

补肾活血中药对比塞来昔布治疗膝骨性关节炎疗效与安全性的Meta分析^Δ

梁桂洪^{1*},梁祖建^{2#},林勇凯³,孙赫³,黄宇新³,易骏¹(1.广州中医药大学第三临床医学院,广州 510405;2.广州中医药大学附属骨伤科医院,广州 510240;3.广州中医药大学研究生院,广州 510405)

中图分类号 R284.1;R684.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3810-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.23

摘要 目的:系统评价补肾活血中药对比塞来昔布治疗膝骨性关节炎的疗效与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、Medline、PubMed、Cochrane图书馆、中国博士学位论文全文数据库、中国优秀硕士学位论文全文数据库,收集补肾活血中药(试验组)对比塞来昔布(对照组)治疗膝骨性关节炎的随机对照试验(RCT),提取资料并进行文献质量评价后,采用Rev Man 5.3和Stata 12.0统计软件对纳入研究的结果进行Meta分析。结果:共纳入15项RCT,共1 129例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.09,95%CI(1.04,1.14), $P<0.001$]、视觉疼痛模拟(VAS)评分[MD=-0.49,95%CI(-0.94,-0.03), $P<0.05$]显著高于对照组,差异均有统计学意义;两组患者膝关节功能评分[关节炎患者疼痛指数(Lequesne):MD=0.24,95%CI(-1.20,1.68), $P>0.05$;Lysholm膝关节评分(Lysholm):MD=2.32,95%CI(-1.95,6.58), $P>0.05$;西安大略麦马斯特大学骨性关节炎可视化量表指数(WOMAC):MD=-2.87,95%CI(-6.38,0.64), $P>0.05$]和不良反应发生率[RR=0.49,95%CI(0.22,1.09), $P=0.08$]比较差异无统计学意义。结论:补肾活血中药治疗膝骨性关节炎的疗效和止痛效果均优于塞来昔布,而在改善患者的膝关节功能和安全性方面与塞来昔布相当。

关键词 膝骨性关节炎;补肾活血中药;塞来昔布;随机对照试验;Meta分析

Efficacy and Safety of Bushen Huoxue Herb versus Celecoxib in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis

LIANG Guihong¹, LIANG Zujian², LIN Yongkai¹, SUN He³, HUANG Yuxin¹, YI Jun¹(1.Guangzhou University of Chinese Medicine, Third Clinical College, Guangzhou 510405, China; 2.Traumatic and Orthopedic Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, China; 3.Graduate School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of Bushen huoxue herb and celecoxib in the treatment of knee osteoarthritis, and provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from CNKI, CBM, VIP and Wanfang Database, Medline, PubMed and Cochrane Library, randomized controlled trials (RCT) about Bushen huoxue herb (test group) and celecoxib(control group) in the treatment of knee osteoarthritis were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation. **RESULTS:** Totally 15 RCTs were included, involving 1 129 patients. Results of Meta-analysis showed, the total effective rate [RR=1.09,95% CI(1.04,1.14), $P<0.01$] and visual ache (VAS) score [MD=-0.49,95% CI(-0.94,-0.03), $P<0.05$] in test group were significantly higher than control group, the differences were statistically significant; there was no significant difference in knee function score [Lequesne:MD=0.24,95% CI(-1.20,1.68), $P>0.05$; Lysholm: MD=2.32,95% CI(-1.95,6.58), $P>0.05$; WOMAC: MD=-2.87,95% CI(-6.38,0.64), $P>0.05$] and the incidence of adverse reactions in 2 groups[RR=0.49,95% CI(0.22,1.09), $P=0.08$]. **CONCLUSIONS:** Bushen huoxue herb shows better efficacy and analgesic effect than celecoxib in the treatment of knee osteoarthritis, and is similar to celecoxib in terms of improving knee function score and safety.

KEYWORDS Knee osteoarthritis; Bushen huoxue herb; Celecoxib; Randomized control trial; Meta-analysis

膝骨性关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是一种以膝关节肿痛、晨僵及关节活动障碍为临床表现的慢性退行性骨关节

Δ 基金项目:广东省自然科学基金资助项目(No.2014A030310242)
* 硕士研究生。研究方向:中医骨伤科。E-mail: 1258607012@qq.com

通信作者:主任中医师,硕士生导师,博士。研究方向:中医药治疗骨关节疾病。E-mail: liangzujian@sohu.com

病。该病致残率高达53%,严重影响患者的生活质量。目前,西医暂无治疗KOA的特效药,而该病在临床的治疗原则是缓解关节疼痛,阻止和延缓疾病的进展,避免或减少畸形、改善或恢复关节功能,提高患者生活质量^[1]。中医学认为KOA属于“骨痹”范畴,许多医家经过长期临床实践证实KOA与肾虚、血瘀密切相关^[2-3]。肾虚是KOA病变的根本,瘀血是其病变过程中的病理产物,肾虚血瘀并存构成了KOA的基本病机,

并且已有研究证实补肾活血中药能延缓KOA的病理过程^[4],因此补肾活血中药治疗本病具备一定的临床和实验基础。塞来昔布是目前用来治疗症状性KOA的首选西药,其为选择性的环氧化酶-2(COX-2)抑制剂^[5],在不良反应方面较其他类型的非甾体类抗炎药(NSAIDs)少^[6],并能够通过缓解疼痛来改善患者的行走及自理能力,但长期服用塞来昔布会引起严重的胃肠道和心血管损害^[7]。徐明焱等^[8]通过系统评价得出塞来昔布治疗KOA的疗效优于单纯补肾中药,但其对比补肾联合活血中药治疗KOA的疗效是否还有优势尚未见报道。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了补肾活血中药对比塞来昔布治疗KOA的疗效与安全性,以期临床决策提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(qRCT),无论是否采用盲法;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入KOA患者,诊断均符合美国风湿病学会制定的KOA诊断标准;不限病程、年龄、性别及种族。排除有严重的心脑血管疾病、肝肾系统疾病、合并其他关节疾病的患者以及妊娠期和哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予补肾活血中药治疗,对照组患者给予塞来昔布治疗,补肾活血中药类型不限,两组用药的剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括①总有效率(参照膝关节功能评价标准或2002版《中药新药临床研究指导原则》的疗效评判标准)、②视觉疼痛模拟(VAS)评分和膝关节功能评分[③西安大略麦马斯特大学骨性关节炎可视化量表指数(WOMAC)、④关节炎患者疼痛指数(Lequesne)、⑤Lysholm膝关节评分(Lysholm)];安全性指标包括⑥药品不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 重复发表的文献;非RCT或非qRCT;试验组为非单纯口服补肾活血中药的试验;对照组为非单纯口服塞来昔布的试验;质量差、报道信息太少及无法利用的文献。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献数据库(CBD)、中文科技期刊数据库、万方数据库、中国博士学位论文全文数据库(CDFD)、中国优秀硕士学位论文全文数据库(CMFD)、Medline、PubMed、Cochrane图书馆,并手工检索中、英文已发表或未发表的资料和会议论文等。检索时限均从各数据库建库起至2015年9月,并查阅相关文献的参考文献。中文检索词为“膝骨性关节炎”“膝关节退行性变”“膝关节退行性病”“补肾活血”“补肾化痰”“随机对照试验”。如果查看的文献中出现一些常用的补肾活血方剂,则补充相关的方剂检索词,如“三痹汤”“关节康”“骨炎定方”“独活寄生汤”“健骨强筋汤”“膝痛方”等。英文检索词为“Knee osteoarthritis”“Knee degenerate osteoarthritis”“Bushen huoxue”“Bushen huayu”“Duhuo”“Zhuanggu”“Tougu”“Bitong”“Guanjiekang”“Zhenggu”“Yishen”“Xitong”“Jiangu”“Chinese herb”“Traditional Chinese medicine”“Chinese herbal drugs”“Randomized controlled trials”。根据各数据库的特点采取相应主题词与关键词相结合的方式检索。

1.3 文献筛选和资料提取

每篇文献的筛选由两位研究员独立完成。首先阅读题目和摘要,筛选出RCT后对可能合格的文献全文阅读,严格按照纳入与排除标准进行文献筛选。每一个纳入的RCT需要提取

的资料和数据包括:1)纳入研究的基本特征:作者、发表年份及刊物、设计方案、随机方法及隐藏、盲法实施、观察对象情况、样本量、随访时间和失访例数等;2)研究对象的一般情况:年龄、性别比、病程等;3)结局指标:总有效率、膝关节功能评分(WOMAC、Lequesne、Lysholm)、VAS评分、不良反应、安全性评价等内容。由两位研究员仔细阅读纳入的文献全文后独立提取数据并填入专门设计的表格,如有分歧,则讨论解决,如果仍不能达成一致,则咨询高水平的研究人员或联系主要作者后确定。

1.4 质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0^[9]描述的RCT质量评价标准评价纳入的文献。按以下7项评价指标进行判断:1)随机分配方案的产生;2)分配隐藏;3)实施者和受试者双盲;4)结果评价的盲法;5)不完整的结果数据;6)选择性的结果报道;7)其他偏倚。每项指标都以“高偏倚风险”“低偏倚风险”“不清楚”分别进行判断。文献质量分为4个等级。A级:4个(及以上)低偏倚风险;B级:3个低偏倚风险;C级:2个低偏倚风险;D级:1个低偏倚风险。评价时由两位研究员独立进行,如果对文献质量评价的结果不一致,则讨论解决或咨询高水平的研究人员后协商确定。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行数据分析,如果纳入的研究经过同质性检验可合并进行Meta分析。当 $P > 0.05$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析。计量资料采用相对危险度(RR)表示;计数资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)表示,两者均计算95%置信区间(CI),检验水准为 $P = 0.05$ 。当各研究间异质性较大时可用Stata 12.0统计软件进行敏感性分析、Meta回归分析及亚组分析。无法进行Meta分析时,可采用描述性分析。发表性偏倚采用Peter's检验分析,并用倒漏斗图表示。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检获得180篇相关文献(中文129篇,英文51篇),阅读标题、摘要及浏览全文,按照纳入与排除标准进行筛选后,最终纳入15篇(项)RCT,均为中文文献,合计1129例患者,其中试验组573例,对照组556例^[10-24]。纳入研究的基线可比性均较好,详见表1。

2.2 方法学质量评价结果

纳入研究中仅6篇文献报道了明确的随机分配方法^[14,18,20-21,23-24],所有研究均未报道分配隐藏和盲法。6篇文献为B级^[10,14,20-21,23-24],6篇文献为C级^[11-13,18-19,22],3篇文献为D级^[15-17],详见图1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 13项研究报道了总有效率^[10-22],各研究间无统计学异质性($P = 0.27, I^2 = 17\%$),采用固定模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.09, 95% CI (1.04, 1.14), $P < 0.001$]。

2.3.2 膝关节功能评分和VAS评分 膝关节功能评分和VAS评分的Meta分析结果见表2。

2.3.3 VAS评分和WOMAC指数敏感性、Meta回归及亚组分析 由于VAS评分和WOMAC指数的组间异质性较大,故运用Stata 12.0统计软件进一步分析。敏感性分析显示VAS评分的异质性来源于文献^[20],而WOMAC指数的异质性来源于文献

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者与发表年份	组别	例数	干预措施	疗程,周	结局指标
吴景雄(2009) ^[10]	试验组	21	独活寄生汤加減,1剂/日,早晚分服	4	①④
	对照组	19	塞来昔布200 mg,qd		
李念虎(2006) ^[11]	试验组	36	补肾活血方,1剂/日	8	①④
	对照组	32	塞来昔布200 mg,qd		
郑晓辉(2010) ^[12]	试验组	54	骨炎定方,1剂/日,两次分服	12	①
	对照组	52	塞来昔布200 mg,qd		
周 斌(2006) ^[13]	试验组	29	关节康片5片,tid	6	①⑥
	对照组	26	塞来昔布200 mg,qd		
王浩然(2013) ^[14]	试验组	40	自拟补肾化痰汤,1剂/日,早晚分服	3	①⑥
	对照组	40	塞来昔布200 mg,bid		
杨 炳(2009) ^[15]	试验组	30	除痹Ⅲ号方,1剂/日,两次分服	4	①
	对照组	30	塞来昔布200 mg,qd		
伍艳阳(2006) ^[16]	试验组	30	补肾活血方,1剂/日,早晚分服	4	①②
	对照组	30	塞来昔布200 mg,qd		
周华杰(2012) ^[17]	试验组	43	自拟熟附健骨汤,1剂/日,早晚分服	8	①②⑤
	对照组	35	塞来昔布200 mg,qd		
马 永(2009) ^[18]	试验组	59	自拟补肝肾活血通络方,1剂/日,三次分服	12	①②
	对照组	59	塞来昔布200 mg,qd		
张嘉倩(2014) ^[19]	试验组	35	补肾活血方,1剂/日,两次分服	12	①②⑤⑥
	对照组	36	塞来昔布200 mg,qd		
樊效鸿(2012) ^[20]	试验组	76	加味当归四逆汤,1剂/日,两次分服	8	①②③
	对照组	76	塞来昔布200 mg,qd		
丁琮浩(2014) ^[21]	试验组	30	独活寄生汤合身痛逐瘀汤100 ml, tid	4	①③
	对照组	29	塞来昔布200 mg,qd		
元学西(2011) ^[22]	试验组	30	补肾活血方,1剂/日,两次分服	8	①③⑥
	对照组	30	塞来昔布200 mg,qd		
徐伟龙(2014) ^[23]	试验组	30	龙螯胶囊4粒,tid	4	③⑥
	对照组	30	塞来昔布200 mg,qd		
徐逸生(2013) ^[24]	试验组	30	补肾活血方,1剂/日	6	③⑥
	对照组	32	塞来昔布200 mg,bid		

表2 膝关节功能评分和VAS评分的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of kness function score and VAS score

指标	纳入研究个数	异质性判断	统计模型	Meta分析结果	P
Lequesne指数	2 ^[10-11]	$P=0.23, I^2=31\%$	固定效应模型	MD=0.24, 95%CI(-1.20, 1.68)	>0.05
Lysholm评分	2 ^[7,19]	$P=0.16, I^2=50\%$	固定效应模型	MD=2.32, 95%CI(-1.95, 6.58)	>0.05
WOMAC指数	5 ^[20-24]	$P<0.01, I^2=93\%$	随机效应模型	MD=-2.87, 95%CI(-6.38, 0.64)	>0.05
VAS评分	5 ^[16-20]	$P=0.004, I^2=74\%$	随机效应模型	MD=-0.49, 95%CI(-0.94, -0.03)	<0.05

的侧重不同进行亚组分析,详见图3、图4。由图3、图4可知,VAS评分在排除了文献[20]后组间异质性明显降低($P=0.987, I^2=0$),采用固定效应模型分析,结果显示两组VAS评分比较差异有统计学意义[SMD=-0.492, 95%CI(-0.71, -0.27), $P<0.01$]。WOMAC指数在排除了文献[20-21]后组间异质也明显降低($P=0.585, I^2=0$),采用固定效应模型分析,结果显示两组WOMAC指数比较差异无统计学意义[SMD=-0.022, 95%CI(-0.31, -0.27), $P>0.05$]。排除异质性文献前后所得结果一致,说明此异质性不影响分析的结果,本研究所得结论较为可靠。

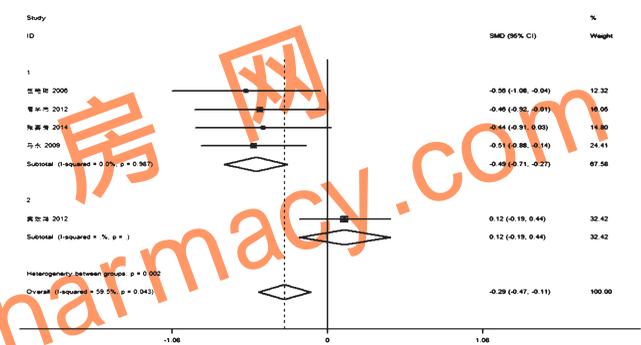


图3 治疗后两组患者VAS评分的亚组分析

Fig 3 Subgroup analysis of VAS score in 2 groups after treatment

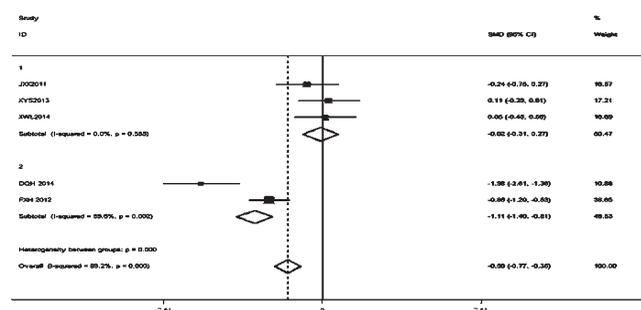


图4 治疗后两组患者WOMAC指数的亚组分析

Fig 4 Subgroup analysis of WOMAC in 2 groups after treatment

2.3.4 不良反应发生率 6项研究报道了不良反应发生率^[13-14, 19, 22-24],各研究间无统计学异质性($P=0.54, I^2=0$),采用固定模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=0.49, 95%CI(0.22, 1.09), $P=0.08$]。

2.4 发表偏倚分析

采用Peter's检验以总有效率为指标进行发表性偏倚分析。以总有效率的RR为横坐标、其效应量的标准误(SE)为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图6。由图6可知,文献均分布于倒漏斗之内,但基本不对称,提示本研究纳入的文献存在一定的发

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
吴景雄 2009	●	●	●	●	●	●	●
李念虎 2006	●	●	●	●	●	●	●
郑晓辉 2010	●	●	●	●	●	●	●
周斌 2006	●	●	●	●	●	●	●
王浩然 2013	●	●	●	●	●	●	●
杨炳 2009	●	●	●	●	●	●	●
伍艳阳 2006	●	●	●	●	●	●	●
周华杰 2012	●	●	●	●	●	●	●
马永 2009	●	●	●	●	●	●	●
张嘉倩 2014	●	●	●	●	●	●	●
樊效鸿 2012	●	●	●	●	●	●	●
丁琮浩 2014	●	●	●	●	●	●	●
元学西 2011	●	●	●	●	●	●	●
徐伟龙 2014	●	●	●	●	●	●	●
徐逸生 2013	●	●	●	●	●	●	●

图1 纳入研究偏倚风险

Fig 1 Risk of bias of included studies

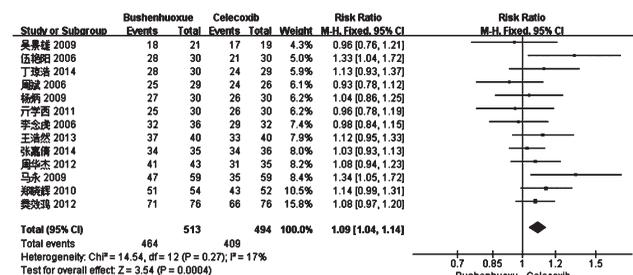


图2 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

[20-21]。进一步研究发现,文献[20]对照组的的治疗以温经散寒为主,辅以补肾活血,而文献[21]则以补益气血为主,辅以补肾活血。其余研究对照组均以补肾活血为主。因此,根据疗法

表性偏倚。

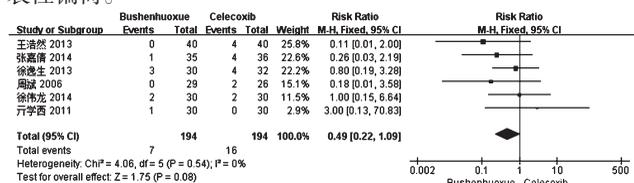


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of adverse reactions in 2 groups

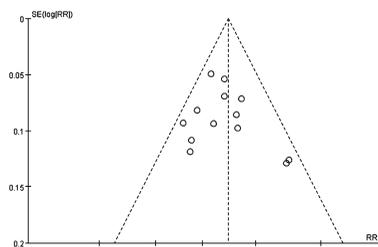


图6 总有效率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plots of total effective rate

3 讨论

为提高本次研究的文献质量,笔者对本次研究纳入文献标准作了严格界定,如诊断标准、疗效评价方法等。尽管如此,本次Meta分析仍存在一定的局限性。首先,纳入15项RCT的样本量均较小,经Peter's检验总有效率的倒漏斗图显示文献基本不对称,存在一定的发表性偏倚;其次,纳入研究的文献质量较低,存在很大的研究设计缺陷,包括:(1)大部分文献的随机分组方法不明确;(2)纳入的文献均没有提及随机分配方案隐藏及盲法;(3)大部分研究没有随访及失访等相关记录并对其进行处理,文献的结果都集中在试验结束时进行对比分析。以上诸多因素显示本次纳入研究存在一定的选择、实施、测量、失访和报告偏倚。

本研究系统评价了补肾活血中药对比塞来昔布治疗KOA的疗效和安全性,结果发现试验组患者总有效率和VAS评分显著高于对照组,差异均有统计学意义,表明补肾活血中药治疗KOA的疗效以及止痛效果均优于塞来昔布。两组患者膝关节功能评分[WOMAC指数、Lequesne指数、Lysholm评分]比较,差异无统计学意义,且在排除了因疗法的侧重不同带来异质性的干扰进行亚组分析后结果不变,表明补肾活血中药在改善患者膝关节功能方面与塞来昔布的效果相当。安全性方面,虽然两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,但在具体的不良反应类型上,对照组患者仅出现轻微的恶心或者口干、口苦等不良反应,而试验组患者出现较为明显的胃肠道反应。由于仅有6项研究报道了不良反应发生率,且样本量较小,因此尚不能认为补肾活血类中药的安全性跟塞来昔布相当。

尽管本研究存在一定的局限性,但总体来看,补肾活血中药治疗KOA的疗效明显优于塞来昔布。这与2014年徐明焱等^[8]的系统评价结果不同,该研究结果表明补肾中药组疗效与NSAIDs组无显著性差异,而且塞来昔布组的疗效优于补肾中药组。而本次系统评价的结果表明补肾活血中药的疗效与止痛效果显著优于塞来昔布。因此,笔者推测治疗KOA时在补肾中药的基础上加入活血药物是止痛的关键,并因此提高了疗效。但是,由于本次系统评价的局限性,此结论仍需在探讨本病中医病因病机的基础上开展大样本、多中心的研究进一步验证。

步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科分会.骨关节炎诊治指南:2007年版[J].中国临床医生杂志,2008,1(36):28.
- [2] 黄枫,郑晓辉,陈基长教授治疗膝骨性关节炎经验介绍[J].新中医,2005,37(6):11.
- [3] 李钊,冯新送教授从肾虚血瘀治疗骨性关节炎经验介绍[J].新中医,2011,43(11):152.
- [4] 唐勇,姜杰,孟辉,等.补肾益气活血方对实验性膝骨关节炎兔关节软骨组织形态学的影响[J].中国临床康复,2005,9(10):237.
- [5] Elizabeth T.塞来昔布治疗疼痛及炎症临床前期及临床研究[J].中国新药杂志,2000,9(8):574.
- [6] 王永铭.临床药理学[M].上海:上海医科大学出版社,1999:10.
- [7] Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis[J].Lancet,2004,364(9450):2021.
- [8] 徐明焱,王文岳.补肾中药与非甾类抗炎药治疗膝骨性关节炎比较的Meta分析[J].贵阳中医学院学报,2014,36(2):68.
- [9] Higgins JPT, Green S. Formulating the problem. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [EB/OL].[2015-09-10].http://www.cochrane-handbook.org.2011.
- [10] 吴景雄.补肾活血通痹法治疗膝骨性关节炎的临床及实验研究[D].广州:广州中医药大学,2009.
- [11] 李念虎.补肾活血中药治疗早中期膝骨性关节炎临床观察[J].中医正骨,2006,18(10):11.
- [12] 郑晓辉,马邦兴,白曼莫.骨痹定方治疗肝肾不足气虚血瘀型膝骨性关节炎54例疗效观察[J].广州中医药大学学报,2010,27(5):449.
- [13] 周斌,樊粤光,曾意荣.中药关节康治疗膝骨性关节炎的临床研究[J].广州中医药大学学报,2006,23(6):476.
- [14] 王浩然.补肾化痰法治疗早中期肾虚血瘀型膝骨性关节炎的临床疗效观察[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2013.
- [15] 杨炳,王永辉,黄有荣.补肾活血法治疗膝骨性关节炎临床疗效观察[J].内蒙古中医药,2009,28(4):20.
- [16] 伍艳阳.补肾活血法治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察[D].广州:广州中医药大学,2006.
- [17] 周华杰.补肾强筋活血法治疗早中期膝骨性关节炎43例临床观察[J].中医药导报,2012,18(2):112.
- [18] 马永,许凤全,冯兴华.滋补肝肾、活血通络法治疗膝骨性关节炎118例临床观察[J].中医药临床杂志,2009,21(5):439.
- [19] 张嘉倩,刘淑清.补肾活血方对膝骨性关节炎的临床观察[J].辽宁中医杂志,2014,41(11):2339.
- [20] 樊效鸿,余洋,黄勇,等.加味当归四逆汤治疗膝骨性关节炎76例[J].辽宁中医杂志,2012,39(11):2184.
- [21] 丁琼浩.独活寄生汤合身痛逐瘀汤治疗膝骨性关节炎(肝肾不足、筋脉瘀滞证)的临床观察[D].成都:成都中医药大学,2014.
- [22] 亓学西.补肾活血方治疗膝骨性关节炎的临床与实验研究[D].济南:山东中医药大学,2011.

拉米夫定联合阿德福韦酯对比恩替卡韦单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效与安全性的Meta分析

蔡敏*,周慧,刘娜,赵红[#](南京市第二医院国家药物临床试验机构,南京 210003)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3814-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.24

摘要 目的:系统评价拉米夫定(LAM)联合阿德福韦酯(ADV)对比恩替卡韦(ETV)单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,纳入LAM联合ADV(联合组)对比ETV(对照组)单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Stata 11.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,合计972例患者。Meta分析结果显示,两组患者血清丙氨酸转氨酶(ALT)[SMD=0.079, 95%CI(-0.086, 0.244), $P=0.348$]、总胆红素(TBIL)[SMD=0.056, 95%CI(-0.118, 0.230), $P=0.529$]、白蛋白(ALB)[SMD=-0.020, 95%CI(-0.494, 0.454), $P=0.935$]、HBV-DNA阴转率[RR=1.012, 95%CI(0.950, 1.079), $P=0.710$]、乙型肝炎e抗原(HBeAg)血清转换率[RR=1.181, 95%CI(0.969, 1.439), $P=0.099$]、HBeAg阴转率[RR=1.011, 95%CI(0.860, 1.189), $P=0.893$]、随访96周肝功能Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分[SMD=-0.063, 95%CI(-0.299, 0.173), $P=0.601$]、病毒学突破率[RR=1.562, 95%CI(0.471, 5.178), $P=0.466$]、死亡率[RR=1.198, 95%CI(0.624, 2.300), $P=0.587$]、不良反应发生率[RR=1.552, 95%CI(0.618, 3.900), $P=0.349$]比较差异均无统计学意义;联合组随访48周肝功能CTP评分显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.352, 95%CI(0.031, 0.672), $P=0.031$]。结论:LAM联合ADV与ETV单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的疗效和安全性相似,但ETV在短期内(48周)更容易抑制失代偿期乙型肝炎患者肝纤维化发展,甚至逆转肝纤维化和肝硬化。

关键词 拉米夫定;阿德福韦酯;恩替卡韦;慢性乙型肝炎;失代偿期;肝硬化;Meta分析

Efficacy and Safety of Lamivudine Combined with Adefovir Dipivoxil versus Entecavir Alone in the Treatment of Decompensated HBV-associated Cirrhosis: A Meta-analysis

CAI Min, ZHOU Hui, LIU Na, ZHAO Hong (Clinical Trial Institution for National Medicine, the Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of lamivudine (LAM) combined with adefovir dipivoxil (ADV) versus entecavir (ETV) alone in the treatment of decompensated HBV-associated cirrhosis. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WangFang Database, randomized controlled trials (RCT) about LAM combined with ADV (combination group) versus ETV (control group) in the treatment of decompensated HBV-associated cirrhosis were collected. Meta-analysis was performed by using Stata 11.0 software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: Totally 13 RCTs were included, involving 972 patients. Results of Meta-analysis showed, there were no significant differences in the serum alanine transaminase (ALT) [SMD=0.079, 95%CI(-0.086, 0.244), $P=0.348$], total bilirubin (TBIL) [SMD=0.056, 95%CI(-0.118, 0.230), $P=0.529$], ALB[SMD=-0.020, 95%CI(-0.494, 0.454), $P=0.935$], HBV-DNA negative conversion rate [RR=1.012, 95%CI(0.950, 1.079), $P=0.710$], HBV e antigen (HBeAg) seroconversion rate [RR=1.181, 95%CI(0.969, 1.439), $P=0.099$], HBeAg negative conversion rate [RR=1.011, 95%CI(0.860, 1.189), $P=0.893$], follow-up 96 week liver function Child-Turcotte-Pugh score [SMD=-0.063, 95%CI(-0.299, 0.173), $P=0.601$], virological breakthrough rate [RR=1.562, 95%CI(0.471, 5.178), $P=0.466$], mortality rate [RR=1.198, 95%CI(0.624, 2.300), $P=0.587$] and the incidence of adverse reactions [RR=1.552, 95%CI(0.618, 3.900), $P=0.349$] in 2 groups; follow-up 48 week liver function CTP score in combination group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant [SMD=0.352, 95%CI(0.031, 0.672), $P=0.031$]. CONCLUSIONS: LAM combined with ADV shows similar efficacy and safety to ETV in the treatment of decompensated HBV-associated cirrhosis, but within short term (48 weeks), ETV is more likely to inhibit the development of liver fibrosis of the chronic HBV patients, and even can reverse liver fibrosis and cirrhosis.

KEYWORDS Lamivudine; Adefovir dipivoxil; Entecavir; Chronic hepatitis B; Decompensated; Cirrhosis; Meta-analysis

[23] 徐伟龙.补肾活血复方对早中期膝骨性关节炎疗效观察

* 医师。研究方向:肝病专业药物临床试验。电话:025-83626226。
E-mail: yutu1987@126.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:肝病专业药物临床试验、肝病及传染病的临床及管理。E-mail: zhaohong6401@sina.com

及机理研究[D].广州:广州中医药大学, 2014.

[24] 徐逸生.补肾活血复方对骨关节炎疗效观察和滑液MSCs的影响[D].广州:广州中医药大学, 2013.

(收稿日期:2015-11-24 修回日期:2016-07-30)

(编辑:申琳琳)