

# 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

裴强伟, 孙志翠, 宋小莉, 韩涛\*  
(山东中医药大学, 济南 250355)

**[摘要]** 目的:系统评价半夏泻心汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及安全性。方法:按 Cochrane 系统评价方法,计算机检索 CBM, CNKI, VIP 及万方等数据库,查找应用半夏泻心汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎的随机对照试验和半随机对照试验。对符合条件的 RCT,在资料提取和质量评价后,应用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析,并应用 GRADE 系统对证据质量和等级推荐来分级。结果:共纳入 8 项研究,736 例患者。Meta 分析结果显示:总有效率 OR 合并 = 3.87 [OR = 3.87, 95% CI (2.47, 6.05),  $P < 0.000 01$ ];具有较好的安全性。GRADE 系统评价结果显示,证据水平均为 C 级,推荐等级为弱推荐。结论:就本次系统评价结果显示,半夏泻心汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎有较好疗效且安全性高,不良反应少。但仍需关键性结局评价指标进行验证,鉴于纳入的研究质量较低,且存在发表性偏倚,上述结论尚需进一步开展大规模、高质量的并且具有中医特色的研究来验证。

**[关键词]** 半夏泻心汤; 溃疡性结肠炎; Meta 分析; 系统评价; GRADE 系统

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0290-05

## Efficacy of Jiajian Banxia Xiexin Decoction for Ulcerative Colitis: A Systematic Review

PEI Qiang-wei, SUN Zhi-cui, SONG Xiao-li, HAN Tao\*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of Jiajian Banxia Xiexin decoction for ulcerative colitis (UC). **Method:** All randomized controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs on Jiajian Banxia Xiexin decoction for UC were searched in the VIP, CNKI, CBM disc and Wan fang. The quality of RCTs meeting

**[收稿日期]** 20120313(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81102550);山东省自然科学基金项目(ZR2010HQ028, ZR2011HM056)

**[第一作者]** 裴强伟, 硕士, 从事方剂临床应用及疗效客观化研究, Tel:15165061366, E-mail:taqiangwei007@126.com

**[通讯作者]** \*韩涛, 教授, 博士生导师, 从事方剂临床应用及疗效客观化研究, Tel:0531-89628087, E-mail:ht526@sina.com

- [9] 王林, 董力. 川芎嗪治疗糖尿病周围神经病变的观察[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(4):323.
- [10] 李剑虹, 朱苗蕊. 川芎嗪与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 甘肃中医, 2007, 20(1):22.
- [11] 柯箫韵, 余育才. 川芎嗪注射液治疗糖尿病周围神经病变 64 例疗效观察[J]. 黄石理工学院学报, 2006, 22(6):73.
- [12] 张春燕, 吴腾. 川芎嗪注射液治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 包头医学院学报, 2005, 21(4):258.
- [13] 冉兴无, 李宁, 刘雅. 川芎嗪治疗糖尿病周围神经病变的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(6):393.
- [14] 李琰等. 中医药辨证治疗功能性便秘疗效的荟萃分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):207.
- [15] 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.
- [16] 翁孝刚, 樊东方, 窦敬芳. TMP 治疗糖尿病周围神经病变 105 例临床疗效观察[J]. 新医学, 1998; 29(10):533.
- [17] 冉兴无, 李宁, 刘雅. 中医药治疗糖尿病患者周围神经病变临床随机对照试验的方法学质量评估[J]. 华西医学, 2003, 18(3):299.

[责任编辑 邹晓翠]

inclusion criteria was evaluated and the related data were extracted; meta-analyses were performed with RevMan 5.1 software, and then the GRADE system was used to rate the level of evidence and strength of recommendations.

**Result:** A total of 8 trials were included in this study, including 736 cases. Meta-analyses showed that: total effective rate OR = 3.87, 95% CI (2.47, 6.05), and had a better security. Based on GRADE, the level of evidence was grade C, and the strength of recommendations was weak. **Conclusion:** The present evidences show that: Jiajian Banxia Xiexin decoction has a better efficacy and safety, but key outcome should be evaluated. For the low quality and potential publication bias of included study, large-scale, the studies of high-quality researches and with TCM features should be performed.

[ **Key words** ] Banxia Xiexin decoction; ulcerative colitis; meta-analysis; systematic review; GRADE system

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病(IBD)的一种,其病因和发病机制尚不明确,多数学者认为,是遗传、环境和免疫等因素的共同作用结果。被 WHO 列为现代难治病之一,该病发病率和患病率在我国有明显增加趋势。半夏泻心汤源自《伤寒论》,用于治疗心下痞证,其辛开苦降甘补的组方配伍,深涵仲景圆机妙法,现代多用于治疗脾胃系统疾病,实验及临床显示,半夏泻心汤及其加减方在治疗 UC 上有较大优势,为进一步明确半夏泻心汤及其加减方治疗 UC 的有效性和安全性,本研究基于循证医学思想,采用 Meta 分析方法对半夏泻心汤及其加减方治疗 UC 患者的疗效和安全性进行系统评价,并基于 GRADE 系统作出证据水平分级及推荐等级,以便能为临床治疗提供更可靠的证据。

## 1 材料与方法

**1.1 检索策略** 检索策略遵循 Cochrane 系统评价手册 5.1.0。以“半夏泻心汤”、“溃疡性结肠炎”为关键词检索包括中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库及中国博士学位论文全文数据库、中国优秀硕士学位论文全文数据库。考虑到目前中医方剂类研究在国外发表的极少,故本次评价未搜索外文相关数据库,检索时间均从各数据库建库至 2012 年 2 月。追查已纳入文献参考文献以获取以上检索未发现的相关信息。

## 1.2 纳入排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①随机对照试验和半随机对照试验,无论是否采用盲法;②研究对象应是 UC 患者,肠镜确诊;③治疗组为半夏泻心汤及加减方治疗,对照组为西医常规用药治疗;④重复文献作一篇处理;⑤组间均衡性好,无论性别、年龄、病变程度,均具有可比性;⑥有明确的疗效结局指标。

**1.2.2 排除标准** ①重复发表;②未提供充分原始

数据并且索取无果;③样本量 < 10;④未设对照组的病案报道,只有摘要而缺全文。

**1.3 资料提取** 提取数据主要包括:一般资料(题目、作者、发表日期和来源);②研究特征:研究对象的一般情况、各组病人的基线可比性及干预措施;③结局指标。2 位研究者独立提取资料,对有分歧研究通过讨论或第 3 位研究者协商解决。缺乏的资料通过电话或信件与作者联系予以补充。在涉及含有多组研究的试验时,提取与本文相关的试验组与对照组。

## 1.4 质量评价

**1.4.1 偏倚风险评估** Cochrane 5.1.0 系统评价手册<sup>[9]</sup>第八章不建议使用量表或清单进行文献质量评价,所以本文采用 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险表(‘Risk of bias’ table)来进行文献质量评估。该偏倚风险表包括随机化分组(Adequate sequence generation)、分组隐藏(Allocation concealment)、盲法(Blinding)、结局数据的完整性(Incomplete outcome data addressed)、不存在选择性结局报告(Free of selective reporting)和不存在其他潜在偏倚(Free of other bias)6 项。根据以下标准进行偏倚风险评价:“是”低偏倚风险;“否”高偏倚风险;“不清楚”未提供足够信息或偏倚情况不确定。

**1.4.2 证据质量及推荐等级** 基于系统评价的结果,应用 GRADE 系统<sup>[10]</sup>推荐分级方法评价证据质量及推荐等级。证据质量分级如表 1。虽然基于 RCT 得出的证据一开始被定为高质量,但我们对这类证据的信心可能会因为下面 5 个因素而降低:①研究的局限性;②研究结果的不一致;③间接证据;④结果不精确;⑤报告偏倚。同样基于以下 3 个因素,证据可以升级:①效应值很大;②存在剂量-效应关系;③可能的混杂因素会降低试验组疗效。推荐等级分为“强推荐”和“弱推荐”:强推荐表明评价者

表 1 GRADE 证据质量分级

质量分级	具体描述
高质量(A)	非常确信真实的效应值接近效应估计值
中等质量(B)	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性
低质量(C)	对效应估计值的的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低质量(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同

确信干预措施利大于弊或弊大于利,弱推荐表明利弊不确定或无论证据质量高低均显示利弊相当。

**1.5 统计学分析** 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(odd ratio, OR)为疗效分析统计量,计量资料采用均数差(mean difference, MD),各效应量均以 95% 可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验。当各研究间有统计学同质性( $P > 0.05, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型;如各研究间存在异质性( $P < 0.05, I^2 > 50%$ ),采用随机效应模型。

**2 结果**

**2.1 纳入研究一般情况及偏倚风险评价** 按照检索策略并取重后,共查到相关文献 93 篇,通过阅读标题、摘要筛选后,共纳入 8 篇研究<sup>[1-8]</sup>,偏倚风险比例及每个偏倚风险项目的判断见图 2,3,共 736 例

患者。文献筛选流程见图 1。纳入研究的一般情况及偏倚风险评价详见表 2。纳入研究基线均可比。8 篇研究质量分级均为 B 级。1 篇研究描述中医寒热错杂证<sup>[2]</sup>,均行纤维结肠镜检查确认。在治疗作用方面,均报道了临床总有效率,一项研究<sup>[2]</sup>报道了肠黏膜改善情况、主要症状的疗效及中医证候疗效。

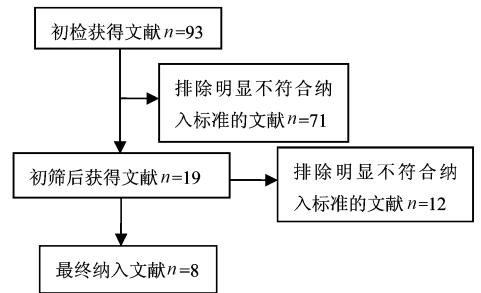


图 1 文献筛选流程及结果

表 2 纳入研究的特征及偏倚风险评价

研究者及时间	例数 T/C	平均年龄 T/C	性别 男:女	试验措施	对照措施	疗程 /d	结局指标	偏倚风险评价						
								1	2	3	4	5	6	质量等级
谢健元 2007	76/76	33.0	无显著性差异	① + 当归芍药散加味	SASP 栓, 直肠给药, 1 ~ 1.5 g · d <sup>-1</sup>	30	A	Y	U	N	Y	Y	U	B
王跃振 2008	40/40	35.5/36.7	T:18/22 C:20/20	① + 桃红四物汤加减	美沙拉嗪肠溶片 1.5 g · d <sup>-1</sup>	20 * 2	ACDE	Y	U	Y	Y	Y	U	B
刘桂华 2009	30/30	41.7/39.7	T:17/13 C:15/15	① + 白芍	SASP	20 * 2 ~ 3	A	Y	U	N	Y	Y	U	B
杨郎 2004	63/58	无显著性差异	T:39/24 C:36/22	①加味	轻症 SASP 日 2 g 中重症 SASP4 ~ 6 g + 强的松 30 mg	30 * 2	A	Y	U	N	Y	Y	U	B
梁启明 2002	35/40	33.5/33	T:22/13 C:25/15	①加味	SASP 4 g · d <sup>-1</sup>	30 * 2	A	U	U	N	Y	Y	U	B
彭红琼 2010	31/33	33.6/32.6	T:23/8 C:24/9	①加味	SASP 4 g · d <sup>-1</sup> 缓解后 2 g · d <sup>-1</sup>	30 * 2	A	Y	U	N	Y	Y	U	B
吴娅妮 2007	65/55	32.73 ± 8.25 /31.51 ± 7.16	T:25/40 C:23/32	①加味口服 + 中药灌肠	培菲康片剂 6 片 /d + SASP8 粒灌肠	20 * 3	A	Y	U	Y	Y	Y	U	B
王见义 2008	32/32	46/42	T:13/19 C:14/18	①加味	SASP 4 g · d <sup>-1</sup>	30 * 2	A	U	U	N	Y	Y	U	B

注:①为半夏泻心汤,SASP 为柳氮磺胺吡啶片;偏倚风险评价中,1 为随机方法,2 为随机隐藏,3 为盲法,4 为结局数据的完整性,5 为不存在选择性报告,6 为不存在其他潜在偏倚;Y 为是,N 为否,U 为不清楚。A 为总有效率;C 为肠黏膜改善情况;D 为主要症状的疗效;E 为中医证候疗效。

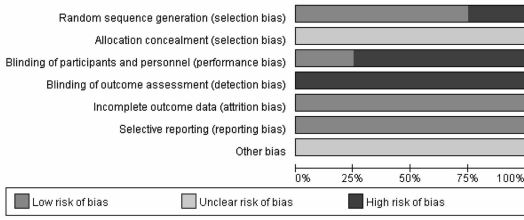


图2 偏倚风险比例:作者对所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断

## 2.2 Meta 分析结果

**2.2.1 总有效率** 纳入的8个研究均报道了总有效率,各研究间不具有异质性( $P = 0.84, I^2 = 0\%$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,与西药对照组相比,能提高总有效率 3.87 倍,且差异具有统计学意义 [OR = 3.87, 95% CI (2.47, 6.05),  $P < 0.000 01$ ] (图 4)。

**2.2.2 安全性评价** 研究<sup>[7]</sup>报道了不良反应情况,西药对照组 14.55% (皮肤瘙痒、皮疹 2 例、腹胀腹痛等胃肠道不适 4 例、肝功能损伤 1 例、白细胞减少 1 例);中药组 3.08% (2 例腹胀等胃肠道不适)。提示半夏泻心汤有较好的疗效,并且不良反应少。

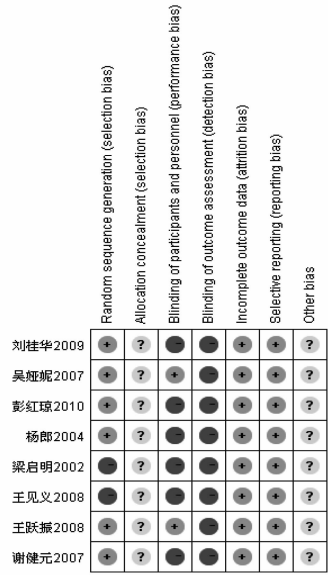


图3 偏倚风险:作者对所有纳入研究中每个偏倚风险项目的判断

**2.2.3 GRADE 系统证据质量及推荐强度** 本研究有 4 个主要结局,分别为临床总有效率、肠黏膜改善情况、主要症状的疗效及中医证候疗效,只有 1 项研究<sup>[2]</sup>报道了后 3 个结局。每个结局的 GRADE 系统推荐分级均为低等级,推荐强度为弱推荐(见表 3)。

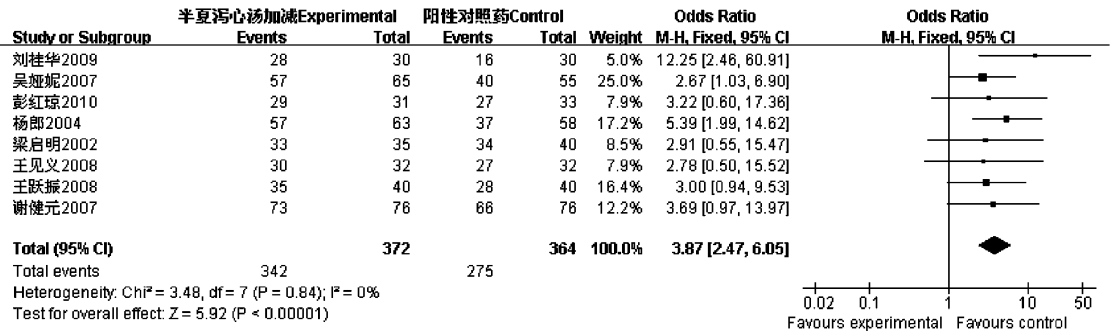


图4 半夏泻心汤及加减方与阳性对照药治疗 UC 总有效率比较的 Meta 分析

表3 GRADE 系统证据质量及推荐强度

结局指标	研究数/病例数	试验组	对照组	相对效应(95% CI)	证据质量	重要性	推荐等级
总有效率	8/736	342/372	275/364	3.87 (2.47, 6.05)	C	重要	弱
肠黏膜改善情况	1/80	35/40	31/40		C	重要	弱
主要症状疗效	1/80	38/40	31/40		C	重要	弱
中医证候疗效	1/80	38/40	32/40		C	重要	弱

注:①仅有 2 个研究采取了单盲,其余研究分配隐藏及盲法情况均不明,全部研究均未对结果评估者实施盲法;②所有研究的随机分组方法均不充分;③存在发表偏倚;④5 个研究无随访及进行 ITT 分析。

**2.2.4 文章发表偏倚** 以总有效率为基准,以 OR 值为横坐标,以 logOR 为纵坐标绘制漏斗图。7 篇

研究的散点集中分布在直线两侧,对称性较好,提示纳入分析的文献发表偏倚较小(图 5)。

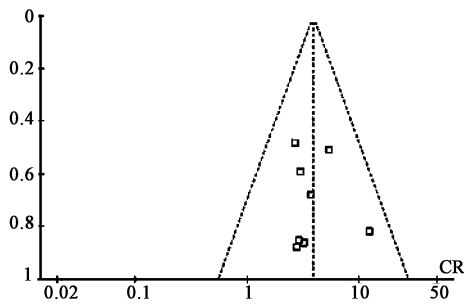


图 5 半夏泻心汤及加减方与阳性对照药治疗 UC 总有效率比较的漏斗图分析

### 3 讨论

目前资料多为未设对照组的病案报道,设计良好并严格实施的研究不多,多中心大样本的随机对照试验更是鲜见,这无疑降低了试验的样本量和代表性。故对于这些单一的试验进行系统的评价分析不失为一个很好的方法。Meta 分析是对多个同质独立研究的结果进行汇总和合并分析,以达到增大样本含量,提高检验效能。

本研究发现半夏泻心汤及其加减方治疗 UC 有着较好的疗效。已有多项有关半夏泻心汤治疗胃肠疾病作用机制的研究<sup>[11]</sup>。此病具有迁延难愈、反复发作的特点,所以应该对试验组与对照组在远期疗效上进行对照观察。一项研究<sup>[7]</sup>发现两组复发率有显著性差异,中药组远期缓解率高于西药对照组,不良反应发生率上中药组为 3.08%,西药对照组为 14.55%,提示在提高疗效的同时,复发率低,并且长期使用无明显毒副作用。一篇报道中医症状改善方面,如食少、腹胀、神疲懒言、肢倦乏力等,显著优于对照组<sup>[2]</sup>。

因为辨证论治体系指导下的中医处方环境及相关条件的限制等,做到双盲等质量较高的随机对照研究存在一定的困难,同时回忆性偏倚、夸大疗效等弊端<sup>[12]</sup>,都会使得纳入研究的偏倚风险加大。这是中医应用循证医学需要考虑和解决的问题之一。本系统评价所纳入的研究质量较低,文章仅提及“随机”“单盲”,未说明具体随机、盲法方法,分配隐藏均不清楚。ITT 分析未见报道,只有一项研究提及不良反应。这些无疑都加大了偏倚风险。按照 GRADE 方法学质量评价,结果均属于低证据等级,

原因为偏倚风险大,推荐强度为“弱推荐”,原因为结局指标均为“重要”指标,而缺少“关键(Critical)”指标;且仅仅在提升总有效率上优于西药对照组。由于中医疗法副作用小,临床医生可将半夏泻心汤作为强推荐。但仍需要开展大样本多中心、方法科学规范的高质量 RCT,以求进一步验证其对 UC 患者治疗及康复效果的影响。

### [参考文献]

- [1] 谢健元,陈肥,吴建火,等.半夏泻心汤合当归芍药散加味治疗溃疡性结肠炎 76 例[J].福建中医药,2007,38(6):33.
- [2] 王跃振.半夏泻心汤合桃红四物汤加减治疗 UC(寒热错杂型)的临床观察[D].长春:长春中医药大学,2008.
- [3] 刘桂华.半夏泻心汤加白芍治疗慢性结肠炎 30 例[J].中国实用医药,2009,4(5):166.
- [4] 杨郎.半夏泻心汤加减治疗非特异性溃疡性结肠炎 63 例疗效观察[J].云南中医中药杂志,2004,25(1):17.
- [5] 梁启明,王惠政.半夏泻心汤加减治疗溃疡性结肠炎 35 例[J].中国民间疗法,2002,10(7):52.
- [6] 彭红琼.半夏泻心汤加减治疗溃疡性结肠炎 64 例[J].检验医学与临床,2010,7(13):1377.
- [7] 吴娅妮.加味半夏泻心汤内服结合灌肠防治溃疡性结肠炎 120 例[J].辽宁中医杂志,2007,34(9):1195.
- [8] 王见义.半夏泻心汤加减治疗溃疡性结肠炎 64 例临床观察[J].光明中医,2008,23(4):403.
- [9] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The cochrane collaboration, 2011. Available from www.cochrane Handbook.org.
- [10] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等.如何正确理解及使用 GRADE 系统[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):985.
- [11] 宋小莉.半夏泻心汤研究思路探讨[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(13):285.
- [12] 赵勤,汪海飏,高振,等.桑杏汤(散)及其加减方治疗呼吸系统疾病疗效的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(17):254.

[责任编辑 邹晓翠]