

复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的 Meta 分析

马艳芹¹, 翟华强², 周永峰¹, 崔园园¹, 房吉祥¹, 张蓉蓉¹, 张 萍^{1*}

1. 中国人民解放军第三〇二医院, 北京 100039

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘要: 系统评价复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效, 以为临床使用提供循证参考。全面检索 Cochrane Library、PubMed、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据在线知识服务平台、中文科技期刊全文数据库 (VIP) 已发表的复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化随机对照试验 (RCT), 检索时间均从建库至 2017 年 10 月。提取数据并按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 评价质量后, 使用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。要求治疗组接受复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗, 对照组接受阿德福韦酯治疗。最终 19 篇文献, 共计 1 776 名慢性乙型肝炎肝纤维化患者纳入研究。Meta 分析结果显示, 血清 HA、IV-C、LN、PCIII、ALT、AST、TBIL 水平治疗组均低于对照组, 差异有统计学意义。HA [SMD=-1.72, 95% CI (-2.26, -1.17), $P=0.000\ 01$]; IV-C [SMD=-1.10, 95% CI (-1.66, -0.54), $P=0.000\ 10$]; LN [SMD=-1.18, 95% CI (-1.64, -0.73), $P=0.000\ 01$]; PCIII [SMD=-1.52, 95% CI (-1.97, -1.07), $P=0.000\ 01$]; ALT [SMD=-0.48, 95% CI (-0.68, -0.28), $P=0.000\ 01$]; AST [SMD=-1.19, 95% CI (-2.08, -0.29), $P=0.010\ 00$]; TBIL [SMD=-0.98, 95% CI (-1.38, -0.58), $P=0.000\ 01$]; 血清 HBV DNA、HBeAg 转阴率治疗组与对照组均无统计学意义, HBV DNA 转阴率 [RR=1.21, 95% CI (0.97, 1.50), $P=0.09$]; HBeAg 转阴率 [RR=1.05, 95% CI (0.82, 1.34), $P=0.70$]。临床总有效率治疗组明显优于对照组, 差异有统计学意义 [RR=1.25, 95% CI (1.15, 1.36), $P=0.000\ 01$]。与单用阿德福韦酯相比, 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效较好, 可以明显改善患者肝功能, 抑制肝纤维化, 提高临床总有效率。

关键词: 复方鳖甲软肝片; 阿德福韦酯; 肝纤维化; Meta 分析; 循证医学

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)11-2698-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.032

Systematic evaluation of Compound Biejia Ruangan Tablets combined with Adefovir Dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis

MA Yan-qin¹, ZHAI Hua-qiang², ZHOU Yong-feng¹, CUI Yuan-yuan¹, FANG Ji-xiang¹, ZHANG Rong-rong¹, ZHANG Ping¹

1. 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: To evaluate the clinical curative effect of Compound Biejia Ruangan Tablets (CBRT) combined with Adefovir Dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis using Meta-analysis. Cochrane library, PubMed, CNKI, Wanfang databases, and VIP were retrieved comprehensively to collect randomized controlled trials (RCTs) of CBRT combined with Adefovir Dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B with hepatic fibrosis from their inception to October 2017. treatment group was treated with CBRT combined with Adefovir Dipivoxil, and the control group was treated with Adefovir Dipivoxil. All the data were analyzed using Revman 5.3. A total of 19 RCTs and 1 776 patients were included. Meta-analysis results showed that the serum indexes including HA, IV-C, LN, PCIII, ALT, AST, and TBIL of the treatment group, were significantly lower than those of control group. HA [SMD = -1.72, 95% CI (-2.26, -1.17), $P=0.000\ 01$]; IV-C [SMD = -1.10, 95% CI (-1.66, -0.54), $P=0.000\ 10$]; LN [SMD = -1.18, 95% CI (-1.64, -0.73), $P=0.000\ 01$]; PCIII [SMD = -1.52, 95% CI (-1.97, -1.07), $P=0.000\ 01$]; ALT [SMD = -0.48, 95% CI (-0.68, -0.28), $P=0.000\ 01$]; AST [SMD = -1.19, 95% CI (-2.08, -0.29), $P=0.010\ 00$]; TBIL [SMD = -0.98, 95% CI (-1.38, -0.58), $P=$

收稿日期: 2018-02-13

基金项目: 全军后勤科研计划面上项目 (cws14j072); 军民标准通用化工程项目 (BWS17B038)

*通信作者 张 萍, 副主任药师, 研究方向为临床中药学研究。E-mail: zhp1231@126.com

0.000 01]; There were no significant difference in serum HBV DNA, and HBeAg negative conversion rate treatment group compared with control group. HBV DNA [RR = 1.21, 95% CI (0.97, 1.50), $P = 0.09$]; HBeAg [RR = 1.05, 95% CI (0.82, 1.34), $P = 0.70$]; The total clinical effective treatment group was significantly better than control group. [RR = 1.25, 95% CI (1.15, 1.36), $P = 0.000\ 01$]. Compared with the single use of Adefovir Dipivoxil, the clinical curative effect of CBRT combined with Adefovir Dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis is better, which can significantly reduce the level of serum liver fiber markers and improve liver function in patients with biochemical indicators and the total clinical efficiency.

Key words: Compound Biejia Ruangan Tablets (CBRT); Adefovir Dipivoxil; liver fibrosis; Meta-analysis; evidence-based medicine

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染引起的重大感染性疾病, 是影响全球公众健康的首要危险因素之一^[1]。据报道, 全球约有 2.4 亿人为 CHB 患者; 我国作为乙肝高发区, 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 携带者约有 1.2 亿, 其中 CHB 患者约有 1 200 万, 每年约有 30 万人死于肝病^[2-3]。肝纤维化作为慢性乙型肝炎 (乙肝) 发展至肝硬化的中间环节和必经过程, 其持续发展可进展为肝硬化甚至肝癌, 严重威胁人类的生命。因此, 抗纤维化治疗成为治疗肝病的关键环节之一^[4]。对于乙型肝炎, 不少学者建议在抗病毒治疗的同时抗纤维化治疗^[5]。阿德福韦酯为嘌呤类衍生物, 是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前药, 为新型的开链核苷酸类广谱抗病毒药物, 是目前临床上用于治疗乙型肝炎的核苷类似物。阿德福韦酯因耐药发生率低、发生耐药的时间晚、长期用药安全性好等特点, 使其更适合用于长期的抗病毒治疗。复方鳖甲软肝片由鳖甲(制)、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘组成, 具有软坚散结、化瘀解毒、益气养血的功效, 可用于 CHB 肝纤维化以及早期肝硬化属瘀血阻络、气血亏虚兼热毒未尽证, 其针对各种病因引起的肝纤维化, 从动物实验研究到临床研究均证实有明确的抗纤维化作用^[4]。目前, 多项研究报道复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化取得了较好的临床疗效, 但各研究样本量较小, 所得结论参考价值有限, 且缺乏系统的评价和循证医学证据支持。因此, 本研究基于 Cochrane 系统评价原则, 采用 Meta 分析的方法系统评价了复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效, 以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

仅限中英文文献, 全面检索 Cochrane Library、

PubMed、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据在线知识服务平台、中文科技期刊全文数据库 (VIP) 中已发表的复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗 CHB 的随机对照试验 (RCT), 检索时间均从建库至 2017 年 10 月。英文检索词分别为 Fufangbiejia Rruangan Tablets、Adefovir dipivoxil、chronic hepatic B liver fibrosis、hepaticfibrosis、cirrhosis; 中文检索词为复方鳖甲软肝片、阿德福韦酯、慢性乙型肝炎肝纤维化。

1.2 纳入文献标准

1.2.1 研究类型 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的 RCT, 包括动物实验合并临床试验, 无语言、盲法限制; 能获得原文 (包含疗效评价指标) 或分析所需的准确数据。

1.2.2 研究对象 慢性乙型肝炎纤维化患者, 其诊断符合 2000 年《病毒性肝炎防治方案》或 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎的诊断标准^[6-7]。

1.2.3 干预措施 治疗组接受复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗, 对照组接受阿德福韦酯治疗。

1.2.4 结局指标

(1) 主要结局指标: 肝纤维化的血清学标志物透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PC-III)、IV 型胶原 (IV-C) 含量。

(2) 次要结局指标: ① 肝功能指标丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 水平; ② HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率; ③ 临床总有效率^[8], 显效为临床症状体征消失, ALT、AST、TBIL 恢复正常, 肝纤维化指标下降; 有效为临床症状明显减轻体征改善, ALT、AST、TBIL 较治疗前水平下降 75%、50%; 无效为未达到上述标准。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.3 排除文献标准

① 综述、动物实验等非临床试验研究; ② 治

疗措施不符; ③ 未实施真实的随机化方法; ④ 无法追溯到试验数据的研究; ⑤ 存在抄袭、雷同数据或涉嫌重复的研究, 且发表时间较晚。

1.4 数据提取和偏倚风险评估

由 2 位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的方法学质量。如遇分歧则讨论解决或交由第 3 方协助裁定。采用 Excel 提取资料, 提取内容主要包括: ① 纳入研究的一般特征及基本情况; ② 干预措施具体的使用方法; ③ 用药疗程; ④ 药物不良反应。纳入研究的方法学质量采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的针对 RCT 的偏倚风险评估工具进行评价。

1.5 统计分析

采用 Rev Man 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。对于二分类变量选用相对风险率 (RR) 及其 95% 置信区间 (95% CI) 作为效应量; 对于连续性变量选用标准化均数差 (SMD) 及其 95% CI 作为效应量。采用 χ^2 检验估计是否存在统计学异质性, 用 I^2 检验估计异质性大小 (I^2 为 25%、50% 和 75% 分别代表存在低、中、高等程度异质性)。若各研究结果间不存在统计学异质性 ($P \geq 0.10$ 并且 $I^2 \leq 50\%$), 可采用固定效应模型进行 Meta 分析; 反之, 若异质性较大, 分析其可能的原因, 考虑以亚组分析、敏感性分析或采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 检索结果

初步检索出相关研究 196 篇, 排除重复文献 121 篇, 在剩余的 75 篇文献中, 排除复方鳖甲软肝片治疗肝硬化等其他不相关的文献后, 对符合纳入标准的 34 篇文献进行全文阅读, 最终有 19 篇文献符合纳入与排除标准进行后续的 Meta 分析 (图 1)。

2.2 纳入研究特征

最终纳入研究的 19 篇文献, 共有 1 776 名慢性乙型肝炎肝纤维化患者, 其中复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗组 917 名, 单独使用阿德福韦酯治疗组 859 名。两组患者在性别、年龄、疾病类型方面差异无统计学意义。治疗组为复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯, 对照组为单用阿德福韦酯, 有 16 篇疗程在 48 周左右, 有 3 篇疗程为 24 周 (表 1)。

2.3 纳入研究质量的方法学评价

按照 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估方法, 仅 4 个研究采用随机数字法进行分组, 其余研究虽提及随机分组, 但均未描述具体随机和隐蔽分

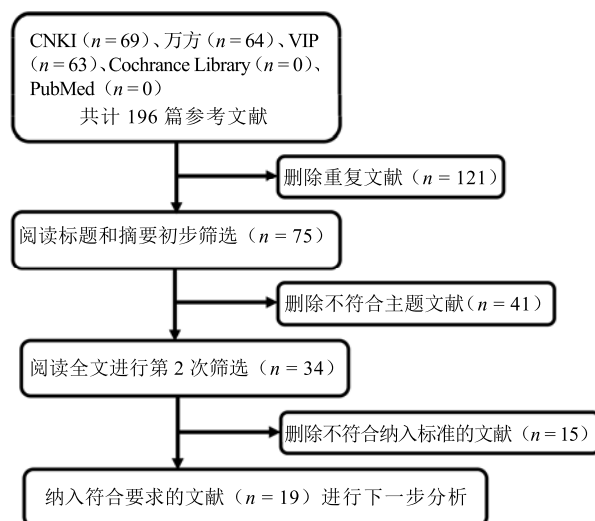


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Process and results of literature selection

组方法。8 个研究均未对研究者、受试者和结局测量者实施盲法。8 个研究均无法从文献中得到足够的选择性报告偏倚的信息, 尚不能判断是否存在其他偏倚来源 (图 2)。

2.4 疗效评价

2.4.1 血清 ALT 水平 共有 9 个研究^[10-11,14,17,20-21,24-25,27] ($n=696$) 报道了血清 ALT 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.10$, $I^2=40\%$)。采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组患者血清 ALT 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-0.48$, 95% CI (-0.68, -0.28), $P=0.000\ 01$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯可有效降低 CHB 患者血清 ALT 水平 (图 3)。

2.4.2 血清 AST 水平 共有 7 个研究^[10-11,14,21,24-25,27] ($n=576$) 报道了血清 AST 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2=96\%$)。采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组患者血清 AST 水平与对照组相比有显著差异, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.19$, 95% CI (-2.08, -0.29), $P=0.010\ 0$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯相较于单独使用阿德福韦酯可更加有效降低 CHB 患者血清 AST 水平 (图 4)。

2.4.3 血清 TBIL 水平 共有 5 个研究^[11,14,17,20-21] ($n=439$) 报道了血清 TBIL 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.004$, $I^2=74\%$)。采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组患者血清 TBIL 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-0.98$, 95% CI (-1.38, -0.58), $P=0.000\ 01$];

表 1 纳入研究的基本情况
Table 1 Basic information of included studies

编号	研究者	例数	干预措施		疗程/周	主要评价指标
		治疗组/对照组	治疗组	对照组		
1	孟胜喜 ^[9]	72/70	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑦
2	戴善梅 ^[10]	33/33	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	①~⑨
3	方祖毅等 ^[11]	50/50	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	①~⑦
4	李远勤 ^[12]	40/40	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 2 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑦, ⑩
5	洪昱铃等 ^[13]	62/48	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	①~⑨
6	王晓伟 ^[14]	68/68	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 2 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	①~⑦, ⑩
7	王海蓉 ^[15]	49/49	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑨
8	田贤江等 ^[16]	76/44	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑦
9	胡日旺等 ^[17]	25/25	阿德福韦酯 10 mg, 1 次/天+复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	①, ③~⑨
10	范瑞琴等 ^[18]	34/33	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 2 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑦
11	费卫东 ^[19]	63/63	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑦
12	闻炜等 ^[20]	42/36	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片, 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑦
13	陆宁等 ^[21]	42/40	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑦, ⑩
14	龚元英 ^[22]	35/30	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	④~⑥
15	柴玲霞等 ^[23]	24/24	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	24	④~⑦, ⑨
16	王存良 ^[24]	40/38	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 2 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	①, ②, ④~⑦, ⑨
17	于飞 ^[25]	46/46	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 2 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	24	①, ②, ④~⑦, ⑩
18	王芳梅 ^[26]	112/108	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	24	④~⑦
19	马小松等 ^[27]	25/25	阿德福韦酯 10 mg, 1 次·d ⁻¹ +复方鳖甲软肝片 4 片·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	阿德福韦酯 10 mg·d ⁻¹	48	①~⑥

① ALT ② AST ③ TBIL ④ HA ⑤ LN ⑥ PCIII ⑦ IV-C ⑧ HBeAg 转阴率 ⑨ HBV DNA 转阴率 ⑩ 有效率
① ALT ② AST ③ TBIL ④ HA ⑤ LN ⑥ PCIII ⑦ IV-C ⑧ HBeAg negative rate ⑨ HBV DNA negative rate ⑩ effective rate

[illegible]

图中横轴为质量评价条目：●为满足此条目标准 ●为不满足或未提及此条目标准 ●为部分满足或者从文献中无法得到足够信息

Horizontal axis in the figure for the quality assessment of entries: to meet the entry criteria is not satisfied or not mentioned in this entry criteria

partially meeting or a sufficient information is not available from the literature

图 2 方法学质量评价

Fig. 2 Methodological quality assessment

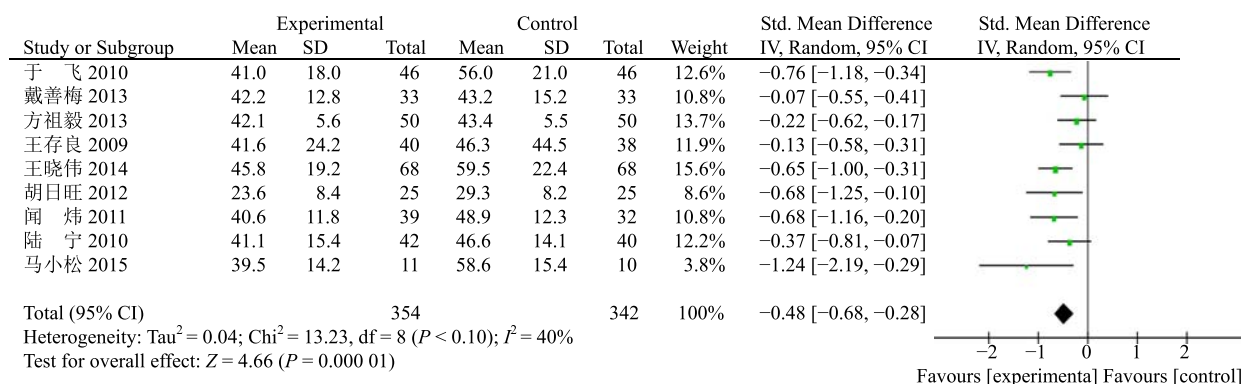


图 3 对 ALT 影响比较的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis on ALT

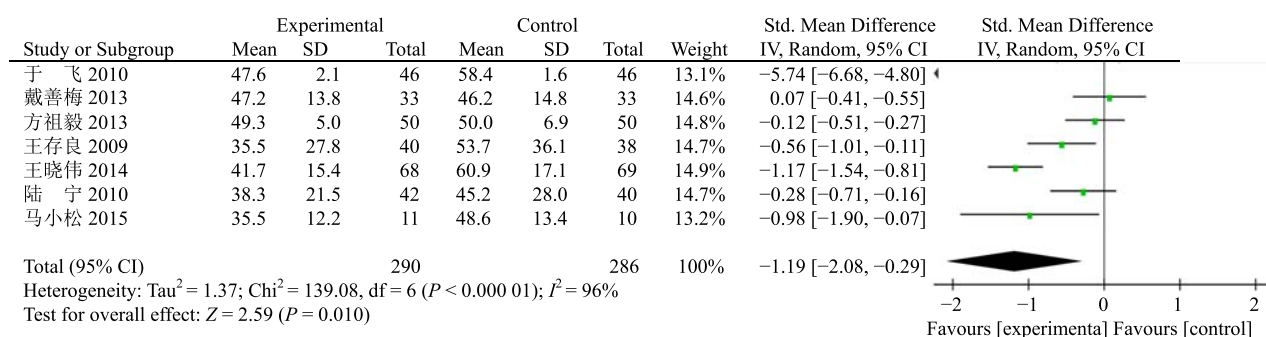


图 4 对 AST 影响比较的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis on AST

提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯相较于单独使用阿德福韦酯可更加有效降低 CHB 患者血清 TBIL 水平 (图 5)。

2.4.4 血清HBV DNA转阴率 共有7个研究^[10,13,15,17,20-21,24]

($n=533$) 报道了 HBV DNA 转阴率的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P<0.01$, $I^2=64\%$)。采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组与对照组 HBV DNA 转阴率差异无统计学意义 [RR=

1.21, 95% CI (0.97, 1.50), $P=0.09$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯与单独使用阿德福韦酯在改善 CHB 患者 HBV DNA 转阴率方面效果相当 (图 6)。

2.4.5 血清 HBeAg 转阴率 共有 4 个研究^[13,17,20-21] ($n=313$) 报道了 HBeAg 转阴率的变化。各研究间

不存在统计学异质性 ($P<0.96$, $I^2=0\%$)。采用固定效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组与对照组 HBeAg 转阴率差异无统计学意义 [RR=1.05, 95% CI (0.82, 1.34), $P=0.70$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯与单独使用阿德福韦酯在改善 CHB 患者血清 HBeAg 转阴率方面效果相当 (图 7)。

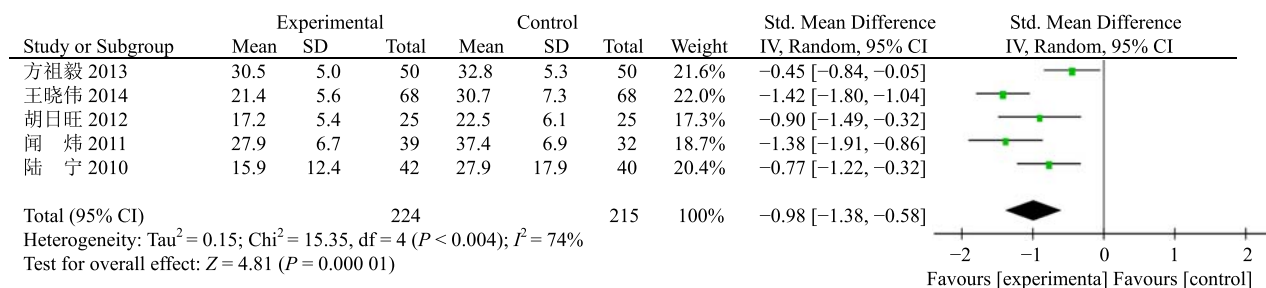


图 5 对 TBIL 影响比较的 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis on TBIL

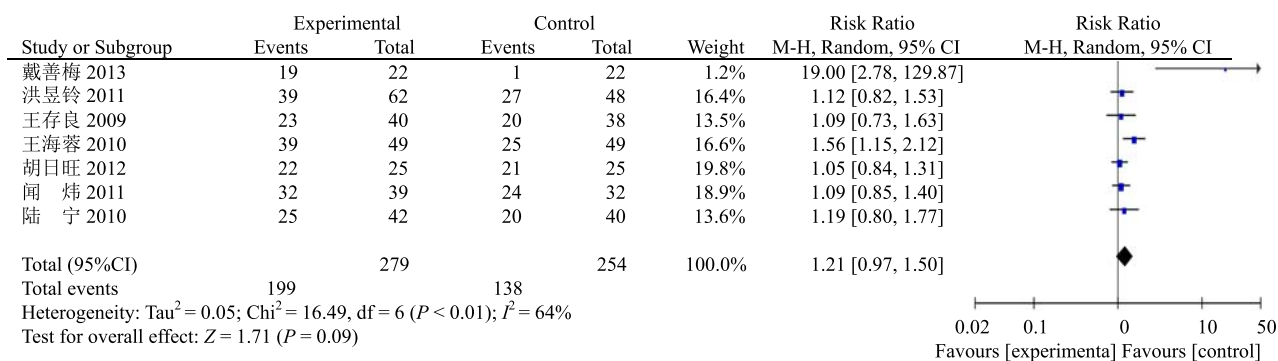


图 6 HBV DNA 转阴率的 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of HBV DNA overcast rate

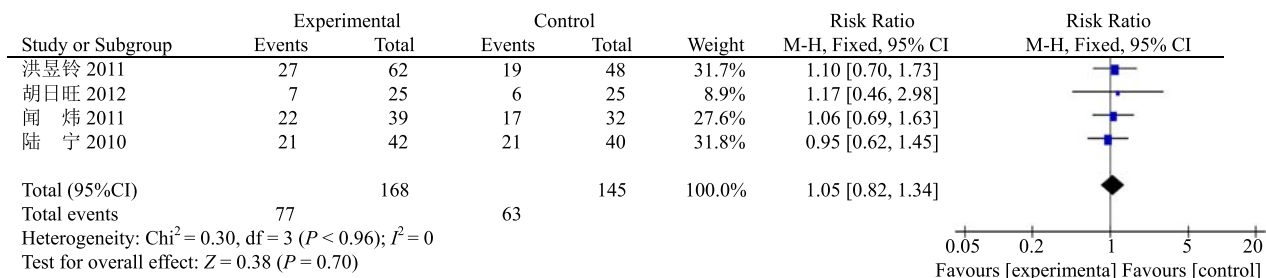


图 7 HBeAg 转阴率的 Meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of HBeAg overcast rate

2.4.6 血清 HA 水平 共有 19 个研究^[9-27] ($n=1\ 776$) 报道了血清 HA 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$)。采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组与对照组相比

较血清 HA 水平差异有统计学意义 [SMD=-1.72, 95% CI (-2.26, -1.17), $P=0.000\ 01$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯相较于单独使用阿德福韦酯可更加有效降低 CHB 患者血清 HA 水平 (图 8)。

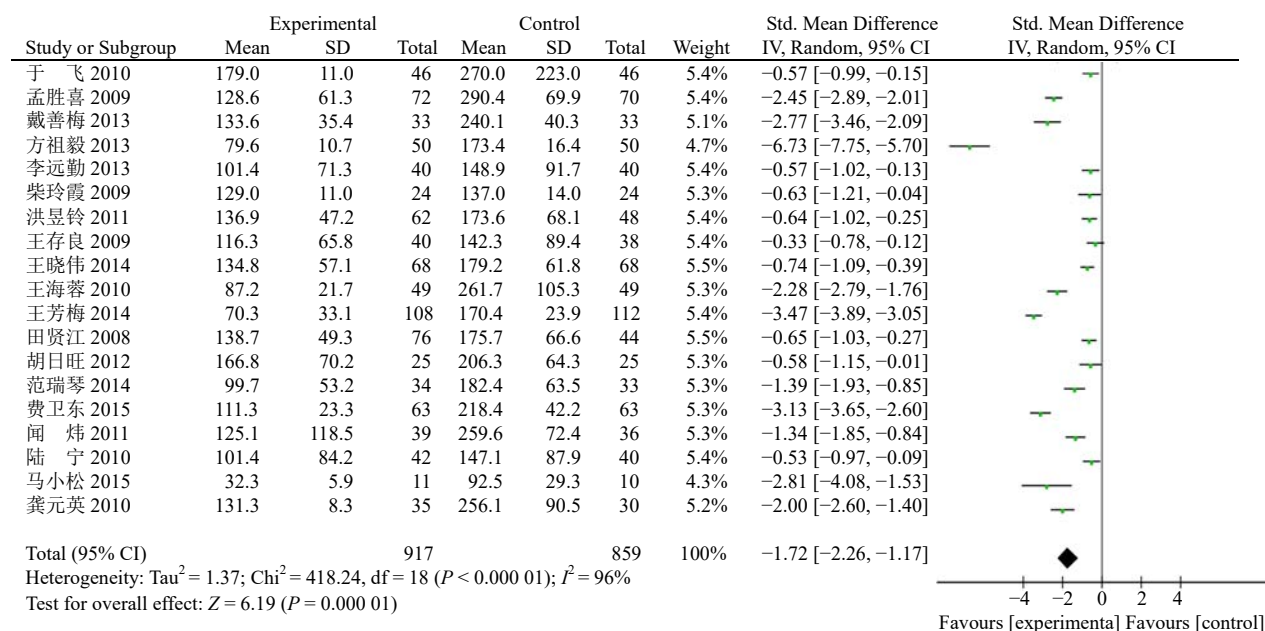


图 8 血清 HA 的 Meta 分析
 Fig. 8 Meta-analysis on serum HA

2.4.7 血清 IV-C 水平 共有 16 个研究^[9-14,16-21,23-26] ($n=1\ 692$) 报道了血清 IV-C 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 96\%$)。采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组与对照组相比较血清 IV-C 水平差异有统计学意义 [$SMD = -1.10$, $95\% CI (-1.66, -0.54)$, $P = 0.000\ 1$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯相较于单独使用阿德福韦酯可更加有效降低 CHB 患者血清 IV-C

水平 (图 9)。

2.4.8 血清 LN 水平 共有 19 个研究^[9-27] ($n=1\ 776$) 报道了血清 LN 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 95\%$)。采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组与对照组相比较血清 LN 水平差异有统计学意义 [$SMD = -1.18$, $95\% CI (-1.64, -0.73)$, $P < 0.000\ 01$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯相较于单独使用

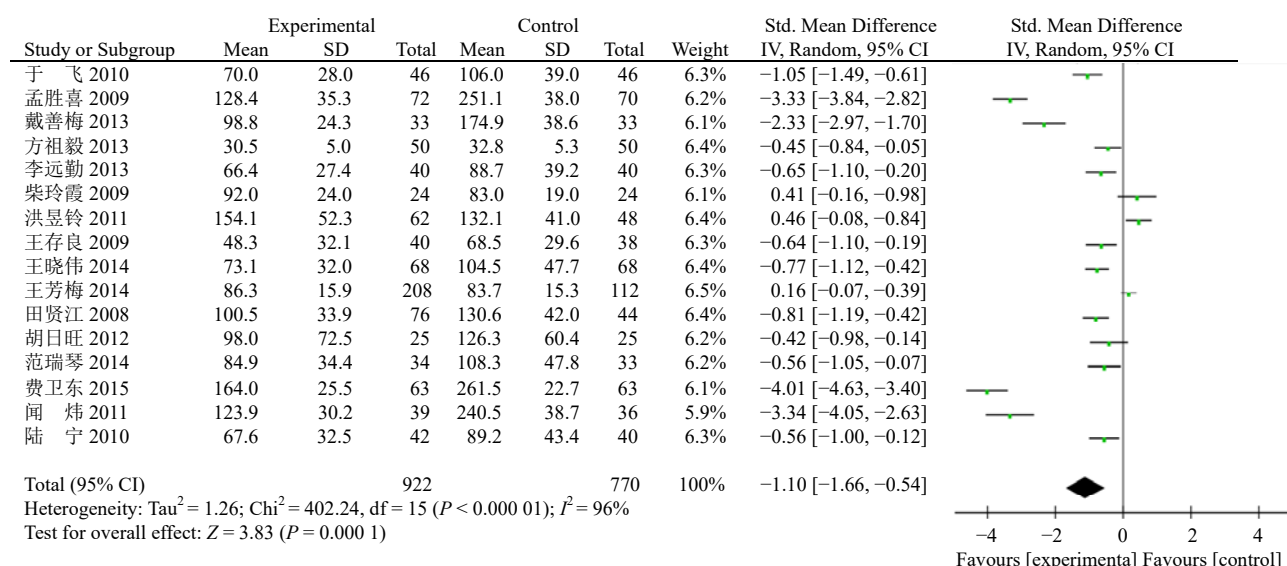


图 9 血清 IV-C 的 Meta 分析
 Fig. 9 Meta-analysis on serum IV-C

阿德福韦酯可更加有效降低 CHB 患者血清 LN 水平 (图 10)。

2.4.9 血清 PCIII 水平 共有 19 个研究^[9-27] ($n=1\,776$) 报道了血清 PCIII 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P<0.000\,01$, $I^2=94\%$)。采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗组与对照组相

比较血清 PCIII 水平差异有统计学意义 [$SMD=-1.52$, $95\% \text{ CI} (-1.97, -1.07)$, $P=0.000\,01$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯相较于单独使用阿德福韦酯可更加有效降低 CHB 患者血清 PCIII 水平 (图 11)。

2.4.10 临床总有效率 有 5 个研究^[11-13,21,25] ($n=390$) 报道了临床总有效率。各研究间不存在统计学

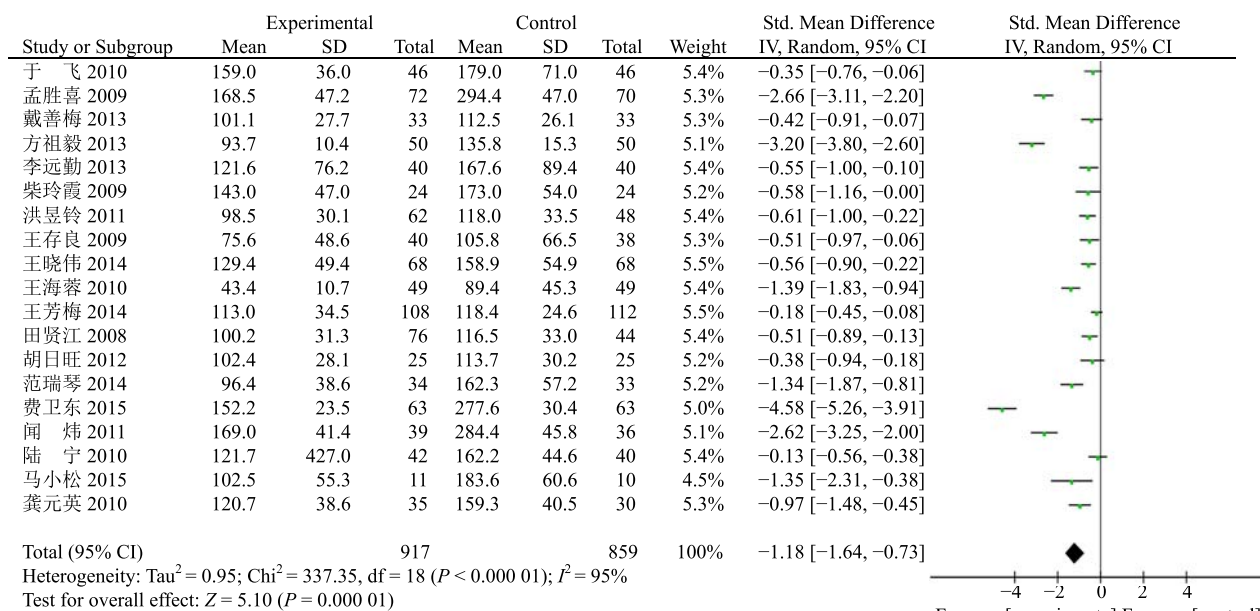


图 10 血清 LN 的 Meta 分析
Fig. 10 Meta-analysis on serum LN

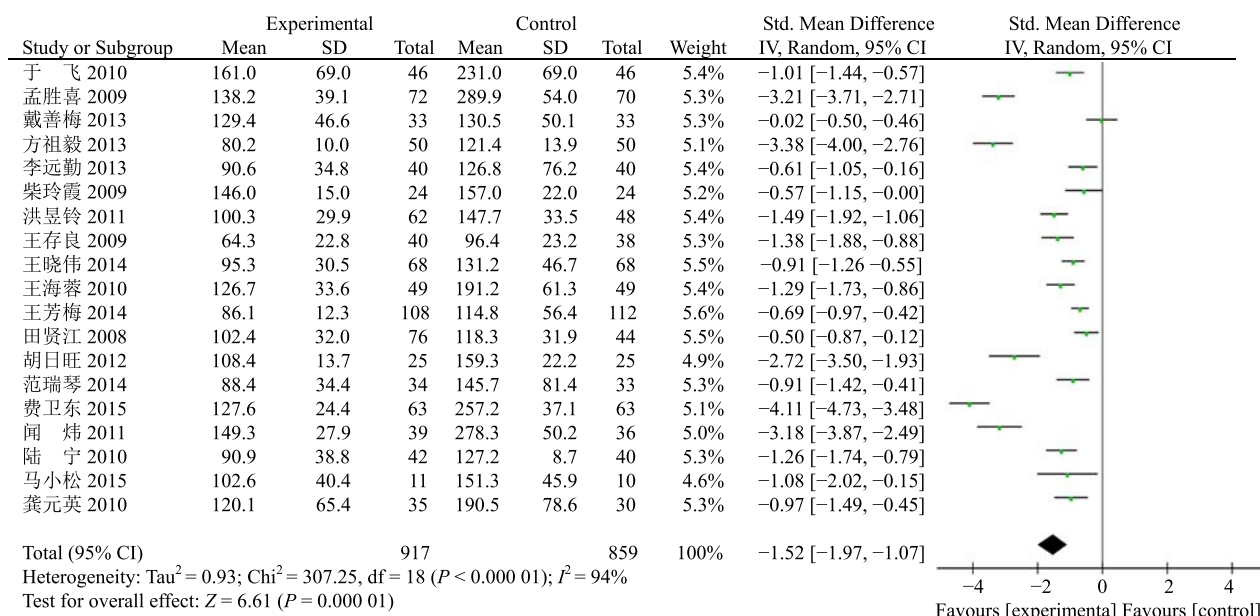


图 11 血清 PCIII 的 Meta 分析
Fig. 11 Meta-analysis on serum PCIII

异质性 ($P < 0.75$, $I^2 = 0\%$)。采用固定效应模型进行合并分析, 治疗组的临床总有效率明显优于对照组, 差异有统计学意义 [$RR = 1.25$, 95% CI (1.15, 1.36), $P = 0.000\ 01$]; 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯相较于单独使用阿德福韦酯可更加有效提高 CHB 患者的临床总有效率 (图 12)。

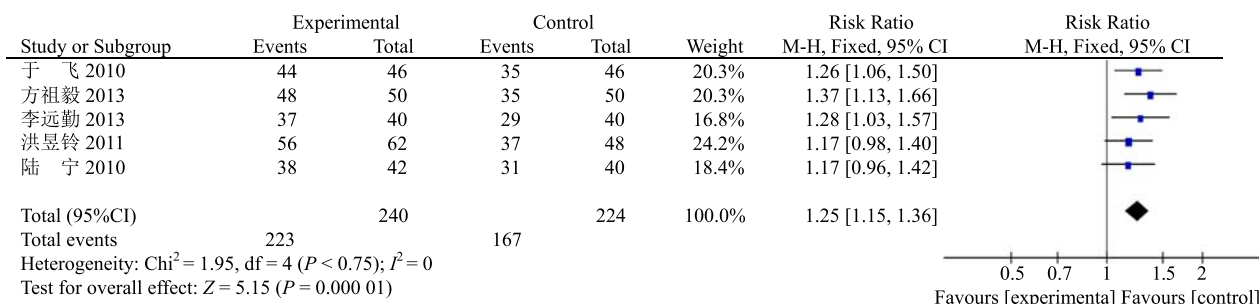


图 12 临床总有效率的 Meta 分析

Fig. 12 Meta-analysis on clinical total effective rate

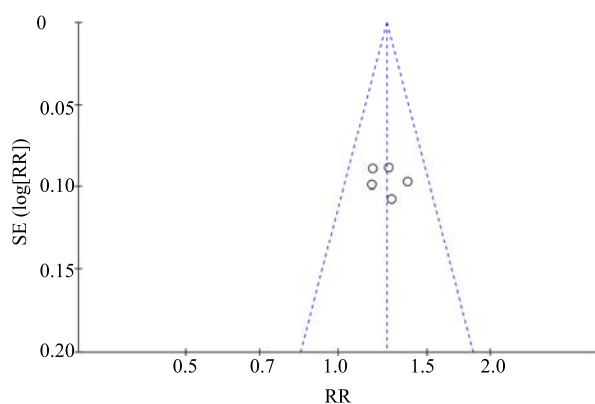


图 13 临床总有效率的漏斗图分析

Fig. 13 Funnel plot of clinical total effective rate

3 讨论

肝纤维化见于大多数不同病因的慢性肝脏疾病, 进一步发展可形成肝硬化, 严重影响患者健康与生命。前瞻性研究表明, CHB 发展为肝硬化的年发生率约为 2.1%; 另一项对 HBeAg 阴性 CHB 患者进行平均 9 年 (1~18.4 年) 的随访研究表明, 进展为肝硬化的发生率为 23%。因此, 抗肝纤维化是慢性肝病的重要治疗措施^[28]。

本次 Meta 分析结果表明, 治疗组与对照组患者相比, 其主要结局指标 HA、IV-C、LN、PCIII 水平以及部分次要结局指标治疗组患者血清 ALT、AST、TBIL 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义; 治疗组与对照组患者血清 HBV DNA、HBeAg

2.5 发表偏倚分析

应用 Revman 5.3 对纳入文献通过绘制漏斗图进行偏倚风险评估。以临床总有效率为评价指标, 以各研究效应量 RR 的对数值为纵坐标, 以 RR 值为横坐标绘制倒漏斗图, 结果表明漏斗图存在不对称性, 提示可能存在发表偏倚, 见图 13。

转阴率差异无统计学意义; 临床总有效率, 治疗组明显优于对照组。上述结果说明复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化可更加有效地降低 CHB 患者肝纤维化程度, 临床疗效优于单独使用阿德福韦酯进行治疗, 可显著改善肝功能生化指标。治疗组与对照组患者血清 HBV DNA、HBeAg 转阴率差异无统计学意义, 提示复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯与单独使用阿德福韦酯在改善 CHB 患者 HBV DNA、HBeAg 转阴率方面效果相当。

本次研究的局限性在于: (1) 纳入分析的主要指标 (血清肝纤标志物) 存在较大异质性, 但是除了血清指标 HBV DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率二者无显著性差异之外, 其余指标均具有显著性差异, 其原因可能是由于治疗周期不同以及文献的质量偏低等原因导致其产生较大的异质性。(2) 纳入本次研究文献的数量和质量有限, 19 项研究仅有 2 项采用随机数字法进行分组, 其余研究虽提及随机分组, 但均未描述具体随机和隐蔽分组方法; 19 项研究均未对研究者、受试者和结局测量者实施盲法。19 项研究均无法从文献中得到足够的选择性报告偏倚的信息, 尚不能判断是否存在其他偏倚来源。

因此, 与单独使用阿德福韦酯相比, 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗 CHB 肝纤维化的疗效较好, 可显著降低患者血清肝纤标志物水平、肝功能指标水平, 临床总有效率组明显提高, HBV DNA、HBeAg 转阴率方面效果相当。

但由于本研究存在一定的局限性,本研究结论仅为临床实践与科学研究提供一定参考,仍需大样本、多中心的临床随机对照试验来进一步的阐释和证明。

参考文献

- [1] 陈北昌. 慢性乙型肝炎治疗研究进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(3): 119-117.
- [2] Ott J J, Stevens G A, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [3] 黄道, 朱韧, 张欣欣. 慢性乙型肝炎免疫发病机制及免疫治疗 [J]. 中国病毒病杂志, 2013, 3(3): 233-237.
- [4] 夏晖, 张宁, 周双男, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化研究进展 [J]. 医药导报, 2013, 32(4): 501-503.
- [5] 李红兵, 董黛青, 卜贤玉, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎伴脾肿大患者疗效观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(2): 106-109.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010年版) [J]. 中国肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-21.
- [8] 刘慧敏, 郭玉明, 王睿林, 等. 六味五灵片联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3133-3142.
- [9] 孟胜喜. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎患者 T 淋巴细胞亚群和肝纤维化指标的影响 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(4): 315.
- [10] 戴善梅. 阿德福韦酯胶囊联合复方鳖甲软肝片治疗早期乙型肝炎肝硬化疗效分析 [J]. 淮海医药, 2013, 31(4): 350-351.
- [11] 方祖毅, 方文. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型病毒性肝炎患者肝纤维化的疗效 [J]. 河北医学, 2013, 19(9): 1284-1287.
- [12] 李远勤. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化临床效果观察 [J]. 环球中医药, 2013, 6(S1): 81-82.
- [13] 洪昱铃, 陈志杰, 欧阳丽娟. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察 [J]. 吉林医学, 2011, 32(7): 1322-1323.
- [14] 王晓伟. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎合并肝纤维化疗效分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(24): 2652-2654.
- [15] 王海蓉. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎纤维化疗效观察 [J]. 社区医学杂志, 2010, 8(3): 27.
- [16] 田贤江, 王文香, 吴敦煌, 等. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化的临床观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18(6): 336-337.
- [17] 胡日旺, 高艳华. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯片治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察 [J]. 山西职工医学院学报, 2012, 22(1): 17-19.
- [18] 范瑞琴, 王超. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察 [J]. 长江大学学报: 自科版, 2014, 11(6): 17-18.
- [19] 费卫东. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗肝炎后肝硬化的效果观察 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(3): 91-92.
- [20] 闻炜, 范公忍, 任永强, 等. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(3): 268-269.
- [21] 陆宁, 徐园, 程伟妮. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝纤维化临床观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(4): 209-211.
- [22] 龚元英. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(2): 126-128.
- [23] 柴玲霞, 孙钧, 马启明. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2009, 17(5): 336-337.
- [24] 王存良. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化临床观察 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(7): 69-70.
- [25] 于飞. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效 [J]. 临床医学, 2010, 30(10): 110-111.
- [26] 王芳梅. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(36): 39.
- [27] 马小松, 应杰, 李传生. 复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的疗效 [J]. 实用临床医学, 2015(12): 18-20.
- [28] 陈文骞. 三甲散治疗乙肝后肝纤维化的临床观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.