

中医药治疗慢性胆囊炎的系统评价及启示^{*}

石倩玮, 王冠梁, 李曙光, 董志勇

(第二军医大学附属长海医院, 上海 200433)

〔摘 要〕目的: 评价中医药治疗慢性胆囊炎的疗效和安全性。方法: 计算机检索 MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CBM, CNKI、VIP, 万方数据库。检索不受语种限制, 时间截止至 2010 年 1 月。两位作者按纳入排除标准筛选试验、评价纳入研究的质量, 提取有效数据, 并用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4. 2. 10 软件对资料进行 Meta - 分析。结果: 最终纳入 9 个中医药治疗慢性胆囊炎的随机对照试验 (RCT), 共 1 376 例患者, 所纳入的文献质量偏低。临床指标: 1、死亡率: 纳入的 9 篇 RCT 均无报道死亡率。2、治愈率: 纳入 7 个研究, 结果显示中医中药治疗组治愈率高于常规西药治疗组。3、总有效率: 中医中药治疗组与常规西药组之间的比较, 共纳入 7 个 RCT, 差异有统计学意义。中医中药加西药组与西药组之间的比较, 共纳入 2 个 RCT, 结果显示差异没有统计学意义 ($P=0.09$)。4、平均住院时间: 1 个 RCT 报道了平均住院时间。5、疼痛积分: 两组疼痛积分均有统计学意义, 说明中医中药组及中药加西组在减轻疼痛的指标上优于单纯西药组。6、不良反应: 9 篇研究均未报道不良反应。结论: 纳入本系统评价的研究表明中医药能提高慢性胆囊炎的治愈率及总有效率, 缩短平均住院时间及改善疼痛积分。但是本研究中的随机对照试验研究质量较低, 所以, 对于中医药治疗慢性胆囊炎需设计多中心的随机的严格的临床试验进一步来验证及推广或者研究一种更符合有关中医药的系统评价系统。

〔关键词〕中医药; 慢性胆囊炎; 系统评价; Meta - 分析

中图分类号: R256. 4 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2011)03—0044—06

慢性胆囊炎 (Chronic cholecystitis), 是指胆囊慢性炎症性病变, 大多为慢性结石性胆囊炎, 占 85% ~ 95%^[1], 本病的发病率一直处于较高水平, 发病率为 10%^[2-3]。多反复发作, 影响患者的生活质量。

慢性胆囊炎的诊断主要依靠 B 超检查及胆囊造影。目前对慢性胆囊的治疗主要原则^[4]是, 如果是由于结石引起的慢性胆囊炎, 症状反复不缓解, 无其它严重疾病, 可行外科手术治疗。但是对于病人不同意手术或症状较轻无反复发作者, 一般保守治疗, 常规采用抗感染、利胆、解痉止痛等对症治疗。对慢性胆囊炎不伴息肉、结石者, 治疗多采用非手术疗法, 但部分病人治疗效果欠佳, 往往迁延多年, 影响患者生活质量, 所以需求更有效的辅助治疗方法对于慢性胆囊炎的治疗具有重要意义。慢性胆囊炎属中医的“胁痛”范畴, 病位在肝胆, 多涉及脾胃。本病之发生, 一是情志忧郁, 肝失疏泄、胆失通降, 胆液排泄失畅, 以至湿热内蕴, 波及脾胃; 二是嗜食肥甘厚味, 湿热内蕴, 以至肝失疏泄、胆失通降, 胆汁排泄失

常, 使脾胃功能失常。所以治疗一般以疏肝利胆、清除湿热为主, 并佐以通腑泄热^[5-6]。

中医药治疗慢性胆囊炎日益受到人们的关注和重视, 目前以中国生物全文数据库为例, 有关中医药治疗慢性胆囊炎的研究有 505 篇。近代研究显示: 中药金钱草能缓解胆道平滑肌痉挛。金钱草、海金沙、芒硝能促进胆汁排泄, 合用, 共收肝疏胆利、热清湿除、便通胃和之效。在此基础上许多学者做了中医药治疗慢性胆囊炎相关的随机对照试验。但是这些研究质量如何, 总体疗效如何, 目前还没有相关研究, 因此基于目前现有的随机对照试验, 我们有必要对他们进行系统的评价, 以期能证实他的有效性, 更好地服务于临床。

1 材料和方法

1. 1 纳入与排除标准

1. 1. 1 研究类型

纳入中医药治疗慢性胆囊炎的随机对照试验 (RCT), 无论是否采用盲法均纳入, 语种不限, 时间

* 收稿日期: 2011—03—19 修回日期: 2011—05—09

作者简介: 石倩玮 (1979 ~), 女, 山西太原人, 住院医师, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合肿瘤防治研究。

截止至2010年1月。

1.1.2 研究对象

纳入国内符合慢性胆囊炎诊断标准。患者,性别、年龄不限,经B超或造影确诊者。排除有严重心脑血管等原发疾病,妊娠或哺乳期妇女,相关中药过敏者,拒绝中药治疗者。

1.1.3 干预措施

治疗组为中医中药治疗,对照组为常规西药治疗;治疗组为中西中药加西药治疗,对照组为常规西药治疗。两组使用西药的疗程、用药剂量相同。

1.1.4 结局指标

主要指标:①死亡率(治疗期间死亡人数);②治愈率(治愈:主要症状、体征完全或基本消失,客观指标恢复正常);③总有效率(主要症状、体征好转,客观指标有所改善);④平均住院时间;⑤疼痛积分(使用0~10分表示疼痛程度,分数越高疼痛越重);⑥不良反应(毒性反应、变态反应、后遗效应、继发效应、特异反应)。

1.2 检索策略

计算机检索了MEDLINE(1950~2010年),EMBASE(1974~2010.1年),Cochrane图书馆对照试验注册库(CENTRAL)(2010年第1期),中国生物医学文献数据库(CBM)(1978~2010.1),中国期刊网全文数据库(CNKI)(1979~2010.1)、中文科技期刊数据库VIP(1989~2010.1),万方数据库(1998~2010.1)。英文和中文检索都采用主题词和自由词结合的方式检索:中文检索词题名=胆囊炎AND题名=“中医OR中药OR中西”。英文检索词(Cholecystitis OR “Acalculous Cholecystitis” OR “Emphysematous Cholecystitis” OR “Acute Cholecystitis” OR “Chronic Cholecystitis”)AND (“Chinese herbs” OR “TCM” OR “Chinese medicine” OR “INTEGRATED TCM WM” OR herb OR herbs OR “traditional chinese medicine” OR “Drugs, Chinese Herbal”)。

1.3 资料提取

由两名经过培训的评价者分别独立阅读文章题目,对相关文献再阅读摘要、全文,如为随机对照试验则根据纳入标准严格筛选合格文献,并致电原文献作者确定研究的具体实施过程后提取资料进行分类评价。当意见不一致时,通过与第三位作者讨论协商解决。采用自制资料提取表格来规范各研究的基本情

况,包括纳入研究文献、设计方案及质量评估、研究对象及基线相似性、干预措施、测量指标、随访情况等,如何数据资料不全至电或Email给作者询问补充具体资料。

1.4 方法学质量评价

采用Cochrane Collaboration提供的Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.1随机对照试验的质量评价标准,由两名评价者对每一篇符合纳入标准的研究进行方法学质量评价,评价内容包括随机方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料偏倚、选择性报告偏倚和其它偏倚^[7]。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的RevMan4.2.10软件进行Meta分析,对不适合进行Meta分析的则采用描述性方法进行定性分析。按照临床同质性和方法学同质性对各研究进行亚组分析,然后分析亚组内的统计学异质性,显著性水平设定为 $\alpha=0.10$,即 $P<0.10$ 时研究结果间存在异质性;同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,疗效效应量同时采用区间估计和假设检验,计数资料采用相对危险度(relative risk,RR)、连续变量用权重均差(weighted meandifference,WMD)或标准化均数差(standardized meandifference,SMD)及其95%的可信区(confidence intervals,CI)表示统计效应量。遵循意向性分析的原则分析各疗效判定指标,若原始研究未提供意向性分析的统计资料,以符合方案的数据为准^[7]。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究基本特征

最终纳入9个RCT,共1376例患者,各RCT样本量50~544例。分别来自CBM1403篇,VIP889篇,CNKI140篇,万方172篇,Pubmed23篇,EMbase34篇,CLB5篇,CCTR0篇,共检索到2666篇文献。这其中各数据库重叠篇数835篇,外文(非RCT)9篇,重复发表9篇,无关及资料不全197篇,蒙医、藏医、维医药33篇,护理、基础、理论、动物、药物研究、其他疗法95篇。中医药治疗胆囊炎中文文献1468篇,其中急性胆囊炎292篇,其他并发胆囊炎175篇,慢性胆囊炎512篇。慢性胆囊炎中又经验报道、病例报道、病例对照、综述等456篇,文章提到随机的慢性胆囊炎56篇排除明显不是随机对照实验的,最终纳入随机对照实验9篇。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	随机方法	男女比例		病例数 (治疗组/ 对照组)	干预措施		结局指标
		治疗组 男/女	对照组 男/女		治疗组	对照组	
8 徐水盛 1993[13]	未描述	15/20	11/21	35/32	中药汤剂	苄胺青霉素素、庆大霉素或先锋霉素	治愈率、总有效率、平均住院时间
9 李峰 1995[6]	未描述	181/210	65/88	391/153	胆乐散	胆酸钠,螺旋霉素,头孢氨苄,硫酸镁	治愈率、总有效率
10 黄克明 2003[7]	未描述	31/43	19/33	74/52	中药汤剂	熊去氧胆酸	治愈率、总有效率
11 张琦 2003[8]	未描述	未述	未述	130/65	解郁清胆合剂	硫酸镁,胃复安,甲硝唑,青霉素 V 钾片	治愈率、总有效率、疼痛积分
12 刘士英 2006[9]	未描述	48/54	49/53	102/102	利胆抗炎饮	未述	治愈率、总有效率
13 石玮 2006[10]	未描述	15/17	12/16	32/28	滋阴柔肝汤	茵三硫片	治愈率、总有效率
14 王玲 2008[11]	未描述	12/13	14/11	25/25	大柴胡汤	伊托必利	治愈率、总有效率
15 宫磊 1998[14]	未描述	32/18	未述	31/19	血康口服液 + 沃尔得	沃尔得	总有效率
16 张健 2008[12]	未描述	未述	未述	40/40	疏肝解郁汤 + 去氧胆酸, + 广谱抗生素 + 甲硝唑	去氧胆酸, + 广谱抗生素 + 甲硝唑	治愈率、总有效率

2.2 纳入研究的方法学质量评价

结果：纳入研究对象徐水盛 1993、李峰 1995、黄克明 2003、张琦 2003、刘士英 2006、石玮 2006、王玲 2008、宫磊 1998、张健 2008 9 篇中随机方法均未描述；隐蔽分组均不清楚；盲法均不清楚；均为选择性报告偏倚；其他偏倚均不清楚。

2.3 临床疗效

2.3.1 死亡率

中医中药治疗组与常规西药组之间的比较，共纳入 7 个 RCT^[10-16] 均无死亡人数。中医中药加西药组与西药组之间的比较，共纳入 2 个 RCT^[17-18] 均无死亡人数。两组之间分别无统计学意义。说明死亡率主要与慢性胆囊炎疾病本身有关。

2.3.2 不良反应

中医中药治疗组与常规西药组之间的比较，共纳入 7 个 RCT^[10-16] 均未提及不良反应。中医中药加西药组与西药组之间的比较，共纳入 2 个 RCT^[16-17] 均未提及不良反应。

2.3.3 治愈率

中医中药治疗组与常规西药组之间的比较，共纳入 7 个 RCT^[10-16]，采用 Meta 分析，结果显示差异有统计学意义 [OR = 2.94, 95% CI (2.22, 3.88), P < 0.000 01]，表明中医中药治疗组治愈率高于常规西药治疗组（图 1）。中医中药加西药组与西药组之间的比较，共纳入 1 个 RCT^[18]，结果显示中西医结合治疗组治愈率高于常规西医治疗组。

2.3.4 总有效率

中医中药治疗组与常规西药组之间的比较，共纳入 7 个 RCT^[10-16]，经 Meta 分析，结果显示差异有统计学意义 [OR = 4.93, 95% CI (3.29, 7.41), P < 0.000 01]，表明中医中药治疗慢性胆囊炎，总有效率高于常规西药治疗（图 2）。中医中药加西药组与西药组之间的比较，共纳入 2 个 RCT^[17-18]，经 Meta 分析，结果显示差异没有统计学意义 [OR = 2.57, 95% CI (0.85, 7.76), P = 0.09]，表明中医中药加西药治疗慢性胆囊炎，总有效率与常规西医治疗差异不明显（图 3）。

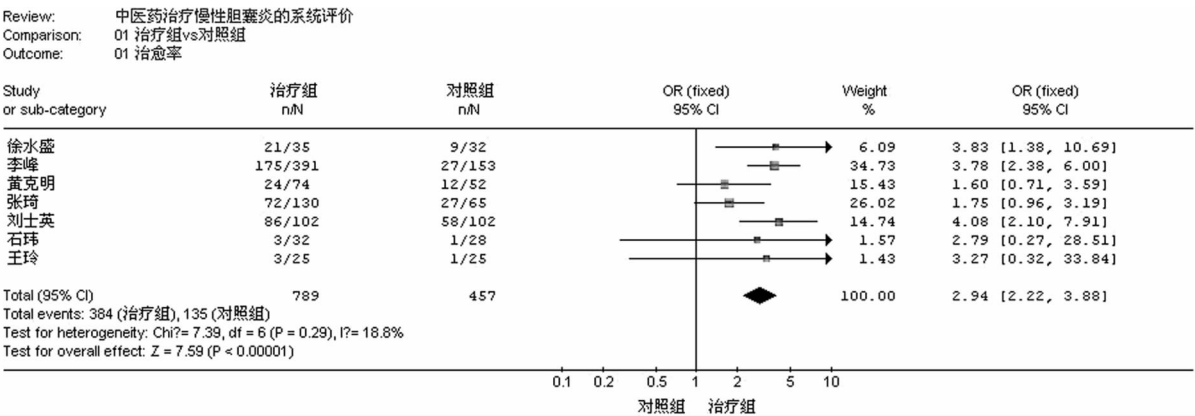


图1 各组大鼠 HE 染色 (×200)

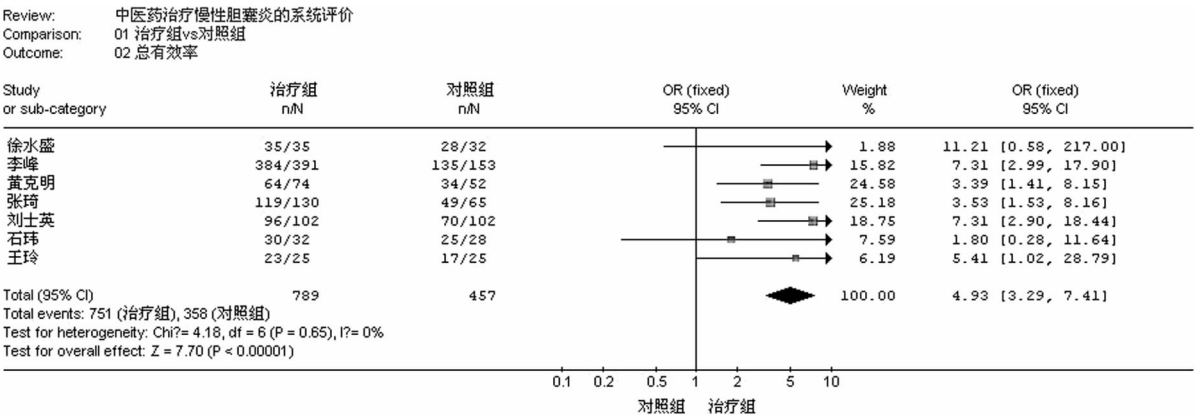


图2 中医中药治疗组与常规西药治疗组总有效率的比较

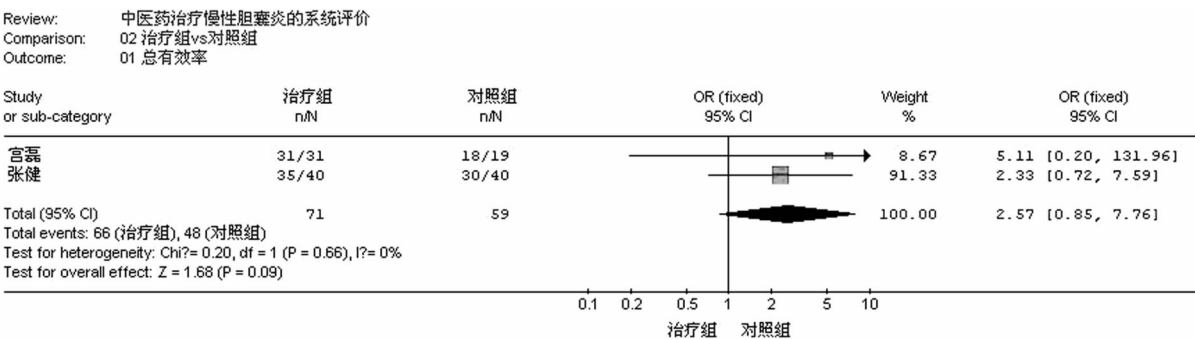


图3 中医中药加西药组与西药组总有效率的比较

2.3.5 平均住院时间

中医中药治疗组与常规西医组之间的比较, 1 个 RCT^[10]报道了平均住院时间, 结果显示中药中药治疗组平均住院时间短于西药治疗组, 该 RCT 没有报道 *P* 值。

2.3.6 疼痛积分

中医中药治疗组与常规西药组之间的比较, 1 个 RCT^[13]报道了症状积分, 结果显示两组治疗前后平均

疼痛积分改变差异均有统计学意义 (*P* < 0.01), 说明两组对胆囊炎均有疗效, 但治疗组与对照组治疗后的疼痛积分比较差异也有统计学意义 (*P* < 0.05), 说明中医中药治疗组的疗效优于西药治疗组。

2.4 发表偏倚情况

对这 9 个研究进行漏斗图分析 (图 4), 发现漏斗图并不完全对称, 提示存在发表偏倚。

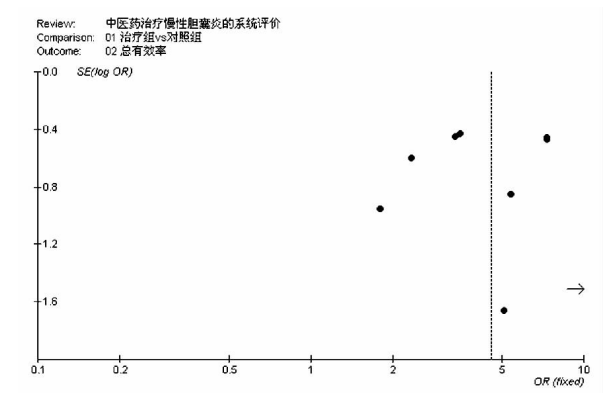


图 4 中医药治疗组与西医治疗组总有效率漏斗图

3 讨论

3.1 疗效评价

本研究共纳入 9 个 RCT，按干预措施不同分为 2 个组：①中医中药治疗与常规西药治疗比较纳入 7 个 RCT，结果显示中医中药治疗慢性胆囊炎在治愈率和总有效率，疼痛积分均有优势，并能缩短平均住院时间。但是纳入的试验多采用治愈率，总有效率等综合疗效评价，纳入了疼痛积分及平均住院时间分别只有 1 个研究，缺乏客观性指标，尚不能获得国际公认，也不能体现出中医中药治疗的优势。②中医中药加西药组与西药组比较纳入 2 个 RCT，结果显示中医中药加西药治疗慢性胆囊炎在治愈率和总有效率有优势。

3.2 安全性评价

一般来说治疗性药物都会引起不同程度的不良反应，评价一种药物或治疗措施是否具有临床应用价值，很多程度取决于该药物可能引起的不良反应对患者所造成的伤害是否小于药物对疾病的治疗作用。而本研究的 9 篇文章都没有报道不良反应。

3.3 纳入研究的质量评价

本系统评价中，纳入的 9 个研究均称为随机对照试验，仅有“随机”字样，未描述随机的方法，故是否真正做到了随机化有待商榷，这样有可能造成以不同的基线标准分配病人而导致选择性偏倚^[18]。而且均未描述隐蔽分组，这就不能有效的防止选择偏倚和对受试者观测的测量偏倚，也很难对随机的真实性和质量进行客观评价，降低了纳入研究证据的强度。9 个研究均未描述是否使用盲法，这就很难消除主观因素的干扰，有实施和测量偏倚的中、高度可能性，影响了研究结论的真实性和可靠性及试验整体的可信度。对于不完整资料偏倚：9 个研究均未提及病例退出、脱落、失访情况，有可能研究者在出现病例退

出、脱落、失访时，又补充新的病例入组，或在只用坚持到试验结束的病例数进行分析，这就不能保证真正的随机，不利于客观评价治疗效果，降低了研究的真实性。纳入的 9 个研究均未提及不良反应，可能在一些试验中未注意观察、未发现不良反应，或对出现的不良反应未给予重视，只报告治疗效果而不报道不良反应，这就可能存在选择性报告的偏倚，降低了纳入研究证据的强度。纳入研究所采用的中医方组均不一致，因此有发生其他偏倚的中度或高度可能性。纳入的 9 个研究平均每个研究样本量约 152 例，最少 50 例，最多 544 例，均未提及样本含量的估算依据，其是否进行了样本量估算以及估算依据是否正确无法得到确定，影响检验效能，导致研究证据缺乏可靠性和真实性。另外本系统评价是中医药治疗慢性胆囊炎，在中药方面需要辨证施治，由于研究者对该病中医病因病机认识角度和临床经验的差异，造成中医证型存在较大不同。由此产生的治则治法和方药也存在着较大的差异，缺少公认的证型标准和方药，最终难以形成相对统一的中医辨证分型和规范化的治疗方案，纳入的 9 个研究选用的中药各不相同，导致试验的重复性差。

3.4 本系统评价的局限性

本系统评价检索到的所有资料均为已发表的研究，缺乏灰色文献，可能存在文献选择性偏倚；由于无法与个别作者取得联系，对个别研究的资料收集不完整，使质量评价也可能存在偏倚。对于系统评价方法来讲，可能目前评价系统还达不到评价中医药治疗性的试验的水平。

4 结论

综上所述，中医药治疗慢性胆囊炎与常规西药治疗慢性胆囊炎相比较在治愈率，总有效率，疼痛积分和缩短住院时间方面可能存在优势。本系统评价纳入文献用药不尽相同，因此从中医药治疗性文章本身的特点来说，是否目前的评价方法实用？如按照现行的循证医学的系统评价方法来评价中医药治疗性的文章，那么就要完全按照 CONSOT 要求的标准来设计并报告^[19]。并且尽量选择有统一质量标准的中药颗粒剂或中成药，有经验的中医专家参与辨证，从不同的角度对慢性胆囊炎进行辨证分型，应用国际公认的主要结局指标等来提高中医药临床疗效评价的科学性。中医药需要更先进的符合中医药诊疗特色的评价方法。量身定做一个更加有效的评价系统，是国内外业界人士一直努力的目标。在今后的工作中，运用科学

的方法和手段对中医药治疗慢性胆囊炎的疗效评价进行更准确的分析,期望对临床用药起到指导性作用。

[参考文献]

- [1] Elwood D R. Cholecystitis. Surg Clin North Am, 2008, 88 (6): 1241 – 1252.
- [2] Zimnoch L, Szynaka B, Kupisz A. Study on carcinogenesis in chronic cholecystitis. Roczn Akad Med Białymst, 2004, 49 (1): 49 – 51.
- [3] 方邦江,朱培庭,张静喆,等.疏肝利胆中药防止胆固醇结石形成的实验研究[J].中西医结合学报, 2006, 4 (1): 56 – 59.
- [4] Shea J A, Berlin J A, Escarce J J, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease". Arch. Intern. Med. 1994, 154 (22): 2573 – 81.
- [5] 黄帝,岐伯. 注译:李翰文. 黄帝内经 [M]. 辽宁:万卷出版公司, 2009: 21 – 112.
- [6] 汉·张仲景原著,宋·成无己注. 注解伤寒论 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 34 – 44.
- [7] 孙思瑛. 治疗胆道疾病的一得之见 [J]. 中西医结合学报, 2003, 5 (1): 13 – 14.
- [8] Higgins JPT, Green S (editors). (2008) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008].
- [9] Salim, A Mackinnon, A Griffiths, K. (2008) Sensitivity analysis of intention – to – treat estimates when withdrawals are related to unobserved compliance status. Statistics in medicine 27 (8): 1164 – 1179.
- [10] 徐水盛. 中西医结合治疗慢性胆囊炎 67 例疗效观察 [J]. 实用中西医结合杂志, 1993, 6 (1): 59 – 60.
- [11] 李峰,袁玉红,黄璧君. 胆乐散治疗慢性胆囊炎 391 例 [J]. 中医研究, 1995, 8 (5): 26 – 28.
- [12] 黄克明. 病证结合治疗慢性胆囊炎 74 例 [J]. 上海中医药杂志, 2003, 37 (5): 27 – 29.
- [13] 张琦,周静,陈伟. 解郁清胆合剂治疗慢性胆囊炎临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9 (3): 44 – 45.
- [14] 刘士英,刘钰书. 自拟“利胆抗炎饮”治疗慢性胆囊炎 102 例临床研究 [J]. 中华实用中西医杂志, 2006, 19 (3): 271 – 272.
- [15] 石玮,周晓波,陈静,等. 滋阴柔肝法治疗慢性胆囊炎肝阴不足证临床疗效观察 [J]. 河北中医, 2006, 28 (5): 346 – 347.
- [16] 王玲,李天望. 大柴胡汤配合伊托必利治疗慢性胆囊炎的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2008, 30 (10): 38 – 39.
- [17] 宫磊,李育强. 应用血康口服液治疗慢性胆囊炎的疗效观察 [J]. 山东医药工业, 1998, 17 (2): 54 – 55.
- [18] 张健,曹洪林. 中西医结合治疗慢性胆囊炎的临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24 (2): 192.
- [19] 吴泰相,李幼平,卞兆祥,等. 中医药临床随机对照试验报告规范(征求意见稿) [J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7 (8): 601 – 605.

(编辑:李平)

A Systematic Review of Randomized Controlled Trial in Treating Chronic Cholecystitis with TCM

SHI Qian – wei, WANG Guan – liang, LI Shu – guang, DONG Zhi – yong

(Department of Traditional of Chinese Medicine, Changhai Hospital,
Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Backgrounds: Surgical cholecystectomy is the main treatment of recurrent attacks chronic lithogenous cholecystitis. For those who do not want surgery, symptoms of mild non – recurrent or chronic cholecystitis which do not together with polyps, stones, the use of anti – inflammatory, choleric, antispasmodic pain and other symptomatic treatment, but poor efficacy in some patients, often defer many years, affect the quality of life. Seek a more effective method is of great significance. Objective: To evaluate the efficacy and safety of Traditional Chinese Medicine in treating of Chronic cholecystitis. Review methods: We searched MEDLINE, EMBASE. The Cochrane Library (CENTRAL), CBM, CNKI, VIP, Wangfang. No language restrictions were applied. Screen trial Trial screening, according to exclusion and included criteria, quality assessment of included trials, and data extract were managed. Statistical analysis was performed by using Meta – analysis. Results: Results: A total of 9

(下转第 55 页)