

复方黄柏液联合化学药治疗溃疡性结肠炎的Meta分析^Δ

李辉标^{1*}, 陈新林², 陈慕媛¹, 丘振文¹, 李得堂¹, 唐洪梅^{1#} (1. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学基础医学院, 广州 510006)

中图分类号 R285.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4229-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.15

摘要 目的: 系统评价复方黄柏液联合化学药治疗溃疡性结肠炎(UC)的疗效和安全性, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CJFD)、PubMed、EMBASE和Cochrane图书馆, 收集复方黄柏液联合化学药(试验组)对比单纯化学药(对照组)治疗UC的随机对照试验(RCT), 筛选文献、提取资料并按照Cochrane reviewer's handbook 5.1.0评价质量后, 采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入8项RCT, 合计737例患者。Meta分析结果显示, 试验组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=4.69, 95%CI(3.00, 7.34), $P<0.001$]; 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义[OR=0.94, 95%CI(0.48, 1.84), $P=0.86$]。结论: 复方黄柏液联合化学药治疗UC疗效优于单纯化学药, 但两者安全性相当。

关键词 复方黄柏液; 溃疡性结肠炎; Meta分析; 疗效; 安全性

Meta-analysis of Compound Huangbo Liquid Combined with Chemical Medicine in the Treatment of Ulcerative Colitis

LI Huibiao¹, CHEN Xinlin², CHEN Muyuan¹, QIU Zhenwen¹, LI Detang¹, TANG Hongmei¹ (1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. School of Basic Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

- [8] Blumer JL, Ghonghadze T, Cannavino C, *et al.* A multi-center, randomized, observer-blinded, active-controlled study evaluating the safety and effectiveness of ceftaroline compared with ceftriaxone plus vancomycin in pediatric patients with complicated community-acquired bacterial pneumonia[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(7): 760-766.
- [9] 韩芳, 安学东, 张伟东. 老年肺部感染患者急性肺栓塞的病原学分析与临床治疗[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(14): 3221-3223.
- [10] 车向郁. 异丙托溴铵联合布地奈德、特布他林雾化吸入治疗对支气管肺炎患儿细胞因子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(17): 1989-1991, 1995.
- [11] 朱建波, 王爱芹, 杜小芳, 等. 低分子肝素钠对ALI/ARDS患者凝血活化、炎症反应及纤溶抑制的影响[J]. *山东医药*, 2010, 50(21): 47-49.
- [12] 李梓镛, 余昕. 匹多莫德联合曲安奈德治疗口腔扁平苔藓的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(27): 3772-3773.
- [13] 刘勤, 朱斌, 吴梦晖. 匹多莫德治疗对哮喘患儿肺功能、免疫功能和细胞因子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(10): 1387-1389.
- [14] Esposito S, Grziano M, Radinone V, *et al.* Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia[J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 288-299.
- [15] Rammaert B, Goyet S, Beaute J, *et al.* Klebsiella pneumoniae related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12(1): 3-4.
- [16] Carta S, Silvestri M, Rossi GA. Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF- κ B cytoplasmic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression[J]. *Ital J Pediatr*, 2013, 10(39): 29-45.
- [17] Huang JH, Huang XH, Wang K, *et al.* Bioequivalence evaluation of two formulations of pidotimod using a limited sampling strategy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(6): 475-480.
- [18] 王强, 祝新民, 陈培峰. 匹多莫德治疗老年支气管肺炎的疗效及对免疫功能的影响[J]. *中国药师*, 2015, 18(3): 431-433.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81403296)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 中药新药开发与安全性评价。

E-mail: gzzyydx2011@163.com

通信作者: 主任中药师, 教授, 博士。研究方向: 中药新药开发与安全性评价。E-mail: tanghongmei2000@163.com

(收稿日期: 2016-11-09 修回日期: 2017-08-23)

(编辑: 陈宏)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Compound Huangbo liquid combined with chemical medicine in the treatment of ulcerative colitis (UC), and to provide evidence-based reference. METHODS: Retrieved from CBM, Wanfang Database, VIP, CJFD, PubMed, EMBase and Cochrane Library, randomized controlled trials (RCTs) about Compound Huangbo liquid combined with chemical medicine (trial group) vs. chemical medicine alone (control group) in the treatment of UC were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software after literature scanning, data extraction and quality evaluation according to Cochrane reviewer's handbook 5.1.0. RESULTS: A total of 8 RCTs were included, involving 737 patients. The results of Meta-analysis showed that, response rate of trial group was significantly higher than that of control group, with statistical significance [OR=4.69, 95% CI(3.00, 7.34), $P<0.001$]; there was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups [OR=0.94, 95% CI(0.48, 1.84), $P=0.86$]. CONCLUSIONS: Compound Huangbo liquid combined with chemical medicine is better than chemical medicine alone for UC, and both have similar safety.

KEYWORDS Compound Huangbo liquid; Ulcerative colitis; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

溃疡性结肠炎(UC)是一种由免疫异常、遗传等因素引起的累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症性疾病,临床主要表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等^[1]。该病病程长,易反复发作,治愈难度较大,近年来其发病率呈明显升高趋势,已被世界卫生组织(WHO)列为现代难治疾病之一^[2]。目前,西医多采用氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂^[1]治疗该病,但这些药物价格昂贵,且停药后易复发。我国传统医学认为,UC属于“肠僻”“泄泻”“痢疾”等范畴,认为该病的形成与脾胃失健、湿邪内生,或感受湿热之邪、湿热留滞大肠有关。复方黄柏液为复方中成药,具有清热解毒、消肿止痛、祛腐生肌、促进愈合的作用,临床主要用于疮疡溃后、伤口感染。目前,已有多项研究发现复方黄柏液联合化学药治疗UC临床疗效较好,但由于各研究样本量较小,缺乏一定的说服力,且尚无相关循证医学证据支持。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了复方黄柏液联合化学药治疗UC的疗效和安全性,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入,是否随访不作限制。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 临床确诊为UC的患者,诊断标准为中华医学会消化病学分会2001年制定的《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》^[3]或全国慢性非感染性肠道疾病学术研讨会1993年制定的《溃疡性结肠炎的诊断和疗效标准》^[4]或世界胃肠病组织2010年推荐的《IBD全球实践指南》^[5]。患者年龄与性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予复方黄柏液保留灌肠联合化学药治疗,对照组患者仅单纯采用化学药治疗,两组患者采用的化学药一致。化学药选择均符合前述的相关规范和指南。

1.1.4 结局指标 疗效指标为总有效率,安全性指标为不良反应发生率。疗效判定标准根据《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》^[3]或《溃疡性结肠炎的诊断和疗效标准》^[4]进行判定,分为治愈、显效、好转和无效。总有效

率=(治愈例数+显效例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2 排除标准

①非RCT,未设对照组或采用自身对照的研究;②非UC相关文献,如研究克罗恩病以及其他炎症性肠病的文献;③重复发表的文献;④干预措施不符合要求的研究,如试验组单独使用复方黄柏液或者对照组使用非化学药治疗等;⑤试验设计不严谨,资料无法提取,数据不完整或有错误的文献;⑥动物实验、临床综述、Meta分析和病例报告等文献。

1.3 检索策略

以“复方黄柏液”(#1)、“溃疡性结肠炎”(#2)为主题词,检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库;以“Compound cortex phellodendri fluid”(#1)、“Ulcerative colitis”(#2)为主题词,检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase。检索时限均为各数据库建库起至2017年1月6日。检索策略均为“#1 and #2”。

1.4 文献质量评价和资料提取

提取资料时,由两位评价者按Cochrane reviewer's handbook 5.1.0^[6]评价标准的条目和工具,对文献质量进行独立评估并交叉核对。首先阅读题目,剔除不符合标准的研究,然后再阅读摘要及全文,如符合标准则纳入。如有分歧通过讨论或由第三方协助讨论解决。提取资料内容包括:第一作者姓名、发表时间、病例数、干预措施、疗程、结局指标等。对纳入的文献从以下7个方面进行质量评价:①随机分配方案的产生,②隐藏分组,③对患者和医师实施盲法,④对结果评价实施盲法,⑤不完整的结果数据,⑥选择性的结果报道,⑦其他偏倚。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对纳入文献的数据进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)作为分析统计量,连续性变量采用加权均数差(WMD)作为分析统计量,两者均以95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验对纳入研究结果进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2<50\%$),采用固定效应模型进行合并分析;反之,则采用随机效应模型进行合并分析;若数据无法合并则仅采用描述性分析。此外,以OR为横坐标、

log^{OR}为纵坐标绘制倒漏斗图,观察纳入研究的分布形态,以此判断是否存在潜在性发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究基本信息

初检得到191篇相关文献,排除非复方黄柏液或UC相关文献、动物实验、重复文献、非RCT以及干预措施不符合要求的文献,最终纳入8篇(项)研究,全部为中文^[7-14]。文献筛选流程见图1。

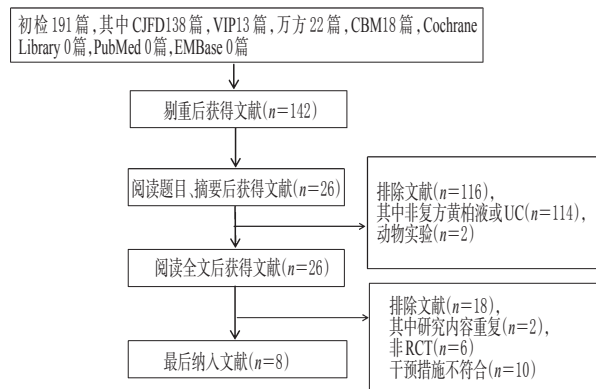


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature scanning

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		干预措施		疗程, d
	试验组/对照组	试验组	对照组	对照组	
谭细生(2011) ^[7]	18/18	对照组治疗基础上加用复方黄柏液灌肠, 100~500 mL/次, 每天1次, 3周后改为每天2次	柳氮磺吡啶、5-氨基水杨酸、糖皮质激素和免疫抑制剂等常规治疗		35
邓台燕(2016) ^[8]	60/60	对照组治疗基础上加用复方黄柏液 100 mL 保留灌肠, 每天2次, 15 d 为1个疗程, 间隔1周进行下一个疗程	美沙拉唑 1.0 g/次, 口服, 每天2次		45
吴颖(2011) ^[9]	40/40	对照组治疗基础上加用复方黄柏液 100 mL 保留灌肠, 每天1次	口服柳氮磺吡啶、泼尼松		14
李军(2011) ^[10]	30/30	治疗方法同对照组, 但用复方黄柏液代替0.9%氯化钠溶液保留灌肠	柳氮磺吡啶片 1.0 g/次, 每天4次, 口服; 0.9%氯化钠溶液 100 mL 保留灌肠, 每天1次, 15 d 后改为隔日1次, 30 d 后改为2周1次		90
王坤(2016) ^[11]	40/40	美沙拉唑栓剂 1 g/次, 纳肛, 每日清晨1次; 复方黄柏液保留灌肠, 100 mL/次, 每晚1次	美沙拉唑栓剂 1 g/次, 纳肛, 每日早晚各1次		28
王思谦(2011) ^[12]	40/40	对照组治疗基础上加用复方黄柏液 100 mL 保留灌肠	0.2%甲硝唑 100 mL、庆大霉素 5 mL、地塞米松 1 mL、锡类散 1.5 g 配成混合液, 100 mL/次, 灌肠治疗, 每晚1次, 15 d 后改为隔日1次		90
张鹏飞(2014) ^[13]	101/101	治疗方法同对照组, 用复方黄柏液代替0.9%氯化钠溶液保留灌肠	柳氮磺吡啶片 1.0 g/次, 每天4次, 口服; 0.9%氯化钠溶液 100 mL 保留灌肠, 每天1次, 15 d 后改为隔日1次, 30 d 后改为2周1次		90
任范文(2013) ^[14]	42/37	治疗方法同对照组, 用复方黄柏液代替0.9%氯化钠溶液保留灌肠	柳氮磺吡啶片初始剂量为2 g/d, 若无不适, 逐渐增至4~6 g/d, 待症状缓解后逐渐减量至1.5~2 g/d; 氢化可的松 200 mg, 4周后逐渐减少剂量; 上述两药加入0.9%氯化钠溶液 100 mL 中, 保留灌肠, 临睡前使用		45

心呕吐、腹痛、腹泻、皮肤瘙痒、头痛等^[8, 10, 12-13]。各研究间无统计学异质性($P=0.56, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义[OR=0.94, 95% CI (0.48, 1.84), $P=0.86$]。

2.2 敏感性分析

基于复方黄柏液联合化学药治疗UC总有效率的Meta分析结果, 逐一排除某项研究重新进行统计分析, 所得结果与排除前的结果比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明复方黄柏液联合化学药治疗UC总有效率的Meta分析结果稳定性良好。

3 讨论

8项研究合计737例患者, 其中试验组371例、对照组366例。纳入研究基本信息见表1。

2.2 纳入研究质量评价

8项研究均为RCT^[7-14]。所有研究均提及随机分组, 但仅3项研究采用随机数字表法进行分组^[7-8, 11]; 1项研究采用了分配隐藏, 说明了实施盲法^[13], 其余研究均未说明具体方法, 也未提及隐藏分组的方法; 4项研究提及进行了组间基线比较且报道基线相似度良好^[7-9, 12]; 2项研究进行了随访^[8, 13], 但所有研究均没有报道退出、失访病例; 8项研究均未提及是否进行受试者依从性分析, 亦无意向性分析, 资金来源及其他未知偏倚均不清楚, 故存在测量偏倚的可能^[7-14]。纳入研究偏倚风险见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 8项研究报道了总有效率, 其中试验组371例、对照组366例^[7-14]。各研究间无统计学异质性($P=0.70, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 试验组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=4.69, 95% CI (3.00, 7.34), $P<0.001$]。

2.3.2 不良反应发生率 4项研究报道了不良反应发生率, 其中试验组18例、对照组19例, 主要不良反应为恶

复方黄柏液由黄柏、连翘、金银花、蒲公英、蜈蚣等组成, 方中君药黄柏、连翘可清热燥湿、消痈散结; 臣药金银花可清热解毒、疏散风热; 佐药蒲公英可清热解毒、消痈散结; 使药蜈蚣可攻毒散结、通络逐瘀, 诸药合用有清热解毒、消肿止痛、祛腐生肌之效^[15]。现代药理研究发现, 复方黄柏液具有较强的抗炎及组织修复作用, 能明显改善局部微循环, 促进肉芽组织生长、表面上皮修复, 加速伤口愈合, 可通过促进中性粒细胞凋亡、清除结肠局部损伤因子, 治疗三硝基苯磺酸诱发的大鼠结肠炎模型的炎症损伤^[16-17]。

本次Meta分析结果显示, 试验组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义; 而两组患者不良反应

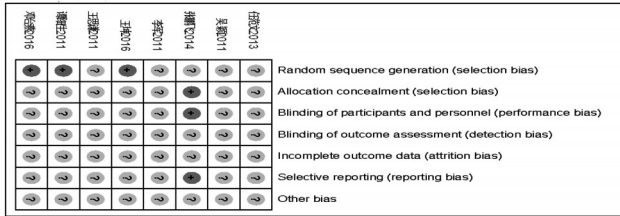


图2 偏倚风险图

Fig 2 Bias risk chart

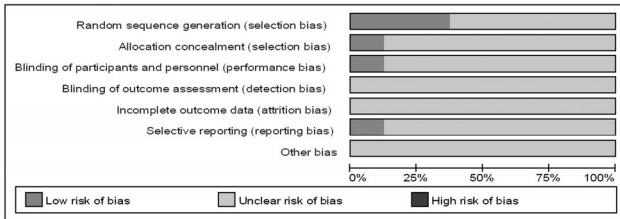


图3 偏倚风险条形图

Fig 3 Bias risk bar chart

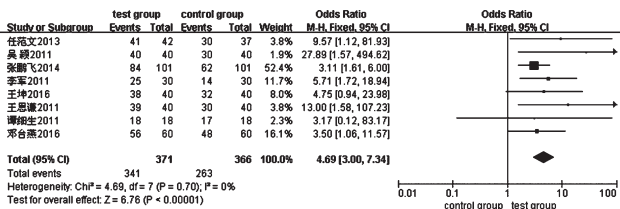


图4 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of 2 groups

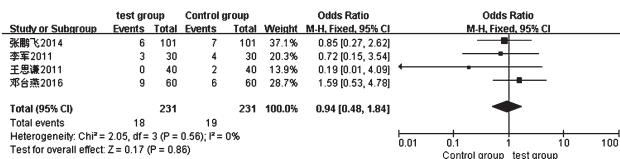


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

发生率比较,差异无统计学意义。这说明复方黄柏液联合化学药治疗UC疗效较好且不增加不良反应的发生。此外,本研究还观察了复方黄柏液保留灌肠联合化学药治疗UC在改善中医证候、结肠炎黏膜病变、单项症状、复发率、肠道菌群含量及炎症因子水平等方面的疗效,结果发现复方黄柏液保留灌肠联合化学药治疗UC,除对复发率的改善无显著影响外,其他方面的疗效均优于对照组。

本研究局限性:(1)纳入的研究质量普遍不高,研究数量较少,样本量普遍较小;(2)8项研究只有3项采用随机数字表法分组,且仅1项说明了分配隐藏方案,可能存在实施偏倚;(3)只有2项研究进行了治疗后的随访,且纳入的研究均未报道脱落与失访情况,均未进行意向性分析,可能带来选择性偏倚;(4)纳入的研究均在国内进行,缺乏多中心、大规模的协作性研究;(5)一般推荐当Meta分析的研究个数在10个及以上才以倒漏斗图进

行发表偏倚分析,本次仅纳入8项研究不宜作倒漏斗图分析,故可能存在发表偏倚或其他偏倚。由于研究本身存在的局限性可能导致上述结论可靠性尚有欠缺,在今后的研究中需提高研究质量,减小偏倚,纳入更多多中心、大样本、高质量、规范化的RCT进一步验证。

综上所述,复方黄柏液联合化学药治疗UC疗效优于单纯化学药,且两者安全性相当。

参考文献

- [1] 解春静,庄彦华,栾雨茱.溃疡性结肠炎发病机制中免疫因素的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,29(8):889-892.
- [2] Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies [J].*World J Gastroenterol*,2008,14(25):3937-3947.
- [3] 中华医学会消化病学分会.对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J].中华消化杂志,2001,21(4):236-239.
- [4] 全国慢性非感染性肠道疾病学术研讨会.溃疡性结肠炎的诊断和疗效标准[J].中华消化杂志,1993,13(6):354.
- [5] 薛林云,欧阳钦.世界胃肠病组织推荐的IBD全球实践指南[J].国际消化病杂志,2010,30(4):195-199.
- [6] Higgins J, Green S. *Cochrane collaboration: cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*[EB/OL]. (2011-03) [2016-12].<http://handbook-5-1.Cochrane.org/>.
- [7] 谭细生,王新仁.加用复方黄柏液灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效[J].实用临床医学,2011,12(1):25-27.
- [8] 邓台燕,全大祥,吴彬.复方黄柏液联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎及肠道菌群和血清炎症因子的影响[J].中国现代医学杂志,2016,26(9):124-127.
- [9] 吴颖,罗武陵.复方黄柏液结肠水疗辅助治疗溃疡性结肠炎40例[J].中国中医急症,2011,20(7):1174-1175.
- [10] 李军,姜红英,王健.复方黄柏液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J].辽宁中医杂志,2011,38(1):108-110.
- [11] 王坤.复方黄柏液保留灌肠联合美沙拉嗪栓剂治疗溃疡性直肠炎疗效观察[J].中华消化病与影像杂志:电子版,2016,6(5):229-231.
- [12] 王思谦,林爱珍.复方黄柏液保留灌肠治疗溃疡性直肠炎80例疗效观察[J].中西医结合研究,2011,3(5):246-247.
- [13] 张鹏飞.复方黄柏液辅助治疗溃疡性结肠炎的临床试验[D].南昌:南昌大学医学院,2014.
- [14] 任范文,张云志.复方黄柏液联合柳氮磺吡啶加氢化可的松治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J].吉林医学,2013,34(20):4042-4043.
- [15] 韩玮玮.复方黄柏液保留灌肠治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2011.
- [16] 肖军,贺文成,李瑾,等.复方黄柏液对大鼠TNBS结肠炎的治疗机制探讨[J].胃肠病学,2009,14(8):473-477.
- [17] 郭鸣放,宋建徽,谢彦华,等.复方黄柏液促进伤口愈合的实验研究[J].河北医科大学学报,2001,22(1):11-14.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-07-19)

(编辑:申琳琳)