

辛开苦降法治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的荟萃分析

安静 杨晋翔 来要良 刘永

【摘要】 目的 比较以辛开苦降立法之中药组方与单纯西药治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效。**方法** 通过制定随机对照高敏感性检索策略和对国内主要数据库检索(不考虑盲法,语言为中文和英文),两名评价人员分别根据纳入标准和剔除排除标准对检索的随机对照试验进行 3 次独立筛选和对所纳入研究进行有效的数据提取,并分别对文献质量进行科学评价,最终经核对一致的数据进行统计合并,根据异质性分析选用固定效应模式或随机效应模式进行系统分析。**结果** 共 4 篇 267 例随机对照实验纳入研究,辛开苦降法的总有效[RR = 1.31, 95% CI(1.08, 1.59), $P = 0.006$], 愈显率[RR = 3.13, 95% CI(1.78, 5.50), $P = 0.096$], 其中 3 项研究数据纳入幽门螺旋杆菌(Hp)根除情况[RR = 2.07, 95% CI(0.74, 5.83), $P = 0.17$]。**结论** Meta 分析显示符合辛开苦降立法之中药组方在临床疗效上优于单纯西药治疗,而 Hp 根除状况上尚不能认为优于单纯西药治疗;由于所纳入研究较少且部分研究为低质量偏倚风险不确定的随机对照研究,需高质量和低偏倚风险的研究进一步证实。

【关键词】 中药治疗; 慢性萎缩性胃炎; 辛开苦降法; Meta 分析; 循证医学

【中图分类号】 R 573.3+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.07.007

Meta-analysis on effect of chronic atrophic gastritis treated with Chinese herbal medicine based on the method of acrid opening and bitter descending AN Jing, YANG Jin-xiang, LAI Yao-liang, et al. the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100050, China
Corresponding author: YANG Jin-xiang, E-mail: yjx571102@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of Chronic Atrophic Gastritis (CAG) treated between Chinese Herbal Medicine based on the method of acrid opening and bitter descending and purely western medicine. **Methods** After searching only randomized clinical trials comparing the purely Western Medicine between Chinese Herbal Medicine based on acrid opening and bitter descending with using hyper-sensitivity specific strategy (irrespective of blinding, searching with English and Chinese), two authors independently identified the trials for exclusion and inclusion criterion after screening duplicate and irrelevant copies and reading article title and abstract and full text, and extracted the data and assessed the methodological quality of the trials and risk of bias. After calculating the Relative Risk (RR) and 95% confidence intervals (CI), Meta-analysis was performed by RevMan 5.0 with fixed effects models or random effects models. **Results** 4 RCTs with 267 patients were included this review. There was statistically significant between two groups on overall effect [RR = 1.31, 95% CI(1.12, 1.54)] and curative effect [RR = 2.17, 95% CI(1.49, 3.14), $P = 0.0001$]. There was no significant difference between two groups in eradicating HP [RR = 1.53, 95% CI(0.88, 2.65), $P = 0.13$]. **Conclusion** The therapeutic effect of Chinese Herbal Medicine intervention of PLGC was thought to be significant over using the purely Western Medicine, but further randomized trials with high-quality and low-risked bias is needed.

基金项目:国家自然科学基金(81173293);国家中医药管理局重点研究室第一批建设项目

作者单位:100029 北京中医药大学第三附属医院[安静(博士研究生)],消化科(杨晋翔);北京宣武中医医院消化科(来要良、刘永)

作者简介:安静(1982-),女,2011 级在读博士研究生。研究方向:脾胃病的中医药防治研究。E-mail: anjing1618@sina.com

通讯作者:杨晋翔(1957-),硕士,主任医师,教授。研究方向:脾胃肝胆病的中医临床及实验研究。E-mail: yjx571102@163.com

【Key words】 Treatment with Chinese herbal medicine; Chronic atrophic gastritis; Acid opening and bitter descending; Meta-analysis; Evidence-based medicine

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是慢性胃炎的一种类型, 系指胃黏膜上皮遭受反复损害导致固有腺体的减少, 伴或不伴纤维替代、肠腺化生和 (或) 假幽门腺化生的一种慢性胃部疾病^[1]。但是过去大量的研究存在中药组方立法各异、研究设计不合理等问题, 其成果未取得国内外的广泛认同。

系统评价和 Meta 分析方法是循证医学重要的研究方法之一, 是提供高质量研究证据的重要方法之一。本研究目的在于通过确定某种中药疗法进行大量文献回顾性分析, 对中药治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效进行系统评价, 提供高质量的临床证据。

1 研究方法

1.1 检索来源

全面查找常用的国内数据库, 包括中国生物医学文献数据库 (the Chinese biological medicinedatabase, CBM) (1978 年 1 月至 2013 年 2 月)、中国期刊全文数据库 (CNKI) (1994 年 1 月至 2013 年 2 月) 数据库、万方数据资源系统 (1998 年 1 月至 2013 年 2 月), 未进行手工检索。

1.2 检索策略制定

主要采取主题词与关键词相结合检索, 充分利用布尔逻辑逻辑运算符、位置算符等将检索词进行组配。(1) a. 主题词: “胃炎, 萎缩性”; b. 关键词: “慢性萎缩性胃炎”。上述主题词 a、关键词 b 用“OR”联结;(2) a. 主题词: “中药疗法”、“中医药疗法”; b. 关键词: “辛开苦降法”。上述主题词 a、关键词 b 用“OR”联结;(3) 参照专门针对 CBM 随机对照高敏感性检索策略^[2-3] 制定随机对照试验过滤策略, 制定 CBM、CNKI 和万方数据平台随机对照试验过滤策略。(4) 将上述 (1)、(2)、(3) 用“AND”联结。

1.3 研究纳入标准和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 研究类型: 选择符合辛开苦降立法的中药方与单纯西药对照的临床随机试验 (RCT), 不考虑是否使用盲法、出版类型;(2) 干预类型: 治疗组为符合辛开苦降立法中药组方的各种制剂或自拟固定方或中药辨证加减方治疗, 对照组给予单纯西药对症治疗, 多种对症药物可联合应

用;(3) 干预对象: 试验中所有受试者需依据胃镜检查 and 病理活检确诊为萎缩性胃炎的患者, 同时必须满足中药新药临床研究指导原则^[1] 或中西医结合诊断标准。

1.3.2 排除标准 (1) 研究类型: 排除动物实验或仅对照试验研究 (CCT), 重复发表的随机对照试验研究合并为一篇;(2) 干预类型: 干预组为中西医结合疗法或配合中医外治法及针灸, 对照组为中药疗法及中西医结合疗法;(3) 合并抑郁症、胃及十二指肠溃疡、心、肝、肾重要脏器疾病等其他对试验研究干扰较大的疾病或病变。

1.4 文献资料提取

两名作者分别对收集到的文献进行独立的资料提取, 并进行交叉核对。提取的数据包括:(1) 文献发表的时间和语言;(2) 试验开展的国家或地区;(3) 试验开展的时间及医疗机构;(4) 资助来源;(5) 纳入标准和排除标准;(6) 样本量;(7) 一般资料, 诸如性别、年龄、病程;(8) 干预组和对照组具体实施方法;(9) 主要结局指标: 总有效率、愈显率;(10) 次要结局指标: Hp 改善状况;(11) 失访记录;(12) 随访记录;(13) 不良反应记录。

1.5 纳入研究的偏倚风险评估

两名评价者分别对纳入研究文献进行方法学质量的评价, 未遮盖题目及作者姓名进行盲法评价。遇分歧则通过讨论解决, 不能达成一致经由第三位相关专业研究人员协助解决分歧。采用 Cochrane 协作网推荐“偏倚风险评估”工具^[4] 进行评价, 该工具包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源。有利于针对研究设计和实施的真实性与纳入研究的质量区分开来。

1.6 统计分析

通过 Cochrane 协作网免费提供的 RevMan5.0 进行 Meta 分析。经比较 Cochrane Q 检验和 I², 对于所提取有效和无效的计数资料, 同质性较好采用固定效应模型, 存在较明显异质性采用随机效应模型。根据不同的效应模式计算危险度 (risk ratio, RR) 来合并数据, 再用 95% 的可信区间表达。同时, 对潜在的发表偏倚^[5] 采用倒“漏斗图” (funnel plot) 进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究的数据库来源

通过随机对照高敏感性检索策略检索到文章 174 篇,包括 CNKI 来源 171 篇,CBM 来源 2 篇,万方数据平台来源 1 篇;174 篇文献中临床试验均在 国内开展,均为中文文献。

2.2 纳入研究的纳入流程

纳入研究的筛选和 7 篇无明显关系,1 篇为综述,4 篇为重复,4 篇动物实验,2 篇系统评价,均剔除;复筛通过阅读题目和摘要,因其科研设计与本研究纳入标准不符合或与排除标准符合者同一试验发表多篇不同而被排除,共剔除 124 篇;再筛通过

仔细阅读原文,28 篇因不符合辛开苦降立法的中药组方或不符合随机分配原则而剔除。4 篇 RCTs 被严格纳入本研究。报道 272 例 CAG 患者被随机分配到辛开苦降法的中药治疗与单纯西医对症治疗。因脱落 5 例,实际纳入 267 例,中药组 140 例,对照组 127 例。

2.3 纳入研究的研究设计特征

所纳入的 4 篇研究 3 篇为正式期刊发表论文,另外 1 篇为学位论文;所有纳入的研究中 1 篇采用随机数字表法进行随机分配,其余 3 篇没有描述具体的随机分配方法;所纳入的研究无法采用分配隐藏也无法实现盲法;仅 1 篇研究描述随访、脱落及不良反应。见表 1。

表 1 纳入研究的特征

编号	作者/出版时间	样本量(例)	随机方法	分配方案隐藏	盲法	西医诊断标准	中医诊断标准	干预方法	对照方法	疗程	结局指标	随访、脱落、不良反应记录	资助来源
1	黄栋 ^[6] 2012	70 ^a	完全随机	无	无	2006 年中华医学会慢性胃炎诊断标准及悉尼系统	《中药新药临床研究指导原则》	辛开苦降法中药组方免煎颗粒,1 袋/日,分 2 次口服	口服维酶素片剂,0.8 g/次,每天 3 次	3 个月	总有效率、Hp 改善状况	均有,治疗组脱落 3 例,对照组脱落 2 例	无
2	田玉青 ^[7] 2009	69	不清楚	无	无	经胃镜活检或病理检查确诊	《中药新药临床研究指导原则》	加味半夏泻心汤,早晚各 1 次饭前口服	口服奥美拉唑胶囊 20 mg,每天 2 次,铝碳酸镁咀嚼片 0.5 g,每天 3 次	2 个月	总有效率	未描述	无
3	汪东丽 ^[8] 2001	73	不清楚	无	无	1982 年重庆全国座谈会《慢性胃炎分类及纤维胃镜诊断标准及萎缩性胃炎的病理诊断标准》(试行方案)	1989 年中国中西医结合消化系统专业委员会南昌会议制定的《慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准》	加味半夏泻心汤,早晚各 1 次饭前口服	口服维酶素片剂,1.0 g/次,每天 3 次	2 个月	总有效率、Hp 改善状况	未描述	无
4	肖璐德 ^[9] 2008	60	不清楚	无	无	2003 年中华医学会消化病学分会幽门螺旋杆菌若干临床方面的共识意见	《中药新药临床研究指导原则》	胃炎方,早晚各一次,饭前口服	口服奥美拉唑胶囊 20 mg,克拉霉素 500 mg,阿莫西林 1000 mg,每天 2 次	20 天	痊愈率、Hp 改善状况	未描述	县区级

注:^a 共脱落 5 例,实际纳入量为 65 例

2.4 纳入研究的偏倚评价

采用 Cochrane 协作网推荐“偏倚风险评估”工具。1 篇研究采用正确的随机分配方法,4 篇未涉及分配方案隐藏及盲法;4 篇研究均未提及随访、病例失访,也未报告缺失人数或原因未报告,信息不全,难以判断数据是否完整;所用 4 篇研究均没有研究方案,但有所发表的文献中涉及的结局指标;所有 4 篇均没有明显基线不平衡和提前终止研究。

Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评价工具强调针对纳入研究中单一结局指标按照评价条目分别评估。所有纳入研究的 4 篇文献,其中 1 篇随机方法由随机数字表的产生,其他随机方法未详细说明,4 篇均没有分配方案隐藏,同时 4 篇均未采用盲法。随机分配序列、分配方案和盲法对评价临床疗效总有效率和愈显率十分重要。就评价综合疗效和症候疗效,所纳入的 4 篇研究大多数条目评价上述两种疗效结局指标的偏倚风险均高,可判断为高偏倚风险。针对比较容易客观评价的 Hp 根除情

况,随机化分配在评价中更为重要。但是,所纳入的 4 篇研究仅 1 篇提及正确研究随机分配方法,其余 3 篇不清完善。见表 2。

2.5 分析及结果描述

2.5.1 总有效率 运用比值相对危险度 (RR)、95% 的可信区间 (CI) 作为效应量的表达方式。统计显示异质性检验 $P = 0.23$ 和 $I^2 = 31\%$,说明各研究的结果之间异质性稍高,选用随机效应模型,合并 RR 为 1.31,95% 可信区间 (CI) 为 [1.08, 1.59]。Meta 分析显示可认为辛开苦降法的中药疗法在总有效率上明显优于单纯西药治疗。见图 1。

2.5.2 愈显率 运用比值相对危险度 (RR)、95% 的可信区间 (CI) 作为效应量的表达方式。统计显示异质性检验 $P = 0.96$ 和 $I^2 = 0\%$,说明各研究的结果之间异质性较低,选用固定效应模型,合并 RR 为 3.13,95% 可信区间 (CI) 为 [1.78, 5.50]。Meta 分析显示可认为辛开苦降法的中药疗法在愈显率上明显优于单纯西药治疗。见图 2。

表 2 纳入研究的偏倚风险评估总结

研究	随机分配方法	分配方案隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
黄 栋 ^[6] 2012	正确	无	无	正确	无	无
田玉青 ^[7] 2009	不完善	无	无	不清楚	无	无
汪东丽 ^[8] 2001	不完善	无	无	不清楚	无	无
肖潞德 ^[9] 2008	不完善	无	无	不清楚	无	无

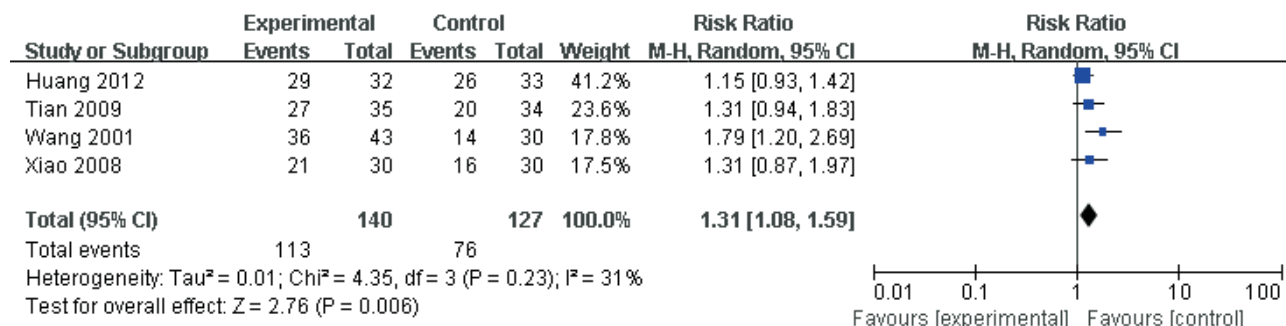


图 1 辛开苦降法治疗慢性萎缩性胃炎总有效率随机对照试验 Meta 分析中随机效应模式图

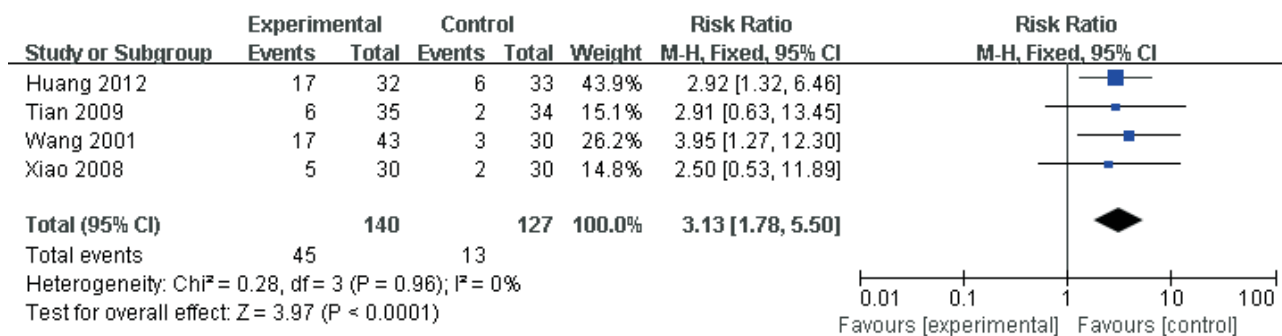


图2 辛开苦降法治疗慢性萎缩性胃炎的愈显率随机对照试验 Meta 分析中固定效应模式图

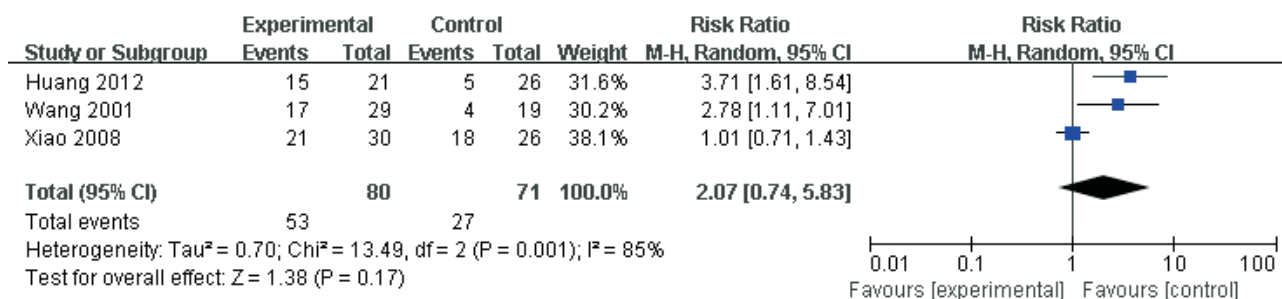


图3 辛开苦降法治疗慢性萎缩性胃炎改善 HP 感染的随机效应模式图

2.5.3 Hp 的根除情况 运用相对危险度 (RR)、95% 的可信区间 (CI) 作为效应量的表达方式。统计显示异质性检验 $P = 0.001$ 和 $I^2 = 85\%$, 说明各研究的结果之间异质性高, 选用随机效应模型, 合并 RR 为 2.07, 95% 可信区间 (CI) 为 [0.74, 5.83]。Meta 分析显示可认为辛开苦降法的中药疗法在根除 Hp 感染上与单纯西药治疗差异无统计学意义, 不能认为优于单纯西药疗法。见图 3。

2.5.4 亚组分析 本研究总有效率和痊愈率的亚组分析交互检验结果均显示 $P > 0.05$, 说明亚组间总有效率和痊愈率的差异无统计学意义。

2.5.5 敏感性分析 本研究同时对痊愈率和总有效率采用了相对危险度 (RR) 和比值比 (OR) 进行敏感性分析, 结果显示不同效应量改变并未改变研究结果的方向和显著性, 说明研究结果对不同效应量的改变均稳定。

2.5.6 发表偏倚 本研究中从 4 篇研究所获得的关于痊愈率、总有效率以及 Hp 根除情况相对危险度 RR 所绘制漏斗图, 漏斗状图成点状分布。有文献^[2]提及一般 10 项及其以上可绘制漏斗图。

3 讨论

慢性萎缩性胃炎可归属中医“胃痞”、“虚痞”、

“痞满”、“胃痛”、“嘈杂”等病范畴^[11]。目前在国内外, 中药疗法治疗慢性萎缩性胃炎取得较好的临床疗效, 获得了不少临床经验, 但是在临床评价中存在诸多问题, 如研究设计不合理、诊断标准和疗效评价无定性定量、发表偏倚等问题。

本研究旨在对中药辛开苦降法治疗慢性萎缩性胃炎疗效进行评价, 选题上缩小了范围, 仅探讨辛开苦降法的临床疗效。

尽管没有选择国外数据库, 还是尽可能使用国内多种检索工具, 借鉴随机对照试验研究高敏检索策略, 利用主题词、关键词、自由词相结合制定全面、分步骤策略, 以提高文献的查全率和查准率, 便于有效查找大量分散的文献资料中鉴定发表和未发表的临床研究, 从而为获得有较强说服力的结论奠定基础。

常用的 Jadad 量表来评价文献质量, 但该量表由于没有考虑随机隐藏。改良的 Jadad 量表增加此项内容, 但是仍然具有局限性。Cochrane 协作网认为质量评价和偏倚风险评价是有区别的, 质量评价仅是评价文献质量的高低, 没有对所纳入研究针对具体结局指标进行评估, 本研究选择偏倚风险评价工具并针对各个具体结局指标进行了评估, 以期对所纳入的研究进行有效的文献质量评价。

本研究对纳入的研究经 Meta 分析显示辛开苦降法在临床疗效上优于单纯西药治疗,绝大部分为低质量文献低偏倚高风险的研究,且纳入研究数量较少样本量少,需更多的高质量和低偏倚风险的研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16 (7): 1249-1259.
- [2] 刘鸣. 系统评价、Meta 分析设计与实施方法[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:58.
- [3] 邓克刚,何庆. 循证医学证据的检索与利用[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:290.
- [4] Higgins JPT, Green. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions (4. 2. 4) [M]. UK: John Wiley & Sons

Lid, 2005.

- [5] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials [J]. JAMA, 1995, 273(5):408-412.
- [6] 黄栋. 清化和中方治疗湿热中阻型慢性萎缩性胃炎临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012:17.
- [7] 田玉青. 加味半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎 35 例体会[J]. 黑龙江医药,2009,22(128):691-692.
- [8] 汪东丽. 半夏泻心汤加味治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. 河北医学,2001,7(10):876-878.
- [9] 肖璐德,叶人,吴晓东,等. 胃炎汤治疗 HP 阳性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2008,26(5):1028-1029.
- [10] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎的中西医结合诊治方案(草案)(2003, 重庆) [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (2) : 172- 175 .

(收稿日期:2013-03-26)

(本文编辑:刘群)

道生散颗粒剂治疗干眼病的临床疗效观察

郝晓凤 谢立科 唐由之 张志芳 肖文峥 侯乐 谢万坤 秦睿 张京 杨莉梅

【摘要】 目的 研究道生散颗粒剂治疗干眼病的临床疗效。**方法** 将临床诊断为干眼病的 80 例患者,男性 31 例,女性 49 例,随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 40 例。观察组给予口服道生散颗粒剂治疗,对照组给予人工泪液玻璃酸钠滴眼液治疗,分别于治疗前、治疗后不同时间观察眼表相关指标和生活质量情况。**结果** 观察组治疗后的临床症状积分(2.9 ± 0.7)、干眼仪等级(2.6 ± 0.5),均低于对照组, Schimer I 评分(6.8 ± 2.9)mm、泪膜破裂时间 BUT(5.2 ± 0.9)秒以及生活质量评分均高于对照组($P < 0.05$),荧光素染色 FL 评分(2.1 ± 0.8)与对照组比较,无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 中药道生散颗粒剂可明显改善干眼病患者的眼表症状,大大提高其生活质量,疗效明显优于人工泪液,且稳定持久。

【关键词】 干眼病; 泪膜破裂时间; 道生散颗粒剂

【中图分类号】 R 246.82 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.07.008

Clinical effect observation of Xiaosheng San Granules in treating dry eye HAO Xiao-feng, XIE Li-ke, TANG You-zhi, et al. Department of the second internal derangement of eye disease, Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

Corresponding author: XIE Li-ke, E-mail: bjxielike@sina.com

【Abstract】 Objective To study the clinical efficacy of Xiaosheng San Granules in treating dry

基金项目:国家自然科学基金(81273805)

作者单位:100040 北京,中国中医科学院眼科医院内障眼病二科[郝晓凤、谢立科、唐由之、张志芳、肖文峥(硕士研究生)、侯乐、谢万坤、秦睿、张京、杨莉梅]

作者简介:郝晓凤(1977-),女,硕士,主治医师。研究方向:眼底病及干眼症。E-mail:fmuhao@163.com

通讯作者:谢立科(1964-),硕士,主任医师,博士生导师。研究方向:中西医结合眼底病及干眼症。E-mail:bjxielike@sina.com