

中药联合美沙拉嗪治疗克罗恩病疗效的 Meta 分析

夏玉章¹ 陈立同¹ 陈 熙^{2*}

1. 安徽中医药大学研究生院 安徽合肥 230000

2. 安徽医科大学第一附属医院 安徽合肥 230000

摘要：目的：系统评价中药联合美沙拉嗪治疗克罗恩病的疗效。方法：通过计算机检索知网、万方、维普等中英文数据库，截止至 2022 年 12 月 1 日的中药联合美沙拉嗪治疗克罗恩病的随机对照研究，运用 Review5.4、Stata17.0 对结局指标进行 Meta 分析。结果：共纳入 12 项研究，包括 716 名患者，Meta 分析结果显示：中药联合美沙拉嗪可有效提高克罗恩病的总有效率 [RR=1.21, 95%CI(1.13, 1.29)]、提高临床缓解率 [RR=2.56, 95%CI(1.68, 3.92)]、改善患者 CDAI 评分 [SMD=-0.94, 95%CI (-1.13, -0.75)]、显著降低患者 ESR[SMD=-2.48, 95%CI(-3.38, -1.57)]，差异有统计学意义 (P < 0.05)。结论：中药联合美沙拉嗪治疗克罗恩病疗效好，可以有效减轻炎症反应。

关键词：中药；美沙拉嗪；克罗恩病；疗效；Meta 分析

Meta-analysis of the efficacy of Chinese medicine combined with Mesalazine in the treatment of Crohn's disease

Yuzhang Xia¹ Litong Chen¹ Xi Chen^{2*}

Graduate School of Anhui University of Traditional Chinese medicine, Hefei 230000, China;

2.The First Affiliated hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

Abstract: Objective: To systematically evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine combined with mesalazine in the treatment of Crohn's disease. Methods: Randomized controlled trials of traditional Chinese medicine combined with mesalazine in the treatment of Crohn's disease were searched in Chinese and English databases including CNKI, Wanfang, VIP, etc., up to December 1, 2022. Meta-analysis was conducted using Review 5.4 and Stata 17.0 for outcome indicators. Results: Twelve studies with a total of 716 patients were included in the meta-analysis. The results showed that traditional Chinese medicine combined with mesalazine could effectively improve the total effective rate of Crohn's disease [RR=1.21, 95%CI (1.13, 1.29)], increase the clinical remission rate [RR=2.56, 95%CI (1.68, 3.92)], improve the CDAI score of patients [SMD=-0.94, 95%CI (-1.13, -0.75)], and significantly reduce the ESR of patients [SMD=-2.48, 95%CI (-3.38, -1.57)], with statistically significant differences (P<0.05). Conclusion: Traditional Chinese medicine combined with mesalazine has good efficacy in the treatment of Crohn's disease, and can effectively reduce inflammatory responses.

Keywords: Traditional Chinese medicine; Mesalazine; Crohn's disease; Curative effect; meta-analysis

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种慢性非特异性的炎症性肠病，好发部位常在回肠末端及回盲部，呈节段性、局限性、跳跃性分布，以腹痛、腹泻、肠梗阻、营养不良为主要临床表现^[1]。目前 CD 的治疗以氨基酸水杨酸、免疫抑制剂、生物制剂、糖皮质激素及抗生素为主^[2]。但是部分患者仍存在耐受差、疗效不佳问题^[3]。本研究对中药联合美沙拉嗪治疗克罗恩病的疗效进行系统评价，为中西医结合治疗 CD 提供循证医学证据。现报道如下：

一、资料及方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型及对象 临床随机对照试验 (RCT)。年龄 > 18 周岁，诊断为克罗恩病的患者，诊断标准参照 2018 年《IBD 诊断与治疗的共识意见》中的 CD 诊断标准^[1]。

1.1.2 干预措施 对照组服用美沙拉嗪，剂型及剂量不限；治疗组为对照组基础上加用中药。

1.1.3 结局指标 ①总有效率；②临床缓解率 (临床缓解：

CDAI 评分 < 150 分或临床症状消失、内镜检查)；③克罗恩病活动指数 (CDAI)；④ ESR。

1.2 排除标准 非 RCTs；数据缺失或错误。

1.3 文献检索策略

计算机检索知网、万方、维普、CBM、PubMed、Web of Science、Cochrane 数据库，检索时间为建库至 2022 年 12 月 1 日。中文检索词为：克罗恩病、CD、节段性肠炎、肉芽肿性肠炎、中医、中药、汤、丸、散、剂、方、美沙拉嗪等。英文检索词为：Crohn's disease、Crohn disease、mesalazine、traditional Chinese medicine 等，每个数据库检索策略根据其特点进行相应检索词的组合。

1.4 文献筛选及数据提取

两名研究员分别根据制定的检索策略进行检索，意见不统一时由第三名研究员决策。共筛出文献 1240 篇 (CNKI n=283, WanFang n=384, VIP n=251,CBM n=302, Pubmed n=11,Web of Science n=4, Cochrane n=5)，导入 Notexpress

软件, 查重删除重复文献后获得 743 篇, 再通过题目、摘要初筛获得 34 篇, 精读全文, 最终纳入 12 篇文献。并提取相关数据。

1.5 纳入研究的质量评价

由两位研究员分别采用 Cochrane 评价手册中的偏倚风险评估工具, 从随机序列的产生、分配隐藏、实施者与参与者双盲、结局评估中的盲法、不全的结局数据、选择性

发表以及其他偏倚七个方面进行评价。产生分歧由第三人决策。

二、结果

2.1 纳入研究基本特征

经过筛选最终纳入 12 项研究, 基本特征见表 1:

表 1 纳入研究的基本特征表

纳入研究 第一作者	年份	样本数		年龄		干预措施		疗程	结局指标
		C	T	C	T	C	T		
杨丽艳	2021	41	41	32.69 ± 8.41	38.14 ± 7.49	半夏泻心汤 + 美沙拉嗪缓释颗粒	美沙拉嗪缓释颗粒	8 周	①②③④
张萌	2019	40	40	39.74 ± 11.53	41.05 ± 12.47	参苓白术散合附子理中汤 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	12 周	①②③④
王政凯	2021	32	32	43.11 ± 6.18	40.82 ± 5.51	复方苓柏颗粒 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	1 月	①②④
郭艳	2019	40	40	38.49 ± 7.46	37.54 ± 6.46	固肠止泻丸 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	2 月	①②③④
林仰锦	2021	15	15	/	/	健脾固肠汤 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	4 周	①②③④
孙柱	2018	17	17	43.28 ± 5.73	43.52 ± 5.43	四君子汤 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	2 周	①④
李凤鸣	2016	30	30	31.47 ± 3.22	32.21 ± 4.4	四神丸 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	12 周	①②③
鲍亦晨	2022	30	30	32.94 ± 7.98	31.57 ± 8.21	香连丸 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	4 周	①②③
王彦斐	2017	30	30	35.50 ± 15.18	37.00 ± 16.84	阳和汤 + 美沙拉嗪缓释片	美沙拉嗪缓释片	24 周	①②③④
王峰	2016	11	11	42 ± 14	41 ± 12	自拟扶正化瘀祛湿方 + 美沙拉嗪	美沙拉嗪	24 周	②③④
李莉	2019	27	27	33.2 ± 8.3	33.0 ± 8.4	柴胡桂枝汤 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	1 月	①
盛好	2022	45	45	38.6 ± 7.2	37.0 ± 7.9	健脾祛湿方 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪肠溶片	2 月	④

①总有效率; ②临床缓解率; ③ CDAI 评分; ④ ESR;

2.2 文献质量评价结果

7 项研究^[5-7,10-12,14] 采用了随机数字表法, 为低风险。所有研究均未报告分配隐藏及是否使用盲法, 为未知风险。研究均无病例脱落, 为低风险。研究方法中提及的观察指标均无缺项, 评为低风险。其他偏倚均为未知风险。见图 1。

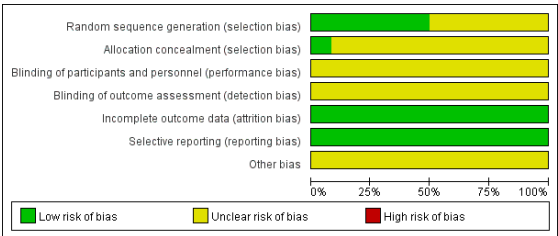


图 1 纳入研究的偏倚风险总结图

三、Meta 分析结果

3.1 总有效率

共纳入 10 项研究^[4-12,14], 604 例患者。异质性检验结

果示: $P=0.0001, I^2=73\%$, 存在一定异质性, 逐一排除进行敏感性分析, 发现剔除王彦斐^[12] 后异质性明显下降 ($I^2=0\%$), 故采用固定效应模型, $RR=1.21, 95\%CI(1.13, 1.29)$ 。结果表明中药联合美沙拉嗪可有效提高 CD 的总有效率, 差异有统计学意义 ($P < 0.00001$)。见图 2。

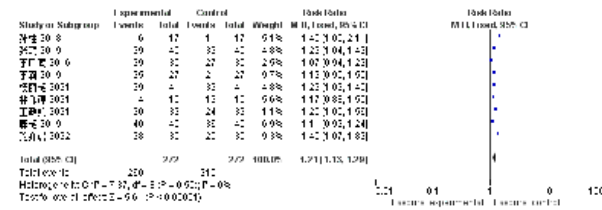


图 2 纳入研究的总有效率的 Meta 分析森林图

3.2 临床缓解率

纳入 8 项研究^[4-8,10-13], 474 例患者。异质性检验结果示: $P=0.76, I^2=0\%$, 采用固定效应模型, $RR=2.56, 95\%CI(1.68, 3.92)$, 表明中药联合美沙拉嗪组可有效提升克罗恩病的临床缓解率, 差异有统计学意义 ($P < 0.00001$)。

见图 3。

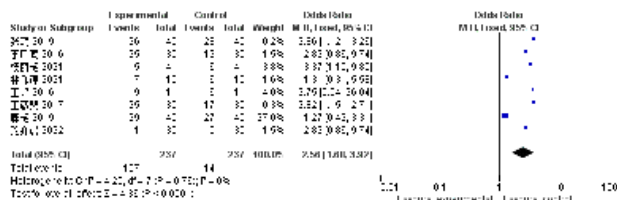


图 3 纳入研究的临床缓解率的 Meta 分析森林图

3.3 CDAI 评分

共纳入 8 项研究 [5-6, 8-13], 474 例患者。异质性检验结果: $P=0.0001, I^2=73\%$, 采用随机效应模型。结果示 $SMD=-0.94$, $95\%CI(-1.13, -0.75)$, 表明中药口服联合美沙拉嗪治疗 CD 可有效改善 CDAI 评分, 差异有统计学意义 ($P < 0.00001$)。见图 4。

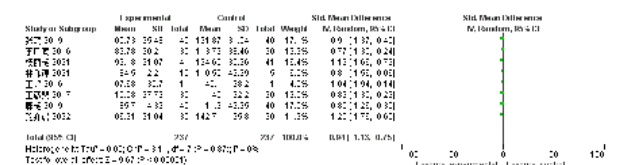


图 4 纳入研究的 CDAI 评分的 Meta 分析森林图

3.4 红细胞沉降率 (ESR)

共纳入 9 篇研究 [4-9, 12-13, 15], 542 例患者。异质性检验结果: $P < 0.00001, I^2=94\%$, 采用随机效应模型。结果示 $SMD=-2.48$, $95\%CI(-3.38, -1.57)$, 表明中药联合美沙拉嗪治疗 CD 可有效降低患者的 ESR, 减轻炎症反应, 差异具有统计学意义 ($P < 0.00001$)。见图 5。

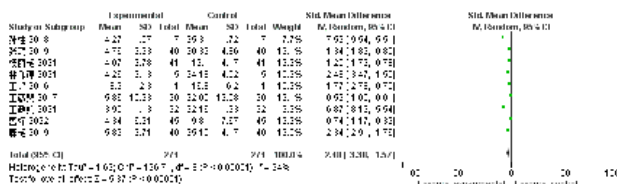


图 5 纳入研究的 ESR 的 Meta 分析森林图

3.5 敏感性分析及发表偏倚

采用逐一排除法对结局指标进行敏感性分析, 除总有效率外, 结局指标合并效应量均无明显变化, 故 Meta 分析结果基本可靠。总有效率剔除王彦斐 [12] 后异质性显著下降, 分析原因可能是该研究中患者疗程较长, 致总有效率差异无统计学意义, 故剔除。对纳入数量 ≥ 10 篇的指标, 即总有效率进行校正 - 比较分析。结果显示, 散点基本对称, 考虑发表偏倚较小。见图 6。

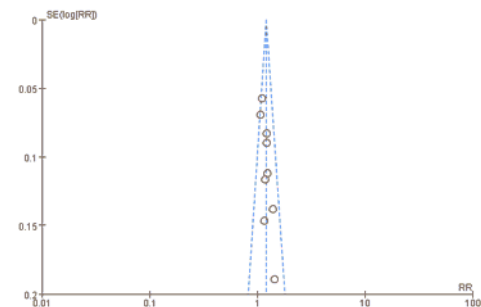


图 6 总有效率发表偏倚图

四、讨论

克罗恩病在中医归于“泄泻”、“肠痛”、“腹痛”、“肛瘘”范畴。随着中医研究发展的进步, 越来越多证据表明中医治疗克罗恩病疗效好、毒副作用小 [16]。氨基水杨酸制剂是治疗轻、中度 CD 的一线方案, 美沙拉嗪临床上最常见, 可以抑制肠道的炎症反应, 但部分患者治疗作用有限, 复发率高。而中药联合治疗可增加 CD 的疗效 [4-15], 由于各个研究的样本量小, 无法提供中医可以有效改善 CD 疗效的临床证据, 故本文运用循证医学方法进行分析, 结果显示: 中药口服联合美沙拉嗪可提高 CD 的总有效率及临床缓解率、改善患者 CDAI 评分、明显降低 CD 患者的 ESR。故综合分析表明中药口服联合美沙拉嗪可以有效提高 CD 患者的疗效水平。

但本研究仍存在一定局限性, 后续仍需更多高质量、大样本的研究进行验证。

参考文献:

- [1] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年·北京) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- [2] 郭翔廷, 刘占举. 克罗恩病的药物治疗进展 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(2): 247-249.
- [3] 邵美娟, 严玉玺, 祁青, 等. 中药活性成分在炎症性肠病治疗中的应用研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 415-421.
- [4] 杨丽艳, 赵宝宁, 杨贺庆, 等. 半夏泻心汤联合美沙拉嗪治疗轻度活动期克罗恩病疗效研究 [J]. 陕西中医, 2021, 42(09): 1240-1242.
- [5] 张萌, 张向东, 夏永欣, 等. 参苓白术散合附子理中丸联合西药治疗克罗恩病临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(12): 73-76.
- [6] 王政凯, 王真权. 复方芩柏颗粒联合美沙拉嗪治疗克罗恩病临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(11): 1844-1845.
- [7] 郭艳, 魏小娟, 王云溪. 固肠止泻丸联合美沙拉嗪对轻度活动期克罗恩病患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2019, 41(08): 1844-1847.
- [8] 林仰锦, 郑腊阳, 许坚鸿, 等. 健脾固肠汤联合美沙拉嗪治疗克罗恩病临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(02): 145-147.
- [9] 孙柱. 四君子汤联合美沙拉嗪治疗克罗恩病临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(10): 1186-1187.
- [10] 李凤鸣. 四神丸加味对克罗恩病患者疗效及 Th17 细胞、IL-23 因子含量的影响 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2016, 38(06): 424-427.
- [11] 鲍亦晨, 尹天雷. 香连丸联合美沙拉嗪治疗湿热蕴结型克罗恩病的临床研究 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(02): 155-159.
- [12] 王彦斐, 朱曙东. 阳和汤治疗脾肾阳虚型克罗恩病临床疗效观察 [J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(02): 138-140.
- [13] 王峰, 徐冬, 周晓军, 等. 自拟扶正化瘀祛湿方联

合美沙拉秦治疗克罗恩病的临床疗效研究 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(33): 104-105.

[14] 李莉. 柴胡桂枝汤治疗克罗恩病的临床疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(A0): 13-14.

[15] 盛好, 拉扎提·巴合提, 徐杰, 等. 健脾祛湿方联

合美沙拉秦治疗克罗恩病疗效观察 [J]. 西部中医药, 2022, 35(01): 115-118.

[16] 王园园, 张驰, 刘红华, 等. 中医药治疗克罗恩病的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(11): 168-170.