

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

刘慧敏^{1,2}, 郭玉明^{2#}, 王睿林², 张振芳^{1,2}, 章从恩², 黄奕雪², 王伽伯², 柏兆方^{2*}, 肖小河^{2*}

1. 承德医学院, 河北 承德 067000

2. 解放军第三〇二医院 全军中医药研究所&中西医结合诊疗与研究中心, 北京 100039

摘要: 系统评价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有效性及安全性。计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library (2015 年第 9 期)、中国生物医学数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、万方数据在线知识服务平台, 全面收集有关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随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2015 年 10 月 29 日。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后, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。最终纳入 7 个 RCTs, 共 1 021 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者, 其中治疗组 529 例, 对照组 492 例。分析结果显示: 与单用核苷(酸)类药物相比, 六味五灵片联合核苷(酸)类药物不仅可降低慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清肝纤维化指标: HA [SMD=-1.26, 95% CI (-1.92, -0.59), $P=0.000\ 2$]、LN [SMD=-1.55, 95% CI (-2.27, -0.83), $P<0.000\ 1$]、PC-III [SMD=-1.39, 95% CI (-2.21, -0.58), $P=0.000\ 8$]、IV-C [SMD=-1.49, 95% CI (-2.25, -0.72), $P=0.000\ 1$]; 还可以改善肝功能生化指标: ALT [SMD=-1.17, 95% CI (-1.41, -0.94), $P<0.000\ 01$]、AST [SMD=-1.25, 95% CI (-1.54, -0.96), $P<0.000\ 01$]、TBIL [SMD=-0.87, 95% CI (-1.21, -0.53), $P<0.000\ 01$]; 提高临床总有效率 [OR=4.59, 95% CI (2.05, 10.25), $P=0.000\ 2$]; 但并不能提高 HBV DNA 转阴率 [OR=1.51, 95% CI (0.96, 2.39), $P=0.08$]; 且无明显不良反应报道。六味五灵片联合核苷(酸)类药物可明显改善患者肝功能, 抑制肝纤维化, 提高临床总有效率, 且不良反应少、耐受性较好; 虽然近年来 RCTs 研究的数量和质量有逐年上升的趋势, 但仍需从临床设计的科学性、报告的规范性等诸多环节来提高研究水平。

关键词: 六味五灵片; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)17-3133-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.17.029

Systematic evaluation of Liuweiwuling Tablets for treatment of liver fibrosis resulting from chronic hepatitis B

LIU Hui-min^{1,2}, GUO Yu-ming², WANG Rui-lin², ZHANG Zhen-fang^{1,2}, ZHANG Cong-en², HUANG Yi-xue², WANG Jia-bo², BAI Zhao-fang², XIAO Xiao-he²

1. Chengde Medical University, Chengde 067000, China

2. China Military Institute of Chinese Materia & Integrative Medical Center, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Liuweiwuling Tablets combined with nucleotide drugs for the treatment of liver fibrosis resulting from chronic hepatitis B. **Methods** Major databases (such as Pubmed, Embase, Cochrane Library (Issue 9, 2015), Chinese Biomedical Database (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, and WanFang Data) were searched from their inception to September 9, 2015 to collect comprehensively randomized controlled trials (RCT) of Liuweiwuling Tablets combined with nucleotide drugs on the treatment of liver fibrosis resulting from chronic hepatitis B. After two reviewers separately screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the methodological quality of the included studies, data were analyzed with RevMan 5.3 software. **Results** The total seven RCTs

收稿日期: 2016-04-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274026)

作者简介: 刘慧敏, 女, 在读硕士研究生。E-mail: sugg77@163.com

*通信作者 肖小河, 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药品质-药性评价与新药开发研究。

Tel:(010)66933252 E-mail: Pharmacy@126.com

柏兆方, 男, 博士, 助理研究员, 主要从事中药药理研究。E-mail: baizf2008@126.com

#并列第一作者 郭玉明, 博士, 助理研究员, 主要从事中医药临床评价的研究。E-mail: guoyuming_0520@126.com

were included. Among all 1 021 patients involved, 529 cases were in the treatment group, while the other 492 cases were in the control group. The findings showed that compared with using nucleotide drugs alone for antiviral treatment, Liuweiwuling Tablets combined with nucleotide drugs were more efficiently in downregulating serum liver fibrosis index HA [SMD = -1.26, 95% CI (-1.92, -0.59), $P = 0.000\ 2$], LN [SMD = -1.55, 95% CI (-2.27, -0.83), $P < 0.000\ 1$], PC-III [SMD = -1.39, 95% CI (-2.21, -0.58), $P = 0.000\ 8$], IV-C [SMD = -1.49, 95% CI (-2.25, -0.72), $P = 0.000\ 1$]; improved the liver function ALT [SMD = -1.17, 95% CI (-1.41, -0.94), $P < 0.000\ 01$], AST [SMD = -1.25, 95% CI (-1.54, -0.96), $P < 0.000\ 01$], TBIL [SMD = -0.87, 95% CI (-1.21, -0.53), $P < 0.000\ 01$]; increased total clinical effective rate [OR = 4.59, 95% CI (2.05, 10.25), $P = 0.000\ 2$]. While no advantage was found in reducing the incidences of HBV DNA overcast [OR = 1.51, 95% CI (0.96, 2.39), $P = 0.08$]; No significant adverse reactions were reported. **Conclusion** Liuweiwuling Tablets combined with nucleotide drugs could be effective in improving liver function, controlling liver fibrosis, and increasing total clinical effective rate while its antiviral efficacy approximate with using the nucleotide drugs alone, less adverse reaction, and better tolerability; Although in recent years, the quantity and quality of RCTs research have a rising trend year by year, but still need to be from the clinical design of scientific, the standardization of the report, and many other links to improve research level.

Key words: Liuweiwuling Tablets; chronic hepatitis B; liver fibrosis; systematic evaluation; Meta-analysis

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是一个全球性的公共健康问题, 约有 240 亿人 (占全球人口 3.7% 以上) 是 CHB 患者^[1]。研究显示, 随着 CHB 病程的迁延, 肝纤维化不断进展, 每年有 50 万到 1.2 亿人死于肝硬化或肝癌^[2]。现代医学对于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗主要从 2 个方面着手: 一是抗乙型肝炎病毒治疗, 如采用恩替卡韦、阿德福韦酯等核苷 (酸) 类药物; 二是治疗肝纤维化本身, 但整体治疗效果仍不理想。临床研究证明, 在慢性肝脏疾病过程中肝纤维化甚至肝硬化是可以逆转的^[3]。目前在国际上尚无药物被批准应用于临床肝纤维化治疗^[4]。在缺乏有效抗肝纤维化化学药的同时, 经过大量实验和临床研究证实许多中药复方因其疗效可靠, 且毒副作用小等优势, 近年来已逐渐成为国内外医药领域研究的热点^[5]。六味五灵片 (又名肝得宁) 是解放军第三〇二医院按照《药品注册管理办法》研制的中药 6 类新药, 主要由五味子、女贞子、连翘、莪术、苣荬菜、灵芝孢子粉组成, 采用国际先进的中药现代化超微粉技术提高药物生物利用率, 具有滋肾养肝、活血解毒的功效, 临床主要用于 CHB 的降酶治疗。经临床研究证明^[6], 六味五灵片可通过改善肝功能、调节机体免疫功能、改善肝脏微循环、清除氧自由基、修复肝细胞损伤等多种途径, 抑制慢性肝损伤, 促进细胞外基质 (ECM) 降解, 降低肝脏内胶原蛋白的沉积, 抑制肝纤维组织增生及假小叶形成, 从而抑制或逆转肝纤维化。目前, 该药联合核苷 (酸) 类抗病毒药物治疗 CHB 肝纤维化取得了较好的临床疗效, 但缺乏系统的评价和循证医学证据支持, 故本研究主要探讨六味五灵片联合核苷酸 (类) 药物治疗 CHB 纤维化的临床疗效与安全性, 以期临床 CHB 肝纤维化治疗提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入文献标准

1.1.1 研究类型 六味五灵片联合核苷 (酸) 类药物治疗 CHB 肝纤维化患者的临床随机对照试验 (RCTs), 包括动物实验合并临床 RCTs, 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。

1.1.2 研究对象 CHB 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^[7-8]。

1.1.3 干预措施 治疗组接受六味五灵片联合核苷 (酸) 类药物 (阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定) 治疗, 对照组接受核苷 (酸) 类药物 (阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定) 治疗。

1.1.4 结局指标 (1) 主要结局指标: ①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); ②临床总有效率^[9], 显效为临床症状体征消失, 丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 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 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。(2) 次要结局指标: ①肝功能指标 ALT、AST、总胆红素 (TBIL); ②乙型肝炎病毒 (HBV) DNA 转阴率 (HBV DNA 定量 $< 1 \times 10^3$ 拷贝/mL 为阴性)。

1.2 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。

1.3 检索策略

检索仅限中英文,全面检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library (2015 年第 9 期)、中国生物医学数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、万方数据在线知识服务平台已发表的六味五灵片联合核苷(酸)类药物 CHB 肝纤维化的 RCT,检索年限均从建库至 2015 年 10 月 29 日,并使用 Google 检索“灰色文献”等相关信息。

Cochrane Library 检索式 (Title、Abstract、Keywords) Liuweiwuling tablets; Embase 检索式 #1 liuweiwuling tablets; Pubmed 检索式 (All Fields) Liuweiwuling tablets; 英文检索词分别为: liuweiwuling tablets、gandening、chronic hepatic B liver fibrosis、hepaticfibrosis、cirrhosis。

CBM 高级检索“六味五灵片”(常用字段:智能) AND “肝纤维化”(常用字段:智能),“六味五灵片”(常用字段:智能) AND “肝硬化”(常用字段:智能); CNKI、VIP、万方数据库采用主题检索“六味五灵片” AND “肝纤维化”和“六味五灵片” AND “肝硬化”。检索词为六味五灵片、肝得宁、慢性乙型肝炎肝纤维化、肝纤维化、肝硬化、早期肝硬化、代偿期肝硬化。以“肝得宁”为检索词检索命中 0 条。

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 and 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^[10]。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。对于二分类变量选用相对危险度比值比 (OR) 及其 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 154 个,排除重复文献 44 篇,在剩余的 110 篇文献中,排除六味五灵片治疗病毒性肝炎、脂肪肝、酒精性脂肪肝等其他不相关的文献后,对符合纳入标准的 23 篇文献进行全文阅读,进一步排除 1 篇动物实验,2 篇服用免疫抑制剂或仪器治疗,9 篇非早期/代偿期肝硬化,2 篇用药不明或数据无法利用的文献,2 篇病因为酒精肝、脂肪肝的文献,最终有 7 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 7 篇文献,共有 1 021 个慢性乙型肝炎肝纤维化患者,其中实验组 529 例,对照组 492 例,两组患者在性别、年龄、疾病类型方面差异无统计学意义。治疗组六味五灵片联合核苷(酸)类药物,对照组为核苷(酸)类药物,有 2 篇疗程为 24 周,有 5 篇疗程在 48 周左右 (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 2 个研究^[12,16]采用随机数字法产生随机序列,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。7 个研究均未对研究者、受试者和结局测量者实施盲法。7 个研究均未报道退出与失访,1 个研究^[6]中有 4 人无故脱落,未纳入结局指标,因未能与作者取得联系,无法判断是否失访或研究者数据漏录所产生的误差,该数据存在不完整数据偏倚的高度可能性。7 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 HA 水平 共有 5 个研究^[6,12-13,15-16] ($n=865$) 报道了血清 HA 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2=94\%$)。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 HA 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 [$SMD=-1.26$, 95% CI (-1.92, -0.59), $P=0.000\ 2$];亚组分析结果显示,疗程在 24 周、12 个月六味五灵片联合核苷(酸)类药物均可有效降低 CHB 纤维化患者血清 HA 水平 [24 周: $SMD=-1.20$, 95% CI (-1.50, -0.90), $P < 0.000\ 01$; 12 个月: $SMD=-1.30$, 95% CI (-2.44, -0.16), $P=0.03$] (图 3)。

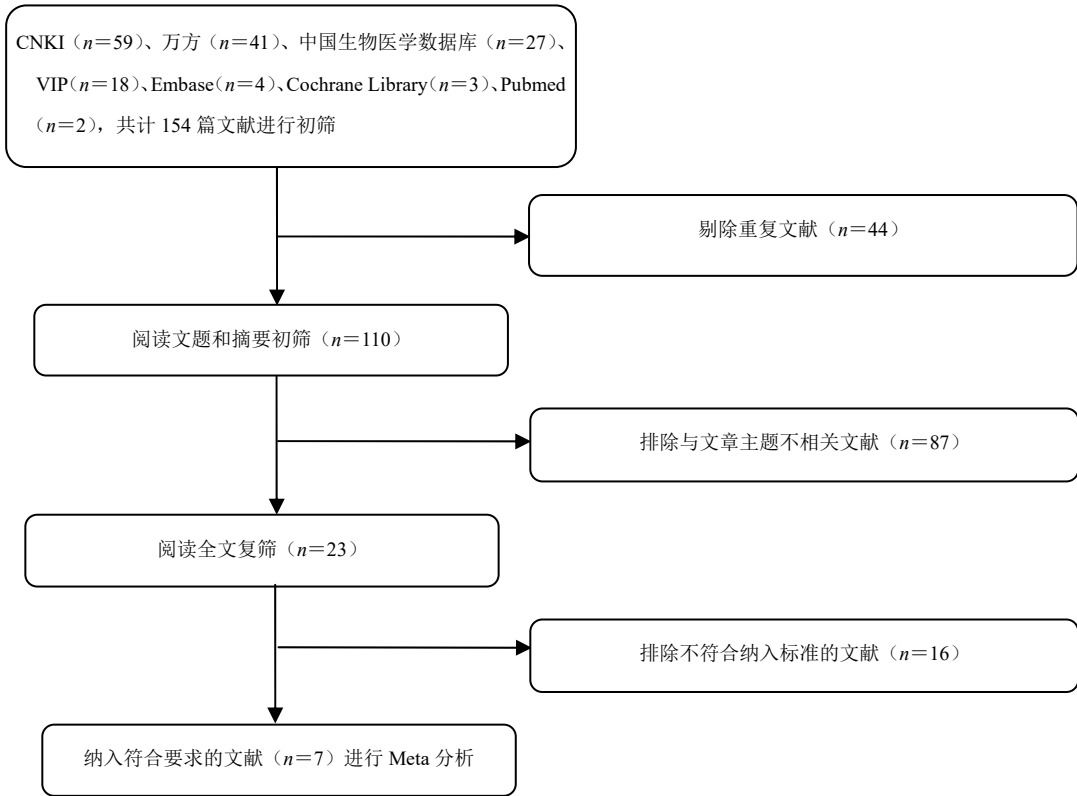


图 1 文献筛选流程及结果
Fig. 1 Literature selection process and results

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

纳入研究	例数 (T/C)	年龄/岁 (范围/均值)	性别 男/女	病程/年 (范围/均值)	干预措施		疗程
					治疗组	对照组	
修丹 2010 ^[6]	76/76	T: 25~58/42.4 C: 22~62/40.3	T: 44/32 C: 43/33	T: 5~18/7.4 C: 4~15/6.5	六味五灵片 (3 次/d, 1.5 g/次) + 阿德福韦酯 (1 次/d, 10 mg/次)	阿德福韦酯 (1 次/d, 10 mg/次)	12 个月
刘海军 2015 ^[11]	38/38	T: 31~55/41.4 C: 32~58/41.5	T: 20/18 C: 21/17	无	六味五灵片 (3 次/d, 1.5 g/次) + 阿德福韦酯 (1 次/d, 10 mg/次)	阿德福韦酯 (1 次/d, 10 mg/次)	12 个月
李广明 2013 ^[12]	42/42	T: 48.6, C: 47.5	T: 29/13 C: 26/16	T: 9.5 C: 8.8	六味五灵片 (3 次/d, 1.5 g/次) + 恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次)	恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次)	24 周
宋建华 2015 ^[13]	47/40	T: 28~61/47.5 C: 27~60/45.2	T: 28/19 C: 26/14	T: 2~30/10.7 C: 2.5~35/11.9	六味五灵片 (3 次/d, 1.5 g/次) + 恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次)	恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次)	52 周
申春明 2014 ^[14]	42/30	T: 19~58/39.2 C: 20~60/40.1	T: 24/18 C: 19/11	T: 4~16/9.8 C: 4~15/10.1	六味五灵片 (3 次/d, 1.5 g/次) + 恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次)	恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次)	48 周
安纪红 2014 ^[15]	220/210	T: 45.2 C: 46.8	T: 142/78 C: 138/68	T: 7.3 C: 6.9	六味五灵片 (3 次/d, 1.5 g/次) + 恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次)	恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次)	12 个月
高宁 2014 ^[11]	64/56	T: 41.7 C: 43.2	T: 43/21 C: 36/20	T: 7.2 C: 8.2	六味五灵片 (3 次/d, 2.0 g/次) + 替比夫定 (1 次/d, 600 mg/次)	替比夫定 (1 次/d, 600 mg/次)	24 周

T-治疗组, C-对照组
T-treatment group, C-control group

高宁 2014	申春明 2014	李广明 2013	宋建华 2015	安纪红 2014	刘海军 2015	修丹 2010	
+	?	+	?	?	?	?	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

图中横轴为质量评价条目；+ 为满此条目标准；- 为不满足或未提及此条目标准；? 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 方法学质量评价汇总图

Fig. 2 Methodological quality assessment for risk of bias for each included study

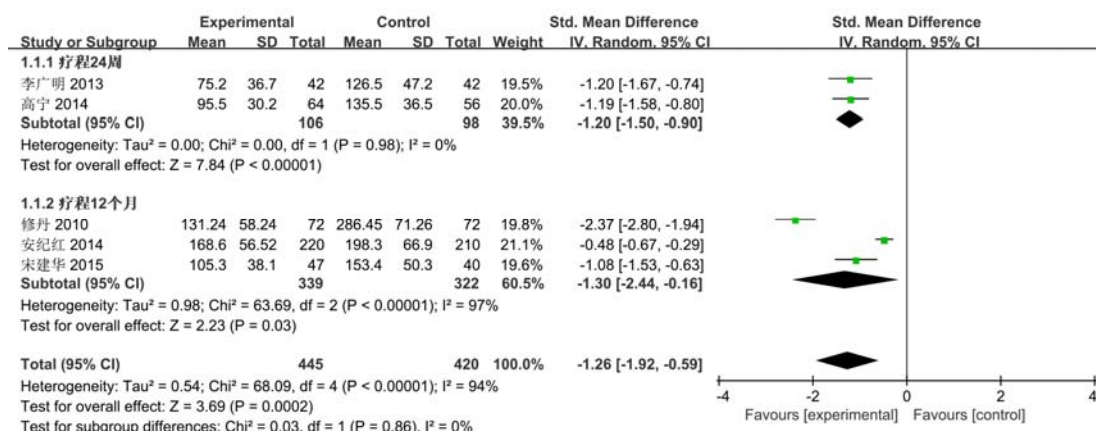


图 3 对 HA 影响比较的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis on impact of HA

2.4.2 血清 LN 水平 共有 5 个研究^[6,12-13,15-16] ($n=865$) 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, 治疗组患者血清 LN 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.55$, $95\% CI(-2.27, -0.83)$, $P<0.000\ 1$]; 亚组分析结果显示, 疗程在 24 周、12 个月六味五灵片联合核苷(酸)类药物均可有效降低 CHB 纤维化患者血清 LN 水平 [24 周: $SMD=-1.69$, $95\% CI(-3.33, -0.05)$, $P<0.000\ 01$; 12 个月: $SMD=-1.48$, $95\% CI(-2.50, -0.45)$, $P=0.005$] (图 4)。

2.4.3 血清 PC-III 水平 共有 5 个研究^[6,12-13,15-16] ($n=$

865) 报道了血清 PC-III 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 PC-III 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.39$, $95\% CI(-2.21, -0.58)$, $P=0.000\ 8$]; 亚组分析结果显示, 疗程在 24 周、12 个月六味五灵片联合核苷(酸)类药物均可有效降低 CHB 纤维化患者血清 PC-III 水平 [24 周: $SMD=-1.13$, $95\% CI(-1.43, -0.83)$, $P<0.000\ 01$; 12 个月: $SMD=-1.57$, $95\% CI(-3.05, -0.10)$, $P<0.000\ 01$] (图 5)。

2.4.4 血清 IV-C 水平 共有 5 个研究^[6,12-13,15-16] ($n=865$) 报道了血清 IV-C 水平的变化。各研究间存在

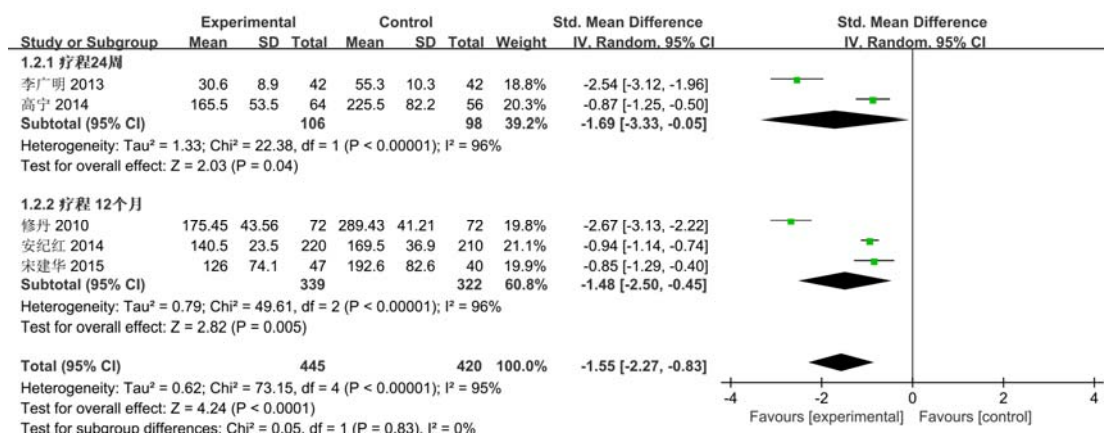


图4 对LN影响比较的Meta分析

Fig. 4 Meta-analysis on impact of LN

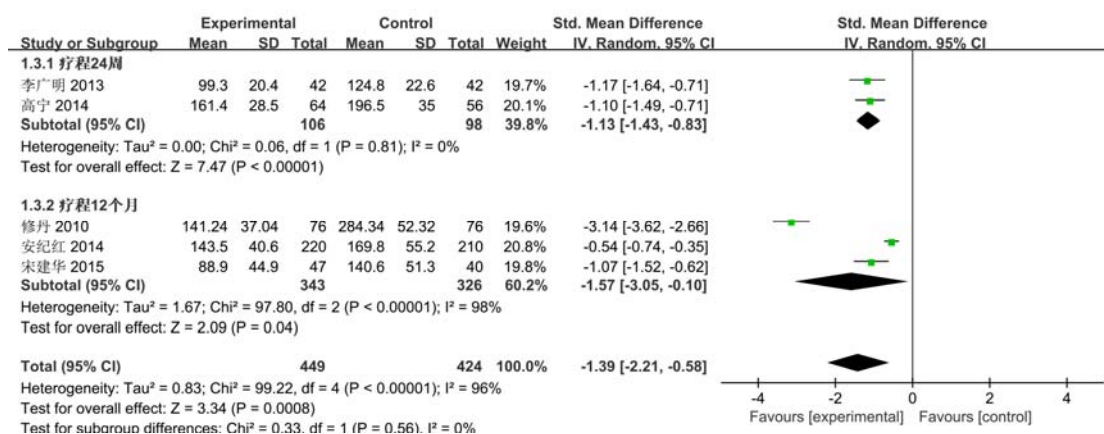


图5 对PC-III影响比较的Meta分析

Fig. 5 Meta-analysis on impact of PC-III

统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 95\%$)。进行敏感性分析,剔除修丹等^[6]的研究后,异质性明显降低,考虑该研究治疗前患者血清 IV-C 水平远高于其他4个研究,且疗程长(12个月),同时核苷(酸)类药物(阿德福韦酯)随治疗时间的延长耐药性增加^[17],故其抑制肝脏病理改变疗效有限。剔除后异质性检验 ($P = 0.61$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析,结果显示,治疗组患者血清 IV-C 水平显著低于对照组,差异有统计学意义 [$SMD = -0.99$, 95% CI (-1.15, -0.84), $P < 0.0001$];这与不剔除修丹等^[6]的研究,亚组分析结果一致,提示六味五灵片联合核苷(酸)类药物可有效降低 CHB 纤维化患者血清 IV-C 水平 [24周: $SMD = -1.03$, 95% CI (-1.38, -0.67), $P < 0.0001$; 12个月: $SMD = -1.79$, 95% CI (-3.18, -0.40), $P < 0.0001$] (图6)。

2.4.5 血清 ALT 水平 共有6个研究^[11-16] ($n = 869$)

报道了血清 ALT 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P = 0.06$, $I^2 = 52\%$)。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 [$SMD = -1.17$, 95% CI (-1.41, -0.94), $P < 0.0001$];提示六味五灵片联合核苷(酸)类药物可有效降低 CHB 纤维化患者血清 ALT 水平 (图7)。

2.4.6 血清 AST 水平 共有5个研究^[11-12,14-16] ($n = 782$) 报道了血清 AST 水平的变化。各研究间存在统计学异质性 ($P = 0.03$, $I^2 = 64\%$)。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 水平显著低于对照组,差异有统计学意义 [$SMD = -1.25$, 95% CI (-1.54, -0.96), $P < 0.0001$];提示六味五灵片联合核苷(酸)类药物可有效降低 CHB 纤维化患者血清 AST 水平 (图8)。

2.4.7 血清 TBIL 水平 共有4个研究^[11-12,15-16] ($n = 710$) 报道了血清 TBIL 水平的变化。各研究

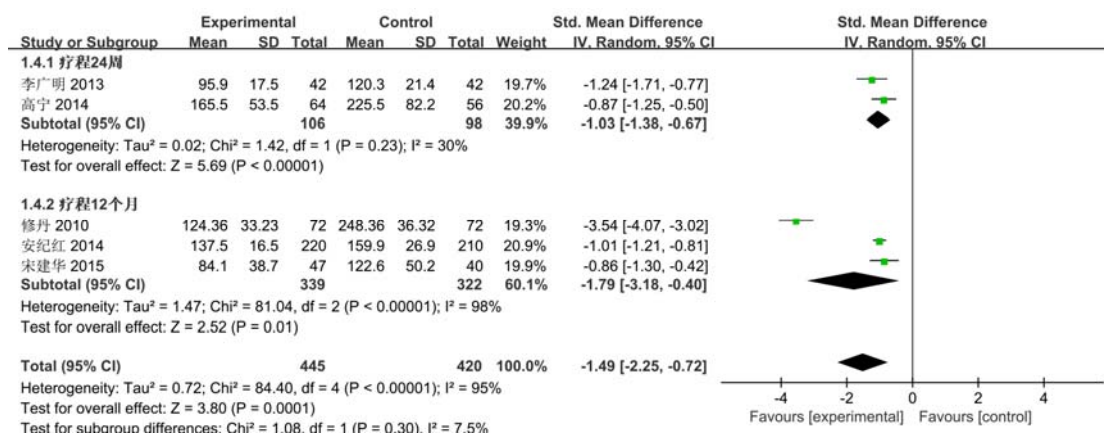


图 6 对 IV-C 影响比较的 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis on impact of IV-C

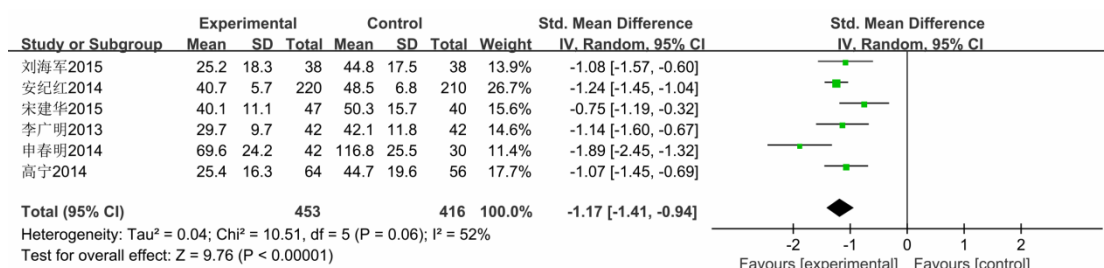


图 7 对 ALT 影响比较的 Meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis on impact of ALT

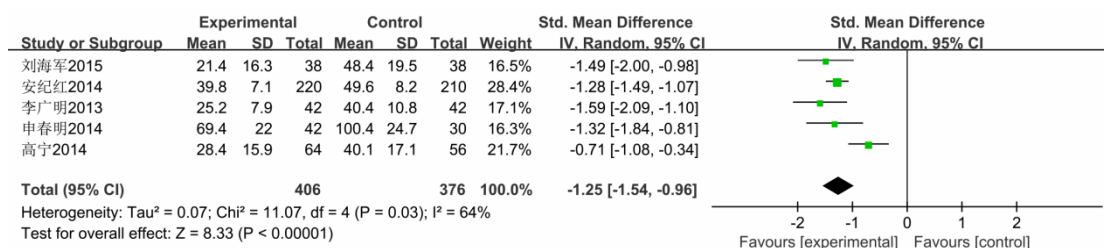


图 8 对 AST 影响比较的 Meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis on impact of AST

间存在统计学异质性 ($P=0.01$, $I^2=72\%$)。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 [$SMD=-0.87$, 95% CI (-1.21, -0.53), $P<0.0001$]; 提示六味五灵片联合核苷(酸)类药物可有效降低慢性乙肝肝纤维化患者血清 TBIL 水平(图 9)。

2.4.8 血清 HBV DNA 转阴率 共有 3 个研究^[13,15-16] ($n=637$) 报道了 HBV DNA 转阴率的变化。各研究间不存在统计学异质性 ($P=0.41$, $I^2=0\%$)。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 HBV DNA 转阴率差异无统计学意义 [$OR=1.51$,

95% CI (0.96, 2.39), $P=0.08$]; 提示六味五灵片联合核苷(酸)类药物与单用核苷(酸)在改善 CHB 纤维化患者 HBV DNA 转阴率方面效果相当(图 10)。

2.4.9 临床总有效率 有 3 个研究^[11-12,14] ($n=232$) 报道了临床总有效率。各研究间不存在统计学异质性 ($P=0.83$, $I^2=0\%$)。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 [$OR=4.59$, 95% CI (2.05, 10.25), $P=0.0002$]; 提示六味五灵片联合核苷(酸)类药物在一定程度上有效提高 CHB 纤维化患者的临床总有效率(图 11)。

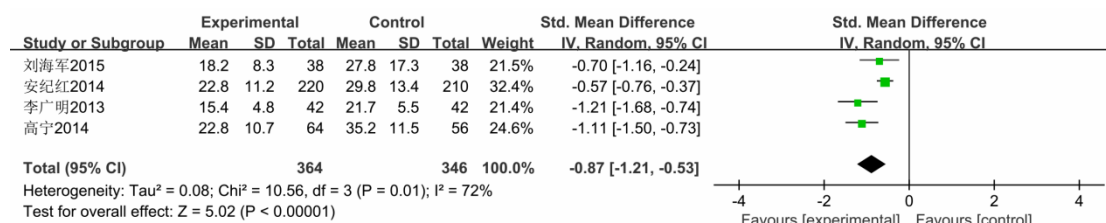


图 9 对 TBIL 影响比较的 Meta 分析

Fig. 9 Meta-analysis on impact of TBIL

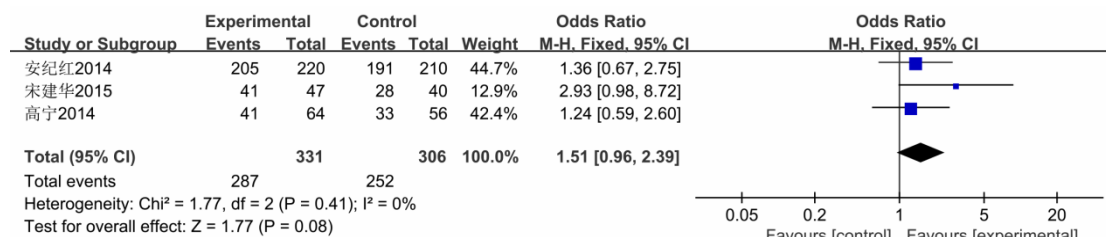


图 10 HBVDNA 转阴率的 Meta 分析

Fig. 10 Meta-analysis of HBVDNA overcast rate

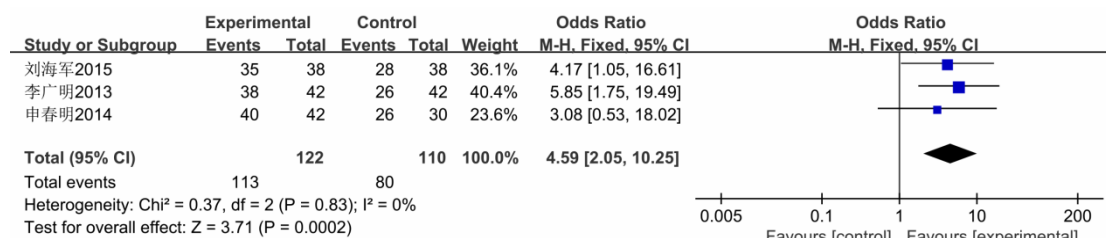


图 11 临床总有效率的 Meta 分析

Fig. 11 Meta-analysis of clinicaltotal effective rate

2.5 不良反应

纳入的 7 个研究中, 有 1 个研究^[14]明确提出未出现明显不良反应, 1 个研究^[16]发现观察组和对照组分别有 3 例、2 例患者在治疗过程中出现一过性血清 CK 升高, 但均未影响治疗, 其余未见不良反应报道。

3 讨论

3.1 临床疗效分析

众所周知, HBV 复制介导的肝组织炎症反应是肝纤维化病情进展的关键因素, 所以, 最大限度地抑制 HBV 复制是阻止肝纤维化发展的重要措施。然而, 核苷类抗病毒药物只有长期治疗才可能实现持久的应答, 并不能及时、直接全面控制肝脏炎症反应^[18]。对此, 2014 年发布的《肝脏炎症及其防治专家共识》^[19]指出对于肝脏炎症, 无论是否存抗病毒等病因治疗, 均应考虑实施抗炎保肝治疗, 反之亦如此。这表明对于慢性乙型肝炎肝纤维化治疗, 抗

病毒和抗纤维化二者缺一不可。近年来, 肝纤维化的病理生理机制研究取得了较大进展, 但由于其病理机制的多环节和复杂性, 单一环节或靶向的干预效果尚不理想, 临床上仍缺乏特异有效的药物。中药多成分、多环节、多靶点的作用特点, 对病理复杂的疾病可发挥综合优势, 临床应用于肝纤维化治疗具有广阔的前景。

六味五灵片治疗肝纤维化大鼠结果显示, 可显著降低肝组织羟脯氨酸 (Hyp) 这一直接反映肝脏胶原量的指标; 且能显著降低血清单胺氧化酶 (MAO) 及转化生长因子 (TGF-1) 水平, 从而减少细胞外基质 (ECM) 的合成, 阻断肝纤维化的发展^[12]。Meta 分析结果提示, 六味五灵片联合核苷 (酸) 类药物可显著降低血清纤维化血清标志物 HA、LN、PC-III、IV-C 水平, 还可以改善肝功能生化指标, 包括降低 ALT、AST、TBIL 的水平, 提高临床总有效率, 但抗病毒效果并未明

显增强。临床报道六味五灵片联合核苷(酸)类药物具有一定的协同抗病毒效果,但由于纳入研究较少、样本量小得出的结论存在一定的偏差^[20]。此外,有1项研究^[15]对2组患者的生存质量进行评价,包括生理领域、心理领域、社会关系领域和环境领域4个方面,结果显示,联合治疗组在生理领域、心理领域评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.000\ 01$);在社会关系领域差异无统计学意义($P>0.05$);在环境领域对照组评分高于联合治疗组($P=0.000\ 3$)。由此提示,六味五灵片联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙肝肝纤维化具有良好的协同作用,在抗病毒的同时可有效的改善肝功能,抑制或逆转肝纤维化。其中核苷(酸)类药物在活动期抗病毒效果显著,六味五灵片在改善肝功能和肝纤维化方面具有一定的优势。同时,积极的抗病毒和抗纤维化治疗有助于提高患者的生存质量,这也提示广大医务人员在治疗过程中不仅要关注患者的生理指标,更要关注患者的整体健康状况。此外,现有的研究大多是临床研究,基础研究较少,六味五灵片抗肝纤维化的机制目前尚不清楚,明确其作用机制才能为临床合理用药提供依据。综上,鉴于本研究纳入文献质量有限,结果论证强度一般,需要更多高质量规范化的随机对照研究严格评价其有效性和安全性,为临床用药提供级别较强的证据支持。

3.2 安全性分析

所有纳入的研究报道中,1个研究^[16]发现观察组和对照组分别有3例、2例患者在治疗过程中出现一过性血清CK升高。经调研^[21]发现替比夫定在临床用药过程中存在CK升高的不良反应,而单独使用六味五灵片尚未报道CK升高,且仅为一过性升高,应定期多次复查,考虑其均未影响治疗,故尚不能认为六味五灵片有不良反应。因此,六味五灵片治疗CHM肝纤维化是安全有效的。

3.3 本系统评价的局限性

纳入分析的主要指标(血清肝纤标志物)存在较大异质性,按疗程进行亚组分析后,肝纤血清标志物HA($P=0.98$, $I^2=0\%$)、PC-III($P=0.81$, $I^2=0\%$)、IV-C($P=0.23$, $I^2=30\%$)各研究间的差异在24周异质性明显降低,但血清LN各研究间的异质性并未降低,考虑异质性的产生与疗程存在一定的相关性,但并不是主要的影响因素。基于此,回归分析和网络分析可尝试用于探究异质性的

来源,但回归分析要求有足够的研究个数纳入回归分析,而本研究符合纳入的研究较少($n<10$),而实验特征又多,如果对每个特征进行多重分析,有可能出现假阳性结果^[22],故本研究未开展回归分析;网络分析可以将多种干预措施的直接比较和间接比较的证据合并,是探讨异质性来源的重要手段,但本文纳入的研究缺乏实现间接比较所需的共同对照^[23],故网络分析也不可行。虽然本Meta分析所有纳入研究均对年龄、性别、病程、肝功能等一些混杂因素进行了控制,但无法完全控制其他潜在未知的混杂因素,如肝纤维化病理阶段(5个分期)、预期目标(抗病毒或抗肝纤维化)、临床实践操作、文献发表偏倚、样本量低引起的个体差异等混杂因素可能导致各研究间的差异,影响该系统评价的可靠性。肝组织活检是肝纤维化诊断的金标准,但是由于操作的创伤性,在临床上的接受度和可行性很低,因此多使用肝纤维化血清学指标作为替代检验,故缺乏直接的肝组织病理诊断证据,考虑这可能是导致各研究间差异的关键性因素,但所有纳入研究中仅有一个研究^[12]做了肝组织病理学检查,无法通过与其他研究进行比较来明确异质性来源。异质性问题可能需要更多的多中心、大样本、盲法的随机对照试验去阐释,同时这也是今后临床研究需要关注的重要问题。

RCT是循证医学中证据等级最高的试验,然而它的实施难度也较大,对于指导科学研究和临床应用有较大的意义,其准确性对于医学的发展极为重要。本研究中,目前国内报道的六味五灵片治疗CHB肝纤维化的RCT数量较多,但质量普遍偏低,一方面与实验设计和实施有关,另一方面与文献报道不规范有关,因此在强调试验方案设计和实施的同时,也应该重视试验结果的全面、真实、可靠,具有可重复性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures [J]. *J Viral Hepat*, 2004, 11(2): 97-107.
- [3] Lee A Y, Wallace C M, Friedman L S. Pathobiology of

- liver fibrosis: a translational success story [J]. *Gut*, 2015, 64(5): 830-841.
- [4] Schiff E R, Sorrell M F, Maddrey W C. Schiff's diseases of the liver [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- [5] Hu Q, Noor M, Wong Y F, *et al.* *In vitro* anti-fibrotic activities of herbal compounds and herbs [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24(10): 3033-3041.
- [6] 修丹, 宋凯. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 76 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(1): 53-54.
- [7] 中华医学会传染病与寄生虫病学会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [8] 中华医学会肝病学会, 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.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [10] Higgins J P T, Green S. *Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions* [M]. West Sussex: Wiley Online Library, 2008.
- [11] 刘海军. 六味五灵片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(24): 150-151.
- [12] 李广明, 周凤蕊, 刘俊华, 等. 六味五灵片治疗乙型肝炎肝纤维化 42 例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 276-279.
- [13] 宋建华, 汪明明. 恩替卡韦联合六味五灵片治疗代偿期乙型肝炎肝硬化临床研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(2): 86-87.
- [14] 申春明, 张宝莉, 李艳. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察 [J]. 中国医学工程, 2014, 22(5): 60.
- [15] 安纪红, 倪文, 乔杰. 中药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察及生存质量研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(1): 30-32.
- [16] 高宁, 李跃旗. 六味五灵片联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(5): 270-272.
- [17] 倪童天, 陆伦根. 慢性乙型肝炎肝纤维化临床诊断和治疗进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(2): 142-145.
- [18] You H, Wu X, Ou X, *et al.* Two patterns of alanine aminotransferase increase to predict long-term viral response in chronic hepatitis B patients: virus-or host-induced? [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(3): 299-307.
- [19] 王宇明, 于乐成. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(1): 95-104.
- [20] 何兵. 恩替卡韦联合六味五灵片治疗慢性乙型肝炎肝硬化的近期疗效及安全性研究 [J]. 中国医刊, 2015, 50(2): 83-86.
- [21] 易湛苗, 刘芳, 裴振峨, 等. 替比夫定致肌病和周围神经病: 27 份严重不良反应报告分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(6): 352-355.
- [22] 张天嵩, 刘江波, 钟文昭. Stata 在探索异质性来源——Meta 回归分析中的应用 [J]. 循证医学, 2009, 9(1): 48-50.
- [23] 刘国伟, 于莉莉, 贾洪霞, 等. 系统评价中的间接比较与网状 Meta 分析方法研究进展 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(10): 1276-1280.