世界华人消化杂志 2013年9月18日; 21(26): 2708-2716
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎疗效的系统评价

赵振飞, 高鸿亮, 姚 萍

■背景资料
胆汁反流性胃炎是消化系常见病、多发病, 近年来其检出率呈逐年上升趋势, 且由于其病因较多、影响因素复杂, 增加了治疗难度, 流行病学调查发现其与胃癌呈正相关, 故引起越来越多的重视, 现传统治疗方案效果不佳且无统一标准, 病情易反复, 因此探索有效的治疗胆汁反流性胃炎的方案具有重要临床意义.

赵振飞, 高鸿亮, 姚萍, 新疆医科大学第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054
赵振飞, 硕士, 主要从事胆汁反流性胃炎临床治疗方面的研究.
作者贡献分布: 此课题由姚萍设计; 研究过程由姚萍、赵振飞及高鸿亮操作完成; 数据分析由赵振飞与高鸿亮完成; 论文写作与修改由赵振飞、高鸿亮及姚萍完成.
通讯作者: 姚萍, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化内科.
pingyaozh@sina.com
电话: 0991-4362608
收稿日期: 2013-06-13 修回日期: 2013-08-04
接受日期: 2013-08-13 在线出版日期: 2013-09-18

Ursodeoxycholic acid for treatment of bile reflux gastritis: A systematic review

Zhen-Fei Zhao, Hong-Liang Gao, Ping Yao

Zhen-Fei Zhao, Hong-Liang Gao, Ping Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Ping Yao, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. pingyaozh@sina.com
Received: 2013-06-13 Revised: 2013-08-04
Accepted: 2013-08-13 Published online: 2013-09-18

Abstract
AIM: To systematically evaluate the efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of bile reflux gastritis.

METHODS: We searched PubMed, Cochrane Library, Chinese Academic Journal (CJFD), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese Journal Full-Text Database (CNKI), Wanfang database, and VIP database (until December 2012) to collect randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the efficacy of UDCA in the treatment of bile reflux gastritis. Other relevant journals were also searched manually. Literature screening, quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers according to inclusion and exclusion criteria. Meta-analyses were conducted using RevMan 5.0.

RESULTS: A total of 17 RCTs involving 1365 patients were identified. According to the results of meta-analyses, trial groups was better than control groups in terms of overall efficacy (OR = 4.16, 95% CI: 2.68-6.46, P < 0.00001), rate of clinical symptom remission (OR = 4.99, 95% CI: 2.71-9.16, P < 0.00001) and cure rate (OR = 1.92, 95% CI: 1.24-2.99, P = 0.004). In terms of improvement of mucosal inflammation revealed by gastroscopy, the UDCA + PPI + prokinetic drug group was better than the control group (OR = 4.45, 95% CI: 2.04-9.69, P = 0.0002), but the groups of UDCA + prokinetic drug + mucosal protective drug (P = 0.13) and UDCA + prokinetic drug (OR = 2.34, 95% CI: 0.78-6.98, P = 0.13) showed no significant difference compared to the control group. Six RCTs reported adverse effects and the UDCA group did not report adverse events.

CONCLUSION: Our results show that UDCA is much more effective in the treatment of bile reflux gastritis than control drugs. However, there is a moderate risk of bias due to methodological quality problems in all 17 included RCTs. More strictly-designed, large-scale, high-quality, multi-centered RCTs are needed to confirm this result.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Bile reflux gastritis; Ursodeoxycholic acid; Randomized controlled trials; Meta-analysis

Zhao ZF, Gao HL, Yao P. Ursodeoxycholic acid for treatment of bile reflux gastritis: A systematic review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(26): 2708-2716
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2708.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i26.2708

摘要
目的: 系统评价熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗胆汁反流性胃炎的疗效.

方法: 计算机检索Pubmed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(Chinese Journal Full-Text Database, CJFD)、中国生物医学

■同行评议者
彭宗根, 研究员, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室

文献数据库(Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、中国知网全文期刊数据库(China National Knowledge Internet, CNKI)、万方数据库、维普数据库(截止2012-12), 并手工检索所有纳入文献的参考文献, 收集熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 由2位评价者按照纳入和排除标准筛选文献、提取资料并行方法学质量评价, 然后采用RevMan5.0软件对数据进行Meta分析.

结果: 共纳入17篇RCT, 共1365例患者, Meta分析结果: UDCA组在综合疗效(OR = 4.16, 95%CI: 2.68-6.46, P<0.00001)、临床症状缓解率(OR = 4.99, 95%CI: 2.71-9.16, P<0.00001)以及治愈率(OR = 1.92, 95%CI: 1.24-2.99, P = 0.004)、临床症状积分改变方面均优于对照组, 两组差异均有统计学意义. 在胃镜下黏膜组织炎症改善情况方面, UDCA+质子泵抑制剂+促胃动力药物组优于对照组, 两组差异有统计学意义(OR = 4.45, 95%CI: 2.04-9.69, P = 0.0002), 但UDCA+促胃动力药物+胃黏膜保护剂组(P = 0.13)与UDCA+促胃动力药物组(OR = 2.34, 95%CI: 0.78-6.98, P = 0.13)尚不足以证明UDCA组疗效优于对照组, 差异无统计学意义. 6篇RCT提及了不良反应, UDCA组未报道不良反应事件.

结论: 现有证据表明, UDCA在治疗胆汁反流性胃炎上有一定疗效, 但由于本文纳入的研究在方法质量学方面还存在不足之处, 可能影响到结果的真实性, 所以需要更多设计严谨、大样本、多中心的随机对照临床试验来进一步证实其疗效.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆汁反流性胃炎; 熊去氧胆酸; 随机对照; Meta分析

核心提示: 近年来越来越多的文献报道使用熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗胆汁反流性胃炎取得较好疗效, 但多为小样本、单中心的研究, 缺乏多中心随机对照试验及循证医学客观证据对其提供有力证明, 本文通过循证方法对纳入随机对照试验(randomized controlled trial)进行系统合并分析, 客观地去评价UDCA治疗胆汁反流性胃炎的疗效, 以期为其临床应用提供客观依据.

赵振飞, 高鸿亮, 姚萍. 熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎疗效的系统评价. 世界华人消化杂志 2013; 21(26): 2708-2716

URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2708.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i26.2708

0 引言

胆汁反流性胃炎为消化系统常见病之一, 约占胃炎的12.3%[1], 其发病机制较复杂, 目前尚不明确, 考虑主要为肠液反流引起多因素协同的作用下导致严重的临床表现及胃黏膜的损伤, Dewar等[2]观察胃内胆汁酸浓度在胃溃疡患者显著增加, 提示其为引起胃溃疡发生重要因素. 某些动物试验研究显示, 胆汁反流还有明显的致癌作用, 其机制尚不明确, 考虑与患者胃内革兰氏阴性需氧菌的过生长有关. Armstrong等[3]、Sullivan等[4]研究认为单纯胆汁酸并不引起胃黏膜损害, 需要在胃液参与下才引起胃黏膜炎性损伤, 现临床上治疗主要采用促胃动力及胃黏膜保护剂等治疗, 且存在治疗不彻底、易复发等特点, 仍不是理想的治疗方案. 近年来, 有动物研究[5]表明UDCA可以改变胆汁中胆汁酸的成分, 预防实验性胆汁反流性胃炎的发生. 该药是一种可在肝脏中合成的内源性胆汁酸, 可以相对减少亲脂性、去污剂样毒性胆汁酸的生成, 减少胆酸对胃黏膜屏障的破坏, 有效改善患者临床症状及胃镜下黏膜炎性变, 但多数研究为小样本随机对照试验, 结论有待于进一步证实, 本研究的目的是为了系统评价熊去氧胆酸对胆汁反流性胃炎的疗效, 从而为其临床治疗提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索Pubmed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(Chinese Journal Full-Text Database, CJFD)、中国生物医学文献数据库(Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、中国知网全文期刊数据库(China National Knowledge Internet, CNKI)、万方数据库、维普数据库(所有检索均截止2012-12), 用Google Scholar、Medical Martix等搜索引擎查找相关文献, 追查已纳入文献的参考文献, 若文章数据报道不详或相关资料缺乏, 通过邮件与作者进行联系. 中文检索词: 熊去氧胆酸、胆汁反流性胃炎、碱性反流性胃炎、优思弗、随机对照试验、随机、对照. 英文检索词: ursodeoxycholic acid、bile reflux gastritis、alkaline reflux gastritis、random、control、RCT. 设计类型: 熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎的随机对照试验,

■研发前沿
熊去氧胆酸是一种二羟基胆酸, 在人类总胆汁中占3%, 服用后胆汁中有大量的熊去氧胆酸排出, 使脱氧胆酸和石胆酸的浓度相对减少, 通过改变胆汁内不同胆酸的比例, 相对地减少亲脂性、去污剂样的毒性胆汁酸的生成, 以减少对胃黏膜屏障的破坏, 具有疗效高、针对性强、不良反应少等特点, 或许可以为治疗胆汁反流性胃炎提供一个更好的选择.

■应用要点
通过本研究我们得知, 熊去氧胆酸在改善胆汁反流性胃炎症状有一定疗效, 且不良反应少, 这为胆汁反流性胃炎的治疗拓展了新的方向, 从而也可以更好地去指导临床实践, 造福患者.

无论是否采用分配隐藏或盲法. 研究对象: 胆汁反流性胃炎患者, 试验所纳入的患者年龄、性别、病例来源不限. 诊断标准符合卫生部制定的胆汁反流性胃炎诊断标准[6], 或符合以下2个或2个以上标准时诊断成立: (1)上腹和/或胸骨后持续性灼烧痛, 餐后加剧, 腹胀, 嗳气、口苦、呕吐胆汁样黄水; (2)内镜下见胃内胆汁存在, 有胆汁斑, 幽门口胆汁反流; (3)内镜病理学显示: 黏膜糜烂、出血、间质水肿、血管扩张, 程度不一(一般取胃窦小弯侧黏膜); (4)胃液pH≥3.0(通过胃镜活检孔插管抽取胃液10 mL, 采用精密pH试纸检测, 排除剧烈呕吐时胃液). 排除标准: (1)仅为描述性研究, 未设立对照组; (2)重复发表及未获得全文的文献; (3)UDCA联合其他药物与安慰剂的随机对照试验, UDCA联合其他药物与UDCA的随机对照试验; (4)动物实验及非原始文献; (5)样本含量小(n<10).

1.2 方法

1.2.1 干预措施: 治疗组给予UDCA联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)或促胃动力药或胃黏膜保护剂(UDCA与以上3类药物联合方式不限、剂量、用药方式、给药次数以及疗程不限), 对照组干预措施为不包括UDCA的其他药物组合.

1.2.2 结局指标: 主要指标: 综合疗效、临床症状缓解率、胃镜下黏膜组织炎症改善情况、治愈率. 其他: 临床症状积分变化、幽门螺杆菌感染检测率、不良反应. 总有效率 = (治愈人数+显效人数+有效人数)/总人数, 未提及治愈率的文献, 其总有效率 = (显效人数+有效人数)/总人数. 其中综合疗效须将临床疗效与胃镜征象结合起来作为疗效判定, 治愈率以胃镜征象为准, 临床疗效用有效率表示或用其他方式表示者尽量还原成本研究所需要的格式加入本统计.

1.2.3 资料提取: 由2位评价员对纳入文献进行资料提取, 首先各自独立阅读文献题目及摘要, 若是随机对照试验并出现随机字样的文献则阅读全文, 提取内容包括第一作者、发表年份、干预措施、疗程以及临床疗效等, 评价员对最后结果进行交叉核对, 如产生分歧, 通过讨论或由第3位评价员解决.

1.2.4 纳入研究质量评价: 文献质量评价参考Cochrane系统评价员手册4.2.6版推荐的偏倚风险的评价工具对RCT的质量进行评价.

统计学处理 使用Revman5.0版软件进行数据统计分析, 以OR及其95%CI为效应量, 首先对纳入研究行异质性检验, 当P>0.1、I^2<50%时, 考虑研究结果有同质性, 用固定效应模型分析, 若P<0.1、I^2>50%, 则需分析异质性原因, 按照设计方案、药物剂量、用药时间等因素的不同行亚组分析查找异质性原因. 若研究间有统计学异质性而无临床异质性, 采用随机效应模型分析以控制混杂因素, 降低异质性程度. 若研究结果间异质性过大或异质性来源不明时行描述性分析. 当纳入研究的方法学质量不一而导致明显统计学异质性时, 可剔除低质量研究行敏感性分析. 通过漏斗图了解所纳入的研究是否存在发表偏倚. 如计数资料则采用OR及其95%CI作为效应量, 计量资料采用加权均数差及其95%CI作为效应量.

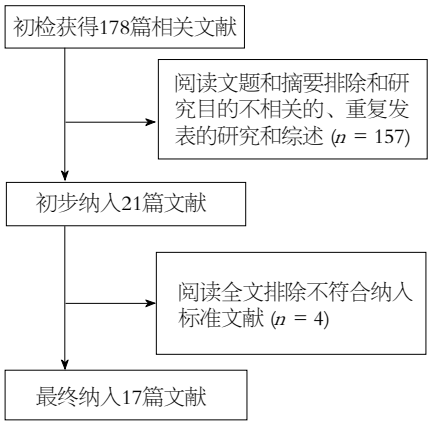

图 1 文献纳入.

2 结果

2.1 文献检索 最终纳入17项研究[7-23], 包括1365例患者(图1), 纳入研究的一般情况如表1所示.

2.2 纳入研究的质量评价 本研究所纳入的17篇RCT中, 2篇[10,13]应用了随机数字表分配方法, 1篇[17]按入院顺序随机分配, 其余研究虽标明“随机”, 但并未交代具体随机方法, 所有研究均未报道盲法以及描述分配隐藏及失访情况, 未行ITT分析, 4篇[9-11,23]无分组后患者的基线情况报道, 所有文献评分均为C级别(表2).

2.3 统计分析结果

2.3.1 综合疗效: 纳入的17项RCT研究中, 8项RCT[7,8,10,13,14,18,19,23]报道了综合疗效(均以临床疗效与镜下疗效结合作为疗效评价标准), 各研究间存在一定临床异质性, 分别以干预措施不同做亚组分析, Meta分析结果如下(图2): (1)UDCA+PPI+促胃动力药 *vs* PPI+促胃动力药组: 纳入3项RCT[13,14,18], 各研究间无统计学异

表 1 大鼠胰腺组织光镜下病理学评分(mean ± SD)

纳入研究	病例数 试验组/对照组	年龄(岁) 试验组/对照组	干预措施 试验组/对照组	干预措施 剂量(mg)及用药方法	疗程(wk)	结局指标
王占军[7]	90/59	40.9/41.3	UDCA+莫沙必利/莫沙必利	250 mg, qd, po	4	1
常兴亚[8]	31/31	34.5	UDCA+莫沙必利/莫沙必利	250 mg, qd, po	8	1
杨营军等[9]	56/56	–	UDCA+莫沙必利/莫沙必利	250 mg, qd, po	8	2、3、5
许晓瑛[10]	40/40	40.5 ± 3.6/40.3 ± 3.5	UDCA+莫沙必利/铝碳酸镁+莫沙必利	250 mg, qd, po	6	1
彭伟等[11]	52/52	–	UDCA+多潘立酮/多潘立酮	250 mg, qd, po	8	2、3、5
杨兵等[12]	15/15	21–53	UDCA+多潘立酮/多潘立酮	250 mg, qd, po	4	2、3
卢华君等[13]	37/29	6–15	UDCA+奥美拉唑+多潘立酮/奥美拉唑+多潘立酮	10–15 mg/(kg · d), po	4	1
朱锦生等[14]	44/40	37.2 ± 11.7/36.9 ± 12.3	UDCA+奥美拉唑+多潘立酮/奥美拉唑+多潘立酮	250 mg, qd, po	4	1
陈淮军[15]	36/34	25–68	UDCA+奥美拉唑+莫沙必利/奥美拉唑+莫沙必利	250 mg, qd, po	4	2、3
刘晓建[16]	48/48	37.2 ± 11.7/38.1 ± 10.2	UDCA+奥美拉唑+莫沙必利 / 奥美拉唑+莫沙必利	100 mg, tid, po	4	2、3
李华铭等[17]	33/33	32.81 ± 11.10/32.02 ± 11.14	UDCA+埃索美拉唑+莫沙必利/埃索美拉唑+莫沙必利	250 mg, qd, po	4	2、3、4
谢晶[18]	54/50	41.8 ± 12.4/42.5 ± 12.9	UDCA+奥美拉唑+替普瑞酮+伊托必利/奥美拉唑+替普瑞酮+伊托必利	250 mg, qd, po	4	1、3、4
韩元才[19]	108/110	14–75	UDCA+莫沙必利+铝碳酸镁/莫沙必利+铝碳酸镁	250 mg, qd, po	4	1、4
周磊等[20]	22/24	38.2/40.3	UDCA+莫沙必利+铝碳酸镁/莫沙必利+铝碳酸镁	250 mg, qd, po	4	2、5
张春燕[21]	39/39	40.28 ± 11.59/41.36 ± 12.64	UDCA+莫沙必利+铝碳酸镁/莫沙必利+铝碳酸镁	250 mg, qd, po	4	2、4
张丽等[22]	47/47	–	UDCA+莫沙必利+铝碳酸镁/莫沙必利+铝碳酸镁	250 mg, qd, po	4	2、3
杨林松等[23]	28/27	36–75	UDCA+莫沙必利+铝碳酸镁/莫沙必利+铝碳酸镁	250 mg, qd, po	4	1、4、5

1: 综合疗效; 2: 临床症状总体疗效; 3: 胃镜下黏膜组织炎症改善情况; 4:治愈率; 5: 其他.

■同行评价
本文统计方法合理, 对临床治疗胆汁反流性胃炎有一定的指导作用.

质性(I^2 = 0%, P = 0.99), 采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两组在综合疗效上的差异有统计学意义(OR = 4.01, 95%CI: 1.92-8.35, P = 0.0002), UDCA组综合疗效优于对照组; (2)UDCA+促胃动力药 *vs* 促胃动力药组: 纳入3项RCT[7,8,10], 各研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.80), 采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两组在综合疗效上的差异有统计学意义(OR = 4.43, 95%CI: 1.97-9.97, P = 0.0003), UDCA组综合疗效优于对照组; (3)UDCA+促胃动力药+胃黏膜保护剂 *vs* 促胃动力药+胃黏膜保护剂组: 纳入2项RCT[19,23], 各研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.84), 采用固定效应模型进行Meta分析, Meta分析结果显示两组在综合疗效上的差异有统计学意义(OR = 4.11, 95%CI: 1.95-8.68, P = 0.0002), UDCA组综合疗效优于对照组.

2.3.2 临床症状缓解率: 9个RCT研究[9,11,12,15-17,20-22]报道了临床症状缓解率, 亚组分析结果(图3): (1)UDCA+PPI+促胃动力药 *vs* PPI+促胃动力药组: 纳入3项RCT[15-17], 各研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.55), 采用固定效应模型合并效应量, 结果显示两组差异有统计学意义(OR = 4.75, 95%CI: 1.72-13.15, P = 0.003), UDCA组疗效优于对照组; (2)UDCA+促胃动力药 *vs* 促胃动力药组: 纳入3项RCT[9,11,12], 各研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.99), 采用固定效应模型行Meta分析, 结果显示两组差异有统计学意义(OR = 3.52, 95%CI: 1.18-10.45, P = 0.02), UDCA组疗效优于对照组; (3)UDCA+促胃动力药+胃黏膜保护剂 *vs* 促胃动力药+胃黏膜保护剂组: 纳入3项RCT[20-22], 各研究间无统计学异质性(I^2 = 4%,

表 2 纳入研究的方法质量学评价

纳入研究	基线相似	随机分配	盲法应用	隐藏分组	失访报道	ITT分析	质量等级
王占军[7]2011	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
常兴亚[8]2010	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
杨营军等[9]2010	否	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
许晓瑛[10]2011	否	是	不清楚	不清楚	无	无	C
彭伟等[11]2009	否	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
杨兵等[12]2005	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
卢华君等[13]2011	是	是	不清楚	不清楚	无	无	C
朱锦生等[14]2009	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
陈淮军[15]2011	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
刘晓建[16]2011	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
李华铭等[17]2010	是	是	不清楚	不清楚	无	无	C
谢晶[18]2011	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
韩元才[19]2012	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
周磊等[20]2011	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
张春燕[21]2012	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
张丽等[22]2012	是	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C
杨林松等[23]2009	否	未描述	不清楚	不清楚	无	无	C

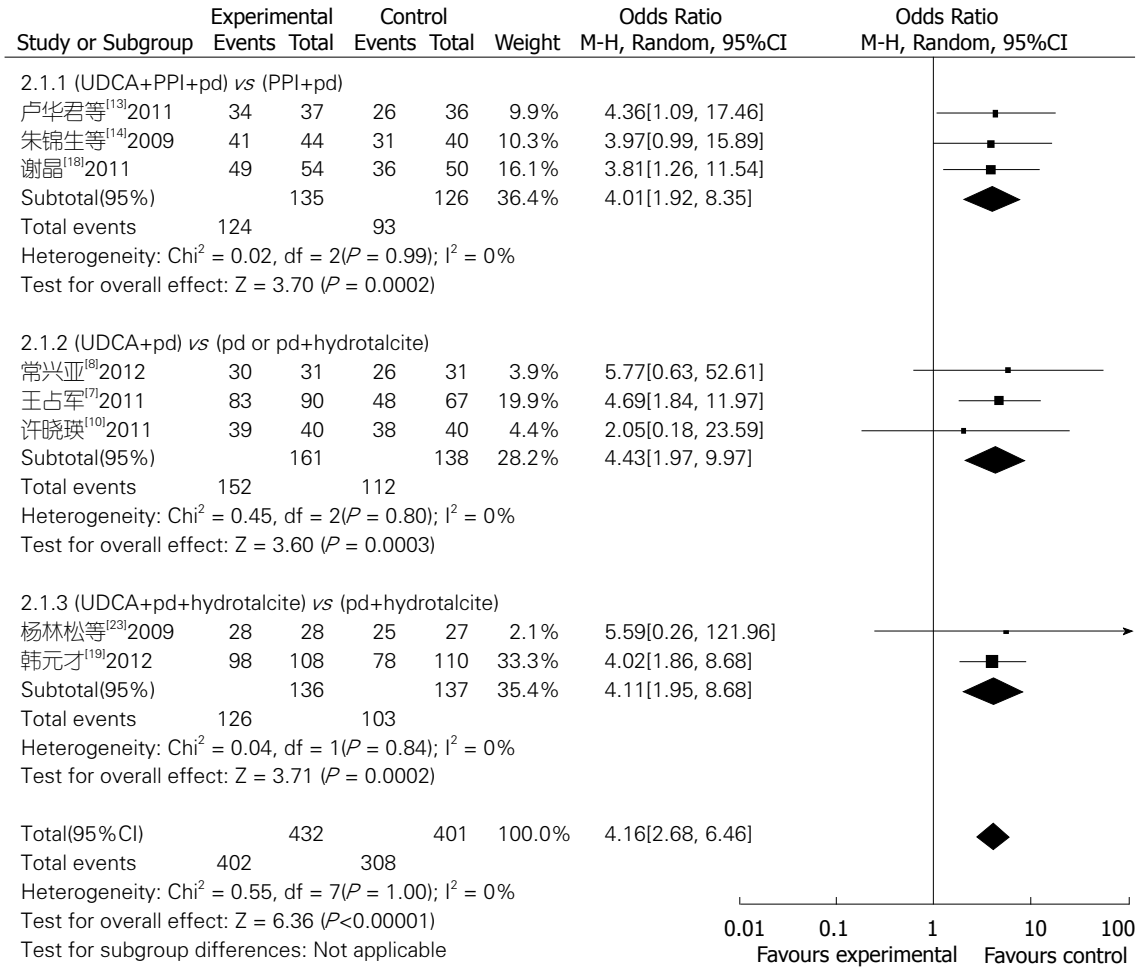

图 2 综合疗效比较的Meta分析. UDCA: 熊去氧胆酸; PPI: 质子泵抑制剂.

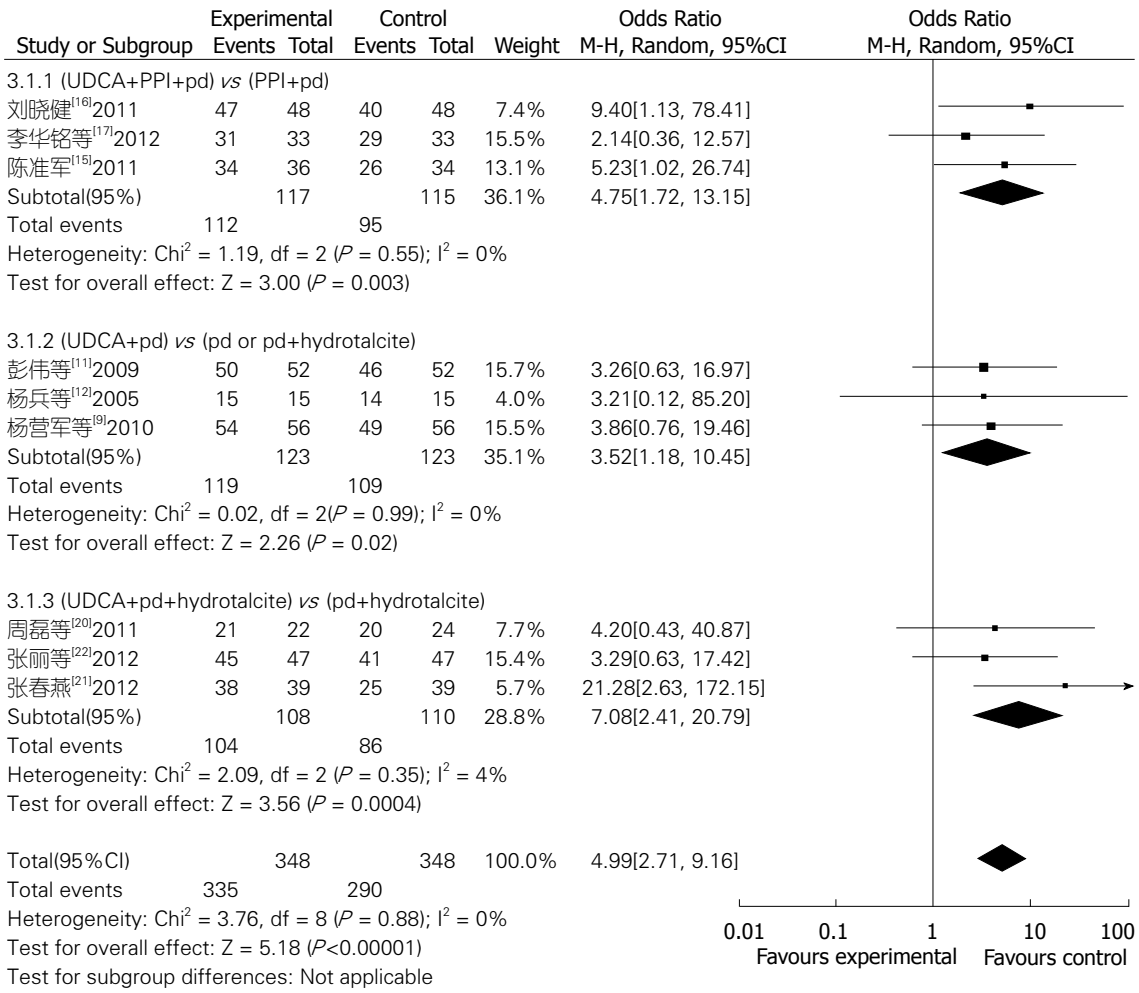

图 3 临床症状缓解率比较的Meta分析. UDCA: 熊去氧胆酸; PPI: 质子泵抑制剂.

P = 0.35), 采用固定效应模型行Meta分析, 结果显示两组差异有统计学意义[OR = 7.08, 95%CI: 2.41-20.7, P = 0.0004], UDCA组疗效优于对照组.

2.3.3 胃镜下黏膜组织炎症改善情况: 共有7项RCT[9,11,15-18,22]报道了胃镜下黏膜组织的炎症改善情况, 亚组分析结果(图4): (1)UDCA+PPI+促胃动力药 *vs* PPI+促胃动力药组: 纳入4篇RCT[15-18], 各研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.98), 采用固定效应模型行Meta分析, 结果显示两组差异有统计学意义(OR = 4.45, 95%CI: 2.04-9.69, P = 0.0002), UDCA组胃镜下黏膜组织炎症改善情况优于对照组; (2)UDCA+促胃动力药 *vs* 促胃动力药组: 纳入2篇RCT[9,11], 各研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.84), 采用固定效应模型行Meta分析, 结果显示两组差异无统计学意义(OR = 2.34, 95%CI: 0.78-6.98, P = 0.13), 尚不足以证明UDCA组疗效优于对照组; (3)UDCA+促胃动力药+胃黏膜保护剂 *vs* 促胃动力药+胃黏膜保护剂组纳入1篇RCT[22], 结果显示两组差异无统计学意义(P = 0.13), 尚不足以证明UDCA组疗效优于对照组.

2.3.4 治愈率: 共有4篇[17,19,21,23]文献提及治愈率, 其中1篇[21]中痊愈指标是以临床症状消失、无阳性体征为疗效评价标准, 故不纳入分析, 其余3篇[17,19,23]单独以胃镜征象或其结合临床表现为评价标准, 异质性检验结果显示各研究结果之间无异质性(P = 0.41, I^2 = 0%), 故采用固定效应模式进行合并分析, 结果显示合并效应量(OR = 1.92, 95%CI: 1.24-2.99, P = 0.004)差异有统计学意义, 提示UDCA组治愈率优于对照组(图5).

2.3.5 其他结局指标: (1) UDCA组与对照组在药物干预前后腹胀、腹痛、恶心、口苦、烧心、呕吐症状的积分变化, 纳入的17篇文献中, 有2篇[12,23]提及以上两项或多项积分指标变化(根据症状严重程度记分, 症状严重程度评分标准: 轻度: 患者需经提醒方能记起有症状, 记1分; 中度: 有症状主诉但不影响生活, 记2分; 重度: 有

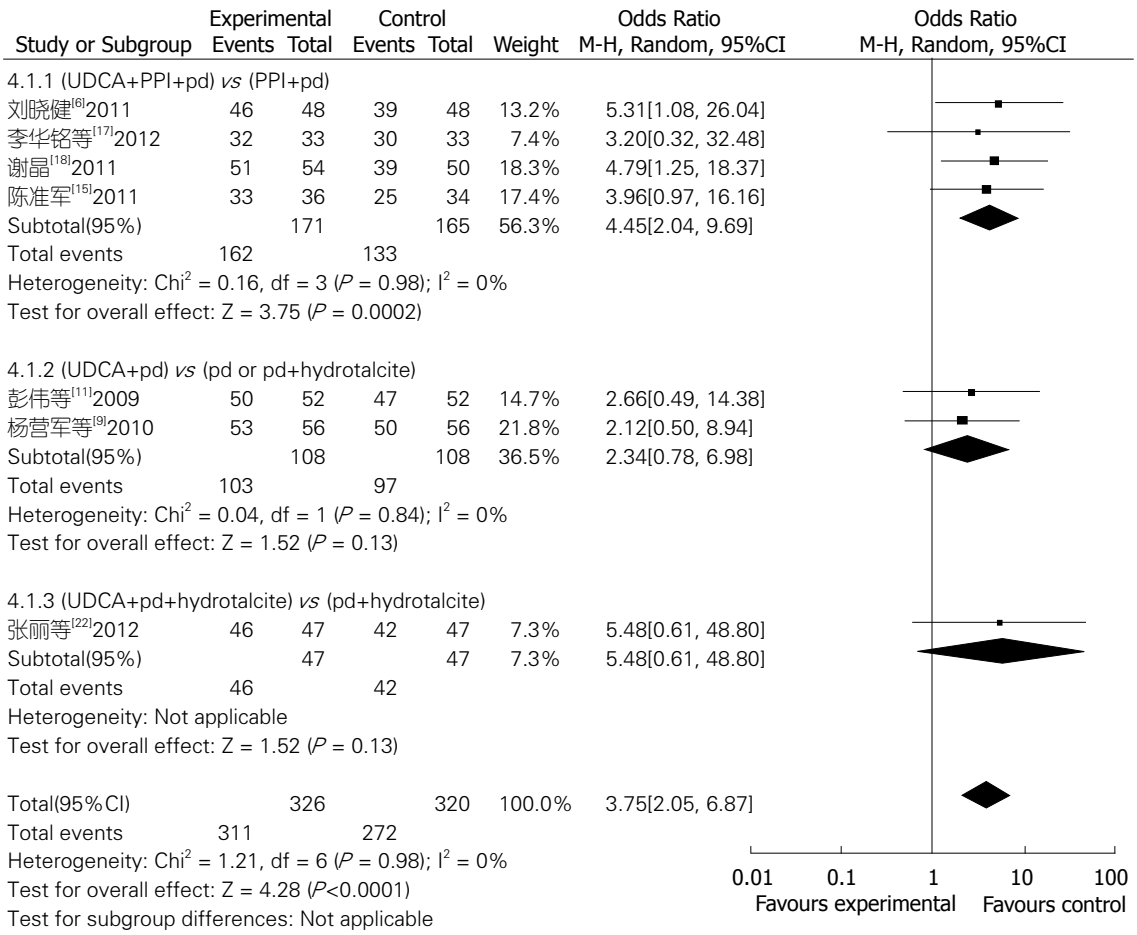

图 4 胃镜下黏膜组织炎症改善情况比较的Meta分析. UDCA: 熊去氧胆酸; PPI: 质子泵抑制剂.

症状主诉且影响日常生活, 记3分. 均于4 wk后观察症状积分变化, 以mean±SD计算. 杨林松一文中提及了腹胀、腹痛、烧心、呕吐症状指标变化, UDCA组与对照组在治疗前后腹胀积分依次(2.3±0.7/0.9±0.7, 2.4±0.6/1.8±0.9), 腹痛(2.0±1.0/0.3±0.3, 1.9±1.2/0.6±0.2)、烧心(1.6±0.6/0.2±0.2, 1.3±0.5/0.6±0.4)、呕吐(1.3±0.8/0.2±0.1, 1.4±0.7/0.8±0.2), UDCA组症状积分下降值高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 杨兵一文提及腹痛、腹胀、恶心、呕吐指标变化, UDCA组与对照组在治疗前后积分依次为: 腹胀(2.5±1.3/0.6±0.3, 2.5±1.1/0.8±0.5)、腹痛(2.2±1.2/0.9±0.5, 1.9±1.2/1.0±0.7)、恶心(1.9±1.0/0.6±0.4, 1.8±1.1/0.6±0.3)、呕吐(0.1±0.6/0.2±0.1, 1.1±0.8/0.4±0.1), 两组治疗后差异有统计学意义(P<0.05); (2)*H. pylori*感染检测: 2篇文献[9,11]对UDCA组患者进行了^{14}C呼气实验, 彭伟一文中提及UDCA+多潘立酮联合组治疗前*H. pylori*(+)者28例, *H. pylori*(-)者24例, 治疗结束后在*H. pylori*(+)患者中, 23例显效, 有效4例, 无效1例, 总有效率96.42%, *H. pylori*(-)患者中, 22例显效, 有效1例, 无效1例, 总有效率95.83%, 两组患者治疗总有效率无显著差异. 杨营军的研究中提及UDCA+莫沙必利联合组*H. pylori*(+)、*H. pylori*(-)患者分别为30例、26例, 治疗结束后*H. pylori*(+)患者中, 24例显效, 4例有效, 2例无效, 总有效率93%. *H. pylori*(-)患者中23例显效, 1例有效, 2例无效, 总有效率92%, 两组比较(P<0.05), 无显著差异; (3)不良反应发生情况: 6篇[10,13,14,17,19,20]提及了是否发生药物不良反应, 其中5篇[13,14,17,19,20]报告两组均未出现不良反应, 1篇[10]报道了对照组3例患者出现稀便, 未做特殊处理自行缓解, 其余11篇均未提及不良反应.

2.3.6 发表偏倚分析: 最常见的识别发表偏倚的方法就是漏斗图法, 当出现漏斗图不对称时, 则可能提示存在发表偏倚, 现将9项研究的综合疗效亚组行偏倚分析, 结果显示不对称, 提示存在发表偏倚(图6).

3 讨论

3.1 疗效以及安全性 本系统评价共纳入17项研

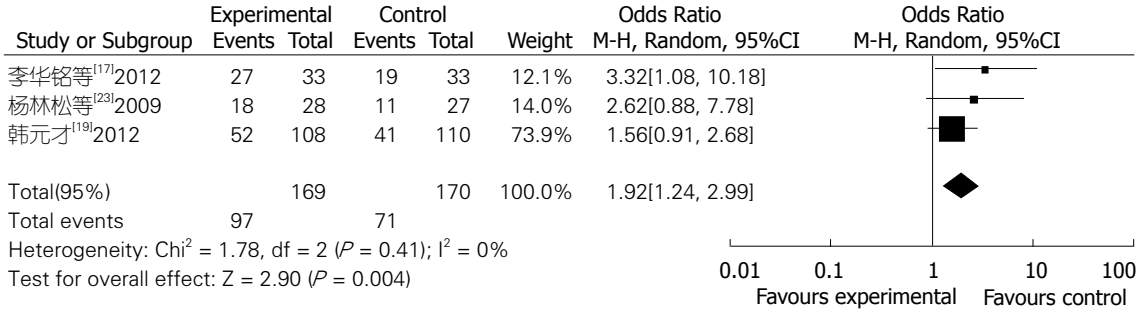

图 5 治愈率比较的Meta分析.

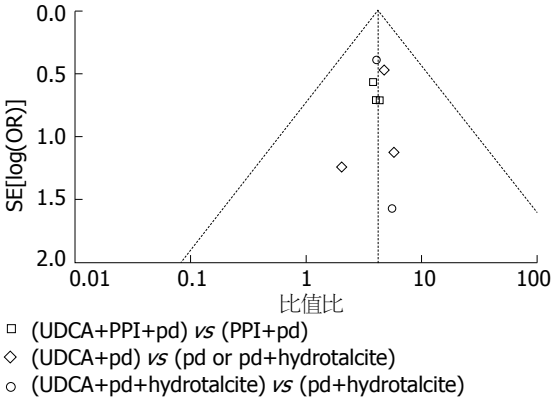

图 6 综合疗效亚组分析的漏斗图. UDCA: 熊去氧胆酸; PPI: 质子泵抑制剂.

究[7-23], 其中8项RCT[7,8,10,13,14,18,19,23]报道了综合疗效, 9项RCT研究[9,11,12,15-17,20-22]报道了临床症状总体疗效, 7项RCT[9,11,15-18,22]报道了胃镜下黏膜组织的炎症改善情况, 根据干预措施不同行亚组分析, Meta分析结果表明: (1)综合疗效与临床症状缓解率方面: 各UDCA组优于对照组; (2)胃镜下黏膜组织炎症改善情况方面: 亚组内除"UDCA+PPI+促胃动力药 *vs* PPI+促胃动力药"组差异有统计学意义、提示UDCA组优于对照组外, 另两组干预措施差异无统计学意义, 表明证据尚不足以证明UDCA组疗效优于对照组, 其统计学无差异原因考虑: 可能由于纳入研究方法质量评价较低、且有一定临床异质性, 另不排除亚组内纳入研究少、样本量减少导致的检验效能下降, 可信区间变大, 出现假阳性或假阴性可能, 亚组分析不可避免的会带来一定的实验偏差, 遂需要更加严谨的RCT以反复证实其疗效; (3)治愈率方面, UDCA组优于对照组; (4)临床症状积分方面, 有2篇[12,23]提及以上两项或多项积分指标变化, 均提示UDCA组优于对照组; (5)*H. pylori*感染检测: 2篇文献[9,11]对UDCA组患者进行了^{14}C呼气实验, 结果表明UDCA组的*H. pylori*(+)、*H. pylori*(-)患者在治疗结束后, 其总有效率无显著差异, 表明*H. pylori*的存在对其临床疗效可能无干扰作用, 目前对于*H. pylori*与胆汁反流性胃炎的关系尚有争议, 应进一步行大规模的临床多中心研究, 建立动物模型平台进行单因素的逐一研究等明确两者有无关联; (6)不良反应: 仅有6篇[10,13,14,17,19,20]提及了是否发生药物不良反应, UDCA组未报道不良反应事件.

3.2 本系统评价的局限性以及对未来研究的启示 (1)纳入研究的方法质量学较低, 仅2篇文献描述了用随机数字表法分组, 1篇文献按照入院先后顺序随机分组, 其余均未提及具体的随机方法, 所有研究未描述采用分配隐藏、盲法, 存在不同程度的选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚风险, 提示今后开展RCT时应采用正确的随机方法、分配隐藏方案及盲法, 报告失访情况, 以减少上述偏倚; (2)由于纳入文献中患者年龄及病变严重程度、用药时间与剂量、疗程等方面的差异, 各研究有一定临床异质性, 且有3篇文献未提及基线情况, 这些均会影响结论的可靠性, 提示今后的临床试验应注意统一药物剂量、规范观察时间、基线问题; (3)本系统评价仅纳入了中文文献, 至今尚未搜索到符合纳入标准的英文文献及其他未发表文献, 存在语言偏倚和发表偏倚; (4)纳入的研究未进行长期随访, UDCA的远期疗效, 不得而知, 本文仅有6篇文献提及不良反应, 其余均未报道, 缺乏对药物不良反应的重视, 应对药物可能出现的不良反应进行长期跟踪报道.

总之, UDCA治疗胆汁反流性胃炎具有一定疗效, 就目前而言, 有关报道熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎的随机对照试验研究质量普遍不高, 对结论的可靠性可能有影响, 本系统评价中, 根据其药物干预措施的不同进行了亚组分析, 由于亚组内纳入的文献数量较少, 进行数据合

并难以得到更为肯定的疗效, 其结论需要谨慎对待, 因此尚需要开展更多大样本、多中心的RCT以进一步论证其疗效.

4 参考文献

1 马凯峰. 联合用药治疗胆汁反流性胃炎54例. 中国中医药现代远程教 2010: 167

2 Dewar EP, King RF, Johnston D. Bile acid and lysolecithin concentrations in the stomach of patients with gastric ulcer: before operation and after treatment by highly selective vagotomy, Billroth I partial gastrectomy and truncal vagotomy and pyloroplasty. *Br J Surg* 1983; 70: 401-405 [PMID: 6871619]

3 Armstrong D, Rytina ER, Murphy GM, Dowling RH. Gastric mucosal toxicity of duodenal juice constituents in the rat. Acute studies using ex vivo rat gastric chamber model. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 327-339 [PMID: 8313815]

4 Sullivan TR, Cordero JA, Mercer DW, Ritchie WP, Dempsey DT. Selective lipoxygenase inhibitor reduces bile acid-induced gastric mucosal injury. *J Surg Res* 1992; 53: 568-571 [PMID: 1494289]

5 徐肇敏, 章宜芬, 任雪峰. 熊去氧胆酸及普瑞博思治疗碱性反流性胃炎的实验研究. 中华消化杂志 1997; 17: 201-203

6 汪鸿志. 慢性胃炎的治疗. 第六届中国医师论坛

7 王占军. 熊去氧胆酸联合莫沙必利治疗胆汁反流性胃炎90例疗效观察. 药物与临床 2011; 24: 156-157

8 常兴亚. 熊去氧胆酸辅助治疗原发性胆汁反流性胃炎效果观察. 中国实用医刊 2012; 39: 89-90

9 杨营军, 魏艳. 莫沙必利联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁反流性胃炎168例. 中国医学创新 2010; 7: 68-69

10 许晓瑛. 优思弗与达喜治疗胆汁反流性胃炎疗效观察. 河北医科大学学报 2011; 32: 193-194

11 彭伟, 范红, 周雁, 唐晓丹, 何旭, 汤敏. 熊去氧胆酸联合多潘立酮治疗原发性胆汁反流性胃炎156例临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 732-734

12 杨兵, 谭朝晖, 陈朝霞, 胡红松, 郭文栋. 熊去氧胆酸和多潘立酮片治疗胆汁反流性胃炎的疗效观察. 临床医药实践杂志 2005; 14: 811-813

13 卢华君, 赵忠艳, 李云芳, 闫秀梅, 黄开宇, 胡伟国. 熊去氧胆酸治疗儿童胆汁反流性胃炎的疗效及安全性. 现代实用医学 2011; 23: 192-194

14 朱锦生, 史伟. 联合熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎的疗效观察. 河北医学 2009; 15: 1459-1461

15 陈淮军. 熊去氧胆酸联合抑酸促动力剂治疗胆汁反流性胃炎疗效观察. 现代消化及介入治疗 2011; 16: 266-267

16 刘晓建. 熊去氧胆酸联合治疗胆汁反流性胃炎疗效观察. 基层医学论坛 2011; 15: 1093-1094

17 李华铭, 溥志泉. 熊去氧胆酸联合埃索美拉唑治疗胆汁反流性胃炎疗效分析. 全科医学临床与教育 2012; 10: 339-341

18 谢晶. 联合熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎的疗效观察. 吉林大学第二医学院, 2011: 1-42

19 韩元才. 熊去氧胆酸治疗胆汁反流性胃炎108例临床分析. 中国当代医药 2012; 19: 71

20 周磊, 杨青峰, 张旭. 熊去氧胆酸联合治疗原发性胆汁反流性胃炎的疗效观察. 中华全科医学 2011; 9: 751-814

21 张春燕. 熊去氧胆酸联合治疗胆汁反流性胃炎疗效观察. 健康必读杂志2012; (5): 415

22 张丽, 郭强, 岳伟. 联合治疗原发性胆汁反流性胃炎的疗效分析. 医学信息 2012; 25: 178-179

23 杨林松, 徐道静. 熊去氧胆酸联合莫沙必利和铝碳酸镁治疗胆汁反流性残胃炎的疗效观察. 南京医科大学学报 2009; 11: 1611-1613

编辑 田滢 电编 闫晋利