

摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎疗效的Meta分析

刘 凤 吕 军 白文艳 弓梅芳

中国医科大学航空总医院,北京 100012

[摘要] 目的 评价摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)的临床效果。方法 计算机检索万方、维普、CNKI、Pubmed 数据库至2018年8月,纳入有关摩罗丹治疗CAG的临床随机对照试验,按照修改后的Jadad质量评价标准对纳入文献进行评价,使用Revman 5.3软件计算比值比(OR)及95%可信区间(95%CI),检验研究异质性及发表偏倚,对不能合并分析的研究进行描述性分析。结果 共纳入12项研究,包括1678例患者。Meta分析结果显示:摩罗丹组与对照组相比,临床综合疗效、胃镜检查改善、胃黏膜组织病理总体改善、异型增生改善、症状改善方面显示出较好的疗效,但Hp转阴率两组之间差异无统计学意义。结论 研究表明,摩罗丹治疗CAG效果良好,但仍需高质量的随机对照研究进一步的验证支持。

[关键词] 摩罗丹;慢性萎缩性胃炎;黏膜炎症;Meta分析

[中图分类号] R259

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616(2019)07-30-05

A Meta-analysis of therapeutic effect of Morodan on chronic atrophic gastritis

LIU Feng LV Jun BAI Wenyan GONG Meifang

General Hospital of Aeronautics, China Medical University, Beijing 100012, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical therapeutic effect on chronic atrophic gastritis(CAG) treated by Moluodan. **Methods** The database of Wanfang, Weipu, CNKI and PubMed was searched by computer until August 2018, and included in the clinical randomized controlled trials on the treatment of CAG by Morodan. According to the revised Jadad quality evaluation criteria, the included literature was evaluated. The ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were calculated by Revman 5.3 software to test the heterogeneity and publication bias. Descriptive analysis is done for research that could not be combined. **Results** A total of 12 studies were included, including 1678 patients. Meta analysis results showed that: Compared with the control group, the Morodan group showed better clinical efficacy, improved gastroscopy, overall improvement of gastric mucosal pathology, dysplasia and symptoms, but there was no statistical difference in the negative rate of Hp between the two groups. **Conclusion** Studies have shown that Morodan is effective in the treatment of CAG, but further validation support from high-quality randomized controlled trials is needed.

[Key words] Morodan; Chronic atrophic gastritis; Mucosal inflammation; Meta-analysis

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)约占慢性胃炎的10%~30%,是消化内科的常见病、多发病之一。CAG病理以胃黏膜上皮遭受反复损害导致固有腺体减少为主要特征,可伴有肠化生及异型增生。CAG发生胃癌的风险增加,其癌变率文献报告不一,约占2.0%~13.8%^[1]。因此,早期诊断CAG并对其进行合理的随访干预对预防胃癌发生有重要意义。解东媛等研究发现摩罗丹可通过修复萎缩性胃炎大鼠胃黏膜G、D细胞,升高血清胃泌素水平而治疗萎缩性胃炎^[2]。一些临床研究也表明摩罗丹可改善CAG患者的症状并对胃黏膜肠化生、异型增生具有逆转作用,且毒副作用少,在治疗CAG方面有独特优势^[3-5]。但目前关于摩罗丹治疗CAG尚无Meta分析,因此给循证决策

带来一定困难。本文拟基于现有的国内外随机对照试验对其进行Meta分析,旨在为临床合理有效治疗CAG提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以摩罗丹、胃炎、慢性胃炎、萎缩性胃炎为主题和关键词,检索万方数据库(1998年1月~2018年8月,73篇)、重庆维普中文科技期刊全文数据库(1989年1月~2018年8月,49篇)、清华同方中国期刊全文数据库(CNKI,1985年1月~2018年8月,135篇)。以Moluodan、gastritis、chronic gastritis、chronic atrophic gastritis为主题和关键词检索Pubmed(1985年1月~2018年8月,1篇)。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量 (T/C)	干预措施		结局指标	疗程	方法学特点	修改后Jadad评分
		实验组	对照组				
冯瑞兵2011a ^[6]	54/51	①+②	②	A+B+C+D	12周	随机单盲对照	4
冯瑞兵2011b ^[7]	40/38	①+④+⑨	④+⑨	C+D+F	12周	随机对照	2
高树刚2012 ^[8]	70/20	①+④+⑨	④+⑧+⑨	C+F	4~8周	随机对照	2
李耿2012 ^[9]	84/84	①+③	③	A+C+E	12周	随机对照	2
岳玉武2013 ^[10]	54/64	①+④	④	A+D+E	12周	随机对照	2
颜莉2015 ^[11]	80/80	①+③+⑥	③+⑥	A+B+G	12周	随机对照	2
傅念生2015 ^[12]	39/39	①	⑦	A+F	12周	随机对照	2
杜爱民2015 ^[13]	196/200	①	②+⑤	C+E	24周	随机对照	3
唐旭东2016 ^[14]	130/66	①+④	②+④	B+C+D+E+F	24周	随机双盲对照	7
张梦梦2016 ^[15]	30/30	①+④+⑥	④+⑥	A+B+F	12周	随机对照	2
师耀美2017 ^[16]	55/54	①+②	②	A+B+E	12周	随机对照	3
何旭东2017 ^[17]	60/60	①+⑤	⑤	A+B+C+E	24周	随机对照	2

注：干预措施：①摩罗丹 ②叶酸 ③维生素 B₁₂ ④抗 Hp 治疗 ⑤维生素 E ⑥维酶素 ⑦法莫替丁 ⑧丽珠得乐 ⑨其他对症治：抑酸及促胃动力治疗。A：临床综合疗效 B：胃镜检查 C：胃黏膜组织病理检查 D：Hp 变化 E：症状变化 F：不良反应 G：表皮生长因子测定

1.2 文献纳入标准

(1)文献类型：以摩罗丹作为主要干预措施的临床随机对照试验,采用盲法/非盲法。(2)研究对象：纳入明确诊断 CAG 的患者,排除/不排除重度不典型增生。幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染诊断：胃镜病理诊断或尿素呼气试验诊断。(3)研究类型：目的为比较摩罗丹和西药对照治疗 CAG 或者摩罗丹联合西药治疗和单纯西药治疗 CAG 效果的临床研究。(4)报告两组例数,并采取痊愈、显效、有效、无效等疗效指标。

1.3 文献排除标准

(1)采用自身对照的临床试验;(2)研究以评价摩罗丹合并其他药物作为主要干预措施治疗 CAG 效果的研究;(3)综述、动物实验等非临床研究;(4)病例报道;(5)重复发表的文献仅取一篇,其余排除。

1.4 文献提取及质量评估

由 2 名研究员共同对查阅的文献进行核对评估以决定是否纳入分析,如果有分歧则通过讨论或者通过第 3 位研究者协助解决。质量评价：采用修改后 Jadad 量表进行随机化、盲法、随访三方面评估,1~3 分视为低质量研究,4~7 分视为高质量研究。

1.5 统计学分析

采用 Review Manager5.3 软件进行 Meta 分析。由于 Meta 分析仅能进行二分类变量分析。因此,

本研究以临床治愈、显效、有效作为有效统计,以无效作为无效统计。对研究进行异质性检验,以 $P < 0.1$ 为检验水准,当 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时提示研究间存在异质性,选择随机效应模型分析,当 $P > 0.1$,提示研究间无异质性,选择固定效应模型分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR),95%CI (confidence interval, CI)表示其可信区间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,检验结果在森林图中列出。绘制漏斗图评估潜在的发表偏倚。

2 纳入研究结果

初检得到 258 篇文献,排除采用自身对照的临床试验、病例报道及重复发表的文献,综述、动物实验等非临床研究,最终纳入 12 个随机对照试验,11 篇为中文文献,1 篇为英文文献,其中高质量文献 2 篇,低质量文献 10 篇。共纳入受试者 1678 例,试验组 892 例,对照组 786 例。见表 1。

3 Meta分析结果

3.1 临床综合疗效比较

共有 8 例研究报告了临床综合疗效。异质性检验($P=0.97$, $I^2=0$)表明所纳入研究无异质性,采用固定效应模型分析,结果(图 1)显示 $OR=3.73$,95%CI=(2.55,5.47),整体效果检验 $Z=6.77$,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明摩罗丹组与对照组相比临床综合疗效更好。以 Meta 分析结果的试验组与对照组的比值比(OR)为横坐标,以 SE logOR 为纵坐标绘制漏斗图以评估纳入研究的分布形态,

漏斗图形(图2)显示左右对称,考虑纳入的研究均不存在发表偏倚。

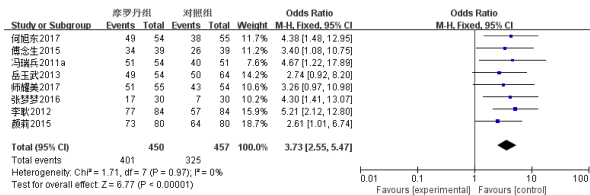


图1 摩罗丹组与对照组治疗 CAG 临床综合疗效比较

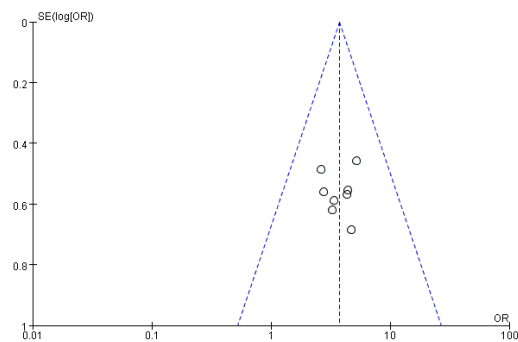


图2 摩罗丹组与对照组治疗 CAG 临床综合疗效漏斗图

3.2 胃镜检查疗效比较

共有6例研究报告了胃镜检查改变情况,颜莉等的研究结果示摩罗丹组与对照组治疗前后胃镜下黏膜炎症比较均有改善,但摩罗丹组的改善优于对照组,差异有统计学意义。然而,因未能分析出具体有效、无效例数,未纳入Meta分析。唐旭东等、师耀美等研究以胃镜下评分报告结果,但计分方法不统一,无法纳入Meta分析。最终3例研究纳入Meta分析。异质性检验结果($P=0.95$, $I^2=0$)表明所纳入研究无明显异质性,采用固定效应模型分析,结果(图3)显示 $OR=3.46$, $95\%CI=(1.92, 6.25)$,整体效果检验 $Z=4.11$,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明摩罗丹组较对照组能更好改善CAG患者胃镜下表现。

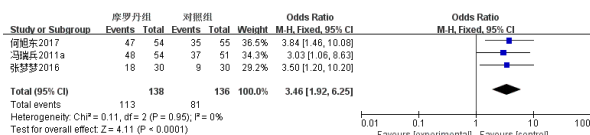


图3 摩罗丹组与对照组治疗 CAG 胃镜检查疗效比较

3.3 病理检查疗效比较

共有7例研究报告了胃黏膜组织病理变化,其中5例研究报告了总体病理改善情况,且结果

以计数资料表示,纳入Meta分析。异质性检验结果($P=0.41$, $I^2=0$)表明所纳入研究无异质性,采用固定效应模型分析,结果(图4)显示 $OR=4.21$, $95\%CI=(3.07, 5.77)$,整体效果检验 $Z=8.92$,差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明摩罗丹组较对照组能更好改善胃黏膜组织的总体病理表现。其余2项研究未报告总体病理改变,未纳入Meta分析。由冯瑞兵^[7]进行的研究表明摩罗丹组治疗CAG伴胃黏膜异型增生的受试者异型增生的逆转率和总有效率高于对照组,而唐旭东等的研究也表明摩罗丹组较对照组可改善胃黏膜异型增生的组织病理学评分,差异具有统计学意义。唐旭东等^[14]进行的研究还报告了胃黏膜萎缩和肠化生改善率情况,摩罗丹组与对照组比较,差异无统计学意义。

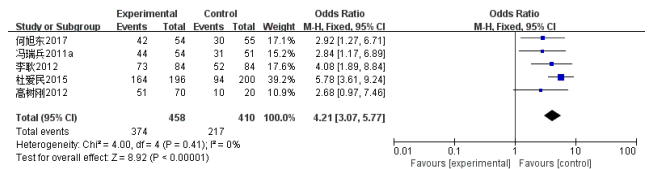


图4 摩罗丹组与对照组治疗 CAG 总体病理检查疗效比较

3.4 Hp转阴率比较

共有4项研究报告了Hp转阴情况。因冯瑞兵^[6]的研究未提供具体的抗Hp治疗方案,故将其排除,余3项研究纳入Meta分析。异质性检验结果($P=0.85$, $I^2=0$)表明所纳入研究无异质性,采用固定效应模型分析,结果(图5)显示 $OR=1.82$, $95\%CI=(0.80, 4.16)$,整体效果检验 $Z=1.42$,无统计学差异($P>0.05$)。表明摩罗丹组与对照组相比对Hp的转阴率无影响。

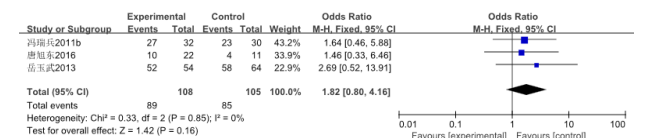


图5 摩罗丹组与对照组治疗 CAG 伴 Hp 感染 Hp 转阴率比较

3.5 症状改善疗效比较

共有5项研究报告了治疗前后症状变化。李耿、杜爱民等2项研究结果症状改善以消失、缓解计为有效,以症状不变或加重计为无效,结果以计数资料表示,纳入Meta分析。异质性检验结果($P=0.67$, $I^2=0$)表明所纳入研究无异质性,采用固定效应模

型分析,结果(图6)显示 $OR=5.63$, $95\%CI=(3.67, 8.65)$, 整体效果检验 $Z=7.90$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。另外3项研究^[14,16-17]因症状疗效不能转化为二分类计数资料,未纳入Meta分析。师耀美等研究表明摩罗丹组与对照组比较治疗CAG后症状评分分值数下降,2组差异具有统计学意义。何旭东等研究表明摩罗丹组食欲不振、嘈杂、暖气、恶心症状改善总有效率为75.9%,对照组症状改善总有效率为54.5%,两组比较差异具有统计学意义。上述结果表明摩罗丹组与对照组相比可更好缓解CAG患者总体症状表现。杜爱民等、唐旭东等2项研究报告了单项症状如上腹部疼痛、烧心、暖气、纳呆改善情况,对此2项研究进行Meta分析。上腹部疼痛改善情况,异质性检验结果($P=0.25$, $I^2=25\%$)表明所纳入研究无明显异质性,采用固定效应模型分析,结果(图7)显示 $OR=3.68$, $95\%CI=(1.93, 7.05)$, 整体效果检验 $Z=3.94$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。烧心改善情况,异质性检验结果($P=0.006$, $I^2=87\%$)表明所纳入研究具有明显异质性,采用随机效应模型分析,结果(图8)显示 $OR=2.85$, $95\%CI=(0.59, 13.81)$, 整体效果检验 $Z=1.30$, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。暖气改善情况,异质性检验结果($P=0.08$, $I^2=68\%$)表明所纳入研究有异质性,采用随机效应模型分析,结果(图9)显示 $OR=3.30$, $95\%CI=(1.11, 9.82)$, 整体效果检验 $Z=2.15$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。纳呆改善情况:异质性检验结果($P=0.28$, $I^2=14\%$)表明所纳入研究无异质性,采用固定效应模型分析,结果(图10)显示 $OR=2.58$, $95\%CI=(1.13, 5.88)$, 整体效果检验 $Z=2.26$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。上述研究表明摩罗丹组较对照组改善CAG患者上腹部疼痛、暖气、纳呆症状效果更好。仅有1项研究^[9]对症状复发进行了报告,摩罗丹组复发率11.4%,对照组复发率32.0%,差异有统计学意义。

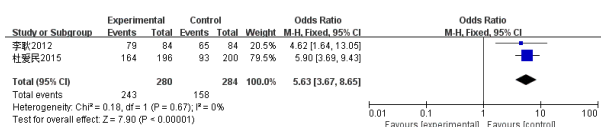


图6 摩罗丹组与对照组治疗CAG症状改善比较

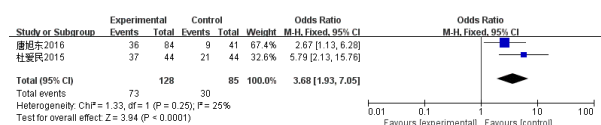


图7 摩罗丹组与对照组治疗CAG上腹部疼痛改善情况比较

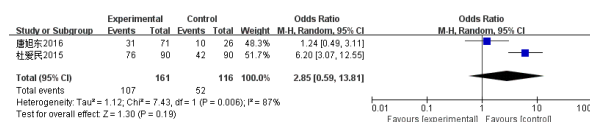


图8 摩罗丹组与对照组治疗CAG烧心改善情况比较

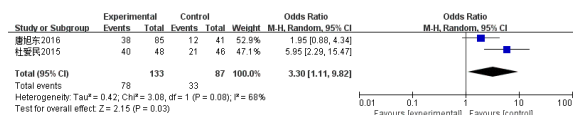


图9 摩罗丹组与对照组治疗CAG暖气改善情况比较

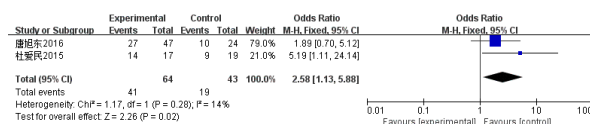


图10 摩罗丹组与对照组治疗CAG纳呆改善情况比较

3.6 不良反应

共有4项研究^[7-8,12,14]描述了不良反应,其中3项研究^[7-8,12]未发现入选病例服药后有明显不良反应。唐旭东等研究虽然报告了药品不良事件和严重不良事件,但最终判定与药物无关。

3.7 表皮生长因子

表皮生长因子及其受体通路是胃癌的主要激活通路,颜莉等的研究结果证实摩罗丹组可以显著减低CAG患者的表皮生长因子(EGF)和表皮生长因子受体(EGFR)的表达。

4 讨论

研究表明,胃癌的形成是由多因素参与的复杂过程,一般会经历正常胃黏膜→浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌^[18]。在慢性炎症向胃癌的进程中,化生、萎缩及异型增生常被视为胃癌前状态。轻度异型增生经药物治疗常可逆转,但中、重度异型增生,经药物治疗不能逆转者,需要在胃镜下行黏膜下剥离术^[19]。因此,早期诊断及治疗CAG,延缓或阻滞病变的进展,降低癌变风险,成为研究热点。CAG属中医学“胃脘痛”“痞满”等病证范畴,由于其病程长,反复发作,往往表现为本虚标实,虚实夹杂^[20]。由于中医药的整体治疗优势,采用中医药治疗CAG逐渐引起人们重视。摩罗丹由三七、茵陈、川芎、延胡索、鸡内金等18味药组成,其中三七具有止血、减轻胃黏膜炎症作用,茵陈具有利胆作用,而鸡内金可增加胃液分泌,促进胃排空,防止胆汁反流,川芎、延胡索具有行气止痛作用,多味药联合,可起到和胃降逆、健脾消胀、通络定痛、标本兼治作用^[21]。此次针对摩罗丹治疗

CAG 疗效的 Meta 分析结果显示:摩罗丹组与对照组相比,在临床综合疗效、胃镜检查改善、胃黏膜组织病理总体改善、异型增生改善、症状总体改善方面显示出良好的疗效,在改善 CAG 患者上腹部疼痛、暖气、纳呆症状方面也优于对照组,且无明显不良反应,初步证明摩罗丹治疗 CAG 安全有效。然而唐旭东等进行的多中心随机双盲对照研究表明摩罗丹组与对照组相比在胃黏膜萎缩和肠化生改善方面无统计学差异,这与其他应用摩罗丹治疗 CAG 受试者自身前后萎缩、肠化生病理得到改善的研究结果不同,可能与研究的人群、样本量、组织学分类、药物、剂量、疗程不同等有关,由此带来的争议尚需更多高质量的随机对照研究来补充以作进一步的分析。

本研究由于纳入文献的方法学质量评价普遍偏低,多项研究在随机方法的描述上过于简单,部分研究胃镜检查前后未使用标记法保证在同一部位取材、研究中用药剂量、方案、疗程的差异、相关疗效观察指标的判定的主观性,均可能对结果产生影响,使本研究得到的结论具有一定局限性。

[参考文献]

- [1] 王冠庭.实用消化系肿瘤学[M].上海:上海科技教育出版社,1995: 183-185.
- [2] 解东媛,刘正新,李亚强,等.摩罗丹对萎缩性胃炎大鼠胃内分泌功能的影响[J].中华医学杂志,2016,96(34): 2729-2733.
- [3] 游龙,秦国英,赵冬立,等.摩罗丹治疗 325 例萎缩性胃炎疗效观察[J].中成药,1989,11(3): 25.
- [4] 郭喜军.摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎肠上皮化生 200 例疗效观察[J].北京中医药大学学报,1994,17(1): 33-35.
- [5] 游龙,秦国英,赵冬立,等.摩罗丹治疗萎缩性胃炎病理观察[J].河北中医,1988,10(4): 14-15.
- [6] 冯瑞兵.摩罗丹联合叶酸治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生的临床研究[J].河北中医,2011,33(6): 865-867.
- [7] 冯瑞兵.摩罗丹蜜丸对慢性萎缩性胃炎胃黏膜不典型增生的逆转作用[J].临床误诊误治,2011,24(9): 12-14.
- [8] 高树刚.摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎 70 例疗效及病理分析[J].中国现代药物应用,2012,6(8): 92-93.
- [9] 李耿.摩罗丹联合维生素 B12 治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生的临床观察[J].西部中医药,2012,25(7): 11-13.
- [10] 岳玉武.摩罗丹联合抗幽门螺杆菌药物治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J].内蒙古医学杂志,2013,45(8): 988-989.
- [11] 颜莉,应丽园,葛银燕.摩罗丹对慢性萎缩性胃炎患者表皮生长因子的影响以及临床疗效分析[J].中国中西医结合消化杂志,2015,23(1): 21-24.
- [12] 傅念生.中药摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎的疗效分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(7): 5-6.
- [13] 杜爱民,杨霞,刘杰,等.摩罗丹与叶酸联合维生素 E 治疗慢性萎缩性胃炎的对比研究[J].中医药临床杂志,2015,27(12): 1717-1720.
- [14] 唐旭东,周丽雅,张澍田, et al. Randomized Double-Blind Clinical Trial of Muluodan(摩罗丹) for the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis with Dysplasia[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2016, 22(1): 9-18.
- [15] 张梦梦,陈婷,张伦.摩罗丹联合维酶素治疗慢性萎缩性胃炎 30 例临床观察[J].新中医,2016,48(3): 44-46.
- [16] 师耀美,付卿业.叶酸联合摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎的效果探讨[J].北方药学,2017,14(1): 91-92.
- [17] 何旭东,龚芸,胡阳黔,等.摩罗丹联合维生素 E 对慢性萎缩性胃炎伴低级别上皮内瘤变的临床疗效[J].临床消化病杂志,2017,29(5): 294-296.
- [18] 王孟薇.老年人胃癌癌前病变的确定与追踪[J].中华老年医学杂志,1997,16(3): 131-132.
- [19] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2014: 364-367.
- [20] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2): 121-131.
- [21] 种英敬,梁仲惠.中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J].湖南中医杂志,2017,33(11): 177-178.

(收稿日期: 2018-09-12)