

· 数据挖掘 ·

华蟾素注射液治疗慢性乙型肝炎的系统评价

罗川^{1*}, 赵海誉², 边宝林², 高波¹

(1. 安徽华润金蟾药业股份有限公司, 安徽 淮北 235000; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 系统评价华蟾素注射液治疗慢性乙型肝炎(HB)的疗效和安全性。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库, PubMed, CBM, CNKI, 中文科技期刊数据库 VIP 等, 检索时间从建库截止至 2012 年 12 月按纳入排除标准选择文献, 评价质量。在按测量指标和干预措施进行亚组分析后, 对同质研究进行 Meta 分析。结果: 共纳入 17 个研究, 合计 1 635 例慢性乙型肝炎患者。所有文献均未描述分配隐藏方法, 未实施盲法。结论: 现有研究结果显示, 华蟾素注射液治疗 CHB 有一定效果, 可提高乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 阴转率、乙肝表面抗原(HBeAg)阴转率, 且无严重 ADR/AE; 在降低肝癌发生率、提高丙氨酸转氨酶(ALT)复常率上, 华蟾素组未显示明显效果。但本系统所纳入的文献多为较低质量的小样本研究, 且用药时间不同, 因此无法进行总体的效应合并分析, 对整体效果还需要更为大量的文献支持。

[关键词] 华蟾素注射液; 慢性乙型肝炎; 疗效; 安全性; 系统评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0212-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170212

Cinobufacini Injection for Chronic Hepatitis B: A Systematic Review

LUO Chuan^{1*}, ZHAO Hai-yu², BIAN Bao-lin², GAO Bo¹

(1. Anhui China Resources Jin Chan Pharmaceutical Co. Ltd, Huaibei 235000, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of cinobufacini injection on chronic hepatitis B. **Method:** We searched the cochrane central register of controlled trials (CCTR), PubMed, CBM, CNKI, VIP databases up to Dec. 2012. The methodological quality assessment and data extraction of the including studies were conducted by two reviewers independently according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analyses were performed for homogeneous studies using RevMan 4.2.10 software. **Result:** A total of 17 studies involving 1 635 patients met the inclusion criteria. None of the studies enforced allocation concealment and performed blinding. **Conclusion:** Cinobufacini injection might be effective in normalizing alanine aminotransferase (ALT) levels, clearing hepatitis B virus (HBV) DNA, achieving virus seroconversion and improving hepatic fibrosis, without any serious adverse effects. However, the overall combination effect analysis could not be conducted, because the including studies were performed in small sample with low-quality. More evidence is needed to support this analysis.

[Key words] cinobufacini injection; chronic hepatitis B; efficacy; safety; systematic review

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒引起的一种全球性慢性传染性疾病,其结局包括轻到中度纤维化、代偿期肝硬化、肝功能失代偿以及原发性肝癌。目前全球有超过 4 亿的乙型肝炎病毒(hepatitis B

virus, HBV)感染者,每年约 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌^[1]。CHB 病程较长,除了生理上的病痛,国外 Younossi 等^[2]研究显示,CHB 患者的生存质量在生理、心理等方面较普通人低,且与疾病的严重程度相

[收稿日期] 20130905(006)

[基金项目] 国家“十一五”重大新药创制项目(2009ZX09103404);国家“十二五”重大新药创制专项(2013ZX09102025)

[通讯作者] * 罗川, 硕士, 以中药抗肿瘤药物研究与开发为研究, E-mail: luoch51@126.com

关。慢性乙型肝炎患者的生活现状值得关注。尽管我国实行乙肝疫苗接种 20 年来已经取得一定的成绩,人群中乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率从 1985 年的 10% 下降为 7.5%^[3],我国 HBV 感染者数量仍居世界首位,现有乙型肝炎患者约 2 800 万,患病率为 2 770/10 万,年发病率为 230/10 万^[4-6]。

目前尚无满意的治疗方法和特效药物^[7],现代医学提倡抗病毒、保护肝细胞、调控免疫和阻止肝纤维化等治疗^[8],尤其是干扰素、核苷类抗病毒药物逐渐成为抗病毒的主流药物,但此类抗病毒药物治疗的持续应答率仅 20% ~ 30%^[9],但价格昂贵、疗程长、副作用大,且核苷类药物易引起乙肝病毒基因变异、耐药,停药后易复发等问题^[10],在临床应用上逐渐受到医学界的质疑。

中医药防治 CHB 已有悠久的历史,尽管祖国医学中没有明确提及到“慢性乙型肝炎”的病名,但是对其相关治疗的描述散见于“黄疸”、“湿热”等病症中。据《神农本草经》、《名医别录》、《本经逢原》等书籍记载,蟾蜍皮是治疗该种病症最为有效的中药之一,但由于其毒性较大,阻碍了临床的应用。近年来开发的华蟾素注射液即为干蟾皮经提取加工、减毒后制成的灭菌水溶液,具有解毒、消肿、止痛之功效。现代药理研究显示,华蟾素注射液不仅具有抑制 HBV,保护肝细胞,改善肝功能和肝脏纤维化程度等作用^[11-14],还可以增强 T 细胞免疫功能,提高机体免疫力^[15]。本文拟对其治疗慢性乙型肝炎的安全性与其有效性进行评价,以探讨其临床应用前景。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)或半随机对照试验(quasi-RCT)。

1.1.2 研究对象 纳入慢性乙型肝炎患者,诊断标准不限。年龄、性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 治疗组用华蟾素注射液(以下简称华蟾素),给药方式为静脉滴注或肌肉注射,对照组干预措施不限,疗程、剂量不限。主要干预措施为:①华蟾素 vs 西药;②华蟾素 vs 常规;③华蟾素 + 常规 vs 常规;④华蟾素 + 西药 vs 西药;⑤华蟾素 + 常规 vs 西药 + 常规;⑥华蟾素 + 对照药 + 常规 vs 对照药 + 常规。

1.1.4 结局指标 主要指标:肝纤维化、肝硬化、肝癌发生率;次要指标:HBV-DNA 转阴率、丙氨酸转氨酶(ALT)复常率、HBeAg 转阴率、不良反应以及生活质量。

1.2 排除标准 合并或重复感染其他肝炎病毒的乙肝患者;华蟾素注射液为院内制剂、对照措施为中药及其有效成分的研究。

1.3 文献检索 以“huachansu”,“hua chan su”“Chinese traditional medicine herb”,“hepatitis”等为检索词检索 Cochrane 图书馆(2012 年第 12 期),PubMed(1982.01 ~ 2012.12);以“华蟾素”、“乙肝”、“乙型肝炎”、“黄疸”、“胁痛”等为检索词检索中国生物医学文献数据库(SinoMed, 1978.01 ~ 2012.12)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1982.01 ~ 2012.12)和中文科技期刊全文数据库(VIP, 1989.01 ~ 2012.12)。追查纳入文献后的参考文献,以尽可

能纳入相关研究,使漏检的可能性降低。

1.4 质量评价和资料提取 由两位研究者独立阅读文献题目和摘要,筛除明显不相关文献,如为对照试验则阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,设计资料提取及质量评价表格,同样由两位研究者独立对每一篇符合纳入标准的文献进行质量评价和资料提取,并交叉核对,如有分歧,通过讨论或咨询第三位评价者解决。

质量评价采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.21 评价标准,对随机分配方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料、选择性报告偏倚和其他偏倚来源等 6 个方面内容进行评价,对 6 个条目采用“yes”,“no”,“unclear”3 个等级进行判定。“yes”指方法描述清楚且正确,或资料完整,或无选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性低;“no”指方法使用不当,或未使用隐蔽分组,或资料不完整,或存在选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性高;“unclear”指文中未描述,情况不详,表明发生偏倚可能性的程度不明确。

1.5 资料统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行数据处理。二分类变量用相对危险度(relative risk, RR)或 Peto OR 值(用于发生事件概率 < 5%),连续变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD),二者均用 95% CI 表示。采用卡方检验和 P 分析各研究间的异质性,并用 I² 来评价异质性的程度。如各亚组间无统计学异质性(P > 0.1, I² ≤ 50%),采用固定效应模型;若存在异质性(P ≤ 0.1, I² > 50%)时,分析异质性产生的原因,若未找出临床和方法学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析,并谨慎解释研究结果。如果存在临床或方法学异质性,则采用亚组分析或敏感性分析。对潜在的发表偏倚采用“漏斗图”进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究概述

2.1.1 数据库检索结果 初检出 319 篇文献,阅读文题和摘要并排除重复文献后剩余 130 篇,进一步阅读全文后最终纳入 17 篇文献,均为中文。文献筛选流程见图 1。

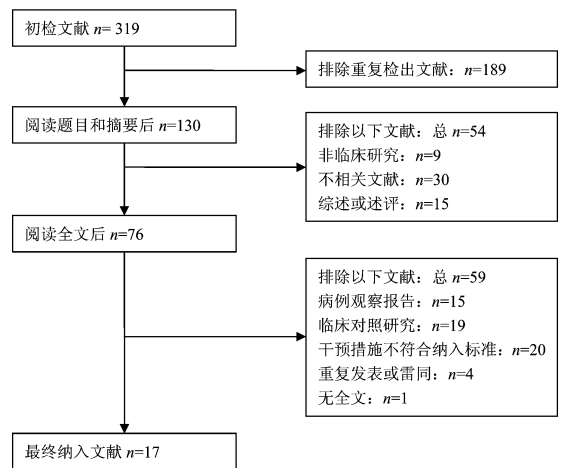


图 1 文献筛选流程

2.1.2 纳入文献的一般特征

2.1.2.1 研究类型 共纳入 17 个研究,均采用随机平行对照

的方法,仅 1 个研究^[20]按就诊顺序分组,其他随机方法不详。
2.1.2.2 研究对象 17 个研究均在国内外开展,共纳入 1 635 例受试者,男性 1 001 人占 61.2% (来自 13 个研究),最大年龄为 65 岁,最小为 18 岁 (来自 6 个研究)。试验组和对照组

例数分别为 883 例和 752 例 (约 1.2:1)。最大样本量为 180 例,最小为 46 例,平均样本量 96 例。12 个研究描述两组受试者年龄、性别、病情、病程等具有可比性。见表 1。
15 个研究明确参照我国修订的有关肝炎的诊断标准,

表 1 纳入研究基本情况

研究 ID	样本量	疾病特征	干预措施		疗程	主要指标
	T/C		试验组	对照组		
兰云南 2002 ^[16]	40/40	慢性乙型肝炎,轻度或中度	华蟾素 20 mL (静滴) + 常规	常规	30 天	ALT 复常率、HBeAg 转阴率
华军 2001 ^[17]	46/44	慢性乙型肝炎,轻度 28/30 例,中度 18/14 例	华蟾素 10 ~ 20 mL (静滴) + 常规	常规	不详	ALT 复常率、HBeAg 转阴率
潘宜人 2001 ^[18]	28/22	慢性乙型肝炎	华蟾素 20 mL (静滴) + 常规	常规	3 月	肝癌发生率、ALT 复常率
胡建福 2002 ^[19]	45/45	慢性乙型肝炎	华蟾素 4 mL (肌注) + 常规	常规	3 月	HBeAg 转阴率
葛罡 2002 ^[20]	60/60	慢性乙型肝炎,轻度 31/34 例,中度 25/23 例,重度 4/3 例	华蟾素 4 mL (肌注) + 常规	常规	3 月	HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率、HBeAg 转阴率
赵定洪 2002 ^[21]	60/60	慢性乙型肝炎	华蟾素 10 mL (静滴)	卡介苗,潘生丁	4 周	HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率
刘慧 2006 ^[22]	35/29	慢性乙型肝炎	华蟾素 20 mL (静滴) + 单磷酸阿糖腺苷	单磷酸阿糖腺苷	30 d 为 1 个疗程,共 2 个疗程	HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率
姬广森 2005 ^[23]	32/45/42	慢性乙型肝炎,轻度	华蟾素 10 ~ 14 mL (静滴 15 ~ 30 d 后改为肌注 4 mL 45 d);华蟾素 + 拉米夫定	拉米夫定	60 ~ 75 d	HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率
田敬步 2002 ^[24]	56/50/46	慢性乙型肝炎,轻中度	华蟾素 20 mL (静滴) + 甘利欣 + 胸腺肽;华蟾素 + 常规	甘利欣 + 胸腺肽;胸腺肽 + 常规	8 周为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程	HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率
高庆林 1995 ^[25]	33/32	慢性乙型肝炎	华蟾素 4 mL (肌注) + 常规	常规	45 d 为 1 个疗程	HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率
樊万虎 1997 ^[26]	30/30	慢性乙型肝炎	华蟾素 10 mL (静滴) + 强力宁	强力宁	12 周	ALT 复常率
樊万虎 1998 ^[27]	80/40	慢性乙型肝炎	华蟾素 20 ~ 30 mL (静滴) + 强力宁	强力宁	8 周	HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率
徐长凤 1999 ^[28]	58/41	慢性乙型肝炎	华蟾素 20 mL (静滴) + 常规	常规	3 月	HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率、HBeAg 转阴率
高泽立 1999 ^[29]	24/22	慢性乙型肝炎	华蟾素 20 mL (静滴) + 甘利欣	甘利欣	8 周	HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率、HBeAg 转阴率
张玉琴 1999 ^[30]	30/40	慢性乙型肝炎	华蟾素 20 mL (静滴) + 干扰素	干扰素	连用 4 周,改为隔日 1 次,12 周为 1 个疗程	HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率
张建华 1999 ^[31]	60/50	慢性乙型肝炎	华蟾素 10 ~ 15 mL (静滴) + 常规	常规	1 月	HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率、HBeAg 转阴率
马萍 1999 ^[32]	60/60/60	慢性乙型肝炎	华蟾素 10 ~ 20 mL (静滴) + 猪苓多糖;华蟾素 10 ~ 20 mL	猪苓多糖	20 d 为 1 个疗程,共 3 个疗程	HBeAg 转阴率、ALT 复常率

其中10个研究^[16-20,24,28-31]参照1995年北京传染病与寄生虫病学会制定的有关肝炎的诊断标准,2个研究^[22-23]参照2000年中华医学会西安会议所修订的病毒性肝炎诊断标准,1个研究^[25]参照1999年上海第6届全国病毒性肝炎会议制订的标准,1个研究^[27]参照1990年全国病毒性肝炎学术会议制订的诊断分型标准,1个研究^[32]根据1984年南宁全国肝炎会议制订的标准。

8个研究^[18,22-23,26-28,30-31]提及纳入标准,仅2个研究^[18,23]提及到排除标准,2个研究^[18,23]有较完整的诊断、纳入、排除标准。研究中均没有明确的剔除或终止标准。6个研究^[16,18,22-24,31]提及随访,时间最短为3个月,最长为1年。

2.1.2.3 干预措施 所有研究按干预措施分为4类:①华蟾素 vs 西药,共纳入2个研究;②华蟾素 + 西药 vs 西药,共纳入8个研究;③华蟾素 + 常规 vs 常规,共纳入9个研究;④华蟾素 + 常规 vs 西药 + 常规,共纳入1个研究;其中,3个研究分3组(分别分拆为第一、二、三、四类干预方式),其余均分为两组;常规治疗包括复合维生素B、维生素C、门冬氨酸钾镁等单用或连用。

纳入研究中肌注华蟾素用量及给药频次为4 mL,每日1次;静滴华蟾素用量及给药频次为10~30 mL,每日1次,溶媒多用5%或10%葡萄糖注射液250或500 mL,疗程4周~3个月不等。

2.1.2.4 指标 纳入研究的指标均为二分类变量。1个研究^[18]以肝癌发生率作为观察指标,其余均以中间指标为主(详见表1),均未观测病死率,肝纤维化、肝硬化,未观测生活质量、成本-效益分析等指标。

2.2 纳入研究的方法学质量 本次纳入研究的文献质量一般,17篇文献虽标明“随机”,仅1篇说明按就诊顺序分组,其余未描述具体的随机分配方法,所有纳入文献均未提及分配隐藏及盲法,可能导致偏倚的产生,对结果的论证强度可能有影响。

2.3 有效性

2.3.1 肝癌发生率 1个研究^[18]以“华蟾素 + 常规治疗组”与常规组进行比较,结果显示差异无统计学意义[*Peto OR* 0.10,95% *CI*(0.01,1.65)]。

2.3.2 HBV-DNA 转阴率 11个研究^[20-25,27-31]比较了两组患者的HBV-DNA转阴率。

4个研究以“华蟾素 + 常规治疗”与常规治疗进行比较,按给药方式不同分2个亚组。2个研究^[20,25]给药方式为肌肉注射(*intramuscular injection*),2个研究^[28,31](*intravenous drip*),结果显示差异有统计学意义,分别为[*RR*_{合并} 6.30,95% *CI*(3.12,12.73)],[*RR*_{合并} 2.99,95% *CI*(1.43,6.29)]。表明在常规治疗基础上加用华蟾素对于提高CHB患者的HBV-DNA转阴率优于单用常规治疗。见图2。

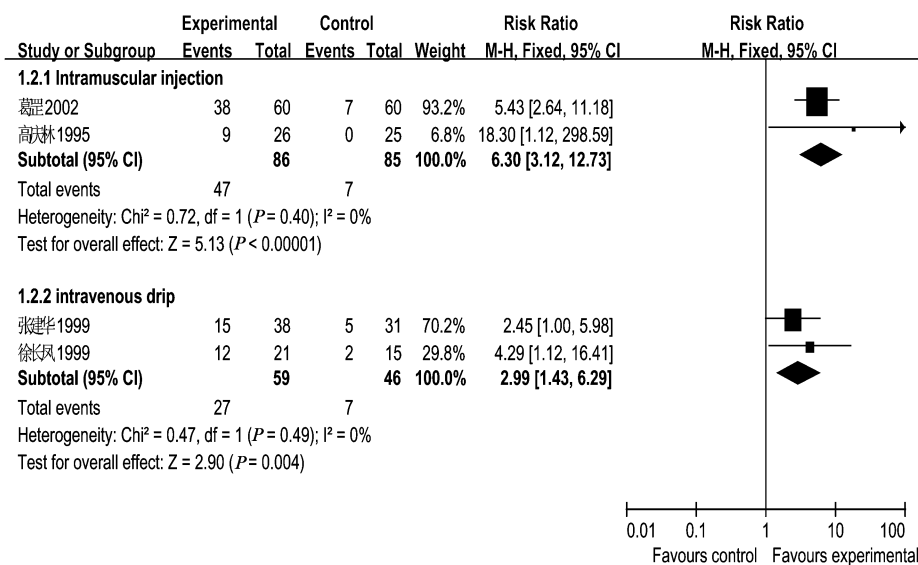


图2 “华蟾素 + 常规治疗”组与常规治疗组HBV-DNA转阴率的比较

2个研究比较了华蟾素组与西药组对HBV-DNA转阴率的影响。其中,1个研究^[21]以华蟾素与卡介苗-潘生丁疗法(*BCG-persantine*)进行比较,结果显示差异有统计学意义[*RR* 1.92,95% *CI*(1.09,3.39)],表明华蟾素组提高CHB患者的HBV-DNA转阴率优于卡介苗-潘生丁疗法;1个研究^[23]以华蟾素与拉米夫定(*lamivudine*)进行比较,结果显示差异无统计学意义分别为[*RR* 0.59,95% *CI*(0.39,0.87)],表明拉米夫定对提高CHB患者的HBV-DNA转阴率优于华蟾素。见图3。

6个研究比较了治疗3个月后“华蟾素 + 西药”组与西药组对HBV-DNA转阴率的影响。1个研究^[22]以“华蟾素 + 单磷酸阿糖腺苷(*adenosine arabinoside*)”与单用单磷酸阿糖腺苷进行比较,结果显示差异无统计学意义[*RR* 1.59,95% *CI*(0.97,2.60)];1个研究^[23]以“华蟾素 + 拉米夫定(*lamivudine*)”与单用拉米夫定进行比较,结果显示差异有统计学意义[*RR* 1.56,95% *CI*(1.11,2.20)],表明在拉米夫定基础上加用华蟾素对提高HBV-DNA转阴率优于单用拉米夫定;1个研究^[24]以“华蟾素 + 甘利欣(*diammonium*

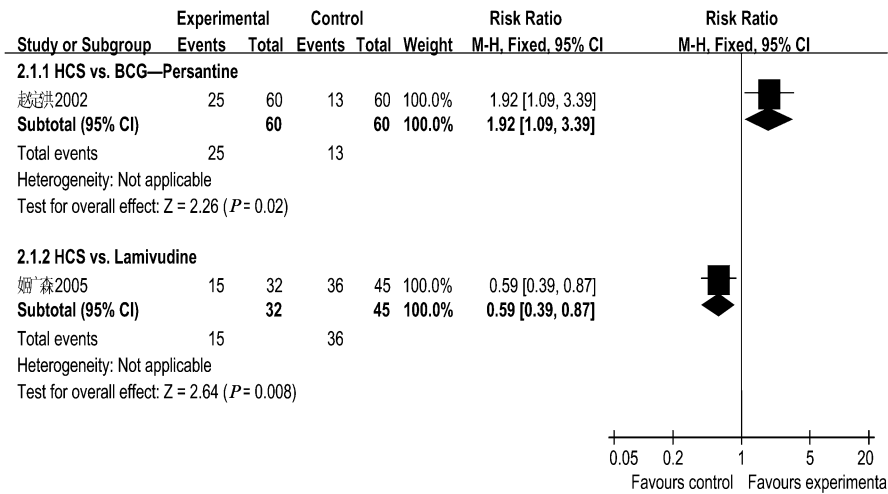


图 3 华蟾素组与西药组 HBV-DNA 转阴率的比较

glycyrrhizinate) + 胸腺肽 (thymic peptide)”与“甘利欣 + 胸腺肽”进行比较,结果显示差异无统计学意义 [RR 1.47, 95% CI (0.85, 2.53)]; 1 个研究^[27]以“华蟾素 + 强力宁 (potenlimi)”与强力宁进行比较,结果显示差异有统计学意义 [RR 2.40, 95% CI (1.15, 5.01)],表明在强力宁基础上加用华蟾素对提高 HBV-DNA 转阴率优于单用强力宁; 1 个研究^[29]以“华蟾素 + 甘利欣 (diammonium glycyrrhizine)”与甘利欣进行比较,结果显示差异无统计学意义 [RR 2.02, 95% CI (0.83, 4.89)]; 1 个研究^[31]以“华蟾素 + 干扰素 (interferon)”与干扰素进行比较,结果显示差异有统计学意义 [RR 1.67, 95% CI (1.06, 2.63)],表明在干扰素基础上加用华蟾素对提高 HBV-DNA 转阴率优于单用干扰素。

1 个研究^[24]以“华蟾素 + 常规”与“西药 + 常规”进行比较,结果显示差异无统计学意义 [RR 1.01, 95% CI (0.53, 1.91)]。

2.3.3 HBeAg 转阴率 共 13 个研究^[16, 17, 19-25, 28-31]比较了两组患者的 HBeAg 转阴率。

7 个研究比较了“华蟾素 + 常规治疗”与单用常规治疗的 HBeAg 转阴率。根据给药方式不同进行亚组分析。4 个研究^[16-17, 28, 31]采用静脉滴注给药,结果显示差异有统计学意义 [RR_{合并} 4.04, 95% CI (2.33, 7.02)]; 3 个研究^[19-20, 25]采用肌肉注射给药,结果显示差异有统计学意义 [RR_{合并} 6.14, 95% CI (3.19, 11.81)]; 表明在常规治疗基础上静滴或肌注华蟾素对提高 HBeAg 转阴率优于单用常规治疗。见图 4。

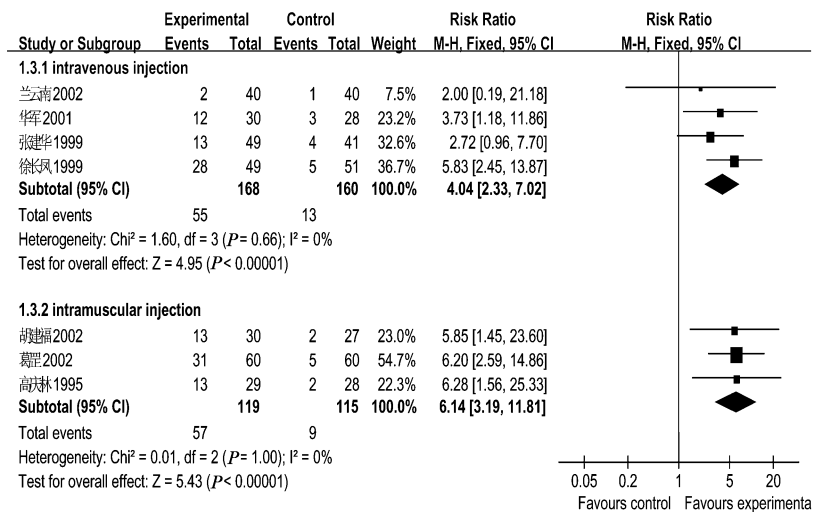


图 4 “华蟾素 + 常规治疗”组与常规组 HBeAg 转阴率的比较

3 个研究比较了华蟾素组与西药组的 HBeAg 转阴率的影响。其中, 1 个研究^[21]以华蟾素与卡介苗-潘生丁疗法 (BCG-persantine) 进行比较, 结果显示差异有统计学意义 [RR 2.00, 95% CI (1.10, 3.62)], 表明华蟾素组提高 CHB 患者的 HBeAg 转阴率优于卡介苗-潘生丁疗法; 2 个研究^[23, 32]

分别[]]以华蟾素与拉米夫定 (lamivudine)、猪苓多糖 (polyporusum bellatus) 进行比较, 结果显示差异无统计学意义, 分别为 [RR 1.53, 95% CI (0.78, 3.03)], [RR 1.11, 95% CI (0.76, 1.62)]。

6 个研究比较了治疗 3 月后“华蟾素 + 西药”组与西药

组对 HBeAg 转阴率的影响。1 个研究^[23]以“华蟾素 + 拉米夫定”与单用拉米夫定进行比较,结果显示差异有统计学意义[RR 2.53,95% CI(1.44,4.46)],表明在拉米夫定基础上加用华蟾素对提高 HBeAg 转阴率优于单用拉米夫定;1 个研究^[30]以“华蟾素 + 干扰素”与单用干扰素进行比较,结果显示差异有统计学意义[RR 1.39,95% CI(1.05,1.83)],表明在干扰素基础上加用华蟾素对提高 HBeAg 转阴率优于单用干扰素;1 个研究^[32]以“华蟾素 + 猪苓多糖”与单用猪苓多糖进行比较,结果显示差异有统计学意义[RR 1.56,95% CI(1.12,2.15)],表明在猪苓多糖基础上加用华蟾素对提高 HBeAg 转阴率优于单用猪苓多糖;1 个研究^[22]以“华蟾素 + 单磷酸阿糖腺苷(adenosine arabinoside)”与单用单磷酸阿糖腺苷进行比较,结果显示差异无统计学意义[RR 1.66,95% CI(0.97,2.82)];1 个研究^[24]以“华蟾素 + 甘利欣(diammonium glycyrrhizinate) + 胸腺肽(thymic peptide)”与“甘利欣 + 胸腺肽”进行比较,结果显示差异无统计学意义[RR 1.47,95% CI(0.87,2.48)];1 个研究^[29]以“华蟾素 + 甘利欣”与单用甘利欣进行比较,结果显示差异无统计学意义[RR 2.37,95% CI(0.76,7.44)]。

1 个研究^[24]以“华蟾素 + 常规”与“西药 + 常规”进行比较,结果显示差异无统计学意义[RR 1.01,95% CI(0.55,1.86)]。

2.3.4 ALT 复常率 10 个研究^[16-18,20,26-29,31,32]比较了两组患者的 ALT 复常率。

6 个研究比较了“华蟾素 + 常规治疗”与单用常规治疗的 ALT 复常率。由于各研究存在临床异质性,故未进行合并,仅作描述性分析。5 个研究^[16-18,28,31]采用静脉滴注,其中

2 个研究^[16,28]结果显示差异有统计学意义,分别为[RR 1.50,95% CI(1.05,2.15)],[RR 1.67,95% CI(1.17,2.39)];3 个研究^[17-18,31]结果显示差异无统计学意义,分别为[RR 1.02,95% CI(0.81,1.28)],[RR 1.02,95% CI(0.86,1.21)],[RR 0.98,95% CI(0.80,1.20)]。1 个研究^[20]采用肌肉注射,结果显示差异无统计学意义[RR 1.07,95% CI(0.93,1.22)]。

4 个研究^[26-27,29,32]比较了“华蟾素 + 西药”组与单用西药组的 ALT 复常率。由于各研究存在临床异质性,故未进行合并,仅作描述性分析。1 个研究^[27]以“华蟾素 + 强力宁”与单用强力宁比较,结果显示差异有统计学意义[RR 7.45,95% CI(1.89,29.37)];1 个研究^[32]以“华蟾素 + 猪苓多糖”与单用猪苓多糖比较,结果显示差异有统计学意义[RR 13.50,95% CI(5.02,36.30)];1 个研究^[26]以“华蟾素 + 强力宁”与单用强力宁比较,结果显示差异无统计学意义[RR 5.80,95% CI(0.63,53.01)];1 个研究^[29]以“华蟾素 + 甘利欣”与单用甘利欣比较,结果显示差异无统计学意义[RR 1.11,95% CI(0.24,5.11)]。

1 个研究^[32]比较了华蟾素组与猪苓多糖组的 ALT 复常率,结果显示差异无统计学意义[RR 1.71,95% CI(0.83,3.54)]。

2.4 安全性 纳入 17 个研究中,有 8 个研究报道不良反应(adverse reaction, ADR)和/或不良事件(adverse event, AE)(见表 2),其中,1 个研究^[30]描述发热,可判断为是干扰素所致;5 个研究^[23,26,28-29,32]未描述不良反应;4 个研究^[16,18-19,25]描述无不良反应。

表 2 纳入研究不良反应发生情况

研究 ID	ADR/AE 例数及表现		干预措施
	治疗组	对照组	
华军 2001 ^[17]	个别患者在静滴过程中出现局部疼痛,可能与局部血管痉挛有关。通过减慢滴速,疼痛可缓解。所有病例均完成治疗	不详	华蟾素 10 ~ 20 mL(静滴) + 常规 vs. 常规
葛罡 2002 ^[20]	3 例患者初用时有轻度消化道症状,继续用药,消化道症状消失	不详	华蟾素 4 mL(肌注) + 常规 vs. 常规
赵定洪 2002 ^[21]	3 例出现一过性低热(体温多在 38 ℃ 以下)、轻度皮疹	不详	华蟾素 10 mL(静滴) vs. 卡介苗-潘生丁疗法
刘慧 2006 ^[22]	出现肢体肿胀、疼痛、静脉炎,经对症处理后症状消失;例数不详	不详	华蟾素 20 mL(静滴) + 单磷酸阿糖腺苷 vs. 单磷酸阿糖腺苷
田敬步 2002 ^[24]	个别患者出现轻微的头晕、恶心反应,都未作特殊处理。	不详	华蟾素 20 mL(静滴) + 甘利欣 + 胸腺肽 vs. 甘利欣 + 胸腺肽;华蟾素 + 常规 vs. 胸腺肽 + 常规
樊万虎 1998 ^[27]	个别病人出现口干、皮肤瘙痒,注射部位明显疼痛	不详	华蟾素 20 ~ 30 mL(静滴) + 强力宁 vs. 强力宁
张玉琴 1999 ^[30]	发热,体温 38 ~ 40 ℃,于注射干扰素后 5 ~ 8 h 后开始,10 h 达高峰,以后反应逐渐降低,3 ~ 5 d 后 90% 患者恢复正常。	发热,症状及时间同试验组,但 2 例持续低热,流感样症状与胃肠道反应,均于 10 d 左右消失;2 例血小板、血白细胞降低	华蟾素 20 mL(静滴) + 干扰素 vs. 干扰素
张建华 1999 ^[31]	2 例现皮肤瘙痒(静脉穿刺部位),5 例出现静脉点滴处疼痛,考虑与血管痉挛有关。减低液体浓度,局部热敷后可继续用药	不详	华蟾素 10 ~ 15 mL(静滴) + 常规 vs. 常规

3 讨论和结论

本系统评价纳入 17 个研究,按对照形式不同分 4 个亚组。研究结果提示:华蟾素注射液治疗 CHB 有一定效果,可提高 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率,且无严重 ADR/AE;在降低肝癌发生率、提高 ALT 复常率上,华蟾素组未显示明显效果。

但纳入研究的文献质量普遍不高,17 篇文献虽标明“随机”,仅 1 篇说明按就诊顺序分组,其余未描述具体的随机分配方法,所有纳入文献均未提及分配隐藏及盲法,可能导致各种偏倚的产生,影响结果的论证强度。

对于 CHB 患者的肝纤维化、肝硬化发生率,所有研究均未报道;仅 1 个研究报道肝癌发生率;所有研究均未报道 CHB 患者生活质量相关的指标,缺乏对其生活质量的关注和重视。同时,安全性方面报告不够;部分研究中华蟾素组出现 ADR/AE 的患者例数不详,纳入研究均未报道对照组中患者的 ADR/AE 发生情况。因纳入的同类研究很少,尚有待于进一步的研究。

[参考文献]

[1] Yuen M F, Lai C L. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(Suppl 1): 138.

[2] Younossi Z M, Boparai N, Price L L, et al. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(7): 2199.

[3] Liaw Y F, Chu C M. Hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*, 2009, 373: 582.

[4] 涂燕云, 许剑. 慢性乙型肝炎临床研究近况[J]. *山西中医*, 2005, 21(5): 54.

[5] 黄向春. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎的新进展[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(5): 34.

[6] 陈隆桂. 慢性乙型肝炎中西医结合治疗进展[J]. *中医药导报*, 2007, 13(8): 98.

[7] 付玉玲, 冯全生, 范昕建, 等. 中西医治疗慢性乙型肝炎研究概况[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010, 12(6): 55.

[8] 韩新平. 当前中西医结合治疗慢性乙型肝炎的几种思路[J]. *贵阳中医学院学报*, 2008, 30(3): 7.

[9] Shen L P, Zhang Y, Wang F. Epidemiological changes in hepatitis B prevalence in an entire population after 20 years of the universal HBV vaccination programme[J]. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(8): 1159.

[10] 吴奎. 慢性乙型肝炎的中西医治疗[J]. *长春中医药大学学报*, 2010, 26(2): 195.

[11] 巫善明, 徐向田, 徐伟明, 等. 华蟾素抗鸭乙型肝炎病毒实验研究[J]. *中华传染病杂志*, 1995, 13(1): 25.

[12] 傅希贤, 徐向田, 田庚善, 等. 华蟾素抗乙型肝炎病毒体外实验研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 1996, 4(4): 242.

[13] 王芮, 高振梅, 王世岭, 等. 华蟾素抑制 NIH/3T3 细胞增殖对防治器官组织纤维化的作用[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(5): 918.

[14] 牛京勤. 华蟾素、博尔泰力注射液治疗实验性肝纤维化的研究[J]. *中华临床医药杂志*, 2003, 4(23): 11.

[15] 刘祥胜, 刘开俊, 杨业金, 等. 华蟾素对 HeLa 细胞生长和小鼠脾淋巴细胞分泌 IL-2 的影响[J]. *免疫学杂志*, 2005, 21(3): 132.

[16] 兰云南. 华蟾素治疗慢性乙型肝炎远期疗效观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2002, 18(6): 374.

[17] 华军. 华蟾素治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. *镇江医学院学报*, 2001, 11(4): 516.

[18] 潘宜人, 吴南屏. 华蟾素治疗 AFP 持续异常的慢性乙肝 28 例[J]. *浙江临床医学*, 2001, 3(8): 555.

[19] 胡建福. 华蟾素治疗乙型肝炎的临床评价[J]. *河南诊断与治疗杂志*, 2002, 16(4): 288.

[20] 葛罡, 潘尚平. 华蟾素注射液辅助治疗慢性乙型肝炎 60 例[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(3): 230.

[21] 赵定洪. 华蟾素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎疗效观察[J]. *临床医药实践杂志*, 2002, 11(12): 892.

[22] 刘慧, 张平方, 杜秀玲, 等. 单磷酸阿糖腺苷联合华蟾素治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2006, 20(1): 29.

[23] 姬广森. 拉米夫定和华蟾素单用或联用对乙型肝炎患者血清标志物的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2005, 15(1): 53.

[24] 田敬步, 张步锁. 甘利欣联合胸腺肽、华蟾素治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. *河北医学*, 2002, 8(3): 202.

[25] 高庆林, 李玉彬. 华蟾素治疗慢性乙型肝炎 33 例临床观察[J]. *首都医学院学报*, 1995, 16(4): 293.

[26] 樊万虎, 潘兆川. 华蟾素联合强力宁治疗慢性活动型乙型肝炎[J]. *中国医院药学杂志*, 1997, 17(7): 326.

[27] 樊万虎, 李芝. 华蟾素治疗慢性活动型乙型肝炎临床疗效观察[J]. *陕西医学杂志*, 1998, 27(1): 38.

[28] 徐长风. 华蟾素治疗慢性乙型肝炎 58 例临床分析[J]. *医学研究通讯*, 1999, 28(7): 39.

[29] 高泽立, 施向程, 朱秀璋. 华蟾素联合甘利欣治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. *肝脏*, 1999, 4(3): 188.

[30] 张玉琴, 刘宏. 华蟾素加干扰素治疗慢性乙型肝炎 30 例[J]. *南通医学院学报* 1999, 19(4): 483.

[31] 张建华, 尹晓春. 华蟾素治疗乙型肝炎近期疗效观察[J]. *承德医学院学报*, 1999, 16(1): 31.

[32] 马萍, 唐爱. 华蟾素联合猪苓多糖治疗慢性乙型肝炎 60 例[J]. *山西中医*, 1999, 15(1): 11.

[责任编辑 邹晓翠]