

参苓白术散加减对比西药治疗溃疡性结肠炎的 疗效和安全性 Meta 分析

翁湘涛¹, 胡月², 廖柳¹, 文艺³, 黄超原³, 周倩仪³, 林勇凯³, 陈新林^{2*}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学基础医学院, 广州 510006; 3. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405)

[摘要] 通过探讨参苓白术散加减治疗溃疡性结肠炎(UC)的有效性和安全性,为临床推广提供科学依据。计算机检索 CNKI, CBM, 万方, 维普等数据库, 纳入参苓白术散加减对比单用西药治疗溃疡性结肠炎的随机对照试验文献(randomized control trials, RCTs), 用 Cochrane 评价方法进行风险偏倚评估; 收集纳入研究的有效率、主要症状(腹泻、腹痛、便脓血、发热)的改善时间和肠镜下黏膜疗效, 并进行 Meta 分析。本研究共纳入 13 篇 RCTs, 总例数 1 285 例, 参苓白术散组 659 例, 单用西药组 598 例。对比单用西药, 参苓白术散加减有较高临床疗效($RR = 1.17, 95\% CI [1.13, 1.22], P < 0.001$), 能明显缩短腹泻、腹痛、便脓血、发热症状的改善时间, 其合并效应量分别为($RR = -12.32, 95\% CI [-14.27, -10.37], P < 0.001$), ($RR = -8.06, 95\% CI [-9.88, -6.24], P < 0.001$), ($RR = -9.89, 95\% CI [-10.77, -9.00], P < 0.001$), ($RR = -8.29, 95\% CI [-9.59, -6.98], P < 0.001$), 减少不良反应事件的发生($RR = 0.06, 95\% CI [0.01, 0.40], P = 0.004$)。参苓白术散加减治疗 UC 的肠镜下黏膜疗效比较没有统计学意义。对比单用西药, 参苓白术散加减治疗溃疡性结肠炎有更好的疗效和安全性, 适合临床推广使用, 但由于纳入文献数目较少, 质量较低, 需要高质量的大样本双盲随机对照试验的支持。

[关键词] 参苓白术散; 溃疡性结肠炎; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)10-0205-06

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2017100205

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170308.0844.002.html>

[网络出版时间] 2017-03-08 8:44

Meta-analysis on Effectiveness and Safety of Modified Shenling Baizhu San and Western Medicines in Treating Ulcerative Colitis

WENG Xiang-tao¹, HU Yue², LIAO Liu¹, WEN Yi³, HUANG Chao-yuan³,
ZHOU Qian-yi³, LIN Yong-kai³, CHEN Xin-lin^{2*}

(1. *The Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Guangzhou 510405, China*; 2. *School of Basic Medical Science, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China*; 3. *The First School of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China*)

[Abstract] To systematically review the effectiveness and safety of modified Shenling Baizhu San in the treatment of ulcerative colitis (UC), in order to provide a scientific basis for clinical promotion. Randomized clinical trials (RCT) for comparing the efficacy of Shenling Baizhu San with western medicines in treating ulcerative

[收稿日期] 20161204(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403296); 广州中医药大学“青年英才”项目(QNYC20140101); 广州中医药大学“薪火计划”基金项目(XH20140105)

[第一作者] 翁湘涛, 硕士, 从事泌尿外科男科及生殖、中医药循证医学研究, Tel:18826405059, E-mail:565153644@qq.com

[通讯作者] * 陈新林, 博士, 硕士生导师, 从事脾胃系疾病、生存质量、中医药 Meta 分析的研究, Tel:13527865683, E-mail: chenxslsums@126.com.com

colitis were searched in CBM, CNKI, VIP and Wanfang databases. The studies were screened. The following data were extracted, such as effective rate, improvement time of main symptoms, endoscopic improvement and adverse events. The risk bias of included studies was assessed by the Cochrane scale. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. A total of 13 RCTs were eventually included. A total of 1 285 cases were included, including 659 cases in Shenling Baizhu San group and 598 in western medicine group. Compared with the western medicine group, the combined *RR* of the effective rate in the Shenling Baizhu San group was 1.17, (95% CI [1.13, 1.22], $P < 0.001$), the Shenling Baizhu powder group showed a shorter improvement time of diarrhea, abdominal pain, sepsis, and fever, with the effect size ($RR = -12.32$, 95% CI [-14.27, -10.37], $P < 0.001$), ($RR = -8.06$, 95% CI [-9.88, -6.24], $P < 0.001$), ($RR = -9.89$, 95% CI [-10.77, -9.00], $P < 0.001$), ($RR = -8.29$, 95% CI [-9.59, -6.98], $P < 0.001$). The adverse events were statistically significant ($RR = 0.06$, 95% CI [0.01, 0.40], $P = 0.004$). The endoscopic examination showed no significant difference. The effectiveness and safety of Shenling Baizhu San in the treatment of ulcerative colitis are more superior to western medicines, so it is suitable for clinical use. However, more large-sample-size double-blind RCTs shall be included to support this conclusion.

[**Key words**] Shenling Baizhu San; ulcerative colitis; Meta-analysis

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种以腹泻、腹痛、便脓血为主要临床特征的慢性非特异性炎症性肠病,其具体发病机制尚未清楚,近年研究认为与遗传、环境和免疫等有关^[1]。目前,氨基水杨酸制剂、肾上腺皮质激素或免疫抑制剂等治疗 UC 的主流西药虽然短期疗效显著,缓解率较高,但存在治愈难度大,长期服用毒副作用多,停药后复发率高等缺点^[2]。

溃疡性结肠炎在中医归属于“肠僻”、“泄泻”、“痢疾”等范畴,多因脾虚湿生,湿热蕴结大肠,致气血瘀滞,络伤血出或化腐成脓^[3]。近年研究表明参苓白术散(或参苓白术方)加减治疗 UC 有较好效果,可有效地增加结肠炎小鼠表皮生长因子的表达,对肠上皮免疫屏障有一定保护作用^[4-5]。但目前缺乏多中心、大样本的随机对照试验(RCT)支持参苓白术散对 UC 的治疗疗效和安全性。因此,本研究首次全面收集国内参苓白术散加减对比西药治疗 UC 的 RCT 文献,应用循证医学的研究方法进行评价,为临床决策提供科学依据。

1 研究方法

1.1 检索策略 检索以下数据库的文献:中国期刊全文数据库(CNKI),万方数据库(Wanfang),维普数据库(VIP),中国生物医学数据库(CBM);检索时间至 2016 年 7 月。采用主题词检索,中文检索式为“参苓白术散”并“溃疡性结肠炎”;英文检索词“ulcerative colitis”,“Shenling Baizhu Decoction”。

1.2 纳入标准 ①研究对象:明确诊断为溃疡性结肠炎患者,诊断标准参照中华医学会消化病学会

《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[6]。

②干预措施:治疗组为参苓白术散(或加减),对照组为西药。③设计方案:纳入参苓白术散加减比较单用西药治疗溃疡性结肠炎的随机对照试验或回顾性试验。④结局指标:纳入报道了临床疗效的文献,数据重复文献作一篇处理。

1.3 排除标准 ①研究对象:克隆恩病、其他结肠炎、炎症性肠炎的患者。②设计方案:横断面研究、队列研究、或无对照的随机对照试验和动物实验、细胞实验等非临床研究实验。③结局指标:未提供完整原始数据并且索取无果。④其他:样本量 < 10 的文献,只有摘要而缺全文的文献。

1.4 结局指标 主要结局指标为临床疗效,疗效标准参照 2001 年版的《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》^[7]。次要结局指标包括①腹泻、腹痛、便脓血、发热 4 个主要治疗后改善时间;②结肠镜疗效评价标准,痊愈:无病变改变;显效:病变部位减小,黏膜及溃疡项有明显缓解甚至病变消失;有效:病变项部分或全部缓解,其中黏膜及溃疡轻度缓解;无效:无一项缓解或黏膜及溃疡无缓解;③不良反应。

1.5 资料提取和方法学质量评价 提取数据主要内容包括:基本情况、试验对象特征、干预措施、研究特征和研究结果。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0^[8]推荐的工具对所纳入研究进行偏倚风险评估。由两名研究者独立完成资料提取和方法学质量评价并交叉核对,如遇分歧,由第三位研究者讨论解决。

1.6 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 版软件进行统计分析。①临床疗效采用相对危险度 (RR); 计量资料采用加权均数差 (WMD) 作为治疗效应; 两者均计算 95% 的可信区间 (95% CI), 以 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。② Meta 分析: 根据研究的异质性检验结果分别采用固定或随机效应模型, 若 $P > 0.05$, 则同质性存在, 选用固定效应模型, 否则选用随机效应模型, 并进行亚组分析或敏感性分析。③发表性偏倚: 采用“漏斗图”进行发表性偏倚的检测。

2 结果

2.1 检索结果 按照策略进行检索, 初检相关文献 640 篇, CNKI 259 篇, 维普 106 篇, 万方 133 篇, CBM 142 篇, 手工检索《中国循证医学杂志》0 篇。软件查重排除文献 95 篇, 阅读题目和摘要后排除文献 481 篇, 初步纳入 64 篇。经阅读全文, 剔除不适合研究, 最终纳入 13 篇, 均为公开发表论文。见图 1。

2.2 文献一般特征 共纳入患者例数 1 285 例^[9-21], 治疗组 659 例, 对照组 598 例。所纳入研究治疗组均为参苓白术散加减, 1 项^[20]研究使用基础治疗, 基础治疗未详细描述。对照组干预措施 2 项研究^[9,14]使用水杨酸偶氮磺胺吡啶, 4 项研究^[10-11,18,21]

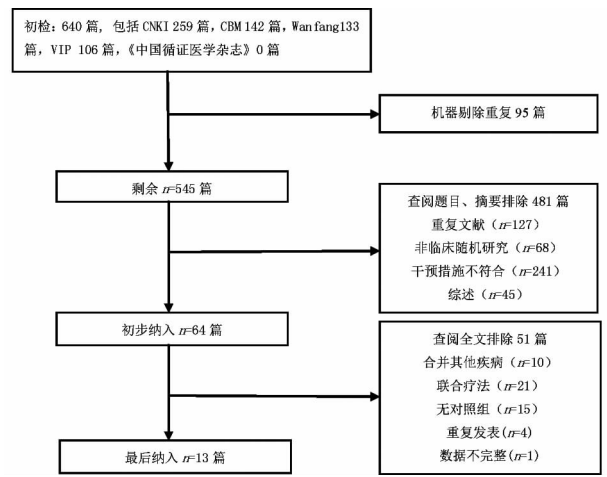


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Literature screening process

使用美沙拉嗪, 3 项研究^[12,117,19] 使用柳氮磺胺吡啶, 3 项研究^[15-16,20] 选择两种西药联用, 1 项研究^[13] 使用消炎药, 具体药物未报道。疗效指标方面 12 项研究^[9-20] 以有效率作为评价指标, 2 项研究^[11,18] 报道了主要症状(腹泻、腹痛、便脓血、发热)的改善时间, 2 项研究^[10,21] 报道了肠镜下肠黏膜疗效。另外, 4 项研究^[10-11,13,21] 报道了不良反应, 共 17 例, 全部来自对照组。见表 1。

表 1 纳入研究的一般特征

Table 1 Characteristics of eligible studies

纳入研究	例数	T/C	干预措施		疗效指标	不良反应/例
			T	C		
刘金华 2004 ^[9]	112	56/56	参苓白术散加减	水杨酸偶氮磺胺吡啶	有效率	-
穆丽萍等 2016 ^[10]	52	26/26	参苓白术散加减	美沙拉嗪	有效率、肠镜下肠黏膜疗效	12
何魁生 2014 ^[11]	48	24/24	参苓白术散加减	美沙拉嗪	有效率、主要症状改善时间	0
秦来昌 2012 ^[12]	150	75/75	参苓白术散加减	柳氮磺胺吡啶	有效率、复发率	-
寇冠宇等 2009 ^[13]	160	90/70	参苓白术散胶囊	静点或口服消炎药	有效率	0
杨玉振等 2005 ^[14]	90	46/44	参苓白术散加大黄	水杨酸柳偶磺胺吡啶	有效率	-
刘兰印 2004 ^[15]	120	80/40	参苓白术散加减	甲硝唑 + 柳氮磺胺吡啶	有效率	-
文亚春 2002 ^[16]	256	132/124	参苓白术散加味	ACTH + 氢化可的松	有效率	-
任天彬 2010 ^[17]	90	49/41	参苓白术汤加味	柳氮磺胺吡啶	有效率	-
楚书梅 2015 ^[18]	40	20/20	参苓白术散加减	美沙拉嗪	有效率、疾病活动指数、炎症指数、主要症状改善时间	-
夏秀 2014 ^[19]	60	30/30	参苓白术散加减	柳氮磺胺吡啶	有效率	-
张书琴等 2010 ^[20]	67	35/32	参苓白术散加减 + 基础治疗	基础治疗 + 左氧氟沙星注射液 + 甲硝唑注射液	有效率	-
李俊飞 2013 ^[21]	40	20/20	参苓白术散加减	美沙拉嗪	临床疗效、中医证候疗效、中医症状积分及临床症状、肠镜下黏膜疗效、血沉	5

注: ACTH. 促肾上腺皮质激素; T. 治疗组; C. 对照组。

2.3 方法质量学评价 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的工具对所纳入研究进行偏倚风险评估。结果发现,只有 2 项^[19,21]研究描述随机分配的具体方法,为随机数字表法。所有研究均未提及分配隐藏、控制实施偏倚和测量偏倚的方法,所有研究数据完整,不存在选择性报道,未发现其他偏倚可能。

2.4 疗效指标 Meta 分析

2.4.1 有效率 所纳入研究中共有 13 项^[9-21]研究采用有效率作为评价指标,异质性检验结果显示 $P = 0.26$,提示同质性,故采用固定效应模型。合并效应量 ($RR = 1.17, 95\% CI [1.13, 1.22]$),合并效应量检验 $Z = 7.50, P < 0.001$ 。结果提示,参苓白术散加减治疗溃疡性结肠炎的效果优于西药。见图 2。

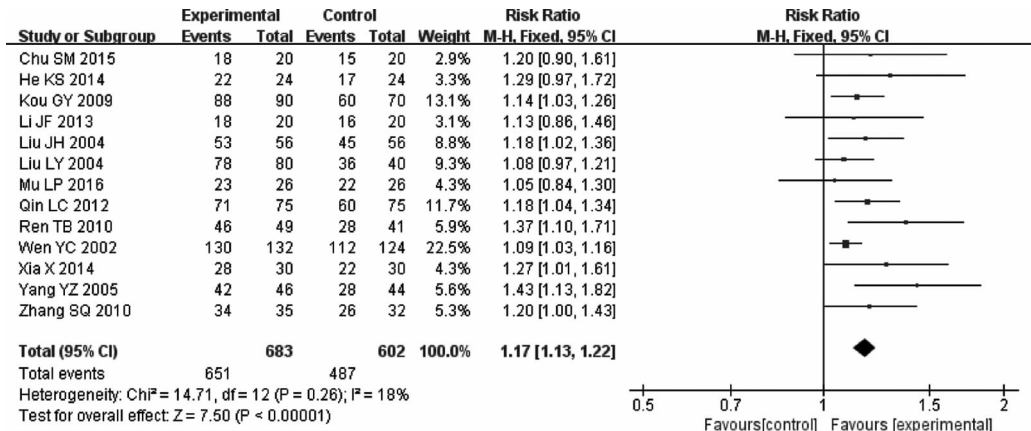


图 2 两组有效率对比森林

Fig. 2 Forest plot of effective rate for Shenling Baizhu San compared with western medicines

2.4.2 主要症状改善时间 2 项^[11,18]研究报道了腹泻、腹痛、便脓血、发热等主要症状的改善时间,异质性检验显示各组研究均具有同质性,故采用固定效应模型。各组结果显示,腹泻 ($RR = -12.32, 95\% CI [-14.27, -10.37], P < 0.001$),腹痛 ($RR = -8.06, 95\% CI [-9.88, -6.24], P < 0.001$),便脓血 ($RR = -9.89, 95\% CI [-10.77, -9.00], P < 0.001$),发热 ($RR = -8.29, 95\% CI [-9.59, -6.98], P < 0.001$),提示对比西药,参苓白术散能不同程度缩短主要症状的改善时间。见图 3。

3 讨论

溃疡性结肠炎作为全球性疾病之一,近年来在亚洲国家的发生率逐年增加,而且本病临床表现多样性,病程迁延难愈,使患者的生理功能和心理方面受到一定影响^[22-24]。王希利等^[25]认为脾胃气虚、肺气不利、痰瘀阻络是本病的内因。参苓白术散源自《太平惠民和剂局方》,由人参、山药、白术、茯苓、薏苡仁、白扁豆、莲肉、桔梗、砂仁、甘草、陈皮、生姜和大枣组成,具有补中气、行气滞、渗湿浊的作用,脾气健运,湿邪得去,则诸证自除^[26]。

2.4.3 肠镜下肠黏膜疗效 2 项^[10,21]研究报道了肠镜下肠黏膜疗效的计量资料,Meta 分析结果显示没有统计学意义。见图 4。

本研究共收集到 13 项研究,纳入 1 285 例患者,Meta 分析结果提示,参苓白术散加减治疗 UC,比单纯西药疗效显著,安全性高,而且能明显缩短腹泻、腹痛、便脓血、发热等主要症状的改善时间。现代药理研究发现参苓白术散能降低血清胃泌素,抑制氧化应激,缓解葡萄糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎症状,减轻黏膜组织损伤和炎症损伤程度,从而起到提高小肠消化吸收功能和抵抗 IBD 的作用^[27-28]。李姿慧等^[29]研究也表明了参苓白术散提高结肠组织超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)水平,从而减少脾虚湿困型 UC 模型大鼠结肠黏膜充血、水肿及溃疡形成。

2.4.4 不良反应率 所纳入研究中 4 项研究^[10,11,13,21]报道了不良反应情况,对 2 项^[10,21]报道不良反应计量资料的研究进行 Meta 分析,异质性检验 $P = 0.68$,具有同质性。结果显示 ($RR = 0.06, 95\% CI [0.01, 0.40], Z = 2.87, P = 0.004$),提示参苓白术散的安全性明显优于西药。见图 5。

2.4.5 漏斗图分析 对所纳入的 13 项研究进行漏斗图分析,结果显示临床疗效的分布基本对称,基本在区间范围之内,说明不存在明显的发表偏倚,见图 6。

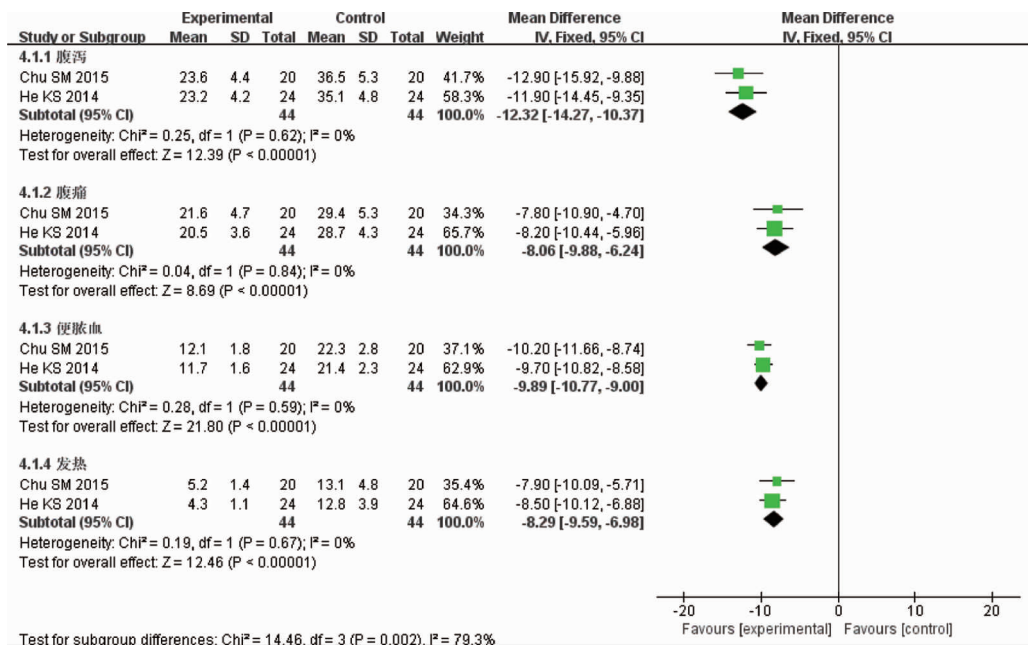


图 3 两组主要症状改善时间比较森林

Fig. 3 Forest plot of improvement time of main symptoms for Shenling Baizhu San compared with western medicines

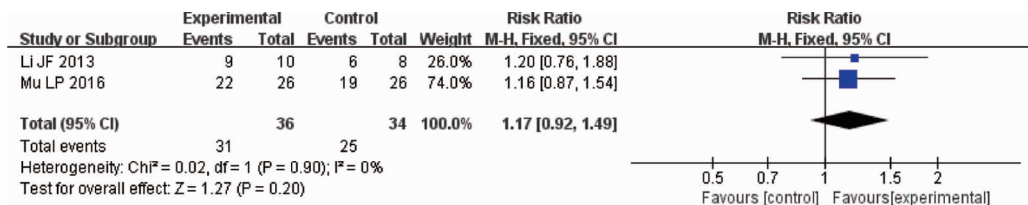


图 4 两组肠镜下肠黏膜疗效比较森林

Fig. 4 Forest plot of endoscopic improvement for Shenling Baizhu San compared with western medicines



图 5 不良反应发生率森林

Fig. 5 Forest plot of adverse event rate for Shenling Baizhu San compared with western medicines

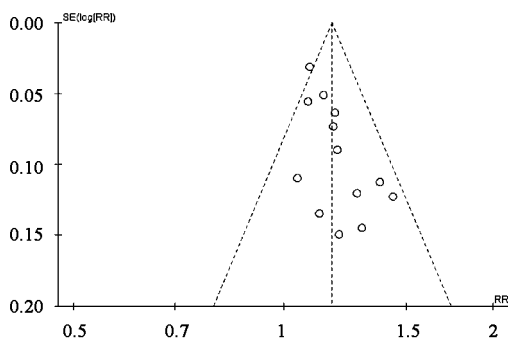


图 6 纳入研究的有效率漏斗

Fig. 6 Funnel plot of included studies

本研究的局限性, ①只有 2 个研究详细描述了随机方法, 所有研究均未提及隐藏分组的方法, 这提示了患者的选择和分配可能存在选择性偏倚。②所纳入研究均未描述控制实施偏倚和结局偏倚的方法, 高风险的研究严重影响结果的可靠性。③只有 4 项研究报道了不良反应, 需要进一步研究, 寻找可靠依据。④只检索了中文数据库, 纳入研究数量较少, 降低了系统评价的推荐等级和证据强度。

综上所述, 对比单用西药, 参苓白术散加减治疗 UC 有较好的临床疗效, 而且相对较为安全, 但由于纳入文献数量少, 质量低, 应该慎重对待以上结论。

建议今后研究者应严格按照国际草药试验报告统一标准(CONSORT)声明的要求^[30],设计大样本、多中心、随机双盲的高质量试验,把握中医自身的特点和优势,对中医药的临床疗效和不良反应做出正确的评价,为临床推广提供更多科学依据。

[参考文献]

[1] Iskandar H N, Dhery T, Farraye F A. Ulcerative colitis: update on medical management [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, 17(11): 44-53.

[2] Dignass A, Lindsay J O, Sturm A, et al. Segundo consenso europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y manejo de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Parte 1: definiciones y diagnóstico (versión española) [J]. *Rev De Gastroenterol Méx*, 2014, 79(4): 263-289.

[3] 宋银雪. 溃疡性结肠炎中医证候研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2005.

[4] Sparrow M P, Hande S A, Friedman S, et al. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(2): 209-214.

[5] 雒福东,孔鹏飞,唐学贵. 参苓白术散桃花汤合保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. *实用中医内科杂志*, 2011, 25(2): 54-55.

[6] 欧阳钦,胡品津,钱家鸣,等. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(12): 724-727.

[7] 欧阳钦,潘国宗,温忠慧,等. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J]. *中华消化杂志*, 2003, 15(10): 656-659.

[8] Higgins J P T, Altman D G, Sterne J A C. Chapter 8: assessing risk of bias included studies. In: Higgins J P T, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updates March 2011): The Cochrane collaboration. 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

[9] 刘金华. 参苓白术散加减治疗溃疡性结肠炎 56 例临床观察[J]. *中华中西医结合杂志*, 2003, 4(15): 61-62.

[10] 穆丽萍,肖明. 参苓白术散治疗溃疡性结肠炎长期应用的疗效与安全性[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(2): 309-311.

[11] 何魁生. 参苓白术散治疗脾胃气虚型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(11): 58-59.

[12] 秦来昌. 参苓白术散治疗溃疡性结肠炎 75 例临床观察[J]. *中医临床研究*, 2012, 4(13): 76-77.

[13] 寇冠宇,宋世琛. 加味参苓白术散胶囊治疗溃疡性结肠炎[J]. *中国水电医学*, 2009(3): 167-168.

[14] 杨玉振,王昕. 参苓白术散加大黄治疗慢性溃疡性结肠炎[J]. *中国乡村医药*, 2005, 12(10): 49-50.

[15] 刘兰印. 参苓白术散加减治疗慢性溃疡性结肠炎 80 例[J]. *河北中医*, 2004, 26(7): 528-528.

[16] 文亚春. 参苓白术散加味治疗溃疡性结肠炎 132 例临床报导[J]. *中国医师杂志*, 2002, 4(8): 898-898.

[17] 任天彬. 参苓白术汤加味治疗慢性溃疡性结肠炎 49 例[J]. *福建中医药*, 2010, 41(2): 39-40.

[18] 楚书梅. 参苓白术散治疗 40 例溃疡性结肠炎回顾性分析[J]. *医学信息*, 2015, 28(7): 310-311.

[19] 夏秀. 参苓白术散联合高压氧治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2014, 21(2): 130-131.

[20] 张书琴,刘耀东. 参苓白术散治疗久泻性慢性结肠炎临床研究[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(17): 100-101.

[21] 李俊飞. 健脾化湿法治疗脾虚湿蕴型溃疡性结肠炎的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2013.

[22] 郑红斌. 溃疡性结肠炎全球发病情况比较[J]. *中华消化杂志*, 2001, 21(4): 242-243.

[23] Leong R W, Lau J Y, Sung J J. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2004, 10(10): 646-651.

[24] CHEN X, HOU J, YUAN Y, et al. Adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Bio Drugs*, 2016, 30(3): 207-217.

[25] 王希利,彭艳红,孙明祎,等. 溃疡性结肠炎以肺脾痰瘀论治研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(6): 747-748.

[26] 刘勇,陈娟. 参苓白术散治疗小儿秋季腹泻 45 例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(1): 181-182.

[27] 游宇,刘玉晖,高书亮. 参苓白术散抗小鼠炎症性肠病的机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(5): 136-140.

[28] 雷英,贺志有,刘丽莎,等. 参苓白术散对脾虚证小鼠血清淀粉酶、D-木糖、胃泌素及小肠组织学变化的研究[J]. *中药药理与临床*, 2012 26(2): 6-9.

[29] 李姿慧,王键,蔡荣林,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠超氧化物歧化酶及丙二醛的影响[J]. *中医杂志*, 2012, 53(20): 1764-1767.

[30] 费宇彤,刘建平. 国际草药 CONSORT 声明及中药临床试验报告规范化问题思考[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(1): 89-94.

[责任编辑 邹晓翠]