

· 数据挖掘 ·

## 中西医结合治疗婴儿巨细胞病毒肝炎临床疗效及安全性 Meta 分析

李维薇<sup>1</sup>, 杨燕<sup>2</sup>, 谢辉辉<sup>1</sup>, 汪受传<sup>1\*</sup>

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029;

2. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

**[摘要]** 目的:评价中西医结合治疗婴儿巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)肝炎的临床疗效及安全性。方法:对中国知网数据库,维普中文科技期刊数据库,中国生物医学文献数据库,万方数据库, Pubmed, Cochrane 图书馆进行检索。收集有关中西医结合治疗婴儿 CMV 肝炎的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),根据纳入和排除标准收集文献,进行 Meta 分析。结果:共纳入 12 篇 RCT, Meta 分析结果显示中西医结合治疗该病在总有效率、改善肝功能、促进肝脏回缩以及 CMV 病毒指标转阴率方面优于对照组。结论:中西医结合治疗婴儿 CMV 肝炎疗效优于单纯西医治疗,但纳入文献方法学质量普遍偏低,亟需更多高质量的临床试验进一步验证。

**[关键词]** 婴儿巨细胞病毒肝炎; 中西医结合; 随机对照试验; Meta 分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)20-0178-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016200178

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160829.1658.018.html>

**[网络出版时间]** 2016-08-29 16:58

### Meta-analysis on Efficacy and Safety of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Therapy for Infantile Cytomegalovirus Hepatitis

LI Wei-wei<sup>1</sup>, YANG Yan<sup>2</sup>, XIE Hui-hui<sup>1</sup>, WANG Shou-chuan<sup>1\*</sup>

(1. The First Clinical Medical Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical effects and safety of integrated traditional Chinese and western medicine for infantile CMV hepatitis. **Method:** Electronic databases of CNKI, VIP, CBM, Wanfang, Pubmed and Cochrane Library were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of infantile CMV hepatitis. The literatures were screened out according to inclusion and exclusion criteria, and then put into a Meta-analysis. **Result:** In this study, totally 12 trials were included. According to the Meta-analysis, the treatment group was superior to the control group in evident increases in total effective rate, improvement rate of liver function, promotion of liver retraction to normal, and negative rate of CMV-IgM and CMV-DNA. **Conclusion:** Compared with western medicine, integrated traditional Chinese and western medicine is superior in treating infantile CMV hepatitis. However, due to the low methodological quality of included trials, more high-quality RCT are required for further verification.

**[Key words]** infantile cytomegalovirus hepatitis; integrated traditional Chinese and western medicine; randomized controlled trials (RCT); Meta-analysis

**[收稿日期]** 20150811(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81473725);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2013-2-012)

**[第一作者]** 李维薇,博士,从事中医儿科学临床研究, Tel:15298385044, E-mail:1205591219@qq.com

**[通讯作者]** \*汪受传,教授,主任医师,博士生导师,从事中医儿科学临床研究, Tel:025-86798182, E-mail:wscnj@126.com

巨细胞病毒(CMV)属疱疹病毒 $\beta$ 亚科,是世界范围内引发先天性感染最常见的病毒,在活产儿中的感染率为0.2%~2%<sup>[1]</sup>。我国是CMV感染的高发地区,80%的小儿在3岁前已感染该病毒。CMV感染临床发病及转归受机体免疫力影响,在孕妇、婴儿和免疫抑制的个体,可引起严重疾病,如胎儿畸形,婴幼儿CMV肝炎,CMV肺炎,多器官功能损害等。婴儿CMV肝炎是目前我国儿科、婴儿期中最常见的一种肝脏疾病<sup>[2]</sup>,表现为生后黄疸消退延迟或不退或逐渐加重,伴肝脾肿大,肝功能异常,肝脏炎症严重者产生肝纤维化,胆汁淤积,胆道狭窄梗阻甚至闭锁,预后不良。西医治疗该病以抗病毒药物和对症支持治疗为主,效果不甚理想,且常用抗病毒药物更昔洛韦存在骨髓抑制及肝、肾功能损害等不良反应<sup>[3]</sup>,限制其临床使用。现已有大量文献报道中西医结合治疗本病有一定优势<sup>[4]</sup>,但尚无系统评价中西医结合治疗该病临床疗效及安全性的研究。Meta分析作为循证医学大量文献分析的核心方法,可定性定量的综合分析多个研究结果,故有必要通过Meta分析评价中西医结合治疗该病的有效性和安全性。本研究全面收集中药辨证论治复方、中成药、中药注射剂、中药有效成分提取物等各种中药剂型联合西药对比单用西药治疗该病的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),应用循证医学方法评价其临床疗效及安全性,旨在为临床决策提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 检索数据库包括中文数据库和英文数据库,检索年限均从建库至2015年7月31日。中文文献检索数据库包括中国知网数据库(CNKI),重庆维普中文科技期刊数据库(VIP),中国生物医学文献数据库网络版(CBM),万方数据库(Wanfang Data)。英文文献检索Pubmed及Cochrane图书馆,限定文章类型为随机对照试验。中文检索主题词包括“中医”,“中药”,“草药”,“中西医结合”,“中药灌肠”,“巨细胞病毒肝炎”等,英文检索词为“cytomegalovirus hepatitis”,“CMV hepatitis”,“traditional Chinese medicine”,“integrated Traditional Chinese and Western medicinal therapy”,“Chinese patent medicines”等。根据不同数据库的情况分别进行主题词联合自由词进行检索,确保检索的系统性与完整性。

**1.2 纳入标准** 所有公开发表评价中西医结合治疗婴儿CMV肝炎有效性和安全性的随机对照试验

均被纳入,限中文或英文文献,不限定发表形式。研究对象:年龄 $\leq 1$ 岁确诊为CMV肝炎的患儿,诊断标准为中华医学会儿科学分会1998年《巨细胞病毒感染诊断方案》<sup>[5]</sup>;试验组干预措施:任何类型的中西医结合治疗,包括中药辨证论治复方、中成药、中药注射剂、中药有效成分提取物等各种中药剂型;对照组干预措施:西医综合治疗如更昔洛韦抗病毒联合常规保肝治疗等;结局评价指标:临床总体有效率,病死率,肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆红素(TBIL),结合胆红素(DBIL)],肝脾回缩情况,CMV感染指标[巨细胞病毒M抗体(CMV-IgM)及巨细胞病毒脱氧核糖核酸(CMV-DNA)转阴率]等;疗程 $\geq 2$ 周的研究。

**1.3 排除标准** 原始文献为未公开发表或重复发表的文献;原始文献为非随机对照试验和半随机对照试验。

**1.4 评价方法** 由2名评价员分别独立对入选文献进行筛选,并提取资料,如遇不一致则讨论解决。对初步纳入文献,通过修改后的Jadad量表对文献进行质量评分(1~3分为低质量,4~7分为高质量)。依据Cochrane国际协作网评价员工作手册规程,最终对12篇Jadad量表评分为1分以上的文献进行Meta分析。

**1.5 统计学方法** 采用国际Cochrane协作组提供的Review Manager 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)为疗效分析统计量;连续性变量根据测量尺度相同与否分别采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD),各效应量均以95%可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用 $\text{Chi}^2$ 检验。当各研究间有统计学同质性( $P > 0.1, I^2 < 50\%$ )时,采用固定效应模型对各研究进行Meta分析;当各研究间存在统计学异质性( $P < 0.1, I^2 > 50\%$ )时,采用随机效应模型进行Meta分析。另外对无法进行Meta分析的文献进行描述性分析。样本量足够大时采用漏斗图分析可能存在的发表偏倚,采用单个研究效应量为横坐标,以效应量对数的标准误为纵坐标绘制倒漏斗图。

## 2 结果

**2.1 纳入文献研究** 共12篇文献纳入系统评价,共计患儿816例,其中治疗组424例,对照组392例。纳入文献仅4篇提及具体随机方法,2篇提及撤出与退出病例,所有文献在随机化隐藏、是否盲法等方面均未提及,方法学质量普遍较低,均为低质量文献,其基本特征见表1。

表 1 纳入研究文献基本信息

Table 1 Basic information of included literatures

纳入研究	例数	干预措施		疗程	不良反应	结局指标	Jadad 得分
		治疗组	对照组				
伍成峰 <sup>[6]</sup> 2013	70	清肝利胆口服液, GCV	GCV	4 周	(1)(2)(3)	②③④⑤	2
刘学工 <sup>[7]</sup> 2006	49	金钱草水煎剂, GCV, RT	GCV, RT	4 周	(1)(2)(4)(6)	①②③④⑤⑦	2
陈细香 <sup>[8]</sup> 2014	63	茵栀黄口服液, GCV, RT	GCV, RT	2 周	无	②③④⑥	1
王蔚华 <sup>[9]</sup> 2011	60	中药复方, GCV	GCV	4 周	无	②③⑤	2
田书芳 <sup>[10]</sup> 2013	58	中药复方, RT	RT	1 月	(1)(5)	①②⑤	1
江治霞 <sup>[11]</sup> 2013	100	中药复方, GCV, RT	GCV, RT	6 周	无	①②③④⑥	1
颜鹏飞 <sup>[12]</sup> 2010	60	黄芪注射液, GCV, RT	GCV, RT	4 周	(1)(2)(4)(5)	①⑦	1
何强 <sup>[13]</sup> 2013	36	中药复方, GCV, RT	GCV, RT	8 周	(2)	②③④	1
王庆军 <sup>[14]</sup> 2009	62	中药复方, GCV, RT	GCV, RT	6 周	无	①	1
黄艾芬 <sup>[15]</sup> 2013	110	中药复方, 中成药, GCV	GCV	5 周	无	①⑦	2
王定成 <sup>[16]</sup> 2009	48	中药复方, GCV, RT	GCV, RT	4 周	无	①	1
胡艳 <sup>[17]</sup> 2012	100	中药复方, GCV, RT	GCV, RT	8 周	(1)	①	3

注: RT 为常规保肝治疗; (1) 胃肠道反应; (2) 白细胞减少; (3) 血红蛋白减少; (4) 皮疹; (5) 肝酶升高; (6) 血小板减少; ① 总有效率; ② ALT 水平; ③ TBIL 水平; ④ DBIL 水平; ⑤ 肝脏回缩情况; ⑥ CMV-IgM 转阴率; ⑦ CMV-DNA 转阴率。

2.2 总有效率 Meta 分析 8 篇文献报道了治疗总有效率, 异质性检验  $\chi^2 = 2.86, P = 0.90 > 0.1, I^2 = 0$ 。表明各试验结果 OR 值是同质的, 采用固定效应模式

进行统计分析, 得  $OR = 3.60, 95\% CI (2.20, 5.88)$ , 差异具有统计学意义 ( $Z = 5.12, P < 0.05$ ), 见图 1。中西医结合治疗的总有效率优于单纯西医治疗。

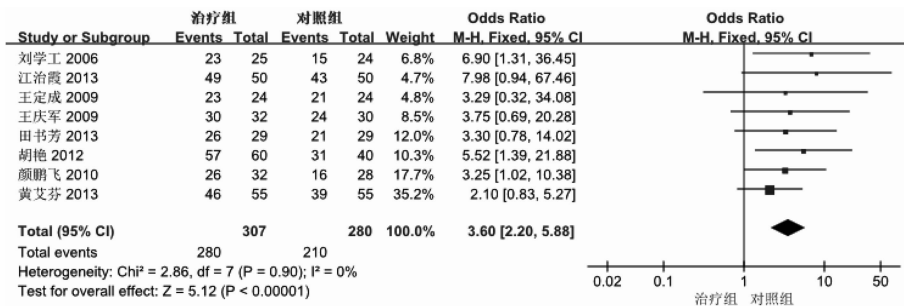


图 1 两组总有效率的 Meta 分析森林

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of clinical efficiency between two groups

鉴于纳入的各项研究治疗组有效率均高于对照组, 对纳入研究的发表偏倚进行评估。以各研究的 OR 值为横坐标, OR 对数值的标准误 SE(logOR) 为纵坐标, 绘制“倒漏斗图”。以合并效应量作用为中线, 各点形成的图形并不呈现左右对称, 甚至漏斗形状无法完全显示, 提示 Meta 分析可能存在发表偏倚。

### 2.3 肝功能指标 Meta 分析

2.3.1 血清 ALT 改善情况 6 篇文献报道了患儿治疗后血清 ALT 改善情况, 各试验结果间无明显统计学异质性 ( $\chi^2 = 5.69, P = 0.34 > 0.1, I^2 = 12\%$ ), 采用固定效应模式进行统计学分析, OR 值为 17.97, 95% 可信区间为 (12.36, 23.59), 差异具有统计学意义 ( $Z = 6.27, P < 0.05$ ), 见图 2。结果显示, 与常规西医治疗相比, 中西医结合治疗更有助于

患儿血清 ALT 的恢复。

2.3.2 血清 TBIL 改善情况 6 篇文献报道了患儿治疗后血清 TBIL 改善情况, 异质性检验  $P < 0.1, I^2 = 83\%$ , 存在统计学异质性, 采用随机效应模式进行统计学分析, Meta 分析结果示 WMD 值为 21.81, 95% CI 为 (7.62, 36.00), 差异具有统计学意义 ( $Z = 3.01, P < 0.05$ ), 见图 3。结果显示, 中西医结合治疗血清 TBIL 的改善情况优于西医治疗。

2.3.3 DBIL 水平 5 篇文献报道了患儿治疗后血清 DBIL 改善情况, 各试验结果无明显统计学异质性 ( $\chi^2 = 6.19, P = 0.19 > 0.1, I^2 = 35\%$ ), 采用固定效应模式进行统计学分析, OR 值为 10.91, 95% 可信区间为 (7.06, 14.77), 差异具有统计学意义 ( $Z = 5.55, P < 0.05$ ), 见图 4。结果显示, 中西医结合治疗更有助于降低患儿血清 DBIL 水平。

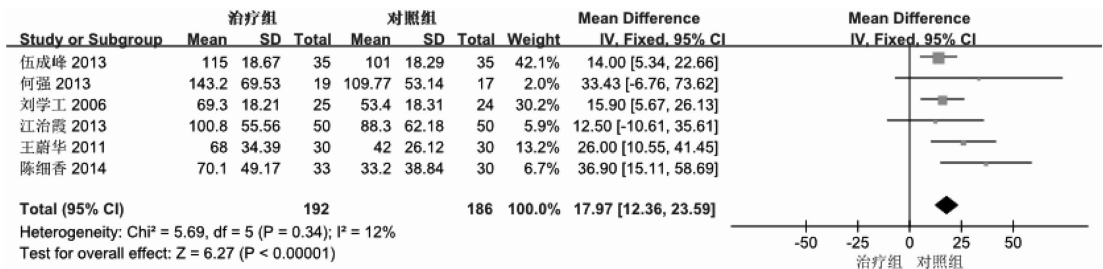


图 2 两组血清 ALT 改善 Meta 分析森林

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of ALT between two groups

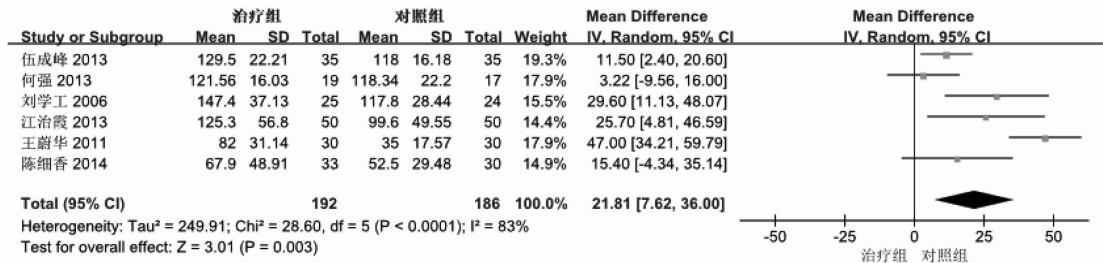


图 3 两组血清 TBIL 改善 Meta 分析森林

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of TBIL between two groups

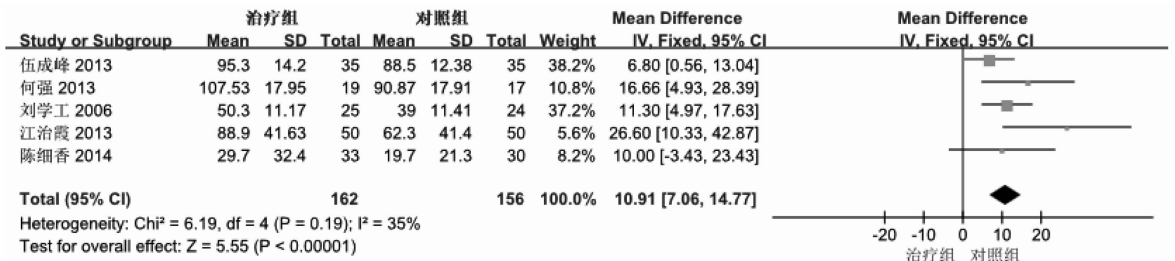


图 4 两组血清 DBIL 改善 Meta 分析森林

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of DBIL between two groups

**2.4 肝脏回缩情况** 3 篇文献对患儿治疗后肿大肝脏回缩情况进行了报道,各试验结果存在统计学异质性 ( $P = 0.006 < 0.1, I^2 = 81\%$ ),故采用随机效应模型。Meta 分析得:WMD 值为 0.61,95% 置信区间为 (0.31, 0.90),差异具有统计学意义 ( $Z = 3.97, P < 0.05$ )。结果显示,中西医结合治疗有助于肝肿大的恢复或肝脏回缩。

**2.5 CMV 感染指标转阴率** 5 篇文献对患儿感染后 CMV-IgM 或 CMV-DNA 转阴率进行了报道,各试验结果存在统计学异质性 ( $P = 0.001 < 0.1, I^2 = 78\%$ ),故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示 WMD 值为 4.59,95% 置信区间为 (1.52, 13.88),差异具有统计学意义 ( $Z = 2.70, P < 0.05$ ),见图 5。结果显示,中西医结合治疗有助于 CMV 感染指标的转阴。

**2.6 不良反应** 5 篇文献报道了治疗组出现的不良反应:17 例患者出现胃肠道反应,7 例患者出现

白细胞减少,2 例出现肝酶升高,4 例出现皮疹,2 例出现血小板减少;5 篇文献报道了对照组出现的不良反应:18 例患者见胃肠道反应,6 例见白细胞减少,3 例见肝酶升高,2 例见皮疹,血小板及血红蛋白减少各 1 例。1 篇文献报道 2 例患儿因更昔洛韦副作用造成白细胞减少退出观察。两组均未见严重不良反应报道。

### 3 讨论

婴儿 CMV 肝炎是婴儿时期因先天、围生期或生后感染 CMV 病毒所发生的肝炎,临床表现为黄疸、肝功能损害、肝肿大或脾肿大,甚至导致胆道梗阻、胆道闭锁及胆汁淤积性肝硬变,严重危害着小儿的生命健康。婴儿 CMV 肝炎的西医治疗,目前以更昔洛韦最为常用。但更昔洛韦是病毒抑制剂,只能抑制产毒性感染,不能彻底消灭病毒。长期使用还可出现骨髓抑制、肝肾功能损害及生殖毒性等副作用,不适于长期应用。

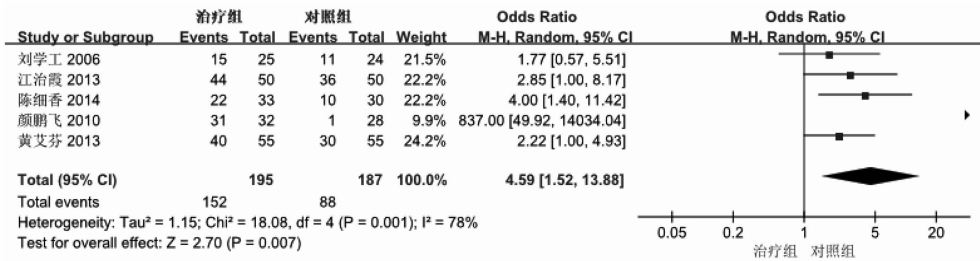


图 5 两组 CMV 感染指标转阴率 Meta 分析森林

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of negative rate of virus index between two groups

本研究表明,以清热利湿、温中化湿、化痰消积为主治疗婴儿 CMV 肝炎具有良好的临床疗效,传统中药水煎剂、针剂都取得了较好的治疗效果。中西医结合的疗效及治疗前后血清学指标的变化表明,中西医结合治疗在总有效率、肝功能改善、肝脏回缩,CMV 相关指标的转阴等方面均优于单纯西医疗疗,证实了中医药治疗本病的有效性。

但本研究纳入的 12 篇文献在试验设计如随机、盲法、分配隐藏、撤出与退出等方面均存在问题,均属于低质量文献,且可能存在发表偏倚。各入选病例的严重程度、病程长短、较为公认的对照治疗方案、疗程、疗效统计学偏倚及疗效判定标准等,均存在较大差异,这些都会导致一定的临床异质性。

此外,纳入文献的结局指标多为实验室检测指标,而与临床相关的长期随访结局资料,如肝组织纤维化程度、病死率等尚未见报道,中西医结合治疗本病的远期疗效尚不能得出结论。同时,临床上许多行之有效的单方、验方,仍缺乏大样本、多中心的临床规范研究,在一定程度上限制了其在中医儿科临床的推广应用,有待今后的临床研究中加以解决。

因此,亟需更多设计良好的 RCT 对中西医结合治疗婴儿 CMV 肝炎的疗效和安全性加以验证。

[参考文献]

[ 1 ] 牛向兰,侯林浦,谷学英. 巨细胞病毒原发感染与非原发感染的鉴别诊断方法[J]. 中国生育健康杂志, 2008,19(2):95-98.

[ 2 ] 董永绥. 婴儿巨细胞病毒性肝炎(上)[J]. 临床儿科杂志,2006,24(1):74-77.

[ 3 ] 孙佃军. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎不良反应的临床观察[J]. 重庆医学,2011,40(13):1307-1308.

[ 4 ] 吴红敏,曹美玲,王恋,等. 小婴儿巨细胞病毒性肝炎中西医结合治疗进展[J]. 中国中西医结合儿科学,2012,4(2):111-114.

[ 5 ] 中华医学会儿科分会感染消化组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志,1999,37(7):441.

[ 6 ] 伍成峰,卓少宏,熊卫莲. 清肝利胆口服液联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报,2013,19(3):328-331.

[ 7 ] 刘学工,张积平,韩金粉,等. 金钱草联合更昔洛韦治疗婴儿人巨细胞病毒性肝炎 25 例[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(7):639.

[ 8 ] 陈细香. 茵栀黄口服液联合更昔洛韦治疗新生儿巨细胞病毒性肝炎 33 例[J]. 西部中医药,2014,27(4):106-107.

[ 9 ] 王蔚华,鄢素琪,邓玉萍,等. 更昔洛韦联合中药复方治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(20):1719-1720.

[ 10 ] 田书芳. 平胃散加味联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的疗效观察[J]. 湖北中医杂志,2013,35(6):5-6.

[ 11 ] 江治霞,熊小丽,鄢素琪. 中西医结合治疗巨细胞病毒感染婴儿肝炎综合征的临床观察[J]. 湖北中医杂志,2013,35(10):11-12.

[ 12 ] 颜鹏飞. 中西医结合治疗小儿巨细胞病毒性肝炎 60 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(21):36-37.

[ 13 ] 何强,么远,胡艳. 中西医结合治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎对机体 Th1/Th2 免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(10):2921-2924.

[ 14 ] 王庆军. 中西医结合治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎[J]. 长春中医药大学学报,2009,25(4):581-582.

[ 15 ] 黄艾芬. 中西医结合治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎 55 例[J]. 河南中医,2013,33(7):1076-1077.

[ 16 ] 王定成,鄢素琪. 中西医结合治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的疗效观察[J]. 湖北中医杂志,2009,31(5):30-31.

[ 17 ] 胡艳,陈黎,舒静,等. 中药治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎 60 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学,2012,4(2):98-99.

[责任编辑 邹晓翠]