

· 论 著 ·

柴芍承气汤治疗急性重症胰腺炎系统评价

钟 刚, 钟利春

(四川省双流县第二人民医院消化内科 610213)

摘要:目的 评价柴芍承气汤治疗急性重症胰腺炎(SAP)的有效性和安全性。方法 计算机检索和手工检索收集有关柴芍承气汤治疗 SAP 的随机对照试验和(或)半随机对照试验,采用 Handbook 4.2.2 推荐的方法评价纳入研究的质量,对符合纳入标准的研究采用 RevMan 4.2.7 进行 Meta 分析。最终纳入 9 篇中文文献 534 例患者。结果 基础治疗加柴芍承气汤组在病死率、并发症发生率、总有效率、住院时间等方面均优于基础治疗组,且未发生严重不良反应。结论 现有临床证据表明,基础治疗加柴芍承气汤治疗 SAP 疗效优于单纯基础治疗,但鉴于纳入研究文献质量较低,使论证强度受到一定限制,有必要进一步开展多中心、大样本随机临床对照试验评价其疗效和安全性。

关键词:柴芍承气汤;急性重症胰腺炎;系统评价

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.023

中图分类号:R657.51;R282.71

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)15-1993-02

Chaishao Chengqi decoction for severe acute pancreatitis: A systematic-review

ZHONG Gang, ZHONG Li-chun

(Department of Gastroenterology, Shuanliu No. 2 People's Hospital, Chengdu 610213, China)

Abstract: Objective To assess the effectiveness and safety of chaishao chengqi decoction in the treatment of patients with severe acute pancreatitis. **Methods** We searched studies about chaishao chengqi decoction in the treatment of patients with severe acute pancreatitis. Randomized controlled trials or quasi-randomized trial of chaishao chengqi decoction for acute pancreatitis, we evaluated the quality of the included studies by Handbook 4.2.2 recommend standard and analyzed data by Cochrane Collaboration's RevMan 4.2.7. We included 9 trials ($n=534$). **Results** Meta-analyses showed that the clinical effective rate of chaishao chengqi decoction plus based treatment group significantly was higher than based treatment group. **Conclusion** The current evidence showed chaishao chengqi decoction plus based treatment has better effectiveness when compared with based treatment. Further high quality and large sample randomized controlled trials should be carried out.

Key words: chaishao chengqi decoction; severe acute pancreatitis; systematic review

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)占急性胰腺炎发病率的 20%~30%,病情凶险,可产生局部并发症和导致重要脏器功能衰竭,其病死率高达 10%~15%^[1-4]。对早期 SAP 尽可能采取非手术疗法已成为共识。中西医结合治疗 SAP 方案不断完善。其中柴芍承气汤的治疗作用得到越来越多的认可。柴芍承气汤具有清热解毒、利胆、通里攻下、改善肠道屏障功能等作用。但柴芍承气汤能否作为 SAP 治疗的常规手段,须依照循证医学原则,参照 Cochrane 系统评价来评价柴芍承气汤治疗 SAP 的有效性和安全性,以期对 SAP 的治疗找到更有效、更安全经济、并适合我国国情的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)和(或)半随机对照试验,无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 符合 2004 年中国急性胰腺炎诊治指南(草案)关于 SAP 的诊断标准^[5],无种族、年龄和性别限制。

1.1.3 干预措施 分为治疗组(胃管灌入或口服柴芍承气汤加基础治疗)与对照组(基础治疗)。基础治疗指禁食、胃肠减压、抑制胰酶分泌、改善微循环、补液、营养支持和抗感染治疗等。

1.1.4 观察指标 SAP 病死率、并发症发生率、总有效率、住院时间、不良反应等。

1.1.5 排除标准 排除明确胆总管结石致胆胰管开口梗阻者。

1.2 检索方法

1.2.1 计算机检索

1.2.1.1 数据库 中国生物医学文献光盘数据库(1979 年 11 月至 2009 年 7 月)、中国循证医学/ Cochrane 中心数据库(2009 年)、Cochrane 图书馆和 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库(2009 年第 1 期)、MEDLINE(1966 年 11 月至 2009 年 7 月)、EMBASE(1975 年至 2009 年 7 月)、SCI(1985 年至 2009 年 7 月)、维普中文科技期刊(1989 年至 2009 年 7 月)。

1.2.1.2 检索策略 采用 Cochrane 协作网 RCT 检索式^[6-7]。中文检索:柴芍承气汤 and 重症急性胰腺炎 and 随机 and (对照研究 or 对比研究 or 分组研究) and 人类;英文检索:(rhubarb and severe acute pancreatitis) and (random or control study or comparison study or groups study) and human。

1.2.2 手工检索 手工检索消化病核心杂志和中医中药核心杂志、未发表的研究资料和会议资料等。

1.3 评价方法 评价纳入研究的方法学质量采用 Cochrane Reviewer' Handbook 4.2.2 随机对照试验的 4 条质量评价标准进行评价^[8]。统计软件用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2.7。计数资料用比值比(odds ratio, OR),计量资料采用权重的均差,两者均以 95%可信区间表示。当试验结果存在异质性时用随机效应模型表达,反之用固定效应模型分析。

2 结 果

2.1 研究的描述 初检出有关文献 20 篇。阅读标题和摘要,排除 8 篇重复、无具体实质相关内容、不属于临床研究及非治

疗性文献。另外有 7 篇查找原文后进一步鉴定,排除未达纳入标准 3 篇。仅 9 篇 RCT 文献符合纳入标准,共 534 例 SAP 患者被分配接受治疗。

2.2 纳入研究的方法学质量评价 随机方法研究均提到随机但无具体方法。仅 1 个有具体的随机方法。均未实施分配隐藏和盲法,未进行失访、退出、脱落和意向性分析。各个研究均比较了基线状况,均报道试验组和对照组间基线相似性良好,见表 1。

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	试验组/干预组 (n/n)	随机方法	分配隐藏	盲法	失访
彭燕 ^[9]	24/24	不清楚	未实施	未提及	无
王超 ^[10]	27/27	不充分(入院顺序)	未实施	未提及	无
吕春燕 ^[11]	19/18	不清楚	未实施	未提及	无
汤华伦 ^[12]	48/27	不清楚	未实施	未提及	无
王国品 ^[13]	35/30	不清楚	未实施	未提及	无
何俊 ^[14]	50/50	充分(随机数字表)	未实施	未提及	无
樊宏伟 ^[15]	28/20	不清楚	未实施	未提及	无
尹燕华 ^[16]	35/32	不清楚	未实施	未提及	无
唐毅 ^[17]	23/17	不清楚	未实施	未提及	无

2.3 统计分析结果

2.3.1 病死率 8 个研究报道了 SAP 病死率,统计学检验无异质性($P=0.99, I^2=0\%$),用固定效应模型进行 Meta 分析,两组差异有统计学意义($OR=0.18, 95\%CI$ 为 $0.09\sim0.40$),表明加用柴芍承气汤能降低 SAP 病死率($P<0.0001$),见图 1。

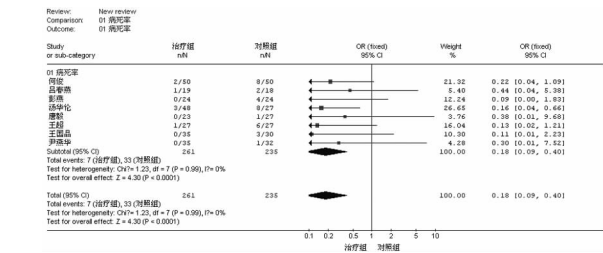


图 1 SAP 病死率

2.3.2 并发症发生率 6 个研究报道了 SAP 并发症发生率,统计学检验无异质性($P=0.54, I^2=0\%$),用固定效应模型进行 Meta 分析,两组差异有统计学意义($OR=0.27, 95\%CI$ 为 $0.14\sim0.54$),表明加用柴芍承气汤治疗 SAP 并发症发生率低于对照组($P=0.0002$),见图 2。

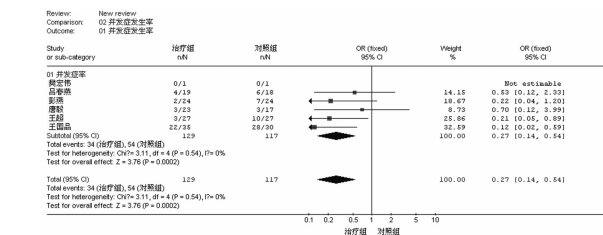


图 2 SAP 并发症发生率

2.3.3 总有效率 2 个研究报道了 SAP 总有效率,统计学检验无异质性($P=0.35, I^2=0\%$),用固定效应模型进行 Meta

分析,两组差异有统计学意义($OR=7.84, 95\%CI$ 为 $1.31\sim46.90$),表明加用柴芍承气汤治疗 SAP 总有效率高于对照组($P=0.02$),见图 3。

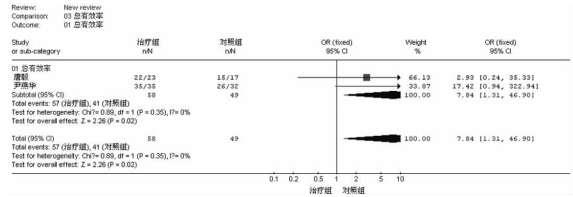


图 3 SAP 总有效率

2.3.4 住院时间 4 个研究报道了 SAP 平均住院时间,但由于各研究所采用的出院标准不一致,无法合并分析。4 个研究均显示加用柴芍承气汤可以缩短住院天数,差异有统计学意义。

2.3.5 药物不良反应 9 个研究均提及无严重不良反应,有腹泻、腹部绞痛等症状,均考虑为药物用量过多所致,经调整药物剂量后症状消失。

3 讨论

有效性系统评价结果显示,治疗组在病死率、并发症发生率、总有效率、住院时间方面均优于基础治疗组,且未发生严重不良反应。

目前认为 SAP 是由于胰腺局部病变引起全身性炎症介质和细胞因子释放导致瀑布式级联反应的一种全身性疾病。早期出现全身急性炎症反应所带来的急性生理紊乱伴器官功能损害,即全身炎症反应综合征(SIRS)。早期胃肠功能麻痹会造成肠道细菌发生易位,诱发或加重全身性病理反应,促进多脏器功能衰竭,从而构成 SAP 死亡的主要原因。因此早期抑制肠道功能衰竭的发生,对阻止疾病发展、改善患者预后具有重要意义。而中药在防治肠麻痹、肠功能衰竭、阻止肠道菌群移位等方面的作用越来越受到重视。

柴芍承气汤具有增强胃肠道蠕动、减少炎症细胞因子及自由释放、减轻中性粒细胞浸润、抗菌和改善胰腺缺血等作用。其中生大黄为主药,对引起急性胰腺炎的胰蛋白酶等均具有抑制作用,对胰腺细胞有直接保护作用,并通过抑制细菌 RNA 合成而抑制致病菌生长;其还能减少氧自由基的产生和损害,抑制血管通透性,松弛 Oddi 括约肌,维护肠管屏障功能,防止肠道菌群移位,促进肠蠕动等。柴胡、枳实能促使胃排空。厚朴、玄明粉能增加小肠蠕动。总的作用是增加胃肠动力,排除积粪、细菌及内毒素,减轻和避免内毒素血症。黄芩能降低三酰甘油与胆固醇,也有抑制肠球菌、大肠杆菌的作用,抑制纤维蛋白原转化为纤维蛋白,防止内毒素诱发 DIC。柴胡有镇静、镇痛、抗菌、退热、保肝及降脂等作用,并能促使内源性糖皮质激素分泌,抑制炎症。

本研究结果与关于柴芍承气汤的药理研究结果一致,但本研究存在一定局限性:(1)纳入研究质量不高,均存在选择性偏倚、实施偏倚和失访偏移等可能性;(2)部分测量指标纳入研究数量少,部分测量指标结果报告不充分,使论证强度受到影响;(3)所有资料均来自于国内,可能存在文献选择性偏倚。

总之,本研究结果显示,基础治疗加柴芍承气汤治疗 SAP 疗效优于单纯基础治疗,但由于文献质量较低,尚需设计多中心、大样本随机双盲试验,用终点指标衡量柴芍承气汤治疗 SAP 的疗效和安全性。

(下转第 1997 页)

机体的炎症反应有重要的调控作用,因此认为 SRC-3 能在一定程度上反应炎症严重程度,可作为判断病情严重程度和病情预后的指标之一,但其具体的调控途径和机制尚有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 刘红. 急性胰腺炎术后远期生存质量评价[J]. 安徽医药, 2009, 13(7): 855.
- [2] Zhao W, Zhang Q, Kang X, et al. AIB1 is required for the acquisition of epithelial growth factor receptor-mediated tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(3): 699.
- [3] 韩肖燕, 陈悦, 侯敏敏, 等. 卵巢上皮性交界性肿瘤中 AIB1 蛋白的表达及意义[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2008, 6(4): 17.
- [4] 李军, 粟永萍, 王军平, 等. 烧伤后小鼠类固醇受体辅活化子的表达变化[J]. 创伤外科杂志, 2007, 9(3): 264.
- [5] Chart WM, Lai TY, Lai RY, et al. Half-Dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy one-year result of a randomized controlled trial [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(10): 1756.
- [6] Yan J, Erdem H, Li R, et al. Steroid receptor coactivator-3/AIB1 promotes cell migration and invasiveness through focal adhesion turnover and matrix metalloproteinase expression[J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 5460.
- [7] Sakaguchi H, Fujimoto J, Sun WS, et al. Clinical implications of steroidreceptor coactivator(SRC)-3 in uterine endometrial cancers[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 104: 237.
- [8] Xu FP, Xie D, Wen JM, et al. SRC-3/AIB1 protein and gene amplification levels in human esophageal squamous cell carcinomas[J]. *Cancer Lett*, 2007, 245: 69.
- [9] Liu MZ, Xie D, Mai SJ, et al. Overexpression of AIB1 in nasopharyngeal carcinomas correlates closely with advanced tumor stage[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129: 728.
- [10] Luo JH, Xie D, Liu MZ, et al. Protein expression and amplification of AIB1 in human urothelial carcinoma of the bladder and overexpression of AIB1 is a new independent prognostic marker of patient survival [J]. *Int Cancer*, 2008, 122: 2554.
- [11] Rui L, Yan C, Ling-lan Z, et al. Gambogic acid induces G0/G1 arrest and apoptosis involving inhibition of SRC-3 and inactivation of Akt pathway in K562 leukemia cells [J]. *Toxicology*, 2009, 262: 98.
- [12] Gao Z, Chiao P, Zhang X, et al. coactivator and corepressors of NF-kappaB in IkappaB alpha gene promoter[J]. *Biol Chem*, 2005, 280: 21091.
- [13] Li C, Yao YL, Xin HF, et al. Essential phosphatases and a phospho-degron are critical for regulation of SRC-3/AIB1 coactivator function and turnover [J]. *Molecular Cell*, 2008, 31(6): 835.
- [14] 黄小兵, 梁平. NF-κB 在感染和炎症促进肿瘤发生及发展中的作用[J]. 重庆医学, 2008, 37(23): 2741.

(收稿日期: 2010-02-25 修回日期: 2010-04-25)

(上接第 1994 页)

参考文献:

- [1] Gloor B, Muller CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Br Surg*, 2001, 88: 975.
- [2] Vege SS, Chari ST, Petersen BT, et al. Endoscopic retrograde cholangio pancreatography—induced severe acute pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2006, 6: 527.
- [3] Gullo L, Migliori M, Olah A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality[J]. *Pancreas*, 2002, 24: 223.
- [4] 巫协宁. 重症胰腺炎的规范化治疗和治疗策略[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(5): 300.
- [5] 王兴鹏, 许国铭, 袁耀琼, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(3): 236.
- [6] 王家良, 刘鸣. 循证医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 177.
- [7] Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic Reviews in Health Care[M]. 2th ed. London: Tavistock Square, 2001: 73.
- [8] Jadad AR, Moore A, Carrol D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17: 1.
- [9] 彭燕, 王忠琼, 李云, 等. 柴芍承气汤对重症急性胰腺炎并发肠麻痹的治疗作用[J]. 四川医学, 2003, 24(6): 571.
- [10] 王超, 周喜汉, 尹毅霞, 等. 柴芍承气汤综合治疗重症急性胰腺炎并胃肠功能衰竭临床疗效观察[J]. 右江医学, 2007, 35(3): 240.
- [11] 吕春艳, 李莉, 张春艳, 等. 多蒙特联合柴芍承气汤治疗重症胰腺炎的临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(30): 7237.
- [12] 汤华伦. 急性重症胰腺炎的中西医结合非手术治疗[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12(2): 86.
- [13] 王国品, 腾晓琨, 杨莉, 等. 柴芍承气汤对重症急性胰腺炎及其并发症的作用[J]. 中国厂矿医学, 2006, 19(2): 100.
- [14] 何俊, 何庆玲, 陈忠华, 等. 生长抑素联合柴芍承气汤鼻饲和生大黄灌肠治疗重症急性胰腺炎 50 例分析[J]. 重庆医学, 2008, 37(22): 2603.
- [15] 樊宏伟, 丁小琳. 生长抑素联合元胡柴芍承气汤治疗重症胰腺炎的临床研究[J]. 胰腺病学, 2005, 5(1): 33.
- [16] 尹燕华. 中西医结合治疗急性重症胰腺炎的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(3): 3624.
- [17] 唐毅, 陈拥军, 姚勇, 等. 中西医结合治疗重症胰腺炎疗效观察[J]. 重庆医学, 2003, 32(12): 1732.

(收稿日期: 2009-12-18 修回日期: 2010-01-09)