

苦参素胶囊对慢性乙型肝炎患者HBeAg和HBV DNA阴转率作用的Meta分析

郑洋¹, 赵铁建² (1.广西中医药大学 基础医学院, 南宁 530000; 2.广西中医药大学 基础医学院 生理教研室, 南宁 530000)

摘要: 目的 分析苦参素胶囊对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者HBeAg和HBV DNA阴转率的影响。方法 以苦参素胶囊、氧化苦参碱、慢性乙型肝炎和marine capsules为检索词, 检索自建库到2017年8月中国知网、万方数据、重庆维普、PubMed和Embase数据库中苦参素胶囊治疗CHB的随机对照试验。采用Jadad量表对文献质量进行评估, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入13篇文献, 总计1523例患者, 治疗组1048例, 对照组475例, 经过Meta分析得出, 苦参素胶囊可提高CHB患者HBeAg和HBV DNA的阴转率, 减少病毒复制, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 苦参素胶囊可显著提高CHB患者HBeAg和HBV DNA的阴转率且不良反应轻微。

关键词: 苦参素胶囊; HBeAg阴转率; HBV DNA阴转率; Meta分析

Meta analysis of the effect of marine capsules on the negative conversion rates of HBeAg and HBV DNA in patients with chronic hepatitis B

ZHENG Yang¹, ZHAO Tie-jian² (1.School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000, China; 2.Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

Abstract: Objective To analyze the effect of the marine capsule on the negative conversion rates of HBeAg and HBV DNA in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Randomized and controlled trials on the treatment of CHB with matrine capsule in CNKI, Wanfang Data, Chongqing Weipu, PubMed and Embase database from database construction to August 2017 were retrieved with the key words matrine capsule, oxymatrine, chronic hepatitis, marine capsules, etc. The literature were evaluated by Jadad scale, and Meta analysis was operated by RevMan5.3. **Results** A total of 13 studies and 1523 patients (1048 patients in treatment group and 475 patients in control group) were included. Marine capsules could greatly improve the negative conversion rates of HBeAg and HBV DNA and could reduce virus replication according to the results of Meta analysis ($P < 0.05$). **Conclusion** Marine capsules can significantly increase the negative conversion rates of HBeAg and HBV DNA in patients with CHB, with little adverse effects.

Key words: Marine capsules; HBeAg negative conversion rate; HBV DNA negative conversion rate; Meta analysis

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)持续进展, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)被活化, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的正常平衡被打破, 从而发生肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)^[1]。肝纤维化是自我保护的代偿反应, 可进一步发展为肝硬化和肝癌。乙型肝炎病毒

(hepatitis B virus, HBV)难以被彻底清除, 导致CHB长期存在。大量研究表明中药制剂苦参素胶囊对CHB具有一定疗效, HBeAg是反映病毒在HBV感染者体内复制的可靠指标, HBV DNA也可反映病毒在体内的复制情况。故本文检索苦参素胶囊对CHB患者HBeAg和HBV DNA作用的临床随机对照研究, 提取数据进行汇总分析。

1 资料与方法

1.1 检索方法 制定检索表达式, 检索的数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据资源

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.01.004

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460682; 81660705); 广西中医药大学校级重点硕士研究生创新项目(YCSZ2018013)

通讯作者: 赵铁建 Email: 570041687@qq.com

系统（WANFANG DATA）、重庆维普数据库、PubMed和Embase，检索的关键词为苦参素胶囊、氧化苦参碱、慢性肝炎和随机对照试验，对应的英文为marine capsule、oxymatrine、chronic hepatitis和randomized controlled trial，检索时间为自建库到2017年8月，语言为中文和英文。

1.2 资料整理

1.2.1 纳入条件 ①研究对象患有慢性乙型肝炎，HBeAg和HBV DNA均为阳性，年龄和性别无特殊限制；②试验设计必须为临床随机对照试验；③试验组使用的是苦参素胶囊或氧化苦参碱或在对照组用药基础上加用苦参素胶囊或氧化苦参碱，对照组使用除苦参素胶囊和氧化苦参碱外的药物；④所有研究对象均未接受抗肝纤维化治疗；⑤结果包含HBeAg和HBV DNA阴转指标。

1.2.2 排除标准 ①慢性乙型肝炎合并其他疾病；②综述类文章；③文章资料获取不全；④重复发表或重复收录的文章。

1.3 资料提取与分析 根据纳入与排除标准对文献进行筛选，对文章提取的资料包括研究对象、干预措施、结局指标以及不良反应。

1.4 文献质量评价 由2名评价员根据Jadad量表评分对文献的质量进行评价，如结果不一致可由第3人的意见决定。评分标准包括随机方法、盲法等。5分为最佳证据文献，3分以上为中等证据文献，0~2分为低等证据文献。

1.5 统计学处理 采用RevMan 5.3软件进行系统评价。首先进行同质性检验即卡方检验（Q检验），

如 $P \leq 0.1$ ，说明研究对象间存在异质性，需进行亚组合并统计量等处理，处理后如果还存在异质性，则使用随机效应模型；如 $P > 0.1$ ，表明研究对象是均匀的，使用固定效应模型。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料采用相对危险度（relative risk, RR）和比值比（odds ratio, OR）进行评价。RR可用来表示试验因素与试验结果间的关系，当事件的发生率较低时，对于临床研究，可认为OR与RR的置信区间相等^[2]。在Meta分析的森林图中，当研究结果的95%CI与无效线相交时可认为试验因素无效，试验组与对照组相同，如果95% CI在无效线的左侧说明试验组的指标大于对照组，在无效线的右侧则说明试验组的指标小于对照组。

2 结果

2.1 检索结果 检索的5个数据库中相关文献345篇，中文文献338篇，外文文献7篇，均为中文的翻译文献，将得到的文献输入Note Express软件查重，根据纳入与排除标准并进一步阅读全文，共筛选出13篇^[3-15]，均为中文文献。文献中研究对象的基本情况见表1。

2.2 文献质量评价 纳入的13篇文献中只有1篇未提及随机^[14]，其余均有所提及，但大多数未提及随机方法，只有3篇提及随机的具体方法^[6,7,13]。5篇未提及指标的检测方法，4篇采用ELISA和PCR检测^[6,10,11,15]，1篇采用IMX型全自动免疫分析仪和PCR检测^[13]，2篇采用Abbot和PCR检测^[4,5]，1篇采用时间分辨免疫荧光分析仪和PCR检测^[8]。文献质量一般，但已是目前最佳的证据。

表1 纳入研究对象基本信息

文献	例数		治疗时间 (月)	药物		结局指标	抗病毒治疗
	治疗组	对照组		治疗组	对照组		
刘华2006	146	104	6	氧化苦参碱+肝炎灵	肝炎灵	HBeAg和HBV DNA	未接受
刘征波2005	50	30	5	苦参素胶囊+常规护肝	常规护肝	HBeAg和HBV DNA	未接受
夏挺2003	136	102	6	氧化苦参碱	干扰素	HBeAg和HBV DNA	对照组抗病毒
张秀琴2003	52	49	3	苦参素胶囊	常规药物	HBeAg和HBV DNA	未提及
张菊花2012	50	50	3	苦参素胶囊+常规保肝	常规保肝	HBeAg和HBV DNA	未提及
徐德光2008	50	50	6.5	苦参素胶囊	常规护肝	HBeAg和HBV DNA	未接受
曹兴国2007	38	38	6	苦参素胶囊+常规药物	常规药物	HBeAg和HBV DNA	未接受
李明华2010	61	59	3	苦参素胶囊+常规保肝	常规保肝	HBeAg和HBV DNA	未接受
林小萍2004	301	86	3	苦参素胶囊+常规保肝	常规保肝	HBeAg和HBV DNA	未接受
赵文莉2006	22	21	6	苦参素胶囊+常规保肝	常规保肝	HBeAg和HBV DNA	未接受
陈燕熙2001	23	21	3	氧化苦参碱+常规护肝	常规护肝	HBeAg和HBV DNA	未接受
靳清汉2004	69	50	6	氧化苦参碱+常规保肝	常规保肝	HBeAg和HBV DNA	未接受
黄向春2017	50	40	3	苦参素胶囊	常规治疗	HBeAg和HBV DNA	未接受

2.3 Meta分析结果

2.3.1 苦参素胶囊对HBeAg阴转率的作用分析 对纳入文献进行异质性检验, $P < 0.0001$, $I^2 = 70\%$, 说明研究对象数据有异质性, 采用随机效应模型进行统计量合并分析, $OR = 6.87$, $95\%CI (4.68, 10.10)$, 统一效应量检验 $z = 5.68$, $P < 0.00001$, 试验组与对照组有显著差异, 苦参素胶囊可使HBeAg阴转率显著提高(图1)。

2.3.2 苦参素胶囊对HBV DNA阴转率的作用 对纳入文献进行异质性检验, $P < 0.00001$, $I^2 = 74\%$, 说明试验对象数据有异质性, 采用随机效应模型进行统计量合并分析。 $OR = 5.11$, $95\%CI (3.02, 8.65)$, 统一效应量检测 $z = 6.08$, $P < 0.001$, 试验组与对照组有显著差异, 苦参素胶囊可使HBV DNA阴转率显著提高(图2)。

2.4 不良反应 13篇文献当中有6篇文章对不良反应的描述主要为恶心、呕吐等轻微消化道症状, 总体上不良反应轻微, 未发现肝肾功能损伤, 其余7篇未提及不良反应。

2.5 敏感性分析 使用固定效应模型分析HBeAg和HBV DNA阴转率, $95\%CI$ 分别为3.73 (2.93, 4.76)和3.84 (3.02, 4.84), 而采用随机效应模型分析的 $95\%CI$ 分别为4.66 (2.74, 7.93)和5.11 (3.02, 8.65), 两模型间差异较小, 说明苦参素胶囊治疗CHB的系统分析结果稳定确切。

2.6 偏倚分析 对纳入的13篇文献, 以 OR 为横坐标, 以标准误 $\log OR$ 为纵坐标, 绘制漏斗图(图3), 结果显示以真值为中心, 该评价指标倒漏斗图左右不对称, 纳入的研究呈偏态分布, 考虑纳入的文献可能存在一定的发表偏倚。

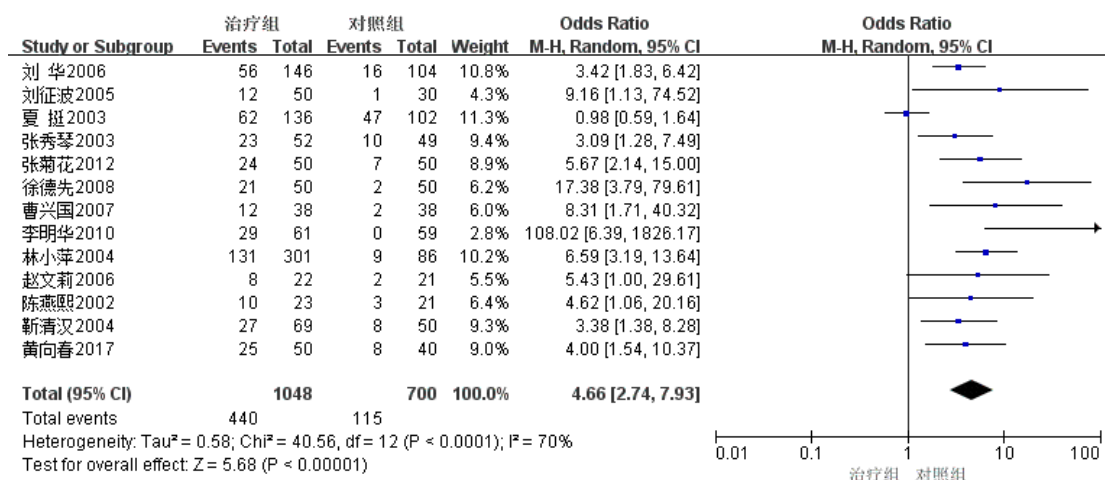


图1 苦参素胶囊对CHB患者HBeAg阴转率作用的森林图

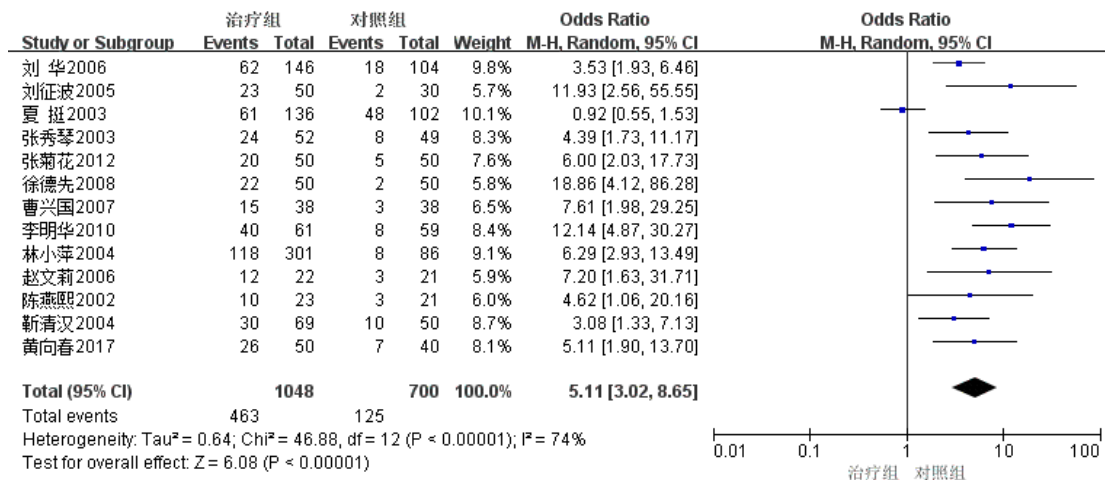


图2 苦参素胶囊对CHB患者HBV DNA阴转率作用的森林图

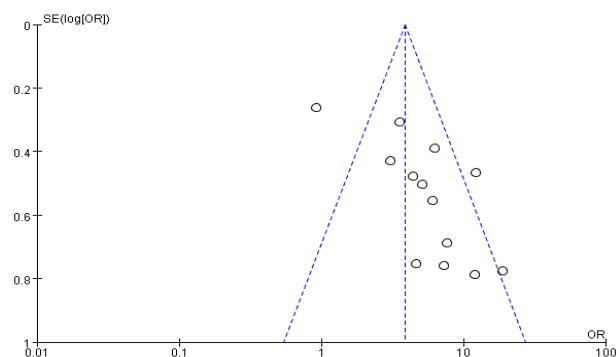


图3 治疗组与对照组 HBV DNA 阴转率漏斗图

3 讨论

目前,慢性乙型肝炎主要以抗病毒治疗为主。抗病毒治疗可有效降低病毒感染引起的并发症,但西药治疗的效果不甚理想^[16],临床中也逐渐使用中成药治疗慢性肝炎。大量临床试验证实,苦参素胶囊具有较好的抗病毒作用,其主要成分是氧化苦参碱和氧化槐果碱的混合碱^[17],抗病毒机制目前尚未明确,可能与氧化苦参碱作用于机体的免疫系统,增强Th淋巴细胞的功能,改善免疫系统紊乱的状态,使免疫系统的功能增强有关^[18]。苦参素能抑制HBV DNA转染的HepG2.2细胞分泌HBsAg和HBeAg,显著降低感染者血清中HBV DNA含量^[19,20]。刘欣等^[21]研究表明苦参素有明显的抗病毒作用,主要通过诱导细胞凋亡,将细胞增殖阻滞在S期来发挥抗病毒作用。聂红明等^[22]认为氧化苦参碱抑制蛋白酪氨酸激酶的活性可能是其抗病毒机制之一。苦参素进入受病毒感染的肝细胞后,可封闭HBV的遗传信息,暴露的离子键激活核内切酶杀灭病毒DNA的复制模板,同时苦参素还能够改变肝细胞浆的生物化学特性,使潜伏期的病毒失去必需的生存环境而死亡^[23]。苦参素还具有较好的抗纤维化作用,转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)含量转变可能是其作用机制,发生纤维化时,TGF- $\beta 1$ 表达上升,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)被活化,ECM正常代谢被打破,胶原沉积,TGF- $\beta 1$ 作为肝纤维化中的重要物质,可以抑制DNA合成,从而使细胞的分裂与增殖受到抑制,加重肝纤维化^[24-26]。氧化苦参碱可通过免疫系统调控IL-10来达到抗纤维化的作用^[27]。

本研究共检索了国内外5个数据库,最终纳入的均为临床随机对照实验。Meta分析结果显示苦参素胶囊对于试验组患者HBeAg和HBV DNA阴转率显著高于对照组,且不良反应轻微,为临床治疗慢性乙型肝炎提供了科学依据。但本研究也存在一些

问题,如研究对象数量有限,无多中心、大样本的临床试验,导致结果可能存在偶然性;纳入的大多数研究均未详细说明随机方案的产生;许多研究未注重在实验过程中对不良反应的描述;试验过程中对照组的用药不统一,对结果可能产生影响。因此本研究只能为临床治疗提供借鉴。在今后的Meta分析中,需要高质量的研究作为证据,从而做出更加可靠的分析。

参考文献

- [1] 马腾飞, 华赟鹏, 李巧, 等. miR-200c促进肝星状细胞活化诱导肝纤维化的机制[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37(4): 497-501.
- [2] 刘关键, 吴泰相. Meta-分析的森林图及临床意义[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(3): 198-201.
- [3] 张秀琴, 马华芳. 苦参素胶囊对慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(7): 407-408.
- [4] 曹兴国, 蔡莉静. 苦参素对慢性乙型肝炎病毒复制的抑制作用[J]. 中国生化药物杂志, 2007, 13(1): 58-59.
- [5] 林小萍. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2004, 10(14): 122-124.
- [6] 李明华. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2010, 16(31): 142-143.
- [7] 黄向春. 苦参素胶囊对慢性乙型肝炎的治疗效果研究[J]. 中医临床研究, 2017, 9(3): 57-58.
- [8] 徐德先. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效[J]. 职业与健康, 2008, 24(15): 76-77.
- [9] 张菊花. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎疗效分析[J]. 医药前沿, 2012, 12(35): 157-158.
- [10] 赵文莉, 白宇鹏, 刘华平. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化的疗效观察[J]. 长江大学学报(自科版), 2006, 1(3): 232, 235, 208.
- [11] 陈燕熙, 茅佰元, 江建华, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎病毒性肝炎疗效及其与HBV负荷的关系探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(5): 335-336.
- [12] 刘华, 朱文丽, 张红梅. 氧化苦参碱辅助治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 护理学杂志, 2006, 21(5): 38-39.
- [13] 刘征波, 谢玉桃, 沙新平, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(17): 2678-2679, 2682.
- [14] 靳清汉. 氧化苦参碱胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 济宁医学院学报, 2004, 27(4): 32-33.
- [15] 夏挺, 孙晖. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎远期疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(24): 2631-2632.
- [16] 潘佳, 江南. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗及疗效预测因素的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(2): 147-151.
- [17] 蔡艳. 苦参素药理作用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(04): 387-389.
- [18] Dong Y, Xi H, Yu Y, et al. Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: a study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(12): 1299-1306.
- [19] 沈新生. 氧化苦参碱对 CCl₄ 所致小鼠肝损伤修复作用的形态学观察[J]. 解剖科学进展, 1997, 3(3): 244-245.
- [20] 陈云, 向文玉, 周国燎, 等. 氧化苦参碱对实验性肝损伤保护作用

观察[J]. 药学通报,1983,18(5):407-409.

[21] 刘欣, 索智敏. 苦参抗乙肝病毒的作用机制研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(4):67-69.

[22] 聂红明, 汪蓉, 李运东, 等. 氧化苦参碱对HepG2.2.15细胞蛋白酪氨酸激酶活性的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2010,20(3):161-163.

[23] 秦莉. 苦参素胶囊抗病毒治疗慢性乙型肝炎的量效关系[J]. 中医研究,2009,22(7):25-26.

[24] 陈小亮, 李俊, 邓子煜, 等. 苦参素对肝纤维化大鼠肝脏TGF-β1的调节作用[J]. 中国药理学通报,2009,25(06):761-764.

[25] 石永萍, 黄志宝, 初彦辉. TGF-β与肝纤维化的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报,2016,37(3):114-116.

[26] 李仙. 肝纤维化中TGF-β的研究进展[J]. 宜春学院学报,2015,37(3):88-90.

[27] 赵宏伟, 柏兆方, 张振芳, 等. 氧化苦参碱抗猪血清诱导的免疫性大鼠肝纤维化作用研究[J]. 成都大学学报(自然科学版),2015,34(4):319-321.

收稿日期: 2017-09-16

郑洋, 赵铁建. 苦参素胶囊对慢性乙型肝炎患者HBeAg和HBV DNA阴转率作用的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(1):18-22.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿图片格式的要求

本刊要求来稿中的每张照片（图）片均应有必要的图题及说明性文字标注于图的下方，并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写；图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记，病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度，并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短，不应超过50字，所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式，分辨率不低于300像素/英寸，并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像：分别按其在正文中出现的先后次序连续编码，文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定，剪接顺畅，保持可能获得的最高清晰度模式，视频文件采用AVI格式，大小在5M以内。 每个文件名均应与文中的名称相符，如“动态图×”。

本刊编辑部