

舒肝宁注射液联合西药治疗病毒性肝炎的 Meta 分析[△]

张佳楠^{1,2*}, 杨玉晴^{1,2}, 李春晓^{2,3,4#}, 郭静^{1,2}, 张丽^{1,2}, 凌霄², 王盼盼²(1. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450000; 3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药理学中药重点实验室, 郑州 450000; 4. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)12-1489-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.016



摘要 目的:系统评价舒肝宁注射液联合西药治疗病毒性肝炎的有效性和安全性。方法:计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、中国生物医学文献服务系统、万方数据库、中国知网、维普数据库等 8 个数据库,收集舒肝宁注射液联合西药治疗病毒性肝炎的随机对照试验(RCT),检索时限为建库至 2022 年 6 月。按照纳入与排除标准筛选文献、提取文献特征并以 Cochrane 偏倚风险评估工具评价文献质量,采用 RevMan 5.3 软件和 R 语言进行 Meta 分析。结果:共纳入 18 项 RCT,合计 1 423 例患者(观察组 728 例,对照组 695 例)。Meta 分析结果显示,舒肝宁注射液联合西药治疗病毒性肝炎,其总有效率显著高于单纯使用西药,差异有统计学意义($RR=1.21, 95\%CI=1.15\sim 1.28, P<0.000\ 01$);并能降低结合胆红素(DBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和碱性磷酸酶(ALP)水平,与单纯使用西药比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);且在降低不良反应发生率方面具有优势,但与单纯使用西药比较,差异无统计学意义($RR=0.82, 95\%CI=0.37\sim 1.83, P=0.63$)。报告总胆红素(TBIL)的各研究间异质性较大,仅进行组间比较,除 1 篇文献中两组患者 TBIL 水平的差异无统计学意义($P>0.05$)外,其余文献中两组患者 TBIL 水平的差异均有统计学意义($P<0.05$),从整体来看,舒肝宁注射液联合西药在降低 TBIL 水平方面较单纯使用西药有明显优势。结论:舒肝宁注射液联合西药治疗病毒性肝炎,可以提高治疗总有效率,降低 TBIL、ALT、AST、ALP 及 DBIL 水平,在一定程度上改善病毒性肝炎患者的肝功能,减少不良反应的发生。但仍需开展高质量的多中心、大样本、随机临床研究来进一步验证。

关键词 舒肝宁注射液;病毒性肝炎;Meta 分析;随机对照试验

Meta-Analysis on Shuganning Injection Combined with Western Medicine in the Treatment of Viral Hepatitis[△]

ZHANG Jianan^{1,2}, YANG Yuqing^{1,2}, LI Chunxiao^{2,3,4}, GUO Jing^{1,2}, ZHANG Li^{1,2}, LING Xiao², WANG Panpan²(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Henan Province Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine/Henan Province Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 4. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan province & Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Shuganning injection combined with Western medicine in the treatment of viral hepatitis. **METHODS:** Randomized controlled trials (RCT) of Shuganning injection combined with Western medicine in the treatment of viral hepatitis were collected by retrieving 8 databases including the Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, SinoMed, Wanfang Data, CNKI and VIP from establishment of the database to Jun. 2022. According to the inclusion and exclusion criteria, literature screening and characteristics extracting were conducted, and literature quality was evaluated by Cochrane risk of bias assessment

△ 基金项目:河南省中医药拔尖人才培养项目(No. 2022ZYBJ05);河南省中医管理局项目(No. 2022ZY1049)

* 硕士研究生。研究方向:中药临床合理用药及中药上市后再评价。E-mail: zjnan0425@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:中药临床合理用药及中药上市后再评价。E-mail: lichunxiao@126.com

tool, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software and R software. RESULTS: A total of 18 RCTs were enrolled, including 1 423 patients (728 cases in the observation group and 695 cases in the control group). Results of Meta-analysis showed that the total effective rate of Shuganning injection combined with Western medicine in the treatment of viral hepatitis was significantly higher than that of Western medicine alone, with statistically significant difference($RR=1.21, 95\%CI=1.15-1.28, P<0.00001$); which can reduce the direct bilirubin (DBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP), and the differences were statistically significant compared with using Western medicine alone($P<0.05$); which also had advantages in reducing the incidence of adverse drug reactions, while the difference was not statistically significant compared with using Western medicine alone($RR=0.82, 95\%CI=0.37-1.83, P=0.63$). Heterogeneity among studies reporting total bilirubin (TBIL) was large, and only inter-group comparisons were made, which indicated that except for the difference of TBIL levels between two groups in one study was not statistically significant ($P>0.05$), the differences of TBIL levels between two groups in the rest studies were statistically significant ($P<0.05$), and from an overall point of view, the combination of Shuganning injection with Western medicine had significant advantages in reducing the TBIL level compared to using Western medicine alone. CONCLUSIONS: Shuganning injection combined with Western medicine in the treatment of viral hepatitis can improve the total effective rate, reduce the levels of TBIL, ALT, AST, ALP and DBIL, promote the liver function of patients with viral hepatitis to a certain degree, and decrease the incidence of adverse drug reactions. However, high-quality multicenter, large-sample and randomized clinical studies are still needed for further validation.

KEYWORDS Shuganning injection; Viral hepatitis; Meta-analysis; Randomized controlled trial

根据世界卫生组织 2022 年的报道,全球每年约有 110 万人死于包括肝炎在内的慢性肝病,仅在 2019 年,因急性病毒性肝炎感染并发症引起死亡的人数高达 7.8 万人,病毒性肝炎已严重影响到全球人民的生命健康,世界卫生组织定下将在 2030 年结束病毒性肝炎流行的目标^[1]。病毒性肝炎几乎在任何一个国家都是一种国际公共威胁,我国可能受其影响最严重^[2-3]。在我国,慢性病毒性肝炎每年导致约 38 万人死亡,其中在全球范围内,我国乙型肝炎病毒感染率高达 33.33%,丙型肝炎病毒感染率为 7%^[4]。病毒性肝炎是由肝炎病毒引起的一种肝脏感染性疾病,随着病情的发展,不给予治疗的话,将发展为肝硬化甚至肝癌^[5]。目前,临床上西医主要采用抗病毒药进行病毒性肝炎的治疗,如干扰素、核苷酸类似物等,但其应答率低、不良反应发生率高,导致临床有效性和安全性无法保证^[6-7]。中医药疗法具有疗效突出、不良反应发生率低等优势^[8],被广泛应用于病毒性肝炎的治疗^[9-26]。

舒肝宁注射液是由茵陈、栀子、黄芩、板蓝根、灵芝 5 种中药提取成分制成的中药复方制剂,具有清热解毒、利湿退黄、益气扶正、保肝护肝的功效^[27]。与传统用于护肝的中药饮片相比,舒肝宁注射液具有生物利用度高、疗效快等特点^[28-29]。近年来,舒肝宁注射液与西药联合治疗的方式被广泛用于各种类型病毒性肝炎的治疗,可有效改善肝功能和临床症状,疗效确切,安全性较高^[30-31]。然而,对于舒肝宁注射液应用的有效性和安全性,尚缺乏多中心、大样本的临床研究支持。本研究基于文献 Meta 分析方法,对舒肝宁注射液联合西药治疗病毒性肝炎的疗效及安全性进行系统评价,为临床合理用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(RCT),仅限中英文文献。(2)研究对象:符合病毒性肝炎诊断标准的患者,年龄、病程不限。(3)干预措施:对照组使用西药治疗,观察组在对照组基础上加用舒肝宁注射液。(4)结局指标:临床总有效率、肝功能指标[包括总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、结合胆红素(DBIL)]以及不良反应。(5)排除标准:非随机、对照研究文献;非临床研究文献(药理实验、文献综述、系统评价、Meta 分析、病例报告);观察组干预措施非舒肝宁注射液联合西药治疗;无主要结局指标的文献;数据不完整的文献;重复纳入的文献。

1.2 文献检索方法

计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、中国生物医学文献服务系统、万方数据库、中国知网、维普数据库 8 个数据库,检索时间为建库至 2022 年 6 月。首选主题词+自由词的方式进行检索,中文检索词包括“病毒性肝炎”“病毒性肝炎”和“舒肝宁”,英文检索词包括“viral hepatitis”“virus hepatitis”和“shuganning injection”。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 名研究人员分别检索文献,首先将初筛文献导入 Endnote 软件查重,然后通过阅读文献标题和摘要初筛,最后阅读全文去除不符合的文献。意见有分歧时,须讨论或综合第 3 名研究人员的意见进行决断。应用 Excel 软件提取资料:文献基本信息,如第一作者、发表年份、标题等;患者基本情况,如病例数、性别、年龄、疾病、疗程等;对照组与观察组的干预措施;结局指标与结果数据。参照 Cochrane 协作网推荐的 RCT 偏倚风

险评估工具对纳入研究进行方法学质量评价,包括随机序列表生成、分配隐藏、所有研究参与者和人员采用盲法、结果评估的盲法、不完整的结果数据、选择性报告和其他偏倚。

1.4 统计学方法

数据整合和 Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件,漏斗图的制作和 Egger 检验使用 R 语言。二分类变量使用相对危险度 (RR) 表示;连续性变量使用均数差 (MD) 表示,若对相同变量使用不同测量工具,则采用标准化均数差 (SMD) 进行分析;均以 95%CI 表示区间估计。当各研究间同质性较好时 ($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型;当各研究间异质性较大时,分析原因,采用剔除文献等方式进行亚组分析或敏感性分析,若异质性仍较大 ($P < 0.1, I^2 > 50\%$),则选用随机效应模型^[32]。对于不宜进行 Meta 分析的研究,则采用定性分析^[33]。当结局指标纳入的文献数量 ≥ 10 篇,采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索出 247 篇文献,包括中文文献 245 篇、英文文献 2 篇;剔除重复文献 113 篇,阅读题目及摘要排除 86 篇,阅读全文排除 30 篇,最终纳入文献 18 篇,见图 1。

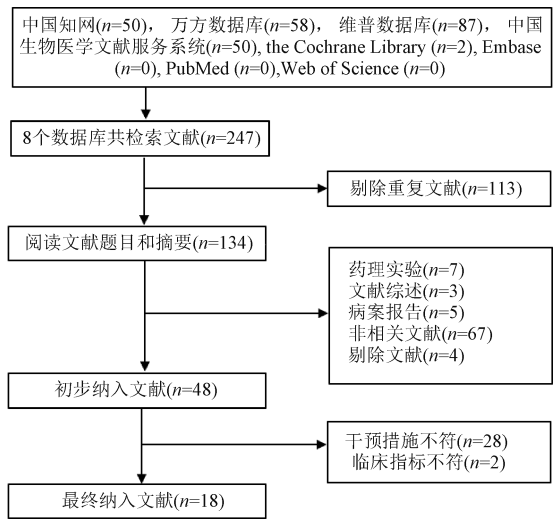


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Process of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 18 篇文献^[9-26]均为中文文献,共 1 423 例患者,其中对照组 695 例,观察组 728 例,所有研究的基线资料具有可比性。纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	病例数(男性/女性)		年龄/岁($\bar{x} \pm s$, 范围)		疾病	干预措施		疗程/d	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组		观察组	对照组		
严钊馨等(2021年) ^[9]	30(16/14)	30(18/12)	44.21±4.54	43.63±4.96	慢性乙型病毒性肝炎	舒肝宁注射液+恩替卡韦分散片	恩替卡韦分散片	120	①②③④⑥⑦
彭双福(2021年) ^[10]	30(14/16)	30(13/17)	45.60±2.30	45.40±2.40	急性黄疸型病毒性肝炎	舒肝宁注射液+甘草酸苷+还原型谷胱甘肽	甘草酸苷+还原型谷胱甘肽	28	①②③⑥⑦
李延玲等(2021年) ^[11]	56(30/26)	56(31/25)	41.07±1.15	40.16±1.47	慢性乙型病毒性肝炎	舒肝宁注射液+富马酸丙酚替诺福韦片	富马酸丙酚替诺福韦片	21	①②③⑥⑦
张小平(2020年) ^[12]	65(36/29)	65(41/24)	44.39±4.61	43.92±4.86	慢性病毒性肝炎	舒肝宁注射液+还原型谷胱甘肽	还原型谷胱甘肽	28	①②③⑥⑦
徐敏(2020年) ^[13]	40(25/15)	40(27/13)	38.10±16.60	38.00±15.50	急性黄疸型肝炎	舒肝宁注射液+复方甘草酸苷注射液+门冬氨酸钾镁	复方甘草酸苷注射液+门冬氨酸钾镁	28	①②③⑦
翁远兰等(2019年) ^[14]	49(31/18)	49(29/20)	42.39±5.14	42.27±5.18	慢性乙型病毒性肝炎	舒肝宁注射液+恩替卡韦分散片	恩替卡韦分散片	168	①②③⑦
来有雪等(2017年) ^[15]	30(17/13)	30(19/11)	64.52±2.41	64.37±2.33	病毒性肝炎伴黄疸	舒肝宁注射液+甘草酸类+还原型谷胱甘肽	甘草酸类+还原型谷胱甘肽	—	①②③⑥
古哈尔·司马义等(2017年) ^[16]	25(14/11)	25(15/10)	47.50±18.50	47.00±18.00	病毒性肝炎高胆红素血症	舒肝宁注射液+门冬氨酸鸟氨酸+常规治疗	门冬氨酸鸟氨酸+常规治疗	60	①②③④⑤⑦
闫秀萍(2016年) ^[17]	30(23/7)	30(21/9)	20~70	—	病毒性肝炎伴黄疸	舒肝宁注射液+还原型谷胱甘肽+甘草酸类	还原型谷胱甘肽+甘草酸类	28	①②③⑥
杨燕(2014年) ^[18]	30(17/13)	18(13/5)	36.80±16.50	—	病毒性肝炎	舒肝宁注射液+还原型谷胱甘肽	还原型谷胱甘肽	20	②③⑤⑦
谌建军等(2013年) ^[19]	60	60	42.62	—	慢性乙型肝炎	舒肝宁注射液+甘草酸二铵注射液+还原型谷胱甘肽	甘草酸二铵注射液+还原型谷胱甘肽	28	①②⑤⑥
吴东刚等(2012年) ^[20]	23	23	36.70±14.80	—	慢性乙型肝炎重度	舒肝宁注射液+拉米夫定+甘草酸二铵注射液+门冬氨酸钾镁+促肝细胞生长素注射液	拉米夫定+甘草酸二铵注射液;门冬氨酸钾镁+促肝细胞生长素注射液	42	①②
张海霞(2012年) ^[21]	52	52	—	—	慢性乙型肝炎胆红素血症	舒肝宁注射液+还原型谷胱甘肽+门冬氨酸钾镁+葡醛内酯	还原型谷胱甘肽+门冬氨酸钾镁+葡醛内酯	42	①②③⑥⑦
赵林(2011年) ^[22]	30	30	—	—	戊型肝炎	舒肝宁注射液+熊去氧胆酸	熊去氧胆酸	28	①③⑦
程建平(2010年) ^[23]	40(30/10)	40(28/12)	1~67	12~69	急性黄疸型病毒性肝炎	舒肝宁注射液+复方甘草酸苷	复方甘草酸苷	28	②③⑦
汪明红等(2009年) ^[24]	44(29/15)	45(30/15)	19~61	21~62	慢性乙型肝炎胆红素血症	舒肝宁注射液+阿德福韦酯+甘草酸二铵+还原型谷胱甘肽	阿德福韦酯+甘草酸二铵+还原型谷胱甘肽	56	①②③⑥
程维明(2009年) ^[25]	40(26/14)	40(25/15)	25~62	26~59	慢性乙型肝炎肝内胆汁淤积症	舒肝宁注射液+注射用丁二磺腺苷蛋氨酸+门冬氨酸钾镁+甘草酸二铵	注射用丁二磺腺苷蛋氨酸+门冬氨酸钾镁+甘草酸二铵	14	①②③④⑤⑦
谢勇(2007年) ^[26]	54(31/23)	32(20/12)	13~78	15~70	病毒性肝炎伴高胆红素血症	舒肝宁注射液+甘草酸二铵注射液+谷胱甘肽	甘草酸二铵注射液+谷胱甘肽	40	⑦

注:①TBIL;②ALT;③AST;④ALP;⑤DBIL;⑥不良反应;⑦临床总有效率;“—”表示无相关数据。

Note:①TBIL;②ALT;③AST;④ALP;⑤DBIL;⑥adverse reactions;⑦clinical total effective rate;“—” means no relevant data.

2.3 纳入文献的偏倚风险评估

纳入的 18 篇文献中,4 篇^[9,10,14,15]采用随机数字表法进行随机分配,1 篇^[16]采用随机抽选法,1 篇^[21]采用简单随机化法,均属于“低风险”,其余 12 篇均未描述具体的随机方法,偏倚风险不清楚;4 篇^[11-13,24]采用非盲,属于“高风险”,其余 14 篇均未提及盲法的实施,偏倚风险不清楚;所有研究均未提及是否分配隐藏,结局指标均未缺失,未见其他偏倚;18 篇文献的偏倚风险均较高,文献质量普遍较低,见图 2。

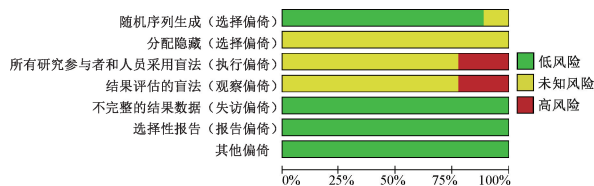


图 2 纳入研究的方法学质量评价

Fig 2 Methodological quality evaluation of included literature

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率:13 篇文献^[9-14,16,18,21-23,25-26]对临床总有效率进行了比较,共 1 048 例患者(观察组 541 例,对照组 507 例)。异质性检验结果显示,各研究间同质性较高($P=0.44, I^2=1\%$),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta 分析结果显示,观察组患者的临床总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.21, 95\%CI=1.15\sim 1.28, P<0.00001$),见图 3。

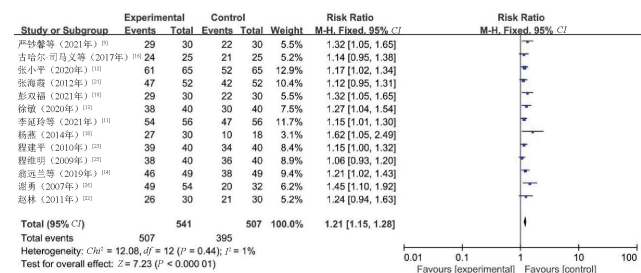


图 3 临床总有效率的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis on clinical total effective rate

2.4.2 TBIL:15 篇文献^[9-17,19-22,24-25]报告了 TBIL 水平,共 1 209 例患者(观察组 604 例,对照组 605 例)。不同研究数据间均数差异性偏大,故以 SMD 作为合并效应量。异质性检验结果显示, $I^2=90\%, P<0.00001$,提示有明显异质性。通过敏感性分析,文献^[11]、文献^[13]和文献^[19]对本次 Meta 分析的研究结果存在较大干扰,剔除后仍存在明显异质性($P<0.00001, I^2=82\%$);经过亚组分析,仍存在较大异质性,提示该结局指标不适合进行 Meta 分析,仅进行组间比较。除 1 篇文献中两组患者 TBIL 水平的差异无统计学意义($P>0.05$)外,其余文献中两组患者 TBIL 水平的差异均有统计学意义($P<0.05$),从整体来看,舒肝宁注射液联合西药在降低 TBIL 水平方面较单纯使用西药有明显优势,见表 2。

表 2 TBIL 水平的组间比较结果

Tab 2 Results of comparison among groups on TBIL level

文献	MD	95%CI	P
严少馨等(2021年) ^[9]	-5.99	-7.52~-4.46	<0.00001
彭双福(2021年) ^[10]	-57.00	-72.42~-41.58	<0.00001
李延玲等(2021年) ^[11]	-21.25	-23.48~-19.02	<0.00001
张小平(2020年) ^[12]	-8.49	-12.14~-4.84	<0.00001
徐敏(2020年) ^[13]	-21.10	-25.62~-16.58	<0.00001
翁远兰等(2019年) ^[14]	-4.91	-6.22~-3.60	<0.00001
来有雪等(2017年) ^[15]	-17.94	-30.65~-5.23	0.006
古哈尔·司马义等(2017年) ^[16]	-18.50	-35.72~-1.28	0.04
闫秀萍(2016年) ^[17]	-17.60	-31.69~-3.51	0.01
湛建军等(2013年) ^[19]	-64.41	-73.74~-55.08	<0.00001
吴东刚等(2012年) ^[20]	-36.40	-47.89~-24.91	<0.00001
张海霞(2012年) ^[21]	-18.55	-22.78~-14.32	<0.00001
赵林(2011年) ^[22]	-15.60	-19.66~-11.54	<0.00001
汪明红等(2009年) ^[24]	-1.80	-4.75~1.15	0.23
程维明(2009年) ^[25]	-13.76	-19.25~-8.27	<0.00001

2.4.3 ALT:16 篇文献^[9,21,23,25]报告了 ALT 水平,共 1 277 例患者(观察组 644 例,对照组 633 例)。异质性检验结果显示, $I^2=95\%, P<0.00001$,提示有明显异质性。通过敏感性分析,文献^[9]、文献^[10]、文献^[11]、文献^[13]和文献^[14]对本次 Meta 分析的研究结果存在较大干扰,剔除后纳入研究的异质性降低($P=0.16, I^2=30\%$),通过固定效应模型进行分析。结果显示,观察组患者的 ALT 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD=-17.05, 95\%CI=-20.29\sim -13.81, P<0.00001$),见图 4。

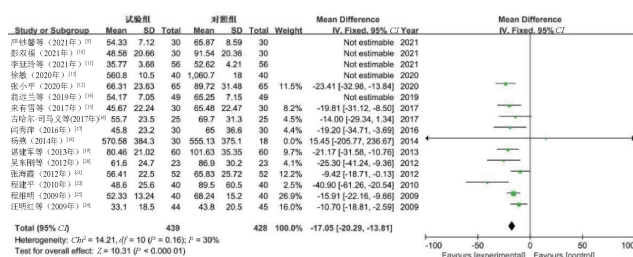


图 4 ALT 水平的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis on ALT level

2.4.4 AST:15 篇文献^[9,18,21-25]报告了 AST 水平,共 1 277 例患者(观察组 644 例,对照组 633 例)。异质性检验结果显示, $I^2=93\%, P<0.00001$,提示有明显异质性。通过敏感性分析,文献^[10]、文献^[12]和文献^[13]对本次 Meta 分析的研究结果存在较大干扰,剔除后纳入研究的异质性降低($P=0.15, I^2=30\%$),通过固定效应模型进行分析。结果显示,观察组患者的 AST 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD=-9.89, 95\%CI=-11.25\sim -8.53, P<0.00001$),见图 5。

2.4.5 ALP:3 篇文献^[9,16,25]报告了 ALP 水平,共 190 例患者(观察组 95 例,对照组 95 例),以 MD 值作为合并效应量。异质性检验结果显示,各研究间同质性较高($P=0.18, I^2=42\%$),

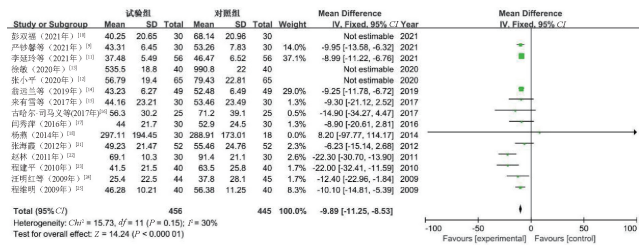


图5 AST水平的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis on AST level

采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,观察组患者的ALP水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD = -15.27, 95\% CI = -20.62 \sim -9.92, P < 0.000 01$),见图6。

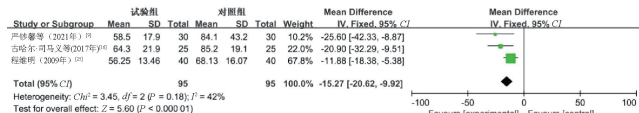


图6 ALP水平的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis on ALP level

2.4.6 DBIL:4 篇文献^[16,18-19,25]报告了DBIL水平,共298例患者(观察组155例,对照组143例)。不同研究数据间均数差异性偏大,故以SMD值为合并效应量。异质性检验结果($P < 0.000 01, I^2 = 97\%$)提示有明显异质性,该结局指标不适合进行Meta分析,仅进行组间比较。结果显示,仅文献[18]中两组患者DBIL水平的差异无统计学意义($MD = 10.9, 95\% CI = -20.07 \sim 41.87, P = 0.49$),其余文献中观察组患者的DBIL水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义(文献[16]: $MD = -14.5, 95\% CI = -22.62 \sim -6.38, P = 0.000 5$;文献[19]: $MD = -42.14, 95\% CI = -46.49 \sim -37.79, P = 0.000 5$;文献[25]: $MD = -6.15, 95\% CI = -10.15 \sim -2.15, P = 0.003$)。从整体上看,舒肝宁注射液联合西药在降低DBIL水平方面有明显优势。

2.4.7 不良反应:9 篇文献^[9-12,15,17,19,21,24]报告了不良反应发生情况,共发现58例不良反应(其中观察组24例,对照组34例),多为疲乏、头痛、眩晕、皮疹、皮肤瘙痒、恶心呕吐、腹泻等,干预后症状缓解或消失,均未影响治疗。各研究间存在异质性($P = 0.09, I^2 = 41\%$),故Meta分析采用随机效应模型,研究结果显示,观察组与对照组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($RR = 0.82, 95\% CI = 0.37 \sim 1.83, P = 0.63$),即舒肝宁注射液不能降低不良反应发生率,但从总体效应上看,优势明显趋于观察组,见图7。

2.5 发表偏倚分析

对纳入文献研究数量 ≥ 10 篇的结局指标临床总有效率、TBIL、ALT和AST,使用R语言进行倒漏斗图的绘制和Egger检验。漏斗图两侧分布不对称,说明可能存在发表偏倚;运用Egger检验进一步定量分析,结果显示,总有效率($t = 5.39, P = 0.002 0$)、TBIL($t = -2.92, P = 0.011 9$)、ALT($t = -4.55, P = 0.000 5$)存在发表偏倚,AST($t = -1.00, P = 0.337 5$)不存在发

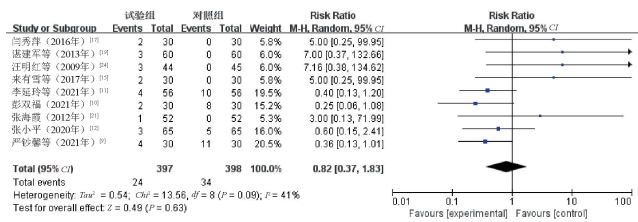
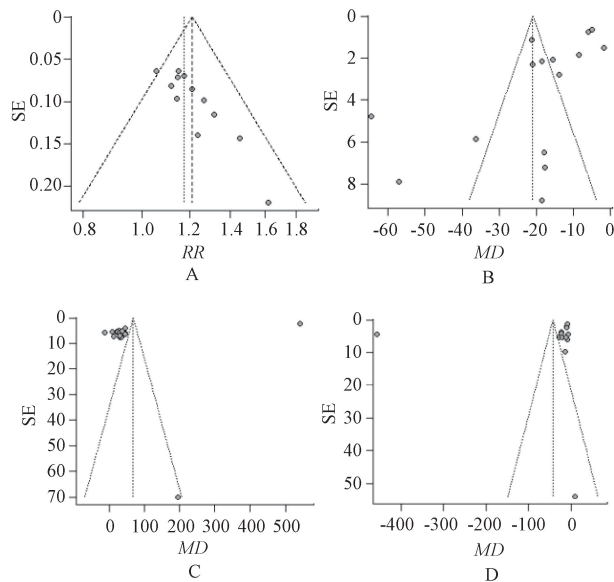


图7 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis on incidence of adverse drug reactions

表偏倚,见图8。



A. 总有效率; B. TBIL; C. ALT; D. AST。

A. total clinical effective rate; B. TBIL; C. ALT; D. AST.

图8 发表偏倚漏斗图

Fig 8 Funnel plot of publication bias

3 讨论

中医学中,正气不足、湿热疫毒潜伏是病毒性肝炎的发病基础,其临床表现为黄疸、肝区疼痛、乏力、食欲减退等,与相关肝功能指标(如ALT、AST等)具有相关性^[34-36]。舒肝宁注射液具有护肝保肝、扶正益气、清热解毒、退黄利湿的功效^[27,37],与中医强调的以“祛邪扶正”为治则,包括清热利湿、解毒疏肝、保肝利胆的辨证施治不谋而合,在临床上得到了广泛应用。

3.1 临床总有效率

西医对病毒性肝炎的发病原因统一认为是由包括甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒(HBV)、戊型肝炎病毒在内的病毒引起的,或通过免疫介导使肝细胞受损,导致肝功能出现异常^[38-39]。《舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病专家共识(2020版)》^[34]中指出,临床上配合使用舒肝宁注射液,对急性或慢性病毒性肝炎、肝硬化等均有不同程度的抗炎、保肝、利胆等功效。也有研究结果表明,舒肝宁注射液可显著抑制HepG2.2.15细胞中稳定复制的野生型HBV和HepG2.A64细胞中稳定复制的恩替卡韦耐药型HBV的复制,与低浓度恩

替卡韦或替诺福韦酯联合应用时,可协同增强其抗病毒的功效^[40]。此外,舒肝宁注射液还可以通过抗炎、保护肝细胞等来达到治疗肝炎的目的。其成分栀子具有保肝、抗炎等功效^[41],与茵陈合用可起到保护肝细胞膜、避免肝细胞坏死以及改善肝脏微循环的作用^[10]。舒肝宁注射液的组合作用起效,在临床上综合表现为显著改善临床症状,提高治疗有效率。

3.2 肝功能指标

肝脏生化指标检测是临床用于判断肝功能异常的最基本方式,在病毒性肝炎的诊断中表现为AST、ALT、TBIL、ALP及DBIL等任一肝功能指标的病理性异常升高,临床上多采用降低该类指标的数值反映干预措施的治疗效果^[30,42]。本研究中,舒肝宁注射液中的茵陈及其有效成分可诱导肝酶系统,增强肝脏对胆红素的摄取、结合、排泄能力,促进胆红素的清除,降低TBIL水平^[43]。栀子苷通过激活磷酸肌醇3-激酶蛋白/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶信号通路,可降低炎症因子水平,改善肝组织病理损伤;还可以显著降低病毒性肝炎患者的ALT、AST、TBIL、直接胆红素等指标水平,改善大鼠肝功能^[44]。本研究结果显示,舒肝宁注射液联合西药可以显著降低TBIL、DBIL、ALT、AST、ALP水平,促进肝功能恢复正常,提高临床治愈率。

3.3 安全性

9篇文献报告了不良反应,结果显示,与对照组相比,总体效应优势趋于观察组,且每篇文献报告的不良反应均未影响治疗,用药安全性较高。

3.4 研究的局限性

本研究存在一定的局限性:(1)纳入的大多数研究为小样本研究,且质量偏低,多数研究未描述随机分组方法、盲法和方案的隐藏,可能会造成发表偏倚,结论强度受到一定限制;(2)所纳入研究的治疗方法、给药时间、剂量、疗程及联合用药在规定范围内有所差别,虽然本研究已经采用亚组分析,但是仍可能会导致研究结果真实性降低;(3)本研究是针对病毒性肝炎所进行的系统评价,由于临床上病毒性肝炎又可细分为多种不同类型,病因较为复杂,可能会导致异质性。

综上所述,本研究结果显示,与常规西药治疗相比,舒肝宁注射液联合常规西药治疗病毒性肝炎患者可显著提高临床疗效,降低TBIL、ALT、AST、ALP及DBIL水平,改善肝功能,且在降低不良反应的发生率方面具有优势。今后应开展更多更高质量的多中心、大样本和前瞻性的随机、双盲临床研究进一步验证。

参考文献

[1] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis [EB/OL]. (2016-05-17) [2023-12-09]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>.

[2] ODENWALD M A, PAUL S. Viral hepatitis: Past, present, and

future[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(14):1405-1429.

[3] DUNN R, WETTEN A, MCPHERSON S, et al. Viral hepatitis in 2021: The challenges remaining and how we should tackle them [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(1):76-95.

[4] World Health Organization. Up to 10 million people in China could die from chronic hepatitis by 2030—Urgent action needed to bring an end to the ‘silent epidemic’ [EB/OL]. (2016-07-26) [2023-12-09]. <https://www.who.int/hongkongchina/news/detail/26-07-2016-up-to-10-million-people-in-china-could-die-from-chronic-hepatitis-by-2030-urgent-action-needed-to-bring-an-end-to-the-silent-epidemic->.

[5] 中国抗癌协会.《中国抗癌协会原发性肝癌患者指南》[EB/OL]. (2021-02-08) [2023-12-09]. <http://www.caca.org.cn/system/2021/02/08/030002021.shtml>.

[6] HUSA P Jr, HUSA P Sr. Viral hepatitis A—possible diagnostic and therapeutic problems[J]. Vnitr Lek, 2017, 63(7/8): 498-501.

[7] 周伟. 中医疗法应用于病毒性肝炎的探究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(19): 291-292.

[8] 王雪洁, 杜凤霞, 于珊珊, 等. 治疗慢性乙型病毒性肝炎的中药注射剂及其部分药品不良反应回顾性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 13-15.

[9] 严钞馨, 黄永华. 舒肝宁对慢性乙型病毒性肝炎患者负性情绪、睡眠质量及肝功能的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(14): 28-31.

[10] 彭双福. 舒肝宁治疗急性黄疸型病毒性肝炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(9): 123-125.

[11] 李延玲, 闪海霞, 李金妞, 等. 舒肝宁注射液联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 722-726.

[12] 张小平. 舒肝宁联合常规保肝治疗慢性病毒性肝炎的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(2): 66-67.

[13] 徐敏. 复方甘草酸苷联合舒肝宁治疗急性黄疸型病毒性肝炎的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(19): 126-128.

[14] 翁远兰, 刘德维, 蔡华英, 等. 舒肝宁联合恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎疗效及负性情绪、睡眠质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2775-2777.

[15] 来有雪, 盛亮亮, 奚清. 舒肝宁治疗病毒性肝炎伴黄疸的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(35): 196.

[16] 古哈尔·司马义, 赵金龙. 门冬氨酸鸟氨酸注射液联合舒肝宁注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症的疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(28): 152-153.

[17] 闫秀萍. 舒肝宁治疗病毒性肝炎伴黄疸疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5): 8-9.

[18] 杨燕. 舒肝宁治疗病毒性肝炎的疗效观察[J]. 大家健康(下旬版), 2014, 8(4): 523-524.

[19] 谌建军, 刘明刚, 方翠艳, 等. 舒肝宁注射液治疗慢性乙型肝炎重度60例[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(9): 250-251.

[20] 吴东刚, 何文涛. 促肝细胞生长素联合舒肝宁治疗慢性乙型肝炎重度疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(6): 574-

- [21] 张海霞. 舒肝宁治疗慢性乙型肝炎胆红素血症 52 例[J]. 中国民间疗法, 2012, 20(1): 44-45.
- [22] 赵林. 药物联合治疗戊型肝炎 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(20): 57-58.
- [23] 程建平. 黄疸型病毒性肝炎的临床特点与治疗[J]. 医学信息(下旬刊), 2010, 23(1): 76-77.
- [24] 汪明红, 刘峰, 翟爱华, 等. 舒肝宁注射液治疗慢性乙型病毒性肝炎胆红素血症疗效观察[J]. 中国医药, 2009, 4(7): 508-509.
- [25] 程维明. 腺苷蛋氨酸舒肝宁治疗慢性乙型肝炎胆汁淤积症[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(16): 57-58.
- [26] 谢勇. 舒肝宁治疗黄疸型病毒性肝炎疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2007, 20(1): 52-53.
- [27] 王艳春, 王建强. 舒肝宁注射液临床应用研究进展[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(8): 543-548.
- [28] 康宁芳, 李梅, 胡贺佳, 等. UPLC-MS/MS 同时测定舒肝宁注射液在大鼠血浆中 4 种活性成分的含量及其药代动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2626-2633.
- [29] 周杨, 王玲, 巩仔鹏, 等. 舒肝宁注射液与方中黄芩提取物在大鼠胆汁、尿液、粪便中排泄的比较研究[J/OL]. 中国中药杂志 [2023-12-11]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20231106.201>.
- [30] 杨焰枫. 舒肝宁注射液对高危型滋养细胞肿瘤保肝作用的临床观察[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [31] 梁海雄, 黎丽群. 舒肝宁注射液治疗慢性乙型病毒性肝炎临床研究 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1057-1062, 1066.
- [32] 吕健, 孙梦华, 张成, 等. 参芎葡萄糖注射液治疗脑血栓形成的有效性和安全性系统评价与 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2902-2913.
- [33] 徐思敏, 胡瑞学, 戴泽琦, 等. 定坤丹治疗女性不孕的疗效评价: 一项基于随机对照试验的系统综述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 239-247.
- [34] 于乐成, 程明亮. 舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病专家共识(2020 版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(5): 353-360.
- [35] 中华中医药学会肝胆病分会. 病毒性肝炎中医辨证标准(2017 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(3): 后插 1-后插 2.
- [36] 陈皓, 徐发飞. 中医治疗慢性乙型病毒性肝炎研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(24): 4229-4233.
- [37] 曾令荣, 黄雪梅, 杨传玉, 等. 舒肝宁注射液临床应用安全性、合理性及药物利用情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(15): 35-37, 41.
- [38] CASTANEDA D, GONZALEZ A J, ALOMARI M, et al. From hepatitis A to E: a critical review of viral hepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(16): 1691-1715.
- [39] IRSHAD M, MANKOTIA D S, IRSHAD K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(44): 7896-7909.
- [40] 思兰兰, 刘妍, 徐东平, 等. 舒肝宁注射液体外抗 HBV 作用[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4): 66-72.
- [41] 汤丽琴, 刘昊澄, 温靖, 等. 栀子黄色素提取、精制及药理活性的研究进展[J]. 食品工业科技, 2022, 43(15): 428-435.
- [42] 黄燕, 魏红霞, 钱留军. 无症状肝功酶学指标异常的系统观察及在健康状况评估中的价值[J]. 中医临床研究, 2016, 8(5): 111-113.
- [43] 刘玉萍, 邱小玉, 刘焯, 等. 茵陈的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2235-2241.
- [44] 马晓飞, 焦彦如, 张俊杰. 栀子苷对肝脏缺血再灌注损伤大鼠炎症反应、氧化应激和 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 29-36.

(收稿日期:2022-11-29 修回日期:2023-03-18)

(上接第 1488 页)

- [25] FIORETTO P, DEL PRATO S, BUSE J B, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): the DERIVE study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(11): 2532-2540.
- [26] HAO Z R, SUN Y, WEN Y Z, et al. Effects and mechanisms of dapagliflozin treatment on ambulatory blood pressure in diabetic patients with hypertension [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e925987.
- [27] AGUSTINA P S, YUNIR E, PRAWIROHARJO P, et al. Comparison of effects of ACEIs and ARBs on albuminuria and hyperkalemia in Indonesian hypertensive type 2 diabetes mellitus patients[J]. Int J Hypertens, 2020, 2020: 5342161.
- [28] OSHIMA M, SHIMIZU M, YAMANOUCI M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(11): 740-750.
- [29] STENVINKEL P, CHERTOW G M, DEVARAJAN P, et al. Chronic inflammation in chronic kidney disease progression: role of Nrf2[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(7): 1775-1787.

(收稿日期:2023-01-07 修回日期:2023-03-21)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号！
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

