

中西医结合治疗重型肝炎的荟萃分析

王笑梅, 王宪波, 刘慧敏(首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

摘要: 目的 回顾性评价中西医结合治疗重型肝炎的疗效。方法 以“重型肝炎”、“肝衰竭”、“中医”和“中西医结合”为检索词, 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库-维普资讯、PubMed、万方数据知识平台中有关中西医结合治疗重型肝炎的随机对照临床研究, 采用Stata 9.0软件进行荟萃分析。结果 依据入选标准, 共17篇文献1492例患者的临床资料纳入荟萃分析, 结果显示与单纯西医治疗组相比, 治疗4周, 中西医结合治疗组ALT下降程度(350 U/L)高于西医组(315 U/L), SMD值为-0.71, 95%CI -1.16~-0.25, $P < 0.01$; 总胆红素下降程度(225 $\mu\text{mol/L}$)高于西医组(147 $\mu\text{mol/L}$), SMD值为-0.88, 95%CI -1.11~-0.65, $P < 0.01$; PTA的上升水平(39.28%)高于西医组(20.96%), SMD值为1.19, 95%CI 0.77~1.61, $P < 0.01$ 。中西医结合治疗组有效率(77.0%)高于西医组(53.7%), 有效率相对危险度(RR)值为1.41, 95%CI 1.31~1.52; $P < 0.01$; 单纯西医治疗组病死率平均为40.7%, 中西医结合治疗组的病死率平均为22.4%, RR值为1.84, 95%CI 1.50~2.26, $P < 0.01$, 提示中西医结合治疗降低了患者的病死率。结论 中西医结合治疗重型肝炎, 在降低病死率和改善肝功能等方面具有一定的优势。

关键词: 重型肝炎; 肝衰竭; 荟萃分析; 中西医结合

Severe hepatitis treated by integrated traditional Chinese and Western medicine: a meta-analysis

WANG Xiao-mei, WANG Xian-bo, LIU Hui-min (Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective A meta-analysis was conducted to evaluate the efficacy of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of severe hepatitis. **Methods** Medical database including CNKI, CBM, Chinese scientific periodical full text database, Pubmed and Wanfang data were searched about treatment of severe hepatitis by the integrated Chinese and Western medicine, randomized controlled clinical trials (RCTs) comparing integrated Chinese and Western medicine with conventional Western medicine were screened out from the searched literatures, Stata 9.0 was used for the meta-analysis. The analysis included the calculation of standardized mean difference (SMD) for measurement data and odds ratio (OR) for enumeration data. **Results** Seventeen RCTs including 1492 cases were enrolled for analysis according to the eligibility and exclusion criteria. Compared to conventional Western treatment alone, the results of integrated traditional Chinese medicine and Western medicine treatment showed as follows: Decline of ALT in integrated treatment group (350 U/L) is grater than that in Western medicine group (315 U/L), SMD = -0.71, 95%CI -1.16~-0.25, $P < 0.01$. Decline of TBil in integrated treatment group (225 $\mu\text{mol/L}$) is grater than that in Western medicine group (147 $\mu\text{mol/L}$), SMD = -0.88, 95%CI -1.11~-0.65, $P < 0.01$. Improvement of PTA in integrated treatment group (39.28%) is grater than that in Western medicine group (20.96%), SMD = 1.19, 95%CI 0.77-1.61, $P < 0.01$. The efficacy rate in integrated treatment group (77.0%) is higher than that in Western medicine group (53.7%), RR = 1.41, 95%CI 1.31-1.52; $P < 0.01$. Mortality rate in integrated treatment group (22.4%) is lower than that in Western medicine group (40.7%), RR = 1.84, 95%CI 1.50-2.26, $P < 0.01$. **Conclusions** The decline of ALT and total bilirubin as well as the improvement of PTA is more remarkable in the group of integrated Chinese and Western medicine, the mortality rate is lower in the group

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2013.04.003

基金项目: 国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10005-007); 国家中医药管理局中医药科技研究专项(06-07LB01); 首都医学发展基金(SF-2007-III-03)

通讯作者: 王宪波 Email: wangxianbo638@163.com

of integrated Chinese and Western medicine to treat severe hepatitis. The association of traditional Chinese medicine with Western medicine therapy is superior to Western medicine therapy alone in the treatment of severe hepatitis.

Key words: Severe hepatitis; Liver failure; Meta-analysis; Integrated traditional Chinese and Western medicine

重型肝炎是病毒性肝炎中最严重、最凶险的一种临床类型,其病情重,进展快,病死率高,国内外报道病死率高达70%~80%。近年来有关中西医结合治疗重型肝炎的文献报道逐渐增加,本次荟萃分析旨在评价中西医结合治疗重型肝炎的疗效以及常用药法则,为临床应用中医药辅助治疗重型肝炎提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献收集与数据提取(检索范围及检索策略) 在中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库-维普资讯、PubMed、万方数据知识平台检索2010年11月之前已经发表的中医以及中西医结合治疗重型肝炎的论文以及会议论文,所用中文检索词为:重型肝炎、肝衰竭、中医和中西医结合。英文检索词为:severe hepatitis、liver failure、meta-analysis、integrated traditional Chinese and Western medicine。

1.2 文献入选标准 ①符合2000年病毒性肝炎防治方案重型肝炎诊断及分级标准;②文献为随机对照临床试验(RCT);③治疗组为在常规西医治疗基础上,联合辅助中药治疗,即中西医结合治疗组。西医组为常规西医治疗组;④预后判断指标为肝功能主要生物化学指标即ALT、TBil、PTA、好转率及病死率。

1.3 文献的剔除标准 ①文献为非随机对照临床试验;②文献信息不完整;③观察指标无ALT、TBil、PTA、有效率或病死率。

1.4 入选文献的质量评价 应用Cochrane协作网推荐的Jadad评分方法对文献进行评价,1~2分为低质量文章,3~5分为高质量文章。

1.5 统计学处理 对结果进行意向性分析,应用Stata 9.0软件对结果进行分析。采用 I^2 检验以对各研究的异质性进行检验,若齐性检验的 $P > 0.05$,则选用固定效应模型(Fixed Effect Model)

(Mantel-Haenszel方法),若个研究间异质性明显, $P < 0.05$,则选择随机效应模型(Random Effect Model)(Dersimonian-Laird方法),分类变量计算出总和的OR值及95%CI;数值变量计算出总和的SMD值及95%CI。采用漏斗图(funnel plot)、线性回归法(Egger's test)和秩相关检验(Begger's test)综合评价发表性偏倚。

2 结果

2.1 检索结果 按照方法中所述的检索策略,共检出相关文献500篇,其中随机对照研究78篇,进一步阅读全文后,剔除数据不完整以及观察指标不同的文献,最后有17篇文献纳入分析,其中中西医结合组750例,包括男性582例,女性168例;单纯西医治疗组742例,包括男性579例,女性163例。两组基线数据一致。文献评分3分1篇,2分16篇。

2.2 中西医结合治疗与单纯西医治疗组ALT下降程度比较 12篇文章对此进行了比较^[2-5,7,8,11,14-17,19],西医组549例,治疗组563例,治疗后西医组ALT下降均数为315.04 U/L,治疗组下降均数为350.16 U/L。两组资料异质性检验 $I^2 = 0.924$, $P = 0.000$,各研究不同质。经Egger线性回归检验, $P = 0.018$,存在发表性偏倚;漏斗图对称。两组比较合并 $SMD = -0.71$,95%CI $-1.16 \sim -0.25$, $Z = 10.61$, $P = 0.000$ 。可见,中西医结合组ALT下降程度大于西医治疗组,中西医结合治疗在改善患者的肝功能方面疗效较好,见图1。

2.3 中西医结合治疗与单纯西医治疗重型肝炎血清胆红素下降程度比较 15篇文章对此进行了比较^[2-8,11-17,19],治疗后西医组总胆红素下降均值为147.15 $\mu\text{mol/L}$,治疗组下降均值为225.25 $\mu\text{mol/L}$ 。两组资料异质性检验 $I^2 = 0.761$, $P = 0.000$,各研究不同质。经Egger线性回归检验 $P = 0.455$,两组比较合并的 $SMD = -0.88$,95%CI $-1.11 \sim -0.65$, Z

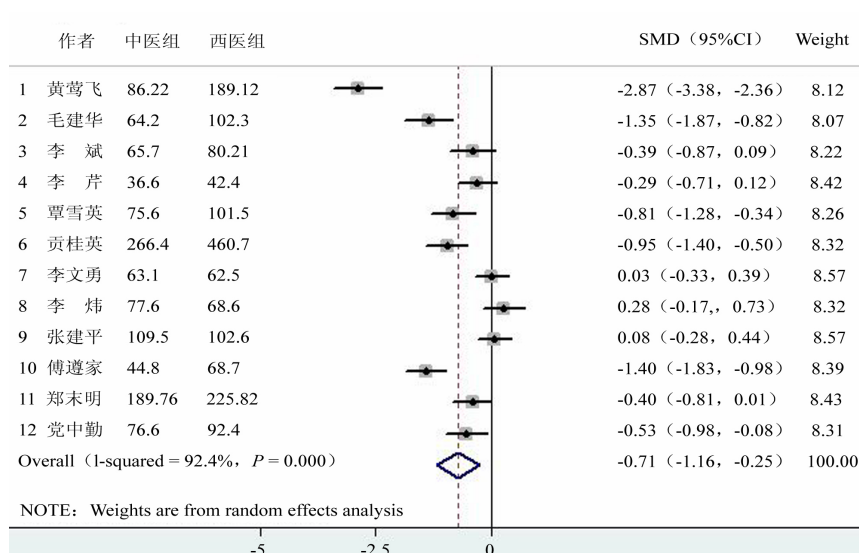


图1 中西医结合与单纯西医治疗重型肝炎ALT下降程度比较森林图

= 7.44, $P < 0.001$ 。中西医结合组在利胆退黄方面的疗效优势是显而易见的, 见图2。

2.4 中西医结合治疗与单纯西医治疗重型肝炎PTA上升程度比较 13篇文章对此进行了比较^[2,4-8,11-13,15-17,19], 西医组治疗后重型肝炎PTA为(52.73 ± 5.55)%, 治疗组为(70.51 ± 4.99)%; 西医组治疗后PTA上升均值为20.96%, 治疗组为39.28%。两组资料的异质性检验: $I^2 = 91.3\%$, $P = 0.000$, 各研究不同质。漏斗图对称, 经Egger线性回归检验 $P = 0.012$, 存在发表偏倚。两组比较合并 SMD为1.19, 95%CI 0.77~1.61, $Z = 5.53$, $P < 0.001$ 。

2.5 中西医结合治疗与单纯西医治疗重型肝炎有效率比较 17篇文章对此进行了比较^[1-7,9-10,12-19], 西医组平均有效率为53.7%, 中西医结合治疗组平均有效率为77.0%, 其较西医组有效率提高23.3%, 提示中西医结合治疗较单纯西医治疗提高了有效率。两组资料的异质性检验 $P = 0.775$, 各研究同质。两组比较的合并 $OR = 2.94$, 95%CI 2.34~3.71, $OR > 1$ 且其95%CI不包含1, $Z = 9.19$, $P = 0.000$, 见图3。

2.6 中西医结合治疗与单纯西医治疗重型肝炎病死率比较 9篇文章对此进行了比较^[1,8,11~17], 西医组平均病死率为40.7%, 治疗组为22.4%, 其较西医组降低了18.3%。两组资料的异质性检验 $P = 0.978$, 各研究同质。两组比较合并 $OR = 2.50$, 95%CI 1.85~3.37, $Z = 5.85$, $P < 0.001$, 见图4。

2.7 倒漏斗图 本研究纳入中西医结合组和西医治疗有效率比较研究17篇, 倒漏斗图双侧不对称, 结合Egger线性回归检验 $P = 0.009$, 提示存在发表偏倚, 见图5。

2.8 治疗重型肝炎所用方剂中前11位中药排名次序和主要治疗方法 大黄19次, 赤芍14次, 茵陈12次, 丹参7次, 栀子6次, 茯苓6次, 厚朴5次, 枳实5次, 虎杖5次, 蒲公英4次, 鸡内金4次。治疗方法主要为清热解毒、活血凉血、逐瘀通经、利湿退黄等。

3 讨论

3.1 荟萃分析表明中西医结合治疗重型肝炎具有降低病死率和改善肝功能等优势 重型肝炎归属于中医“急黄”、“血证”、“肝瘟”、“鼓胀”等范畴, 晚期又与“昏迷”、“关格”等密切相关。中医认为其病机多为感受湿热疫毒邪, 阻滞中焦, 熏蒸肝胆, 疏泄失职, 胆汁外溢于肌肤, 而见黄疸; 若热毒炽盛, 内陷心包则出现昏迷; 若湿热疫毒化火, 灼伤血络, 迫血妄行, 则出血; 病重或至晚期则肝、脾、肾俱损, 肝失疏泄, 脾失健运, 肾失开阖, 气血水及湿热浊邪停聚腹中而成鼓胀; 进而气机升降失常, 上下不通而出现关格危象^[20]。

大量资料表明, 重型肝炎在西医治疗的基础上联合中医药治疗具有一定的优势; 荟萃分析表明, 中西医结合治疗组患者ALT以及总胆红素的下降程度, 凝血功能的改善均优于单纯西医治疗组, 单纯

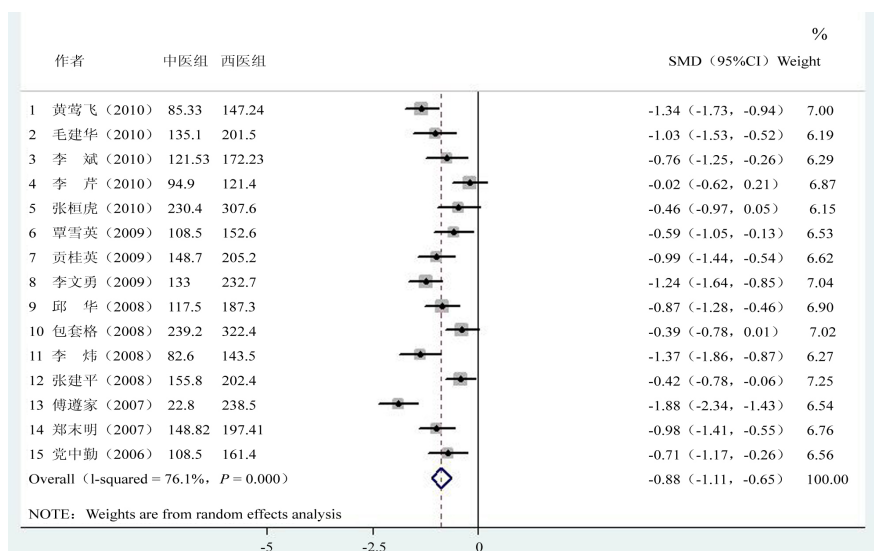


图2 中西医结合与单纯西医治疗重型肝炎血清胆红素下降程度比较森林图

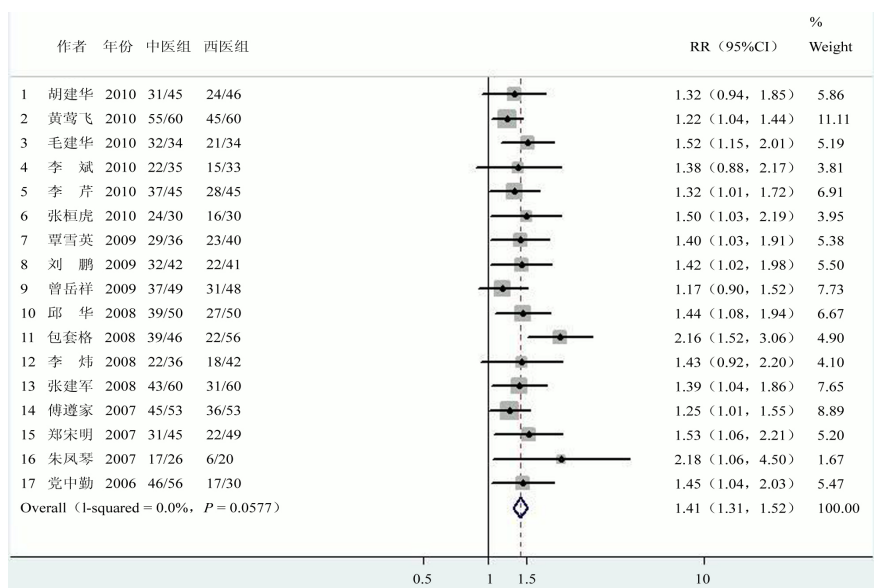


图3 中西医结合与单纯西医治疗重型肝炎两组有效率比较森林图

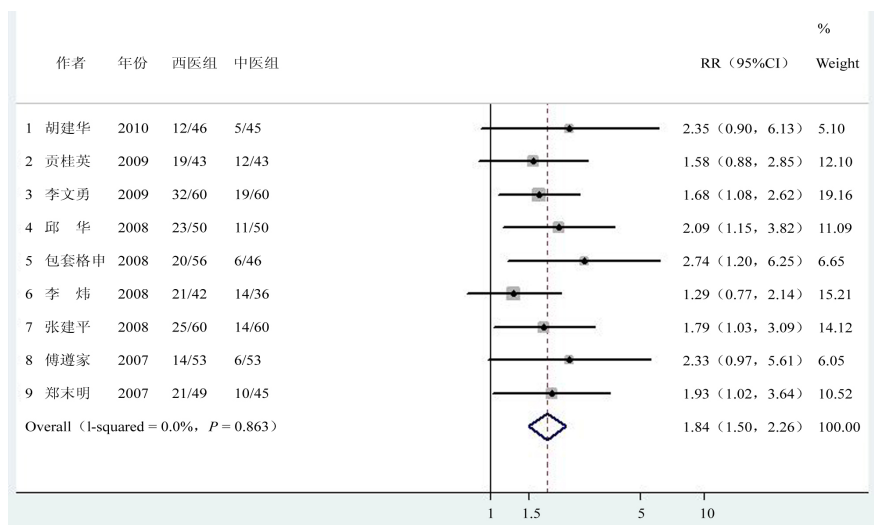


图4 中西医结合与单纯西医治疗重型肝炎两组病死率比较森林图

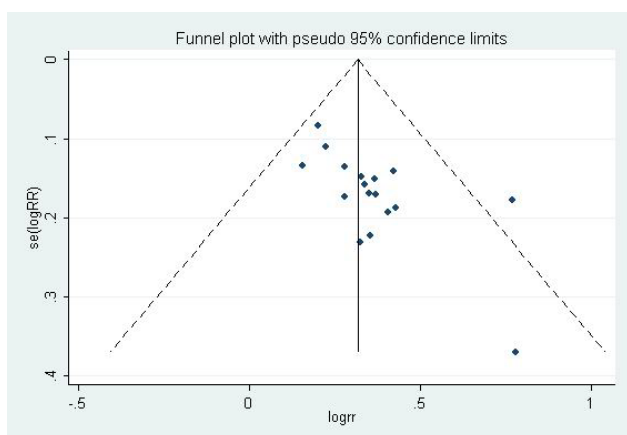


图5 中西医结合组和西医治疗有效率比较的倒漏斗图

西医治疗西医组平均有效率为53.7%，中西医结合治疗组平均有效率为77.0%，有效率较西医组提高了23.3%，而病死率降低了18.3%，表明中西医结合治疗重型肝炎能够促进病情恢复，改善患者的预后，显著优于单纯西医治疗。

3.2 清热解毒、凉血活血是治疗重型肝炎的重要法则 治疗重型肝炎所用方剂中前11位中药排名次序：大黄、赤芍、茵陈、丹参、栀子、茯苓、厚朴、枳实、虎杖、蒲公英、鸡内金。从本研究所选文献的中药使用来看，“清热解毒、凉血活血”的是治疗重型肝炎的重要法则，在所列的药物中，大黄味苦性寒，入肝、脾、胃、大肠经，不仅有清热解毒、通腑逐瘀的功效，还能利胆退黄、除下焦湿热，是对证治疗之首选^[21]。茵陈入脾胃肝胆经，功专利湿退黄，是退黄的要药^[22,23]。赤芍能抑制血小板和红细胞聚集，降低血栓素Ⅱ，改善微循环，恢复肝细胞的正常代谢和血液供应^[21]。丹参活血化瘀、凉血活血，是目前治疗肝衰竭的有效药物^[24]。

此外，肝病的形成、演变及其预后都与脾胃功能密切相关。脾主运化水湿，胃主受纳水谷精微，脾胃功能虚弱，不能运化水湿，水湿内停，困阻脾胃，故出现纳呆、呕吐、痞满、腹胀、大便溏泻、身倦乏力等症状。故应补气健脾、顾护中州^[25]。已有研究证实大黄、茵陈、赤芍、丹参、茯苓、鸡内金等凉血解毒、健脾利湿药在保肝、退黄方面的显著疗效^[26,27]。

3.3 今后研究中需要注意的几个问题 必须指出的

是，本研究纳入分析的17项研究Jadad评分不高，1篇为3分，其余16篇为2分，文章质量不高；纳入分析的各研究同质性较好，但仍存在异质性因素，如各研究用药种类不同、药物用法不同（如大黄有生大黄、熟大黄、酒大黄）、用药途径不同有口服和灌肠两种、疗程及随访的时间不同、判断好转的标准略有不同等，这些均可能造成异质性存在。重型肝炎在临床上分为急性重型肝炎、亚急性重型肝炎和慢性重型肝炎3种类型，本荟萃分析研究中未对以上3种类型进行区分，可能影响疗效分析。

总之，重型肝炎的治疗复杂，患者病情重而且变化快，本荟萃分析总结出清热解毒、活血凉血是中西医结合治疗重型肝炎的重要法则，能显著提高疗效。期待通过量化分析，探索形成适合重型肝炎治疗的通用方药方剂，为重型肝炎的治疗探索出一条中西医结合治疗的新路，提高患者的生存率。

参考文献

- [1] 胡建华, 李秀惠. 清肝利肠方结肠透析治疗慢性乙型重型肝炎的临床研究[J]. 北京中医药, 2010, 29: 403-406.
- [2] 黄莺飞. 活血退黄汤联合血浆置换治疗重型肝炎60例临床观察[J]. 河北中医, 2010, 32: 664-665, 695.
- [3] 毛建华. 加味茵陈蒿汤合加减大承气汤治疗慢性重症肝炎临床疗效观察[J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5: 1954-1955.
- [4] 李斌. 中西医结合治疗慢性重型肝炎疗效观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19: 1116, 1138.
- [5] 李芹, 林恢, 刘政芳, 等. 人工肝支持系统联合中药治疗慢性重型肝炎临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20: 12-14.
- [6] 张恒虎, 樊改英, 贾妮娜, 等. 中药联合人工肝治疗重型肝炎疗效观察[J]. 光明中医, 2009, 24: 2325-2327.
- [7] 覃雪英, 陆启峰, 何延专, 等. 人工肝血浆置换术联合大黄煎剂灌肠治疗重型肝炎的观察[J]. 广东医学, 2009, 30: 1916-1917.
- [8] 贡桂英, 刘霞, 马建红. 中西医结合治疗慢性乙型重型肝炎43例临床观察[J]. 世界中医药, 2009, 4: 194-195.
- [9] 刘鹏, 张囡囡, 杨华秀, 等. 中药凉血解毒化瘀多渠道给药治疗慢性重型肝炎42例临床研究[J]. 江苏中医药, 2009, 41: 28-30.
- [10] 曾岳祥, 谭兰香, 周泳昕, 等. 重肝合剂保留灌肠阻抑重型肝炎内毒素血症的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19: 134-136.
- [11] 李文勇, 钱宜丹, 邱绍勤, 等. 结肠灌洗后中药保留灌肠治疗慢性重型肝炎内毒素血症的临床评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12: 133-135.
- [12] 邱华, 毛德文, 胡振斌, 等. 慢性重型肝炎中医综合治疗方案的多中心临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18: 260-262, 276.
- [13] 包套格申, 杨丽萍, 邹春雨. 中药配合人工肝血浆置换治疗重型肝炎46例[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17: 2628-2629.
- [14] 李炜, 李晓良, 吴其恺, 等. 中西医结合结肠透析治疗慢性重型肝炎

- 的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2008,18:149-150.
- [15] 张建军, 黄加权. 利湿攻下法治疗重型肝炎临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28:13-16.
- [16] 傅遵家, 万喜英. 中西医结合治疗重型肝炎106例疗效观察[J]. 实用临床医学(江西),2007,8:44-45.
- [17] 郑宋明. 清营凉血汤合安宫牛黄丸治疗热毒炽盛型重型肝炎45例[J]. 浙江中医杂志,2007,42:378-379.
- [18] 朱凤琴. 中西医结合治疗重型肝炎临床观察[J]. 中华中医药学刊,2007,25:414-414.
- [19] 党中勤. 中药配合人工肝支持系统治疗重型肝炎56例疗效[J]. 透析与人工器官,2006,17:42-44.
- [20] 陶夏平, 周仲瑛, 姚乃礼. 重型肝炎瘀热相搏证治探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10:51-52.
- [21] 李军生, 苏立穗, 盛国光. 大黄赤芍汤加促肝细胞生长素治疗重型肝炎65例[J]. 中西医结合肝病杂志,2001,11:351-352.
- [22] 林霄. 茵陈蒿的药理作用研究[J]. 长春中医药大学学报,2002,24:663.
- [23] 谢韬, 梁敬钰, 刘净. 茵陈化学成分和药理作用研究进展[J]. 海峡药学,2004,16:8-9.
- [24] 戚心广. 丹参、赤芍对实验性肝损伤肝细胞保护作用的机理研究[J]. 中西医结合杂志,1991,11:102-104.
- [25] 郑亚江, 高月求. 慢性乙型肝炎脾虚患者树突细胞的表型改变及健脾方的干预作用[J]. 辽宁中医药杂志,2009,36:323-325.
- [26] 刘慧敏, 王宪波, 王融冰. 基于解毒凉血法的中西医结合治疗方案治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2011,21:197-200.
- [27] 吴云忠, 王宪波, 叶航, 等. 基于MELD评价解毒凉血法治疗慢性乙型重型肝炎的疗效[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27:467-470.

收稿日期: 2013-06-02

· 消息 ·

本刊常用英文缩写词汇

甲型肝炎病毒 (HAV)	乙型肝炎病毒表面抗原/乙型肝炎S抗原 (HBsAg)
乙型肝炎病毒 (HBV)	乙型肝炎病毒表面抗体/抗-HBs (HBsAb)
丙型肝炎病毒 (HCV)	乙型肝炎病毒e抗体 (HBeAb)
慢性乙型肝炎 (CHB)	乙型肝炎病毒核心抗原 (HBcAg)
慢性丙型肝炎 (CHC)	乙型肝炎病毒核心抗体/抗-HBc (HBcAb)
人类免疫缺陷病毒 (HIV)	乙型肝炎病毒e抗原 (HBeAg)
巨细胞病毒 (CMV)	乙型肝炎病毒标志物 (HBV-M)
获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)	丙型肝炎病毒抗体 (抗-HCV)
血压 (BP)	前S1抗原 (pre-S1Ag)
肝细胞癌 (HCC)	前S2抗原 (pre-S2Ag)
红细胞 (RBC)	肝功能分级 (Child-Pugh)
白细胞 (WBC)	聚合酶链反应 (PCR)
血小板 (PLT)	持续病毒学应答 (SVR)
白蛋白 (ALB)	聚乙二醇化干扰素 (Peg-IFN)
总蛋白 (TP)	核苷(酸)类似物 (NA)
血红蛋白 (Hb)	拉米夫定 (lamivudine, LAM)
免疫球蛋白 (Ig)	替比夫定 (telbivudine, LdT)
甲胎蛋白 (AFP)	阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV)
白细胞介素 (IL)	替诺福韦酯 (tenofovir dipivoxil, TDF)
干扰素 (IFN)	恩替卡韦 (entecavir, ETV)
总胆固醇 (TBil)	利巴韦林 (ribavirin, RBV)
直接胆固醇 (DBil)	酶联免疫吸附试验 (ELISA)
丙氨酸氨基转移酶 (ALT)	聚合酶链反应 (PCR)
天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)	重症监护病房 (ICU)
凝血酶原活动度 (PTA)	循证医学 (EBM)
凝血酶原时间 (PT)	血清铜蓝蛋白 (CER)