

中药治疗胃食管反流病的系统评价/Meta 分析的再评价

谢胜¹ 李娟¹ 李建锋² 陈明冰² 戴文杰²

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学研究生学院, 广西 南宁 530001)

摘要:目的:对中药治疗胃食管反流病(GERD)的系统评价/Meta 分析进行再评价研究。方法:计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang 数据库,查找中药治疗胃食管反流病的系统评价/Meta 分析,检索时限均为自建库至 2018 年 6 月 1 日,由 2 位研究者独立阅读文题和摘要,根据纳入和排除标准,选取符合要求的文献并阅读全文。采用 AMSTAR 量表和 GRADE 方法对纳入的研究分别进行方法学质量评价和证据质量等级评价。结果:共纳入 20 个系统评价/Meta 分析,AMSTAR 评分在 2~8 分之间,均为低、中等质量。GRADE 评价结果显示证据质量等级为极低级、低级和中级,无高级证据。主要结果显示,中药相对目前的西药治疗有一定优势,但在复发率、不良反应方面,由于缺乏大量高证据质量的研究,尚不能形成统一结论。结论:目前针对中药治疗胃食管反流病的系统评价/Meta 分析的方法学质量不高,证据质量等级较低,故应严格按照循证医学设计的要求运用于将来的临床试验和系统评价中,从而为临床决策者提供更高质量的证据。

关键词:中药;胃食管反流病;GRADE;AMSTAR;系统评价再评价

中图分类号:R573 文献标志码:A 文章编号:1000-4719(2019)12-2470-07

Chinese Herbal Medicine for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: An Overview of Systematic Reviews and Meta - analyses

XIE Sheng¹ ,LI Juan¹ ,LI Jianfeng² ,CHEN Mingbing² ,DAI Wenjie²

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine ,Nanning 530001 ,Guangxi ,China;

2 Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine ,Nanning 530001 ,Guangxi ,China)

Abstract: *Objective:* To evaluate the relevant systematic reviews/Meta - analyses that focused on the Chinese herbal medicine for treatment of gastroesophageal reflux disease(GERD) . *Methods:* Databases including PubMed ,Cochrane Library ,EMbase , CBM ,CNKI ,VIP and WanFang were searched from inception to June 1 ,2018 to collect the systematic reviews/Meta - analyses that focused on the Chinese herbal medicine for GERD. Two researchers independently read the title and abstract ,selected the documents according to the inclusion and exclusion criteria and read the full text. The AMSTAR scale and the GRADE method were used to evaluate the methodological quality and evaluate the quality of evidence for the included studies. *Results:* A total of 20 systematic reviews/Meta - analyses were included. AMSTAR scores ranged from 2 to 8 points ,both low and medium quality. GRADE evaluation results showed that the quality of evidence was very low ,low and intermediate ,and there was no high - level evidence. The main results showed that Chinese herbal medicine had certain advantages over the current Western medicine treatment. But in terms of relapse rate and adverse reactions ,due to lack of a large number of high - quality research ,it was still unable to form a unified conclusion. *Conclusion:* At present ,the systematic evaluation/Meta - analysis of Chinese herbal medicine for the treatment of gastroesophageal reflux disease has a low methodological quality and a low level of evidence quality ,so it should be applied to future clinical trials and systematic reviews strictly in accordance with the requirements of evidence - based medicine design. This provides higher quality evidence for clinical decision makers.

Keywords: Chinese herbal medicine; gastroesophageal reflux disease; GRADE; AMASTER; overview of systematic reviews

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease , GERD) 是指胃内容物反流进食道导致不适症状或并发症的一种疾病^[1] ,根据内镜和病理结果分为反流性食管炎(reflux esophagitis ,RE) 、非糜烂性反流病(non

- erosive reflux disease ,NERD) 和 Barrett 食管(Barrett esophagitis ,BE) 三型^[2] 。西方国家 GERD 的发病率约为 10% ~ 20% ,亚洲国家 GERD 发病率约为 5% ,而在我国有 GERD 症状的患者约为 3.1% ,并呈逐年增加趋势 ,给患者的工作生活带来了一系列影响 ,甚至导致精神心理状态的变化^[3] 。目前 GERD 的机制尚不十分明确 ,现代机制研究主要涉及下食管括约肌异常、一过性下食管括约肌松弛、食管裂孔疝、胃排空障碍、内脏敏感性增高、食管黏膜防御因素及反流物或吞咽物质对食管黏膜的损害、夜间反流方面^[4] ,目前西医药物治

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573914) ;国家自然科学基金项目(81460723)

作者简介:谢胜(1966 -) ,男 ,江西安远人 ,主任医师 ,博士研究生导师 ,硕士 ,研究方向:脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究。

通讯作者:李娟(1991 -) ,女 ,湖南寿县人 ,住院医师 ,硕士 ,研究方向:脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究。

疗主要是抑制胃酸分泌和促进胃肠动力,但存在复发率高和给患者带来巨大的经济负担等弊端,并且对于抑酸剂的不良反应报道日益增多^[5],以至于其他治疗的方式愈加受到医生和患者的信赖,其中以中药治疗为代表,中药治疗的优势也日渐突显。随着循证医学在我国的发展,中药治疗胃食管反流病的临床研究日益增多,中药治疗 GERD 的系统评价/Meta 分析文章也公开发表多篇,但由于循证医学对方法学质量、证据质量和报告质量的统一,尚缺乏再评价研究,故本研究旨在通过对中药治疗 GERD 的系统评价/Meta 分析的再评价,评估纳入研究的方法学质量和证据质量等级,以期临床工作者提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 基于随机对照试验(RCT)或病例队列研究(CCT)的系统评价或 Meta 分析。语言限制为中、英文。

1.1.2 研究对象 GERD 患者或根据国内外相关诊断标准诊断为 RE、NERD、BE 中任何一型的患者,性别、年龄、种族、发病时间和病例来源不限。

1.1.3 干预措施 以中药治疗为主要干预措施,包括中药复方、中药单体、中成药、中药提取物或中药联合西药治疗等。

1.1.4 结局指标 有效率、治愈率、复发率、临床症状积分、胃镜下疗效、烧心症状、反酸症状、嗝气症状、胸痛症状。

1.1.5 其他 相关会议论文或学位论文等灰色文献符合上述标准者也纳入本研究。

1.2 排除标准

①重复发表文献;②会议摘要或评论;③数据无法提取的文献;④一般综述;⑤不同中药疗法作为干预措施的比较研究;⑥系统评价的方法学研究或质量评价;⑦动物研究的系统评价;⑧诊断性试验的系统评价;⑨研究对象为其他疾病伴随胃食管反流症状者或胃食管反流病并发症。

1.3 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang 数据库,查找中医药治疗胃食管反流病的系统评价,检索时限均为自建库至 2018 年 6 月 1 日。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括胃食管反流病、反流性食管炎、糜烂性食管炎、非糜烂性反流病、Barrett 食管、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、循证分析、循证医学。英文检索词包括 Medicine、Chinese Traditional、Gastroesophageal Reflux、Esophagitis、Peptic、Barrett Esophagus、Systematic Review、Meta-Analysis 等。

1.4 文献筛选及资料提取

由 2 位研究者(李娟、李建锋)独立阅读问题和摘要,根据纳入和排除标准,选取符合要求的文献并阅读全文,如意见不一致时,通过讨论解决或不能解决时由另外两位研究者(陈明冰、戴文杰)裁决。纳入研究的提取内容包括:作者、发表时间、原始文献数、例数、研究类型、治疗组和对照组干预措施、纳入研究质量评价、结局指标、系统评价/Meta 分析结果等。按照制定

的资料提取表格提取完成后,经 2 名研究者(李娟、李建锋)进行交叉核对。

1.5 文献质量评价

采用 AMSTAR 量表(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)对纳入的研究进行方法学质量评价^[6]。采用 GRADE(Grade of Recommendation,Assessment,Development and Evaluation)方法对纳入的研究进行证据质量等级评价^[7]。AMSTAR 量表共评价 11 项条目,采用“是”“否”“不清楚”“未采用”进行评价,评价为“是”为 1 分,其余评价结果为 0 分,共 11 分,其中得分 0~4 分表示低质量,5~8 分表示中等质量,9~11 分表示高质量。GRADE 证据质量分级及其具体描述如下:(1)高级证据(未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度);(2)中级证据(未来研究可能对现有疗效评估有重要影响,可能改变评价结果的可信度);(3)低级证据(未来研究很有可能对现有疗效评估有总要影响,改变评估结果可信度的可能性较大);(4)极低级证据(任何疗效的评估都很不确定)。影响 GRADE 证据质量的降级因素有 5 个:研究的局限性、研究结果的不一致、不能确定是否为直接证据、精确度不够或可信区间较宽、存在发表偏倚,用“减 1 分”“减 2 分”表示^[8],质量评价经 2 名研究者(李娟、李建锋)独立完成,完成后进行交叉核对,有争议处经两人商议决定,若无法决定时,请第三者(谢胜)进行裁决。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检索出文献 675 篇,经 EndNote X7 剔除重复文献 85 篇,获得文献 590 篇,阅读文题及摘要后排除文献 562 篇,初步纳入文献 28 篇,阅读全文复筛,排除重复发表文献 3 篇,数据无法提取的文献 1 篇,一般综述 1 篇,纳入研究的干预措施包括中医外治的文献 1 篇,研究对象为胃食管反流病并发症的文献 2 篇,最终纳入文献 20 篇^[9-28],其中 18 篇为中文文献,2 篇为英文文献,文献筛选流程如图 1。

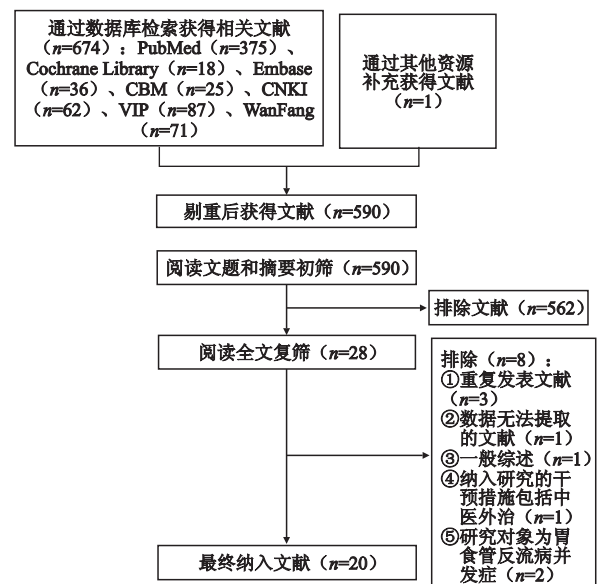


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 20 篇文献中,18 篇为期刊文献^[9-24,27-28] 2 篇为学位论文^[25-26]。治疗组的干预措施主要是单纯中药治疗,或中药联合西药治疗,对照组的干预措施是西药。在结局指标评估方面,有 13 篇文献评价了复发率^[9,11-12,14,17,19-22,25-28],5 篇文献评价了临床疗效^[9-10,13,20,23],5 篇评价了不良反应^[10-11,13,23,28],13 篇评价了有效率^[11,14-19,21,24-28],7 篇评价了内镜下疗

效^[13,17,19-20,23,25,28] 4 篇评价了治愈率^[14,18,21,24] 3 篇评价了临床症状学积分^[17,19,28] 2 篇同时评价了反酸、烧心、胸痛症状^[17,26],1 篇评价了嗝气症状^[26]。采用 Jadad 量表进行方法学质量评价的有 14 篇^[9-14,16-19,23,26-28] 采用 Cochrane 系统中偏倚风险评估工具的有 4 篇^[15,20-22] 另外有 2 篇未进行任何方法学质量评价^[24-25]。纳入文献基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数	样本量	研究类型	干预措施		纳入研究质量	结局指标	系统评价/Meta 分析结论
				治疗组	对照组			
李秀娟 2010 ^[9]	17	1421	RCT	中药(薤白降逆汤、加味温胆汤、自拟食康宁、和胃降逆方、自拟方等)	西药(氢氧化铝凝胶,胃复安,泰胃美,雷尼替丁,硫糖铝,奥美拉唑,吗丁啉等)	Jadad 评分,16 篇 1~2 分低质量,1 篇 3 分中等质量	复发率;临床疗效	①治疗组患者疾病复发的危险度低于对照组;②治疗组临床疗效较对照组好
孙成宏 2014 ^[10]	14	1703	RCT	通降和胃的中成药或汤剂	奥美拉唑、雷米替丁、铝碳酸镁等抗酸药物	Jadad 得分为 2.5~3.0 分,属中、低质量文献	临床疗效;不良反应	①中医治疗胃食管反流病的效果显著优于西医治疗;②两种疗法不良反应发生率差异无统计学意义
宋俊生 2008 ^[11]	11	949	RCT/CCT	小陷胸汤及其加减方	雷尼替丁、三九胃泰、胃复安、洛赛克、普瑞博思、吗丁啉等	Jadad 得分 1 篇为 3 分,中等质量,10 篇为 0~2 分,低质量	总有效率、1 年复发率、不良反应	①小陷胸汤及其加减方治疗胃食管反流病相对对照组而言有效;②小陷胸汤及其加减方降低胃食管反流病一年复发率方面相对对照组而言更有效;③一篇文献报道了不良反应,不良反应是口干、腹胀,未有肝肾功能损伤
张红陶 2011 ^[12]	17	1043	RCT/CCT	中药+抑酸剂(H ₂ 受体拮抗剂/质子泵抑制剂)	抑酸剂(H ₂ 受体拮抗剂/质子泵抑制剂)	Jadad 评分均在 0~2 分,低质量	复发率	中药联合 H ₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂为主要干预措施组的复发率较低
李依洁 2015 ^[13]	11	1068	RCT	单用半夏泻心汤或甘草泻心汤或生姜泻心汤加减或联合其他药物	雷贝拉唑,枸橼酸莫沙必利片,奥美拉唑,吗丁啉等	Jadad 评分 3 篇在 3~4 分,中等质量;其余在 1~2 分,低质量	内镜复查积分;临床疗效;不良反应	辛开苦降法对症状改善要明显优于西药治疗者;但经统计,内镜改善和不良反应的发生上无明显差异
熊俊 2008 ^[14]	9	748	RCT/CCT	旋覆代赭汤及其加减方或以其为主的治疗	雷贝拉唑、硫糖铝、莫比利、吗丁啉、雷尼替丁等	Jadad 评分均在 0~2 分,低质量	总有效率;治愈率;复发率	旋覆代赭汤及其加减方治疗反流性食管炎在总有效率方面相对对照组而言有效;治愈率上,其中有 4 项研究不具有统计学意义;复发率:纳入研究太少,而且还有 1 项研究不具有统计学意义,分析结果只能仅供参考
葛玉红 2016 ^[15]	6	779	RCT	中药辨证加减	西药(奥美拉唑肠溶胶囊、多潘立酮片、莫沙必利、雷贝拉唑等)	Cochrane 系统评价,6 篇均为 B 级	有效率	中药辨证治疗反流性食管炎疗效对比西药组有效
赵文 2011 ^[16]	21	1539	RCT	疏肝和胃法及其联合西药	西沙必利、雷尼替丁、奥美拉唑、硫糖铝、多潘立酮等	Jadad 评分 1 篇为 3 分,中等质量;其余均在 1~2 分,低质量	总有效率	①单纯疏肝和胃法治疗反流性食管炎优于西药对照组;②疏肝和胃法联合西药治疗反流性食管炎优于西药对照组
郑敏 2016 ^[17]	34	2603	RCT/CCT	柴胡疏肝散为主(包括中药汤药、丸剂、颗粒剂、胶囊等)	质子泵抑制剂,促胃肠动力药,胃黏膜保护剂,	34 篇文献 Jadad 评分 1 分 21 篇,2 分 6 篇,3 分 2 篇,4 分 5 篇,高质量文献较少	总有效率;临床症状学积分;内镜下治疗有效率;复发率;反酸症状;烧心症状;胸痛症状	与对照组相比,柴胡疏肝散为主治疗胃食管反流病在临床总有效率、胃镜下有效率及复发率方面具有优势,差异有统计学意义
郭桂伶 2015 ^[18]	20	1707	RCT/CCT	未列出纳入研究的具体用药	未列出纳入研究的具体用药	未评价研究质量	治愈率;有效率	①单用中药与单用西药在治愈率和有效率方面具有统计学差异;②中药联合西药与单用西药比较,在治愈率和有效率方面具有统计学差异

续表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数	样本量	研究类型	干预措施		纳入研究质量	结局指标	系统评价/Meta 分析结论
				治疗组	对照组			
郑敏 2016 ^[19]	11	1305	RCT/CCT	半夏泻心汤为主 (包括中药汤药、丸剂、颗粒剂、胶囊等)	单纯西药治疗 (雷贝拉唑、吗丁啉、奥美拉唑、西沙比利)	Jadad 评分均为 1~3 分, 低质量	总有效率; 复发率; 临床症状学积分; 内镜下分级	与对照组相比半夏泻心汤为主治疗反流性食管炎在临床总有效率及复发率方面具有一定的优势, 差异均有统计学意义
郭震浪 2015 ^[20]	12	914	RCT	半夏泻心汤加减	单纯采用常规西医治疗	Cochrane 系统评价, 整体质量较差	临床综合疗效; 胃镜下疗效; 复发率	半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎可显著提高临床综合疗效, 提高胃镜下疗效以及降低复发率
陈世旺 2014 ^[21]	11	1138	RCT/CCT	半夏厚朴汤单用或联合西药	单用西药治疗	Cochrane 系统评价, 质量较低	治愈率; 有效率; 复发率	半夏厚朴汤单用或联合西药治疗 GERD 优于单用西药治疗, 在总治愈率、总有效率和复发率上差异均具有统计学意义
陈凯华 2017 ^[22]	9	684	RCT/CCT	中药联合抑酸剂	抑酸剂	Cochrane 系统评价, 质量较低	复发率	中药辅助质子泵抑制剂为主要措施比质子泵抑制剂为主要措施治疗 RE 后复发率低
陈家坤 2017 ^[23]	24	2002	RCT	半夏泻心汤加减	西药包括促胃动力药、H ₂ 受体拮抗剂、质子泵抑制剂	Jadad 评分均在 0~2, 低质量	临床疗效; 胃镜疗效; 不良反应	半夏泻心汤治疗胃食管反流病疗效大于对照组; 试验组中胃镜疗效与对照组无差别; 试验组中不良反应与对照组无差别
齐豫 2016 ^[24]	27	2300	RCT	半夏泻心汤或其加减方	西药治疗 (雷尼替丁、吗丁啉、多潘立酮、奥美拉唑)	未评价研究质量	总有效率; 治愈率	半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎在治愈率和总有效率上均优于单纯使用西药治疗
杨斓 2011 ^[25]	25	2188	RCT	口服中药	西药治疗 (奥美拉唑、西沙比利、多潘立酮、法莫替丁)	未评价研究质量	临床疗效; 胃镜疗效; 复发率;	①中药治疗胃食管反流病的临床疗效明显优于西药; ②中药治疗胃食管反流病的胃镜疗效均优于西药; ③中药治疗胃食管反流病的复发率明显低于西药, 远期疗效优于西药
张默 2014 ^[26]	11	1016	RCT	中药 (半夏厚朴汤、参桑半佛汤、柴胡加龙骨牡蛎汤等)	西药 (雷贝拉唑、兰索拉唑、莫沙必利、法莫替丁、吗丁啉等)	Jadad 评分均在 0~3, 低质量	总有效率、复发率、烧心症状、反酸症状、暖气症状、胸痛症状、	中药在治疗非糜烂性反流病上疗效优于西药对照组, 且复发率与西药相比显著降低; 对照组和治疗组在烧心、反酸、暖气、胸痛症状改善差异上无明显统计学意义
Ling W 2015 ^[27]	13	867	RCT	温胆汤	西药 (吗丁啉、奥美拉唑等)	Jadad 评分均在 1~2, 低质量	有效率、复发率	单一中药配方对 GERD 和 BRD 的一致治疗效果间接表明反流是反流相关胃肠道疾病的常见发病机制
Dai Y 2017 ^[28]	12	1516	RCT	加味半夏泻心汤	PPI 等	Jadad 评分均在 1~3, 低质量	总有效率、胃镜下有效性、症状积分改善、复发率、不良反应	半夏泻心汤可能具有对 GERD 患者治疗的潜在影响。但是因为方法学质量和样本量的证据是, 进一步标准化的研究是必需的

表 2 纳入研究 AMSTAR 评价结果

纳入研究	条目 1	条目 2	条目 3	条目 4	条目 5	条目 6	条目 7	条目 8	条目 9	条目 10	条目 11	得分
李秀娟 2010 ^[9]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	6
孙成宏 2014 ^[10]	否	是	是	否	否	是	是	是	是	是	否	7
宋俊生 2008 ^[11]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	6
张红陶 2011 ^[12]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	6
李依洁 2015 ^[13]	否	是	是	否	否	是	是	是	是	是	否	7
熊俊 2008 ^[14]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	6

续表 2 纳入研究 AMSTAR 评价结果

纳入研究	条目 1	条目 2	条目 3	条目 4	条目 5	条目 6	条目 7	条目 8	条目 9	条目 10	条目 11	得分
葛玉红 2016 ^[15]	否	否	否	否	否	是	是	是	是	是	否	5
赵文 2011 ^[16]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	6
郑敏 2016 ^[17]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	6
郭桂伶 2015 ^[18]	否	否	否	否	否	否	否	是	是	否	否	2
郑敏 2016 ^[19]	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	6
郭震浪 2015 ^[20]	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	8
陈世旺 2014 ^[21]	否	否	否	否	是	是	是	是	否	否	否	4
陈凯华 2017 ^[22]	否	是	否	否	是	是	是	是	是	是	否	7
陈家坤 2017 ^[23]	否	否	否	否	否	否	是	是	是	是	否	4
齐豫 2016 ^[24]	否	否	否	否	否	是	否	是	是	是	否	4
杨澜 2011 ^[25]	否	是	是	否	否	是	否	是	否	是	否	5
张默 2014 ^[26]	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	8
Ling W 2015 ^[27]	否	是	是	否	否	是	否	是	是	是	是	7
Dai Y 2017 ^[28]	否	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	8

注: 条目 1: 是否提供了前期设计方案; 条目 2: 纳入研究的选择和数据提取是否具有可重复性; 条目 3: 是否实施广泛全面的文献检索; 条目 4: 发表情况是否已考虑在纳入标准中, 如灰色文献; 条目 5: 是否提供了纳入和排除的研究文献清单; 条目 6: 是否描述纳入研究的特征; 条目 7: 是否评价和报道纳入研究的科学性; 条目 8: 纳入研究的科学性是否恰当地运用在结论的推导上; 条目 9: 合成纳入研究结果的方法是否恰当; 条目 10: 是否评估了发表偏倚的可能性; 条目 11: 是否说明相关利益冲突

表 3 纳入研究 GRADE 评价结果

纳入研究	结局指标(研究数)	研究类型	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
李秀娟 2010 ^[9]	①复发率(17) ②临床疗效(17)	RCT	减 1 分	减 1 分			减 1 分	极低级
孙成宏 2014 ^[10]	①临床疗效(14) ②不良反应(14)	RCT	减 1 分					中级
宋俊生 2008 ^[11]	①总有效率(10) ②1 年复发率(4) ③不良反应(1)	RCT/CCT	减 1 分	减 1 分		减 1 分		极低级
张红陶 2011 ^[12]	①复发率(17)	RCT/CCT	减 1 分				减 1 分	低级
李依洁 2015 ^[13]	①内镜复查积分(11) ②临床疗效(9) ③不良反应(11)	RCT	减 1 分	减 1 分			减 1 分	极低级
熊俊 2008 ^[14]	①总有效率(9) ②治愈率(6) ③复发率(3)	RCT/CCT	减 1 分	减 1 分		减 1 分	减 1 分	极低级
葛玉红 2016 ^[15]	①有效率(6)	RCT	减 1 分			减 1 分		低级
赵文 2011 ^[16]	①总有效率(17)	RCT	减 1 分				减 1 分	低级
郑敏 2016 ^[17]	①总有效率(34) ②临床症状学积分(3) ③内镜下有效率(11) ④复发率(7) ⑤反酸症状(3) ⑥烧心症状(3) ⑦胸痛症状(3)	RCT/CCT	减 1 分	减 1 分				低级
郭桂伶 2015 ^[18]	①治愈率(10) ②有效率(10)	RCT/CCT	减 1 分				减 1 分	低级
郑敏 2016 ^[19]	①总有效率(11) ②复发率(3) ③临床症状学积分(1) ④内镜下分级(3)	RCT/CCT	减 1 分				减 1 分	低级
郭震浪 2015 ^[20]	①临床综合疗效(12) ②胃镜下疗效(8) ③复发率(5)	RCT	减 1 分				减 1 分	低级
陈世旺 2014 ^[21]	①治愈率(11) ②有效率(11) ③复发率(11)	RCT/CCT	减 1 分	减 1 分		减 1 分	减 1 分	极低级
陈凯华 2017 ^[22]	①复发率(9)	RCT/CCT	减 1 分				减 1 分	低级
陈家坤 2017 ^[23]	①临床疗效(24) ②胃镜疗效(6) ③不良反应(7)	RCT	减 1 分	减 1 分			减 1 分	中级
齐豫 2016 ^[24]	①总有效率(27) ②治愈率(20)	RCT	减 1 分				减 1 分	低级
杨澜 2011 ^[25]	①总有效率(19) ②胃镜疗效(10) ③复发率(9)	RCT	减 1 分	减 1 分			减 1 分	极低级
张默 2014 ^[26]	①总有效率(11) ②复发率(4) ③烧心症状(5) ④反酸症状(5) ⑤暖气症状(3) ⑥胸痛症状(4)	RCT	减 1 分	减 1 分				低级
Ling W 2015 ^[27]	①有效率(6) ②复发率(6)	RCT	减 1 分		减 1 分	减 1 分		极低级
Dai Y 2017 ^[28]	①总有效率(11) ②胃镜下有效性(5) ③症状积分改善(8) ④复发率(4) ⑤不良反应(3)	RCT	减 1 分	减 1 分				低级

注: 纳入研究方法学质量存在缺陷用“减 1 分”来表示; 1: 纳入的研究在随机、分配隐藏和盲法方面存在较大偏倚; 2: 不同研究可信区间的重叠程度较差, 且合并结果的 I^2 值较大; 3: 纳入研究样本量太小, 可信区间较宽; 4: 纳入研究数量少, 且为阳性, 存在较大发表偏倚的可能

2.3 纳入文献的方法学质量评价

用 AMSTAR 量表^[6]对纳入的研究进行方法学质量评价。20 个研究均未在相关网站进行注册; 5 篇^[15, 18, 21, 23-24]研究对资料的提取不具有可重复性; 14 篇^[9, 11-12, 14-19, 21-24, 26]研究的文献检索不全面; 只有 1 篇^[26]研究考虑会议论文, 其余均未考虑灰色文献; 只有 6 篇^[20-22, 26-28]研究提供充分的文献筛选流程; 2 篇^[18, 23]研究未描述纳入研究的基本特征; 3 篇^[18, 24-25]研究未对纳入文献进行方法学质量评价; 18 个研究均充分解释纳入研究的科学性对结论的影响; 2 篇^[21, 25]研究的合成结果方法不恰当; 只有 2 篇^[18, 21]研究未评估发表偏倚; 18 个研究均未说明相关利益冲突。所有研究的方法学质量得分在 2 ~ 8 分之间, 其中 4 篇^[18, 21, 23-24]得分 0 ~ 4 分之间, 为低质量; 16 篇^[9-17, 19-20, 22, 25-28]得分在 5 ~ 8 分之间, 为中等质量; 高质量研究为 0 篇。见表 2。

2.4 纳入文献的证据质量评价

用 GRADE 方法^[7-8]对纳入的 20 个系统评价/Meta 分析进行证据质量分级, 所有研究均进行了降级处理。影响降级的主要因素集中在纳入的研究在随机、分配隐藏和盲法方面存在较大偏倚以及发表偏倚, 其中, 中级证据 1 篇, 低级证据 12 篇, 极低证据 7 篇。见表 3。

2.5 再评价结果

2.5.1 临床疗效 5 篇文献^[9-10, 13, 20, 23]显示治疗组临床疗效较对照组好, 差异有统计学意义。

2.5.2 临床症状学积分 4 篇评价了临床症状学积分, 其中 1 篇文献^[17]显示与对照组相比, 柴胡疏肝散在缓解临床症状方面明显。1 篇文献^[19]仅描述临床症状, 无统计分析, 两组治疗前后在反酸、咽痛、吞咽困难及总积分方面比较差异具有统计学意义。1 篇文献^[26]显示治疗组和对照组在反酸、烧心、胸痛、嗝气症状改善差异无明显统计学意义。1 篇文献^[28]运用随机效应模型合并效应量分析显示在酸反流、烧心、胸骨痛方面无明显统计学意义。

2.5.3 内镜下疗效 6 篇评价了内镜下疗效^[13, 17, 19-20, 23, 25, 28]。2 篇研究^[25, 28]显示中药治疗胃食管反流病的胃镜疗效均优于西药。2 篇研究^[17, 20]显示治疗组与对照组相比, 在胃镜下有效率方面具有优势, 差异有统计学意义, 这 2 篇研究治疗组分别用柴胡疏肝散和半夏泻心汤治疗。但 1 篇研究^[13]表明辛开苦降法对比西药治疗在内镜改善上无明显差异, 辛开苦降法用方主要以半夏泻心汤加减。1 篇研究^[19]显示纳入的文献 1 例文献分析治疗前后内镜下分级情况具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余 2 例均未指出治疗前后内镜下分级的改善情况。1 篇文献^[23]显示试验组中胃镜疗效与对照组无差别。

2.5.4 有效率 13 篇文献评价了有效率^[11, 14-19, 21, 24-28], 均显示治疗组优于对照组, 差异有统计学意义。治疗组用方涉及小陷胸汤、疏肝和胃法、柴胡疏肝散、半夏泻心汤、半夏厚朴汤、温胆汤等。

2.5.5 治愈率 3 篇文献^[18, 21, 24]显示治疗组较西药治疗在治愈率上有统计学意义。但 1 篇文献^[14]显示, 在

治愈率上, 其中 4 项研究不具有统计学意义。

2.5.6 复发率 14 篇文献评价了复发率, 12 篇文献^[9, 11-12, 17, 19-22, 25-27]显示与常规西药治疗相比, 中药可显著降低复发率, 差异有统计学意义, 但 1 篇文献^[14]显示纳入研究太少, 而且还有 1 项研究^[28]不具有统计学意义, 分析结果只能仅供参考。

2.5.7 不良反应 5 篇文献评价了不良反应。其中 3 个研究^[10, 13, 23]显示中药治疗对比西药治疗在不良反应的发生上无明显差异。1 篇文献^[11]显示只有一项研究报道了不良反应, 不良反应是口干、腹胀, 未有肝肾功能损伤, 无统计分析。1 篇文献^[28]报道了不良反应是腹泻、腹胀、腹痛、头痛、恶心、腰痛。

3 讨论

3.1 中药治疗 GERD 临床疗效显著

中医学中并无“胃食管反流病”这一病名, 但根据烧心、反酸等临床症状, 多将 GERD 归属于“吐酸”“嘈杂”“噎膈”等中医内科学范畴^[29]。《四明心法》云: “凡是吞酸, 尽属肝木曲直作酸也”, 故肝为本。随着中医学的发展, 大多数医家认为本病是以肝胆失疏, 胃失和降, 胃气上逆所致, 故以脾为本, 兼调肝心肺肾等脏, 尤其现代研究认为难治性胃食管反流病与精神心理因素密切相关^[30]。张丽贤等运用气滞胃痛颗粒和木香顺气丸联合 PPI 制剂及促胃动力药治疗 GERD, 结果表明中西医结合治疗可有效改善食道动力, 增强食道蠕动, 减少酸反流从而减轻 GERD 临床症状^[31]。赵艳等对 RE 大鼠研究表明, 化浊解毒方可能通过调节血清 GAS、MTL、VIP 含量而对 RE 起到治疗作用^[32]。观本文研究结果, 中药相对目前的西药治疗在临床疗效、症状学积分、内镜下疗效、有效率、治愈率这几个方面有一定优势, 但由于缺乏大量高证据质量的研究, 对于复发率和不良反应的疗效尚不能形成统一论。

3.2 中药治疗 GERD 的方法学质量和证据质量有待提高

根据 AMSTAR 量表评价结果, 纳入本研究的 20 个系统评价均为低、中等质量。纵向比较, 20 个研究均未在相关网站进行注册, 均未表明是否存在利益冲突。根据 PRISMA 声明^[33], 系统评价/Meta 分析报告需提供研究方案和注册信息, PRISMA 声明是专门针对随机对照试验的撰写和报告规范。另外大多数研究在全面检索文献、灰色文献的纳入方面存在缺陷, 这导致了选择性偏倚, 对研究结果真实性造成影响。在质量评价上, 多数研究仍采用 Jadad 评分表, 很少研究用 Cochrane 系统评价的偏倚风险评估工具, 使得各系统评价的质量评分缺乏可信度。

根据 GRADE 评价结果, 导致各系统评价证据降级的最多因素来源于局限性, 20 个研究均在此项降级, 说明纳入的研究在随机、分配隐藏和盲法方面存在较大偏倚; 其次是发表偏倚, 13 个研究在此项降级, 说明可能存在发表偏倚。另有 2 个研究未进行发表偏倚的评估, 这可能会高估中药治疗 GERD 的疗效, 给临床决策者带来误导。

因此, 在方法学方面, 系统评价/Meta 分析可在

Cochrane 系统中予以注册,并根据 PRISMA 声明规范书写,提供研究方案和注册信息,表明利益冲突;检索文献上,需纳入会议论文、学位论文等灰色文献;在方法学治疗评价方面,采用 Cochrane 系统评价的偏倚风险评估工具,增加系统评价质量的可信度。

在证据质量方面,根据上述分析结果,纳入的研究在随机、分配隐藏和盲法方面存在较大偏倚。这与研究设计方法密切相关,因此在中医药领域,按照循证医学的方法设计试验,使循证证据“升级”而非“降级”,故研究团队在行临床观察前应咨询相应的循证医学专家,以严格的循证医学方法设计设计高质量、大样本、多中心、长时间的临床随机对照试验,并致力于效果比较研究(comparative effectiveness research, CER)^[34],以实际临床条件下的观察数据为基础,在大样本的累积上,充分利用临床终点事件、生活质量、卫生经济学等现代医学指标,这样才符合真实世界的中医药临床研究^[35](本文不存在任何利益冲突)。

参考文献

[1] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper[J]. *Z Gastroenterol* 2007 45: 1125-1140.

[2] 李军祥,陈喆,李岩. 食管反流病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(3): 221-226, 232.

[3] 张玲,邹多武. 食管反流病的流行病学及危险因素[J]. *临床荟萃* 2017(1): 1-4.

[4] Chuang TW, Chen SC. Current status of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment[J]. *Acta gastro- enterologica Belgica* 2017 80(3): 396-404.

[5] Kinoshita Y, Ishimura N. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use[J]. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2018 24(2): 182-196.

[6] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC medical research methodology* 2007 7: 10.

[7] Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group[J]. *BMC health services research* 2004 4(1): 38.

[8] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等. 如何正确理解及使用 GRADE 系统[J]. *中国循证医学杂志* 2011(9): 985-990.

[9] 李秀娟,张素,张伟伟,等. 中医药预防食管反流病复发随机对照试验的系统评价[J]. *福建中医药* 2010 41(6): 5-9.

[10] 孙成宏,陈迪,王斌. 通降和胃法治疗食管反流病临床效果的 Meta 分析[J]. *解放军医药杂志* 2014 26(5): 54-57.

[11] 宋俊生,熊俊,陆小左,等. 小陷胸汤及其加减方治疗食管反流疾病临床随机对照试验的系统评价[J]. *辽宁中医杂志* 2008 35(5): 653-655.

[12] 张红陶,田耀洲,董菊,等. 中药联合抑酸剂治疗反流性食管炎远期疗效的 Meta 分析[J]. *辽宁中医杂志* 2011 38(3): 413-415.

[13] 李依洁,王燕丽,魏玮. 辛开苦降法治疗食管反流病随机对照试验系统评价与 Meta 分析[J]. *世界中西医结合杂志* 2015(11): 1490-1495.

[14] 熊俊,宋俊生,商铁刚. 旋覆代赭汤加减治疗反流性食管炎临床随机对照试验系统评价[J]. *实用中医内科杂志* 2008 22(1): 19-21.

[15] 葛玉红,黄穗平,吕冰清,等. 中药辨证治疗反流性食管炎疗效的 Meta 分析[J]. *中国中西医结合消化杂志* 2016(5): 355-358.

[16] 赵文,邵明义,魏明,等. 疏肝和胃法治疗反流性食管炎随机对照试验的系统评价[J]. *辽宁中医杂志* 2011 38(3): 398-401.

[17] 郑敏,唐艳萍. 柴胡疏肝散为主治疗胃食管反流病的 Meta 分析[J]. *天津中医药* 2016 33(8): 456-461.

[18] 郭桂伶,彭卓翥,苏攀. 中药或联合西药治疗胃食管反流病的 Meta 分析[J]. *湖南中医杂志* 2015 31(6): 142-144.

[19] 郑敏,唐艳萍. 半夏泻心汤为主治疗反流性食管炎的 Meta 分析[J]. *世界中西医结合杂志* 2016 11(5): 610-614.

[20] 郭震浪,苏振宁,王正飞,等. 半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎疗效的 Meta 分析[J]. *中国实验方剂学杂志* 2015 21(24): 219-24.

[21] 陈世旺,田旭东. 半夏厚朴汤治疗胃食管反流病的 Meta 分析[J]. *中国临床研究* 2014 27(9): 1080-1082.

[22] 陈凯华,邱向红,曾嘉. 中药辅助治疗反流性食管炎远期疗效 Meta 分析[J]. *四川中医* 2017 35(4): 219-22.

[23] 陈家坤,韦汉鹃,谢胜. 半夏泻心汤治疗胃食管反流病临床研究 Meta 分析[J]. *亚太传统医药* 2017 13(3): 53-56.

[24] 齐豫,万晓刚. 半夏泻心汤加减治疗与西药治疗反流性食管炎疗效对比的 Meta 分析[J]. *湖南中医杂志* 2016 32(10): 158-161.

[25] 杨澜. 口服中药治疗胃食管反流病的系统评价[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.

[26] 张默. 中药治疗非糜烂性胃食管反流病的 Meta 分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[27] Ling W, Huang Y, Xu JH, et al. Consistent Efficacy of Wendan Decoction for the Treatment of Digestive Reflux Disorders[J]. *The American journal of Chinese medicine* 2015 43(5): 893-913.

[28] Dai Y, Zhang Y, Li D, et al. Efficacy and Safety of Modified Banxia Xiexin Decoction (Pinellia Decoction for Draining the Heart) for Gastroesophageal Reflux Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017, 2017: 9591319.

[29] 王建春,陈惠. 胃食管反流病的中医药治疗进展与优势探讨[J]. *世界中西医结合杂志* 2016 11(5): 737-740.

[30] 周晓艳,褚传莲. 重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治[J]. *世界华人消化杂志* 2017(1): 1-6.

[31] 张丽贤,袁双珍,陈玉梅,等. 中西医结合治疗对胃食管反流病食道动力及酸反流的影响[J]. *中国实验方剂学杂志* 2014, 20(23): 205-208.

[32] 赵艳,霍永利,冯玉彦. 化浊解毒方对浊毒内蕴型反流性食管炎大鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志* 2014 20(20): 182-185.

[33] Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement[J]. *Systematic reviews* 2015 4: 1.

[34] 张伟,孙建华,裴丽霞,等. 中医药治疗肠易激综合征的系统评价/Meta 分析的再评价[J]. *世界华人消化杂志* 2014 22(12): 1747-1755.

[35] 谢琪,江丽杰,刘保延,等. 开展真实世界中医药效果比较研究的关键问题及对策的探讨[J]. *世界中医药* 2014 9(1): 28-31.

欢迎使用《辽宁中医杂志》网上在线投稿系统,网址 lnzy.cbpt.cnki.net。