

· 临床论著 ·

中药辅助治疗乙型肝炎相关性肝衰竭 随机对照试验的系统综述

王若宇¹ 周宇帆² 费宇彤³ 孙克伟¹

摘要 **目的** 评价中药辅助治疗乙型肝炎相关性肝衰竭的疗效、安全性。**方法** 以“肝衰竭、hepatic failure、重型肝炎、乙型肝炎、中医、随机、对照”等为主题词或自由词对相关随机对照试验进行检索,检索 PubMed、Cochrane 肝胆病组试验注册资料库、Cochrane 图书馆对照试验注册库、中国知网、维普数据库、万方数字化期刊网、中国临床试验注册中心(ChiCTR)。鉴定的相关文章附录的参考文献作为补充检索。参照 Cochrane 系统评价的要求,对所有评价中药治疗或辅助治疗乙型肝炎相关性肝衰竭有效性和安全性的随机对照试验进行方法学质量评价、数据的提取和数据的分析。**结果** 共计 21 项随机对照试验被纳入,涉及 1 881 例肝衰竭患者。纳入的研究方法学质量普遍偏低。5 项报道了病死率的研究中 3 项显示试验组病死率低于对照组(RR 0.40, 95% CI [0.20, 0.79], $P=0.0002$)。6 项随机对照试验共计 20 项结局报道了并发症的控制情况,8 项结局显示试验组对某些并发症的控制优于对照组。无研究报道复发率及生活质量评价的情况。次要指标方面,4 项研究显示试验组在无效率降低以及总胆红素值(TBIL)下降、凝血酶原活动度(PTA)升高方面优于对照组,其他研究做描述性分析发现对于次要指标的报道,试验组总体优于对照组,但并非所有指标比较差异均有统计学意义。仅 2 项研究报道了不良反应情况,均显示无严重不良反应发生。**结论** 根据现有证据,尚无法判断常规西医治疗基础上的中药治疗对于肝衰竭患者病死率、复发率的降低、并发症的减少以及生活质量的改善是否有益。

关键词 中医药;乙型肝炎;肝衰竭;疗效;安全性;系统综述

Auxiliary Treatment of HBV Correlated Hepatic Failure by Chinese Herbs: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials WANG Ruo-yu¹, ZHOU Yu-fan², FEI Yu-tong³, and SUN Ke-wei¹

1 Liver Disease Center, First Hospital Affiliated to Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha (410007), China; 2 Center for Liver Transplant, Xiangya Hospital, Central Southern University, Changsha (410001), China; 3 Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of Chinese herbs as an adjuvant treatment for hepatitis virus B (HBV)-related hepatic failure. **Methods** Data were retrieved through the Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, The Cochrane Library, PubMed, CNKI, VIP, Wanfang Database, and ChiCTR by key words or free words such as hepatic failure, severe hepatitis, HBV, Chinese medicine, randomization, and control. Appendix references of related papers were taken as supplementary indices. According to requirement for Cochrane systematic evaluation, randomized clinical trials on assessing the effectiveness and safety of Chinese herbs as main or adjuvant treatment in treating HBV-related hepatic failure were methodologically assessed, data extracted and analyzed. **Results** Totally 21 trials on Chinese herbal medicine therapy versus standard medical therapy (involving 1 881 patients) were included. Most trials had unclear risk bias. In 5 studies on the mortality, 3 trials

基金项目:国家“十一五”科技重大专项资助项目(No. 2008ZX10005-007);湖南省中医药科研计划资助项目(No. 2020022)

作者单位:1.湖南中医药大学第一附属医院肝病中心(长沙 410007);2.中南大学湘雅医院肝脏移植中心(长沙 410001);3.北京中医药大学循证医学中心(北京 100029)

通讯作者:孙克伟, Tel: 0731-5600458, E-mail: keweisun@yahoo.com.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2013.11.1449

showed that the mortality was lower in the test group than in the control group [RR 0.40, 95%CI (0.20, 0.79), $P=0.0002$]. In 6 randomized control trials, totally 20 papers reported the control of complications. Eight results showed Chinese herbal medicine therapy had better effect in controlling complications. The recurrence rate and assessment of the survival quality were reported. Considering secondary indicators, four trials showed Chinese herbal medicine therapy had better effect in lowering the ineffective rate, decreasing total bilirubin (TBIL), and elevating prothrombin activity (PTA). Other prescriptive analyses found that the overall effect on secondary indicators was better in the test group than in the control group, but not all the indicators were statistically different. Adverse reactions were only reported in two papers, showing no severe adverse reaction. Conclusion According to present evidence, till now, we could not judge whether Chinese herbs, as an adjuvant treatment, could do any favor for lowering the incidence and recurrence of hepatic failure patients, and improving their survival qualities.

KEYWORDS Chinese herbal medicine; hepatitis virus B; hepatic failure; therapeutic effect; safety; systematic review

肝衰竭是由多种因素引起的严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病和腹水等为主要表现的一种临床综合征,病死率达 50% ~ 80%。2006 年《肝衰竭诊疗指南》将肝衰竭分为急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭及慢性肝衰竭 4 种,并指出在我国引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒(主要是乙型肝炎病毒),其次是药物及肝毒性物质^[1]。故而提高对于我国乙肝相关性肝衰竭患者的有效诊治有重要意义。

肝衰竭属临床危急重症,病死率一直居高不下,随着抗病毒、人工肝、肝移植等方法的应用,逐渐形成了该领域内科治疗—人工肝—肝移植的一体化治疗模式。在西医综合治疗的基础上,中医药的干预亦展示了广阔的前景,大量研究表明中医药干预有助于降低肝衰竭患者病死率。但对中医药干预肝衰竭尤其是乙型肝炎相关性肝衰竭的疗效及安全性的系统综述仍不多见。

资料与方法

1 文献检索策略 中文文献检索自中国知网数据库(China national knowledge infrastructure database, CNKI)、万方数据库和重庆维普中文科技期刊数据库(Chongqing VIP Chinese science and technology periodical database, VIP),外文文献检索自 PubMed 和 Cochrane 图书馆。文献检索语种不限,检索年限从建库到 2012 年 10 月 15 日。中文检索词包括肝衰竭、乙型肝炎、重型肝炎、重症肝炎、中医、中药、中西医、随机、对照等,英文检索词包括 hepatic failure, HF, subacute liver failure, SALF, acute on chronic liver failure, ACLF, chronic liver

failure, CLF, chronic B-related hepatitis, Chinese medicine 等。根据不同资料库特征分别进行主题词联合自由词、关键词的检索。

2 纳入标准 所有评价中药治疗或辅助治疗乙肝相关性肝衰竭有效性和安全性的随机对照试验(RCT)均予以纳入,不受文献语种以及发表类型的限制。研究对象符合肝衰竭以及乙型肝炎的诊断标准,但排除同时包含有其他病因(包括其他病毒感染、自身免疫性、药物性、酒精性、中毒性、Wilson 病等代谢性疾病)导致的肝衰竭的研究。试验干预措施包括任何类型的中药;中药剂型及给药途径不限。结局评价指标如下:(1)主要指标包括:治疗及随访期内的病死率、复发率等主要终点事件的发生率;肝衰竭相关并发症的发生和控制情况,以及生活质量评价。(2)次要指标包括:血清总胆红素水平(TBIL)、凝血酶原活动度(PTA)、总体疗效以及不良反应的发生情况等。

3 评价方法

3.1 研究筛选 参照 Cochrane 协作网系统评价员手册^[2]中关于研究入选的方法,均由 2 位作者独立完成并相互核对,如遇分歧,通过讨论或征求本文第二作者意见的方式解决。

3.2 资料提取 采用预提取表格收集符合纳入标准文献的相关资料,由 2 名评价员应用事先设计的表格对原始文献进行独立评价和资料提取。

3.3 纳入研究的方法学质量评价 纳入研究的方法学质量评价采用修改后的 Jadad 量表^[2],评价内容包括随机序列的产生、随机化的隐藏、盲法、退出与失访 4 个方面。针对每一结局时间的患者资料,按照所分配的治疗组寻求治疗意向性分析。如果试验报告的资料不可使用,将进一步与试验的主要研究者联系获取。

4 数据分析 采用 RevMan 5.1.7 软件进行 Meta 分析。对不适合进行 Meta 分析的研究则采用描述性定性分析。计数资料用相对危险度(relative risk, RR),连续变量采用均差(mean difference, MD),两者均采用 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。当试验存在异质性($30\% \leq I^2 < 70\%$)时用随机效应模型(random effects model),反之($I^2 < 30\%$)用固定效应模型(fixed effects model),若异质性过大($I^2 \geq 70\%$)则不予合并分析。试验干预和对照干预相同或相似的试验将进行分组比较,必要时根据乙型肝炎相关性肝衰竭不同类型进行亚组分析。

以上过程参照 OQAQ^[3] 及 PRISMA 声明^[4],以减少评价过程中偏倚的产生,提高质量。

结果

1 研究的一般情况(图 1,表 1、2) 按照文献检索策略并进行筛选后得到 21 项 RCT,发表年份为

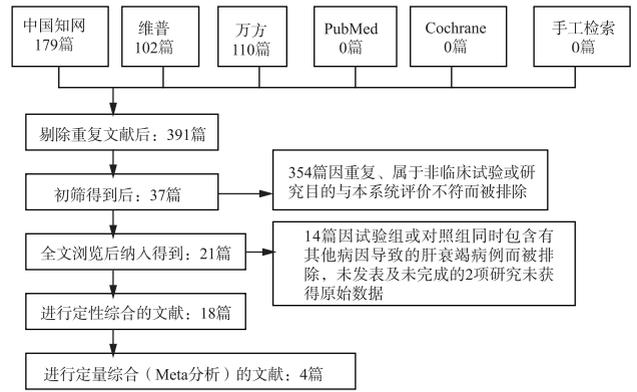


图 1 中药治疗肝衰竭文献检索流程

2000—2012 年,共纳入 1 881 例受试者,平均每项 RCT 的样本量为 90 例,最少为 40 例,最多 334 例,其中仅平春霞等^[5]报道了随访情况,均未报道有无脱落,18 项研究因试验药物或方式均不同,未能进行资料合并的 Meta 分析。文献检索图见图 1;纳入文献的具体特征见表 1、2。

表 1 纳入研究的具体特征及 Jadad 评分

纳入研究	诊断标准	样本量	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		性别比(男/女)		病程(年, $\bar{x} \pm s$)		Jadad 评分	疗程
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
平春霞 ^[5] 2009	2000 年	168	41.5 ± 9.7	42.7 ± 14.7	76/12	71/9	未提	未提	2	未提
张嗣芳 ^[6] 2001	1995 年	334	35.8	35.2	148/20	147/19	未提	未提	1	4 周
王融冰 ^[7] 2008	2000 年	163	未提	未提	未提	未提	未提	未提	2	4 周
周小军 ^[8] 2010	2000 年	72	42.5 ± 7.9	44.6 ± 7.6	36/2	31/3	9.8 ± 2.5	8.6 ± 2.3	1	4 周
李萍 ^[9] 2000	其他	42	42.8	45.2	15/6	16/5	8.9	9.2	1	平均 48 天
李晶莹 ^[10] 2011	2000 年	70	43	46	29/4	33/4	未提	未提	1	4 周
邓海鹏 ^[11] 2011	2000 年	83	未提	未提	未提	未提	未提	未提	1	4 周
卢卫强 ^[12] 2004	1995 年	81	37.4	36.9	36/7	34/4	未提	未提	1	4 周
刘政芳 ^[13] 2010	2006 年	68	39.6 ± 10.3	37.9 ± 12.6	27/6	30/5	未提	未提	3	4 周
梁雪峰 ^[14] 2011	2000 年	60	38.5 ± 12.9	37.8 ± 11.5	20/10	21/9	8.5 ± 2.9	7.8 ± 2.5	1	4 周
段萌 ^[15] 2011	2006 年	40	未提	未提	未提	未提	未提	未提	1	8 周
陆定波 ^[16] 2000	1995 年	103	35.5 ± 7.2	37.4 ± 6.7	45/7	46/5	未提	未提	1	未提
彭小辉 ^[17] 2011	2000 年	70	未提	未提	未提	未提	未提	未提	1	4 周
谭善忠 ^[18] 2011	2006 年	50	40.3 ± 12.6	36.6 ± 11.2	16/9	14/11	未提	未提	2	2 周
刘玉 ^[19] 2011	2006 年	50	49.3 ± 12.3	50.4 ± 12.1	18/7	17/8	未提	未提	2	4 周/8 周
周双男 ^[20] 2012	2006 年	103	CLF: 43.9 ± 8.0 ACLF: 44.2 ± 9.1	CLF: 46.8 ± 6.7 ACLF: 46.8 ± 9.6	CLF: 19/8 ACLF: 22/4	CLF: 18/6 ACLF: 21/5	未提	未提	1	4 周
张旸 ^[21] 2012	2006 年	50	46.9 ± 11.4	46.3 ± 11.8	20/5	21/4	未提	未提	2	2 周
周滔 ^[22] 2006	其他	99	48.3 ± 17.2	50.6 ± 20.4	38/14	32/15	18.3 ± 10.5	20.4 ± 9.4	2	2 周
张囡囡 ^[23] 2009	其他	55	42.4 ± 15.0	30.2 ± 9.5	25/3	23/4	未提	未提	2	4 周
曹家麟 ^[24] 2012	2000 年	60	49.8 ± 10.8	48.6 ± 9.6	22/8	23/7	未提	未提	2	2 周
过建春 ^[25] 2006	2000 年	60	36.0 ± 8.7	未提	54/6	未提	未提	未提	2	4 周

注: (1) 诊断标准: 1995 年: 1995 年(北京)全国传染病寄生虫病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》^[27]; 2000 年: 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[28]; 2006 年: 2006 年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组修订的《肝衰竭诊疗指南》^[1]; 其他: 未明确表明出处; (2) 临床疗效: 包括各试验报告的各类有效率及评分等

2 纳入研究的方法学质量评价 采用修改后的 Jadad 评分量表,从 4 个方面对 21 项 RCT 的方法学质量进行评价,纳入文献的质量普遍较低。4 项 RCT^[7,9,21,23]表明随机方法采用随机数字表法,1 项 RCT^[19]采用中心随机系统,而表明采用分层随机配对及区组随机的 RCT^[24,13]各有 1 项,各项研究均未对随机方法进行具体描述。

3 系统评价及分析结果

3.1 主要终点结局(表 3) 纳入的研究中有 5 项 RCT 报告了死亡病例的出现,并报道了具体人数,由于干预措施均不同,进行二分类变量的描述性分析,3 项 RCT 显示,试验组病死率低于对照组,差异有统计学意义(表 3)。无 1 篇文章报道了复发率的情况。

而关于并发症的控制情况,共有 6 项 RCT 共计 20 项结局进行了报道,其中 1 项 RCT^[22]结局指标采用了肝性脑病评分,但并未给出评分标准;1 项 RCT^[6]仅报道了并发症发生率,而未对具体指标进行报道;1 项 RCT^[20]分别报道了纳入病例中慢性肝衰竭和慢加急性肝衰竭患者的各项指标,分析过程中以“周双男[C]

2012(慢性肝衰竭组)”和“周双男[A]2012(慢加急性肝衰竭组)”加以区分。8 项结局显示试验组对于并发症的控制优于对照组,差异有统计学意义。

3.2 替代结局指标

3.2.1 临床疗效比较(图 2,表 4) 纳入的研究中有 16 项 RCT 进行了临床疗效的比较,均报道了总有效率以及显效、有效、无效的具体人数或比例。各研究对于显效、有效的评价标准均有所不同,而大部分研究对于“无效”的判定为:治疗结束后症状无改善或加重,血清学指标情况无好转或恶化。故以无效率作为比较进行描述性分析。16 项研究中,3 项 RCT 肝衰竭类型相同且采用了相似的临床干预措施,经统计学检验有较明显异质性($\chi^2 = 3.81, P = 0.15; I^2 = 48%$);采用随机效应模型进行 Meta 分析,显示试验组无效率低于对照组,差异有统计学意义,见图 2。其余研究不具有临床同质性,采用描述性分析,其中 6 项 RCT 显示试验组无效率低于对照组,差异有统计学意义,其余 7 项 RCT 则显示二者比较,差异无统计学意义(表 4)。

表 2 纳入研究试验组的具体干预措施

纳入研究	治则	给药方式	纳入研究	治则	给药方式
张嗣芳 ^[6] 2001	未提	口服中药	梁雪峰 ^[14] 2011	清热解毒利湿活血	口服中药
周小军 ^[8] 2010	清热利湿退黄	口服中药	段萌 ^[15] 2011	益气化瘀排毒	未提
周小军 ^[8] 2010	温化寒湿	口服中药	陆定波 ^[16] 2000	未提	未提
王融冰 ^[7] 2008	解毒凉血通腑	口服中药+保留灌肠	张囡囡 ^[23] 2009	清热解毒 凉血活血化瘀	口服中药+中药注射剂+保留灌肠
李晶滢 ^[10] 2011	益气养阴活血	口服中药+保留灌肠	谭善忠 ^[18] 2011	清热利湿疏肝健脾	口服中药+保留灌肠
邓海鹏 ^[11] 2011	清热解毒 利胆退黄 活血行瘀	口服中药	张旸 ^[21] 2012	益气健脾	口服中药
卢卫强 ^[12] 2004	凉血活血 清热利湿 利胆退黄	口服中药	周滔 ^[22] 2006	未提	未提
刘政芳 ^[13] 2010	未提	口服中药+结肠灌洗+保留灌肠	曹家麟 ^[24] 2012	清热解毒 祛湿化瘀	口服中药
刘玉 ^[19] 2011	未提	口服中药+结肠灌洗+保留灌肠	过建春 ^[25] 2006	清热凉血 通腑开窍	口服中药+保留灌肠
周双男 ^[20] 2012	未提	口服中药+结肠灌洗	彭小辉 ^[17] 2011	清热利湿 化瘀解毒	口服中药+保留灌肠
李萍 ^[9] 2000	未提	中药注射剂静脉滴注	平春霞 ^[5] 2009	未提	口服中药+保留灌肠

表 3 试验组与对照组病死率比较的描述性分析

纳入研究	试验组		对照组		RR(95%CI)	P 值
	发生死亡例数	病例总数	发生死亡例数	病例总数		
刘玉 ^[19] 2011	3	25	10	25	0.30[0.09, 0.96]	0.04
平春霞 ^[5] 2009	9	88	43	80	0.19[0.10, 0.37]	< 0.01
张嗣芳 ^[6] 2001	87	168	115	166	0.75[0.63, 0.89]	0.00
曹家麟 ^[24] 2012	3	30	9	30	0.33[0.10, 1.11]	0.07
李萍 ^[9] 2000	7	21	13	21	0.54[0.27, 1.08]	0.08

表 4 试验组与对照组无效率比较的描述性分析

纳入研究	试验组		对照组		RR (95% CI)	P 值
	Event	Total	Event	Total		
卢卫强 ^[12] 2004	11	43	18	38	0.54 [0.29, 0.99]	0.05
周小军 ^[8] 2010	3	38	11	34	0.24 [0.07, 0.80]	0.02
平春霞 ^[5] 2009	9	88	38	80	0.22 [0.11, 0.42]	< 0.01
张囡囡 ^[23] 2009	8	28	13	27	0.59 [0.29, 1.20]	0.15
张旸 ^[21] 2012	7	25	15	25	0.47 [0.23, 0.94]	0.03
李晶滢 ^[10] 2011	11	33	23	37	0.54 [0.31, 0.92]	0.12
梁雪峰 ^[14] 2011	5	30	13	30	0.38 [0.16, 0.94]	0.04
段萌 ^[15] 2011	5	20	10	20	0.50 [0.21, 1.20]	0.12
王融冰 ^[7] 2008	4	35	5	35	0.80 [0.23, 2.73]	0.72
谭善忠 ^[18] 2011	8	25	15	25	0.53 [0.28, 1.03]	0.06
过建春 ^[25] 2006	7	30	14	30	0.50 [0.24, 1.06]	0.07
邓海鹏 ^[11] 2011	11	42	22	41	0.49 [0.27, 0.87]	0.02
陆定波 ^[16] 2000	13	52	23	51	0.55 [0.32, 0.97]	0.04

3.2.2 血清学指标比较(图 3,4,表 5,6) 纳入研究中,有 17 项 RCT 计 19 项结局比较了 TBIL 的变化,有 11 项 RCT 计 12 项结局比较了 PTA 的变化。在这些研究中,有 3 项 RCT 试验组与对照组干预措施基本相同,其中 1 项 RCT^[19]在治疗第 4 周和第 8 周时分别对其所检测指标做了比较,另有 1 项 RCT^[20]则是对慢性肝衰竭(周双男[C]2012)与慢加急性肝衰竭(周双男[A]2012)的指标变化情况分别进行了比较。

比较 TBIL 值变化的结局中,临床干预措施相近的 3 项结局经统计学检验异质性较明显($\chi^2 = 6.08$, $P = 0.11$; $I^2 = 51%$),采用随机效应模型进行 Meta 分

析,显示经治疗后试验组 TBIL 值下降程度优于对照组,差异有统计学意义(图 3)。其余结局进行描述性分析,15 项结局中有 10 项显示经治疗后试验组 TBIL 值较对照组更接近正常值,差异有统计学意义(表 5)。

12 项报道 PTA 变化的结局中,临床干预措施相近的 3 项结局经统计学检验无异质性($\chi^2 = 2.41$, $P = 0.49$; $I^2 = 0%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,显示经治疗后试验组 PTA 较对照组更高,差异有统计学意义(图 4)。剩余 9 项结局进行描述性分析,有 7 项亦显示经治疗后试验组 PTA 较对照组更高,差异有统计学意义(表 6)。



图 2 试验组与对照组无效率比较的 Meta 分析

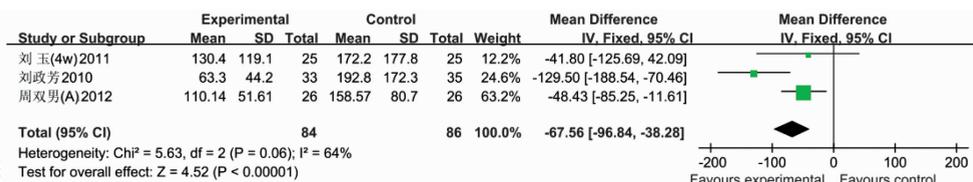


图 3 试验组与对照组治疗后 TBIL 值比较的 Meta 分析

表 5 试验组与对照组治疗后 TBIL 值比较的描述性分析

纳入研究	试验组			对照组			MD (95% CI)	P 值
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
曹家麟 ^[24] 2012	123.72	38.86	30	198.43	56.32	30	-74.71 [-99.20, -50.22]	< 0.00001
段萌 ^[15] 2011	160.60	123.80	19	230.50	100.60	17	-69.90 [-143.29, 3.49]	0.06000
过建春 ^[25] 2006	80.75	34.17	30	135.36	43.26	30	-54.61 [-74.34, -34.88]	< 0.00001
李晶滢 ^[10] 2011	203.70	111.50	33	223.60	129.40	37	-19.90 [-76.34, 36.54]	0.49000
李萍 ^[9] 2000	17.12	2.86	21	35.28	8.96	21	-18.16 [-22.18, -14.14]	< 0.00001
梁雪峰 ^[14] 2011	135.81	116.02	30	215.11	116.01	30	-79.30 [-138.01, -20.59]	0.00800
刘玉 ^[19] 2011	107.40	148.50	25	223.70	221.20	25	-116.30 [-220.74, -11.86]	0.33000
卢卫强 ^[12] 2004	130.20	38.40	43	192.10	61.50	38	-61.90 [-84.57, -39.23]	< 0.00001
陆定波 ^[16] 2000	105.00	78.30	52	187.30	70.40	51	-82.30 [-111.04, -53.56]	< 0.00001
彭小辉 ^[17] 2011	157.50	26.20	36	222.50	25.50	34	-65.00 [-77.11, -52.89]	< 0.00001
平春霞 ^[5] 2009	233.00	145.90	88	283.80	104.70	80	-50.80 [-88.95, -12.65]	0.00900
谭善忠 ^[18] 2011	153.03	68.23	17	215.73	93.53	10	-62.70 [-129.13, 3.73]	0.06000
张旸 ^[21] 2012	166.73	125.55	25	194.80	177.88	25	-28.07 [-113.42, 57.28]	0.52000
王融冰 ^[7] 2008	254.38	95.87	18	492.95	225.46	15	-238.57 [-360.96, -116.18]	0.00010
周滔 ^[22] 2006	196.58	66.92	52	236.66	102.30	47	-40.08 [-74.52, -5.64]	0.02000

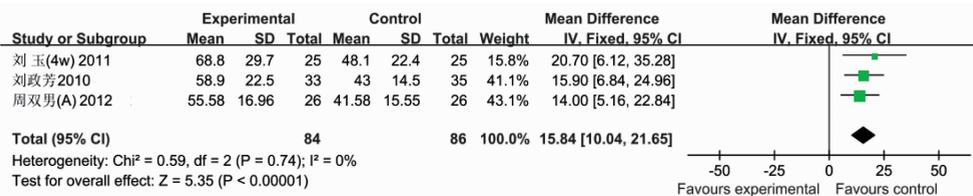


图 4 试验组与对照组治疗后 PTA 值比较的 Meta 分析

表 6 试验组与对照组治疗后 PTA 值比较的描述性分析

纳入研究	试验组			对照组			MD (95% CI)	P 值
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
曹家麟 ^[24] 2012	60.69	10.19	30	41.43	6.36	30	19.26 [14.96, 23.56]	< 0.00001
段萌 ^[15] 2011	67.90	22.40	19	53.30	20.50	17	14.60 [0.59, 28.61]	0.04000
李晶滢 ^[10] 2011	42.00	24.30	33	36.10	21.70	37	5.90 [-4.95, 16.75]	0.29000
梁雪峰 ^[14] 2011	80.67	9.71	30	40.23	7.120	30	40.44 [36.13, 44.75]	< 0.00001
刘玉 ^[19] 2011	92.40	35.30	25	52.80	22.50	25	39.60 [23.19, 56.01]	< 0.00001
彭小辉 ^[17] 2011	62.40	11.60	36	51.20	10.90	34	11.20 [5.93, 16.47]	< 0.00010
平春霞 ^[5] 2009	40.60	13.70	88	32.80	11.20	80	7.80 [4.03, 11.57]	< 0.00010
张旸 ^[21] 2012	44.95	20.17	25	36.00	17.77	25	8.95 [-1.59, 19.49]	0.10000
谭善忠 ^[18] 2011	57.31	12.36	17	47.83	8.93	10	9.48 [1.41, 17.55]	0.02000

4 不良反应及干预措施安全性评价 纳入研究中仅有 2 项 RCT^[13,14] 对不良反应的情况进行了描述。1 篇报道有轻度腹痛、腹泻、大便次数增多的情况发生,均未做特殊处理。另 1 篇报道了在治疗过程中出现腹胀和腹痛 16 例次,占 19.5%;有便意感 14 例次,占 15.9%;痔疮出血疼痛 3 人次,占 3.6%,但未

报道其不良反应出现在试验组还是对照组。纳入文献中无 1 项 RCT 系统报道中药干预措施的安全性,仅有部分文献在讨论中提及。

5 亚组分析 仅 1 篇文章按照 2006 年《肝衰竭诊疗指南》对肝衰竭患者进行了分类,故无法进行亚组分析。

讨 论

本系统综述共纳入 21 项 RCT 研究,结果显示试验组干预措施多以西医治疗基础上的口服中药治疗为主,视情况予以中药保留灌肠治疗,疗程以 2~8 周不等,4 周最为常见。疗效方面,试验组在降低病死率、降低综合治疗的无效率、改善肝衰竭患者血清学指标等方面与对照组比较有一定优势,而在防治并发症方面总体比较两者治疗效果差别不大。2 项 RCT 提到了不良反应的情况,均认为西医综合治疗基础上加用中药治疗是一种安全的治疗措施。

本系统综述尚存在一定的局限性,现有的证据提示某些西医综合治疗基础上加用中药治疗的方法对于提高整体疗效、降低病死率有一定效果,但对于其确切疗效尚不能得出肯定结论,主要基于以下几方面原因。(1)文献纳入:21 项 RCT 均为中文公开发表的研究。未发现其他国家和其他语种的研究,亦未获得潜在的灰色文献,增加了发表偏倚的风险。所有研究所纳入患者的地区局限性(中国大陆)使得所得结果的应用范围受到了一定的限制。(2)试验方法学质量:从目前所获得的中药治疗肝衰竭的 RCT 证据来看,其方法学质量普遍偏低,71.43% (15/21) 的研究仅是因为其有在文中提到“随机”、“对照”而被纳入,且难以鉴定其是否确实为随机对照试验;28.57% (6/21) 的研究提到了随机分组的方法,2 项研究提到采用了中央随机系统;1 项研究提到对患者实施单盲,但在干预措施中不能判定盲法能否成功。由于纳入文章的方法学质量较低,影响了本系统综述的证据强度。(3)试验对象选择:21 篇研究均提及了所纳入病例的诊断标准,但各标准因文献发表年代或研究者个人选择等原因不尽相同。不同的诊断标准影响了试验对象的选择,进而在一定程度上影响了本系统评价对中药治疗肝衰竭的效果的分析结果。(4)干预措施选择:纳入文献在西医综合治疗基础上均采用了不同的中医治疗方法,多以清热解毒、活血化瘀、利湿退黄等治则为主,给药途径亦有所不同,这也使得本系统评价仅有 3 项 RCT 因临床异质性较小能够进行合并后的 Meta 分析,其余大部分研究均仅能进行描述性分析,从而只能看到总体疗效趋势,不能得出肯定或否定的结论。(5)结局指标的选择和测量:纳入的 21 篇文献显示其对于肝衰竭的评价主要包括病死率、治疗有效率或无效率以及血清学指标等,但对于关系到疾病转归的并发症发生情况报道较少且不完整,报告亦不规范;各项研究报道涉及的指标均有所不同,譬如各研究对于治疗是否有有效的判断大多以《中药新药临床研究指导原

则》^[26] 为参照而采用自拟的评判标准,主观性较强,难以得到公认和统一;对各项血清学指标的采用亦未统一,随意性较大,对于关键性指标的选取不全面等。以上均对各项研究的结果产生影响。(6)随访时间:本系统综述所纳入研究大多为短期治疗后的疗效报告,仅 1 篇文献[9]提及了 6 个月的随访期并在此基础上报道了生存率的情况,无 RCT 报道复发的情况。这使得大部分研究在体现中医治疗肝衰竭患者远期疗效方面有所欠缺。而远期治疗很可能正是中医治疗的优势所在。(7)安全性评价:本系统综述所纳入的文献无一篇具体报道中药治疗的安全性问题,而证据的缺乏使得本系统综述无法对于中药辅助治疗肝衰竭的安全性作出确切评价。

目前国内研究对于肝衰竭疗效的评价指标并未统一,且普遍不够全面,本系统综述提示我们,在未来的研究报道中应包括复发率和病死率报告、并发症及不良反应的报告以及必要的随访情况报告等。同时对于中药治疗的安全性也需要予以更多的关注。近年来,随着抗病毒、人工肝、肝移植等方法的应用,国内外已逐渐形成了该领域内科治疗—人工肝—肝移植的一体化治疗模式,在此基础上的中医药研究或许更有意义。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(12): 1053-1056.
- [2] Higgins JPT, Green S, the Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [OL]. Version 5.1.0 (2011-03) [2011-05]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [3] Zhang JH, Shang HC, Zhang BL. How to assess the quality of systematic review and meta-analysis [J]. J Chin Integr Med, 2008, 6(4): 337-340.
- [4] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. Int J Surg, 2010, 8(5): 336-341.
- [5] 平春霞,封莉,孙盈,等.血浆置换联合药物灌肠治疗重型乙型肝炎 88 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(6): 370-371.
- [6] 张嗣芳,夏先考,胡秋元,等.大黄茵陈饮主治重型肝炎 168 例[J]. 右江医学, 2001, 29(6): 523-525.
- [7] 王融冰,王宪波,孙凤霞,等.解毒凉血法治疗慢性乙型肝炎[J]. 北京中医药, 2008, 27(2): 83-85.

- [8] 周小军,边壮,肖佐环,等.慢性重型乙型肝炎阳黄、阴黄证的中医辨证治疗效果观察[J].中国临床实用医学,2010,4(9):67-68.
- [9] 李萍,宋海燕,姜华静,等.促肝细胞生长素联合复方丹参液治疗慢性重型肝炎 21 例[J].中西医结合肝病杂志,2000,10(1):55-56.
- [10] 李晶滢,过建春,姚鹏,等.益气养阴方法治疗慢性乙型肝炎重型肝炎临床分析[J].中华中医药杂志,2011,26(6):1300-1302.
- [11] 邓海鹏,唐剑武.中西药结合治疗慢性重型乙型肝炎 42 例[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(2):224.
- [12] 卢卫强.中西药联用治疗慢性乙型肝炎 43 例[J].江苏中医药,2004,25(11):25-26.
- [13] 刘政芳,潘晨,张元芬,等.中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的临床研究[J].传染病信息,2010,23(5):287-290.
- [14] 梁雪峰,左少坤,简莹.中西医结合治疗慢性乙型肝炎重型早期临床观察[J].中国中医急症,2011,20(6):877-878.
- [15] 段萌.中西医结合治疗气虚瘀黄型慢性乙型肝炎临床观察[J].中医临床研究,2011,3(12):4-5.
- [16] 陆定波,刘炜,熊正芳.中西医结合治疗重症乙型肝炎临床观察[J].湖北中医学院学报,2000,2(3):36-37.
- [17] 彭小辉.中药保留灌肠治疗慢性重型乙型肝炎的护理体会[J].湖南中医杂志,2011,27(4):97-98.
- [18] 谭善忠,谢碧红,常家宝,等.中药高位保留灌肠联合西药治疗慢性乙型肝炎肝功能衰竭湿热发黄证患者近期疗效[J].中医杂志,2011,52(13):1119-1121.
- [19] 刘玉,商斌仪,卓蕴慧.中药口服加高位保留灌肠结合西药治疗乙型肝炎肝衰竭临床研究[J].上海中医药杂志,2011,45(7):38-40.
- [20] 周双男,张宁,王立福,等.中西医结合治疗乙型肝炎相关肝衰竭临床研究[J].军医进修学院学报,2012,33(7):697-721.
- [21] 张旸,吴银亚,谭善忠,等.基于正虚机制观察益气健脾法治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的临床疗效[J].中国中医急症,2012,21(6):872-892.
- [22] 周滔,刘成海,顾元龙,等.开窍承气液灌肠对慢性重型乙型肝炎肝性脑病的治疗作用[J].中国中西医结合消化杂志,2006,14(5):305-307.
- [23] 张囡囡,汪静,刘鹏,等.中医药多途径联合治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].辽宁中医杂志,2009,36(7):1137-1139.
- [24] 曹家麟.茵陈蒿汤加味联合血浆置换治疗慢性重型乙型肝炎的疗效分析[J].中国病毒病杂志,2012,2(2):142-144.
- [25] 过建春,施军平,陈群伟,等.中药结肠透析治疗慢性重型肝炎的临床研究[J].中医药学刊,2006,24(7):1254-1256.
- [26] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:143.
- [27] 1995年5月北京第五次全国传染病寄生虫病学术会议讨论修订病毒性肝炎防治方案(试行)[J].中华传染病杂志,1995,13(4):241-247.
- [28] 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.

(收稿:2012-12-14 修回:2013-08-05)

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅