

● 文献研究 ●

小柴胡汤加減治疗 Hp 感染型慢性胃炎的 Meta 分析

曾光¹, 黄廷芳², 谢日升¹, 肖超秀¹

(1. 广州中医药大学附属阳春市中医医院, 广东 阳春, 529600;

2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州, 510405)

[摘要] 目的: 系统分析小柴胡汤加減治疗 Hp 感染型慢性胃炎的临床疗效及安全性。方法: 通过检索中国知网 (CNKI)、维普中文科技期刊数据 (VIP)、万方数据、PubMed、Cochrance 数据库, 时间为建库至 2018 年 8 月 31 日, 以小柴胡汤加減治疗 Hp 感染型慢性胃炎的随机对照试验 (RCTs), 按 Cochrane 系统评价的方法评价纳入研究的质量, 由两位评价人员独立按照纳入与剔除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险, 并用 RevMan 5.2 软件对纳入文献结果进行 Meta 分析。结果: 纳入 5 篇 RCTs 文献, 包括 425 例慢性胃炎患者。Meta 分析结果显示, 小柴胡汤加減治疗 Hp 感染型慢性胃炎的显效率优于对照组, 差异有统计学意义 [RR = 1.40, 95% CI (1.14, 1.71), Z = 3.18, P < 0.01]; 总有效率优于对照组, 差异有统计学意义 [RR = 1.29, 95% CI (1.17, 1.43), Z = 4.97, P < 0.01]; 无效率低于对照组, 差异有统计学意义 [RR = 0.39, 95% CI (0.26, 0.58), Z = 4.61, P < 0.01]; 但在 Hp 根除率方面, 治疗组与对照组相当, 差异无统计学意义 [RR = 1.48, 95% CI (0.80, 2.76), Z = 1.25, P > 0.05]。各文献均未对不良反应发生率进行描述。结论: 小柴胡汤加減治疗 Hp 感染型慢性胃炎在疗效方面具有优势, 但在 Hp 根除率方面无优势, 且本次纳入研究的文献质量均偏低, 可信度有限, 影响结论的真实性, 未来还需要更多的多中心、高质量 RCTs 研究来进一步验证。

[关键词] 慢性胃炎; 幽门螺旋杆菌; 小柴胡汤; Meta 分析

[中图分类号] R259.733 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.08.056

慢性胃炎是指由许多不同病因引起的胃黏膜的慢性炎症改变甚至萎缩性病变, 而幽门螺旋杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 感染是导致慢性胃炎发病的主要病因之一。该病的临床常见症状多表现为胃脘部疼痛、腹胀、反酸、嗝气、胸骨后疼痛等, 诊断多由胃镜检查发现或通过胃黏膜组织活检, 而目前 Hp 感染检测多使用 14C 或者 13C 呼气检测, 阳性检测率达 40% ~ 70%^[1]。对于 Hp 感染型慢性胃炎的西医常规疗法是规范给予抗生素配合抑酸护胃药或者胃黏膜保护剂等。但由于疗效欠佳, 病程比较长, 病情反复, 胃镜检查未发现器质性病变, 常对患者生理、心理造成很大的影响, 严重者可影响患者生活质量, 甚至出现焦虑、抑郁等状态^[2]。中医药治疗 Hp 感染型慢性胃炎可通过多靶点的作用, 能明显改善症状, 许多中药还具有抗 Hp 感染、消炎的作用^[3]。因此, 本研究通过检索临床上应用广泛的小柴胡汤加減治疗 Hp 感染型慢性胃炎文献, 从 Meta 分析的角度客观评价小柴胡汤加減治疗 Hp 感染型慢性胃炎的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 小柴胡汤加減治疗 Hp 感染型慢性胃炎的 RCTs, 无论文献是否采用随机隐藏或者盲法等, 纳入文献语种仅限于中文或英文。

1.2 检索策略 计算机检索中国知网 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据、PubMed、Cochrance 数据库, 均检索自建库起至 2018 年 8 月 31 日止。检索关键词或者

主题词为小柴胡汤、小柴胡、慢性胃炎、反流性胃炎、浅表性胃炎、非萎缩性胃炎、柴胡类、Meta 分析、中医药、Xiaochai Hu Tang、Xiaochai Hu、*Helicobacter pylori*、Chronic gastritis、Chinese medicine、traditional medicine 等。

1.3 纳入标准 1) 以小柴胡汤或者小柴胡汤联合其他中西医疗法治疗慢性胃炎 RCTs, 其中小柴胡汤组成为柴胡、黄芩、人参、半夏、生姜、甘草、大枣, 纳入药物不能少于原方组成的 2/3, 药物用量、服法、剂型等均不限; 2) 符合《中医病证诊断疗效标准》《中药新药临床研究指导原则》及《慢性胃炎中医诊疗共识意见》中的诊断标准; 3) Hp 感染检测为阳性; 4) 经胃镜排除其他疾病, 诊断为慢性胃炎。

1.4 排除标准 1) 经验个案报道、综述、动物实验和会议论文等文献; 2) 描述性研究; 3) 纳入对象合并其他疾病的治疗; 4) 重复发表的文献。

1.5 观察指标 显效率、总有效率、Hp 根除率、无效率等。

1.6 资料提取与质量评价 由两名研究者对纳入研究文献进行独立的质量评价和资料提取, 后进行交叉核对, 若存在分歧则通过共同讨论解决。提取的数据一般包括发表文章的作者、具体时间、纳入样本量的大小、诊断标准、治疗措施、疗程、疗效判定等。纳入研究的方法学质量评估参照 Jadad 评分^[4], 包括是否符合正确随机分组方法, 分配隐藏是否充分, 是否采用盲法, 有无退出、失访及是否采用意向治疗分析。以 4 ~ 7 分的文献为高质量研究, 1 ~ 3 分的文献

为低质量研究。

1.7 统计学方法 纳入研究采用 the Cochrane Collaboration 提供的 RevMan 5.2 统计软件进行 Meta 分析。计数资料用相对危险度 (RR) 为疗效分析统计量,两者均以 95% CI 表示,采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验。运用循证医学分析^[5],若各研究结果间无统计学异质性 ($P \geq 0.05$),则合并分析采用固定效应模型;若各研究结果间存在统计学异质性 ($P < 0.05$),在排除明显临床异质性的影响后,则合并分析采用随机效应模型。临床异质性明显者,采用亚组分析或敏感性分析进行处理,或只对其进行描述性分析。

表 1 纳入文献的基本特征及质量评价

作者	年份	例数(例)	Hp 感染	疗程(周)	诊断标准	干预措施		诊断方法	Jadad 评分(分)
						T	C		
杨金泉 ^[6]	2012	T:54 C:57	是	4	《中药新药临床研究指导原则》	小柴胡汤加减	奥美拉唑+阿莫西林	胃镜检查+Cl4 呼气试验	1
魏晓东 ^[7]	2013	T:37 C:37	是	4	《慢性胃炎的中西医结合诊治方案》	小柴胡汤加减+兰索拉唑+克拉霉素+阿莫西林	兰索拉唑+克拉霉素+阿莫西林	胃镜检查+Cl3 呼气试验	1
朱世爱 ^[8]	2015	T:25 C:23	提到	4	《中药新药临床研究指导原则》	小柴胡汤加减+奥美拉唑,Hp 阳性加用阿莫西林+甲硝唑 2 周	奥美拉唑,Hp 阳性加用阿莫西林+甲硝唑 2 周	胃镜检查+病理	1
赵小忠 ^[9]	2015	T:60 C:50	是	4	《慢性胃炎中医诊疗共识意见》	小柴胡汤加减+奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林,1 周后改用吗丁啉+奥美拉唑	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林,1 周后改用吗丁啉+奥美拉唑	胃镜检查+快速尿素酶检验	1
温福城 ^[10]	2016	T:41 C:41	是	4	《中医病证诊断疗效标准》	小柴胡汤加减+奥美拉唑	奥美拉唑	胃镜检查+病理	3

注:T—试验组;C—对照组。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 显效率 5 篇文献^[6-10]均报告了显效率的情况,各研究结果间具有同质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.78$),故采用固定效应模型。结果显示 2 组间差异有统计学意义[RR = 1.40, 95% CI(1.14, 1.71), $Z = 3.18$, $P < 0.01$]。表明小柴胡汤加减治疗 Hp 感染型慢性胃炎疗效显著。(见图 1)

2.2.2 总有效率 5 篇文献^[6-10]均报告了总有效率的情况,各研究结果间具有同质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.51$),故采用固定效应模型。结果显示 2 组间差异有统计学意义[RR = 1.29, 95% CI(1.17, 1.43), $Z = 4.97$, $P < 0.01$]。表明小柴胡汤加减治疗 Hp 感染型慢性胃炎疗效优于对照组。(见图 2)

2.2.3 Hp 根除率 2 篇文献^[7-8]报告了 Hp 根除的情况,各研究结果间具有同质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.71$),故采用固定效应模型。结果显示 2 组间差异无统计学意义[RR = 1.48,

2 结 果

2.1 纳入文献的基本特征及质量评价 通过计算机检索数据库获得初检文献 132 篇,均为中文文献。经过阅读题目和文献摘要后,排除重复文献、实验研究、综述、经验及个案病例报告等后,一共有 14 篇文献进入最后的全文筛选。再次通过仔细阅读文献全文,根据纳入及排除标准等,最终纳入 5 个 RCTs^[6-10],共 425 例患者。纳入的 5 篇文献均提到采用随机分组,1 篇^[10]明确采用摸球法,均未采用盲法、撤出与退出不详,Jadad 评分有 1 篇^[10]为 3 分,其余均为 1 分。(见表 1)

95% CI(0.80, 2.76), $Z = 1.25$, $P > 0.05$]。表明小柴胡汤加减在根除 Hp 感染方面疗效不显著。(见图 3)

2.2.4 无效率 所纳入文献^[6-10]均报告了无效率的情况,各研究结果间具有同质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.69$),故采用固定效应模型。结果显示 2 组间差异有统计学意义[RR = 0.39, 95% CI(0.26, 0.58), $Z = 4.61$, $P < 0.01$]。表明小柴胡汤加减治疗 Hp 感染型慢性胃炎疗效优于对照组。(见图 4)

2.2.5 不良反应 5 篇文献^[6-10]均未提到不良反应。

2.2.6 发表偏倚与敏感性评估 发表偏倚最常见的识别方法为漏斗图法,如发现漏斗图不对称,则提示可能存在发表偏倚。但由于本次研究考虑纳入的 RCTs 数量较少,无法充分评估,故不适合做漏斗图分析。敏感性分析方面,采用不同统计方法重新分析数据后,得出 Meta 分析的结果比较一致。

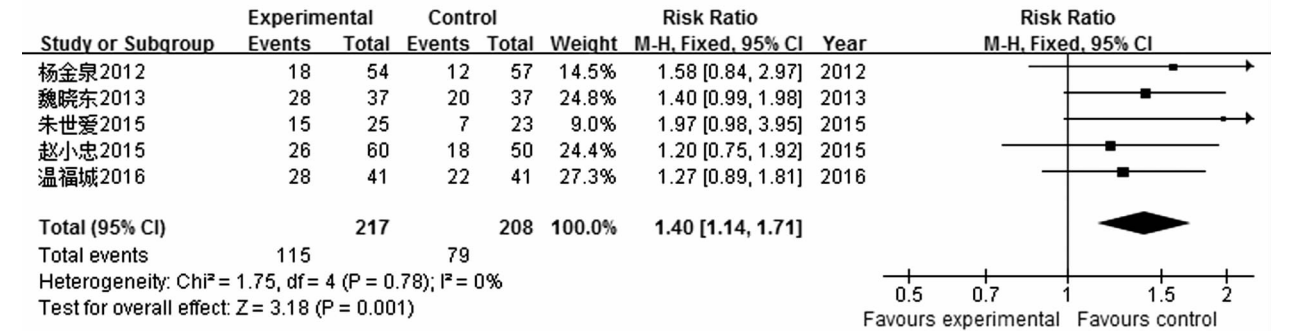


图 1 显效率森林图

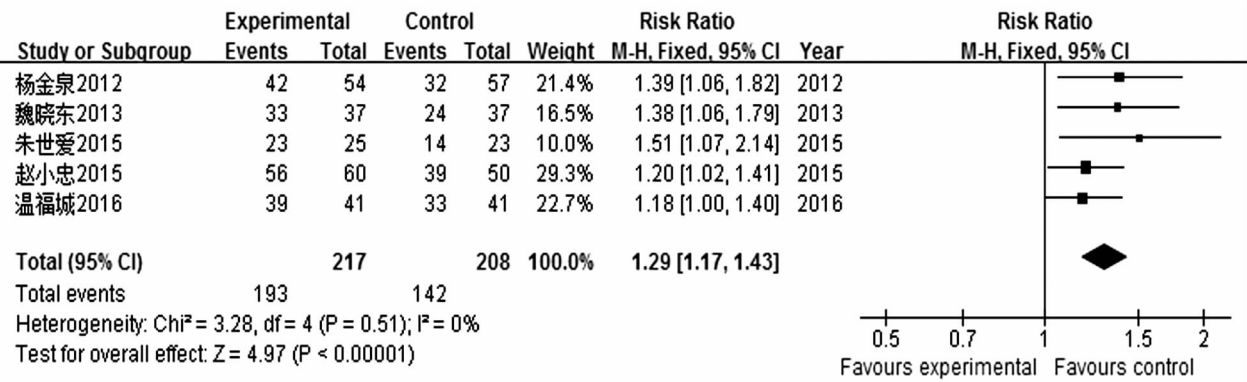


图 2 总有效率森林图

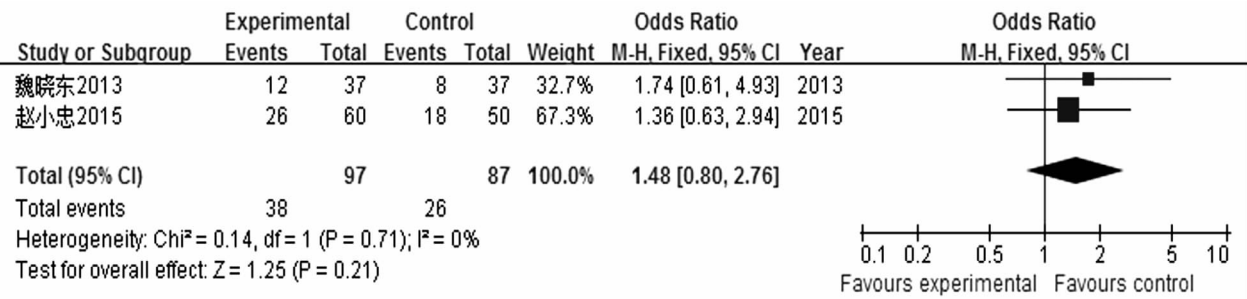


图 3 Hp 根除率森林图

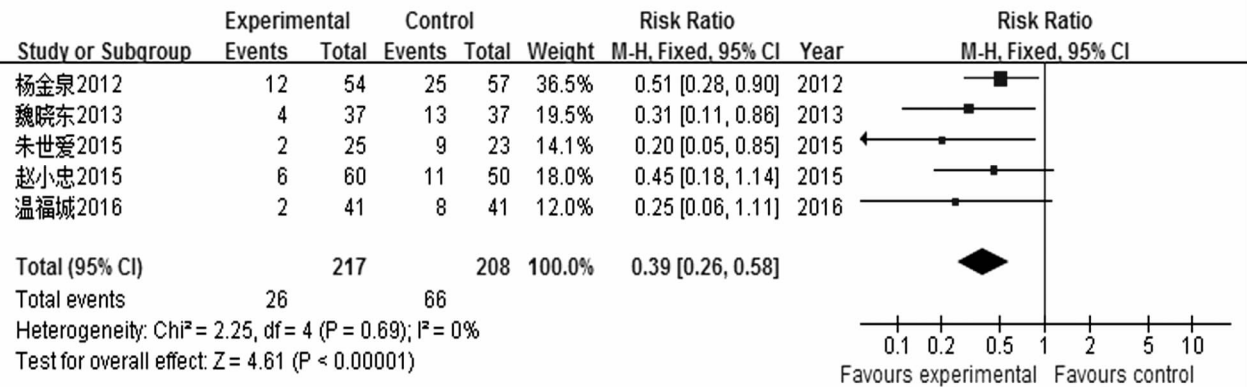


图 4 无效率森林图

3 小结与展望

Hp 已经被国际卫生组织列为 I 类致癌因子。胃黏膜糜烂和溃疡形成的主要原因是 Hp 感染导致,因其携有 Cag PAI 致病岛基因的毒力因子能释放空泡毒素,损伤胃黏膜上皮细胞,而胃黏膜遭到持续的慢性损伤,最终导致胃癌的发生^[11]。因此, Hp 的根治一直是消化疾病领域的重要热点,然而随着抗生素的广泛使用, Hp 对抗生素的耐药性增加,使其根除率逐年下降^[12]。为提高 Hp 根除率,目前三联疗法已不能满足临床上的需要,国际和国内的共识或指南基本已经推荐铋剂四联疗法为首选方案,并将疗程延长至 10~14d^[13]。但铋剂的不良反应较多,严重则可引起肾功能损害,且又会增加患者的经济负担,所以必须研究出更好的

根除 Hp 优势方案。而中医药已经在治疗慢性胃炎这方面有着不错的疗效,一些研究者已证实了多种中药单味药或复方制剂对 Hp 有抑制或杀灭作用^[14]。

小柴胡汤在治疗 Hp 感染型慢性胃炎方面报道很多,在很早之前日本的中岛修池就运用小柴胡汤浸膏颗粒治疗慢性胃炎, Hp 转阴率达到 40%,指出小柴胡汤是治疗胃炎特别是浅表性胃炎的有效方剂之一^[15]。慢性胃炎在中医中多归属于“胃脘痛”“痞满”“纳呆”等范畴,本病病位在脾、胃、肝,多由饮食不节、情志不畅、劳倦伤脾等病因导致肝失疏泄、气机郁滞、脾胃功能运化失健、气机升降失调等多种因素而发生。小柴胡汤通过辨证论治在临床中应用广泛,是自古以来治疗各类疾病的中医名方,该方出

于张仲景的《伤寒论》,曰:“伤寒五六日,中风,往来寒热,胸胁苦满,不欲饮食,心烦喜呕,或胸中烦而不呕,或渴,或腹中痛,或胁下痞硬,或心下悸、小便不利,或不渴、身有微热,或咳者,小柴胡汤主之。”方中柴胡为君药,性微苦微寒,能和解少阳,升阳达表;臣药为黄芩,性苦寒,善清少阳相火,养阴退热;佐药半夏和胃降逆,散结消痞,党参、甘草益气;使药生姜、大枣益气、生津;全方具有调和少阳为主,兼顾胃气作用。

本研究中Meta分析结果显示,小柴胡汤加減治疗Hp感染型慢性胃炎在显效率、总有效率、无效率方面均优于对照组,但在Hp根除率方面,2组比较差异无统计学意义。此外,所纳入的5篇文献^[6-10]均未报道不良反应发生情况,综观本次研究,纳入的文献很少,可信度有限,影响到本次结论的真实性。归纳下来主要有以下原因:1)纳入文献方法学质量Jadad评分均较低,全部得分均未超3分,容易出现选择偏倚和实施偏倚,导致了本次研究的结论缺乏可靠性。2)纳入的文献无规范诊断与判定标准,特别是疗效判定评价呈多样化、不统一,纳入研究患者为Hp阳性者,结果只有2篇文献^[7-8]提到Hp转阴情况,造成疗效评价指标较少,可信度低。3)西药、中药均存在参差不齐,差异较大;Hp共识治疗指南基本提倡四联疗法为主,治疗用药也存在明显的不规范,更不要说中药之间有更大差异^[13];治疗Hp感染型慢性胃炎虽然具有不错的疗效,但没有非常可信的科学数据;而辨证用药却是中医治疗的特色,因此如何取舍中医辨证与规范化方面还需要严谨的科学证据,有了规范化、标准化,我们经常倡导的中医现代化才能走向世界。4)本次研究纳入的疗程均为4周,长期服用小柴胡汤、西药抗生素等这些药物都有可能发生明显的毒副作用,如小柴胡汤已经证实有可能导致肝功能损害等不良反应^[16],本次纳入的研究均未报道,影响了研究的安全性。5)无远期的随访,也未提及复发率等,更没有对纳入患者评价其治疗后的生活质量。总之,为进一步评价小柴胡汤在治疗Hp感染型慢性胃炎的临床疗效及安全性方面,需要未来更多临床研究者积极参与,开展多中心、大样本、高质量的随机双盲法RCTs试验进行科学论证。

参考文献

- [1] 赵玉沛,吕毅. 消化系统疾病[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:124.
- [2] 邝宇香. 慢性胃炎患者情志致病的SCL-90量表调查研究[J]. 河北中医,2008,30(8):816-817.
- [3] 龚雪,李荣亨. 中医药治疗慢性胃炎概况[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(2):95-96.
- [4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Controlled Clinical Trials, 1996, 17(1): 1-2.
- [5] 王家良. 循证医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:71.
- [6] 杨金泉. 小柴胡汤加減治疗慢性胃炎54例[J]. 首都医药, 2012, 19(8): 52.
- [7] 魏晓东,刘继威,唐艳萍. 中西医结合治疗慢性胃炎37例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2013,29(12):42-43.
- [8] 朱世爱. 小柴胡汤加減联合奥美拉唑治疗慢性胃炎的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛,2015,19(15):2069-2070.
- [9] 赵小忠. 中西医结合治疗肝胃郁热型慢性胃炎60例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2015,24(24):117.
- [10] 温福城. 加味小柴胡汤治疗慢性胃炎[J]. 中外医学研究, 2016, 14(21): 26-27.
- [11] 曾光,陈国忠,莫喜晶,等. NF- κ B信号通路在七方胃痛颗粒调控H. pylori感染人胃腺癌细胞TFF1表达中的作用[J]. 广西医科大学学报,2012,29(6):837-840.
- [12] Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy [J]. Gut, 2016, 65(5): 870-878.
- [13] 中华医学会消化病分会幽门螺旋杆菌学组/全国幽门螺旋杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺旋杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志,2010,32(10):655-659.
- [14] 张万岱. 中西医结合提高幽门螺杆菌根除率的探讨[J]. 医学与哲学,2012,33(10):12-13.
- [15] 杜顺福译. 小柴胡汤治疗慢性胃炎[J]. 日本医学介绍, 1997, 18(2): 90.
- [16] 陈达民译. 草药小柴胡汤引起的肝损害[J]. 国外医学·消化系疾病分册,1996,26(1):61.

(收稿日期:2018-10-16)

立秋养生四原则(三)

早睡早起防受凉

立秋后,自然界的阳气开始收敛、沉降,人应当开始做好保养阳气的准备,在起居上应做到“早睡早起”,因为早睡可以顺应阳气收敛,早起可使肺气得以舒展。一般来说,秋季以晚9~10点入睡,早晨5~6点起床比较合适。早起还可以预防血栓形成,对于预防脑血栓发病也有一定意义。

起居养生首先要注意防寒保暖,秋季早晚温差较大,不要贪凉,夜温低,注意增衣被,慎用空调,以免受凉;室内温湿度适宜,室温22℃~28℃之间,湿度50%~60%左右,保持室内空气流通、新鲜;睡眠充足,一般8h左右,坚持午睡30min~1h,但睡眠也不宜过多;注意皮肤保养,秋季湿热重,防止皮肤感染,保持皮肤滋润,科学洗浴,浴后涂抹护肤品。(http://paper. entcm. com. cn/html/content/2019-08/09/content_617860. htm)