

大蒜素治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的 Meta 分析

胡雪, 马静静, 田山, 董卫国

(武汉大学人民医院消化内科, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 目的 探讨大蒜素对幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的治疗作用。方法 计算机检索 PubMed、CENTRAL、Embase、VIP、CNKI、CBM 和 WanFang Data, 查找所有探讨大蒜素对幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的随机对照试验, 检索时限均为建库至 2016 年 8 月 15 日。同时手检纳入文献的参考文献。按纳入排除标准由 3 名研究者独立进行 RCT 的筛选、资料提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 个研究、961 例患者。Meta 分析结果显示: ①在有效性方面: 大蒜素治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的溃疡愈合总体有效率[OR=3.33, 95%CI (1.82, 6.06), $P<0.01$]高于对照组; 对溃疡愈合情况进行亚组分析痊愈率高于对照组[OR=1.92, 95%CI (1.29, 2.87), $P<0.01$], 无效率低于对照组[OR=0.35, 95%CI (0.16, 0.75), $P<0.01$]; 幽门螺杆菌根除率[OR=2.88, 95%CI (1.77, 4.67), $P<0.01$]高于对照组; ②在安全性方面: 腹痛消失时间较早[SMD=-1.06, 95%CI (-1.91, -0.22), $P=0.01$]。通过 Jadad 法进行文献质量评价, 所有研究均为 5 分, 文献质量较高。结论 大蒜素对幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡患者有明显疗效; 但因纳入研究较少、质量参差不齐、样本含量小、各研究方法变异性大, 建议临床上慎重选择使用, 需要更多高质量、大样本、多中心的随机对照试验进一步论证。

【关键词】 大蒜素; 幽门螺杆菌; 十二指肠溃疡; Meta 分析

【中图分类号】 R573.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)17-2898-05

Meta-analysis for the effects of allicin on the treatment of duodenal peptic ulcer with *Helicobacter pylori* positive.

HU Xue, MA Jing-jing, TIAN Shan, DONG Wei-guo. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the effect of allicin on the treatment of duodenal peptic ulcer with *Helicobacter pylori* positive. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of allicin against *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer were searched in PubMed, CENTRAL, Embase, VIP, CNKI, CBM and WanFang Data (The search time-line ranged from the construction of the library to August 15, 2016), and the references of those RCTs were also searched by hand. According to inclusion criteria, screening, data extraction and quality evaluation of RCTs were conducted independently by three researchers. Meta-analysis was performed by the RevMan 5.2 software. **Results** A total of 8 studies involving 961 patients met the including criteria. The results of Meta-analysis showed that: (1) Efficacy: the overall effective rate of allicin for duodenal peptic ulcer with *Helicobacter pylori* positive (OR=3.33, 95% CI [1.82, 1.82], $P<0.01$) was higher than that in the control group; the healing rate of subgroup analysis of the peptic ulcer was higher than that in the control group (OR=1.92, 95% CI [1.29, 1.29], $P<0.01$); the non-effective rate was lower than that in the control group (OR=0.35, 95% CI [0.16, 0.16], $P<0.01$); the eradication rate of *Helicobacter pylori* (OR=2.88, 95% CI [1.77, 1.77], $P<0.01$) was higher than that in the control group. (2) Safety: Abdominal pain disappeared earlier (SMD=-1.06, 95% CI [-1.91, -0.22], $P=0.01$). The qualities of papers were assessed by using the Jadad score, all trials had a score of 5 and the quality of the literature was higher. **Conclusion** Allicin has a significant effect on duodenal peptic ulcer with *Helicobacter pylori* positive. But because of uneven quality, small sample size and great variability of each research method, it is suggested to choose it carefully in clinical practice. It requires more high-quality, large sample, multi-center randomized controlled trials to further demonstrate the efficacy of allicin.

【Key words】 Allicin; *Helicobacter pylori*; Duodenal ulcer; Meta-analysis

十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)是一种常见的消化系统疾病,其发病机制与幽门螺杆菌感染相关。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)为微需氧型革兰阴性细菌,主要存在于人体胃部及十二指肠内^[1]。Hp与

消化道溃疡密切相关,感染率占全球总人口一半以上,在十二指肠溃疡的检出率为 90%~95%^[2-4]。大蒜素(allicin)是大蒜鳞茎中的主要成分,具有很强的抗菌作用,被称为天然广谱抗生素^[5-6]。近年来研究发现,

基金项目:国家自然科学基金(编号:81372551)

通讯作者:董卫国。E-mail: dwg@whu.edu.cn

大蒜素可用于HP的根除及溃疡的治疗^[7-14]。由于大蒜素对HP有较强的抑制作用,且无耐药,通过与质子泵抑制剂(PPI)的抗HP作用相结合,明显提高HP的根除效果,故可进一步提高十二指肠溃疡的愈合率。本系统评价旨在运用循证医学方法对大蒜素与传统药物治疗HP阳性DU患者的临床疗效进行评价,以期为临床治疗提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入

1.1.1 研究设计 大蒜素对HP阳性DU的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 内镜证实为HP阳性的活动性DU患者。

1.1.3 干预措施 试验组干预措施为大蒜素;对照组采用传统治疗方案。

1.1.4 结局指标 ①总体有效率:DU的相关症状减少或消失,内镜改变明显;HP转阴。②临床症状缓解率:溃疡愈合或面积缩小50.0%及以上,炎症反应消失或减轻。③内镜检查溃疡愈合率:溃疡愈合,炎症消失或进入瘢痕期。④HP根除率:停药四周后复查¹⁴C尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)阴性者。⑤不良反应发生率:治疗期间任何与药物有关的不良症状。疗效评定:停药4周后复查胃镜,痊愈:溃疡愈合、炎症反应消失或进入瘢痕期;有效:溃疡面积缩小50.0%及以上;无效:溃疡面积愈合小于50.0%或无变化。总有效率=痊愈率+有效率。

1.2 文献排除标准 对于有摘要而无全文的文献,通过联系通讯作者仍无法获得者;重复发表;数据不充分且索取无果;重要数据缺乏且样本含量较小者(<10)。

1.3 检索策略 计算机检索PubMed、CENTRAL、Embase、维普(VIP)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库(WanFang Data)。文献检索时限为从建库至2016年9月。检索文献的语言限中文、英文。以“Garlicin capsules、proton pump inhibitors or PPI、omeprazole、pan-toprazole、esomeprazole、rabeprazole、lansoprazole、Helicobacter pylori or HP、Duodenal ulcer or DU为英文检索词;以“大蒜素胶囊、质子泵抑制剂、奥美拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、幽门螺杆菌、十二指肠溃疡”为中文检索词。

1.4 文献质量和风险评价 由3名研究者对所有合格文献进行资料提取,对有分歧的研究通过协商决定是否纳入。提取的内容包括研究的纳入和排除标准、研究对象的基本资料、干预措施、疗程和结局指标等。纳入研究的偏倚风险根据Cochrane系统评价员手册5.2版偏倚风险评估标准^[15]进行评估,

文献偏倚风险采用以下风险评价:①随机分配的产生方法;②分配方案的隐蔽方式;③盲法;④结果数据是否完整;⑤选择性结局的报道;⑥其他影响结局的偏倚来源;在所有的评估结果中,“low risk”指低偏倚风险,“high risk”指高偏倚风险,“unclear risk”指文献提供的偏倚风险相关信息不足。通过Jadad法^[16]进行文献质量评价,所有研究均为5分,文献质量较高。

1.5 统计学方法 应用Cochrane协作网提供的RevMan5.2软件进行Meta分析。统计学 I^2 检验各研究间的异质性,若异质性小($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),给予固定效应模型处理;如果研究间异质性较大($P \leq 0.1, I^2 \geq 50\%$),即给予随机效应模型处理,并对可能的异质性因素进行相应的亚组分析,对于有异质性的Meta分析采用敏感性分析判断结果的稳定性。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况和风险质量评价 计算机检索数据库共检出相关文献492篇,去除非临床研究和重复文献后纳入98篇,通过查看标题、摘要后剔除不符合研究88篇,然后查找阅读全文和质量评价后筛选得10篇,进一步比较各研究设计方案,排除不符合文献2篇,最终纳入8篇合格文献^[8-15],共961例患者,见表1。文献筛选流程图见图1。两名研究员对纳入的8项研究进行偏倚风险评估和质量评价,发现有8项研究提及“随机”,但均未具体描述随机方法;所有研究均未描述盲法和分配隐藏方法;所有研究均无退出或失访人员;研究结果完整性均有报道,且无选择性报道结果。8项研究的偏倚风险结果见表2。

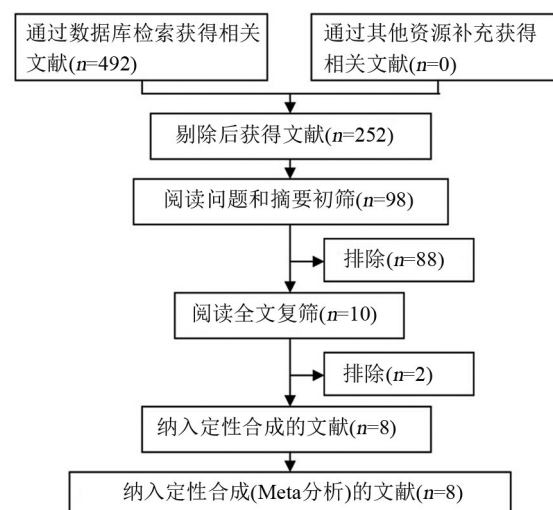


图1 文献筛选流程及结果

2.2 Meta分析结果

2.2.1 大蒜素对DU患者溃疡愈合总体有效率分析 5个纳入研究^[8-10,12-13]比较了总体有效率,各研究间无异质性($I^2=0\%, P=0.95$),故给予固定效应模型处理。

表 1 纳入研究一般情况

纳入研究	组别	例数	性别 (男/女)	平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均溃疡直径 (mm, $\bar{x}\pm s$)	干预措施	观察指标
薛雷 2004 ^[8]	T	72	-	-	≥ 5	雷尼替丁+大蒜素	①
	C	50	-	-	-	雷尼替丁	
王翠娥 2006 ^[9]	T	31	-	-	≥ 5	大蒜素+奥美拉唑+ 克拉霉素+ 痢特灵+大蒜素	①②③
	C	30	-	-	-	奥美拉唑+ 克拉霉素+ 痢特灵	
白海光 2008 ^[10]	T	102	66/36	45.12±7.23	≥ 5	奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑+大蒜素	①②
	C	96	56/40	44.71±6.92	-	奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑	
朱跃国 2008 ^[11]	T	62	46/16	35.4	8.5±3.2	雷贝拉唑+克拉霉素+枸橼酸铋钾+大蒜素	①②③④
	C	60	41/19	33.7	8.5±3.5	雷贝拉唑+克拉霉素+枸橼酸铋钾	
绽永华 2013 ^[12]	T	28	28/32	18~70	-	埃索美拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮+大蒜素	①②
	C	32	28/32	18~70	-	埃索美拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮	
李春梅 2014 ^[13]	T	43	22/21	39.8±3.6	6.8±1.2	埃索美拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮+大蒜素	①②③
	C	43	20/23	44.3±4.2	6.7±1.3	埃索美拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮	
赵善池 2015 ^[14]	T	46	27/19	46.4±3.5	6±3	艾普拉唑+枸橼酸铋钾+替硝唑+克拉霉素+大蒜素	①②③
	C	46	31/15	44.3±4.2	-	艾普拉唑+ 枸橼酸铋钾+ 替硝唑+ 克拉霉素	
陈渭 2016 ^[15]	T	110	57/53	45.5±4.5	6±3	兰索拉唑+枸橼酸铋钾+替硝唑+克拉霉素片+大蒜素	①②③④
	C	110	61/49	44.6±5.3	-	兰索拉唑+枸橼酸铋钾+替硝唑+克拉霉素片	

注:①溃疡愈合率;② HP 根除率;③不良反应发生率;④疼痛消失时间;T, 试验组;C, 对照组。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	退出/失访(T/C)	Jadad 总分
薛雷 2004 ^[8]	未描述	未提及	无	无	5
王翠娥 2006 ^[9]	未描述	未提及	无	无	5
白海光 2008 ^[10]	未描述	未提及	无	无	5
朱跃国 2008 ^[11]	未描述	未提及	无	无	5
绽永华 2013 ^[12]	未描述	未提及	无	无	5
李春梅 2014 ^[13]	未描述	未提及	无	无	5
赵善池 2015 ^[14]	未描述	未提及	无	无	5
陈渭 2016 ^[15]	未描述	未提及	无	无	5

注:T, 试验组;C, 对照组。

结果显示, 实验组 DU 患者的总体有效率明显高于对照组 [OR=3.33, 95%CI (1.8, 6.06), $P<0.01$], 见图 2。

2.2.2 溃疡愈合程度的亚组分析 由于各个研究溃疡愈合情况有差别, 根据溃疡愈合的程度(痊愈、有效和无效)进行亚组分析。异质性分析结果显示亚组内各研究结果间均无统计学异质性, 故均采用固定

效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 实验组 DU 患者的痊愈率明显高于对照组 [OR=1.92, 95%CI (1.29, 2.87), $P<0.01$], 而无效率低于对照组 [OR=0.35, 95%CI (0.16, 0.75), $P<0.01$], 见图 3。

2.2.3 大蒜素对 DU 患者 HP 根除率分析 7 个纳入研究^[9-15]比较了大蒜素对 DU 患者的 HP 根除率, 其中治疗组 428 例, 对照组 432 例。各研究结果间无异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.95$), 故给予固定效应模型处理。结果显示, 治疗组 DU 患者的 HP 根除率明显高于对照组 [OR=2.88, 95%CI (1.77, 4.67), $P<0.01$], 见图 4。

2.2.4 大蒜素对 DU 患者腹痛消失时间分析 3 个纳入研究^[11, 14-15]比较了服用大蒜素后 DU 患者的腹痛消失时间, 其中试验组 218 例, 对照组 216 例。各研究结果间存在异质性 ($I^2=94\%$, $P<0.01$), 故给予随机效应模型处理。结果显示, 试验组腹痛消失时间较早 [SMD=-1.06, 95%CI (-1.91, -0.22), $P=0.01$], 见图 5。

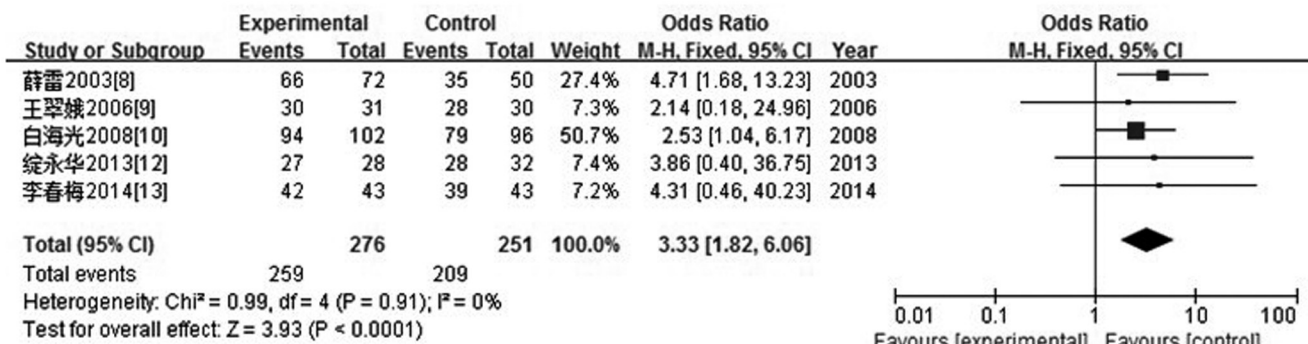


图 2 大蒜素对 DU 患者溃疡愈合总体有效率的 Meta 分析

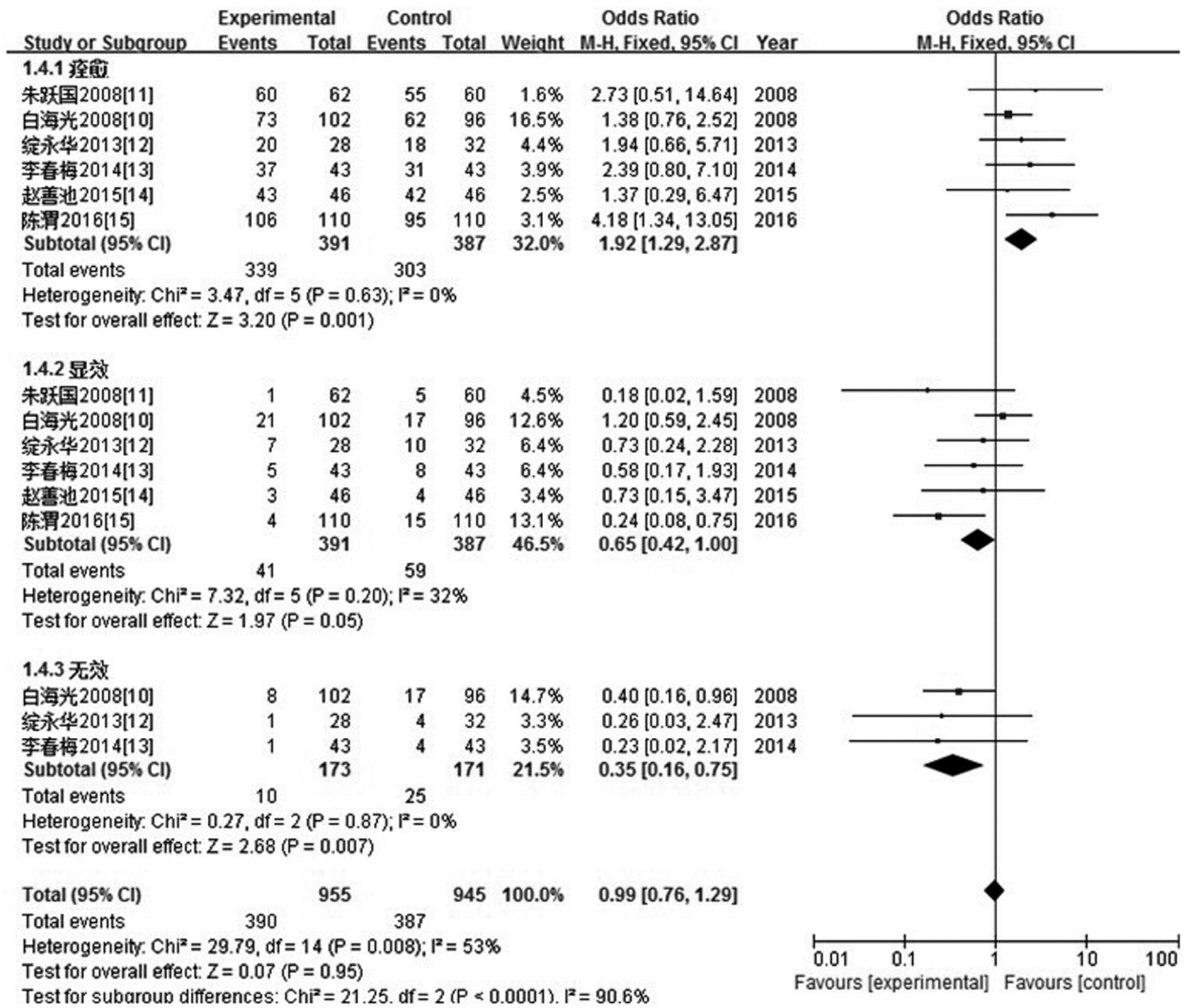


图3 大蒜素对DU患者溃疡愈合总体有效率的亚组分析(痊愈、有效、无效)

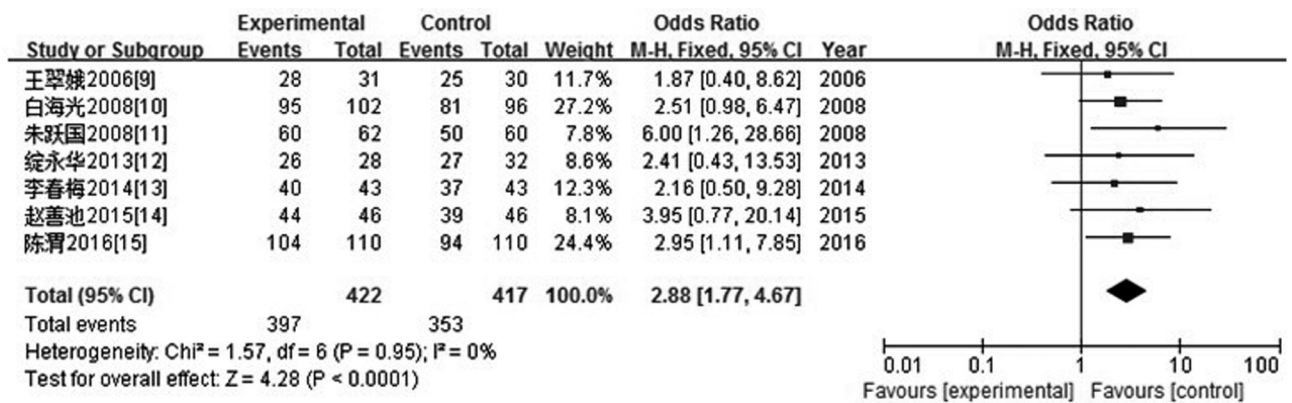


图4 大蒜素对DU患者HP根除率的Meta分析

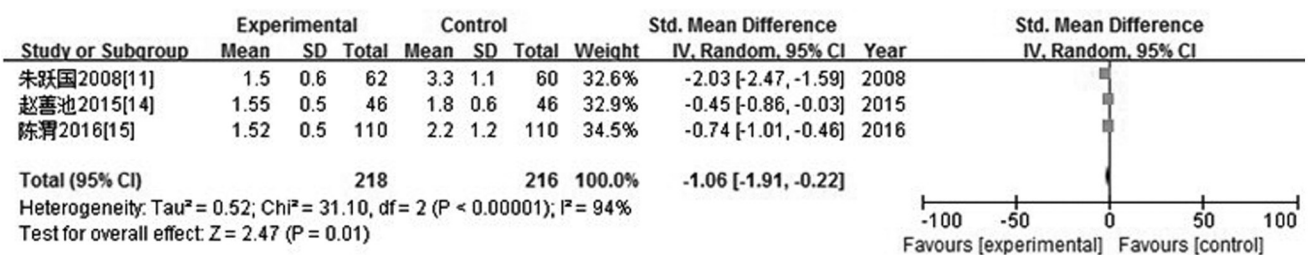


图5 大蒜素对DU患者腹痛消失时间分析

3 讨论

十二指肠溃疡是常见的消化道疾病,众所周知幽门螺杆菌是十二指肠溃疡的发病机制之一。目前传统的治疗方法为三联疗法(PPI或铋剂+两种抗生素)。随着抗生素的广泛使用,耐药率逐渐增加。大蒜素是天然广谱抗生素,且对HP有较强的抑制作用,且无耐药。为了探究大蒜素对幽门螺杆菌阳性的十二指肠溃疡的确切疗效,本研究收集了2016年8月以前国内外关于大蒜素治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的研究,通过循证医学方法,比较大蒜素与传统药物在总体有效率、溃疡愈合率、HP根除率、安全性之间的差异。本研究发现大蒜素治疗组总体有效率、溃疡愈合率、HP根除率均高于对照组。在安全性方面,试验组腹痛消失时间较早。在各项结局指标中,各研究间同质性好,不需要进行敏感性分析。本研究存在一下局限性:①纳入的研究均为国内研究,且纳入的文献以小样本资料为主,且未纳入英文文献,缺乏高质量的随机对照研究;②部分结局指标存在发表偏倚,虽然进行了广泛的检索策略,但仍有会议论文或者灰色文献漏检;③受研究设计的局限和样本量的限制,因此研究结果的可靠性尚需大样本、高质量的研究予以证实。

综上所述,大蒜素与传统药物联合治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡患者在痊愈率、HP根除率、症状改善率方面均优于单独传统药物治疗。因此,临床上应正确合理使用大蒜素,为HP阳性DU患者提供更好的治疗方案。但鉴于本Meta分析纳入的原始研究质量均较低,影响结论的真实性,故建议临床医师慎重选择。本结果还需要多中心、大样本、长期随访的随机双盲对照试验进一步证实。

参考文献

- [1] 崔亚利,陈永传,杨延敏. 602例消化道疾病患者幽门螺旋杆菌检测结果分析[J]. 海南医学, 2016, 27(14): 2392-2393.
- [2] Araújo MB, Borini P, Guimarães RC. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? [J]. Arq Gastroenterol, 2014, 51(2): 155-161.
- [3] Hosseini V, Mokhtare M, Gholami M, et al. A comparison between moderate- and high-dose furazolidone in triple regimens for *Helicobacter pylori* eradication in Iran [J]. Middle East J Dig Dis, 2014, 6(4): 195-202.
- [4] 朱国炼,林泽怀,王伟镇. 10d序贯疗法与标准三联疗法根除幽门螺杆菌疗效比较[J]. 海南医学, 2016, 27(24): 4011-4013.
- [5] Wu X, Cai J, Li X, et al. Allicin protects against cisplatin-induced vestibular dysfunction by inhibiting the apoptotic pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 805: 108-117.
- [6] 王博,汪彤,熊翼. 大蒜素联合奥美拉唑根除幽门螺杆菌相关胃炎临床观察[J]. 海南医学, 2017, 28(9): 1485-1486.
- [7] 薛雷. 大蒜素联合雷尼替丁治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(7): 524.
- [8] 王翠娥,杜宗汉,向红. 含大蒜素胶囊的PPI三联及四联疗法对幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的疗效观察[J]. 西部医学, 2006, 18(3): 304-306.
- [9] 白海光,蒋林哲,王爱光. 含大蒜素的四联疗法对幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的疗效[J]. 中国实用医药, 2008, 3(31): 47-48.
- [10] 朱跃国. 大蒜素联合雷贝拉唑治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的疗效观察[J]. 中国医药, 2008, 3(2): 94-95.
- [11] 绽永华,彭娜娜. 大蒜素、阿莫西林、埃索美拉唑、呋喃唑酮四联疗法治疗Hp阳性十二指肠溃疡效果观察[J]. 山东医药, 2013, 53(9): 63-64.
- [12] 李春梅. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡临床效果观察[J]. 中外医学研究, 2014, 12(36): 20-21.
- [13] 赵善池,陈渭,王平. 含大蒜素的五联疗法治疗十二指肠溃疡的临床疗效[J]. 海峡药学, 2015, 27(8): 90-92.
- [14] 陈渭,赵善池,王平. 大蒜素联合艾普拉唑治疗十二指肠溃疡110例[J]. 中国药业, 2016, 25(2): 114-116.
- [15] 高文蔚,陈榕,刘恋,等. 右美托咪定对老年患者全麻术后认知功能障碍的Meta分析[J]. 海南医学, 2016, 27(14): 2379-2382.
- [16] Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis [J]. Hepatology, 2002, 35(3): 609-615.

(收稿日期:2017-04-17)