

·临床·

肝爽颗粒治疗肝损伤有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析

成冯镜茗¹, 吕健², 谢雁鸣^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 对肝爽颗粒治疗肝损伤的有效性和安全性进行系统评价,为肝损伤患者提供新的选择。系统检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普(VIP)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science,筛选出肝爽颗粒治疗肝损伤的随机对照试验(RCT),并根据Cochrane Handbook 5.1评价标准和工具、RevMan 5.4软件对最终纳入的研究进行Meta分析。最终纳入38项RCTs,总样本量3 005例,试验组1 536例,对照组1 469例。Meta分析结果显示,肝爽颗粒+西医常规可有效降低肝损伤患者的谷丙转氨酶(ALT)(MD=-24.12,95%CI[-32.17,-16.07], $P<0.000\ 01$)、谷草转氨酶(AST)(MD=-23.24,95%CI[-29.70,-16.78], $P<0.000\ 01$)、总胆红素(TBiL)(MD=-12.42,95%CI[-14.62,-10.22], $P<0.000\ 01$)、谷氨酰转肽酶(GGT)(MD=-21.32,95%CI[-33.61,-9.03], $P=0.000\ 7$)的水平,提高白蛋白(ALB)的水平(MD=4.94,95%CI[4.44,5.45], $P<0.000\ 01$),无显著的不良反应。基于现有数据和方法,肝爽颗粒+西医常规可有效改善肝损伤患者的ALT、AST、TBiL、GGT、ALB等水平,但仍需开展高质量的RCT对该研究结果进行验证。

[关键词] 肝爽颗粒;肝损伤;随机对照试验;系统评价;Meta分析

Systematic review and Meta-analysis of efficacy and safety of Ganshuang Granules in treatment of liver injury

CHENG Feng-jing-ming¹, LYU Jian², XIE Yan-ming^{1*}

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] This study systematically evaluated the efficacy and safety of Ganshuang Granules in the treatment of liver injury, so as to provide a new choice for patients with liver injury. CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, Cochrane Library, PubMed, Embase, and Web of Science were systematically searched for the randomized controlled trial (RCT) of Ganshuang Granules in the treatment of liver injury. RevMan 5.4 was employed to perform the Meta-analysis of the included RCT according to the Cochrane Handbook 5.1. A total of 3 005 patients were included in 38 RCTs, including 1 536 patients in the observation group and 1 469 in the control group. The results of Meta-analysis showed that Ganshuang Granules combined with conventional therapy was superior to the therapy in the control group in reducing alanine aminotransferase (ALT) (MD=-24.12, 95%CI[-32.17, -16.07], $P<0.000\ 01$), aspartate aminotransferase (AST) (MD=-23.24, 95%CI[-29.70, -16.78], $P<0.000\ 01$), total bilirubin (TBiL) (MD=-12.42, 95%CI[-14.62, -10.22], $P<0.000\ 01$), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) (MD=-21.32, 95%CI[-33.61, -9.03], $P=0.000\ 7$). Compared with the control group, the observation group had witnessed a significant increase in albumin (ALB) (MD=4.94, 95%CI[4.44, 5.45], $P<0.000\ 01$). No significant adverse reactions were observed. According to the available data, Ganshuang Granules combined with conventional therapy can effectively recover the levels of ALT, AST, TBiL, GGT, and ALB in patients with liver injury. Nevertheless, high-quality RCT is still needed to further verify the findings of this study.

[Key words] Ganshuang Granules; liver injury; randomized controlled trial; systematic review; Meta-analysis

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220721.501

[收稿日期] 2022-03-18

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1707400)

[通信作者] * 谢雁鸣, 首席研究员, 博士生导师, 研究方向为中药临床评价, E-mail: ktzu2018@163.com

[作者简介] 成冯镜茗, 硕士研究生, E-mail: cfjming@sina.com

常见的肝损伤包括急性肝损伤、慢性肝损伤、肝硬化。在较短时间内迅速发生的肝细胞损伤统称为急性肝损伤(acute hepatic injury),主要包括各种急性病毒性肝炎、急性缺血性肝病及急性毒性肝损伤等。急性肝损伤的主要实验室检测变化特征是谷丙转氨酶(alanine transaminase,ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase,AST)的显著升高,常伴有血清胆红素的升高。在较长的时间内(>6个月)肝细胞发生持续性损伤被称为慢性肝损伤(chronic hepatic injury),主要包括慢性病毒性肝炎、原发性胆汁性肝硬化等。病理改变为新兴肝坏死及炎症,常伴有肝纤维化,可发展为肝硬化,并有肝细胞癌的危险性。慢性肝损伤时血清转氨酶活性轻度升高。慢性肝损伤可反复长期引起肝损伤,使细胞外基质过量沉积及异常分布,从而导致肝纤维化的发生,引起进行性肝功能不全、门静脉高压,最终导致肝硬化的发生,肝硬化的病理基础是肝纤维化。在慢性肝炎发展为肝硬化的过程中,可发生许多实验诊断指标的变化,包括ALT、AST、血小板减少等^[1]。

肝损伤迁延日久会发展成肝硬化、肝癌等重症疾病,加重社会经济负担,因此需要早期预防、发现和治疗。肝爽颗粒由党参、柴胡、白芍、当归、丹参、鳖甲等13味纯中药组成,具有疏肝健脾、清热散瘀、保肝护肝、软坚散结之功效。前期的基础研究显示,在体内细胞实验和体外动物实验中,肝爽颗粒可增强干预组细胞自噬表达,显著减轻肝组织损伤,具有保肝抗炎的作用^[2]。同时有研究显示,肝爽颗粒可明显抑制mTOR通路、逆转肝星状细胞的活化,且可降低胶原纤维、糖原、竹红菌甲素、金丝桃萜酮含量,具有良好的抗肝纤维化作用^[3-4],说明肝爽颗粒可能是通过改善胶原蛋白、蛋白质多糖等多方面的作用进而发挥保护肝功能及治疗肝损伤。且多项随机对照试验表明肝爽颗粒对肝损伤有良好的治疗效果^[5-7]。

经系统检索,有2篇肝爽颗粒的系统评价,分别为肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化^[8]和肝爽颗粒联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化^[9],暂未检索到有关治疗肝损伤的系统评价。因此本研究将解决的临床问题定位在肝损伤,严格地筛选出符合质量标准的文献,系统精准评价肝爽颗粒治疗肝损伤的有效性和安全性,以期临床运用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 筛选标准

研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),且不受语种及发表限制。研究对象凡符合《诊断学》第9版^[9]诊断标准的肝功能指标损伤患者,年龄、性别、种族不限。实验室检查肝功能相关指标包括ALT、AST、总胆红素(TBiL)、白蛋白(ALB)、谷氨酰转肽酶(GGT)等,导致上述指标升高常见疾病包括病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化、脂肪肝等。试验组干预措施为肝爽颗粒,或在对照组的基础上加肝爽颗粒;对照组干预措施为西医常规(保肝、利尿等对症治疗措施),且不含肝爽颗粒,用药剂量和疗程不限。结局指标包括治疗后患者的ALT、AST、TBiL、ALB、GGT水平,以及不良反应发生率。排除研究数据有严重错误、无法获取全文的文献,用药途径为非口服途径的文献,重复发表或数据重复的文献。

1.2 检索策略

以检索期刊文献为主,学位论文、会议论文也可纳入,并向企业索要相关未发表研究结果。计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science。检索时间均为建库至2021年4月。为保证检索文献的全面性,中文检索词为“肝爽”,英文检索词为“Ganshuang”,在中、英文数据库中的主题与关键词进行检索。

中文数据库以CNKI为例,具体检索策略如下:SU=肝爽 OR TAK=肝爽。英文数据库以PubMed为例:Ganshuang[Title/Abstract]。

1.3 评价方法

1.3.1 文献筛选 由2位研究者独立筛选检索得到的文献,使用同一套筛选标准,并相互核对文献筛选的结果,若遇到结果不一致的文献,则进一步通过讨论或交由第3位研究者评定。采用NoteExpress软件进行文献管理,首先对文献进行查重,并将所获得的所有相关的、无重复的文献通过阅读标题与摘要进行初步的筛查,排除明显不符合纳入标准的文献;然后通过阅读全文对文献做进一步的复筛,确定最终纳入的文献。

1.3.2 文献管理与数据提取 将确定纳入的文献按照自行设计的资料提取表进行资料提取,提取内

容包括作者、年份、样本量、年龄、性别、干预措施、用药剂量、疗程、结局指标、不良事件等。如有必要,对有缺失的相关数据与原作者联系。

1.3.3 纳入文献的方法学质量评价 纳入文献的方法学质量评价标准,依据 Cochrane Handbook 5.1 “偏倚风险评估”工具对纳入文献的质量进行评价。最终对文献做出“偏倚风险低”“偏倚风险高”“偏倚风险不确定”3种判断。由2名研究者独立进行评价,意见不一致时结合第3位研究人员的判断解决。文献严格根据 PRISMA 声明^[10]和 AMSTER 标准^[11]进行自评。

1.4 统计分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。若 $I^2 \leq 50\%$,采用固定效应模型(fixed-effect model, FEM);若 $I^2 > 50\%$,采用随机效应模型(random-effect model, REM)。若研究间的异质性较大,可以进行敏感性分析或亚组分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR),连续变量资料采用均数差(mean difference, MD)作为治疗效应。若研究由于各种原因不适合合并做 Meta 分析,则进行描述性分析。若某结局指标所纳入的文献量 ≥ 10 篇,用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

1.5 亚组分析

为降低研究间的异质性,根据干预措施和观察时间的不同对结局指标进行亚组分析,以提高研究结果的准确性。干预措施为肝爽颗粒+水飞蓟宾葡甲胺片 vs 水飞蓟宾葡甲胺片(疗程 ≤ 6 个月)、肝爽颗粒+ α 干扰素 vs α 干扰素(疗程 3 个月)、肝爽颗粒+ α 干扰素 vs α 干扰素(疗程 1 年)、肝爽颗粒+多烯磷脂酰胆碱注射液 vs 多烯磷脂酰胆碱注射液(疗程 4 周)、肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程分别为 3 个月、6 个月、1 年、未注明)、肝爽颗粒+富马酸替诺福韦二吡呋酯片 vs 富马酸替诺福韦二吡呋酯片(疗程 6 个月)、肝爽颗粒+葡醛内酯片 vs 葡醛内酯片(疗程 6 个月)、肝爽颗粒+阿托伐他汀钙片 vs 阿托伐他汀钙片(疗程 3 个月)、肝爽颗粒+还原型谷胱甘肽 vs 还原型谷胱甘肽(疗程 12 周)。

2 结果

2.1 文献筛选

初检文献 323 篇(CNKI 77 篇、Wanfang 97 篇、VIP 70 篇、SinoMed 63 篇、PubMed 4 篇、Co-

chrane Library 2 篇、EMbase 7 篇、Web of Science 3 篇);经 NoteExpress 查重,初筛 124 篇;阅读文献题目及摘要后排除 59 篇;全文评估后排除 27 篇,最终纳入 38 篇符合标准的文献,均为中文,见图 1。

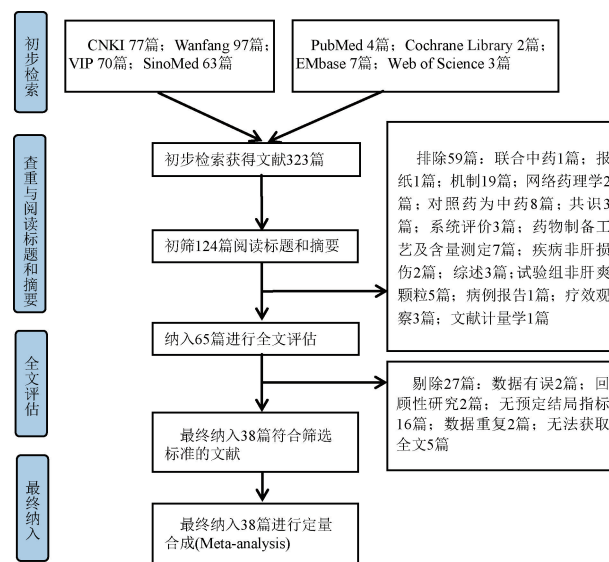


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

2.2 纳入研究基本信息

共纳入 38 项^[5-7,12-46]研究,所有研究均有文字描述试验组与对照组基线具有可比性,其中 1 项研究提供了 2 组的一般情况比较^[12]。总样本量 3 005 例,最大样本量 132 例,最小样本量 39 例,试验组 1 536 例,对照组 1 469 例,文献基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

38 项研究均未报告研究方案、样本量估算、盲法实施、随机分配方案的隐藏。17 项^[5-7,13-26]研究报告了随机的具体实施方案;3 项^[5,13,15]采用抽签法,11 项^[6-7,14,16-20,23-25]采用随机编码表,2 项^[21-22]采用治疗方案随机,1 项^[26]根据入院时间随机。9 项^[6-7,13,15,22,25,27-29]研究报告通过伦理审查。23 项^[5-7,13,15-18,20,22,24-25,27-37]研究报告患者均签署知情同意书。1 项^[30]研究未报告脱落情况。3 项^[20,24,38]研究未完全报告预先指定的指标,存在选择性报告结果的情况。纳入研究的偏倚风险评估见表 2、图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

文献来源	样本量		男/女		年龄/岁		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
陈丽英 2019 ^[5]	38	38	43/33		34~66(45.12±2.35)		肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③④
邱少霞 2020 ^[6]	36	36	19/17	20/16	20~58(40.36±5.21)	21~56(40.23±5.36)	肝爽颗粒+多烯磷脂 酰胆碱注射液	多烯磷脂酰胆碱 注射液	4周	①②③⑤
索明果 2018 ^[7]	49	49	29/20	27/22	36~67(50.66±12.31)	34~67(50.46±12.17)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③
董晋瑛 2019 ^[12]	62	62	34/28	35/27	40.2±15.8	41.8±16.8	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③
白莉 2018 ^[13]	30	30	17/13	18/12	34~66(49.89±4.14)	34~65(49.82±4.05)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③⑥
贾秀丽 2019 ^[14]	43	42	21/22	22/20	40~59(49.08±1.83)	39~60(49.33±1.62)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②
刘芳 2021 ^[15]	50	50	24/26	23/27	25~76(45.72±16.17)	25~76(46.13±13.97)	肝爽颗粒+富马酸替 诺福韦二吡吡酯片	富马酸替诺福韦 二吡吡酯片	6个月	①②③④
宋玉智 2019 ^[16]	41	41	27/14	24/17	34~69(45.02±4.91)	36~70(44.87±4.99)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②
唐蒙轩 2018 ^[17]	20	20	11/9	12/8	23~47(41.24±3.56)	25~45(43.79±2.80)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	48周	①②③④
田长印 2019 ^[18]	60	60	36/24	37/23	23~68(45.77±6.79)	23~67(45.61±6.69)	肝爽颗粒+多烯磷脂 酰胆碱注射液	多烯磷脂酰胆碱 注射液	4周	①②③⑤⑥
王亮 2019 ^[19]	38	38	20/18	22/16	22~64(42.0±5.8)	20~65(42.5±6.0)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	3个月	①②③⑥
杨艳峰 2019 ^[20]	29	29	15/14	16/13	50.48±10.64	51.47±9.48	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③⑥
邹刚 2020 ^[21]	25	25	12/13	11/14	24~48(39.98±7.17)	25~49(38.79±8.08)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	48周	①②③④
王海蓉 2020 ^[22]	42	41	26/16	23/18	49~78(61±6)	48~79(62±5)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③
赵敏 2019 ^[23]	37	37	21/16	22/15	22~46(33.97±2.67)	21~47(34.16±2.73)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③
连小娟 2020 ^[24]	40	40	23/17	22/18	36~75(50.2±4.5)	35~75(49.8±4.1)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③
张建华 2020 ^[25]	47	47	24/23	25/22	29~71(50.4±3.1)	30~70(51.2±3.3)	肝爽颗粒+α干扰素	α干扰素	48周	①②③
房荣 2018 ^[26]	66	66	36/30	35/31	35~68(45.0±5.0)	34~69(45.5±5.5)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③④
李月丽 2019 ^[27]	27	27	15/12	16/11	26~45(34.9±12.6)	28~42(34.7±12.5)	肝爽颗粒+α干扰素	α干扰素	3个月	①②③
邵丹丹 2018 ^[28]	28	28	18/10	17/11	35~73(45.2±1.5)	32~75(45.5±1.5)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	12个月	①
文隆 2019 ^[29]	40	40	18/22	21/19	33~65(49.35±5.09)	32~64(48.75±5.26)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	3个月	①②③⑤⑥
康玮玮 2017 ^[30]	33	32	-	-	16~65		肝爽颗粒+水飞蓟宾 葡甲胺片	水飞蓟宾葡甲胺片	6个月	①②③⑤⑥
杜子全 2020 ^[31]	30	30	16/15	17/13	49.5±5.5	50.4±5.9	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③④
韩珍霞 2021 ^[32]	49	49	22/27	21/28	47~72(60.67±5.58)	48~71(61.24±5.36)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③④⑥
刘强 2020 ^[33]	25	25	15/10	10/15	38~64(48.33±5.25)	39~63(47.25±4.36)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	-	①②③⑥
罗新军 2017 ^[34]	42	42	21/21	23/19	32~72(51.31±2.72)	30~70(51.27±2.68)	肝爽颗粒+α干扰素	α干扰素	3个月	①②③⑥
张耀武 2013 ^[35]	30	30	29/31		44.1±13.1		肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	48周	①②③④
周红 2019 ^[36]	33	33	18/15	19/14	34~68(47.25±6.30)	34~69(46.95±6.50)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①②③④
吴怀秀 2019 ^[37]	38	37	20/18	19/18	25~44(34.58±5.93)	23~40(31.57±5.04)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	-	①②③④
卓加玉 2014 ^[38]	30	30	18/12	20/10	35~65(46.90±8.10)	36~68(45.67±7.17)	肝爽颗粒+阿托伐他 汀钙片	阿托伐他汀钙片	3个月	①②⑤
费卫东 2015 ^[39]	27	27	-		44.3±5.4	45.5±4.9	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	①③
冯彦 2021 ^[40]	50	50	27/23	26/24	34~78(52.39±3.85)	36~77(51.85±4.02)	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	12周	①②③④⑥
高峰 2014 ^[41]	60	60	33/27	37/23	23~60(38.4)	20~65(39.1)	肝爽颗粒+水飞蓟宾 葡甲胺片	水飞蓟宾葡甲胺片	3个月	①②③
高世杰 2021 ^[42]	43	43	29/14	27/16	36~75(47.31±7.33)	35~76(48.36±7.56)	肝爽颗粒+水飞蓟宾 葡甲胺片	水飞蓟宾葡甲胺片	2周	①②③
郭梦 2020 ^[43]	20	19	16/4	17/2	20~55(40.73±10.93)	20~55(38.05±9.50)	肝爽颗粒+还原型谷 胱甘肽	还原型谷胱甘肽	12周	①②③⑤
王双 2016 ^[44]	35	35	39/31		21~45(35.2±2.5)		肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	48周	①②③④
张秋红 2011 ^[45]	93	31	64/29	21/10	21~67(45.6±20.8)	22~65(43.8±21.5)	肝爽颗粒+葡醛内酯片	葡醛内酯片	6个月	①③⑥
王晓丽 2014 ^[46]	50	50	28/22	32/18	35~70		肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	1年	①③④

注:T. 试验组;C. 对照组(表3同)。-。未提及;①谷丙转氨酶(ALT);②谷草转氨酶(AST);③总胆红素(TBIL);④白蛋白(ALB);⑤谷氨酰转氨酶(GGT);⑥不良反应发生率。

表 2 纳入文献方法学质量评价

Table 2 Methodological quality evaluation of included articles

文献来源	随机序列产生 (选择偏倚)	不全的结局数据 (失访偏倚)	选择性发表 (发表偏倚)	其他 偏倚	文献来源	随机序列产生 (选择偏倚)	不全的结局数据 (失访偏倚)	选择性发表 (发表偏倚)	其他 偏倚
陈丽英 2019 ^[5]	低	高	低	低	邵丹丹 2018 ^[28]	不确定	低	低	低
邱少霞 2020 ^[6]	低	低	低	低	文隆 2019 ^[29]	不确定	低	低	低
索明果 2018 ^[7]	低	低	低	低	康玮玮 2017 ^[30]	不确定	高	低	低
董晋瑛 2019 ^[12]	不确定	低	低	低	杜子全 2020 ^[31]	不确定	低	低	低
白莉 2018 ^[13]	低	低	低	低	韩珍霞 2021 ^[32]	不确定	低	低	低
贾秀丽 2019 ^[14]	低	低	低	低	刘强 2020 ^[33]	不确定	低	低	低
刘芳 2021 ^[15]	低	低	低	低	罗新军 2017 ^[34]	不确定	低	低	低
宋玉智 2019 ^[16]	低	高	低	低	张耀武 2013 ^[35]	不确定	低	低	低
唐蒙轩 2018 ^[17]	低	低	低	低	周红 2019 ^[36]	不确定	低	低	低
田长印 2019 ^[18]	低	低	低	低	吴怀秀 2019 ^[37]	不确定	低	低	不确定
王亮 2019 ^[19]	低	低	低	低	卓加玉 2014 ^[38]	不确定	高	高	低
杨艳峰 2019 ^[20]	低	高	高	低	费卫东 2015 ^[39]	不确定	低	高	低
邹刚 2020 ^[21]	高	低	低	不确定	冯彦 2021 ^[40]	不确定	低	低	低
王海蓉 2020 ^[22]	高	低	低	低	高峰 2014 ^[41]	不确定	高	低	低
赵敏 2019 ^[23]	低	低	低	低	高世杰 2021 ^[42]	不确定	低	低	低
连小娟 2020 ^[24]	低	低	高	低	郭梦 2020 ^[43]	不确定	低	低	低
张建华 2020 ^[25]	低	低	低	低	王双 2016 ^[44]	不确定	高	高	低
房荣 2018 ^[26]	高	低	低	低	张秋红 2011 ^[45]	不确定	高	高	低
李月丽 2019 ^[27]	不确定	低	低	低	王晓丽 2014 ^[46]	不确定	低	低	低

注：“分配隐藏(选择偏倚)”“参与者及人员盲法(实施偏倚)”“结局评估盲法(测量偏倚)”均为不确定。

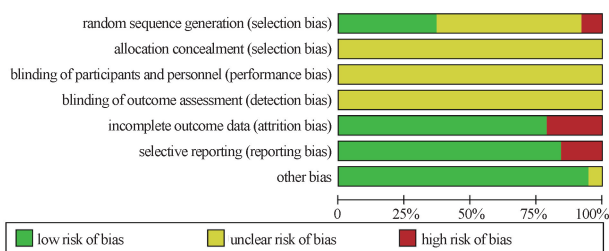


图 2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 2 Percentages of items of included articles that produced risks of bias

2.4 Meta 分析

2.4.1 ALT、AST 水平 ALT 水平纳入 38 项^[5-7,12-46]研究,AST 水平纳入 34 项^[5-7,12-27,29-38,40-44]研究,均为肝爽颗粒+西医常规 vs 西医常规。结果显示,肝爽颗粒+西医常规的疗效优于西医常规 ($MD_{ALT} = -24.12, 95\% CI [-32.17, -16.07], P < 0.000 01; MD_{AST} = -23.24, 95\% CI [-29.70, -16.78], P < 0.000 01$),见图 3、4。但各研究间的异质性均较大 ($P < 0.000 01, I^2 = 99\%$),考虑异质性来源于常规用药类别和疗程不同,为降低异质性,根据各研究干预措施及疗程不同进行亚组分析与敏感性分析。

5948

3 项^[30,41-42]研究干预措施为肝爽颗粒+水飞蓟宾葡甲胺片 vs 水飞蓟宾葡甲胺片(疗程 ≤ 6 个月)。研究间异质性较大 ($P_{ALT} < 0.000 01, I^2 = 93\%; P_{AST} < 0.000 01, I^2 = 98\%$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示 2 组差异无统计学意义 ($MD_{ALT} = -1.97, 95\% CI [-18.18, 14.25], P = 0.81; MD_{AST} = -2.42, 95\% CI [-28.50, 23.67], P = 0.86$),不能确定肝爽颗粒+水飞蓟宾葡甲胺片在降低 ALT、AST 水平比单用水飞蓟宾葡甲胺片更有优势,见图 5、6。进一步分析异质性原因,排除用药疗程较短的 1 项^[42]研究,异质性大幅度降低 ($P_{ALT} = 0.86, I^2 = 0; P_{AST} = 0.69, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示对于慢性肝损伤需要长期用药的患者单用水飞蓟宾葡甲胺片的疗效更好 ($MD_{ALT} = 6.09, 95\% CI [0.75, 11.43], P = 0.03; MD_{AST} = 8.28, 95\% CI [3.09, 13.47], P = 0.002$),见图 7、8。

2 项^[27,34]研究干预措施为肝爽颗粒+ α 干扰素 vs α 干扰素(疗程 3 个月)。各研究间异质性均较小 ($P = 1.00, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+ α 干扰素(疗程 3 个月)在降低肝损伤患者的 ALT、AST 水平方面优于 α 干扰素 ($MD_{ALT} = -25.17, 95\% CI [-27.63, -22.71], P <$

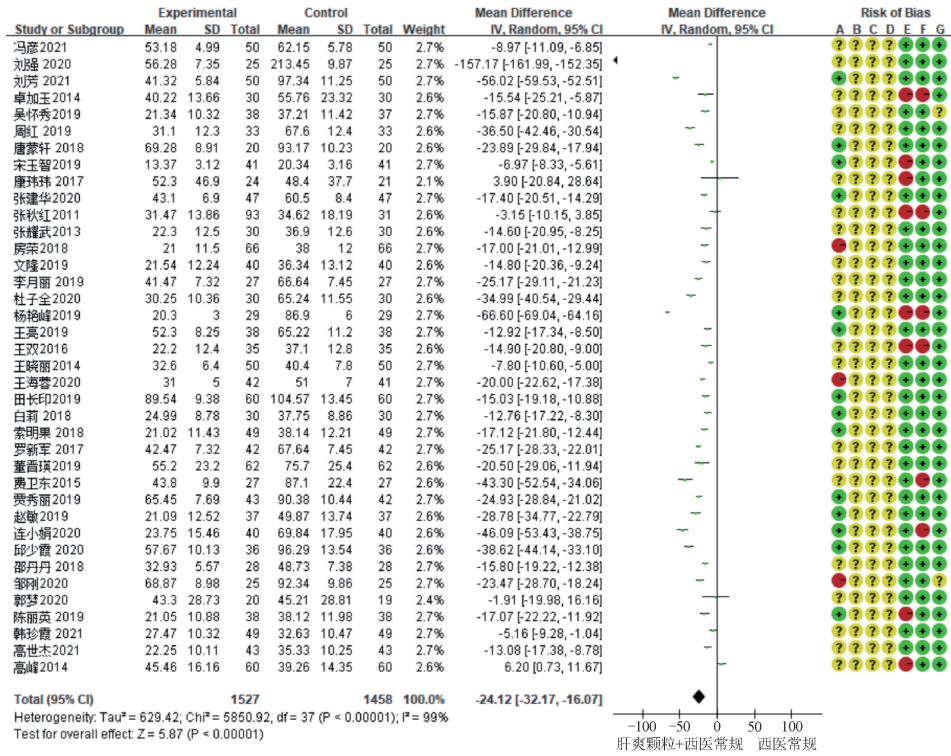


图3 ALT水平的Meta分析
Fig. 3 Meta-analysis of ALT level

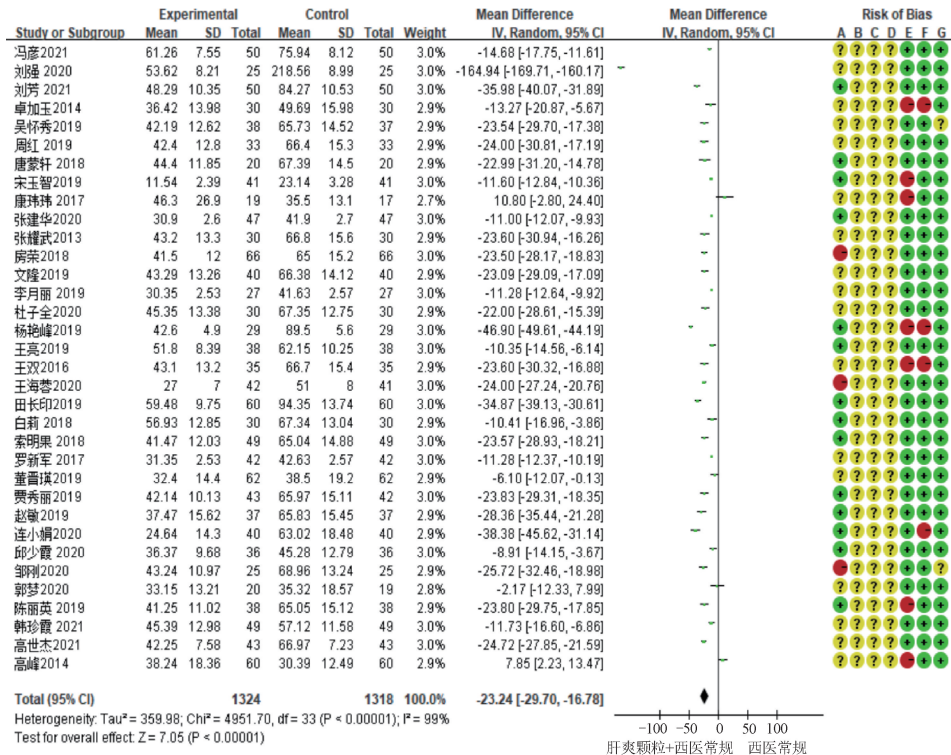


图4 AST水平的Meta分析
Fig. 4 Meta-analysis of AST level

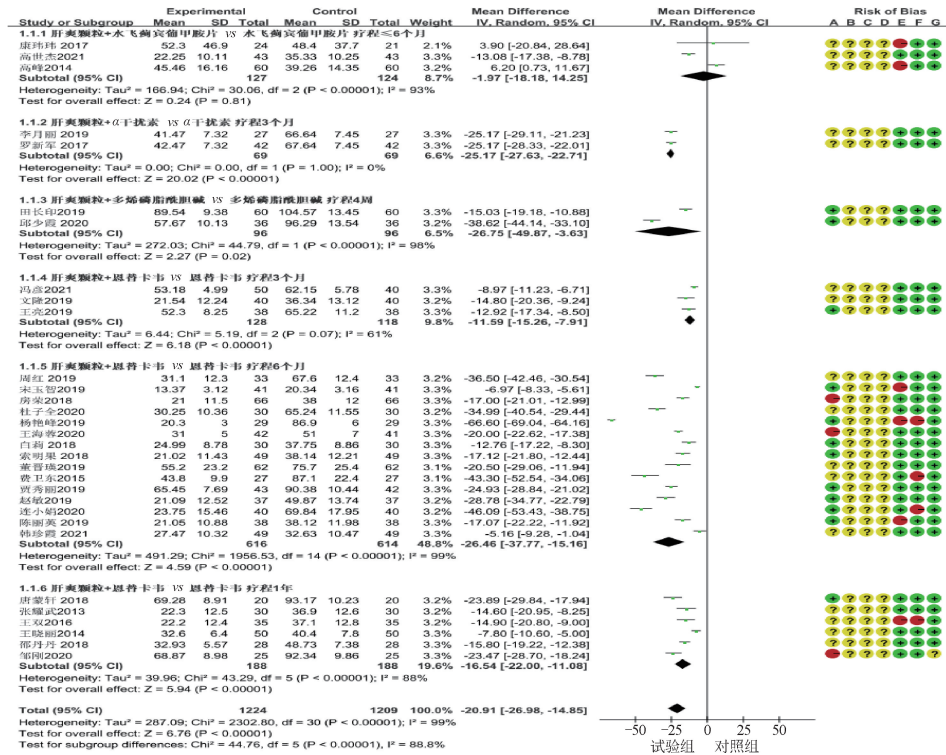


图 5 ALT 水平的亚组分析

Fig. 5 Subgroup analysis of ALT level

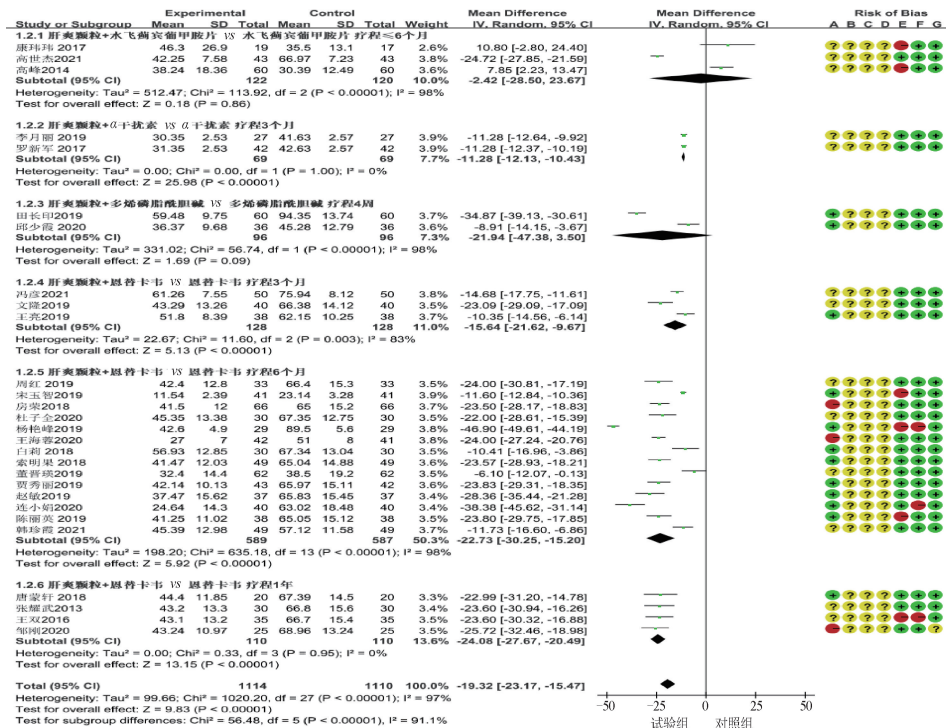


图 6 AST 水平的亚组分析

Fig. 6 Subgroup analysis of AST level

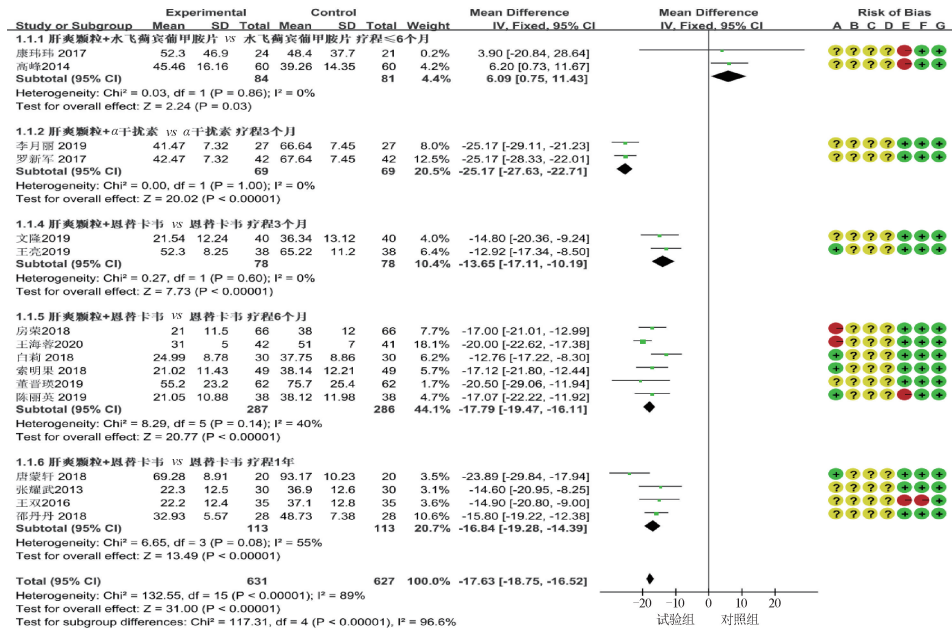


图 7 ALT 水平的敏感性分析
Fig. 7 Sensitivity analysis of ALT level

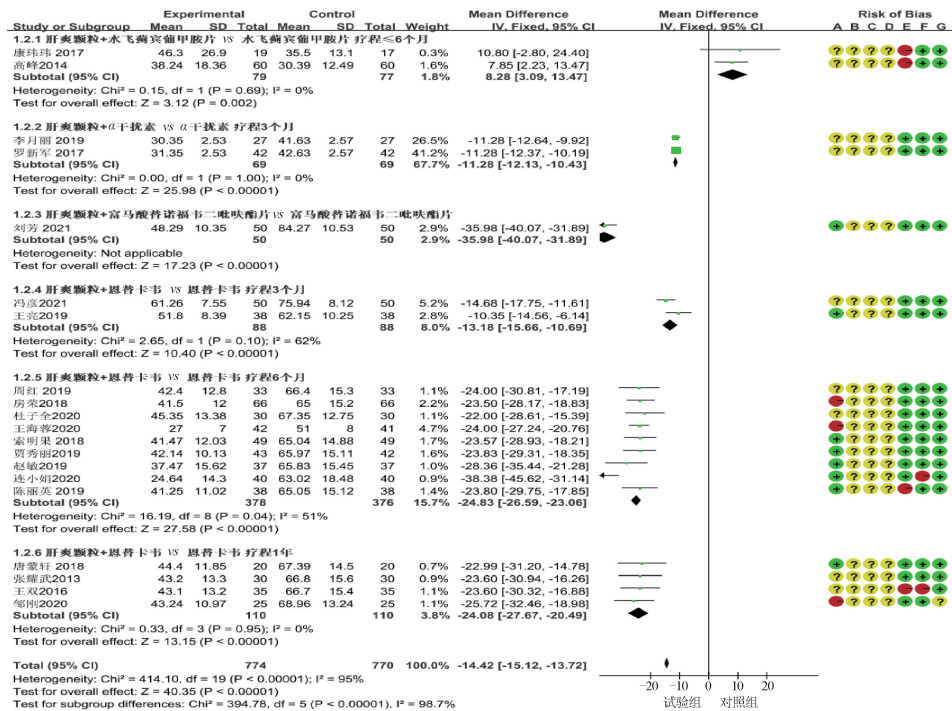


图 8 AST 水平的敏感性分析
Fig. 8 Sensitivity analysis of AST level

0.000 01; MD_{AST} = -11.28, 95% CI [-12.13, -10.43], P < 0.000 01, 见图 5~8。

2 项^[6,18] 研究干预措施为肝爽颗粒+多烯磷脂

酰胆碱注射液 vs 多烯磷脂酰胆碱注射液 (疗程 4 周)。研究间异质性均较大 (P < 0.000 01, I² = 98%), 查看原文献发现其异质性来源可能与多烯磷

脂酰胆碱注射液的剂量不同有关,采用随机效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+多烯磷脂酰胆碱注射液在降低肝损伤患者的 ALT、AST 水平方面优于多烯磷脂酰胆碱注射液(疗程4周)($MD_{ALT} = -26.75, 95\%CI[-49.87, -3.63], P = 0.02; MD_{AST} = -21.94, 95\%CI[-47.38, 3.50], P = 0.09$),见图5、6。

3项^[19,29,40]研究干预措施为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程3个月)。研究间异质性较大($P_{ALT} = 0.07, I^2 = 61\%; P_{AST} = 0.003, I^2 = 83\%$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦(疗程3个月)在降低肝损伤患者的 ALT、AST 水平方面优于恩替卡韦($MD_{ALT} = -11.59, 95\%CI[-15.26, -7.91], P < 0.000 01; MD_{AST} = -15.64, 95\%CI[-21.62, -9.67], P < 0.000 01$),见图5、6。进一步分析异质性原因,排除治疗疾病不同的1项^[40]研究,异质性大幅度降低($P_{ALT} = 0.60, I^2 = 0; P_{AST} = 0.10, I^2 = 62\%$),采用固定效应模型分析结果与原结果相符($MD_{ALT} = -13.65, 95\%CI[-17.11, -10.19], P < 0.000 01; MD_{AST} = -13.18, 95\%CI[-15.66, -10.69], P < 0.000 01$),见图7、8。

15项^[5,7,12-14,16,20,22-24,26,31-32,36,39]研究干预措施为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程6个月)。研究间异质性较大($P_{ALT} < 0.000 01, I^2 = 99\%; P_{AST} < 0.000 01, I^2 = 98\%$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦在降低肝损伤患者的 ALT、AST 水平方面优于恩替卡韦($MD_{ALT} = -26.46, 95\%CI[-37.77, -15.16], P < 0.000 01; MD_{AST} = -22.73, 95\%CI[-30.25, -15.20], P < 0.000 01$),见图5~6。进一步分析异质性原因,排除治疗失代偿期肝硬化6项^[14,23-24,31-32,36],排除常规用药为核苷类药1项^[16],排除样本量低于60例的研究2项^[20,39]。此外,AST 水平在此基础上再排除平均年龄超过60岁的研究1项^[44]和平均年龄小于45岁的研究1项^[12],异质性大幅度降低($P_{ALT} = 0.14, I^2 = 40\%; P_{AST} = 0.04, I^2 = 51\%$),采用固定效应模型分析结果与原结果相符($MD_{ALT} = -17.79, 95\%CI[-19.47, -16.11], P < 0.000 01; MD_{AST} = -24.08, 95\%CI[-27.67, -20.49], P < 0.000 01$),见图7、8。

干预措施为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程1年)中,ALT 水平纳入6项^[17,21,28,35,44,46]研究,研究间异质性较大($P < 0.000 01, I^2 = 88\%$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦(疗

程1年)在降低肝损伤患者的 ALT 水平方面优于恩替卡韦($MD = -16.54, 95\%CI[-22.00, -11.08], P < 0.000 01$),见图5。排除以治疗方法分组的研究1项^[21],排除男-女3:2的研究1项^[46],异质性虽降低但仍 $>50\%$ ($P = 0.08, I^2 = 55\%$),在可接受范围内,采用固定效应模型分析结果与原结果相符($MD = -16.84, 95\%CI[-19.28, -14.39], P < 0.000 01$)。AST 水平纳入4项^[17,21,35,44]研究,研究间异质性较小($P = 0.95, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦(疗程1年)在降低肝损伤患者的 AST 水平方面优于恩替卡韦($MD = -24.08, 95\%CI[-27.67, -20.49], P < 0.000 01$),见图8。

2.4.2 TBiL 水平 纳入33项^[5-7,12-13,15,17-27,29-37,39-46]研究,干预措施均为肝爽颗粒+西医常规 vs 西医常规。结果显示,肝爽颗粒+西医常规的疗效优于西医常规($MD = -12.42, 95\%CI[-14.62, -10.22], P < 0.000 01$),见图9,但各研究间的异质性较大($P < 0.000 01, I^2 = 95\%$),考虑异质性来源于各研究的常规用药和疗程不同,为降低异质性,根据各研究的干预措施及疗程不同进行亚组分析及敏感性分析。

3项^[30,41-42]研究干预措施为肝爽颗粒+水飞蓟宾葡甲胺片 vs 水飞蓟宾葡甲胺片(疗程 ≤ 6 个月)。研究间异质性较大($P = 0.001, I^2 = 85\%$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示2组差异无统计学意义($MD = -6.35, 95\%CI[-12.99, 0.29], P = 0.06$),不能确定肝爽颗粒+水飞蓟宾葡甲胺片在降低 TBiL 水平比单用水飞蓟宾葡甲胺片更有优势,见图10。进一步分析异质性原因,排除用药疗程较短的1项^[42]研究,异质性大幅度降低($P = 0.40, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示对于慢性肝损伤需要长期用药的患者应用肝爽颗粒+水飞蓟宾葡甲胺片的疗效更好($MD = -2.42, 95\%CI[-3.90, -0.94], P = 0.001$),见图11。

2项^[27,34]研究干预措施为肝爽颗粒+ α 干扰素 vs α 干扰素(疗程3个月)。各研究间异质性较小($P = 1.00, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+ α 干扰素(疗程3个月)在降低肝损伤患者的 TBiL 水平方面优于 α 干扰素($MD = -11.51, 95\%CI[-12.43, -10.59], P < 0.000 01$),见图10。

2项^[6,18]研究干预措施为肝爽颗粒+多烯磷脂

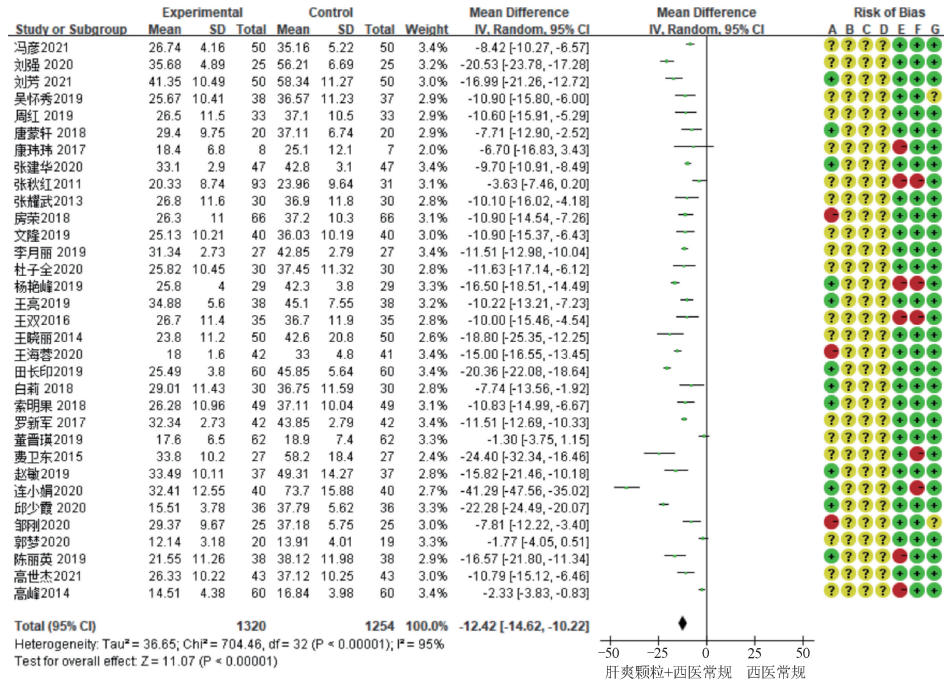


图 9 TBiL 水平的 Meta 分析
Fig. 9 Meta-analysis of TBiL level

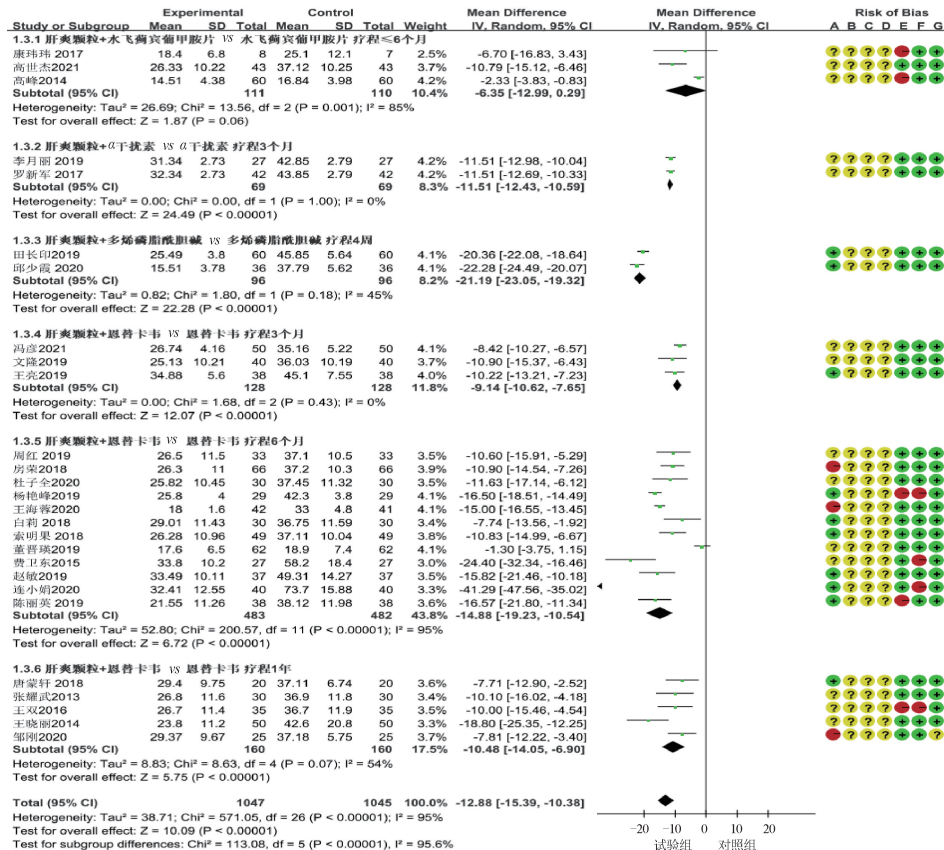


图 10 TBiL 水平的亚组分析
Fig. 10 Subgroup analysis of TBiL level

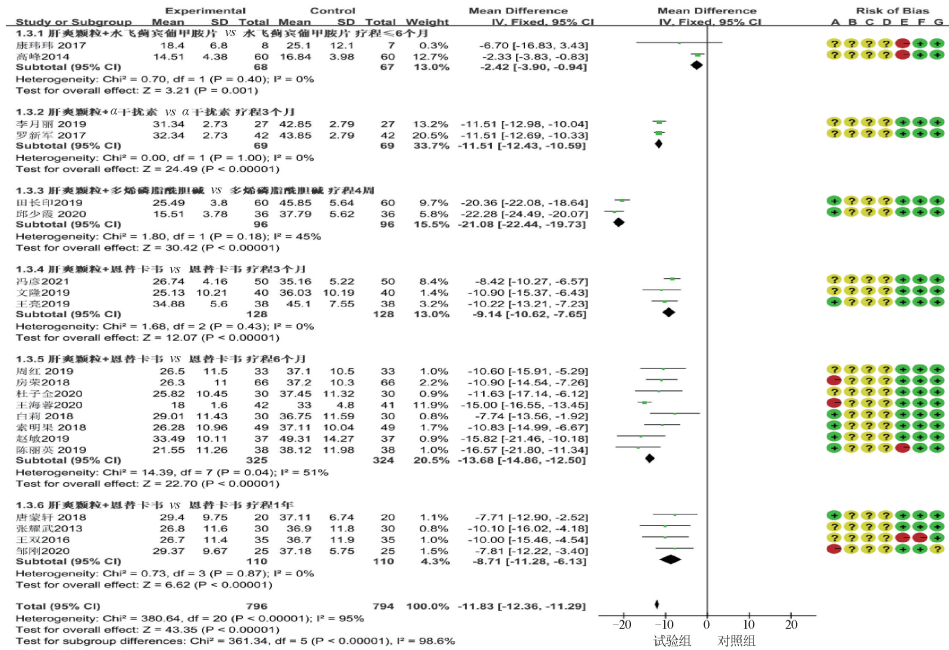


图 11 TBiL 水平的敏感性分析
Fig. 11 Sensitivity analysis of TBiL level

酰胆碱注射液 vs 多烯磷脂酰胆碱注射液(疗程 4 周)。研究间异质性较小($P=0.18, I^2=45%$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+多烯磷脂酰胆碱注射液在降低肝损伤患者的 TBiL 水平方面优于多烯磷脂酰胆碱注射液(疗程 4 周)($MD=-21.08, 95%CI[-22.44, -19.73], P<0.00001$),见图 11。

3 项^[19,29,40] 研究干预措施为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程 3 个月)。各研究间异质性较小($P=0.43, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦在降低肝损伤患者的 TBiL 水平方面优于恩替卡韦(疗程 3 个月)($MD=-9.14, 95%CI[-10.62, -7.65], P<0.00001$),见图 10。

12 项^[5,7,12-13,20,22-24,26,31,36,39] 研究干预措施为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程 6 个月)。各研究间异质性较大($P<0.00001, I^2=95%$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦在降低肝损伤患者的 TBiL 水平方面优于恩替卡韦(疗程 6 个月)($MD=-14.88, 95%CI[-19.23, -10.54], P<0.00001$),见图 10。进一步分析异质性原因,排除乙肝病程小于 1 年及未提及的 1 项^[24],排除样本量低于 60 例的 2 项^[20,39],排除平均年龄小于 45 岁的 1 项^[13],异质性大幅降低且在可

接受范围内($P=0.04, I^2=51%$),采用固定效应模型分析结果与原结果相符($MD=-13.68, 95%CI[-14.86, -12.50], P<0.00001$),见图 11。

5 项^[17,21,335,44,46] 研究干预措施为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程 1 年)。各研究间的异质性较大($P=0.07, I^2=54%$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦(疗程 1 年)在降低肝损伤患者的 TBiL 水平方面优于恩替卡韦($MD=-10.48, 95%CI[-14.05, -6.90], P<0.00001$),见图 10。进一步分析异质性原因,排除非失代偿期的研究 1 项^[46],异质性大幅度降低($P=0.87, I^2=0$),采用固定效应模型分析结果与原结果相符($MD=-8.71, 95%CI[-11.28, -6.13], P<0.00001$),见图 11。

2.4.3 GGT 水平 纳入 6 项^[6,18,29-30,38] 研究,干预措施均为肝爽颗粒+西医常规 vs 西医常规。结果显示,肝爽颗粒+西医常规的疗效优于西医常规,见图 12。但各研究间的异质性较大($P<0.00001, I^2=97%$),结果显示肝爽颗粒+西医常规的疗效优于西医常规($MD=-21.32, 95%CI[-33.61, -9.03], P=0.00007$)。考虑异质性来源于各研究的常规用药和疗程不同,为降低异质性,根据各研究的干预措施及疗程不同进行亚组分析。

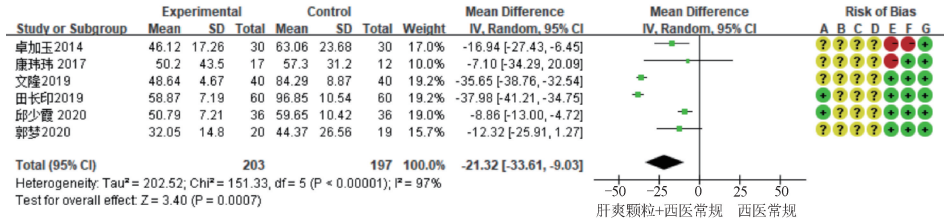


图 12 GGT 水平的 Meta 分析

Fig. 12 Meta-analysis of GGT level

2 项^[6,18] 研究干预措施为肝爽颗粒+多烯磷脂酰胆碱注射液 vs 多烯磷脂酰胆碱注射液(疗程 4 周)。研究间异质性较大($P < 0.0001$, $I^2 = 99%$), 其异质性来源可能与多烯磷脂酰胆碱注射液的剂量不同有关,采用随机效应模型合并效应量,结果

显示 2 组差异无统计学意义,不能确定肝爽颗粒+多烯磷脂酰胆碱注射液(疗程 4 周)在降低 GGT 水平方面比单用多烯磷脂酰胆碱注射液更有优势 (MD = -23.45, 95% CI [-51.99, 5.09], $P = 0.11$), 见图 13。

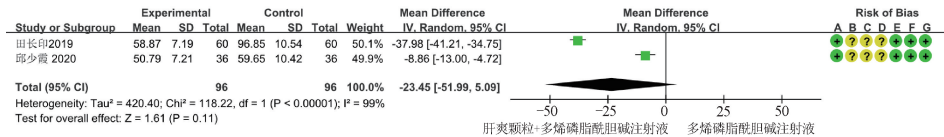


图 13 GGT 水平的亚组分析(肝爽颗粒+多烯磷脂酰胆碱注射液)

Fig. 13 Subgroup analysis of GGT level (Ganshuang Granules + Polyene Phosphatidylcholine Injection)

2.4.4 ALB 水平 纳入 13 项^[5,15,17,21,26,31-32,35-37,40,44,46] 研究,干预措施均为肝爽颗粒+西医常规 vs 西医常规。结果显示,肝爽颗粒+西医常规可以有效提高 ALB 的水平 (MD = 4.94, 95% CI [4.44, 5.45], $P <$

0.0001), 见图 14。但各研究间的异质性较大($P < 0.0001$, $I^2 = 77%$), 考虑异质性来源于各研究的常规用药和疗程不同,为降低异质性,根据各研究的干预措施及疗程不同进行亚组分析及敏感性分析。

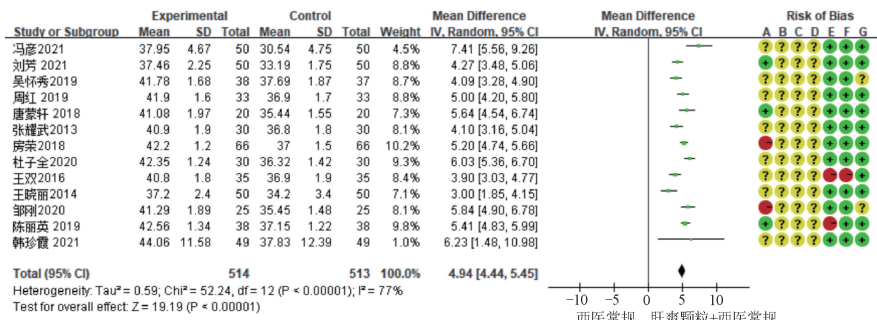


图 14 ALB 水平的 Meta 分析

Fig. 14 Meta-analysis of ALB level

5 项^[17,21,35,44,46] 研究干预措施为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程 1 年)。研究间异质性较大 ($P = 0.0003$, $I^2 = 81%$), 采用随机效应模型合并效应量,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦在提高肝损伤患者的 ALB 水平方面优于恩替卡韦(疗程 1 年) (MD =

4.50, 95% CI [3.49, 5.52], $P < 0.0001$), 见图 15。进一步分析异质性原因,排除样本量低于 60 例的研究 2 项^[17,21], 异质性大幅度降低 ($P = 0.32$, $I^2 = 12%$), 采用固定效应模型分析结果与原结果相符 (MD = 3.76, 95% CI [3.20, 4.32], $P < 0.0001$), 见图 16。

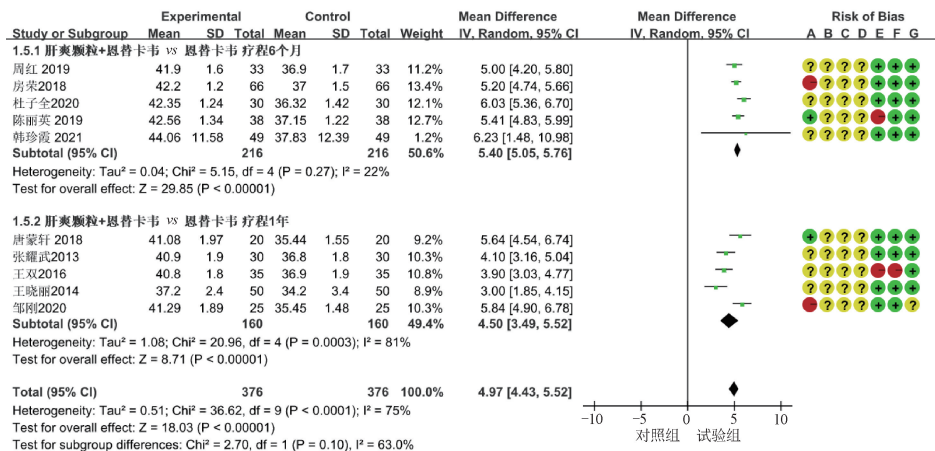


图 15 ALB 水平的亚组分析

Fig. 15 Subgroup analysis of ALB level

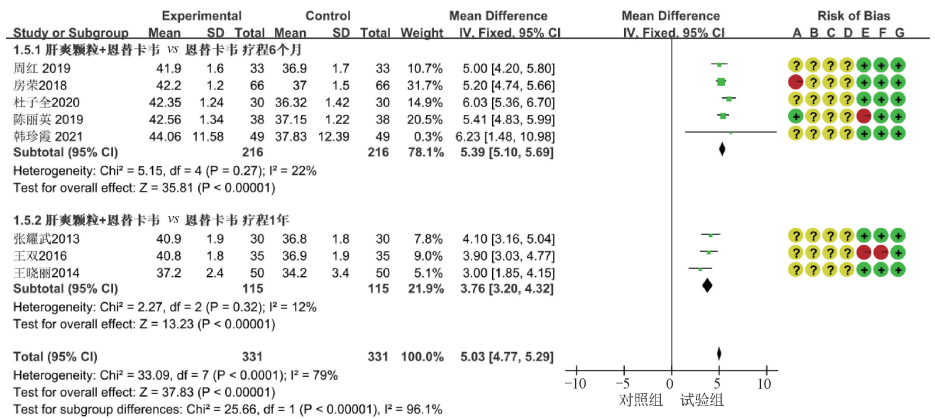


图 16 ALB 水平的敏感性分析

Fig. 16 Sensitivity analysis of ALB level

5 项^[5,26,31-32,36] 研究干预措施为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(疗程 6 个月)。研究间异质性较小 ($P=0.27, I^2=22%$), 采用固定效应模型合并效应量, 结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦在提高肝损伤患者的 ALB 水平方面优于恩替卡韦(疗程 6 个月) ($MD=5.39, 95%CI[5.10, 5.69], P<0.00001$), 见图 16。

2.4.5 不良反应发生率 11 项^[13,18-20,29-30,32-34,40,45] 研究报道了不良反应发生率, 其中 2 项^[18,45] 报告了不良反应 0 例, 最终纳入 9 项, 干预措施均为肝爽颗粒+西医常规 vs 西医常规。研究间的同质性较好 ($P=0.78, I^2=0$), 采用固定效应模型合并, 结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦治疗肝损伤的不良反应发生率与恩替卡韦相比差异无统计学意义 ($OR=0.88, 95%CI[0.53, 1.44], P=0.61$), 见图 17。

3 项^[19,29,40] 研究疗程为 3 个月, 3 项^[13,20,32] 研究疗程为 6 个月, 干预措施均为肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦。各研究间同质性较好 ($P_{3个月}=0.28, I^2=22%$; $P_{6个月}=0.74, I^2=0$), 采用固定效应模型合并, 结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦治疗肝损伤的不良反应发生率与恩替卡韦相比差异无统计学意义 ($OR_{3个月}=1.00, 95%CI[0.49, 2.05], P=1.00$; $OR_{6个月}=1.12, 95%CI[0.44, 2.89], P=0.81$), 见图 18。

2.4.6 其他未能进行 Meta 分析的研究 1 项^[15] 研究(试验组 50 例, 对照组 50 例)报告了治疗后患者的 ALT、AST、TbIL、ALB 水平, 干预措施为肝爽颗粒+富马酸替诺福韦二吡呋酯片 vs 富马酸替诺福韦二吡呋酯片(疗程 6 个月)。结果显示在降低患者 ALT ($MD=-56.02, 95%CI[-59.53, -52.51], P<$

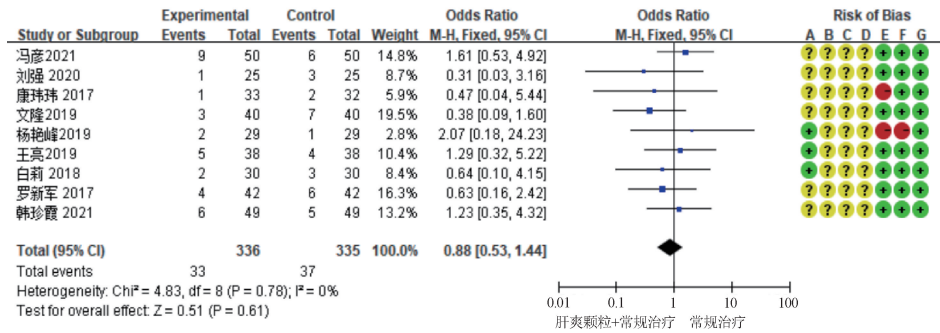


图 17 不良反应发生率的 Meta 分析

Fig. 17 Meta-analysis of adverse reactions rate

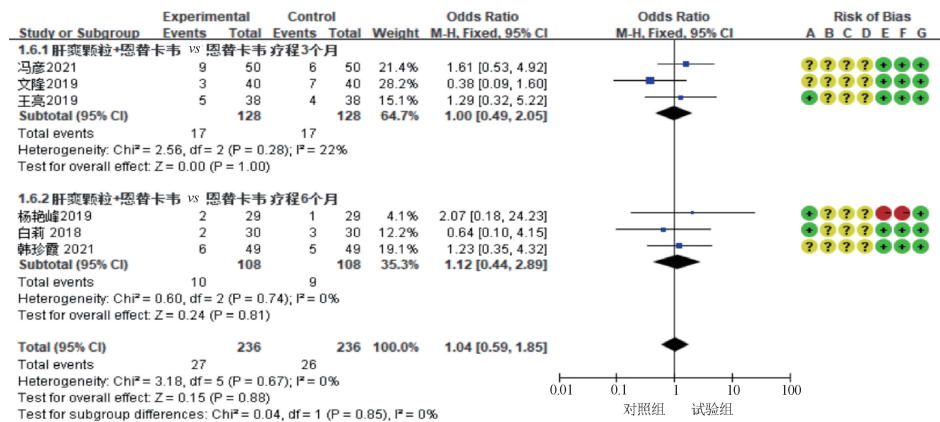


图 18 不良反应发生率的亚组分析

Fig. 18 Subgroup analysis of adverse reactions rate

0.000 01)、AST (MD = -35.98, 95% CI [-40.07, -31.89], $P < 0.000 01$)、TBiL (MD = -16.99, 95% CI [-21.26, -12.72], $P < 0.000 01$) 水平, 提高 ALB (MD = 4.27, 95% CI [3.48, 5.06], $P < 0.000 01$) 水平方面, 肝爽颗粒+富马酸替诺福韦二吡啶酯片的效果更好。

1 项^[45] 研究(试验组 93 例, 对照组 31 例) 报告了治疗后患者的 ALT、TBiL 水平, 干预措施为肝爽颗粒+葡醛内酯片 vs 葡醛内酯片(疗程 6 个月)。结果显示在提高患者 ALT (MD = -3.15, 95% CI [-10.15, 3.85], $P = 0.38$)、TBiL (MD = -3.63, 95% CI [-7.46, 0.20], $P = 0.06$) 水平方面 2 组差异无统计学意义。

1 项^[38] 研究(试验组 30 例, 对照组 30 例) 报告了治疗后患者的 ALT、AST、GGT 水平, 干预措施为肝爽颗粒+阿托伐他汀钙片 vs 阿托伐他汀钙片(疗程 3 个月)。结果显示肝爽颗粒+阿托伐他汀钙片

在降低治疗后患者的 ALT (MD = -15.54, 95% CI [-25.21, -5.87], $P = 0.002$)、AST (MD = -13.27, 95% CI [-20.87, -5.67], $P = 0.000 6$)、GGT (MD = -16.94, 95% CI [-27.43, -6.45], $P = 0.002$) 水平方面疗效更好。

1 项^[43] 研究(试验组 20 例, 对照组 19 例) 报告了治疗后患者的 ALT、AST、TBiL、GGT 水平, 干预措施为肝爽颗粒+还原型谷胱甘肽 vs 还原型谷胱甘肽(疗程 12 周)。结果显示肝爽颗粒+还原型谷胱甘肽在降低治疗后患者的 ALT (MD = -1.91, 95% CI [-19.98, 16.16], $P = 0.84$)、AST (MD = -2.17, 95% CI [-12.33, 7.99], $P = 0.68$)、TBiL (MD = -1.77, 95% CI [-4.05, 0.51], $P = 0.13$)、GGT (MD = -12.32, 95% CI [-25.91, 1.27], $P = 0.08$) 水平的效果更好。

1 项^[33] 研究(试验组 25 例, 对照组 25 例) 报告了治疗后患者的 ALT、AST、TBiL 水平, 干预措施为

肝爽颗粒+恩替卡韦 vs 恩替卡韦(无疗程记录)。结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦在降低治疗后患者的ALT(MD = -157.17, 95% CI [-161.99, -152.35], $P < 0.000 01$)、AST(MD = -164.94, 95% CI [-169.71, -160.17], $P < 0.000 01$)、TbIL(MD = -20.53, 95% CI [-23.78, -17.28], $P < 0.000 01$)水平的效果更好。1项^[37]研究(试验组38例,对照组37例)报告了治疗后患者的ALT、AST、TbIL、ALB水平,结果显示肝爽颗粒+恩替卡韦在降低患者的ALT(MD = -15.87, 95% CI [-20.80, -10.94], $P < 0.000 01$)、AST(MD = -23.54, 95% CI [-29.70, -17.38], $P < 0.000 01$)、TbIL(MD = -10.90, 95% CI [-15.80, -6.00], $P < 0.000 1$)水平,提高ALB(MD = 4.09, 95% CI [3.28, 4.90], $P < 0.000 01$)水平的效果更好。

1项^[25]研究(试验组47例,对照组47例)报告了治疗后患者的ALT、AST、TbIL水平,干预措施为肝爽颗粒+ α 干扰素 vs α 干扰素(疗程1年)。结果显示肝爽颗粒+ α 干扰素(疗程1年)在降低患者的ALT(MD = -17.40, 95% CI [-20.51, -14.29], $P < 0.000 01$)、AST(MD = -11.00, 95% CI [-12.07, -9.93], $P < 0.000 01$)、TbIL(MD = -9.70, 95% CI [-10.91, -8.49], $P < 0.000 01$)水平效果更好。

2.5 发表偏倚

将纳入文献量 ≥ 10 篇的肝损伤患者治疗后ALT、

AST、TbIL水平进行发表偏倚分析(仅展示ALT水平的漏斗图),见图19。从漏斗图可以看出,两侧研究不对称,说明可能存在潜在的发表偏倚,可能阴性结果未发表导致发表偏倚或纳入研究质量偏低等因素,肝爽颗粒+恩替卡韦疗程为3个月的结果都在右侧分布,提示肝爽颗粒+恩替卡韦疗程为3个月的疗效结果可能被高估。

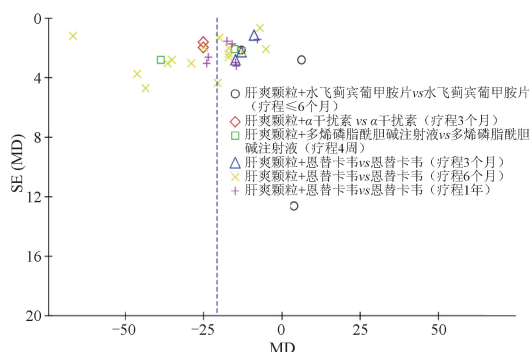


图19 ALT水平的漏斗图

Fig. 19 Funnel plot of ALT level

2.6 安全性

11项^[13,18-20,29-30,32-34,40,45]研究报告了不良反应发生情况,其中2项^[18,45]未见任何不良反应,9项报告了2组出现头晕恶心、皮疹和腹胀等不良反应,见表3。

表3 不良反应发生情况汇总

Table 3 Summary of adverse events

文献来源	干预措施		疗程	不良反应	
	T	C		T	C
白莉 2018 ^[13]	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	1例腹泻,1例恶心呕吐	2例腹泻,1例恶心呕吐
田长印 2019 ^[18]	肝爽颗粒+多烯磷脂酰胆碱注射液	多烯磷脂酰胆碱注射液	4周	0例	0例
王亮 2019 ^[19]	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	3个月	2例恶心呕吐,1例肌酸激酶升高,2例腹胀	2例恶心呕吐,1例肌酸激酶升高,1例腹胀
杨艳峰 2019 ^[20]	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	2例	1例
文隆 2019 ^[29]	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	3个月	1例头晕恶心,1例肌酸激酶升高,1例腹胀	2例头晕恶心,2例皮疹,3例腹胀
康玮玮 2017 ^[30]	肝爽颗粒+水飞蓟宾葡甲胺片	水飞蓟宾葡甲胺片	6个月	1例	2例
韩珍霞 2021 ^[32]	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	6个月	2例头痛,1例眩晕,3例恶心	1例头痛,2例眩晕,2例恶心
刘强 2020 ^[33]	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	无	1例腹泻	3例腹泻
罗新军 2017 ^[34]	肝爽颗粒+ α 干扰素	α 干扰素	3个月	1例消化道反应,2例关节疼痛,1例肌肉酸痛	2例消化道反应,3例关节疼痛,1例肌肉酸痛
冯彦 2021 ^[40]	肝爽颗粒+恩替卡韦	恩替卡韦	12周	3例黏膜炎,1例骨髓抑制,3例恶心呕吐,2例局部刺激	2例黏膜炎,1例骨髓抑制,1例脱发,2例恶心呕吐
张秋红 2011 ^[45]	肝爽颗粒+葡醛内酯片	葡醛内酯片	6个月	0例	0例

3 讨论

本研究全面地检索了肝爽颗粒治疗肝损伤患者的 RCT, 主要从治疗后患者的 ALT、AST、GGT、TbIL、ALB 水平系统评价肝爽颗粒治疗肝损伤的有效性, 并根据纳入研究的干预措施和疗程进行亚组分析。从 Meta 分析结果可以看出, 在疗效标准一致的情况下, 肝爽颗粒+西医常规在降低患者的 ALT、AST、GGT、TbIL 水平和提高 ALB 水平具有良好的疗效。但由于异质性较大, 进而根据干预药物和疗程不同开展了亚组分析和敏感性分析, 结果显示肝爽颗粒+ α 干扰素(疗程 3 个月)、肝爽颗粒+多烯磷脂酰胆碱注射液(疗程 4 周)、肝爽颗粒+恩替卡韦(疗程 3 个月、6 个月、1 年)在治疗肝损伤患者均比单纯使用西医常规疗效更显著; 而对于慢性肝损伤患者长期服用肝爽颗粒+水飞蓟宾葡甲胺片 *vs* 水飞蓟宾葡甲胺片(疗程 6 个月)没有优势。本研究主要从不良反应发生率评价肝爽颗粒治疗肝损伤的安全性, 相关研究报告了肝爽颗粒治疗肝损伤时会出现恶心、头痛、腹胀等不良反应, Meta 分析结果提示没有显著的不良反应发生, 安全性较好。由于存在联合用药、研究信息不全, 方法学质量不高, 其安全性尚需进一步研究和明确。本研究建议临床使用肝爽颗粒采用标准化监测, 规范记录, 尽量避免药物联合使用, 以降低药品不良反应风险。

本研究存在一定的方法学质量问题, 拥有高质量方法学支撑的 RCT 是完成高质量系统评价的基础和重要保证。为降低异质性来源, 针对纳入研究的干预措施和用药疗程进行亚组分析, 在一定程度上提高研究结果的准确性。38 项研究的合并疾病、用药剂量、用药疗程存在较大差异。从本研究纳入的肝爽颗粒治疗肝损伤的 RCT 看, 其局限性主要有以下几个方面: ①所有研究提到了随机方法, 但均未提及盲法与分配隐藏, 无法判断是否真正做到了随机和盲法, 容易出现偏倚风险; ②均未报告研究方案、样本量估算; ③均未提及要进行随访; ④仅 1 项研究报告了脱落情况, 3 项存在选择性报告结果, 8 项样本量 ≥ 100 例, 15 项样本量 ≤ 70 例, 部分因样本量过少, 导致疗效指标不稳定, 检验效能偏低, 影响结果的外推性; ⑤纳入研究地点均在中国, 尚不能外推到其他国家; ⑥纳入 RCT 未关注病死率、患者生命质量等结局指标。因此, 本研究建议开展大样本、低偏倚临床 RCT, 首先参考 CONSORT 标准, 注

重提高 RCT 的质量, 在研究设计之初, 应邀请多学科专家共同制定研究计划及方案, 严格把关 RCT 计划实施的全过程。

基于本研究结果, 肝爽颗粒治疗肝损伤疗效明显, 可降低患者的 ALT、AST、TbIL、GGT 水平, 提高 ALB 水平, 提示在临床实践中对于肝损伤患者, 可考虑在常规治疗的基础上加用肝爽颗粒, 以提高疗效。

基于现有数据, 肝爽颗粒+西医常规(α 干扰素、多烯磷脂酰胆碱注射液、恩替卡韦等)在各个疗程均可降低肝损伤患者的 ALT、AST、TbIL、GGT 水平和提高 ALB 水平, 改善肝损伤, 无显著的不良反应。除了在降低肝损伤患者的 ALT、AST 水平方面单用水飞蓟宾葡甲胺片疗效更好外, 肝爽颗粒+西药常规比单用西药常规更有优势。但纳入研究质量不高, 部分研究样本量较少且未经过科学的计算, 需采用大样本、设计严谨、符合国际规范的 RCT, 以提高总体的证据质量级别。此外, 建议对肝爽颗粒开展中成药临床综合评价, 从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性 6 个维度全面了解肝爽颗粒的临床价值, 便于临床医务工作者更好地应用^[47-48]。

【参考文献】

- [1] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] 孙海青, 王小琪, 时红波, 等. 肝爽颗粒对 CCl₄ 诱导的慢性肝损伤小鼠模型和肝损伤细胞模型的保护作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(7): 1114.
- [3] SHI H B, SHI H L, REN F, et al. Naringin in Ganshuang Granule suppresses activation of hepatic stellate cells for anti-fibrosis effect by inhibition of mammalian target of rapamycin[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(3): 500.
- [4] 刘峰, 党海霞, 马久太. 肝爽颗粒对大鼠实验性肝纤维化的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15(5): 33.
- [5] 陈丽英. 肝爽颗粒联合恩替卡韦抗病毒治疗乙型肝炎硬化的效果及对患者肝功能影响观察[J]. 当代医学, 2019, 25(16): 28.
- [6] 邱少霞. 肝爽颗粒联合多烯磷脂酰胆碱注射液治疗慢性乙型肝炎的效果及对肝功能和肝纤维化水平的影响[J]. 中国医学创新, 2020, 17(26): 5.
- [7] 索明果. 肝爽颗粒联合恩替卡韦治疗乙型肝炎硬化的疗效及对患者肝功能的影响[J]. 海峡药学, 2018, 30(11): 191.
- [8] LIU Y M, SHI H B, LIU Y R, et al. Protective effect of Ganshuang Granules on liver cirrhosis by suppressing regulatory T cells in mouse model[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(1): 51.
- [9] 淡丽娟, 王天媛, 郝彦伟, 等. 肝爽颗粒联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的 Meta 分析[J]. 中药药理与

- 临床, 2020,36(5):167.
- [10] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses; the PRISMA statement[J]. PLoS Med, 2009,6(7):e1000097.
- [11] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2007,7:10.
- [12] 董晋瑛. 恩替卡韦联合肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化62例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019,29(1):78.
- [13] 白莉, 罗小怀. 恩替卡韦与肝爽颗粒联合治疗慢性乙型肝炎肝硬化的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018,3(35):78.
- [14] 贾秀丽, 张伟, 王秋, 等. 恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的疗效观察[J]. 健康大视野, 2019(13):33.
- [15] 刘芳, 季良, 姜海燕, 等. 肝爽颗粒联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片对乙型病毒性肝炎肝硬化患者 APRI、FIB-4 的影响[J]. 医学信息, 2021,34(5):104.
- [16] 宋玉智. 肝爽颗粒联合核苷类药物治疗慢性乙肝对肝纤维化的影响[J]. 饮食科学, 2019(18):54.
- [17] 唐蒙轩, 钟耀东, 李宏真. 恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的效果及可行性研究[J]. 现代诊断与治疗, 2018,29(10):1566.
- [18] 田长印, 王媛, 翟嵩, 等. 肝爽颗粒联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019,34(9):2761.
- [19] 王亮. 恩替卡韦联合肝爽颗粒治疗乙型肝炎后肝硬化的临床体会[J]. 中国保健营养, 2019,29(27):280.
- [20] 杨艳峰. 58例乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗预后分析[J]. 名医, 2019(9):98.
- [21] 邹刚, 学智. 恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒对失代偿期乙型肝炎肝硬化的治疗效果探究[J]. 中国农村卫生, 2020,12(8):45.
- [22] 王海蓉. 肝爽颗粒联合恩替卡韦治疗代偿期乙型肝炎肝硬化患者临床研究[J]. 中国药物与临床, 2020,20(5):760.
- [23] 赵敏. 肝爽颗粒联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床效果观察[J]. 首都食品与医药, 2019,26(10):64.
- [24] 连小娟. 恩替卡韦联合肝爽颗粒在失代偿期乙型肝炎肝硬化病人长期治疗中的安全性分析[J]. 家庭医药·就医选药, 2020(12):364.
- [25] 张建华. 肝爽颗粒联合聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 健康之友, 2020(9):44.
- [26] 房荣, 马小勇. 肝爽颗粒联合恩替卡韦抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018,3(3):117.
- [27] 李月丽, 席领红. α 干扰素联合肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎的效果及对患者 T 细胞亚群免疫表达的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2019,4(33):134.
- [28] 邵丹丹. 肝爽颗粒联用恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 医学新知杂志, 2018,28(2):22.
- [29] 文隆, 卫志干. 肝爽颗粒联合恩替卡韦治疗乙肝后肝硬化效果及安全性分析[J]. 医学食疗与健康, 2019(21):72.
- [30] 康玮玮, 周莉, 党双锁, 等. 肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎的多中心临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2017,32(12):5689.
- [31] 杜子全. 恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的疗效观察[J]. 健康必读, 2020(35):197.
- [32] 韩珍霞. 恩替卡韦联合肝爽颗粒治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的效果研讨[J]. 当代医药论丛, 2021,19(6):25.
- [33] 刘强. 分析恩替卡韦联合肝爽颗粒治疗乙型肝炎后肝硬化的价值[J]. 养生保健指南, 2020(27):70.
- [34] 罗新军, 张佩, 吕琳, 等. 肝爽颗粒联合聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017,32(10):1904.
- [35] 张耀武. 恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2013,16(6):550.
- [36] 周红. 肝爽颗粒联合恩替卡韦分散片治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床效果[J]. 现代中医药, 2019,39(4):66.
- [37] 吴怀秀. 恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒对失代偿期乙型肝炎肝硬化的治疗价值分析[J]. 健康必读, 2019(7):67.
- [38] 卓加玉. 肝爽颗粒联合阿托伐他汀钙片治疗非酒精性脂肪肝病疗效观察[J]. 医学美容(中旬刊), 2014(1):18.
- [39] 费卫东. 恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效分析[J]. 吉林医学, 2015,36(1):79.
- [40] 冯彦, 高诗静. 药物联合治疗乙型肝炎相关中晚期肝癌的疗效及安全性分析[J]. 中国保健营养, 2021,31(5):213.
- [41] 高峰, 李建红, 荀健. 肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎及代偿期肝硬化患者 60 例疗效分析[J]. 山西职工医学院学报, 2014,24(6):24.
- [42] 高世杰. 肝爽颗粒治疗肝硬化伴焦虑抑郁状态的临床研究[J]. 心理月刊, 2021,16(2):41.
- [43] 郭梦. 肝爽颗粒联合谷胱甘肽治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的临床疗效[D]. 长春:吉林大学, 2020.
- [44] 王双. 恩替卡韦分散片联合肝爽颗粒对失代偿期乙型肝炎肝硬化的治疗价值分析[J]. 中国继续医学教育, 2016,8(9):179.
- [45] 张秋红, 张春瑞. 肝爽颗粒对慢性乙型肝炎患者肝纤维化血清标志物及肝功能的影响[J]. 广东医学, 2011,32(1):118.
- [46] 王晓丽. 肝爽颗粒联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2014,10(4):120.
- [47] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 中成药临床综合评价报告规范[J]. 中国中药杂志, 2021,46(23):6062.
- [48] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 芪龙胶囊治疗缺血性中风病气虚血瘀证的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022,47(6):1459.

[责任编辑 张燕]