

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2014.02.09

中药联合三联疗法与三联疗法对照治疗幽门螺杆菌相关性胃部疾病随机对照试验的 Meta 分析

李玉锋¹, 张晓军¹, 姜巍¹, 王垂杰¹, 白光¹, 刘皎²

(¹ 辽宁中医药大学附属医院 脾胃病科, 辽宁 沈阳 110000; ² 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110000)

摘要:[目的]分析发表于 2003-2012 年运用中药联合三联疗法与三联疗法对照治疗幽门螺杆菌(HP)感染相关胃部疾病的文献,了解中药联合三联疗法根除 HP 的疗效情况。[方法]对符合纳入标准的文献资料,采用改良后的 Jadad 评分量表进行评分,采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件进行 Meta 亚组分析。[结果]Jadad 评分结果为:评分 3 分论文 3 篇,评分 2 分论文 3 篇;中药联合三联疗法与三联疗法方案比较,对于 HP 的根除作用有统计学意义。[结论]纳入的随机对照试验的方法学质量较低,中药联合三联疗法能够提高 HP 的根除率。

关键词:幽门螺杆菌; 三联疗法; Meta 分析

中图分类号:R 515

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2014)02-086-04

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)是定植于胃黏膜上皮表面的一种微需氧革兰氏阴性菌,大量研究表明 HP 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发病均密切相关。流行病学调查表明,我国 HP 感染率总体上仍然很高,成人中感染率达到 40.0%~60.0%^[1]。HP 感染者大多无症状,细菌的自发性清除也很少见,所有 HP 感染者最终会发展成胃炎,15.0%~20%的感染者会发展成消化性溃疡,<1.0%的患者会发展成胃癌,但存在地区差异。目前主要有三联疗法、四联疗法和序贯疗法 3 种治疗方案,但是随着 HP 耐药率上升,报道的标准三联疗法(PPI + 克拉霉素 + 阿莫西林或 PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑)根除率已低于或远低于 80.0%^[2-4]。所以中国的大多数学者开始探索中药联合三联疗法对 HP 的根治作用,本文就 2003-2012 年 10 年间中药联合不同的三联疗法与三联疗法治疗 HP 的随机对照临床研究进行总结,了解中药治疗 HP 的现状,为以后的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源

以“幽门螺杆菌”、“中医”、“中药”、“三联疗法”

等为关键词,检索 2003—2012 年维普中文期刊数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库中有关中药治疗 HP 相关性胃肠疾病的研究报告及论文。

1.2 纳入标准

①随机对照临床试验(RCT),无论是否为单盲、双盲或非盲法;本文中只要是作者提及“随机分组”的文献,即使没有交待随机分组的方法也被纳入研究;②明确的 HP 检测方法;③治疗组干预措施为中药汤剂或者散剂或者中成药联合三联疗法;④对照组为“三联疗法(包括我国第 1、第 2、第 3 和第 4 次学术会议推荐方案)”常规治疗;⑤文献资料相同或一稿多投者取其一。

1.3 排除标准

①纯西医治疗文献;②治疗组或对照组为纯中药治疗或者中药联合西药(非三联疗法)治疗;③个案报道、综述、经验等研究类型文献;④研究数据不明确、数据不可利用。

1.4 文献的质量评价

根据纳入标准,采用改良后的 Jadad 评分量表^[5]对文献进行评分,计分为 7 分,1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量。

1.5 评价方法

根据以上评价标准,由 2 位研究者对纳入的所有临床随机对照试验的文献进行评价,完成文献质量评价后,再进行交叉核对,如遇有分歧,两人协商讨论,如仍无法确定,则请教专业指导人员。

1.6 统计学处理方法

收稿日期:2013-10-28

基金项目:国家重大新药创制项目(No:2010zx09401-304-509);2012 年

辽宁省中医药临床学(专科)能力建设项目(No:2012-lnzyxk-03)

作者简介:李玉锋,主治医师,从事中西医结合治疗消化系统疾病的基础与临床研究

通讯作者:李玉锋, E-mail:syxiaomifeng@163.com

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析,计数资料用比值比 (Odds Ratio, OR) 表示,结果以 95% 可信区间 (confidence Interval, CI) 表示。对纳入的研究进行异质性检验,当组内异质性检验结果 $P > 0.1$ 时,认为各研究间无统计学异质性,选择固定效应模型 (Fixed effects model) 作 Meta 分析;当异质性检验结果 $P < 0.1$ 时,认为各研究间存在统计学异质性,即各研究结果间存在不一致性,此时应采用选择随机效应模型 (Randomized effects model) 作 Meta 分析,并逐一分析异质性的原因,并将纳入的研究分成亚组再次进行 Meta 分析,当 I^2 值超过 50% 时提示研究间存在本质上的异质性,则不进行合并只对其进行描述性的定性分析。此外,利用 RevMan 制作倒漏斗图进行潜在的发表偏倚的检测,若图形对称,则说明可能不存在发表性偏倚;反之若图形不对称,则有存在发表性偏倚的可能。

2 结果

2.1 纳入研究的特征

最初共检索到文献 709 篇,通过阅读标题和摘要,排除明显无关文章,初步纳入 51 篇,下载原文,严格核对,去掉重复文献,最后纳入合格文献 31 篇,期刊论文 29 篇,学位论文 2 篇,共计 3312 例 (治疗组 1713 例,对照组 1599 例)。治疗组采用包括中药固定方剂加减或院内制剂 (汤剂、散剂等) 或中成药联合三联疗法等。对照组为传统“三联疗法” (包括我国第 1~4 次学术会议推荐方案)。

2.2 纳入试验的方法学质量

31 篇文献提及随机分配方法,采用改良后的 Jadad 评分量表评价文献质量,评分 3 分论文 3 篇 (其中 2 篇为同一作者,对照组相同的 2 个临床研究,发表为 1 篇文章),评分 2 分论文 3 篇,其余 26 篇均为 1 分。没有文献提及随机分配方案的隐藏,1 篇文献提及盲法的应用情况,2 篇文献进行了意向治疗分析,报道了受试者的脱落或失访情况。2 篇文献提到了随访。10 篇提及不良反应。所有的试验均未报道样本含量的计算。因此,这些随机对照试验的方法学质量较偏低。

2.3 纳入临床试验的异质性检验

对纳入文献进行异质性检测, $X^2 = 49.50$, $P = 0.01 < 0.1$, $I^2 = 39\%$, 文献明显存在一定的异质性,以不同的“三联疗法”为分类依据,进行亚组系统分析。

2.4 疗效评价

2.4.1 “中药联合 PPI 或铋剂 + 阿莫西林 + 甲 (替) 硝唑” 与 “PPI 或铋剂 + 阿莫西林 + 甲 (替) 硝唑” 比较森林图 (图 1)

Meta 分析结果: 9 个中药联合 PPI 或铋剂 + 阿莫西林 + 甲 (替) 硝唑与 PPI 或铋剂 + 阿莫西林 + 甲 (替) 硝唑根除 HP 临床研究具有同质性 (异质性检验 $\chi^2 = 7.10$, $P = 0.53$) 合并效应量 OR。采用固定效应模型, OR 合并 = 4.75, 其 95% CI 为 (3.13, 7.21), 合并效应量的检验, $Z = 7.33$, $P < 0.00001$ 。根据此分析结果, 可认为中药联合 PPI 或铋剂 + 阿莫西林 + 甲 (替) 硝唑与 PPI 或铋剂 + 阿莫西林 + 甲 (替) 硝唑疗法根除 HP 效果比较有统计学意义, 其 OR 合并的 95% CI 横线落在无效竖线右侧, 故可认为中药联合 PPI 或铋剂 + 阿莫西林 + 甲 (替) 硝唑根除 HP 的疗效优于 PPI 或铋剂 + 阿莫西林 + 甲 (替) 硝唑。

2.4.2 “中药联合 PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素” 与 “PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素” 比较森林图 (图 2)

Meta 分析结果: 14 个中药联合 PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素与 PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素根除 HP 临床研究具有同质性 (异质性检验 $\chi^2 = 12.53$, $P = 0.49$) 合并效应量 OR。采用固定效应模型, OR 合并 = 3.19, 其 95% CI 为 (2.26, 4.49), 合并效应量的检验, $Z = 6.62$, $P < 0.00001$ 。根据此分析结果, 可认为中药联合 PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素与 PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素疗法根除 HP 效果比较有统计学意义, 其 OR 合并的 95% CI 横线落在无效竖线右侧, 故可认为中药联合 PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素根除 HP 的疗效优于 PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素。

2.4.3 “中药联合 PPI 或铋剂 + 克拉霉素 + 甲 (替) 硝唑” 与 “PPI 或铋剂 + 克拉霉素 + 甲 (替) 硝唑” 比较森林图 (图 3)

Meta 分析结果: 6 个中药联合 PPI 或铋剂 + 克拉霉素 + 甲 (替) 硝唑与 PPI 或铋剂 + 克拉霉素 + 甲 (替) 硝唑根除 HP 临床研究具有同质性 (异质性检验 $\chi^2 = 4.07$, $P = 0.54$) 合并效应量 OR。采用固定效应模型, OR 合并 = 1.39, 其 95% CI 为 (1.07, 1.82), 合并效应量的检验, $Z = 2.42$, $P = 0.02$ 。根据此分析结果, 可认为中药联合 PPI 或铋剂 + 克拉霉素 + 甲 (替) 硝唑与 PPI 或铋剂 + 克拉霉素 + 甲 (替) 硝唑疗法根除 HP 效果比较有统计学意义, 其 OR 合并的 95% CI 横线落在无效竖线右侧, 故可认为中药联合 PPI 或铋剂 + 克拉霉素 + 甲 (替) 硝唑根除 HP 的疗效优于 PPI 或铋剂 + 克拉霉素 + 甲 (替) 硝唑。

2.4.4 “中药联合 PPI + 阿莫西林 + 呋喃唑酮” 与 “PPI + 阿莫西林 + 呋喃唑酮” 比较森林图 (图 4)

Meta 分析结果: 2 个中药联合 PPI + 阿莫西林

+ 呋喃唑酮与 PPI+阿莫西林+呋喃唑酮根除 HP 临床研究具有同质性(异质性检验 $\chi^2=0.01, P=0.91$)合并效应量 OR。采用固定效应模型,OR 合并=2.67,其 95%CI 为(1.11,6.43),合并效应量的检验, $Z=2.18, P=0.03$ 。根据此分析结果,可认为中中药联合 PPI+阿莫西林+呋喃唑酮与 PPI+阿莫西林+呋喃唑酮疗法根除 HP 效果比较差异有统计学意义,其 OR 合并的 95%CI 横线落在无效

竖线右侧,故可认为中药联合 PPI+阿莫西林+呋喃唑酮根除 HP 的疗效优于 PPI+阿莫西林+呋喃唑酮。

2.5 不良反应与随访

文献中同时观察药物不良反应的文献 10 篇,占 32.25%,但均无随访。出现的抗生素不良反应包括头痛,头晕,恶心欲吐,嘈杂不适,失眠口干、大便干燥所有出现的不良反应均不需经过处理。

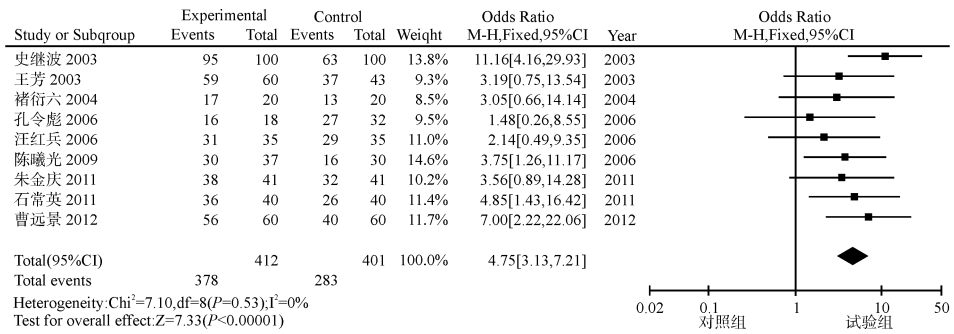


图 1 “中药联合 PPI 或铋剂+阿莫西林+甲(替)硝唑”与“PPI 或铋剂+阿莫西林+甲(替)硝唑”比较森林图

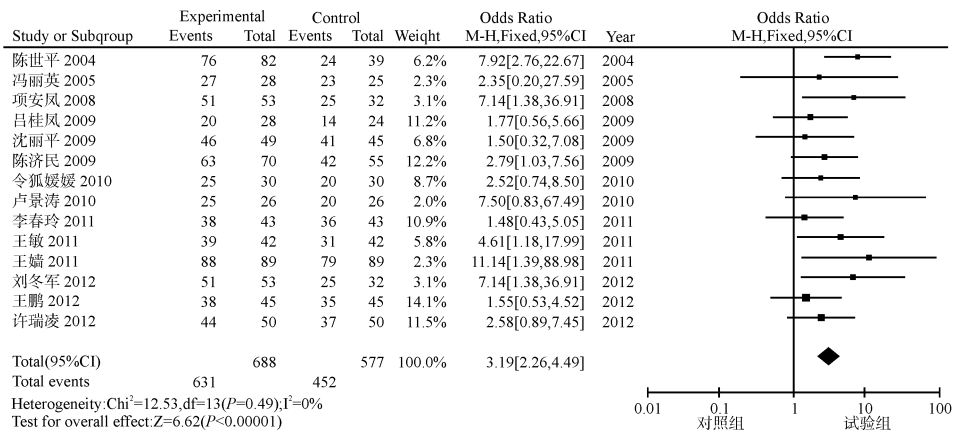


图 2 “中药联合 PPI+阿莫西林+克拉霉素”与“PPI+阿莫西林+克拉霉素”比较森林图

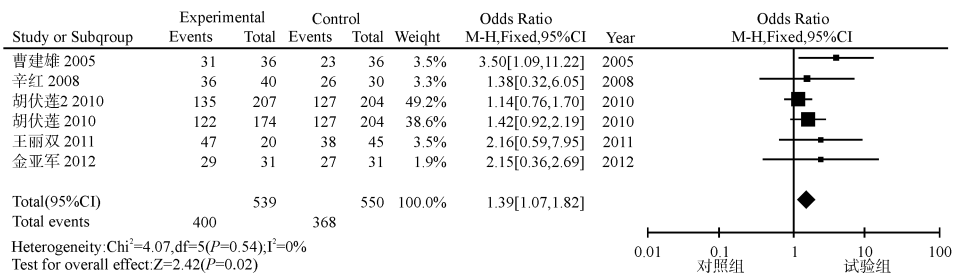


图 3 “中药联合 PPI 或铋剂+克拉霉素+甲(替)硝唑”与“PPI 或铋剂+克拉霉素+甲(替)硝唑”比较森林图

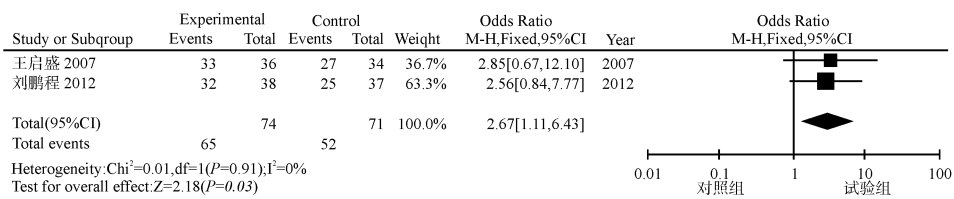


图 4 “中药联合 PPI+阿莫西林+呋喃唑酮”与“PPI+阿莫西林+呋喃唑酮”比较森林图

3 讨论

随着 HP 耐药率上升,报道的标准三联疗法(PPI+克拉霉素+阿莫西林或 PPI+克拉霉素+甲硝唑)根除率已低于或远低于 80.0%^[2-4] 标准三联疗法的疗程从 7 d 延长至 10 d 或 14 d,根除率仅能提高约 5.0%^[6]。但是随着抗生素应用时间的延长,势必增加药物的不良反应和耐药率的增加。所以我国学者对中药联合三联疗法以提高 HP 的根除率和减少药物,尤其是抗生素的应用时间做了探讨。通过中药应用治疗 HP 感染及相关疾病仅能够提高症状改善率,同时能够提高 HP 的根除率。本文对上述文献进行了系统分析,结果表明中药联合三联疗法明显提高了 HP 的根除率。

对纳入文献研究的质量进行分析,采用正确随机分组方法的文献比例较少,仅 16.0%,大多数文献未指出采用随机分组的具体方法,由于文献对不良反应和随访的观察较少,很少对失访患者的分析,可能导致部分患者由于严重不良反应而失访,缺少严重不良反应和患者不良反应观察数降低。建议在今后的临床试验中,应提高方法学的质量:①采用随机分配并对随机方案隐藏;②详细记录并报告试验中途退出与失访病例数;③尽量使用盲法;④治疗后长期随访并报道重要临床结局;⑤对阴性结果的试验予以发表。在此基础上进行高质量的多中心的中西医结合根除 HP 研究将是未来研究的重点。

参考文献

[1] 张万岱,胡伏莲,萧树东,等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010,15(5):265—270.

[2] YAN X,ZHOU L,SONG Z,et al. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in adults compared with triple therapy in china: a multiplecenter,Prospective,randomized,controlled trial (abstract)[J]. Helicobacter,2011,16 (Suppl 1): 87—87.

[3] ZHENG Q,CHEN W J,LU H,et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of Helicobacter pylori and antibiotic resistance[J]. J Dig Dis,2010,11:313—318.

[4] MALFERTHEINER P,BAZZOLI F,DELCHIER J C, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011,377:905—913.

[5] JADADA R,MOORE A,CARROLL D,et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials,1996,17: 1—1.

[6] MALFERTHEINER P,MEGRAUD F,O’MORAIN C A, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report[J]. Gut,2012,61: 646—664.

“黏”与“粘”的使用规范

“黏”与“粘”在使用中容易混淆,是常有的事。根据第 5 版的《现代汉语规范词典》的注解,这 2 个字是有区别的。这 2 个字不仅读音不同、字形不同,用法也有差异。《现代汉语规范词典》中将“粘”标为动词,“黏”标为形容词。表示动作,用“黏”的东西使物体连接起来,应选择“粘”,如粘信封、粘连、粘附;像糰糊或胶水等所具有的、能使一个物体附着在另一物体上的性质,用“黏”,如黏附分子,这胶水很黏,麦芽糖黏在一块儿了。