

中医治疗抗生素相关性腹泻的 Meta 分析

何成诗, 高培阳

(成都中医药大学附属医院 ICU, 四川 成都 610072)

【摘要】 目的 系统分析中医治疗抗生素相关性腹泻(AAD)的疗效,以期对治疗方法作出客观、可信的评价,以指导临床。方法 检索清华同方期刊全文数据库、维普期刊全文数据库、万方学位论文数据库,收集中医复方、中西医结合治疗 AAD 的随机或半随机试验,所有检索均截至 2009 年 2 月。对纳入的研究进行质量评价,并用 RevMan 4.2.10 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 7 篇文献,Meta 分析显示,单纯中药治疗组治愈率和有效率优于西药对照组(3 篇文献,治愈率的相对危险度(RR)为 1.75,95%可信区间(CI)为 1.02~3.01;有效率的 RR 为 1.28,95%CI 为 1.09~1.49,均 $P < 0.05$);中西药治疗组治愈率和有效率亦显著优于西药对照组(4 篇文献,治愈率的 RR 为 1.47,95%CI 为 1.24~1.75,有效率的 RR 为 1.34,95%CI 为 1.18~1.52,均 $P < 0.01$)。结论 采用中药或中西药治疗 AAD 患者较西医治疗具有优势。但由于纳入研究的文献质量及数量有限,尚需开展更多大规模、高质量、随访时间足够的随机对照研究,为进一步分析提供证据。

【关键词】 抗生素相关性腹泻; 中医药; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

中图分类号:R242;R256.34 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.02.002

Meta-analysis of antibiotic-associated diarrhea treated by traditional Chinese medicine HE Cheng-shi, GAO Pei-yang. Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To analyze the therapeutic efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) on antibiotic-associated diarrhea (AAD) with a view to make an objective and credible assessment of the therapy to guide its clinical application. Methods The full text of Tsinghua journal databases, VIP database of academic journals, Wanfang dissertation database were retrieved to collect TCM complex recipe or integrated TCM and western medicine for treatment of AAD in a random or quasi-randomized trials, and all the searches were stopped in February 2009. The quality evaluation of the articles included in the study was carried out, and Meta analysis was performed by using RevMan 4.2.10 software. Results Eventually seven documents were included. Meta analysis showed cure rate and effectiveness of the pure TCM treatment group was superior to that of the western medicine control group (three articles, relative risk (RR) of cure rate was 1.75, 95% confidence interval (CI) was 1.02 - 3.01; RR of effectiveness was 1.28, 95%CI was 1.09 - 1.49, both $P < 0.05$); cure rate and effectiveness of the cooperation of TCM and western medicine treatment group was obviously superior to the western medicine control group (four articles, RR of cure rate was 1.47, 95%CI was 1.24 - 1.75; RR of effectiveness was 1.34, 95%CI was 1.18 - 1.52, both $P < 0.01$). Conclusion The therapeutic effects of pure TCM or combination of TCM and western medicine for treatment of AAD are superior to the effects of western medicine alone. However, because the quality and quantity of the research literature in the study is limited, it is necessary to further conduct adequate randomized controlled studies with larger-scale, higher-quality, longer enough follow-up period to provide more evidences for analysis.

【Key words】 Antibiotic-associated diarrhea; Traditional Chinese medicine; Randomized controlled trial; Systematic review; Meta analysis

抗生素相关性腹泻(AAD)是医院内源性感染的表现,为较常见的药物不良反应。研究表明,应用 1 种以上的抗生素超过 24 h 时,容易增加患者对耐药菌的感染概率^[1]。AAD 主要临床表现为“腹泻”,可归属祖国医学“泄泻”范畴。应用传统中医学理论对 AAD 患者进行中医辨证治疗已取得了良好的临床疗效。但仍存在一些问题,如中医药学的临床研究对方法学的应用仍不够重视,临床试验的规范性也较差,在一定程度上影响了研究结论的真实性和重复性,研究结果难以得到国外医学界的承认,导致研

究结果难以得到推广应用^[2-5]。基于此,本研究中收集了近 10 年来采用中医药治疗 AAD 的随机或半随机对照临床试验报道,通过对其进行系统整理和归纳,进行全面、系统的质量评估的定性分析,同时对符合条件的研究论文加以综合,进行定量分析,以期对中医药治疗 AAD 的有效性和临床研究现状作出客观评价,并探讨其中存在的问题,为进一步研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计:研究为随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(CCT)。

1.1.2 研究对象:为 AAD 患者,包括诊断标准有

基金项目:四川省中医药管理局科研项目(2008-48)

作者简介:何成诗(1965-),男(汉族),四川省人,医学硕士,主任医师,Email:wcx8297187@163.com。

明确出处者,或诊断标准虽无出处但明确说明是在使用抗生素后新出现腹泻者。

1.1.3 干预措施:试验组采用中药汤剂,对照组完全采用西药治疗。按干预措施进行分层:A、治疗组为单纯中药治疗组,对照组为西药治疗组;B、治疗组为中药联用西药治疗组(简称中西药治疗组),对照组为西药治疗组。

1.1.4 结局指标:必须提供至少 1 项研究终点指标,如症状改善、实验室检查等。

1.2 检索策略:以“腹泻/抗生素相关”、“泄泻/抗生素”、“抗生素相关性腹泻/治疗”、“抗生素相关性腹泻/中西医结合”为关键词、主题词,检索清华同方期刊全文数据库、维普期刊全文数据库、万方学位论文数据库中截至 2009 年 2 月发表的有关中医药(包括中西医结合)治疗 AAD 的临床研究文献。

1.3 质量评价和数据提取:按 Juni 等^[6]和 Cochrane 系统评价手册 4.2.2 关于 RCT 的质量评价标准进行文献质量评价。由 2 名评价员独立检索并提取数据,意见不一致时通过讨论解决。

1.4 统计学方法:应用由国际循证医学协作组(the Cochrane Collaboration)提供的 RevMan 4.2.10 软件对数据进行 Meta 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。如数据缺失、不清楚或者表达方式不符合标准,评价员尽量与原作者联系获得;对表述不清或无法分析的数据,联系到原作者之前不采用。

2 结果

2.1 纳入研究的特点和质量评价:共收集到 264 篇已发表的相关临床研究的中文文献。经筛选最终纳入 7 个已发表的研究^[7-13]。

2.2 临床疗效

2.2.1 对单纯中药治疗组与西药对照组 AAD 临床疗效的评价:纳入的 3 篇文献^[7-9]均报道了中药复

方对临床治愈率和有效率的影响。结局指标为治愈率时,纳入的研究无异质性($P = 0.93, I^2 = 0\%$);采用固定效应模型计算其合并统计量,其相对危险度(RR)为 1.75,95%可信区间(CI)为 1.02~3.01;单纯中药治疗组治愈率优于西药对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 1)。结局指标为有效率时,纳入的研究无异质性($P = 0.70, I^2 = 0\%$);采用固定效应模型计算其合并统计量,其 RR 为 1.28,95%CI 为 1.09~1.49;单纯中药治疗组有效率优于西药对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 2)。

2.2.2 对中西药治疗组与西药对照组 AAD 临床疗效的评价:纳入的 4 篇文献^[10-13]均报道了中药复方加用西药(金双歧或整肠生或甲硝唑)与单纯西药对照治疗对临床治愈率和有效率的影响。结局指标为治愈率时,纳入的研究无异质性($P = 0.66, I^2 = 0\%$);采用固定效应模型,其 RR 为 1.47,95%CI 为 1.24~1.75;中西药治疗组治愈率优于西药对照组,差异有统计学意义($P < 0.000 01$,图 3)。结局指标为有效率时,纳入的研究无异质性($P = 0.75, I^2 = 0\%$);采用固定效应模型,其 RR 为 1.34,95%CI 为 1.18~1.52;中西药治疗组有效率优于西药对照组,差异有统计学意义($P < 0.000 01$,图 4)。

2.3 敏感性分析:由于纳入文献中没有一个研究报道了失访或退出病例,故不能将失访病例作为治疗失败进行敏感性分析,即“最差情况演示分析”;也没有一个研究的 Jadad 评分高于 3 分,因此也无法作排除高质量研究后其余文献的敏感性分析。本研究中采用合并单纯中药治疗组与中西药治疗组后变换固定效应模型和随机效应模型的方法,同时变换效应量[比值比(OR)和 RR]的方法进行敏感性分析。

2.4 发表性偏倚的检测:因纳入的文献较少,发表偏倚的可能性难以避免(文献报道少于 9 篇有可能

评价: 中医治疗 AAD 的 Meta 分析
比较: 单纯中药治疗组与西药对照组
结果: 疗程结束时两组治愈率的比较

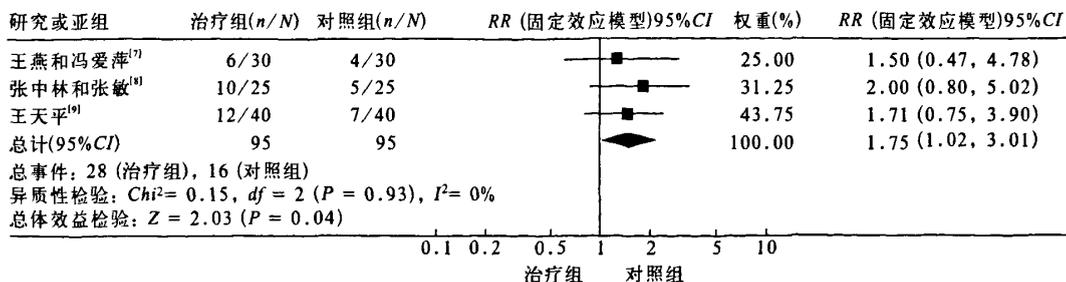


图 1 3 篇文献中单纯中药治疗组与西药对照组 AAD 的治愈率比较

评价: 中医治疗 AAD 的 Meta 分析
 比较: 单纯中药治疗组与西药对照组
 结果: 疗程结束时两组有效率的比较

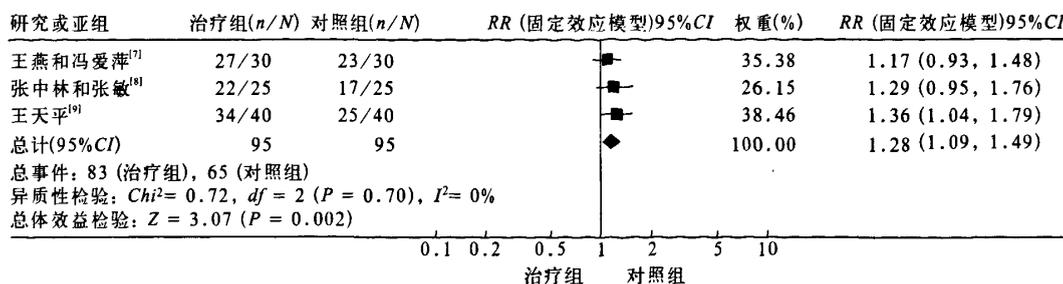


图 2 3 篇文献中中药复方治疗组与西药对照组 AAD 的有效率比较

评价: 中医治疗 AAD 的 Meta 分析
 比较: 中西药治疗组与西药对照组
 结果: 疗程结束时两组治愈率的比较

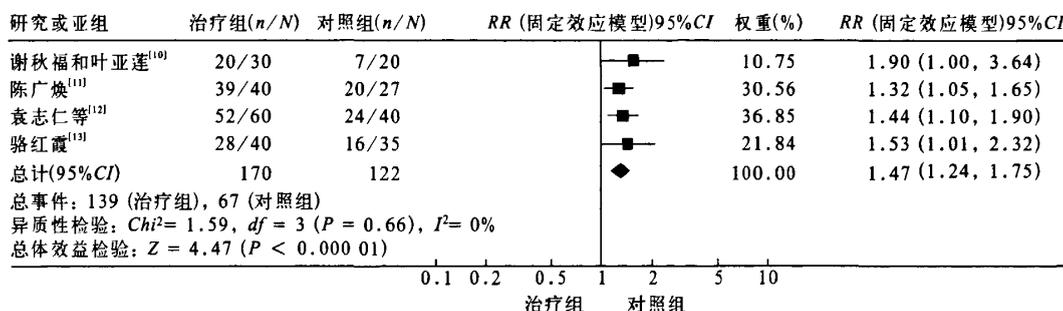


图 3 4 篇文献中中西药治疗组与西药对照组 AAD 的治愈率比较

评价: 中医治疗 AAD 的 Meta 分析
 比较: 中西药治疗组与西药对照组
 结果: 疗程结束时两组有效率的比较

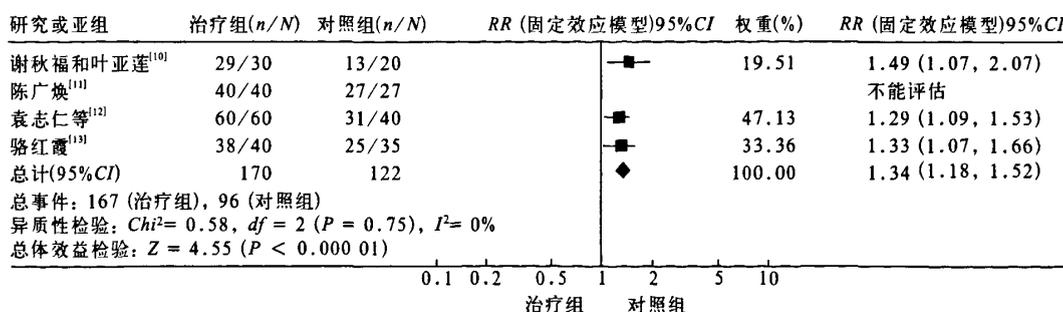


图 4 4 篇文献中中西药治疗组与西药对照组 AAD 的有效率比较

发生偏倚^[14], 因此未进行发表性偏倚检测, 未以纳入研究的文献数量绘制漏斗图分析其发表性偏倚。

3 讨论

本次系统评价提示, 单纯中药复方及中西药结合治疗 AAD 的治愈率和有效率均明显优于单纯西药治疗。但研究设计存在下列 5 点不足。

3.1 纳入研究的质量较低: 在本系统评价中, 7 篇

文献中有 5 篇文献^[7-9, 11-12]的 Jadad 评分为 1 分, 其余 2 篇文献^[10, 13]的 Jadad 评分为 0 分。7 篇文献均只表明使用了随机方法, 但没有具体阐述, 不能排除其随机方法有误或不严谨的可能性。7 篇文献均未提及分配隐藏的实施及盲法的使用, 因此, 存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚的可能性。有研究显示, 不隐藏分配方案将直接导致选择性偏倚。在分配

隐藏不清楚的试验中 OR 可被夸大 30%，在隐藏不充分的试验中 OR 可被夸大 41%^[15-16]。本研究中所纳入的 7 篇文献均未进行样本量的估计，而其中有 2 篇文献^[8-10]的样本量 < 60，这样有可能降低了研究结果的真实性。

纳入的 7 篇文献均未提及盲法的采用。7 篇文献亦均未报告有退出失访，但是从纳入研究提供的数据来看，治疗组与对照组治疗前后例数相等，可能未发生退出与失访。由于本研究中纳入的文献均为低质量文献，且受到上述诸多因素的影响，因此，本研究中未进行定向性分析，结论的可靠性会受到较大程度的影响。

3.2 试验中的混杂因素：目前对于 AAD 的治疗，西医多主张停用抗生素，但由于患者基础疾病及病情程度的不同，在治疗上往往不允许停用。本研究中纳入的 7 篇文献，单纯中药治疗组与西药对照组的 3 篇文献中有 1 篇^[9]提及停用抗生素，另外 2 篇^[7-8]未提及是否停用；在中西药治疗组与西药对照组的 4 篇文献中，有 1 篇^[13]提及停用抗生素，1 篇^[11]提及停用或改用抗生素，2 篇^[10-12]未提及是否停用。由于本研究所纳入的文献均未明确提及抗生素的使用种类，而抗生素的停用与否可能直接影响着肠道正常菌群的恢复情况，所以，应该看作是本研究结果的两个潜在的干扰因素。

3.3 诊断标准不统一：目前我国虽无统一的 AAD 诊断标准，但是 2001 年 1 月中华医院管理学会医院感染管理专业委员会制定的《医院感染诊断标准（试行）》中有明确的 AAD 诊断标准，本系统评价纳入的 7 篇文献中有 6 篇发表于 2001 年后，但仅 1 个研究采用了上述 AAD 诊断标准，其余研究的诊断标准也不尽统一。因此，在研究中纳入病例是否存在差异及对本研究结果造成的影响尚不能明确。

3.4 疗效指标的选择不统一：纳入 7 个研究的疗效观察指标不统一，除 1 篇^[8]文献叙述了疗效判定指标出处外，其余 6 篇文献^[7,9-13]均未提及。

3.5 无随访：本系统评价纳入的 7 个研究均未提及并进行随访，因此无法评价中药治疗对患者的远期疗效和生活质量的影响。AAD 主要是由于使用抗生素

导致的肠道菌群失调和伪膜性肠炎，短期腹泻症状的改善并不能代表肠道菌群的恢复和肠黏膜的修复，容易导致复发，因此，对患者进行随访亦显得极为重要。

4 结论

根据本系统评价的结果，对 AAD 患者采用单纯中药或中西药结合治疗较单纯西药治疗具有优势。但由于纳入研究的文献质量及数量有限，尚需开展更多大规模、高质量、随访时间足够的随机对照研究，为进一步分析提供证据。

参考文献

- [1] 刘静杰, 胡森, 编译. 严重创伤患者不适宜长期预防性使用抗生素. 中国危重病急救医学, 2002, 14(7): 427.
- [2] Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Many randomized trials of traditional Chinese medicine exist but are of poor quality. *BMJ*, 1999, 319(7203): 160-161.
- [3] Vickers A, Goyal N, Harland R, et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Control Clin Trials*, 1998, 19(2): 159-166.
- [4] 郭新峰, 赖世隆. 清开灵注射液治疗急性中风的 Meta 分析. 广州中医药大学学报, 2000, 17(1): 9-14.
- [5] 郭新峰, 赖世隆, 杨小波, 等. 中医药治疗中风研究文献的质量评价. 广州中医药大学学报, 2000, 17(1): 15-19.
- [6] Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*, 2001, 323(7303): 42-46.
- [7] 王燕, 冯爱萍. 乌梅汤治疗老年住院患者抗生素相关性腹泻 30 例. 中医杂志, 2004, 45(3): 204.
- [8] 张中林, 张敏. 二陈加术汤治疗小儿肺炎继发抗生素相关性腹泻 25 例. 陕西中医, 2006, 27(10): 1208-1209.
- [9] 王天平. 参苓白术散加味治疗抗生素相关性腹泻疗效观察. 实用中医药杂志, 2008, 24(3): 143.
- [10] 谢秋福, 叶亚莲. 中西医结合治疗抗生素相关性腹泻. 实用中西医结合杂志, 1997, 10(20): 2002-2003.
- [11] 陈广焕. 中西医结合治疗抗生素相关性腹泻 40 例. 中华实用中西医结合杂志, 2002, 2(15): 1089.
- [12] 袁志仁, 李宝翠, 刘惠芳. 健脾利湿止泻汤配合益生菌治疗小儿抗生素相关性腹泻 60 例. 陕西中医, 2007, 28(11): 1520.
- [13] 骆红霞. 参苓白术散治疗抗生素相关性腹泻疗效观察. 山东中医杂志, 2009, 28(1): 23-24.
- [14] 李廷谦, 李幼平, 王刚. 中西医结合循证医学. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 235.
- [15] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias, dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 1995, 273(5): 408-412.
- [16] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in Meta-analyses? *Lancet*, 1998, 352(9128): 609-613.

(收稿日期: 2009-11-02)
(本文编辑: 李银平)

《中国中西医结合急救杂志》入编《中文核心期刊要目总览》

排在《中文核心期刊要目总览》2008 年版(第 5 版)之中国医学类第 19 位

排在《中国科技期刊引证报告》(核心版)2009 年版中医学与中药学影响因子之第 3 位