

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.31.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 31-0047-06

新进展研究·论著

## 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎疗效的 Meta 分析\*

郑洋<sup>1</sup>, 王佳慧<sup>1</sup>, 赵铁建<sup>2</sup>

(广西中医药大学 1. 研究生学院, 2. 基础医学院, 广西 南宁 530021)

**摘要: 目的** 系统评价肝苏颗粒对慢性乙型肝炎疗效, 为临床用药提供可靠的依据。**方法** 搜索自成立到 2017 年 10 月的 Pubmed、Cochrane 图书馆、Embase、Web of Science、中国知网、CBM、VIP、万方数据库中该研究的临床随机对照实验, 制定放入与清除的标准, 并对放入文献质量进行评价, 提取数据进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 个研究, 受试对象为 893 例, 治疗组较对照组疗效好, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎有确定的效果, 但目前证据缺乏质量, 需要高质量的证据进一步验证。

**关键词:** 肝苏颗粒; 乙型肝炎; Meta 分析

**中图分类号:** R512.62

**文献标识码:** A

## Systematic analysis of therapeutic effect of Gansu Granules on chronic hepatitis B\*

Yang Zheng<sup>1</sup>, Jia-hui Wang<sup>1</sup>, Tie-jian Zhao<sup>2</sup>

(1. Graduate School, 2. School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530021, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of Gansu Granules on chronic hepatitis B so as to provide reliable basis for clinical medication. **Methods** Relevant clinical randomized controlled trials between the date of database establishment and October 2017 were retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, China CNKI, CBM, VIP, and Wanfang databases. The inclusion and exclusion standards were set up. The quality of literature was evaluated, the data were extracted for Meta analysis. **Results** A total of seven studies were included, including 893 cases. The system analysis of the results revealed that the curative effect of the treatment groups was better than that of the control groups, with significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Gansu Granules have certain effect for the treatment of chronic hepatitis B, but the evidence is still lack of quality, further evidence of quality authentication is needed.

**Keywords:** Gansu Granules; chronic hepatitis B; Meta analysis

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 所引发的慢性、反复性的传染病<sup>[1]</sup>, 是一类严重危害大众健康的疾病, 每年大概有 60 万人死于 HBV 感染导致的肝硬化、肝癌等并发症<sup>[2]</sup>。目前慢性乙型肝炎的治疗以护肝和抗病毒为主, 缺乏特效的药物, 所以对其防治的研究具

有十分重要的意义。肝苏颗粒的主要成分为赶黄草(扯跟菜)、丹参、白芍等, 赶黄草具有活血化瘀、退黄、平肝的作用<sup>[3]</sup>, 丹参具有活血化瘀、促进肝再生和抗肝纤维化的作用<sup>[4]</sup>, 白芍具有养血柔肝、活血化瘀的功效。肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎目前有一些随机临床对照实验, 但这方面的系统分析尚少, 本研究系统

收稿日期: 2018-05-03

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81460682, 81660705)

分析肝苏颗粒的疗效,为临床用药提供科学的指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索的方法

搜索自成立到 2017 年 10 月的中国知网、万方、重庆维普、CBM、Pubmed、Embase、Web of Science、Cochrane 图书馆数据库搜索的关键词包括肝苏颗粒、慢性乙型肝炎、随机对照、HBV、chronic hepatitis B、Gansu granule、Gansu particle、Brandomized controlled trial 等。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①研究对象必须是慢性乙型肝炎,年龄与性别没有限定;②临床随机对照实验(RCT),结局指标应该含有肝脏生化指标或者纤维化指标;③治疗组用肝苏颗粒或者在对照组的基础上加用肝苏颗粒,对照组用除肝苏颗粒以外的中药或者西药;④两组均没有接受抗病毒抗纤维化的治疗。

**1.2.2 排除标准** ①慢性乙型肝炎合并内分泌、泌尿、血液系统等疾病;②综述类文献;③重复收录的文献;④不能获得全文的文献。

### 1.3 资料的提取与分析

按上述制定的标准进行文献的纳入,对文献的基本情况、设计类型、干预措施、结局指标以及对实验结果的数据进行提取。该过程由 2 位统计员完成,如

果遇到争议,可由第三方裁定。并用 Jadad 对放入的文献进行质量评估。

### 1.4 统计学方法

通过 RevMan 5.3、Stata 11.0 软件进行分析,计量资料用标准化均数差(SMD)及其 95%CI 作为评价指标。检验所有对象数据的异质性,如果  $P \leq 0.1$ ,  $I^2 \geq 50\%$  说明数据存在异质性,应进行异质性处理,如果不能排除异质性,效应量应该用随机效应模型(random)合并。反之,应该采用固定效应模型(fixed)进行合并。用 Stata 软件逐一删除文献,看删除后的 SMD 是否在总的 95%CI,如果在说明其对总体异质性影响不大,反之说明其影响较大。

## 2 结果

### 2.1 文献检索的结果与纳入文献的基本情况

根据关键词,检索到中文文献 126 余篇,外文文献 10 余篇,通过 Note Express 软件查重,根据放入与清除的标准,阅读题目和摘要,以及进一步阅读全文,最终选择 7 篇文献<sup>[5-11]</sup>。其中治疗组 504 例,对照组 389 例。6 篇文章提及随机,有 1 篇未提及随机<sup>[10]</sup>,只有 1 篇文章报道特定的随机方法<sup>[7]</sup>,其余未具体说明方法,也未提及双盲,文章的质量较低,但是没有失访的患者。所有文献的基本情况见附表。

附表 纳入文献的基本情况

作者/年份	治疗组/例	对照组/例	治疗时间/月	治疗组(药物)	对照组(药物)	结局指标	Jadad 评分
贺劲松 2007	82	78	3	肝苏颗粒	常规药物	ALT、AST、GGT、TBil、HA、LN、IV -C	2 分
杨素芳 2012	115	115	6	肝苏颗粒	常规药物	ALT、AST、GGT、TBil、HA、LN、IV -C、PC III	2 分
吴圣东 2003	56	56	3	肝苏颗粒	常规药物	HA、LN、IV -C、PC III	4 分
孙其山 2002	112	81	3	肝苏颗粒	益肝灵片	HA、PC III	2 分
陈建芳 2002	64	64	3	肝苏颗粒	垂盆草	ALT、AST	2 分
唐荣珍 2001	32	33	1	肝苏颗粒	常规药物	ALT、AST、TBil	1 分
莫菁莲 2013	43	43	6	肝苏颗粒	派罗欣	ALT、AST、GGT、TBil	2 分

### 2.2 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎生化指标的作用

对 ALT<sup>[5-6, 9-11]</sup>、AST<sup>[5-6, 9-11]</sup>、GGT<sup>[5-6, 11]</sup>、TBil<sup>[5-6, 10-11]</sup> 进行异质性的检验结果分别为 ( $I^2=88\%$ ,  $P=0.000$ ;  $I^2=88\%$ ,  $P=0.000$ ;  $I^2=82\%$ ,  $P=0.004$ ;  $I^2=94\%$ ,  $P=0.000$ )。说明数据都存在异质性,合并的模型是随机效应,结果见图 1~4。ALT: SMD=-0.88, 95%CI:

(-1.37, -0.40); AST: SMD=-0.87, 95%CI: (-1.36, -0.38); GGT: SMD=-1.00, 95%CI (-1.47, -0.53); TBil: SMD=0.93, 95%CI: (-1.74, -0.12)。结果表明对慢性乙型肝炎患者的生化指标治疗组比对照组下降更加明显,差异有统计学意义。

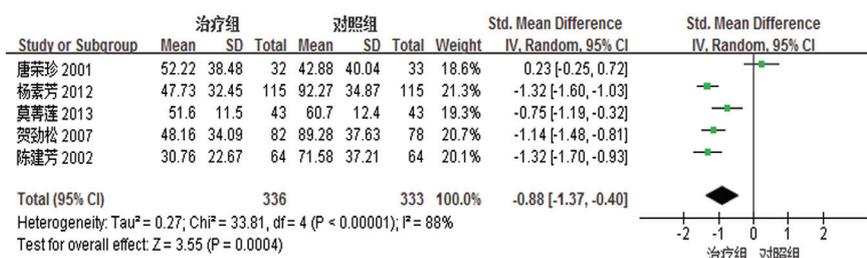


图 1 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎 ALT 的森林图

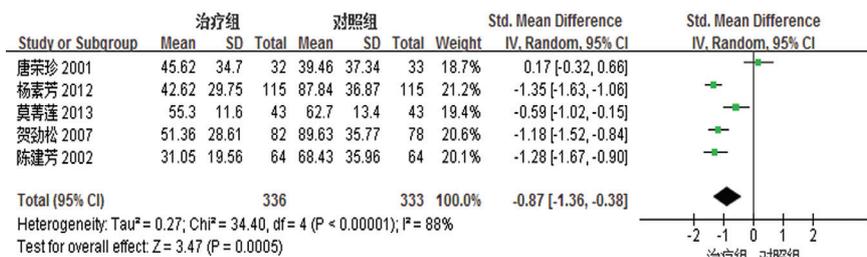


图 2 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎 AST 的森林图

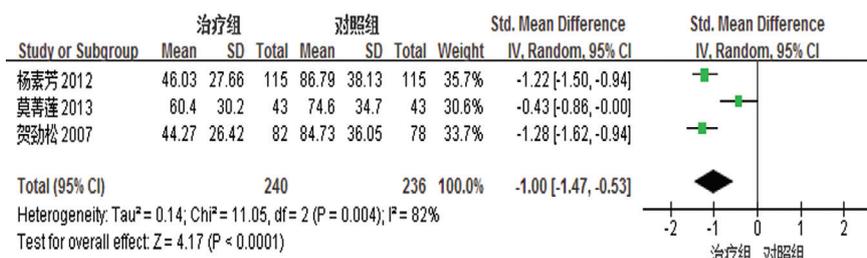


图 3 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎 GGT 的森林图

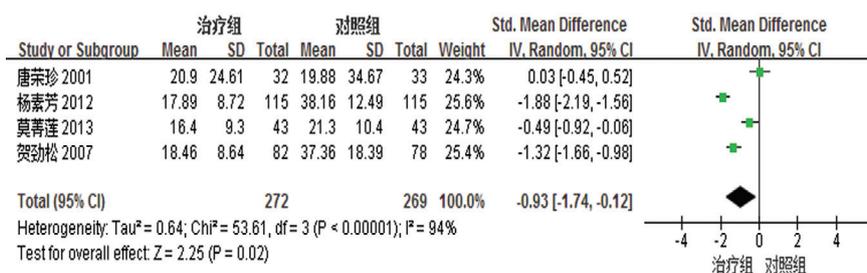


图 4 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎 TBil 的森林图

### 2.3 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的作用

对 HA<sup>[5-8]</sup>、LN<sup>[5-7]</sup>、IV-C<sup>[5-7]</sup>、PC III<sup>[6-8]</sup> 进行异质性检验, 结果分别为  $I^2=98\%$ ,  $P=0.000$ ;  $I^2=98\%$ ,  $P=0.000$ ;  $I^2=98\%$ ,  $P=0.000$ ;  $I^2=95\%$ ,  $P=0.000$ 。说明数据都存在异质性, 合并的模型是随机效应, 结果见图 5~8。HA: SMD=-2.69, 95%CI (-4.05, -1.34); LN: SMD=-2.48, 95%CI (-4.13, -0.82); IV-C: SMD=-2.47, 95%CI (-4.02, -0.92); PC III: SMD=-1.37,

95%CI (-2.30, -0.45)。结果表明治疗组对慢性乙型肝炎肝纤 4 项指标下降较对照组明显, 差异有统计学意义。

### 2.4 不良反应

7 篇文献中, 4 篇报道了不良反应<sup>[7-10]</sup>, 均为恶心, 轻度腹胀等消化道症状, 经对症处理后症状消失。其余 3 篇没有报道不良反应, 不清楚肝苏颗粒的不良反应情况。

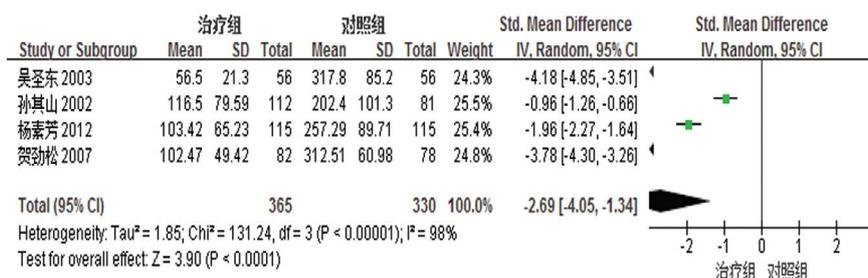


图 5 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎 HA 的森林图

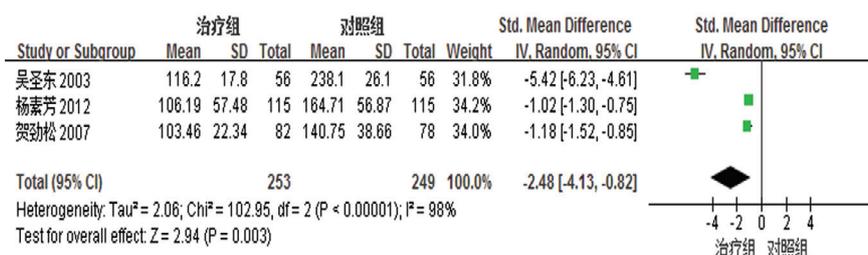


图 6 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎 LN 的森林图

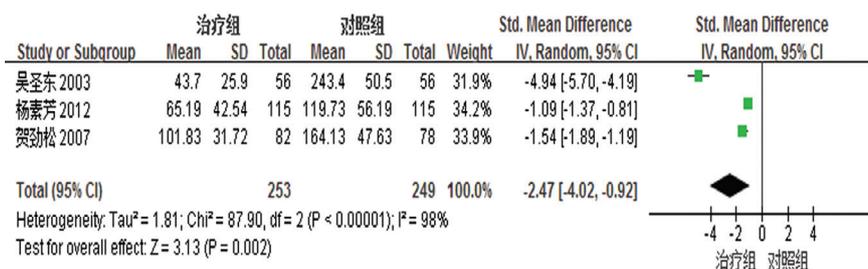


图 7 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎 IV -C 的森林图

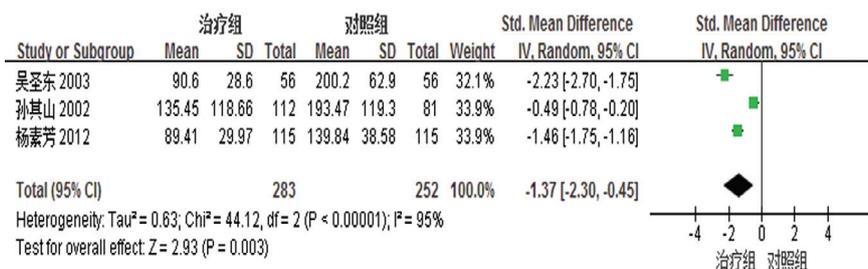


图 8 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎 PC III 的森林图

## 2.5 敏感性分析

使用 stata 软件做出每 1 个指标的敏感性分析图 (见图 9~16)。ALT 指标中唐荣珍<sup>[10]</sup>这篇文献可能是其异质性的来源; AST 指标中杨素芳<sup>[6]</sup>这篇文献可能是其异质性的来源; GGT 指标中几篇文献对总体异质性影响不大, 异质性可能来源于统计学异质性; TBil 指标中杨素芳<sup>[6]</sup>、唐荣珍<sup>[10]</sup>2 篇文献可能是其异质性的来源; HA 指标中贺劲松<sup>[5]</sup>、孙其山<sup>[7]</sup>、吴圣东<sup>[8]</sup>3 篇文献可能是其异质性的来源; LN 指标中杨素芳<sup>[6]</sup>、

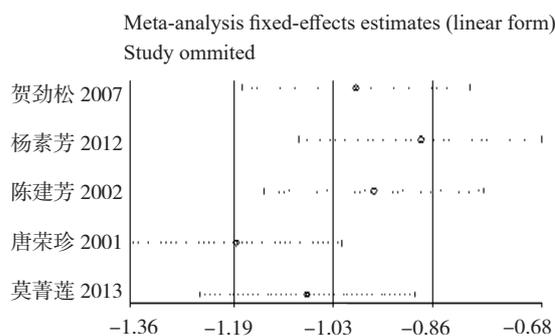


图 9 ALT 指标的敏感性分析

吴圣东<sup>[8]</sup>2 篇文献可能是其异质性的来源; PC III 指标中杨素芳<sup>[6]</sup>、孙其山<sup>[7]</sup>、吴圣东<sup>[8]</sup>3 篇文献都可能是异质性的来源; IV -C 指标中杨素芳<sup>[6]</sup>、吴圣东<sup>[8]</sup>2 篇文献可能是其异质性的来源。

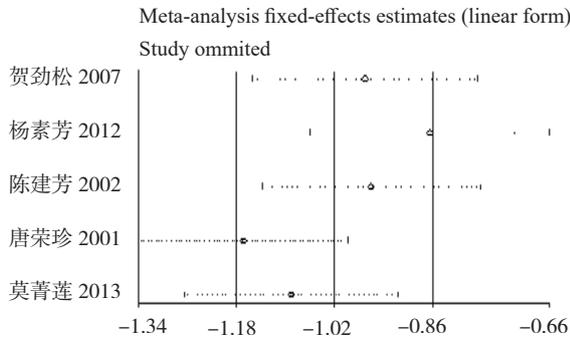


图 10 AST 指标敏感性分析

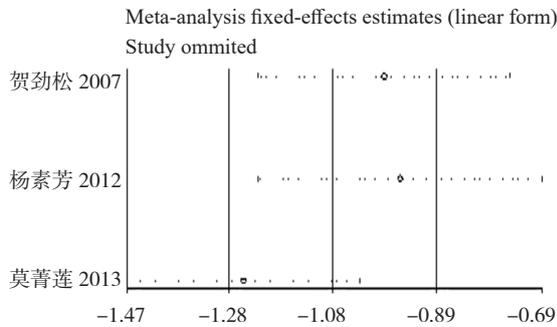


图 11 GGT 指标敏感性分析

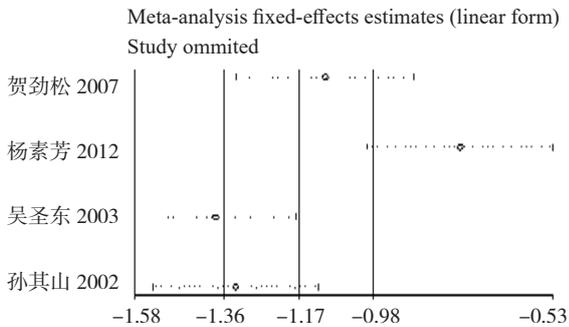


图 12 TBil 指标敏感性分析

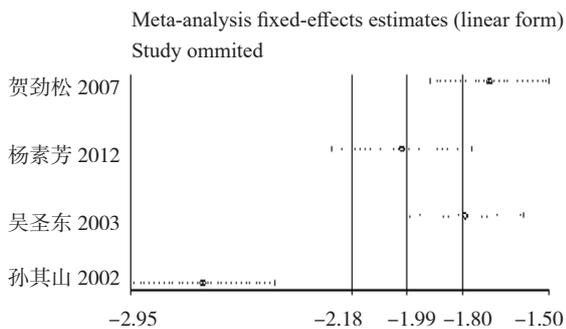


图 13 HA 指标敏感性分析

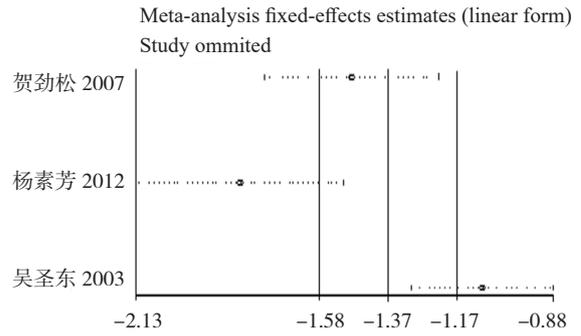


图 14 LN 指标敏感性分析

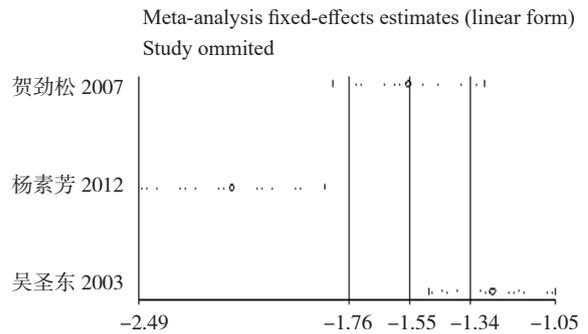


图 15 IV -C 指标敏感性分析

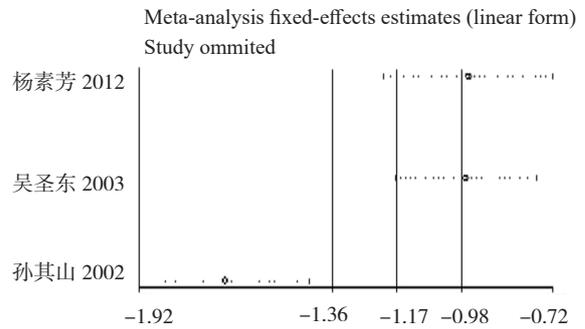


图 16 PC III 指标敏感性分析

### 3 讨论

中国慢性乙型肝炎的患病率非常高, 目前, 抗病毒治疗是主要治疗手段, 但难以彻底清除病毒<sup>[12]</sup>, 中医药在治疗慢性乙型肝炎上具有安全性高、很少发生耐药性等一些独特的优势<sup>[13]</sup>。中医药是通过多靶点、多系统对慢性乙型肝炎发挥作用, 包括抵抗病毒复制、抗肝纤维化、恢复肝功能等<sup>[14]</sup>, 中医药在临床上治疗慢性乙型肝炎取得长足的进步。本研究结果显示, 治疗组较对照组在丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶、谷酰转氨酶、总胆红素、透明质酸、层黏连蛋白、IV 型胶原蛋白、III 型前胶原蛋白指标上下下降明显, 有一

定的效果。

本研究也存在一些问题：①很多研究的方法学质量偏低，未具体说明随机方案的产生，也未提及盲法和随访的一些情况；②缺少多中心，大样本的临床实验，样本量较少，偶然因素的影响很大；③每个研究的结局指标不相同，说明患者病情严重程度不相同，对研究会产生偏倚；④对不良反应的报道不够详细具体，有的研究没有提及不良反应，使得不能对肝苏颗粒的不良反应做出结论。期待未来多中心，大样本的随机临床实验使系统评价更加严格、标准化。

#### 参 考 文 献：

- [1] 曹霖霖, 张国梁. 慢性乙型肝炎患者 PD-1/PD-L1 信号通路的免疫调节作用研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(6): 682-686.
- [2] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] 郭艳, 曾凡骏, 刘敏, 等. 赶黄草有效成分及生物活性研究进展[J]. 职业卫生与病伤, 2016, 31(1): 41-43.
- [4] 姜雪, 史磊. 丹参活性成分及药理作用研究进展 [J]. 药学研究, 2017, 36(3): 166-169.
- [5] 贺劲松, 郑颖俊, 陈亮, 等. 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17(3): 136-138.
- [6] 杨素芳. 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 115 例 [J]. 陕西中医, 2012, 33(7): 838-839.
- [7] 吴圣东, 邹波. 肝苏颗粒治疗慢性肝病纤维化 56 例疗效观察 [J]. 青岛医药卫生, 2003, 35(1): 15-16.
- [8] 孙其山, 李亚峰, 丁蔚茅. 肝苏颗粒治疗肝纤维化的临床分析 [J]. 四川医学, 2002, 23(12): 1324.
- [9] 陈建芳, 杨志贤, 张国朝. 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎 64 例 [J]. 四川医学, 2002, 5(12): 1345.
- [10] 唐荣珍. 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(4): 225-226.
- [11] 莫菁莲, 王政. 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎患者 IL-21 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 284-286.
- [12] 陈北昌. 慢性乙型肝炎治疗研究进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(3): 117-119.
- [13] 杨卓杰, 蒋刚. 中医治疗慢性乙型病毒性肝炎研究进展 [J/OL]. 河北中医, 2016, 38(10): 1583-1587.
- [14] 王融冰. 肝病的中医药治疗 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 2-6.

(张蕾 编辑)