

鳖甲煎丸联合替诺福韦治疗乙型肝炎的系统评价^Δ

谭万芳*,李国焕,谢旭,田伟平(珠海市中西医结合医院感染科,广东 珠海 519000)

中图分类号 R978.7;R932;R975

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)01-0085-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.019



摘要 目的:探讨鳖甲煎丸联合替诺福韦治疗乙型肝炎的疗效。方法:计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普数据库,搜集鳖甲煎丸联合替诺福韦对比单纯使用替诺福韦治疗乙型肝炎的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至2024年2月。由2名研究人员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果:共纳入3项RCT,涉及326例研究对象。Meta分析结果显示,与单纯使用替诺福韦比较,鳖甲煎丸联合替诺福韦在降低全因死亡率、肝癌发生率和乙型肝炎病毒DNA转阴率方面没有显著效果,但对于改善肝脏纤维化指标血清透明质酸、IV型胶原水平,以及肝功能指标丙氨酸转氨酶、总胆红素、血清白蛋白水平具有显著效果;两组患者的不良反应发生例数相近,且无严重不良反应发生。结论:基于本研究结果,鳖甲煎丸联合替诺福韦能够改善乙型肝炎患者的肝脏纤维化水平和肝功能,且无严重不良反应。由于纳入研究数量和质量的影响,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

关键词 鳖甲煎丸;替诺福韦;乙型肝炎;Meta分析;系统评价

Systematic Review of Biejiajian Pills Combined with Tenofovir in the Treatment of Hepatitis B^Δ

TAN Wanfang, LI Guohuan, XIE Xu, TIAN Weiping (Dept. of Infectious Diseases, Zhuhai Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangdong Zhuhai 519000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of Biejiajian pills combined with tenofovir in the treatment of hepatitis B. **METHODS:** CNKI, CBM, Wanfang Data and VIP were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of Biejiajian pills combined with tenofovir *versus* tenofovir alone in the treatment of hepatitis B. The retrieval time was from establishment of the database to Feb. 2024. After two researchers independently screening the literature, extracting the data and evaluating the risk of bias of the included studies, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS:** Totally 3 RCT were enrolled, including 326 patients. Meta-analysis showed that compared with tenofovir alone, Biejiajian pills combined with tenofovir had no significant effect on reducing all-cause mortality, incidence of liver cancer and negative conversion rate of hepatitis B virus DNA, but had significant effect on improving the liver fibrosis indicators such as serum hyaluronic acid and IV collagen type levels, as well as the liver function indicators such as alanine aminotransferase, total bilirubin, and serum albumin levels. The number of adverse drug reactions occurred in both groups was similar, and no severe adverse drug reactions occurred. **CONCLUSIONS:** Based on the results of the study, Biejiajian pills combined with tenofovir can improve the levels of liver fibrosis and liver function in hepatitis B patients without severe adverse drug reactions. Due to the number and quality of included studies, the above conclusions need to be verified by more high-quality studies.

KEYWORDS Biejiajian pills; Tenofovir; Hepatitis B; Meta-analysis; Systematic review

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染而引起的持续性肝脏炎症疾病^[1]。感染HBV可以显著增加患肝硬化和肝癌的风险,因此造成严重的疾病负担。目前,HBV感染是全球重大公共卫生安全问题之一。数据统计结果显示,在我国,乙型肝炎总体患病率约为6 566.1/10万,死亡率为8.1/10万;2017年,我国新发乙型肝炎患者达100万例,严重威胁着人们的健康^[2-3]。乙型肝炎的主要治疗措施包括抗病毒、抗炎、抗氧化、抗纤维化、免疫调节和对症治疗^[4]。早期抗病毒治疗可

显著改善肝脏炎症,减轻甚至逆转肝脏纤维化,从而减少肝硬化失代偿、肝癌、肝衰竭等并发症的发生^[5]。临床上治疗乙型肝炎的主要核苷酸类抗病毒药包括拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定和恩替卡韦等^[6]。替诺福韦是目前临床治疗乙型肝炎的一线抗病毒药之一,具有抗病毒疗效好、耐药性低的优势^[7]。

中医药在我国慢性乙型肝炎诊治中发挥着十分重要的作用^[8]。中医药治疗乙型肝炎无论是在恢复肝脏功能、缓解症状方面,还是在延缓肝纤维化、调节免疫功能等方面,都展现出了独特的优势^[9]。相关研究结果显示,鳖甲煎丸联合抗病毒药治疗乙型肝炎可以改善肝功能指标,减轻肝脏炎症反

Δ 基金项目:广东省中医药局科研项目(No. 20232161)

* 住院医师。研究方向:中医内科学(感染性疾病、脾胃病)。

E-mail:twf1174237273@163.com

应^[10]。目前,尚无研究系统评价鳖甲煎丸联合替诺福韦治疗乙型肝炎的效果。因此,本研究基于现有研究证据,深入探讨鳖甲煎丸联合替诺福韦治疗乙型肝炎伴或不伴有肝硬化患者的有效性和安全性,为临床治疗提供有益参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:前瞻性随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:基于相关诊断标准,确诊为乙型肝炎、≥18岁的患者,尚无发生肝硬化或已发生肝硬化,性别、民族及病程不限。(3)干预措施:联合干预组采用鳖甲煎丸与替诺福韦联合治疗;对照组单纯使用替诺福韦治疗。(4)结局指标:主要结局指标包括全因死亡率、肝癌发生率、肝硬化发生率或肝硬化失代偿事件发生率(腹水、食管胃底静脉曲张出血或肝性脑病等);次要结局指标包括肝纤维化指标[透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)]、肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、血清白蛋白(ALB)及总胆红素(TBIL)]、HBV DNA转阴率(HBV DNA<20 IU/mL)和不良反应。(5)排除标准:总样本量<30例的研究;罹患肝癌的患者;研究数据不完整,影响结果评定。

1.2 检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库和中国知网,搜集鳖甲煎丸联合替诺福韦对比单纯使用替诺福韦治疗乙型肝炎的RCT,检索时限均为建库至2024年2月。基本检索策略:[富马酸替诺福韦酯 OR 替诺福韦 OR 替诺福韦酯] AND 鳖甲煎丸 AND [乙肝 OR 乙型肝炎 OR 乙型慢性肝炎]。采取主题词和自由词结合的检索方式。并补充追溯纳入文献的参考文献列表,以获取相关文献。

1.3 文献筛选及资料提取

由2名研究者独立完成筛选文献及提取资料的工作,并进行交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第3名研究者协商讨论解决。文献筛选时,首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取内容包括:(1)纳入研究的基本信息,如研究题目、第一作者及研究地区等;(2)研究对象的基线特征和干预措施;(3)偏倚风险评价的关键信息要素;(4)主要结局指标和次要结局指标数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由2名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对评价的结果。偏倚风险评价采用Cochrane手册推荐的Risk of Bias 1.0 RCT偏倚风险评估工具,具体条目包括随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果以及其他偏倚。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行统计分析。计量资料采用均数差(MD)为效应量,二分类变量采用相对危险度(RR)为效应量,各效应量均提供其95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在统计学异

质性,则进一步分析异质性来源(包括临床研究方法学及不同纳入人群的差异),在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析的显著性水平设为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。当纳入研究数量>10项时,采用漏斗图分析判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献569篇(中国知网545篇、维普数据库14篇、中国生物医学文献数据库5篇、万方数据库5篇),经剔除重及阅读文题、摘要筛选,排除542篇文献;全文筛选阶段,排除22篇干预措施不符合的研究,排除1篇回顾性研究^[11],排除1篇重复发表的文献^[12],最终纳入3篇RCT文献^[13-15],涉及326例乙型肝炎患者,见图1。

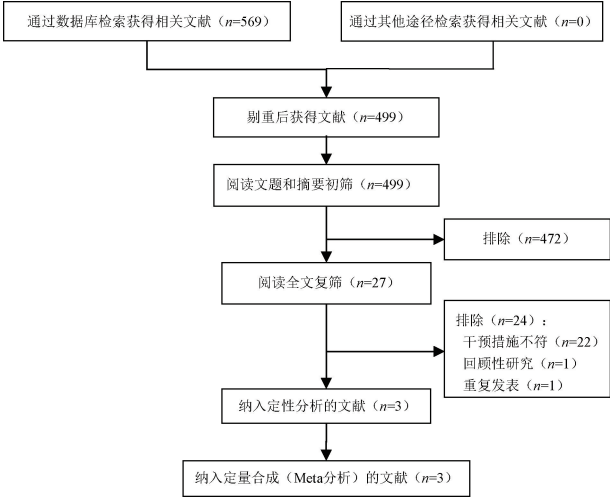


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表1;偏倚风险评价结果见表2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 主要结局指标:(1)全因死亡率。1篇文献^[13]报告了患者全因死亡事件,结果显示,联合干预组与对照组患者全因死亡率的差异无统计学意义($RR=0.67$, $95\%CI=0.11\sim3.90$, $P=0.65$),见图2。(2)肝癌发生率。1篇文献^[13]报告了肝癌发生事件,结果显示,联合干预组与对照组患者肝癌发生率的差异无统计学意义($RR=0.75$, $95\%CI=0.17\sim3.26$, $P=0.70$),见图3。(3)肝硬化发生率或肝硬化失代偿事件发生率。无研究报告肝硬化发生例数和肝硬化失代偿发生例数。

2.3.2 次要结局指标:(1)肝纤维化指标。2篇文献^[13,15]报告了改善肝脏纤维化的疗效。Meta分析合并治疗前后肝纤维化指标,结果显示,与对照组比较,联合干预组方案可以降低血清HA($MD=-33.78$, $95\%CI=-65.36\sim-2.20$, $P=0.04$)、IV-C($MD=-28.29$, $95\%CI=-32.58\sim-24.00$, $P<0.00001$)水平,差异均有统计学意义;但在降低LN水平的效果方面,两组方案的差异无统计学意义($MD=-31.44$, $95\%CI=-73.10\sim10.22$, $P=0.14$),见图4。HA、LN的异质性分析结果显示,各研究间存在较大异质性, I^2 分别为97%、99%;IV-C的异质性

表 1 纳入研究的基本特征

文献	地区	疾病类型	样本量/例		性别(男性/女性)/例		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		失访率/%	干预措施		疗程/月
			联合干预组	对照组	联合干预组	对照组	联合干预组	对照组		联合干预组	对照组	
马燕妮等(2020年) ^[13]	广东省	乙型肝炎肝硬化	93	93	57/36	55/38	58.3±10.7	58.4±10.8	0	鳖甲煎丸(1次3g,1日3次)+替诺福韦(1次300mg,1日1次)	替诺福韦(1次300mg,1日1次)	12
樊锐敏(2019年) ^[14]	河南省	乙型肝炎	32	32	18/14	19/13	45.0±2.6	44.8±2.7	0	鳖甲煎丸(1次3g,1日3次)+替诺福韦(1次300mg,1日1次)	替诺福韦(1次300mg,1日1次)	12
黄诚山等(2022年) ^[15]	广东省	乙型肝炎肝硬化	38	38	23/15	22/16	54.6±2.4	54.6±2.3	0	鳖甲煎丸(1次3g,1日3次)+替诺福韦(1次300mg,1日1次)	替诺福韦(1次300mg,1日1次)	6

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

文献	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
马燕妮等(2020年) ^[13]	随机抽查	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
樊锐敏(2019年) ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	结局报告不完整	不清楚
黄诚山等(2022年) ^[15]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚

图 2 全因死亡率的 Meta 分析森林图

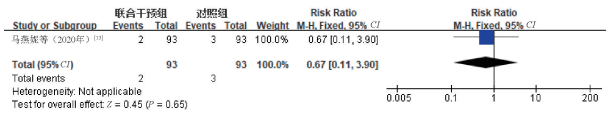


图 3 肝癌发生率的 Meta 分析森林图

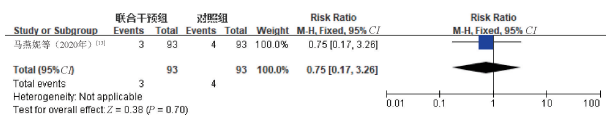


图 5 肝功能指标的 Meta 分析森林图

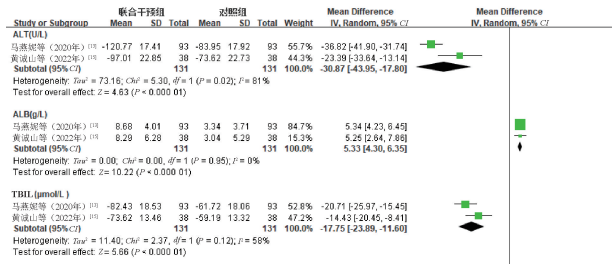
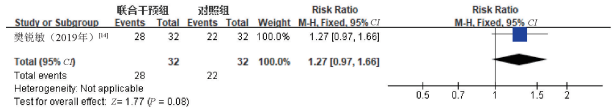


图 6 HBV DNA 转阴率的 Meta 分析森林图



反应发生例数相近,且无严重不良反应发生,见表 3。

表 3 不良反应发生情况

文献	组别	不良反应
樊锐敏(2019年) ^[14]	联合干预组	2例头痛,1例疲劳,1例眩晕和3例恶心
	对照组	1例头痛,3例疲劳和2例恶心
黄诚山等(2022年) ^[15]	联合干预组	1例腹泻,1例恶心
	对照组	2例腹泻,3例恶心

2.4 发表偏倚

由于纳入研究数量不足 10 项,因此未进行发表偏倚风险评估。

3 讨论

本研究系统收集了鳖甲煎丸联合替诺福韦对比单纯使用替诺福韦治疗乙型肝炎的临床 RCT 研究,Meta 分析结果显示,鳖甲煎丸联合替诺福韦对于降低乙型肝炎患者全因死亡率、肝癌发生率和提高 HBV DNA 转阴率没有显著效果,但在降低肝脏纤维化指标血清 HA、IV-C 水平,降低肝功能指标 ALT、TBIL 水平和提高 ALB 水平方面具有显著效果,且无严重不良反应发生。

相关研究调查了鳖甲煎丸联合其他抗病毒药的疗效。李瑶等^[16]系统评价了鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效,共纳入 13 项 RCT 研究,Meta 分析结果显示,与

分析结果显示,各研究间无明显异质性, I^2 为 20%。

(2) 肝功能指标。2 篇文献^[13,15] 报告了改善肝功能的疗效。Meta 分析合并治疗前后肝纤维化指标,结果显示,与对照组比较,联合干预组方案可以显著降低 ALT ($MD = -30.87$, $95\%CI = -43.95 \sim -17.80$, $P < 0.000\ 01$)、TBIL ($MD = -17.75$, $95\%CI = -23.89 \sim -11.60$, $P < 0.000\ 01$) 水平,提高 ALB 水平 ($MD = 5.33$, $95\%CI = 4.30 \sim 6.35$, $P < 0.000\ 01$),差异均有统计学意义,见图 5。ALT、TBIL 的异质性分析结果显示,各研究间存在较大异质性, I^2 分别为 81%、58%;ALB 的异质性分析结果显示,各研究间无明显异质性, I^2 为 0%。

(3) HBV DNA 转阴率。1 篇文献^[14] 报告了 HBV DNA 转阴情况,结果显示,联合干预组与对照组患者 HBV DNA 转阴率的差异无统计学意义 ($RR = 1.27$, $95\%CI = 0.97 \sim 1.66$, $P = 0.08$),见图 6。

(4) 不良反应:2 篇文献^[14-15] 报告了所发生的不良反应,包括头痛、疲乏、眩晕、恶心及腹泻,联合干预组与对照组的不良

单纯使用恩替卡韦比较,鳖甲煎丸联合恩替卡韦可显著改善乙型肝炎肝硬化患者的肝功能、降低肝纤维化水平。梁亚梅^[17]比较了鳖甲煎丸联合阿德福韦酯与单纯使用阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化患者的疗效,两组患者均治疗 24 周,结果显示,鳖甲煎丸联合阿德福韦酯可有效提高乙型肝炎肝硬化患者 HBV DNA 转阴率,改善肝纤维化和炎症因子水平。

中药治疗乙型肝炎具有抗病毒、调节免疫、抗炎抗肝纤维化等多重作用。鳖甲煎丸方源自《金匱要略》,主要成分为 23 味中药,共奏软坚散结、活血清瘀之效^[18]。相关药理学实验研究结果显示,在抑制肝星状细胞激活和保护肝细胞方面,鳖甲煎煮液具有一定的优势,可以促进肝细胞再生修复,其药理途径主要是通过调控肝细胞因子及抑制脂质的过氧化反应等来缓解肝脏损害,从而改善甚至逆转肝硬化^[19]。动物实验研究结果显示,鳖甲煎丸可显著抑制结缔组织生长因子、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)的表达,调节 TIMP-1 与基质金属蛋白酶-9 的比例失衡,由此降低细胞外基质的合成,加快其降解;还能减少 P38 蛋白的表达,控制细胞的增殖、分化,阻断肝纤维化的进程^[20]。

本研究共纳入 3 项 RCT 研究,干预时间为 6~12 个月,所有研究均未收集调查更长时间的患者随访结局,因此,鳖甲煎丸联合替诺福韦治疗乙型肝炎的长期效果和不良反应还有待验证。另外,考虑到乙型肝炎属于慢性疾病,患者往往需要长期服药,因此,今后的研究还需要进一步探讨其经济性。

本研究探讨了中成药鳖甲煎丸联合替诺福韦治疗乙型肝炎患者的有效性和安全性,为临床用药提供了循证证据支持。但本研究还存在一些局限性:(1)样本量较小,本研究通过系统检索多个数据库,仅纳入 3 项 RCT 研究,因此,需要今后开展更多的相关研究进一步验证。(2)本研究仅纳入我国乙型肝炎患者,其他亚洲人群及非亚洲人种没有纳入,人群代表性较差,因此,需要今后开展更多国际间的合作研究以探讨中成药的普遍实用性。(3)纳入的研究质量较低,2 项研究采用相关随机方法进行分组,所有研究均未报告是否对分组情况进行隐藏,所有研究均未报告是否对患者、研究人员及数据分析人员实施盲法;另外,1 项原始研究中的数据报告存在明显纰漏,治疗 48 周后联合干预组 ALT 复常患者数、乙型肝炎病毒 e 抗原转阴患者数以及 HBV DNA 转阴患者数均超过该组总患者数^[14]。

综上所述,本次 Meta 分析结果显示,与单纯使用替诺福韦治疗比较,鳖甲煎丸联合替诺福韦在降低乙型肝炎患者全因死亡率、肝癌发生率以及 HBV DNA 转阴率方面没有显著效果,但在改善肝脏纤维化指标(血清 HA、IV-C)、肝功能指标(ALT、TBIL 和 ALB)方面具有显著效果,且无严重不良反应发生。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究进一步验证。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 后插 1-后插 22.

[2] 谢博, 李兰香, 胡艳玲. 1990—2019 年中国乙型肝炎疾病负担分析及趋势预测[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(3): 166-176.

[3] 丁叶舟, 王晖. 乙肝防治指南在我国临床应用中的现状和思考[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2018, 27(9): 972-975.

[4] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 后插 9-后插 32.

[5] 王虹. 药物抗病毒治疗慢乙肝的最新研究进展[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(13): 1456, 封 3.

[6] 陈成伟, 陈从新, 陈士俊, 等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(1): 82-91.

[7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.

[8] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 后插 1-后插 6.

[9] 陈寅莹, 王忠, 南景一, 等. 中医药治疗慢性乙型肝炎的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(4): 779-784.

[10] 蒋吟嘯, 许敏, 程慧珍, 等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(3): 268-272, 279.

[11] 黄平, 钟善瑜, 黄诚山, 等. 替诺福韦酯联合鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎纤维化[J]. 实用临床医学, 2020, 21(12): 4-8, 11.

[12] 杨炫武. 鳖甲煎丸联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的疗效探讨[J]. 海峡药学, 2019, 31(4): 126-127.

[13] 马燕妮, 陈勇军, 庄银安. 替诺福韦酯联合鳖甲煎丸对乙型肝炎肝硬化的疗效[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(1): 19-23.

[14] 樊锐敏. 鳖甲煎丸联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的疗效探讨[J]. 海峡药学, 2019, 31(5): 206-207.

[15] 黄诚山, 洪丽萍, 苏园园. 鳖甲煎丸联合替诺福韦对代偿期乙型肝炎肝硬化患者病毒学指标、肝纤维化指标、肝功能指标的影响[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(20): 66-68.

[16] 李瑶, 刘力, 谭福雄, 等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效 Meta 分析[J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1329-1334.

[17] 梁亚梅. 鳖甲煎丸联合抗病毒药治疗对乙型肝炎肝硬化患者 HBV-DNA 及肝纤维化、炎症因子的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(24): 4278-4280.

[18] 桂松林, 刘光伟. 鳖甲煎丸对肝硬化患者 APRI 及门脉内径影响的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2017, 25(3): 52-53.

[19] 高建蓉. 鳖甲防治肝纤维化及其作用机制的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2007.

[20] 李风华. 鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠的治疗作用及其对细胞因子 p38、CTGF、TIMP-1 及 MMP-9 表达的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.

(收稿日期:2024-06-18 修回日期:2024-09-09)