

儿脾醒颗粒对小儿厌食症患者 干预效果的meta分析

巨欢¹ 胥瑞婷² 陈晓丽² 徐世君³ 文婧⁴ 韩丽^{1▲}

1. 川北医学院附属医院药剂科, 四川南充 637000; 2. 四川大学华西医院临床药学部药剂科, 四川成都 610041;
3. 成都中医药大学附属医院药剂科, 四川成都 610075; 4. 川北医学院药学院, 四川南充 637000

[摘要] 目的 评价儿脾醒颗粒对小儿厌食症患者干预的效果。方法 检索 Pubmed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方和中国生物医学文献数据库中关于儿脾醒颗粒对小儿厌食症的临床研究, 检索时间均从建库至 2023 年 4 月 5 日。采用 RevMan 5.4 软件进行 meta 分析, 采用 Stata 16.0 软件进行敏感性分析。结果 共纳入 4 篇文献, 307 例小儿厌食症患者。meta 分析结果显示, 儿脾醒颗粒治疗后, 小儿厌食症有缓解趋势 ($P=0.08$); 对于中医单项症状, 儿脾醒颗粒能改善患儿食欲不振、面色少华、暖气、呃逆等临床症状, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且与对照组比较, 儿脾醒颗粒可缩短患者进食时间, 差异有统计学意义 [$MD=13.01, 95\%CI (6.70, 19.31), P < 0.0001$]。儿脾醒颗粒安全性较好, 不良反应总发生率为 2.83%, 尚不能认为与儿脾醒颗粒显著相关。其中一项随机对照试验 (RCT) 研究共纳入了 30 例患者, 均未出现不良反应。结论 儿脾醒颗粒可缓解小儿厌食症, 尤其是对食欲不振、面色少华、暖气、呃逆等中医症候有较好的治疗效果。

[关键词] 小儿厌食症; 儿脾醒颗粒; 食欲减退; 中药; meta 分析

[中图分类号] R272 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-0616 (2023) 22-0098-05

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2023.22.22

Meta-analysis of the intervention effect of Erpixin Granules on children with anorexia

JU Huan¹ XU Ruiting² CHEN Xiaoli² XU Shijun³ WEN Jing⁴ HAN Li¹

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan, Nanchong 637000, China; 2. Department of Pharmacy, Clinical Pharmacy Department, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan, Chengdu 610041, China; 3. Department of Pharmacy, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan, Chengdu 610075, China; 4. School of Pharmacy, North Sichuan College, Sichuan, Nanchong 637000, China

[Abstract] Objective To evaluate the intervention effect of Erpixin Granules on children with anorexia.

Methods The clinical studies on the effect of Erpixin Granules on anorexia in children were searched by Pubmed, Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang, and China Biology Medicine disc. The search period was from the establishment of the database to April 5, 2023. meta-analysis was conducted using RevMan 5.4 software, and sensitivity analysis was conducted using Stata 16.0 software. **Results** A total of 4 articles were included, including 307 children with anorexia. The results of the meta-analysis showed that after treatment with Erpixin granules, there was a trend of alleviating anorexia in children ($P=0.08$). For single symptoms of traditional Chinese medicine, Erpixin Granules can improve clinical symptoms such as poor appetite, and pale complexion, belching, and hiccup in children, with a statistically significant difference ($P < 0.01$). Compared with the control group, Erpixin granules could shorten the patient's eating time, with a statistically significant difference ($MD=13.01, 95\%CI [6.70, 19.3], P < 0.001$). Erpixin Granules had good safety, with only a few patients experiencing adverse reactions. The overall incidence of adverse reactions was 2.83%, and it could not be considered significantly related to Erpixin Granules. One RCT study included a total of 30 patients, and no adverse reactions occurred. **Conclusion** Erpixin Granules can alleviate anorexia in children, especially for traditional Chinese medicine symptoms such as loss of appetite, dull complexion, belching, and hiccup, with a better therapeutic effects.

[Key words] Pediatric anorexia; Erpixin Granules; Loss of appetite; Traditional Chinese medicine; Meta-analysis

▲通讯作者

小儿厌食症是儿科最常见的疾病之一,多见于1~6岁儿童^[1]。现代医学认为小儿厌食症的发病机制与神经系统的食欲调节中枢和消化系统功能紊乱有关^[2-3]。传统医学认为,小儿厌食症病机关键在于脾失健运,胃纳失和^[4-6]。已有医者采用传统疗法治疗小儿厌食症,并获得一定疗效^[7-8]。儿脾醒颗粒是由经典名方《参苓白术散》和《保和丸》化裁而来,已有多项研究^[9-12]报道儿脾醒颗粒治疗小儿厌食症的临床疗效和安全性,但目前尚缺乏系统评价对儿脾醒颗粒的疗效进行报道。因此本研究通过对儿脾醒颗粒治疗小儿厌食症随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究进行meta分析,为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索的英文数据库包括 Pubmed、Cochrane Library、Embase,中文数据库包括中国知网、万方和中国生物医学文献数据库。检索时间均从建库至2023年4月5日。检索策略采用主题词和自由词相结合的方式。英文检索词为“anorexia”“anorexia nervosa”“cibophobia”“fastidium”“Erpixon”等,中文检索词为“厌食症”“神经性厌食症”“食欲下降”“食欲减退”“儿脾醒”等。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 研究类型 纳入标准:国内外公开发表的研究儿脾醒颗粒治疗小儿厌食症的RCT、观察性研究,无论是否采用盲法,文种限制为中、英文。

1.2.2 研究对象 纳入标准:符合 Chatoor I 主编的《婴儿及年幼儿童喂养障碍的诊断与治疗》诊断标准^[13],且符合《中医儿科常见病诊疗指南》^[14]及《小儿厌食新药临床试验设计与评价技术指南》^[15]中关于脾胃不和证的辨证标准。排除标准:由其他疾病造成的厌食;患有先天性疾病或其他系统的原发病;有药物过敏史或对儿脾醒颗粒过敏的患者。

1.2.3 干预措施 对照组采用常规治疗手段、空白对照等干预措施;儿脾醒组需在患者入组后连续使用儿脾醒颗粒至少10 d。

1.2.4 结局指标 总有效例数、中医症候及单项症状疗效、进食时间、体质量和药物不良反应。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

使用 EndNote X9 软件进行文献管理。需要2名研究人员对所有文献进行筛选、提取和评价。所纳入RCT研究的质量评价工具为Cochrane 偏倚风险评估量表,参考之前报道的文献分级方法^[16]评价文献等级。

1.4 统计学方法

使用 RevMan 5.4 软件进行 meta 分析。采用均方差(MD)及95%置信区间(CI)表示连续性资料,用相对危险度(RR)及95%CI表示二分类资料。研究结果间的异质性采用 χ^2 检验(检验水准为 $\alpha=0.10$),并根据统计量 I^2 确定研究间是否存在异质性,若 $I^2<50\%$, $P>0.10$ 说明异质性较少,若 $I^2\geq 50\%$, $P\leq 0.10$ 说明各研究间存在统计学异质性,需进一步分析异质性来源。考虑到纳入研究所用的研究工具和方法存在差异,均采用随机效应模型进行分析,并使用 Stata 16.0 软件进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据文献筛选流程(图1),6个数据库中共获得相关文献195篇。根据纳入及排除文献标准进行逐层筛选,最终纳入文献4篇^[9-12],其中1篇^[9]被 Pubmed、Cochrane Library 和 Embase 所收录,3篇^[10-12]被中文数据库收录。

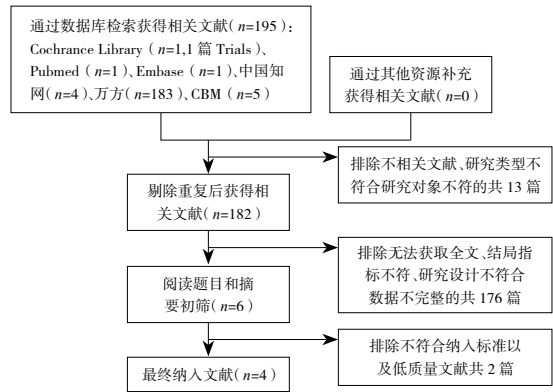


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本特征

共纳入307例患者,最短干预时间为10 d,纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入文献质量评价

采用 Cochrane 中针对 RCT 研究的偏倚风险评估表(Cochrane ROB)对纳入的4篇文献进行质量评价,其中1篇^[9]为A级,3篇^[10-12]为B级,见图2。

年份	2019	2020	2021	2022	2023
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+
Other bias	+	+	+	+	+

注 “+”为低偏倚;“●”为高偏倚;“?”为不清楚)

图2 纳入文献风险偏倚评价

表1 纳入文献基本特征

作者	年份	国家	样本量 (例)	干预措施	干预时间 (d)	结局指标
Wang 等 ^[9]	2021	中国	117	口服儿脾醒颗粒	21	食量减少的复常率、进食时间、体质质量变化、中医症候疗效、单项症状疗效、不良反应例数
胡洁 ^[10]	2020	中国	30	口服儿脾醒颗粒	10	以食欲、食量为主症;以面色、形体、口气、脾性和睡眠为次症;监测治疗前后的体温、心率、呼吸、血压等判断药物安全性
刘晓梅等 ^[11]	2022	中国	100	口服儿脾醒颗粒	21	临床疗效、进食时间、体质质量、中医单项症状疗效评分、不良反应例数
孙伟丽等 ^[12]	2019	中国	60	口服儿脾醒颗粒	30	总有效例数、中医单项症状疗效评分

2.4 meta分析结果

2.4.1 有效例数 共4篇文献研究了儿脾醒颗粒对小儿厌食症的治疗效果,共纳入患者307例,儿脾醒颗粒治疗后192例患者得到了缓解,总有效率为62.54%。各研究间异质性较大($I^2=98\%$, $P<0.000\ 01$),采用随机效应模型,结果显示儿脾醒颗粒治疗后,小儿厌食症有缓解趋势[$RR=1.57$,95% $CI(0.94,2.63)$, $P=0.08$]。见图3。

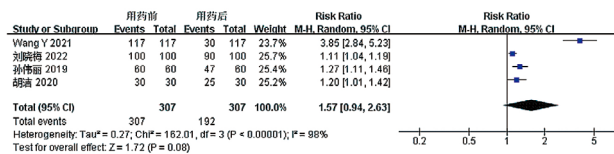


图3 有效例数森林图

2.4.2 治疗后中医单项症状 儿脾醒颗粒除对大便不调无显著疗效外[$RR=1.53$,95% $CI(0.89,2.63)$, $P=0.12$],可显著治疗剩余6项,尤其对食欲不振、面色少华、暖气和呃逆具有较好的治疗效果,差异有统计学意义($P<0.01$)。见图4。

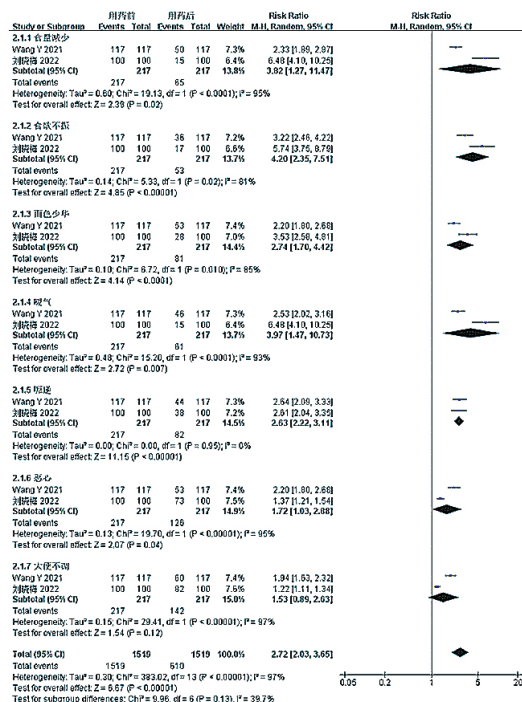


图4 治疗后中医单项症状森林图

2.4.3 进食时间 纳入的4项研究中,有2项^[9,11]研究对儿脾醒颗粒能否缩短小儿厌食症患者的进食时间进行了探讨。结果表明,儿脾醒颗粒治疗后可缩短小儿厌食症患者的进食时间,差异有统计学意义[$MD=13.01$,95% $CI(6.70,19.31)$, $P<0.0001$]。见图5。

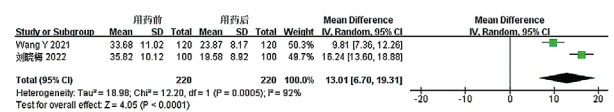


图5 进食时间森林图

2.4.4 体质质量变化 Wang 等^[9]和刘晓梅等^[11]的研究同时探讨了儿脾醒颗粒对小儿厌食症患者体质质量的影响。结果表明,使用儿脾醒颗粒治疗小儿厌食症患者后,其体质质量呈上升趋势[$MD=2.20$,95% $CI(-0.15,4.55)$, $P=0.07$]。见图6。

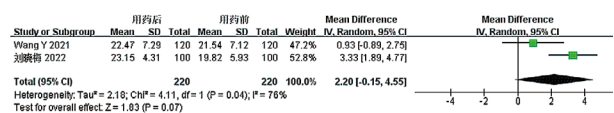


图6 体质质量变化森林图

2.4.5 安全性分析 所纳入的4项研究中,有3项^[9-11]对研究过程中的不良反应进行了统计。合并后,这些不良反应疑似与儿脾醒颗粒有关,尚不能认为与儿脾醒颗粒显著相关[$RR=0.13$,95% $CI(0.02,1.00)$, $P=0.05$]。其中1项^[10]RCT研究共纳入了30例患者,均未出现不良反应。见图7。

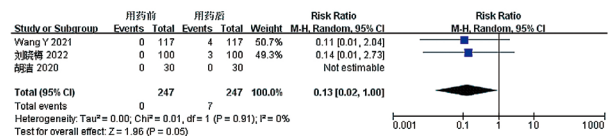


图7 安全性分析森林图

2.4.6 敏感性分析 本研究共纳入4篇^[9-12]文献,2篇^[9,11]文献对进食时间和体质质量进行了探讨,3篇^[9-11]文献评价了药物安全性。采用Stata 16.0软件进行敏感性分析,总体稳定性较好。有1篇^[9]文献结果明显偏移Y轴(图8),剔除后可使总有效

率发生改变(图9),异质性也从98%下降到49%。

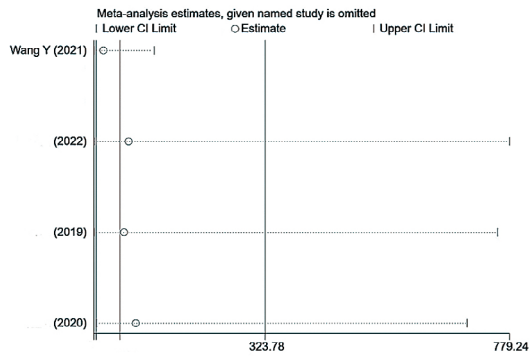


图8 敏感性分析

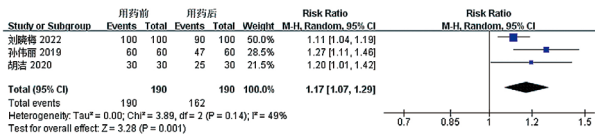


图9 剔除1项研究后总有效率森林图

3 讨论

共纳入4篇文献,其中1篇^[9]为A级,3篇^[10-12]为B级。所有文献均为RCT研究,其中Wang等^[9]的研究采用区组随机、双盲、双模拟、多中心的研究方法,报道最为详实,研究质量最高。敏感性分析表明,meta分析的异质性主要来源于Wang等^[9]发表的文献,与其余研究不同的是,这项研究是多中心,双盲研究。参试人员分布在不同地域,虽然都符合中西医关于小儿厌食症的诊断标准,但仍可能由于饮食、生活习惯、生活习俗带来偏倚。

纳入的4篇文献中,3篇文献对安全性进行了评价,其中胡洁^[10]的研究中纳入的30例患者连续使用儿脾醒颗粒10d,未发现不良反应;刘晓梅等^[11]的研究中纳入100例患者,有3例出现了不良反应,主要包括恶心、皮疹,疑似与药物有关;Wang等^[9]的研究中纳入117例患者,其中有4例出现了不良反应,主要包括荨麻疹、血小板异常、尿道感染、咽炎,疑似与药物有关。总体来看,3项^[9-11]RCT研究共纳入247例患者,不良反应的发生率为2.83%,尚不能认为这些不良反应与儿脾醒颗粒有关。

小儿厌食症是一种症状,并非一种独立的疾病^[17-20]。传统医学对小儿厌食症的治疗有丰富的经验,其疗效也被广泛认可^[21-25]。儿脾醒颗粒具有益气健脾和中开胃的功效,已有研究报道了儿脾醒颗粒对小儿厌食症的治疗效果,但尚缺乏系统评价。本研究纳入了儿脾醒颗粒治疗小儿厌食症的RCT研究,并对结局指标进行了统计分析。但关于儿脾醒颗粒的多中心RCT研究较少,今后可致力于

开展大样本,多中心的高质量研究。

[参考文献]

[1] Yang HR.How to approach feeding difficulties in young children[J].Korean Journal of Pediatrics, 2017, 60(12): 379-384.

[2] Chatoor I, Krupnick J.The role of non-specific factors in treatment outcome of psychotherapy studies[J]. European Child & Adolescent Psychiatry, 2001, 10 (1) : 19-25.

[3] 李振峰, 闫书文. 中西医结合治疗小儿厌食症 49 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28 (18) : 79-81.

[4] 滕滢, 刘芳. 刘芳教授基于脾胃气机升降理论论治小儿厌食症经验 [J]. 中医儿科杂志, 2022, 18 (3) : 40-43.

[5] 荀春铮, 兰春, 王孟清, 等. 王孟清“养胃阴、助脾运”治疗小儿厌食症经验 [J]. 中医药导报, 2022, 28 (5) : 156-159.

[6] 朱旭, 郭华, 张杨. 导师治疗小儿厌食症临床经验 [J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42 (10) : 34-36.

[7] 赖新生. 中医药及小儿推拿治疗小儿食欲缺乏症的证型分析 [J]. 中国医药科学, 2019, 9 (19) : 19-21, 27.

[8] 李宝库. 健脾消食开胃汤治疗小儿厌食症的疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (18) : 18-21, 42.

[9] Wang Y, Zhong DD, Ji XH, et al.Multi-center randomized double-blind controlled study on children's anorexia (spleen-stomach disharmony) treated with Child Compound Endothelium Corneum[J].China Journal of Chinese Materia Medica, 2021, 46 (9) : 2298-2303.

[10] 胡洁. 加味异功散治疗小儿厌食(脾虚肝旺证)的临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020: 11-19.

[11] 刘晓梅, 王晓波. 儿脾醒颗粒治疗“脾失健运证”小儿厌食症的临床有效性和安全性研究 [J]. 首都食品与医药, 2022, 29 (2) : 122-125.

[12] 孙伟丽, 张双. 化积片与儿脾醒颗粒治疗厌食症小儿疗效及对临床症状、血清促食欲激素/瘦素、神经肽 Y 水平的影响 [J]. 首都食品与医药, 2019, 26 (19) : 67.

[13] Irene C.Diagnosis and treatment of feeding disorders in infants, toddlers, and young children[M].Washington DC, 2009: 78-92.

(下转第 145 页)