

[临 床]

清开灵注射液治疗病毒性肝炎引起肝功能异常的 Meta 分析

王 茜, 谢家骏*, 胡风丽, 杨艺帆, 陈 锰
(上海中医药大学药物安全评价研究中心, 上海 201203)

摘要: **目的** 清开灵注射液在临床实践中常用于治疗病毒性肝炎, 但缺乏一定的循证医学依据。本研究采用 Meta 分析方法以期评价其在临床应用的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 CNKI (中国期刊全文数据库)、VIP (中文科技期刊数据库) 和万方数据库 1996—2016 年期间发表的有关清开灵注射液静脉注射治疗病毒性肝炎的临床随机对照研究, 采用 RevMan5.3 软件对清开灵注射液的有效率、不良反应率、ALT (谷丙转氨酶) 下降率、AST (谷草转氨酶) 下降率以及 TBIL (总胆红素) 下降率进行 Meta 分析, 同时对剂量 [$<0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、 $0.5\sim0.67\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、 $>0.67\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]、疗程 ($\leq 14\text{ d}$ 、 $>14\text{ d}$)、厂家 (北京中医药大学药厂、神威药业、山西太行药业)、年份 (1996—2002、2003—2009、2010—2016) 的有效率进行亚组分析。**结果** 根据纳入和排除标准纳入文献 14 篇。Meta 分析结果显示, 其总有效率、ALT、AST 和 TBIL 指标的下降率均明显高于对照组 ($P<0.05$), 而其不良反应发生率与对照组相比无显著差异 ($P>0.05$); 亚组分析结果显示, 不同剂量、不同疗程、不同厂家以及不同使用年份, 其中的清开灵注射液治疗组的有效率均明显高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 清开灵注射液治疗病毒性肝炎具有明显的疗效, 能降低患者 ALT、AST 活性和 TBIL 含量。但其临床使用时应注意预防过敏样反应的发生。

关键词: 清开灵注射液; 有效率; Meta 分析; 不良反应

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)06-1149-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.06.008

Meta-analysis of Qingkailing Injection in treatment of viral hepatitis

WANG Qian, XIE Jia-jun*, HU Feng-li, YANG Yi-fan, CHEN Meng
(Research Center for Drug Safety Evaluation, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: **AIM** The proofs of evidence-based medicine of Qingkailing Injection's effect on viral hepatitis are lack in spite of the wide use of Qingkailing Injection in medical practice. This study aims to use Meta-analysis to evaluate its clinical effect and safety. **METHODS** Such databases as CNKI, VIP and Wanfang were searched for randomized controlled trials related to Qingkailing Injection in treatment of viral hepatitis, which were published officially between 1996—2016. Revman 5.3 software was used to conduct Meta-analysis for the effective rate, rate of adverse reaction, the decrease rate of ALT, AST and TBIL of Qingkailing Injection. Meanwhile, subgroup analysis was conducted to the clinical effect of doses [$<0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, $0.5-0.67\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, $>0.67\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$], treatment courses ($\leq 14\text{ d}$, $>14\text{ d}$), manufacturers (Beijing University of Chinese Medicine Pharmaceutical Factory, Shenwei Pharmaceutical Company, Shanxi Taihang Pharmaceutical Company), year (1996 to 2002, 2003 to 2009, 2010 to 2016). **RESULTS** Fourteen studies were included according to the criterion. The results of Meta-analysis showed that the total effective rate, the decrease rate of ALT, AST and TBIL in Qingkailing Injection group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Whereas, no significant differences were found between Qingkailing Injection group and the control group of its rate of adverse reaction ($P>0.05$). Subgroup-analysis showed that the effective rate of Qingkailing in doses subgroup,

收稿日期: 2017-04-19

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项课题 (2011ZX09301-009)

作者简介: 王 茜 (1993—), 女, 硕士生, 从事中药毒理学研究与安全性评价。Tel: (021) 51323053, E-mail: 18009338615@163.com

* 通信作者: 谢家骏 (1959—), 男, 研究员, 硕士生导师, 从事中药药理毒理学研究与中药新药开发。Tel: (021) 51322395, E-mail: xiejj001@163.com

treatment courses subgroup, manufacturers subgroup and year subgroup were significantly higher than those of the control group. **CONCLUSION** Qingkailing Injection has obvious benefit in the treatment of viral hepatitis, which can reduce the activity of ALT and AST, also can reduce the content of TBIL. But we should pay attention to the prevention of allergic reaction in the clinical use.

KEY WORDS: Qingkailing Injection; effective rate; Meta-analysis; adverse reaction

清开灵注射液是由胆酸、水牛角、黄芩苷、金银花、栀子和板蓝根等中药材通过现代技术制成的纯中药注射用制剂,具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍等功效,可以有效的保护肝细胞,并有利于损伤肝细胞的修复。临床上常用来治疗热病神昏、神志不清、卒中偏瘫的患者,也可用于急、慢性肝炎、乙型肝炎、上呼吸道感染、高热、肺炎的治疗^[1]。对该制剂的临床使用和疗效特征做回顾性分析,发现其对病毒性肝炎具有显著的疗效。但是在其临床应用中亦时常出现不良反应的报道,变态反应居多,过敏反应尤为常见,呼吸系统、神经系统以及胃肠道也有不良反应的相关报道。对此,我们查阅并收集1996—2016年20年期间公开发表的有关清开灵注射液用于病毒性肝炎治疗的文献,利用Meta分析方法,对其治疗病毒性肝炎的疗效特点和不良反应发生情况进行分析,旨在为临床科学用药提供循证依据。

1 材料与方法

1.1 文献来源 查找中国期刊全文数据库、万方数据库、维普资讯中文科技期刊数据库3个数据库(1996年至2016年),以“肝炎”并“清开灵注射液”为题名或关键词,搜索可供纳入研究的文献。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①研究对象需确诊为病毒性肝炎且治疗组的干预手段为静脉注射清开灵注射液;②研究中需设有对照组,包括常规或其他药物的对症治疗;③试验的结局指标为治疗的总有效率或不良反应发生率并报告了两组患者的总例数和事件发生的例数。

排除标准:①研究中没有设置对照组;②属于RCT但用自身对照;③治疗措施易受其他药物的影响而无法确定其不良反应来源;④回顾性分析、系统性评价及综述;⑤患者的病例报告。

1.3 资料提取和文献质量评价 文献筛选由2名评价者独立进行,由题名和摘要判定其是否符合纳入标准,若满足则需查阅全文以确定其是否纳入分析。所有文献均需由2名评价者共同给予意见是否纳入,若意见不一应交由第三者评判。根据制定的标准做出数据提取表,应有以下内容:①文献基本

信息,包括作者、发表年份、功能主治、使用剂量、用药疗程、患者年龄分布、对照手段及是否联合用药;②质量评价,包含随机方法、分配隐藏的使用情况、基线的一致性、描述失访、是否使用盲法以及文献的质量等级。

所有研究的质量评价根据Cochrane系统评价手册推荐的标准产生^[2]。包括随机方法、分配隐藏、盲法使用与否、两组患者的基线情况。

文献质量评定:所有文献均需对以上4条标准做出“充分”、“不充分”以及“不清楚”的判定,如果4条标准均判定为充分则为A级;若有任何一条标准只部分满足则为B级;若完全不满足上述4条标准则为C级。

1.4 统计学分析 提取所纳入文献的有效例数、不良反应例数及各事件总例数,采用RevMan 5.3软件对所有研究进行分析,通过卡方检验各研究间的统计学异质性,当各研究间符合同质性时($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$),选择固定效应模型;若各研究间异质性检验有显著性意义($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$),分析可能的原因,并做亚组分析或敏感性分析给出解释。如果异质性依然存在,则选择随机效应模型。若分析计数资料,则采用优势比(OR)值为统计量,若分析计量资料(包括ALT、AST、TBIL),则采用加权均数差(MD)进行分析,均需给出95%CI来表示其可信区间。同时对漏斗图做出描述,以估计发表偏倚是否存在;采用Z检验比较治疗组和对照组的有效率和不良反应发生率是否有统计学差异, $P < 0.05$ 说明有统计学差异;分析结果采用森林图列示。

2 结果

2.1 文献检索情况 共计搜索到相关文献107篇(CNKI 28篇、VIP 52篇、万方 27篇),经2名研究者独立筛查,排除93篇,共有14篇文献被纳入。经统计患者共1377例,其中清开灵注射液组753例,对照组624例。文献情况见表1~2。

2.2 文献质量评估 依据标准对14篇文献进行质量评价。随机方法中有3篇不充分,11篇不清楚;所有研究均未使用隐藏也没有使用盲法;1篇有提

表 1 纳入 Meta 分析的研究概况

Tab. 1 Profile of the included studies for Meta-analysis

| 作者 | 发表年份 | 适应症 | 年龄 | | 剂量/ [mL·(kg·d) ⁻¹] | 疗程/d | 对照措施 | 合并用药 |
|---------------------|------|--|---------|-----------|-------------------------------------|---------|---------------|------|
| | | | 治疗组 | 对照组 | | | | |
| 朱路平 ^[3] | 2012 | 慢性病毒性乙肝 | 22 ~ 58 | 24 ~ 57 | 0. 33 ~ 0. 67 | 10 × 3 | 常规保肝药、抗病毒综合治疗 | 同对照组 |
| 罗关靖 ^[4] | 2009 | 急性病毒性黄疸性肝炎 | 15 ~ 50 | 18 ~ 53 | 0. 67 | 14 | 常规治疗、维生素静脉滴注 | 同对照组 |
| 曾庆贵 ^[5] | 1998 | 急性病毒性黄疸性肝炎 | 15 ~ 47 | 15 ~ 47 | 0. 5 ~ 0. 67 | 15 × 2 | 常规治疗 ATP | 无 |
| 胡凤兰 ^[6] | 2006 | 病毒性黄疸性乙肝 | 15 ~ 57 | 16 ~ 54 | 60 mg | 15 × 3 | 常规综合治疗 | 同对照组 |
| 高飞上 ^[7] | 2010 | 急性病毒性黄疸性肝炎 | 15 ~ 50 | 18 ~ 53 | 0. 67 | 14 | 常规治疗、维生素静脉滴注 | 同对照组 |
| 许青云 ^[8] | 2011 | 急性病毒性黄疸性肝炎治疗组:甲肝 21;乙肝 12;戊肝 2;甲乙肝混合 1 对照组:甲肝 23;乙肝 9;戊肝 1;甲乙肝混合 2 | 14 ~ 48 | 14 ~ 50 | 60 mg | 28 | 常规保肝药、综合治疗 | 同对照组 |
| 武西芳 ^[9] | 2005 | 病毒性乙肝 | 11 ~ 72 | 10 ~ 69 | 0. 67 ~ 1. 4285 | 30 | 甘草酸单铵静滴 | 无 |
| 李甘叶 ^[10] | 2001 | 病毒性黄疸性肝炎治疗组:甲肝 12;乙肝 16;甲乙肝混合 2 对照组:甲肝 13;乙肝 15;甲乙肝混合 2 | 10 ~ 66 | 22 ~ 69 | 0. 67 ~ 1. 4285 | 21 | 常规综合治疗 | 同对照组 |
| 霍丹丹 ^[11] | 2014 | 急性病毒性黄疸性肝炎治疗组:甲肝 5;乙肝 10;戊肝 23;甲乙肝混合 2 对照组:甲肝 30;乙肝 7;戊肝 22;甲乙肝混合 1 | 15 ~ 50 | 15 ~ 48 | 0. 526 ~ 0. 67 | 28 | 常规保肝药、综合治疗 | 同对照组 |
| 袁良胜 ^[12] | 2011 | 急性病毒性黄疸性肝炎均为甲肝 | 2 ~ 14 | 2. 1 ~ 14 | 0. 33 ~ 0. 38 | 10 | 常规保肝药、综合治疗 | 同对照组 |
| 陈皋 ^[13] | 2007 | 急性病毒性戊型肝炎 | 19 ~ 60 | 18 ~ 61 | 0. 42 | 14 | 常规保肝药、维生素 | 同对照组 |
| 李雪梅 ^[14] | 2002 | 病毒性甲型肝炎 | 3 ~ 53 | 3 ~ 50 | 0. 67 ~ 1 | 21 | 常规治疗、维生素 B 片 | 同对照组 |
| 郭辛 ^[15] | 1998 | 病毒性肝炎治疗组:甲肝 7;乙肝 43 对照组:甲肝 10;乙肝 40 | 15. 43 | 16. 23 | 0. 5 | 30 | 常规治疗、维生素 | 同对照组 |
| 张红玉 ^[16] | 1998 | 急性黄疸型肝炎治疗组:甲肝 62;乙肝 58 对照组:甲肝 45;乙肝 40 | 18. 65 | 19. 39 | 0. 33 ~ 0. 67 | 21 ~ 28 | 常规保肝药、维生素 | 同对照组 |

注: 成人按体质量 60 kg 换算。

表 2 纳入 Meta 分析的研究质量评价情况

Tab. 2 Quality assessment of the included studies for Meta-analysis

| 作者 | 年份 | 随机方法 | 分配方案 | 盲法 | 描述失访 | 基线情况 | 质量等级 | 治疗组 | | 对照组 | | 不良反应症状 | | 厂家 |
|---------------------|------|------|------|----|------|------|------|------|-----|------|-----|----------------|----|-----------|
| | | | | | | | | 有效例数 | 总例数 | 有效例数 | 总例数 | 治疗 | 对照 | |
| 朱路平 ^[3] | 2012 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 43 | 46 | 33 | 45 | 未报道 | | 神威药业 |
| 罗关靖 ^[4] | 2009 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 27 | 28 | 17 | 24 | 未报道 | | 未报道 |
| 曾庆贵 ^[5] | 1998 | 不充分 | 否 | 非盲 | 无失访 | 不清楚 | C | 28 | 31 | 29 | 38 | 未报道 | | 未报道 |
| 胡凤兰 ^[6] | 2006 | 不充分 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 39 | 40 | 31 | 38 | 无 | | 未报道 |
| 高飞上 ^[7] | 2010 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 32 | 34 | 24 | 30 | 未报道 | | 未报道 |
| 许青云 ^[8] | 2011 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 33 | 35 | 32 | 35 | 无 | | 河北神威药业 |
| 武西芳 ^[9] | 2005 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 不清楚 | C | 73 | 80 | 39 | 46 | 皮疹、发热、颜面潮红 8 例 | 无 | 未报道 |
| 李甘叶 ^[10] | 2001 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 29 | 30 | 16 | 30 | 无 | | 河北神威药业 |
| 霍丹丹 ^[11] | 2014 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 是 | 可比 | C | 57 | 60 | 55 | 60 | 过敏 1 例 | 无 | 河北神威药业 |
| 袁良胜 ^[12] | 2011 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 38 | 40 | 28 | 36 | 未报道 | | 山西太行药业 |
| 陈 皋 ^[13] | 2007 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 69 | 74 | 59 | 70 | 未报道 | | 未报道 |
| 李雪梅 ^[14] | 2002 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 85 | 85 | 37 | 37 | 无 | | 山西太行药业 |
| 郭 辛 ^[15] | 1998 | 不清楚 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 43 | 50 | 29 | 50 | 无 | | 北京中医药大学药厂 |
| 张红玉 ^[16] | 1998 | 不充分 | 否 | 非盲 | 无失访 | 可比 | C | 109 | 120 | 62 | 85 | 无 | | 北京中医药大学药厂 |

及失访, 13 篇无失访; 2 篇文献未提及基线是否一致, 其余 12 篇均说明组间基线可比。所有研究的质量等级均为 C。

2.3 发表偏倚 使用 RevMan 5.3 绘制漏斗图。以 OR 值 3.87 为中心, 图形并未呈对称排列, 显示可能存在发表偏倚, 经分析, 可能和纳入文献的质量较低以及文献数量过少有关。见图 1。

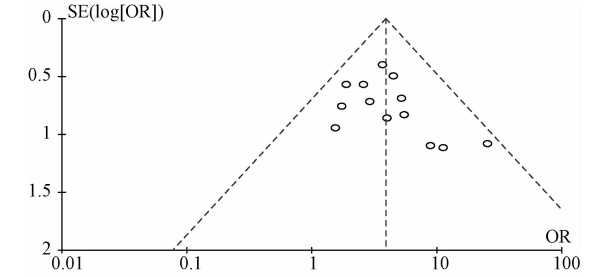


图 1 清开灵注射液有效率的 Meta 分析漏斗
Fig. 1 Funnel plot for the effective rate of Qingkailing Injection

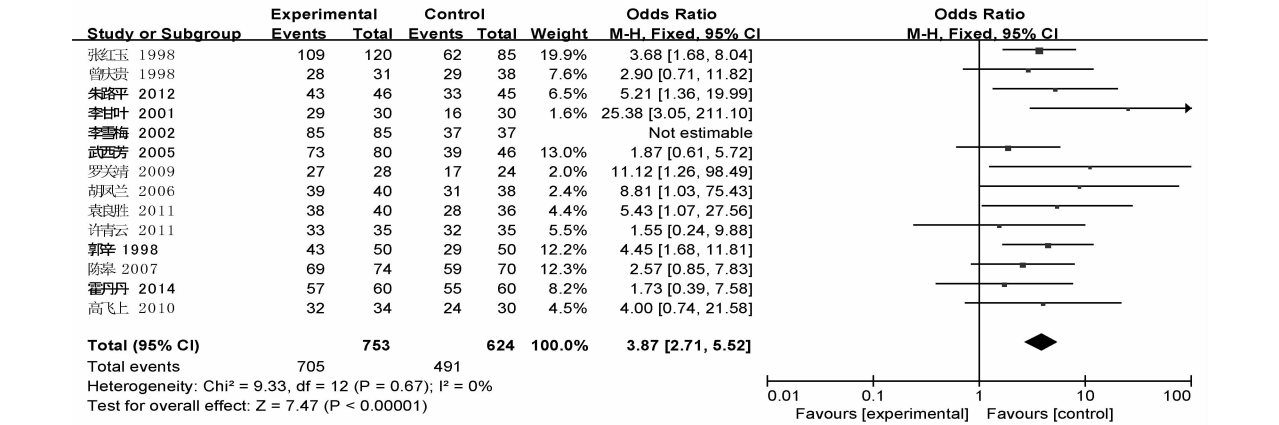


图 2 清开灵注射液有效率的 Meta 分析森林图
Fig. 2 Forest graph for the effective rate of Qingkailing Injection

3.2 ALT 下降率 14 篇文献中有 10 个研究报道了 ALT 的下降情况, 其中 7 篇的结果以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 为计量资料; 2 篇的结果以有效例数表示; 1 篇的结果以下降天数表示。将 7 篇资料的数据纳入分析, 结果显示, 各研究之间有高度异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 100\%$), 但经分析不存在临床异质性, 故采用随机效应模型。样本的合并统计量 OR 值及 95% CI 为 $-278.86 [-562.44, 4.72]$, 经 Z 检验, 清开灵注射液治疗组的 ALT 下降率高于对照组, 两组相比有统计学差异 ($P \leq 0.05$), 见图 3。

3.3 AST 下降率 14 篇文献中有 4 篇报道了 AST 的下降情况, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。结果显示,

3 Meta 分析结果

3.1 有效率 本研究纳入的大部分文献以 2002 年郑筱萸主编的《中药新药临床研究指导原则》为疗效评判标准, 将病毒性肝炎的临床疗效分为显效、有效、无效 3 个等级, 其中也有 4 篇文献将标准分为治愈、显效、有效、无效, 综合 2 种标准以及该研究的结局指标, 将疗效显示为治愈、显效、有效 3 级的患者例数合并为治疗总有效数, 计算治疗总有效率。14 个研究均报道了清开灵注射液的临床疗效情况, 其中治疗组 753 例, 对照组 624 例。结果显示, 研究之间不存在异质性 ($P = 0.67$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析。样本的合并统计量 OR 值及 95% CI 为 3.87 [2.71, 5.52], 菱形处于中间线右侧, 经 Z 检验, 清开灵注射液有效率为 93.6%, 对照组为 78.7%, 两组的有效率有统计学差异 ($P < 0.000\ 01$), 见图 2。

各研究之间有高度异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 100\%$), 经分析不存在临床异质性, 故采用随机效应模型。样本的合并统计量 OR 值及 95% CI 为 $-258.20 [-377.83, -138.57]$, 经 Z 检验, 清开灵注射液治疗组的 AST 下降率高于对照组, 两组相比有统计学差异 ($P < 0.001$), 见图 4。

3.4 TBIL 下降率 14 篇文献中有 10 个研究报道了 TBIL 的下降情况, 其中 7 篇的结果以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 为计量资料; 3 篇的结果以有效例数表示。将 7 篇资料的数据纳入分析, 结果显示, 各研究之间有高度异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 100\%$), 经分析不存在临床异质性, 故采用随机效应模型。样本的合并统计量 OR 值及 95% CI 为 -72.05

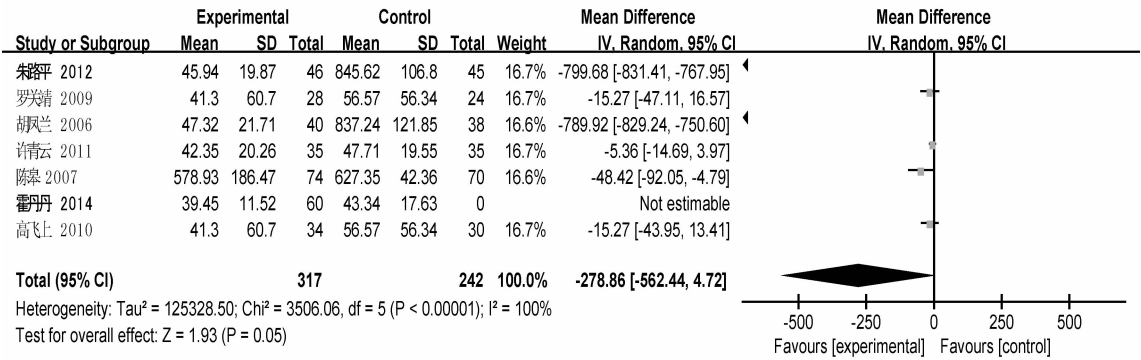


图 3 ALT 下降率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest graph for the decrease rate of ALT of Qingkailing Injection

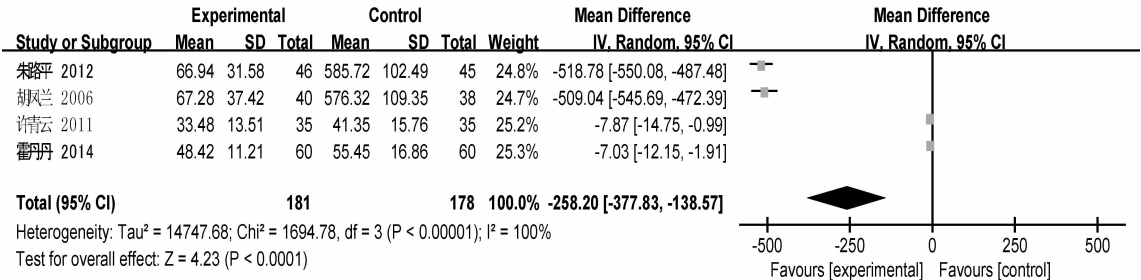


图 4 AST 下降率的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest graph for the decrease rate of AST of Qingkailing Injection

[-133.78, 10.32], 经 Z 检验, 清开灵注射液治 (P < 0.05), 见图 5。
疗组的 TBIL 下降率和对照组相比有统计学差异

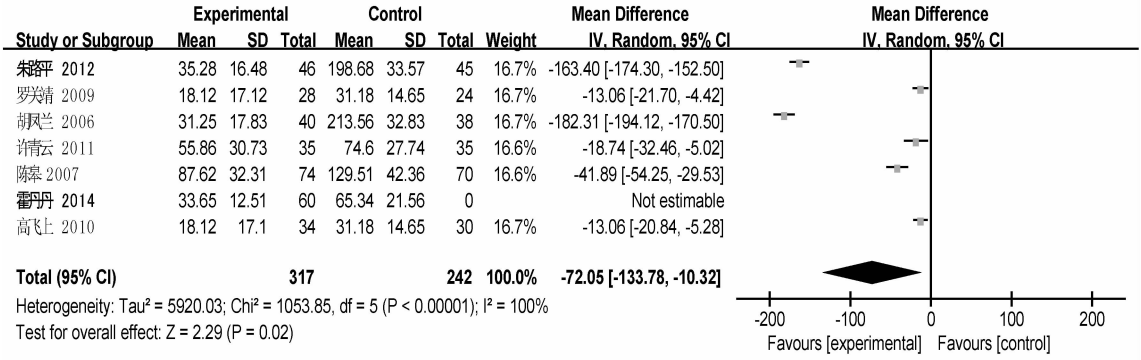


图 5 TBIL 下降率的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest graph for the decrease rate of TBIL of Qingkailing Injection

3.5 不良反应发生率 14 篇文献中有 2 个研究报道了不良反应发生的情况, 其中治疗组 140 例, 对照组 106 例。结果显示, 研究之间不存在异质性 (P = 0.55, I² = 0%), 采用固定效应模型分析。样本的比值比 OR 值及 95% CI 为 7.27 [0.89, 59.59], 经 Z 检验, 清开灵注射液组不良反应发

生率为 6.4%, 对照组为 0, 两组不良反应发生率没有统计学差异 (P > 0.05), 见图 6。
3.6 清开灵注射液有效率亚组的 Meta 分析
3.6.1 不同剂量的亚组分析 对纳入的文献进行归类, < 0.5 mL/(kg · d) 2 篇, 0.5 ~ 0.67 mL/(kg · d) 7 篇, > 0.67 mL/(kg · d) 3 篇。

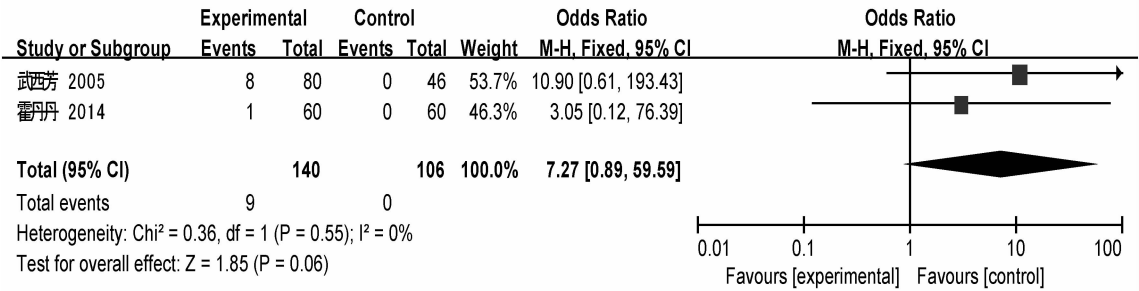


图 6 清开灵注射液不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest graph for the adverse reaction ratio of Qingkailing Injection

3 个不同剂量亚组的治疗组和对照组的有效率依次为 93.9%、82.1%；91.9%、75%；95.9%、81.4%。治疗组均高于对照组。Meta 分析结果显示，3 个亚组的合并统计量 OR 值及 95% CI 分别为 3.27 [1.30, 8.18]、3.83 [2.42, 6.05]、5.93 [0.43, 82.55]。经 Z 检验，各亚组内清开灵注射液治疗组的有效率与对照组比较， $<0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 亚组和 $0.5\sim0.67\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 亚组存在统计学差异 ($P<0.01$)， $>0.67\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 亚组不存在统计学差异 ($P>0.05$)。

3.6.2 不同疗程的亚组分析 对纳入的文献进行归类， $\leq 14\text{ d}$ 4 篇， $>14\text{ d}$ 10 篇。2 个亚组的治疗组和对照组的有效率依次为 94.3%、80%；93.4%、78.2%。治疗组均高于对照组。Meta 分析结果显示，2 个亚组的合并统计量 OR 值及 95% CI 分别为 4.12 [1.96, 8.65]、3.80 [2.53, 5.69]，菱形在中间线右侧，经 Z 检验，2 个亚组内其治疗组和对照组之间的有效率均有统计学差异 ($P<0.01$)。

3.6.3 不同厂家的亚组分析 对纳入的文献按出厂的厂家进行归类，北京中医药大学药厂 2 篇，神威药业 4 篇，山西太行药业 2 篇。其余 6 篇研究未说明药品来源。3 个亚组的治疗组和对照组的有效率依次为 89.4%、67.4%；94.7%、80%；98.4%、89%。治疗组均高于对照组。Meta 分析结果显示，3 个亚组的合并统计量 OR 值及 95% CI 分别为 3.97 [2.16, 7.31]、4.45 [2.09, 9.47]、5.43 [1.07, 27.56]，经 Z 检验，3 个亚组内其治疗组和对照组之间的有效率均有统计学差异 ($P<0.05$)。

3.6.4 不同年份的亚组分析 对纳入的文献进行归类，1996—2002 年 5 篇，2003—2009 年 4 篇，2010—2016 年 5 篇。3 个亚组的治疗组和对照组的有效率依次为 93.0%、72.1%；93.7%、82.0%；94.4%、83.5%。治疗组均高于对照组。Meta 分析结果显示，3 个亚组的合并统计量 OR 值及 95% CI 分别为 4.60 [2.71, 7.81]、3.33 [1.70, 6.52]、3.38 [1.70, 6.72]，经 Z 检验，3 个亚组内其治疗组和对照组之间的有效率均有统计学差异 ($P<0.01$)。

4 讨论

病毒性肝炎一般特指由嗜肝病毒（包括甲型、乙型、丙型、丁型与戊型）引起的肝炎，以肝脏炎症和坏死病变为主的一种传染病，临床主要症状为发热、疲倦乏力、消化道症状、肝区不适、皮肤瘙痒；体征表现为黄疸、皮肤黝黑、蜘蛛痣、肝掌、毛细血管扩张、肝脾肿大、肝脏触痛及叩击痛^[17]。其临床表现过于复杂，诊断时需要流行病学、临床症状、体征、实验室检查及患者具体情况进行综合分析，才可得出病原性诊断^[18]。常用实验室指标有 ALT、AST 以及 TBIL，如果肝细胞受到损害，就会发生变性甚至坏死，细胞膜会破裂导致通透性增加，肝细胞中所含的 ALT（谷丙转氨酶）、AST（谷草转氨酶）会释放而进入血液中，使血中 AST、ALT 活性增加，而 TBIL（总胆红素）可以判断有无黄疸和肝脏疾病。因此这 3 项指标可以综合判断肝细胞的损伤程度、肝脏分泌和排泄功能。而清开灵注射液是一种纯中药复方制剂，可以清热解毒、化痰通络。有诸多研究表明清开灵注射液可以促进肝细胞损伤的修复和再生、改善肝脏微循环，因此从 1973 年开始清开灵注射液就应用于临床，并于 1992 年 12 月被国家中医药管理局指定为《全国中医医院急诊科（室）首批必备中成药目录》^[19]。在其应用临床的 40 余年以来，疗效显著，在其广泛应用的同时，其不良反应也时有报道^[20-22]，主要表现为过敏性休克、过敏性哮喘以

及一般过敏反应（皮疹、面红、局部疼痛等），国家药品不良反应监测中心对此亦发文警示。所以，系统开展对清开灵注射液临床应用的有效性和安全性评价显得尤为重要。本研究利用 Meta 分析方法，对 1996—2016 年期间临床应用清开灵注射液治疗病毒性肝炎的有效率、不良反应发生率进行系统评价，并对治疗后的 ALT、AST 以及 TBIL 下降率等疗效特点进行汇总分析，在此基础上，对不同剂量、不同疗程、不同厂家以及不同年份等因素进行亚组分析探索其与疗效的相关性，目的是为临床用药的安全性和有效性提供依据。

本次研究共纳入文献 14 篇，我们对总有效率、不良反应发生率、ALT 下降率、AST 下降率以及 TBIL 下降率进行了分析，并对剂量、疗程、厂家、年份的有效率做了亚组分析。由于收集的大多数文献未将患者的年龄、性别作细致的分类，所以无法对年龄和性别做亚组分析。Meta 分析结果显示，治疗组的总有效率、ALT 下降率、AST 下降率、TBIL 下降率都优于对照组，且差异有统计学意义，说明清开灵注射液临床用于治疗病毒性肝炎的确疗效显著，在一定程度上也有助于肝功能的恢复。在对 ALT、AST 以及 TBIL 的分析中，发现异质性均很高，这可能是由于研究场所不同，不同医院的研究存在一定差异。在不良反应的分析中，有 2 个研究报道了使用清开灵注射液有患者发生不良反应^[9,11]，从不良反应特征分析，主要呈过敏样症状，如皮疹、面红、局部疼痛、急性喉头水肿、哮喘等，此与文献报道相同^[23-24]，提示在临床应用清开灵注射液治疗病毒性肝炎时应特别关注并采取措施降低不良反应发生的几率，提高用药的安全性。

在亚组分析时，对于不同剂量亚组， $<0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 和 $0.5\sim0.67\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 亚组内治疗组和对照组的有效率有显著性差异（ $P\leq 0.01$ ）； $>0.67\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 亚组内治疗组和对照组的有效率无显著性差异（ $P=0.19$ ），提示参照清开灵注射液产品说明书推荐的剂量作为治疗剂量是合适的，过分提高使用剂量不一定能显著提高疗效，而对用药安全性或许增添隐患。疗程亚组中， $\leq 14\text{ d}$ 和 $>14\text{ d}$ 2个亚组内其治疗组和对照组之间的有效率均有统计学差异，使用时应根据临床情况适当增减疗程；对于不同厂家亚组和不同年份亚组中，各亚组内治疗组有效率均显著高于对照组，说明其质量较为稳定。

利用 Meta 分析能提高检验效能并可提高评价结果的可信度，但因其是二次研究，故其评价的可靠性和合理性主要依赖于原始文献的质量。由于本研究纳入的 14 个研究中，11 篇未描述随机方法，14 个研究未描述是否分配隐藏且未使用盲法，2 个研究未描述基线是否可比，总体质量等级低下，可能导致选择性偏倚。漏斗图也提示研究结果存在一定程度的发表偏倚。为得到更为权威的结论，有待于更多高质量的临床研究予以数据支撑。

参考文献：

[1] 袁晓勇. 清开灵注射液不良反应研究[J]. 中国社区医师：医学专业, 2011, 13(16): 23-24.

[2] Higgins J P T, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [M/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook.cochrane.org/>.

[3] 朱路平, 罗 君, 李 喜. 静脉滴注清开灵治疗 46 例慢性病毒性乙型肝炎的临床研究[J]. 中医临床研究, 2012, 4(21): 24-26.

[4] 罗关靖. 清开灵治疗急性黄疸性肝炎疗效观察（附 28 例报告）[J]. 内蒙古中医药, 2009, 28(11): 12-13.

[5] 曾庆贵, 韩准乾. 清开灵治疗急性黄疸性肝炎临床观察[J]. 中国药业, 1998, 7(9): 56-57.

[6] 胡凤兰. 清开灵注射液辅助治疗乙型肝炎重度黄疸 40 例[J]. 河南中医, 2006, 26(7): 70.

[7] 高飞上, 关 怀, 赵守文. 清开灵注射液联合还原型谷胱甘肽治疗急性黄疸型肝炎 64 例[J]. 中国社区医师：医学专业, 2010, 12(7): 110.

[8] 许青云. 清开灵注射液配合治疗急性黄疸型肝炎 35 例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(8): 1317-1318.

[9] 武西芳. 清开灵注射液治疗病毒性乙型肝炎疗效观察[J]. 河南中医, 2005, 25(3): 69-70.

[10] 李甘叶, 刘 波. 清开灵注射液治疗黄疸型病毒性肝炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2001, 10(20): 1955-1956.

[11] 霍丹丹. 清开灵注射液治疗急性病毒性黄疸型肝炎 60 例临床观察[J]. 中国社区医师, 2014, 30(21): 26-27.

[12] 袁良胜. 清开灵注射液治疗急性黄疸型肝炎 40 例疗效分析[J]. 黔南民族医学学报, 2011, 24(4): 259-259.

[13] 陈 皋. 清开灵注射液治疗急性戊型病毒性肝炎临床疗效观察[J]. 海南医学, 2007, 18(12): 18-52.

[14] 李雪梅, 吴建毅. 清开灵注射液治疗甲型肝炎临床观察[J]. 中国乡村医药, 2002, 9(10): 16-17.

[15] 郭 辛. 地坛牌清开灵治疗病毒性肝炎临床观察[C] //中华中医药学会, 心脑血管药物临床评价专家谈, 1998: 3.

[16] 张红玉. 地坛牌清开灵治疗急性黄疸型肝炎 120 例临床观察[C] //中华中医药学会, 心脑血管药物临床评价专家谈, 1998: 2.

[17] 吕凤娟. 中医从脾论治肝病（病毒性肝炎）的基础理论研究[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学, 2008.

[18] 洪慧闻,刘燕玲. 病毒性肝炎[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000.

[19] 国家中医药管理局医政司. 全国中医医院急诊科(室)首批必备中成药应用指南[S]. 北京:中国医药出版社,1993.

[20] 陆金花. 中药注射液的过敏反应及预防[J]. 中国医药导报,2010,7(26):65-66.

[21] 路保慧,苏秀茹. 中药注射液致过敏反应概况[J]. 国医论坛,2006,21(4):52-54.

[22] 冯志英,胡容峰,朱金燕. 中药注射剂过敏反应的成因与思考[J]. 世界临床药物,2008,29(5):308-311.

[23] 刘秋莲. 清开灵注射液的不良反应及预防[J]. 内蒙古中医药,2013,3:56-57.

[24] 项海燕. 清开灵注射液的不良反应与临床合理应用探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(15):199-200.

西黄胶囊防治急性放射性口腔黏膜炎的疗效及相关机制

董克臣¹, 夏林¹, 梁毅¹, 靳光华², 朱琳燕^{1*}

(1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院头颈食管肿瘤科, 湖北黄石 435200; 2. 黄石市放疗中心, 湖北黄石 435200)

摘要: **目的** 探讨西黄胶囊(人工牛黄、人工麝香、乳香、没药)对急性放射性口腔黏膜炎的防治作用及相关机制。**方法** 将80例接受根治性放疗的鼻咽癌患者随机分为2组,给药组(照射+西黄胶囊)和对照组(单纯照射)。依据急性放射性黏膜损伤分级标准比较2组开始出现黏膜炎的时间和耐受剂量。并用ELISA法检测唾液炎性因子TNF-α和IL-6水平。**结果** 与单纯照射组比较,给药组出现黏膜炎时间明显偏晚,放疗耐受剂量显著偏高($t=2.180$ 、 12.930 , $P<0.05$); $D_T=40$ 、 70 Gy时,给药组Ⅲ、Ⅳ度口腔黏膜炎发生率均低于单纯照射组($Z=3.661$ 、 4.270 , $P<0.01$);放疗前($D_T=0$ Gy),2组炎性因子TNF-α和IL-6质量浓度无差别($t=1.010$ 、 1.469 , $P>0.05$);炎性因子水平随着放疗剂量的增加而升高, $D_T=40$ Gy时达峰值,但给药组TNF-α和IL-6质量浓度均显著低于单纯照射组($t=8.305$ 、 6.069 , $P<0.05$); $D_T=70$ Gy时,炎性因子均降至低于治疗前水平且给药组明显低于单纯照射组($t=3.835$ 、 2.488 , $P<0.05$)。**结论** 西黄胶囊能够延缓并减轻急性放射性口腔黏膜炎,提高放疗耐受剂量,可能与抑制炎性介质TNF-α和IL-6的释放有关。

关键词: 西黄胶囊;放射性口腔黏膜炎;TNF-α;IL-6

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)06-1156-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.06.009

The protection of Xihuang Capsules against acute radiation-induced oral mucositis and its mechanisms

DONG Ke-chen¹, XIA Lin¹, LIANG Yi¹, JIN Guang-hua², ZHU Lin-yan^{1*}

(1. Department of Oncology of Head and Neck, Huangshi Central Hospital, EDong Healthcare, Huangshi 435200, China; 2. Tumor Radiation Central of Huangshi, Huangshi 435200, China)

ABSTRACT: AIM To explore the radioprotective function of Xihuang Capsules (*Bovis Calculus artifactus*, *Moschus*, *Olibanum*, *Myrrha*) in patients with acute radiation-induced oral mucositis and its mechanisms. **METHODS** Eighty patients with nasopharyngeal carcinoma undergone radiotherapy were randomized into two groups: treatment group (radiation plus Xihuang Capsules) and control group (radiation alone). The comparison

收稿日期: 2016-10-24
基金项目: 湖北省自然科学基金(2013CFC060)
作者简介: 董克臣(1986—),男,硕士,研究方向为肿瘤放疗、化疗和防护。E-mail: dkchappy@sina.com
*通信作者: 朱琳燕(1973—),女,副主任医师,研究方向为肿瘤放射治疗及防护。Tel: (0714) 3062076, E-mail: 1826309995@qq.com