

胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎疗效和安全性的Meta分析

袁雁苓*,张李华,刘晓蓉,饶凡*(四川大学华西医院临床药学部,成都 610041)

中图分类号 R975;R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1645-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.21

摘要 目的:系统评价胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、Web of science、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集胆舒胶囊对比其他药物治疗慢性胆囊炎的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计1140例患者。Meta分析结果显示,胆舒胶囊组患者治疗慢性胆囊炎的治愈率高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.62,95%CI(1.33,1.96), $P<0.001$];胆舒胶囊组患者的总有效率高于熊去氧胆酸片组[RR=1.37,95%CI(1.14,1.64), $P<0.001$]、消炎利胆片组[RR=1.40,95%CI(1.24,1.58), $P<0.001$]、金胆片组[RR=1.13,95%CI(1.04,1.23), $P=0.005$]和胆宁片组[RR=1.16,95%CI(1.05,1.28), $P=0.004$],各组比较差异均有统计学意义。胆舒胶囊不良反应发生率低于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.20,95%CI(0.12,0.34), $P<0.001$]。结论:胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎的疗效和安全性均较好。

关键词 胆舒胶囊;慢性胆囊炎;Meta分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Danshu Capsule in the Treatment of Chronic Cholecystitis: A Meta-analysis

YUAN Yanling, ZHANG Lihua, LIU Xiaorong, RAO Fan (Dept. of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Danshu capsule in the treatment of chronic cholecystitis, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, Web of science, CJFD, CBM, VIP Database and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about Danshu capsule versus other medicines in the treatment of chronic cholecystitis were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extracting and quality evaluating by Cochrane 5.1.0. RESULTS: Totally 12 RCTs were enrolled, involving 1140 patients. Results of Meta-analysis showed the cure rate of Danshu capsule in the treatment of chronic cholecystitis was higher than control group, there was statistically significant difference between 2 groups [RR=1.62,95%CI(1.33,1.96), $P<0.001$]; total effective rate in Danshu capsule group was higher than Ursodeoxycholic acid tablet group [RR=1.37,95%CI(1.14,1.64), $P<0.001$], Xiaoyan lidan tablet group [RR=1.40,95%CI(1.24,1.58), $P<0.001$], Jindan tablet group [RR=1.13,95%CI(1.04,1.23), $P=0.005$] and Danning tablet group [RR=1.16,95%CI(1.05,1.28), $P=0.004$], there were statistically significant differences among groups. Incidence of adverse reactions of Danshu capsule was lower than control group, there was statistically significant difference between 2 groups [RR=0.20,95%CI(0.12,0.34), $P<0.001$]. CONCLUSIONS: Both efficacy and safety of Danshu capsule are good in the treatment of chronic cholecystitis.

KEYWORDS Danshu capsule; Chronic cholecystitis; Meta-analysis; Efficacy; Safety

慢性胆囊炎是临床常见的慢性炎症性胆囊疾病。我国慢性胆囊炎、胆囊结石患病率约为16%,占良性胆囊疾病的75%左右^[1]。胆囊结石是慢性胆囊炎最常见的危险因素,慢性结石性胆囊炎占所有慢性胆囊炎的90%~95%^[1]。其最常见的临床症状为右上腹钝痛,与高脂、高蛋白饮食相关。此外,胆源性消化不良在临床也较常见,临床表现为嗝气、腹胀、恶心等症状。根据《中华消化杂志》编辑委员会2014年制定的《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见》^[2]推荐的慢性胆囊炎治疗目标为控制症状、预防复发、防治并发症,常用治疗措施包括利胆治疗、解痉止痛、缓解胆源性消化不良症状、抗感染治疗等。胆舒胶囊是由天然植物分离的薄荷素油等组成,具有利胆、解痉、抗炎、镇痛、排石等作用。目前尚未见胆舒胶

囊用于慢性胆囊炎的相关循证医学评价。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎的疗效与安全性,以为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 患者类型 确诊的慢性胆囊炎患者,其诊断符合《中华消化杂志》编辑委员会2014年制定的《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见》^[2],诊断要点包括临床症状和影像学诊断。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予胆舒胶囊治疗,对照组患者给予其他治疗慢性胆囊炎的药物。两组患者疗程均不限。

1.1.4 结局指标 参考《中药新药临床研究指导原则》中有关“中药新药治疗慢性胆道感染、胆结石的临床研究指导原则”制定疗效判定标准,包括——治愈:临床症状(如上腹疼痛、恶

* 药师。研究方向:医院药学与循证医学。电话:028-85422690。E-mail:639389218@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学与循证医学。电话:028-85422690。E-mail:1599029242@qq.com

心、嗝气、泛酸、腹胀、胃部灼热、厌油腻食物等)完全消失, B超检查显示胆囊无异常;有效:临床症状缓解,胆囊功能正常或改善;无效:未达上述标准者。结局指标包括:①治愈率,治愈率=治愈例数/总例数×100%;②总有效率,总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%;③不良反应发生率,不良反应发生率=发生不良反应的例数/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 排除慢性胃炎、慢性肝病、胆囊梗阻和对试验药物不耐受等患者;排除未在国家食品药品监督管理局(CFDA)注册的药物作对照,如未注册的中药方剂、院内制剂等。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、Web of science、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年6月5日。检索词包括“胆舒胶囊”“胆囊炎”“Danshu capsule”“Cholecystitis”。

1.3 资料提取

由两位研究者同时独立进行资料的提取,结果不一致时则通过讨论或寻求第三位研究者裁定。文献筛选基于预先设定的纳入与排除标准,先通过阅读题目、摘要进行初筛,不能确定的则获取全文后进一步判断。数据提取内容主要包含研究基本信息、患者基本信息、干预措施、结局指标等。

1.4 质量评价

文献质量评价采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的

指标和方法。评价指标包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报道及其他偏倚。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”、“否”和“不清楚”的判断。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件对数据进行分析。连续型变量采用均数差(MD)为效应分析统计量;分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入的研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出160篇文献,排除重复文献后剩余70篇,对题目、摘要和全文筛选后纳入符合标准文献,最终获得12篇(项)RCT^[2-13],合计1140例患者,其中试验组581例,对照组559例。对照组使用的药物包括熊去氧胆酸片、消炎利胆片、金胆片、胆宁片和舒胆片。其中1项研究设置了2个对照组^[2]。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

12项研究^[2-13]均为中文研究,均未报道研究随机分组的过程,均不能判断选择性偏倚风险大小,均未实施盲法,而因疗效判定指标涉及一些主观判断,未实施盲法可能导致结果评估偏倚风险增加。纳入研究方法学质量评价结果见图1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	发表年份	n		年龄,岁		诊断方法	干预措施		疗程,d	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组		
韩捷 ^[3]	2007	30	25 20	45~68			胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	熊去氧胆酸片100mg,口服,每日3次 消炎利胆片1.56g,口服,每日3次	10	①②
季新明 ^[4]	2009	40	40	46.3	45.6	症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	熊去氧胆酸片100mg,口服,每日3次	90	①②
袁耀平 ^[4]	2013	20	20	48.6	49.3	症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	消炎利胆片1.56g,口服,每日3次	90	①②
柯常旺 ^[5]	2012	59	59	48.6	49.3	症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	消炎利胆片1.56g,口服,每日3次	90	①②③
柯常旺 ^[6]	2009	30	30			症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	消炎利胆片1.56g,口服,每日3次	90	①②
陈敏瑜 ^[7]	2014	53	52	53.5	54		胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	消炎利胆片1.56g,口服,每日3次	30	①②③
齐玉祥 ^[8]	2008	56	50	26~78		症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	舒胆片5.75g,口服,每日3次	60	②③
连靖博 ^[9]	2006	108	92	48.5	50	症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	金胆片1.56g,口服,每日3次	90	②③
黄晓英 ^[10]	2011	45	45	36.6		症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	金胆片1.56g,口服,每日3次	90	①②
张雳 ^[11]	2005	55	48	45.5	45.1	症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	胆宁片1.8g,口服,每日3次	90	②③
郭暑滨 ^[12]	2007	30	30	47.2	48.5	症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	胆宁片1.8g,口服,每日3次	90	①②
常雪平 ^[13]	2014	55	48	53.4		症状+B超	胆舒胶囊0.9g,口服,每日3次	胆宁片1.8g,口服,每日3次	90	①②

2.3 Meta分析结果

2.3.1 治愈率 9项研究(731例患者)报道了治愈率^[2-7,10,12-13],各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者的治愈率高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.62, 95%CI(1.33, 1.96), $P<0.001$]。其中,5项研究(373例患者)^[2,4-7]对对照组采用的阳性药物是消炎利胆片,各研究间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,胆舒胶囊的治愈率高于消炎利胆片,两组比较差异有统计学意义[RR=1.51, 95%CI(1.19, 1.92), $P<0.001$]。

2.3.2 总有效率 12项研究(1140例患者)报道了总有效率^[2-13],根据对照组使用药物的不同进行亚组分析,2项研究报道了熊去氧胆酸片^[2-3],5项研究报道了消炎利胆片^[2,4-7],1项研究报道了舒胆片^[8],2项研究报道了金胆片^[9-10],3项研究报道了胆宁片^[11-13]各研究间均无统计学异质性($0.04<P<0.86, 0\leq I^2<76\%$),详见图4。Meta分析结果显示,胆舒胶囊治疗慢性胆囊

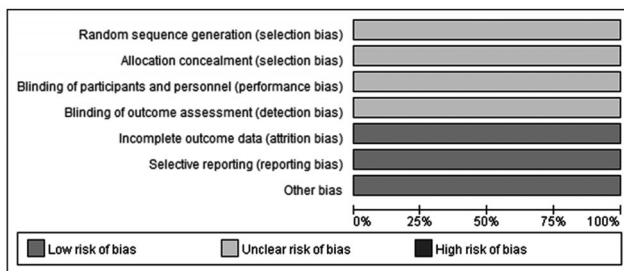


图1 偏倚风险比例

Fig 1 Bias risk proportion scale drawing

炎的总有效率高于熊去氧胆酸片[RR=1.37, 95%CI(1.14, 1.64), $P<0.001$]、消炎利胆片[RR=1.40, 95%CI(1.24, 1.58), $P<0.001$]、金胆片[RR=1.13, 95%CI(1.04, 1.23), $P=0.005$]和胆宁片[RR=1.16, 95%CI(1.05, 1.28), $P=0.004$],各组比较差异均有统计学意义;与舒胆片比较差异无统计学意义[RR=1.03, 95%CI(0.93, 1.14), $P=0.59$]。

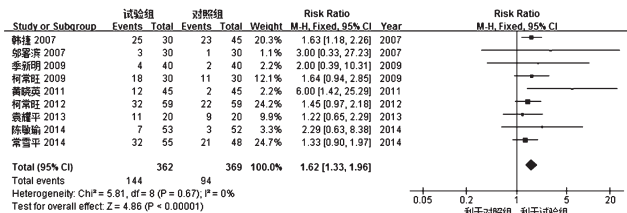


图2 两组患者治愈率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of cure rates in 2 groups

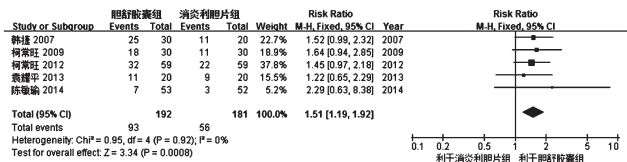


图3 胆舒胶囊对比消炎利胆片治愈率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of cure rates of Danshu capsule versus Yanlidan capsule

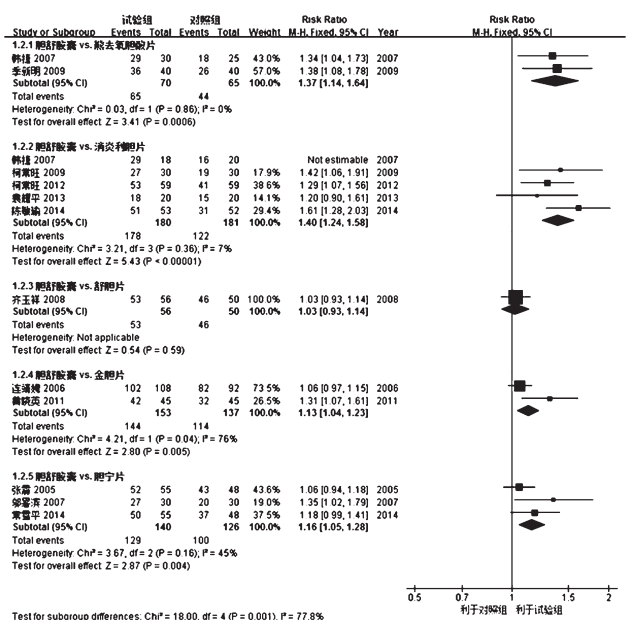


图4 总有效率亚组分析的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total effective rates in subgroup analysis

2.3.3 不良反应发生率 5项研究(331例患者)报道了不良反应发生率^[5, 7-9, 11],各研究间无统计学异质性($P=0.11, I^2=47%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者的不良反应发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.20, 95% CI(0.12, 0.34), $P<0.001$]。

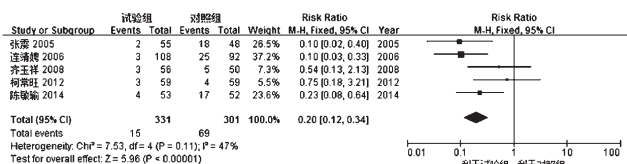


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of incidence of adverse reactions

2.4 发表偏倚分析

选取治愈率为指标绘制倒漏斗图,详见图6。结果显示,中线两边研究数量基本平衡,说明纳入研究的偏倚风险较低。

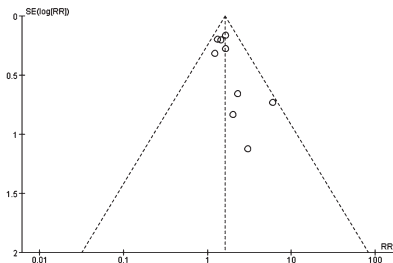


图6 治愈率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of cure rate

3 讨论

本系统评价共纳入12项研究,合计1140例患者。Meta分析结果显示,胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎可提高患者的治愈率与总有效率,且显著高于熊去氧胆酸片、消炎利胆片、胆宁片和金胆片。此外,胆舒胶囊治疗导致的药物不良反应发生率也显著低于对照组。

指南^[1]推荐的治疗措施包括利胆治疗(如熊去氧胆酸、阿嗝米特和茵三硫)、解痉止痛(如硝酸甘油酯、阿托品、异丙嗪和哌替啶)、缓解胆源性消化不良症状(如胰酶)、抗感染治疗(如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、甲硝唑)等。本研究纳入RCT的对照药物含指南推荐的熊去氧胆酸,结果显示胆舒胶囊的治愈率和总有效率均高于熊去氧胆酸。

本研究纳入的RCT报道胆舒胶囊的安全性好,多为轻度腹泻、上腹部症状。笔者进一步检索有关胆舒胶囊安全性的报道,结果发现该药导致不良反应的个案报道有2例:其中1例25岁患者胆舒胶囊3d后发生高热和头痛^[14],后给予地塞米松、复方氨林巴比妥,3h后患者体温恢复正常,头痛消失;另有1例90岁患者按说明书使用胆舒胶囊18d后出现睡眠障碍^[15],表现为入睡困难和早醒,给予安神、安眠治疗疗效不佳,停药2个月后睡眠逐渐恢复正常。因此,临床使用过程中仍应警惕胆舒胶囊的相关不良反应。总之,胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎的疗效与安全性均较好。

本次Meta分析的局限性包括:(1)纳入研究的方法学报道不详细,对随机序列产生方法、隐藏分组、盲法实施等均无具体报道;(2)除2项研究外,其余研究均采用指南推荐之外的药物作为对照,可能导致结果说服力降低。

参考文献

- [1] 《中华消化杂志》编辑委员会.中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见:2014年:上海[J].临床肝胆病杂志, 2015,31(1):7.
- [2] 韩捷,谢进.胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎30例[J].陕西中医, 2007,28(1):25.
- [3] 季新明.胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎40例[J].中国药业, 2009,18(12):77.
- [4] 袁耀平.胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎的疗效和安全性分析[J].当代医学, 2013, 19(15): 150.
- [5] 柯常旺.胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎疗效评价[J].浙江中医药大学学报, 2012, 36(7): 790.
- [6] 柯常旺.胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎30例疗效观察[J].中国中医药科技, 2009,16(5):400.
- [7] 陈敏瑜.105例胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎疗效及安全性分析[J].医学理论与实践, 2014,27(7):908.
- [8] 齐玉祥,于司源,杜德君,等.胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎106例临床分析[J].中国现代药物应用, 2008,22(11):57.

循证药学在连续性肾脏替代治疗期间抗凝治疗决策中的应用

唐 莲^{1*},姚慧娟^{2#},卜书红²(1.南京医科大学附属苏州医院药学部,江苏 苏州 215002;2.上海交通大学医学院附属新华医院药学部,上海 200092)

中图分类号 R973.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1648-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.22

摘要 目的:探讨循证药学在连续性肾脏替代治疗(CRRT)期间抗凝药物治疗中协助实施最佳治疗方案的作用。方法:以1例患者行CRRT期间出现血小板减少时抗凝药物治疗决策为例,介绍临床药师介入临床,通过循证药学方法结合临床数据,分析高出血风险及血小板减少患者行CRRT期间选用阿加曲班抗凝治疗的证据,并跟踪其疗效和安全性,对药物治疗过程进行综合评估的相关情况。结果:分析检索到高出血风险及血小板减少患者行CRRT期间选用阿加曲班抗凝治疗的文献共5篇,其中有1篇系统评价、1篇随机对照研究、3篇队列研究。将其最佳证据应用到该例患者的临床实践中并取得了较好效果,患者血小板和凝血指标改善,无出血和栓塞并发症发生。结论:循证药学在CRRT期间抗凝治疗决策中可发挥重要作用。

关键词 循证药学;临床药师;持续性肾脏替代治疗;阿加曲班

Application of Evidence-based Pharmacy in Anticoagulant Treatment Strategies during Continuous Renal Replacement Therapy

TANG Lian¹, YAO Huijuan², BU Shuhong²(1.Dept. of Pharmacy, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215002, China; 2.Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical evidence-based pharmacy in anticoagulant treatment strategies during continuous renal replacement therapy (CRRT). METHODS: Taking a thrombocytopenia patient of anticoagulant treatment during CRRT for instance, clinical pharmacists analyzed the evidence of taken argatroban anticoagulant therapy during CRRT for high risk bleeding and thrombocytopenia patients based on evidence-based pharmacy combined with clinical data, monitored the efficacy and safety and evaluated the treatment process. RESULTS: Totally five literature about anticoagulant treatment strategies during CRRT for high risk bleeding and thrombocytopenia patients were obtained, including one systematic review, one RCT and three cohort studies. Based on the above evidences, good results were achieved in the clinical practice of this patient, no thrombotic or hemorrhagic complications occurred in this patient, platelet count and coagulation indicators of patients also improved. CONCLUSIONS: Evidence-based pharmacy plays an important role in anticoagulant treatment strategies during CRRT.

KEYWORDS Evidence-based pharmacy; Clinical pharmacist; Continuous renal replacement therapy; Argatroban

连续性肾脏替代治疗(Continuous renal replacement therapy, CRRT)是目前重症医学科(Intensive care unit, ICU)治疗的重要手段。抗凝是CRRT顺利进行的必要保证,一方面应充分抗凝,避免体外循环血液凝固和凝血激活的炎症反应;另一方面也要避免过度抗凝诱发或加重出血事件的发生,因此合理选择抗凝方案非常重要^[1]。20世纪90年代循证医学理念引入药学领域,产生了循证药学(Evidence-based pharmacy)。循证药学是临床药师收集、评价科研证据(文献),评估其在制定治

疗方案中的作用,并以此作出临床药物治疗决策的临床实践方法^[2],其也是贯穿药学研究和实践的决策方法之一,已在药学领域的诸多方面发挥着指导作用。因此,临床药师在CRRT药学监护实践中也可采用循证药学方法参与实施最佳治疗决策。本文从循证药学的角度,探讨循证药学在高出血风险及血小板减少患者行CRRT期间抗凝治疗决策中的应用。

1 临床资料

1.1 患者基本资料

- [9] 连靖娉,刘溯.胆舒胶囊在慢性结石性胆囊炎临床治疗中的疗效观察[J].中国中医药现代远程教育,2006,10(4):16.
[10] 黄晓英.胆舒胶囊治疗慢性胆囊炎45例观察[J].实用中医药杂志,2011,27(11):775.
[11] 张雳.胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎的临床疗效观察

- [J].中国全科医学,2005,16(8):1361.
[12] 郭暑滨.胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎临床疗效评价[J].中国社区医师:综合版,2007,9(7):34.
[13] 常雪平.胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎疗效评价[J].药物与人,2014,27(9):38.
[14] 杜旭.胆舒胶囊引发高热和头痛的报告[J].中国中医药科技,2010,17(6):538.
[15] 许军飞,于刚.胆舒胶囊致高龄老人睡眠障碍1例[J].人民军医,2013,56(5):495.

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0512-62362325。
E-mail: tanglian716@aliyun.com
通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-25077158。E-mail: hj_yao@163.com

(收稿日期:2015-06-23 修回日期:2016-02-23)
(编辑:刘明伟)