

健脾法治疗结直肠腺瘤术后疗效和安全性 Meta 分析

赵硕琪^{1,2,3}, 惠逸帆^{1,2,3}, 李柳^{1,3}, 程海波^{1,2,3*}

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210003; 2. 南京中医药大学附属医院, 南京 210003;
3. 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 南京 210003)

[摘要] 目的:评价健脾法干预结直肠腺瘤内镜术后的疗效和安全性。方法:检索中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science 及临床试验注册中心中关于健脾法治疗结直肠腺瘤的随机对照试验,检索时间自建库至2024年2月,依据纳排标准筛选文献,运用RevMan5.3软件对文献进行Meta分析。结果:最终纳入文献29篇,涉及2935例患者,其中试验组1462例,对照组1473例。Meta分析结果显示,与对照组单纯西医常规治疗比较,试验组健脾中药疗法联合西医常规治疗在降低术后半年复发率[相对危险度(RR)=0.45,95%置信区间(95%CI)[0.37,0.53], $P<0.000\ 01$],术后1年复发率(RR=0.54,95%CI[0.47,0.63], $P<0.000\ 01$),改善临床证候(RR=1.28,95%CI[1.17,1.40], $P<0.000\ 01$),抑制炎症因子上疗效更显著,且未见严重不良反应,差异均具有统计学意义。对纳入研究所用的中药进行分析,共得到处方28首,药味99种,总用药频次369次,白术用药频次最高,依次为党参、茯苓、甘草、陈皮,同时关联分析显示健脾功效中药常和白花蛇舌草、陈皮、莪术等清热解毒药、理气药、活血药联合应用。结论:健脾法对结直肠腺瘤术后患者具有良好的临床疗效,且安全性高。但受纳入研究数量和质量限制,上述结论仍需开展更多高质量临床试验研究进行验证。

[关键词] 健脾法; 结直肠腺瘤; 复发率; 安全性; Meta分析

[中图分类号] R242;R289;R735;R730.5;R256.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)14-0130-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241793

[增强出版附件] 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240607.1658.005>

[网络出版日期] 2024-06-08 11:54:55

Efficacy and Safety of Spleen-strengthening Therapy in Treatment of Postoperative Colorectal Adenoma: A Meta-analysis

ZHAO Shuoqi^{1,2,3}, HUI Yifan^{1,2,3}, LI Liu^{1,3}, CHENG Haibo^{1,2,3*}

(1. *The First Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;*
2. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;*
3. *Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing 210023, China*)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of spleen-strengthening therapy in the treatment of postoperative colorectal adenoma. **Method:** Randomized controlled trials (RCTs) of spleen-strengthening therapy for postoperative colorectal adenoma published in the databases of China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP, SinoMed, PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, and Clinical Trials registry center from database inception to February, 2024 were retrieved and

[收稿日期] 2024-02-21

[基金项目] 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202208);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(国中医药人教函[2023]85号);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD);江苏高校“青蓝工程”资助项目(苏教师函[2023]27号);中华中医药学会团体标准项目(20211001-BZ-CACM)

[第一作者] 赵硕琪,硕士,从事中医药防治肿瘤的研究,E-mail:zhaosq1217@126.com

[通信作者] *程海波,教授,博士生导师,主要从事肿瘤的基础与临床研究,haibocheng@njucm.edu.cn

selected based on inclusion and exclusion criteria. The included RCTs were subjected to Meta-analysis using RevMan 5.3 software. **Result:** A total of 29 articles were included, involving 2 935 patients, with 1 462 in the experimental group and 1, 473 in the control group. The Meta-analysis results showed that compared with conventional Western medical treatment alone, the experimental group that combined the spleen-strengthening therapy with conventional Western treatment had a significantly lower recurrence rate at six months post-surgery [relative risk (RR)=0.45, 95% confidence interval (CI) [0.37, 0.53], $P<0.000\ 01$], and at one year post-surgery (RR=0.54, 95%CI [0.47, 0.63], $P<0.000\ 01$). Additionally, the experimental group showed significant improvement in clinical symptoms (RR=1.28, 95%CI [1.17, 1.40], $P<0.000\ 01$) and more pronounced effects in suppressing inflammatory factors, with no serious adverse reactions observed. The differences were all statistically significant. The analysis of the Chinese medicines used in the included articles revealed 28 prescriptions with 99 different drugs used 369 times in total. The most frequently used drug was *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*, followed by *Codonopsis Radix*, *Poria*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, and *Citri Reticulatae Pericarpium*. Furthermore, correlation analysis showed that spleen-strengthening drugs were often used in combination with heat-clearing and toxin-removing drugs, qi-regulating drugs, and blood-activating drugs such as *Hedyotidis Diffusae Herba*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, and *Curcumae Rhizoma*. **Conclusion:** The spleen-strengthening therapy demonstrates good clinical efficacy and high safety for patients with postoperative colorectal adenoma. However, due to the limitations in the quantity and quality of the included RCTs, more high-quality clinical trials are needed to verify these conclusions.

[Keywords] spleen-strengthening therapy; colorectal adenoma; recurrence rate; safety; Meta-analysis

结直肠腺瘤(CRA)是起源于结直肠黏膜腺上皮向肠腔内凸出的隆起性良性肿瘤,属于上皮内瘤变范畴,是结直肠最常见的息肉类型,占结直肠息肉的80%~90%^[1-2]。近些年,随着我国人民膳食结构改变及肠镜检查的普及,CRA检出率逐渐上升。有研究发现60%~80%的结直肠癌由腺瘤-癌途径进展而来,即CRA是结直肠癌(CRC)的重要癌前病变^[3],因此CRA的早期发现与治疗十分必要。目前CRA的主要治疗方式为内镜下行切除术,但存在术后并发症、再发率高、药物治疗不良反应等一系列诊疗困境^[4-5],有研究统计术后第1年复发率约37%,术后第5年复发率高达60%^[6]。中医独特的“治未病”理论在CRA的防治上有重大意义,其认为脾对CRA的发生与干预至关重要。一项临床调研发现64%的CRA患者存在不同程度的脾虚证^[7],CRA病根在于脾胃虚弱,运化不利,痰瘀积阻,手术仅铲除有形之瘤,痰湿、血瘀等邪气仍留存于内,宿邪不除,日久又凝聚成瘤,反复发作。中医辨治以健脾为基础,包含健脾化痰、健脾祛湿、健脾解毒等治法根除体内宿邪,众多临床实践表明术后配合中药健脾治疗帮助改善患者症状并可能与降低复发率相关^[8-9],为健脾法干预CRA术后的科学性和有效性提供了佐证。本研究对相关临床随机对照试验进行Meta分析,客观分析健脾法联合西医常规治疗对

比单纯西医常规治疗对CRA术后的临床疗效与安全性,为中医药治疗CRA提供循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 文献来源及检索策略 计算机检索中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science及临床试验注册中心。检索时间自建库至2024年2月。检索词采用主题语和自由语相结合的方式。中文以“CRA”“大肠息肉”“健脾”“益脾”“补脾”“运脾”“培土”等为关键词。英文以“colorectal neoplasms”“adenomatous polyps”“intestinal polyps”“colonic polyps”“jianpi”“yipi”“bupi”“yunpi”“peitu”“strengthening spleen”“tonifying spleen”等为关键词。具体检索策略,以CNKI为例:(SU%='CRA' OR SU%='大肠息肉' OR SU%='肠息肉' OR SU%='CRA')AND(SU%='健脾' OR SU%='补脾' OR SU%='运脾' OR SU%='益脾' OR SU%='培土')。

1.2 纳入标准 ①研究类型:关于健脾法治疗CRA术后临床疗效的随机对照试验;②研究对象:病理明确诊断为CRA的患者,性别、种族和国籍不限,年龄>18岁;健脾法的限定范围:研究明确提出采用“健脾”或“补脾”等为核心治法进行干预,包括但不

限于健脾化湿、健脾解毒、健脾清热等方法,或拟方化裁着重体现健脾含义;③干预措施:对照组采用西医常规治疗(内镜治疗术后肠道菌群调理、预防出血等对症治疗),试验组用以健脾法为主要疗法的中药口服治疗,治疗的具体方剂、剂量、剂型、疗程不限;④结局指标:包括术后复发率(肠镜检查明确复发)、临床证候改善率、血清炎症因子、安全性评价,纳入研究需包含至少1项结局指标。

1.3 排除标准 ①重复发表;②无法获取全文;③无主要结局指标或结局数据明显残缺、错误;④采用外敷、灌肠、坐浴、穴位注射等中医外治方式进行中药干预。⑤试验组在健脾中药口服的基础上叠加可能预防CRA复发的干预措施,包括阿司匹林、环氧合酶-2(COX-2)抑制剂、钙剂及其他中医药。

1.4 文献筛选与数据提取 将检索出的文献导入Note Express 3.7.0文献管理器中查重筛除,由2名研究者根据纳排标准独立进行文献筛选与数据提取,如有不同意见,则通过讨论或由第2名研究员定夺。数据提取主要内容:文献标题、发表时间、第一作者、样本量、研究对象的基本特征(性别、年龄)、干预措施、用药方法及疗程、结局指标及文献采用的随机方法、分配隐藏及盲法等方法学质量情况。

1.5 质量评价 参考Cochrane推荐的偏倚风险评估工具对纳入的文献进行方法学质量评价。分别对随机序列的产生方式、分配隐藏、对受试者和试验人员施盲、对结局评价者设盲、结局数据的完整性、选择性报告、其他偏倚来源的偏倚风险做出“低风险”“高风险”“不清楚”的判断。此过程分别由2名研究人员独立完成,意见不一致时商讨或由第3名研究员决定。

1.6 统计学方法 采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。二分类变量以相对危险度(RR)及95%置信区间(CI)表示,连续性变量以均数(MD)或标准均数差(SMD)及95%CI表示。若各研究间异质性小($P>0.1, I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;若各研究间异质性大($P\leq 0.1, I^2>50\%$),采用随机效应模型进行分析,并通过亚组分析寻找异质性来源,或仅进行描述性分析。对纳入文献 >10 篇的研究指标采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 数据库一共检索出260篇文献,导入Note Express 3.7.0合并检索结果剔除重复文献;经阅读摘要及题目,剔除内容明显不相关及综

述、名家经验等研究类型不符合纳入标准的文献,筛选出41篇文献;最后进行全文阅读查找,筛选采用“健脾”或“补脾”等为核心治法进行干预,中药方剂的方义重在体现健脾之意,符合纳入标准的文献,进一步剔除结局指标、研究对象不符合纳入要求、未查找到原文的文献,最终纳入有效文献29篇。筛选流程见图1。

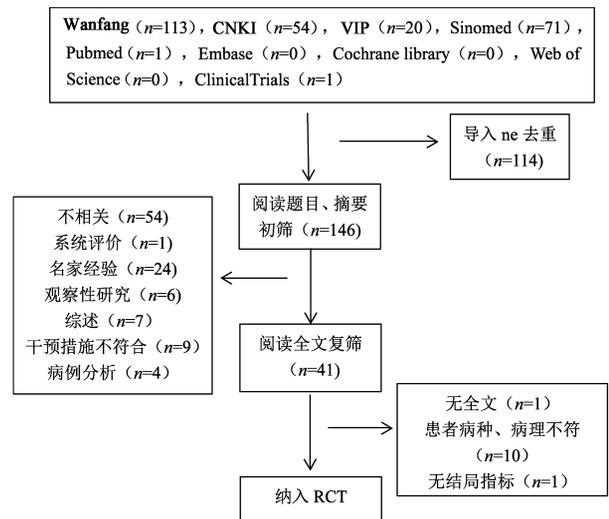


图1 筛选流程

Fig. 1 Screening process

2.2 纳入文献基本特征 29项纳入研究均在中国实施完成,包括2 935例患者,其中试验组1 462例,对照组1 473例。单个研究的样本量最少40例,最多359例,大部分研究样本量在60~100例。纳入患者年龄多在50~60岁。干预措施方面仅一项研究对照组含安慰剂对照,余皆单独使用西医常规疗法,主要包括内镜切除治疗,及术后消炎、止血、营养、调节菌群等基础治疗,试验组在此基础上联合应用健脾化湿、健脾祛瘀、健脾解毒、健脾益气等健脾中药疗法,拟方多为各专家经验方。主要结局指标为术后半年复发率、术后1年复发率及临床证候改善率。纳入研究的基本特征见增强出版附加材料。

2.3 方法学质量评价 对最终纳入的29篇文献^[10-38]使用Cochrane协作网提供的“随机对照试验(RCT)偏倚风险评估”工具进行分析。其中19项研究^[10-15, 18-19, 22-25, 29-30, 32-33, 35-36, 38]明确使用SAS软件或随机数字表生成随机数字,为“低风险”9项研究^[16-17, 20-21, 26-28, 34, 37]仅表述为“随机”,判为表述不清楚,1项研究^[31]按照住院号进行随机分组,判为“高风险”;纳入的4项研究^[13, 26, 32-33]采用不透明信封进行分配的随机隐藏方法,判为“低风险”,1项^[19]按照入组时间、1项^[35]采用交替循环,皆判为“高风险”,

其余23项均未提及所采用分配方案的隐藏方法,判为“不清楚”;所有研究均未提及双盲法,仅有1项研究^[38]对照组为安慰剂,被评为“不清楚”,其余干预措施皆为健脾中药+常规治疗对比常规治疗,推测未使用盲法,评为“高风险”;所有研究均未报告结局评价者施盲,故结局指标的评价均判为“不清楚”;1项研究^[14]脱落率为23.3%,超过20%,被判断为“高风险”,其余28项数据完整或者基线均衡,被认为是“低风险”;纳入的所有研究均未报告临床试验方案注册,选择性报告情况均判为“不清楚”。评价结果见增强出版附加材料。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 术后半年复发率比较 本次共有19项研究^[11-16, 18, 21, 23-25, 27-31, 34-36]报告了术后半年复发率,涉及患者1678例,各研究间无异质性($P=0.98, I^2=0\%$),采用固定效应模型。结果显示,术后半年复发率($RR=0.45, 95\%CI[0.37, 0.53], P<0.000\ 01$),差异具有统计学意义,说明与常规治疗组比较,常规治疗联合健脾中药疗法能明显降低CRA术后半年的复发率。按中药汤剂和其他口服剂型进行亚组分析,中药汤剂口服($RR=0.46, 95\%CI[0.37, 0.56], P<0.000\ 01$)和其他剂型口服($RR=0.42, 95\%CI[0.30, 0.57], P<0.000\ 01$)均能降低术后半年复发率,其他口服剂型相对中药汤剂降低程度更高。见增强出版附加材料。

2.4.2 术后1年复发率比较 本次共有15项研究^[11, 19-22, 25-26, 28-29, 31-33, 35, 37-38]报告了术后1年复发率,涉及患者1482名,各研究间无异质性($P=0.29, I^2=15\%$),采用固定效应模型。结果显示,术后1年复发率($RR=0.54, 95\%CI[0.47, 0.63], P<0.000\ 01$),差

异具有统计学意义,说明与常规治疗组相比,常规治疗联合健脾中药疗法能明显降低CRA术后1年的复发率。按中药汤剂和其他口服剂型进行亚组分析,中药汤剂口服($RR=0.56, 95\%CI[0.48, 0.64], P<0.000\ 01$)和其他剂型口服($RR=0.37, 95\%CI[0.18, 0.75], P=0.006$)均能降低术后1年复发率。且亚组分析后其他口服剂型组异质性降低($P=0.42, I^2=0$)。见增强出版附加材料。

2.4.3 临床证候改善率比较 有16项研究^[11-12, 14, 16-17, 19-23, 25, 30, 32, 35-37]对健脾法治疗CRA术后的临床证候疗效进行了报告,各研究间存在异质性($P=0.000\ 3, I^2=64\%$),采用随机效应模型。Meta分析结果显示,与单纯常规治疗组相比,常规治疗联合健脾中药疗法能明显改善CRA术后的临床证候($RR=1.28, 95\%CI[1.17, 1.40], P<0.000\ 01$),差异有统计学意义。根据口服中药剂型不同进一步亚组分析显示,中药汤剂口服($RR=1.27, 95\%CI[1.14, 1.40], P<0.000\ 01$)和其他剂型口服($RR=1.35, 95\%CI[1.16, 1.56], P<0.000\ 01$)均能提高临床证候改善率。其他口服剂型组异质性降低($P=0.63, I^2=0\%$),提示口服中药的剂型可能为异质性来源。见增强出版附加材料。

2.4.4 血清炎症因子水平比较 4项研究^[11-12, 30, 36]报道了健脾法治疗对CRA术后患者血清炎症因子水平的影响,具体包括白细胞介素(IL)-6、IL-17、IL-18、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、COX-2在治疗前后的变化。其中有2项研究^[12, 30]均报告了IL-18,另2项研究^[11, 36]均报告了IL-6、CRP,结果发现与单纯西医常规治疗比较,中医治疗对降低血清炎症因子有一定影响。见表1。

表1 血清炎症因子相关指标Meta分析结果

Table 1 Meta-analysis results of serum inflammatory factors related indicators

指标	纳入文献/项	异质性	统计学模型	结果
IL-18	2	$P=0.002, I^2=90\%$	随机效应	$MD=-104.97, 95\%CI[-116.33, -93.60], P<0.000\ 01$
IL-6	2	$P=0.08, I^2=68\%$	随机效应	$MD=-2.95, 95\%CI[-4.17, -1.71], P<0.000\ 01$
CRP	2	$P=0.06, I^2=71\%$	随机效应	$MD=-2.75, 95\%CI[-3.38, -2.11], P<0.000\ 01$

2.4.5 安全性评价 13项研究^[11, 13-14, 16, 18-20, 23, 33, 35-38]报道了安全性,其中10项研究^[13, 16, 18-20, 23, 33, 35, 37-38]报道试验组和对照组均未发生不良反应,3项^[11, 14, 36]明确报道了皮疹、胃肠道反应等不良事件发生情况。见表2。

2.5 发表偏倚 将术后半年复发率、术后1年复发率、临床证候改善率结局指标用漏斗图进行发表偏

表2 不良反应事件发生情况

Table 2 Occurrence of adverse events

纳入文献	试验组	对照组
李丽 ^[14]	-	腹胀兼便秘1例
许亚培 ^[11]	恶心1例,呕吐2例,皮疹2例	恶心2例,呕吐1例,皮疹3例
贾彦超 ^[36]	腹胀1例,头晕1例	腹胀2例,头晕1例

倚。分析,3项漏斗图呈不对称分布,提示可能存在发表偏倚。见图2-图4。

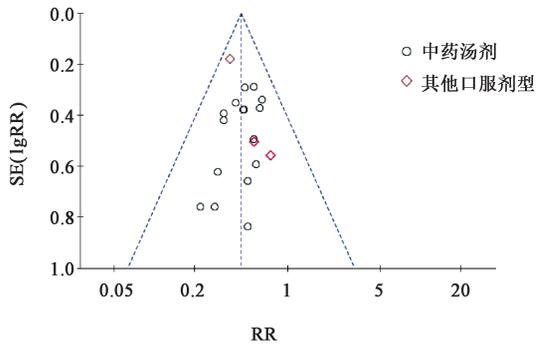


图2 术后半年复发率漏斗
Fig. 2 Funnel plot of recurrence rate half a year after operation

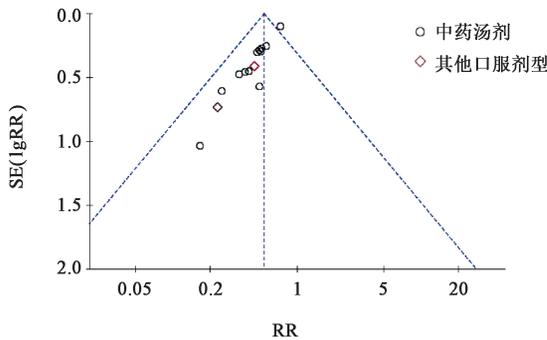


图3 术后1年复发率漏斗
Fig. 3 Funnel plot of 1-year recurrence rate after operation

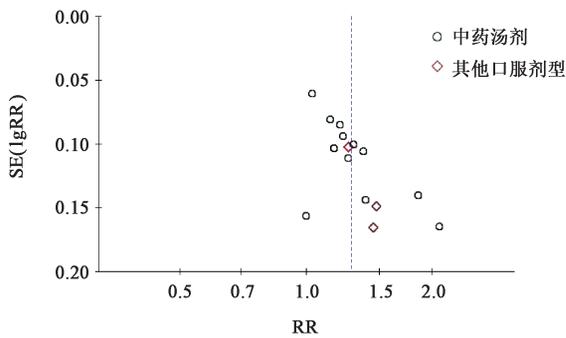


图4 临床证候改善率漏斗
Fig. 4 Funnel plot of clinical syndrome improvement rate

3 健脾法用药规律

为探索健脾法治疗CRA术后复发的遣方用药规律,笔者对纳入的29篇文献所用中药进行分析,共得到处方28首,药味99种,总用药频次369次,其中用药频次 ≥ 5 次的有20味中药,白术用药频次最高,其他依次为党参、茯苓、甘草、陈皮等。见表3。纳入处方中多用甘草作为使药调和诸药,为避免其对药物关联的影响,剔除甘草后将纳入文献所用的中药导入SPSS moderler 18.0进行关联规则分析,设置支持度 $\geq 20\%$,置信度 $\geq 90\%$,最大前项为2,提升度

均 >1.00 。以支持度降序排列,前30条关联规则见表4。

表3 中药频数统计(≥ 5 次)

Table 3 Chinese medicine frequency statistics (≥ 5 times)

序号	药物	频数/次	序号	药物	频数/次
1	白术	26	11	赤芍	8
2	党参	23	12	莪术	8
3	茯苓	21	13	山药	8
4	甘草	21	14	木香	6
5	陈皮	18	15	三七	6
6	薏苡仁	16	16	砂仁	6
7	黄芪	14	17	白芍	5
8	白花蛇舌草	10	18	黄芩	5
9	山楂	9	19	乌梅	5
10	半夏	8	20	枳壳	5

4 讨论

内镜钳除手术和术后定期肠镜复查是目前CRA的首选治疗手段^[39],但对于CRA术后的序贯治疗尚未有明确标准。针对CRA的术后复发,西医主张调整生活饮食习惯,如增加纤维食物摄入、戒烟、适量运动等,具有一定的预防效果;同时常用阿司匹林、叶酸、钙剂、维生素D等药物辅助治疗,但这些药物疗效存在争议且往往伴随胃肠道出血、高钙血症等严重不良反应^[40-41]。中医将CRA归为“肠澀”“便血”“泄泻”“肠覃”等病证范畴,《本草新编》云:“夫血癥血瘕,乃脾经之病”。脾主运化,为后天之本,气血生化之源,CRA的发病基础正气不足与脾胃虚弱密切相关。若先天禀赋不足、正气亏虚,或因情志失调、饮食内伤、感受外邪等因素导致脾胃受损,运化失司,痰湿凝聚,气滞血阻,瘀血内生,湿热相协,最终痰、湿、热、瘀积于肠腑,积聚成瘤。因此,脾气亏虚是CRA发生的关键病机,湿热瘀结是CRA进展的主要因素。另外,中医认为内镜手术钳除腺瘤一方面治标不治本,痰、湿、热、瘀体内宿邪余毒留存,伺机复发,另一方面手术损伤正气,致脾气更虚,无以御邪,宿邪作乱,诱瘤再生。所以,近些年越来越多的医生和患者选择中医作为防治CRA的重要补充和联合治疗手段。文献分析显示参苓白术散、乌梅丸、六君子汤加减被广泛应用于防治CRA术后复发,皆取其“健脾祛湿,理气活血”功效^[42],并且实验研究发现,茯苓、白术、党参、薏苡仁等健脾中药具有抗炎、调节肠道菌群平衡,重建肠黏膜屏障,增强机体免疫功能^[43-46],故考虑中医健

表4 频数>5次的中药关联规则分析

Table 4 Analysis of association rules of traditional Chinese medicine with frequency > 5 times

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度	序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	白术	党参	82.14	91.30	1.11	16	茯苓	山药-薏苡仁	28.57	100.00	3.50
2	党参	茯苓	75.00	90.48	1.21	17	薏苡仁	山药-茯苓	28.57	100.00	3.50
3	白术	茯苓	75.00	90.48	1.21	18	茯苓	山楂-陈皮	28.57	100.00	3.50
4	茯苓	陈皮-党参	46.43	92.31	1.99	19	白术	莪术-党参	25.00	100.00	4.00
5	茯苓	薏苡仁-党参	42.86	91.67	2.14	20	薏苡仁	山药-陈皮	25.00	100.00	4.00
6	党参	白花蛇舌草	35.71	90.00	2.52	21	茯苓	山药-陈皮	25.00	100.00	4.00
7	白术	白花蛇舌草	35.71	100.00	2.80	22	党参	白花蛇舌草-黄芪	25.00	100.00	4.00
8	党参	白花蛇舌草-白术	35.71	90.00	2.52	23	白术	白花蛇舌草-黄芪	25.00	100.00	4.00
9	茯苓	山楂	32.14	100.00	3.11	24	党参	白花蛇舌草-茯苓	25.00	100.00	4.00
10	白术	白花蛇舌草-党参	32.14	100.00	3.11	25	白术	白花蛇舌草-茯苓	25.00	100.00	4.00
11	白术	白花蛇舌草-党参	32.14	100.00	3.11	26	茯苓	赤芍-党参	25.00	100.00	4.00
12	白术	半夏	28.57	100.00	3.50	27	陈皮	山楂-薏苡仁	25.00	100.00	4.00
13	白术	莪术	28.57	100.00	3.50	28	茯苓	山楂-薏苡仁	25.00	100.00	4.00
14	薏苡仁	山药	28.57	100.00	3.50	29	茯苓	山楂-党参	25.00	100.00	4.00
15	茯苓	山药	28.57	100.00	3.50	30	茯苓	山楂-白术	25.00	100.00	4.00

脾法可能作用于多靶点通过抗炎、调节肠道菌群、抑制细胞增殖等不同机制发挥功效,使患者正气得复,余邪得清,预防CRA的复发。

在健脾法防治CRA的既往研究中,多以临床随机对照研究、横断面观察及名医经验为主,存在样本量小、研究局限、论据欠缺说服力等不足,仅1项2020年的Meta分析^[47]纳入15篇文献、1385例患者,研究健脾中药疗法对大肠息肉术后复发率的影响。本研究精确研究对象为腺瘤性息肉患者,首次收集整理健脾法治疗CRA术后的临床研究进行系统评价,以评估该法的有效性和安全性,为临床论治和基础研究提供循证医学证据。最终纳入29篇文献共2935例患者,Meta分析表明,在西医常规治疗的基础上联合使用健脾中药疗法,能有效降低CRA术后复发率,改善中医证候,抑制炎症水平,且健脾中药疗法安全性高,并未发现严重不良反应。同时分析健脾法用药规律显示,白术、党参、茯苓、陈皮、薏苡仁、黄芪、山药等健脾药为高频用药,茯苓-白术-党参为核心药对,健脾药物多与清热解毒药、理气药、活血药等配合使用,如党参-白术-白花蛇舌草(健脾解毒)、白术-莪术(健脾化痰)、茯苓-陈皮-党参(健脾理气)、白术-半夏(健脾化痰)。Meta分析与用药规律相结合,既验证了CRA“脾气亏虚,湿热瘀结”的病机特点,又肯定了健脾法防治CRA术后复发的有效性,丰富了健脾法的中医内涵及临

床实践,启示医者应以“健脾益气”为治疗关键,重视清热祛湿、理气行滞、活血祛瘀等治法的相辅相成,灵活运用陈皮、半夏、莪术、黄芩、木香、枳壳、砂仁、白花蛇舌草等药物配伍,共奏健脾祛湿、清热解毒、活血行气功效,整体论治,防患未然。但本研究也存在以下局限性:①纳入的文献质量不高,大多数研究未描述具体的分配隐藏或无法实施盲法,无文献提及临床研究方案的注册,均导致证据质量降低;②纳入文献大多是阳性结论,可能存在发表偏倚;③纳入研究的评判结局指标临床证候改善率的参照标准不完全一致及临床医师个体诊疗水平的差异,可能是异质性来源。④因为中医治法的特殊性,本研究纳入的文献具体治疗方剂、剂量、疗程不同,健脾法亦有健脾理气、健脾祛湿、健脾化痰、健脾解毒等不同侧重,易造成结局指标的差异,部分异质性可能来源于此。

综上所述,本研究结果认为健脾法联合西医常规治疗相对单纯西医常规治疗对CRA术后防治有显著疗效,且未见明显不良反应,临床上合理的使用健脾疗法可能有效降低CRA术后复发风险。但仍需呼吁临床工作者参照临床试验方案指南标准^[48]设计严谨规范的研究方案,开展更多高质量的多中心、大样本临床研究进一步验证疗效,并深入挖掘健脾法治疗CRA术后患者的优势人群,完善临床诊疗策略。本团队基于癌毒病机理论,认为CRA

基本病机为脾气亏虚、湿热内蕴,若邪盛酿生癌毒,则引发腺瘤-肠癌转变,优化选方创立参白解毒方,以党参、白术、茯苓、薏苡仁、白花蛇舌草、乌梅、黄连等组方,共奏健脾祛湿解毒功效,前期实验研究证明其多靶点机制抑制CRA形成及癌变^[49],并已开展多中心、大样本的随机对照研究,以期验证中医防治CRA的疗效,充分发挥中医药的优势和潜力,为临床应用提供参考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中国中西医结合学会消化内镜学专业委员会大肠早癌专家委员会. 结直肠腺瘤及早期结直肠癌中西医结合诊治专家共识(2021)[J]. 中医杂志, 2022, 63(10):989-997.
- [2] 王晓琴. 结直肠腺瘤发生危险因素的Meta分析[D]. 太原:山西医科大学, 2022.
- [3] HANG D, JOSHI A D, HE X, et al. Colorectal cancer susceptibility variants and risk of conventional adenomas and serrated polyps: Results from three cohort studies[J]. Int J Epidemiol, 2020, 49(1):259-269.
- [4] 孙迪, 齐志鹏, 钟芸诗, 等. 结直肠内镜黏膜下剥离术后电凝综合征临床特征及危险因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(6):662-665.
- [5] HULL M A, SPRANGE K, HEPBURN T, et al. Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFood Polyp Prevention trial): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 × 2 factorial trial[J]. Lancet, 2018, 392(10164):2583-2594.
- [6] SHI X, YANG Z, WU Q, et al. Colorectal adenoma recurrence rates among post-polypectomy patients in the placebo-controlled groups of randomized clinical trials: A Meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(37):62371-62381.
- [7] 胡聃. 脾虚证在结直肠腺瘤中的流行规律及其表观遗传学基础[D]. 上海:上海中医药大学, 2021.
- [8] 程怡, 李健民, 赵喜颖, 等. 基于“伏毒致病”学说探讨预防结直肠腺瘤复发的证治思路[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7):1387-1391.
- [9] 陈璇, 席彪, 韩春霞, 等. 119例大肠息肉患者中医证候及中西医结合治疗的回顾性分析[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(9):143-144.
- [10] 李小兰, 袁刚, 朱俊张, 等. 健脾清热化湿法预防大肠息肉内镜下黏膜切除术后复发的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(7):460-463.
- [11] 许亚培, 龙润, 杨金国, 等. “健脾化浊方”对内窥镜下大

肠腺瘤性息肉切除术后血清炎症因子、胃肠功能恢复及息肉复发的干预作用研究——附48例临床资料[J]. 江苏中医药, 2021, 53(7):30-33.

- [12] 谢建军. 解毒活血健脾方对行大肠腺瘤性息肉切除术患者术后炎症因子水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(12):26-29.
- [13] 熊晓杰. 健脾祛湿方加减预防大肠腺瘤内镜下治疗后复发的临床疗效研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2020.
- [14] 李丽, 冯雯, 蒋亚玲, 等. 健脾行气汤对大肠腺瘤内镜切除术后患者生活质量及预后的影响[J]. 河北中医, 2020, 42(6):832-836.
- [15] 熊晓杰, 谷云飞. 健脾祛湿方对大肠腺瘤患者行内镜下治疗后的临床效果[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(5):964-967.
- [16] 郭海军, 郭秀霞, 王本贤. 健脾消积清热法防治大肠腺瘤息肉复发临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(9):66-69.
- [17] 余超, 李杨, 卢晓云, 等. 基于“健脾调肺”理论探究结肠腺瘤围手术期症状的干预治疗[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(7):1318-1322.
- [18] 田开放. 二藤散结胶囊对脾虚湿热兼血瘀型结直肠腺瘤防治作用的临床观察[D]. 晋中:山西中医药大学, 2020.
- [19] 赵红鱼. 肠息化积汤对预防大肠腺瘤性息肉(脾胃虚弱型)术后复发的临床研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2020.
- [20] 徐慧莹. 参芍膏预防腺瘤性大肠息肉(脾虚夹淤证)术后复发的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2019.
- [21] 方美花, 李静波, 周勇, 等. 健脾清肠方对结直肠腺瘤切除术后复发的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(1):50-53.
- [22] 黄广文, 周正, 黎丽和. 益气健脾活血化瘀法对腺瘤性大肠息肉内镜切除后复发的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(9):42-44.
- [23] 李兵. 健脾活血解毒方防治大肠腺瘤性息肉复发疗效观察[D]. 南宁:广西中医药大学, 2017.
- [24] 赵雷, 赵玉瑶, 赵法新. 经肠镜下腺瘤切除术联合健脾消积解毒法治疗大肠腺瘤性息肉[J]. 中医学报, 2020, 35(10):2227-2230.
- [25] 陈绮婷, 谢伟昌, 李京伟, 等. 健脾理肠汤预防腺瘤性大肠息肉术后复发临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1):30-35.
- [26] 袁保. 结直肠腺瘤患者肠道菌群特征及清化健脾方预防结直肠腺瘤术后复发的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2019.
- [27] 王悦. 健脾化痰汤预防结直肠腺瘤复发及复发相关因素的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.
- [28] 牛晓玲, 孙志广, 周芬敏, 等. 健脾消痰法防治多发性结直肠腺瘤内镜术后复发的临床观察[J]. 辽宁中医

- 杂志, 2015, 42(4): 738-740.
- [29] 尹建华. 自拟健脾防瘤方预防结肠腺瘤术后复发的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [30] 潘志梅. 理气六君子汤对腺瘤性大肠息肉患者内镜切除术后症状改善及复发率的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(6): 84-86.
- [31] 王慧敏, 赵宝林, 祝靳, 等. 清肠祛息汤防治腺瘤性大肠息肉术后复发的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2021, 43(2): 35-37.
- [32] 任静. 除痰解毒方防治结肠腺瘤术后复发的临床疗效研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [33] 张北平, 钟彩玲, 梁宝仪, 等. 调肠消瘤方治疗结肠腺瘤患者术后1年复发情况——176例随机对照临床观察[J]. 中医杂志, 2020, 61(22): 1971-1976.
- [34] 闫雪洁, 陈芳, 考延磊. 术芍颗粒预防腺瘤性大肠息肉术后复发的临床研究[C]//山东中医药学会第四届脾胃病专业委员会成立大会暨第一次学术交流会, 济南: [出版者不详], 2018.
- [35] 莫荔荔. 加味资生颗粒联合肠镜下EMR术治疗大肠腺瘤的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [36] 贾彦超, 冀春丽, 张立明, 等. 益气散结方联合常规疗法治疗结肠腺瘤术后临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(6): 121-126.
- [37] 张筱雨. 化浊解毒健脾汤防治结肠腺瘤性息肉术后复发临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [38] 黄玉珍, 吴昊, 陶伟伟, 等. 健脾利湿解毒合剂防治结肠腺瘤术后复发的随机对照研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(22): 3092-3096.
- [39] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会, 等. 中国结肠直肠癌前病变和癌前状态处理策略专家共识[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(1): 1-18.
- [40] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组. 中国结肠直肠癌综合预防共识意见(2021年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(11): 726-759.
- [41] 国家癌症中心中国结肠直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结肠直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 30(1): 1-28.
- [42] 惠逸帆, 李晨, 郭天灏, 等. 结肠腺瘤中医证候分布规律及其方药干预研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(11): 1866-1870.
- [43] 程怡, 张北平. 基于“Wnt/ β -catenin信号通路-伏毒致病”论述结肠腺瘤病因病机[J]. 中医学报, 2021, 36(6): 1203-1206.
- [44] 顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 69-73.
- [45] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [46] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
- [47] 周梦亮, 孙佳文, 谭郡, 等. 健脾法防治大肠息肉术后复发的Meta分析[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(20): 68-72.
- [48] CHAN A W, TETZLAFF J M, GÖTZSCHE P C, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: Guidance for protocols of clinical trials[J]. BMJ, 2013, 346: e7586.
- [49] 刘见荣, 沈卫星, 程海波, 等. 参白解毒方显著抑制小鼠结肠腺瘤的形成及癌变: 基于PTEN/PI3K/Akt通路[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(10): 1452-1461.

[责任编辑 王鑫]