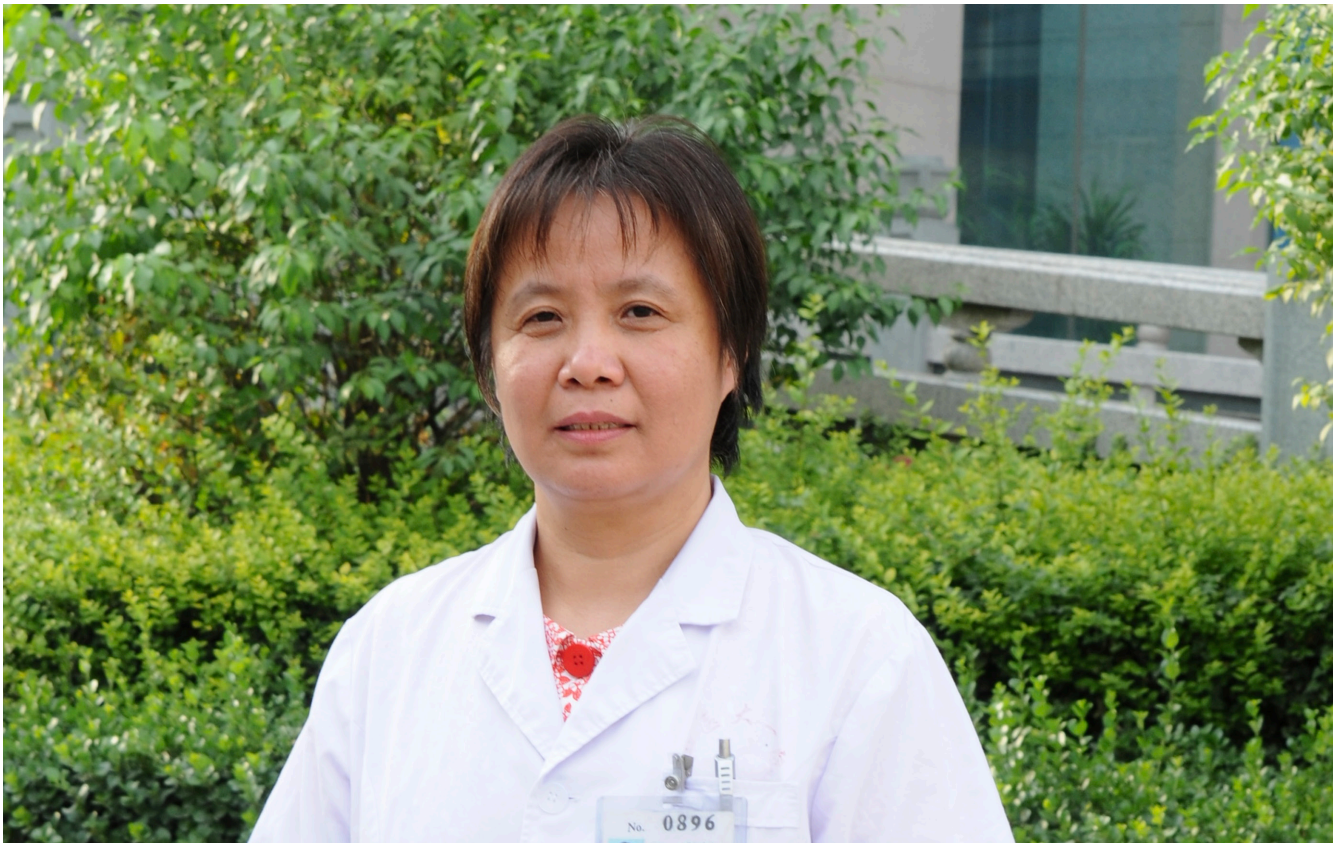
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 8 月 8 日　第 29 卷　第 15 期　(Volume 29 Number 15)



15/2021

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
15>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
https://www.wjgnet.com
二零二一年八月八日
第二十九卷
第十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年8月8日 第29卷 第15期 (总第683期)

述评

835 新型肝内胆管结石病临床病理分型和治疗体系之我见
陈晓鹏

841 靶向肠道菌群治疗胃肠疾病研究进展
邵好青, 谭周进

基础研究

849 COPB2表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响
卢军, 董麒锋, 沈壮虹

临床研究

858 幽门螺杆菌感染与结直肠癌EMT的相关性研究
楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术

866 经内镜逆行胰胆管造影术在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值
王维钊, 向晓星, 刘军, 邓登豪, 王璐, 陈娟, 陈炜炜, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 徐庆成, 陈功, 韩维维, 陈超伍, 倪修凡, 任天棋

873 循环视黄醇结合蛋白预测急性胰腺炎局部并发症的临床价值的初步探讨
董小武, 魏梅, 马楠, 陆鋆鋆, 谢晓纯, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 李维勤

880 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析
凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如

文献综述

893 炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择
容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷

901 谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究
杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 程潭

临床实践

908 “医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用
夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹

目次

消　　息

840 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
865 《世界华人消化杂志》正文要求
892 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
900 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

朱新宇, 教授, 硕士生导师, 山西医科大学第一医院首席专家. 任山西省医学会感染病学专业委员会常委、山西省医师协会感染病医师分会常委、山西省医师协会细胞免疫医师分会常委、全国肝胆病咨询专家、北京亚太肝病诊疗技术联盟山西联盟副理事长、山西省医学会医疗事故技术鉴定专家、山西省医疗保险评审专家、山西省突发公共卫生事件专家委员会专家, 荣立抗击“非典”二等功, 从事感染病临床、教学及科研工作40年, 在科研工作中一直从事隐匿性肝病基础与临床研究, 主持承担各级科研项目4项, 两项科研成果经山西省科学技术委员会鉴定为国际先进, 近年发表科研论文三十余篇, 撰写科技专著4部.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(半月刊)
创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-08-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 15 August 8, 2021

EDITORIAL

835 New clinical pathological classification and treatment system for hepatolithiasis
Chen XP

841 Microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases
Shao HQ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

849 Effect of COPB2 expression on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells
Lu J, Dong QF, Shen ZH

CLINICAL RESEARCH

858 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer
Lou HF, Ma CM, Fu YZ, Zhang S

866 Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture
Wang WZ, Xiang XX, Liu J, Deng DH, Wang L, Chen J, Chen WW, Chai HN, Sun C, Wu YY, Xu QC, Chen G, Han WW, Chen CW, Ni XF, Ren TQ

873 Decreased circulating retinol binding protein is an independent risk factor for local complications of acute pancreatitis
Dong XW, Wei M, Ma N, Lu YY, Xie XC, Shi XL, Dong J, Ma XJ, Li BQ, Tong ZH, Li WQ

880 Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis
Ling FM, Lu FN, Wang SN, Zhu LR

REVIEW

893 Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease
Rong JM, Luo J, Huang Q, Miao YL

901 Role of glutathione in ferroptosis of tumor cells
Yang FJ, Tan N, Zhang TY, Cheng Tan

CLINICAL PRACTICE

908 Application of whole-closed-loop nursing model of "integration of medical and nursing care-quaternary linkage" in decompensated patients with hepatitis B liver cirrhosis
Xia CX, Li XX, Zheng Y, Wu CD

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 15 August 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xin-Yu Zhu, Supervisor of Postgraduate, Professor, Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Shanxi Medical University, No. 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. zxy6608056@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 8, 2021

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 880-892

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.880

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析

凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如

凌方梅, 朱良如, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

陆斐楠, 缔脉生物医药科技(上海)有限公司 上海市 201210

王胜难, 上海市普陀区疾病预防控制中心 上海市 200333

凌方梅, 博士研究生, 主要从事消化系统疾病研究.

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2018YFC0114604; 国家自然科学基金, NO. 81873558.

作者贡献分布: 此课题由凌方梅与朱良如设计; 文献检索与筛选由陆斐楠与王胜难完成; 质量评价由王胜难与朱良如完成; 资料提取由陆斐楠完成; 统计分析由凌方梅与陆斐楠完成; 论文写作由凌方梅与王胜难完成; 论文修改定稿由朱良如完成.

通讯作者: 朱良如, 主任医师, 博士, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附协和医院消化内科.
zhuliangru@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-04-14
修回日期: 2021-05-03
接受日期: 2021-05-24
在线出版日期: 2021-08-08

Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis

Fang-Mei Ling, Fei-Nan Lu, Sheng-Nan Wang, Liang-Ru Zhu

Fang-Mei Ling, Liang-Ru Zhu, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Fei-Nan Lu, dMed Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201210, China

Sheng-Nan Wang, Department of Prevention and Control of Chronic Infectious Diseases, Shanghai Putuo District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200333, China

Supported by: National Key Research and Development Program of China, No. 2018YFC0114604; National Natural Science Foundation of China, No. 81873558.

Corresponding author: Liang-Ru Zhu, PhD, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhuliangru@hust.edu.cn

Received: 2021-04-14
Revised: 2021-05-03
Accepted: 2021-05-24
Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

In recent years, the incidence of ulcerative colitis has increased rapidly in China, and the efficacy and safety of Etiasa in treating mild-to-moderate ulcerative colitis require high quality scientific evidence for evaluation. Thus, a more rigorous evidence-based study is needed.

AIM

To systematically evaluate the efficacy and safety of Etiasa (mesalazine sustained-release granules) in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis (UC) in Chinese adults.

METHODS

An electronic search was performed using the Chinese databases including SinoMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang Data, and the English databases including Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for the published RCT literature on the efficacy and safety of Etiasa in the treatment of Chinese adults diagnosed with mild-to-moderate UC. Meta-analysis was carried out by using R and Stata/SE 8.0 statistical software. Egger's regression symmetry test evaluation (statistical significance criterion was 0.1) was used to assess publication bias. Sensitivity

analysis was carried out to explore the influence of baseline severity and literature quality on end-point indexes.

RESULTS

A total of 828 articles were retrieved from six databases. Of these, 9 studies were eventually included for efficacy analysis, and 24 for safety analysis. The results showed that the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (risk difference [RD] = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, P < 0.0001). The remission rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, P < 0.00001). Excluding the literature with the largest difference in total effective rate, the difference in total effective rate in the remaining literature was not significantly heterogeneous, and Meta-analysis results still showed that the total effective rate of the Etiasa group was significantly better than that of the control group (RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, P < 0.0001). In the subgroups of Jadad scores of 3 and 2 (without blind score), the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (Jadad score = 2: RD = 0.19, 95% CI: 0.10-0.28, P < 0.0001; Jadad score = 3: Rd = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, P < 0.0001). In the six articles containing only mild-to-moderate UC, the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, P < 0.0001). Among the 6 RCTs of Etiasa and SASP, the incidence of various adverse events (> 1%) in the Etiasa group were: Nausea, 0.43%; rash, 0.87%; and unclassified gastrointestinal reactions, 2.6%, which were significantly lower than those of the control group (3.88%, 3.88%, and 8.74%, respectively).

CONCLUSION

Etiasa is more effective than sulfasalazine in the treatment of mild-to-moderate UC in Chinese adult patients, and the incidence of adverse events of Etiasa is lower than that of sulfasalazine.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Etiasa; Efficacy; Meta-analysis

Citation: Ling FM, Lu FN, Wang SN, Zhu LR. Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 880-892

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/880.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.880

摘要

背景

近年来, 我国溃疡性结肠炎病例数迅猛增加, 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性需要高质量的科学证据进行评估, 既往的Meta分析存在一定缺陷, 需采用更加严格的循证医学方法进行分析.

目的

系统性地分析评价艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性.

方法

检索中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据资源系统、Medline, Embase和The Cochrane Central Register of Controlled Trials数据库, 检索公开发表的艾迪莎治疗中国成人诊断为轻中度UC有效性及安全性的RCT文献. 采用R和Stata/SE 8.0统计软件进行Meta分析. 使用Egger’s回归对称性检验评价(统计显著性标准为0.1)评估研究的发表偏倚. 同时进行敏感性分析探讨基线病情严重程度和文献质量对终点指标的影响.

结果

本次研究自六个数据库中共检索出828篇文献, 最终纳入用于有效性分析的文献9篇, 用于安全性分析的文献24篇. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组柳氮磺吡啶组, 其差异具有统计学意义(risk difference, RD), (RD = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, P <0.0001). 艾迪莎组的缓解率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.20, 95%CI: 0.12- 0.27, P< 0.0001). 剔除总有效率差值最大的文献, 剩余文献关于总有效率的差值的异质性不显著, 且Meta分析结果依旧显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, P<0.0001). 在Jadad评分3分或2分(不含盲态评分)的亚组中, 艾迪莎组的总有效率仍明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(Jadad = 2分: RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, P<0.0001; Jadad = 3分: RD = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, P<0.0001). 对于只包含轻中度UC患者的6篇文献, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, P< 0.0001). 6项艾迪莎与SASP的RCT中, 艾迪莎组发生率>1%的不良反应有恶心(0.43%)、皮疹(0.87%)和未具体分类的胃肠道反应(2.6%), 明显低于对照组的发生率(3.88%、3.88%和8.74%).

结论

Meta分析显示, 艾迪莎在中国成人患者中, 治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性优于柳氮磺吡啶, 同时不良反应发生率亦明显低于柳氮磺吡啶.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 艾迪莎; 有效性; Meta分析

核心提要: 近年来, 我国溃疡性结肠炎病例数迅猛增加, 相对于柳氮磺吡啶, 艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人患者轻中度溃疡性结肠炎更有效且安全, 研究结果可靠, 为进一步优化治疗方案提供了系统的评价依据.

文献来源: 凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如. 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 880-892

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/880.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.880

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 最常发生于青壮年期[1-3], 发病高峰年龄为20-49岁[4], 男性略多于女性[5]. UC主要临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状, 病程多在4-6 wk以上, 也可伴有肠外的组织器官的异常表现及并发症[6]. 严重影响患者的日常生活与工作, 甚至造成一定心理疾患(如: 抑郁症与焦虑症)[7]. 同时, UC也是结直肠癌的癌前病变之一[8].

近些年亚洲UC发病率呈明显上升趋势[9]. 台湾2010年UC的患病率与2000年相比增加了5倍多(从2000年患病率为1.436/10万男性和0.891/10万女性增长到2010年7.610/10万男性和4.77/10万女性)[3]. 随着人们生活水平的提高以及环境因素、饮食结构的改变, 近20年来, UC病例数在内地同样迅猛增加[10], UC的治疗需求也日益引起关注.

UC的治疗方案的制定依据病情轻重和病变部位而异[1,11]. 轻中度的UC治疗以氨基水杨酸制剂为主要药物, 包括柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)与美沙拉嗪, 即5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA). “艾迪莎”是爱的发制药公司生产的美沙拉嗪缓释颗粒的商品名, 按照我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断与治疗的共识意见[1-3], 用于治疗轻中度UC, 并积累了一些评估其有效性及安全性的临床研究证据, 但是这些研究普遍样本量较小, 设计尚欠严谨, 需要有高质量的研究进行分析. 基于高质量的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT)的Meta分析是最高级别的循证医学证据之一[12]. 虽然2017年崔冠敏等曾发表过艾迪莎治疗轻中度UC的有效性和安全性的Meta分析[13], 但是存在研究文献质量较低和异质性分析不详尽等缺陷. 因此, 本次Meta分析将用严格的循证医学方法, 系统性分析评价艾迪莎治疗中国成人轻、中度UC的有效性及安全性.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索策略: 本次Meta分析基于PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)声明, 检索的中文数据库包括中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)和万方数据资源系统, 英文数据库包括Medline, Embase和the Cochrane Central Register of Controlled Trials. 检索的中文关键词为: (艾迪沙OR艾迪莎OR美沙拉嗪缓释OR美沙拉秦缓释)AND溃疡AND(结肠炎OR结直肠炎), 英文关键词为Etiasa. 在以上6个文献数据库同时进行了主题词检索.

1.1.2 纳入和排除标准: 文献纳入标准: (1)研究对象: 年龄≥18岁的成年人, 国籍为中国, 性别和民族不限; (2)研究设计: 公开发表的艾迪莎治疗成人诊断为轻中度UC有效性及安全性的RCT. 无论是否采用盲法; (3)诊断标准: 符合《2007对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》[2]或者《2012我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》[3]的标准; (4)干预措施: 试验组为艾迪莎单药治疗, 对照组为SASP或其他单药治疗; (5)结局指标: 有效性指标含有缓解率/或有效率, 且必须包含有艾迪莎单药治疗组(口服)的有效率或缓解率或安全性评估结果; (6)纳入语种限制: 中、英文.

文献排除标准: (1)非原始研究(如述评、综述、信等); (2)重复研究; (3)样本量≤5的研究; (4)单纯住院病人的研究文献.

1.2 方法 两位经过培训的医学文献筛选人员独立进行电子数据库检索以及资料提取, 包括第一作者、出版年份、研究设计、样本量、研究分组、研究对象基本特征(年龄、性别等)、终点指标结果(优先保留经过多变量回归分析校正后的结果)等. 而后对全部检索结果中的题目和摘要进行初筛, 以最宽泛的标准对所有可能的相关文献进一步查看全文, 最终按照纳入标准纳入文献进入Meta分析. 若筛选过程中两位筛选人员对某文献讨论后仍旧无法确定是否入选, 则由第三位筛选员裁定. 入选研究存在的偏倚同样由两位文献筛选人员基于Jadad评分独立进行评估. 数据提取和质量评估过程中如存在两位文献筛选人员无法达成一致之处, 则由第三位人员裁定.

1.3 统计分析 本研究的统计分析基于有效性及安全性数据集, 数据集定义如下: (1)有效性数据集: 包括艾迪莎作为单药用于对照组或试验组, 且艾迪莎不作为联合用药的基础药物同时用于对照组和试验组的研究; (2)安全性数据集: 包括艾迪莎作为单药用于对照组或试验组的研究.

有效性分析终点为总有效率以及缓解率.其定义符合《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007

表 1 有效性分析纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	总例数	基线严重程度	疗程(wk)	终点指标	艾迪莎组					对照组					
						男	女	年龄(均数±标准差)	病程(年)	单日用药剂量(g)	用药	男	女	年龄(均数±标准差)	病程(年)	单日用药剂量(g)
耿福云[14]	2011	80	NA	4	总有效率; 缓解率	21	19	43.8±4.27	5.3	3	SASP	22	18	44.1±4.6	5.8	3
谢天琼[15]	2010	180	轻中/重度	7	总有效率; 缓解率	51	39	44.4±4.3	5.7	4	SASP	49	41	44.0+4.45	5.3	4
刘彦琦等[16]	2009	68	轻中度	8	总有效率; 缓解率	20	16	43.6	3.6	3	SASP	13	19	42.8	4.1	2–4
王晓等[17]	2008	82	轻中/重度	4	总有效率; 缓解率	28	16	41.7±13.7	5	3	SASP	25	13	46.5±14.7	5	4
5–氨基水杨酸疗效观察协作组[18]	2002	116	轻中度	8	总有效率; 缓解率	40	16	未详述	NA	3–4	SASP	36	24	NA	NA	4–6
崔伟等[19]	2015	96	轻中度	8	总有效率	23	25	31.1±0.4	3.6	0.9	SASP	22	26	30.3±1.2	4.1	2–4
刘清等[20]	2014	64	轻中度	6	总有效率	18	14	39.8±10.4	>1	4	SASP	19	13	37.5±11.5	>1	2–4
关丽等[21]	2005	86	轻中度	8	总有效率	31	21	42.7	1.8	第一周3; 2–8周1.5	SASP	17	17	46.5	1.8	4
李宝才等[22]	2004	47	轻中度	4	总有效率	14	11	29	NA	4	SASP	13	9	33	NA	4

NA: 不适用; SASP: 柳氮磺吡啶.

年 济南)》[2]、《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年 广州)》[3]以及《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年 北京)》[1].

临床有效性评定分为缓解、有效和无效. 通过以下公式分别计算艾迪莎组和对照组的总有效率. 总有效率 = (缓解人数+有效人数)/治疗组总人数×100%; 若文献中临床评估总有效率分为治愈、显效、有效和无效, 则总有效率根据如下公式计算: 总有效率 = (治愈人数+显效人数+有效人数)/治疗组总人数×100%; 临床缓解率根据以下公式计算: 缓解率 = [缓解(治愈)人数]/治疗组总人数×100%. 采用总有效率的风险差(risk difference, RD)即艾迪莎组的总有效率减去对照药组的总有效率的差值作为有效性评价终点指标1, 采用缓解率的RD即艾迪莎组的缓解率减去对照药组的缓解率的差值作为终点指标.

统计学处理 对于每个有效性评价指标, 纳入文献的异质性检验的统计量为Q, 检验水准为$\alpha = 0.1$, 另一个异质性评价指标为$I^2 = \max(0,1-df/Q)\times 100\%$. 对于每个有效性评价指标, 如果该有效性评价指标的异质性检验Q的$P\geqslant 0.10$且$I^2<50\%$, 则可以假定性推断: 对该有效性评价指标而言, 所纳入的文献无明显的异质性, 此时采用固定效应模型进行Meta分析, 反之则采用随机效应模型. 为了保证结果的稳健性和可靠性, 剔除两组有效性差异特别大的文献后进行敏感性分析. 本研究的统计软件为R和Stata/SE 8.0, 终点评价指标以双侧$P<0.05$为统计显著性的标准. 使用漏斗图以及Egger's检验评估发表偏倚, 检验水准为0.10.

2 结果

2.1 文献检索结果 本次文献检索共从6个数据库获得了828篇文献, 剔重399篇, 剩余429篇按照筛选标准剔除了376篇(具体过程见图1). 在剩余的53篇文献中按照有效性、安全性分析的要求再个别剔除其余的文献. 对于有效性分析, 由于需要可计算的有效性指标, 因此排除有效性终点定义不清、无可计算有效率的有效性指标的研究.由于如无对照组则无法进行相对的比较, 排除了艾迪莎为单药治疗组、对照组为联合治疗的RCT. 对于安全性分析, 无安全性汇总数据或无安全性信息的文献被剔除. 最终纳入用于有效性分析的文献9篇, 用于安全性分析的文献24篇.

2.2 纳入研究的基本特征 有效性分析共纳入9项2002-2015年之间的RCT, 全部在中国进行(表1).研究持续时间为4-8 wk, 所有研究的终点指标均为总有效率, 其中有5项研究可另外通过计算得到缓解率. 共纳入819例UC患者(男/女: 462/357), 其中艾迪莎组423例(男/女: 246/177), 对照组396例(男/女: 216/180), 艾迪莎组平均年龄为29岁-44.4岁, SASP组平均年龄30.3岁-46.5岁.

表 2　安全性分析纳入文献的基本特征

作者	发表年份	总例数	基线严重程度	疗程(wk)	艾迪莎组				对照组(SASP)			
					例数	年龄	病程(年)	剂量(g)	例数	年龄	病程(年)	剂量(g)
刘君君等[23]	2018	36	NA	4	18	43.5	NA	4				
谭悦等[24]	2018	100	NA		50	两组41.8±1.9	NA	NA				
林冠凯等[25]	2017	60	轻中度	8	30	32.80±8.649	1.7	4				
钟楠等[26]	2017	71	轻中度	4–6	35	46.24±11.15	0.7	4				
赵敏等[27]	2016	82	轻中度	4–6	40	43.2±13.3	0.7	4				
曹俊[28]	2016	90	轻中度	4	45	42.8±5.2	1.8	4				
王娟[29]	2016	76	NA	4	38	两组37.5±7.45	3.2	4	38	两组37.5±7.45	3.2	4
崔伟等[19]	2015	96	轻中度	8	48	31.1±0.4	3.6	0.9	48	30.3±1.2	4.1	2–4
安超[30]	2015	76	轻中度	1	38	两组42. 80±10. 24	4.2	4				
刘清等[20]	2014	64	轻中度	6	32	39.8 ± 10.4	>1	4	32	37.5 ± 11.5	>1	2–4
朱伟青[31]	2013	108	NA	8	54	39.1 ±8.5	7.7	3				
孙贵张[32]	2012	38	轻中度	8	18	NA	11.2	4				
王晓辉等[33]	2012	78	轻中度	8	38	37.4±1.1	8.8	3				
谭悦等[34]	2012	120	轻中度	4	60	NA	NA	4.5				
师永盛等[35]	2011	60	轻中度	8	30	46.80±10.99	2.5	4				
杜文武等[36]	2011	90	轻中重度	2.5	45	48.2±4.38	5.3	NA				
谢天琼[15]	2010	180	轻中重度	7	90	44.4±4.3	5.7	4				
刘彦琦等[16]	2009	68	轻中度	8	36	43.6	3.6	3	32	42.8	4.1	2–4
陈爱珠[37]	2009	79	轻中度	8	40	38.3l±11.8	7.2	3				
王晓等[17]	2008	82	轻中重度	4					38	46.5±14.7	5	4
雒燕[38]	2008	67	轻中度	8	28	42.5	5.7	1.5–3				
关丽等[21]	2005	86	轻中度	8	52	42.7	1.8	第一周3; 2–8周1.5	34	46.5	1.8	4
李宝才等[22]	2004	47	轻中度	4	25	29	NA	4	22	33	NA	4
5–氨基水杨酸疗效观察协作组[18]	2002	116	轻中度	8	56	NA	NA	3–4				

SASP: 柳氮磺吡啶; NA: 不适用; 两组: 两个治疗组一起汇报.

安全性分析共纳入在2002-2018年之间的24项RCT研究, 全部在中国进行(表2). 研究分别持续了1-8 wk. 在24项RCT中: 6篇描述了艾迪莎与SASP的不良事件(adverse Event, AE)、1篇仅描述了SASP的AE(未具体描述艾迪莎患者的AE)、17篇描述了可用于艾迪莎AE的信息. 因此, 将23个研究的数据用于艾迪莎组AE汇总, 共纳入946例患者. 7项研究用于SASP AE汇总, 共纳入244例患者. 大多数研究(20/24)的患者在基线具有轻度或中度UC, 其余研究(4/24)未描述患者疾病的严重度.

2.3 纳入研究的质量评估　为了评估偏倚的风险, 对9篇纳入有效性分析的研究进行了Jadad评分. Jadad评分是评估临床试验的方法学质量的独立标准[39], 评估条目包括: 随机方法描述、盲态描述以及研究数据是否完整.

有效性分析纳入文献的Jadad评分结果见表3. 5篇文献为3分, 4篇文献为2分. 此Meta分析不考虑盲态描述的结果, 因此, 分数≥2的研究均纳入了分析. 此外, 也对评分为2分和3分的研究的有效性分别进行了敏感性分析.

2.4 艾迪莎有效性的Meta分析结果

2.4.1 总有效率: 纳入的9篇文献中, 疗程分别为8 wk(4/9)、7 wk(1/9)、6 wk(1/9)和4 wk(3/9). 艾迪莎组的给药剂量基本在3 g/d, 最大为4 g/d, 最小为0.9 g/d; 对照组给药剂量基本在2 g-4 g/d. 仅有1篇文献提到病例发病部位(左半结肠炎53例, 全结肠炎37例), 但艾迪莎组与对照组病情无显著性差异.各研究之间异质性显著(I^2 = 57.2%, P = 0.017), 因而通过随机效应模型进行Meta分析. 结果显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 有统计学意义(RD = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, P <0.0001)(图2).

2.4.2 总缓解率: 纳入的9篇有效性分析的文献中, 有5篇文献提供了缓解或治愈人数. 这5篇研究之间异质性不显著(I^2 = 0.0%, P = 0.515), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的缓解率明显优

表 3　有效性分析纳入文献的Jadad评分

作者	发表年份	Jadad score			
		随机方法描述(最多2分)	盲态描述(最多2分)	随访(最多1分)	总分数
崔伟等[19]	2015	2	0	1	3
刘清等[20]	2014	1	0	1	2
耿福云[14]	2011	2	0	1	3
谢天琼[15]	2010	2	0	1	3
刘彦琦等[16]	2009	1	0	1	2
王晓等[17]	2008	1	0	1	2
关丽等[21]	2005	2	0	1	3
李宝才等[22]	2004	1	0	1	2
5-氨基水杨酸疗效观察协作组[18]	2002	2	0	1	3

表 4　艾迪莎及对照组的不良事件汇总

不良事件	艾迪莎组			对照组(SASP)		
	例数	总例数	发生率	例数	总例数	发生率
恶心	23	946	2.4%	8	244	3.3%
胃肠道反应[a]	17	946	1.8%	23	244	9.4%
腹胀	17	946	1.8%	0	244	0.0%
皮疹	14	946	1.5%	10	244	4.1%
肝功能异常	9	946	1.0%	0	244	0.0%
头痛	7	946	0.7%	4	244	1.6%
白细胞减少	6	946	0.6%	10	244	4.1%
腹泻	6	946	0.6%	0	244	0.0%
食欲下降	6	946	0.6%	0	244	0.0%
便秘	4	946	0.4%	0	244	0.0%
头晕	3	946	0.3%	2	244	0.8%
上腹不适	2	946	0.2%	0	244	0.0%
口干	1	946	0.1%	0	244	0.0%
腹痛	1	946	0.1%	4	244	1.6%

按照AE在艾迪莎组的发生率降序排列. SASP:柳氮磺吡啶; AE: 不良事件; a: 文献中未具体分类的反应.

表 5　艾迪莎组发生率>1%的不良事件与SASP的RCT中的不良事件汇总

不良反应	艾迪莎组			对照组(SASP)		
	例数	总数	发生率	例数	总数	发生率
恶心	1	231	0.43%	8	206	3.88%
皮疹	2	231	0.87%	8	206	3.88%
胃肠道反应	6	231	2.60%	18	206	8.74%

SASP: 柳氮磺吡啶; RCT: 随机对照研究.

于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, P<0.0001)(图3).

2.4.3 敏感性分析: 用敏感性分析评估在不同亚组中有效性受到的影响.敏感性分析剔除了艾迪莎与对照组有效性差异最大(有利于艾迪莎组)的文献(关丽等, 2005), 得出更为保守的有效性终点估计. 美沙拉嗪被指南推荐用于轻中度UC患者[1-3], 因此只对轻中度UC患者的研究进行敏感性分析. 此外, 基于以上使用

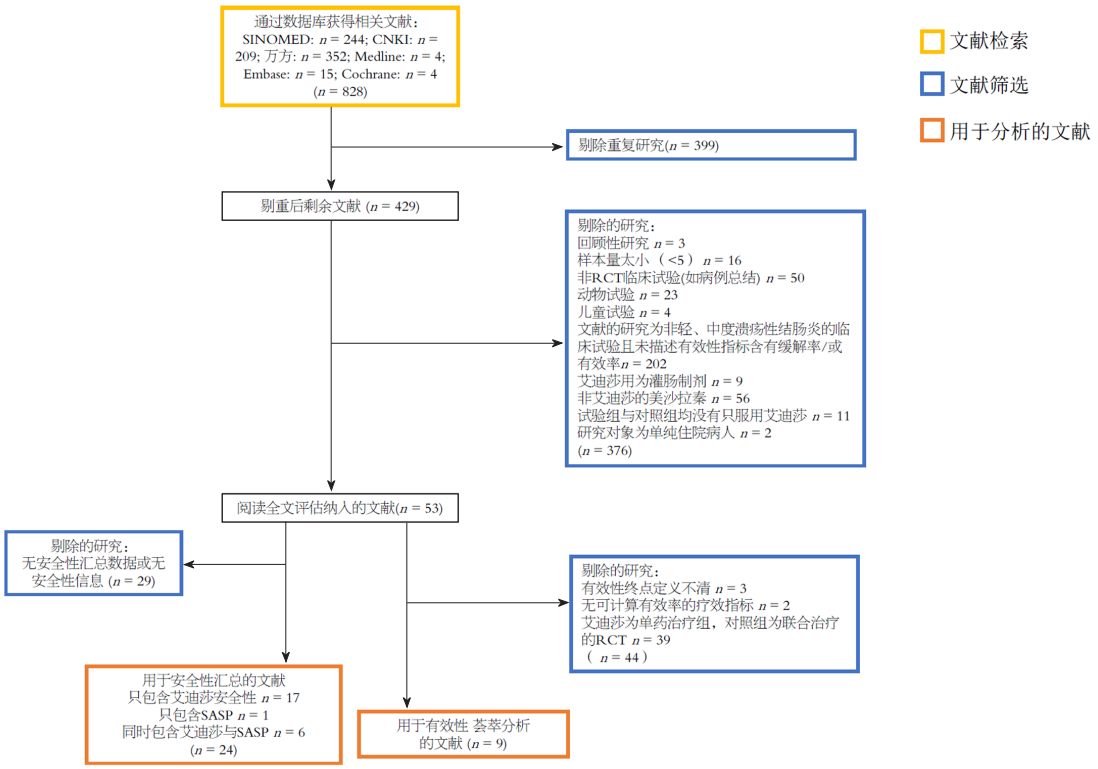


图 1　Meta分析文献筛选流程及结果.

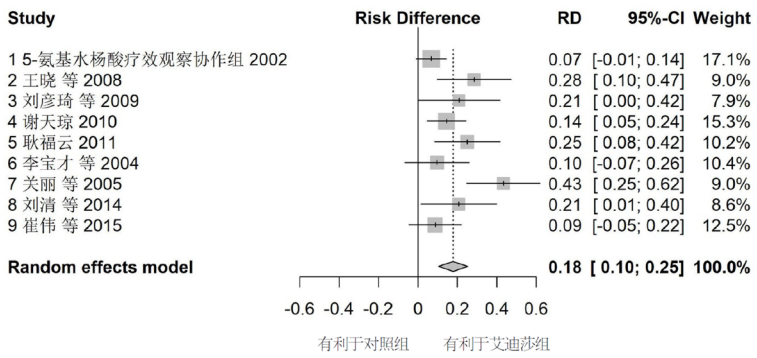


图 2　通过随机效应模型进行Meta分析的总有效率.

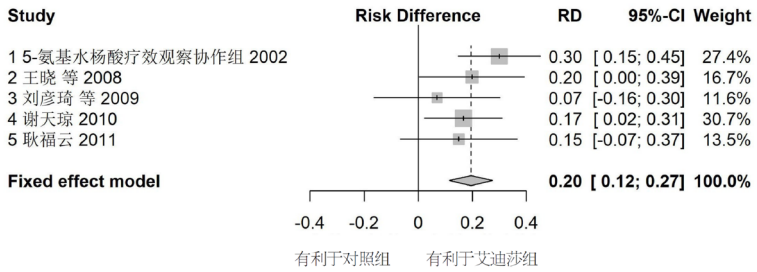


图 3　通过固定效应模型进行Meta分析的缓解率.

Jadad评分对RCT的评价进行敏感性分析, 以确定研究的质量是否影响艾迪莎的有效性判断.

为了达到一个更保守的分析结果, 剔除总有效率差值最大的关丽等的文献后, 剩余8篇文献之间异质性不显著(I^2 = 22.4%, P = 0.251), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, P<0.0001)(图4).

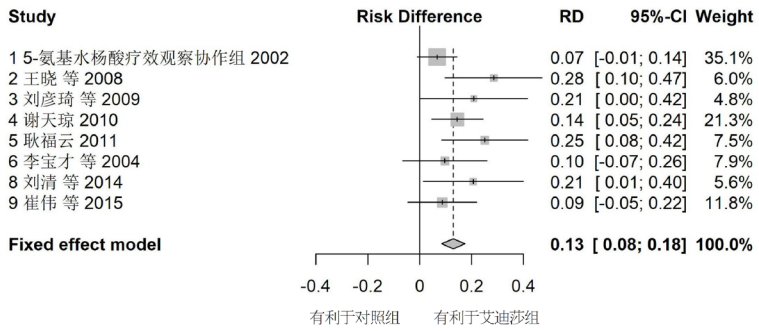


图 4　通过固定效应模型进行Meta分析的总有效率.

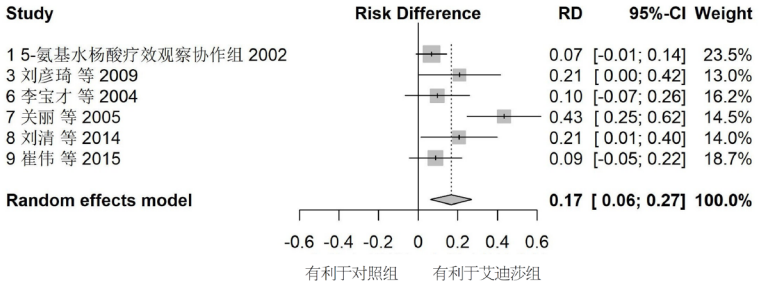


图 5　轻中度溃疡性结肠炎患者的敏感性分析.

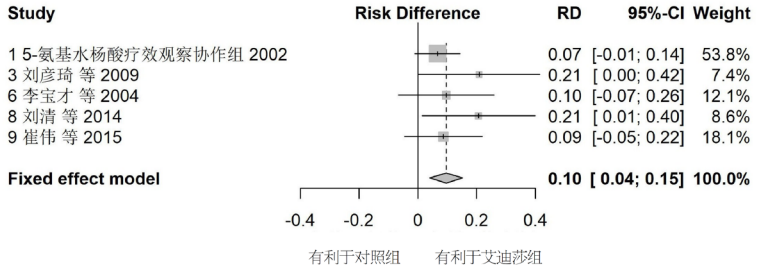


图 6　剔除总有效率差值最大文献后的轻中度UC患者的敏感性分析.

纳入有效性分析的9篇文献中, 6篇文献的患者在基线时UC的严重程度为轻中度, 2篇文献为轻中重度, 还有1篇未描述基线严重程度. 对前6篇文献进行敏感性分析. 纳入的6篇文献之间异质性显著(I^2 = 65.5%, P = 0.013), 因而通过随机效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, P<0.0001)(图5).

纳入的文献中, 关丽等的文献总有效率差值大于其余文献, 因而进一步剔除得到更保守的总有效率差值估计. 剩余的5篇文献之间异质性不显著(I^2 = 0.0%, P = 0.564), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.10, 95%CI: 0.04-0.15, P = 0.0008)(图6).

将文献按照Jadad评分的不同, 在各分数级别分别对各有效性评估指标进行敏感性分析. 9篇文献中, 5篇文献评为3分, 4篇为2分. Jadad评分为3分的5篇文献中, 各研究之间异质性显著(I^2 = 73.8%, P = 0.004), 采用随机效应模型, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.18, 95%CI: 0.07-0.28, P = 0.001)(图7).

Jadad评分为2分的4篇文献中, 各研究之间异质性不显著(I^2 = 0.0%, P = 0.509), 采用固定效应模型, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, P<0.0001)(图8).

因Jadad评分3分的文献有一篇导致了各研究之间异质性显著, 因此剔除总有效率差值最大的关丽等的文献后再进行敏感性分析. Jadad评分3分与2分的各研究之间异质性均不显著(Jadad评分 = 2分: I^2 = 0.0%, P = 0.509; Jadad评分 = 3分: I^2 = 33.5%, P = 0.211), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, Jadad评分3

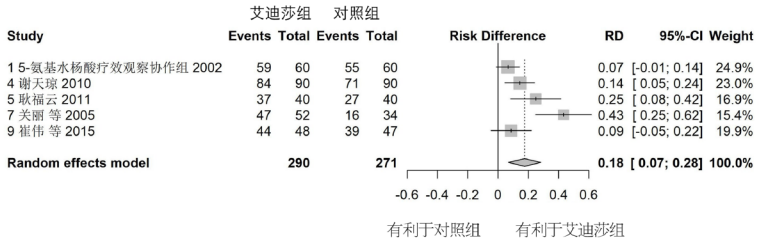


图 7 Jadad评分为3分的文献的敏感性分析.

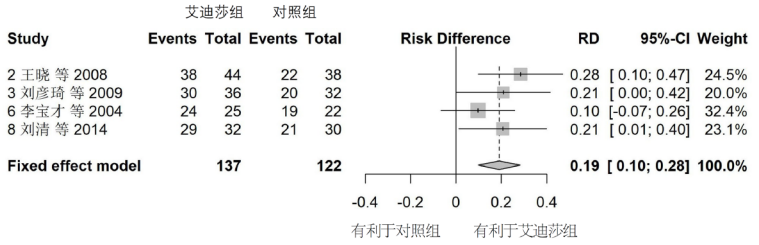


图 8 Jadad评分为2分的文献的敏感性分析.

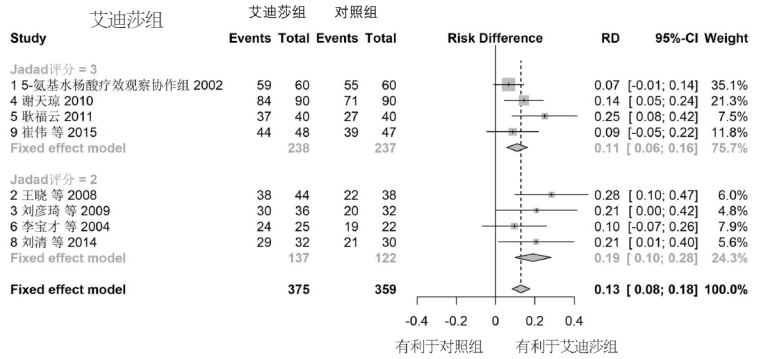


图 9 剔除总有效率差值最大文献, 再进行Jadad评分3分与2分的文献的敏感性分析.

分与2分的研究中, 艾迪莎组的总有效率均明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(Jadad = 2分: RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, P<0.0001; Jadad = 3分: RD = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, P<0.0001)(图9).

综上所述, 艾迪莎的总有效率与缓解率高于其对照组. 同时在针对病情为轻中度的UC患者中, 以Jadad评分不同的文献的敏感性分析中, 均显示艾迪莎组的总有效率高于对照组.

2.5 艾迪莎与对照组的安全性汇总结果 不良事件(AE)汇总如下(表4). 在纳入的23篇文献中, 总共有946名患者接受了艾迪莎治疗. 其中艾迪莎组发生率>1%的AE有恶心、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹.

文献中肝功能异常出现在3篇艾迪莎与美沙拉嗪栓剂或者与中药灌肠联合治疗的文献中(林冠凯等、赵敏等和钟楠等的文献). 在文献中艾迪莎组肝功能异常的发生率为0.9%, 仅有一篇(林冠凯等的文献)报道在艾迪莎组出现1例肝功能异常的AE, 经过对症治疗后转氨酶恢复正常, 其他肝功能异常AE未提供详细信息.

6项艾迪莎与SASP的RCT中, 艾迪莎组发生率>1%的AE有恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应(表5). 这3种AE在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 分别为0.43%、0.87%和2.6%, 而对照组的发生率分别为3.88%、3.88%和8.74%.

综上所述, 纳入安全性分析的研究中, 艾迪莎常见的AE主要在胃肠道, 如恶心、胃肠道反应和腹胀等, 其他观察到的AE还涉及肝功能异常. 发生率>1%的AE为恶心、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹. 艾迪莎与SASP的随机对照试验中的AE, 艾迪莎组恶心、未具体分类的胃肠道反应、皮疹的发生率均低于对照组.

2.6 发表偏倚分析

2.6.1 总有效率: 对纳入有效性分析的9篇文献进行了发表偏倚分析. 根据Egger's检验(t = 1.88, P = 0.024)和

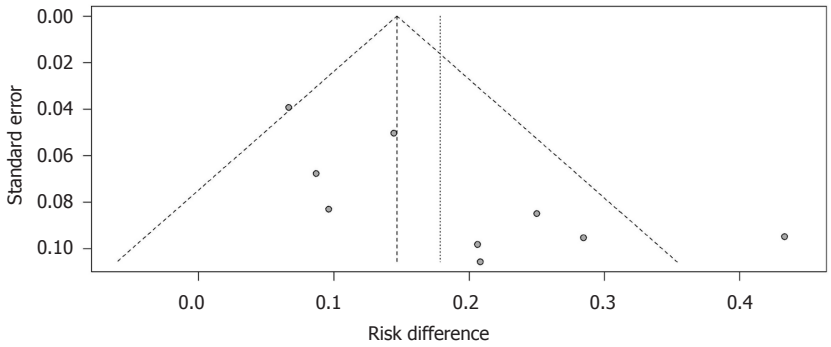


图 10　总有效率差值文献的发表偏倚分析.

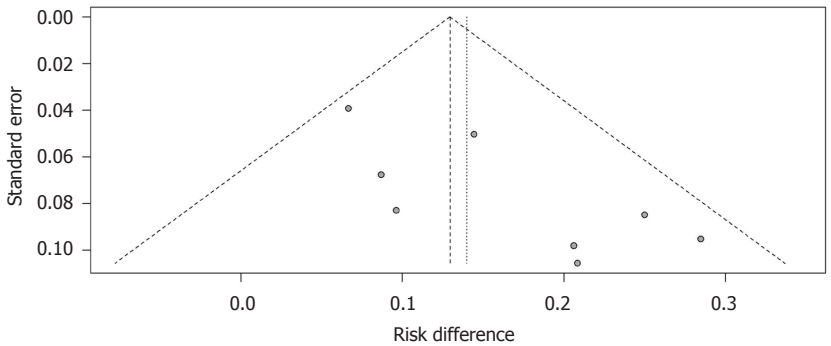


图 11　剔除总有效率差值最大文献的发表偏倚分析.

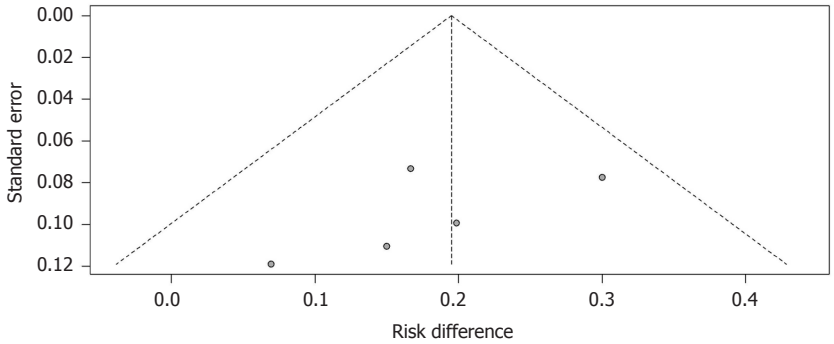


图 12　缓解率文献的发表偏倚分析.

漏斗图, 显示有一定的发表偏倚(图10).

因9篇文献里关丽等的文献的有效率差值较大, 因此剔除了此文献做了敏感性分析, 对应此敏感性分析, 剔除关丽等的文献后, 对8篇文献进行发表偏倚分析. 根据Egger's检验(t = 2.90, P = 0.027)和漏斗图, 显示有一定的发表偏倚(图11).

2.6.2 缓解率为评估终点: 纳入有效性分析的9篇文献中, 5篇文献进行了缓解率分析, 对应此分析纳入的5篇文献进行发表偏倚分析. 根据Egger's 检验(t = -1.299, P = 0.285)和漏斗图, 没有明显的发表偏倚(图12).

综上所述, Egger's检验显示, 9篇用于有效性分析的研究中, 存在发表偏倚而且是显著的. 即使把有效率差值最大的文献剔除后, 发表偏倚仍然是显著的. 在用于缓解率分析的5篇研究中, 发表偏倚是不显著的.

3 讨论

IBD是一类多种病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症, UC和CD是其主要疾病类型. SASP与美沙拉嗪均为一线治疗药物, 通过在结肠释放美沙拉嗪发挥抗炎功效. 但SASP不良事件(adverse event, AE)远较其他美沙拉嗪制剂多见[1], 其不良反应多由磺胺吡啶引发. 爱的发制药公司开发的艾迪莎是在中国唯一批准上市的美沙拉嗪缓释颗粒, 由于不含磺胺成分, 故其不良反应较SASP少, 且在临床被推荐用于SASP不能耐受的患者.

本Meta研究评价了艾迪莎治疗中国轻中度UC患者的有效性和安全性. 基于UC的RCT文献检索策略和检索词初筛获取429篇文献, 经过筛选最终9篇文献纳入有效性评价, 24篇纳入安全性评价. 有效性分析研究的主要终点指标为总有效率, 次要终点指标为缓解率.

有效性分析结果显示, 艾迪莎组的总有效率和缓解率明显优于对照组(SASP). 纳入的9篇文献中, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组柳氮磺吡啶组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, P<0.0001). 敏感性分析中剔除有效率RD最大的文献后, 依旧显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组(SASP), 其差异具有统计学意义(RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, P<0.0001). 艾迪莎组的总体缓解率亦明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, P<0.0001).

纳入有效性分析集的9篇文献中, 有3篇文献虽在总体有效率对比上未显示统计学差异, 但艾迪莎组的缓解率显著优于对照组, 显示出一定的有效性趋势. 分析可能的原因是(1)两组间有效率差值较小(分别为0.07、0.1及0.09); (2)入选患者相对病情较轻, 本研究中在剔除重度UC人群进行进一步分析, 显示对于只包含轻中度UC患者的6篇文献, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, P<0.0001)且差异小于未剔除时, 说明基础病情较轻会减小有效率差异; (3)有效性的评价相对主观, 而缓解率相对客观. 除此以外, 样本量相对较小, 会导致均数点估计变异增大、试验的总体把握度降低.

纳入的9篇有效性分析文献中, 显示总有效率差异有一定的发表偏倚, 剔除有效率RD最大的文献后依然显示有发表偏倚. 但以缓解率差异为有效性分析终点的5篇文献中, 发表偏倚不显著. 总有效率发表偏倚较缓解率发表偏倚显著, 考虑原因为总有效率的结果, 无论是从观察到的临床表现变化还是肠镜结果的判评, 均存在不同人为主观判断不一致的可能性, 即总有效率的可重复性没有缓解率的可重复性好. 因此, 以缓解率为终点的有效性分析排除了偏倚因素的影响, 保证了分析结果的可靠性.

为了更全面描述艾迪莎的安全性特征, 除了纳入艾迪莎与SASP对照的 RCT以外, 还纳入了单一评价艾迪莎或SASP安全性的RCT. 艾迪莎安全性可评价患者中发生率>1%的AE有恶心(2.4%, 发生率最高)、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹. 6项艾迪莎与SASP对照的RCT中, 在艾迪莎组发生率>1%的AE, 即恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应, 在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 显示艾迪莎安全性优于SASP. 从药物机理和代谢来看, SASP的不良反应多由血清磺胺吡啶引发, 发生率较高的不良反应包括过敏或消化道反应. 艾迪莎由于不含磺胺成分, 为缓释颗粒剂型[40], 其大小为普通颗粒的1/2甚至1/3, 可更广泛地分布于肠管, 同时可以在肠道中缓慢释放, 持续达到有效作用浓度, 延长作用时间, 避免局部过高的浓度, 降低药物在上消化道的吸收, 故其不良反应较SASP少, 与此Meta分析结论一致.入选研究的艾迪莎剂量在0.9-4 g/d, 大多为3-4 g/d, 基本在中国说明书推荐的UC急性期(4 g/d)和缓解期(1.5 g/d)的剂量范围内, 目前艾迪莎的临床使用剂量多见为固定剂量, 并没有严格根据评分区分急性期和缓解期的不同剂量. 尚需大样本的长期随访研究来证明艾迪莎长期维持治疗的有效性和安全性.

本研究相对于既往发表文献, 有明显改进. 崔冠敏等[13]在2017年发表的分析结果显示艾迪莎口服治疗UC的有效性及安全性好, 然而崔冠敏等的研究跟本研究文献筛选是不同的, 纳入的研究跟艾迪莎的适应症不完全一致.本研究纳入有效性分析集的文献质量良好(Jadad评分2-3分, 不含盲态), 基于各层面敏感性分析, 此次Meta分析结果为稳定可靠的.与崔冠敏等比较, 此次Meta分析的优势在于: (1)崔冠敏等的Meta分析文献入选存在评价终点不一致以及评价终点与结论不一致的问题; 纳入的文献有的未提及是“随机研究”; 本次Meta分析经过严格设计避免了此类问题出现; (2)此次Meta文献筛选有清晰的流程图总结; (3)评估终点定义明确.同时加入了缓解率作为终点进行分析, 显示的结果更稳定可靠; (4)本Meta分析应用了敏感性分析, 得到的艾迪莎总有效率优于对照组的结论更可靠; (5)崔冠敏等的Meta分析中不良反应总结并没有区分AE和不良反应的概念, 且没有按AE的汇总表. 此次Meta分析旨在报告文献中发现的AE, 纳入了单组临床试验使用艾迪莎的文献, AE汇总更全面.

但本Meta分析还具有一定的局限性, 主要有2个方面: (1)对于安全性结果(如: 肝功能异常), 文献中无基线相关的基础性疾病病史描述、无相关实验室检查原始数据和相关评价指标, 并且缺少停药后肝功能转归的具体信息而且无随访信息等.因此, 很难评估肝功能异常的AE与艾迪莎的因果关系; (2)由于在期刊中发表的艾迪莎相关的文献符合RCT且质量较好的文献十分有限, 故未能全面分析艾迪莎对比其他药物治疗轻中度UC的有效性及安全性.

4 结论

本研究结果显示, 艾迪莎能有效治疗中国成人轻中度UC, 且优于SASP. 本研究应用Meta分析, 遵循严格的研究设计方法, 入选了RCT且数据可靠的文献, 进行规范化评估, 研究结果为稳定可靠的. 为国内IBD指南和共识

对轻中度患者的治疗推荐进一步提供了系统评价依据, 也为艾迪莎的临床应用提供了可靠的有效性和安全性的证据.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎是一种病因尚未明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 严重影响患者生活与工作, 随着在我国发病率的提升, 治疗需求日益引起关注.

实验动机

艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性需要高质量的科学证据进行评估, 既往的Meta分析存在一定缺陷, 需采用更加严格的循证医学方法进行分析.

实验目标

系统性地分析评价艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性.

实验方法

在国内外常用数据库中检索文献, 依据拟定文献纳入标准进行文献筛选, 最终对纳入文献进行异质性检验, 采用R和Stata/SE 8.0软件进行Meta分析.

实验结果

有效性分析结果显示, 艾迪莎组的总有效率和缓解率均明显优于对照组, 其差异具有统计学意义. 恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应等不良反应在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 显示艾迪莎安全性更好.

实验结论

艾迪莎能有效治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎, 有效性与安全性均优于柳氮磺吡啶.

展望前景

现有文献中缺乏基础性疾病病史描述、相关实验室检查原始数据和相关评价指标, 并且缺少停药后肝功能转归的具体信息, 很难评估肝功能异常的不良反应与艾迪莎的因果关系. 尚需大样本的长期随访研究来证明艾迪莎长期维持治疗的有效性和安全性.

5 参考文献

1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年•北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.nk2018090106]

2 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组, 欧阳钦, 胡品津, 钱家鸣, 郑家驹, 胡仁伟. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年, 济南). 中华消化杂志 2007; 27: 545-550

3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.10.024]

4 Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jäghult S, Ashton K, Buckton S, Duncan J, Hartmann P, Ipenburg N, Moortgat L, Theeuwen R, Verwey M, Younge L, Sturm A, Bager P. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 760-776 [PMID: 29509882 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy020]

5 陆诗媛, 房静远. 溃疡性结肠炎癌变及其预防. 中华内科杂志 2018; 57: 302-305 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.016]

6 Choi CH, Moon W, Kim YS, Kim ES, Lee BI, Jung Y, Yoon YS, Lee H, Park DI, Han DS; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2017; 15: 7-37 [PMID: 28239313 DOI: 10.5217/ir.2017.15.1.7]

7 Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, Chuang CH, Hsu WH, Huang TY, Hsu TC, Lin CC, Lin HH, Lin JK, Lin WC, Ni YH, Shieh MJ, Shih IL, Shun CT, Tsang YM, Wang CY, Wang HY, Weng MT, Wu DC, Wu WC, Yen HH, Wong JM. Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res* 2017; 15: 266-284 [PMID: 28670225 DOI: 10.5217/ir.2017.15.3.266]

8 钱家鸣, 杨红. 中国炎症性肠病研究现状和展望. 中华炎性肠病杂志(中英文) 2017; 1: 2-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.002]

9 江学良, 王志奎, 秦成勇. 中国溃疡性结肠炎的研究现状与对策. 世界华人消化杂志 2000; 8: 610-613 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2000.06.002]

10 王玉芳, 欧阳钦, 胡仁伟, 温忠慧. 炎症性肠病流行病学研究进展. 胃肠病学 2013; 18: 48-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.01.012]

11 Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, Biancone L, Castiglione F, Comberlato M, Cottone M, Danese S, Daperno M, D'Incà R, Fries W, Kohn A, Orlando A, Papi C, Vecchi M, Ardizzone S; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 604-617 [PMID: 28254463 DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.161]

12 Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* 2016; 21: 125-127 [PMID: 27339128 DOI: 10.1136/ebmed-2016-110401]

13 崔冠敏, 景凯, 唐岩. 艾迪莎治疗溃疡性结肠炎疗效及安全性的Meta分析. 中国肛肠病杂志 2017; 37: 15-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2017.10.005]

14 耿福云. 5-ASA与SASP治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 中外医学研究 2011; 9: 52-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6805.2011.27.035]

15 谢天琼. 艾迪莎与柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎90例疗效比较. 中外医疗 2010; 29: 109-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2010.01.082]

16 刘彦琦, 张占军. 美沙拉嗪与SASP治疗溃疡性结肠炎的疗效对比观察. 内蒙古医学杂志 2009; 41: 309-312 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0951.2009.03.020]

17 王晓, 刘凡. 艾迪莎与柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的近期疗效比较. 中外医疗 2008; 27: 115-116 [DOI:10.3969/j.issn.1674-0742.2008.18.094]

18 氨基水杨酸疗效观察协作组. 5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎多中心临床观察. 中华消化杂志 2002; 22: 379-380 [DOI:10.3760/j.issn:0254-1432.2002.06.024]

19 崔伟, 胥海艳. 美沙拉嗪与柳氮磺吡啶治疗48例溃疡性结肠炎的疗效对比观察. 医学信息 2015; 33: 368-369 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.33.574]

20 刘清, 阳卫立, 罗永胜, 杨小玲, 林敬君. 美沙拉嗪与柳氮磺胺吡啶治疗轻中度左半结肠型溃疡性结肠炎的疗效对比观

察. 现代消化及介入诊疗 2014; 19: 238-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2014.04.008]
21 关丽, 米娜娃, 廖如奕. 美沙拉嗪颗粒剂治疗溃疡性结肠炎52例. 中国中西医结合消化杂志 2005; 5: 62-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2005.05.025]
22 李宝才, 傅岩利, 阎国斌, 何俊义. 艾迪莎治疗溃疡性结肠炎25例疗效观察. 沈阳部队医药 2004; 6: 444
23 刘君君, 吴际, 何瑞华, 李艳. 观察中西医联合疗法对溃疡性结肠炎的治疗效果. 中国实用医药 2018; 13: 127-129 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.16.074]
24 谭悦, 郑长清. 地衣芽孢杆菌联合美沙拉秦治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效观察. 现代药物与临床 2018; 33: 1695-1701 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.031]
25 林冠凯, 李保良, 费建平, 周燕, 张琪. "溃结宁"灌肠联合艾迪莎治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎30例临床研究. 江苏中医药 2017; 49: 43-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2017.04.016]
26 钟楠, 王维. 美沙拉嗪栓联合美沙拉嗪缓释颗粒治疗溃疡性直肠炎的临床疗效分析. 中国现代医生2017; 55: 99-102
27 赵敏, 桑畅野, 王振军, 许艳春. 艾迪莎联合美沙拉嗪栓治疗溃疡性直肠炎的疗效观察. 海南医学院学报 2016; 22: 1243-1245 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160407.005]
28 曹俊. 美沙拉嗪与双歧三联活菌联合治疗溃疡性结肠炎的疗效分析. 当代临床医刊 2016; 29: 1981-1982 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9559.2016.02.031]
29 王娟. 分析美沙拉嗪缓释颗粒治疗溃疡性肠炎的疗效. 临床医药文献电子杂志 2016; 3: 6468 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.20170323.010]
30 安超. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎患者临床观察. 中国民康医学 2015; 27: 53-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2015.19.031]
31 朱伟青. 整肠生联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察. 中国乡村医药 2013; 12: 24-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2013.12.013]
32 孙贵张. 微生态制剂联合美沙拉嗪治疗20例溃疡性结肠炎的临床观察. 上海医药 2013; 7: 25-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2013.07.010]
33 王晓辉, 崔立红, 浦江, 付山峰, 闫志辉. 美沙拉秦联合培菲康治疗轻中度溃疡性结肠炎的疗效分析. 解放军药学学报 2012; 28: 461-463 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2015.05.26]
34 谭悦, 杨俊, 郑长青. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效评价. 实用药物与临床 2012; 15: 344-346 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-0070.2012.06.010]
35 师永盛. 培菲康联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 山西医科大学消化内科学 2011 [DOI: 10.7666/d.d156488]
36 杜文武, 张亚峰. 中西医结合治疗溃疡性结肠直肠炎疗效观察. 西部中医药 2011; 24: 80-81 [DOI:10.3969/j.issn.1004-6852.2011.09.034]
37 陈爱珠. 艾迪沙联合培菲康治疗溃疡性结肠炎的临床效果观察. 中国初级卫生保健 2009; 23: 100-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-568X.2009.12.056]
38 雒燕. 美沙拉嗪联合益生菌制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效研究. 山东大学内科学(消化系病) 2008 [DOI: 10.7666/d.y1350116]
39 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
40 胡伏莲, 林庚金, 袁爱力, 谢鹏雁, 刘建湘, 袁耀宗, 胡运彪, 许国铭, 张小晋, 杨昭徐, 赵英恒, 杨见权, 周兰. 美沙拉嗪治疗炎症性肠病的疗效及安全性-全国多中心临床研究. 中国新药杂志 2001; 10: 201-204

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.