

·临床研究·

痛泻宁颗粒治疗肠易激综合征随机对照试验的 Meta 分析

蒋波涛¹, 李桂红¹, 王 林², 李荣华¹, 陶 阳¹, 胡朝线¹, 张 朋¹, 周 州¹, 晏玉婷¹, 辛国秋¹ (1. 广州中医药大学附属重庆北碚中医院脾胃科, 重庆 400711; 2. 重庆华森制药有限公司, 重庆 400110)

摘要: **目的** 系统评价痛泻宁颗粒治疗肠易激综合征(IBS)的疗效及安全性。**方法** 以痛泻宁、肠易激综合征、随机对照试验为关键词, 检索 PubMed、e Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库中有关痛泻宁治疗 IBS 的随机对照试验(RCT), 检索时限为建库至 2013 年 10 月, 并追溯纳入研究的参考文献。由 2 名研究人员按纳入与排除标准独立筛选试验, 并对纳入研究的文献进行方法学质量评价、提取资料, 用 Review Manager 5.0 软件进行数据管理与 Meta 分析, 用漏斗图分析发表性偏倚。**结果** 共有符合纳入标准的 5 个随机对照试验, 共 788 例患者。痛泻宁颗粒组总有效率优于对照组(固定效应模型)[比值比(OR)=6.28, 95 % 置信区间(CI)(4.28, 9.22), $P < 0.00001$]; 腹泻改善优于对照组[OR=4.58, 95 % CI (3.04, 6.88), $P < 0.0001$]; 腹痛改善优于对照组[OR=5.87, 95 % CI (3.87, 8.90), $P < 0.0001$]。2 组不良反应发生率[OR=0.30, 95 % CI (0.05, 1.79), $P=0.19$]差异无统计学意义。对纳入的 5 个研究作倒漏斗图, 直观上形状近似于 1 个倒置的漏斗。由于纳入研究的原始数据样本量较少, 无国外研究文献, 提示存在发表语种、样本量等发表偏倚。**结论** 基于现有临床证据, 痛泻宁颗粒治疗 IBS 有效, 安全性较好。但由于纳入研究的 RCT 数量较少, 研究质量参差不齐, 无外文研究, 本结论尚需更多大样本、高质量的临床 RCT 予以更新和证实。

关键词: 痛泻宁颗粒; 肠易激综合征; 随机对照试验; Meta 分析

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2015)01-0124-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.031

Meta Analysis of Randomized Controlled Trials of Tongxiening Granule for Irritable Bowel Syndrome

JIANG Botao¹, LI Guihong¹, WANG Lin², LI Ronghua¹, TAO Yang¹, HU Zhaoxian¹, ZHANG Peng¹, ZHOU Zhou¹, YAN Yuting¹, XIN Guoqi¹ (1. Department of Gastroenterology, Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Chongqing 400711, China; 2. Chongqing Huasen Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing 400711, China)

Abstract: **Objective** To evaluate curative effect and safety of *Tongxiening granule* for the treatment of irritable bowel syndrome. **Methods** Using “*Tongxiening*”, “irritable bowel syndrome”, “randomized controlled trial” as the key words, research articles in domestic and foreign database of PubMed, LiBRARY, eCochrane, China journal full text database(CNKI), Chinese biomedical literature database(CBM), and Chinese science and technology periodical full text database (VIP) were retrieved for the screening of randomized controlled trials(RCT) of *Tongxiening* in treating irritable bowel syndrome. The retrieval time ranged from the time of database founded to October of 2013, and trace of the related references was also carried out. Two researchers were independently in charge of TCT screening, methodological quality evaluation and data extraction according to the inclusion criteria and exclusion criteria. Data management and Meta analysis were performed by using Review Manager 5.0 software, and publication bias was judged by funnel plot. **Results** A total of 5 RCT accorded with the inclusion criteria, involving 788 patients. *Tongxiening* granule group had better total effectiveness than the control group (by fixed effect model), with OR=6.28, 95 % CI (4.28, 9.22) ($P < 0.00001$). *Tongxiening* granule group had better effect on relieving diarrhea symptom[OR=4.58, 95

收稿日期: 2014-07-10

作者简介: 蒋波涛, 男, 副主任医师, 研究方向: 消化内科及消化内窥镜。Email: btjen@sina.com。

% CI(3.04, 6.88), $P < 0.0001$] and on relieving abdominal pain [OR=5.87, 95 % CI (3.87, 8.90), $P < 0.0001$]. The difference of the incidence of adverse reaction between the two groups was insignificant [OR=0.30, 95 % CI (0.05, 1.79), $P=0.19$]. Funnel plot of the 5 included RCT presented as intuitive shape of the inverted funnel. For the small sample size and the absence of foreign literatures, publication bias of publication languages and sample size existed obviously. **Conclusion** Based on the current clinical evidence, *Tongxiening* granule is effective and safe for the treatment of irritable bowel syndrome. However, the conclusion should be verified by large sample size and high quality RCT for the current RCT are with small sample size, uneven quality and absence of foreign literatures.

Keywords: *Tongxiening granule*; Irritable bowel syndrome; Randomized controlled trial; Meta analysis

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)为消化道非器质因素所致的功能性疾病,临床症状主要表现为腹部不适、疼痛,慢性间歇性排便习惯和大便性状改变,伴有机体其他系统变化多样的系列症状^[1]。现有治疗 IBS 安全有效的药物非常有限^[2],中医药可能是治疗 IBS 的一种可行的手段^[3]。痛泻宁颗粒为治疗 IBS 的中药制剂,源于《景岳全书》的经典名方痛泻要方,用于治疗腹泻性 IBS 已有多十年。本研究用 Meta 分析方法评价痛泻宁颗粒治疗 IBS 的有效性及安全性。

1 材料与方法

1.1 检索词及检索策略 英文检索词: *Tongxiening granule*、*irritable bowel syndrome*、*randomized controlled trial*。中文检索词: 痛泻宁颗粒、肠易激综合征、随机对照试验。检索数据库: PubMed、e-Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库等。检索时限为建库至 2013 年 10 月。

1.2 文献处理

1.2.1 文献纳入标准 (1)国内外公开发表的痛泻宁治疗 IBS 相关随机对照试验(RCT)研究。(2)痛泻宁治疗 IBS 的临床疗效及安全性,且提供实验组及对照组的人数,或可通过原文推算。(3)文献必须包含详细的诊断标准、研究目的、实验设计(治疗方法)、统计方法、根治率及失访率等。(4)对相同研究对象随访时间不同的研究,选择最近发表的文献纳入。(5)文献质量评估^[4]: Jadad 评分 ≥ 3 分。

1.2.2 RCT 纳入标准 (1)选取人群为成人(>18 岁),且有临床及实验室检查证据支持 IBS 临床诊断^[5]。(2)设计实验组与对照组,研究痛泻宁治疗 IBS 临床疗效及安全性。(3)有明确的疗效评估标准。(4)有详细描述失访原因及失访率。

1.3 文献排除标准 (1)文献类别为非 RCT。(2)同一

样本的重复文献。(3)只有摘要而缺乏全文的文献以及数据不完整,无法利用的文献。(4)未设置对照,对所有研究对象均进行根治的文献。(5)设计方法不正确,可靠性低、质量较差的文献。

1.4 文献质量评价 采用 Jadad 质量评价量表^[4]对每篇文献进行评价。(1)随机化方法:恰当(2 分);不清楚或没有告知随机分配产生的方法(1 分);不恰当(0 分)。(2)盲法:恰当——使用完全一致的安慰剂或类似的方法(2 分);不详——试验称为双盲法,但未交代具体的方法(1 分);非盲法——未采用双盲法或盲法不恰当(0 分)。(3)失访与退出:具体描述了撤除与退出的数量和理由(1 分),未报告撤除或退出的数目或理由(0 分)。

1.5 数据提取 采用统一的标准及单位,对纳入文献按以下内容进行提取:第一作者、发表年限、Jadad 评分、根治方法、随访时间及样本量、分组情况、实验组与对照组人数、失访率等。2 位研究者交叉核对纳入文献试验的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的试验,重新查阅原文通过讨论协商决定是否纳入。

1.6 统计学处理方法 应用 Cochrane 协作网提供的 Meta 分析专用软件(Review manager 5.1.7)进行统计分析。对结果的测量采用比值比(OR),二者效应量均用 95 % 置信区间(CI)。异质性检验采用 I^2 评估研究间的一致程度,当 $I^2 > 70\%$,提示一致性程度较差,不能合并;当 $I^2 < 25\%$,提示一致程度较好,可以合并。采用假设检验方法分析多个独立研究的合并效应量是否具有统计学意义,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,采用固定效应模型及随机效应模型进行合并统计。画出几何漏斗图,分析发表偏倚情况。

2 结果

2.1 文献纳入结果 根据 PRISMA 声明流程图^[4],通过检索获得相关文献 23 篇,浏览题目及摘要后,排除与本研究无关的文献,如综述、个案报告、回顾性

研究、会议报告、指南等，获得 13 篇可能相关文献，进一步阅读全文后排除非随机对照试验、数据提取不符合本研究标准及同一样本重复文献共 7 篇，最终有 5 篇随机对照研究文献符合纳入标准，无外文文献，见表 1。

表 1 痛泻宁治疗 IBS 纳入文献的基本情况

Table 1 The baseline of literature of <i>Tongxiening</i> for treatment of IBS						
发表时间	作者	Jadad 评分	治疗组		对照组	
			<i>n</i>	有效率 /%	<i>n</i>	有效率 /%
2006	王刚 ^[6]	5	29	93.1	28	42.90
2010	痛泻宁协作组 ^[7]	5	329	57.50	113	25.00
2011	施宝泰 ^[8]	3	60	98.30	30	76.70
2012	陈晓颖 ^[9]	4	35	94.29	30	86.67
2013	田树英 ^[10]	3	74	87.84	60	66.67

2.2 文献结果分析 符合纳入标准的 5 篇文献均以 IBS 患者为研究样本，设计有痛泻宁颗粒治疗组与对照组。对 5 篇文献进行合并统计，痛泻宁颗粒组 527 例，对照组 261 例，应用固定效应模型分析 [OR=6.28, 95 % CI(4.28, 9.22), $P < 0.00001$]。异质性检验 $I^2=22\%$ ，提示可以合并。应用随机效应模型分析 [OR=6.12, 95 % CI(3.60, 10.42), $P < 0.00001$]。异质性检验 $I^2=22\%$ ，提示可以合并。痛泻宁治疗组与对照组总疗效比较具有显著性意义，痛泻宁颗粒治疗 IBS 有效，见图 1 和图 2。不良反应发生率 [OR=0.30, 95 % CI(0.05, 1.79), $P=0.19$] 差异无统计学意义，见图 3。

2.3 痛泻宁对 IBS 腹泻及腹痛疗效分析 将文献分成腹泻组(5 篇)、腹痛组(5 篇)，用固定效应模型合并分析。结果显示，痛泻宁颗粒组在腹泻症状改善优于

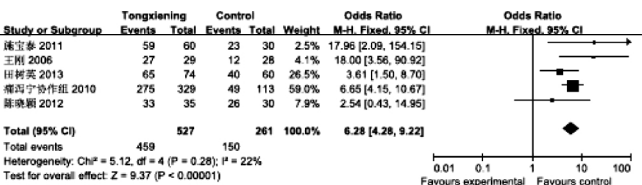


图 1 总有效率分析森林图(固定效应模型)
Figure 1 Forest plot of total effectiveness(fixed effect model)

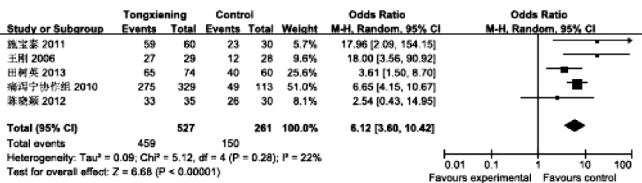


图 2 总有效率分析森林图(随机效应模型)
Figure 2 Forest plot of total effectiveness(random effect model)

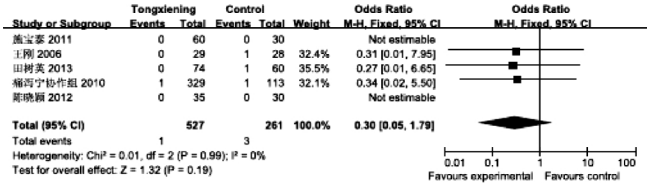


图 3 不良反应分析森林图(固定效应模型)
Figure 3 Forest plot of adverse reaction(fixed effect model)

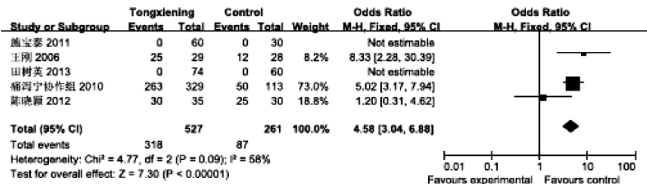


图 4 腹泻疗效分析森林图(固定效应模型)
Figure 4 Forest plot of effectiveness in diarrhea symptoms(fixed effect model)

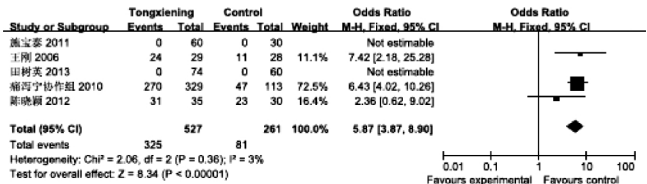


图 5 腹痛疗效分析森林图(固定效应模型)
Figure 5 Forest plot of effectiveness in abdominal pain(fixed effect model)

对照组[OR=4.58, 95 % CI(3.04, 6.88), $P < 0.0001$]，见图 4。腹痛症状改善优于对照组[OR= 5.87, 95 到 % CI(3.87, 8.90), $P < 0.0001$]，见图 5。

2.4 异质性分析 利用 Meta 分析软件先选定固定效应模型进行分析，痛泻宁颗粒组总有效率异质性检验， $Q=5.12$, $I^2=22\%$, $P=0.28$ ，差异无统计学意义。随机效应模型进行分析， $Q=5.12$, $I^2=22\%$, $P=0.28$ ，差异无统计学意义。表明各研究间的同质性较好。

2.5 敏感性分析 本研究用最低及最高去除权重，再作 Meta 分析结果显示，OR 值和 95 % CI 以及 Q 值和 I^2 值与总体研究结果比较变化不大，见表 2。

表 2 敏感性分析

Table 2 Sensitivity analysis					
项目	OR(95 % CI)	Q 值	I^2 值	P 值	模型
原结果	6.28(4.28, 9.22)	5.12	22 %	0.28	固定
去除最低权重	5.98(4.04, 8.84)	4.13	27 %	0.25	固定
去除最高权重	5.74(3.01, 10.95)	4.87	38 %	0.18	固定
改变模型	6.12(3.60, 10.42)	5.12	22 %	0.28	随机

2.6 发表偏倚分析 对全部纳入文献的发表偏倚用倒漏斗图进行分析，漏斗图以效应大于 OR 值为横坐标，IgOR 值标准误为纵坐标作散点图，结果如图 6。

直观上形状类似于一个倒置的漏斗，漏斗双侧底部缺失。由于本研究的原始样本量较少，缺乏外文研究报告，部分研究方法论质量较低，提示可能存在发表偏倚。

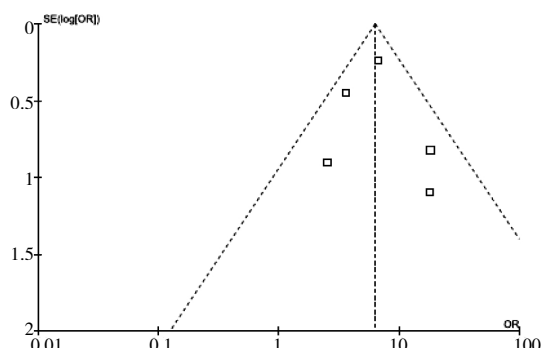


图 6 倒漏斗图

Figure 6 Inverted funnel plot

3 讨论

IBS 是临床常见的原因不明的以腹痛或不适及大便习惯改变为特征的慢性肠功能紊乱性疾病，现有 IBS 治疗方法包括饮食调理、对症治疗、心理治疗等，但安全有效的药物非常有限^[2]。IBS 属于中医“腹痛”、“泄泻”、“郁症”等疾病范畴。中医经典方痛泻要方对 IBS 具有较好的临床疗效^[11-14]。痛泻宁颗粒源于痛泻要方，由白芍、白术、青皮、薤白等组成，具有柔肝缓急止痛、疏肝行气消胀、理脾运湿调便的功效。2006 年上市以来，多个较高质量的 RCT 研究报告证实其对 IBS 有效，为 IBS 治疗提供了一种新的治疗选择，具有较好的应用前景^[5-10]。

本 Meta 分析所纳入的 5 个 RCT 研究，均符合纳入 / 排除标准，各研究均对基线资料进行了详细描述，实验组与对照组具有可比性。但存在下列局限：①没有报道随机方法，未说明采用盲法。仅有 1 个研究提到分配隐藏及意向性治疗(ITT)分析，有一个研究提到用全分析数据集(FAS)和方案数据分析(PP)进行分析总结，文献方法论质量不高。②所有研究均为国内研究，缺乏国外研究，存在较大的语种偏倚，可能影响该 Meta 分析的结论及外推性。③原始研究存在样本量较少，干预措施介入差异，疗效判断标准及评价时间存在差异缺陷，对评价结果产生一定的影响，影响结果及证据强度。④由于原始研究存在样本量较少，无法对预先设定的部分疗效指标进行亚组分析。

基于现有临床证据，痛泻宁颗粒治疗 IBS 有效，安全性较好。但由于纳入研究的 RCT 数量较少，研究质量参差不齐，本结论尚需更多大样本、高质量的

临床 RCT 予以更新和证实。因此，建议今后的临床试验要充分克服目前存在的局限性，严格遵守 CONSORT 标准^[15]，进行大样本随机对照盲法研究，且要保证随访期足够长，并用客观的、国际认可的、有利于交流的终点疗效指标，为二次评价提供高质量的研究证据，以便更好地评价其疗效和论证其推广价值。

参考文献:

- [1] Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain[J]. GUT, 1999, 45(Suppl 2): 43-47.
- [2] Lesbros-Pantoflichova D, Michetti P, Fried M, et al. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004; 20(11-12): 1253-369.
- [3] Tan S, Tilisch K, Bolus SK, et al. Traditional Chinese medicinebased subgrouping of irritable bowel syndrome patients[J]. Am J Chin Med, 2005, 33(3): 365-379.
- [4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 肠易激综合征诊治的共识意见[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(9): 669-670.
- [6] 王刚, 李廷谦, 王蕾, 等. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征(肝气乘脾证)的随机双盲安慰剂对照试验[J]. 中国循证医学杂志 2006, 6(2): 84-89.
- [7] 痛泻宁颗粒研究协作组. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床试验[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(6): 327-330.
- [8] 旋宝泰. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征 60 例临床观察[J]. 河北中医, 2011, 33(8): 1215-1216.
- [9] 陈晓颖. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(9): 1509-1510.
- [10] 田树英, 郑国启, 魏思忱, 等. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征 74 例[J]. 中国药业, 2013, 22(2): 78-79.
- [11] Sung JJ, Leung WK, Ching JY, et al. Agreements among traditional Chinese medicine practitioners in the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20(10): 1205-1210.
- [12] Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 1998, 280(18): 1585-1589.
- [13] Yuan R, Lin Y. Traditional Chinese medicine: an approach to scientific proof and clinical validation[J]. Pharmacol Ther, 2000, 86(2): 191-198.
- [14] 苏国彬, 刘文华, 陈海滨, 等. 以痛泻要方为基本方法治疗肠易激综合征随机对照试验的系统评价[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(2): 113-119.
- [15] Schulz KF, Altman DG, Moher D. Consort 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2010, 1(2): 100-107.

(编辑: 梁进权)