

● 文献研究 ●

引用:代焱,曾松林,陈旭怡,柳诗雨,赵果.小柴胡汤加减治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效的 Meta 分析[J].湖南中医杂志,2020,36(6):116-120.

小柴胡汤加减治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效的 Meta 分析

代 焱¹,曾松林²,陈旭怡¹,柳诗雨¹,赵 果¹

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙,410006)

[摘要] 目的:评价小柴胡汤加减治疗慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化的临床疗效。方法:检索中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据(WANFANG DATA),纳入随机对照试验(RCT)相关临床数据。检索时限为自建库开始至2019年9月30日。选择纳入文献进行质量评价,提取数据,运用 Review Manager 5.3 版 Meta 分析软件分析。结果:共纳入9项研究,研究对象935例,其中试验组477例,对照组458例。Meta 分析结果显示,治疗组可有效提高乙肝e抗原(HBeAg)转阴率及乙肝DNA(HBV-DNA)转阴率,明显降低肝纤维四项[包括透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原蛋白(IV-C)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)]水平。结论:小柴胡汤加减治疗CHB肝纤维化疗效确切,但目前的研究尚不够完善,仍需要更多设计良好的RCT进一步证明。

[关键词] 小柴胡汤;慢性乙型肝炎;肝纤维化;Meta 分析

[中图分类号] R259.126 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.06.051

在我国,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)感染率高,是最常见的肝脏疾病,造成的疾病负担重^[1-2]。肝纤维化是各种致病因子引起肝脏慢性炎症刺激的损伤后修复反应,其特点是肝内结缔组织异常增生引起,中心环节是肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的活化与增殖^[3]。因此,早期干预HSC进展成为防治肝纤维化的核心措施之一。诸多的基础和临床研究证实,肝纤维化是可以逆转的^[4],而单纯西医治疗不能取得十分满意的疗效^[5]。本病属于中医学中“胁痛”“积聚”等范畴,小柴胡汤加减或联合其他药物治疗本病的临床研究报道较多,现搜集相关文献进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 小柴胡汤加减治疗CHB肝纤维化的临床随机对照试验(RCT),语种限定为中文,分配隐藏及盲法不限。

1.1.2 研究对象 患者年龄、性别均不限,明确诊断CHB。

1.1.3 干预措施 治疗组采用小柴胡汤加减联合对照组药物治疗,对照组采用阿德福韦酯片、重组人干扰素 $\alpha-2b$ 、水飞蓟素、拉米夫定、五灵肝复胶囊等药物中的1种药物治疗。

1.1.4 结局指标 主要指标为乙肝e抗原(HBeAg)转阴率及乙肝DNA(HBV-DNA)转阴率,肝纤维化四项[包括透明

质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原蛋白(IV-C)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)]。

1.2 排除标准 1)CHB合并内分泌、泌尿、血液系统等疾病;2)非临床观察类文献;3)重复收录的文献;4)不能获得全文的文献。

1.3 检索策略 计算机检索以下数据库:中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据(WANFANG DATA)。中文检索词:小柴胡汤、小柴胡汤加减、加味小柴胡汤、慢性乙肝、乙型肝炎、乙型肝炎肝纤维化、乙型肝炎肝纤维化、临床观察。英文检索词:Xiaochaihu Decoction、Xiaochaihu Decoction addition and subtraction、Flavored Xiaochaihu Decoction、Chronic hepatitis B、hepatitis B、Hepatic fibrosis of hepatitis B、HBV、Clinical observation。检索时限为自建库开始至2019年9月30日。

1.4 资料提取与质量评价 通过阅读标题、摘要、关键词筛选符合要求的相关文献,排除查不到全文的文献,对可能符合要求的文献进一步阅读全文内容,以确定是否纳入。全文阅读后提取以下信息并建立数据库,提取条目包括作者姓名、发表年份、分组方法、各组受试者例数、各组用药、治疗疗程、结局指标。文献质量根据Cochrane评价手册 Handbook 5.1.0 中的“偏倚风险评估”工具对符合纳

第一作者:代焱,女,2017级硕士研究生,研究方向:消化系统疾病的防治

通讯作者:曾松林,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:消化系统疾病的防治, E-mail:43854909@qq.com

入标准和排除标准后的文献进行质量评价,其中包括随机方法、分组隐藏、参与者和研究人员的盲法、结局评价者的盲法、不完整的结果数据(是否记录脱落患者)、选择性结果报告、其他偏倚来源(有无随访情况)。以上 7 项均分为高风险(未详述)、低风险(详细提及)及不确定(未提及或无充足信息判定)3 种风险评估结果。

1.5 统计学方法 运用 Review Manger 5.3 版 Meta 分析软件进行数据分析,计数资料采用相对危险度(OR)表示,计量资料采用均值(MD)表示,各效应量均采用 95% 置信区间(CI)。纳入研究异质性检验采用 χ^2 检验进行分析(检验水准 $\alpha=0.1$),同时结合 Q 值检验、 I^2 检验判断异质性的 大小,当纳入研究异质性检验结果 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$,认为统计学存在异质性,排除临床与方法学异型性较大的情形下,采用随机效应模型。若纳入文献的结局指标为 9 篇,采用倒漏斗图分析潜在的发表偏移。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入文献的一般情况 通过检索数据库,初次检索出 245 篇文献,通过阅读标题、摘要、全文以及排除无全文文献后,最终纳入 9 篇^[6-14]文献,共 935 例研究对象,其中试验组

477 例,对照组 458 例。纳入文献的筛选流程以及基本特征分别见图 1、表 1。

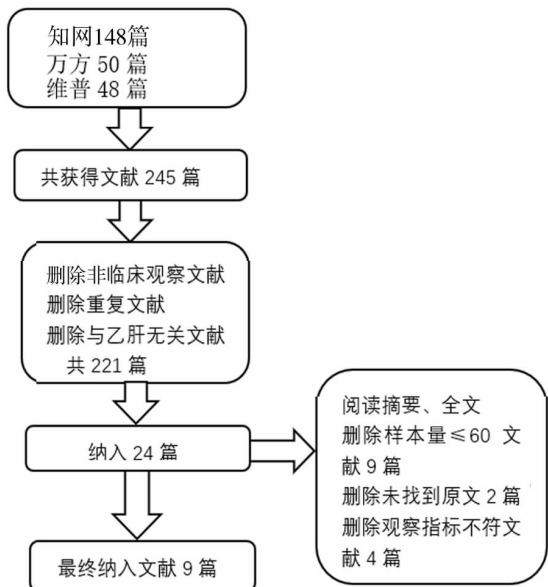


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	例数 (T/C)	干预措施		疗程	结局指标
		T	C		
陈小桃 2016 ^[6]	41/40	小柴胡汤 + 阿德福韦酯片	阿德福韦酯片	T:12 周 C:6 个月	①②③④⑤⑥
盛 雄 2018 ^[7]	40/40	小柴胡汤 + 重组人干扰素 $\alpha-2b$	重组人干扰素 $\alpha-2b$	24 周	①②③④⑤⑥
邱 冰 2010 ^[8]	50/40	小柴胡汤 + 水飞蓟素	水飞蓟素	6 个月	④⑤⑥
王美华 2014 ^[9]	90/90	小柴胡汤 + 阿德福韦酯片	阿德福韦酯片	48 周	①②③④⑤⑥
李贞芳 2019 ^[10]	82/80	小柴胡汤 + 阿德福韦酯	阿德福韦酯	12 周	①②③④⑤⑥
曾 彬 2015 ^[11]	60/60	小柴胡汤 + 常规治疗	常规治疗	未提及	①④⑥
吴坤显 2018 ^[12]	40/40	加味小柴胡汤 + 拉米夫定	拉米夫定	6 个月	①②③④⑤
周晓辉 2015 ^[13]	40/40	小柴胡汤 + 五灵肝复胶囊	五灵肝复胶囊	6 个月	①②③④⑤⑥
胡 云 2011 ^[14]	34/28	小柴胡汤 + 阿德福韦酯片	阿德福韦酯片	48 周	①②③④⑤⑥

注:T—试验组;C—对照组;①—HBeAg;②—HBV-DNA;③—HA;④—LN;⑤—IV-C;⑥—PC-Ⅲ。

2.2 纳入文献的质量评价 纳入的 9 个研究中全部提及随机分组,其中 2 项^[7,10]研究采用随机数字表法(低风险),其余研究未提及或详述随机方法的产生(不确定或高风险)。所有研究均未提及参与者和研究人员的盲法(不确定)、结局评价者的盲法(不确定)。有 7 项^[6-7,9-11,13-14]研究报告了完整的结果数据(低风险),2 项^[8,12]研究结果数据报告不完整(高风险)。所有研究均未报告随访情况(不确定)。(见图 2)

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HBeAg 转阴率 共纳入 6 项^[6-7,9-10,12-13]研究,其中 6 项指标的异质性检验结果($\text{Chi}^2=5.89, P=0.32, I^2=15\%$),采取随机效应模型[OR=2.44, 95% CI(1.53, 3.88)]。结果显示,小柴胡汤加减治疗 CHB 纤维化患者可以提高 HBeAg 转阴率,且差异具有统计学意义($Z=3.75,$

$P=0.0002$)。(见图 3)

2.3.2 HBV-DNA 转阴率 共纳入 7 项^[6-7,9-10,12-14]研究,其中 7 项指标的异质性检验结果($\text{Chi}^2=2.08, P=0.91, I^2=0\%$),采取随机效应模型[R=3.40, 95% CI(2.40, 4.81)]。结果显示,小柴胡汤加减治疗 CHB 肝纤维化患者可以提高 HBV-DNA 转阴率,且差异具有统计学意义($Z=6.91, P<0.00001$)。(见图 4)

2.3.3 肝纤维化指标

2.3.3.1 HA 共纳入 9 项^[6-14]研究,其中 9 项指标的异质性检验结果($\text{Chi}^2=351.68, P<0.00001, I^2=98\%$),采取随机效应模型[MD=-84.09, 95% CI(-122.45, -45.72)]。结果显示,小柴胡汤加减治疗 CHB 肝纤维化患者可以降低 HA,且差异具有统计学意义($Z=4.30, P<0.0001$)。(见图 5)

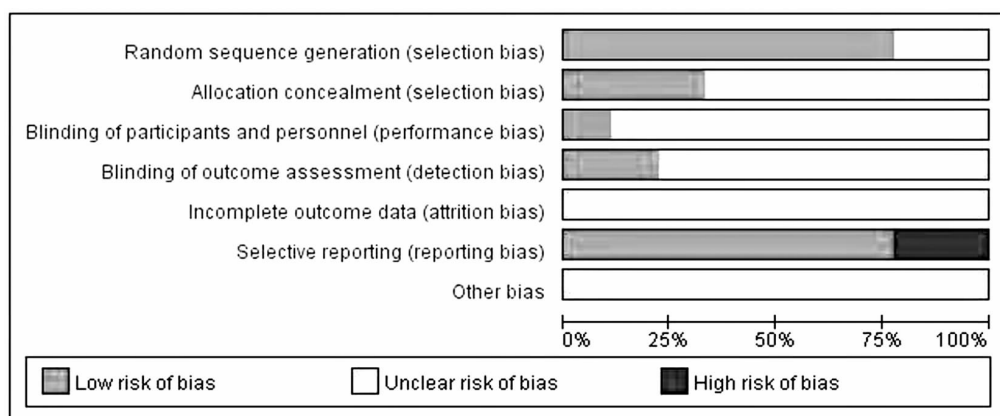


图2 偏倚风险比例

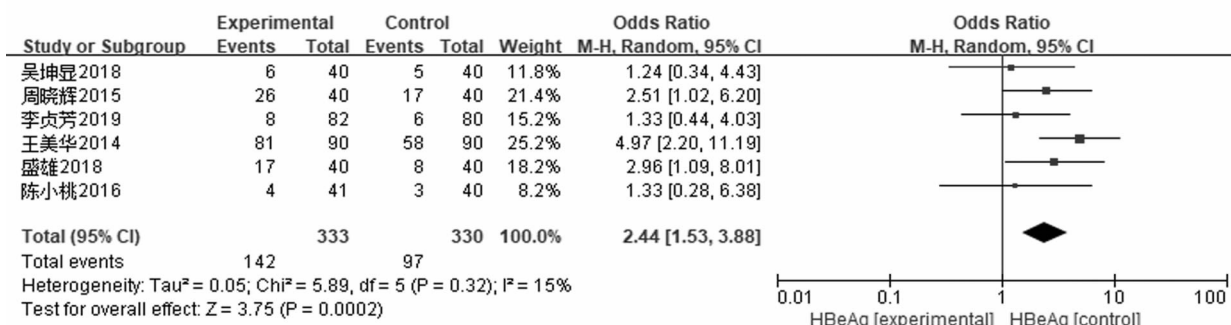


图3 HBeAg 转阴率森林图

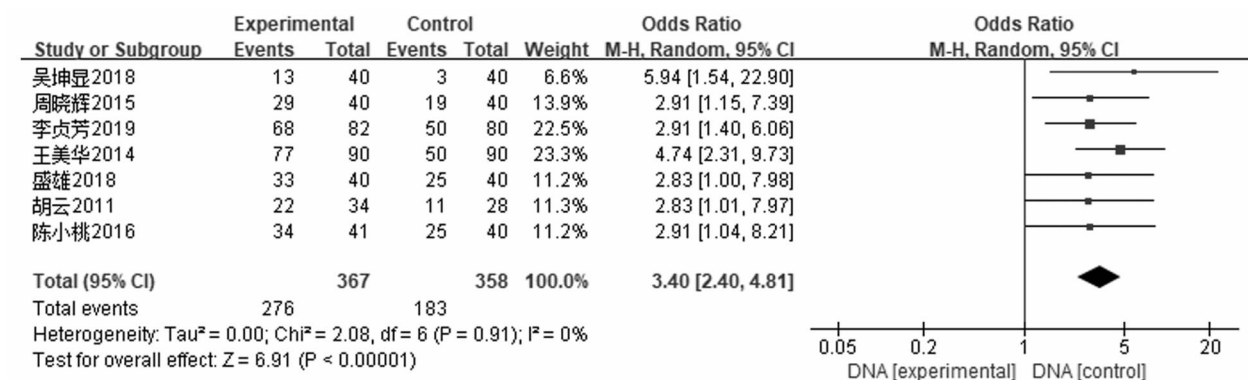


图4 HBV-DNA 转阴率森林图

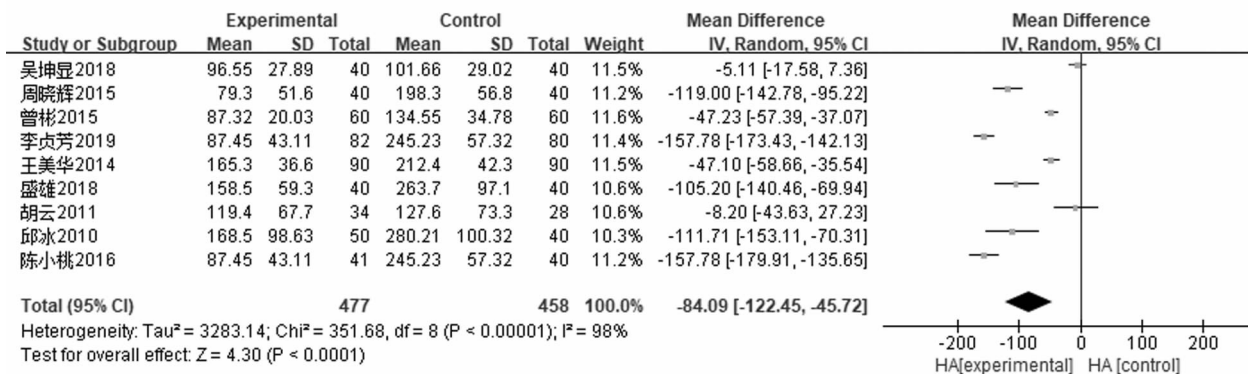


图5 HA 森林图

2.3.3.2 LN 共纳入 9 项^[6-14]研究,其中 9 项指标的异质性检验结果 ($\text{Chi}^2 = 91.43, P < 0.00001, I^2 = 91\%$), 采取随机效应模型 [MD = -47.61, 95% CI (-62.95, -32.28)]。

结果显示,小柴胡汤加减治疗 CHB 肝纤维化患者可以降低 LN,且差异具有统计学意义 ($Z = 6.08, P < 0.00001$)。(见图 6)

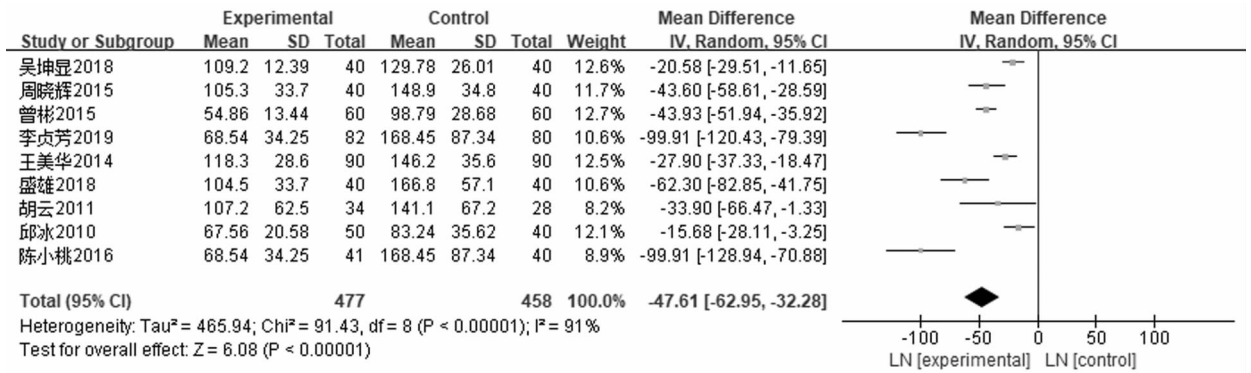


图 6 LN 森林图

2.3.3.3 IV - C 共纳入 7 项^[6-8,10,12-14]研究,因有 1 项^[10]研究加入后使差异无统计学意义 ($P = 0.06$),故将其排除。其中 6 项指标的异质性检验结果 ($\text{Chi}^2 = 73.00, P < 0.00001, I^2 = 93\%$), 采取随机效应模型 [MD = -41.18,

95% CI (-66.82, -15.54)]。结果显示,小柴胡汤加减治疗 CHB 肝纤维化患者可以降低 IV - C,且差异具有统计学意义 ($Z = 3.15, P = 0.002$)。(见图 7)

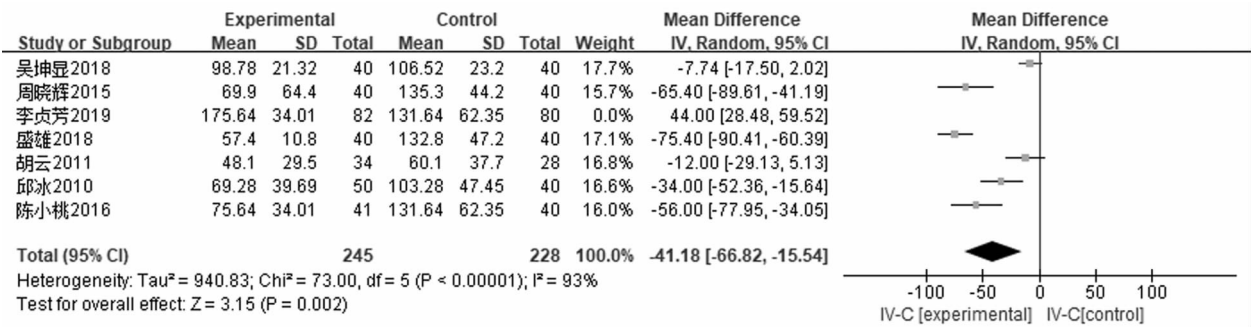


图 7 IV - C 森林图

2.3.3.4 PC - III 共纳入 8 项^[6-11,13-14]研究,其中 8 项指标的异质性检验结果 ($\text{Chi}^2 = 656.37, P < 0.00001, I^2 = 99\%$), 采取随机效应模型 [MD = -45.38, 95% CI

(-61.82, -28.95)]。结果显示,小柴胡汤加减治疗 CHB 肝纤维化患者可以降低 PC - III,且差异具有统计学意义 ($Z = 5.41, P < 0.00001$)。(见图 8)

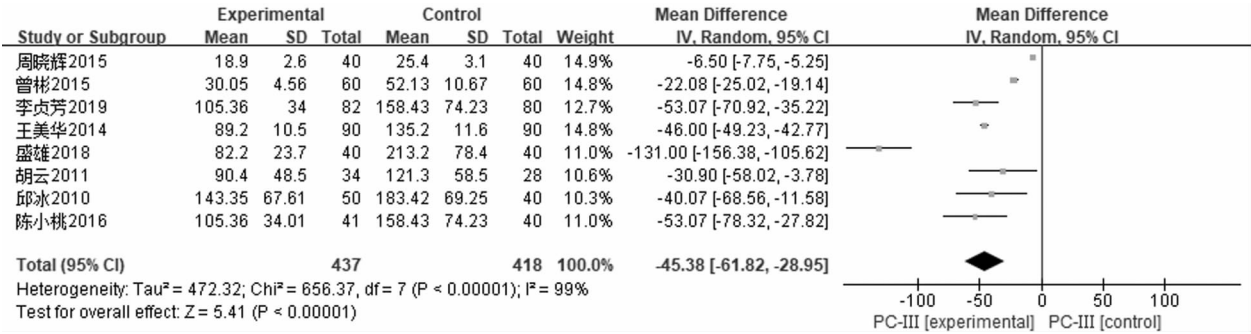


图 8 PC - III 森林图

2.3.4 发表偏倚分析 纳入的 9 项^[6-14]研究中,纳入文献的结局指标为 9 篇的研究共 2 个,通过漏斗图进行发表偏倚分析,其中 HA、LN 的分布均集中在上层,分布较不均,异质性较大,考虑研究样本数量偏少,检验效能不足,难以评价漏斗图的对称性。(见图 9、10)。

3 讨 论

据报道,2006 年我国有 HBV 感染者约 9300 万人,其中 CHB 患者 2000 ~ 3000 万例。根据 WHO 分类标准,中国现在已经成为 HBV 中度流行区的国家^[15]。肝纤维化是 HBV 病情进展的中间阶段,是病情发展中由于肝内纤维生成与

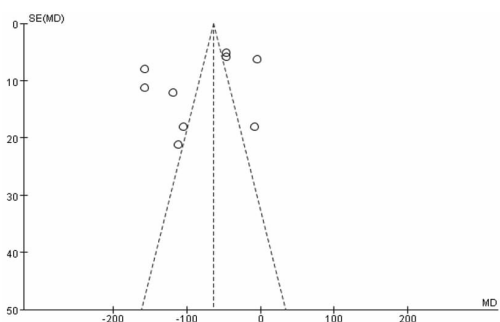


图9 HA 漏斗图

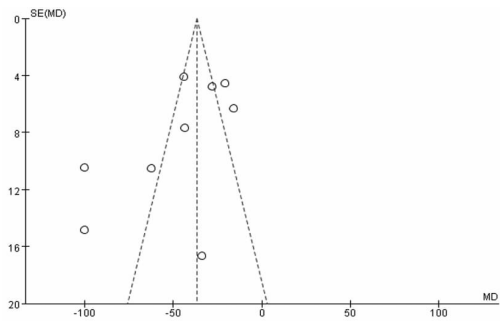


图10 LN 漏斗图

降解不平衡,导致过多的胶原在肝内沉积,常伴有炎症,严重者可发展为肝硬化^[16]。随着研究的不断深入,结果表明肝纤维化在病变过程中是可能完全逆转的,从而阻断其向肝硬化或肝癌病变进展^[17]。

目前西医治疗普遍应用的药物为护肝药物和抗病毒药物,治疗效果有限,随着近些年中医药治疗效果确切、不良反应少的优势逐渐被发现,众多中药应用到抗肝纤维化治疗中^[18]。中医学认为 CHB 外因主要为毒和湿热,内因主要是正气不足,其主要治法为清热解毒、疏肝解郁。小柴胡汤是《伤寒论》中经典方剂,张仲景确立“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”之法,创下小柴胡汤疏肝理脾之方和解少阳、补气健脾,阻止 CHB 向肝硬化发展。帅峰^[19]研究表明小柴胡汤加减能明显改善大鼠肝纤维化程度,可能是通过下调 TIMP-1 mRNA 的表达达到目的。李晋等^[20]研究证实 CCl₄引起的大鼠肝纤维化可以用小柴胡汤治疗,并下调肝组织 CYP2E1 的表达。

本研究共纳入 9 项 RCTs, Meta 分析结果显示:小柴胡汤加减联合抗病毒药物治疗在提高 HBeAg 转阴率、HBV-DNA 转阴率及抗肝纤维化指标方面均优于单用抗病毒药物,证明小柴胡汤加减抗肝纤维化疗效较好。虽然试验组与对照组疗效差异具有统计学意义,但样本量较少,使治疗结果存在局限性,在一定程度上影响了小柴胡汤加减治疗肝纤维化的真实性。此次分析中,9 项研究全部提及随机分组,其中 2 项采用随机数字表法,其余研究未提及或详细描述随机方法的产生,所有研究均未提及研究人员和参与者的盲法、结局评价者的盲法以及报告随访情况,有 2 项研究结果数据报告不完整。因此不能防止选择偏倚。

参考文献

- [1] CHEN EQ, HUANG FH, HE LL, et al. Histological changes in Chinese chronic hepatitis B patients with ALT lower than two times upper limits of normal[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55: 432-437.
- [2] 崔富强, 庄辉. 中国乙型肝炎的流行及控制进展[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(4): 257-264.
- [3] 左雁, 陈文玲, 胡严匀, 等. 细胞自噬、肝星状细胞活化与肝纤维化的关系[J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(6): 68-70.
- [4] LI X, SHEN J, ZHONG Z, et al. Paeoniflorin: a monomer from traditional Chinese medical herb ameliorates Schistosoma japonicum egg-induced hepatic fibrosis in mice. [J]. J Parasitol, 2009, 95(6): 1520-1524.
- [5] 梁小立. 大黄蛰虫丸治疗病毒性肝炎肝硬化临床观察[J]. 中外医疗, 2009, 28(11): 129-130.
- [6] 陈小桃. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 中国医药科学, 2016, 6(6): 25-27.
- [7] 盛雄, 邹卓琳. 小柴胡汤联合干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效及对细胞免疫状态的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 2016-2018.
- [8] 邱冰, 张沛怡, 汤晓燕, 等. 小柴胡汤联合水飞蓟素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析[J]. 中国基层医药, 2010, 17(1): 38-39.
- [9] 王美华, 郑定容, 程庆. 加味小柴胡汤联合阿德福韦酯片治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 社区医学杂志, 2014, 12(7): 30-31.
- [10] 李贞芳. 中西医结合治疗 162 例慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(5): 159-160.
- [11] 曾彬, 胡阳黔, 姜红梅, 等. 小柴胡汤加减治疗慢性乙型肝炎肝硬化 60 例[J]. 河南中医, 2015, 35(6): 1284-1286.
- [12] 吴坤显. 加味小柴胡汤联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 80 例[J]. 贵阳中医学院学报, 2018, 40(5): 66-69.
- [13] 周晓辉. 小柴胡汤联合五灵肝复胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及安全性[J]. 河北医学, 2015, 21(4): 659-662.
- [14] 胡云. 阿德福韦酯联合小柴胡汤加减治疗慢性乙型肝炎 34 例临床观察[J]. 海南医学, 2011, 22(6): 36-37.
- [15] 崔富强, 庄辉. 中国乙型肝炎的流行及控制进展[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(4): 257-264.
- [16] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327-328.
- [17] SALAZAR-MONTES AM, HERNANDEZ-ORTEGA LD, LUCANO LANDEROS MS, et al. New gene therapy strategies for hepatic fibrosis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(13): 3813-3825.
- [18] 宁委涛. 中医药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果分析[J]. 北方药学, 2019, 16(6): 4-5.
- [19] 帅峰. 中药小柴胡汤对肝纤维化大鼠 MMPs 与 TIMPs mRNA 的影响[J]. 安徽医药, 2009, 13(2): 139-141.
- [20] 李晋, 徐尚福, 张晓洁, 等. 小柴胡汤对肝纤维化大鼠肝脏 CYP2E1 表达的影响[J]. 遵义医学院学报, 2014, 37(4): 393-396.