

香砂六君子汤治疗功能性消化不良 Meta 分析*

吕方怡¹ 毛雷鸣¹ 周丽芳¹ 周素芳^{2△}

摘要:目的 通过 Meta 分析评价香砂六君子汤加减方治疗功能性消化不良患者的有效性和安全性。方法 通过计算机检索 CNKI、VIP、Wanfang、CBM、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 数据库中有关香砂六君子汤加减方治疗功能性消化不良的随机对照试验(Randomized controlled trials,RCTs),检索时间跨度为建库至 2023 年 2 月 1 日,使用 RevMan 5.3 软件进行分析。结果 共纳入 28 篇 RCTs,Meta 分析结果显示:香砂六君子汤加减方治疗功能性消化不良的总有效率优于常规西医治疗,能显著提高血浆胃动素水平,且复发率更低;试验组不良反应发生率低于对照组,但差异无统计学意义。结论 结果表明,香砂六君子汤加减方可促进血浆胃动素分泌,改善临床症状,并减少复发。然而,由于受到纳入研究的质量限制,仍需进一步验证。

关键词:功能性消化不良;香砂六君子汤;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1003-8914.2024.06.005

文章编号:1003-8914(2024)-06-1056-05

功能性消化不良(Functional Dyspepsia,FD)是一种排除器质性病变的常见消化系统疾病,以上腹疼痛或烧灼感、餐后饱胀、恶心呕吐为主要特征。随着现代生活压力增大、生活节奏改变,和长期不良的饮食习惯,导致 FD 的患病率逐年上升,据流行病学调查显示,FD 在全球的发病率达 5%~11%^[1],中国的发病率为 18%~45%^[2]。该病影响患者的消化和吸收功能,复发率高,严重的还会诱发抑郁、焦虑等。目前现代医学尚未明确其病因。研究表明,胃酸的异常分泌和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,HP)的感染与 FD 的发生密切相关^[3]。西医现阶段对于 FD 的治疗多为抑制胃酸、根除 HP、促进胃肠动力及精神心理调节,但其不良反应较多且易复发,临床上缺乏针对性强且安全有效的治疗方案。

中医药在消化疾病的治疗中因多靶点、多途径、毒副作用小等优势受到广泛关注。香砂六君子汤由党参、茯苓、白术、炙甘草、半夏、陈皮、砂仁、木香⁸味药物构成,主要功效为益气补中、健脾温胃、燥湿化痰^[4]。虽然香砂六君子汤在许多临床报告中被用于治疗 FD,并显示出良好的疗效,但目前尚缺乏严格、规范的系统评价^[5]。因此,本研究采用 Meta 分析方法,对临床研究进行整合分析,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 本研究在 CNKI、VIP、Wanfang、CBM、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 等数据库中进行检索,检索时间跨度为各数据库的建库

时间至 2023 年 2 月 1 日。检索使用主题词和自由词相结合,中文检索词包括“功能性消化不良”“非溃疡性消化不良”“上腹疼痛综合征”“餐后不适综合征”“香砂六君子”。英文检索词包括“Functional Dyspepsia”“Epigastric Pain Syndrome”“Postprandial Discomfort Syndrome”“Xiang Sha Liu Jun Zi”。

1.2 纳入标准 ①研究类型:RCTs,包括使用盲法或非盲法。②研究对象:纳入符合罗马 III 或罗马 IV 诊断标准患者。③干预措施:试验组使用香砂六君子汤加减方治疗,加减味数不超过原方 1/2;对照组使用西药治疗,其治疗方案符合《功能性消化不良中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[6]。④主要观察指标:总有效率,疗效评定标准参照《证候类中药新药临床研究技术指导原则》^[7]。⑤次要观察指标:血浆胃动素水平、复发率、不良反应。

1.3 排除标准 ①虽采用随机方法,但未设立对照组或自身对照;②治疗组使用香砂六君子汤合并西药治疗,或同时使用中医其他方剂、针灸、耳穴等;③无法获取全文、结果数据不完整或无相关结局指标。

1.4 评价方法

1.4.1 数据提取 由 2 位研究者使用统一标准的数据收集表格,提取纳入文献作者、发表年份、干预措施、试验组与对照组样本量、疗程、观察指标、失访率等资料。提取的相关信息由 2 位研究者相互核对,如存在分歧,应与第 3 位研究者合作解决分歧,最终决定是否纳入该文献。

1.4.2 文献方法学质量评价 2 位研究人员使用 Cochrane 偏倚风险评估工具,对每篇论文的偏倚风险进行独立评估。评估涉及研究的 7 个方面,包括随机分配方法、分配方法隐蔽、患者和研究者盲法的实施情况、结局评价的盲法实施情况、研究结果的完整

* 基金项目:贵州省科技厅计划项目(No.黔科合支撑(2021)一般 015)

作者单位:1. 贵州中医药大学第一临床医学院(贵州 贵阳 550001);

2. 贵州中医药大学第一附属医院消化内科(贵州 贵阳 550001)

△通信作者:E-mail:zhshfang2669@162.com

性、结果数据的选择性报告以及其他偏差来源。每篇论文的偏倚风险根据上述 7 个条目被评定为低风险、高风险或不确定性。如果 2 位研究人员对某篇论文的评估存在分歧,则需要与第 3 位研究人员协商,达成一致。

1.4.3 数据统计分析 在进行统计分析时,选择 Review Manager 5.3 版本。对于连续性变量和分类变量的效应分析统计量,分别使用均数差(MD)和相对危险度(RR) 进行计算,检验水准为 $\alpha = 0.05$,并生成 95% 可信区间(95% Confidence Interval, 95% CI) 的相应森林图。异质性检验采用 I^2 评估研究结果间的异质程度,若 $I^2 < 50\%$,则采用固定效应模型;若 $I^2 \geq 50\%$,则应采用随机效应模型。同时,通过绘制漏斗图以分

析文献发表偏倚情况。若存在发表偏倚,则需要使用剪补法评价其对结果的影响。

2 结果

2.1 文献筛选 共检索到 400 篇文献,导入 EndNote 20 软件中,初筛去重得到 206 篇文献。通过阅读题名和摘要剔除内容明显不相关文献 109 篇,下载并阅读全文,最终选择 28 篇文献^[5,8-34] 进行分析。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 28 项研究总病例数 2327 例,试验组 1229 例,对照组 1098 例。其中,试验组采用香砂六君子汤加减治疗,对照组则采用西医常规治疗,包括抑酸药、促胃肠动力药、消化酶和中枢作用药物等。评估指标包括总有效率、血浆胃动素水平、复发率和不良反应。见表 1。

表 1 香砂六君子汤治疗功能性消化不良文献纳入研究的基本特征

序号	作者	年份	样本量		干预措施	疗程	结局指标
			T	C			
1	李淑兰	2021	25	25	多潘立酮	6 周	①②③④
2	孔令彪	2007	29	26	多潘立酮	4 周	①②
3	陈建平	2015	75	75	多潘立酮	4 周	①⑤
4	马继红	2014	30	30	多潘立酮	4 周	①②④⑤
5	周军峰	2014	78	51	多潘立酮	2 周	①
6	杨兴俊	2006	132	50	多潘立酮	8 周	①②
7	范钦平	2010	30	30	多潘立酮	4 周	①④
8	刘丽	2009	44	41	莫沙必利	2 周	①②④
9	方芳	2010	40	40	奥美拉唑 + 莫沙必利	4 周	①②④⑤
10	杨思兵	2019	50	50	多潘立酮	2 周	①②
11	蔡利军	2014	27	31	埃索美拉唑 + 多潘立酮	4 周	①②④
12	何占德	2012	30	30	奥美拉唑 + 莫沙必利 + 胰酶胶囊	2 周	①
13	杨强强	2015	56	55	莫沙必利	4 周	①
14	梁伟	2011	30	32	莫沙必利	8 周	①②
15	王学武	2016	60	60	奥美拉唑 + 多潘立酮	4 周	①③
16	郭信	2017	30	30	莫沙必利	4 周	③
17	翁霞霞	2020	34	33	莫沙必利	4 周	①②③④
18	周云娣	2012	30	30	多潘立酮	4 周	①②④
19	冯溢君	2020	75	75	健胃消炎颗粒	4 周	①②④⑤
20	王春媚	2020	50	50	埃索美拉唑 + 多潘立酮	4 周	①②
21	鲁建新	2021	35	35	阿莫西林 + 克拉霉素 + 奥美拉唑	5 周	①②⑤
22	严守莲	2020	28	28	多潘立酮	2 周	①
23	王联庆	2008	30	30	多潘立酮	4 周	①
24	杨振斌	2010	30	30	多潘立酮	4 周	①②③④
25	张静	2017	54	54	莫沙必利 + 黛力新	4 周	①②④
26	朱湘茜	2020	29	29	莫沙必利	8 周	①②④
27	马军	2018	18	18	多潘立酮	4 周	①②
28	刘亚军	2015	50	30	莫沙必利 + 奥美拉唑	4 周	①②

注: T. 试验组; C. 对照组; - . 未提及; 基线均为均衡; ①总有效率, ②症状积分, ③血浆胃动素, ④不良反应, ⑤复发率。

2.3 纳入研究偏倚风险评估 共纳入 28 个研究,其中 12 篇文献报告采用随机数字表法^[5,9,10,13-17,21,26,32,33],其余研究仅报告采用了随机方法,没有提及随机分配序列是否隐藏。仅有 6 项研究报告了脱落病例情况^[9,14,16,22,23,28],不确定研究数据和结果报告是否完整。只有 8 项研究报告了治疗后的随访记录^[10,13,16,17,20,24,30,33],其中大部分随访时间集中在 6 个月,其他研究则未提及随访情况。目前还不清楚是否存在选择性发表和其他偏倚情况。见图 1。

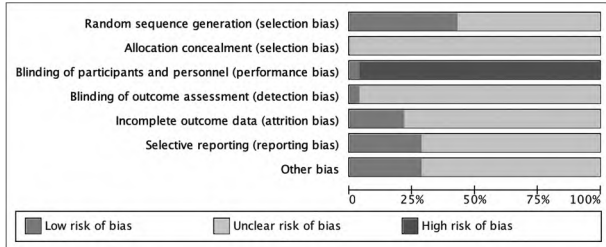


图 1 纳入文献的偏倚风险评估所占比例

2.4 Meta 分析

2.4.1 总有效率 28 项研究中只有 1 项未报告总有效率^[21],故本研究纳入余下 27 项研究^[5,8-20,22-34],评估香砂六君子汤加减方治疗 FD 的有效性。对纳入的 27 项研究进行异质性检验, $I^2 = 0$,因此采用固定效应模型进行分析。合并后的效应量 $RR = 1.20$ (1.16 ~ 1.25),差异具有统计学意义,因此认为香砂六君子汤加减方在治疗 FD 方面的疗效优于对照组。见图 2。

2.4.2 血浆胃动素水平 4 项研究报告了治疗前后血浆胃动素水平^[13-15], $I^2 = 27\%$,这表明纳入研究的数据具有较好的同质性。因此,研究采用固定效应模型进行分析。结果表明: $MD = 21.78$ (17.02 ~ 26.54),差异具有统计学意义,表明治疗组与对照组相比,能显著提高血浆胃动素水平。见图 3。

2.4.3 复发率 4 项研究报告了治疗后的复发率^[10,15,23,33], $I^2 = 0$ 。纳入的研究同质性较好,采用固定效应模型。合并后的效应量 $RR = 0.33$ (0.18 ~ 0.58),

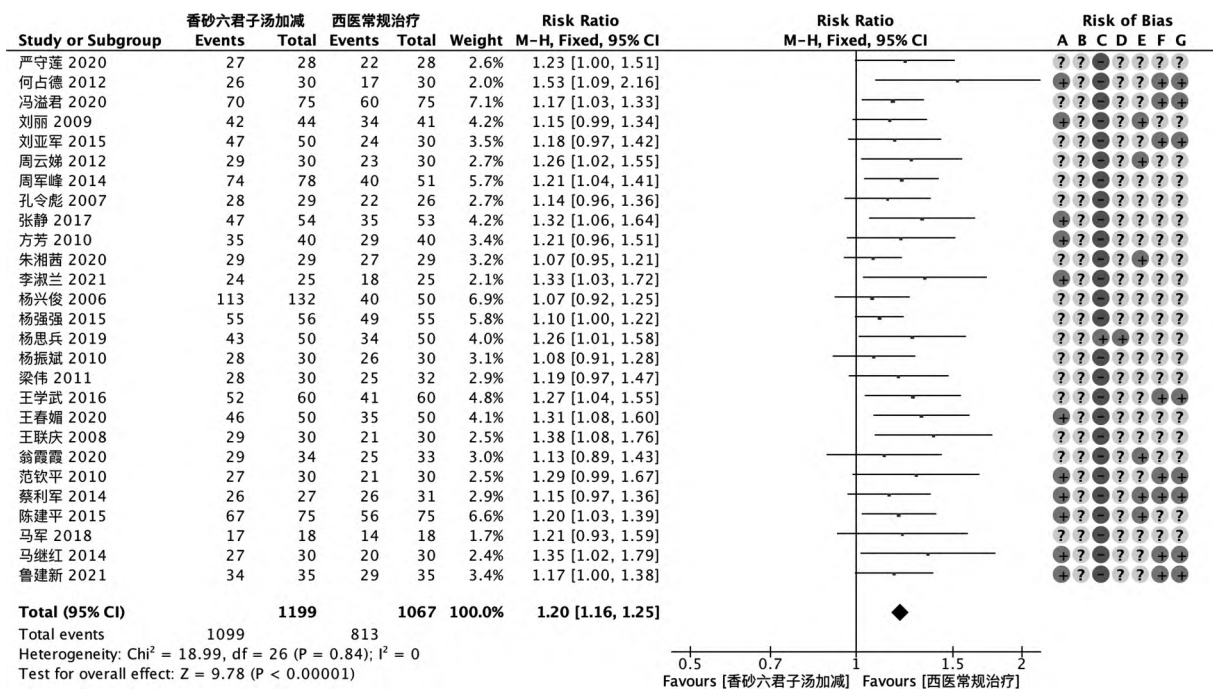


图 2 香砂六君子汤加减 vs 西医常规治疗总有效率

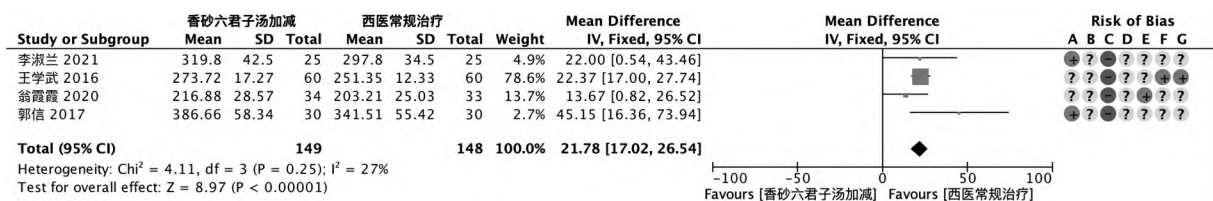


图 3 血浆胃动素水平 Meta 分析

差异具有统计学意义,表明香砂六君子汤加减方治疗 FD 后的复发率显著低于单纯西医治疗,提示中药治疗

具有更好的远期疗效。见图 4。

2.5 不良反应 13 项研究^[5,9,10,13-16,22-24,26-28] 报

道了 FD 患者治疗后的不良事件情况,其中 6 项研究^[5,9,15,24,26,27]详细记录了不良事件的发生情况,异质性检验结果显示 $I^2 = 61\%$,存在轻微异质性,使用随机效应模型,合并后的效应量显示: $RR = 0.39$

(0.14 ~ 1.09)。结果表明,试验组不良反应发生率低于对照组,但 $P > 0.05$ 。因此,暂时无法确定香砂六君子汤的安全性是否优于西医常规治疗。见图 5。

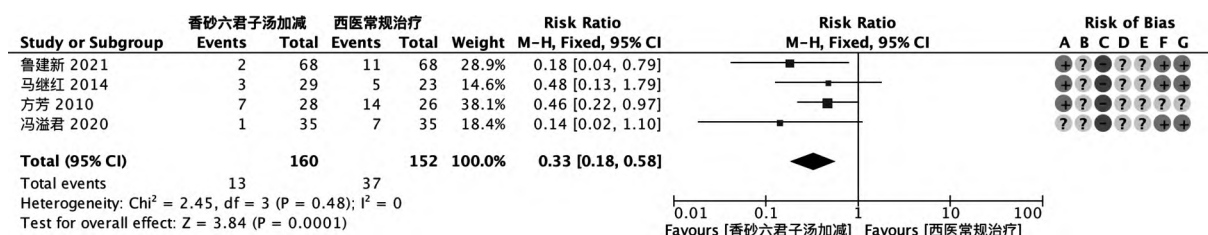


图 4 复发率 Meta 分析

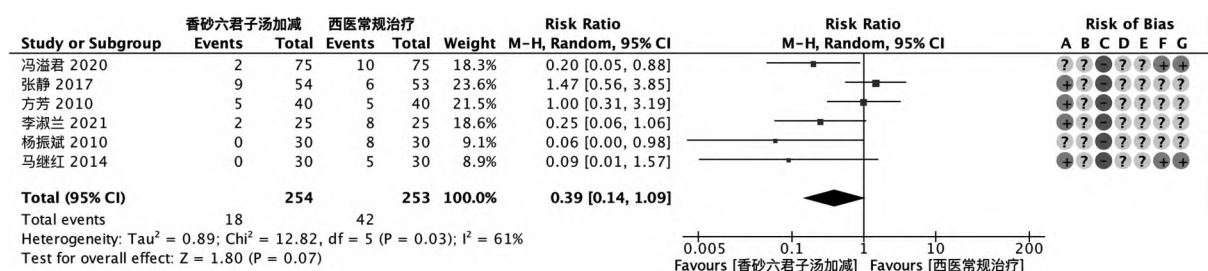


图 5 不良反应 Meta 分析

2.6 偏倚检验及剪补法 对本次 Meta 分析中涉及主要结局指标的 28 篇文献进行发表偏倚检验,见图 6。此外,进一步用 Egger 和 Begg 检验定量判断是否存在发表偏倚,发现 Egger's test 和 Begg's test 的 P 值为 $0.0001 < 0.05$,这表明本次 Meta 分析所涉及的文献存在发表偏倚。为了纠正这种偏倚,选择剪补法进行校正,经过 5 次迭代,最后虚拟出 10 篇文献结果,剪补后一共 37 篇,不存在发表偏移。然而,37 篇合并后的效应量 $RR = 1.14$ (1.10 ~ 1.18)。把剪补前的结果和剪补后的结果对比,发现结果仅出现了轻微变化,可以推断现有的 Meta 分析结果是相对稳定的。见图 7。

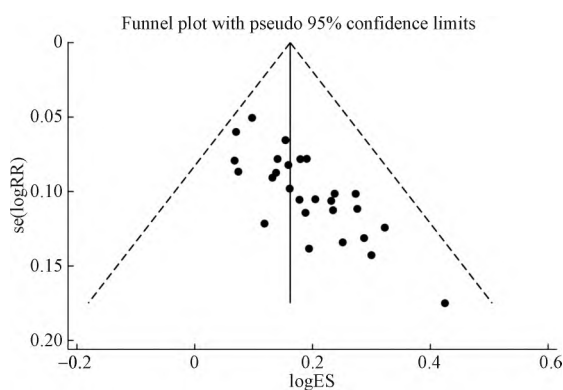


图 6 文献偏倚漏斗图

3 讨论

本研究对纳入的 28 篇原始研究数据结果通过定

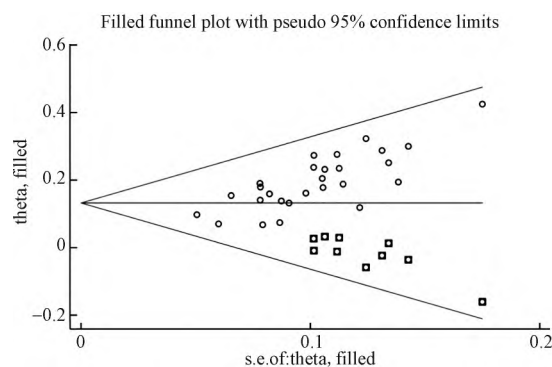


图 7 校正后的漏斗图

量合成分析发现,香砂六君子汤加减治疗 FD 的临床有效率优于西医对照组,在血浆胃动素水平、复发率等方面也具有一定优势,并且尚未发现任何严重不良反应。但仍需指出,本研究存在一定的局限性,如:①香砂六君子汤是补气健脾代表方剂,从辨证论治的角度而言,它更适用于具有脾气虚证的患者。然而,只有少数原始研究提到了中医证型作为纳入患者的标准。②纳入 28 项研究的原始数据均来自中国。其中只有 11 项研究对随机方法和实施作了详细说明,存在一定的方法学缺陷。此外,只有 8 项研究提及未发生失访情况,其他研究并未提及失访情况,影响了本研究结果的长期疗效可信度。③纳入的 RCTs 存在一定程度上的偏倚风险,虽通过剪补法对其进行了校正,新的研究成果或报道可能会对 Meta 分析的结果产生一定的影响;

④各个研究在使用香砂六君子汤加减方时药物剂量、服药时间和疗程等因素存在差异,这些差异可能会影响合并后的结果。

鉴于本次 Meta 分析所纳入的文献存在一定质量和数量限制,因此在未来的临床研究中应考虑以下几点:①应清楚地报告随机序列的生成方式和随机分配的执行情况,以提高研究的可靠性;②建立相关标准,以统一中医药治疗方案、疾病诊断、结局评定和安全性评估;③加强长期疗效随访和安全性指标监测,详细报告过程中脱落情况;④本研究虽然通过循证系统评价得出香砂六君子汤治疗 FD 有一定疗效,但也可能存在偏差,为了保证 RCTs 的可靠性,需要加强其临床设计方法,确保随机化的真实性,并合理分配样本量,采取盲法、切实地对照,为了进一步提高 RCTs 的质量,需要进行严格的不良反应监测和记录,并进行远期随访。此外,还需要开展长期治疗、大样本和多中心的 RCTs,进一步验证研究结果,这将有助于香砂六君子汤加减方治疗 FD 在未来得到更深入的研究和推广。

参考文献

- [1] FORD AC, MAHADEVA S, CARBONE MF, et al. Functional dyspepsia [J]. Lancet, 2020, 396(10263): 1689-1702.
- [2] 奚锦要, 朱永钦, 朱永萃, 等. 功能性消化不良中医药临床研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2): 83-86.
- [3] ENCK P, AZIROZ F, BOECKSTAENS G, et al. Functional dyspepsia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17081.
- [4] 张哲华. 香砂六君子汤药理研究与临床应用概述 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 245-247.
- [5] 李淑兰, 陈爱娣. 中医辨证治疗脾胃气虚型功能性消化不良的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(19): 118-120.
- [6] 李军祥, 陈静, 李岩. 功能性消化不良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, 2017, 25(12): 889-894.
- [7] 黄蓓. 《证候类中药新药临床研究技术指导原则》发布 [J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(21): 107.
- [8] 孔令彪, 陈阳, 李颖, 等. 中西医结合治疗功能性消化不良动力障碍型临床研究 [J]. 北京中医, 2007, 26(11): 713-714.
- [9] 陈建平. 香砂六君子汤治疗脾胃气虚型功能性消化不良随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(12): 59-60.
- [10] 马继红. 香砂六君子汤治疗功能性消化不良脾胃虚弱型临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(1): 79-80.
- [11] 周军峰, 刘水章. 香砂六君子汤治疗功能性消化不良 78 例 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2014, 1(12): 2107-2108.
- [12] 杨兴俊. 香砂六君子汤加味治疗功能性消化不良临床观察 [J]. 河南中医学院学报, 2006, 21(6): 36-37.
- [13] 范钦平. 香砂六君子汤加味方治疗功能性消化不良的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3): 146-147.
- [14] 刘丽. 香砂六君子汤加减治疗脾虚型功能性消化不良临床疗效观察 [J]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [15] 方芳. 香砂六君子汤加减治疗脾虚型功能性消化不良的临床疗效研究 [J]. 武汉: 湖北中医药大学, 2010.
- [16] 蔡利军, 范一宏, 吕宾, 等. 香砂六君子汤加减治疗脾胃虚弱型功能性消化不良疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8): 1974-1976.
- [17] 何占德. 香砂六君子汤加减治疗脾胃气虚型功能性消化不良疗效观察 [J]. 中医临床杂志, 2012, 24(9): 861-862.
- [18] 杨强强, 陈文举. 香砂六君子汤加减治疗功能性消化不良疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(11): 2140, 2142.
- [19] 梁伟. 香砂六君子汤加减治疗功能性消化不良 30 例 [J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(2): 48-50.
- [20] 王学武, 杨爱萍. 香砂六君子汤加减方对功能性消化不良的影响及作用机制研究 [J]. 河北中医, 2016, 38(6): 830-833, 848.
- [21] 郭信, 陈艳艳. 香砂六君子汤加减对功能性消化不良患者胃动力及胃肠激素的影响 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(30): 4-7.
- [22] 翁霞霞. 香砂六君子汤对脾虚气滞型餐后不适综合征患者血浆 AG、MTL 的影响及疗效观察 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [23] 周云娣. 香砂六君子汤对功能性消化不良(脾胃气虚证)患者胃黏膜肥大细胞数量的影响 [J]. 福州: 福建中医药大学, 2012.
- [24] 冯溢君. 脾虚气滞型功能性消化不良应用香砂六君子汤加味效果临床观察 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(35): 40-43.
- [25] 王联庆, 王金娥, 王鸿根, 等. 健脾行气法治疗功能性消化不良 30 例 [J]. 山东中医杂志, 2008, 27(5): 303-304.
- [26] 杨振斌, 方晓华, 殷鸿, 等. 健脾理气法治疗脾虚气滞型功能性消化不良 30 例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(9): 1136-1137.
- [27] 张静, 许保海. 加味香砂六君子汤治疗功能性消化不良(脾虚气滞证) 54 例 [J]. 环球中医药, 2017, 10(6): 729-731.
- [28] 朱湘茜. 加减香砂六君子汤治疗功能性消化不良餐后不适综合征(脾虚气滞证)的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [29] 马军, 付艳玲. 观察香砂六君子汤加味治疗功能性消化不良的临床疗效 [J]. 智慧健康, 2018, 4(7): 103-104.
- [30] 刘亚军, 沈洪, 崔月萍, 等. 辨证治疗功能性消化不良 50 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2015, 47(10): 41-43.
- [31] 杨思兵. 香砂六君子汤加减治疗脾胃虚弱型功能性消化不良临床效果分析 [J]. 家庭医药, 2019(7): 92.
- [32] 王春媚. 脾胃虚弱型功能性消化不良应用香砂六君子汤治疗的临床效果评价 [J]. 特别健康, 2020(9): 95.
- [33] 鲁建新. 脾胃虚弱型功能性消化不良应用香砂六君子汤治疗的临床观察 [J]. 养生保健指南, 2021(22): 57.
- [34] 严守莲. 脾胃虚弱型功能性消化不良采用香砂六君子汤治疗的观察 [J]. 家庭保健, 2020(35): 59.

(编辑: 谭雯 收稿日期: 2023-04-27)

咽喉者,乃气息之路也。或被伤,或自刎,其症迅速,急则可救,迟则血脱额冷,气绝不治,膏长四、五寸,阔二、三寸,横贴连及好肉处,不使封药脱落;外用布条缠颈,高枕仰卧,使项屈不伸,刀口易合。宜处密室避风,使呼吸舒徐,用人参、川米、生姜煎汤,时时饮之,补接元气。

——清·钱秀昌《伤科补要·咽喉伤》