

• 论著-临床研究 •

半夏泻心汤联合三联或四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的 Meta 分析

马佳乐¹, 李慧臻², 王振兴¹, 张珊珊¹, 李苗苗¹, 苏震东¹

(¹天津中医药大学,天津 300193;

²天津中医药大学第二附属医院,天津 300150)

摘要:[目的]系统评价半夏泻心汤联合三联或四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)相关胃炎的疗效和安全性。[方法]应用计算机检索中国知网数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普数据库(VIP)和万方数据库(WanFang)、PubMed、EMbase、The Cochrane Library,检索时间限定为2015年1月1日~2019年12月20日,收集半夏泻心汤联合三联或四联治疗 Hp 相关胃炎的随机对照试验,根据 Cochrane Handbook 5.3 偏倚风险评估方法,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。[结果]纳入 14 篇随机对照研究,共 1475 例患者。相比单纯三联或四联疗法,半夏泻心汤联合三联或四联疗法在临床疗效(总有效率)(RR=1.19,95%CI 1.14~1.25,Z=7.03,P<0.000 01)、Hp 根除率(RR=1.17,95%CI 1.12~1.22,Z=6.88,P<0.000 01)、改善胃痛症状(-0.61,95%CI -0.87~-0.35,P<0.000 01)及痞满症状(-0.63,95%CI -0.88~-0.39,P<0.000 01)等方面效果更优,且不良反应发生率更低(RR=0.47,95%CI 0.29~0.75,Z=3.18,P=0.001),差异有统计学意义。[结论]半夏泻心汤联合三联或四联疗法相比较单纯西药三联或四联疗法临床治疗效果较优,且能提高 Hp 根除率,不良反应较少,但尚需高质量的研究进一步验证。

关键词:半夏泻心汤;幽门螺杆菌;慢性胃炎;系统评价;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2020.08.01

中图分类号:R573.3 文献标志码:A

Banxia Xiexin decoction combined with triple or quadruple therapy in the treatment of Hp-related chronic gastritis: A Meta-analysis

MA Jia-le¹, LI Hui-zhen², WANG Zhen-xing¹, ZHANG Shan-shan¹, LI Miao-miao¹, SU Zhen-dong¹

(¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; ² The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China)

Corresponding author: LI Hui-zhen, E-mail: ctjenny@126.com

Abstract:[Objective] To evaluate efficacy and safety of Banxia Xiexin decoction combined with triple or quadruple therapy in the treatment of Hp related chronic gastritis. [Methods] Retrieved from CNKI, SinoMed, VIP, WanFang, PubMed, EMbase and The Cochrane Library, RCTs about Banxia Xiexin decoction combined with triple or quadruple therapy in the treatment of Hp related chronic gastritis were collected. The retrieval time is limited from January 1, 2015 to December 20, 2019. Using Revman 5.3 software for meta-analysis based on the Cochrane Handbook 5.3 risk of bias assessment method. [Results] A total of 14 RCTs were included, including 1475 patients. Compared with western medicine triple or quadruple therapy, Banxia Xiexin decoction combined with triple or quadruple therapy is more effective in clinical efficacy [RR=1.19,95%CI 1.14~1.25,Z=7.03,P<0.00001], Hp eradication rate, [RR=1.17,95%CI 1.12~1.22,Z=6.88,P<0.00001], improvement of stomachache symptoms[-0.61,95%CI -0.87~-0.35,P<0.00001] and stomach distension symptoms[-0.63,95%CI -0.88~-0.39,P<0.00001]. And the

收稿日期:2019-12-25

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81573889)

通讯作者:李慧臻,E-mail:ctjenny@126.com

incidence of adverse reactions is lower [RR=0.47, 95%CI 0.29~0.75, Z=3.18, P=0.001]. The differences were statistically significant. [Conclusion] Compared with western medicine triple or quadruple therapy, Banxia Xiexin decoction has a better clinical effect and can improve the eradication rate of Hp with fewer adverse reactions. However, high-quality clinical studies are still needed for further verification.

Key words: Banxia Xiexin decoction; helicobacter pylori; chronic gastritis; systematic review; Meta-analysis

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)相关性胃炎是临幊上消化科的常见病之一,我国是 Hp 感染率高发国家,同时也是胃癌高发国家^[1]。Correa^[2]提出胃癌的发展模式为:正常胃黏膜—慢性浅表性胃炎—慢性萎缩性胃炎—肠上皮化生—异型增生—胃癌。1994 年世界卫生组织/国际癌症研究机构(WHO/IARC)将 Hp 列为胃癌发生的 I 类致癌原。Hp 感染可诱发慢性活动性胃炎,根除 Hp 减轻胃黏膜炎症反应。Hp 感染诱发的炎症反应与胃黏膜萎缩和(或)肠化生发生、发展有密切关系,根除 Hp 可延缓或阻止其发生、发展^[3]。近年来,中医药联合三联或四联疗法在根除 Hp 方面的研究已成为热点,中医药的优势日益突出,但中西医联合用药的研究仍缺乏循证医学的支持。半夏泻心汤是仲景所创之辛开苦降、平调寒热的代表方剂,后代医家将其广泛运用于各种脾胃病的治疗中。本文运用循证医学原理,对已发表的半夏泻心汤联合三联或四联疗法治疗 Hp 相关胃炎的随机对照试验进行 Meta 分析,以系统评价半夏泻心汤联合三联或四联疗法的临床疗效和安全性,旨为临床治疗提供相关循证医学的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 已发表的随机对照试验,研究主要内容为半夏泻心汤联合三联或四联疗法治疗 Hp 相关胃炎的临床观察及安全性;研究是否采用盲法及是否存在失访不做要求。

1.1.2 研究对象 所有研究对象为经¹³C-尿素、¹⁴C-尿素呼气试验、快速尿素酶试验、胃黏膜组织切片染色镜检、血清抗体等方法诊断为 Hp 感染阳性;胃镜诊断为慢性胃炎。

1.1.3 干预措施 治疗组干预措施为半夏泻心汤联合三联或四联疗法;对照组干预措施为单纯三联疗法或联用铋剂的四联疗法。

1.1.4 结局指标 结局指标包括临床疗效、Hp 根除率、中医主要症状积分、不良反应。

1.2 排除标准

①治疗组干预措施为单用半夏泻心汤加减;②研究疗效评价标准不规范、数据不明确或重复发表的文献;③非 RCT 研究:如临床经验、学术探讨、

综述、动物实验等类型的研究文献。

1.3 文献检索策略

应用计算机检索中国知网数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库(WanFang)、PubMed、EMbase、The Cochrane Library,检索时间均限定为 2015 年 1 月 1 日~2019 年 12 月 20 日。同时,手工检索纳入文献的参考文献,以获取相关文献。中文检索词:“半夏泻心汤”“幽门螺杆菌”“慢性胃炎”等,英文检索词包括:“Banxia Xiexin decoction”“Helicobacter pylori”“Chronic Gastritis”等。

1.4 数据提取

由 2 名研究者独立阅读、筛选、提取文献,如意见不一致时由第 3 位研究者参与讨论决定是否纳入。根据上述纳入和排除标准筛选符合条件的文献,并进一步阅读全文进行复筛,以确定是否最终纳入。资料提取的主要内容包括第一作者、发表年限、治疗组与对照组样本量、性别、年龄治疗组与对照组的干预措施、治疗疗程、结局指标、结果数据、不良反应及与方法学质量评价相关的信息。

1.5 质量评价

运用 Cochrane Handbook 5.3 偏倚风险评估工具评价所纳入文献的偏倚风险,包括:①随机序列产生;②分配隐藏;③参与者和受试者盲法;④结局评价盲法;⑤不完整的结果;⑥选择性报告;⑦其他偏倚。根据上述各项判定标准,最终对纳入文献偏倚风险做出“Low risk”“High risk”或“Unclear risk”的评估。

1.6 统计学处理

运用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。临床疗效、Hp 根除率及不良反应等二分类变量采用相对危险度(RR)及 95%CI;中医症状积分等连续型变量采用均数差(MD)及 95%CI。对所纳入数据进行异质性检验,采用 I^2 进行异质性检验;若 $I^2 \leq 50\%$,提示研究同质性较好,此时选用固定效应模型进行分析;若 $I^2 > 50\%$,提示研究存在较大异质性,需对异质性来源进行分析,若无明显临床异质性且无法找到异质性来源时,则选用随机效应模型进行分析。如存在明显的异质性,可采用敏感性分析或亚组分析等方法进行处理,

若仍无法明确异质性来源,可只进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索出347篇相关文献,去重后获得文献204篇,阅读文献标题、摘要后排除文献143篇,根据纳入与排除标准阅读全文后排除47篇,最终纳入文献14篇,均为中文文献。共1475例患者,其中男797例,女678例,干预疗程从2~6周不等。文献筛选流程图见图1。

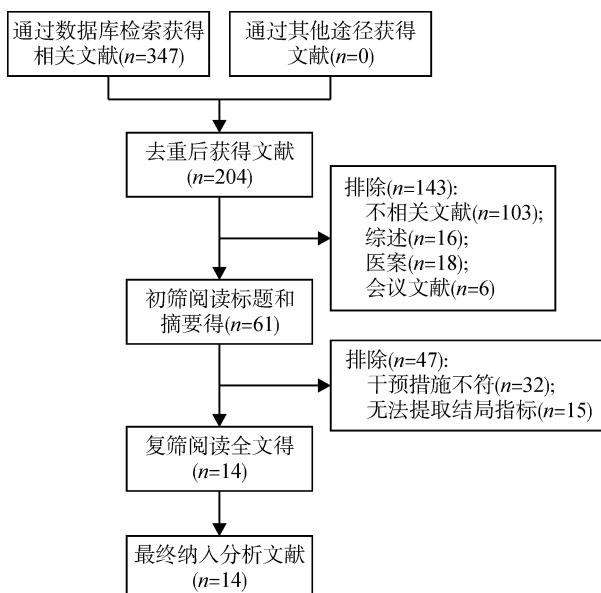


图1 文献筛选流程图

2.2 基本特征

纳入的14篇文献^[4-17]中,7篇文献^[4,5,8-11,14]为

半夏泻心汤联合三联疗法,7篇文献^[6,7,12,13,15-17]为半夏泻心汤联合四联疗法,13篇文献^[4-9,11-17]报告了临床疗效(总有效率),14篇文献^[4-17]报告了Hp清除率,9篇文献^[6-9,11,12,14-16]报告了不良反应,6篇文献^[8,10,11,14,16,17]报告了中医主要症状积分,所有文献^[4-17]均描述患者性别、平均年龄等基线资料。

2.3 质量评价

7篇文献^[4,6,7,10-12,15]描述了随机分组方法,均为随机数字表法,余7文献^[5,8,9,13,14,16,17]均未描述具体随机方案实行的方法。所有文献^[4-17]均未提及有病例退出或失访,所有文献^[4-17]均未提及实施了分配隐藏、盲法及其他偏倚。偏倚风险评价见图2。

2.4 Meta分析

2.4.1 临床疗效(总有效率) 13篇文献^[4-9,11-17]评价了临床疗效(总有效率),文献间异质性较小($P = 0.18, I^2 = 26\%$),故采用固定效应模型。Meta分析结果显示,治疗组的临床疗效(总有效率)优于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.19, 95\% CI 1.14 \sim 1.25, Z = 7.03, P < 0.00001$)。结果表明半夏泻心汤联合三联或四联疗法治疗Hp相关性胃炎的临床疗效优于单纯西药三联或四联疗法。见图3。

2.4.2 Hp根除率 14篇文献^[4-17]评价了Hp根除率,文献间异质性较小($P = 0.49, I^2 = 0$),故采用固定效应模型。Meta分析结果显示,治疗组Hp根除率高于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.17, 95\% CI 1.12 \sim 1.22, Z = 6.88, P < 0.00001$)。结果表明半夏泻心汤联合三联或四联疗法的临床Hp根除率高于单纯西药三联或四联疗法。见图4。

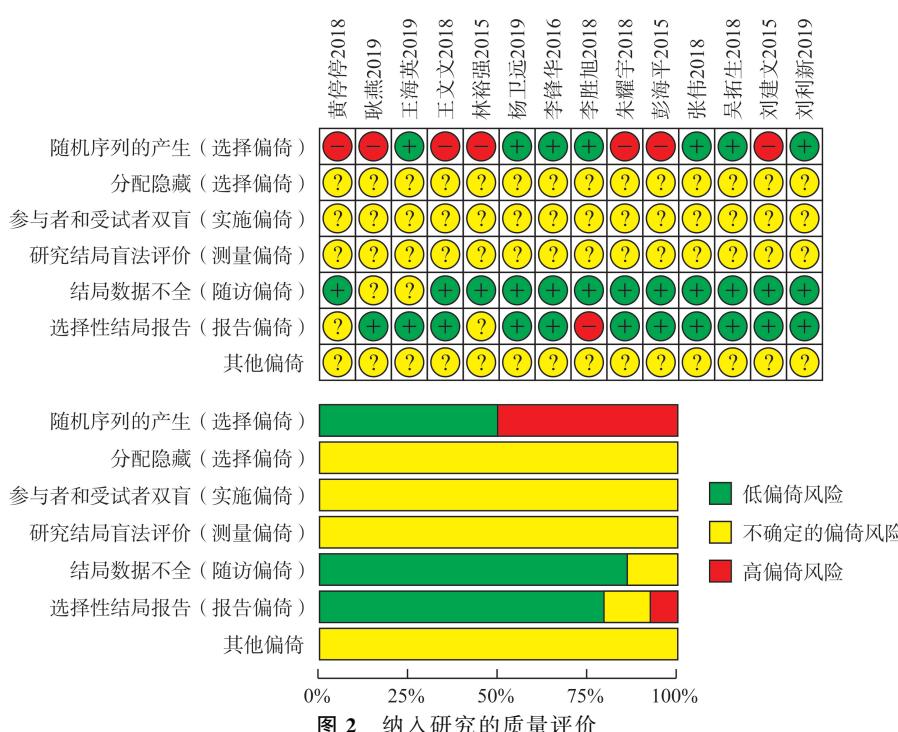


图2 纳入研究的质量评价

2.4.3 中医主要症状积分 胃痛、痞满为 Hp 相关性胃炎的中医主要症状积分。6 篇文献^[8,10,11,14,16,17]

报告了中医主要症状积分, 分别对 6 篇文献的胃痛、痞满的症状积分进行异质性分析结果为 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 92\%$)、($P < 0.000\ 01, I^2 = 91\%$), 文献间存在显著异质性, 故采用随机效应模型。

①胃痛症状 Meta 分析:结果显示, 胃痛症状积分的 WMD 值为 ($-0.61, 95\% CI -0.87 \sim -0.35, P < 0.000\ 01$), 差异有统计学意义。由于异质性过大,故进行亚组分析:以包含使用半夏泻心汤治疗的疗程(所有文献中,半夏泻心汤联合三联或四联疗法的疗程均为 2 周,部分文献 2 周后单独服用半夏泻心汤)进行亚组分析以明确异质性来源,疗程 2 周共 3 项文献^[8,10,17],结果显示 ($-0.48, 95\% CI -0.64 \sim -0.31, P < 0.000\ 01$);疗程 4 周共 2 项文献^[11,16],结果显示 ($-0.79, 95\% CI -1.14 \sim -0.44, P < 0.000\ 01$);疗程 6 周共 1 项文献^[14],结果显示 ($-0.50, 95\% CI -0.64 \sim -0.36, P < 0.000\ 01$),

3 个亚组结果均提示治疗组胃痛症状积分优于对照组。见图 5。

②痞满症状 Meta 分析:结果显示,痞满的症状积分的 WMD 值为 ($-0.63, 95\% CI -0.88 \sim -0.39, P < 0.000\ 01$),差异有统计学意义。由于异质性过大,故进行亚组分析:以包含使用半夏泻心汤的治疗疗程进行亚组分析以明确异质性来源,疗程 2 周共 3 项文献^[8,10,17],结果显示 ($-0.56, 95\% CI -0.73 \sim -0.39, P < 0.000\ 01$);疗程 4 周共 2 项文献^[11,16],结果显示 ($-0.69, 95\% CI -1.21 \sim -0.17, P = 0.009$);疗程 6 周共 1 项文献^[14],结果显示 ($-0.56, 95\% CI -0.72 \sim -0.40, P < 0.000\ 01$),3 个亚组结果均提示治疗组的痞满症状积分优于对照组。见图 6。

Meta 分析表明半夏泻心汤联合三联或四联疗法在改善患者胃痛、痞满方面疗效优于单纯三联或四联疗法。

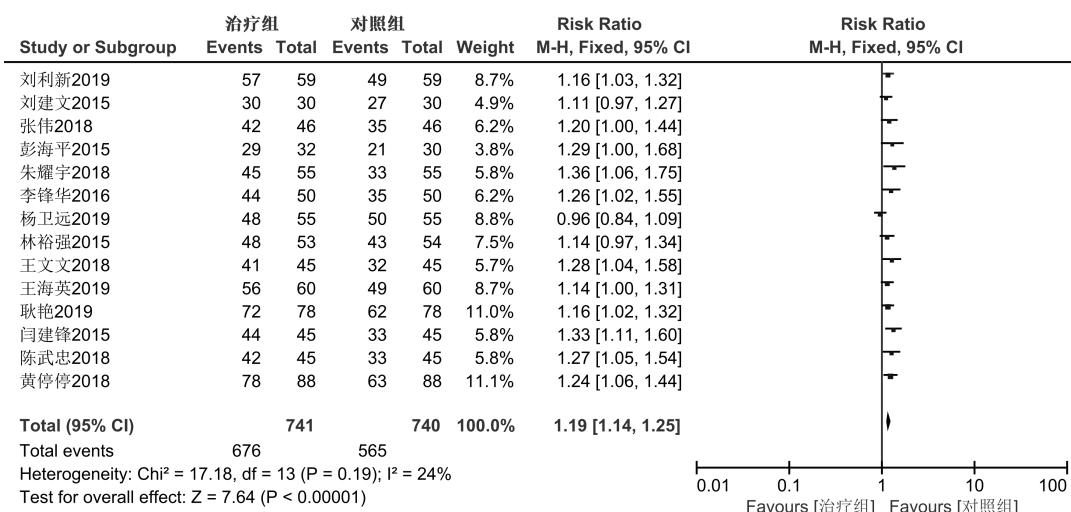


图 3 临床疗效(总有效率)Meta 分析

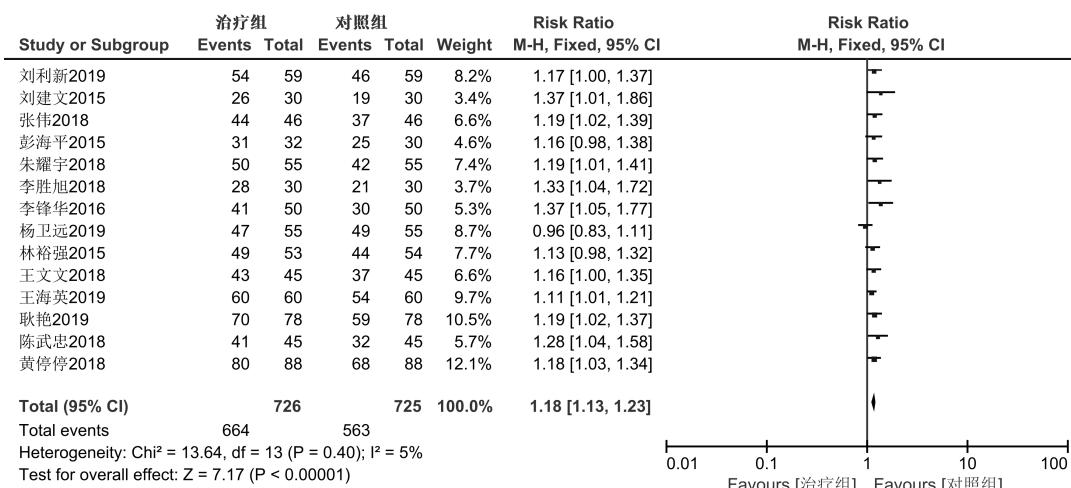


图 4 Hp 根除率 Meta 分析

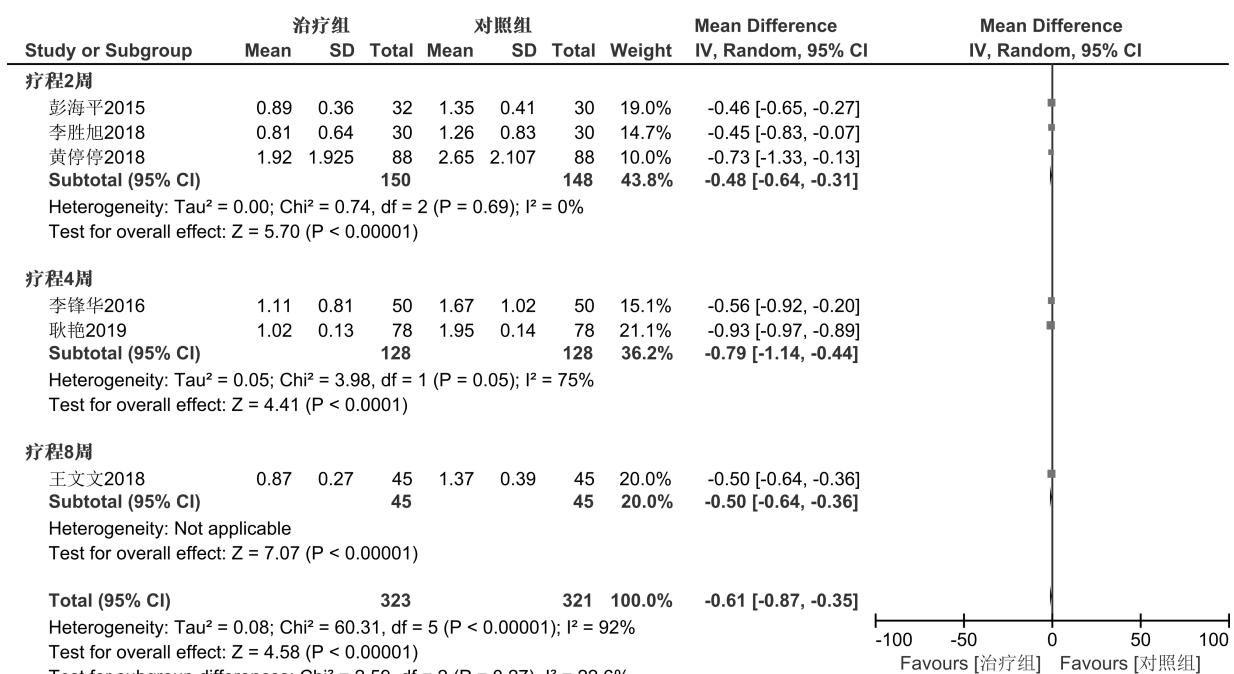


图5 胃痛症状积分Meta分析

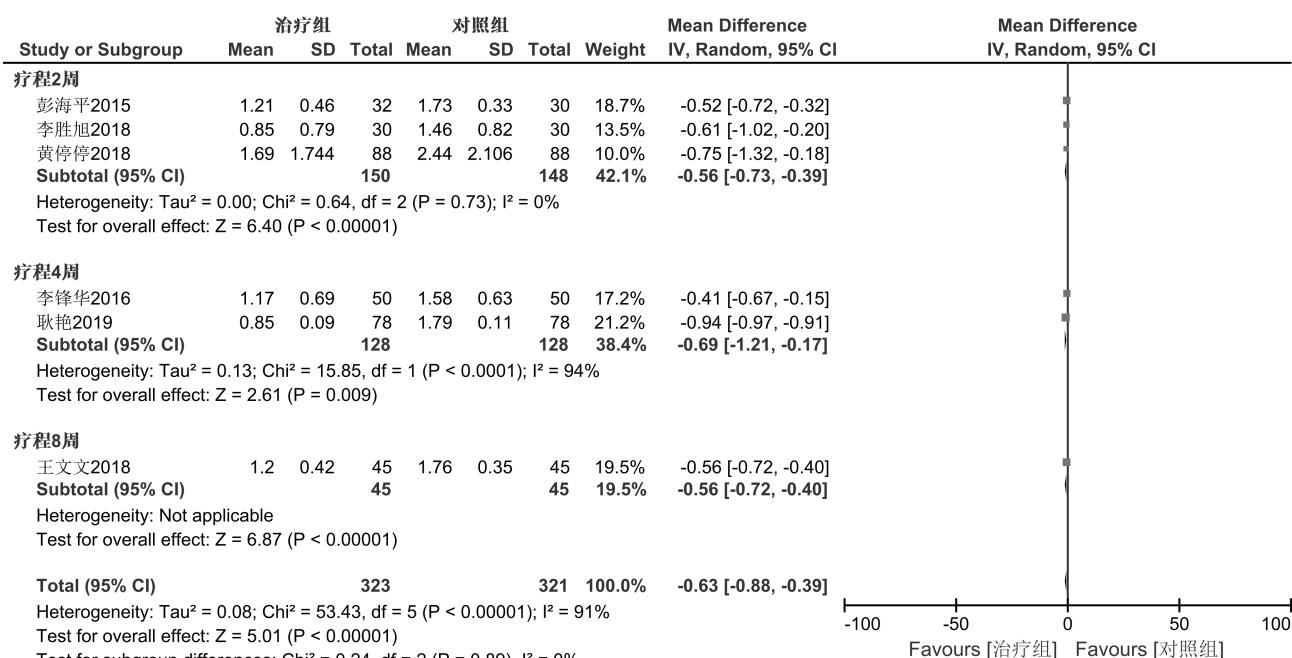


图6 痞满症状积分Meta分析

2.4.4 不良反应发生率 9篇文献^[6-9,11,12,14-16]报告了不良反应发生率,文献间异质性较小($P = 0.42$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型。Meta分析结果显示,治疗组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($RR = 0.47$, 95%CI 0.29~0.75, $Z = 3.18$, $P = 0.001$)。结果表明半夏泻心汤联合三联或四联疗法的临床不良反应发生率低于单纯三联或四联疗法。见图7。

2.4.5 发表偏倚分析 以Hp根除率为指标绘制倒漏斗图。结果显示,14篇研究文献散点分布左右

不对称,提示存在发表偏倚。见图8。

3 讨论

半夏泻心汤是仲景所撰之辛开苦降代表方,出自《伤寒论》第149条“但满而不痛者,此为痞,柴胡不中与之,宜半夏泻心汤。”方中半夏、干姜以辛温散寒行气,芩、连以苦寒清热,参、枣、草以甘温补中,全方共奏辛开苦降、寒热共用、益气补中之功。现代药理学研究表明,半夏泻心汤既可以抑制 Hp活性,促进胃黏膜上皮细胞增殖,又可以通过调节血清中的炎性因子,减轻制体内炎症反应^[18-19]。

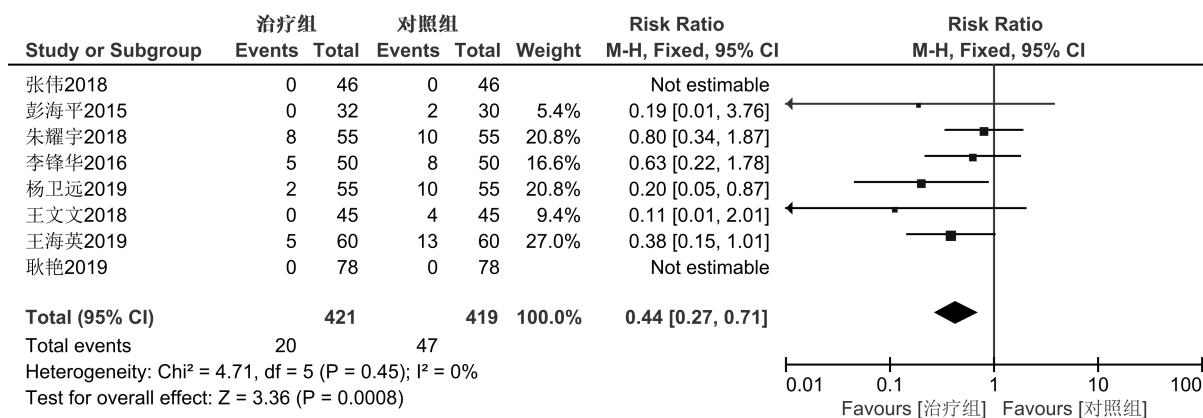


图 7 不良反应发生率 Meta 分析

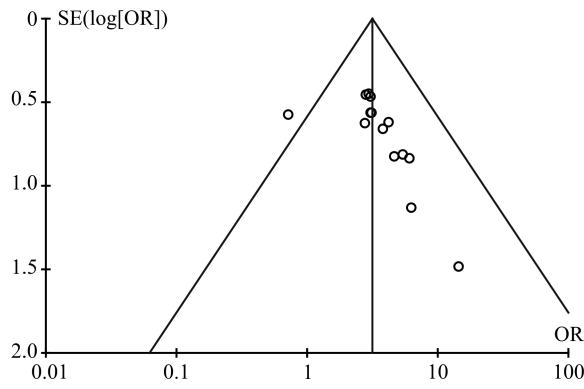


图 8 Hp 根除率的漏斗图

本 Meta 分析的结果提示,在治疗 Hp 相关性胃炎患者时,半夏泻心汤联合西药三联(PPI+2 种抗生素)或四联(PPI+2 种抗生素+铋剂)与单纯三联或四联对比,临床疗效更优,Hp 根除率更高,不良反应发生率更低。在改善胃痛、痞满方面,研究间有明显异质性,亚组分析表明半夏泻心汤联合三联或四联疗法在改善患者胃痛、痞满等症状方面优于单纯三联或四联疗法,提示各研究使用半夏泻心汤的治疗疗程不一是异质性的来源。

本研究的局限性:①本研究仅纳入 14 篇文献,仅 7 篇采用随机数字表法,所有文献均未提及盲法、分配隐藏,且均为中文文献,部分文献样本量较少,文献质量差异性较大,研究本身存在多种偏倚,故本研究整体质量较低。②各文献使用半夏泻心汤的疗程差异性较大,2~6 周不等,且文献使用的三联或四联疗法在具体药物上存在差异,可能为各研究间异质性的主要来源。③纳入的文献均将临床疗效、中医主要症状积分作为结局指标,但无统一的疗效判断标准,存在一定主观性,且缺乏对患者胃镜下表现及病理改变等客观指标的分析,可靠性偏低。④本研究未提及慢性胃炎具体分型,仅以 Hp 相关性慢性胃炎作为纳入标准。⑤纳入文献均未提及随访情况。

今后的改进方向:①RCT 实验研究应严格按循证医学的要求,合理进行实验方案设计。②实验研究应按照 CONSORT 标准^[20]进行报告,具体描述实验的随机序列类型、盲法、分配隐藏等条目,以期提高研究的临床价值。③重视 Meta 分析中客观性结局指标,避免结局指标的存在过度主观性。④临床研究应如实报告实验过程中的脱落病例,并对患者进行长期随访,以求获得更可靠的临床证据。

参考文献

- [1] 胡伏莲,张声生.全国中西医结合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(9):715—723.
- [2] Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process—First American cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention[J]. Cancer Res,1992,52(24):6735—6740.
- [3] 刘文忠,谢勇,陆红,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].胃肠病学,2017,22(6):346—360.
- [4] 刘利新,张可训.半夏泻心汤联合西医治疗慢性胃炎 59 例[J].现代中医药,2019,39(3):50—52.
- [5] 刘建文,崔秀敬,臧玉莉,等.半夏泻心汤加味联合三联疗法根除慢性胃炎患者 H pylori 感染疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(1):67—69.
- [6] 吴拓生.半夏泻心汤联合西药治疗慢性萎缩性胃炎的效果和安全性[J].中外医学研究,2018,16(35):33—35.
- [7] 张伟,姜锐,王璐.中药半夏泻心汤治疗慢性胃炎伴幽门螺杆菌感染的疗效及安全性分析[J].辽宁中医杂志,2018,45(7):1424—1426.
- [8] 彭海平,保继琼,赵敏,等.加味半夏泻心汤治疗幽门螺杆菌相关性萎缩性胃炎 32 例[J].西部中医药,2015,28(2):94—96.
- [9] 朱耀宇,李红丽.加味半夏泻心汤对调养幽门螺旋杆菌相关性胃炎的临床分析[J].中华中医药学刊,2018,36(7):1764—1766.

(下转第 579 页)

- [11] Milde T, Oehme I, Korshunov A, et al. HDAC5 and HDAC9 in medulloblastoma: novel markers for risk stratification and role in tumor cell growth[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(12):3240—3252.
- [12] Okudela K, Mitsui H, Suzuki T, et al. Expression of HDAC9 in lung cancer—potential role in lung carcinogenesis[J]. Inter J Clin Experi Path, 2014, 7(1):213—213.
- [13] Fleming JL, Dworkin AM, Allain DC, et al. Allele-specific imbalance mapping identifies HDAC9 as a candidate gene for cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Inter J Cancer, 2013, 134(1):244—248.
- [14] Chang ET, Parekh PR, Yang Q, et al. Abstract 2116: HDAC9 and 11 contribute to UV resistance in melanoma cells[J]. Cancer Res, 2015, 75(15 Supplement): 2116—2116.
- [15] Rastogi B, Kumar A, Raut SK, et al. Downregulation of miR-377 Promotes Oral Squamous Cell Carcinoma Growth and Migration by Targeting HDAC9[J]. Cancer Investi, 2017, 35(3):1—11.
- [16] Salgado E, Bian X, Feng A, et al. HDAC9 overexpression confers invasive and angiogenic potential to triple negative breast cancer cells via modulating microRNA-206[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2): 1087—1091.
- [17] Hu Y, Sun L, Tao S, et al. Clinical significance of HDAC9 in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2019, 65(4):23—28.
- [18] Zheng Y, Chen H, Yin M, et al. MiR-376 a and histone deacetylation 9 form a regulatory circuitry in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Physiol Bioche, 2015, 35(2):729—739.
- [19] Tang XJ, Wang W, Hann SS. Interactions among lncRNAs, miRNAs and mRNA in colorectal cancer[J]. Biochimie, 2019, 9084(19):30149—30149.
- [20] Lai YY, Shen F, Cai WS, et al. MiR-384 regulated IRS1 expression and suppressed cell proliferation of human hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(10):14165—14165.
- [21] Zhu L, Yang N, Li C, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma through interacting with miR-384[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(2):1997—2006.
- [22] Bai PS, Xia N, Sun H, et al. Pleiotrophin, a target of miR-384, promotes proliferation, metastasis and lipogenesis in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11):3023—3043.

(上接第 572 页)

- [10] 李胜旭. 奥美拉唑三联疗法与半夏泻心汤方加减对慢性胃炎患者幽门螺杆菌感染的临床疗效及其对 Hp 清除的影响[J]. 抗感染药学, 2018, 15(11):1995—1997.
- [11] 李锋华, 甘旗旗. 半夏泻心汤加减对幽门螺旋杆菌感染的疗效观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(8):953—955.
- [12] 杨卫远, 郑秀金, 周俊香, 等. 半夏泻心汤联合三联疗法治疗慢性胃炎合并幽门螺杆菌感染 55 例[J]. 福建中医药, 2019, 50(4):9—11.
- [13] 林裕强, 陈海霞, 孙晓敏. 半夏泻心汤联合含铋剂四联疗法治疗慢性胃炎合并幽门螺杆菌感染的疗效评价[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(2):110—112.
- [14] 王文文. 加味半夏泻心汤联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(28):3153—3155.
- [15] 王海英. 半夏泻心汤联合含铋剂四联疗法治疗慢性胃炎合并幽门螺杆菌感染的疗效评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(7):773—775.

- [16] 耿艳, 皇甫沁媛, 范利锋, 等. 半夏泻心汤联合含铋剂四联疗法治疗慢性胃炎合并幽门螺杆菌感染的疗效评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(22):2478—2481.
- [17] 黄停停, 崔倩倩, 赵文霞. 改良半夏泻心汤治疗 Hp 相关性胃炎 176 例[J]. 光明中医, 2018, 33(11):1556—1558.
- [18] 黄彦平, 詹达法, 黄海等. 半夏泻心汤人含药血清对 HP 感染 GES1 细胞 TGF-β/Smad 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14):91—96.
- [19] 陈玲. 半夏泻心汤加味对慢性胃炎症状体征改善情况、血清炎症因子变化及临床治疗效果分析[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7):1763—1766.
- [20] 于丹丹, 谢雁鸣, 廖星, 等.《中国中药杂志》发表随机对照试验方法学和报告质量评价研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(4):833.