

扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价

王欢¹, 何惠芳¹, 刘丽萍¹, 王燕平², 赵艳玲^{1*}, 谢进^{1*}

1. 中国人民解放军第三〇二医院 药学部, 北京 100039

2. 新乡医学院第一附属医院 感染科, 河南 卫辉 453100

摘要: 系统评价扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效和安全性。计算机检索万方、中国知网、维普、中国生物医学、PubMed、Cochrane、Embase 等数据库, 搜集扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的随机对照试验(RCT), 检索时间从建库至2017年3月。由2位研究者独立筛选文献、提取资料、评价文献质量。采用RevMan 5.3软件对所提取的数据资料进行Meta分析。共纳入13项研究, 1400例研究对象。Meta分析结果显示, 与单用阿德福韦酯相比, 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯不仅可以降低慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清肝纤维化指标: HA [MD=-99.66, CI=-129.94~-69.37, $P<0.000\ 01$]、LN [MD=-40.99, CI=-58.56~-23.41, $P<0.000\ 01$]、PCIII [MD=-76.40, CI=-108.15~-44.66, $P<0.000\ 01$]、IV-C [MD=-55.24, CI=-79.19~-31.29, $P<0.000\ 01$]; 还能明显改善肝功能指标: ALT [MD=-21.05, CI=-22.58~-19.52, $P<0.000\ 01$]、AST [MD=-16.74, CI=-25.14~-8.33, $P<0.000\ 01$]、TBIL [MD=-10.38, CI=-14.17~-6.59, $P<0.000\ 01$]、ALB [MD=4.35, CI=-3.48~5.23, $P<0.000\ 01$], 改善B超影像学结果, 且无明显不良反应。扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯能显著改善肝功能, 降低肝纤维化指标, 且不良反应少, 但尚需通过更多大样本、高质量的临床试验进一步验证其疗效。

关键词: 扶正化瘀胶囊; 阿德福韦酯; 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(2017)18-3876-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.031

Systematic evaluation of Fuzheng Huayu Capsule combined with Adefovir Dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B with hepatic fibrosis

WANG Huan¹, HE Hui-fang¹, LIU Li-ping¹, WANG Yan-ping², ZHAO Yan-ling¹, XIE Jin¹

1. Department of Pharmacy, 302 hospital of People's Liberation Army, Beijing 100039, China

2. Department of infections, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China

Abstract: To systemically review the efficacy and safety of Fuzheng Huayu Capsule (FHC) combined with Adefovir Dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B with hepatic fibrosis. Wanfang, CNKI, VIP, CBM, PubMed, Cochrane and Embase were retrieved by computers to collect the RCTs of FHC combined with Adefovir Dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B with hepatic fibrosis from their inception to March 2017. After two reviewers separately screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and assessed the quality of the included studies, data were analyzed with RevMan 5.3 software. Totally 14 RCTs were included with 1400 patients involved. According to Meta-analysis, compared with Adefovir Dipivoxil alone, FHC combined with Adefovir Dipivoxil was more efficiently in reducing the liver fibrosis indexes HA [MD = -99.66, CI = -129.94 — -69.37, $P < 0.000\ 01$]; LN [MD = -40.99, CI = -58.56 — -23.41, $P < 0.000\ 01$]; PCIII [MD = -76.40, CI = -108.15 — -44.66, $P < 0.000\ 01$]; IV-C [MD = -55.24, CI = -79.19 — -31.29, $P < 0.000\ 01$], in improving the liver function ALT [MD = -21.05, CI = -22.58 — -19.52, $P < 0.000\ 01$]; AST [MD = -16.74, CI = -25.14 — -8.33, $P < 0.000\ 01$]; TBIL [MD = -10.38, CI = 14.17 — 6.59, $P < 0.000\ 01$]; ALB [MD = 4.35, CI = -3.48 — 5.23, $P < 0.000\ 01$], and improving the ultrasound imaging results. Also, no significant adverse reaction was reported. FHC combined with Adefovir Dipivoxil could significantly improve liver function, reduce liver fibrosis indexes, and had less adverse reactions, but more large sample, high quality clinical trial are required to verify the curative effect.

Key words: Fuzheng Huayu Capsule; Adefovir Dipivoxil; chronic hepatitis B with hepatic fibrosis; systematic evaluation; Meta-analysis

收稿日期: 2017-05-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(8157141615)

作者简介: 王欢(1989—), 女, 药师, 硕士学位, 研究方向为医院药学。Tel: 13683620738 E-mail: 928451725@qq.com

*通信作者 赵艳玲(1965—), 女, 研究员, 博士, 研究方向为中药药性理论与配伍。E-mail: zhaoyl2855@126.com

谢进(1968—), 女, 副主任药师, 研究方向为医院药学管理。Tel: (010)66933228

慢性乙型肝炎肝纤维化是由多种致病因素,如乙型肝炎病毒、酗酒、寄生虫感染、药物等刺激肝脏,使肝星状细胞(HSC)长期处于激活状态,导致肝脏内细胞外基质(ECM)合成与分解不平衡,肝内胶原过度沉积而形成的病理状态^[1]。若肝纤维化程度得不到有效控制,会进一步形成肝硬化甚至肝衰竭。目前,慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗主要包括抗病毒、抗炎、抗纤维化以及免疫调节等方法。阿德福韦酯作为新型的开链核苷酸类广谱抗病毒药物,是目前临床上主要用于治疗乙型肝炎的药物。阿德福韦酯具有耐药发生率低、发生耐药的时间晚等优点,适合用于长期的抗病毒治疗。然而单纯使用阿德福韦酯抗病毒治疗后,虽然很多患者出现良好的病毒学和生化学应答,但肝纤维化并无明显改善。无论单纯的抗病毒还是抗肝纤维化治疗都不能很好地治疗慢性乙型肝炎肝纤维化。因此,近年来针对抗病毒治疗的化学药与抗肝纤维化的中药联合应用于慢性乙型肝炎肝纤维化的中西医结合疗法应运而生,且在临床上得到了广泛应用,二者优势互补,提高了慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效^[2]。扶正化瘀胶囊具有活血祛瘀、益精养肝的功效,用于乙型肝炎肝纤维化属“瘀血阻络、肝肾不足”证者,抗肝纤维化效果显著,毒副作用小,价格低廉,在临床上得到广泛应用^[3]。

近年来,临床上采用扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化取得了良好的疗效,但缺少对其疗效和安全性的系统评价。为了评价扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯抗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效和安全性,本研究采用 Meta 分析法对已发表的相关研究进行了系统评价,以期为临床应用和进一步研究提供循证依据^[4]。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 无论是否采用盲法、分配隐藏的扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 研究对象为慢性乙型肝炎肝纤维化患者,不受年龄、性别、种族等的限制,西医诊断符合 2000 年中华医学会西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准或 2005 年中华医学会肝病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》标准,中医诊断符合《2006 年肝纤维化中西医结合诊疗指

南》的诊断标准。

1.1.3 干预措施 对照组采用阿德福韦酯或阿德福韦酯加常规保肝、对症支持治疗,治疗组在对照组的基础上加用扶正化瘀胶囊,疗程不限。

1.1.4 排除标准 ①综述、动物实验、药理学、药动学及不良反应报道等非临床试验研究;②研究对象非慢性乙型肝炎肝纤维化患者;③重复发表的文献或数据不完整而无法提取的文献;④对照组干预措施非阿德福韦酯。

1.1.5 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)、白蛋白(ALB);②肝纤 4 项指标:透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、III 型前胶原(PCIII)、IV 型胶原(IV-C);③B 超影像学指标:门静脉内径、脾静脉内径、脾厚。

1.2 检索策略

计算机检索万方数据库、中国知网、维普数据库、中国生物医学数据库、PubMed、Cochrane、Embase,检索时间为建库至 2017 年 3 月,检索词为“扶正化瘀”“阿德福韦酯”“肝纤维化”“Fuzhenghuayu”“Adefovir Dipivoxil”“liver fibrosis”,均采用主题词与自由词相结合的方式。

1.3 资料提取与文献质量评价

由 2 名研究者独立对检索获得的文献进行筛选,确定最终入选文献,并进行交叉核对。对纳入研究的文献进行基本资料的提取,包括纳入研究的基本情况、干预措施、结局指标、疗程、不良反应情况等。采用 Cochrane 系统评价手册对文献进行质量评价,评价内容包括随机方法、随机化隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 软件对数据进行统计分析,连续型变量采用加权平均数及其 95%置信区间(95%CI)作为效应量。若各研究结果间存在统计学异质性($P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型进行 Meta 分析;反之,则采用固定效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索文献,共获得 348 篇文献,通过阅读文献题目和摘要,排除重复文献 40 篇,根据本研究纳入和排除的标准,对文献进行深入阅读后剔除不

符合纳入标准的文献,最终纳入 14 篇文献^[5-18],文献筛选流程见图 1。最终纳入研究的共计 1 400 例患者,其中治疗组 709 例,对照组 691 例,2 组在性别、年龄等方面无统计学差异,纳入研究文献的基本特征见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价

参照 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估标准,对纳入研究的文献进行随机方法、随机化隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源 6 项进行质量评价,对评价结果采用低风险、高风险、不清楚进行表述。其中所有纳入的文献均采用随机法,但仅有 1 篇文献采用随机数字法,其余均未提及具体如何进行随机分组;所有纳入研究的文献均未描述是否随机化隐藏,是否采用盲法以及其他偏倚来源,结果见图 2。

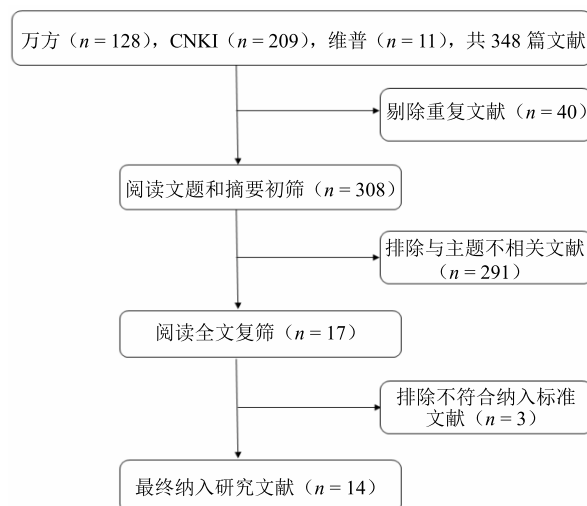


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Document selection process

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 General characteristics of included literature

纳入文献	病例数 (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	结局指标
姜兆金等 ^[5]	72/72	T: 25~58 42.36±7.45 C: 22~62 40.27±6.29	T: 40/33 C: 38/34	T: 5~18 7.39±2.23 C: 4~15 6.47±2.87	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	12 个月	HA、LN、IV-C
张辉 ^[6]	40/40	26~47 38	42/38	2~11	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	48 周	ALT、ALB、AST、TBIL、HA、LN、PCIII、IV-C、门静脉内径、脾厚、脾静脉内径
徐卫星 ^[7]	52/54	26~65 43.5	82/24	3~18	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	24 个月	ALT、ALB、AST、TBIL、HA、LN、IV-C
张云涛等 ^[8]	50/50	29~51 40.19±17.64	83/12	无	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	1 年	ALT、AST、TBIL、HA、LN、PCIII、IV-C
郑金莉等 ^[9]	35/35	27~58 40.7	40/30	无	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	48 周	HA、LN、PCIII、门静脉内径、脾厚
贾梦山 ^[10]	45/45	T: 24~60 39.6 C: 21~58 38.9	T: 34/11 C: 36/9	T: 2~12 4.2 C: 1~10 3.8	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊+常规保肝治疗 C: 阿德福韦酯+常规保肝治疗	6 个月	ALT、ALB、TBIL、HA、LN、PCIII、IV-C
刘天保等 ^[11]	46/43	15~60 37.5	T: 28/18 C: 26/17	>0.5	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	48 周	HA、LN、PCIII、IV-C、门静脉内径、脾厚、脾静脉内径
殷杰等 ^[12]	73/72	T: 25~58 42.36±7.45 C: 22~62 40.27±6.29	T: 40/33 C: 38/34	T: 5~18 7.39±2.23 C: 4~15 6.47±2.87	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	12 个月	HA、LN、PCIII、IV-C
李日升等 ^[13]	64/64	32.5±8.5	59/5	1.5~5	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	12 个月	ALT、AST、TBIL、HA、LN、PCIII、IV-C
王锋 ^[14]	49/49	22~65 35±13	无	无	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊+常规保肝治疗 C: 阿德福韦酯+常规保肝治疗	12 个月	ALT、AST、TBIL、HA、LN
杨凡等 ^[15]	25/25	T: 16~59 C: 18~60	T: 17/8 C: 18/7	T: 1~24 C: 1~24	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	48 周	HA、LN、PCIII、IV-C、门静脉内径、脾厚
里惠 ^[16]	40/40	25~56	40/40	无	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	48 周	HA、LN、PCIII
薛乐洋 ^[17]	68/52	T: 28~53 31.6±8.9 C: 30~55 33.8±8.6	T: 45/23 C: 37/15	1~15	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	48 周	ALT、ALB、AST、TBIL、HA、LN、PCIII、IV-C、门静脉内径、脾厚、脾静脉内径
丁小东 ^[18]	50/50	18~65 38.5±7.2	无	1~10 4.2±1.5	T: 阿德福韦酯+扶正化癥胶囊 C: 阿德福韦酯	48 周	HA、LN、PCIII、IV-C、门静脉内径、脾厚

C: 对照组 T: 治疗组

C: control group T: treatment group

里惠	郑金莉等	贾梦山	薛乐洋	王峰	殷杰等	杨凡等	李日升等	徐卫星	张辉	张云涛等	姜兆金等	刘天保等	丁小东	
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	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 2 纳入文献的风险评估

Fig. 2 Risk assessment of included literature

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能的影响

(1)ALT: 7 篇文献报道了 ALT 指标^[6-8,10,13-14,17], 各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 98\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的 ALT [MD = -21.05, CI = -22.58 ~ -19.52, $P < 0.000\ 01$], 见图 3-A。

(2)AST: 6 篇文献报道了 AST 指标^[6-8,13-14,17], 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分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的 AST [MD = -16.74, CI = -25.14 ~ -8.33, $P < 0.000\ 1$], 见图 3-B。

(3)TBIL: 7 篇文献报道了 TBIL 指标^[6-8,10,13-14,17], 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分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的 TBIL [MD = -10.38, CI = -14.17 ~ -6.59, $P < 0.000\ 01$], 结果见图 3-C。

(4)ALB: 4 篇文献报道了 ALB 指标^[6-7,10,17], 各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 97\%$)。进行敏感性分析, 剔除徐卫星^[7]的研究后, 异质性明显降低, 表明该文献是产生异质性的原因, 这可能与该研究试验方法及数据统计方法等有关。剔除后异质性检验 ($P = 0.16$, $I^2 = 45\%$), 采用固定效应模型, 结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比

较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显提高肝纤维化患者的 ALB [MD = 4.35, CI = -3.48 ~ 5.23, $P < 0.000\ 01$], 结果见图 3-D。

2.3.2 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝纤指标的影响

(1)HA: 14 篇文献报道了 HA 指标^[5-18], 各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 97\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的 HA [MD = -99.66, CI = -129.94 ~ -69.37, $P < 0.000\ 01$], 结果见图 4-A。

(2)LN: 14 篇文献报道了 LN 指标^[5-18], 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分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的 LN [MD = -40.99, CI = -58.56 ~ -23.41, $P < 0.000\ 01$], 结果见图 4-B。

(3)PCIII: 11 篇文献报道了 PCIII 指标^[5-6,8-13,15-17], 各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 97\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的 PCIII [MD = -76.40, CI = -108.15 ~ -44.66, $P < 0.000\ 01$], 结果见图 4-C。

(4)IV-C: 11 篇文献报道了 IV-C 指标^[5-9,11-13,15,17-18], 各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 98\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的 IV-C [MD = -55.24, CI = -79.19 ~ -31.29, $P < 0.000\ 01$], 结果见图 4-D。

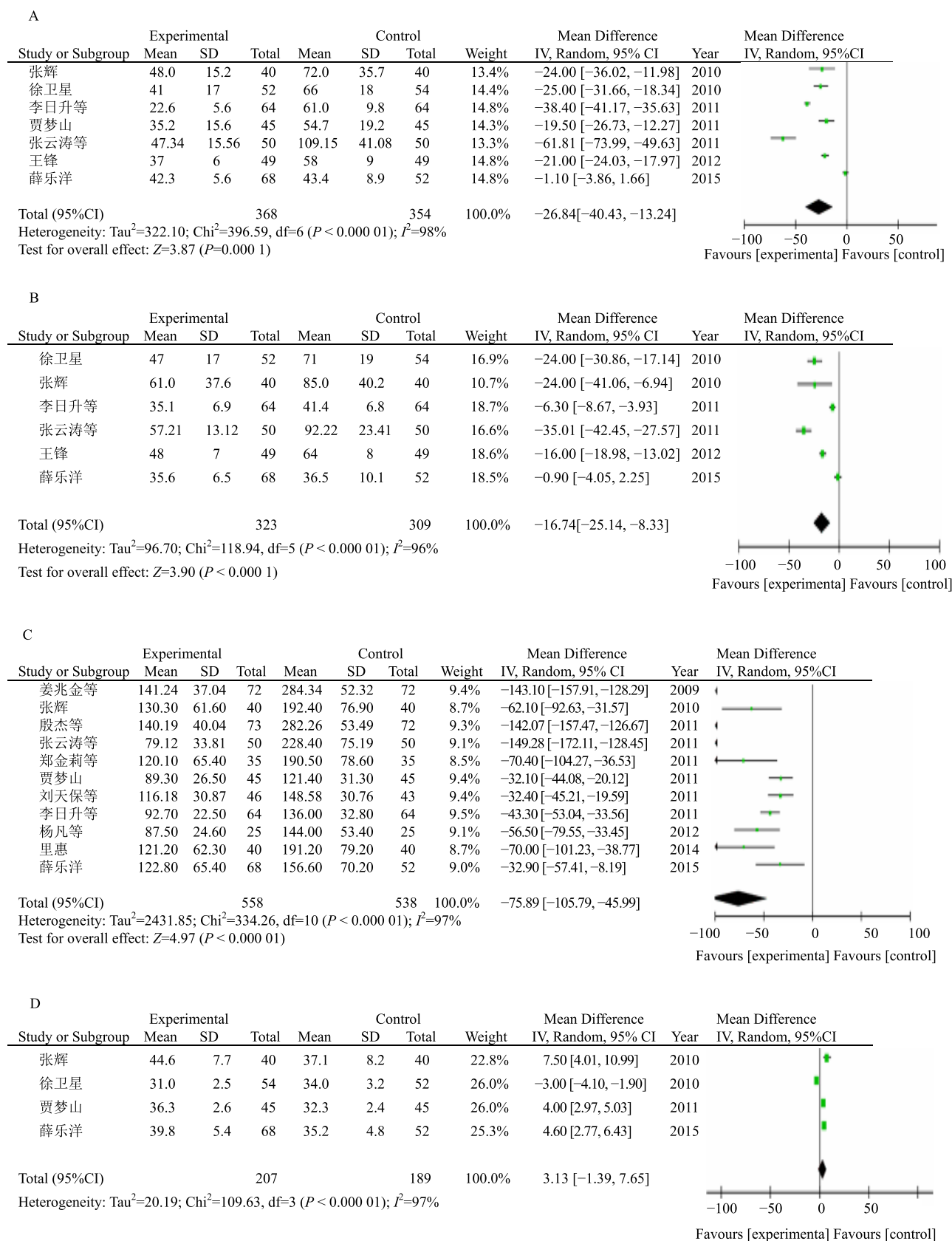
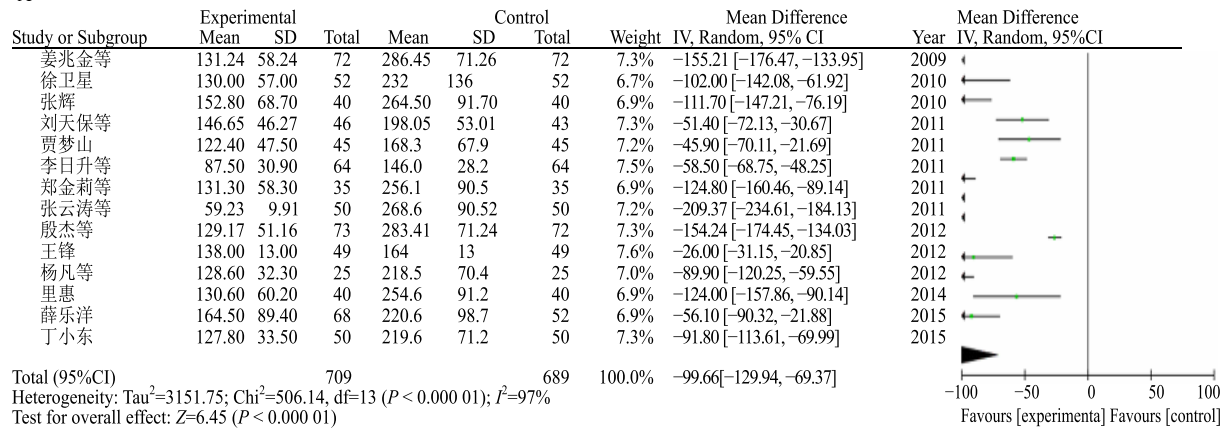


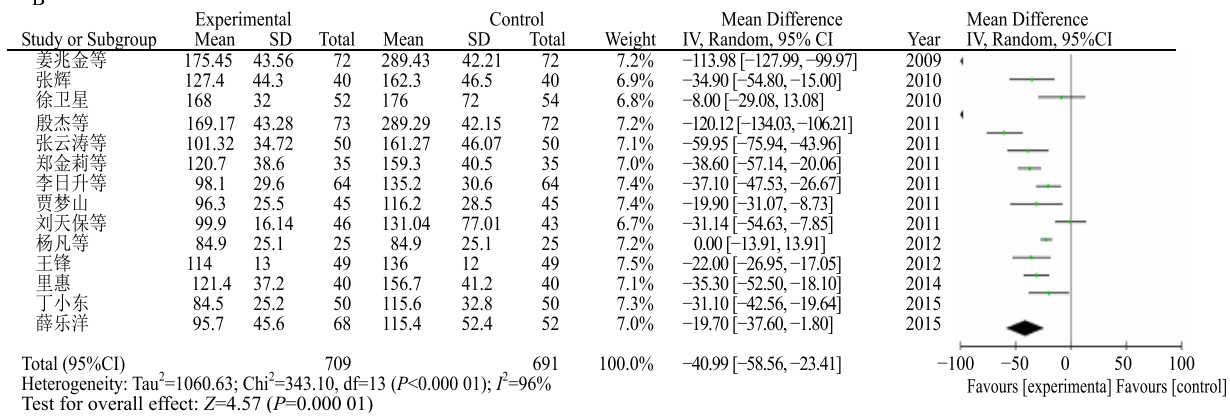
图 3 肝功能指标 Meta 分析森林图

Fig. 3 Comparison on Meta-analysis forest plot of liver function index

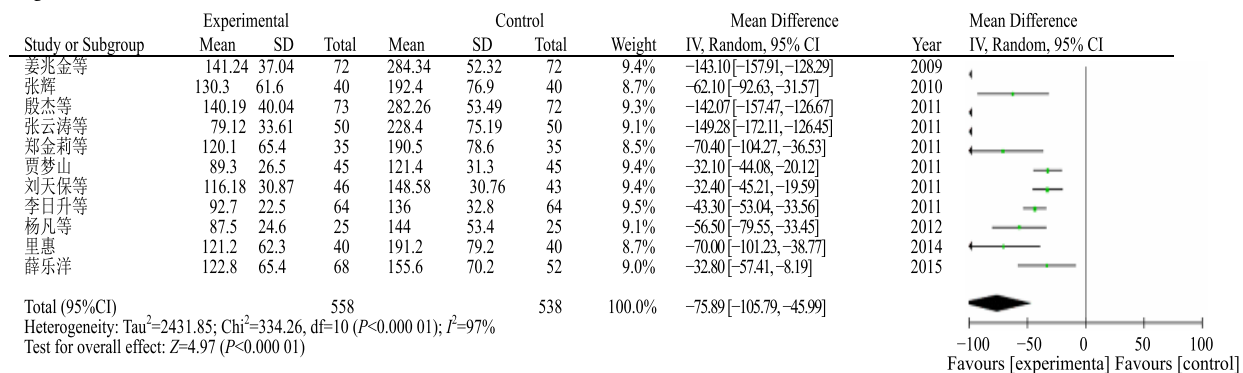
A



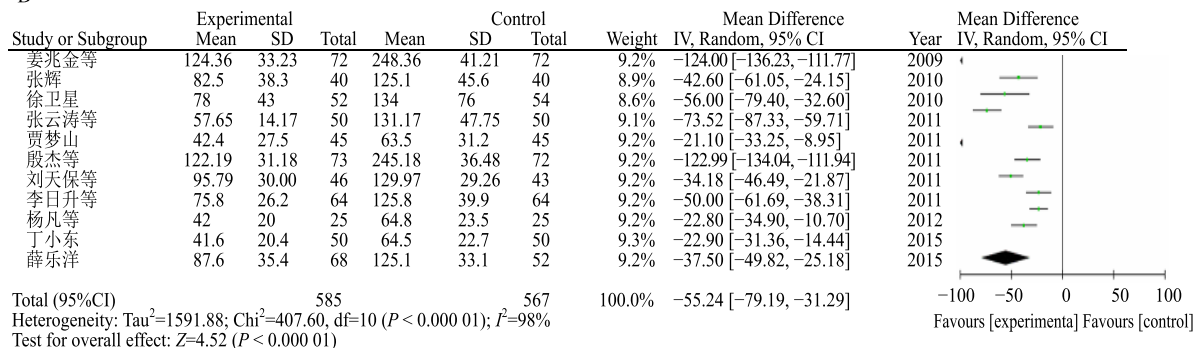
B



C



D



A-HA B-LN C-PCIII D-IV-C

图 4 肝纤维指标 Meta 分析森林图

Fig. 4 Comparison of Meta-analysis forest plot of liver fibrosis index

2.3.3 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯对B超影像结果的影响

(1) 脾静脉内径: 3 篇文献报道了脾静脉内径指标^[6,11,17], 各研究间存在统计学异质性 ($P<0.0001$, $I^2=90\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的脾静脉内径 [$MD=-0.11$, $CI=-0.19\sim-0.03$, $P=0.008$], 结果见图 5-A。

(2) 门静脉内径: 6 篇文献报道了门静脉内径指标^[6,9,11,15,17-18], 各研究间不存在统计学异质性 ($P=0.45$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶

正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的门静脉内径 [$MD=-0.10$, $CI=-0.13\sim-0.07$, $P<0.0001$], 结果见图 5-B。

(3) 脾厚: 6 篇文献报道了脾厚指标^[6,9,11,15,17-18], 各研究间不存在统计学异质性 ($P=0.36$, $I^2=8\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 与单纯阿德福韦酯组比较, 扶正化瘀胶囊与阿德福韦酯联用可明显降低肝纤维化患者的脾厚 [$MD=-0.52$, $CI=-0.60\sim-0.44$, $P<0.0001$], 结果见图 5-C。

2.3.4 发表偏倚 采用漏斗图对纳入的研究进行发表偏倚的评估。对纳入文献大于 9 篇的结局指标 HA、LN、PCII、IV-C 分别做漏斗图分析, 结果显示漏斗图对称性较差, 提示存在一定的偏倚, 见图 6。

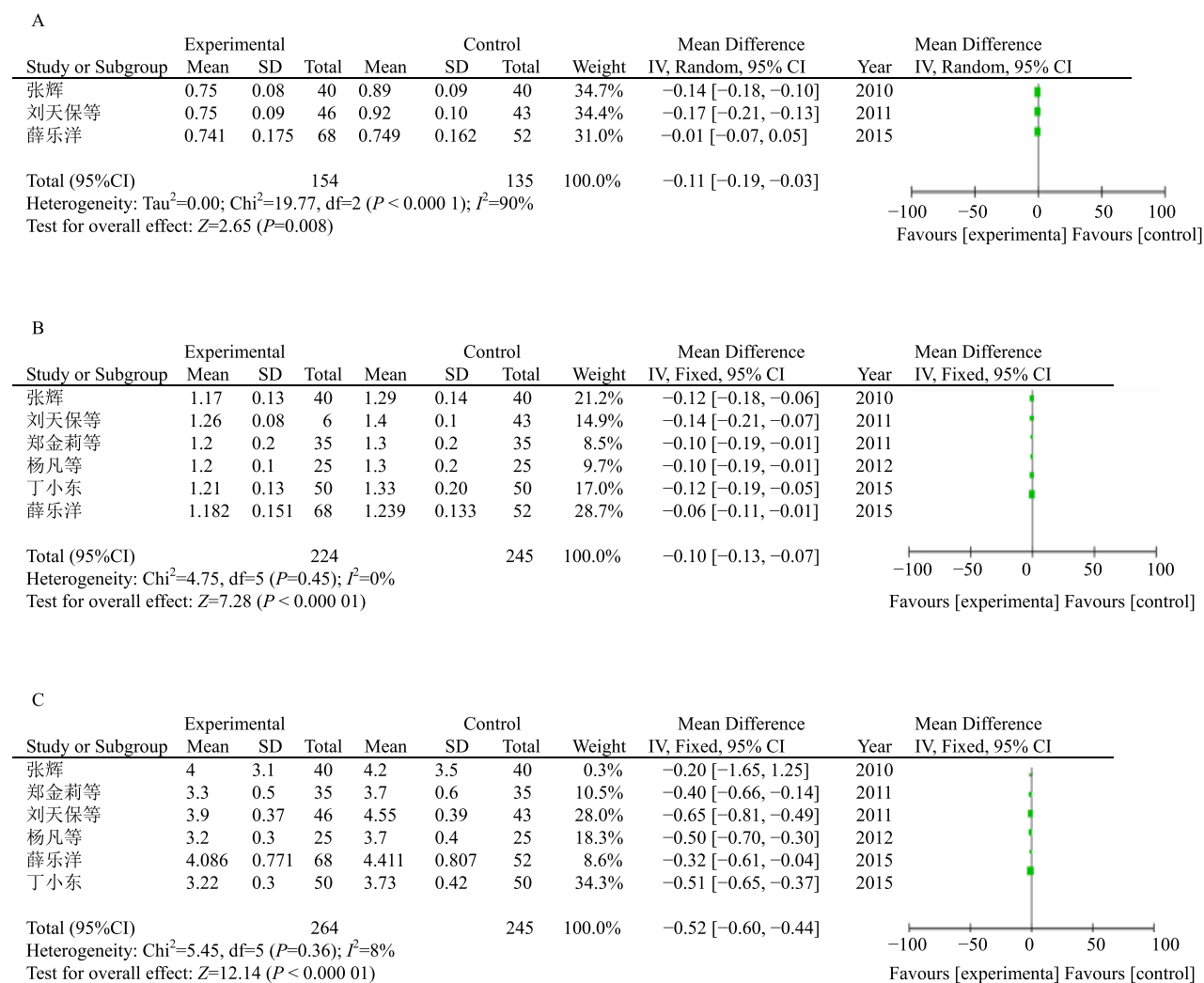


图5 B超影像的Meta分析森林图

Fig. 5 Comparision of Meta-analysis forest plot of ultrasonic B

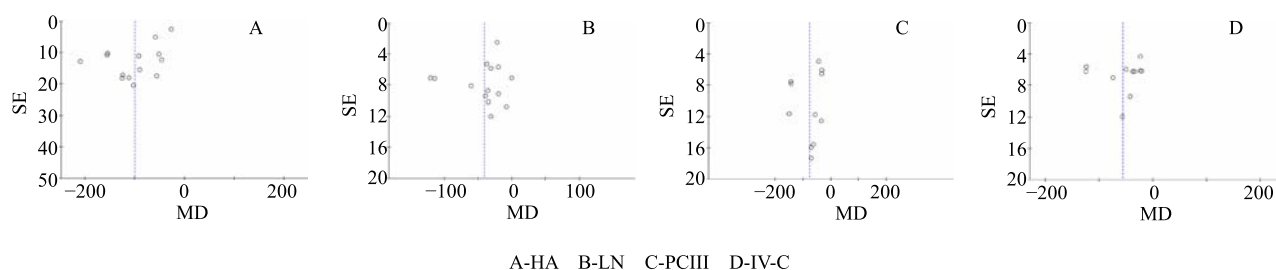


图 6 发表偏倚漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of publication bias

2.3.5 不良反应 纳入的研究中共有 11 篇文献报道了不良反应情况^[5-8,10-13,15-17], 仅有 3 篇^[7,12,16]研究出现不良反应。其中徐卫星^[7]研究中治疗组有 3 例出现腹痛、上腹不适等不良反应; 殷杰^[12]研究发现治疗组有 3 例出现腹胀、头晕症状, 对照组有 2 例出现头晕、恶心感; 另外里惠^[16]研究发现极少数患者用药初期上腹不适、轻度恶心。但未做特殊处理, 短期之内患者自行缓解, 均未影响治疗, 且在整个治疗过程中未出现肾功能异常等其他不良反应。

3 讨论

慢性乙型肝炎肝纤维化患者的治疗首要环节应是对因治疗, 选用有效的抗病毒药物, 抑制 HBV 复制, 改善慢性乙型肝炎肝纤维化病情是临床上常用的治疗策略。但有效抑制 HBV 并不一定能够逆转所有慢性乙型肝炎肝纤维化患者的纤维化程度^[19]。慢性乙型肝炎肝纤维化患者体内的病毒被清除, 但患者肝脏内胶原的量不能得到有效减少, 肝纤维化程度不能得到缓解。因此, 对于慢性乙型肝炎肝纤维化患者, 在用抗病毒药物的同时也应辅助使用抗肝纤维化的药物, 使之达到既能抗病毒, 又能调节肝脏内胶原的合成与降解平衡, 从而逆转肝纤维化。

阿德福韦酯作为临床上常用的抗乙肝病毒的药物, 具有较强的抑制乙型肝炎病毒复制的作用^[20], 但并不能改善所有乙型肝炎肝纤维化患者的肝纤维化程度。这可能与该药成分单一, 作用机制单一有关。而中医药治疗病毒性肝纤维化具有多靶点、多成分、整体调节等优点。扶正化瘀胶囊主要由丹参、发酵虫草粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子(制)组成, 临床上常用于治疗肝纤维化, 临床实践证明, 其对肝纤维化患者肝功能指标以及肝组织纤维化程度都具有较好的改善作用^[21]。故临床多采用阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者。基于此, 本文采用 Meta 分析方法对两药联合

使用治疗慢性乙型肝炎肝纤维化进行了系统评价。

研究结果显示, 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯能使慢性乙型肝炎肝纤维化患者肝功、肝纤 4 项较单用阿德福韦酯组得到不同程度地改善, 具有统计学差异。这表明扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯较单用阿德福韦酯有较强的抗慢性乙型肝炎肝纤维化作用。纳入的 14 篇研究中, 仅有 3 篇^[7,12,16]研究中少数患者服药初期出现上腹不适、轻度恶心症状, 但均未作特殊处理, 短期之内自行缓解, 未影响治疗, 且在整个治疗过程未出现肾功能异常等现象, 表明扶正化瘀胶囊副作用小, 安全有效。

本研究纳入的 14 篇文献质量评价普遍较低, 试验研究方法还不够完善。在今后的研究中, 应该重视和运用循证医学的理论和方法, 提高中西医结合抗慢性乙型肝炎肝纤维化科研工作的客观性、系统性和可重复性。临床试验研究应根据循证医学原理, 进行大样本、多中心、随机、双盲、对照的临床试验, 以便更准确、全面地对扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯抗肝纤维化的疗效做出系统评价。

参考文献

- [1] 王华宇, 牛俊奇, 张炜煜, 等. 复方灵丹胶囊抗肝纤维化作用的实验研究 [J]. 中成药, 2014, 36(1): 168-170.
- [2] 胡 烨, 张 国. 肝纤维化的药物治疗研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 1(19): 8-10.
- [3] 张士红, 李 艳. 扶正化瘀胶囊治疗肝纤维化临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(8): 121-122.
- [4] 郑人源, 黄 涛, 潇玲玲, 等. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦抗肝纤维化治疗的系统评价 [J]. 内蒙古中药, 2016(16): 54-55.
- [5] 姜兆金, 雷明君. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(3): 186-187.
- [6] 张 辉. 阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 40 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010,

- 20(4): 241-242.
- [7] 徐卫星. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯抗肝纤维化临床观察 [J]. 海峡药学, 2010, 22(12): 176-177.
- [8] 张云涛, 孟明星, 李焱, 等. 阿德福韦酯联合扶正祛瘀对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标的影响 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(11): 2167-2169.
- [9] 郑金莉, 周岳进, 肖扬, 等. 阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化临床观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(3): 63-64.
- [10] 贾梦山. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床分析 [J]. 中国中医药咨询, 2011, 3(23): 266.
- [11] 刘天保, 刘晨, 于向林, 等. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 46 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(3): 175-176.
- [12] 殷杰, 冯灏, 彭城, 等. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察 [J]. 中国临床研究, 2011, 24(2): 113-114.
- [13] 李日升, 崔颖, 刘瑞霞, 等. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察 [J]. 当代医学, 2011, 17(2): 150-151.
- [14] 王锋. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦治疗肝纤维化疗效分析 [J]. 河北医药, 2012, 34(16): 2532-2533.
- [15] 杨凡, 王鲁文, 樊聘, 等. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(1): 23-25.
- [16] 里惠. 阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效 [J]. 肝脏, 2014, 19(6): 470.
- [17] 薛乐洋. 阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(17): 121-122.
- [18] 丁小东. 扶正化瘀胶囊配合阿福德韦酯治疗肝纤维化临床观察 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(15): 124-125.
- [19] 赵志敏, 刘成海. 中医药治疗肝纤维化研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(1): 12-15.
- [20] 张兵兵. 阿德福韦酯与拉米夫定治疗乙肝肝纤维化疗效的比较 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(8): 28-29.
- [21] 赵长青, 徐列明. 扶正化瘀胶囊/片治疗肝纤维化和肝硬化的临床研究进展 [J]. 世界中医药, 2014, 9(5): 561-567.