

引用:汤胜男,赵党生,曹思齐,刘志杰,李洋洋.葛根芩连汤加减联合西药治疗溃疡性结肠炎临床疗效和安全性的 Meta 分析[J].湖南中医杂志,2021,37(8):142-146.

葛根芩连汤加减联合西药 治疗溃疡性结肠炎临床疗效和安全性的 Meta 分析

汤胜男^{1,2},赵党生²,曹思齐²,刘志杰²,李洋洋²
(1. 淳安县中医院,浙江 淳安,311700;2. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州,730030)

[摘要] 目的:系统评价葛根芩连汤加减联合西药治疗溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效和安全性。方法:计算机检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)中葛根芩连汤加减联合西药治疗 UC 的随机对照试验(RCT),检索时间为建库至 2020 年 3 月,由 2 名评价员对文献进行筛选、提取,采用 Cochrane 评价方法进行风险偏倚评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:纳入 15 篇 RCTs,共 1323 例患者。Meta 分析结果显示:与单纯西药治疗的对照组相比,葛根芩连汤加减联合西药治疗的临床总有效率较高[OR=3.77,95%CI(2.61,5.45), $P<0.00001$],不良反应发生率较低[OR=0.43,95%CI(0.21,0.90), $P=0.02$],复发率较低[OR=0.16,95%CI(0.05,0.50), $P=0.001$]。结论:葛根芩连汤加减联合西药治疗 UC 较单纯西药治疗临床疗效佳,不良反应发生率及复发率低。

[关键词] 溃疡性结肠炎;葛根芩连汤加减;西药;Meta 分析
[中图分类号]R259.746.2 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.08.050

溃疡性结肠炎((ulcerative colitis,UC)是一种累及直肠、结肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症和溃疡性病变,以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要症状^[1-3]。其发病主要与遗传、环境、感染、精神、肠黏膜屏障功能缺陷等因素有关^[4]。UC 属于中医学“泄泻”“痢疾”“肠风”范畴^[5]。研究显示轻、中度发作期 UC 病变多在气分,表现为肠腑湿热证^[6-7],而葛根芩连汤治疗湿热型 UC 效果明显。本文通过 RevMan 5.3 对葛根芩连汤加减联合西药治疗 UC 临床疗效和安全性进行 Meta 分析,以期循证医学提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

- 1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT),包括采用盲法和非盲法,不论是否回访,语言限定中文、英文。
- 1.1.2 研究对象 符合《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007 年,济南)》^[8]中 UC 的诊断标准,辨证属湿热型。患者的来源、年龄、性别、病程均不限。排除克罗恩病、其他结肠炎、炎症性肠炎患者。
- 1.1.3 干预措施 治疗组采用葛根芩连汤加减(包括口服汤剂、中成药及外用灌肠)联合西药治疗,给药剂型、剂量、时间、疗程等不限。对照组采用西医治疗,给药方式不限。2 组的西医治疗方法一致。

- 1.1.4 结局指标 1)临床总有效率;2)不良反应发生率;

3)随访半年或 1 年复发率。符合以上结局指标 1 项或多项。

1.2 文献排除标准 1)文献数据存疑或无法提取;2)重复发表的文。

1.3 文献检索策略 计算机检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP),检索时间为建库至 2020 年 3 月。中文检索主题词为葛根芩连汤、葛根黄芩黄连汤、葛根芩连方、溃疡性结肠炎、非特异性溃疡性结肠炎;英文检索主题词为 Gegen Qinlian, Gegen Qinlian powder, gegen qinlian decoction, Ulcerative Colitis, non-specific ulcerative colitis, ulcerative colonitis。

1.4 文献资料提取和质量评价 采用 Cochrane 协作网推荐的评价方法,由 2 位评价者根据纳入与排除标准独立筛选相关文献以及对纳入数据进行提取,并达成共识。如意见不同,由第三方讨论解决问题。提取资料包括第一作者与发表时间、患者例数、平均年龄、疗程、干预措施、结局指标等。

对偏倚风险进行评估,其中包括了随机系列的产生、分配隐藏、结局评价者的盲法、参与者和研究人员的盲法、不完整结局数据、选择性报告和其他偏倚、以及不完整的结果数据。各条目以“不清楚”“低风险”“高风险”进行评价。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan

5.3 统计软件进行数据分析。计数资料以相对危险度 (RR) 为疗效分析统计量,计量资料用均数差 (MD) 为疗效分析统计量,采用比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (CI) 作为效应分析统计量。对纳入的研究采用 χ^2 检验进行异质性分析: 1) 若各研究间无统计学异质性 ($P>0.05, I^2 \leq 50\%$), 采用固定效应模型进行分析; 反之, 分析异质性产生的原因并进行亚组分析, 若未找到原因, 则采用随机效应模型合并效应量分析。2) 对于文献提取数据无法进行合并者, 则采用描述性分析。3) 若异质性来源于低质量文献时, 则采用敏感性分析, 用 Egger 回归法对纳入文献进行发表偏倚检验, 采用

漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初步筛选出 359 篇文献, 其中 Pubmed 0 篇, Cochrane 图书馆 0 篇, CBM 8 篇, CNKI 111 篇, WAN-FANG DATA 145 篇, VIP 95 篇。剔除与本文研究无关、非 RCT、数据有误、治疗方案不符合要求的文献, 最终纳入文献 15 篇^[9-23], 均为中文文献。

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 15 篇文献, 共 1323 例患者, 其中治疗组 675 例, 对照组 648 例, 纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本量(例) T/C	男/女 (例)	平均年龄 (岁)	疗程	干预措施	结局 指标
许爱军 2018 ^[9]	48/48	C:27/21 T:25/23	C:41.8±7.2 T:42.3±6.8	15 d	C:柳氮磺吡啶肠溶片口服,1.0 g/次,4 次/d T:葛根芩连汤灌肠+C	①
王传颂 2018 ^[10]	30/30	C:16/14 T:17/13	C:44.5±5.0 T:45.8±5.2	4 周	C:柳氮磺吡啶肠溶片口服,4 g/d,分 4 次服用 T:葛根芩连汤口服,1 剂/d,2 次/d+C	①②③
曾 云 2017 ^[11]	30/30	C:18/12 T:17/13	C:34.92±10.51 T:34.28±10.33	30 d	C:柳氮磺吡啶肠溶片口服,1 g/次,4 次/d T:葛根芩连加白及汤灌肠,1 次/d+C	①
陈淑君 2017 ^[12]	50/50	C:27/23 T:28/22	C:38.65±5.28 T:38.72±5.21	30 d	C:柳氮磺吡啶肠溶片口服,4 g/d,分 4 次服用 T:葛根芩连汤口服,1 剂/d,2 次/d+C	②③
谭亚云 2016 ^[13]	45/45	C:25/20 T:27/18	C:47.88±4.21 T:49.75±5.26	8 周	C:氟哌酸口服,0.2 g/次,3 次/d;柳氮磺吡啶肠溶片口服,4 g/d,分 4 次服用 T:葛根芩连汤及仙桔汤,1 剂/d,2 次/d+C	①②
方春梅 2015 ^[14]	18/18	未提及	未提及	15 d	C:柳氮磺吡啶口服,每天 3~5 g,分 3 次服用 T:自拟葛根芩连汤口服,1 剂/d,2 次/d+C	①②
黄丹丹 2015 ^[15]	40/40	C:23/17 T:21/19	C:41.10±4.26 T:41.41±4.13	8 周	C:柳氮磺吡啶肠溶片口服,1.0 g/次,4 次/d T:葛根芩连五炭汤口服,1 剂/d,2 次/d+C	①
王家华 2011 ^[16]	45/45	C:26/19 T:25/20	C:42.3±2.5 T:42.1±1.8	1~2 周	C:柳氮磺吡啶肠溶片口服,1 g/次,1 次/d;注射用氢化可的松琥珀酸钠 100 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml 保留灌肠,1 次/d T:加味葛根芩连汤口服,1 剂/d,2 次/d+C	①
李树斌 2010 ^[17]	58/47	C:30/17 T:35/23	C:44 T:42.5	12 周	C:柳氮磺吡啶肠溶片口服,4.0 g,分 4 次服 T:加味葛根芩连汤+C	①
袁 勇 2007 ^[18]	60/53	C:38/15 T:30/30	C:42 T:48	45 d	C:柳氮磺吡啶肠溶片口服,1.0 g/次,3 次/d T:葛根芩连汤加蒲公英保留灌肠,1 次/d+C	①
张 宁 2020 ^[19]	41/41	C:27/14 T:24/17	C:49.75±8.58 T:50.47±9.34	4 周	C:美沙拉嗪肠溶片口服,0.5 g/次,3 次/d;100 mg 注射用氢化可的松琥珀酸钠+50 ml 0.9%氯化钠注射液保留灌肠,2 次/d T:加味葛根芩连汤口服,1 剂/d,2 次/d+C	①②
高 东 2018 ^[20]	101/101	C:54/47 T:56/45	C:33.89±5.76 T:33.25±5.72	30 d	C:美沙拉嗪肠溶片口服,1 g/次,3 次/d T:葛根芩连汤口服,1 剂/d,2 次/d+C	①②
卞银燕 2015 ^[21]	45/45	C:29/16 T:31/14	C:42.81±6.41 T:42.59±6.22	2 周	C:美沙拉嗪肠溶片口服,500 mg/次,3 次/d T:葛根芩连汤口服,1 剂/d,2 次/d+C	①
龚文亮 2019 ^[22]	24/16	C:8/8 T:12/12	C:43.8±5.6 T:43.6±5.2	30 d	C:枯草杆菌二联活菌胶囊口服,250 mg/次,3 次/d T:葛根芩连汤保留灌肠+C	①
农志远 2017 ^[23]	40/39	C:17/22 T:19/21	C:39.1±10.7 T:38.9±11.2	8 周	C:枯草杆菌二联活菌胶囊口服,250 mg/次,3 次/d T:葛根芩连汤保留灌肠+C	①②③

注:T—治疗组;C—对照组;①—临床总有效率;②—不良反应发生率;③—随访半年或 1 年复发率。

2.3 文献质量评价结果 根据 Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评估方法, 纳入的 15 篇文献中有 9 篇文献^[10-11,13-15,17,19,21,22]采用随机分组,3 篇文献^[9,16,20]按治疗方

法分组,1 篇文献^[18]按病情轻重分组,1 篇文献^[12]按奇偶数分组,1 篇文献^[23]按入院时间分组。(见图 1、图 2)

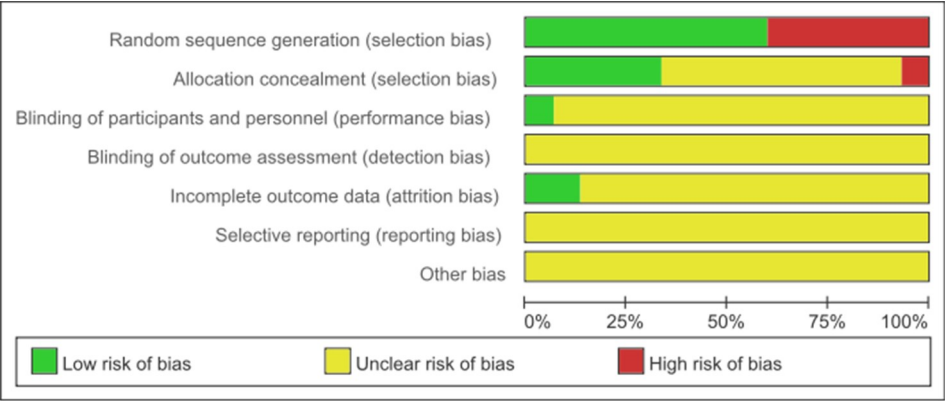


图 1 偏倚风险条形图

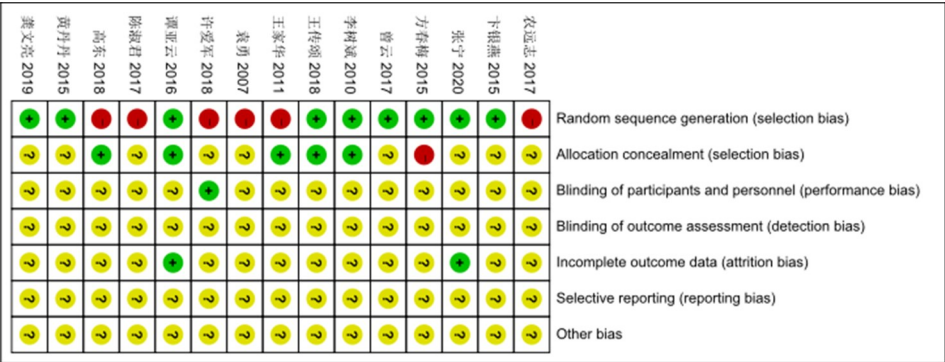


图 2 偏倚风险总结图

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率 共 14 篇文献^[9-11,13-23]对临床总有效率进行了报道,异质性分析结果显示, $I^2=0\%$, $P=1.00$,故

采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,治疗组临床总有效率明显优于对照组,差异有统计学意义 $[OR=3.77,95\%CI(2.61,5.45),P<0.00001]$ 。(见图 3)

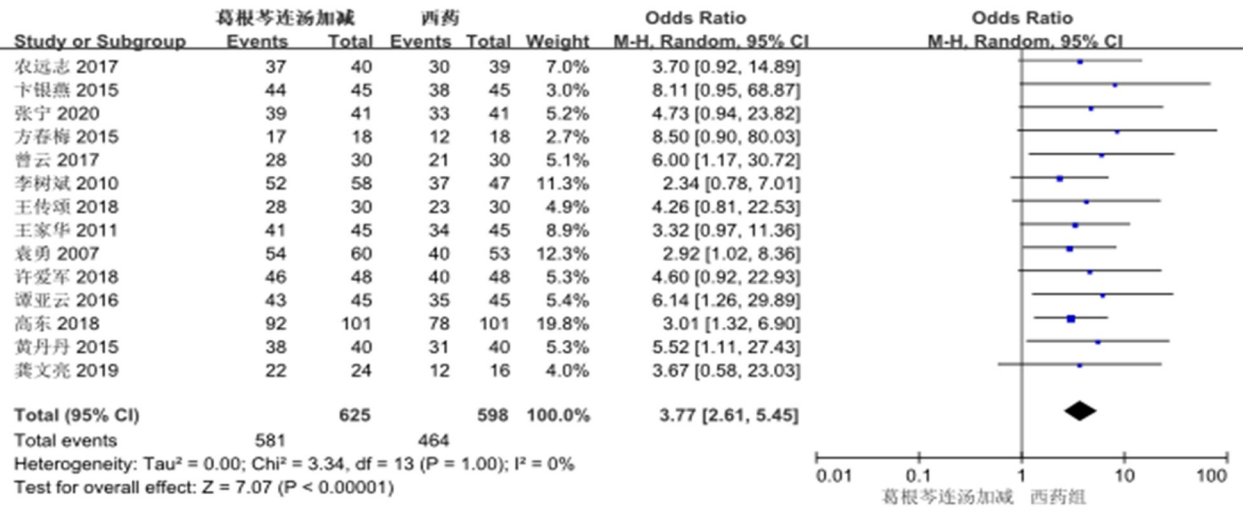


图 3 临床总有效率比较的森林图

2.4.2 不良反应发生率 共 7 篇文献^[2,12-14,19-20,23]对不良反应发生率进行了报道,异质性分析结果显示, $I^2=14\%$, $P=0.32$,故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果

显示,治疗组的不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义 $[OR=0.43,95\%CI(0.21,0.90),P=0.02]$ 。(见图 4)

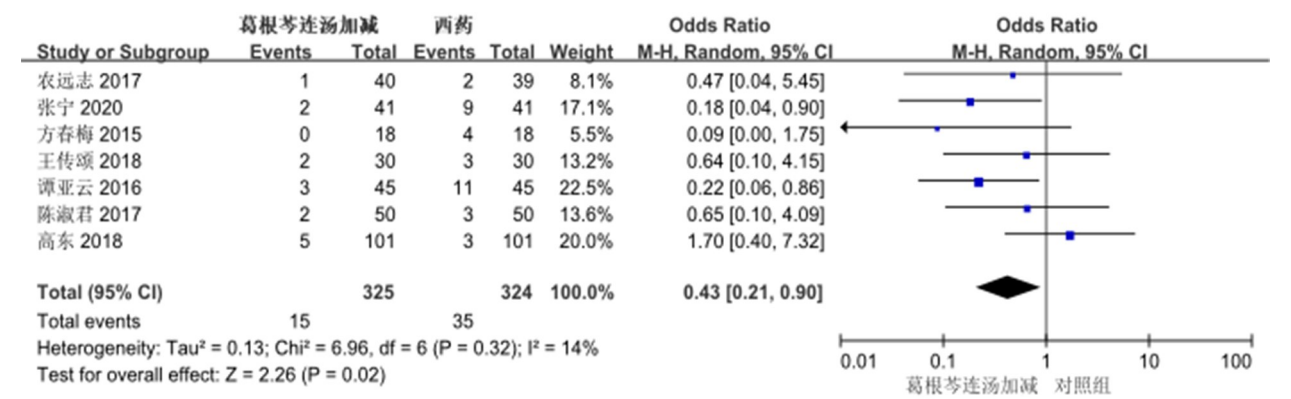


图 4 不良反应发生率比较的森林图

2.4.3 复发率 共 3 篇文献^[10,12,23]对随访半年或 1 年的 UC 复发率进行了报道,异质性分析结果显示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.89$,故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,治疗组的复发率明显低于对照组,差异有统计学意义[OR = 0.16,95%CI(0.05,0.50), $P = 0.001$]。(见图 5)

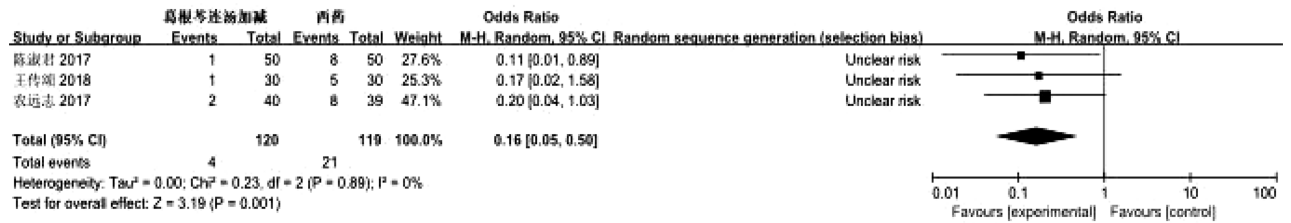


图 5 复发率比较的森林图

2.5 发表偏倚评估 以纳入文献中对 UC 治愈率的影响绘制漏斗图,结果显示圆圈位于中线的两侧周围,呈不完全对称分布,提示本研究中存在发表偏倚的可能性较大。(见图 6)

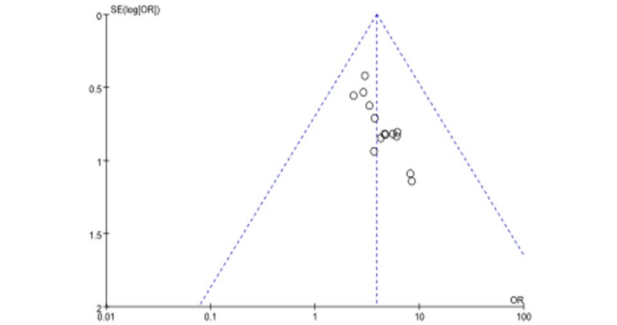


图 6 漏斗图

2.6 敏感性分析 通过对各研究的结局指标进行对比,发现结果无明显变化,说明敏感性低,分析结果较为稳定。

3 讨 论

UC 属于中医学“痢疾”范畴,葛根黄芩黄连汤主要由葛根、黄连、黄芩、炙甘草组成,主要治疗湿热型痢疾。《伤寒论·辨太阳病脉证并治》载:“太阳病,桂枝证,医反下之,利遂不止,脉促者,表未解也;喘而汗出者,葛根黄芩黄连汤主之。”该方重用葛根,解表升清阳且止痢,葛根素含有大量的膳食纤维,可以清除毒素,减少肠道疾病。黄连、黄芩清热燥湿,泻火解毒,黄连碱对胃肠道有刺激作用,其苦涩作用使黄连素在肠道内停留时间变长,对胃肠黏膜有保护作用;黄芩抗

感染,能够调节免疫机制,改善肠道微循环,对消化道有一定的作用^[24]。甘草调和诸药。本方可清表邪亦可清里热。

本研究将葛根芩连汤加减联合西药治疗 UC 与单纯西药治疗的总有效率进行比较,结果表明葛根芩连汤加减治疗 UC 疗效更佳,不良反应发生率及随访复发率更低,表明葛根芩连汤加减治疗 UC 更具有优势。本次研究仍存在局限性,其纳入文献数量较少,对不良反应的报道仅 7 篇文献,随访复发率仅 3 篇文献,影响了分析结果的客观性及准确性。多篇文献均未提及隐藏分组的方法,提示可能存在选择性偏倚。

综上,葛根芩连汤加减联合西药治疗湿热型 UC 具有较好的临床疗效及安全性,临床可根据患者具体情况选择加减药物及用药方式,以提高疗效,减轻患者痛苦。

参考文献

[1] 汤胜男,赵党生,王凤仪,等.芍药汤治疗溃疡性结肠炎的研究[J].医学信息,2019,32(15):3-5.

[2] 张声生.溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J].中华中医药杂志,2010,25(6):891-895.

[3] 高艳奎,申睿,朱向东,等.中医药治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展[J].中医药学报,2020,48(2):75-80.

[4] 甄建华,黄光瑞.溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展[J].世界华人消化杂志,2019,27(4):245-251.

[5] 雷娜,陶君,吴容,等.唐学贵治疗溃疡性结肠炎经验[J].湖南中医杂志,2020,36(3):16-18.

- [6] 刘达,叶柏. 叶柏运用清热解毒、凉血活血法治疗重度溃疡性结肠炎经验[J]. 中医学报,2013,41(6):28-30.
- [7] 原小千. 溃疡性结肠炎中医证型与体质的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年,济南)[J]. 中华消化杂志,2007,27(8):545-550.
- [9] 许爱军. 葛根芩连汤灌肠联合柳氮磺吡啶肠溶片口服治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎临床观察[J]. 北方药学,2018,15(3):60-61.
- [10] 王传颂. 葛根芩连汤联合柳氮磺吡啶对溃疡性结肠炎患者炎症反应的影响[J]. 光明中医,2018,33(10):1465-1467.
- [11] 曾云. 葛根芩连汤加白及灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎急性发作的疗效分析[J]. 中外医疗,2017,36(23):180-181,184.
- [12] 陈淑君,张双喜. 葛根芩连汤联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. 陕西中医,2017,38(8):1110-1111.
- [13] 谭亚云. 葛根芩连汤加仙桔汤治疗慢性结肠炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(22):2484-2485,2508.
- [14] 方春梅. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎36例[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(47):17-18.
- [15] 黄丹丹,邓铭俊. 葛根芩连五炭汤联合柳氮磺吡啶治疗活动期溃疡性结肠炎临床研究[J]. 白求恩医学杂志,2015,13(2):119-120.
- [16] 王家华. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 现代医药卫生,2011,27(22):3462.
- [17] 李树斌. 加味葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎58例[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(16):76.
- [18] 袁勇,陈华伟. 葛根芩连汤加蒲公英灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 现代生物医学进展,2007,7(9):1336-1337.
- [19] 张宁,周晓丽,刘帅. 加味葛根芩连汤联合常规治疗对重度湿热型溃疡性结肠炎患者的临床疗效[J]. 中成药,2020,42(2):351-355.
- [20] 高东,邵喜凤. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症反应和免疫功能的影响[J]. 解放军医药杂志,2018,30(10):89-92.
- [21] 卞银燕. 联用葛根芩连汤和美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的效果分析[J]. 当代医药论丛,2015,13(17):182-183.
- [22] 龚文亮. 葛根芩连汤联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及睡眠状态的影响[J]. 世界睡眠医学杂志,2019,6(7):906-907.
- [23] 农远志. 葛根芩连汤联合益生菌治疗溃疡性结肠炎40例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2017,26(18):106-107.
- [24] 刘文,王钰乐,卿勇军,等. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎谱效关系研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(9):4093-4097.

(收稿日期:2020-12-07)

(上接第141页)

- [11] 郭军,刘登湘,王娜,等. 健脾滋肾为本的中医辨证论治联合XELOX方案化疗对老年晚期胃癌疗效及生存期的影响观察[J]. 北京中医药,2015,34(4):317-320.
- [12] 刘旭辉,蔡桂香,沈静侠. 参蛇消瘤方加减联合XELOX化疗方案配合护理干预对老年晚期胃癌的临床研究[J]. 四川中医,2015,33(1):102-104.
- [13] 张冀. 健脾扶正消瘤方联合化疗治疗进展期老年胃癌56例[J]. 中医研究,2016,29(5):16-18.
- [14] 姚强,邓建良,周炎,等. 自拟益气养阴方联合XELOX方案治疗老年晚期胃癌[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(21):3446-3448.
- [15] 孙鑫. 自拟益气养阴解毒方联合XELOX方案治疗老年晚期胃癌的疗效分析[J]. 大医生,2017,2(8):73-78.
- [16] 杜敏,曾宝珠,屈艳艳. 自拟健脾益气消痰方联合FMC化疗方案治疗老年中晚期胃癌的临床疗效:一项随机对照研究结果[J]. 2017,24(2):170-173.
- [17] 丁晖. 36例进展期老年胃癌行健脾扶正消瘤方联合化疗治疗的效果分析[J]. 内蒙古中医药,2017,36(6):58-59.
- [18] 张翼. 健脾扶正消瘤方联合化疗治疗老年胃癌进展期28例[J]. 中医研究,2017,30(6):29-31.
- [19] 梁劲波. 益气生化汤结合化疗治疗老年胃癌的临床效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(70):146.
- [20] 许刚. 中药健脾益肾汤在常规化疗基础上对老年晚期胃癌患者的治疗疗效观察[J]. 双足与保健,2018,27(18):181-182.
- [21] 颜宏锐,朱煥明. 四君子汤加减治疗老年胃癌术后化疗患者消化道毒副反应临床观察[J]. 湖北中医药大学学报,2019,21(3):92-94.
- [22] 徐涛. 参芪养胃汤在老年胃癌姑息治疗中对患者生存时间及肿瘤标志物表达的影响[J]. 光明中医,2019,34(7):1058-1061.
- [23] 隆豫. 中药健脾益肾汤联合常规化疗对晚期胃癌患者的疗效探究[J]. 中国社区医师,2019,35(21):104-106.
- [24] 顾国群,张斌忠,范耀华,等. 中药方剂口服联合化疗对老年胃癌患者外周血T淋巴细胞亚群及血清MMP-9、TIMP-1和VEGF表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(3):526-529.
- [25] 黄智芬,卢旭全,袁颖,等. 健脾消积汤联合化疗对老年晚期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(2):108-111.
- [26] 薛永飞,任中海,沈艳丽. 化疗对老年胃癌患者免疫相关功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(2):492-493.
- [27] DE PASCALE S, BELOTTI D, CELOTTI A, et al. Prognostic factors for short-term and long-term outcomes of gastric cancer surgery for elderly patients: 10 years of experience at a single tertiary care center[J]. Updates in Surgery, 2018, 70(2):265-271.
- [28] 董智平,张静喆. 中医治疗胃癌研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志,2019,25(2):206-209.
- [29] 苏向前,邢加迪. 胃癌多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识[J]. 中国实用外科杂志,2017,37(1):37-38.
- [30] 陈婉珍,胡莹,邵长乐,等. 中医药调节胃癌炎症微环境的机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2018,36(10):2484-2487.
- [31] 苗雯蓉,刘宁宁,朱惠蓉,等. 中医药联合化疗治疗晚期大肠癌疗效Meta分析[J]. 中华中医药学刊,2018,36(5):1119-1124.

(收稿日期:2020-12-07)