Vol. 37 No. 3 Mar. 2 0 1 9

DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2019. 03. 031

膈下逐瘀汤加减联合核苷类药物治疗乙型 肝炎肝硬化疗效及安全性的 Meta 分析

赵壮志 刘旭东 吕萍 徐新杰

(广西中医药大学附属瑞康医院肝病科,广西 南宁 530011)

摘 要:目的:评价膈下逐瘀汤加减联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化的疗效以及安全性。方法:检索中国知网数据库(CNKI)、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数字化期刊全文数据库、The Cochrane Library、Pubmed 数据库 纳入随机对照试验(randomized controlled trials ,RCTs)相关临床试验数据。检索时限为自建库开始至2018年3月10日。分析由2名独立研究者独立选择试验和质量评价后,提取数据并分析。结果:共纳入13个研究 纳入研究对象1151例,其中试验组579例,对照组572例。结果显示:膈下逐瘀汤联合核苷类药物可降低总胆红素指标TBIL[MD = -10.85(95%可信区间(confidence interval,CI)95% CI: -14.67,-7.03),P<0.00001]、有效改善肝功能ALT[MD = -29.19(95% CI: -37.50,-20.87),P<0.00001]、AST[MD = -28.72(95% CI: -40.47,-16.97),P<0.00001]、操低肝纤维化指标透明质酸(HA)水平[MD = -57.39(95% CI: -80.80,-33.99) P<0.00001]、层粘连蛋白(LN)水平[MD = -17.18(95% CI: -19.93,-14.43),P<0.00001]、IV型胶原蛋白(IV -C)水平[MD = -16.73(95% CI: -18.81,-14.66),P<0.00001]、III型前胶原(PCIII)水平[MD = -22.60(95% CI: -25.26,-19.94),P<0.00001],减少Child -Pugh分级评分[MD = -1.33(95% CI: -1.62,-1.05),P<0.00001],且均优于单纯核苷类药物治疗(P<0.00001)。结论: 膈下逐瘀汤联合核苷酸类药物治疗乙型肝炎肝硬化的疗效优于单用核苷类药物。

关键词: 膈下逐瘀汤加减; 乙型肝炎肝硬化; 中西医结合疗法; Meta 分析

中图分类号: R512.62

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2019) 03-0643-07

Meta Analysis of Curative Effect and Safety of Gexia Zhuyu Decoction Combined with Nucleoside Drugs in the Treatment of Hepatitis B Cirrhosis

> ZHAO Zhuangzhi "LIU Xudong "LV Ping "XU Xinjie (Department of Liver Disease , Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine , Nanning 530011 "Guangxi "China)

Abstract: Objective: To evaluate the efficacy and safety of Gexia Zhuyu decoction combined with nucleoside drugs in the treatment of hepatitis B cirrhosis. Methods: to search the database of China knowledge Network (CNKI) , Chongqing Weipu Chinese Science and Technology periodical Database (VIP) and Wanfang Digital Journals full text Database (The Cochrane Library Pubmed) , which were included in the randomized controlled trial) related clinical trial data. The time limit for retrieval is from the beginning of the library construction to March 10 , 2018. The data were extracted and analyzed by two independent researchers. Results: A total of 13 subjects were included in the study , including 579 cases in the experimental group and 572 cases in the control group. The results showed that Gexia Zhuyu decoction combined with nucleoside drugs could reduce the total bilirubin index TBIL [MD = -10.85 (95% confidence interval (confidence interval CI) 95 CI = 14.67) , P = -7.03) , P < 0.00001], AST [95 CI: -40.47 - 16.97) , P < 0.00001], The level of hyaluronic acid (HA) (MD = -57.39) and laminin (LN) (MD = -17.18) were decreased [MD = -57.39 (95 CI: -80.80 -33.99) , P < 0.00001] and MD = -17.18 (95 CI: -19.93% -14.43) . P < 0.00001, MD = -16.73 (95 CI: -18.81 -14.66) , P < 0.00001, MD = -22.60 (95 CI: -25.26) , PC III (P < 0.00001) . -19.94) , P < 0.00001, MD = -1.33 (95 CI: -1.62U -1.05) , P < 0.00001) , and all of them were superior to nucleoside drug

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473532); 广西自然科学基金项目(2013GXNSFBA019188); 广西八桂学者建设专项经费项目作者简介: 赵壮志(1992 -) 男 湖南衡阳人 医师 硕士研究生 研究方向: 肝脏疾病的基础与临床。

通讯作者: 刘旭东(1976 –) ,男 ,山西兴县人,注任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向: 中西医结合防治肝纤维化。 E-mail: lxdlhx@ 163.

com。

中华中医药

643 学 刊

Vol. 37 No. 3 Mar. 2 0 1 9

therapy (P < 0.000 01). Conclusion: Gexiazhuvu decoction combined with nucleotides is superior to nucleoside in the treatment of hepatitis B cirrhosis.

Key words: Gexia Zhuyu decoction; Hepatitis B Cirrhosis; Integrated Chinese and Western Medicine; meta Analy- \sin

在我国,慢性乙型肝炎(CHB)是最常见的肝脏疾 病[1] "肝炎 - 肝纤维化 - 肝硬化是慢性肝病发展三部曲, 肝硬化作为肝病进展的最终阶段 特别是进展至失代偿期 后 常为多系统受累、病理变化复杂 具有治疗难度大、并发 症多、病死率高的特点[2]。最近诸多的基础和临床研究证 实,肝纤维化是可以逆转[3],而肝纤维化形成和发展的中 心环节是肝星状细胞(hepatic stellate cells ,HSC) 的活化与 增殖[4] 因此 以 HSC 为靶点早期干预成为防治肝纤维化 的核心措施之一。Maclean KN 等研究发现当在去除致肝 纤维化形成因素后 肝纤维化动物模型可自动恢复 且在慢 性肝病患者中去除病因或给予抗病毒治疗后肝纤维化可能 逆转[5]。但单纯西医治疗并不能取得满意疗效[2]。我国 是拥有中医药宝库的大国,中医虽无"肝纤维化"病名,但 肝纤维化属中医"积聚"范畴,并且认为其病变部位在膈 下。此外, 中医药在防治肝纤维化方面积累了丰富的经验, 目前 肝纤维化的治疗以中药复方制剂为主[6]。作为治疗 膈下病变的代表方 膈下逐瘀汤对肝纤维化的防治具有很 好临床基础[7]。本研究较充分搜集关于膈下逐瘀汤治疗 乙型肝炎肝硬化相关的研究文献 ,从而对膈下逐瘀汤治疗 乙型肝炎肝硬化的临床疗效进行系统评价,以期为临床提 供合理的循证学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入研究

1.1.1 研究类型 膈下逐瘀汤联合核苷类药物治疗乙型 肝炎肝硬化的临床随机对照试验(RCTs),语种限定为中文 或英文 分配隐藏及盲法不限。

1.1.2 纳入与排除标准 为保证文献资料的客观真实性、 安全可靠性及高效科学性 本研究采用可以获得全文的研 究文献进行系统评价。纳入标准: ①所有患者的诊断标准 及疗效判定标准明确,诊断标准符合《内科学》或《慢性乙 型肝炎预防指南》,其版本不限;②纳入文献的患者年龄、 性别不限;③明确提出的主要治疗方式为膈下逐瘀汤或膈 下逐瘀汤加减,并联合核苷类药物(恩替卡韦、拉米夫定、 阿德福韦酯、替比夫定、替诺福韦)治疗,对照组为核苷类 药物治疗。排除标准: 以上病例在治疗期间均排除使用免 疫调节剂、干扰素、其他抗纤维化及中药或中成药的治疗。 搜索结果符合中国伦理学学会的相关制度。

1.1.3 干预措施 试验组以"膈下逐瘀汤或加味膈下逐瘀 汤或膈下逐瘀汤加减或膈下逐瘀汤胶囊联合核苷类药物 (恩替卡韦、拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、替诺福韦)" 为主要治疗药物; 对照组使用"核苷类药物(恩替卡韦、拉 米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、替诺福韦)"治疗。

1.1.4 结局判定指标 主要指标为肝功能指标、肝纤维四 项、Child - Pugh 分级评分以及不良反应; ①肝功能指标: 总 胆红素(total bilirubin ,TBIL); 丙氨酸氨基转移酶(Alanine amino transferase ALT); 天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate transaminase AST); 白蛋白(albumin ALB); ②肝纤维化指 标:包括透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原蛋白 (IV - C) 、III型前胶原(PC III); ③Child - Pugh 分级评分; ④ 不良反应。

1.2 检索策略

利用计算机检索以下数据库:中国期刊全文数据库 (CNKI)、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数字 化期刊全文数据库(万方)、Pubmed 数据库。中文检索词: 膈下逐瘀汤、膈下逐瘀汤加减、加味膈下逐瘀汤、膈下逐瘀 汤胶囊、慢性乙肝、乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、乙肝肝硬 化、肝纤维化、乙肝肝纤维化、恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米 夫定、替诺福韦、替比夫定。英文检索词: GE Xia Zhuyu decoction, Gengxiazhuyutang, hepatitis - B, HBV cirrhosis, Hepatic fibrosis of hepatitis Bentecavir, Adefovir dipivoxilelamivudine、TNF。检索时限为自建库至2018年3月10日。

1.3 资料提取与质量评价

由2位研究者独立根据文献的纳入标准、排除标准进 行文献筛选、资料提取与质量评价 若分歧较大 则通过第 三方鉴定与讨论。通过阅读标题、摘要、关键词筛选符合要 求的相关文献 对可能符合要求的文献进一步阅读全文内 容 以确定是否纳入。文献质量根据 Cochrane 评价手册 Handbook 5.1.0 中的"偏倚风险评估"工具对符合纳入标 准和排除标准后的文献进行质量评价 其中包括随机方法 (是否采用随机数字表法)、分配隐藏、参与者和研究人员 的盲法、结局评价者的盲法、不完整的结果数据(有无脱落 患者)、选择性结果报告、其他偏倚来源(有无随访情况或 商业赞助)。以上7项均分为高风险(未详述)、低风险(详 细述及)及不清楚(未提及)3种风险评估结果。

1.4 统计分析

运用 RevMen 5.3 版 Meta 分析软件进行数据分析,计 数资料采用相对危险度(Relative Risk ,RR)表示,计量资料 采用均值(mean difference MD)表示。各效应量均采用95% 置信区间(Confidence intervals ,CI)。纳入研究异质性检验 采用 χ^2 检验进行分析(检验水准被认为 $\alpha = 0.1$) 。同时结 合 Q 检验判断异质性的大小,当纳入研究异质性检验结果 P > 0.05 或 $I^2 \le 50\%$ 认为统计性同质性好 采用固定效应 模型(Fixed effects model),当纳入研究异质性检验结果P ≤ 0.05 或 $I^2 > 50\%$,认为统计学存在异质性 ,排除临床与 方法学异质性较大的情形下,采用随机效应模型(Random effect model)。若纳入文献的结局指标≥10篇,采用倒漏 斗图分析潜在的发表偏移。P<0.05 认为差异具有统计学 意义。

2 结果

2.1 纳入文献概况

通过检索数据库 初次检索出 1355 篇文献 ,通过阅读 标题、摘要以及全文,最终纳入13[8-20]篇文献。纳入研究

中华中医药 644

学刊

对象 1151 例 其中试验组 579 例 对照组 572 例。纳入文献的筛选流程以及基本特征见图 1、表 1。

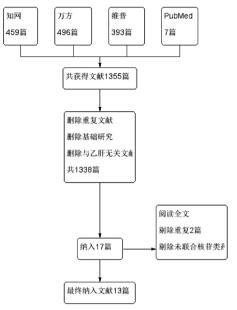


图 1 文献筛选流程及结果表 1 纳入文献的基本特征

		T 7±1#4	M -				
研究者	病例数	干预措	· 疗程	结局指标			
/年份	(T/C)	试验组	/ J I T	-H1.23H I3,			
黄敬泉	58/58	膈下逐瘀汤(1剂/d,	恩替卡韦(0.5	30 d	12345		
2017[8]	38/38	bid) + 对照组	30 a	679			
李洪	24/23	膈下逐瘀汤加减(1	阿德福韦醋(10	48 周	4567		
2008[9]	24123	剂/d ,bid) + 对照组	剂/d ,bid) + 对照组 mg/d ,qd)				
麻飞玲	50/50	膈下逐瘀汤(1剂/d,	恩替卡韦片(0.5	6月	1)2)3)4)5		
2015[10]	30130	bid) + 对照组	mg/d qd)	٥Н	679		
邱亮	14/13	膈下逐瘀汤(1剂/d,	恩替卡韦片(0.5	12 周	4567		
2016[11]	14/13	bid) + 对照组	mg/d ,qd)	12 10	4000		
吴小洁	30/30	膈下逐瘀汤加减(1	恩替卡韦片(0.5	6月	1)2)3)4)5		
2017[12]	30730	剂/d ,bid) + 对照组	mg/d ,qd)	0 73	679		
肖苗苗	50/50	膈下逐瘀汤加减(1	恩替卡韦分散片	12 周	45679		
2016[13]	30730	剂/d ,bid) + 对照组	(0.5 mg/d qd)	12 10	40000		
周怀兵	38/38	膈下逐瘀汤加减(1	阿德福韦酯(10	48 周	4567		
2015[14]	30730	剂/d ,bid) + 对照组	40 [0]	4000			
常庆雄	60/60	膈下逐瘀汤(1剂/d,	拉米夫定片(100	48 d	(1)(2)(3)		
2016[15]	00700	bid) + 对照组	mg/d ,qd)	70 U	120		
陈炎生		膈下逐瘀汤胶囊(4	## 十 中 上 / 100				
陈火土 2012 ^[16]	30/30	粒/d ,餐后口服 ,tid)	拉米夫定片(100 mg/d qd)	48 周	12345		
2012[10]		+ 对照组		6789			
韩曼珠		膈下逐瘀汤(1剂/d,	拉米夫定片(100		12345		
2014 [17]	25/25	bid) + 对照组	mg/d pd)	50周	6789		
李庭辉		膈下逐瘀汤加减(1	拉米夫定片(100		23456		
2015 [18]	63/63	剂/d ,bid) + 对照组	mg/d qd)	48 周	78		
		,	0 1,				
马雪茹	112/107	膈下逐瘀汤(1剂/d,	拉米夫定片(0.1	8周	12345		
2016 ^[19]		bid) + 对照组	g/d qd)		6789		
辛燏	25/25	膈下逐瘀汤(1剂/d,	拉米夫定(100	48 周	1)2)3)4)5		
2016 [20]	<i>23123</i>	bid) + 对照组	10 19	67			

注: T: 试验组; C: 对照组; bid: 代表 1 天 2 次; qd: 代表 1 天 1 次; ①TBIL; ②ALT; ③AST; ④HA; ⑤LN; ⑥Ⅳ - C; ⑦PCⅢ; ⑧Child - Pugh 评分; ⑨不良反应

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的 13 个研究中 10^[8,10,12-16,18-20] 个研究提及随机分组 其中 4^[10,12,18,20] 个研究采用随机数字表法(低风险),其余研究未提及或详述随机方法的产生(不确定或高风险)。所有研究均未提及参与者和研究人员的盲法(不确定)、结局评价者的盲法(不确定)。所有的研究均报告了完整的结果数据(低风险),一个研究报告了随访情况(低风险)。偏倚风险比例见图 2。

2.3 总胆红素(TBIL)的 Meta 分析

总胆红素 TBIL: 共纳入 $8^{[8\ 10\ 12\ 15\ -17\ 19\ -20]}$ 项研究 ,其中 8 项指标的异质性检验结果($\mathrm{Chin}^2=103.11$,P<0.000 01; $I^2=93\%$) ,采取随机效应模式 MD = -10.85(95% CI: -14.67 ,-7.03)。结果显示 膈下逐瘀汤联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化患者可以降低 TBIL ,且差异具有统计学意义 $Z=5.57(P<0.000\ 01)$ 。见图 3。

2.4 肝功能相关指标的 Meta 分析

2.4.1 肝功能 ALT 共纳入 $9^{[8,10,12,15-20]}$ 项研究 ,其中 9 项指标的异质性检验结果($\mathrm{Chin}^2=648.40$,P<0.000 01; $I^2=99\%$) 采取随机效应模式 MD = -29.19(95% CI: -37.50 ,-20.87)。结果显示 ,膈下逐瘀汤联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化患者可以降低 ALT ,且差异具有统计学意义 Z=6.88(P<0.00001)。见图 4。

2.4.2 肝功能 AST 共纳入 $9^{[8\ 10\ 12\ 15\ -20]}$ 项研究 ,其中 9 项指标的异质性检验结果($\mathrm{Chin}^2=834.89$,P<0.000 01; $I^2=99\%$) ,采取随机效应模式 MD = -28.72 (95% CI: -40.47 , -16.97) 。结果显示 ,膈下逐瘀汤联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化患者可以降低 AST ,且差异具有统计学意义 Z=4.79 (P<0.000 01) 。见图 5 。

2.5 临床纤维化指标的 Meta 分析

2.5.1 肝纤维化指标 HA 共纳入 $12^{[8-14,16-20]}$ 项研究 其中 12 项指标的异质性检验结果 ($\mathrm{Chin}^2=258.94$, P<0.00001; $I^2=96\%$),采取随机效应模式 MD = -57.39 (95% CI: -80.80 , -33.99)。结果显示 膈下逐瘀汤联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化患者可以降低肝纤维化指标 HA ,且差异具有统计学意义 Z=4.81 (P<0.00001)。见图 6。

2.5.2 肝纤维化指标 LN 共纳入 $12^{[8-14,16-20]}$ 项研究 其中 12 项指标的异质性检验结果 ($Chin^2=2.63$, P=0.99; $I^2=0\%$),采取固定效应模式 MD = -17.18 (95% CI: -19.93 , -14.43)。结果显示,膈下逐瘀汤联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化患者可以降低肝纤维化指标 LN ,且差异具有统计学意义 Z=12.26 (P<0.00001)。见图 7。 2.5.3 肝纤维化指标 IV -C 共纳入 $12^{[8-14,16-20]}$ 项研究 其中 12 项指标的异质性检验结果 ($Chin^2=22.79$, P=0.02; $I^2=52\%$),采取固定效应模式 MD = -16.73 (95% CI: -18.81 , -14.66)。结果显示,膈下逐瘀汤联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化患者可以降低肝纤维化指标IV -C ,且差异具有统计学意义 Z=15.79 (P<0.00001)。见图 8。 2.5.4 肝纤维化指标 PCIII 共纳入 $12^{[8-14,16-20]}$ 项研究,

2.5.4 肝纤维化指标 PC Ⅲ 共纳入 12^{18-14 10-20} 项研究 其中12项指标的异质性检验结果(Chin² = 10.11 ,P = 刊

CHINESE ARCHIVES OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Mar. 2 0 1 9

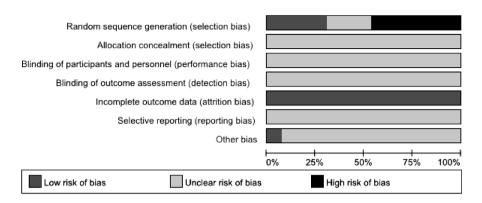


图 2 偏倚风险比例

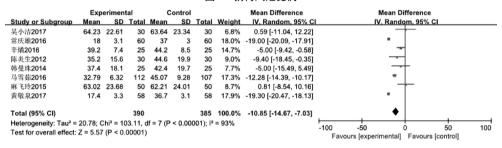


图 3 治疗后试验组与对照组肝功能 TBIL 的森林图

	Expe	eriment	al	С	ontrol			Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% C	IV, Random, 95% CI
吴小洁2017	113.48	11.21	30	121.33	13.11	30	12.1%	-7.85 [-14.02, -1.68]	-
常庆雄2016	27	2.8	60	71	2.6	60	12.9%	-44.00 [-44.97, -43.03]	
李庭辉2015	62.7	27.6	63	88.5	27.3	63	11.1%	-25.80 [-35.39, -16.21]	
辛燏2016	46.2	8.5	25	98.9	12	25	12.2%	-52.70 [-58.46, -46.94]	-
陈炎生2012	50.2	26.9	30	88.5	50.8	30	7.2%	-38.30 [-58.87, -17.73]	
韩曼珠2014	52.6	29.7	25	84.5	53.6	25	6.2%	-31.90 [-55.92, -7.88]	
马雪茹2016	64.03	8.64	112	92.17	12.65	107	12.8%	-28.14 [-31.02, -25.26]	-
麻飞玲2015	112.35	10.05	50	120.21	12.3	50	12.5%	-7.86 [-12.26, -3.46]	-
黄敬泉2017	32.3	3.4	58	62.6	3.1	58	12.9%	-30.30 [-31.48, -29.12]	•
Total (95% CI)			453			448	100.0%	-29.19 [-37.50, -20.87]	•
Heterogeneity: Tau ² =	138.79; 0	Chi² = 6	48.40, 0	df = 8 (P	< 0.000	01); l² =	99%		-100 -50 0 50 100
Test for overall effect:	Z = 6.88	(P < 0.0	10001)						Favours [experimental] Favours [control]

图 4 治疗后试验组与对照组肝功能 ALT 的森林图

	Experimental			Control			Mean Difference		Mean Difference			
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% C	I IV, Random, 95% CI			
吴小洁2017	47.21	21.82	30	56.93	32.15	30	11.8%	-9.72 [-23.62, 4.18]				
常庆雄2016	32	2.9	60	88	2.7	60	14.2%	-56.00 [-57.00, -55.00]				
李庭辉2015	54.3	22.4	63	86.4	22.1	63	13.4%	-32.10 [-39.87, -24.33]	-			
辛燏2016	47.9	8.4	25	113.1	0	25		Not estimable				
陈炎生2012	65.6	32.3	30	90.3	41.5	30	10.4%	-24.70 [-43.52, -5.88]				
韩曼珠2014	63.6	35.3	25	92.1	45.2	25	9.3%	-28.50 [-50.98, -6.02]				
马雪茹2016	64.08	12.88	112	91.26	17.36	107	14.0%	-27.18 [-31.24, -23.12]	-			
麻飞玲2015	46.52	22.35	50	57.86	31.4	50	12.7%	-11.34 [-22.02, -0.66]				
黄敬泉2017	33.3	3.6	58	67.6	3.8	58	14.2%	-34.30 [-35.65, -32.95]	•			
Total (95% CI)			453			448	100.0%	-28.72 [-40.47, -16.97]				
Heterogeneity: Tau ² =	,			-100 -50 0 50 100								
Test for overall effect:	Z = 4.79	(P < 0.	00001)						Favours [experimental] Favours [control]			

图 5 治疗后试验组与对照组肝功能 AST 的森林图

	Expe	eriment	al	С	ontrol			Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	Mean SD Total W			IV, Random, 95% CI	I IV, Random, 95% CI
吴小洁2017	83.03	31.43	30	198.25	24.68	30	9.1%	-115.22 [-129.52, -100.92]	1
周怀兵2015	110.64	38.62	38	153.29	66.35	38	8.6%	-42.65 [-67.06, -18.24]	
李庭辉2015	133.4	81.2	63	169.6	79.4	63	8.3%	-36.20 [-64.24, -8.16]	
李洪2008	105.37	41.48	24	150.48	74.76	23	7.8%	-45.11 [-79.88, -10.34]	
肖苗苗2016	109.2	17.51	50	152.49	25.78	50	9.3%	-43.29 [-51.93, -34.65]	-
辛燏2016	120	77	25	155	56	25	7.6%	-35.00 [-72.32, 2.32]	
邱亮2016	88.76	33.21	14	203.06	28.61	13	8.6%	-114.30 [-137.63, -90.97]	←
陈炎生2012	124	78	30	150	98	30	7.0%	-26.00 [-70.82, 18.82]	-
韩曼珠2014	131	81	25	154	97	25	6.6%	-23.00 [-72.54, 26.54]	-
马雪茹2016	121.49	23.32	112	153.29	28.44	107	9.4%	-31.80 [-38.71, -24.89]	
麻飞玲2015	82.96	32.15	50	197.75	25.01	50	9.2%	-114.79 [-126.08, -103.50]	•
黄敬泉2017	130.3	76.6	58	168.4	77.2	58	8.3%	-38.10 [-66.09, -10.11]	
Total (95% CI)			519			512	100.0%	-57.39 [-80.80, -33.99]	•
Heterogeneity: Tau ² =	1509.79;	Chi ² = 2	258.94.	df = 11	P < 0.0	0001);	l ² = 96%		
Test for overall effect:	Z = 4.81	(P < 0.0	0001)						-100 -50 0 50 100
			,						Favours [experimental] Favours [control]

图 6 治疗后试验组与对照组肝功能 HA 的森林图

2019年3月 CHINESE ARCHIVES OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Mar. 2 0 1 9

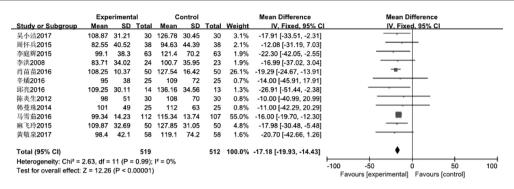


图 7 治疗后试验组与对照组肝功能 LN 的森林图

	Experimental		tal	Control				Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% C	IV, Fixed, 95% CI
吴小洁2017	76.88	15.65	30	86.47	55.31	30	1.0%	-9.59 [-30.16, 10.98]	
周怀兵2015	45.79	18.38	38	61.59	21.77	38	5.3%	-15.80 [-24.86, -6.74]	
李庭辉2015	66.2	29.5	63	91.5	31.5	63	3.8%	-25.30 [-35.96, -14.64]	
李洪2008	46.29	19.65	24	60.35	24.51	23	2.7%	-14.06 [-26.79, -1.33]	
肖苗苗2016	73.45	7.63	50	85.21	9.12	50	39.7%	-11.76 [-15.06, -8.46]	=
辛燏2016	72	26	25	96	41	25	1.2%	-24.00 [-43.03, -4.97]	
邱亮2016	95.47	17.45	14	98.96	45.66	13	0.6%	-3.49 [-29.94, 22.96]	
陈贵生2012	71	25	30	92	45	30	1.3%	-21.00 [-39.42, -2.58]	
韩曼珠2014	66	31	25	93	46	25	0.9%	-27.00 [-48.74, -5.26]	
马雪茹2016	72.89	13.68	112	93.57	11.54	107	38.5%	-20.68 [-24.03, -17.33]	
麻飞玲2015	77.96	15.97	50	87.23	56.97	50	1.6%	-9.27 [-25.67, 7.13]	
黄敬泉2017	67.5	29.4	58	92.6	31.8	58	3.5%	-25.10 [-36.25, -13.95]	
Total (95% CI)			519			512	100.0%	-16.73 [-18.81, -14.66]	•
Heterogeneity: Chi ² =	22.79, di	f = 11 (F	= 0.02	2); l ² = 5	2%				1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
Test for overall effect:		,							-100 -50 0 50 100 Favours [experimental] Favours [control]

图 8 治疗后试验组与对照组肝纤四项 IV - C 的森林图

	Experimental			С	ontrol			Mean Difference	Mean Difference			
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% C	I IV, Fixed, 95% CI			
吴小洁2017	96.48	12.32	30	132.15	55.47	30	1.7%	-35.67 [-56.00, -15.34]				
周怀兵2015	70.84	24.53	38	96.88	31.57	38	4.4%	-26.04 [-38.75, -13.33]				
李庭辉2015	72.4	37.3	63	88.2	35.6	63	4.4%	-15.80 [-28.53, -3.07]				
李洪2008	72.42	26.1	24	92.43	32.35	23	2.5%	-20.01 [-36.86, -3.16]				
肖苗苗2016	92.36	19.81	50	120.35	24.87	50	9.1%	-27.99 [-36.80, -19.18]				
辛燏2016	76	34	25	91	37	25	1.8%	-15.00 [-34.70, 4.70]				
邱亮2016	106.14	15.64	14	149.58	67.39	13	0.5%	-43.44 [-80.98, -5.90]				
陈炎生2012	71	35	30	89	36	30	2.2%	-18.00 [-35.97, -0.03]				
韩曼珠2014	72	36	25	86	41	25	1.5%	-14.00 [-35.39, 7.39]				
马雪茹2016	69.34	11.06	112	91.43	13.64	107	65.1%	-22.09 [-25.39, -18.79]				
麻飞玲2015	97.01	11.97	50	131.69	56.97	50	2.7%	-34.68 [-50.82, -18.54]				
黄敬泉2017	73.5	36.7	58	90.3	35.8	58	4.1%	-16.80 [-29.99, -3.61]				
Total (95% CI)			519			512	100.0%	-22.60 [-25.26, -19.94]	•			
Heterogeneity: Chi ² = 1	0.11, df	= 11 (P	= 0.52)	; l ² = 0%					-100 -50 0 50 100			
Test for overall effect: 2	Test for overall effect: Z = 16.65 (P < 0.00001) Test for overall effect: Z = 16.65 (P < 0.00001) Favours [experimental] Favours [control]											

图 9 治疗后试验组与对照组肝纤四项 PCⅢ的森林图

0. 52; $I^2 = 0\%$) 深取固定效应模式 MD = -22.60(95% CI: -25.26, -19.94)。结果显示,膈下逐瘀汤联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化患者可以降低肝纤维化指标 PC Ⅲ,且差异具有统计学意义 Z = 16.65(P < 0.00001)。见图 9。

2.5.5 发表偏倚分析 纳入 $13^{[8-20]}$ 个研究中,其中纳入 文献的结局指标 $\geqslant 10$ 篇的研究共 4 个,通过倒漏斗图进行 发表偏倚分析,其中临床肝纤维化指标(LN、IV - C、PC III) 分布比较对称 基本在区间范围内,其指标均采用固定效应模型 Meta 分析;但临床肝纤维化指标中 HA 异质性较大,考虑肝纤维化程度构成不一致,患者使用药物疗程不一致,采用随机效应模型 Meta 分析。结果发现,膈下逐瘀汤联合核苷类药物的能降低肝纤维化指标(HA、PC III、IV -C、LN),差异均有统计学意义(P < 0.000 01)。见图 10。

2.6 Child - Pugh 分级评分

共纳入 $4^{[16-19]}$ 项研究 其中 4 项指标的异质性检验结果($Chin^2 = 5.19$, P = 0.16; $I^2 = 42\%$) ,采取固定效应模式

MD = -1.33(95% CI: -1.62, -1.05)。结果显示,膈下逐 瘀汤联合核苷类药物治疗乙型肝炎肝硬化患者可以降低 Child – Pugh 评分,且差异具有统计学意义 Z=9.22(P<0.00001)。见图 11。

2.7 不良反应

纳入的 13 项研究中, $7^{[8],0,12-13]}$ 篇文献报道了不良反应 共 705 例患者。有 $3^{[8],0,12]}$ 篇文献报道的不良反应中均有腹痛、呕吐、腹泻 试验组出现腹痛 4 例 呕吐 2 例 腹泻 1 例; 对照组出现腹痛 3 例,呕吐 2 例,腹泻 4 例;此外,对照组同时出现头痛 2 例,便秘 1 例。 $1^{[13]}$ 篇文献报道了并发症,试验组与对照组均出现了肝肾综合征、消化道出血、肺部感染,其中试验组肝肾综合征 1 例、肺部感染 1 例、消化道出血 2 例;对照组肝肾综合征 2 例、肺部感染 6 例、消化道出血 4 例 同时对照组报道了肝性脑病 1 例。3 篇文献报道均未出现不良反应。

3 讨论

肝纤维化是由乙型肝炎和脂肪肝等慢性肝脏疾病引起

中华中医药 647

学

刊

CHINESE ARCHIVES OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE



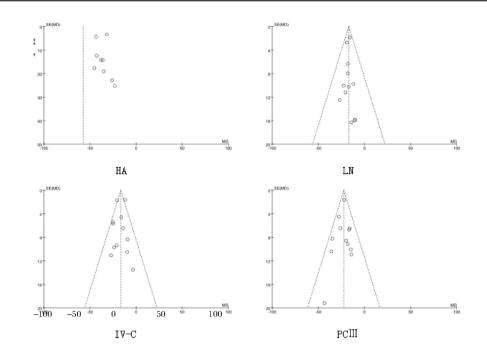


图 10 肝纤维化指标异质性检验漏斗图

	Experimental			Control				Mean Difference	Mean Difference				
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI		IV	, Fixed, 95%	CI	
李庭辉2015	6.1	2.4	63	8.2	2.2	63	12.4%	-2.10 [-2.90, -1.30]			-		
陈炎生2012	6.5	1.9	30	7.7	2.2	30	7.4%	-1.20 [-2.24, -0.16]			+		
韩曼珠2014	6.2	2.1	25	8.1	2.4	25	5.1%	-1.90 [-3.15, -0.65]			-		
马雪茹2016	6.21	1.25	112	7.39	1.22	107	75.0%	-1.18 [-1.51, -0.85]			-		
Total (95% CI)			230			225	100.0%	-1.33 [-1.62, -1.05]					
Heterogeneity: Chi ² =			-100	-50		50	100						
Test for overall effect:	Z = 9.22	(P < 0	.00001)						urs [experim	ental] Favou	rs [control]	.00

图 11 治疗后试验组与对照组 Child - Pugh 评分的森林图

的肝脏创伤愈合反应^[21],它不是一个独立的疾病,是慢性肝病发展的一个渐进病变的过程,发展的终末阶段是肝硬化,其中 25% ~ 40% 最终发展成肝硬化乃至肝癌^[22]。随着研究的深入,提出肝纤维化在病变过程中可能完全逆转的观点,即逆转肝纤维化并能阻断其向肝硬化或肝癌病变进展^[23]。肝纤维化的形成与发展是非常复杂的病变过程,在肝损伤期间细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的沉积和降解的动态平衡被打破,致使肝星状细胞(HSC)活化合成并大量 ECM 是肝纤维化形成的本质,也是肝纤维化发生的核心环节^[24]。因此阻断并逆转肝纤维化是防治肝纤维化进程和改善肝脏疾病预后的关键环节^[25]。近年来肝纤维化的病理生理机制研究取得了较大进展,但尚缺乏特异有效的临床治疗药物^[26]。

目前西药抗肝纤维化真正用于临床的较少,尚处于实验研究阶段为主,且不良反应较大^[27]。中药在抗肝纤维化疗效方面取得了巨大成就,中医虽无"肝纤维化"病名,但属中医"积聚"范畴,诸多医家认为其病机为"气滞血瘀"^[28],因此活血化瘀法贯穿于整个肝病治疗的始终^[29]。膈下逐瘀汤是膈下活血化瘀的典型代表方,膈下逐瘀汤方是清代著名医家王清任所著《医林改错》的经典方,由当归、川芎、赤芍、桃仁、红花、乌药、延胡索、香附、枳壳、五灵脂、丹皮、甘草等 12 味药物组成,具有活血祛瘀、行气止痛。

本方以逐瘀活血和行气药物居多 使气帅血行 更好地发挥 其活血逐瘀作用 在临床上治疗肝硬化有确切疗效[30]。在 实验研究方面,诸多研究表明膈下逐瘀汤具有明显的抗肝 纤维化效果,代巧妹等[7]研究表明,膈下逐瘀汤可显著降 低猪血清诱导的肝纤维化模型大鼠血清 AST 和 ALT 活性, 表明膈下逐瘀汤可以减轻猪血清诱导的细胞毒性,保护实 验性肝纤维化大鼠的肝细胞 明显减轻其肝细胞损伤 从而 可减少肝纤维化发生的始动因素,保护肝细胞免于进一步 受损。刘宏等[31]研究发现 膈下逐瘀汤通过降低 TIMP - 2 的表达,减少其对基质金属蛋白酶的抑制作用,促进 ECM 的降解,从而实现对肝纤维化的防治。杨婧等[32]通过研 究抗猪血清诱导的大鼠探讨抗肝纤维化作用发现膈下逐 瘀汤可有效地逆转实验性大鼠肝纤维化 其机制可能与 抑制肝星状细胞活化有关。此外,中药抗肝纤维化的临 床应用亦广,诸如膈下逐瘀汤、大黄蛰虫丸、扶正化瘀胶 囊等。

本研究总共收集到 13 个 RCTs, Meta 分析结果显示: 膈下逐瘀汤加减联合核苷类药物治疗在降低总胆红素、改善肝功能、抑制肝纤维化指标均优于单用核苷类药物。联合用药的不良反应发生低于单用核苷类药物,提示可能是患者服用药物的耐药性差以及慢性肝病的并发症。虽然纳入的研究中,严格按照纳入标准和排除标准,各研究对基线

学刊

进行了描述,并基本保持了基线一致性,试验组与对照组具有可比性,但仍存在局限性,首先本系统评价研究中纳入的文献质量较差,这是在一定程度上影响了膈下逐瘀汤加减抗纤维化治疗的真实性,此外,漏斗图显示肝纤维化指标中HA存在发表偏倚,现有的文献资料均未涉及到参与者和研究人员的盲法、结局评价者的盲法,因此很难防止选择偏倚。最后,纳入的文献中4个研究采用随机数字表法,其余研究未提及或详述随机方法的产生。所有的研究均报告了完整的结果数据。1个研究报告了随访情况。

综上所述 膈下逐瘀汤加减联合核苷类药物治疗乙肝 肝硬化优于单用核苷类药物 不良反应小 但目前的研究尚 不够完善 仍需要更多设计良好的双盲、随机、安慰剂对照 试验来加以论证。

参考文献

- [1] Chen EQ ,Huang FH ,He LL ,et al. Histological changes in Chinese Chronical hepatitis B patients with ALT lower than two time supper limits of normal [J]. Dig Dis Sci 2010 ,55:432 -437.
- [2] 梁小立. 大黄蛰虫丸治疗病毒性肝炎肝硬化临床观察[J]. 中外医疗 2009 28(11):129-130.
- [3] Li X Shen J Zhong Z et al. Paeoniflorin: a monomer from traditional Chinese medical herb ameliorates Schistosoma japonicum egg induced hepatic fibrosis in mice [J]. J Parasitol ,2009 ,95 (6):1520 –1524.
- [4] Foo NP ,Lin SH ,Lee YH ,et al. α Lipoic acid inhibits liver fibrosis through the attenuation of ROS triggered signaling in hepatic stellate cells activated by PDGF and TGF β [J]. Toxicology 2011 282(1-2):39 –46.
- [5] Maclean KN Sikora J Koich V et al. A novel transgenic mouse model of CBS – deficient homocystinuria does not incur hepatic steatosis or fibrosis and exhibits a hypercoagulative phenotype that is ameliorated by betaine treatment [J]. Mol Genet Metab , 2010 101(2-3):153-162.
- [6] 李季 叶军 薜冬英. 中药复方抗肝纤维化作用机制研究概况 [J]. 中医杂志 2011 52(3):253-256.
- [7] 代巧妹, 贾彦, 刘宏, 等. 膈下逐瘀汤抗大鼠免疫性肝纤维化的研究[J]. 中国实验方剂学杂志 2011, 17(22):187-190.
- [8] 黄敬泉, 王传香. 膈下逐瘀汤用于乙肝肝硬化治疗的临床疗效观察[J]. 江西中医药 2017, 11, 48(419): 44-45.
- [9] 李洪 蔡红兵 李滨 等. 加味膈下逐瘀汤联合阿德福韦酯治 疗瘀血阻络型慢性乙肝 42 例疗效观察 [J]. 新中医 2008 40 (12):30-31.
- [10] 麻飞玲 谢冬梅 孙黎明. 膈下逐瘀汤联合恩替卡韦片对瘀 血阻络型慢乙肝患者血清肝纤维化指标的影响 [J]. 辽宁中 医杂志 2015 42(2): 344-346.
- [11] 邱亮 起兴华. 膈下逐瘀汤联合恩替卡韦用于乙肝肝硬化的 疗效分析[J]. 临床医药文献杂志 2016 3(48):9632.
- [12] 吴小洁. 加味膈下逐瘀汤联合恩替卡韦片对治疗瘀血阻络型慢性乙肝临床研究[J]. 世界中西医结合杂志 2017 ,12 (11):1594-1600.
- [13] 肖苗苗. 膈下逐瘀汤联合恩替卡韦分散片治疗乙型肝炎肝硬化的效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(94):157-158.

- [14] 周怀兵 胡咏梅. 膈下逐瘀汤联合抗病毒治疗在瘀血阻络型慢性乙肝患者的应用分析[J]. 北方药学 2015,12(7):155-156.
- [15] 常庆雄. 膈下逐瘀汤联合拉米夫定用于乙型肝炎肝硬化治疗临床研究[J]. 中国实用医药 2016, 11(11): 198-199.
- [16] 陈炎生 费新应 ,刘文涛 等. 膈下逐瘀汤联合拉米夫定治疗 乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 湖北中医杂志 2012 34(7): 5-6.
- [17] 韩曼珠 汪芬 李丽 為. 拉米夫定联合膈下逐瘀汤对乙型肝炎肝硬化治疗的临床疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2014 24(15):3706-3708.
- [18] 李庭辉 ,贾利英. 膈下逐瘀汤加味用于慢性乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效观察 [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015 ,7(2):84-87.
- [19] 马雪茹. 膈下逐瘀汤 + 拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化的临床研究[J]. 中国现代医生 2016 54(22):122 124.
- [20] 辛燏. 膈下逐瘀汤联合拉米夫定用于乙型肝炎肝硬化治疗的临床研究[J]. 海峡药学 2016 28(11):189-191.
- [21] Martin DJ ,Weideman R ,Crook T ,et al. Relationship of hepatic fibrosis , cirrhosis , and mortality with cholecystectomy in patients with hepatitis C virus infection [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016 28(2):181-186.
- [22] 贾彦 杨婧 刘宏 筹. 膈下逐瘀汤逆转猪血清诱导大鼠肝纤维化的作用及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志 2013,19 (5):220-224.
- [23] Salazar Montes AM ,Hernández Ortega LD ,Lucano Landeros MS ,et al. New gene therapy strategies for hepatic fibrosis
 [J]. World J Gastroentero 2015 21(13):3813 3825.
- [24] Priya S ,Sudhakaran PR. Cell survival ,activation and apoptosis of hepatic stellate cells: modulation by extracellular matrix proteins [J]. Hepatol Res 2008 38(12):1221-1232.
- [25] Albillos A ,Nieto M ,Ubeda M ,et al. The biological response modifier AM3 attenuates the inflammatory cell response and hepatic fibrosis in rats with biliary cirrhosis [J]. Gut ,2010 ,59 (7):943-952.
- [26] HUANG Y ,DENG X ,LIANG J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis [J]. Exp Cell Res , 2017 352(2):420-426.
- [27] Hidvegi T ,Ewing M ,Hale P ,et al. An autophagy enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1 – antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis [J]. Science 2010 ,329(5988): 229.
- [28] 雷娜 郑仕中 陆茵. 活血化瘀类中药防治肝纤维化的机制及研究进展[J]. 中华中医药杂志 2010 25(2):265-268.
- [29] 刘鸣昊 薜博瑜. 近 5 年来肝纤维化中医证治用药规律的文献研究[J]. 中国实验方剂学杂志 2011 ,17(18): 279.
- [30] 沈龙柱 高虹 吴兆洪 ,等. 辨病辨证治疗肝硬化腹水 47 例 [J]. 辽宁中医杂志 2004 31(6):473-474.
- [31] 刘宏, 贾彦 杨婧. 膈下逐瘀汤对免疫性肝纤维化大鼠肝组织 MMP-9 和 TIMP-2 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012 27(2): 450-453.
- [32] 杨婧 ,贾彦 ,刘宏 ,等. 膈下逐瘀汤对大鼠纤维化肝组织 α SMA 和 TGF β 1 表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志 , 2012 ,18(2) :158 –160.

中华中医药

649

刊