

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.20.007

中药制剂治疗溃疡性结肠炎随机对照试验文献的方法学质量和临床特征系统性评价



孙屿昕, 王晓, 侯文斌, 郑酉友, 刘建平, 刘兆兰✉

北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029

[摘要] **目的** 系统梳理中药制剂治疗溃疡性结肠炎(UC)随机对照试验(RCT)的方法学和临床特征,为深入进行荟萃分析以及为临床试验核心指标集的构建提供参考。**方法** 计算机检索中国知网、维普数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Cochrane Library从建库至2020年6月6日收录的中药治疗UC的RCT,进行资料提取,分析其方法学质量和临床特征。**结果** 共检索到中药制剂治疗UC的文献11 527篇,最终纳入406篇,包括35 485例受试者。单中心临床试验占比最高(332/406, 81.8%),35.5%(144/406)的试验报告了详细的随机方法,4.9%(20/406)的试验实施了盲法。干预措施共261种,包含中成药21种,有3种方药的RCT研究超过10项。汤剂是最常见的中药剂型,给药途径多见口服、灌肠或二者结合,82.0%(214/261)的干预措施仅有1项随机对照试验。临床综合疗效是受关注最多的结局指标。**结论** 中药制剂治疗UC的RCT研究大多数干预方案RCT证据不足,同时需要关注对于缓解期患者的药物干预及卫生经济学、生命质量、安全性指标等结局指标的报道。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 中药制剂; 随机对照试验; 结局指标; 方法学质量

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种由遗传背景与环境因素相互作用而导致的慢性炎症性疾病,以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特征^[1]。其病程长、易复发迁延,病程长达10年以上的UC患者癌变率高达28%^[2]。在我国北方,UC年发病率为1.64/10万,而南方UC发病率更高^[3]。有研究报告,当UC患者使用一线用药水杨酸类制剂、免疫抑制剂治疗无效,或对糖皮质激素抵抗或产生依赖时,选用中医药治疗,往往可取得较满意疗效^[4]。UC可归属于中医学“肠澼”“赤沃”“飧泄”“便脓血”等范畴,不同医家对该病的病机、治则有不同理解,数目繁多的中药制剂在一定程度上影响了中医内科治疗UC的选择与应用发展。随机对照试验(RCT)应用于评价干预措施疗效,是循证医学证据金字塔中的高级别证据。因此,本研究对中药治疗UC的RCT方法学设计特征

和临床特征进行梳理,探寻具有潜力的干预方案,便于深入进行荟萃分析。同时研究对结局指标的详细梳理可为临床试验核心指标集(COS)^[5]的构建提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据知识服务平台(WangFang data)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Cochrane Library,搜集中药制剂治疗UC的RCT,检索词包括:溃疡性结肠炎、慢性非特异性溃疡性结肠炎、中药、中医药、中草药、草药、中成药、补充医学、替代医学、传统医学、随机等。根据不同数据库特点,制定相应检索策略,检索时限为各数据库建库至2020年6月6日。

1.2 文献纳入标准

1) 研究对象确诊为UC患者,年龄、性别、病情、病程不限;2) 在传统中医理论指导下的中医药疗法干预措施,允许中西医结合用药,剂型不

基金项目:十三五国家重点研发计划(2018YFC1705401);国家自然科学基金资助项目(81904052)

✉ 通讯作者:zl1019@163.com, (010)64286757

限, 给药途径不限; 3) 研究类型为 RCT。

1.3 文献排除标准

1) 研究对象涉及特殊人群: 妊娠期妇女、儿童; 2) UC 合并其他肠道疾病, 如细菌性痢疾、阿米巴性结肠炎、血吸虫病、肠结核、克罗恩病、放射性肠炎等原因明确的结肠炎症; 3) 干预措施为无名称的自拟方; 4) 对照措施中含有中药而难以判断干预组疗效的研究; 5) 报告版面为单页纸的研究或作者为单人的研究 (学位论文除外); 6) 重复发表的研究; 7) 无法获取全文的会议论文。

1.4 文献筛选及资料提取

采用 NoteExpress 3.0 软件对文献进行管理, 根据题目和摘要对文献进行初筛, 排除不相关文献, 剩余文献进行全文阅读, 最终确定纳入文献。使用 Microsoft Excel 2010 软件进行资料提取与分析, 包括研究的编号 (ID)、样本量、受试者信息、详细的干预措施与对照措施、剂型、给药途径、结局指标等临床特征, 以及试验开展的中心数量、样本量、盲法、随机隐匿、随机分配方案产生、结果数据完整性、选择性报告结果等方法学设计信息。由两名研究者分别独立完成文献筛选及资料提取, 若出现意见不一致则进行讨论或与第三人协商决定。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件对资料进行描述分析, 统计符合各条目报告标准的文献数目, 统计该条目报告率, 结果采用例数、百分比的形式表示。

2 结果

2.1 一般资料

共检索到中药制剂治疗 UC 的文献 11 527 篇, 剔除重复发表及无数据可用的文献后获得 7678 篇, 通过阅读标题和摘要排除文献后获得 2287 篇, 进行全文阅读后最终纳入 406 篇文献, 涉及 35 485 例受试者。

2.2 纳入研究的方法学设计特征

纳入研究中, 单中心试验占比最高 (332/406, 81.8%), 11.1% (45/406) 的试验未报告研究对象来源, 2 个中心的试验有 18 项, 3 个中心试验 7 项^[6-12], 4 个中心试验 1 项^[13], 9 个中心试验 1 项^[14], 13 个中心试验 1 项^[15], 18 个中心试验 1 项^[16]。有 4.9% (20/406) 的试验对患者或研究者施盲, 没有试验报告结局评价人员相关的盲法信息。1.7% (7/406) 的试验进行了随机分配隐藏^[12,14,17-21]。所有研究都在正文或摘要中写有“随

机”, 但 64.5% (262/406) 的试验未报告详细的随机序列生成方法; 29.8% (121/406) 试验使用简单随机方法, 其中随机数字表法最为常用 (109 项), 此外还有随机抽签法 (9 项)^[12,19,22-28]、抛硬币法 (1 项)^[29], 有 1 项试验仅报告使用简单随机未说明具体方法^[30]; 另外还包括中央随机法 (3 项)^[14-15,18]、软件随机 (13 项)、区间随机法 (1 项)^[31]。有 1 项试验报告了样本量估算^[15]。0.5% (2/406) 的试验报告有方案注册^[16,32]。8.6% (35/406) 的试验报告了存在缺失数据, 27.3% (111/406) 的试验报告有基金支持。样本量 300 例以上的试验有 1 项^[16], 200 例至 300 例的试验有 9 项^[15,33-40], 不足 200 例的试验有 93 项; 纳入研究的最大样本量为 355 例^[16], 最小样本量为 16 例^[41], 平均样本量为 (85.6±40.0) 例。

2.3 纳入研究的临床特征

2.3.1 研究对象 59.9% (243/406) 的试验针对活动期 UC 患者, 2.0% (8/406) 的试验针对缓解期 UC 患者^[42-49], 1 项试验针对活动期+缓解期患者^[50], 其余 38.4% (156/406) 未报告疾病分期情况。轻、中度 UC 患者尤其受试验关注, 占比 30.5% (124/406); 其次为轻、中、重度患者, 占比 14.3% (58/406); 5 项试验关注中、重度患者^[51-55], 3 项关注重度患者^[56-58], 1 项关注中度患者^[59], 1 项关注轻度患者^[60]; 超半数试验 (214/406, 52.7%) 未明确患者病情。

2.3.2 干预措施 纳入文献涉及干预措施 261 种, 其中中成药 21 种。有 3 种干预措施的试验超过 10 项, 包括 18 种中药剂型, 按照使用频次由高到低进行排序见表 1。干预组中的中药给药途径包括 7 种, 频率前 3 依次是口服 (211 项)、灌肠 (128 项)、口服结合灌肠 (85 项), 其次为药物纳肛 (4 项)^[61-64]、静脉滴注 (1 项)^[65]、口服结合贴敷 (1 项)^[66]、口服结合静脉滴注 (1 项)^[67]。

21 种中成药用于治疗 UC, 包括锡类散、云南白药、复方苦参肠溶胶囊、致康胶囊、补脾益肠丸、云南红药、康复新液、八味锡类散、丹参注射液、枫蓼肠胃康、复方黄柏液、痛泻宁、结肠宁、虎地肠溶胶囊、附子理中丸、金荞麦片、复方甘草片、双料喉风散、香连丸、固本益肠片、固肠止泻丸, 其余为中药复方方剂。RCT 数量>5 项的干预措施 10 种, RCT 数量 2~4 项的干预措施 37 种, 具体情况见表 2。其余 214 种干预措施仅有 1 项 RCT, 详见附件 1 (扫描本文二维码获取)。

表1 中药制剂治疗溃疡性结肠炎随机对照试验的干预措施剂型使用频次情况

剂型	使用频次	剂型	使用频次
汤剂	274	口服液	3
颗粒剂	41	汤剂+散剂	3
散剂	32	注射液	2
胶囊	25	片剂+溶液剂	2
丸剂	12	注射液+溶液剂	2
溶液剂	11	膏剂	1
栓剂	8	胶囊+散剂	1
片剂	6	片剂+散剂	1
汤剂+溶液剂	6	丸剂+散剂	1

表2 中药制剂治疗溃疡性结肠炎的干预措施研究数量情况 (RCT≥2项)

干预措施	RCT数量	干预措施	RCT数量
白头翁汤	22	溃结汤	2
锡类散	16	溃愈散	2
芍药汤	10	赛霉安散剂	2
锡类散+云南白药	9	云南红药	2
复方苦参肠溶胶囊	9	芪黄栓	2
肠愈宁颗粒	8	青柏溃结汤	2
云南白药	7	复方芩柏颗粒剂	2
溃结灵	7	康复新液	2
乌梅方	7	化毒愈肠方	2
肠炎康	7	结肠安	2
痛泻要方+四君子汤	4	健脾清肠方	2
半夏泻心汤	4	健脾清热活血方	2
黄芩汤	4	溃结宁	2
肠炎清	4	肠炎宁	2
愈疡汤	4	丹参注射液	2
清肠愈疡汤	3	白葛芩连汤	2
补脾益肠丸	3	肠溃灵	2
致康胶囊	3	健脾栓	2
白芍七物颗粒	3	柴芍六君汤	2
白及愈疡汤	3	愈溃凉血颗粒	2
葛根芩连汤	3	甘草泻心汤	2
固肠止泻丸	3	生肌散+安肠愈疡汤	2
痛泻要方	3	生肌散	2
痛泻要方+芍药汤	2		

注: RCT, 随机对照试验。

2.3.3 对照措施及干预对照类型 纳入的研究共包括431项干预对照类型, 对照措施以西药治疗UC的临床用药为主, 包括美沙拉嗪(5-氨基水杨酸)、柳氮磺吡啶(SASP)、激素类、抗生素类、益生菌类、巴柳氮钠、4-氨基水杨酸、奥沙拉嗪、奥沙拉嗪钠、止泻类药, 频次统计见表3。从干预对照类型来看, 最多的是中药对比西药、中西医结合用药对比西药, 使用安慰剂的研究较少, 见表4。

表3 中药制剂治疗溃疡性结肠炎随机对照试验的对照措施使用频次情况 (RCT≥5项, 用药频次≥5次)

对照措施	频次 (%)	对照措施	频次 (%)
美沙拉嗪	164 (40.4)	SASP+抗生素	9 (2.2)
SASP	124 (30.5)	美沙拉嗪+益生菌	9 (2.2)
激素+SASP	14 (3.4)	激素+美沙拉嗪	7 (1.7)
激素+抗生素	13 (3.2)	激素+SASP+抗生素	7 (1.7)
激素	9 (2.2)	美沙拉嗪+安慰剂	5 (1.2)

注: RCT, 随机对照试验; SASP, 柳氮磺吡啶。

表4 中药制剂治疗溃疡性结肠炎随机对照试验的干预对照类型使用频次情况

对照类型	频次 (%)
中药 vs. 西药	209 (48.5)
中药+西药 vs. 西药	130 (30.2)
中成药+西药 vs. 西药	50 (11.6)
中成药 vs. 西药	14 (3.2)
中药+中成药 vs. 西药	14 (3.2)
中药+安慰剂 vs. 西药+安慰剂	5 (1.2)
中成药+安慰剂 vs. 西药+安慰剂	4 (0.9)
中药+中成药+西药 vs. 西药	4 (0.9)
中成药+西药 vs. 西药+安慰剂	1 (0.2)

2.4 结局指标报告情况

纳入文献报告最多的指标是临床综合疗效指标, 其次为安全性结局、中医症状评分等。研究者将纳入文献所报告的结局指标进行归纳分类整理, 各类指标报告率详见表5。主要包括: 1) 疾病症状类结局指标, 总报告率39.7% (161/406): 主要症状(腹泻、腹痛、黏液脓血便、里急后重)的缓解率及消失率, 主要症状(腹泻、腹痛、黏液脓血便、里急后重、异常大便次数、退热)的症状消失时间, 中医症状评分(腹泻、腹痛、里急后重、黏液脓血便、便血、大便性状、肛门不适、发热、五心烦热、小便、舌苔质、脉象、食欲、肢体困倦、神疲懒言、脘腹胀满、畏寒、面色); 2) 疾病进展类指标, 总报告率93.6% (380/406): 临床综合疗效指标(总有效率、治愈率、显效率、有效率、无效率、加重率)、Mayo (及改良 Mayo) 活动指数、疾病活动指数评分(DAI)、焦虑抑郁类评分量表[汉密尔顿焦虑量表(HAMA), 焦虑自评量表(SAS), 抑郁自评量表(SDS)]、生命质量量表[炎症性肠病生活质量问卷(IBDQ), 健康调查简表(SF-36), Karnofsky 功能状态评分]、安全性结局(不良事件、不良反应发生数)、随访结局复发率; 3) 肠镜检查类指标, 总报告率32.0% (130/406): 肠镜疗效(内镜应答率、黏膜愈合率、治

表5 中药制剂治疗溃疡性结肠炎随机对照试验的
结局指标报告情况

结局指标	篇数(%)	结局指标	篇数(%)
临床综合疗效指标	355(87.4)	Mayo(及改良 Mayo)	17(4.2)
安全性结局	155(38.2)	评分	
中医症状评分	127(31.3)	血常规	11(2.7)
炎症因子水平	79(19.5)	主要症状缓解率	9(2.2)
肠镜疗效	61(15.0)	主要症状消失时间	9(2.2)
随访复发率	52(12.8)	凝血功能指标	7(1.7)
感染因子筛查	43(10.6)	Geboes 指数	5(1.2)
疾病活动指数评分	33(8.1)	肠道菌群类水平	5(1.2)
Baron 评分	30(7.4)	血管活性物质 NO	5(1.2)
肠镜积分	27(6.7)	肝功能	5(1.2)
肠黏膜病理疗效	27(6.7)	焦虑抑郁类评分量表	4(1.0)
免疫因子水平	26(6.4)	便常规	4(1.0)
细胞间黏附因子及	25(6.2)	肾功能	4(1.0)
蛋白表达		丙二醛	3(0.7)
主要症状消失率	22(5.4)	血液流变学检测	1(0.2)
生命质量量表	19(4.7)		

注：Baron 评分，男爵评分；Mayo 评分，梅奥内镜评分；Geboes 指数，组织学分级标准。

愈、显效、有效、无效)、Baron 肠镜分级法评分、Geboes 指数量表、肠黏膜病变疗效(总有效率、治愈率、显效率、有效率、无效率、加重率);4) 实验室检测类指标,总报告率 34.2% (139/406):炎症因子水平 [肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)、干扰素 (IFN)]、感染筛查 [血沉 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP)]、结肠黏膜组织一氧化氮 (NO)、免疫因子水平 [免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM),补体 C3]、外周血 T 细胞亚群 [CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺]、CIC 循环免疫复合物、NK 细胞活性、抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)、氧化物歧化酶 (SOD)、脂质过氧化物 (LPO)、辅助性 T 细胞 (Th17)、凝血功能指标 [活化部分凝血活酶时间 (APTT)、血纤维蛋白原 (FIB)、二聚体 (D-D)、平均血小板体积 (MPV)]、丙二醛 (MDA)、肠镜积分、肠道菌群类水平 [双歧杆菌、乳酸菌、大肠杆菌、肠屎球菌、葡萄球菌、酵母菌、消化球菌、梭菌、拟杆菌、肠道菌群代谢物 (TMAO)]、细胞间黏附因子及蛋白表达 [细胞间黏附分子-1、血管内皮细胞黏附分子-1、血管内皮生长因子 (VEGF)、甲壳质酶蛋白 (YKL-40)、核因子 κ B (NF- κ B) mRNA、NF- κ B p65 mRNA、人 β 防御素 2 (HBD-2)、人中性粒细胞多肽 1-3 (HNP1-3)、降钙素原 (PCT)、免疫细胞载脂蛋白及其配体 Fas/

FasL、基质金属蛋白酶 (MMP-2、MMP-3、MMP-9)、金属蛋白酶抑制剂 (TIMP-1)、P 糖蛋白 (P-gp)、p38MARK 通路蛋白、TLR2 蛋白、粪便钙卫蛋白 (FCP)、人 S100 钙结合蛋白、抗胰蛋白酶]、血液流变学检测 (血沉 k 值、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数)、血常规、便常规、肝功能、肾功能常规。

3 讨论

近年来 UC 作为一种消化道慢性疾病在新型工业化国家的发病率正在逐年上升^[68]。由于其难治愈、易复发等因素,引起消化领域的重视。近年中药制剂治疗 UC 的系统评价或 Meta 分析逐渐增多^[69]。RCT 的方法学与临床特征相关的设计会影响研究质量,只有设计严谨、规范的随机对照试验才能产生高质量的系统评价或 Meta 分析等高级别证据。本研究重点梳理该领域 RCT 的方法学设计与临床特征,从纳入文献数量来看,UC 领域内大量的 RCT 为本研究带来数据支撑,繁多的干预措施之中,白头翁汤、锡类散、芍药汤 3 种干预措施相关的 RCT 研究较多,受到临床关注。而云南白药、锡类散联合云南白药、复方苦参肠溶胶囊、肠愈宁颗粒、溃结灵、乌梅方和肠炎康这七种干预措施分别有 7~10 项 RCT,研究者可考虑对上述方剂进一步展开荟萃分析工作。

3.1 RCT 方法学设计存在的不足

纳入研究中的 RCT 仍以单中心试验为主,不利于研究结论的代表性和外推性,多中心试验数量极少。纳入研究中极少报告样本量估算,实际样本量区间 16~355 例,差异较大,小样本量研究的患者基线是否一致,结局指标结果是否有效支撑结论,这些因素使得样本量的确定显得尤为重要。所有纳入研究都在正文或摘要中写有“随机”字样,但仍有超半数的试验未详细报告分组的随机序列产生方法,作为随机对照试验,随机方法未能明确报告,影响研究质量。盲法的实施情况也并不理想,没有研究报告对于结果统计分析人员实施盲法。本研究关注的是中药制剂治疗 UC,盲法的开展虽存在一定的难度,但针对受试者、研究人员和结局评价人员的盲法实施是具备条件可实现的。有国内研究报告,通过使用系统评价/Meta 分析方法学质量的评价工具 (A Measurement Tool to Assess the Methodological Quality of Systematic Reviews/Meta-analysis: AMSTAR) 等评价中药方剂治疗 UC 的系

统评价或 Meta 分析的方法学质量,发现方法学报告存在一定缺陷,也与本研究结论相吻合^[69]。

3.2 RCT 临床特征存在的不足

3.2.1 缓解期 UC 患者受临床关注不够,部分试验研究对象不明确 研究结果显示,活动期轻、中度 UC 患者更受临床关注,而仅有极少数 RCT 关注缓解期 UC 患者。UC 病情分为活动期和缓解期,活动期疾病按照严重程度分为轻、中、重度^[70]。活动期患者临床表现为不同程度的肠道病变和全身症状,确实是亟待受试研究的群体。但同时,共识意见中明确除轻度初发病例、很少复发且复发时为轻度易于控制者外,缓解期患者均应接受维持治疗^[70],因此中药制剂治疗缓解期 UC 这一主题也需要受到中医领域研究的重视。无论使用中医或西医治疗方案,临床治疗该病都需要根据患者疾病进展用药。另外,纳入研究中受试者的病情报告情况不理想,研究对象的纳入、排除标准制订需要进一步规范,以免过于宽泛使证据的应用范围受限。在数据合并工作中,由于研究对象间可能存在不明确的异质性,可能导致该研究结果被剔除,对中药疗效评价工作造成数据损失。此类 RCT 方法学设计的合理性、报告的规范性都将影响研究最终结论的推广与应用。

3.2.2 干预措施繁多,但大部分证据不充分 目前中药制剂治疗 UC 的干预措施现状是用于治疗 UC 的中药制剂种类繁多,已发表的相关 RCT 文献较多,但大多数干预方案 RCT 证据不足,难以进行准确的疗效评价。UC 发生发展复杂多变,寒热偏颇、气血虚实与疾病发展息息相关,临床需谨察寒热虚实转化,多法联合应用^[71],辨证施治使得方药繁复,这也是当前中医临床可用治该病的干预措施较多的原因之一。针对表 2 中研究数量较多的干预措施方案,研究者可以考虑开展荟萃分析研究。

3.2.3 结局指标种类较多,综合疗效指标更受关注 由于研究目的的多样性,研究之间关注的结局指标也不尽相同。纳入研究报告的结局指标种类繁多,临床疗效相关的指标较多,安全性指标、生命质量指标报告较少,暂未发现经济学指标。UC 患者选择西医内科治疗方法时,部分患者还选择使用中西医结合或纯中药疗法。UC 的长期治疗使患者面临较大的经济压力,导致药物治疗连续性的中断,从而影响患者药物治疗的依从性^[72]。美国一项研究显示,每位 UC 患者(不区分年龄)的平均终身医疗费用为 405 496 美元,其中 2016 年美国用

于治疗 UC 的总成本达 3770 亿美元^[73]。吕兰婷等^[74]在 2019 年梳理了国内 UC 干预的卫生经济评价研究进展,发现当前该领域研究非常少且内容较为单一,研究方法相对简单,研究者以临床医学工作者居多,缺少专业卫生经济学者的参与。因此建议今后开展的研究中应适当关注经济类指标,为将来医保目录的确定、商业补充保险产品的制定等医疗卫生服务形成一定的数据参考。UC 是治疗周期较长甚至终身用药的慢性疾病,而对于慢性疾病其治疗重点已经从疾病治愈转变为病情缓解以及提高患者的生存质量^[75],生命质量、治疗满意度、药物不良反应的发生等也同样应该受到研究者的重视。同时,由于结局指标选择的纷杂多样,影响到研究结果的实用价值和数据再利用。例如,临床综合疗效是临床较为关注的结局指标,但该指标的判定标准多种多样,对未来开展荟萃分析时的数据合并工作产生影响。本研究通过对该领域结局指标的详细梳理,以期为进一步形成该领域未来所有临床试验中作为最低要求进行测量和报告的结局指标,即核心指标集,形成一定的数据参考。

3.3 研究的局限性

本研究文献检索尽量全面,但仍可能不够完善,导致未能完全覆盖领域内用药。在 2019 年《European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology》撤回 1 篇单独作者发表的 RCT^[76],编辑委员会质疑该试验无招募患者缺失的数据,而作者无法提供支持材料进行解释。受该事件启发,本研究在制定纳入、排除标准时考虑到 RCT 的方法学和报告质量问题,排除了单独作者和报告版面为一页的研究。

4 结语

综上所述,目前关于中药制剂治疗 UC 的 RCT 数量较多,方法学设计和临床特征的报告存在一定不足,以及该领域涉及干预措施范围较广,需要关注仅有单个 RCT 的干预措施清单,有针对性地开展数量更多、方法学设计更严谨、研究报告质量更高的 RCT,为明确中药制剂临床治疗 UC 的疗效及安全性提供证据。本研究系统整理了纳入的研究中选取的结局指标,为下一步构建核心指标集提供了研究基础。建议未来该领域内的研究注意以下问题:1)明确受试者的纳入、排除标准,明确病情分型和严重程度;2)规范受试者入组时随机序列的生成和随机隐匿方法;3)注意对受试者、研究

人员和统计分析人员实施盲法; 4) 研究应当关注经济学指标、患者生命质量指标; 5) 试验开展前应准确估算所需的样本量, 并考虑脱落及失访数量。

参考文献

- [1] 沈洪, 唐志鹏, 唐旭东, 等. 消化系统常见病溃疡性结肠炎中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4155-4160.
- [2] 王玉芳, 欧阳钦, 胡仁伟, 等. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 胃肠病学, 2013, 18(1): 48-51.
- [3] YANG H, LI YM, WU W, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in Northern China: a prospective population-based study [J]. PLoS One, 2014, 9 (7) : e101296.
- [4] 王新月. 溃疡性结肠炎中西医治疗优势与对策[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(9): 779-780.
- [5] KIRKHAM JJ, GORST S, ALTMAN DG, et al. COS-STAR: a reporting guideline for studies developing core outcome sets (protocol) [J]. Bio Med Central, 2015, 16 (1): 373.
- [6] 马友全, 白锋. 溃结汤抗溃疡性结肠炎复发的临床研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(16): 75-76.
- [7] 鲁龙生, 何永恒, 罗敏, 等. 芍药汤治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8 (19): 11-12.
- [8] 李华燕, 张涛, 张颖芹. 健脾清热活血方与美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的对比研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 227-230.
- [9] 席军生. 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [10] 林燕, 李兴广. 活血解毒法对溃疡性结肠炎患者血小板的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(9): 792-793.
- [11] 刘果, 刘大铭, 孙慧怡, 等. 溃结复发方加减对慢性溃疡性结肠炎患者抗中性粒细胞胞浆抗体的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(11): 927-930.
- [12] 张银川, 景明, 张伶, 等. 肠康宁结肠靶向胶囊治疗溃疡性结肠炎 48 例[J]. 中医研究, 2012, 25(7): 11-13.
- [13] 张莉敏, 周显华, 郑政隆, 等. 中医"伏邪"理论论治活动期溃疡性结肠炎的多中心临床研究[J]. 光明中医, 2018, 33(24): 3663-3666.
- [14] 仝战旗, 杨波, 童新元, 等. 复方苦参结肠溶胶囊治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎多中心、随机、双盲、对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 172-176.
- [15] GONG Y, ZHA Q, LI L, et al. Efficacy and safety of Fufangkushen colon-coated capsule in the treatment of ulcerative colitis compared with mesalazine: A double-blinded and randomized study [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(2): 592-598.
- [16] 沈洪, 朱磊, 胡乃中, 等. 虎地肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片治疗活动期溃疡性结肠炎多中心、随机对照、双盲双模拟的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1326-1331.
- [17] 朱勇, 谢会忠. 美沙拉嗪口服联合锡类散灌肠治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究[J]. 新疆医科大学学报, 2009, 32(10): 1459-1461.
- [18] 冯卓, 韩昌鹏, 李盈, 等. 祛湿清肠方内服联合中药灌肠治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎大肠湿热证临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 149-154.
- [19] 侯一民, 干安建. 枫蓼肠胃康冲剂联合美沙拉嗪缓释片对反复发作型溃疡性[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(2): 225-227.
- [20] 吴萍建. 柴芍六君汤治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎的疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [21] 陈浩. 甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究及临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [22] 崔景怡, 金玲, 李慕然, 等. 促愈祛毒方内服灌肠辅助治疗活动期溃疡性结肠炎疗效及对血清炎症性细胞因子、TGF- β 、MMP-1 水平的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(7): 1263-1265.
- [23] 向未, 刘菊容, 杨伟兴, 等. 治痢散治疗溃疡性结肠炎疗效分析[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(9): 734-735.
- [24] 倪扬. 痛泻宁颗粒治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎 30 例[J]. 中国药业, 2012, 21(16): 90-91.
- [25] 杨竞男, 王垂杰. 白头翁汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(12): 84-85.
- [26] 刘明晖, 齐山, 王长宏, 等. 结肠汤治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎 82 例疗效观察[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(5): 870-871.
- [27] 张冬英, 张理. 乌梅汤加减联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎 46 例临床价值体会[J]. 中外医学研究, 2019, 17(6): 165-166.
- [28] 赵春明, 刘丽萍. 芍药汤联合痛泻要方加减治疗慢性溃疡性结肠炎的效果及不良反应发生率研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(11): 1-2.
- [29] 张建荣, 曾欢. 保留灌肠联合美沙拉嗪治疗活动期溃疡性结肠炎的 TNF- α 、IL-8 表达及预后影响[J]. 中外医学研究, 2019, 17(28): 1-4.
- [30] 胡咏华, 廖文峰. 中西药联用保留灌肠治疗溃疡性结肠炎 43 例小结[J]. 中医药导报, 2008, 14(6): 34, 38.
- [31] 迟莉丽, 隗继武. 安肠愈疡汤口服合生肌散灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 山东中医药大学学报,

- 2004, 28(6):448-451, 455.
- [32] DAI YC, ZHENG L, ZHANG YL et al. Effects of Jianpi Qingchang decoction on the quality of life of patients with ulcerative colitis: A randomized controlled trial [J]. Medicine, 2017, 96(16):e6651-e6655.
- [33] 苏强, 牛立军, 段荣欣, 等. 白葛芩连汤治疗直肠型溃疡性结肠炎 107 例[J]. 河南中医, 2016, 36(3):534-535.
- [34] 牛立军, 苏强, 刘启旺, 等. 白葛芩连组方联合美沙拉嗪栓治疗溃疡性直肠炎 100 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(12):98-99.
- [35] 张运钧, 张煜. 溃疡散治疗慢性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(20):1785-1795.
- [36] 刘凌云, 杨伟峰, 丁纪明. 联用疏肝理脾片和柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 实用预防医学, 2010, 17(11):2254-2255.
- [37] 李柏林, 韩永强. 锡草混悬液灌肠治疗溃疡性结肠炎 113 例临床观察[J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(22):50-51.
- [38] 王延峰, 葛香苔. 中医药治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 204 例临床观察[J]. 中国医药学报, 2003, 18(1):61-62.
- [39] 胡占起, 隋楠, 田振国. 辨证应用中药灌肠治疗溃疡性结肠炎[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(6):76-78.
- [40] 严光俊, 桂壮, 张维, 等. 结肠炎 I 号片治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(6):12-13.
- [41] 王长洪, 高文艳, 林一帆, 等. 复方苦参结肠溶胶囊治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(13):1453-1455.
- [42] 金春兰, 全珠华. 肠炎康联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国卫生标准管理, 2014, 5(16):37-38.
- [43] 邹琳, 苑军伟, 白蔷薇, 等. 肠炎康联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9):323-325.
- [44] 胡传文, 江红娟, 郑小春, 等. 半夏泻心汤结合保留灌肠治疗缓解期溃疡性结肠炎及对肠道内菌群水平的影响[J]. 新中医, 2020, 52(3):10-12.
- [45] 王朝阳, 郑文郁, 周鹏飞, 等. 健脾温肾汤化裁治疗缓解期溃疡性结肠炎 34 例[J]. 中医研究, 2018, 31(6):29-31.
- [46] 张天彬, 祁树浩, 匡朋, 等. 健脾活血解毒颗粒治疗缓解期溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11):5491-5494.
- [47] 张树卿, 查安生, 赵壮壮. 逍遥煎剂联合美沙拉嗪缓释颗粒治疗溃疡性结肠炎缓解期肝郁脾虚证临床观察[J]. 河南中医, 2019, 39(9):1380-1383.
- [48] 陆传娇. 参苓止泻汤治疗脾虚湿蕴型溃疡性结肠炎的临床研究[D]. 西安:陕西中医药大学, 2017.
- [49] 陈爱祥. 从“虚瘀毒”论治溃疡性结肠炎(缓解期)的临床疗效评价[D]. 济南:山东中医药大学, 2013.
- [50] 曹晖, 林辉. 复方紫黄汤治疗溃疡性结肠炎 71 例疗效观察[J]. 湖南中医药导报, 2003, 9(6):41-43.
- [51] 赵新芳, 甘霞, 林红, 等. 化毒愈肠方内服和灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 IL-22 和 IL-23 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4):178-181.
- [52] 倪广林, 张润莲. 白及愈疡汤治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 45 例临床观察[J]. 河北中医, 2011, 33(10):1457-1459.
- [53] 万文静, 刘福平. 白及愈疡汤对溃疡性结肠炎患者免疫调节作用的影响[J]. 中国医药指南, 2014, 12(25):312-313.
- [54] 姚玲. 肠愈灌肠方对湿热下注型溃疡性结肠炎 p38MAPK 信号转导通路的干预作用[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2018.
- [55] 武颜荣, 阚存玲. 固本益肠片联合美沙拉嗪片治疗中重度溃疡性结肠炎 19 例[J]. 西部中医药, 2013, 26(1):79-80.
- [56] 张宁, 周晓丽, 刘帅. 加味葛根芩连汤联合常规治疗对中重度湿热型溃疡性结肠炎患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(2):351-355.
- [57] 乔磊, 王海芹. 自拟益气清肠汤治疗重症溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(4):714-716.
- [58] 许玲, 盛好, 陈健. 改良灌肠袋直肠滴入肠炎灵 1 号方治疗激素抵抗型重症溃疡性结肠炎疗效及对肠道菌群和炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(4):367-370, 375.
- [59] 杨旭, 周惠芬, 张苏闽, 等. 中药导入气流弥散法对溃疡性结肠炎患者食物不耐受状态的影响[J]. 中医杂志, 2012, 53(22):1937-1940.
- [60] 鲁来东, 冯海栋. 结肠炎方治疗溃疡性结肠炎 74 例[J]. 中医研究, 2007, 20(10):37-38.
- [61] 王雪明, 赵亚娇, 李娜, 等. 复方血竭栓剂与美沙拉嗪栓剂治疗直肠型溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(7):739-740, 743.
- [62] 田楠, 陆庆革, 王丽璞, 等. 三七阿胶栓剂治疗缓解期溃疡性结肠炎大肠湿热型临床观察[J]. 河北中医, 2019, 41(6):855-888.
- [63] HAN J, WANG J, WANG JH. Effects of Jianpi herbal suppository on hemorheology and CD62p in patients with ulcerative colitis [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(2):155-158.
- [64] 杨士伟, 辛学知, 刘钧宁, 等. 锡类散栓剂治疗轻中度远端溃疡性结肠炎 32 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(6):486-488.
- [65] 杨琳娜, 王娟. 丹参注射液联合美沙拉嗪治疗溃疡性

- 结肠炎疗效观察[J]. 临床医学, 2017, 37(4): 117-119.
- [66] 刘丽, 王健. 膈下逐瘀汤加减内服合四黄散外敷治疗溃疡性结肠炎 52 例[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(4): 48-50.
- [67] 刘超, 杨静, 朱凤池, 等. 丹参注射液联合复合乳酸菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的疗效评估[J]. 河北医药, 2019, 41(13): 2012-2014, 2018.
- [68] NG SC, SHI HY, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [69] 刘洪武, 黎丽群, 龚潇坤, 等. 中药方剂治疗溃疡性结肠炎的系统评价再评价[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(1): 88-93.
- [70] 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.
- [71] 曾思敏, 林武红, 罗鹏基, 等. 溃疡性结肠炎的中医药治疗进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 209-212.
- [72] 徐理. 影响溃疡性结肠炎药物治疗依从性相关因素 Logistic 回归分析[J]. 中外医学研究, 2018, 16(11): 169-171.
- [73] LICHTENSTEIN GR, SHAHABI A, SEABURY SA, et al. Lifetime economic burden of Crohn's disease and ulcerative colitis by age at diagnosis[J]. *Clin Gastroenterol H*, 2020, 18(4): 889-897.
- [74] 吕兰婷, 王丽娟. 中国溃疡性结肠炎干预的卫生经济学评价研究进展[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(1): 114-121.
- [75] 任君, 周芬, 杨国彦, 等. 患者报告结局指标的优越性与局限性[J]. 现代中医临床, 2014, 21(4): 20-23.
- [76] SHEHATA NAA. Retraction notice to: "Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: A double blind randomized placebo controlled trial" [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (2016) 100-104] [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 240: 387. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.05.044.

Clinical Characteristics and Methodological Quality of Randomized Controlled Trials on Chinese Herbal Preparations for Ulcerative Colitis: A Systematic Evaluation

SUN Yuxin, WANG Xiao, HOU Wenbin, ZHENG Youyou, LIU Jianping, LIU Zhaolan

Center for Evidence-based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029

ABSTRACT Objective To systematically analyze and assess the clinical characteristics and methodological quality of randomized controlled trials (RCTs) on Chinese herbal preparations for ulcerative colitis (UC), to provide references for further meta-analysis as well as the construction of core outcome set in UC clinical trials. **Methods** Electronic databases including CNKI, VIP, Wanfang, SinoMed, PubMed and Cochrane Library were searched from the inception dates to June 6, 2020 for RCTs on Chinese herbal preparations for UC. After the data was extracted, the clinical characteristics was analyzed, and the methodological quality was assessed. **Results** A total of 11 527 papers were retrieved, and finally 406 papers on Chinese herbal preparations for UC were included, involving 35 485 patients. Most RCTs were single-center clinical trials (332/406, 81.8%); 35.5% trials (144/406) reported the randomization method, and 4.9% trials (20/406) implemented blinding. There were 261 kinds of interventions involved, which included 21 Chinese patent medicine; and more than 10 RCTs were found on three herbal prescriptions. Decoction was the most common form; oral administration, enema administration or a combination of both were mostly common seen. Only one RCT was available for 82.0% (214/261) interventions. The comprehensive clinical effectiveness was the most concerned outcome indicator. **Conclusion** In RCTs for Chinese herbal preparations for treatment of UC, most intervention showed insufficient evidence. More attention should be paid to the management of patients in remission period, as well as the report of outcome indicators related to health economics, quality of life and safety. **Keywords** ulcerative colitis; Chinese herbal preparations; randomized controlled trials; outcome indicators; methodological quality

(收稿日期: 2020-08-12; 修回日期: 2021-01-04)

[编辑: 柴倩云]