

六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的Meta分析^Δ

周永峰^{1*}, 刘红宇², 房吉祥¹, 董旂¹, 乔灏¹, 张蓉蓉¹, 张萍^{1#}(1.解放军第302医院, 北京 100039; 2.湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

中图分类号 R575.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5111-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.19

摘要 目的: 系统评价六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的有效性, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库和中文科技期刊数据库(VIP), 收集六味五灵片联合恩替卡韦(试验组)对比恩替卡韦单用(对照组)治疗慢性乙型肝炎的随机对照试验(RCT), 提取数据并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价质量后, 采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果: 最终纳入8项RCT, 共计728例患者。Meta分析结果显示, 试验组患者血清丙氨酸转氨酶[MD=-16.67, 95%CI(-19.83, -13.51), $P<0.001$]、天冬氨酸转氨酶[MD=-20.52, 95%CI(-25.65, -15.39), $P<0.001$]、总胆红素[MD=-5.85, 95%CI(-11.31, -0.38), $P=0.04$]水平显著低于对照组, 临床总有效率[RR=1.23, 95%CI(1.03, 1.46), $P=0.02$]和乙肝e抗原(HBeAg)转阴率[RR=1.26, 95%CI(1.03, 1.54), $P=0.02$]显著高于对照组, 差异均有统计学意义。两组患者血清乙肝病毒基因转阴率比较, 差异无统计学意义[RR=1.22, 95%CI(0.99, 1.52), $P=0.07$]。结论: 与恩替卡韦单用相比, 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效较好, 可以显著改善患者肝功能生化指标。

关键词 六味五灵片; 慢性乙型肝炎; Meta分析; 疗效

Meta-analysis of Liuwei Wuling Tablets Combined with Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B

ZHOU Yongfeng¹, LIU Hongyu², FANG Jixiang¹, DONG Yi¹, QIAO Yin¹, ZHANG Rongrong¹, ZHANG Ping¹(1. No. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of TCM, Changsha 410007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of Liuwei wuling tablets combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B (CHB), and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from Cochrane library, PubMed, Web of Science, CJFD, Wanfang database and VIP, randomized controlled trials (RCTs) about Liuwei wuling tablets combined with entecavir (trial group) vs. entecavir alone (control group) in the treatment of CHB were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with Cochrane systematic evaluator manual 5.1.0. RESULTS: A total of 8 RCTs were included, involving 728 patients. Results of Meta-analysis showed that the levels of ALT [MD=-16.67, 95%CI(-19.83, -13.51), $P<0.001$], AST [MD=-20.52, 95%CI(-25.65, -15.39), $P<0.001$] and TBIL [MD=-5.85, 95%CI(-11.31, -0.38), $P=0.04$] in trial group were significantly lower than control group; clinical total response rate [RR=1.23, 95%CI(1.03, 1.46), $P=0.02$] and HBeAg negative conversion rate [RR=1.26, 95%CI(1.03, 1.54), $P=0.02$] were significantly higher than control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the rate of serum HBV DNA negative conversion [RR=1.22, 95%CI(0.99, 1.52), $P=0.07$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Compared with entecavir alone, Liuwei wuling tablets combined with entecavir in the treatment of CHB have better efficacy, can significantly improve the biochemical indexes of liver function in patients.

KEYWORDS Liuwei wuling tablets; Chronic hepatitis B; Meta-analysis; Therapeutic efficacy

慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是一个全球性的公共健康问题, 全球约有2.4亿人为CHB患者^[1]。2006年我国乙型肝炎血清流行病学调查表明, 全国乙型肝炎的患者约为2 000万例^[2]。CHB作为一种临

床常见病和多发病, 具有发病率高、病程长、治愈难、易反复的特点。目前, 针对CHB尚无理想的治疗方案, 抗病毒治疗是临床治疗CHB的首选。

恩替卡韦是环氧羟碳脱氧鸟苷, 为鸟嘌呤核苷类似物, 可以抑制HBV DNA聚合酶的反转录酶活性, 从而抑制HBV DNA合成; 该药耐药率低, 已成为目前临床治疗CHB的一线药物^[3]。然而研究报道, 恩替卡韦并不能及时、直接地控制肝脏炎症反应, 如降低血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平等^[4]。因此, 抗

Δ 基金项目: 全军后勤科研计划面上项目(No.cws14j072); 湖南省自然科学基金资助项目(No.2016JJ2097)

* 药师, 硕士。研究方向: 中药质量评价。电话: 010-66933227。E-mail: 852064509@qq.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床中药学。E-mail: zhp1231@126.com

炎降酶类中药越来越受到临床关注。六味五灵片作为传统中药复方,具有保肝、抗感染、抗纤维化、解毒、抗病毒及改善肝组织病理等优点,可以有效地减少肝脏损伤,延缓慢性肝病的发展进程^[6]。多项研究报道该药联合恩替卡韦治疗CHB取得了较好的临床疗效,但各研究样本量较小,所得结论参考价值有限,且目前缺乏系统的评价和循证医学证据支持。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了六味五灵片联合恩替卡韦治疗CHB的临床疗效,以期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Cochrane图书馆、PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库和中文科技期刊数据库(VIP),检索时限为各数据库建库起至2016年8月。英文检索词:“Liuweiwuling tablets”“Chronic hepatic B liver fibrosis”“Hepaticfibrosis”“Cirrhosis”;中文检索词:“六味五灵片”“慢性乙型肝炎”。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT),语言为中文和英文,无盲法限制,能获得原文(包含疗效评价指标)或分析所需的准确数据。

1.2.2 研究对象 CHB患者,诊断符合2000年《病毒性肝炎防治方案》或2010年《慢性乙型肝炎防治指南》中CHB的诊断标准^[6-7]。患者年龄与性别不限。

1.2.3 干预措施 对照组患者给予恩替卡韦治疗,试验组患者在对照组治疗基础上加用六味五灵片。两组疗程为24~48周。

1.2.4 结局指标 ①ALT;②AST;③总胆红素(TBIL);④乙肝病毒基因(HBV DNA)转阴率;⑤乙肝e抗原(HBeAg)转阴率;⑥临床总有效率。参考相关文献判定疗效,分为显效、有效和无效^[8]。临床总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3 排除标准

1)综述、动物实验等非临床试验研究;2)治疗措施不符合标准的研究;3)未实施真实的随机化方法的研究;4)无法追溯到原始试验数据的研究;5)存在抄袭、雷同数据或涉嫌重复的研究,且发表时间较晚。

1.4 数据提取和质量评价

由两位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料、评价纳入研究的方法学质量,如遇分歧,则讨论解决或交由第三方协助裁定。采用Excel表格提取资料,提取内容主要包括:1)纳入研究的一般特征及基本情况;2)干预措施具体的使用方法;3)用药疗程;4)药物不良反应。纳入研究的方法学质量采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的针对RCT的偏倚风险评估工具进行评价,具体包括是否随机、分配隐藏、参与者盲法、结果评价盲法以及报道数据等内容^[9]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)作为效应量;连续性变量采用标准差(MD)及其95%CI作为效应量。采用 χ^2 检验估计是否存在统计学异质性,用 I^2 检验估计异质性大小(I^2 为25%、50%和75%分别代表存在低、中、高度异质性)。如果各研究结果间无统计学异质性($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,若异质性较大,分析其可能的原因,并采用随机效应模型进行Meta分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索出相关研究82篇,排除重复文献23篇,在剩余的59篇文献中,排除六味五灵片治疗肝硬化等其他不相关的文献后,对符合纳入标准的21篇文献进行全文阅读,最终纳入8篇^[9-16](项)研究进行Meta分析。

2.2 纳入研究基本信息

8项研究共涉及728例患者,其中试验组368例,对照组360例。两组患者在性别、年龄、疾病类型方面比较,差异均无统计学意义。纳入研究样本量为60~124例,年龄为19~60岁。给药方案:对照组患者给予恩替卡韦0.5 mg, qd, 口服,试验组患者在对照组治疗基础上加服六味五灵片1.5 g, tid, 疗程为24~48周。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

8项研究均为RCT。文献偏倚风险见图1。

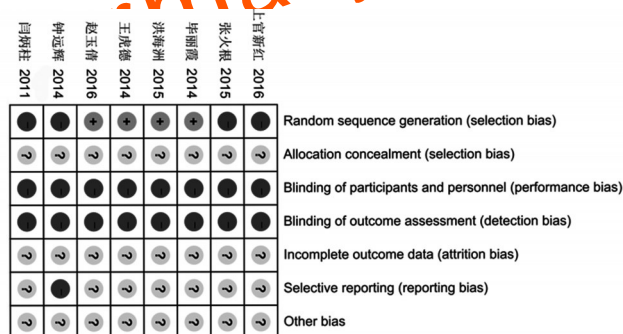


图1 偏倚风险图

Fig 1 Bias risk chart

2.4 Meta分析结果

2.4.1 血清ALT水平 5项研究(合计507例患者)报道了血清ALT水平^[11-14,16],各研究间有统计学异质性($P = 0.07$, $I^2 = 54\%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者血清ALT水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -16.67, 95% CI(-19.83, -13.51), $P < 0.001$]。

2.4.2 血清AST水平 5项研究(合计507例患者)报道了血清AST水平^[11-14,16],各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2 = 88\%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者血清AST水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -20.52,

95% CI (-25.65, -15.39), $P < 0.001$].

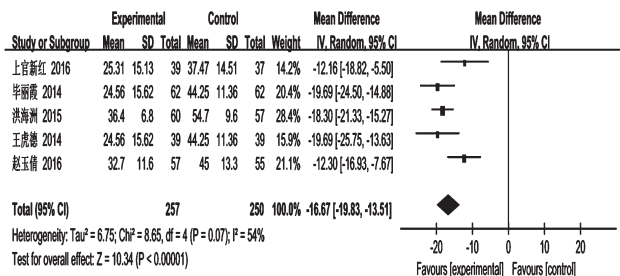


图2 两组患者血清ALT水平的Meta分析森林图

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

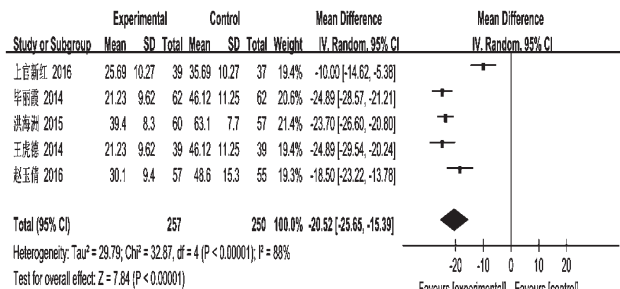


图3 两组患者血清AST水平的Meta分析森林图

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

2.4.3 血清TBIL水平 3项研究(合计305例患者)报道了血清TBIL水平^[11, 13, 16],各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2 = 92%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者血清TBIL水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -5.85, 95% CI (-11.31, -0.38), $P = 0.04$]。

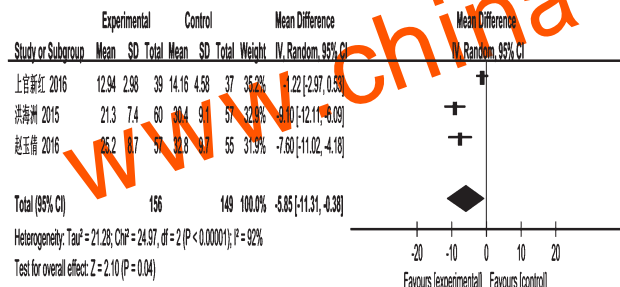


图4 两组患者血清TBIL水平的Meta分析森林图

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

2.4.4 血清HBV DNA转阴率 4项研究(合计390例患者)报道了HBV DNA转阴率^[10-11, 13, 15],各研究间有统计学异质性($P = 0.04$, $I^2 = 64%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者HBV DNA转阴率比较,差异无统计学意义[RR = 1.22, 95% CI (0.99, 1.52), $P = 0.07$]。

2.4.5 血清HBeAg转阴率 4项研究(合计388例患者)报道了HBeAg转阴率^[10-11, 13-14],各研究间无统计学异质性($P = 0.55$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型进行合并分析,

详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者HBeAg转阴率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.26, 95% CI (1.03, 1.54), $P = 0.02$]。

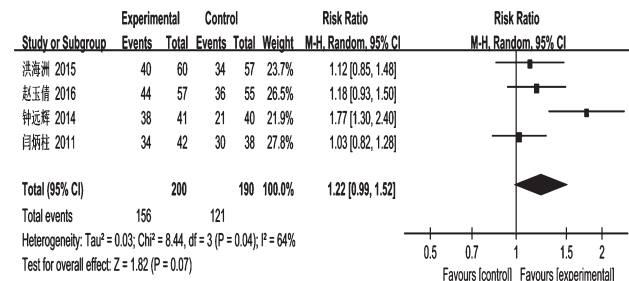


图5 两组患者HBV DNA转阴率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of HBV DNA negative conversion rate in 2 groups

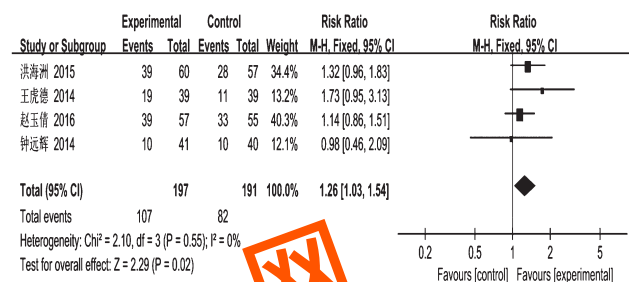


图6 两组患者HBeAg转阴率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of HBeAg negative conversion rate in 2 groups

2.4.6 临床总有效率 4项研究(合计338例患者)报道了临床总有效率^[9, 12, 14, 16],各研究间有统计学异质性($P = 0.08$, $I^2 = 55%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.23, 95% CI (1.03, 1.46), $P = 0.02$]。

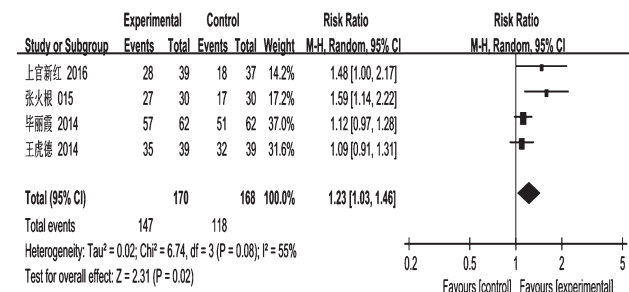


图7 两组患者临床总有效率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of clinical total response rate in 2 groups

2.5 不良反应

纳入的8项研究中有2项研究明确提出未出现明显不良反应^[12, 15],4项研究报道部分患者在治疗过程中出现腹泻、皮疹、失眠、头晕,但并未停药,进行对症治疗即可基本缓解^[10, 13-14, 16]。

2.6 发表偏倚分析

以临床总有效率为评价指标,以各研究效应量RR的对数值为纵坐标,以RR值为横坐标绘制倒漏斗图进

行发表偏倚分析,详见图8。由图8可知,各研究散点分布不均匀,对称性欠佳,提示可能存在发表偏倚。

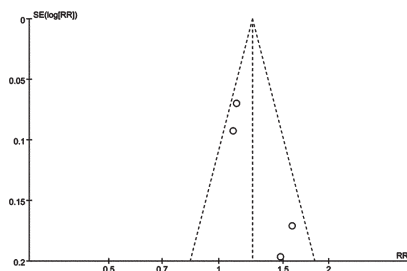


图8 临床总有效率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of clinical total effective rate

3 讨论

CHB为消化系统的一种常见疾病,全国每年有超过百万人死于CHB导致的肝硬化、肝癌等疾病^[17]。现代研究表明,HBV复制是引起肝脏炎症的主要原因。目前,对于CHB的治疗方式主要采取抗病毒、免疫调节以及抗纤维化治疗。恩替卡韦作为新一代的抗HBV感染的药物,能够有效地抑制HBV DNA多聚酶从而达到抗病毒的功效^[18]。然而,由于恩替卡韦并不具有直接修复肝细胞损伤的作用,因此通常需要联合抗炎保肝类药物进行治疗,从而达到保肝降酶和抗病毒的双重功效。六味五灵片由五味子、女贞子、连翘、莪术、苜蓿菜、灵芝孢子等6种中药组成,具有保肝降酶、益气补肾的功效。药理研究发现,六味五灵片能够通过调节机体的免疫功能起到减轻肝脏炎症的作用^[19]。

本次Meta分析结果表明,试验组患者血清ALT、AST、TBIL水平显著低于对照组,临床总有效率和HBeAg转阴率显著高于对照组,差异均有统计学意义,这说明六味五灵片联合恩替卡韦治疗CHB疗效较好,可以显著改善患者肝功能生化指标。两组患者血清HBV DNA转阴率比较,差异无统计学意义,说明六味五灵片联合恩替卡韦与恩替卡韦单用在改善CHB患者HBV DNA转阴率方面效果相当。安全性方面,在治疗过程中两组患者均出现了腹泻、皮疹、失眠、头晕等症状,但对症治疗后症状均缓解,均未停药。由于相关数据无法进行合并,因此未进行系统评价。关于六味五灵片联合恩替卡韦治疗CHB安全性的结论还有待接下来的研究进一步探讨。

本次研究存在以下局限性:(1)纳入的8项研究质量均不高,总体病例数较少,其中仅有4项研究采用数字随机方法分组^[10-13],其余均未交待具体的随机方法,随机执行的严格程度欠缺;并且,所有研究均未提及分配隐藏,没有具体的设盲措施。(2)评价指标存在一定的差异性,疗程长短不同,缺少长期随访,容易造成实施偏倚和测量偏倚。由于最终纳入研究文献的数量和质量有限,故本次Meta分析的结论仅为临床实践与研究提供一定的参考,希望未来能够有大样本、多中心的临床RCT进一

步证明。

综上所述,与恩替卡韦单药相比,六味五灵片联合恩替卡韦治疗CHB疗效较好,可以显著改善患者肝功能生化指标,但对患者肝功能复常率影响不大。

参考文献

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(12):2212-2219.
- [2] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. *Chin Med J:Engl*, 2009, 122(1):3-4.
- [3] 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:2015年更新版[J]. *中华传染病杂志*, 2011, 39(2):65-80.
- [4] 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会.肝脏炎症及其防治专家共识[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(2):152-163.
- [5] 辛绍杰,韩晋,丁晋彪,等.六味五灵片治疗慢性乙型肝炎多中心随机对照研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2009, 19(1):7-9.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6):324-329.
- [7] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病分会.慢性乙型肝炎防治指南:2010年版[J]. *中国肝脏病杂志:电子版*, 2011, 3(1):13-21.
- [8] 刘慧敏,郭玉明,王睿林,等.六味五灵片联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价[J]. *中草药*, 2016, 47(17):3133-3142.
- [9] 张火根.恩替卡韦联合六味五灵片治疗e抗原阳性的慢性乙型肝炎60例[J]. *实用临床医学*, 2015, 16(11):14-15.
- [10] 钟远辉,戴小灵.恩替卡韦联合六味五灵片治疗慢性乙型肝炎41例疗效研究[J]. *传染病信息*, 2014, 27(2):100-102.
- [11] 赵玉倩,许杏梅,杨慧娟,等.恩替卡韦联合六味五灵片治疗慢性乙型肝炎患者疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(1):83-85.
- [12] 毕丽霞,刘新枝.恩替卡韦联合六味五灵片治疗乙型肝炎病毒e抗原阳性慢性乙型肝炎的临床观察[J]. *中国基层医药*, 2014, 21(14):2097-2099.
- [13] 洪海洲.六味五灵片联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床疗效[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(32):5213-5216.
- [14] 王虎德.六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(9):1023-1027.
- [15] 颜炳柱,陈立艳,毕蔓茹,等.六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者80例[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(11):1191-1194.
- [16] 上官新红,赵聪.中西医结合治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效观察[J]. *河南医学研究*, 2016, 25(7):1197-1198.

参麦注射液辅助治疗冠心病心绞痛疗效与安全性的系统评价[△]

张英哲*, 沈志华, 陈勇德(绍兴市中心医院, 浙江 绍兴 312030)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5115-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.20

摘要 目的:系统评价参麦注射液辅助治疗冠心病心绞痛的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、PubMed,收集参麦注射液联合常规方案(试验组)对比单用常规方案(对照组)治疗冠心病心绞痛的随机对照试验(RCT),提取资料并根据Cochrane系统评价员手册5.1.0评价质量,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入25项RCT,合计2 093例患者。Meta分析结果显示,试验组患者临床总有效率[RR=1.31,95%CI(1.25,1.37), $P<0.001$]和心电图总有效率[RR=1.42,95%CI(1.31,1.54), $P<0.001$]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。亚组分析结果显示,在高剂量(>40 mL/d)和低剂量(≤40 mL/d)亚组中,试验组患者临床总有效率[高剂量:RR=1.26,95%CI(1.19,1.34), $P<0.001$;低剂量:RR=1.36,95%CI(1.27,1.45), $P<0.001$]和心电图总有效率[高剂量:RR=1.39,95%CI(1.22,1.60), $P<0.001$;低剂量:RR=1.43,95%CI(1.30,1.58), $P<0.001$]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.66,95%CI(0.32,1.40), $P=0.28$]。结论:参麦注射液辅助治疗冠心病心绞痛疗效与安全性均较好,建议临床从低剂量开始使用。

关键词 参麦注射液;冠心病心绞痛;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Shenmai Injection in Adjuvant Therapy of Angina Pectoris: A Systematic Review

ZHANG Yingzhe, SHEN Zhihua, CHEN Yongde (Shaoxing Central Hospital, Zhejiang Shaoxing 312030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy and safety of Shenmai injection in adjuvant therapy of angina pectoris, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang database, VIP and PubMed, randomized control trials (RCTs) about Shenmai injection combined with routine plan (trial group) vs. routine plan sole (control group) in the treatment of angina pectoris were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with Cochrane systematic evaluator manual 5.1.0. RESULTS: A total of 25 studies were included, involving 2 093 patients. Meta-analysis showed that clinical efficacy rate [RR=1.31, 95% CI(1.25, 1.37), $P<0.001$] and ECG total response rate [RR=1.42, 95% CI(1.31, 1.54), $P<0.001$] of trial group were significantly higher than those of control group, with statistical significance. Results of subgroup analysis showed that among high-dose subgroup (>40 mL/d) and low-dose subgroup (≤40 mL/d), clinical efficacy rate [high dose: RR=1.26, 95% CI(1.19, 1.34), $P<0.001$; low dose: RR=1.36, 95% CI(1.27, 1.45), $P<0.001$] and ECG total response rate [high dose: RR=1.39, 95% CI(1.22, 1.60), $P<0.001$; low dose: RR=1.43, 95% CI(1.30, 1.58), $P<0.001$] of trial group were significantly higher than those of control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups [RR=0.66, 95% CI(0.32, 1.40), $P=0.28$]. CONCLUSIONS: Shenmai injection in adjuvant therapy of angina pectoris shows good therapeutic efficacy and safety in the treatment of angina pectoris. It is suggested to its clinical application start from the low dose.

KEYWORDS Shenmai injection; Angina pectoris; Therapeutic efficacy; Safety; Meta-analysis

冠心病是近年比较常见的缺血性心脏病之一,其主要表现为心绞痛等临床症状。目前,西医治疗冠心病

绞痛首选药物为硝酸酯类,此外扩血管药物、调血脂药物、血小板抑制剂等也是重要治疗药物,但这些药物多

[17] Fuse S, Molloy MJ, Usherwood EJ. Immune responses against persistent viral infections: possible avenues for immunotherapeutic interventions[J]. *Critical Reviews in Immunology*, 2008, 28(2):159-183.

[18] Kuo YH, Lu SN, Chen CH, et al. The changes of liver

stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93160.

[19] 李晖,杨晓冬,李晓林,等.六味五灵片治疗非酒精性脂肪性肝病31例[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2011, 21(3): 178-179.

[△]基金项目:浙江省医学会临床科研基金项目(No.2016ZYC-A91)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0575-85580841。E-mail: zyzlcl@126.com

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-11-03)

(编辑:申琳琳)