

乳果糖联合利福昔明治疗肝性脑病患者优于单用乳果糖：一项Meta分析

贺秋凤, 胡蓉, 曾义岚, 康信通, 陈治莉, 杨启, 邓杨, 张琼, 毛创杰, 李萍 (成都市公共卫生临床医疗中心 肝病科, 成都 610066)

摘要: 目的 比较乳果糖联合利福昔明与单用乳果糖治疗肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 的疗效。方法 全面检索Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普及万方数据库中关于比较乳果糖联合利福昔明与单用乳果糖治疗HE患者的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 检索时间为从建库至2019年3月17日。应用Stata12.0软件进行Meta分析。主要结局指标为治疗的有效率及病死率。结果 本研究共纳入5篇RCTs, 包括563例患者。Meta分析表明, 乳果糖联合利福昔明较单用乳果糖治疗HE患者的有效率更高 ($RR = 1.261$, $95\%CI: 1.122 \sim 1.417$, $P < 0.001$); 但病死率差异无统计学意义 ($RR = 0.656$, $95\%CI: 0.376 \sim 1.145$, $P = 0.138$)。结论 与单用乳果糖相比, 联合利福昔明的组合方案治疗HE患者的疗效更佳, 但不能降低病死率。

关键词: 肝性脑病; 利福昔明; 乳果糖; 疗效; 荟萃分析

The effect of lactulose combined with rifaximin is superior to lactulose alone for patients with hepatic encephalopathy: a Meta-analysis

HE Qiu-feng, HU Rong, ZENG Yi-lan, KANG Xin-tong, CHEN Zhi-li, YANG qi, DENG Yang, ZHANG Qiong, MAO Chuang-jie, LI Ping (Department of Hepatology, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu, 610066, China)

Abstract: Objective To comprehensively compare the efficacy of lactulose combined with rifaximin and lactulose alone for patients with hepatic encephalopathy (HE). **Methods** The Cochrane Library, PubMed, Web of Science, EMBASE, CBM, CNKI, VIP and Wan Fang digital database were searched, only randomized controlled trials (RCTs) of the treatment of HE with lactulose plus rifaximin and lactulose alone were included. The retrieval time was established for the database until March 17, 2019. Meta-analysis was performed by Stata 12.0 software. The primary outcome indexes were efficacy and mortality. **Results** Overall, five RCT studies comprising 563 patients were included. Lactulose combined rifaximin was more effective than lactulose alone in the treatment of patients with HE ($RR = 1.261$, $95\%CI: 1.122 \sim 1.41$, $P < 0.001$). However, the difference of the mortality was not significant ($RR = 0.656$, $95\%CI: 0.376 \sim 1.145$, $P = 0.138$). **Conclusion** Lactulose combined with rifaximin is more effective than lactulose alone in treatment of patients with HE, but which can not reduce the mortality.

Key words: Hepatic encephalopathy; Lactulose; Rifaximin; Efficacy; Meta-analysis

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流异常所致的、以代谢紊乱为基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征, 临床上以肝硬化并发HE最多见, HE又是肝硬化患者病死的主要原因。研究表明, HE与肝硬化患者的病死具有独立相关性^[1,2]。West-Haven分级标准是目前国内外应用最广泛的HE严重程度分级方法, 其将HE分为0~4级, 分级越高, 病情越重, 病死风险也越高^[3,4]。

HE发病机制复杂, 至今尚未完全阐明, 仍以氨中毒学说为核心, 同时细菌感染、炎症介质及其他毒性物质的作用也倍受关注^[5,6]。因此, 目前HE的治疗主要是通过降低氨的生成、吸收及促进氨的清除来降低血氨水平, 当前应用最广泛的是非吸收双糖, 主要包括乳果糖 (lactulose) 和拉克替醇等, HE的治疗药物还包括肠道非吸收抗生素、微生态制剂、门冬氨酸鸟氨酸及支链氨基酸等^[7,8]。肠道非吸收抗生素可有效减少肠道中产氨细菌的数量, 也常用于治疗HE。利福昔明 (rifaximin) 是利福霉素的衍生物, 几乎不被肠道吸收, 可广谱、强效地抑制肠道内细菌生长, 耐受性和安全性高, 于

2005年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗HE,《中国肝性脑病诊治共识意见(2013年)》也推荐利福昔明用于HE的治疗^[9-11]。目前已有相关研究显示利福昔明与乳果糖在治疗HE方面具有类似的疗效,且不良反应少^[12,13],乳果糖联合利福昔明的组合方案治疗HE的疗效是否会优于单用乳果糖尚不明确,因此本项荟萃分析比较了乳果糖联合利福昔明及单用乳果糖治疗HE的疗效,以期为临床合理用药提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 两位研究者通过计算机各自独立进行文献检索,查找出收录于Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普及万方数据库中关于比较乳果糖联合利福昔明与单用乳果糖治疗肝性脑病患者的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。采用主题词结合自由词的方式进行全面文献检索,检索关键词主要包括:“hepatic encephalopathy”“rifaximin”“lactulose”“肝性脑病”“利福昔明”及“乳果糖”,检索时间为从建库至2019年3月17日,无语种限制,同时,仔细阅读相关文献的参考文献部分,检索与主题词有关的任何评论性文章及推荐意见,用以识别任何可能相关的临床研究。必要时联系原始研究作者以获取需要的相关信息。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①研究对象为年龄≥18岁,在肝硬化或慢性肝病基础上发生HE,包括轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE);②试验组治疗方案为乳果糖联合利福昔明(以下简称利福昔明组),对照组治疗方案为单用乳果糖或乳果糖联合安慰剂;③能获取主要结局指标即有效性的相关数据;④研究类型属于RCTs。排除标准:①无法获取有效性相关数据或数据不完整的;②非随机对照试验、临床综述、评论性文章等;③重复发表的文章。

1.3 文献筛选 两位研究者先独立筛选每篇文章的标题和摘要,确定可能与本研究相关的原始文献。在获取文献全文后,两位研究者各自独立进行全文阅读与审查,排除不符合纳入标准的文献。两位研究员如在筛选文献时存在争议,可协商解决,必要时交由第3位研究者提供合理审判。

1.4 数据提取 两位研究者独立使用预先建立的表格进行数据提取。提取的数据主要包括:第一作者姓名、文章发表时间、所属国家、研究设计类型、各组病例数、性别、年龄、肝病病因、HE分级、治疗方案(药

物剂量、用法和时间)及随访时间等。若两位研究者在数据提取期间出现争议,解决方式参照以上所述。

1.5 质量评价 使用改良的Jadad量表对所有纳入的原始研究进行方法学质量评估。改良的Jadad量表主要包括4个评分要点:随机方法(0~2分)、分配隐藏(0~2分)、盲法(0~2分)、退出及失访(0~1分)。如果研究方法恰当且有详细描述,评2分;研究方法正确,但未能提供详细描述,评1分;若以上两点均不能达到,评0分。Jadad评分从0分(最小值)到7分不等(最大值),按照以上评分要点进行质量评估,评分达到4分及以上者即可被认定为高质量研究^[14]。

1.6 结局指标 将有效率及病死率作为主要结局指标用以比较两种方案疗效的差异。同时,本研究也分析了不良反应事件(adverse events, AEs)的发生。

1.7 统计学处理 采用Stata 12.0进行统计分析。本研究主要的结局指标有效率及病死率均属于二分类变量,因此采用相对危险度(relative risk, RR)和95%置信区间(confidence interval, CI)比较两种治疗方案的差异。 I^2 用于评估不同研究间的异质性, $I^2 < 50\%$ 表明异质性较小,采用固定效应模型;反之则采用随机效应模型^[15]。漏斗图用于识别潜在的发表偏倚,必要时借助Begg秩相关法或Egger回归法进行偏倚分析^[16]。

2 结果

2.1 文献筛选结果 通过初级检索共确定了261篇与本研究可能相关的中、英文文献;通过仔细阅读文献标题及摘要,排除明显不符合纳入标准的255篇文献;剩余的6篇文献中1篇因未能提供主要结局指标数据而被排除。最终符合要求的5项RCTs^[17-21]被纳入Meta分析,文献纳入过程如图1。

2.2 纳入文献的基本资料 本研究共纳入来自中国、印度及巴基斯坦的563例患者,其中利福昔明组284例,对照组279例。纳入研究的发表时间为2012—2018年,接受治疗的HE患者年龄为39.4~61岁,HE分级为1~4级,肝硬化或慢性肝病的病因主要包括酒精、HBV和HCV感染,纳入文献的基本资料见表1。

2.3 纳入文献质量评价 根据改良的Jadad量表评估纳入文献的质量,评估结果见表2。本研究所纳入的RCTs评分3~6分,其中仅1篇^[17]评3分,其余研究评分均≥4分,为高质量文章。纳入的5篇文献中,有3篇进行了恰当的随机分组,并详细报告了随机方法,另外2篇文献虽然采用了随机分组,但未具体描述随机方法,3篇文献实现了合理的分

配隐藏，1 篇文献采取了双盲法，1 篇文献报告了失访及退出研究的患者数及原因。

2.4 有效率 纳入的 5 篇文献均提供了有效性相关数据，Meta 分析显示：利福昔明组的总体有效率为 67.69% ~ 93%，对照组的总体有效率为 50.8% ~ 76%，利福昔明组疗效更佳，其差异具有统计学意义（ $RR = 1.261$ ， $95\%CI$: $1.122 \sim 1.417$ ， $P < 0.001$ ， $I^2 = 44.0\%$ ），见图 2。

2.5 病死率 纳入的 5 篇文献中 3 篇^[18-20]提供了病死率的相关数据，Meta 分析显示：利福昔明组的总体病死率为 21.25% ~ 28.9%，对照组的总体病死率为 21.2% ~ 49.1%，差异无统计学意义（ $RR = 0.656$ ， $95\%CI$: $0.376 \sim 1.145$ ， $P = 0.138$ ， $I^2 = 65.4\%$ ），见

图 3。

2.6 安全性 纳入的 5 篇文献中仅 2 篇^[17,18]提及 AEs 的发生情况，常见的不良反应包括腹痛和腹泻，原始研究显示利福昔明组和对照组 AEs 发生情况无显著差异，且不良反应大都轻微，耐受性良好，但因文献提供的相关数据有限，本研究未能针对各组 AEs 的发生情况进行详细统计分析。

2.7 发表偏倚 为验证 Meta 分析结果的可靠性，本研究对利福昔明组和对照组治疗 HE 的有效性进行了发表偏倚评估。以有效率 RR 值的对数作为横坐标，以 RR 值对数的标准误 $se(\log RR)$ 作为纵坐标，绘制漏斗图，漏斗图呈上窄下宽、左右基本对称的图形，提示无明显的发表偏倚，见图 4。

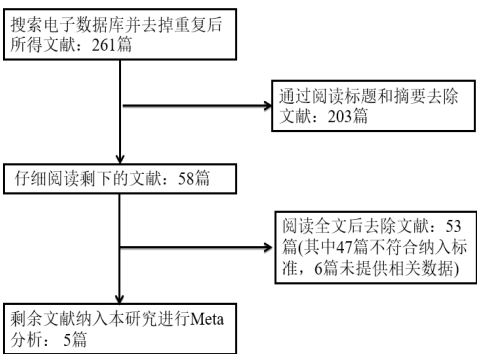


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本资料

作者	发表时间	国家	病例数 (例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	HE 分级 (1/2/3/4, 例)	治疗方案	
			利福昔明组	对照组			利福昔明组	对照组
Gao ZM ^[17]	2012 年	中国	31	31	未提及	未提及	利福昔明 1100 mg/d + 乳果糖 60 ~ 120 ml/d	乳果糖 60 ~ 120 ml/d
Sharma BC ^[18]	2013 年	印度	63	57	39.4 ± 9.6	0/22/40/58	利福昔明 1200 mg/d + 乳果糖 90 ~ 180 ml/d	乳果糖 90 ~ 180 ml/d + 安慰剂 1200 mg/d
Miu H ^[19]	2014 年	巴基斯坦	80	80	41 ± 8.9	3/29/51/77	利福昔明 1100 mg/d + 乳果糖 90 ml/d	乳果糖 90 ml/d
Hasan S ^[20]	2018 年	印度	45	46	44.9 ± 10.4	2/23/36/30	利福昔明 1200 mg/d + 乳果糖 45 ~ 60 ml/d	乳果糖 45 ~ 60 ml/d + 安慰剂 1200 mg/d
Butt NI ^[21]	2018 年	巴基斯坦	65	65	56.06 ± 11.2	0/43/49/38	利福昔明 1100 mg/d + 乳果糖 90 ml/d	乳果糖 90 ml/d

表 2 纳入文献的质量评价

文献	随机序列产生	分配隐藏	盲法	撤出或退出	总分 (分)
Gao ZM (2012)	不清楚	不清楚	不清楚	未描述	3
Sharma BC (2013)	计算机产生	恰当	恰当	未描述	6
Miu H (2014)	不清楚	不清楚	不清楚	有描述	4
Hasan S (2018)	随机数字表	恰当	不清楚	未描述	5
Butt NI (2018)	抽签	恰当	不清楚	未描述	5

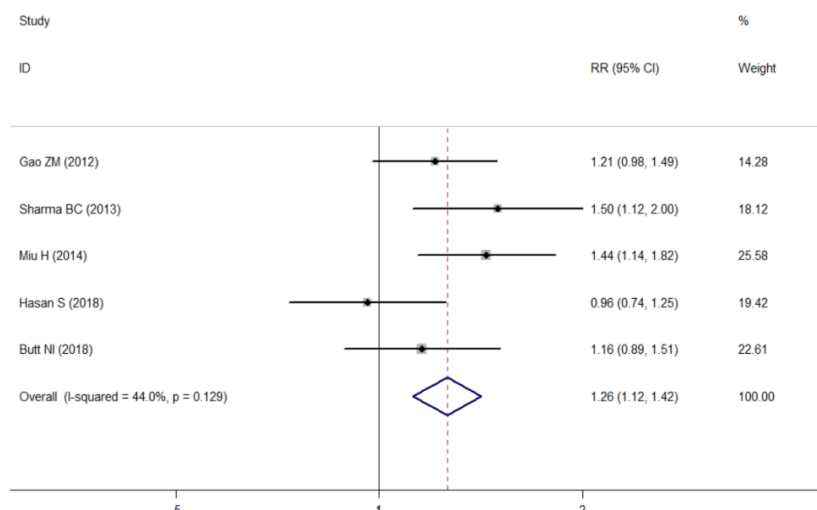


图2 乳果糖单用或联合利福昔明治疗肝性脑病有效率的 Meta 分析森林图

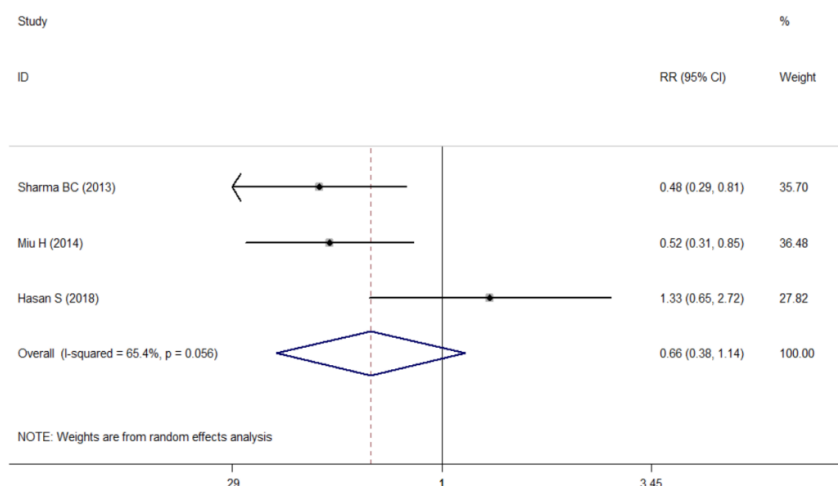


图3 乳果糖单用或联合利福昔明治疗肝性脑病病死率的 Meta 分析森林图

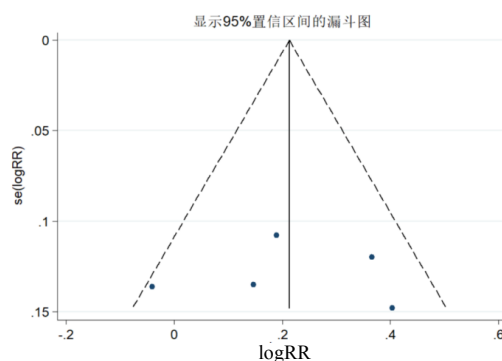


图4 乳果糖单用或联合利福昔明治疗肝性脑病效应性发表偏倚评估的漏斗图

3 讨论

本研究系统性比较了乳果糖联合利福昔明与单用乳果糖治疗HE患者疗效的差异，Meta分析显示，乳果糖联合利福昔明较单用乳果糖治疗HE患者疗效更佳，但不能降低病死率，无论单用乳果糖，还是与利福昔明的组合方案，HE患者均表现

出良好的耐受性和安全性。

肠道非吸收双糖（乳果糖、拉克替醇等）治疗HE疗效显著，是治疗HE的一线药物。利福昔明作为一种新型肠道非吸收抗生素，在治疗HE方面同样表现出了良好的疗效及安全性^[22-24]。已有相关研究分析比较了乳果糖与利福昔明治疗HE的疗效和安全

性^[25,26], 一项纳入了12项RCTs的Meta分析^[27]显示: 利福昔明与乳果糖相比, 治疗HE的疗效相当, 且安全性更高。但目前关于乳果糖联合利福昔明与单用乳果糖治疗HE患者临床疗效的比较极为有限, Wang等^[28]研究表明, 与单用乳果糖相比, 联合利福昔明的组合方案不仅能提高治疗效果, 还能降低病死率, 这与本研究得出的结论有一定差异, 可能原因是其研究同时纳入了RCTs和观察性研究, 而本篇Meta分析只纳入了相关RCTs, 并纳入了最新发表的1篇RCT^[21], 循证医学证据强度更高。

本研究尚存在不足之处, 首先, 纳入的文献数量较少, 且每篇文献病例数较少, 可能会影响Meta分析结果的客观性和准确性; 其次, 在分析利福昔明组和对照组治疗HE患者病死方面, $I^2 > 50\%$ 提示异质性较大, 虽采用了固定效应模型, 但由于提供病死率相关数据的文献仅3篇, 因此未进行亚组分析或敏感性分析以探索异质性来源; 最后在乳果糖基础上加用利福昔明可能会相应增加经济负担, 但由于纳入文献提供的数据有限, 本文未能从经济学进一步分析两种治疗方案的差异。在以后的研究中, 期待纳入更多随机、双盲、大样本、高质量的RCTs, 用以为医务工作者提供更加可靠的循证医学证据。

综上, 与单用乳果糖相比, 联合利福昔明的组合方案治疗HE患者虽不能显著降低病死率, 但其疗效更佳, 安全性良好, 能有效改善HE患者的临床症状, 提高其生活质量, 因此推荐HE患者优先考虑乳果糖联合利福昔明的治疗方案。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4): 17-32.
- [2] Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, et al. Hepatic encephalopathy is associated with mortality in patients with cirrhosis independent of other extrahepatic organ failures[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(4): 565-574.
- [3] Romero-Gomez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2015, 62(2): 437-447.
- [4] Sivilap YP. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(10): 144-147.
- [5] 张军昌, 王永刚, 林芳, 等. 肝性脑病发病机制新进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(1): 6-11.
- [6] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [7] Amodio P. Hepatic encephalopathy: diagnosis and management[J]. Liver Int, 2018, 38(6): 966-975.
- [8] Nardelli S, Ridola L, Gioia S, et al. Management of hepatic encephalopathy not responsive to first-line treatments[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2018, 16(2): 253-259.
- [9] Kogawa AC, Salgado HRN. Status of rifaximin: a review of characteristics, uses and analytical methods[J]. Crit Rev Anal Chem, 2018, 48(6): 459-466.
- [10] Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(4): 434-450.
- [11] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(9): 641-651.
- [12] Wu D, Wu SM, Lu J, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides for the treatment of hepatic encephalopathy: a Meta-analysis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2013, 2013: 236963.
- [13] Cai XJ, Wang L, Hu CM. Efficacy of different drugs in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a network meta-analysis involving 826 patients based on 10 randomized controlled trials[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(10): 8336-8345.
- [14] Yu J, Li X, Li Y, et al. Quality of reporting in surgical randomized clinical trials[J]. Br J Surg, 2017, 104(3): 296-303.
- [15] Veroniki AA, Vasiladis HS, Higgins JP, et al. Evaluation of inconsistency in networks of interventions[J]. Int J Epidemiol, 2013, 42(1): 332-345.
- [16] Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis[J]. Biometrics, 2018, 74(3): 785-794.
- [17] Gao ZM. Clinical observation of rifaximin combined with lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy[J]. J China Tradit Chinese Med Inform, 2012, 4(2): 381.
- [18] Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(9): 1458-1463.
- [19] Miu H, Salim A, Afzal MS, et al. Comparison of rifaximin and lactulose with lactulose alone in the treatment of acute hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis[J]. Proceeding S.Z.P.G.M.I, 2014, 28(2): 115-119.
- [20] Hasan S, Datta S, Bhattacharjee S, et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of a combination of rifaximin and lactulose with lactulose only in the treatment of overt hepatic encephalopathy[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(1): 32-36.
- [21] Butt NI, Butt UI, Kakar A, et al. Is lactulose plus rifaximin better than lactulose alone in the management of hepatic encephalopathy? [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2018, 28(2): 115-117.
- [22] Alsahhar JS, Rahimi RS. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2019, 35(3): 145-154.
- [23] Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(9): 845-855.
- [24] Kaji K, Takaya H, Saikawa S, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(47): 8355-8366.
- [25] Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, et al. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy[J]. Liver Int, 2016, 36(3): 378-385.
- [26] Paik YH, Lee KS, Han KH, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study[J]. Yonsei Med J, 2005, 46(3): 399-407.
- [27] Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, et al. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(8): 767-777.
- [28] Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 13: 1-11.

收稿日期: 2019-05-05

贺秋风, 胡蓉, 曾义岚, 等. 乳果糖联合利福昔明治疗肝性脑病患者优于单用乳果糖: 一项Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 32-36.