

· 研究报告 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.02.05

中西医结合治疗胆汁淤积性肝病 Meta 分析

孙凤霞, 左璐, 李晓玲, 王曼, 吴芳, 徐春军
(首都医科大学附属北京中医医院 感染科, 北京 100010)

摘要:[目的]评价中西医结合治疗肝内胆汁淤积性肝病(ICLD)的有效性。[方法]以“中医”、“中药”、“中成药”、“中西医结合”、“胆汁淤积”和“淤胆型肝炎”为检索词,检索 CNKI、万方数据库知识平台、PubMed、VIP、CBM。纳入标准:纳入比较中药联合西医综合治疗 ICLD 与西医综合治疗的随机对照试验。采用 Cochrane 协作网提供的软件 RevMan5.1 进行资料分析。结局的效应指标为相对危险度或均数差,均以效应值和 95% 置信区间表示。[结果]共纳入 22 项随机对照试验,涉及 1 579 例 ICLD 患者,文献质量普遍偏低。口服中药、中药制剂及中药联合西医综合治疗均显著优于单纯西医治疗;中西医结合治疗降低 TBIL、DBIL、ALP、 γ -GT、ALT、AST 疗效显著优于西医组,单剂口服中药在降低 ALP 方面显著优于西医组。[结论]中西医结合治疗 ICLD 具有促进肝功能恢复和提高有效率的作用。但是由于中文发表的临床试验质量较低,中西医结合治疗 ICLD 的优越性尚缺乏有力的证据。

关键词:中西医结合疗法;中医疗法;中药;IC;淤胆型肝炎;系统评价;meta 分析

中图分类号:R575.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-038X(2016)02-0099-05

Meta-analysis of randomized controlled trials of integrative medicine therapy for treatment of cholestatic liver disease

SUN Feng-xia, ZUO Lu, LI Xiao-ling, WANG Man, WU Fang, XU Chun-jun

(Department of Infectious, Beijing TCM Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Corresponding author: SUN Feng-xia, E-mail: sunfengxia01969@163.com

Abstract:[Objective]To evaluate the efficacy of integrative Chinese and western medicine therapy for cholestatic liver disease. [Methods]Literature was searched from China National Knowledge Infrastructure Database, Wanfang Database, PubMed and Chinese Scientific Periodical Full Text Database. The time limitation ran from 2001 to December 31, 2012. The methodological quality of literature was assessed by risk of bias table from Cochrane Collaboration and the data were analyzed by RevMan 5.1 software. The efficacy measure was relative risk(RR)or mean difference with a 95% confidence interval(CI). [Results]A total of 22 RCTs involving 1 579 patients with intrahepatic cholestasis liver disease was included. Quality of all included trials was low. In improving total effective rate, the oral Chinese medicine, Chinese medicine preparations and combined Chinese medicine and western medicine were superior to western medicine alone. In laboratory parameters, the integrative medicine group was better than western control group in reducing the total bilirubin, direct bilirubin, alkaline phosphatase alanine, γ -glutamyl transpeptidase, aminotransferase enzyme and aspartate aminotransferase. The oral Chinese medicine alone was better than western medicine alone in reducing the alkaline phosphatase alanine. [Conclusion]Integrate Chinese and western medicine can promote the recovery of liver function and improve the efficacy. However, because of a lower quality of clinical trials published in Chinese journals, the evidence is insufficient to prove the superiority of integrative therapy.

Key words:TCM and western medicine therapy; TCM therapy; Chinese medicine; cholestasis; cholestatic hepatitis; review, systematic; meta-analysis

收稿日期:2015-08-03

基金项目:北京市中医药科技基金项目(No:JJ2011-16);国家中医药管理局第三批全国优秀中医临床人才研修项目(No:国中医药任教函[2012]148号);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No:2013-3-024)

作者简介:孙凤霞,主任医师,研究生导师,长期从事中西医结合防治肝病的基础和临床研究

通讯作者:孙凤霞, E-mail: sunfengxia01969@163.com

肝内胆汁淤积性肝病(ICLD)是各种原因引起的胆汁形成、分泌和(或)胆汁排泄异常引起的肝脏病变^[1]。本病具有病程长、恢复慢的特点,生化指标方面,血清ALP、 γ -GT及TBIL明显升高。临床表现有瘙痒、脂肪泻、脂溶性维生素缺乏及代谢性骨病^[2]。中医没有“胆汁淤积”这一病名,本病归属于中医黄疸病范畴。目前有关中西医结合治疗ICLD的文献报告逐渐增加,但尚未见到有关对中医药治疗ICLD的随机对照试验进行系统评价。本研究旨在评价中西医结合治疗ICLD的确切疗效和常用方药法则,为临床应用中药治疗本病提供证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索数据库包括外文数据库和中文数据库,检索年限2001年1月~2012年12月。外文文献检索PubMed,中文文献检索CNKI、万方数据库知识平台(Wanfang Data)、VIP、CBM。中文检索主题词包括“中医”、“中药”、“中西医结合”、“淤胆型肝炎”等,英文检索词为“traditional Chinese medicine”、“medicine-Chinese”、“integrative medicine”、“cholestatic hepatitis”等。

1.2 纳入标准

①研究对象:ICLD患者,诊断标准符合2000年9月中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会联合修订《病毒性肝炎的诊断标准》^[3],患者不受年龄、性别及种族的研制;②试验组干预措施:任何类型的中药与西医综合治疗应用,包括中药辨证论治复方、中草药、中药制剂;③对照组干预措施:西医综合治疗;④结局评价指标:包括临床总体有效率、肝功能(ALT、AST、ALP、 γ -GT、TBIL、DBIL);⑤疗程 ≥ 4 周的研究;⑥纳入文献为全文或能够提供足够信息的摘要。

1.3 排除标准

①重复发表的文献;②未提供受试者基本信息或干预措施相关信息的研究报告。

1.4 对纳入RCT研究的质量评价

采用Cochrane偏倚风险评估量表,评价纳入文献的质量,评价条目包括研究的随机化方法、序列隐藏、盲法、结局报告完整性。针对每一个条目做出是(Yes)、否(No)和不清楚(Unclear)的判断。如果满足(Yes)则意味着低度偏倚;不满足(No)则意味着高度风险;当文献中未报到足够的信息不能对应条目做出明确判断是,将该条目定为不清楚(Unclear),意味着中度偏倚。

1.5 资料提取

根据预定的纳入标准,严格筛选合格的文献。

提取项目包括研究报告文献的方法学特征、人口学特征、治疗和对照措施,结局测量和评价指标等。

1.6 数据分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan5.1软件进行资料的Meta分析。计数资料用危险比率(risk ratio,RR),连续变量采用均数差(mean difference,MD)表示治疗效应,二者均以效应值及其95%置信区间(confidence interval,CI)表示。当meta分析结果存在异质性时(定义为异质性检验 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$),采用随机效应模型合并效应量,反之使用固定效应模型。采用倒漏斗图分析(funnel plot analysis)检验是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的特征和方法学质量

最初检索到中文文献148篇,排除重复发表文献、诊断标准不明确、非随机对照、数据不完整及疗程 < 4 周的文献,最终纳入文献22篇^[4-25]。研究共涉及1579例ICLD患者。其中男984例(62.3%),女515例(32.6%)。其余80例患者的性别无法确定。试验平均样本量为71.8例,最小38例,最大156例。

根据试验组和对照组干预措施的不同,将所有研究共分为4部分:中药汤剂+西药与西药(17篇),中成药+西药与西药(2篇),中药+高压氧与西药(1篇),中药与西药(2篇)。纳入研究报告的结局主要包括总有效率、症状体征改善情况及实验室指标。见表1、2。

对偏倚风险评估发现,1篇文献报告了采用单盲法^[7],但没有报告盲法实施的对象,其余试验的随机分配方法及分配隐藏均不清楚,纳入文献的方法学和报告质量普遍较低。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 临床总有效率分析 22项研究进行Meta分析结果显示:口服中药汤剂联合西医综合治疗与西医综合治疗比较的文献共纳入14篇^[4,6,8,10-14,16-18,20-25],口服中成药联合西医综合治疗与西医综合治疗比较纳入2篇^[5,15],口服中药汤剂联合高压氧与西医综合治疗比较纳入1篇^[7],口服中药与西医综合治疗比较的研究纳入2篇^[9,19]。以上各组研究的异质性检验均显示 $I^2 < 50\%$, $P > 0.1$,亚组总体的异质性较小($P = 0.92$, $I^2 = 0\%$),所以采用固定效应模型。以上4组比较,中西医结合治疗的总有效率大于单纯西医综合治疗($P < 0.0001$, $RR = 4.88$,95%CI[3.51,6.79])。见表3。

表 1 纳入文献的一般特征及方法学质量

文献	样本量(n1/n2)	性别(男/女)	年龄/岁	疗程/周	文献质量评价
李 智 2009 ^[4]	83(43/40)	41/42	33.65/35.14	4	Low
施卫兵 2009 ^[5]	62(32/30)	45/17	41.16/39.84	8	Low
贺茂华 2011 ^[6]	72(36/36)	40/32	34±10.2/33.8±9.5	4	Low
何太清 2006 ^[7]	75(50/25)	46/29	38.4±14.6/39.1±14.8	4	High
高丽华 2008 ^[8]	92(60/32)	65/27	44.3/43.5	8	Low
叶根泉 2006 ^[9]	68(34/34)	41/27	15-49/21-60	8	Low
林路平 2005 ^[10]	50(28/22)	26/24	26-59	8	Low
余邵勇 2010 ^[11]	62(32/30)	38/24	48.4/44.6	8	Low
张小娟 2011 ^[12]	45(25/20)	38/7	42.6/41.1	4	Low
徐成军 2011 ^[13]	60(30/30)	38/22	18-53/16-58	4	Low
李永丰 2011 ^[14]	80(40/40)	无	39	6	Low
李修明 2003 ^[15]	64(31/33)	39/25	19-66/20-65	4	Low
赵 玲 2007 ^[16]	60(30/30)	24/36	52/50	4	Low
杨壮智 2007 ^[17]	42(22/20)	31/11	44.3/42.6	4	Low
潘国辉 2011 ^[18]	85(43/42)	60/25	41.52±12.5/40.45±14.27	4	Low
庄见齐 2009 ^[19]	133(72/61)	97/36	49/50	4	Low
肖正运 2004 ^[20]	156(78/78)	122/34	42.7/41.2	4	Low
庄见齐 2004 ^[21]	63(35/28)	54/9	24-72	7	Low
詹怀勇 2007 ^[22]	61(35/26)	42/19	17-62/18-65	8	Low
张春兰 2007 ^[23]	60(30/30)	33/27	17-64/18-65	8	Low
郭行雷 2004 ^[24]	38(21/17)	26/12	38.6/39.5	7	Low
丛 川 2007 ^[25]	68(38/30)	38/30	25.2±8.15/27.5±7.8	8	Low

注:n1:治疗组;n2:对照组。

表 2 纳入文献的干预措施及结局特征

文献	试验组中医干预措施	结果评价
李 智 2009 ^[4]	加味茵陈术汤	TBIL、ALT、AST、ALP 及有效率
施卫兵 2009 ^[5]	赤茵糖浆	TBIL、DBIL、ALP、GGT 及有效率
贺茂华 2011 ^[6]	开瘀退黄汤	TBIL
何太清 2006 ^[7]	祛痰消疸汤	TBIL、ALT、AST、GGT、ALP 及有效率
高丽华 2008 ^[8]	茵陈赤丹退黄汤	TBIL、ALT、AST、GGT 及有效率
叶根泉 2006 ^[9]	瘀胆合剂	ALT、TBIL 及有效率
林路平 2005 ^[10]	茵陈蒿汤	TBIL、ALP、GGT、ALT
余邵勇 2010 ^[11]	桃红饮加减	TBIL、GGT、ALT 及有效率
张小娟 2011 ^[12]	中药	TBIL、DBIL、ALT、AST、ALP 及有效率
徐成军 2011 ^[13]	麻黄连翘赤豆汤	TBIL、AST 及有效率
李永丰 2011 ^[14]	生大黄粉	TBIL、DBIL、GGT、ALP 及有效率
李修明 2003 ^[15]	中药	TBIL、ALT、AST、ALP、GGT 及有效率
赵 玲 2007 ^[16]	消瘀退黄汤	ALT、GGT、ALP、TBIL 及有效率
杨壮智 2007 ^[17]	小分清和四法	TBIL、DBIL、ALT、ALP 及有效率
潘国辉 2011 ^[18]	中药	TBIL、ALT、GGT 及有效率
庄见齐 2009 ^[19]	中药	GGT、TBIL、DBIL、ALP 及有效率
肖正运 2004 ^[20]	中药	TBIL、DBIL、ALT、ALP 及有效率
庄见齐 2004 ^[21]	利胆退黄汤	ALT、AST、GGT、TBIL、DBIL 及有效率
詹怀勇 2007 ^[22]	赤黄退疸汤	TBIL、ALT 及有效率
张春兰 2007 ^[23]	中药	ALT、GGT、ALP
郭行雷 2004 ^[24]	中药	TBIL、ALT、AST、ALP 及有效率
丛 川 2007 ^[25]	中药	TBIL、ALT、GGT、ALP 及有效率

表3 临床有效率分析

组别	数量	试验组(n/N)	对照组(n/N)	RR[95%CI]	P
中药汤剂+西医:西医	14	494/532	339/448	5.53[3.66,8.36]	P<0.00001
中成药+西医:西医	2	52/63	35/63	3.77[1.66,8.56]	0.002
中药汤剂+高压氧:西医	1	46/50	18/25	4.47[1.17,17.15]	0.03
中医:西医	2	89/106	45/95	5.86[3.03,11.32]	P<0.00001
Meta分析	19	681/751	437/631	4.88[3.51,6.79]	P<0.0001

注:n:有效例数;N:总例数。

2.2.2 肝功能指标的改善 TBIL 纳入的22篇文献中有21篇报告了TBIL的改善情况^[4-8,10-25]。其中中药汤剂口服联合西医综合治疗与西医综合治疗进行对照的有17篇,口服中成药联合西医治疗的有2篇,口服中药汤剂联合高压氧的研究1篇,单纯中药口服的研究1篇,各研究间异质性较大。经亚组分析,中西医结合治疗能够显著降低TBIL水平,试验组与对照组比较差异有统计学意义(P<0.00001)。单纯中药治疗与西医综合治疗比较差异无统计学意义。

ALP:共有14篇文献涉及了ALP的改善情况^[4-5,7,10,12,14-17,19-20,23-25],Meta分析结果显示,口服中药、中成药联合西医综合治疗能显著改善肝功能,试验组与对照组比较差异显著。中药治疗与西医综合治疗比较差异有统计学意义。

GGT:14篇文献报告了GGT治疗后的变化情况^[5,7-8,10-12,14-16,18-19,21,23,25],各研究间异质性较大,采用亚组分析。中药、中成药口服联合西医综合治疗能够显著降低患者的GGT水平,试验组与对照组比较差异有统计学意义。而口服中药与西医综合治疗的GGT水平比较差异无统计学意义。

ALT:共有18篇文献报告了ALT的改善情况^[4,7-13,15-18,20-25],各研究间异质性较大,采用亚组分析。Meta分析结果显示,口服中药及中成药联合西医综合治疗能显著降低患者的血清ALT水平,与西医综合治疗比较差异有统计学意义。

AST:有9篇文献报告了AST的改善情况^[4,7-9,12-13,15,21,24],以上各研究异质性较大,采用亚组分析结果显示,中药联合西医综合治疗与西医综合治疗比较差异有统计学意义。

DBIL:7篇文献涉及了DBIL的变化情况^[5,12,14,17,19-21],亚组分析显示,口服中药及中成药能降低DBIL水平,试验组与对照组比较差异有统计学意义。

症状及体征:纳入的22篇文献中4^[6,9-10,16]篇文献报告了ICLD用药治疗后症状改善情况,然而,对

于症状改善评价的标准及纳入症候的条目不一,部分研究缺少具体症状改善的患者数,因此,无法对症状及体征改善情况进行Meta分析。

2.3 不良反应

4篇文献报告了不良反应^[7,9,15,18]。患者大多出现腹泻、大便次数增多及胃部不适等,对症处理后缓解,未见其他严重不良反应。

2.4 发表性偏倚分析

本研究中有14篇文献涉及了ALP的改善情况,对这14篇文献进行漏斗图分析。结果显示,各研究集中分布于以合并效应量为中心的位置,图形较对称,提示发表偏倚较小。见图1。

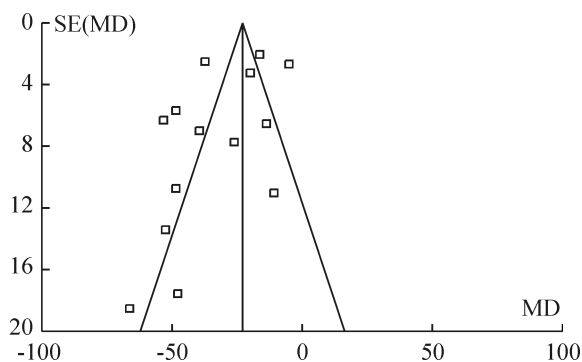


图1 中西医结合治疗ICLD的漏斗图分析

3 讨论

本研究纳入的22篇文献质量总体偏低,异质性较大,影响了本系统评价的证据强度。目前发表的中医药治疗ICLD的研究在评价疗效是大多数未按照发病基础和病情的轻重分组,研究结果无法体现不同研究对象之间疗效的差异。此外,目前检索到的文献样本量不足降低了检验效能,导致研究结果和结论的信度有限。纳入文献使用的中药种类较多,共同药物较少,无法做到统一,各研究间的异质性较大。本研究结果只看到疗效的总体趋势,但不能得出肯定或否定的结论。

本研究结果说明在西医综合治疗ICLD的基础

上辨证运用中药治疗可加强利胆退黄、保肝降酶作用。然而,由于本系统评价分析和纳入文献本身的局限性,尚不能对中医药治疗 ICLD 的疗效得到肯定回答。

目前,关于中医治疗 ICLD 的诊断和诊疗尚缺乏规范的标准。虽然国内开展的中西医结合治疗 ICLD 的研究逐渐增多,但试验的方法学质量仍有待提高。建议今后严格遵守 CONSORT 声明进行临床多中心、随机、对照、双盲高质量的 RCT 研究,进行同一实验病例的研究,确保实验的单一性和可比性,对相关的生化指标、药物的不良反应及临床症状进行观察,明确及规范 ICLD 的诊断标准。并开展动物实验对中医药治疗 ICLD 的疗效进行深入研究,明确中医药在 ICLD 治疗中的作用靶点、作用机制及作用环节,以便更准确、更全面地对中医药治疗胆汁淤积的临床疗效提供高质量的证据。

参考文献

- [1] HEATHCOTE E J. Diagnosis and management of cholestatic liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5:776-782.
- [2] PUSL T, BEUERS U. Extrahepatic manifestations of cholestatic liver diseases [J]. Clinical Reviews in Allergy&Immunology, 2005, 28:147-157.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎的诊断标准[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(1):56-60.
- [4] 李智, 刘靖. 加味茵陈术附汤治疗慢性淤胆型肝炎疗效观察[J]. 四川中医, 2009, 27(3):75-76.
- [5] 施卫兵, 杨素霞. 赤茵糖浆配合西药治疗淤胆型肝炎临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2009, 21(3):199-200.
- [6] 贺茂华. 开瘀退黄散治疗病毒性淤胆型肝炎临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(8):30-31.
- [7] 何太清, 李有实, 任晓, 等. 祛瘀消疸汤合高压氧治疗慢性淤胆型肝炎临床研究[J]. 山东中医杂志, 2006, 25(4):242-243.
- [8] 高丽华. 茵陈赤丹退黄汤治疗淤胆型肝炎 60 例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2008, 17(3):311-311, 322.
- [9] 叶根泉. 瘀胆合剂治疗肝内胆汁淤积症 34 例疗效观察[J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(4):443-443.
- [10] 林路平, 谭翠云, 连粤湘, 等. 中西医结合疗法治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2005, 8(4):210-212.
- [11] 余绍勇. 桃红饮加减治疗慢性淤胆型肝炎 32 例[J]. 河北中医, 2010, 32(11):1660-1660, 1691.
- [12] 张小娟. 自拟退黄汤联合西药治疗病毒性淤胆型肝炎疗效观察[J]. 吉林医学, 2011, 32(3):470-471.
- [13] 徐成军, 郭文山, 谢玉芳, 等. 中西医结合治疗重症淤胆型肝炎 30 例临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(20):2531-2532.
- [14] 李永丰. 麻黄连翘赤豆汤联合西药治疗胆汁淤积性黄疸型肝炎 80 例[J]. 医药前沿, 2011, 1(23):112-113.
- [15] 李修明, 肖俊峰, 尹咏梅, 等. 生大黄治疗慢性乙型肝炎重度胆汁淤积 31 例[J]. 实用肝脏病杂志, 2003, 6(4):221-222.
- [16] 赵玲, 马羽萍, 黄小正. 茵陈蒿汤加味治疗湿热阻滞型淤胆型肝炎 30 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(10):1325-1327.
- [17] 杨壮智, 谢冬梅, 潘泰川, 等. 中西医结合治疗胆汁淤积型肝炎疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(5):277-278.
- [18] 潘国辉, 梁世香, 谢和平, 等. 下消清和四法治疗慢性肝内胆汁淤积性黄疸[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14):247-250.
- [19] 庄见齐. 大剂量赤芍复方治疗淤胆型肝炎研究[J]. 广州医学院学报, 2009, 37(1):61-62.
- [20] 肖正运, 陈复娟, 李毅. 优思弗联合中药治疗淤胆型肝炎 78 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(4):236-236.
- [21] 庄见齐, 温小丽, 何婉璐. 中西医结合治疗淤胆型肝炎 35 例[J]. 河北医学, 2004, 10(12):1094-1095.
- [22] 詹怀勇, 石彦萍. 中西医结合治疗淤胆型肝炎 35 例[J]. 陕西中医学院学报, 2007, 30(5):26-27.
- [23] 张春兰, 姜海伟, 肖会泉. 赤黄退疸方治疗重度黄疸伴肝内胆汁淤积的临床研究[J]. 河南中医, 2007, 27(3):37-38.
- [24] 郭行雷. 中西医综合疗法治疗淤胆型肝炎 21 例[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(3):179-180.
- [25] 丛川, 朱晓援. 中药利湿活血方治疗急性淤胆型肝炎疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(8):1753-1754.
- [26] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医科出版社, 2002:361-390.