

复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸治疗 原发性胆汁性胆管炎的 Meta 分析

闫晓明¹, 房莹莹¹, 陈明²

¹ 黑龙江省中医药科学院 肝胆脾胃病科, 黑龙江 哈尔滨 150036;

² 黑龙江省中医药科学院 肾二科, 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要:[目的]通过系统评价复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸(UDCA)治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)有效性。[方法]我们对所有符合条件的随机临床试验(RCT)进行了荟萃分析,以评估复方鳖甲软肝片联合 UDCA 治疗 PBC 的影响。采用 RevMan5.3 软件进行数据分析。[结果]最终纳入 3 篇中文文献,发表时间在 2015 年,共 198 例患者进入本系统评价,使用 Meta 分析处理数据。①生化应答:治疗组与对照组治疗后生化应答率差异无统计学意义;②肝脏弹力硬度:治疗组与对照组治疗后肝脏弹力硬度变化差异无统计学意义;③谷丙转氨酶(ALT):治疗组与对照组治疗后 ALT 差异无统计学意义;④谷草转氨酶(AST):治疗组与对照组治疗后 AST 差异无统计学意义;⑤谷氨酰转肽酶(GGT):治疗组治疗后降低 GGT 优于对照组,差异有统计学意义;⑥碱性磷酸酶(ALP):治疗组治疗后降低 ALP 优于对照组,差异有统计学意义;⑦总胆红素(TBIL):治疗组治疗后降低 TBIL 优于对照组,差异有统计学意义。[结论]复方鳖甲软肝片联合 UDCA 治疗 PBC 在减少 ALP、GGT、TBIL 方面优于单用 UDCA 组,但是对于生化应答、肝脏弹力硬度、ALT、AST 等的方面无明显优势。

关键词:复方鳖甲软肝片;熊去氧胆酸;原发性胆汁性胆管炎;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.07.08

中图分类号:R575.7 文献标志码:A

Meta-analysis of compound Biejia Ruangan tablets combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis

YAN Xiao-ming¹, FANG Ying-ying¹, CHEN Ming²

¹Department of Liver and Spleen and Stomach Diseases, Heilongjiang Province Traditional Chinese Medicine Academy of Sciences, Harbin 150036, China; ²Department of Kidney Two Families, Heilongjiang Province Traditional Chinese Medicine Academy of Sciences, Harbin 150036, China)

Corresponding author: CHEN Ming, E-mail: chenming.6410@126.com

Abstract:[Objective]To evaluate the efficacy of Compound Biejia Ruangan tablets combined with Ursodeoxycholic acid(UDCA)in the treatment of Primary biliary cirrhosis(PBC). [Methods]We conducted a Meta-analysis of all eligible randomized clinical trials(RCTs)to assess the effect of Compound Biejia Ruangan tablets combined with UDCA on PBC. Review Manager(RevMan)version 5.3 was used. [Results]Finally,3 Chinese studies published in 2015 were included. A total of 198 patients were enrolled in the Meta-analysis. 1. Biochemical response:There was no significant difference in biochemical response rate between the treatment group and the control group;2. Liver stiffness values:There was no significant difference in liver stiffness values between the treatment group and the control group;3. Alanine aminotransferase (ALT):There was no significant difference in ALT between the treatment group and the control group;4. Aspartate aminotransferase(AST):There was no significant difference in AST between the treatment group and the control group;5. γ -glutamyl transpeptidase(GGT):The GGT was lower in the treatment group than in the control group after treatment,and the difference was statistically significant. 6. Alkaline phosphatase(ALP):The ALP was lower in the treatment group than in the control group after treatment,

收稿日期:2019-04-15

作者简介:闫晓明,女,硕士,研究方向:中医内科

通讯作者:陈明,E-mail:chenming.6410@126.com

and the difference was statistically significant. 7. Total bilirubin(TBIL): The TBIL was lower in the treatment group than in the control group after treatment, and the difference was statistically significant. [Conclusion] Compound Biejia Ruangan tablet combined with UDCA treatment of PBC is superior to UDCA alone in reducing ALP, GGT and TBIL, but has no obvious advantages in biochemical response, Liver stiffness values, ALT, AST and so on.

Key words: compound Biejia Ruangan tablets; ursodeoxycholic acid; primary biliary cirrhosis; Meta-analysis

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种病因不确定的慢性肝内胆汁淤积性疾病,多发于女性,临床上以血清抗线粒体抗体(AMA)阳性、黄疸、食欲减退、皮肤瘙痒和肝脾肿大为主要表现。若不及时治疗,随着病情进一步发展,病变累及肝内胆管,引发胆管进行性、非化脓性、破坏性损伤,进而导致肝脏发生纤维化及肝硬化,甚至肝癌^[1-2]。PBC疾病分布呈全球性,常见于中老年女性,男女比例为1:9。据文献^[3]报道该病发病率为(0.33~5.8)/10万人,患病率为(1.91~40.2)/10万人。我国流行病学调查显示,广州等地PBC的患病率为49.2/10万,而年龄 ≥ 40 岁女性的患病率达到155.8/10万^[4]。目前PBC的发病机制不明,可能与环境、遗传等因素引起的异常自身免疫反应有关。

临床上,对本病的治疗主要给予免疫调节、抗纤维化和加速胆汁排泄治疗。其常规治疗主要包括应用熊去氧胆酸(UDCA)、糖皮质激素或免疫抑制剂,以及对症治疗相关并发症,终末期部分患者可进行肝移植。目前UDCA是临床上国际公认的治疗PBC的常用药物,具有保护肝细胞抗氧化损伤作用^[5]。促进胆汁分泌、细胞保护、抗炎和免疫调节作用。UDCA治疗可显著改善患者的生化指标,提高生存率。在近20年的应用中将PBC进展为静脉曲张、肝硬化的风险分别降低了40%、20%以上,将肝移植后复发风险降低了40%^[6]。复方鳖甲软肝片是我国国家食品药品监督管理局批准的首个抗肝纤维化药物,有研究显示其有一定的抗炎作用,但主要以抗纤维化及抗脂肪变性为主^[7]。且已被证实有效预防和治疗肝脏纤维化^[8]。

近年来也报道复方鳖甲软肝片联合UDCA合用后治疗PBC疗效明显,既能有效改善患者胆汁淤积及肝脏炎症,控制病情进一步发展,在一定程度上还能够降低肝脏弹力硬度值并缓解患者皮肤瘙痒、劳累等症状^[9]。但是没有系统评价这种治疗PBC的方法。因此,在这项研究中我们进行了一次RCT的荟萃分析评估复方鳖甲软肝片联合UDCA治疗PBC的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

在本荟萃分析中使用以下纳入标准:①研究类型是公开发表的复方鳖甲软肝片联合UDCA治疗PBC的RCT;②随访时间1年;③选择的PBC患者为中国人;④完整的数据资料;文献语言限制为中文和英文。

1.2 排除标准

①非RCT研究;②数据资料不完整。

1.3 文献检索

使用计算机对Embase、Pubmed、Cochrane图书馆临床对照试验注册数据库、中国学术期刊数据库、CNKI、维普等进行检索。检索区间为建库起至2019年4月。中文检索词:复方鳖甲软肝片,熊去氧胆酸,原发性胆汁性肝硬化,原发性胆汁性胆管炎,临床研究;英文检索词:primary biliary cirrhosis, compound Biejia Ruangan tablets, ursodeoxycholic acid, clinical effects。并且于此同时检索得到的文献的相关参考文献。

1.4 质量评价

根据Cochrane偏倚风险方法对纳入研究进行质量评价,具体内容:选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚及其它不明确的风险偏倚等。2位评价员独立提取文献并交叉核对这些研究的检索结果,并在必要时对全文进行了评估,以确定哪些研究符合纳入标准。资料提取过程中如遇分歧与第3位评审员协商后解决了不同意见。

1.5 数据收集和分析

根据研究样本的参与者特征,研究基线和每组的干预特征,从所有纳入的研究中提取数据。主要结果为生化应答(参照巴塞罗那标准,治疗1年后ALP下降40%或降至正常)、肝脏弹力硬度值(比较治疗12个月前后,患者肝脏弹力硬度值变化)、肝功能:谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBIL)等。使用Cochrane RevMan 5.3进行统计学分析。文献中包含了异质性分析,文献间异质性差异无统计学意义($P \geq 0.10$; $I^2 \leq 50\%$),异质性较

好,固定效应模型用于分析;反之文献间异质性差,采用随机效应模型;分类变量选择比值比(OR)作效应量,连续性变量选择均数差(MD)作效应量,结果用森林图表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索与筛选结果

使用计算机对 Embase、Pubmed、Cochrane 图书馆临床对照试验注册数据库、中国学术期刊数据库、CNKI、维普等共检索到符合要求的文献 22 篇,中文文献 20 篇,英文文献 2 篇;删除重复文章 12 篇,通过阅读标题和摘要初筛剔除 4 篇,阅读全文后排除 3 篇,最终纳入符合纳入标准文献进入本研究 3 篇^[10-12],共 198 例进入本系统评价。我们的搜索策略是在该过程的流程图中描述(见图 1),纳入文

献的临床资料见表 1。采用 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入文献进行评价见表 2。

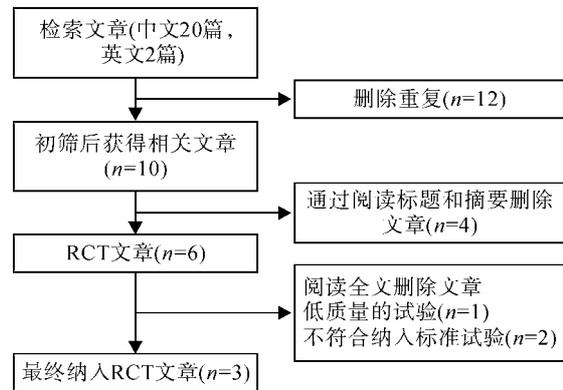


图 1 文献搜索过程的流程图

表 1 纳入文献的临床资料

研究	基线特征参与者	治疗/对照
黄凌鹰 ^[10]	例数:56;性别:女 49 例,男 7 例;治疗组:平均年龄(57.97 ± 9.07)岁;平均病程(5.74 ± 4.47)年;对照组:平均年龄(57.59 ± 8.46)岁;平均病程(5.61 ± 4.76)年。治疗组脱落 1 例,剔除 1 例,对照组脱落 2 例,最终纳入统计患者 56 例	治疗组(28 例):复方鳖甲软肝片(4 片/次,3 次/d,口服),熊去氧胆酸片(10~15mg/kg/d);对照组(28 例):空白安慰剂(4 片/次,3 次/d,口服),熊去氧胆酸片(10~15mg/kg/d);疗程:12 个月
王栋庭 ^[11]	例数:78;性别:女 64 例,男 14 例;治疗组:平均年龄(53.7 ± 6.9)岁;平均病程(5.6 ± 2.3)年;对照组:平均年龄(52.1 ± 7.4)岁;平均病程为(5.9 ± 2.1)年	治疗组(39 例):复方鳖甲软肝片(4 片/次,3 次/d,口服),熊去氧胆酸胶囊(每次服 10~15 mg/kg,每天服 3 次);对照组(39 例):安慰剂(4 片/次,3 次/d,口服),熊去氧胆酸胶囊(每次服 10~15 mg/kg,每天服 3 次);疗程:12 个月
张珊珊 ^[12]	例数:64;性别:女 60 例,男 4 例;治疗组:平均年龄(51.9 ± 6.9)岁;平均病程(3.8 ± 3.1)年;对照组:平均年龄(53.4 ± 8.3)岁;平均病程(4.0 ± 2.8)年	治疗组(32 例):复方鳖甲软肝片(4 片/次,3 次/d,口服),熊去氧胆酸(15 mg/kg,口服);对照组(32 例):熊去氧胆酸(15 mg/kg,口服);2 组均给予保肝退黄基础治疗;疗程:12 个月

表 2 偏倚风险质量表

研究	选择性偏倚		实施偏倚和测量偏倚			失访偏倚报告偏倚		其他偏倚
	随机序列产生	分配隐藏	致盲	致盲参与者和实施者	结果评估盲法	结果数据不完整	选择性报告	
黄凌鹰 ^[10]	+	+	+	+	+	-	+	?
王栋庭 ^[11]	+	+	+	+	+	+	+	?
张珊珊 ^[12]	+	+	?	?	?	+	+	?

回顾对每项纳入研究的偏倚项风险的判断

+:质量好(偏差风险低);?:质量不明确(方法偏差不明确);-:质量较低(高风险偏差)。

2.2 生化应答

有 2 个研究^[10-11]比较治疗组及对照组治疗 PBC 后生化应答率变化,2 个研究组间统计学异质性较少($P = 0.69, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进

行分析。结果表明,治疗组与对照组治疗后生化应答率差异无统计学意义($OR = 1.87, 95\%CI: 0.81, 4.34, P = 0.15$)见图 2;但 1 篇文献^[11]报告治疗组患者生化应答率明显高于对照组患者,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。

2.3 肝脏弹力硬度

有 2 个研究^[10-11]比较治疗组及对照组治疗 PBC 后肝脏弹力硬度变化,2 个研究组间统计学异质性较少($P = 0.99, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果表明,治疗组与对照组治疗后肝脏弹力硬度变化差异无统计学意义($MD = -0.59, 95\%CI: -2.69, 1.51, P = 0.58$)见图 3;但 1 篇文献^[10]报告治疗组及对照组治疗前后患者肝脏弹力硬度差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 肝功能指标

3 个研究^[10-12]都报道了治疗组及对照组患者肝功能 ALT、AST、GGT、ALP、TBIL 均有显著下降,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4.1 ALT 有 3 个研究^[10-12]比较治疗组及对照组治疗原发性胆汁淤积性肝硬化后 ALT 变化,3 个研究组间统计学异质性较少($P = 0.94, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果表明,治疗组与对照组治疗后 ALT 差异无统计学意义($MD = -1.97, 95\%CI: -5.55, 1.61, P = 0.28$)见图 4。

2.4.2 AST 有 3 个研究^[10-12]比较治疗组及对照组治疗 PBC 后 AST 变化,3 个研究组间统计学异

质性较少($P = 0.47, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果表明,治疗组与对照组治疗后 AST 差异无统计学意义($MD = -3.78, 95\%CI: -7.62, 0.06, P = 0.05$)见图 5。

2.4.3 GGT 有 3 个研究^[10-12]比较治疗组及对照组治疗 PBC 后 GGT 变化,3 个研究组间统计学异质性较少($P = 0.99, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果表明,治疗组治疗后降低 GGT 优于对照组,差异有统计学意义($MD = -14.87, 95\%CI: -22.06, -7.68, P < 0.0001$)见图 6。

2.4.4 ALP 有 3 个研究^[10-12]比较治疗组及对照组治疗 PBC 后 ALP 变化,3 个研究组间统计学异质性较少($P = 0.55, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果表明,治疗组治疗后降低 ALP 优于对照组,差异有统计学意义($MD = -26.55, 95\%CI: -38.09, -15.00, P < 0.00001$)见图 7。

2.4.5 TBIL 有 3 个研究^[10-12]比较治疗组及对照组治疗 PBC 后 TBIL 变化,3 个研究组间统计学异质性较少($P = 0.58, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果表明,治疗组治疗后降低 TBIL 优于对照组,差异有统计学意义($MD = -3.21, 95\%CI: -5.47, -0.95, P = 0.005$)见图 8。

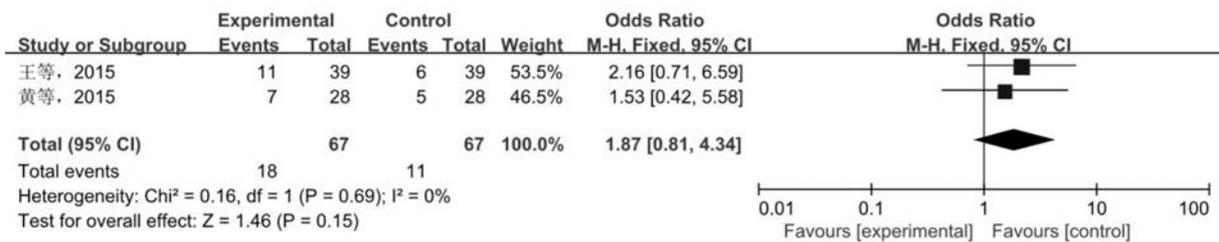


图 2 复方鳖甲软肝片联合 UDCA 组与 UDCA 组治疗 PBC 后生化应答的 Meta 分析

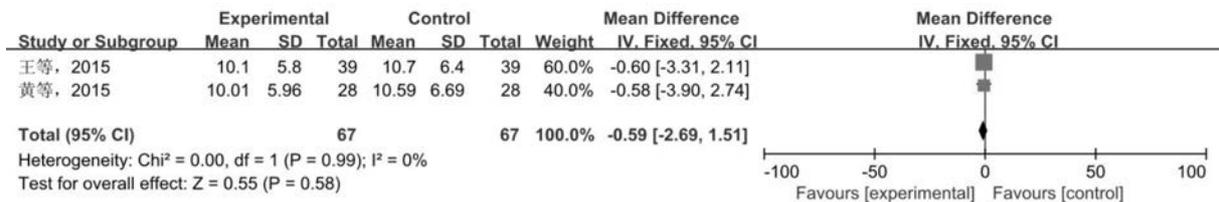


图 3 复方鳖甲软肝片联合 UDCA 组与 UDCA 组治疗 PBC 后肝弹力硬度的 Meta 分析

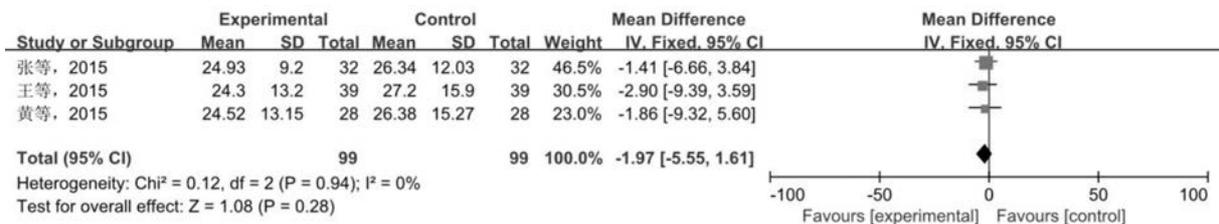


图 4 复方鳖甲软肝片联合 UDCA 组与 UDCA 组治疗 PBC 后 ALT 的 Meta 分析

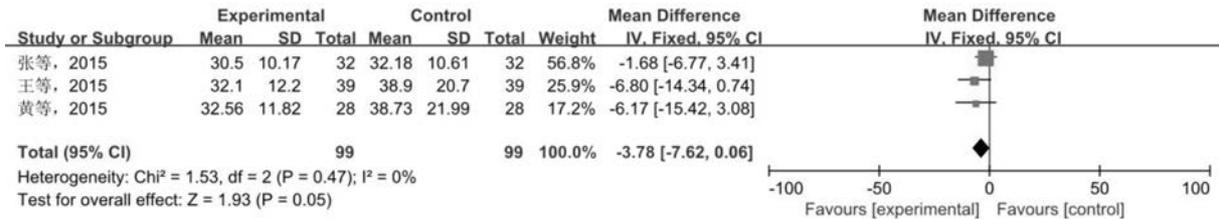


图 5 复方鳖甲软肝片联合 UDCA 组与 UDCA 组治疗 PBC 后 AST 的 Meta 分析

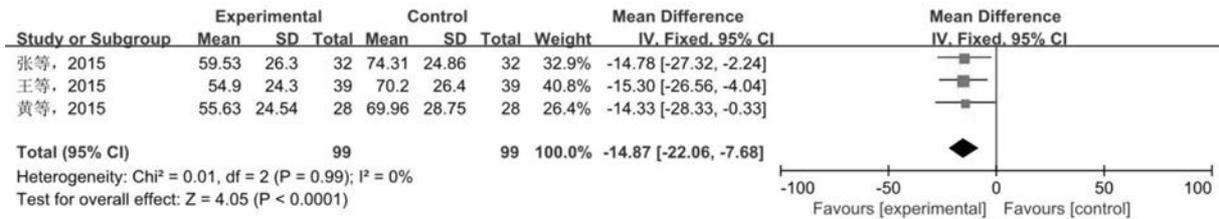


图 6 复方鳖甲软肝片联合 UDCA 组与 UDCA 组治疗 PBC 后 GGT 的 Meta 分析

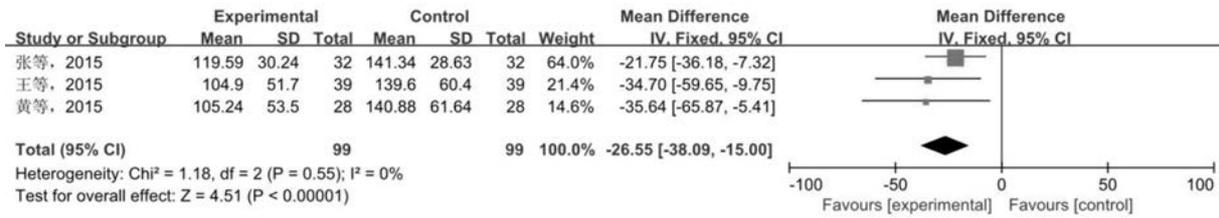


图 7 复方鳖甲软肝片联合 UDCA 组与 UDCA 组治疗 PBC 后 ALP 的 Meta 分析

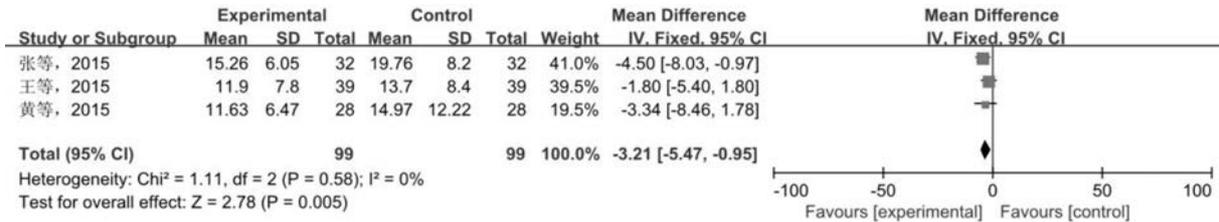


图 8 复方鳖甲软肝片联合 UDCA 组与 UDCA 组治疗 PBC 后 TBIL 的 Meta 分析

3 讨论

通过本次 Meta 分析发现复方鳖甲软肝片联合 UDCA 治疗 PBC 在减少 ALP、GGT、TBIL 方面优于单用 UDCA 组,但是对于生化应答、肝脏弹力硬度、ALT、AST 等的方面无明显优势。其中有 2 篇^[10-12]研究发现复方鳖甲软肝片联合 UDCA 较单用 UDCA 组治疗后更能改善患者的临床症状和体征。临床中发现将近 20%~40% 的患者对 UDCA 生物应答欠佳。患者的临床症状改善较差,生物应答良好的患者,其组织学进展延缓、长期生存率也可得到改善;因此复方鳖甲软肝片联合 UDCA 治疗后更能提高患者的生物应答,改善症状进一步提高患者的生活质量是一个很好的选择。

研究认为 ALP 主要分布于毛细胆管^[13],GGT 分布于全程胆管,毛细胆管受损致使 ALP 显著升高,GGT 轻度升高;若随着胆管受损范围加大,势必

GGT 继续递增,ALP、GGT 将会随着胆管受损范围加大而相应变化;TBIL 也是提示肝脏、胆管受损的指标;ALP、GGT、TBIL 等指标改善,揭示了胆汁淤积的好转;也就说明复方鳖甲软肝片联合 UDCA 比单用 UDCA 治疗 PBC 更能改善患者胆汁淤积,进一步改善患者的预后。

但本次 Meta 分析也有不足的地方,有待进一步研究和完善。①纳入文献较少,且受纳入研究的数量限制,统计指标不够全面,不能进行全面的亚组分析和深入讨论复方鳖甲软肝片联合 UDCA 治疗 PBC 有效性及安全性。②纳入文献质量稍差,可能存在发表偏倚。③所纳入研究仅为中文和英文文献,未纳入其他国家和其他语种的研究。④总体随访时间较短,终点指标可能不能真实反映。

综上所述,复方鳖甲软肝片联合 UDCA 治疗 PBC 上有明显的降低肝功能的指标,也能改善患者

的临床症状及体征;但是对于患者长期的预后及终点事件不能很好的了解;因此要更系统探讨复方鳖甲软肝片联合 UDCA 对比单用 UDCA 治疗 PBC 的远期疗效和预后的差别,尚需要大样本、多中心完全随机对照的临床试验随访跟踪。

参考文献

- [1] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis' [J]. *Gut*, 2015, 64(11):1671-1672.
- [2] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet*, 2015, 38(10003):1565-1575.
- [3] Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5):1181-1188.
- [4] 何丽芬, 赖伊杰, 赖力英, 等. 原发性胆汁性肝硬化的临床特点[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(12):1333-1339.
- [5] Liu H, Liu Y, Wang L, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis in adults referring hospital for annual health check-up in Southern China [J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 4(10):100-103.
- [6] 夏玉敬, 周莹群, 郭传勇. PBC 命名共识解读: 从原发性胆汁性肝硬化到原发性胆汁性胆管炎[J]. *世界临床药物*, 2015, 36(12):793-796.
- [7] 杨艳宏, 陈祥明, 朱善济. 复方鳖甲软肝片对大鼠 CCl₄ 肝纤维化模型疗效研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2003, 2(4):249-251.
- [8] Zhou GD, Li WS, Zhao JM, et al. Clinical pathological study on the mechanism of effect of Fufang Biejia Ruangan Tablet in treatment of liver fibrosis [J]. *Med J Chin PLA (Chin)*, 2004, 29:563-564.
- [9] 庞月梅. 复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床研究[J]. *航空航天医学杂志*, 2017, 28(5):592-593.
- [10] 黄凌鹰, 周振华, 孙学华, 等. 复方鳖甲软肝片治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效评价[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(2):181-184.
- [11] 王栋庭. 使用复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效观察[J]. *当代医药论丛*, 2015, 13(20):138-139.
- [12] 张珊珊, 李娅, 徐峰. 熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片治疗早中期原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(26):4251-4255.
- [13] 沈斐斐, 陆伦根. 肝脏碱性磷酸酶: 胆汁淤积和胆道损伤的标志物[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(5):1026-1030.
- (上接第 513 页)
- [25] 颜蓉, 梁杏花, 尹良钰. 关于 MMP-2、MMP-9 和溃疡性结肠炎患者肠黏膜通透性之间的关联分析[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2019(1):68-70.
- [26] 李云, 戴岳, 夏玉凤. 溃疡性结肠炎内源性代谢物和肠道菌群变化研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(9):907-913.
- [27] 张霖, 肖晏婴, 马保华. 香连丸药理作用研究进展[J]. *陕西中医*, 2015, 36(1):127-128.
- [28] 向军英, 欧阳钦, 胡仁伟, 等. 白芍总苷对小鼠溃疡性结肠炎的作用[J]. *中华临床营养杂志*, 2010, 18(4):230-234.
- [29] 郝亚楠, 李新平, 刘宁, 等. 薏米提取物对溃疡性结肠炎大鼠抗氧化作用的研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2012, 13(3):177-180.
- [30] 张振芳, 赵宏伟, 柴焯, 等. 白花蛇舌草对葡聚糖硫酸钠诱导的慢性溃疡性结肠炎小鼠的影响[J]. *中草药*, 2015, 46(23):3520-3525.
- [31] Lin JM, Li QY, Chen HW, et al. Hedyotis diffusa Willd. extract suppresses proliferation colorectal cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4):1962-1970.