

大承气汤加味治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析

李津金*, 芮庆林

(江苏省中医院急诊科, 南京 210029)

[摘要] 目的:评价大承气汤加味治疗重症急性胰腺炎的疗效。方法:通过计算机检索国内数据库有关大承气汤加味治疗重症急性胰腺炎的临床文献,按纳入排除标准进行文献筛选,评价入选文献的质量并提取相关资料,用 RevMan 4.2.2 软件对腹痛缓解时间、血淀粉酶恢复正常时间、治疗有效率和住院时间进行 Meta 分析。结果:共纳入 12 篇临床研究文献,病例总数 621 例。Meta 分析结果显示:联合治疗组与常规治疗组相比,大承气汤能够显著缩短腹痛持续时间[SMD = -1.75, 95% CI (-2.10, -1.41), $P < 0.000\ 01$]、血淀粉酶恢复正常时间[SMD = -2.00, 95% CI (-2.73, -1.27), $P < 0.000\ 01$]、住院时间[SMD = -1.51, 95% CI (-1.99, -1.03), $P < 0.000\ 01$];显著提高治疗有效率[OR = 3.78, 95% CI (2.27, 6.28), $P < 0.000\ 01$]。结论:大承气汤加味能够显著改善重症急性胰腺炎的腹痛症状,缩短疾病的病程,提高治疗的疗效。

[关键词] 大承气汤;重症急性胰腺炎;Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)10-0006-05

Systematic Review and Meta-analysis on Modified Dachengqi Decoction in Treatment of Severe Acute Pancreatitis

LI Jin-jin*, RUI Qing-lin

(Department of Emergency, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the efficacy of modified Dachengqi decoction in treatment of severe acute pancreatitis (SAP). **Method:** We searched Chinese database on line by computer and chose articles according to the inclusive and exclusive standards. Then we evaluated the quality of the included articles strictly and obtain information. A Meta analysis was performed using RevMan 4.2.2 software to contrast the disappearing time of abdominal pain, recovering time of serum amylase, clinical efficacy and the hospital period. **Result:** Twelve clinical articles including 621 cases were analyzed. Compared with conventional treatment group, we detected significant differences between two group in disappearing time of abdominal pain [SMD = -1.75, 95% CI (-2.10, -1.41), $P < 0.000\ 01$], recovering time of serum amylase [SMD = -2.00, 95% CI (-2.73, -1.27), $P < 0.000\ 01$], clinical efficacy [OR = 3.78, 95% CI (2.27, 6.28), $P < 0.000\ 01$], hospitalperiod [SMD = -1.51, 95% CI (-1.99, -1.03), $P < 0.000\ 01$]. **Conclusion:** Modified Dachengqi decoction can significantly shorten the time of abdominal pain and the course of severe acute pancreatitis, and enhance clinical efficacy.

[Key words] Dachengqi decoction; severe acute pancreatitis; Meta analysis

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急危重症,它具有起病急、病情发展快、治疗费用高、病死率较高等特点。如何有效的治疗 SAP,提高疗效,降低病死率,一直是该病临床研究的热点。近年来国内有多项关于大承气汤加味治疗 SAP 的临床研究,提示大承气汤加味结合西

医治疗能够显著提高治疗的疗效,但这些研究样本量小,研究质量低。本研究对近 10 年来所有关于大承气汤加味治疗 SAP 的临床研究进行评价,以明确大承气汤加味治疗 SAP 的疗效。

1 资料与方法

1.1 材料 中文文献从中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊、万方数据知识服务平台中检索。研究年限为 2001 年 01 月 01 日至 2011 年 05 月 30

[收稿日期] 20110921(014)

[通讯作者] *李津金,硕士, E-mail:888Lijinjin@sina.com

日。文献检索采用关键词途径。中文文献关键词:以“重症急性胰腺炎 AND 大承气汤”检索。考虑到部分杂志可能未被上述数据库收录,在阅读已纳入文献时,详细阅读参考文献,以获取以上检索未发现的信息。

1.2 文献纳入标准 文献符合下列标准时纳入本研究,①研究对象:重症急性胰腺炎并予内科保守治疗的患者,排除肠坏死、严重腹腔高压、胰腺大面积坏死等严重并发症需要外科手术治疗者;②研究方法:随机对照研究或非随机对照研究;③对照治疗组:早期给予禁食、胃肠减压,病情允许,尽早置留鼻空肠管进行肠内营养支持,抑制胃酸分泌,抑制胰酶

分泌及活性,抑制炎症反应,维持重要脏器功能,维持内环境稳定,出现感染进行抗感染治疗等;④大承气汤治疗组:在对照治疗组治疗基础上,加大承气汤(生大黄 10~30 g_{后下},厚朴 10~15 g,枳实 8~20 g,芒硝 10~30 g),并根据病情辨证,选择加用柴胡 10 g,黄芩 8~10 g,黄连 10 g,法半夏 10 g,白术 10 g,白芍 15 g,茵陈 10~30 g,栀子 10~15 g 等中药,水煎成 150~400 mL,通过胃管注入和/或肛管保留灌肠途径给药,1~3 次/d,一般应用 7 d;⑤将大承气汤治疗组和对照治疗组进行比较,至少包含一项下列指标:腹痛缓解时间,血淀粉酶恢复正常时间,治疗有效率,住院时间(表 1)。

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究 /年	大承气汤组 /对照组/例	大承气汤组中药组成	结局指标
刘兵 2005	22/18	大承气汤	治疗有效率、住院时间
吴康为 2006	16/17	大承气汤加广木香(腹痛)、或茵陈、栀子(黄疸)、或黄连、黄芩(发热)	住院时间
贾利辉 2006	38/38	大承气汤加红藤、黄连、丹参、延胡索	腹痛缓解时间、治疗有效率、住院时间
马志杭 2008	50/36	大承气汤加茵陈、栀子、木香、白芍、延胡索	治疗有效率
程雪彬 2009	24/28	大承气汤加柴胡、黄芩、法半夏、白芍	治疗有效率
马显振 2009	28/28	大承气汤	腹痛缓解时间
谢玉华 2009	30/30	大承气汤加黄芩、白芍、柴胡	腹痛缓解时间、治疗有效率、住院时间
阚存玲 2010	15/15	大承气汤加柴胡、黄芩、半夏、赤芍、制甘草、香附、青陈皮、槟榔	治疗有效率
孙运萍 2010	16/16	大承气汤加柴胡、黄芩、丹参、生三七	腹痛缓解时间、血淀粉酶恢复正常时间、住院时间
张立蓉 2010	47/43	大承气汤加金银花、败酱草、红藤、赤芍、蒲公英、桃花	血淀粉酶恢复正常时间、治疗有效率、住院时间
陈晓 2010	18/18	大承气汤加柴胡、黄芩、金银花、连翘	腹痛缓解时间、血淀粉酶恢复正常时间、治疗有效率
胡国强 2010	15/15	大承气汤	住院时间

1.3 资料提取 按预先制定的资料提取表由两名研究者独立录入试验相关数据,提取的主要数据包括:①试验的基本情况、两组病人的基线情况和疾病状况;②试验设计、研究时间、随访时间、干预措施、结局测量指标、失访人数和失访处理。

1.4 文献质量评价 借鉴 CONSORT 声明^[1]和参照 Jadad 记分方法^[2],分析每篇文献的以下 7 项内容:①是否描述如何确定目标样本量;②是否随机化分组;③是否描述随机序列的产生;④是否描述随机化隐藏;⑤是否采用盲法;⑥是否采用双盲;⑦是否描述失访,且失访或退出试验比例 < 10%。每一项若是则记 1 分,否则记 0 分。总分为 0~2 分者为低质量,3~4 分为中等质量,5~7 分为高质量。质量评价由两位研究者独立进行。若遇分

歧,两者通过讨论或咨询第三方的意见,达成一致。

1.5 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2.2 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比,计量资料采用权重的均差,各效应量以 95% CI 表示。各纳入研究结果间的异质性用 χ^2 检验。若各研究间无统计学异质性($I^2 < 50%$),采用固定效应模型进行合并分析;若各研究间有统计学异质性($P < 0.05, I^2 > 50%$),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若两个研究间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,可采用随机效应模型进行分析,如果两组间异质性过大或存在明显临床异质性时,采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果 初检出相关文献 103 篇,阅读文题和摘要,排除重复、无具体实质性相关内容、非临床研究及非治疗性文献 75 篇,剩余 28 篇文献查找原文作进一步筛选,其中 16 篇不符合纳入标准被排除,最终纳入 12 篇文献。

2.2 纳入研究的一般情况和质量 纳入研究包括 2 个非随机对照研究^[3-4]和 10 个随机对照研究^[5-14],所有研究均无退出试验病例。10 个随机对照研究中,有 3 个^[8-9,12]描述了随机分组的具体方法,其余

均未进行描述。所有纳入研究均未描述分配隐藏;均未采用盲法;均未进行随访。

2.3 腹痛缓解时间的比较 4 个研究^[8,10,12,14]比较了两组腹痛缓解时间,共 184 例,其中大承气汤治疗组 94 例,对照治疗组 90 例。各研究间无异质性 ($P=0.11, I^2=49.5\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,大承气汤治疗组比对照治疗组腹痛缓解时间明显缩短,其差异有统计学意义 [$SMD = -1.75, 95\% CI (-2.10, -1.41), P < 0.000 01$] (图 1)。

Review: 大承气汤加味辅助治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析
Comparison: 01 腹痛缓解时间的比较
Outcome: 01 腹痛缓解时间的比较

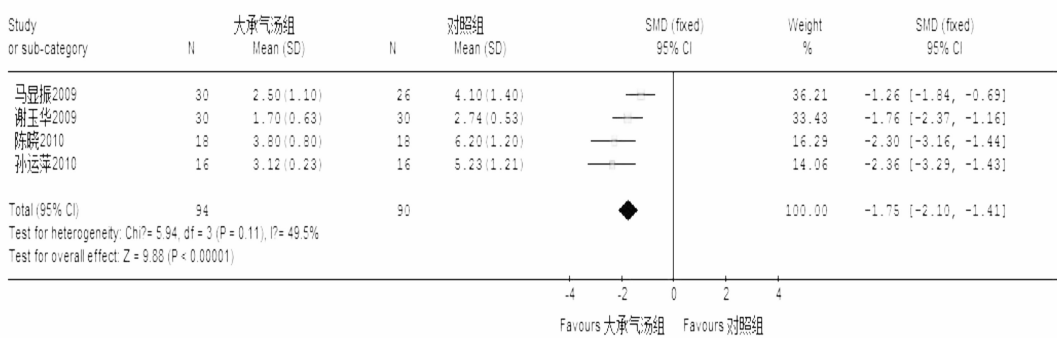


图 1 大承气汤组和对照组腹痛缓解时间的比较

2.4 血淀粉酶恢复正常时间的比较 3 个研究^[12-14]比较了两组血淀粉酶恢复正常时间,共 158 例,其中大承气汤治疗组 81 例,对照治疗组 77 例。各研究间存在异质性 ($P=0.06, I^2=65.5\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,大承气汤治疗组比对照治疗组血淀粉酶恢复正常时间明显缩短,其差异有统计学意义 [$SMD = -2.00, 95\% CI (-2.73, -1.27), P < 0.000 01$] (图 2)。

2.5 治疗有效率的比较 7 个研究^[5-7,9,11,13-14]比较了两组治疗有效率,共 410 例,其中大承气汤治疗组 214 例,对照治疗组 196 例。各研究间无异质性

($P=1.00, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,大承气汤治疗组比对照治疗组治疗有效率明显增高,其差异有统计学意义 [$OR = 3.78, 95\% CI (2.27, 6.28), P < 0.000 01$] (图 3)。

2.6 住院时间的比较 6 个研究^[3-5,8,12-13]比较了两组住院时间,共 285 例,其中大承气汤治疗组 146 例,对照治疗组 139 例。各研究间存在异质性 ($P=0.01, I^2=66.4\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,大承气汤治疗组比对照治疗组住院时间明显缩短,差异有统计学意义 [$SMD = -1.51, 95\% CI (-1.99, -1.03), P < 0.000 01$] (图 4)。

Review: 大承气汤加味辅助治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析
Comparison: 02 血淀粉酶恢复正常时间的比较
Outcome: 01 血淀粉酶恢复正常时间的比较

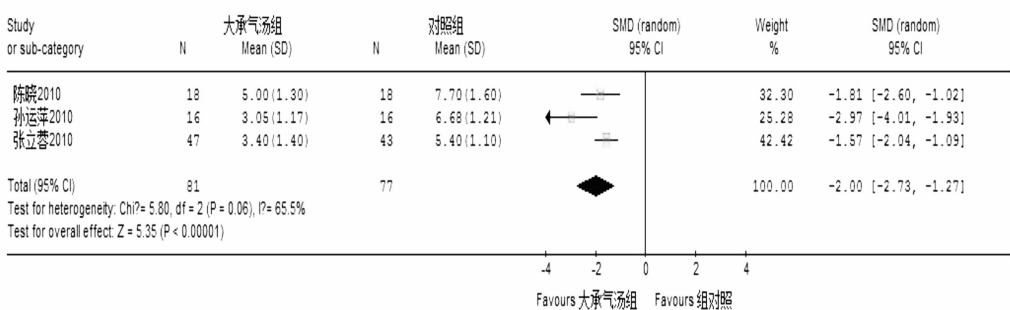


图 2 大承气汤组和对照组血淀粉酶恢复正常时间的比较

Review: 大承气汤加味辅助治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析
 Comparison: 03 治疗有效率的比较
 Outcome: 01 治疗有效率的比较

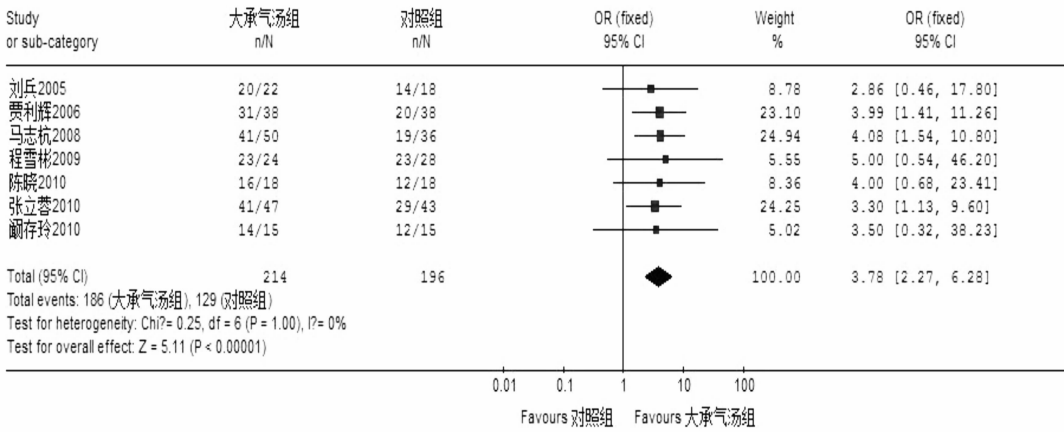


图3 大承气汤组和对照组治疗有效率的比较

Review: 大承气汤加味辅助治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析
 Comparison: 04 住院时间的比较
 Outcome: 01 住院时间的比较

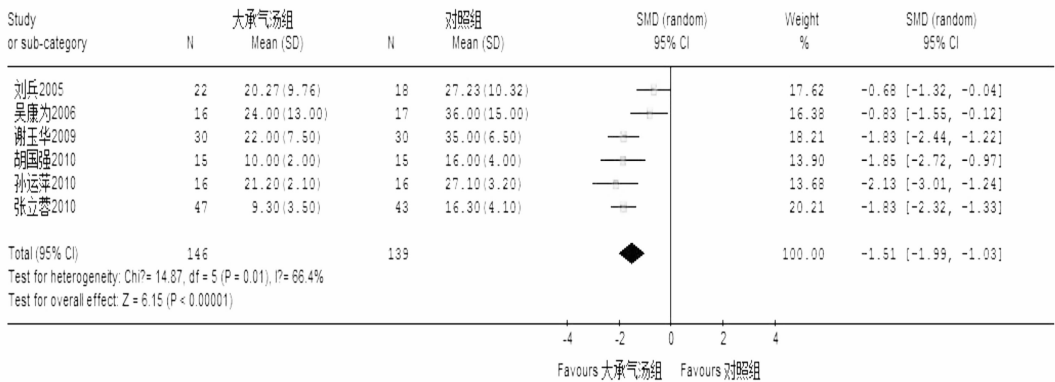


图4 大承气汤组和对照组住院时间的比较

3 讨论

SAP的常见病因为胆石症,大量饮酒,暴饮暴食,这些病因的确切发病机制至今仍未完全阐明,大多数认为与胆胰腺共同通道相关,各种致病因素引起胆总管远端 Vater 壶腹部梗阻时均可导致引流不畅通,胆汁胰液逆流入胰腺,胰管高压,引起胰腺腺泡细胞的损伤,活性胰酶释放,导致胰腺自身消化,同时胰管通透性增加,胰酶进入胰腺组织内,进一步加重胰腺炎症^[15]。SAP时,由于机体过度释放多种细胞因子及炎症介质而形成“瀑布”效应,引发多系统、多器官功能损害甚至衰竭。在消化系统主要表现为肠道大量炎性渗出及肠麻痹,肠黏膜血流量减少,肠黏膜缺氧缺血,肠黏膜屏障功能损伤,肠黏膜通透性增加等,导致肠道细菌和毒素发生易位,诱发或加重全身性炎症反应,促进多脏器功能衰竭发生,使病情进一步恶化^[16]。因此,如何维持和保护肠道的消化功能和黏膜屏障功能,预防和减少肠道内细菌易位

和毒素吸收,成为SAP治疗的重要组成部分。

目前国内有多项关于大承气汤加味治疗SAP的临床研究发表,这些研究表明大承气汤加味能够保护肠道功能,防止肠衰竭发生,预防和减少肠道内细菌易位和毒素吸收,从而提高单纯通过西医治疗SAP的疗效。但这些研究的样本量较小、研究质量低。而Meta分析通过合并所有类似的独立研究,然后再进行二次分析,这样可以增大样本含量,减少随机误差所致的差异,增加检验的效能,从而得出更有临床价值的结论。

大承气汤加味能够显著缓解SAP的症状,缩短病程,提高治疗的疗效。本Meta分析显示大承气汤加味联合治疗组的腹痛持续时间、血淀粉酶恢复正常时间和住院时间,显著短于常规治疗组(P < 0.001),并且联合治疗组的治疗有效率显著高于常规治疗组(P < 0.001)。SAP属于中医学“腹痛”、“脾心痛”、“厥证”等范畴。临床以痞、满、燥、实为

主证,治宜通里攻下,疏肝理气,清热利湿。而大承气汤具有通里攻下、疏肝利胆、清热解毒之功效。同时结合患者的具体病情,进行辨证论治,对大承气汤进行加味,从而进一步提高治疗的疗效^[14]。西医研究则显示其能够抑制胰酶活性,明显促进胃肠道功能恢复,抑制肠道细菌生长,减少肠道细菌易位和毒素吸收,减轻机体的过度炎症反应,对胰腺、肠道、肺等重要组织器官具有保护作用。因此,大承气汤加味治疗 SAP 具有较理想治疗效果。

近年来运用现代实验技术对大承气汤多个组分,尤其是大黄进行研究,证明大承气汤具有独特的药理作用,对 SAP 发病的多个环节发挥作用:大黄能够抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶、脂肪酶、胰激肽释放酶等酶的活性,保护胰腺细胞,促进胃肠运动功能恢复,增加胃肠道血流量,改善胃肠道微循环,保护肠道黏膜屏障功能,抑制炎性介质释放,对链球菌、酵母菌等微生物有抑制作用^[17-19];枳实、厚朴对胃肠道平滑肌运动具有调节作用,枳实还具有抗血栓形成,抗氧化,抑制金黄色葡萄球菌生长等作用,而厚朴还具有对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等细菌的抑制作用^[20-23];芒硝具有很强的促进胃肠道运动的作用^[23]。

本 Meta 分析存在一些不足。本分析纳入的 12 篇文献,研究质量低,存在样本量小、未采用盲法等缺陷,不同研究间治疗方法存在差异。这些均会影响对大承气汤加味治疗疗效的判断。因此,有必要进行更多高质量、大规模的临床随机对照试验,对大承气汤加味治疗 SAP 的疗效和安全性进行进一步深入、细致的研究。

总之,大承气汤加味联合西医治疗 SAP 能够提高疗效,缩短病程。因此在治疗 SAP 时,大承气汤加味应作为常规治疗及早应用。

[参考文献]

[1] Moher D, Schulz K F, Altman D. CONSORT Group (consolidated standards of reporting trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials[J]. JAMA, 2001, 285(15):1987.

[2] Jadad A R, Moore R A, Carroll D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1.

[3] 吴康为, 吴金明, 吴建胜, 等. 生长抑素联合中药方剂大承气汤治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J]. 温州医学院学报, 2006, 36(4):374.

[4] 胡国强, 向阳. 大承气汤对急性重症胰腺炎胃肠功能的影响[J]. 医学论坛杂志, 2010, 31(10):105.

[5] 刘兵, 肖爱华. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎的效果观察及护理[J]. 现代临床护理, 2005, 4(2):33.

[6] 贾利辉, 郝景坤, 陈琳, 等. 大承气汤加味灌肠治疗重症急性胰腺炎 38 例[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(12):1600.

[7] 马志杭. 大承气汤加味辅助治疗重症急性胰腺炎 50 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(7):74.

[8] 谢玉华, 付华. 大承气汤加味联合善宁治疗重症急性胰腺炎 30 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(7):662.

[9] 程雪彬. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎临床观察[J]. 中国中医急诊, 2009, 18(5):715.

[10] 马显振, 卜玉杰. 大承气汤联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎疗效分析[J]. 医药世界, 2009, 11(10):602.

[11] 阚存玲, 周文华, 武彦荣. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎 15 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(4):481.

[12] 孙运萍. 大承气汤联合空肠营养在重症急性胰腺炎早期治疗中的应用[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(20):3066.

[13] 张立蓉, 庄肃. 大承气汤加味治疗急性重症胰腺炎的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2010, 23(2):135.

[14] 陈晓, 吴立松, 张京岚. 大承气汤加味治疗急性重症胰腺炎 36 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18):212.

[15] 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(3):236.

[16] Halonen K I, Pettila V, Leppaniemi H C, et al. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis[J]. Crit Care Med, 2002, 30(6):1274.

[17] 高雅萍, 焦东海, 华宝芬, 等. 重用大黄中西医结合治疗出血坏死性胰腺炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1995, 1(3):130.

[18] 李燕, 隋峰, 刘明亮, 等. 大黄各炮制品提取物泻下作用的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17):151.

[19] 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(2):87.

[20] 尹爱武, 高鹏飞, 麻黎伟. 厚朴枳实配伍对大鼠胃动力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15):175.

[21] 王志强, 宓伟, 刘现兵, 等. 厚朴体外抑菌作用研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11):2763.

[22] 王贺玲, 白菡, 王学清, 等. 厚朴对实验大鼠的胃动力影响[J]. 实用药物与临床, 2007, 10(2):65.

[23] 张启荣, 朱克刚, 刘青, 等. 蒲公英等 6 种中药对小肠平滑肌活动的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4):906.

[责任编辑 邹晓翠]