

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210114.1032.006.html\(2021-01-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210114.1032.006.html(2021-01-14))

## 恩替卡韦联合苦参素与单用恩替卡韦治疗 CHB 临床疗效及安全性的 Meta 分析\*

张明亮<sup>1,2</sup>, 马润然<sup>3</sup>, 刘方洲<sup>4</sup>, 李伟霞<sup>1</sup>, 王晓艳<sup>1</sup>, 张辉<sup>1</sup>,

陈盼盼<sup>1</sup>, 贾文汇<sup>3</sup>, 牛璐<sup>3</sup>, 王炎<sup>3</sup>, 唐进法<sup>1,3,△</sup>

(1. 河南中医药大学第一附属医院/中药临床评价技术河南省工程实验室/河南省中药饮片临床应用现代化工程研究中心, 郑州 450000; 2. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 3. 河南中医药大学药学院, 郑州 450000; 4. 河南省中医药研究院中药药理研究所, 郑州 450000)

**[摘要]** **目的** 评价恩替卡韦联合苦参素对比恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎(CHB)的有效性和安全性。**方法** 检索 2020 年 4 月以前公开发表在中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、PubMed、EMbase、Web of Science、CENTRAL、The Cochrane Library 等数据库上的文献, 提取恩替卡韦联合苦参素对比单用恩替卡韦治疗 CHB 的临床随机对照试验(RCTs)资料, 采用 Cochrane 协作网“偏倚风险评价”工具对纳入研究进行方法学质量评价, 应用 RevMan5.3 软件进行数据统计分析。**结果** 总共纳入 30 篇文献, 其中恩替卡韦联合苦参素治疗(联合治疗组)1 528 例, 恩替卡韦组 1 492 例, Meta 分析结果显示, 恩替卡韦联合苦参素应用比单用恩替卡韦治疗 CHB, 在治疗 3、6、12 个月时, 对增加乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)阴转率、HBeAg 转换率、乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 阴转率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率与降低层黏蛋白(LN)水平均存在明显优势( $P < 0.05$ ); 有 8 篇文献报道了头晕、消化道不适等轻微不良事件发生情况, 恩替卡韦联合苦参素对比单用恩替卡韦治疗 CHB 在不良反应方面比较差异无统计学意义( $P = 0.66$ )。**结论** 恩替卡韦联合苦参素治疗 CHB 比单用恩替卡韦在临床疗效方面有明显优势, 但仍需要高质量大样本 RCTs 进一步验证。

**[关键词]** 恩替卡韦; 苦参素; 乙型肝炎, 慢性; 临床疗效; 安全性; Meta 分析

**[中图法分类号]** R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1555-07

## Meta analysis of clinical efficacy and safety of entecavir combined with matrine versus entecavir alone in treating chronic hepatitis B\*

ZHANG Mingliang<sup>1,2</sup>, MA Runran<sup>3</sup>, LIU Fangzhou<sup>4</sup>, LI Weixia<sup>1</sup>, WANG Xiaoyan<sup>1</sup>,

ZHANG Hui<sup>1</sup>, CHEN Panpan<sup>1</sup>, JIA Wenhui<sup>3</sup>, NIU Lu<sup>3</sup>, WANG Yan<sup>3</sup>, TANG Jinfa<sup>1,3,△</sup>

(1. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine/Henan Provincial Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine/Engineering Research Center for Modernization of Clinical Application of Chinese Herbal Pieces in Henan Province, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611137, China; 3. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 4. Institute of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Henan Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of entecavir combined with matrine in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) compared with entecavir alone. **Methods** By retrieving the articles published in the databases of PubMed, EMbase, Web of Science, CENTRAL, etc. before April 2020, the data of randomized controlled trials (RCTs) of entecavir combined with matrine versus entecavir alone for treating CHB were extracted. The methodological quality of the included RCTs was evaluated by using the tool of "bias risk evaluation" of Cochrane Collaboration Network, and the data were statistically analyzed by using the RevMan 5.3 software. **Results** A total of 30 articles were included, involving in 1 528 cases treated by entecavir combined with matrine (combinaton treatment group) and 1 492 cases in the entecavir group. The meta analysis results showed that entecavir combined with matrine was superior to entecavir alone in increasing hepatitis

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82004021); 河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(202102310185); 河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY2144); 河南省中医药拔尖人才培养项目。 作者简介: 张明亮(1989-), 主管药师, 硕士, 主要从事中药药理研究。

△ 通信作者, E-mail: a0519@163.com。

B E antigen (HBeAg) negative conversion rate, HBeAg conversion rate, hepatitis B virus (HBV)-DNA negative conversion rate, alanine aminotransferase (ALT) normalization rate and reducing the laminin (LN) level at 3, 6, 12 months of treatment ( $P < 0.05$ ); there were 8 articles reporting the occurrence of slight adverse events such as dizziness and digestive tract discomfort, and the adverse reactions had no statistically significant difference between entecavir combined with matrine and entecavir alone in treating CHB ( $P = 0.66$ ). **Conclusion** Entecavir combined with matrine in the treatment of CHB is significantly superior to entecavir alone in the aspect of clinical efficacy, but it still needs to be further verified by high-quality large samples of RCTs.

**[Key words]** entecavir; matrine; hepatitis B, chronic; clinical curative effect; security; meta analysis

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的全球性、大流行病、传染性疾病。WHO 报道全球约 2.57 亿 HBV 感染者,全球每年约有 88.7 万人死于 HBV 感染相关疾病,其中有 52% 死于 HBV 感染所致的肝硬化,38% 死于 HBV 感染所致的肝癌,给家庭与社会带来了沉重的负担<sup>[1]</sup>。2014 年中国疾病预防控制中心统计的我国 1~29 岁人群 HBV 感染率[乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性]约为 5.64%,慢性 HBV 感染者约有 7 000 万,其中 2 000~3 000 万人患有 CHB<sup>[2]</sup>。CHB 病情反复、进展为肝硬化、肝衰竭和原发性肝癌的重要原因是 HBV 不断复制导致机体免疫功能失调,因此,治疗 CHB 的关键在于抗病毒联合调节机体免疫。恩替卡韦是新一代抗 HBV 核苷类抗病毒药物,具有起效快、抗 HBV 活性强、单用效果欠佳的特点<sup>[3]</sup>。苦参素是从苦豆子及苦参根中提取的四环喹啉类生物碱(主要成分是氧化苦参碱),具有抗 HBV 与调节机体免疫的作用<sup>[4]</sup>。近年来临床普遍采用恩替卡韦联合苦参素治疗 CHB,因治疗剂量、疗程等不一致,导致临床结果存在不一致现象,联合用药的安全性及有效性也有待评估。为明确恩替卡韦联合苦参素发挥治疗 CHB 的作用,本研究基于以往相关随机对照试验(RCTs),对恩替卡韦(0.5 mg)联合苦参素(0.6 g)治疗 CHB 3、6、12 个月后的有效性与安全性进行系统评价,为临床医生规范用药提供循证证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

在中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊数据库中检索中文文献。中文检索词:慢性乙型肝炎、恩替卡韦、苦参素,在 PubMed、EMBASE、Web of Science、CENTRAL、The Cochrane Library 数据库中检索外文文献,无语言限制,英文检索词:chronic hepatitis B、Entecavir、Matrine。检索时间从数据库建库时间至 2020 年 4 月。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 文献纳入与排除标准

(1)研究对象:CHB 患者,排除其他慢性肝炎患者与动物实验。(2)文献类型:随机对照试验研究(RCTs),排除横断面研究、病例对照研究、队列研究或非 RCTs。(3)干预措施:对照组单用恩替卡韦 0.5 mg 口服,每天 1 次;试验组为苦参素联合恩替卡韦

(苦参素 0.2 g 口服,每天 3 次,恩替卡韦 0.5 mg 口服,每天 1 次),试验组与对照组基础对症治疗需一致,治疗疗程少于 3 个月,排除存在不同干预措施的文献。(4)结局指标:乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)阴转率、HBV DNA 阴转率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、HBeAg 血清转换率、透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、三型前胶原(PCIII)、IV 型胶原蛋白(C-IV)、CD4/CD8 比率及安全性评价。

#### 1.2.2 纳入研究文献质量评价与资料提取

文献筛选由 2 名研究者独立阅读检索所获得文献题目和摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献,对潜在符合纳入标准的文献进行全文阅读,依据纳入和排除标准确定是否最终纳入研究,并进行交叉核对。存在意见不一致时,通过讨论并征求第 3 位研究者意见解决。对符合标准的文献按照 Cochrane Reviewer's Handbook 5.1.0 进行方法学质量评价<sup>[5]</sup>,评价内容包括随机方法、分配方案是否隐藏、盲法具体措施、结果数据是否完整、是否选择性报告结果和是否存有其他偏倚来源等 6 个方面。提取主要信息:研究对象人口学特征,随机化分组方法,盲法实施等,试验组与对照组样本量,给药途径、剂量与疗程,上述结局指标。

#### 1.3 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件对数据进行统计分析。对于二分类资料,采用相对危险度(RR)和 95%CI 表示;对于连续性资料,采用 SMD 和 95%CI 表示。通过  $I^2$  值判断不同研究间的统计学异质性大小: $I^2 < 50\%$  时,异质性较小,采用固定效应模型(FE); $I^2 \geq 50\%$  时,异质性较大,采用随机效应模型(RE),并依据异质性可能原因进行分层分析。纳入文献大于 10 篇时采用倒漏斗图分析纳入研究的发表偏倚情况。指标或亚组分析时纳入文献不少于 5 篇方进行统计分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入文献特征

通过计算机检索和手工辅助检索,共获得 111 篇潜在相关文献。经过阅读题目、摘要和全文后,剔除不合格文献 81 篇,纳入合格文献 30 篇<sup>[6-35]</sup>。剔除文献[11-12]与文献[29-30],作者用同一批样本检测的不同指标发表在不同杂志的两篇文章样本量,共计纳入恩替卡韦联合苦参素治疗(联合治疗组)1 528 例,恩替卡韦组 1 492 例,见表 1。

表 1 纳入文献特征表

研究者	例数(n)		年龄(岁)		不良反应		疗程(个月)
	联合治疗组	恩替卡韦组	联合治疗组	恩替卡韦组	联合治疗组	恩替卡韦组	
邵志林等 <sup>[6]</sup> 2010	48	44	NR	NR	NR	NR	12
程丹等 <sup>[7]</sup> 2011	48	44	NR	NR	NR	NR	12
丁月荷等 <sup>[8]</sup> 2011	35	30	NR	NR	0/35	0/30	6
尹蔚华等 <sup>[9]</sup> 2011	30	30	NR	NR	NR	NR	12
杨亦德等 <sup>[10]</sup> 2012	60	60	38.3±12.0	39.2±11.2	NR	NR	12
张天晓等 <sup>[11]</sup> 2012	41	40	26.4±5.6	30.1±15.7	1/41	2/40	12
张天晓等 <sup>[12]</sup> 2012	41	40	26.4±5.6	30.1±15.7	1/41	2/40	12
张小河等 <sup>[13]</sup> 2012 <sup>a</sup>	40	34	NR	NR	NR	NR	12
蔡毅峰等 <sup>[14]</sup> 2013	30	30	38.9±14.3	41.3±16.8	NR	NR	6
邓立功 <sup>[15]</sup> 2013	55	55	32.3(21~52)	31.8(20~51)	2/55	1/55	12
龚钰清等 <sup>[16]</sup> 2013	52	50	32.2±5.6	35.1±4.5	1/52	2/50	12
赵宇 <sup>[17]</sup> 2013	104	104	31.3±4.6	32.8±4.7	NR	NR	12
任维鑫等 <sup>[18]</sup> 2014	52	48	NR	NR	1/52	2/48	12
王驭风等 <sup>[19]</sup> 2014	45	45	38.9±4.7	39.3±4.9	2/45	1/45	6
樊秀 <sup>[20]</sup> 2015	48	48	39.40±10.22	41.85±11.14	NR	NR	6
王宏伟等 <sup>[21]</sup> 2015	45	45	36.64±4.87	35.13±5.12	NR	NR	12
叶丹等 <sup>[22]</sup> 2015	50	50	31.3±7.8	33.7±6.3	19/50	16/50	12
康洪华 <sup>[23]</sup> 2016	40	40	NR	NR	0/40	0/40	12
李小芬等 <sup>[24]</sup> 2016	60	60	35.50±8.58	38.63±9.14	2/60	3/60	6
李新华 <sup>[25]</sup> 2016	100	100	35.50±8.58	38.63±9.14	NR	NR	6
刘大川 <sup>[26]</sup> 2016	40	40	48.2±9.1	48.2±8.4	NR	NR	6
刘佳新 <sup>[27]</sup> 2016	39	39	33.62±10.27	33.58±10.71	2/39	1/39	12
孙彦峰 <sup>[28]</sup> 2016	53	53	NR	NR	NR	NR	12
张毅等 <sup>[29]</sup> 2016	112	114	22~58	21~57	NR	NR	12
张毅等 <sup>[30]</sup> 2016	112	114	35.9±6.8	34.8±7.5	NR	NR	12
王秀清等 <sup>[31]</sup> 2017	50	50	NR	NR	NR	NR	12
孙桂英等 <sup>[32]</sup> 2018 <sup>a</sup>	26	24	32.2±5.6	31.5±4.9	NR	NR	12
吴颖等 <sup>[33]</sup> 2018	35	35	56.32±8.23	55.81±8.65	1/35	0/35	12
张晓林等 <sup>[34]</sup> 2019 <sup>a</sup>	100	100	54.02±5.57	53.18±5.42	NR	NR	12
李永华等 <sup>[35]</sup> 2020	90	90	NR	NR	NR	NR	6

<sup>a</sup>:先给予一段时间苦参素注射液治疗后再口服苦参素;NR=未见报道;所有治疗按4周/个月折算。

2.2 偏倚风险评估

纳入文献在随机对照和分配方法等方面较好,但是盲法、选择性报告等方面存在未知风险。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 两组患者 HBeAg 转阴率及转换率比较

(1)HBeAg 转阴率:在治疗3个月时,共纳入6个研究<sup>[6-7,17-18,20,23]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HBeAg 合并转阴率分别为 33.82%与 25.00%, $I^2=0%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.33,95%CI:1.07\sim1.64,P=0.009$ );治疗6个月时,共纳入10个研究<sup>[6-8,14,17,19-20,25-26,35]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HBeAg 合并转阴率分别为 43.03%与 26.26%, $I^2=49%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.63,95%CI:1.38\sim1.91,P<0.00001$ );治疗12个月时,共纳入14个研究<sup>[6-7,9,11-12,16-18,21,23,28-29,31,33]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组

的血清 HBeAg 合并转阴率分别为 54.06%与 33.01%, $I^2=0%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.63,95%CI:1.45\sim1.83,P<0.00001$ ),见图 1A。(2)HBeAg 转换率:在治疗3个月时,共纳入7个研究<sup>[6-7,10,13,17,20,24]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HBeAg 合并转换率分别为 16.42%与 9.39%, $I^2=20%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.66,95%CI:1.17\sim2.36,P=0.005$ );治疗6个月时,共纳入10个研究<sup>[6-8,10,13-14,17,20,24,26]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HBeAg 合并转换率分别为 32.68%与 19.64%, $I^2=24%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.64,95%CI:1.34\sim2.00,P<0.00001$ );治疗12个月时,共纳入14个研究<sup>[6-7,10,12-13,15-17,22,27-29,32-33]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HBeAg 合并转换率分别为 42.73%与 23.78%, $I^2=0%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意

义( $RR=1.78, 95\%CI: 1.54\sim 2.07, P<0.000\ 01$ ),

见图 1B。

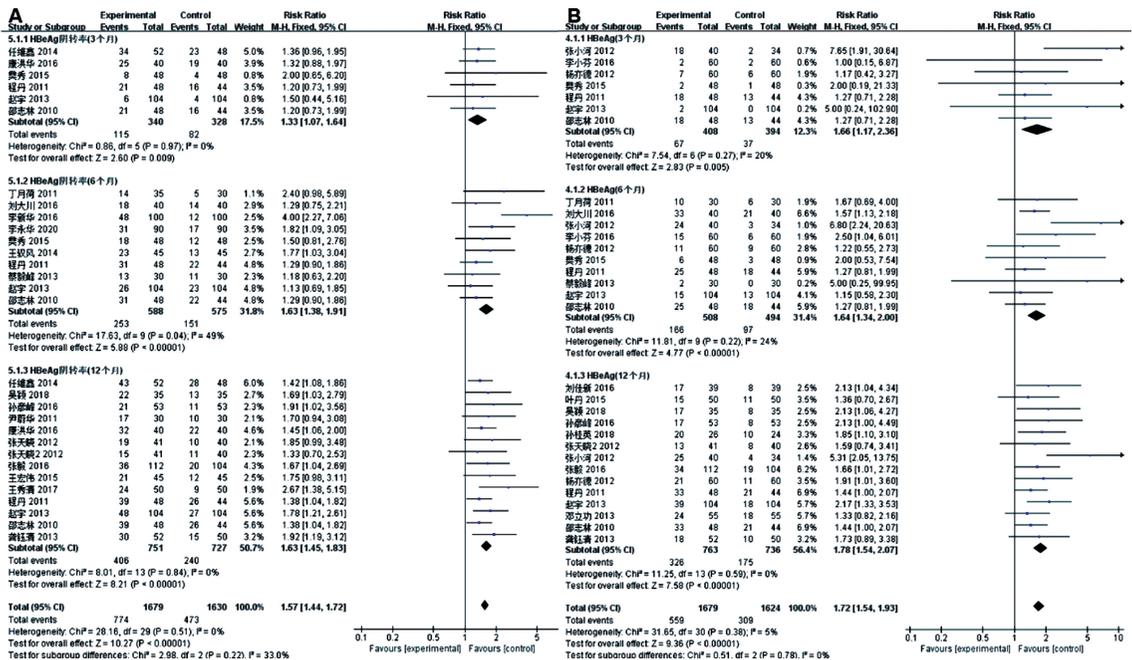


图 1 HBeAg 转阴率森林图 (A) 与 HBeAg 转率率森林图 (B)

### 2.3.2 两组患者 HBV DNA 转阴率及 ALT 异常率比较

(1)HBV DNA 转阴率:在治疗 3 个月时,共纳入 8 个研究<sup>[6-7,10,17-18,20,23-24]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HBV DNA 合并转阴率分别为 44.78%与 34.38%, $I^2=0%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.30, 95\%CI: 1.11\sim 1.53, P=0.001$ );治疗 6 个月时,共纳入 12 个研究<sup>[6-8,10,14,17,19-20,24-26,35]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HBV DNA 合并转阴率分别为 72.18%与 60.86%, $I^2=2%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.19, 95\%CI: 1.11\sim 1.27, P<0.000\ 01$ );治疗 12 个月时,共纳入 18 个研究<sup>[6-7,9-12,15-18,21,23,27-29,31-33]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HBV DNA 合并转阴率分别为 83.14%与 65.41%, $I^2=32%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.27, 95\%CI: 1.20\sim 1.34, P<0.000\ 01$ ),见图 2A。(2)ALT 复常率:在治疗 3 个月时,共纳入 8 个研究<sup>[6-7,10-11,18,20,23-24]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 ALT 合并复常率分别为 59.09%与 46.30%, $I^2=76%$ ,RE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.27, 95\%CI: 1.12\sim 1.44, P=0.03$ );治疗 6 个月时,共纳入 10 个研究<sup>[6-8,10-11,19-20,24,26,35]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 ALT 合并复常率分别为 82.88%与 65.25%, $I^2=23%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=1.27, 95\%CI: 1.18\sim 1.37, P<0.000\ 01$ );治疗 12 个月时,共纳入 16 个研究<sup>[6-7,10-13,15-18,21,23,27-29,33]</sup>,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 ALT 合并复常率分别为 86.01%与 73.41%, $I^2=42%$ ,FE 分析显示两组差异有统计学意义( $RR=$

1.17,95%CI:1.12~1.23,P<0.000 1),见图 2B。

### 2.3.3 两组患者 LN 及 HA 水平比较

治疗 12 个月时, LN 检测共纳入 5 个研究<sup>[15-16,31,34]</sup>, $I^2=25%$ ,FE 分析结果显示,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 LN 差异有统计学意义( $SMD=-1.37, 95\%CI: -1.58\sim -1.16, P<0.000\ 01$ ),见图 3A;HA 检测共纳入 5 个研究<sup>[15-16,31,34]</sup>, $I^2=80%$ ,RE 分析显示,联合治疗组与恩替卡韦组的血清 HA 差异有统计学意义( $RR=-1.49, 95\%CI: -1.67\sim -1.31, P<0.000\ 01$ ),见图 3B。

### 2.3.4 安全性评价

治疗 6 个月时,共有 3 篇文献报道了不良反应,不符合统计学要求,故舍弃;治疗 12 个月时,共有 9 篇文献报道了有头晕、消化道不适等非严重不良反应(其中文献[11-12]为同一批标本检测不同指标在不同杂志发表,但不良反应情况一样,舍去 1 篇,剩余 8 篇),符合统计学要求, $I^2=0%$ ,FE 分析显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $RR=1.11, 95\%CI: 0.69\sim 1.79, P=0.66$ )。

### 2.4 发表偏倚估计

HBeAg 换阴率在 6 个月时有 1 篇文献呈非对称性分布(图 4A);HBeAg 血清转换率在 3、6、12 个月时均有 1 篇文献呈非对称性分布(图 4B);HBV DNA 转阴率在 6、12 个月时均有 1 篇文献呈非对称性分布(图 4C);ALT 复常率在 3、6、12 个月时分别有 1、2、1 篇文献呈非对称性分布(图 4D),其余均呈对称分布,且所有 Egger's 均  $P>0.05$ ,提示存在较小发表偏倚,可能与个别纳入的文献方法学质量不高有关。

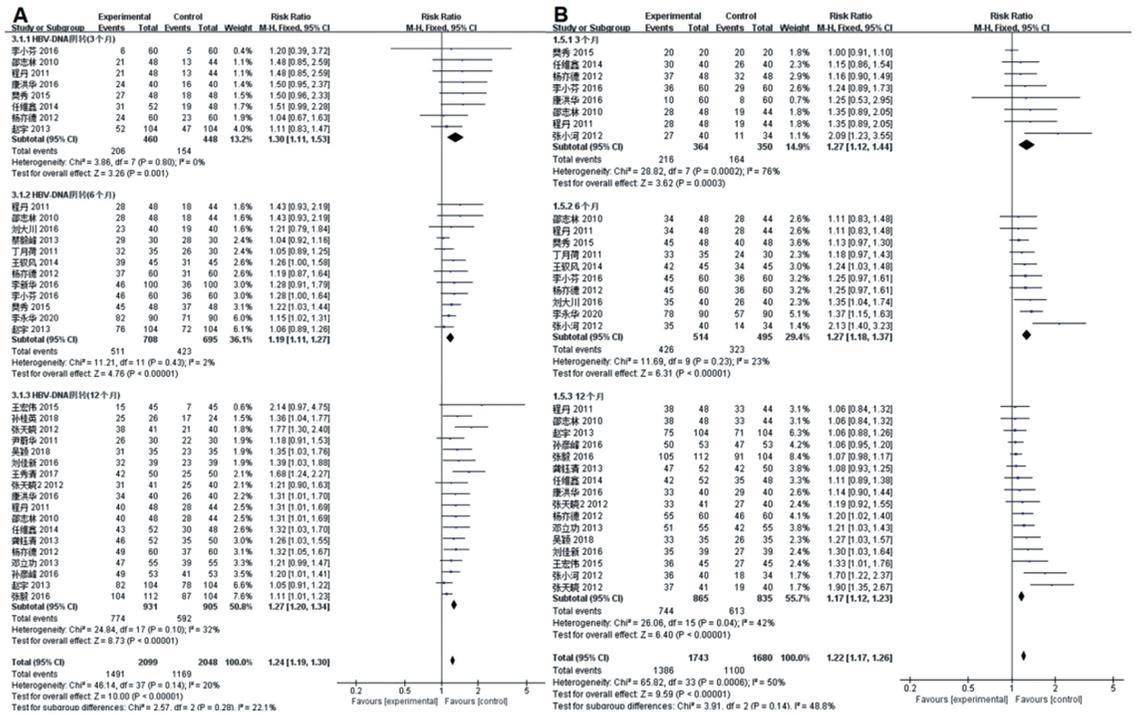


图 2 HBV DNA 转阴率森林图 (A) 与 ALT 复常率森林图 (B)

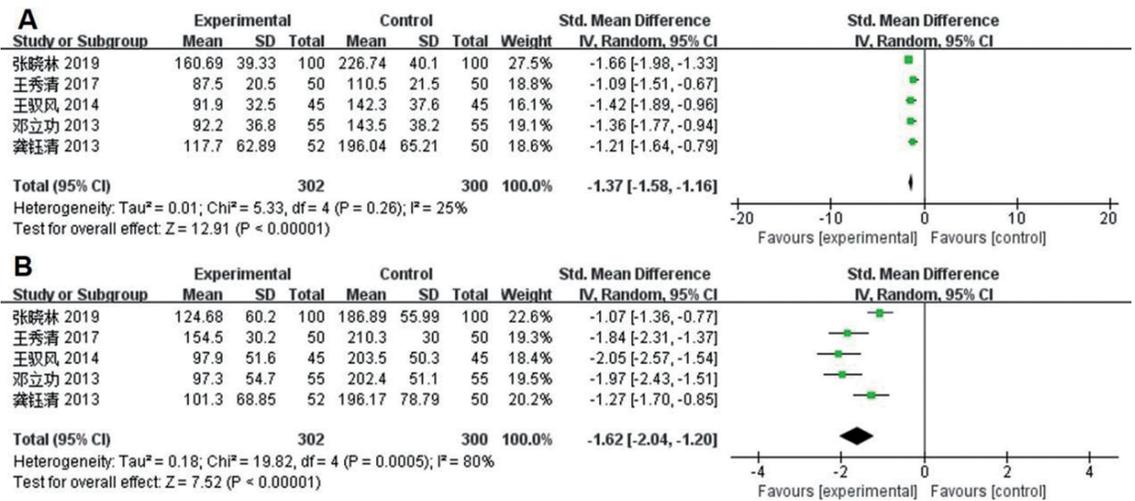
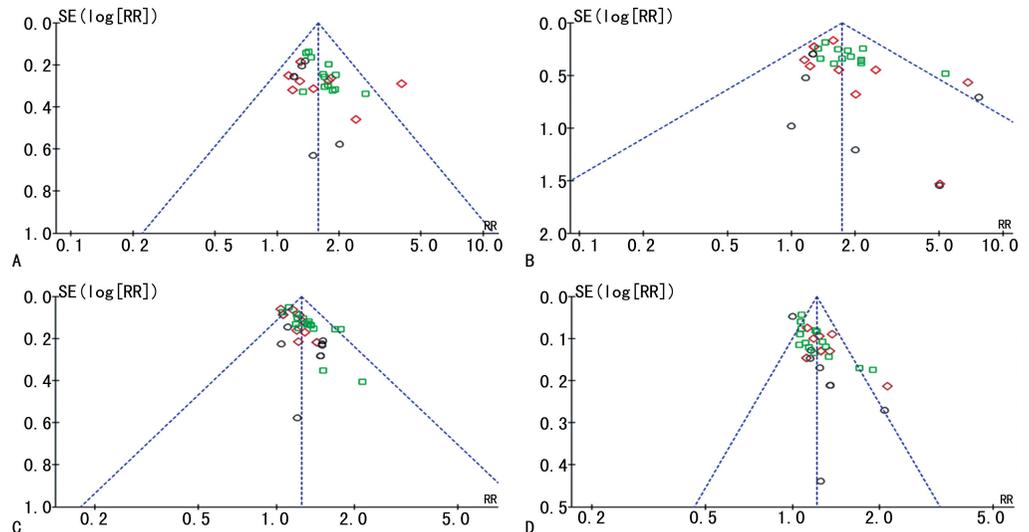


图 3 LN 森林图 (A) 与 HA 森林图 (B)



A: HBsAg 转阴率; B: HBsAg 转换率; C: HBV DNA 转阴率; D: ALT 复常率; ○: 3 个月; ◇: 6 个月; □: 12 个月。

图 4 发表偏倚漏斗图

### 3 讨 论

HBV 持续复制引发机体免疫功能紊乱是导致 CHB、肝硬化及原发性肝癌的最主要病因,抗病毒联合调节机体免疫成为当前治疗 CHB 的主要手段之一。恩替卡韦是核苷类抗 HBV 药物,具有较强的抗 HBV 病毒作用,苦参素具有明显的免疫调节作用<sup>[36]</sup>,可明显改善肝 CHB 患者肝脏功能<sup>[37]</sup>,二者联用已经成为临床常用治疗 CHB 的组合药物之一。

Meta 分析结果显示,恩替卡韦联合苦参素治疗 CHB 在升高 HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率、HBV DNA 转阴率与 ALT 复常率方面均明显优于单独使用恩替卡韦。这一结果与纳入的大部分文献研究结果一致。分析认为苦参素可能通过调节机体 CD3、CD4、CD8 等 T 淋巴细胞免疫平衡,促进干扰素- $\gamma$  和白细胞介素-2 等细胞因子表达以抑制肝脏炎症,改善恩替卡韦这类抗 HBV 病毒引起的机体免疫失衡,同时苦参素还可以调动机体 B 细胞产生大量抗 HBV 抗体,干扰 HBV 病毒的合成,起到协同恩替卡韦治疗 CHB 的作用<sup>[29,35]</sup>。有研究认为,苦参素还可以稳定肝细胞膜,阻断肝细胞凋亡,改善肝脏微循环,促进肝细胞再生,对于延缓 CHB 患者肝纤维化进程也有明显疗效<sup>[38-39]</sup>。而作为传统安全无毒的中药苦参提取物,苦参素无明显毒副作用,联合恩替卡韦也不明显增加 CHB 患者的不反应发生,二者联用具有较好的安全性。因此,苦参素可起到安全有效地增强恩替卡韦治疗 CHB 的效果。

本研究存在以下局限性:(1)仅检索中英文文献,忽略了其他国家发表的非中英文文献,也不包括正在研究的数据,可能会导致文献选择性偏倚;(2)基于大家普遍对阳性结果的认可,可能出现部分阴性结果未被发表的情况,这将导致发表结果偏倚;(3)缺乏该类大样本、多中心的临床 RCT,可能是导致发表偏倚产生的主要原因;(4)检索后纳入的均为国内文献,文献方法学质量不高,影响结果可靠性。尽管存在以上局限性,本研究证实了恩替卡韦联合苦参素治疗 CHB 在升高 HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率、HBV DNA 转阴率与 ALT 复常率方面明显优于恩替卡韦单独使用,而恩替卡韦联合苦参素较单用恩替卡韦治疗 CHB 安全性方面没明显差异,均无明显毒副反应,为临床恩替卡韦联合苦参素治疗 CHB 提供了有力的数据支撑,但还需进一步的多中心、大样本的 RCT 研究加以验证。

### 参考文献

[1] VITTAL A, GHANY M G. WHO guidelines for prevention, care and treatment of individuals

infected with HBV: a US perspective[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(3):417-432.

- [2] 王贵强,段钟平,王福生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1):9-32.
- [3] BUTI M, TATO L R, RIVEIRO-BARCIELA M, et al. Optimal management of chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide analogues[J]. Liver Int, 2020, 40(6):15-21.
- [4] 顾锡炳,杨小娟,王栋,等.苦参素对慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能影响的研究[J].中药药理与临床,2010,26(2):75-77.
- [5] JUNI P. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(7303):42-46.
- [6] 邵志林,张炳煌.恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(2):92-94.
- [7] 程丹.恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察[C].湖北省中医中药学会肝病专业委员会第二次学术会议论文集.湖北孝感,2011.武汉:湖北省中医中药学会肝病专业委员会,2011:126-129.
- [8] 丁月荷.观察恩替卡韦联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效[J].中国临床药理学杂志,2011,27(8):566-567.
- [9] 尹蔚华,倪慧慧.恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2011,4(10):60-61.
- [10] 杨亦德,侯伟.恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效分析[J].中国现代医生,2012,50(5):64-65.
- [11] 张天晓.恩替卡韦联合苦参素治疗乙型肝炎疗效观察[J].基层医学论坛,2012,16(19):2475-2476.
- [12] 张天晓,彭福江.恩替卡韦联合苦参素片治疗慢性乙型肝炎 41 例疗效观察[J].新中医,2012,44(7):67-68.
- [13] 张小河,庄建奖.恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J].中国基层医药,2012,19(4):531-532.
- [14] 蔡毅峰,哈力木拉提·阿布都沙拉木.国产恩替卡韦联合苦参素胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察[J].疾病预防控制通报,2013,28(2):91-92.
- [15] 邓立功.恩替卡韦联合苦参素片治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效探讨[J].安徽医学,2013,

- 34(9):1314-1316.
- [16] 龚钰清, 盛国光. 恩替卡韦联合苦参素片治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 52 例疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(1):25-26.
- [17] 赵宇. 恩替卡韦联合苦参素治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者的疗效评价[J]. 河南职工医学院学报, 2013, 25(4):409-411.
- [18] 任维鑫, 柳梅, 焦健. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 48 周疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(2):184-185.
- [19] 王驭风, 居会祥, 钱卫, 等. 苦参素葡萄糖注射液联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(6):24-26.
- [20] 樊秀. 苦参素联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [21] 王宏伟, 侯丽娟, 李伟伟, 等. 慢性乙型肝炎应用恩替卡韦联合苦参素胶囊治疗的临床疗效分析[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(15):195-196.
- [22] 叶丹, 王凤玲. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患者的近期疗效研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(17):92-95.
- [23] 康洪华. 苦参素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 80 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(32):218-219.
- [24] 李小芬. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(8):1214-1215.
- [25] 李新华. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝的临床疗效分析[J]. 心理医生, 2016, 22(16):96-97.
- [26] 刘大川. 苦参素胶囊与恩替卡韦联合治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. 中国初级卫生保健, 2016, 30(12):68-69.
- [27] 刘佳新. 恩替卡韦联合苦参素片治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中外女性健康研究, 2016(3):48-49.
- [28] 孙彦峰. 苦参素联合恩替卡韦对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的治疗效果[J]. 临床医学, 2016, 36(8):120-121.
- [29] 张毅, 余永胜, 汤正好, 等. 恩替卡韦联合苦参素改善 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 Th1/Th2 失衡临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(10):1168-1172.
- [30] 张毅, 余永胜, 汤正好, 等. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎[J]. 中国热带医学, 2016, 16(12):1208-1211.
- [31] 王秀清, 韩波, 袁晓英, 等. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的有效性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7):1494-1496, 1517.
- [32] 孙桂英, 徐密琴, 钮志林, 等. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者肝组织病理学研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(5):568-570.
- [33] 吴颖, 王峰, 金玺. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效及对患者外周血免疫球蛋白、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(8):501-504.
- [34] 张晓林, 杨益大, 宋春炳, 等. 苦参素对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的增效作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17):2635-2638, 2647.
- [35] 李永华, 孙延芬, 王佳佳, 等. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者疗效及其对外周血辅助性 T 淋巴细胞的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1):22-25.
- [36] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱抗炎和免疫抑制药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2018, 15(5):737-743.
- [37] WANG X T, LIN H X, ZHANG R. The clinical efficacy and adverse effects of interferon combined with matrine in chronic hepatitis B: a systematic review and meta analysis[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(6):849-857.
- [38] 张虹莉, 胡少青, 伍义行, 等. 苦参素对 D-氨基半乳糖苷诱导的肝细胞凋亡的干预研究[J]. 安徽农业科学, 2013(14):6130-6133.
- [39] 郭土深, 王辉. 苦参素治疗乙肝所致肝纤维化的临床药理研究[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(1):114-115.

(收稿日期:2020-05-08 修回日期:2021-01-10)