

附子理中汤治疗溃疡性结肠炎效果的 Meta 分析*

刘佳丽¹, 杨 坤¹, 徐爱玲¹, 刘一东¹, 谷雪松¹, 孙平良^{2△}

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

摘要: **目的** 系统评价附子理中汤加减治疗溃疡性结肠炎(UC)的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, Embase, Web of Knowledge, Allied and Complementary Medicine, OpenGrey, CBM, Wanfang Data, VIP 和 CNKI 数据库, 查找附子理中汤加减为干预措施治疗 UC 的随机对照试验, 检索时限均从建库至 2018 年 05 月 15 日。收集纳入研究的总有效率、腹泻、脓血便的症状改善、结肠内镜积分和不良反应, 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 个研究, 共计 730 例患者。Meta 分析示, 对比单用西药, 附子理中汤加减联合西药和单用附子理中汤加减疗效的合并 RR 值分别为 1.20[95% CI(1.08, 1.32)], 1.22[95% CI(1.12, 1.33)], 存在统计学意义($P < 0.05$), 且单用附子理中汤加减能降低不良反应发生率。敏感性分析和漏斗图分析显示纳入的文献同质性较强, 不存在发表偏倚。**结论** 对比单用西药, 单用附子理中汤加减与附子理中汤加减联合西药治疗溃疡性结肠炎有更好的临床疗效。单用附子理中汤加减治疗溃疡性结肠炎疗效在总有效率与降低不良反应方面优于西药治疗, 但由于纳入文献数目较少, 纳入文献的质量不高, 需要高质量的大样本双盲随机对照试验的支持。

关键词: 附子理中汤; 溃疡性结肠炎; Meta 分析

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)05-0027-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.05.006

Meta-analysis of Efficacy of Fuzi Lizhong Decoction in Treatment of Ulcerative Colitis

LIU Jiali¹, YANG Kun¹, XU Ailing¹, LIU Yidong¹, GU Xuesong¹, SUN Pingliang²

(1. Postgraduate College of Guangxi Chinese Medicine University, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi Chinese Medicine University,
Department of Anorectal Surgery, Nanning 530023, China)

ABSTRACT: Objective To discuss the effectiveness and safety of Fuzi Lizhong decoction in the treatment of ulcerative colitis. **Methods** Databases such as PubMed, The Cochrane Library, Embase, Web of Knowledge, Allied and Complementary Medicine, OpenGrey, CBM, Wanfang Data, VIP and CNKI were searched for the randomized controlled trials(RCT) about Fuzi Lizhong decoction combined with western medicines and western medicine in treating ulcerative colitis from database creation to May 15th, 2018. Their qualities were assessed by the Cochrane scale. The therapies, sample size, clinical efficacy, endoscopic improvement and adverse events of the included literatures were collected. A Meta-analysis was made on the efficacy and adverse events. **Results** A total of 8 studies involving 730 patients were included. The results of Meta-analysis showed that, compared with western medicines, Fuzi Lizhong decoction and Fuzi Lizhong decoction combined with western medicines the combined RR of the effective rate of 1.20[95% CI(1.08, 1.32)], 1.22[95% CI(1.12, 1.33)], with statistical significance ($P < 0.05$), and significantly reduce the incidence of adverse reactions. The sensitivity analysis and funnel plot analysis showed a higher homogeneity in the literatures and no evidence of publication bias. **Conclusion** Compared with western medicines, Fuzi Lizhong decoction and Fuzi Lizhong decoction combined with western medicines is better than western medicines in terms of curative rate and adverse reactions. But it still needs more large-sample-size double-blind RCTs shall be included to support this conclusion.

KEY WORDS: Fuzi Lizhong; ulcerative colitis; meta-analysis

收稿日期: 2018-10-13

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81660795); 广西自然科学基金项目(2017GXNSFAA198303)

第一作者简介: 刘佳丽(1993-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肛肠疾病诊治。

△通信作者: 孙平良, E-mail: sunpl2000@163.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因尚不明的炎症性肠病,主要发生在直肠与结肠壁的溃疡性炎症,且其发病与免疫存在关联^[1]。目前药物大部分是氨基水杨酸制剂、皮质醇激素、硫嘌呤类药物、英夫利昔单抗等生物类制剂^[2],上述药物短期内疗效明显,但长期服用产生毒副作用多,停药后复发率高^[3]。附子理中汤来源于《三因极一病证方论》卷二,具有补虚回阳,温中散寒的功效。近年来的临床研究表明,附子理中汤治疗溃疡性结肠炎取得较好的疗效。为了进一步明确附子理中汤治疗溃疡性结肠炎的有效性与安全性,本研究通过循证医学的方法,为临床上附子理中汤治疗溃疡性结肠炎提供循证学依据。

1 研究资料与方法

1.1 检索数据库 PubMed, Web of Knowledge, Allied and Complementary Medicine, The Cochrane Library, OpenGrey, Embase, CBM, Wanfang Data, VIP 和 CNKI 数据库。中文检索词包括“溃疡性结肠炎”“慢性非特异性溃疡性结肠炎”“炎症性肠病”“炎性肠疾病”及“附子理中汤”;英文检索词为“Ulcerative Colitis”AND“Fuzi Lizhong”。所有检索时间为建库至 2018 年 05 月 15 日。

1.2 文献纳入和排除标准 ①研究对象:患者明确诊断为溃疡性结肠炎,包括不同类型的辨证;②干预措施:治疗组为附子理中汤(或加减)联用(或不联用)西药,剂型及给药方式不限,对照组为单纯使用西药;③设计方案:满足对照随机实验。

1.3 结局指标 参考 2001 年版的《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》及《中药新药临床研究指导原则》^[4-5]。

1.4 文献质量评价 采用 Cochrane 协作网推荐的评价方法,偏倚风险表,其中包括了随机系列的产生、分配隐藏、参与者和研究人员的盲法、选择性报告和其它偏倚、结局评价者的盲法以及不完整的结果数据。

1.5 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 统计软件进行 Meta 分析。绘制森林图与漏斗图。计数资料用相对危险度(risk ratio, RR)为疗效分析统计量,计量资料用均数差(mean difference, MD)为疗效分析统计量,各效应量均以 95% 可信区间(CI)表示。对纳入的研究采用卡方检验进行异质性检验,检验标准为 $\alpha=0.05$ 。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。当各研究间有统计学异质性($P<0.05$, $I^2>50\%$),采用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果 共检索到文献 201 篇,全部为中文文献,无外文文献,最终纳入文献 8 篇^[6-13]。见图 1。

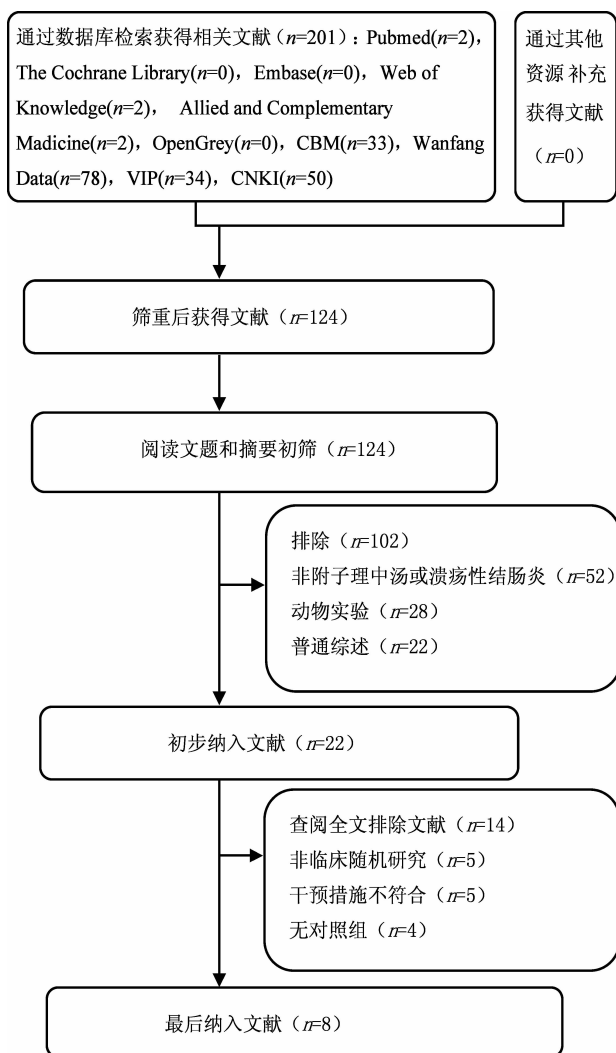


图 1 文献筛选流程图

2.2 文献一般特征 纳入患者例数 730 例^[6-13],试验组为附子理中汤加减联合西药或单用附子理中汤加减,对照组为单纯使用西药。纳入 8 篇文献中,4 个研究^[8-9,11,13]为附子理中汤加减联用柳氮磺胺吡啶或五维他口服液,4 个研究^[6,7,10,12]单用附子理中汤加减。所有研究均报告了临床疗效,3 篇研究^[6-7,11]报道了随访情况,2 篇研究^[7,10]报道了相关炎症指标的改善情况,2 篇研究^[6-7]报道了不良反应。纳入研究的一般情况详见表 1。

表 1 纳入研究的一般特征

研究者	病例数/例 (T/C)	疗程 /d	年龄 T/C	干预措施		随访 时间	结局指标
				T	C		
李慧儒 2007 ^[6]	98/27	56	16-66/18-64	附子理中汤加味 (1 剂/d,bid)	柳氮磺胺吡啶(1g/次,qid) +强的松(10mg/次,tid)	1 年	①②③
刘继业等 2016 ^[7]	25/25	21	35/33.5	附子理中汤加味 (1 剂/d,tid)	柳氮磺胺吡啶(1g/次,qid)	半年	①②③④⑤ ⑥⑦⑧⑨
余沅林 2016 ^[8]	60/60	28	34.8±10.5/ 35.2±11.3	附子理中汤加味 (1 剂/d,bid)+对照组	柳氮磺胺吡啶(1g/次,qid)	不清楚	①②③
余海平等 2017 ^[9]	47/47	28	39.58±5.79/ 39.58±5.12	附子理中汤加味 (1 剂/d,bid)+对照组	柳氮磺胺吡啶(1g/次,qid)	不清楚	①②③⑤
刘彩莉等 1997 ^[10]	63/63	56	28-72/16-69	附子理中汤加味 (1 剂/d,口服+灌肠 bid)	柳氮磺胺吡啶(1g/次,tid)	不清楚	①②⑥
胡利群等 2012 ^[11]	68/27	56	16-66/18-64	附子理中汤丸(8 丸/d,tid) +五维他口服液(5mL/d,tid)	柳氮磺胺吡啶(1g/次,qid) +强的松(10mg/次,tid)	半年	①②③
肖福香等 2016 ^[12]	30/30	28	37.6/38.1	附子理中汤加味 (1 剂/d,tid)	柳氮磺胺吡啶(1g/次,qid)	不清楚	①②⑤
陈军等 2014 ^[13]	30/30	28	35±14/37±15	附子理中汤加味 (1 剂/d,bid)+对照组	柳氮磺胺吡啶(1g/次,qid)	不清楚	①②③⑤

注:①治愈率;②有效率;③结肠镜;④不良反应;⑤中医症候积分;⑥血常规;⑦大便常规;⑧CRP;⑨ESR

2.3 文献质量评价 所有研究均提及随机分组,3 个研究^[7-9]说明了随机的方法,其中 1 个研究^[7]采用随机数字表,1 个研究^[8]采用住院时间,1 个研究^[9]采用入院编号奇偶数。所有研究均未提及参与者和研究人员、结局评价者的盲法。所有研究都报告结果数据的完整性。偏倚风险比例见图 2。

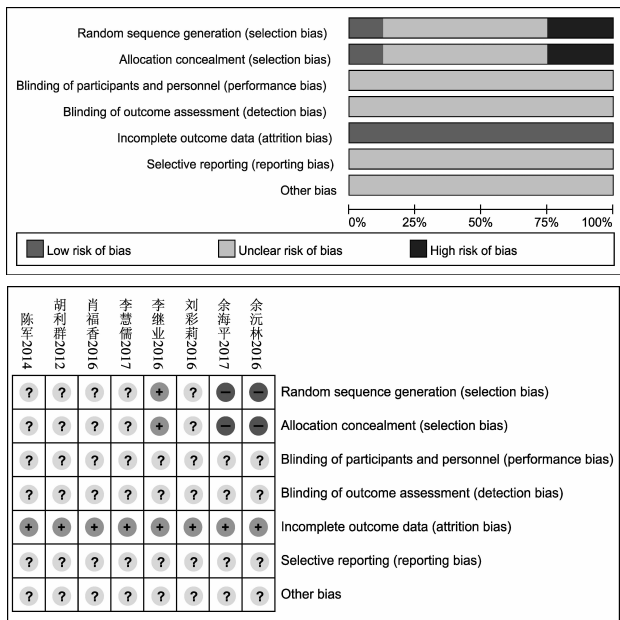


图 2 偏倚风险比例

2.4 Meta 结果分析

2.4.1 总有效率 Meta 分析 所有文献均报道了临床疗效,具同质性,采用固定效应模型,临床疗效合并效应量[RR=1.21,95%CI(1.13,1.29), $P<0.00001$],说明附子理中汤加减或联合西药治疗 UC 总有效率高于单用西药的对照组。见图 3。

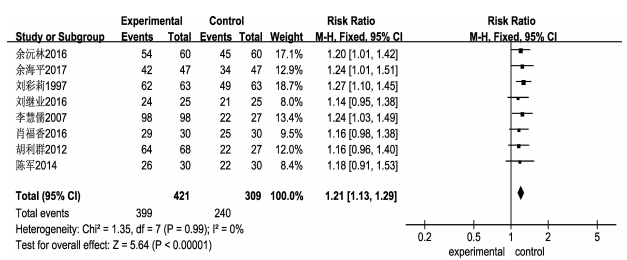


图 3 2 组有效率对比森林图

2.4.2 亚组 Meta 分析 根据联合西药与否,分附子理中汤加减联合西药组和单用附子理中汤加减组,进行亚组分析。两亚组间异质性检验具同质性,采用固定效应模型,合并的效应量 RR 分别为 1.20 [95%CI(1.08,1.32)],1.22[95% CI(1.12,1.33)],都存在统计学意义($P<0.01$)。说明了附子理中汤加减联合西药或单用附子理中汤加减治疗 UC 的有效率均高于仅用西药的对照组。见图 4、图 5。

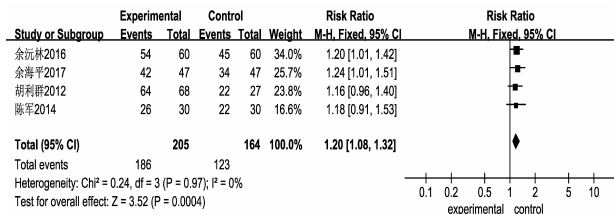


图 4 附子理中汤加减联合西药临床疗效的森林

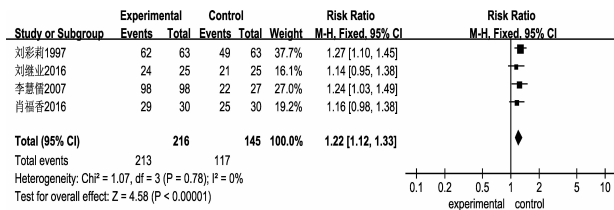


图 5 附子理中汤加减临床疗效的森林

2.4.3 附子理中汤加减临床症状积分 (1) 腹泻 纳入 2 个 RCT^[7,12], 具有异质性, 采用随机效应模型。结果显示: 和西药组相比, 附子理中汤加减不能更好地降低腹泻的症状积分, 差异无统计学意义 [MD=-1.04, 95% CI(-2.13, 0.06), P=0.06]。见图 6。(2) 脓血便 纳入 2 个 RCT^[7,12], 具有异质性, 采用随机效应模型。结果显示: 和西药组相比, 附子理中汤加减不能更好地降低脓血便的症状积分, 差异无统计学意义 [MD=-0.88, 95% CI(-1.89, 0.14), P=0.09]。见图 6。

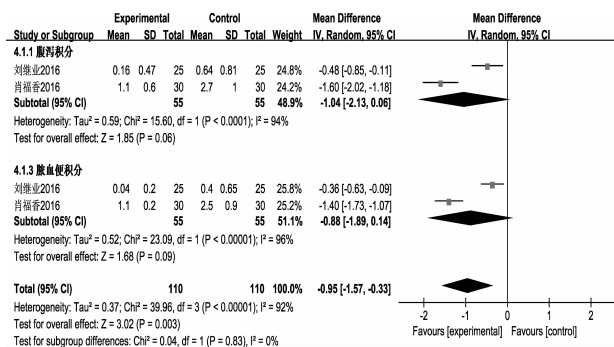


图 6 附子理中汤加减临床症状积分比较

2.4.4 附子理中汤加减联合西药临床症状积分 (1) 腹泻 纳入 2 个 RCT^[7,12], 具有异质性, 采用随机效应模型。结果显示: 和西药组相比, 附子理中汤加减联合西药能降低腹泻的症状积分, 差异有统计学意义 [MD=-1.00, 95% CI(-1.56, -0.45), P=0.0004]。见图 7。(2) 脓血便 纳入 2 个 RCT^[7,12], 具有异质性, 采用随机效应模型。结果显示: 和西药组相比, 附子理中汤加减联合西药不能更好地降低脓血便的症状积分, 差异无统计学意义 [MD=4.5, 95% CI(-5.93, 14.93), P=0.40]。见图 7。

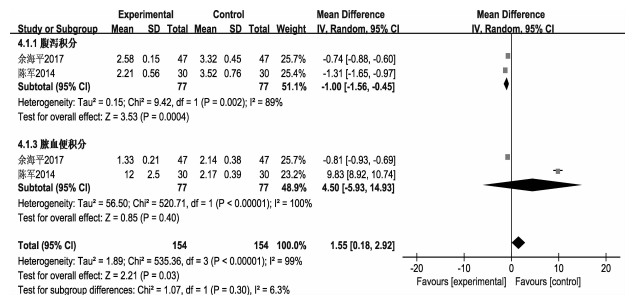


图 7 附子理中汤加减联合西药临床症状积分比较

2.4.5 结肠内镜积分 纳入 3 个 RCT^[8-9,13], 具有同质性, 采用固定效应模型。结果显示: 和西药组相比, 附子理中汤加减联合西药能降低结肠内镜积分, 差异有统计学意义 [MD=-0.46, 95% CI(-0.53, -0.38), P<0.00001]。见图 8。

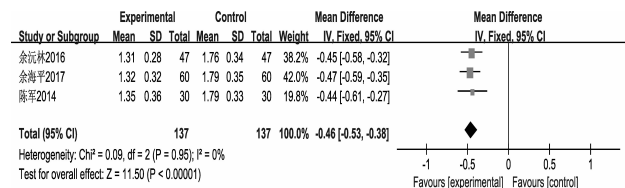


图 8 结肠内镜下积分比较森林

2.4.6 不良反应发生率 2 项研究^[6-7]报道了不良反应, 具有同质性, 采用固定效应模型。结果示(RR=0.03, 95%CI[0.01, 0.14], Z=4.31, P<0.0001), 提示附子理中汤加减的安全性明显优于西药。见图 9。

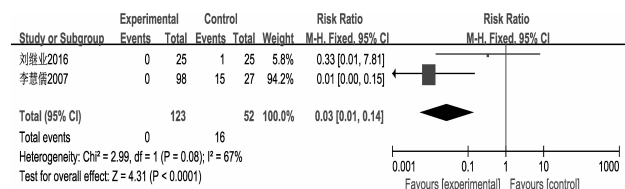


图 9 不良反应发生率森林

2.4.7 敏感性和发表偏倚分析 漏斗图显示分布基本对称, 说明纳入的研究不存在明显的发表偏倚。见图 10。

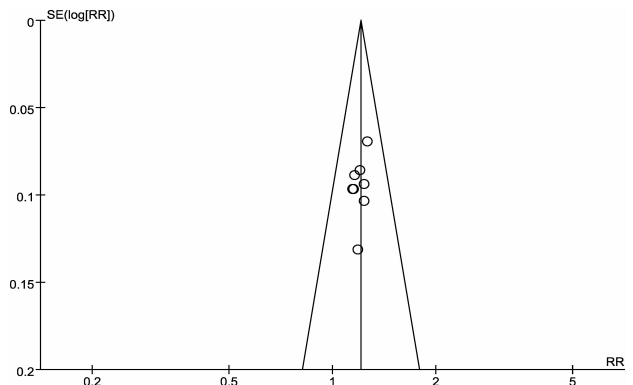


图 10 纳入研究的有效率漏斗图

3 讨论

溃疡性结肠炎属于临床上常见疑难病。现代医学认为溃疡性结肠炎的发生是由环境、遗传、精神、感染和免疫多因素相互作用所致^[14]。溃疡性结肠炎中医属“痢疾”“肠风”“泄泻”范畴。患者多表现为脾肾阳虚型,脾虚而致运化无力,脾虚日久而致腹泻不止,出现脾肾阳虚衰;肾阳虚弱难以温化水湿,同时肾命门火衰,滑脱不禁,泻痢不止。属本虚标实之证,脾肾阳虚为本,寒凝痰瘀为标^[15-17]。治当予温阳祛寒,补气健脾为法。方选附子理中汤加减。附子理中汤中附子振奋肾阳,温暖脾土,干姜温胃散寒,人参、白术益气健脾,燥湿和中,甘草调和诸药,诸药合用全方共奏温阳祛寒,补气健脾之功^[18-19]。相关研究表明,附子理中汤具有降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 以及核因子 NF- κ B 水平,通过抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 以及核因子 NF- κ B 的分泌释放,通过调控因子平衡、减轻炎症反应,保护肠道黏膜以及调节免疫的作用,从而达到治疗 UC 的目的^[20-21]。

本研究总共收集到 8 个 RCT。Meta 分析结果表明,附子理中汤加减或联合西药治疗 UC 的疗效比单纯西药显著,其 RR=1.21,即附子理中汤加减或联合西药治疗 UC 的显效率是单用西药的 1.21 倍。临床疗效亚组分析显示,附子理中汤加减联合西药组、单用附子理中汤加减组的合并的效应量 RR 分别为 1.20 和 1.22,说明了单用附子理中汤加减较附子理中汤加减联合西药治疗 UC 更具疗效。在安全性方面,附子理中汤加减能降低不良反应发生率。附子理中汤加减联合西药治疗 UC,比单纯西药疗效显著,能明显减轻腹泻、脓血便等主要症状。

本研究纳入文献的质量普遍较低,部分未提及具体随机方法且均未提及具体的隐藏分组的方法及盲法,再者研究中对照组的治疗措施多样,难以对具体的治疗方法进行定量分析,以上问题的存在均影响了系统评价结果的可靠性。在往后的临床研究中需高质量的文献为附子理中汤加减治疗 UC 提供更多的证据。

参考文献:

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:385-390.
- [2] ISKANDAR H N,DHERE T,FARRAYE F A. Ulcerative Colitis:Update on Medical Management [J]. Curr Gastroenterol Rep,2015,17(11):44.
- [3] DIGNASS A,LINDSAY J O,STURM A,et al. Segundo consenso europeo basado en evidencia sobre el diagnósti-

co y manejo de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Parte 1: definiciones y diagnóstico (versión española)[J]. Rev De Gastroenterol Méx,2014,79(4):263-289.

- [4] 欧阳钦,潘国宗,温忠慧,等. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J]. 中华消化杂志,2001,40(2):138-141.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第3辑)[S]. 1997:61.
- [6] 李慧儒. 附子理中芍桂汤加减治疗慢性溃疡性结肠炎 98 例[J]. 现代中医药,2007,27(2):24-25.
- [7] 伍艳靖,李尔勤. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的临床观察与护理[J]. 全科护理,2011,9(15):1353-1354.
- [8] 余沅林. 附子理中汤加味联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的效果观察[J]. 当代医学,2016,22(35):192-193.
- [9] 余海平,张建兴,李春耕. 附子理中汤加味治疗慢性溃疡性结肠炎的临床评价[J]. 中国药业,2017,26(13):67-69.
- [10] 刘彩莉,李卫河. 附子理中痛泻白术合方治疗溃疡性结肠炎[J]. 新乡医学院学报,1997,14(1):72-74.
- [11] 胡利群,张莲香,张连凤. 附子理中丸联合五维他口服溶液治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效观察与分析[J]. 中国医学创新,2012,9(3):123-124.
- [12] 肖福香,万莉华,陈舞燕. 加味附子理中汤应用于脾肾阳虚型溃疡性结肠炎治疗的有效性分析[J]. 数理医药学杂志,2016,29(6):874-875.
- [13] 陈军,鲁磊,刘志国. 加味附子理中汤治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志,2014,22(10):624-625.
- [14] 石磊,施丽婕. 溃疡性结肠炎中西医发病机制研究[J]. 长春中医药大学学报,2014,30(6):1173-1176.
- [15] 王燕,段永强,朱向东,等. 基于“脾肾相关”探讨中医干预溃疡性结肠炎疗效机制 [J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(2):99-101.
- [16] 申旭龙,唐学贵,任敏,等. 溃疡性结肠炎指南共识中的整体观念[J]. 中国肛肠病杂志,2015,35(8):55-57.
- [17] 陈四辈,盛长健,邹晓华. 加味溃愈汤联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎临床观察 [J]. 中医药临床杂志,2011,23(3):239-241.
- [18] 秦成男,韩国庆. 溃疡性并合肠失氨基水杨酸类药物和皮质类固醇药物治疗 [J]. 世界华人消化杂志,2012,8(3):338-339.
- [19] 席作武,刘文清,王凯. 惠迪口服液联合加味附子理中汤保留灌肠治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎临床研究[J]. 中医学报,2011,26(9):1114-1116.
- [20] 姬培震,张怡,李雪萍,等. 附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(14):124-128.
- [21] 朱丹. 附子理中汤灌肠对溃疡性结肠炎脾肾阳虚型大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平的影响[D]. 成都:成都中医药大学,2015.