

笔者筛选出有关黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的文

献共 5 篇,均为 RCT 研究,其中包括 1 篇多中心研究,2 篇随机方法不清楚。本研究分析结果显示:黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的治愈率优于柳氮磺胺吡啶,而使用黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的与柳氮磺胺吡啶治疗有效率无明显差异;在安全性方面,黄芩汤能降低不良反应发生率,但此结果由于文献数量过少,需要更多的研究验证。

本系统评价的局限性,①纳入的研究样本量较小且质量总体偏低,可能存在发表性偏移、测量偏移及实施偏移;②缺乏对灰色文献的检索,可能存在选择性偏移;③纳入研究均未描述隐藏分配方案和是否采用双盲,可能造成选择性偏移;④受原始资料的限制,纳入文献对照组均为柳氮磺胺吡啶,而在临床中常用的 5-氨基水杨酸未有文献发表,可能无法全面评价黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的疗效,同时无法就黄芩汤治疗 UC 的不良反应和长期疗效进行 Meta 分析。因此,今后关于黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的临床试验研究应注重大样本、多中心、高质量的随机对照试验,并应强调以下几个方面,①设计更加严格、科学的临床试验,尽可能采用随机、分配隐藏、盲法,以减少各种偏移的产生;②详细报道结局指标,注意不良反应的报道;③加强随访做到长期随访,详细报道随访结果。④在未来研究中应设计黄芩汤与其他治疗措施的对比研究。

综上所述,黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的治愈率以及降低不良反应方面优于柳氮磺胺吡啶,而使用黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的与柳氮磺胺吡啶治疗有效率无明显差异,本系统评价为临床医生使用中药治疗溃疡性结肠炎提供了一定的决策参考以及更多的药物选择,但确切疗效仍有待于临床开展高质量的多中心、大规模 RCT 研究来证实。

[参考文献]

[1] 王忠成,李春婷,朱方石. 溃疡性结肠炎中医药外治法研究近况[J]. 河南中医学院学报, 2009, 24(4): 122-124.

[2] 汤光. 柳氮磺胺吡啶及其类似物[J]. 中国药学杂志, 1989, 24(3): 186-168.

[3] 裴强伟,孙志翠,宋小莉,等. 半夏泻心汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎疗效和安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 290-294.

[4] 陈新林,孙英棉,曾思静,等. 乌梅方加减联用西药治疗溃疡性结肠炎的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 188-192.

[5] 张保国,梁晓夏,刘庆芳. 黄芩汤现代药效学研究及临床运用[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22):

2587-2590.

[6] 陆再英,钟南山. 内科学[J]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:410-412.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 3 辑[S]. 1997:61.

[8] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 891-895.

[9] Higgins J, Green S. Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. John Wiley Sons Ltd and The Cochrane Collaboration, Chichester, 2011.

[10] 曾松,吴远. 黄芩汤加减合结肠宁保留灌肠治疗溃疡性结肠炎 20 例[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(1): 39-40.

[11] 旷忠强. 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(2): 55-57.

[12] 孙莺. 黄芩汤加减治疗湿热型溃疡性结肠炎的临床研究[D]. 广州:广东医学院, 2008.

[13] 席军生. 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2006.

[14] 于小凤,吕行政,董委波,等. 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(9): 1510, 1529.

[15] 陈治水. 溃疡性结肠炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011(10): 126-128.

[16] 王翠云,丁一娟. 溃疡性结肠炎的循证治疗[J]. 循证医学, 2011, 11(3): 65.

[17] 张会会. 黄芩汤抗炎药效及其作用机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2014.

[18] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 65-68.

[19] 严明确,白学松,任文涛,等. 溃疡性结肠炎药物治疗的现状[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(18): 2817-2818.

[20] 徐大毅. 溃疡性结肠炎药物治疗的现状[J]. 中华消化杂志, 1994(2): 65-66.

[21] 郝建宇. 溃疡性结肠炎的药物治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2003, 1(4): 7-9.

[22] 丁晓刚. 黄芩汤有效成分配方对大鼠实验性溃疡性结肠炎的免疫调节作用[J]. 中医药学刊, 2003, 21(1): 126-127.

[23] 郑学宝,封艳玲,刘洪波,等. 黄芩汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠 CD4⁺T 细胞及其共刺激分子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 169-172.

[24] 迟宏罡,邹颖,戴世学,等. 黄芩汤对 TNBS 诱导的结肠炎大鼠 IL-23/IL-17 通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 211-215.

[责任编辑 邹晓翠]