

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.20.014

文献研究

承气汤类方对重症急性胰腺炎肠功能作用及预后的网状 Meta 分析

魏霞¹, 钦丹萍²✉, 王耀东¹, 杨强¹, 陈继超³

1. 浙江省杭州市中医院, 浙江省杭州市体育场路453号, 310007; 2. 浙江中医药大学附属第一医院; 3. 浙江中医药大学第一临床医学院



[摘要] **目的** 系统评价承气汤类方不同给药途径及给药时间对重症急性胰腺炎(SAP)肠功能的作用及对患者预后的影响。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of science、中国生物医学文献数据库、万方数据知识服务平台、中国知网、维普数据库,检索时间为建库至2020年1月31日。采用Cochrane手册6.0推荐的偏倚风险评价工具对纳入文献进行质量评价,采用R 3.6.3和Stata 15对主要结局(首次排便时间、肠功能恢复时间)及次要结局[腹腔内压、治疗后C反应蛋白值、感染率、多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、有效率和死亡率]进行分析,采用曲线下面积(SUCRA)对干预措施进行排序,采用Egger's、Begg's检验检测发表偏倚。**结果** 共纳入27篇随机对照试验,包含1825例患者,6种治疗方法,包括西医常规措施、西医常规措施联合承气汤类方早期经口给药(口服或胃肠营养管注入)、联合早期灌肠、联合早期经口给药加灌肠、联合全程经口给药、联合全程经口给药加灌肠。网状Meta分析结果显示,在首次排便时间方面,西医常规措施联合早期经口给药短于常规西医措施,其均数差(MD)和95%置信区间(CI)为[-1.2(-1.90, -0.71)]天,联合早期灌肠短于西医常规措施[-1.49(-2.17, -0.82)]天,联合早期经口给药加灌肠短于西医常规措施[-1.70(-3.26, -0.13)]天;在治疗后肠功能恢复时间上,西医常规措施联合早期经口给药短于西医常规措施[-2.02(-2.87, -1.45)]天,联合早期经口给药加灌肠短于西医常规措施[-2.10(-2.79, -1.46)]天。在腹腔内压方面,联合早期灌肠治疗后IAP低于西医常规措施[-2.12(-4.00, -0.20)]mg/L。西医常规措施联合承气汤类方治疗SAP在感染率、MODS发生率及死亡率方面均低于西医常规措施,而有效率则高于西医常规措施。干预措施的SUCRA排序结果显示,西医常规措施联合承气汤类方早期经口给药加灌肠对首次排便时间、肠功能恢复时间效果最好;西医常规措施联合承气汤类方全程治疗对感染率、MODS发生率、有效率和死亡率效果最好。**结论** 西医常规措施联合承气汤类方治疗SAP更有利于提高临床疗效,在承气汤类方临床应用上不仅要重视早期干预,也应关注全程治疗,重视肠黏膜屏障功能的恢复;在给药途径上不仅要重视口服,也应重视局部灌肠给药,尤其是在SAP早期阶段。

[关键词] 重症急性胰腺炎;大承气汤;肠功能;网状Meta分析

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种病情凶险的常见急腹症,病情重、进展快、并发症多,早期即可发生全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS),总体病死率可达5%~10%^[1]。SAP属中医学“腹痛”“阳明腑实证”范畴,治疗原则以通腑导滞法为主,

代表方为承气汤类方^[2]。针对SAP的治疗,承气汤类方已在临床广泛应用且文献报道众多^[2],在治疗上不仅涉及早期干预^[3],也开始关注全程治疗^[4]。本文就承气汤类方不同给药途径与给药时间对SAP在肠功能恢复及疗效指标方面的影响进行系统评价和网络Meta分析,以期评价承气汤类方在不同给药途径及给药时间上对SAP肠功能以及SAP预后的影响。

基金项目:浙江省中医药科技计划(2018ZB103)

✉ 通讯作者:qindp19841@sina.com, (0571)87068001

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1) 研究对象为参照 SAP 相关诊疗指南/标准确诊的 SAP 患者; 2) 研究类型为随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs); 3) 干预措施至少包含常规西医措施、常规西医措施联合承气汤类方早期经口给药或灌肠、常规西医措施联合承气汤类方全程经口给药 (口服或胃肠营养管注入) 或灌肠中任意 2 个及以上; 4) 主要结局为急性炎症反应期肠功能指标: 首次排便时间、肠功能恢复时间 (包括肠鸣音恢复、肛门首次排便); 次要结局为腹腔内压 (intraoperative pressure, IAP)、治疗后 C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 水平、感染率、多器官功能障碍综合征 (MODS) 发生率、有效率和死亡率。

1.2 文献排除标准

1) SAP 合并肠梗阻、手术治疗; 2) 治疗组和对照组同期服用其他中药, 影响疗效判定; 3) 重复发表的文献; 4) 研究结果报告形式不能用于计算肠功能恢复情况或 IAP 值。

1.3 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of science、中国生物医学文献数据库、万方数据知识服务平台、中国知网、维普数据库, 另外手工检索相关综述及所纳入文献中参考文献涉及的相关 RCTs。检索时间为各数据库建库至 2020 年 1 月 31 日, 中文检索词: 重症急性胰腺炎、急性坏死性胰腺炎、承气汤、大黄、随机; 英文检索词: severe acute pancreatitis、severe pancreatitis、severe necrotized pancreatitis、chengqi Decoction、rheum、emodin、random、randomized controlled trial、randomized trial、randomly。

1.4 文献筛选及资料提取

由 2 名研究者根据纳入标准和排除标准独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如有分歧则经讨论或听取第三方意见解决。资料提取的内容包括: 1) 研究的基本情况, 包括第一作者、发表时间、样本量、年龄、发病时间; 2) 干预措施信息, 包括名称、剂量、疗程; 3) 观察指标, 包括首次排便时间、肠功能恢复时间、IAP、治疗后 CRP 值、感染率、MODS 发生率、死亡率和有效率; 4) 偏倚风险评价的相关信息, 包括随机序列的产生方法、是否使用盲法、分配隐藏、结局数据完整性、是否选

择性报告结果、其他偏倚来源。若文献的信息不全, 尽可能通过电话、E-mail 联系通信作者获取。根据 Cochrane 手册 6.0^[5] 推荐的偏倚风险工具对纳入的研究进行偏倚风险评价。

1.5 统计学方法

采用 R 3.6.3 调用 Gemtc 包进行贝叶斯网状 Meta 分析, 采用 Stata 15 计算累积排序曲线下面积 (SUCRA) 以及漏斗图、Egger's 和 Begg's 检验。计数资料采用比值比 (odds ratio, OR) 作为合并的效应量, 计量资料采用均数差 (mean difference, MD), 并计算对应效应量的 95% 置信区间 (credible intervals, CI); 应用 χ^2 检验进行异质性分析, 用 I^2 表示异质性的程度, $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$ 说明研究间异质性较小, 采用固定效应模型; 否则说明研究间存在较大异质性, 采用随机效应模型; 采用节点分裂法对存在三臂环时直接比较与间接比较进行局部不一致检验, 若 $P > 0.05$, 提示直接比较和间接比较结果一致^[6]; 采用 Stata 15 计算每种治疗方案的 SUCRA, SUCRA 数值越大, 说明该干预措施效果越好^[7]; 最后采用漏斗图、Egger's 和 Begg's 检验对各试验的发表偏倚和小样本研究效应进行评价, Egger's ($P > 0.05$) 和 Begg's ($P > 0.05$) 的结果一致提示纳入的 RCTs 之间发表偏倚无统计学意义。由于发病年龄与治疗疗程可能对肠功能及急性期炎症反应有影响, 所以预先计划对不同发病年龄及疗程进行亚组分析。排除总体高风险的研究及样本量 < 50 的小样本研究后进行敏感性分析来检验本研究结果的可靠性。

2 结果

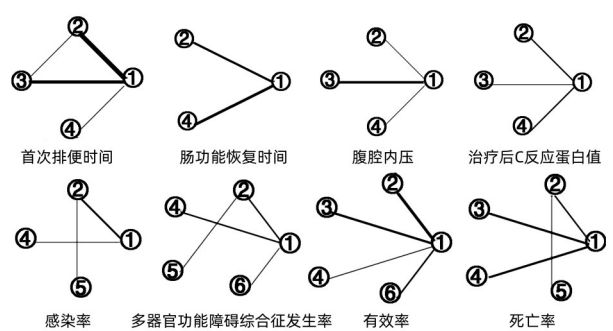
2.1 文献筛选结果

共检索到 1183 篇文献, 剔除重复文献后剩余 956 篇, 阅读题目和摘要初筛后剩余 644 篇, 阅读全文排除干预措施不符 289 篇、非随机对照试验 37 篇、诊断标准不符 54 篇、报告形式不能用于结果计算 111 篇、其他未获取全文或非中英文文献等 126 篇, 最终纳入 27 篇 RCTs^[8-34], 其中中文 23 篇, 英文 4 篇, 共包括 1825 例患者。

2.2 纳入文献基本特征

本研究共包含 6 种治疗方案, 涉及常规西医措施及常规西医措施联合承气汤类方治疗两大类方法, 其中联合的承气汤类方又分为早期治疗与全程治疗。早期治疗是指起病 72 h 内给予承气汤类方, 疗程 2 周内。全程治疗不仅要求早期给予承气汤类

方,而且要将该治疗覆盖疾病整个阶段,疗程常在4周及以上。常规西医措施联合承气汤类方早期治疗包括早期经口给药、早期灌肠、早期经口给药加灌肠(以下简称联合早期经口给药、联合早期灌肠、联合早期经口给药加灌肠),常规西医措施联合承气汤类方全程治疗包括全程经口给药、全程经口给药加灌肠(以下简称联合全程经口给药、联合全程经口给药加灌肠)。纳入文献的基线特征见附件1(扫描本文二维码获取),各比较结果干预措施的网状关系见图1。



注:1,常规西医措施;2,常规西医措施联合承气汤类方早期经口给药;3,常规西医措施联合承气汤类方早期灌肠;4,常规西医措施联合承气汤类方早期经口给药加灌肠;5,常规西医措施联合承气汤类方全程经口给药;6,常规西医措施联合承气汤类方全程经口给药加灌肠;两者之间的线条越粗表示纳入文献的数量越多。

图1 承气汤类方对重症急性胰腺炎肠功能作用各结局干预措施的网状关系

2.3 纳入文献质量评价

纳入的27篇RCTs均采用了随机分组,其中13篇采用随机数字表法^[11-15,17-18,22-23,25,27,29,32],1篇采用密闭信封法随机抽签^[8],2篇采用分层随机法^[19,24],其余未说明随机方法。4篇采用了药物单盲法^[14,21,27,29],对照组采用同等剂量的生理盐水;1篇采用了药物双盲法^[12],由护士采用随机数字表法随机分组,对照组采用安慰剂,试验者及受试者均不知情;其余未施盲法;纳入研究均未描述结局评价者施盲情况。纳入研究均具有完整的数据,所纳入研究均未进行注册,无法获取研究方案,故无

法判断是否存在选择性报告,其他偏倚情况不详。偏倚风险评价见附件2(扫描本文二维码获取)。

2.4 主要指标:急性炎症反应期肠功能

2.4.1 首次排便时间 共纳入12篇^[11,16-20,22-26,32]RCT,常规西医措施、联合早期经口给药、联合早期灌肠及联合早期经口给药加灌肠涉及该项指标,共包含853例患者。异质性检验结果显示,直接比较中各研究间存在较大的异质性($P<0.1$, $I^2=99.07\%$),采用随机效应模型。节点分裂法进行不一致性检验($P=0.47$)说明本研究无明显不一致性。网状Meta分析结果显示,联合早期经口给药短于常规西医措施,其MD和95%CI为 $[-1.27(-1.90,-0.71)]d$,联合早期灌肠短于常规西医措施 $[-1.49(-2.17,-0.82)]d$,联合早期经口给药加灌肠短于常规西医措施 $[-1.70(-3.26,-0.13)]d$,其余联合早期治疗组间差异均无统计学意义(见表1)。SUCAR对干预措施的排序结果显示,在首次排便时间方面,联合早期经口给药加灌肠可能较单纯经口及灌肠给药具有相对优势性(78.10%),详见表2。

2.4.2 肠功能恢复时间 共纳入9篇RCT^[9,13,15,17,27-31],常规西医措施、联合早期经口给药、联合早期经口给药加灌肠涉及该项指标,包括569例患者。异质性检验结果显示,直接比较中各研究间异质性较小($P>0.1$, $I^2=22.24\%$),采用固定效应模型。因不存在连接三个臂的环,因此不需要节点分裂法进行局部不一致性检验。网状Meta分析结果显示,联合早期经口给药短于常规西医措施,其MD和95%CI为 $[-2.02(-2.87,-1.45)]d$,联合早期经口给药加灌肠短于常规西医措施 $[-2.10(-2.79,-1.46)]d$,其余联合早期治疗组之间差异无统计学意义(见表3)。SUCAR对干预措施的排序结果显示,联合早期经口给药加灌肠可能有利于肠功能恢复(84.30%),详见表2。

2.5 次要指标

2.5.1 治疗后各组IAP变化 共纳入6篇RCT^[12,14,21-24],常规西医措施、联合早期经口给药、联合早期灌肠及联合早期经口给药加灌肠涉及该项指标,共包含

表1 不同治疗措施治疗重症急性胰腺炎对首次排便时间的网状Meta分析结果 [d, MD (95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期灌肠	联合早期经口给药加灌肠
常规西医措施	0	—	—	—
联合早期经口给药	-1.27 (-1.90, -0.71)	0	—	—
联合早期灌肠	-1.49 (-2.17, -0.82)	-0.21 (-1.03, 0.66)	0	—
联合早期经口给药加灌肠	-1.70 (-3.26, -0.13)	-0.42 (-2.06, 1.28)	-0.21 (-1.90, 1.50)	0

注:“—”表示省略,前一组已比较过。

表2 承气汤类方对重症急性胰腺炎肠功能作用网状 Meta 分析结局指标的累积排序概率

SUCRA/%

结局指标	常规西医措施	联合早期经口 给药	联合早期灌肠	联合早期经口 给药加灌肠	联合全程经口 给药	联合全程经口 给药加灌肠
首次排便时间	0.10	51.70	70.00	78.10	—	—
胃肠功能恢复时间	0	65.70	—	84.30	—	—
IAP	12.10	38.80	83.30	65.80	—	—
治疗后 CRP 值	7.80	45.50	64.00	82.70	—	—
感染率	0.90	46.30	—	56.80	96.00	—
MODS 发生率	3.70	58.00	—	50.40	69.40	68.40
有效率	3.90	63.00	59.20	43.80	—	80.20
死亡率	2.80	57.60	63.40	36.90	89.30	—

注：IAP，腹腔内压；CRP，C 反应蛋白；MODS，多器官功能障碍综合征；“—”，无此项数据。

352 例患者。异质性检验结果显示，直接比较中各研究间存在较大的异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 74.91\%$)，采用随机效应模型。网状 Meta 分析结果显示，联合早期灌肠治疗后 IAP 低于常规西医措施，其 MD 和 95%CI 为 $[-2.12 (-4.00, -0.20)]$ mg/L，其余联合早期治疗组之间差异无统计学意义（见表 4）。SUCAR 对于干预措施的排序结果显示，联合早期灌肠可能有利于降低 IAP（83.30%），见表 2。

2.5.2 治疗后各组 CRP 值 共纳入 5 篇 RCT^[10,12,17,24,29]，常规西医措施、联合早期经口给药、联合早期灌肠及联合早期经口给药加灌肠涉及该项指标，共包含 292 例患者。异质性检验结果显示，直接比较中各研究间存在较大的异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 99.40\%$)，采用随机效应模型。网状 Meta 分析结果

显示，各组之间差异均无统计学意义（见表 5）。SUCAR 对于干预措施的排序结果显示，联合早期经口给药加灌肠可能有利于 CRP 的下降（82.70%），见表 2。

2.5.3 感染率 共纳入 5 篇 RCT^[8,10,15,17,27]，常规西医措施、联合早期经口给药、联合早期经口给药加灌肠及联合全程经口给药涉及该项指标，共包含 384 例患者。异质性检验结果显示，直接比较中各研究间无明显的异质性 ($P > 0.1$, $I^2 = 0$)，采用固定效应模型。网状 Meta 分析结果显示，联合早期经口给药低于常规西医措施，其 OR 值和 95%CI 为 $[0.21 (0.08, 0.49)]$ ，联合早期经口给药加灌肠低于常规西医措施 $[0.14 (0.02, 0.76)]$ ，联合全程经口给药低于常规西医措施 $[0.03 (0.00,$

表3 不同治疗措施治疗重症急性胰腺炎对肠功能恢复时间的网状 Meta 分析结果 [d, MD (95%CI)]

治疗措施	常规西医治疗	联合早期经口给药	联合早期经口给药加灌肠
常规西医治疗	0	—	—
联合早期经口给药	-2.02 (-2.87, -1.45)	0	—
联合早期经口给药加灌肠	-2.10 (-2.79, -1.46)	-0.08 (-0.93, 0.99)	0

注：“—”表示省略，前一组已比较过。

表4 不同治疗措施治疗重症急性胰腺炎对腹腔内压的网状 Meta 分析结果 [mmHg, MD (95%CI)]

治疗措施	常规西医治疗	联合早期经口给药	联合早期灌肠	联合早期经口给药加灌肠
常规西医治疗	0	—	—	—
联合早期经口给药	-0.70 (-4.35, 2.94)	0	—	—
联合早期灌肠	-2.12 (-4.00, -0.20)	-1.43 (-5.50, 2.74)	0	—
联合早期经口给药加灌肠	-1.60 (-5.38, 2.16)	-0.91 (-6.12, 4.32)	0.53 (-3.73, 4.69)	0

注：“—”表示省略，前一组已比较过。

表5 不同治疗措施治疗重症急性胰腺炎对治疗后 C 反应蛋白值的网状 Meta 分析结果 [mg/L, MD (95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期灌肠	联合早期经口给药加灌肠
常规西医措施	0	—	—	—
联合早期经口给药	-17.28 (-70.11, 31.93)	0	—	—
联合早期灌肠	-28.82 (-97.82, 40.42)	-11.65 (-95.89, 76.65)	0	—
联合早期经口给药加灌肠	-39.32 (-88.08, 10.05)	-22.07 (-90.45, 50.68)	-10.57 (-94.98, 74.41)	0

注：“—”表示省略，前一组已比较过。

0.15)], 联合全程经口给药低于联合早期经口给药 [0.15(0.03, 0.54)], 其他组间比较差异无统计学意义 (见表 6)。SUCAR 对干预措施的排序结果显示, 联合全程经口给药较其他干预措施可能减少感染率的发生 (96.00%), 见表 2。

2.5.4 MODs 发生率 共纳入 6 篇 RCT [8,10,17,28,32,34], 常规西医措施、联合早期经口给药、联合早期经口给药加灌肠、联合全程经口给药及联合全程经口给药加灌肠涉及该项指标, 共包含 436 例患者。异质性检验结果显示, 直接比较中各研究间无明显的异质性 ($P>0.1$, $I^2=0$), 采用固定效应模型。网状 Meta 分析结果显示, 联合早期经口给药低于常规西医措施, 其 OR 值和 95%CI 为 [0.25 (0.07, 0.81)], 联合早期经口给药加灌肠低于常规西医措施 [0.31 (0.13, 0.74)], 其他组间比较差异无统计学意义 (见表 7)。SUCAR 对干预措施的排序结果显示, 联合全程经口给药较其他干预措施可能降低 MODs 发生率 (69.40%), 详见表 2。

2.5.5 有效率 共纳入 10 篇 RCT [13,16-18,23-25,30,33-34],

常规西医措施、联合早期经口给药、联合早期灌肠、联合早期经口给药加灌肠及联合全程经口给药加灌肠涉及该项指标, 共包含 798 例患者。异质性检验结果显示, 直接比较中各研究间无明显的异质性 ($P>0.1$, $I^2=0$), 采用固定效应模型。网状 Meta 分析结果显示, 联合早期经口给药高于常规西医措施, 其 OR 值和 95%CI 为 [3.40 (1.70, 7.10)], 联合早期灌肠高于常规西医措施 [3.10 (1.60, 6.30)], 联合全程经口给药加灌肠高于常规西医措施 [5.30 (2.00, 17.00)]; 联合早期经口给药加灌肠与常规西医措施之间、联合早期治疗之间及联合早期治疗与联合全程治疗之间差异无统计学意义 (见表 8)。SUCAR 对干预措施的排序结果显示, 联合全程经口给药加灌肠可能有利于提高有效率 (80.20%), 详见表 2。

2.5.6 死亡率 共纳入 9 篇 RCT [8,10,12,15,21,24-25,27,31], 常规西医措施、联合早期经口给药、联合早期灌肠、联合早期经口给药加灌肠及联合全程经口给药涉及该项指标, 共包含 681 例患者。异质性检验

表 6 不同治疗措施治疗重症急性胰腺炎对感染率的网状 Meta 分析结果 [% ,OR(95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期经口给药加灌肠	联合全程经口给药
常规西医措施	0	—	—	—
联合早期经口给药	0.21 (0.08, 0.49)	0	—	—
联合早期经口给药加灌肠	0.14 (0.02, 0.76)	0.70 (0.07, 4.90)	0	—
联合全程经口给药	0.03 (0.00, 0.15)	0.15 (0.03, 0.54)	0.22 (0.02, 2.90)	0

注: “—”表示省略, 前一组已比较过。

表 7 不同治疗措施治疗重症急性胰腺炎对多器官功能障碍综合征发生率的网状 Meta 分析结果 [% ,OR (95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期经口给药加灌肠	联合全程经口给药	联合全程经口给药加灌肠
常规西医措施	0	—	—	—	—
联合早期经口给药	0.25 (0.07, 0.81)	0	—	—	—
联合早期经口给药加灌肠	0.31 (0.13, 0.74)	1.30 (0.29, 5.90)	0	—	—
联合全程经口给药	0.16 (0.01, 1.60)	0.66 (0.07, 4.60)	0.51 (0.04, 6.00)	0	—
联合全程经口给药加灌肠	0.14 (0.00, 1.10)	0.54 (0.02, 6.30)	0.43 (0.01, 4.20)	0.80 (0.02, 22.00)	0

注: “—”表示省略, 前一组已比较过。

表 8 不同治疗措施治疗重症急性胰腺炎对有效率的网状 Meta 分析结果 [% ,OR (95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期灌肠	联合早期经口给药加灌肠	联合全程经口给药加灌肠
常规西医措施	0	—	—	—	—
联合早期经口给药	3.40 (1.70, 7.10)	0	—	—	—
联合早期灌肠	3.10 (1.60, 6.30)	0.90 (0.33, 2.40)	0	—	—
联合早期经口给药加灌肠	2.3 (0.54, 13.00)	0.68 (0.13, 4.20)	0.76 (0.15, 4.60)	0	—
联合全程经口给药加灌肠	5.3 (2.00, 17.00)	1.6 (0.45, 5.90)	1.70 (0.51, 6.70)	2.3 (0.33, 15.00)	0

注: “—”表示省略, 前一组已比较过。

结果显示,直接比较中各研究间无明显的异质性($P>0.1$, $I^2=0$),采用固定效应模型。网状Meta分析结果显示,联合早期经口给药低于常规西医措施,其OR值和95%CI为[0.27 (0.11, 0.64)],联合早期灌肠低于常规西医措施[0.24 (0.07, 0.63)],联合全程经口给药低于常规西医措施[0.12 (0.03, 0.52)]。联合早期经口给药加灌肠与常规西医措施之间,联合早期治疗之间及联合早期治疗与联合全程治疗之间差异均无统计学意义(见表9)。SUCAR对干预措施的排序结果显示,联合全程经口给药有可能降低死亡率(89.30%),详见表2。

2.6 发表偏倚及敏感性分析

对首次排便时间、肠功能恢复时间、IAP、治疗后CRP值、感染率、MODS发生率、有效率及死亡率分别用漏斗图、Egger's、Begg's检验行发表偏倚评价,Egger's检验 P 值分别为0.54、0.81、0.47、0.17、0.71、0.12、0.08、0.60,Begg's检验 P 值

分别为0.37、0.75、0.26、0.22、0.90、0.46、0.26、0.75,结果均未显示明显的发表偏倚。主要结局指标漏斗图见图2。敏感性分析,排除总体高风险的及样本量小于50的RCTs,首次排便时间与IAP在排除总体高风险的RCTs后总体结果趋势未变,但变得在统计学意义上不显著,排除小样本量的RCTs首次排便时间未受明显影响。见表10-12。

2.7 亚组分析

亚组分析显示,在首次排便时间上,不同疗程及发病年龄,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。在IAP及治疗后CRP值上,发病年龄两组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表13。提示发病年龄及治疗疗程可能是其异质性的来源。

3 讨论

SAP由于特殊的发病机制,临床上病程分三期,急性炎症反应期、全身感染期和残余感染期,急性炎症反应期主要是胰腺损伤、坏死导致肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介

表9 不同治疗措施治疗重症急性胰腺炎对死亡率的网状Meta分析结果 [% , OR (95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期灌肠	联合早期经口给药加灌肠	联合全程经口给药
常规西医措施	0	—	—	—	—
联合早期经口给药	0.27 (0.11, 0.64)	0	—	—	—
联合早期灌肠	0.24 (0.07, 0.63)	0.86 (0.20, 3.40)	0	—	—
联合早期经口给药加灌肠	0.45 (0.13, 1.40)	1.60 (0.36, 7.10)	1.90 (0.39, 9.60)	0	—
联合全程经口给药	0.12 (0.03, 0.52)	0.45 (0.13, 1.40)	0.52 (0.08, 3.30)	0.27 (0.04, 1.80)	0

注:“—”表示省略,前一组已比较过。

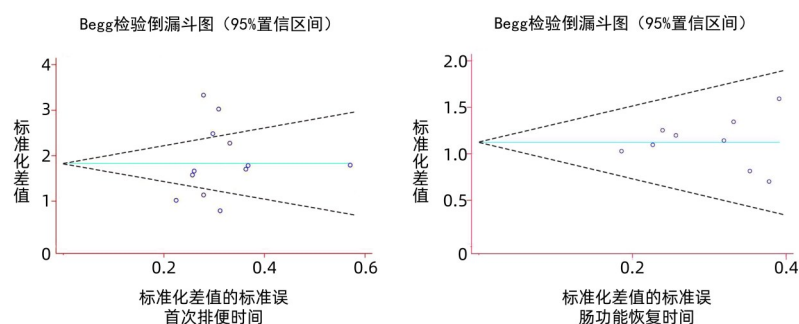


图2 承气汤类方对重症急性胰腺炎肠功能作用网状Meta分析主要结局漏斗图

表10 承气汤类方治疗重症急性胰腺炎排除总体高风险RCTs后首次排便时间的敏感性分析 [d, MD (95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期灌肠	联合早期经口给药加灌肠
常规西医措施	0	—	—	—
联合早期经口给药	-1.24 (-2.41, -0.21)	0	—	—
联合早期灌肠	-1.18 (-2.44, 0.09)	0.06 (-1.54, 1.81)	0	—
联合早期经口给药加灌肠	-1.69 (-3.89, 0.50)	-0.46 (-2.84, 2.07)	-0.51 (-3.06, 2.01)	0

注:“—”表示省略,前一组已比较过。

表 11 承气汤类方治疗重症急性胰腺炎排除总体高风险 RCTs 后腹腔内压的敏感性分析 [mmHg, MD (95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期灌肠	联合早期经口给药加灌肠
常规西医措施	0	—	—	—
联合早期经口给药	-0.69 (-3.43, 2.02)	0	—	—
联合早期灌肠	-1.58 (-3.29, 0.10)	-0.87 (-4.12, 2.33)	0	—
联合早期经口给药加灌肠	-1.61 (-4.48, 1.29)	-0.91 (-4.84, 3.08)	-0.03 (-3.35, 3.34)	0

注：“—”表示省略，前一组已比较过。

表 12 承气汤类方治疗重症急性胰腺炎排除小样本量的 RCTs 后首次排便时间的敏感性分析 [d, MD (95%CI)]

治疗措施	常规西医措施	联合早期经口给药	联合早期灌肠	联合早期经口给药加灌肠
常规西医措施	0	—	—	—
联合早期经口给药	-1.09 (-1.84, -0.37)	0	—	—
联合早期灌肠	-1.64 (-2.59, -0.71)	-0.55 (-1.64, 0.56)	0	—
联合早期经口给药加灌肠	-1.70 (-3.39, -0.0004)	-0.61 (-2.44, 1.26)	-0.06 (-1.97, 1.90)	0

注：“—”表示省略，前一组已比较过。

表 13 承气汤类方治疗重症急性胰腺炎首次排便时间腹腔内压、C 反应蛋白亚组分析结果 [d, MD (95%CI)]

结局指标	亚组分析	RCTs 数量	均数差	95%CI
首次排便时间	疗程			
	≤ 7 d	7	-1.51	-2.30, -0.72
	> 7 d	5	-1.32	-1.47, -1.17
	发病年龄			
腹腔内压	≥ 50 岁	2	-1.17	-1.39, -0.95
	< 50 岁	10	-1.51	-2.06, -0.95
	发病年龄			
	≥ 50 岁	3	-1.16	-2.14, -0.17
C 反应蛋白	< 50 岁	3	-2.32	-3.62, -1.01
	发病年龄			
	≥ 50 岁	2	-49.99	-73.15, -26.82
	< 50 岁	3	-19.49	-35.28, -3.71

素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子的大量释放,对靶器官造成的“第一次打击”,一般在病程的 1~2 周阶段;急性炎症反应期后出现的继发感染是 SAP 高死亡率的主要原因,一般在病程的 2~4 周阶段^[35]。目前临床上应用承气汤类方给药途径分为经口给药与灌肠,根据承气汤类方治疗实施与 SAP 病程间的关系分为全程治疗与早期治疗。针对多种的给药方式及途径,选择最佳治疗方案有必要进行研究,网状 Meta 分析是可以对治疗同种疾病的不同干预措施进行量化比较,并按照某一结果指标效果优劣进行排序以选择最优治疗方案的一种研究方法,因此,本文采用该方法进行研究是合理的。

目前已认识到胃肠功能障碍是 SAP 常见的并发症,荟萃分析发现,SAP 伴胃肠功能障碍的总患病率占 59%^[36],胃肠功能障碍引起肠黏膜屏障受损,

导致肠道细菌移位、内毒素血症的发生和促炎因子的再次释放,最终导致 SIRS、胰腺的继发感染和 MODS。有研究^[37]发现胃肠功能衰竭与 SAP 的死亡率有关,是 SAP 预后不良的一个重要预测因素。胃肠功能障碍的一个显著标志就是大便不通,肠腔内高压^[38],因此尽早恢复胃肠功能对 SAP 的预后至关重要,而促进排便、改善肠腔高压是一项重要举措。本研究有 12 篇 RCT 涉及首次排便时间,9 篇 RCT 涉及肠功能恢复时间,结果显示联合承气汤类方早期经口给药加灌肠在促进排便及肠功能的恢复方面可能具有相对的优势,可缩短 1~2 天,提示尽早应用承气汤类方以及经口给药加灌肠给药途径有助于肠道的蠕动,促进排便,从而有利于促进 SAP 患者肠功能恢复。

SAP 早期由于腹膜后炎症、渗出,60%~80% SAP 患者可出现 IAP^[39],持续性 IAP 可导致腹腔内高压 (IAH),而 IAH 与胃肠功能障碍相互影响,IAH 可导致胃肠功能障碍,胃肠功能障碍可引起肠道水肿,增加 IAP,IAH 可与胃肠功能障碍共同导致胃肠功能衰竭,出现便秘、腹痛、呕吐、肠麻痹等表现^[40]。另外,IAH 还会影响其他脏器功能,压迫下腔静脉、肾静脉和膈肌机械压力,导致心、肾和呼吸功能的损害,最终可能导致 MODS^[41]。因此,尽早降低 IAP 有助于减少 MODS 的发生,降低死亡率。本研究中,有 6 篇涉及 IAP,结果显示联合承气汤类方早期灌肠较其他干预措施能降低 IAP 2.12 mmHg。研究发现^[23],中药灌肠药物可经直肠黏膜直接吸收,在病变局部能达到较高的浓度,生物利用度较口服治疗好,因此,尽早给予承气汤类方灌肠对降低 IAP、改善 SAP 的临床预后具有相

对的优势性,同时,早期给予灌肠改善肠功能障碍,促进排便,缓解呕吐,有助于提高患者应用承气汤的依从性,提高药物的疗效。

CRP 是一种急性期的反应蛋白,在急性胰腺炎发病 4~6 h 内开始升高,48~72 h 达到高峰,高于正常值 1000~2000 倍,目前仍是诊断胰腺炎严重程度的“金标准”,是 SAP 全身炎症和严重程度的早期指标,48h 内 CRP>150 mg/L 提示胰腺坏死^[42-43]。本研究中,5 篇涉及治疗后的 CRP 值,其中以联合承气汤类方早期经口给药加灌肠治疗后较常规西医的 CRP 下降约 39.32 mg/L,提示早期给予承气汤类方经口给药加灌肠对 CRP 的下降可能有相对的优势,而 CRP 的下降是承气汤类方缓解病情的有效标志。

胰腺的继发感染主要来自于肠道,胃肠功能衰竭引起肠道细菌移位,导致继发感染和 MODS 的发生,胰腺的继发感染和 MODS 的发生决定着 SAP 的严重程度^[44]。本研究中,5 篇涉及继发感染率,6 篇涉及 MODS 发生率,结果均显示联合承气汤类方全程治疗较常规西医治疗可降低继发感染率 3% 及 MODS 发生率 16%,提示 SAP 疾病整个阶段全程给予承气汤类方治疗在降低胰腺继发感染及 MODS 发生率方面可能具有相对的优势。

对于 SAP 结局方面,本研究中,10 篇涉及有效率,9 篇涉及死亡率,结果均显示联合承气汤类方全程治疗较常规西医治疗可提高疗效 5.3 倍及降低死亡率 12%,提示承气汤类方治疗 SAP 应持续给予至疾病恢复期,以提高有效率、降低死亡率。

本研究对指标的时间设定还需作出说明,如应用承气汤类方全程治疗与早期治疗均在 SAP 患者入院后即急性炎症反应期即给予治疗,全程治疗覆盖疾病整个阶段,而早期治疗仅限于急性炎症反应期,一般 2 周内即停止治疗,而首次排便时间、肠功能恢复时间、IAH 及根据 CRP 在 AP 中的变化,往往在治疗后 2 周内急性炎症反应期即可恢复,因此本研究在上述 4 项指标中纳入的文献仅涉及早期治疗,未涉及全程治疗。此外,预后指标如继发感染率、MODS 发生率、有效率和死亡率与 SAP 后期的继发感染有关,因此纳入的文献不仅涉及早期治疗,还涉及全程治疗。

综上,常规西医措施联合承气汤类方在肠功能恢复、降低炎症及预后方面均优于常规西医措施,应用承气汤类方有利于提高 SAP 的临床疗效。而针对 SAP,开展承气汤类方剂进行治疗,临床上合理的给药方式与途径会有助于缓解临床病情,改善临

床预后,需要注意的是:1) 要重视早期应用;2) 关注全程治疗;3) 在给药途径上不仅要重视口服,也应重视局部灌肠给药,特别是在 SAP 早期阶段;4) 治疗的目标应关注肠功能及 CRP 恢复,从而降低继发感染率、MODS 发生率及死亡率,提高有效率。这与我们既往在临床上治疗 SAP 时倡导的“早期、分段、全程”的治疗原则^[4]是相符的。

本研究结果均未显示发表偏倚,但存在一些局限:1) 早期与全程治疗的直接比较研究较少,仅有 1 项 RCT 纳入研究,因此本研究中闭合环较少,很多结果基于间接比较,临床上仍需大量关于承气汤类方不同治疗疗程及不同给药途径的文献进一步验证本研究结果的可靠性;2) 纳入 RCT 文献虽提及随机分组方法,但仅有 5 篇涉及药物盲法的描述,因此低风险文献数量较少,敏感性分析在排除高风险文献后虽总体结果趋势未变,但缺乏统计学上显著性差异,文献质量仍有待提高;3) 在首次排便时间、IAP、治疗后 CRP 值异质性明显,与样本量少、发病年龄、治疗疗程不一等有关。因此,在全程应用承气汤类方治疗 SAP 上仍需要大量的大样本量、随机双盲及多途径不同疗程之间比较的高质量临床研究进行验证。

参考文献

- [1]张声生,李慧臻. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志,2017,32(9):4085-4088.
- [2]梁紫恩,韩莉,韦宏成,等. 通腑泄热中药治疗急性胰腺炎的系统评价[J]. 世界中医药,2018,13(7):1799-1803.
- [3]彭鸿,陈国忠,方丽娇,等. 清解化攻法合并高强度综合治疗在重症急性胰腺炎早期的作用[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(5):991-994.
- [4]钦丹萍,金艳,杨强,等. 规范并全程应用通腑导滞法治疗重度急性胰腺炎阳明腑实证临床观察[J]. 中医杂志,2018,59(7):586-590.
- [5]CUMPSTON M, LI T, PAGE M, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: ED000142. doi:10.1002/14651858.ed000142.
- [6]DIAS S, WELTON NJ, CALDWELL DM, et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis[J]. Stat Med, 2010, 29(7/8):932-944.
- [7]SALANTI G, ADES AE, IOANNIDIS JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results

- from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(2): 163-171.
- [8]潘万能, 徐刚, 叶宇, 等. 全疗程中西医结合治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. 四川中医, 2006, 24(10): 47-48.
- [9]卞义博. 清胰汤联合西药治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 中外医疗, 2008, 27(21): 109-129.
- [10]CHEN H, LI F, JIA JG, et al. Effects of traditional Chinese medicine on intestinal mucosal permeability in early phase of severe acute pancreatitis[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(12): 1537-1542.
- [11]沈卫标, 周晓虹. 加味承气汤对重症急性胰腺炎患者 IL-6、IL-8、TNF- α 水平的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(2): 40-41.
- [12]WAN MH, LI J, HUANG W, et al. Modified Da-Cheng-Qi Decoction reduces intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis: a pilot study[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(11): 1941-1944.
- [13]赵园. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎 23 例[J]. 中国当代医药, 2012, 19(35): 108-109.
- [14]钟雄利, 谭小燕, 任伟旺, 等. 大承气汤联合西医治疗重症急性胰腺炎的疗效及其对肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(4): 242-244.
- [15]罗少媚, 叶营, 陈华梅. 中药清胰汤治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(1): 161-162.
- [16]甄威, 许多, 姜春梅, 等. 通腑清胰汤治疗急性重症胰腺炎临床研究[J]. 中国中医急症, 2016, 25(1): 8-9.
- [17]赵伯贤. 大承气汤对重症急性胰腺炎患者血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 的影响[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(10): 713-714.
- [18]吴燕飞. 柴胡承气汤联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床观察及对胃肠功能恢复的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(7): 118-121.
- [19]杨小青. 大承气汤联合西药治疗重症急性胰腺炎胃肠功能障碍(阳明腑实)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(3): 20-23.
- [20]田明, 孙清露, 陈振宙, 等. 经空肠注入通腑汤对重症急性胰腺炎患者胃肠功能的影响及机制研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(3): 291-293.
- [21]ZHANG MJ, ZHANG GL, YUAN WB, et al. Treatment of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with traditional Chinese medicine [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(22): 3574-3578.
- [22]刘炳炜, 杨建峰, 刘长文, 等. 柴芍承气汤灌肠辅助治疗重症急性胰腺炎合并腹腔间隔室综合征患者 10 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(4): 319-323.
- [23]马建波. 柴芍承气汤治疗重症急性胰腺炎合并腹腔间隔室综合征的疗效及作用机制探讨[J]. 环球中医药, 2018, 11(8): 1258-1260.
- [24]易琼, 戴飞跃, 郭志华, 等. 加味大承气汤保留灌肠辅助治疗重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征腑实热结证 45 例临床观察[J]. 中医杂志, 2019, 60(19): 1657-1662.
- [25]赵翟, 梁鲁, 穆托航, 等. 柴芍承气汤加味灌肠对重症急性胰腺炎患者胃肠功能及血清胰淀粉酶的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 1084-1086.
- [26]徐艳琴, 朱海超, 李进, 等. 不同给药方式的大承气汤治疗重症急性胰腺炎临床研究[J]. 国医论坛, 2019, 34(3): 23-25.
- [27]WU W, GUO J, YANG XN, et al. Effect of Chaikin-chengqi decoction on serum amyloid A in severe acute pancreatitis patients [J]. Asian Pac J Trop Med, 2012, 5(11): 901-905.
- [28]董秀云, 徐文浩. ICU 中西医结合内科治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(2): 88-90.
- [29]赵彬. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎 30 例[J]. 中医研究, 2012, 25(11): 40-41.
- [30]李萍, 孙华, 刘林东. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎 36 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(5): 25-26.
- [31]肖高健, 游旭东, 王战波, 等. 早期应用中药清胰汤治疗重症急性胰腺炎 42 例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(7): 1211-1212.
- [32]黄弘, 高彩霞. 中西医结合救治重症急性胰腺炎 40 例疗效观察[J]. 新中医, 2015, 47(2): 112-114.
- [33]拉巴潘多, 洛桑坚参. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. 现代养生, 2014, 19(2): 107.
- [34]张法. 大承气汤加味治疗重症急性胰腺炎合并胃肠功能障碍的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(7): 57-59.
- [35]WEI AL, GUO Q, WANG MJ, et al. Early complications after interventions in patients with acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(9): 2828-2836.
- [36]WU LM, SANKARAN SJ, PLANK LD, et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 2014, 101(13): 1644-1656.
- [37]DING L, CHEN HY, WANG JY, et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a good predictor of mortality in critically ill patients with acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(5): 514-523.
- [38]DIMIDI E, CHRISTODOULIDES S, SCOTT SM, et al. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation [J]. Adv Nutr (Bethesda, Md), 2017, 8(3): 484-494.

- [39] DE WAELE J, LEPPÄNIEMI A. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis [J]. *World J Surg*, 2009, 33(6): 1128–1133.
- [40] DIBIROV MD, ISAEV AI, JADJIEV AB, et al. Role of correction of the syndrome of intestinal failure and abdominal hypertension in the prevention of infection of pancreatic necrosis [J]. *Khirurgiia*, 2016, 8: 67–72. doi: 10.17116/hirurgia2016867-72.
- [41] AGARWALA R, RANA SS, SHARMA RK, et al. Gastrointestinal Failure is a Predictor of Poor Outcome in Patients with Acute Pancreatitis [J]. *Dig Dis and Sci*, 2020, 65(8): 2419–2426.
- [42] STAUBLI SM, OERTLI D, CHRISTINA AN. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(6): 273–283.
- [43] YARKAÇ A, KOSE A, BOZKURT BABUŞ S, et al. The value of hematological parameters in acute pancreatitis [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2019, 25(5): 453–460.
- [44] MIAO B, LI FW, ZHANG SW, et al. Efficacy and safety of Tongfu powder in acute pancreatitis patients with gastrointestinal dysfunction: a clinical trial [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3665–3673. doi: 10.2147/DDDT.S163645.

Effect of *Chengqi Decoction* (承气汤) Series on Intestinal Function and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis: Network Meta-analysis

WEI Xia¹, QIN Danping², WANG Yaodong¹, YANG Qiang¹, CHEN Jichao³

1. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, 310007; 2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University; 3. First School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University

ABSTRACT Objective To systematically evaluate the effect of *Chengqi Decoction* (承气汤) series (CDs) in different administration ways and at different medication time on the intestinal function and prognosis of severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Eligible randomized controlled trials (RCTs) were identified by searching PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of science, SinoMed, Wanfang, CNKI, and VIP databases from inception dates to January 31st, 2020. Risk of bias tool recommended by the Cochrane Handbook 6.0 was used to assess the methodological quality of the RCTs. R 3.6.3 software and Stata 15 were used to perform analyses on the primary outcomes (time to first defecation, time to recovery of intestinal function and the secondary outcomes including intraperitoneal pressure (IAP), C-reactive protein (CRP), incidences of infection, multiple organ dysfunction syndrome (MODS), effectiveness rate and mortality). The treatments can be ranked by the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA). Egger's test and Begg's test were conducted to test for publication bias. **Results** Twenty-seven RCTs of 1825 patients were included, involving six treatments which were regular western medicine alone (WM), WM with and WM in combination with early oral administration of CDs (Early-O), WM with early enema of CDs (Early-E), early oral and enema of CDs (Early-OE), whole-course oral CDs (Whole-O), and whole-course oral and enema of CDs (Whole-OE). The network meta-analysis results showed that the time to first defecation was shorter in Early-O group ($MD -1.2$, $95\%CI -1.90$ to -0.71), Early-E group ($MD -1.49$, $95\%CI -2.17$ to -0.82), and Early-OE group ($MD -1.70$, $95\%CI -3.26$ to -0.13) compared to WM group. In terms of time to recovery of intestinal function, both Early-O group ($MD -2.02$, $95\%CI -2.87$ to -1.45) and Early-OE group ($MD -2.10$, $95\%CI -2.79$ to -1.46) were shorter than WM group. Early-E group had lower level of IAP than WM ($MD -2.12$, $95\%CI -4.00$ to -0.20). WM in combination with CDs had decreased incidences of infection and MODS, and mortality, as well as increased effective rate than WM alone. The SUCRA results showed that Early-OE worked best on time to first defecation and time to recovery of intestinal function, and Whole-OE had best effects on incidences of infection and MODS, effective rate and mortality. **Conclusion** The combination of WM and CDs showed better effect for treatment of SAP, and early-phase and whole-course intervention is important in clinical application. The recovery of the intestinal mucosal barrier function should be concerned. Both oral administration and local enema are significant, especially in the early stage of SAP.

Keywords severe acute pancreatitis; *Dachengqi Decoction* (大承气汤); intestinal function; network meta-analysis

(收稿日期: 2020-07-06; 修回日期: 2021-08-24)

[编辑: 柴倩云]