

中药补脾益肠丸辅助治疗溃疡性结肠炎的Meta分析

崔德军, 黄博, 安邦权, 黄国美

崔德军, 黄博, 黄国美, 贵州省人民医院消化内科 贵州省贵阳市 550002

安邦权, 贵州省人民医院检验科 贵州省贵阳市 550002
崔德军, 副主任医师, 博士, 主要从事炎症性肠病基础与临床的研究。

贵州省科学技术基金资助项目, No. 黔科合J字[2012]2233号
作者贡献分布: 此课题由崔德军与黄国美设计; 研究过程由崔德军、黄博及安邦权完成; 本论文写作由崔德军完成。

通讯作者: 黄国美, 主任医师, 550002, 贵州省贵阳市中山路83号, 贵州省人民医院消化内科。gzhuanggm@163.com

收稿日期: 2012-08-01 修回日期: 2012-08-27

接受日期: 2012-09-20 在线出版日期: 2012-10-08

Adjuvant therapy of ulcerative colitis with Bupi Yichang Pill: A meta-analysis

De-Jun Cui, Bo Huang, Bang-Quan An, Guo-Mei Huang

De-Jun Cui, Bo Huang, Guo-Mei Huang, Department of Gastroenterology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China
Bang-Quan An, Clinical Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Foundation of Guizhou Province, No. [2012]2233

Correspondence to: Guo-Mei Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. gzhuanggm@163.com

Received: 2012-08-01 Revised: 2012-08-27

Accepted: 2012-09-20 Published online: 2012-10-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of Bupi Yichang Pill in the therapy of ulcerative colitis (UC).

METHODS: Keyword and Mesh searches of Medline, EMBASE, the Cochrane Database, Science Citation Index, Full-text Database of Chinese Journals, the Database of Chinese Science Journals and Wanfang Database from the inception of each database to May 2012 were used to identify all available randomized controlled trials. Two independent reviewers assessed studies for inclusion and exclusion based on methodological quality criteria. Summary estimates of treatment effects and safety were produced with Review Manager 4.2.10, using relative risk (RR).

RESULTS: Six randomized controlled trials

comparing Bupi Yichang Pill with 5-aminosalicylic acid preparation qualified for the meta-analysis according to inclusion criteria. Total efficacy rate of Bupi Yichang Pill combined with aminosalicylic acid preparation was superior to aminosalicylic acid preparation alone (RR = 1.16; 95% CI: 1.07, 1.25; $P < 0.05$). Compared with the control group, patients adjunctively treated with Bupi Yichang Pill had lower recurrence rate or adverse event rate (RR = 0.26; 95% CI: 0.14, 0.48; $P < 0.05$ or RR = 0.24; 95% CI: 0.10, 0.58; $P < 0.05$).

CONCLUSION: Combined therapy with aminosalicylic acid preparation and Bupi Yichang Pill is superior to aminosalicylic acid preparation alone in the treatment of UC. Bupi Yichang Pill provides a new therapeutic option for patients with UC.

Key Words: Bupi Yichang Pill; Ulcerative colitis; Meta-analysis; Therapy

Cui DJ, Huang B, An BQ, Huang GM. Adjuvant therapy of ulcerative colitis with Bupi Yichang Pill: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(28): 2737-2741

摘要

目的: 评价补脾益肠丸治疗溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的疗效和安全性。

方法: 用关键词或主题词检索Medline数据库、EMBASE数据库、Cochrane图书馆、ISI数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库以获得相关随机对照试验, 检索时间从建库至2012-05。根据纳入和排除标准由两名研究者独立进行文献质量评价, 应用Review Manager 4.2.10统计软件分析疗效和安全性。效应量为相对危险度(relative risks, RR)。

结果: 根据纳入标准纳入6个比较补脾益肠丸与氨基水杨酸制剂的随机对照试验。补脾益肠丸联合氨基水杨酸制剂的中西医结合治疗组的疗效优于氨基水杨酸制剂组(RR = 1.16; 95%CI: 1.07-1.25; $P < 0.05$), 中西医结合治疗组

■背景资料

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性非特异性炎症性疾病, 为慢性腹泻的重要病因。其病因和发病机制不完全清楚。单纯西药治疗疗效不稳定, 常呈慢性迁延、反复发作过程。中医认为脾胃虚弱是UC复发之本, 中西医结合治疗UC可扬长避短、标本兼治。已有大量疗效显著的中西医结合治疗UC的文献报道。

■同行评议者

郑培永, 教授, 上海中医药大学脾胃病研究所, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科

■研发前沿

中药被大量用于UC治疗,积累了丰富经验。须采用系统评价方法获取强度最高的证据。中医对UC证型无统一标准,中药临床研究存在一些方法学上的缺陷,研究结果难以推广应用。

的复发率低于氨基水杨酸制剂组(RR = 0.26; 95%CI: 0.14-0.48; $P < 0.05$),中西医结合治疗组不良反应发生率低于氨基水杨酸制剂组(RR = 0.24; 95%CI: 0.10-0.58; $P < 0.05$)。

结论: 联用补脾益肠丸稍优于单独的氨基水杨酸制剂治疗。中药补脾益肠丸辅助治疗为UC治疗提供新的选择。

关键词: 补脾益肠丸; 溃疡性结肠炎; Meta分析; 治疗

崔德军, 黄博, 安邦权, 黄国美. 中药补脾益肠丸辅助治疗溃疡性结肠炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2012; 20(28): 2737-2741
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2737.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一类病因不明、病变主要累及大肠黏膜和黏膜下的炎症性疾病,病程常呈慢性迁延、反复发作过程,长期炎症可发生癌变,被世界卫生组织列为难治病之一。近来UC发病率显著增加^[1],已成为肠道的主要疾病及慢性腹泻的主要病因。目前氨基水杨酸类药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等UC传统治疗西药疗效不稳定,主要以控制炎症为目的,很难改变UC自然病程,停药后易复发;长期使用生物制剂常有不良反应^[2],难以耐受,且价格昂贵而致依从性差。中医认为脾胃虚弱、免疫失调是UC的主要发病机理^[3],脾胃虚弱是UC复发之本。补脾益肠治疗与西药联用可扬长避短、标本兼治。至今已有大量的补脾益肠丸中西医结合治疗UC的临床研究,但研究结论不完全一致,未见补脾益肠丸治疗UC的系统评价或Meta分析。因而,本文就补脾益肠丸治疗UC的疗效和安全性作一系统评价,为UC临床治疗提供循证医学证据。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索不同的数据库,包括Cochrane图书馆、Medline数据库、EMbase数据库、ISI数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,检索时间从建库至2012-05。在临床试验注册中心查询正在研究的临床试验。检索词: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, bupi yichang pill, 溃疡性结肠炎, 炎症性肠病, 补脾益肠丸, 治疗。手工检索相关文献的参考文献以及国内外重要胃肠病会议的摘要,如亚太消化疾病周、美国消化疾病周等。联系有关医药公司获取相关信息,联系相关

作者获取原文未发表的数据。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: (1)纳入标准: 纳入已发表和未发表的随机对照试验(randomised controlled trials, RCTs), 语言不限。研究对象为确诊UC的患者, 年龄不限。干预措施为治疗组使用补脾益肠丸或补脾益肠丸联合西药治疗, 治疗剂量、疗程、给药途径不限。对照组采用安慰剂或传统药物治疗。主要测量指标为临床有效率、复发率, 具体标准由相应的纳入研究定义。次要测量指标为不良反应发生率; (2)排除标准: 排除重复的报道, 排除数据不完整或未表明终点结局而无法纳入利用的资料。

1.2.2 质量评价: 根据纳入和排除标准由两名研究者独立进行文献质量评价, 有意见分歧时由第3位研究者参与讨论并最终决定是否纳入文献。采用Jadad量表和Cochrane协作网推荐的标准进行文献质量评价^[4,5]。Jadad量表的主要评分标准为: 通过计算机产生的随机序列或随机数表产生的序列得2分, 试验提到随机分配, 但产生随机序列的方法未予交代得1分, 半随机或准随机试验得0分; 描述了实施双盲的具体方法并被认为是恰当的, 如采用完全一致的安慰剂等得2分, 试验仅提及采用双盲法得1分, 试验提及采用双盲, 但方法不恰当得0分; 对退出与失访的病例数和退出理由进行了详细的描述得1分, 没有提到退出与失访得0分。最后得分 ≤ 2 分为低质量RCT, ≥ 3 分为高质量RCT^[6]。根据GRADE标准对隐蔽分组、选择性报告及其他偏倚进行评价。

1.2.3 数据提取: 设计并制好数据提取表, 包括基本情况(编号、标题、第一作者、发表的年份、期刊名称、试验所在国家), 试验对象特征(人数、年龄、性别、种族、病情、基线), 干预措施(种类、用药剂量、剂型、给药途径、疗程、随访情况), 研究特征(随机方法、隐蔽分组、盲法、退出与失访数量及原因), 研究结果(有效人数或不良反应例数、总人数)。对纳入的每一个RCT分别提取数据。对失访和退出情况, 尽量获得意向性分析(intention-to-treat analysis, ITT分析)数据。

统计学处理 应用Cochrane协作网提供的Review Manager 4.2.10软件分析二分类变量。效应量为相对危险度(relative risk, RR), 并计算其95%可信区间(confidence interval, CI)。统计学异质性采用卡方检验(chi-square test, χ^2), 无统计学

■相关报道

黄绍刚等应用Meta分析发现中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎有一定疗效; 贺敏等用Meta分析发现中药治疗在溃疡性结肠炎的临床疗效方面优于柳氮磺吡啶。

表 1 纳入研究特征及质量评价

作者	发表年份	样本量	试验组	对照组	基线情况	随机方法	隐蔽分组	盲法	退出/失访	ITT分析
蒋崇福等 ^[7]	2011	218	补脾益肠丸+SASP	SASP	可比	不清楚	未提及	未提及	0	-
谢敏等 ^[8]	2010	128	补脾益肠丸+SASP	SASP	可比	不清楚	未提及	未提及	0	-
卫晓蕊 ^[9]	2007	55	补脾益肠丸+SASP	SASP	可比	不清楚	未提及	未提及	0	-
王万乐等 ^[10]	2003	60	补脾益肠丸+SASP	SASP	可比	不清楚	未提及	未提及	0	-
张春等 ^[11]	2012	79	补脾益肠丸+美沙拉嗪	美沙拉嗪	可比	不清楚	未提及	未提及	0	-
沈桂生 ^[12]	2010	56	补脾益肠丸+巴柳氮	巴柳氮	可比	不清楚	未提及	未提及	0	-

SASP: 柳氮磺吡啶; ITT分析: 意向性分析。

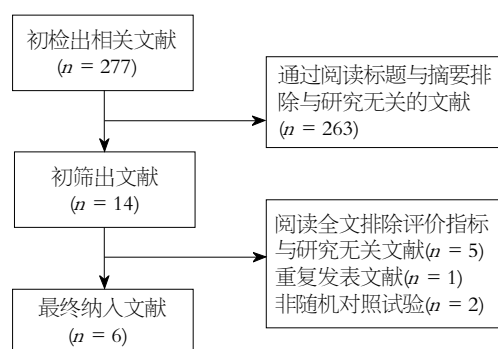


图 1 文献筛选流程和结果。

异质性时($P>0.1$, $I^2\leq 50\%$)采用固定效应模型, 有统计学异质性($P\leq 0.10$, $I^2>50\%$)时用随机效应模型。异质性大时($I^2>75\%$)进行亚组分析、敏感性分析处理。合并效应量的检验采用 Z 检验, $P\leq 0.05$ 有统计学意义。采用漏斗图检验发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的方法学质量 最终纳入6个RCTs^[7-12]。纳入研究的RCTs皆为国内文献, 共纳入596例UC患者。文献筛选流程及结果见图1。纳入的6个试验^[7-12]均提及随机分组, 但未说明随机序列产生方法。6个试验未提出盲法和隐蔽分组, 皆无退出与失访病例, 无ITT分析。Jadad评分皆小于3分。6个试验基线情况具有可比性, 有详细资料。仅1个试验^[9]按照中医辨证分型纳入脾胃虚弱型和脾胃阳虚型UC患者。纳入试验特征及质量评价见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 临床疗效: 纳入分析的6个RCTs疗效结局指标主要是临床有效率。纳入分析的6篇文献共纳入596例UC患者, 比较了补脾益肠丸联合氨基水杨酸制剂与单用氨基水杨酸制剂治疗UC的疗效。其中试验组317例, 对照组279例。Meta分析结果显示各组间异质性差异有统计学意义

($P<0.10$, $I^2=48.2\%$), 采用随机效应模型分析。补脾益肠丸联合氨基水杨酸制剂的中西医结合治疗组的疗效与单用氨基水杨酸制剂组差异有统计学意义($RR=1.16$, 95%CI: 1.07-1.25, $P=0.0003$, 图2), 补脾益肠丸联合氨基水杨酸制剂的中西医结合治疗组的疗效优于氨基水杨酸制剂组。

2.2.2 复发情况: 纳入分析的2个研究^[8,12]比较了补脾益肠丸联合氨基水杨酸制剂组与单用氨基水杨酸制剂治疗UC的复发率。另1个研究^[11]报道UC复发数据不全。Meta分析结果显示各组间异质性差异没有统计学意义($P>0.10$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析。补脾益肠丸联合氨基水杨酸制剂组对比氨基水杨酸制剂组的复发率差异有统计学意义($RR=0.26$, 95%CI: 0.14-0.48, $P=0.0001$, 图3)。补脾益肠丸联合氨基水杨酸制剂的中西医结合治疗组的复发率低于氨基水杨酸制剂组。

2.2.3 不良反应: 纳入分析的2个研究^[10,11]皆评价了补脾益肠丸联合氨基水杨酸制剂组与单用氨基水杨酸制剂组的安全性。Meta分析结果显示各组间异质性差异没有统计学意义($P>0.10$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析。补脾益肠丸中西医结合治疗组与氨基水杨酸制剂组的不良反应发生率差异有统计学意义($RR=0.24$, 95%CI: 0.10-0.58, $P=0.002$, 图4), 中西医结合治疗组不良反应发生率低于氨基水杨酸制剂组。

2.2.4 发表偏倚: 因纳入临床试验少, 未采用漏斗图分析发表偏倚等。

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种病因不完全清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 为慢性腹泻的重要病因。氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂等UC传统治疗药物不能标本兼治, UC复发率仍高。生物制剂价格昂贵, 可发生严

■创新盘点

本文通过全面检索并严格评价补脾益肠丸治疗UC的RCTs, 避免相关研究报道的分歧和样本量小的缺陷, 为临床用药提供循证医学证据, 具有一定创新性。

■应用要点

本研究表明, 中药补脾益肠丸辅助治疗UC可提高临床缓解率, 明显减少UC复发和不良反应, 为UC治疗提供新的选择.

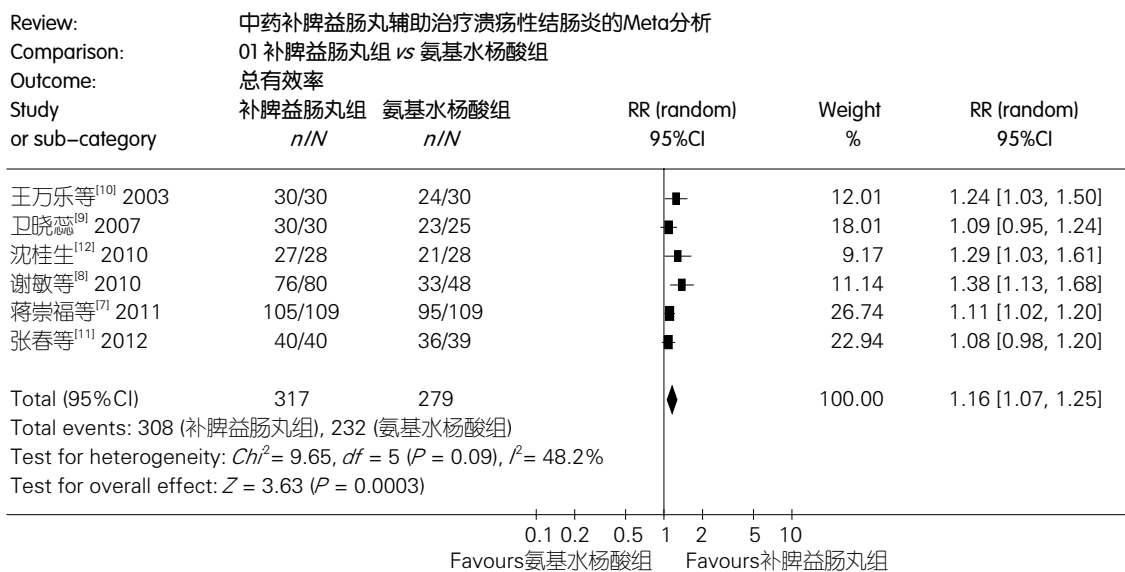


图 2 补脾益肠丸组与氨基水杨酸组总有效率比较.

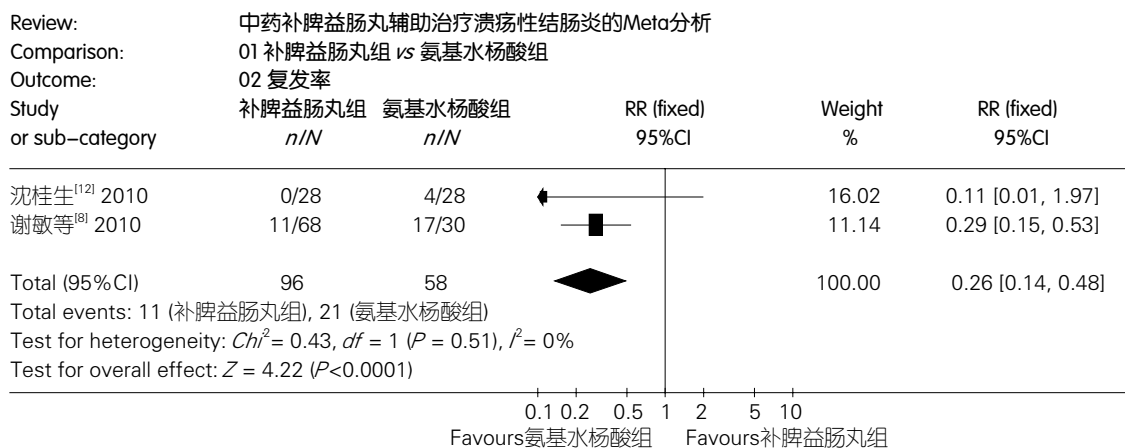


图 3 补脾益肠丸组与氨基水杨酸组复发率比较.

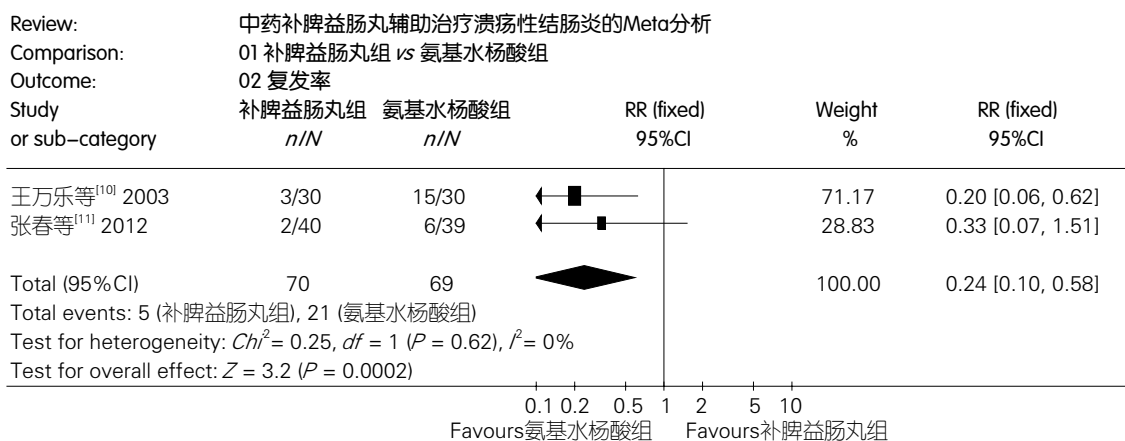


图 4 补脾益肠丸组与氨基水杨酸组不良反应发生率比较.

重的不良反应^[2], 导致患者依从性差. 部分UC患者对生物制剂不耐受或没有临床反应. 中医认为脾胃虚弱为UC发病之本, 转归之关键^[13]. 其中

补脾益肠丸是由黄芪、党参、白术、防风、肉桂、木香、延胡索、当归、赤石脂、补骨脂和荔枝核等组成的中成药, 具有补中益气、健脾

和胃、涩肠止泻等功效^[7]。已有大量补脾益肠丸治疗UC的研究,但疗效不一致,缺乏循证医学证据。因而,对补脾益肠丸治疗UC的系统评价具有重要意义。

本研究在全世界范围内总共收集到6个RCTs。所有纳入RCTs的纳入患者有明确的标准,符合UC诊断标准;有基线描述,基线情况具有可比性;采用基本一致的疗效指标。未使用隐蔽分组可以导致选择性偏倚,隐蔽分组不清楚的试验的比数比可达30%的偏倚,隐蔽分组不充分的试验中可有41%的偏倚^[14]。所纳入的6个RCTs未描述随机序列的产生方法,未提及隐蔽分组,仅1个试验按中医辨证分型纳入患者,可能会造成选择性偏倚。纳入的6个RCTs未提出盲法,可造成测量性偏倚。Jadad评分不高,有待进一步严格按照药物临床试验质量管理规范开展大样本、多中心、高质量的临床随机对照试验。纳入的研究均为在国内开展的研究,最终会影响系统评价的推广应用。尽管6个RCT的对照药物不完全一致,但都为氨基水杨酸制剂,药理作用有效成分都为5-氨基水杨酸,有共同作用,可以作Meta分析^[15]。

Meta分析结果表明补脾益肠丸治疗UC有效,中西医结合治疗组的疗效稍优于单独使用氨基水杨酸制剂组,差异有统计学意义。虽有统计学异质性,但 $I^2 < 50\%$,异质性可以接受,未作敏感性分析和亚组分析。中西医结合治疗组的复发率低于氨基水杨酸制剂组,中西医结合治疗减少UC复发的原因可能为标本兼治所致。中西医结合治疗组不良反应发生率低于氨基水杨酸制剂组。考虑到随访时间不长,样本量不大,需要进一步做试验,以验证补脾益肠丸的维持深度缓解情况 and 安全性。

本研究仅就补脾益肠丸辅助治疗UC的疗效和安全性作一Meta分析。内镜黏膜愈合、维持深度缓解、住院率、生活质量、手术等重要指标未予评价,在评价疗效时可能存在一定局限性。Meta分析为二次研究,结果证据强度依赖于纳入文献的质量。纳入的研究质量不高,存在一些不足,如随机化方法、过程描述不清楚,隐蔽分组不清楚,未提出盲法,随访时间不长等。另外,中医对UC证型无统一标准,可造成选择性偏倚。

总之,中药补脾益肠丸辅助治疗UC可提高

临床缓解率,明显减少UC复发和不良反应,为UC缓解期治疗提供新的选择。但由于纳入文献质量不高,存在一些方法学上的缺陷,应慎重对待以上结论。今后有必要开展大样本、多中心、高质量的临床随机对照试验,为补脾益肠丸中西医结合治疗UC提供更可靠的证据。

志谢:感谢四川大学张瑜、陈斌同志提供资料。

4 参考文献

- 1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30
- 2 Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-2073
- 3 陈治水, 李春雷. 溃疡性结肠炎的中医药治疗. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 163-166
- 4 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
- 5 Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
- 6 Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352: 609-613
- 7 蒋崇福, 张述平, 刘燕. 联用补脾益肠丸和柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床观察. 临床医学工程 2011; 18: 359-360
- 8 谢敏, 杨肇寿. 中西医结合治疗慢性溃疡性结肠炎128例疗效观察. 中国医药导报 2010; 7: 40, 42
- 9 卫晓蕊. 慢性非特异性溃疡性结肠炎30例疗效观察. 医药论坛杂志 2007; 28: 92
- 10 王万乐, 郑成芳, 宋祥和. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎60例. 实用中医内科杂志 2003; 17: 27
- 11 张春, 米忠友, 田维君. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎患者40例. 中国药业 2012; 21: 79-80
- 12 沈桂生. 联合应用巴柳氮和补脾益肠丸治疗溃疡性结肠炎的临床观察. 中国实用乡村医生杂志 2010; 17: 32
- 13 陈蕊, 沈洪. 溃疡性结肠炎中医证治规律探讨. 中国中医急症 2012; 21: 244-245
- 14 Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-412
- 15 Lee C, Hunsche E, Balshaw R, Kong SX, Schnitzer TJ. Need for common internal controls when assessing the relative efficacy of pharmacologic agents using a meta-analytic approach: case study of cyclooxygenase 2-selective inhibitors for the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 510-518

■同行评价

本文从循证医学角度对补脾益肠丸辅助治疗UC进行了Meta分析,有一定临床用药指导价值。

编辑 李军亮 电编 鲁亚静