

复方丹参滴丸/片对慢性乙型肝炎肝纤维化作用的系统评价

张富勇^{1*}, 余彬², 陈昆², 王述蓉^{2#} (1.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000)

中图分类号 R975⁺.5; R286 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3817-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.20

摘要 目的:系统评价复方丹参滴丸/片对慢性乙型肝炎肝纤维化的作用,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane 图书馆、EMBase、Medline、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库,收集复方丹参滴丸/片联合恩替卡韦(试验组)对比恩替卡韦单用(对照组)治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的随机对照试验(RCT),提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计714例患者。Meta分析结果显示,试验组患者丙氨酸转氨酶水平[SMD=-0.44, 95% CI(-0.86, -0.01), P=0.04]、透明质酸水平[SMD=-1.53, 95% CI(-2.28, -0.79), P<0.001]、层黏连蛋白水平[SMD=-0.93, 95% CI(-1.41, -0.46), P<0.001]、IV型胶原水平[SMD=-1.38, 95% CI(-2.13, -0.63), P<0.001]和III型前胶原水平[SMD=-1.42, 95% CI(-1.60, -1.23), P<0.001]均显著低于对照组,乙肝病毒脱氧核糖核酸阴转率[OR=3.73, 95% CI(2.14, 6.49), P<0.001]显著高于对照组,差异均有统计学意义。结论:复方丹参滴丸/片能改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者肝功能与肝纤维化情况,提高抗病毒效果。

关键词 复方丹参滴丸; 复方丹参片; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 系统评价; 疗效

Effects of Compound Danshen Dripping Pills or Tablets on Chronic Hepatitis B Complicated with Hepatic Fibrosis: A Systematic Review

ZHANG Fuyong¹, YU Bin², CHEN Kun², WANG Shurong² (1.School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy of Compound danshen dripping pill or Compound danshen tablets for chronic hepatitis B complicated with hepatic fibrosis, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, EMBase, Medline, Wanfang database, VIP, CJFD and CBM database, randomized controlled trials (RCTs) about Compound danshen dripping pills or tablets combined with entecavir (trial group) vs. entecavir alone (control group) for chronic hepatitis B complicated with hepatic fibrosis were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation according to Cochrane systematic evaluation manual 5.1.0. **RESULTS:** A total of 9 RCTs were enrolled, including 714 patients. The results of Meta-analysis showed that ALT [SMD=-0.44, 95% CI(-0.86, -0.01), P=0.04], HA [SMD=-1.53, 95% CI(-2.28, -0.79), P<0.001], LN [SMD=-0.93, 95% CI(-1.41, -0.46), P<0.001], C IV [SMD=-1.38, 95% CI(-2.13, -0.63), P<0.001] and PC III [SMD=-1.42, 95% CI(-1.60, -1.23), P<0.001] of trial group were significantly lower than those of control group; HBV-DNA negative rate [OR=3.73, 95% CI(2.14, 6.49), P<0.001] was significantly higher than control group, with statistical significance. **CONCLUSIONS:** Compound danshen dripping pills or tablets can not only improve liver function and liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with hepatic fibrosis, but also improve the antiviral effect.

KEYWORDS Compound danshen dripping pills; Compound danshen tablets; Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Systematic review; Therapeutic efficacy

慢性乙型肝炎是我国常见病、多发病,其每年约有2.1%~2.6%患者可进展为肝硬化^[1]。而慢性乙型肝炎肝硬化患者再进展到原发性肝细胞癌的年发生率为4.8%^[2]。因此,积极预防和逆转肝纤维化对于延缓肝硬化的发生,提高患者的生命质量至关重要^[3]。目前,临床用于慢性乙型肝炎肝纤维化治疗的药物有限,因此探索

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 18208321718@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: wang-shurong@sohu.com

有效的治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的方法具有重要意义。复方丹参滴丸/片是由丹参、三七、冰片组成的中药制剂,具有活血化瘀、理气止痛、抗肝纤维化的功效。多项研究报道了复方丹参滴丸/片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效,但各研究样本量较小,所得结论参考价值有限,且目前尚无相关系统评价报道。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了复方丹参滴丸/片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效,以为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMBase、Medline、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库,检索时限为 1979 年 1 月—2016 年 8 月。中文检索词:“复方丹参滴丸”“复方丹参片”“慢性乙型肝炎”“肝纤维化”;英文检索词:“Compound danshen dripping pill”“Compound danshen tablets”“Chronic hepatitis B”“Liver fibrosis”。采用主题词与关键词相结合的方式进行搜索。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 符合慢性乙型肝炎诊断标准,且具有抗病毒指征的患者,性别、种族、年龄不限。排除标准:①自身免疫性肝病、脂肪性肝病、药物性肝炎及丙型肝炎(HCV)、丁型肝炎(HDV)等其他嗜肝病毒感染;②既往有丹参、三七或冰片等中草药过敏史者;③妊娠期或哺乳期妇女。

1.2.3 干预措施 对照组患者仅给予恩替卡韦治疗,试验组患者在对照组治疗的基础上加用复方丹参滴丸/片治疗,疗程不限。

1.2.4 结局指标 ①丙氨酸转氨酶(ALT)水平、②透明质酸(HA)水平、③层黏连蛋白(LN)水平、④IV型胶原(CIV)水平、⑤III型前胶原(PCIII)水平、⑥乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转率。

1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,提取资料并录入数据。如遇分歧则与第三位研究者协商后解决。提取内容包括第一作者、发表年份、干预措施、结局指标等信息。根据 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 提供的偏倚风险评估工具对纳入的研究进行方法学质量评价,具体包括:随机分配方法、分配方案隐藏、是否采用盲法、结果数据的完整性、选择性报道研究结果及其他偏倚来源^[4]。

1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的系统评价软件 Rev Man 5.3 进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(OR)作为效应量,计量资料采用标准化均数差(SMD)作为效应量,各效应量均采用 95% 置信区间(CI)表示,检验水准 $\alpha=0.05$ 。当各研究间无统计学异质性时($P>0.1, I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则需分析异质性的来源,并对可能引起异质性的因素进行亚组分析,未找到异质性的原因则采用随机效应模型进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与方法学质量评价

初步检索到 83 篇相关文献,应用 Endnote X6 文档管理软件进行查重后,阅读题目和摘要排除综述以及其他与研究主题不符的文献,最终纳入 9 篇(项)研究,合计

714 例患者,发表语种均为中文^[4-12]。纳入研究样本量为 38~104 例,疗程为 6~12 个月。7 项研究试验组患者给予恩替卡韦 0.5 mg, qd+复方丹参滴丸 10 粒, tid^[4-9, 12], 2 项研究试验组患者给予恩替卡韦 0.5 mg, qd+复方丹参滴片 3 片, tid^[10-11]。

9 项研究均为 RCT。所有研究基线资料基本相似,除 1 项研究采用随机数字表法分组以外^[6],其余研究虽提及随机但均未描述具体的分组方法,所有研究均未报道分配隐藏、盲法、退出/失访和选择性报道情况,其他偏倚亦不清楚。纳入研究偏倚风险见图 1、图 2。

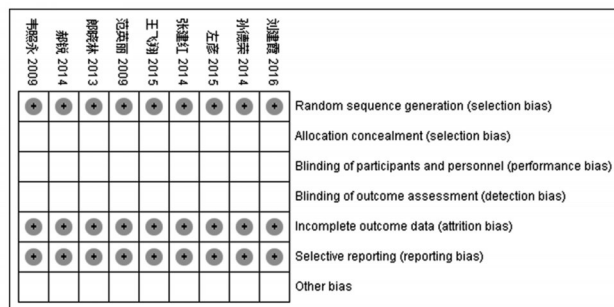


图 1 偏倚风险图

Fig 1 Bias risk chart

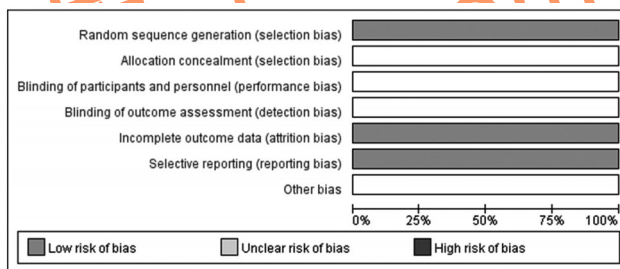


图 2 偏倚风险条形图

Fig 2 Ratio of risk of bias

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 ALT 水平 4 项研究报道了 ALT 水平,共计 379 例患者^[5, 10-12]。各研究间有统计学异质性($P=0.009, I^2=74\%$),采用随机效应模型分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,试验组患者 ALT 水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-0.44, 95% CI(-0.86, -0.01), $P=0.04$]。

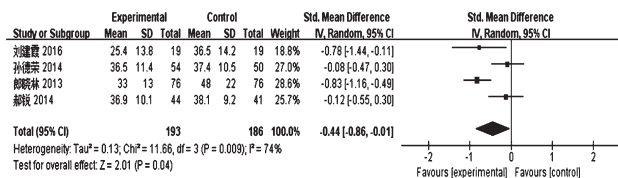


图 3 两组患者 ALT 水平的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of ALT level in 2 groups

2.2.2 HA 水平 8 项研究报道了 HA 水平,共计 676 例患者^[4-11]。各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=94\%$),采用随机效应模型分析,详见图 4。Meta 分析结果显示,试验组患者 HA 水平显著低于对照组,差异有

统计学意义[SMD = -1.53, 95% CI(-2.28, -0.79), $P < 0.001$].

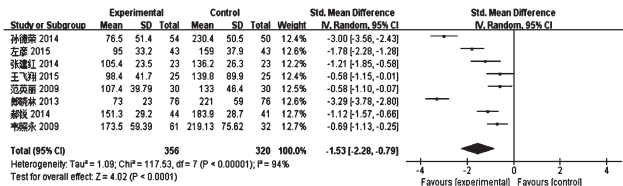


图4 两组患者HA水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of HA level in 2 groups

2.2.3 LN水平 8项研究报道了LN水平, 共计676例患者^[4-11]。各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 88%$), 采用随机效应模型分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 试验组患者LN水平显著低于对照组, 差异有统计学意义[SMD = -0.93, 95% CI(-1.41, -0.46), $P < 0.001$].

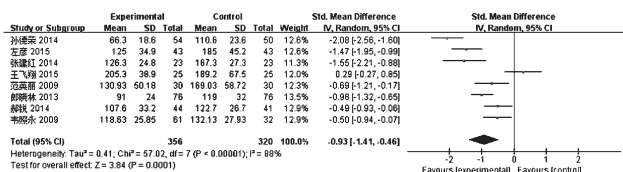


图5 两组患者LN水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of LN level in 2 groups

2.2.4 CIV水平 8项研究报道了CIV水平, 共计676例患者^[4-11]。各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 95%$), 采用随机效应模型分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 试验组患者CIV水平显著低于对照组, 差异有统计学意义[SMD = -1.38, 95% CI(-2.13, -0.63), $P < 0.001$].

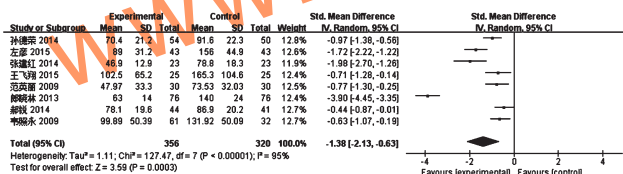


图6 两组患者CIV水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of CIV level in 2 groups

2.2.5 PC III水平 7项研究报道了PC III水平, 共计583例患者^[5-11]。各研究间无统计学异质性($P = 0.79, I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 试验组患者PC III水平显著低于对照组, 差异有统计学意义[SMD = -1.42, 95% CI(-1.60, -1.23), $P < 0.001$].

2.2.6 HBV-DNA阴转率 4项研究报道了HBV-DNA阴转率, 共计346例患者^[5, 7-8, 11]。各研究间无统计学异质性($P = 0.46, I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 详见图8。Meta分析结果显示, 试验组患者HBV-DNA阴转率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR = 3.73, 95% CI

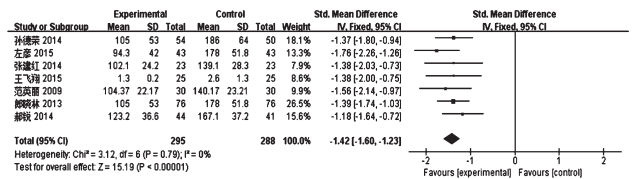


图7 两组患者PC III水平的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of PC III level in 2 groups

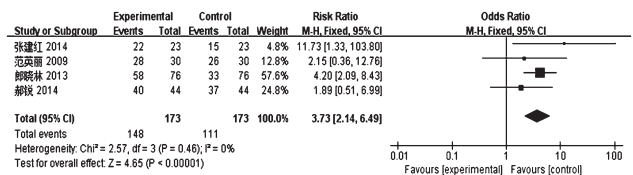


图8 两组患者HBV-DNA阴转率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of HBV-DNA negative rate in 2 groups

2.3 敏感性分析

剔除样本量小于50的研究对临床主要的肝纤维化血清生化评估指标以及HBV-DNA阴转率进行敏感性分析。详见表1。由表1可知, 剔除后除ALT水平的统计学结果有变化外, 其余指标剔除前后的统计学结果均未发生改变, 表明本次Meta分析结果总体较为稳定。

表1 敏感性分析结果

Tab 1 Result of sensitivity analysis

指标	剔除前	剔除后
ALT	SMD = -0.44, 95% CI(-0.86, -0.01), $P = 0.04$	SMD = -0.35, 95% CI(-0.86, 0.15), $P = 0.17$
HA	SMD = -1.53, 95% CI(-2.28, -0.79), $P < 0.001$	SMD = -1.58, 95% CI(-2.41, -0.74), $P < 0.001$
LN	SMD = -0.93, 95% CI(-1.41, -0.46), $P < 0.001$	SMD = -0.85, 95% CI(-1.37, -0.34), $P = 0.001$
CIV	SMD = -1.38, 95% CI(-2.13, -0.63), $P < 0.001$	SMD = -1.30, 95% CI(-2.12, -0.48), $P = 0.002$
PC III	SMD = -1.42, 95% CI(-1.60, -1.23), $P < 0.001$	SMD = -1.42, 95% CI(-1.61, -1.23), $P < 0.001$
HBV-DNA 阴转率	OR = 3.73, 95% CI(2.14, 6.49), $P < 0.001$	OR = 3.32, 95% CI(1.86, 5.93), $P < 0.001$

2.4 安全性

纳入研究均未报道不良反应以及严重不良反应, 提示复方丹参滴丸/片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化安全性较好。但是, 由于纳入研究的对象均为中国人群, 所以复方丹参滴丸/片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化应用于其他种族及国家的情况尚不明确。

3 讨论

慢性乙型肝炎是我国常见的慢性疾病, 可进展为肝纤维化、肝硬化。早期的肝纤维化是可逆的, 后期假小叶形成则是不可逆的。因此, 对肝纤维化不同阶段的针对治疗是非常重要的。众所周知, 抗病毒是慢性乙型肝炎治疗的重要方法, 然而我国上市的干扰素、拉米夫定等抗病毒药物抗肝纤维化作用有限, 部分患者治疗后最终仍然可进展为肝硬化。因此, 在积极进行抗病毒治疗的同时, 联合应用抗肝纤维化药物十分必要。

N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化疗效的系统评价

刘丹^{1,2,3,4*}, 张伶俐^{2,3,4#}, 蒋学华¹, 全淑燕^{1,2,3,4}, 胡志强^{1,2,3,4}, 蒋璐灿^{1,2,3,4}, 归舸^{1,2,3,4} (1. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 3. 四川大学华西第二医院循证药理学中心, 成都 610041; 4. 出生缺陷与相关妇幼疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3820-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.21

摘要 目的: 系统评价N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗特发性肺纤维化(IPF)的疗效, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索Central数据库、PubMed、EMBase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库, 收集NAC(不限单药或联用)对比安慰剂/空白对照治疗IPF的随机对照试验(RCT)及半随机对照试验(qRCT), 提取资料并采用Cochrane协作网提供的偏倚风险评价工具(2014年版)评价质量后, 采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入10项研究(2项RCT, 8项qRCT), 合计742例患者。Meta分析结果显示, 与安慰剂/空白对照相比, 使用NAC无法降低IPF患者的死亡率[OR=1.14, 95%CI(0.50, 2.62), $P=0.76$], 但可以显著提高IPF患者主症状缓解率[OR=3.17, 95%CI(1.98, 5.07), $P<0.001$], 改善患者呼吸困难评分[SMD=-2.54, 95%CI(-5.02, -0.06), $P=0.04$]。结论: NAC治疗IPF不能降低患者的死亡率, 但可以缓解患者的主症状, 改善呼吸困难。

关键词 N-乙酰半胱氨酸; 特发性肺纤维化; Meta分析; 疗效

N-acetylcysteine for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review

LIU Dan^{1,2,3,4}, ZHANG Lingli^{2,3,4}, JIANG Xuehua¹, QUAN Shuyan^{1,2,3,4}, HU Zhiqiang^{1,2,3,4}, JIANG Lucan^{1,2,3,4}, GUI

复方丹参滴丸/片除了具有活血化瘀、理气止痛的功效外, 还能改善肝内血流及微循环, 增加肝细胞的血流灌注和供氧, 抑制成纤维细胞的生成与增殖^[13]。本次研究结果显示, 试验组患者ALT、HA、LN、CIV、PCⅢ水平显著低于对照组, HBV-DNA阴转率显著高于对照组, 差异均有统计学意义。

综上所述, 复方丹参滴丸/片能改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者肝功能与肝纤维化情况, 提高抗病毒效果。由于本研究纳入文献数目较少且样本量较小, 文献质量偏低, 可能存在多种偏倚, 影响结果的可靠性, 故此结论尚需大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(1): 3-5.
- [2] 王洪, 王英民, 张波. 乙肝肝硬化患者并发肝癌的危险因素研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23(1): 34-35.
- [3] Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1264-1271.
- [4] 韦照永, 潘丽莹, 覃益. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(25): 3020-3021.

- [5] 郎晓林, 吴立海, 贾春辉. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝硬化代偿期的临床研究[J]. 河北医药, 2013, 35(12): 1804-1805.
- [6] 左彦. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 吉林医学, 2015, 36(9): 1748-1749.
- [7] 范英丽, 袁勇, 冯志成. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(9): 1118-1122.
- [8] 张建红, 郭现芳. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(20): 49-51.
- [9] 王飞翔. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(13): 151-152.
- [10] 孙德荣, 陈继旺, 孙立秋. 恩替卡韦联合复方丹参抗肝纤维化治疗疗效探讨[J]. 中外医疗, 2014, 24(23): 149-152.
- [11] 郝锐. 恩替卡韦联合复方丹参片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化指标及病理观察[J]. 中国民康医学, 2014, 26(12): 11-14.
- [12] 刘建霞. 复方丹参滴丸联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效及超声评价[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(2): 341-343.
- [13] 乔成栋, 张彩云, 郭小冬. 复方丹参滴丸抗大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 兰州大学学报(医学版), 2007, 33(1): 14-18.

* 硕士研究生。研究方向: 循证药理学。电话: 028-85503205。E-mail: liudan19890@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 循证药理学。电话: 028-85503205。E-mail: zhlingli@sina.com

(收稿日期: 2016-11-23 修回日期: 2017-06-15)
(编辑: 申琳琳)