

参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎的Meta分析^Δ

吴科锐^{1*}, 罗景山¹, 吴江凤¹, 何天明¹, 谭黎鑫¹, 李先涛^{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)

中图分类号 R243 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5119-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.21

摘要 目的: 系统评价参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库, 收集参苓白术散联合氨基水杨酸制剂(试验组)对比氨基水杨酸制剂单用(对照组)治疗溃疡性结肠炎的随机对照试验(RCT), 提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价质量后, 采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果: 最终纳入14项RCT, 共计1 177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[OR=3.40, 95%CI(2.44, 4.74), $P<0.001$]、Sutherland疾病活动指数(DAI)评分[MD=-1.31, 95%CI(-2.07, -0.56), $P<0.001$]、肿瘤坏死因子 α [SMD=-1.90, 95%CI(-2.90, -0.90), $P<0.001$]、白细胞介素17(IL-17)[MD=-85.18, 95%CI(-100.51, -69.85), $P<0.001$]、IL-23[MD=-113.27, 95%CI(-132.34, -94.21), $P<0.001$]水平均显著低于对照组, 差异均有统计学意义。结论: 参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎疗效优于氨基水杨酸制剂单用, 可以显著降低患者DAI和血清中相关细胞因子水平。

关键词 参苓白术散; 氨基水杨酸制剂; 溃疡性结肠炎; 随机对照试验; Meta分析; 疗效

Meta-analysis of Shenling Baizhu Powder Combined with Aminosalicic Acid Preparation in the Treatment of Ulcerative Colitis

WU Kerui¹, LUO Jingshan¹, WU Jiangfeng¹, HE Tianming¹, TAN Lixin¹, LI Xiantao² (1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. College of Basic Medical Sciences, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate clinical efficacy of Shenling baizhu powder combined with aminosalicic acid in the treatment of ulcerative colitis (UC), and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane library, CJFD, VIP, Wanfang database and CBM, randomized controlled trials (RCTs) about Shenling baizhu powder combined with aminosalicic acid preparations (trial group) vs. aminosalicic acid preparations alone (control group) in the treatment of UC were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software after data extraction and quality evaluation with Cochrane systematic evaluator manual 5.1.0. RESULTS: A total of 14 RCTs were included, involving 1 177 patients. Meta-analysis showed that total response rate of trial group was significantly higher than that of control group [OR=3.40, 95% CI (2.44, 4.74), $P<0.001$], while Sutherland DAI score [MD=-1.31, 95% CI (-2.07, -0.56), $P<0.001$], the levels of TNF- α [SMD=-1.90, 95% CI (-2.90, -0.90), $P<0.001$], IL-17 [MD=-85.18, 95% CI (-100.51, -69.85), $P<0.001$] and IL-23 [MD=-113.27, 95% CI (-132.34, -94.21), $P<0.001$] in trial groups were significantly lower than control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of Shenling baizhu powder combined with aminosalicic acid preparation is better than aminosalicic acid preparation alone in the treatment of UC, and can significantly reduce Sutherland DAI and the levels of serum cytokines.

KEYWORDS Shenling baizhu powder; Aminosalicic acid preparations; Ulcerative colitis; Randomized controlled trials; Meta-analysis; Therapeutic efficacy

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种原因尚不明确的直肠和结肠慢性非特异性炎症疾病, 临床主要表现为反复性腹痛、腹泻及黏液脓血便^[1]。目前, 西医治疗UC的药物主要有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂; 虽然起效快, 但存在副作用大、个体疗效差异

大、易复发、长期用药不良反应多等不足。中医认为, UC的主要病机是脾胃受损, 湿困脾土致肠道功能失司, 病位在肠^[2]。参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》, 为临床常用健脾渗湿方, 多用于治疗消化系统疾病, 如UC、消化性溃疡等^[3]。

目前, 多项临床试验表明参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗UC能提高临床疗效、降低复发率, 但各个研究样本量较小, 结果报道差异大, 说服力低, 且目前未见参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗UC的系统评价

^Δ 基金项目: 广东省省级大学生创新创业训练项目 (No.201610572070)

* 本科生。研究方向: 中医学。E-mail: 1573036273@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 中医学。E-mail: lxt150@126.com

报道。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗UC的临床疗效,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),语种限定为中文和英文,无论是否采用盲法均纳入。

1.1.2 研究对象 所有患者均符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组发布的《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[4]等国内认可的UC临床诊断标准,组间基线资料均具有可比性;患者年龄与性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予氨基水杨酸制剂治疗,主要有柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、奥沙拉嗪钠等,试验组患者在对照组治疗基础上加用参苓白术散治疗。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②Sutherland疾病活动指数(DAI)评分;③血清细胞因子,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素17(IL-17)、IL-23。其中,①为主要指标,②③为次要指标。参照中华医学会消化病学分会制订的2001年版《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》^[5]及2007年版《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[4]判定疗效,分为显效(或完全缓解)、有效和无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 \times 100%。

1.2 排除标准

1)非RCT,如病例报告、回顾性研究、动物实验研究、药理学研究、药动学研究、基础研究、临床综述类文献等;2)研究对象同时合并有其他疾病的文献;3)干预措施与目标干预措施不一致的文献;4)重复发表或资料无法提取的文献等。

1.3 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限为各数据库建库起至2016年7月1日。中文检索词:“参苓白术”“参苓白术散”“参苓白术颗粒”“参苓白术汤”“溃疡性结肠炎”“炎症性肠病”“慢性结肠炎”;英文检索词:“Shenling baizhu”“Shenling baizhu powder”“Shenling baizhu san”“Shenling baizhu particles”“Shenling baizhu granules”“Shenling baizhu decoction”“Ulcerative colitis”“Inflammatory bowel disease”“Chronic colitis”。检索采

用主题词结合自由词的方式进行,以CBM为例——中文检索式:(“溃疡性结肠炎”OR“炎症性肠病”OR“慢性结肠炎”)AND(“参苓白术”OR“参苓白术散”OR“参苓白术汤”OR“参苓白术颗粒”);英文检索式:(“Ulcerative colitis”OR“Inflammatory bowel disease”OR“Chronic colitis”)AND(“Shenling baizhu”OR“Shenling baizhu powder”OR“Shenling baizhu san”OR“Shenling baizhu decoction”OR“Shenling baizhu granules”)。

1.4 文献筛查、资料提取和方法学质量评价

文献检索完毕后,按照设定的纳入与排除标准,由两位评价员独立通过阅读文献题目、摘要及全文对文献进行筛查,再进行纳入研究资料提取、研究方法学质量评价,如有歧义,与第三方讨论解决。采用Excel表格提取资料,具体内容包括文献题目及作者、文献发表时间、文献研究方法学质量基本信息、研究一般资料、干预措施、结局指标等。按照Corchane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具进行质量评价,评价条目包括:1)随机序列的产生;2)分配隐藏;3)对受试者及研究人员施盲;4)对结局评价者施盲;5)不完整结局数据;6)选择性报道;7)其他偏倚。各条目以“不清楚”“低风险”“高风险”进行评价。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。二分类资料采用比值比(OR);计量资料采用均数差(MD)或标准均数差(SMD)作为效应指标,给出各指标效应值及95%置信区间(CI)。当异质性检验结果提示组间不存在统计学异质性($P>0.05, I^2<50%$)时,采用固定效应模型进行合并分析;反之,说明存在统计学异质性,采用随机效应模型进行合并分析。对于无法进行数据合并的,则采用描述性分析。采用倒漏斗图分析纳入研究的发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索与筛查结果

初检获得769篇文献,其中CJFD 335篇,CBM 142篇,VIP 111篇,万方 181篇,通过筛查重复文献、阅读文献题目及摘要初筛,阅读文献全文重筛,共剔除文献755篇,最终纳入14篇(项)研究^[6-19]。

2.2 纳入研究基本信息

14项研究涉及1 177例患者。纳入研究样本量为30~118例,疗程为28~84 d。所有研究均报道了总有效率,3项研究报道了Sutherland DAI评分^[8,11,19],5项研

究报道了血清细胞因子水平^[9,11,16,18-19]。

2.3 纳入研究方法学质量评价

14项研究均为RCT。文献偏倚风险见图1。

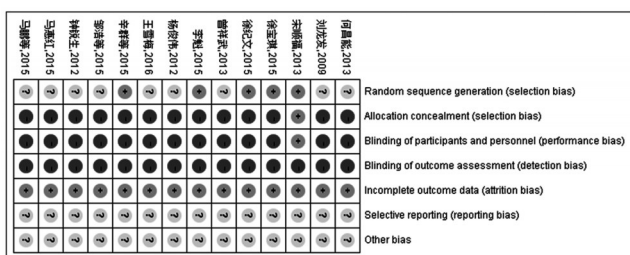


图1 偏倚风险图
Fig 1 Bias risk chart

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 14项研究均报道了总有效率^[6-19],各研究间无统计学异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型合并分析,详见图2。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=3.40, 95%CI(2.44, 4.74), $P<0.001$]。

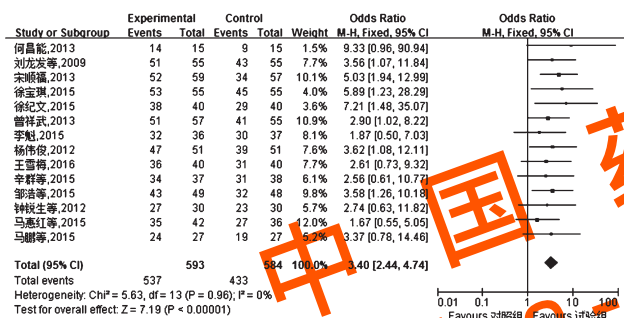


图2 两组患者总有效率的Meta分析森林图

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

2.4.2 Sutherland DAI评分 3项研究报道了Sutherland DAI评分^[8,11,19],各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=88%$),采用随机效应模型合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者Sutherland DAI评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.31, 95%CI(-2.07, -0.56), $P<0.001$]。

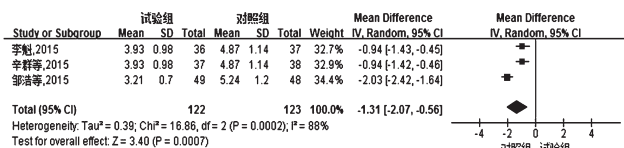


图3 两组患者Sutherland DAI评分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of Sutherland DAI score in 2 groups

2.4.3 细胞因子水平 5项研究报道了血清中TNF- α 水

平^[9,11,16,18-19],4项研究报道了IL-17、IL-23水平^[9,11,18-19], Meta分析结果见表1。

表1 细胞因子水平的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis of cytokine levels

指标	纳入研究数	异质性	统计学模型	统计学数据
TNF- α	5 ^[9,11,16,18-19]	$P<0.001, I^2=94%$	随机效应模型	SMD=-1.90, 95%CI(-2.90, -0.90), $P<0.001$
IL-17	4 ^[9,11,18-19]	$P=0.84, I^2=0$	固定效应模型	MD=-85.18, 95%CI(-100.51, -69.85), $P<0.001$
IL-23	4 ^[9,11,18-19]	$P=0.03, I^2=67%$	随机效应模型	MD=-113.27, 95%CI(-132.34, -94.21), $P<0.001$

2.5 发表偏倚分析

选取总有效率为指标,采用倒漏斗图进行发表偏倚分析,详见图4。由图4可知,各研究散点分布不对称,提示存在发表偏倚的可能。

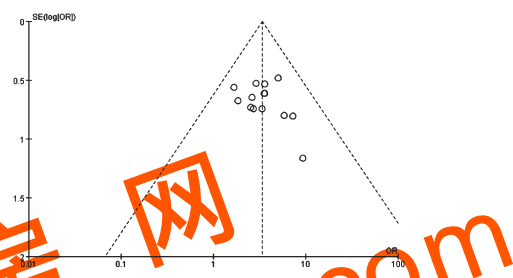


图4 总有效率的倒漏斗图
Fig 4 Funnel plot of total response rate

2.6 安全性

所有纳入研究均未见严重不良反应发生,由于纳入研究数据较少,尚不清楚参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗UC是否会产生一定的不良反应。

3 讨论

氨基水杨酸制剂是治疗轻、中度UC或重度UC最常用药物,而参苓白术散被临床广泛用于治疗病机符合脾胃虚弱的各类消化系统疾病。现代动物实验研究也已证明,参苓白术散用于炎症性肠病有一定的治疗作用^[20]。

本研究系统评价了参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗UC的疗效,结果共纳入14项RCT,合计1177例患者。Meta分析结果表明,试验组患者总有效率显著高于对照组, Sutherland DAI评分、血清中TNF- α 、IL-17和IL-23水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗UC比单用氨基水杨酸制剂疗效更好,可以显著降低患者Sutherland DAI评分和血清中相关细胞因子水平。倒漏斗图结果显示,各研究散点分布对称性不佳,表明纳入研究存在发表偏倚的可能。此外,纳入研究中还有2项

研究报道了随访情况,何昌能^[6]报道了治疗后6个月的复发率,结果发现试验组患者复发率显著低于对照组($P<0.01$);杨俊伟^[7]在治疗后1年内,对两组患者进行随访,结果发现与对照组相比,试验组患者结肠炎发作及日排便次数明显减少($P<0.05$)。这提示与单纯氨基水杨酸制剂相比,参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗UC可以显著降低复发情况。

本研究存在以下不足:(1)纳入研究均为已发表的文献,对于未发表的相关文献无法获取。(2)纳入研究方法学质量总体较差,仅5项研究说明了具体的随机方法,1项研究采用盲法,其余研究均仅提及随机且未进行设盲,可能会导致在疗效指标的评判时因受试者及研究者主观因素的影响而造成期望性偏倚;仅1项研究进行分配隐藏,不能排除其他研究在研究对象的确上存在选择性偏倚。因此,本研究所得结论还需谨慎对待,仍需开展设计严格,大样本、多中心、随机对照双盲的高质量RCT加以验证。

综上所述,参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗UC疗效优于氨基水杨酸制剂单用,可以显著降低患者Sutherland DAI评分和血清中相关细胞因子水平。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组.对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J].中华消化杂志,2007,27(8):545-550.

[2] 田蕾,李舒.中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J].中国药房,2011,22(23):2189-2191.

[3] 宋惠凤,金火星.参苓白术散的现代临床应用概述[J].中成药,2013,35(2):379-383.

[4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组.中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J].中华内科杂志,2008,47(1):73-79.

[5] 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].胃肠病学,2001,6(1):56-59.

[6] 何昌能.加减参苓白术汤对脾气虚弱型溃疡性结肠炎的疗效分析[J].中医临床研究,2013,5(12):32-33.

[7] 刘龙发,缪林.中西医结合治疗溃疡性结肠炎55例[J].现

代中西医结合杂志,2009,18(6):624.

[8] 邹浩.参苓白术散联合美沙拉嗪治疗脾胃气虚型溃疡性结肠炎疗效[J].中国医药科学,2015,5(21):74-76,173.

[9] 徐纪文.参苓白术散联合美沙拉嗪治疗脾胃气虚型溃疡性结肠炎的疗效观察[J].四川中医,2015,33(10):60-61.

[10] 曾祥武.参苓白术散联合维柳芬治疗溃疡性结肠炎的临床效果观察[J].中国医疗前沿,2013,8(22):26-27.

[11] 辛群,孙擎,葛现才,等.参苓白术散与美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清IL-17、IL-23及TNF- α 水平的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(9):1663-1665,1670.

[12] 钟锐生,陈桂红.参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者免疫状态的影响[J].中国基层医药,2012,19(22):3391-3393.

[13] 宋顺福.参苓白术散治疗气虚型溃疡性结肠炎59例[J].江西中医药,2013,44(366):50-51.

[14] 马鹏,谢明.奥沙拉嗪钠联合参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J].医学信息,2015,28(41):30-31.

[15] 王雪梅.参苓白术散对溃疡性结肠炎患者血浆MMP-2、MMP-9水平的影响[J].环球中医药,2016,9(4):398-401.

[16] 马惠红,秦艳,王立红.参苓白术散联合艾迪沙治疗溃疡性结肠炎疗效观察及对炎症相关因子的影响[J].中医药导报,2015,21(4):71-72.

[17] 杨俊伟.参苓白术散联合柳氮磺吡啶治疗慢性结肠炎的临床疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(10):644-645.

[18] 徐宝琪.参苓白术散联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎IL-17、TNF- α 及IL-23的影响研究[J].现代诊断与治疗,2015,26(2):298-299.

[19] 李魁.参苓白术散联合美沙拉嗪治疗脾胃气虚型溃疡性结肠炎疗效及对血清细胞因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(22):2467-2469.

[20] 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.

(收稿日期:2016-12-06 修回日期:2017-09-29)

(编辑:申琳琳)