

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.11.03

替比夫定与中药联合治疗慢性乙型肝炎的 Meta 分析

冯培民¹, 余友杰², 李 敏², 杨春荣², 张 红², 冯圆圆²

(¹ 成都中医药大学附属医院 脾胃病科, 四川 成都 610072;

² 成都中医药大学, 四川 成都 610075)

摘要:[目的]通过对慢性乙型肝炎患者的研究数据进行 meta 分析,探讨中西医结合方法治疗慢性乙型肝炎的有效性与安全性,为中西医结合方法的临床运用提供循证医学依据。[方法]研究国内外文献,筛选符合纳入标准的慢性乙型肝炎患者,纳入替比夫定结合中药与单使纯用替比夫定治疗慢性乙型肝炎比较的随机对照试验,按照 Jadad 评分标准,对比中西结合与单纯使用替比夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效,并使用 RevMan5.3 对纳入的文献进行 meta 分析。[结果]共纳入 14 篇替比夫定结合中药与单纯使用替比夫定比较治疗慢性乙型肝炎的随机对照试验,共计 1 281 例慢性乙型肝炎患者,试验组 644 例,对照组 637 例,meta 分析显示:中西结合治疗慢性乙型肝炎在 HbeAg 转阴率、HbeAg 转换率、HBV DNA 转阴率方面都高于单用西药替比夫定。[结论]替比夫定结合中药治疗慢性乙型病毒性肝炎的整体疗效优于单用替比夫定治疗。

关键词:慢性乙型肝炎;中西结合;替比夫定;随机对照;meta 分析
中图分类号:R575.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-038X(2016)11-0826-06

A meta-analysis of chronic hepatitis B treated with telbivudine in combination with traditional Chinese medicine

FENG Pei-min¹, YU You-jie², LI Min², YANG Chun-rong², ZHANG Hong², FENG Yuan-yuan²
(¹Department of Gastroenterology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan 610072, China; ²Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan 610075, China)
Corresponding author: FENG Pei-min, E-mail: fpmvv@126.com

Abstract:[Objective]To investigate the efficiency and safety of combining traditional Chinese medication with western medication to treat chronic hepatitis B through meta analysis on data collected from patients with chronic hepatitis B and to provide evidence-based medical basis for the clinical practice of combining traditional Chinese medication with western medication. [Methods]Literature at home and abroad was studied. Patients with chronic hepatitis B who met the inclusion criterion since the data were selected. Then, a randomized controlled trial was conducted to analyze the treatment for chronic hepatitis B between two groups---Group One treated by telbivudine in combination with traditional Chinese medicine and Group Two treated solely by telbivudine. According to Jadad standards, discrepancy of efficiency of treatment for chronic hepatitis B was analyzed between traditional Chinese medication in combination with western medication and telbivudine. Meanwhile, selected documents were meta-analyzed using RevMan5.3. [Results]There are 14 randomized controlled trials about treatment for chronic hepatitis B using telbivudine in combination with traditional Chinese medicine and solely using telbivudine. Among 1 281 patients with chronic hepatitis B, there are 644 in experimental group and 637 in control group. Therefore, this methodology is not quite good. Meta analysis shows that treatment for chronic hepatitis B by traditional Chinese medication in combination with western medication is superior to that of solely using telbivudine in terms of HbeAg negative conversion rate, HbeAg conversion rate, and HBV DNA negative conversion rate. [Conclusion]The

overall treatment for chronic hepatitis B using telbivudine in combination with traditional Chinese medicine is more efficient than that of solely using telbivudine.

Key words: chronic hepatitis B, traditional Chinese medication in combination with western medication, telbivudine, randomized clinical trial, meta-analysis

慢性乙型病毒性肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是机体被乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染所引起的慢性传染性疾病。根据其发病规律及临床表现, 可归于中医“黄疸”、“鼓胀”、“虚劳”、“积聚”、“胁痛”等范畴^[1]。

我国传统医学通过长期的临床实践和研究, 中医药在改善慢性乙肝临床症状、增强免疫力、降低胆红素等方面效果明显^[2]。在西医学范畴内, 抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎的重点与关键, 也是预防肝硬化、肝癌的主要有效措施^[3]。通过了解, 替比夫定是一种新型的左旋核苷类药物^[4], 对于乙肝病毒的 DNA 聚合酶具有明显的抑制作用, 毒理学研究表明替比夫定没有致畸性、致癌性或者致突变性^[5], 也并没有线粒体毒性^[6]。

目前, 中西医结合治疗慢性乙型肝炎取得了显著疗效。本文即从文献发表结果的数据进行系统分析, 以了解中西医结合治疗慢性乙型肝炎的有效性与安全性, 并分析与单独使用替比夫定相比是否具有优势。为临床运用替比夫定与中药联合治疗慢性乙型肝炎提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

研究设计临床随机对照试验 (RCT), 采用盲法, 语种限中文与英文。

研究对象为慢性乙型肝炎患者: HBV DNA 阳性, 血清 HBsAg、HBeAg 阳性或阴性、抗-HBe 阴性, ALT 持续或反复升高。慢性乙型肝炎诊断标准符合我国《慢性乙型肝炎防治指南》。

干预措施 试验组为中药与替比夫定结合治疗; 对照组为单独使用替比夫定治疗。

结局指标①HBeAg 转阴率, ②HBeAg 转换率, ③HBVDNA 转阴率, ④ALT, ⑤TBIL, ⑥AST。

1.2 排除标准

①非随机、无平行对照的试验; ②资料提供不全, 未行组间基线比较者; ③实验设计不严谨; ④无相关结局指标; ⑤重复发表文献、专利研究文献; ⑥动物或细胞组织试验研究。

1.3 方法学质量评价

采用改良之后的 Jadad 评分标准对纳入试验的资料进行评价, 得分 1-3 为低质量, 4-7 分为高质量。

1.4 数据处理

采用 RevMan 5.3 软件对提取的数据进行 Meta 分析。

2 结果

根据检索策略, 总共检索获得文献 852 篇文献题录, 通过排除与本系统评价不符合要求的文献, 最终纳入 14 篇文献^[7-20]。共计 1281 例慢性乙型肝炎患者, 试验组 644 例, 对照组 637 例。两组除均予以常规保肝治疗外, 试验组予以中药结合替比夫定治疗, 对照组单用替比夫定治疗。

2.1 HbeAg 转阴率的 meta 分析结果

在治疗结束时, 总共有 8 篇文献对 HbeAg 转阴率进行了对比观察, 其中治疗组 319 例, 对照组 317 例, HbeAg 转阴患者试验组共 152 例, 对照组共 106 例。以 HbeAg 转阴率作为效应量, 异质性检验结果为 $P=0.83$, $I^2=0\%$, 认为纳入的研究在 HbeAg 转阴率的评价方面有着较好同质性。使用固定效应模型以 HbeAg 转阴率作为效应尺度进行 Meta 分析, 得到如下森林图 (图 1)。

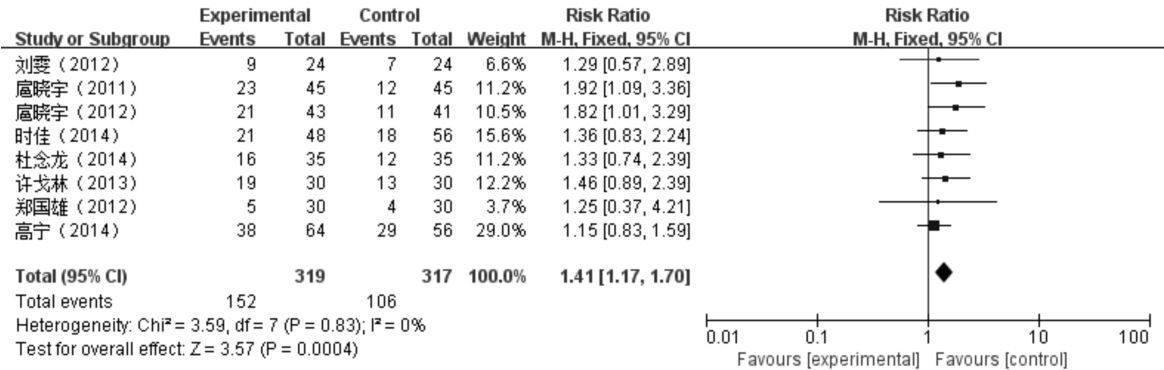


图 1 HbeAg 转阴率森林图

HbeAg 转阴率作为效应尺度进行 Meta 分析, 结果为: 合并 $RR=1.41$, $95\%CI[1.17, 1.70]$, 提示治疗组 HbeAg 转阴率为对照组的 1.41 倍, 合并效应量, $Z=3.57(P=0.00004)$, 差异具有统计学意义。说明治疗组 HbeAg 转阴率优于对照组。

2.2 HbeAg 转换率的 meta 分析结果

在治疗结束时, 总共有 7 篇文献对 HbeAg 转

换率进行了对比观察, 其中治疗组 252 例, 对照组 250 例, HbeAg 转换患者试验组 101 例, 对照组 56 例。以 HbeAg 转换率作为效应量, 异质性检验结果为 $P=0.89$, $I^2=0\%$, 认为纳入的研究在 HbeAg 转换率的评价方面有着较好同质性。使用固定效应模式以 HbeAg 转换率作为效应尺度进行 meta 分析, 得到如下森林图(图 2)。

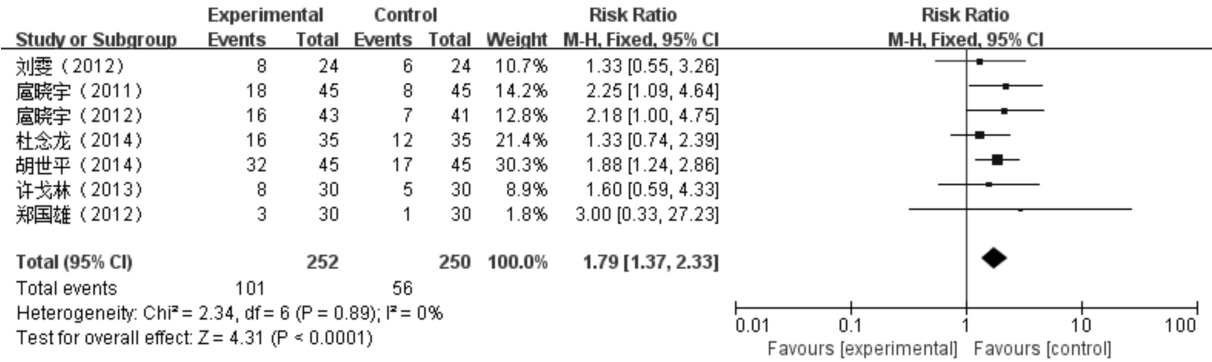


图 2 HbeAg 转换率森林图

以 HbeAg 转换率作为效应尺度进行 Meta 分析, 结果为: 合并 $RR=1.79$, $95\%CI[1.37, 2.33]$, 提示治疗组 HbeAg 转换率为对照组的 1.79 倍, 合并效应量, $Z=4.31(P<0.01)$, 差异有统计学意义。说明治疗组 HbeAg 转换率优于对照组。

2.3 HBV DNA 转阴率的 meta 分析结果

在治疗结束时, 共 12 篇文献对 HBV DNA 转

阴率进行了观察。其中治疗组 593 例, 对照组 586 例。HBV DNA 转阴试验组 420 例, 对照组 326 例。以 HBV DNA 转阴率作为效应量, 异质性检验结果为 $P=0.21$, $I^2=24\%$, 认为纳入的研究在 HBV DNA 转阴率的评价方面有轻度异质性。采用固定效应模式型以 HBV DNA 转阴率作为效应尺度进行 meta 分析, 得到如下森林图(图 3)。

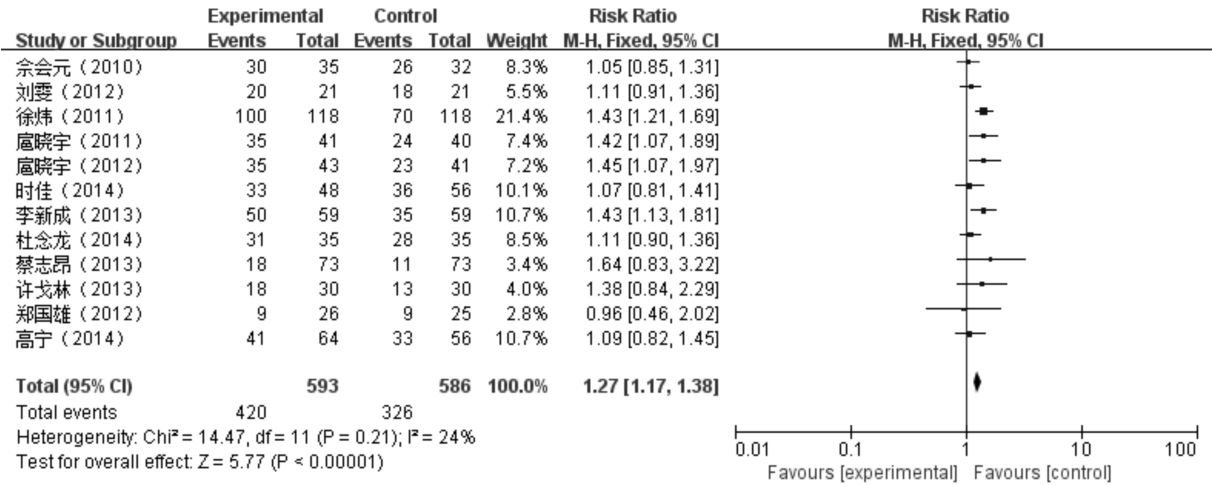


图 3 HBV DNA 转阴率森林图

以 HBV DNA 转阴率作为效应尺度进行 Meta 分析, 结果为: 合并 $RR=1.27$, $95\%CI[1.17, 1.38]$, 提示治疗组 HNV 转阴为对照组的 1.27 倍, 合并效应量, $Z=5.77(P<0.01)$, 差异具有统计学意义。说明治疗组 HBVDNAg 转阴率优于疗对照

组。
2.4 ALT 的 meta 分析结果
在治疗结束时, 共有 8 篇文献对 ALT 值的改变进行了对比观察, 其中治疗组 342 例, 对照组 331 例。以 ALT 值的改变作为效应量, 异质性检验结

果为 $P<0.01$, $I^2=94\%$, 认为纳入的研究在 ALT 值的改变的评价方面有着高度的异质性。使用固定

效应模式以 ALT 值的改变作为效应尺度进行 meta 分析, 得到如下森林图(图 4)。

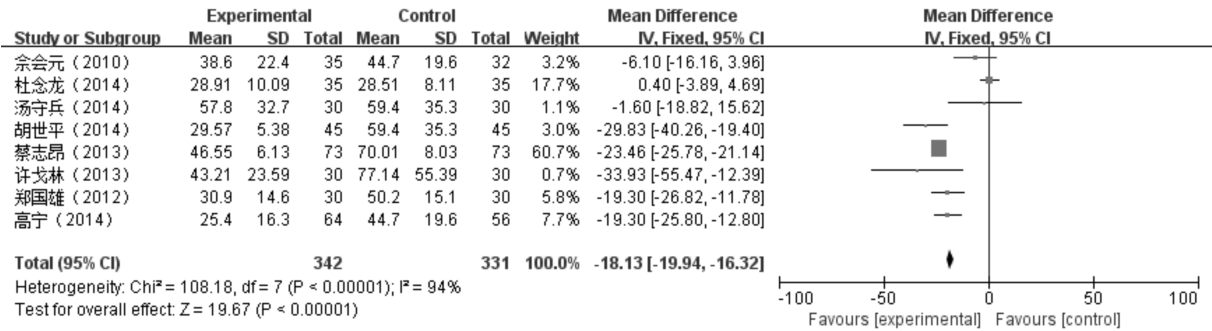


图 4 ALT 值改变的固定效应模式森林图

因为纳入的研究在 ALT 值的改变的评价方面有着高度的异质性, 使用随机效应模式以 ALT 值的改变作为效应尺度进行 Meta 分析, 得到如下森林图(图 5), 得出 $MD=-16.17$, $95\%CI[-25.34,$

$-7.01]$, 提示治疗组 ALT 值低于对照组, 合并效应量, $Z=3.46$ ($P<0.01$), 差异有统计学意义且为有利结局。

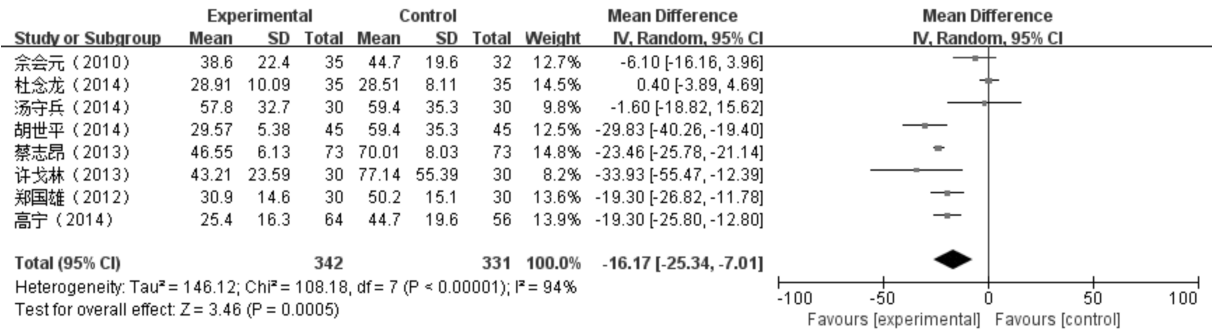


图 5 ALT 值改变的随机效应模式森林图

2.5 TBIl 的 meta 分析结果

在治疗结束时, 共有 6 篇文献对 TBIl 值的改变进行了对比观察, 其中治疗组 267 例, 对照组 256 例。以 TBIl 值的改变作为效应量, 异质性检验结

果为 $P<0.01$, $I^2=92\%$, 认为纳入的研究在 TBIl 值的改变的评价方面有着高度的异质性。使用固定效应模式以 AST 值的改变作为效应尺度进行 Meta 分析, 得到如下森林图(图 6)。

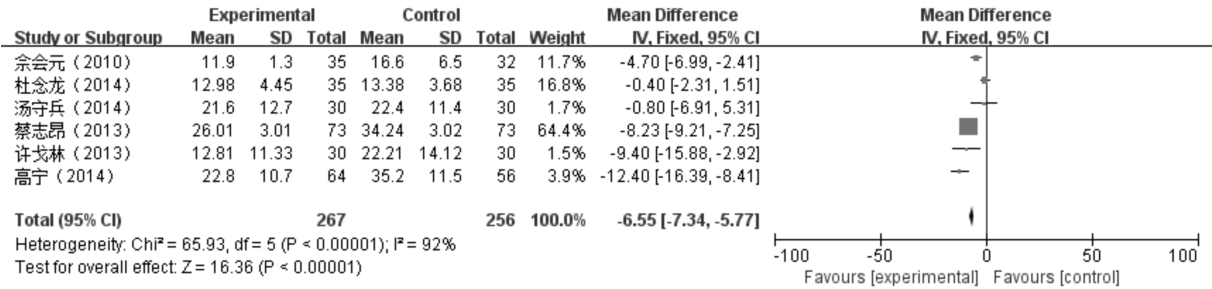


图 6 TBIl 值改变的固定效应模式森林图

因纳入的研究在 TBIl 值的改变的评价方面有着高度的异质性, 使用随机效应模式以 TBIl 值的改变作为效应尺度进行 Meta 分析, 得到如下森林图(图

7), 得出 $MD=-5.92$, $95\%CI[-9.67, -2.18]$, 提示治疗组 TBIl 值低于对照组, 合并效应量, $Z=3.10$ ($P=0.002$), 差异有统计学意义且为有利结局。

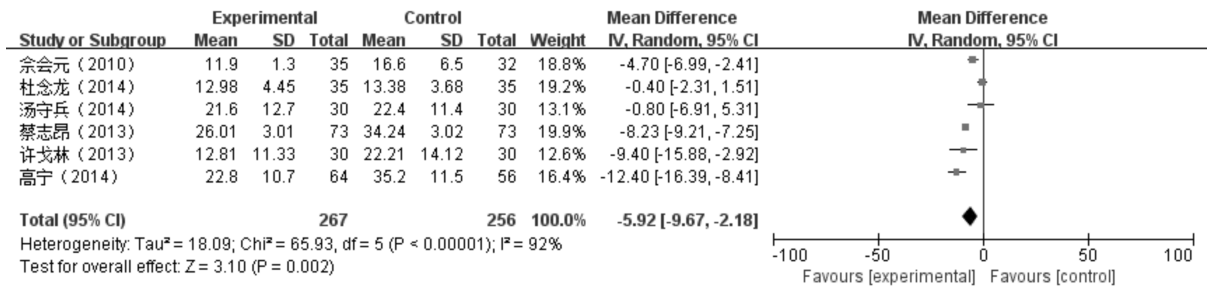


图 7 TBil 值改变的随机效应模式森林图

2.6 AST 的 meta 分析结果

在治疗结束时,共有 8 篇文献对 AST 值的改变进行了对比观察,其中治疗组 338 例,对照组 326

例。以 AST 值的改变作为效应量,异质性检验结果为 $P < 0.01$, $I^2 = 94\%$,认为纳入的研究在 AST 值的改变的评价方面有着高度的异质性(图 8)。

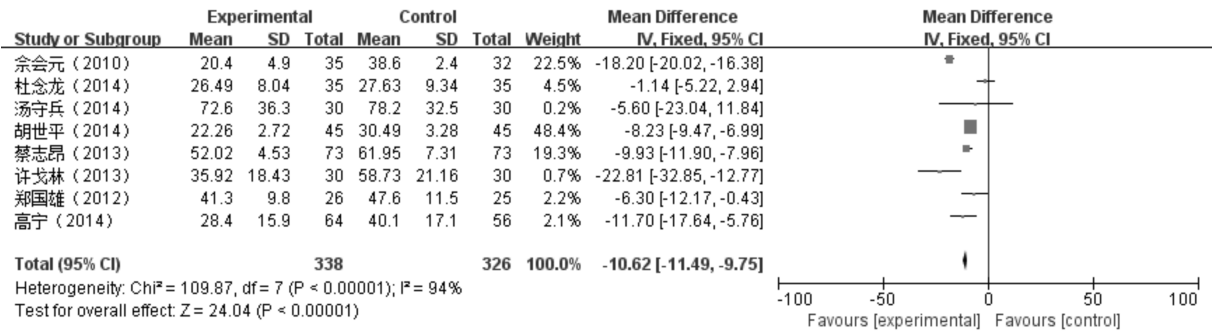


图 8 AST 值改变的固定效应模式森林图

因为纳入的研究在 AST 值的改变的评价方面有着高度的异质性,使用随机效应模式以 AST 值的改变作为效应尺度进行 meta 分析,得到如下森林图(图 9)。得出 $MD = -16.17$, $95\% CI [-25.34, -$

$7.01]$,提示治疗组 AST 值低于对照组,合并效应量, $Z = 3.46$ ($P = 0.0005$),差异具有统计学意义且为有利结局。

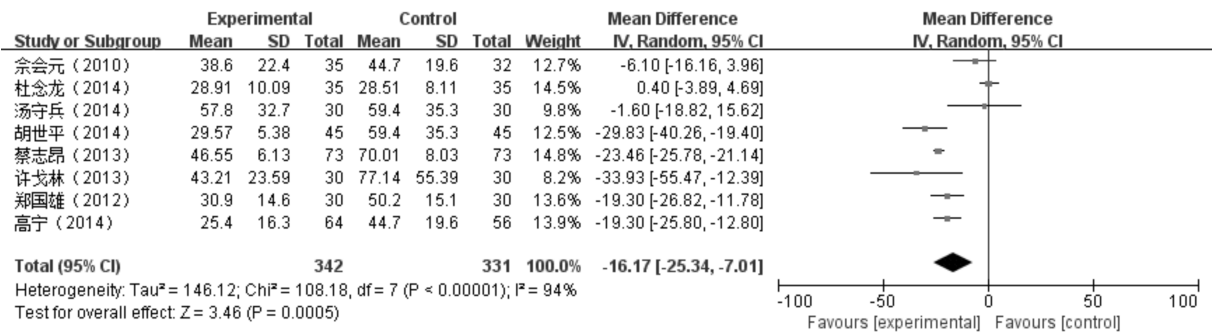


图 9 AST 值改变的随机效应模式森林图

3 讨论

3.1 异质性

本 meta 分析中 ALT 值、TBil 值、AST 值都有着高度的异质性。分析异质性产生原因可能为:①纳入研究的试验设计方案的不完善;②所纳入研究的样本量有较大差异;③临床治疗方法、用药剂型、剂量、疗程的差异。④纳入病例在病情严重程度、病

程、年龄、疗程等方面的差异。⑤疗效标准不一致。

3.2 发表偏倚

结果显示:只有 HBV DNA 转阴率的 meta 分析的倒漏斗图对称,提示 HBV DNA 转阴率的 Meta 分析不存在发表性偏倚。其余各项的倒漏斗图皆不对称,说明可能存在发表性偏移。所纳入的文献皆为国内文献,不能排除阴性结果的试验未发表

的可能性。

3.3 安全性评价

纳入研究文献之中,共有十篇^[7-8,11-15,17-19]报道了不良反应的观察,不良反应多为疲乏、腹泻、皮疹、CK 升高等,均未使用相关药物干预而自行缓解。无明显肌痛及肾功能损害等情况出现,未出现肝肾功能、血常规、尿常规等实验室检验结果的有临床意义的变化。实验组与对照组在经过治疗后病情皆得到了有效控制,无病情明显加重情况。

3.4 敏感性分析

对每项 Meta 分析所得出的结果都进行敏感性分析,通过改变效应模型、纳入标准、样本量、效应量、治疗药物剂型、疗程等因素后所得出的结果均无明显变化,提示各项研究结果较为可信。

总之,根据本次 meta 分析得出结果,替比夫定联合中药治疗慢性乙型肝炎在提高 HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率、HBV DNA 转阴率,以及降低 ALT、AST、TBIL 方面都优于单用替比夫定组,说明该方法具有较好的有效性。不过本研究仍面对着很多问题,很多原因都可以影响分析结果,故研究结果只能作为参考,尚不足以对替比夫定结合中药治疗慢性乙型肝炎在抗病毒方面的效果得出肯定的结论,以现有的证据尚不足以推荐为最佳证据指导临床。

参考文献

[1] 郑翔,马宁宁. 中医药治疗慢性乙型病毒性肝炎进展[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(4):77—77.

[2] 罗志清. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎效果观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(3):111—112.

[3] 白菡,赵桂珍. 抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的重要性[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(1):5—9.

[4] DIENSTAG J L. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 2008, 359(14):1486—1500.

[5] LIAW Y F, LEUNG N, KAO J H, et al Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. HepatolInt, 2008, 2(3): 263—283.

[6] 耿霞. 替比夫定联合冬虫夏草治疗慢性乙型肝炎疗效

观察[J]. 中国冶金工业杂志, 2009, 2(2):213—214.

[7] 刘雯. 中药联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中医临床杂志, 2012, 24(7):654—654.

[8] 李新成. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(6):1077—1077.

[9] 徐炜. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎 118 例疗效观察[J]. 中国现代医生, 2011, 4(19):155—156.

[10] 蔡志昂,刘卫. 替比夫定联合中药汤剂治疗慢性乙型肝炎的效果观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 197—198.

[11] 扈晓宇,杜云. 疏肝健脾中药对替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎抗病毒疗效及肌酸激酶的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(21):2279—2284.

[12] 余会元,黄春红. 替比夫定联合双虎清肝颗粒治疗 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(44):65—66.

[13] 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):271—272.

[14] 时佳,陆云飞. 复方芪术汤联合替比夫定对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清学的转换作用[J]. 肝脏, 2014, 19(7):521—524.

[15] 汤守兵,孟忠吉. 扶正化瘀胶囊联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎肝硬化 60 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2):115—116.

[16] 胡世平,冉云. 柴藿合剂联合替比夫定对慢性乙型肝炎患者 e 抗原血清学转换的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2):83—84.

[17] 郑国雄. 补肾活血法治疗 e 抗原阳性的慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[D]. 广东省:广州中医药大学, 2012.

[18] 扈晓宇,张扬. 温肾方对替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效及肌酸激酶的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(2):93—97.

[19] 杜念龙. 替比夫定联合补肾方治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床观察[D]. 湖北省:湖北中医药大学, 2014.

[20] 许戈林. 解毒复肝颗粒对替比夫定抗乙肝病毒增效作用临床研究[D]. 河南省:河南中医学院, 2013.