



北京中醫藥大學

BEIJING UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE

# 博士研究生學位論文

題目：甘草類製劑和葉下珠屬治療慢性  
乙型肝炎的系統研究

專 業：中西醫結合基礎

研究方向：中藥藥療效評價

博 士 生：夏 芸

導 師：劉建平 教授

二〇一一年五月



北京中醫藥大學

BEIJING UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE

# 博士学位论文

甘草类制剂和叶下珠属治疗慢性乙型肝炎的系统研究

专    业：中西医结合基础

研究方向：中医药疗效评价

论文作者：夏芸

导    师：刘建平 教授

合作导师：Christian Gluud 教授

二零一一年四月



## 独创性声明

本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得北京中医药大学或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

学位论文作者签名： 夏芸 签字日期： 2011-5-26

## 学位论文版权使用授权书

本人完全了解北京中医药大学有关保留、使用学位论文的规定，即：学校有权保留送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文。本人授权北京中医药大学将本人学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，并允许提交杂志社出版。

公开  保密(\_\_\_\_年\_\_月)(保密的学位论文在解密后应遵守此协议)

学位论文作者签名： 夏芸 导师签名： 刘志军

签字日期： 2011.5.26 签字日期： 2011.5.26



# 目录

中文摘要.....	001
英文摘要.....	004
第一部分.....	008
一 研究背景 .....	008
(一) 慢性乙型肝炎流行病学与治疗概况.....	008
(二) Cochrane 协作网与 Cochrane 系统评价.....	012
(三) 慢性乙型肝炎 Cochrane 系统评价证据 .....	021
(四) 国内外慢性乙型肝炎临床实践指南的对比.....	026
二 研究意义和目的 .....	034
(一) 研究的意义.....	034
(二) 研究的目的.....	034
三 研究内容 .....	034
(一) 课题来源.....	034
(二) 研究内容.....	034
(三) 研究技术路线.....	035
第二部分 甘草类制剂和叶下珠属的循证医学证据 .....	036
第一篇 甘草类制剂治疗慢性乙型肝炎：随机对照试验的系统评价 .....	036
一 研究背景 .....	036
二 研究方法 .....	037
三 研究结果 .....	040
四 讨论 .....	049
第二篇 叶下珠属治疗慢性乙型肝炎：随机对照试验的系统评价 .....	057
一 研究背景 .....	057
二 研究方法 .....	057
三 研究结果 .....	060
四 讨论 .....	073
第三部分 方法学讨论 .....	081
第一篇 临床试验中替代指标的问题 .....	081
第二篇 临床试验不良反应报告的重要性 .....	087

第三篇 发表偏倚与阴性结果 .....	090
第四篇 随机对照试验的设计原则 .....	096
附录.....	103
致谢.....	105
个人简历.....	106

## 中文摘要

### 研究背景

慢性乙型肝炎是一个严重的公共卫生问题。随机对照试验的 Cochrane 系统评价是评价干预措施疗效的金标准，它为临床实践提供最佳的循证医学的证据，并为临床科研提供明确的方法学指导。临床实践指南是临床实践和管理的最优化共识，随着新的治疗药物的推出，临床实践指南也随之更新，但仍然缺乏中医药治疗慢性乙型肝炎临床疗效的证据。

### 研究目的

应用循证医学系统评价的方法，为甘草类制剂和叶下珠属治疗慢性乙型肝炎的临床应用提供循证医学的证据，并通过系统评价的研究，探讨当前慢性乙型肝炎的临床试验研究存在的方法学问题，并归纳肝病领域临床试验设计的原则。

### 研究方法

运用文献检索的方法进行全面和系统地检索，研究纳入的试验类型为随机对照临床试验，研究对象为慢性乙型肝炎患者，干预措施分别为甘草类制剂（强力宁、强力新、甘利欣、复方甘草酸苷/甜素、美能）和叶下珠属（单味叶下珠和复方叶下珠），对照措施为安慰剂或不治疗，联合用药也予以纳入，系统评价研究的主要结局指标为所有原因的病死率、慢性乙型肝炎相关的发病率和病死率、严重或非严重不良反应和生存质量，次要结局指标也即替代指标为治疗结束后血清 HBsAg 阳性的患者数、血清 HBV DNA 阳性的患者数、血清 HBeAg 阳性的患者数、未发生血清 HBeAg/anti-HBe 转换的患者数以及发生肝组织学进展的患者数。系统评价研究的开展遵循已发表的研究方案，并参考 Cochrane 手册开展系统评价的研究。依据 Cochrane 手册和 Cochrane 肝胆病组推荐的 6 条风险评估的方法（随机序列的产生、随机隐藏、盲法、不完整数据报告、选择性结局报告和其它偏倚如样本量计算等）对纳入的随机对照临床试验的方法学质量进行评估，只有 6 条都评估为恰当时该临床试验才会被评估为低风险的临床试验。应用相对危险度和 95% 的可信区间对干预措施的效应进行测量，应用 I 平方评估研究之间的异质性，根据研究间的异质性大小选择固定效应模型和随机效应模型，应用试验序列分析控制随机误差。

### 研究结果

电子检索资料库包括 Cochrane 肝胆病组试验注册资料库、Cochrane 图书馆对照试验注册资料库（CENTRAL），MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded, 中国生物医学期刊数据库（CBM），中国期刊全文数据库（CNKI），中文科技期刊数据库（VIP），TCM 在线数据库和万方数据库。所有以上电子数据库皆从其建库日期开始检索，直到 2010 年 10 月。没有语言限制。

在甘草类制剂治疗慢性乙型肝炎的系统评价中,共纳入 29 篇比较甘草类制剂(强力宁、甘利欣和美能)联合抗病毒药物和单独应用抗病毒药物的随机对照试验,联合应用抗病毒药物有  $\alpha$  干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、胸腺肽、阿糖腺苷以及传统治疗。没有比较甘草类制剂与安慰剂或空白对照的随机对照试验。所有试验均为低质量的试验。关于主要结局指标,没有试验报告病死率或慢性乙型肝炎相关的发病率和病死率和生活质量,没有试验报告严重的不良反应,6 篇试验分别报告了治疗组与对照组发生不良反应的例数,meta 分析的结果显示组间没有统计学差异(RR 0.89; 95% CI 0.78 to 1.02, P = 0.11;  $I^2 = 30\%$ )。关于次要结局指标,甘草类制剂与抗病毒药物联合与单独应用抗病毒药物比较,对于血清 HBsAg 清除没有显著性疗效(RR 0.98; 95% CI 0.95 to 1.01, P = 0.11;  $I^2 = 31\%$ ); 对于清除血清 HBV DNA 具有显著性疗效(RR 0.81; 95% CI 0.68 to 0.96, P = 0.01;  $I^2 = 95\%$ ); 对于血清 HBeAg 阴转差异具有显著性统计学意义(RR 0.82; 95% CI 0.71 to 0.94, P = 0.004;  $I^2 = 91\%$ ); 对于血清 HBeAg/anti-HBe 转换,组间差异没有统计学意义 (RR 0.89; 95% CI 0.78 to 1.02, P = 0.11;  $I^2 = 30\%$ )。没有试验报告发生肝组织学进展的患者数。

在叶下珠属治疗慢性乙型肝炎的系统评价中,共纳入 16 篇试验,治疗组患者接受叶下珠或联合治疗,联合治疗药物包括  $\alpha$  干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、胸腺肽、阿糖腺苷以及传统治疗。1 篇试验比较了叶下珠与安慰剂,15 篇试验比较了叶下珠联合抗病毒药物与单独应用抗病毒药物。12 篇报告应用叶下珠单味药制剂,4 篇报告应用复方叶下珠制剂,只有 1 篇试验报告了叶下珠的产地和品种。所有试验均为低质量。关于主要结局指标,没有试验报告主要结局指标病死率、慢乙肝相关的发病率和病死率和生活质量,2 篇试验分别报告了治疗组与对照组发生不良反应的患者例数,meta 分析的结果显示组间没有统计学差异 (RR 1.04; 95% CI 0.66 to 1.63, P = 0.86;  $I^2 = 0\%$ )。关于次要结局指标,Meta 分析的结果显示,叶下珠与抗病毒药物联合与单独应用抗病毒药物比较,对于血清 HBsAg 清除没有显著性疗效(RR 0.95; 95% CI 0.90 to 1.00, P = 0.07;  $I^2 = 0\%$ ); 对于清除 HBV DNA 具有显著性疗效 (RR 0.69; 95% CI 0.52 to 0.91, P = 0.008;  $I^2 = 71\%$ ); 对于血清 HBeAg 阴转具有显著性疗效 (RR 0.70; 95% CI 0.60 to 0.81,  $I^2 = 68\%$ ); 1 篇试验比较了叶下珠与安慰剂,结果显示,对于血清 HBeAg/anti-HBe 转换叶下珠与安慰剂比较,无论治疗结束(0.95; 95% CI 0.73 to 1.25, P = 0.74),7 篇试验比较了叶下珠联合抗病毒药物与单独使用抗病毒药物,meta 分析的结果显示,对于血清 HBeAg/anti-HBe 转换叶下珠与抗病毒药物联合优于抗病毒药物单独使用,其差异具有统计学意义(RR 0.77; 95% CI 0.63 to 0.92, P = 0.005;  $I^2 = 78\%$ ),没有试验报告发生肝组织学进展的患者数。TSA 的结果支持叶下珠属与抗病毒药物联合对于血清 HBeAg 阴转和血清 HBeAg/anti-HBe 转换的疗效,说明研究避免了随机误差的影响,但研究结果因系统误差的影响而无法得到可靠的结果。

## 研究结论

Cochrane 系统评价的结果显示，甘草类制剂和叶下珠属目前尚无确切的治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性的证据，这两种中药制剂的临床应用和推广亟需高质量的随机对照临床试验的证据来证实。当前中医药治疗慢性乙型肝炎的临床试验存在一系列方法学的缺陷和问题。未来的临床试验需完善方法学方面的实施和报告，结局指标的选取应关注临床相关的结局指标，以及有利于突出中医药突出优势的结局指标。

**关键词** 甘草类制剂 叶下珠属 慢性乙型肝炎 Cochrane 系统评价

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Chronic hepatitis B virus infection is a serious public health problem with high prevalence all over the world, especially in China. Cochrane systematic review based on randomized clinical trials with high quality is the gold standard of evaluating the effect of interventions, and simultaneously provides the best evidence for clinical practice. Clinical practice guideline is the best conscience of clinical practice and management. Although the Chinese guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B updated according to the approval of new antiviral agents, there is still absence of the evidence of Chinese medicine for treating chronic hepatitis B virus infection.

### OBJECTIVES

To evaluate the efficiency and harms of glycyrrhizin and phyllanthus species for chronic hepatitis B virus infection in Cochrane systematic reviews. To discuss the methodology problems of the current published clinical trials on chronic hepatitis B virus infection. To introduce the principles of designing hepatic randomized trials.

### METHODS

We did systematic and unbiased electronic search and hand-search. We included randomised clinical trials testing glycyrrhizin and phyllanthus species separately versus placebo, or no intervention. Co-interventions were also allowed. In the experiment group we were looking at any trials that using glycyrrhizin or phyllanthus species in any form. We chose primary clinical outcomes which were all cause mortality, hepatitis B related mortality or morbidity, serious or non-serious adverse events or quality of life, and we put all the surrogate outcomes as secondary outcomes, which were number of patients with detectable serum HBsAg, number of patients with detectable serum HBV DNA, number of patients with detectable HBeAg, number of patients without HBeAg seroconversion or number of patients with worsened liver histology. We published our protocol before conducting this review. We conducted our review following the recommendations of the Cochrane handbook. We considered the methodological quality of the trials according to the 6 domains

based on the Cochrane handbook and the Cochrane hepato-biliary group module. Only the trials with adequate description of all the domains were assessed as low risk of bias. We measured the effect using risk ratio with 95% confidence interval. We used the I square statistic to assess heterogeneity. For meta-analysis we used fixed effect model and random effect model according to the I square statistic. We performed trial sequential analysis to reduce the risk of random errors.

## RESULTS

We searched 5 international databases and 5 Chinese databases from start to Oct 2010. Handsearching was performed for more eligible trials.

In the systematic review of glycyrrhizin for chronic hepatitis B virus infection, 29 randomized trials were included comparing glycyrrhizin plus antiviral drugs with the same antiviral drugs alone. The antiviral drugs used were alpha interferon, lamivudine, adefovir dipivoxil, thymosin, vidarabine, or conventional treatment. No trials were identified comparing glycyrrhizin with placebo or no intervention. All trials were considered as high risk of bias. For the primary outcomes, no trials reported mortality, morbidity or quality of life. No trials reported serious adverse events. Six trials reported general adverse events with data of both groups, the result of meta-analysis showed that there was no significant difference (RR 0.89; 95% CI 0.78 to 1.02,  $P = 0.11$ ;  $I^2 = 30\%$ ). For the secondary outcomes, when glycyrrhizin plus antiviral drugs with antiviral drugs alone, we did not find statistical significant difference between group regarding to clearance of serum HBsAg (RR 0.98; 95% CI 0.95 to 1.01,  $P = 0.11$ ;  $I^2 = 31\%$ ); we found statistical significant difference on clearance of serum HBV DNA (RR 0.81; 95% CI 0.68 to 0.96,  $P = 0.01$ ;  $I^2 = 95\%$ ); we found statistical significant difference on clearance of serum HBeAg (RR 0.82; 95% CI 0.71 to 0.94,  $P = 0.004$ ;  $I^2 = 91\%$ ); and we found no statistical significant difference on seroconversion from HBeAg to anti-HBe (RR 0.89; 95% CI 0.78 to 1.02,  $P = 0.11$ ;  $I^2 = 30\%$ ).

In the systematic review of phyllanthus species for chronic hepatitis B virus infection, 20 publications which described 16 different trials were included. Of the 16 trials, 1 trial compared phyllanthus with placebo and the remaining 15 compared phyllanthus plus antiviral drugs with the same antiviral drugs alone. All of the 1326 participants were Chinese and 72% of them were male. 12 trials used single herb of phyllanthus and 4 trials used compound phyllanthus. These were the antiviral drugs

included in trials. The mean treatment duration was 6 months. All trials were considered with high risk of bias. For the primary outcomes, we did not have any data on the three outcomes of mortality, hepatitis B related mortality or morbidity and quality. We did have data about adverse events. They looked at general adverse events, there were 100 patients and no significant difference was found (RR 1.04; 95% CI 0.66 to 1.63,  $P = 0.86$ ;  $I^2 = 0\%$ ). But we did have quite a bit data with regard to the secondary outcomes. Let's look at the secondary outcomes which you will also call as surrogate outcomes. 4 trials reported the number of patients with detectable HBsAg after treatment. We did not find significant differences between the groups for this outcome (RR 0.95; 95% CI 0.90 to 1.00,  $P = 0.07$ ;  $I^2 = 0\%$ ); 12 trials reported the data under this outcome. We found significant differences between the groups (RR 0.69; 95% CI 0.52 to 0.91,  $P = 0.008$ ;  $I^2 = 71\%$ ); 15 trials reported data on this outcome. We did find statistical significant differences between groups (RR 0.70; 95% CI 0.60 to 0.81,  $I^2 = 68\%$ ); Seroconversion from HBeAg to HBe antibody was reported in 8 trials. We found significant differences between the intervention groups (RR 0.77; 95% CI 0.63 to 0.92,  $P = 0.005$ ;  $I^2 = 78\%$ ).

In summary, with regard to the primary outcomes, we don't have any information about mortality, morbidity or quality of life. We have some information about the adverse events, but the small number we have showed no significant differences. We do have information on secondary outcomes, and we found statistically significant results by conservative methods or TSA. But we have to keep in mind that they were surrogate outcomes coming from trials with high risk of bias, so if we have something to suggest that might be evidence, we clearly need to do more research to confirm it.

## CONCLUSION

There is still absence of the evidence of the efficiency and harms of glycyrrhizin and phyllanthus for chronic hepatitis B virus infection, according to the results of Cochrane systematic reviews. The uncertainty for the clinical use of these two Chinese medicines needs confirmation urgently in randomized clinical trials with high quality. There is a series of methodology problems in the current published clinical trials of Chinese medicine. Clinical trials in future should be improved in implementing and reporting of methodology. Clinical relevant outcomes are supposed to be observed in the future trials in order to highlight the advantages of interventions of Chinese medicine.

**KEY WORDS** Glycyrrhizin, Phyllanthus, Chronic hepatitis B, Cochrane Systematic Review

# 甘草类制剂和叶下珠属治疗慢性乙型肝炎的系统研究

## 第一部分 研究背景及总体研究思路介绍

### 一 研究背景

#### 第一篇 慢性乙型肝炎流行病学与治疗概况

##### 1 流行病学概况

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是一个非常严重的公共卫生问题。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 统计, 全球 60 亿人口中, 大约有 20 亿人曾经感染过 HBV, 其中 3.6 亿人为慢性乙型肝炎病毒感染者<sup>[1, 2]</sup>。

图 1 为 WHO 划分的全球六个地区, 最好地概括了 HBV 的流行病学分布情况, 并根据每个地理区划中一般人群乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 的流行率表示为深浅不同的颜色, 如图 2 所示<sup>[3]</sup>。



图 1 世界六个地区划分 (WHO)

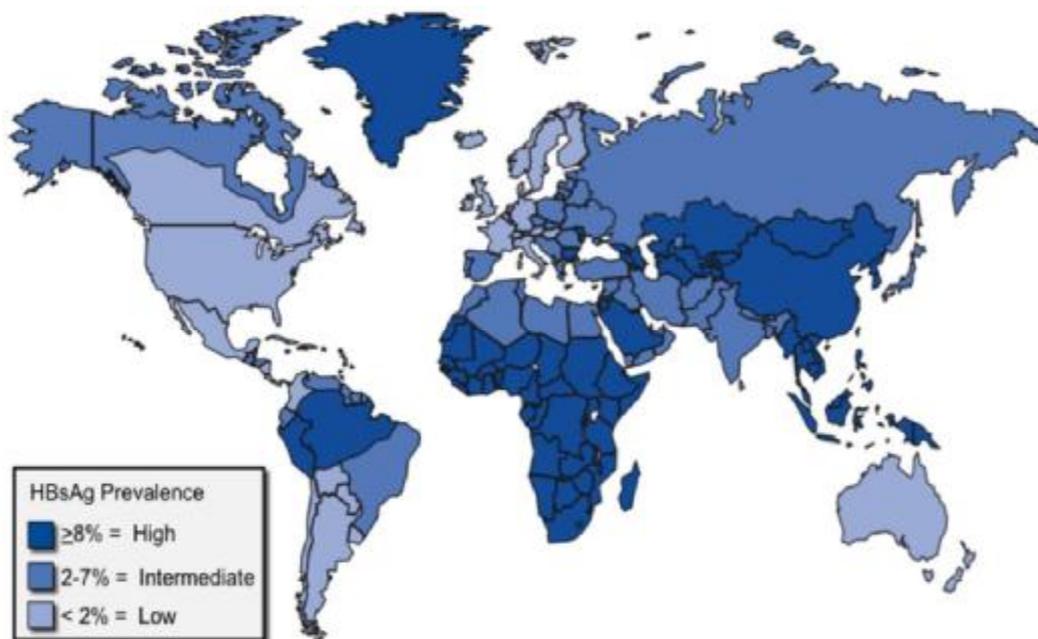


图 2 慢性乙型肝炎感染全球分布情况图

根据上图所示，我国属于 HBV 感染高流行区域。2006 年全国乙型肝炎流行病学调查结果显示，我国一般人群中 HBsAg 携带率为 7.18%<sup>[4]</sup>。据此推算，我国现有的慢性 HBV 感染者约 9300 万人，其中慢性乙型肝炎患者约有 2000 万<sup>[5]</sup>。因此，慢性乙型肝炎是我国当前和今后相当长时间内危害人民健康的重要因素，是一个严重的公共卫生问题和重大的健康问题。

## 2 疾病负担和经济负担

据统计，世界范围内 30% 的肝硬化和 53% 的肝癌是由 HBV 感染引起的<sup>[6]</sup>。大约 15-40% 的慢性乙型肝炎患者会发展为肝硬化、终末期肝衰竭或肝细胞癌<sup>[7]</sup>。而 94% 的死亡源于慢性 HBV 感染引起的并发症，仅有 6% 死于急性乙型肝炎<sup>[8]</sup>。肝细胞癌在最常见的癌症中排名第六，在致死率最高的癌症中排名第三<sup>[9]</sup>。而慢性 HBV 感染是导致肝细胞癌最常见的原因，据统计，50% 的肝癌由慢性 HBV 感染引起，80% 的病例来源于 HBV 高流行地区<sup>[7]</sup>。此外，肝硬化的发生率也大大增加了肝癌的发生率。中国是慢性 HBV 感染大国，每年因 HBV 导致的肝硬化和肝癌死亡人数约为 30 万，新发乙型肝炎病例约 50-100 万例<sup>[5]</sup>。因此，降低乙型肝炎病毒感染相关的病死率的最理想的途径，首先是疫苗接种预防感染的发生和切断传播途径，其次是阻止疾病进展为肝硬化或肝细胞癌。尽管抗病毒治疗可以抑制 HBV 复制，延缓疾病进展，但大多数慢性 HBV 患者特别是发展中国家的患者因资源匮乏而无法获得治疗。因此，鉴于慢性 HBV 感染的高流行率，据统计，HBV 相关的肝细胞癌发生率在未来的 20 年内仍然会普遍增加<sup>[8]</sup>。

慢性 HBV 感染也同时给社会和家庭带来了极大的经济负担。有研究的数据显示，在 2001 年中国在慢性乙型肝炎相关疾病的花费大概有 586~1078 亿人民币<sup>[10]</sup>。而最新的一项

对深圳慢性 HBV 相关疾病的经济调查显示, 平均每个患者每年的花费高达 8 万人民币, 而随着疾病的发展, 病情的加重, 相应的花费也随之增加<sup>[11]</sup>。显然, 这对于发展中国家的患者来说是一个极大的经济负担。在一项对全国 6 个主要城市的慢性乙型肝炎患者的调查的结果显示, 仅有 19% 的患者接受治疗, 而 85% 的患者因为抗病毒治疗的高花费而未能接受治疗或中断治疗<sup>[12]</sup>。

### 3 治疗概况

在中国, 围产期传播和婴幼儿感染是导致慢性 HBV 感染高发生率的主要原因。而婴幼儿的慢性乙型肝炎疫苗的普遍接种成功地控制了慢性 HBV 感染, 一般人群中 HBsAg 流行率由原来的接近 10% 降低到 7%。

然而, 对于已经感染 HBV 的患者, 乙肝疫苗却无能为力。根据最新发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2010)》, 慢性乙型肝炎的治疗仍然以抗病毒治疗为主, 鉴于高 HBV 病毒载量是患者发生疾病进展的主要原因, 因此慢性乙型肝炎治疗的最终目标为最大限度地长期抑制 HBV, 延缓疾病进展为肝硬化和肝癌, 防止并发症的发生。

目前, 用于抗病毒治疗的药物包括干扰素和核苷类药物。根据 2009 年欧洲肝病年会(EASL)发布的慢性乙型肝炎临床实践指南, 已经有七种药物批准上市, 在中国, 除替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)以外均已批准用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗。然而, 就目前来说, 无论干扰素(包括传统干扰素和聚乙二醇干扰素)还是核苷类药物(拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦酯)都没有足够的、确切的疗效和安全性的证据用于清除 HBV<sup>[13]</sup>, 尽管有些患者对干扰素和核苷类药物单独应用或联合应用短期的应答率较好, 但仍缺乏长期有效的证据<sup>[14]</sup>。目前慢性乙型肝炎的治疗还包括抗病毒药物的联合应用以及免疫调节治疗如胸腺肽  $\alpha 1$ , 但其临床应用仍有待进一步的临床试验验证。

中医药治疗慢性乙型肝炎在我国应用广泛, 一些中医药制剂和中药复方汤剂可能有一定的抗病毒作用和改善肝功能的效果<sup>[15, 16]</sup>, 但其疗效有待验证, 新颁布的指南中尚未对任何中药或中药制剂作出推荐。

### 参考文献

- [1] Elizabeth W. Hwang, Ramsey Cheung. Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. North American Journal of Medicine and Science. 2011; 4(1): 7-13.

- [2] Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine*. 1995; 13(1): 47-9.
- [3] <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/en/>.
- [4] Jia JD. Hepatitis B in China: from guideline to practice. *Virologica Sinica*. 2008; 23(2): 152-5.
- [5] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis in China. *Chin Med J* 2009; 122(1): 1-2.
- [6] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatology*. 2006; 45(4): 529-38.
- [7] Bosch FX, Ribes J, Diaz M. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004; 127(5): 5-16.
- [8] Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden and vaccine prevention. *J Clin Virol*. 2005; 34(1): 1-3.
- [9] Ferlay J, Shin HR, Bray F. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; Epub Jun 17.
- [10] Min H, Wen C. Assessment of total economic burden of chronic hepatitis B-related diseases in Beijing and Guangzhou, China. *Value in Health*. 2009; 12(3): 89-92.
- [11] Liang S, Zhang SX, Ma QS, Xiao HW, Lu QY, Xie X. Financial burden of hepatitis B-related diseases and factors influencing the costs in Shenzhen, China. 2010; 31(12): 1340-5.
- [12] Jia JD. Perspective in treatment of CHB. *China Medical Tribune*. 2005.
- [13] Lok, A. S. F. The Maze of Treatments for Hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2005; 352 (26): 2743-6.
- [14] Janssen, H.; Vanzonneveld, M.; Senturk, H.; Zeuzem, S.; Akarca, U.; Cakaloglu, Y.; Simon, C.; So, T. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *The Lancet*. 2005; 365 (9454): 123-9.
- [15] Zhuang, H. The challenge of hepatitis B infection in China. *Chin J Infect Dis*. 2005; (23): 2-6.
- [16] Liu JP, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001940. DOI: 10.1002/14651858.CD001940.

## 第二篇 Cochrane 协作网与 Cochrane 系统评价介绍

### 1 Cochrane 协作网的起源和发展

循证医学 (Evidence-Based Medicine, EBM) 是遵循证据的医学, 其产生有着必然的历史背景<sup>[1]</sup>。随着医学科学的迅速发展, 新的诊断方法和治疗措施不断涌现, 如何选择有效的、适合的治疗方法便成了临床医生必须解决的问题, 也是病人最为关心的问题。循证医学作为一种全新的医学观念和医学方法的出现, 解决了医生和病人所面临的这个临床问题。循证医学提出, 最佳的治疗决策必须将医生的临床经验和病人的个人意愿相结合, 必须建立在当前可获得的、最佳的证据的基础之上<sup>[2]</sup>。因此, 循证医学的主旨便是为临床实践提供最恰当和最佳的证据。

二十世纪八九十年代, 临床医学与流行病学的发展为循证医学奠定了赖以存在的基础。1982 年国际临床流行病学网 (International Clinical Epidemiology, INCLNE) 成立, 并相继在全球建立了 8 个地区性临床流行病学资源和培训中心, 为循证医学提供了其产生与发展所必需的统计学、文献评价方法学以及临床研究设计方法学等技术支撑。麦克马斯特大学 (McMaster University) 从 20 世纪 70 年代率先提出并推广的以问题为基础的医学教育模式 (Problem-Based Curriculum)<sup>[3]</sup> 已然是循证医学思想的雏形, 并涵盖了其全部内涵, 即以临床问题为中心进行思考, 提出假设, 制定检索策略, 形成问题, 作出临床决策。与此同时, 英国流行病学家和内科学家 Archie Cochrane 提出应该思考如何最有效的利用卫生资源, 并使临床知识的不断更新同临床研究和实践同步, 为此他提出, 鉴于有限的医疗卫生资源, 医疗实践应该使用已经证明确实有效的医疗干预, 而随机对照试验作为证据具有较其它证据更为可靠的重要性, 并亲自完成了数个至今仍为人所称道的随机对照试验<sup>[4,5]</sup>, 并且于 1987 年根据妊娠与分娩的随机对照试验的结果撰写了第一篇系统评价<sup>[6-8]</sup>, 随后, meta 分析作为一种有效合成和处理数据的方法, 开始得到越来越多的临床医生和医学研究者的重视<sup>[9]</sup>, meta 分析的方法也在各领域专家的共同努力之下逐渐完善, 并最终为循证医学的诞生准备好了一切条件。1992 年, 加拿大麦克马斯特大学 Gordon Guyatt 所领导的循证医学工作组在 JAMA 杂志上发表了名为 Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine 的文章, 第一次提出了 Evidence-based medicine 即循证医学的概念<sup>[10]</sup>, 并将其引入临床教学和实践。同年, 在英国内科医生 Iain Chalmers 的领导和推动下, 有英国国家卫生服务部支持成立了世界上第一个循证医学实践机构英国循证医学中心, 并以循证医学思想的先驱、已故 Archie Cochrane 医生的名字为中心命名。

在此基础上, 1993 年一个国际性的循证医学网络在英国成立, 这便是 Cochrane 协作网 (Cochrane Collaboration)<sup>[11]</sup>, 到目前为止, Cochrane 协作网已经在全球建立了包括中国在内的 14 个 Cochrane 中心。这些中心作为地区性协调组织, 为所在地区的临床研究人员

提供技术支持，制作高质量的临床证据，并以此为基础为各类用户提供最佳的临床证据，同时以这些中心为平台实现不同国家、不同语言的研究人员之间的交流，通过国际协作实现有限资源的共享<sup>[12]</sup>。为达到这些目的，Cochrane 协作网建立了一套行之有效的证据生成和传播机制，即通过建立 49 个面向不同临床专业的协作组为各专业问题的解决提供专家意见，通过建立 11 个方法学协作组解决系统评价过程中的技术问题，建立以互联网为基础的拥护支持网络以促进用户的参与，采用多种途径发布相关信息，包括光盘数据库、循证医学杂志、以及与 BMJ、JAMA 杂志建立的平行发表机制，以及各种新网站的网上信息传播<sup>[13]</sup>。

## 2 Cochrane 协作网的标志<sup>[14]</sup>



Cochrane 协作网是一个国际性的非赢利的学术团体，旨在通过制作、保存、传播和更新系统评价以提高医疗干预措施的疗效，帮助制定循证的医疗决策。Cochrane 协作网的标志（如图）则充分体现了 Cochrane 协作网的宗旨和 workflow。标志外圈的两个半圆分别取自“Cochrane”和“Collaboration”的首字母，反映了 Cochrane 协作网寻求国际合作的思想。标志中间的图形取自一个真实的系统评价。该系统评价汇总了 1972 到 1991 年间发表的七个随机对照试验的结果，合并的结果显示，氢化可的松的确可降低新生儿死于早产并发症的危险，使早产儿病死率下降 30%-50%。在没有这个系统评价之前，直至 1989 年，由于没有进行相关的系统评价分析和报道，多数产科医师并未认识到该项治疗措施的效果，成千上万的早产儿可能因其母亲未接受相应治疗而死亡，而且还耗费更多不必要的治疗费用。从这个典型的例子可以看出，临床医学中，由于未能根据临床试验的结果及时做出系统评价而导致付出生命的代价，同时也体现了建立 Cochrane 协作网的必要性和重要意义。

## 2 Cochrane 图书馆

Cochrane 图书馆（Cochrane Library）是 Cochrane 协作网用以储存 Cochrane 系统评价和临床试验的数据库，为循证医学提供可靠的研究依据和最新信息，它使循证医学成为现实。Cochrane 图书馆以光盘（CD-ROM）形式发表，每年 4 期。Cochrane 图书馆是当前最

全面的系统评价数据库，主要包括以下内容。

**2.1 Cochrane 系统评价数据库(The Cochrane Database of Systematic Review, CDSR)** 该数据库收集了各个 Cochrane 专业组在 Cochrane 手册指导下完成的系统评价的研究方案及全文。目前主要是对随机对照临床试验进行的系统评价，并随着新的临床试验的出现而更新。

**2.2 疗效评价文摘数据库 (The Database of Abstracts of Review of Effectiveness, DARE)** 该库由英国约克大学的国家卫生服务部 (NHS) 评价和传播中心提供。主要收集了 Cochrane 系统评价以外的其他 meta 分析。与前者不同之处在于仅收集了评论性摘要、题目和出处。

**2.3 Cochrane 临床试验数据库 (The Cochrane Controlled Trials Register, CCTR)** 该库收集了由各协作网成员从有关医学杂志、会议论文集等的单个随机对照临床试验，其中很大部分是不能从 MEDLINE 中检索出来的。

**2.4 其他** 包括 Cochrane 系统评价方法学数据库，Cochrane 系统评价手册，术语词典，Cochrane 各实体组织的介绍和联系方式等。

### 3 Cochrane 系统评价

#### 3.1 Cochrane 系统评价的定义<sup>[15,16]</sup>

系统评价 (systematic review) 是根据预先制定的合格标准，通过采用明确的科研方法，鉴定、评估和综合纳入的研究，并最大限度地减小偏倚，从而解决提出的具体的临床问题，为临床实践提供科学的证据。Meta 分析 (Meta-analysis) 是对临床研究数据进行综合的定量分析方法，它将多个独立的研究的结果进行汇总，从而产生一个平均的结果。采用 meta 分析的方法对纳入的资料进行综合的系统评价称之为定量的系统评价 (quantitative systematic review)，不采用 meta 分析的方法，仅对纳入的研究进行描述性综合的系统评价称之为定性的系统评价 (non-quantitative systematic review)。

Cochrane 系统评价是发表在 Cochrane 数据库的系统评价，与一般的系统评价不同，Cochrane 系统评价有非常严格的程序，根据某一个具体的临床问题，通过全面地、系统地收集全世界所有已发表或未发表的临床研究的结果，运用临床流行病学严格评价的原则和方法，对符合纳入标准的研究进行定性或定量 (meta 分析) 综合，去粗取精，去伪存真，从而得出可靠的结论，并且，随着新的临床研究的出现及时更新，为临床实践和医疗卫生决策提供最新的研究证据。大多数的 Cochrane 系统评价运用 meta 分析的方法评价干预措施的疗效和危害，通过汇总的结果，降低因为各种偏倚导致的干预措施疗效的不确定性。但并非每一个 Cochrane 系统评价的结果都来源于 meta 分析。当纳入的研究之间在科研设计、结局测量指标以及研究的质量等方面存在较大的差异时，往往不适合进行 meta 分析汇总从而产生有意义的平均结果。

### 3.2 Cochrane 系统评价的类型

Cochrane 系统评价分为三个类型，一是干预性系统评价，旨在评价干预措施的疗效和危害，目前 Cochrane 系统评价主要为这个类型的系统评价；二是诊断性系统评价，旨在评估诊断性试验在用于诊断和检测一项特殊疾病的准确性；三是方法学系统评价，旨在解决临床试验和系统评价在实施和报告过程中的相关问题。

### 3.3 Cochrane 系统评价的基本方法和步骤<sup>[15,16,17]</sup>

这里主要介绍的是干预性系统评价的基本方法和步骤。

#### 3.3.1 明确研究的问题

循证医学的思想和内涵是以问题为基础，“提出一个好的研究问题，相当于研究完成了一半”<sup>[18]</sup>，因此，明确系统评价所要研究的问题是进行系统评价的第一步也是最重要的一步。系统评价的目的是为临床实践和卫生决策提供科学的依据，其问题来源则主要是医疗实践中重要的、尚无肯定结论的临床问题，针对这样的临床问题开展系统评价，从而帮助临床医生进行医疗决策。在进行系统评价之前，需要对确定的临床问题进行全面、系统地检索，了解同一临床问题当前系统评价和 meta 分析的情况，以避免重复而造成资源的浪费。当研究的问题确定以后，则需要对其进行格式化，具体包括四个要素，即研究对象（patient, P）、干预措施（intervention, I）、对照措施（Comparison, C）和结局指标（Outcome, O）。临床问题的格式化有助于明确研究的问题，并为下一步研究方案的撰写打下基础。

Cochrane 系统评价在确立研究的问题之后先要进行题目的注册。研究者根据具体的临床问题选择相应的 Cochrane 专业组申请题目注册，填写注册表格。Cochrane 专业组编辑人员根据递交的表格对题目的有效性和可行性进行审核，并确保该题目与已注册的题目没有重复。

#### 3.3.2 研究方案的撰写

所有的研究在实施之前都需要预先制定一个计划书，即研究方案。Cochrane 系统评价在题目注册以后需要递交研究方案，研究人员根据研究方案开展系统评价的研究。研究方案须明确系统评价的研究问题，制定详细的纳入标准，描述系统评价的研究步骤。研究方案的内容包括需要解决的临床问题，待评价的干预措施，疗效评价指标以及所要纳入的研究类型。Cochrane 系统评价的研究方案是公开发表的刊物，研究人员通过对上述信息的描述，将研究的过程明朗化，接受编辑人员的审核和读者的监督，如果在进行系统评价的过程中，有任何环节需要改变，必须明确注明改动的原因。

Cochrane 系统评价研究方案要求在题目注册以后的六个月内完成，研究人员可以参考 Cochrane 系统评价研究方案的标准化格式进行撰写，任何疑问可以通过联系所在 Cochrane 专业组的编辑人员获得解决。研究方案必须经过两到三个同行专家评审，并且经过专业组

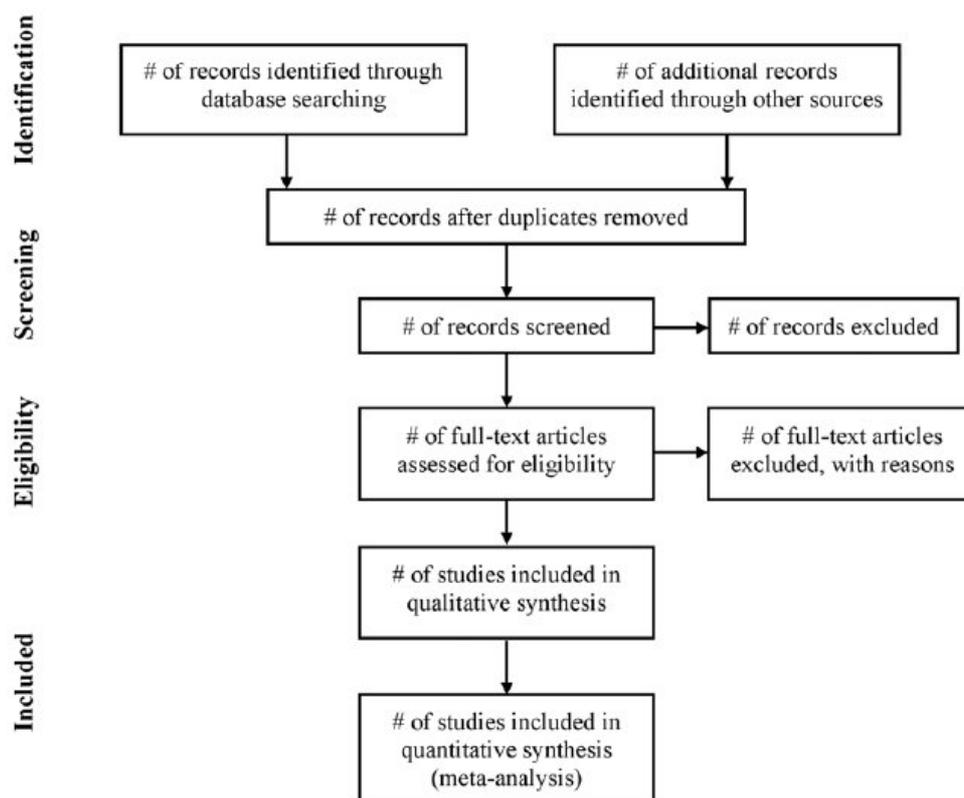
复审合格后才能得以发表。

### 3.3.3 文献检索

全面地、系统地收集全世界所有相关的文献是系统评价与传统文献综述的主要区别之一。Cochrane 系统评价围绕研究的问题，根据研究方案中制定的检索策略，通过电子检索和手工检索相结合的方法，对可能相关的文献进行检索。为避免发表偏倚，研究者应通过其它检索途径和资源，尽量收集未发表的文献。

### 3.3.4 研究的选择

研究者根据研究方案中制定的纳入标准，对检索获得的文献进行核查，筛选合格的研究。研究的选择可以分几个步骤进行，通过阅读题目、摘要和全文来鉴定适合纳入的研究，每个步骤中删除的文献需要进行记录，详细过程参照 PRISMA 制定的流程图<sup>[19]</sup>。研究的选择一般要求至少两名研究人员独立进行，当出现不一致时需通过与第三名研究人员讨论协商解决。



### 3.3.5 质量的评价<sup>[15, 20-24]</sup>

对纳入的研究进行质量的评价包括真实性和可能存在的各种偏倚的评估。真实性包括内部真实性 (internal validity) 和外部真实性 (external validity)。内部真实性指的是研究本身的质量，包括研究的设计、实施等方面。外部真实性指的是研究结果的临床推广应用性。

偏倚的来源则主要是选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚。目前，Cochrane 系统评价通过对纳入研究的风险评估来评价研究的质量，包括随机序列的产生、随机隐藏、盲法、数据的不完整报告、选择性报告结局指标以及其它，例如利益冲突。对各项指标的风险评估分三个等级，分别为低风险、高风险和不确定。对于纳入研究的风险评估须综合各项指标的结果，根据研究人员预先设定的标准来判断，例如，当各项风险评估指标均为低风险时，该研究才可被评价为低风险的研究。

Cochrane 系统评价对纳入研究的质量评价过程须由两名研究人员独立进行，意见分歧可通过与第三名研究人员商讨解决。

### 3.3.6 数据的收集

研究人员根据预先制定的资料提取表对纳入的研究进行数据的收集，Cochrane 系统评价中亦有纳入和排除的研究的描述的项目，要求研究者对纳入的研究的情况进行概括的描述。收集的资料大致包括一般资料（研究的完整引文、研究编号、资料提取者、提取日期等）、研究特征（研究对象的特征、研究地点、研究的设计和 zwar、干预措施的具体内容和实施方法等）和结局测量（退出、脱落和失访的情况、各结局指标等）三个方面。

Cochrane 系统评价对于数据的收集须由两名研究人员独立进行，不一致处通过与第三名研究人员商讨解决。

### 3.3.7 资料的分析和结果的报告

系统评价资料的的分析分为定量和定性分析两种方法。定量分析主要包括 meta 分析、异质性分析（heterogeneity）、亚组分析（subgroup analysis）和敏感性分析（sensitivity analysis）。Meta 分析常用的测量干预措施疗效的指标有比值比（odds ratio, OR）、相对危险度（relative risk, RR）、均差（mean difference, MD）等。进行 meta 分析合成结果时，可选择固定效应模型（fix-effect model）或随机效应模型（random-effect model）。Meta 分析的结果采用森林图（forest plot）表示。异质性分析是对各研究之间变异程度的检验。当检验结果显示有显著性统计学差异时，应解释其异质性可能的来源，并考虑进行合成的恰当性。亚组分析是根据某些研究特征如研究质量的高低、干预措施剂量的大小等进行单独分析或分组分析，以观察研究的结果，探讨这些因素对研究结果的影响。敏感性分析指的是改变某些影响结果的重要因素，以观察 meta 分析合成的结果是否发生变化，从而判断结果的稳定性和强度，例如，去掉研究质量差的研究，观察 meta 分析的结果。Meta-分析采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 软件。

### 3.3.8 结果的解释

系统评价研究结果的解释须基于结果的真实性（内部真实性和外部真实性）和证据的强度，真实客观地对干预措施的利与弊进行权衡。Cochrane 系统评价对结果的解释部分包括系统评价的主要结果、证据的完整性和适用性、证据的质量和强度、系统评价潜在的偏倚以及与以往研究的相同和不同。

### 3.3.9 结果的讨论

研究人员对得到的系统评价研究结果的评价,包括系统评价的研究结果对临床实践的推广应用性的评价以及对未来研究的必要性和研究方向提出建议。

### 3.3.10 系统评价的更新

鉴于新的研究的开展和研究结果的涌现可能会改变当前系统评价的研究结果,因此,Cochrane 系统评价要求作者每两年进行一次更新,从而为医疗卫生决策者和科研人员提供最新的研究证据。

## 3.4 Cochrane 系统评价的影响力

影响因子 (Impact Factor, IF) 是国际通行的用以衡量学术期刊影响力的一个重要指标,一般来说,影响因子越大,其学术影响力也越大。根据 Thomson ISI 公司公布的 2009 年学术期刊的影响因子报告,Cochrane 系统评价的影响因子为 5.653,比 2008 年 (5.182) 增长了 9.1%,在 132 个医药类 ISI 期刊中名列第十一名<sup>[25]</sup>。Cochrane 系统评价为目前公认的医疗干预措施疗效可靠信息的最佳来源,其对临床指南和卫生决策的制定以及临床医学都产生了重大的影响。2011 年 1 月 24 日,世界卫生组织 (WHO) 宣布 Cochrane 协作网获得世界卫生大会席位,允许其为 WHO 健康决议献计献策<sup>[24]</sup>,在未来的临床科研与实践中,Cochrane 系统评价将发挥更重要的作用。

## 参考文献

- [1] Sackett DL, Rosenberg WM. The need for evidence-based medicine. *J R Soc Med* 1995; 88(11): 620-4.
- [2] David L Sackett, William M C Rosenberg, J A Muir Gray, R Brian Haynes, W Scott Richardson. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71.
- [3] Frank J. Papa, Peter H. Harasym. Medical Curriculum Reform in North America, 1975 to the Present: A Cognitive Science Perspective. *Academic Medicine* 2009; 74; (2): 154-64.
- [4] Cochrane AL. Acute myocardial infarction: place of treatment and length of stay. *Herz* 1981; 6(2): 112-5.
- [5] Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *BMJ* 1974; 1(905): 436-40.
- [6] Cochrane A. Chief editor. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.

- [7] Cochrane AL. A critical review, with particular reference to the medical profession. In *Medicines for the year 2000*. London: Office of Health Economics 1979; 1931-71.
- [8] Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews*. Second edition. BMA House: BMJ Publishing Group 2001; 5.
- [9] *Systematics Reviews in heath care:Meta—analysis in context*.2nd edition. BMJ Books; London: 2001: 6-9.
- [10] The Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
- [11] The Evidence-Based Medicine Working Group. *Users' Guides to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: American Medical Association 2002.
- [12] <http://www.cochrane.org/docs/cchronol.htm>
- [13] <http://www.cochrane.org/docs/descrip.htm>
- [14] <http://www.cochrane.org/about-us/history/our-logo>
- [15] Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]*. The Cochrane Collaboration 2009. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- [16] 刘建平主编. 循证中医药临床研究方法学. 人民卫生出版社. 2006 年第一版. 91-9.
- [17] The Cochrane Hepato-Biliary Group. <http://ctu.rh.dk/chbg>
- [18] 张慧敏, 刘建平. 如何提出中医药临床研究的问题. *北京中医药大学学报 (中医临床版)* 2008; 15(4): 38-40.
- [19] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- [20] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273(5): 408-12.
- [21] Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352(9128): 609-13.
- [22] Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2001; 323(7303): 42-6.
- [23] Kjaergaard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomised trials in meta-analyses. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135(11): 982-9.
- [24] Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman GD, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2008; 336: 601-5.
- [25] <http://www.cochrane.org/news/news-events/current-news/cochrane-database-systematic->

reviews-2009-impact-factor-5653

## 第三篇 慢性乙型肝炎 Cochrane 系统评价证据概括

随机对照临床试验的 Cochrane 系统评价被认为是评价干预措施疗效的金标准<sup>[1]</sup>，位于证据等级金字塔的最尖端。Cochrane 系统评价数据库旨在为临床实践提供最有利的临床研究证据<sup>[2]</sup>。因此，本文对 Cochrane 肝胆病组截止到 2010 年底已发表的系统评价全文和研究方案进行了检索，提取其中有关慢性乙型肝炎的干预的系统评价和研究方案，对当前已经获得的证据进行概括并分级，为本研究和临床实践提供一定的参考和借鉴。

### 方法

#### 1 研究对象

Cochrane 肝胆病组所有已发表系统评价全文和研究方案（2010 年第 12 期）。

#### 2 评价指标

本文研究者根据已发表的系统评价结果部分报告的对干预措施的推荐情况对证据进行等级划分，等级标准的制定参考欧洲肝病协会（EASL）慢性乙型肝炎实践指南的证据等级，具体定义如下：

证据等级	描述
A	高质量的证据，进一步的研究对当前疗效的评估不太可能产生影响。
B	中等质量的证据，需要进一步的研究来证实当前疗效的评估。
C	低质量的证据，亟需进一步的研究来证实或拒绝当前疗效的评估。
推荐等级	描述
I	推荐/不推荐临床应用
II	不确定

### 结果

#### 1 纳入研究的特征描述

Cochrane 肝胆病组（Cochrane Hepato-Biliary Group, CHBG）成立于 1996 年<sup>[3]</sup>，目前已发表系统评价全文 178 篇，研究方案 130 篇，注册题目 45 个，其中涉及慢性乙型肝炎干预性系统评价全文 3 篇，研究方案 16 篇。

已发表的系统评价全文中评价的治疗慢性乙型肝炎的药物包括双环醇片、中草药和糖皮质激素联合  $\alpha$  干扰素。其中中草药包括扶正解毒汤、猪苓多糖、叶下珠和苦参素。已发表的研究方案，即目前正在评价的干预药物或干预措施有针刺、阿德福韦酯、草药、恩替卡韦、膦甲酸钠、 $\alpha$  干扰素、 $\beta$  干扰素、 $\gamma$  干扰素、拉米夫定、左旋咪唑、聚乙二醇干扰素、

前列腺素 E1、替比夫定、胸腺肽  $\alpha 1$  和硫普罗宁（如表 1）。

## 2 干预药物/措施的证据等级

已发表的系统评价中干预药物的证据等级划分情况归纳在表 1 中。

研究阶段	研究代码	干预措施/药物	证据等级	参考文献
系统评价	Wu 2006	双环醇片	C-II	7
	Liu 2000	中草药	C-II	8
	Mellerup 2005	糖皮质激素联合 $\alpha$ 干扰素	B-II	9
研究方案	Liu 2005	针刺	/	10
	Njei 2010	阿德福韦酯	/	11
	Fisher 2009	抗病毒药物（针对拉米夫丁耐药的患者）	/	12
	Liu 2001	草药	/	13
	Woo 2001	恩替卡韦	/	14
	Saconato 2007	膦甲酸钠	/	15
	Mumtaz 2010	$\alpha$ 干扰素	/	16
	Ibrahim 2010	$\beta$ 干扰素	/	17
	Ibrahim 2010a	$\gamma$ 干扰素	/	18
	Mumtaz 2007	拉米夫定	/	19
	Whitfield 2010	左旋咪唑	/	20
	Mumtaz 2007	聚乙二醇干扰素	/	21
	Luo 2003	前列腺素 E1	/	22
	Zhao 2010	替比夫定	/	23
	Saconato 2002	胸腺肽 $\alpha 1$	/	24
	He 2006	硫普罗宁	/	25

表 1: 研究特征一览表

Wu 2006 的系统评价仅纳入了 1 篇随机对照试验，研究的结果提示因纳入的研究数量太少，没有证据支持或拒绝双环醇片用于慢性乙型肝炎的治疗。Liu 2000 纳入了 9 个随机对照试验，只有 1 个试验具有恰当的方法学质量，其余 8 个试验方法学质量都较低，研究评价了 10 种不同的中草药，结果提示，扶正解毒汤具有显著的清除血清 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 的作用，猪苓多糖对于血清 HBeAg 和 HBV DNA 的清除具有疗效，叶下珠对

于血清 HBeAg 的清除有效, 苦参素与干扰素相比, 对于血清 HBeAg 和 HBV DNA 的清除没有统计学显著性差异。但以上结果均来源于低质量的随机对照试验, 因此需要进一步的研究来证实。Mellerup 2005 的系统评价纳入了 13 个随机对照试验, 其中 7 个被评估为高质量的临床 试验, 6 个被评估为低质量的临床试验, 研究结果提示, 对于 e 抗原阳性的慢性乙型肝炎患者, 糖皮质激素联合  $\alpha$  干扰素序贯疗法与单用  $\alpha$  干扰素相比, 可有效提高血清 HBeAg 和 HBV DNA 清除率, 但缺乏其对临床相关结局指标的作用的证据。

对于已发表的研究方案, 即目前正在评价的治疗慢性乙型肝炎的药物, 其中干扰素 ( $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ )、聚乙二醇干扰素、拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦为欧洲肝病学会和中国慢性乙型肝炎临床实践指南推荐的药物, 胸腺肽  $\alpha 1$  为亚太肝脏研究学会指南推荐的药物, 但就目前 Cochrane 系统评价进展的情况来看, 这些药物尚没有系统评价的证据。

由以上表格也可以看出, 许多研究方案的发表日期较早, 但至今没有系统评价的全文发表。Cochrane 协作网肝胆病组要求, 原则上在研究方案发表后的 18 个月内需递交系统评价全文, 否则将取消研究方案作者的资格并转由其他作者完成。但 Cochrane 协作网的运作也有其一定的局限性, 就 Cochrane 肝胆病组来说, 其成立至今只有短短十几年的时间, 主要编审负责人只有 3 个, 每年需要负责几百篇的研究方案和系统评价的编审工作。而且, 系统评价的作者来自世界各地, 编审人员还要负责中间的协调和督导等。此外, 一些系统评价没有及时完成也与作者有直接的关系, 可能由于工作调动或资金短缺等原因, 无法按时完成系统评价的全文撰写。但这些情况将会随着 Cochrane 协作网的逐步完善而逐渐改进。

## 参考文献

- [1] Young C, Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet* 2005; 366: 107-8.
- [2] Moja LP, Telaro E, D Amico R. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *BMJ* 2005; 330: 1053.
- [3] <http://ctu.rh.dk/chbg>
- [4] Xia Y, Han M, Liu JP, Gluud C. Glycyrrhizin for chronic hepatitis B virus infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD008956. DOI: 10.1002/14651858.CD008956.
- [5] Xia Y, Luo H, Liu JP, Gluud C. Phyllanthus species for chronic hepatitis B virus infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD008960. DOI: 10.1002/14651858.CD008960.

- [6] Wu YF, Liao X, Liu JP. Sophorus species for chronic hepatitis B virus infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD008957. DOI: 10.1002/14651858.CD008957.
- [7] Wu T, Xie L, Liu GJ, Hao B, Harrison RA. Bicyclol for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004480. DOI: 10.1002/14651858.CD004480.pub2.
- [8] Liu JP, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001940. DOI: 10.1002/14651858.CD001940.
- [9] Mellerup MT, Krogsgaard K, Mathurin P, Gluud C, Poynard T. Sequential combination of glucocorticosteroids and alfa interferon versus alfa interferon alone for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD000345. DOI: 10.1002/14651858.CD000345.pub2.
- [10] Liu JP, Wang J. Acupuncture for chronic hepatitis B virus infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD005163. DOI: 10.1002/14651858.CD005163.
- [11] Njei B, Kongnyuy EJ, Kibot L. Adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD005639. DOI: 10.1002/14651858.CD005639.pub2.
- [12] Fisher A, Musini VM, Bassett K. Antiviral treatments for lamivudine-resistant chronic hepatitis B adult patients (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD008178. DOI: 10.1002/14651858.CD008178.
- [13] Liu JP, Lin H, Gluud C. Comparison of medicinal herbs for chronic hepatitis B virus infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD003182. DOI: 10.1002/14651858.CD003182.
- [14] Woo GW, Krahn M, Prichett S. Entecavir for chronic hepatitis B (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006572. DOI: 10.1002/14651858.CD006572.
- [15] Saconato H, Souza GM, Atallah ÁN, Parise ER. Foscarnet for chronic hepatitis B (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD003616. DOI: 10.1002/14651858.CD003616.
- [16] Mumtaz K, Khan SH, Bhatti OI, Hamid S, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis B (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD008560. DOI: 10.1002/14651858.CD008560.
- [17] Ibrahim N, Yaseen AlSabbagh ME, Qintar M, Samra M, Shahrour Y. Interferon beta for chronic hepatitis B (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD003622. DOI: 10.1002/14651858.CD003622.pub2.
- [18] Ibrahim N, Abo Al Chamat A, Al Moujahed AM, Firwana B, Ibrahim R, Rezk E. Interferon

gamma for chronic hepatitis B (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 5. Art. No.: CD003625. DOI: 10.1002/14651858.CD003625.pub2.

[19] Mumtaz K, Subhan A, Hamid S, Jafri W. Lamivudine for chronic hepatitis B in adults (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD006547. DOI: 10.1002/14651858.CD006547.

[20] Whitfield K, Stoey LS, Skoog M, Lindschou Hansen J, Mumtaz K, Glud C. Levamisole for chronic hepatitis B (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD008845. DOI: 10.1002/14651858.CD008845.

[21] Mumtaz K, Hamid S, Jafri W. Pegylated interferon for chronic hepatitis B (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD006303. DOI: 10.1002/14651858.CD006303.

[22] Luo R, Yao J, Zhao Z. Prostaglandin E1 analogues for chronic hepatitis B (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD004482. DOI: 10.1002/14651858.CD004482.

[23] Zhao S, Tang L, Fan X, Chen L. Telbivudine for chronic hepatitis B (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD008715. DOI: 10.1002/14651858.CD008715.

[24] Saconato H, Atallah ÁN, Souza GM, Parise ER. Thymosin alpha1 for chronic hepatitis B (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD003621. DOI: 10.1002/14651858.CD003621.

[25] He Q, Chen X, He L. Tiopronin for chronic hepatitis B (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006228. DOI: 10.1002/14651858.CD006228.

## 第四篇 国内外慢性乙型肝炎临床实践指南对照

### 背景

慢性乙型肝炎临床实践指南用以协助医疗卫生工作者对慢性乙型肝炎患者进行预防、诊断、治疗和最优化管理。临床实践指南制定的目的并非强制性地固化治疗方案，允许在临床实践中灵活应用。近年来，由于新的治疗药物的推出和新的研究数据地涌现，慢性乙型肝炎临床实践指南也随之不断更新。因此，最新版本的临床实践指南代表了当前对于慢性乙型肝炎治疗和管理的最优化共识。

本文旨在对比国内外权威的慢性乙型肝炎临床实践指南，概括其在临床诊断、治疗推荐和指南制定方面的相似点和不同点，从而为临床实践提供一定的参考。

### 方法

#### 1 研究对象

国内外权威的慢性乙型肝炎临床实践指南，发布日期截止为 2010 年 12 月。

#### 2 评价指标

通过对比以下几个方面的内容，对纳入的临床实践指南进行对照：

2.1 诊断：慢乙肝的临床诊断标准；

2.2 治疗适应证；

2.3 治疗目的；

2.4 治疗终点；

2.5 治疗推荐；

2.6 指南制定依据：临床实践指南制定的参考依据和治疗推荐的证据等级。

### 结果

#### 1 纳入研究的特征描述

本研究纳入了三个具有代表性的国内外权威的慢乙肝临床实践指南，分别为中国慢性乙型肝炎临床实践指南 2010 年更新版<sup>[1]</sup>，亚太地区（APASL）慢性乙型肝炎管理指南 2008 年更新版<sup>[2]</sup>和欧洲肝病学会（EASL）慢性乙型肝炎临床实践指南 2009 年更新版<sup>[3]</sup>。所纳入的三个指南皆为目前可获得的最新版本。

中国慢性乙型肝炎临床实践指南为中华医学会<sup>[4]</sup>肝病学会和感染病学分会组织国内有关专家制定的。中华医学会成立于 1915 年，是国内最大的医学科学技术团体，旨在提高医学科技水平，促进医学科技的发展，普及和推广。

APASL 临床实践指南为亚太肝脏研究学会<sup>[5]</sup>的专家共同制定。亚太肝脏研究学会成立于 1978 年,其成员国覆盖范围广泛,北到中国、蒙古和哈萨克斯坦,东到太平洋各岛,西至土耳其和埃及。学会的主要目的是提高肝脏病学的教育水平,加强信息交流,促进肝病学领域的发展,支持和鼓励肝脏疾病的科研和临床实践。

EASL 慢性乙型肝炎临床实践指南为欧洲肝病学会<sup>[6]</sup>制定。欧洲肝病学会成立于 1966 年,是拥有 70 个成员组织的欧洲最权威的肝病协会。欧洲肝病学会由首席肝脏病学专家组成,旨在促进肝脏疾病的研究,支持广泛的肝病学教育,促进肝脏疾病医疗政策的改进。

## 2 评价指标

### 2.1 诊断

中国慢乙肝临床实践指南和 EASL 慢乙肝指南都对慢乙肝的临床诊断作了详细的描述,APASL 慢乙肝管理指南中并没有特别说明(表 1)。对比中国和 EASL 的指南可以看出在慢乙肝的临床诊断方面,两个指南基本相似。对于比较有争议的肝脏组织学活检,两个指南也都将其列为参考,而并非必要的检查手段。

项目	慢乙肝临床诊断
中国慢乙肝临床实践指南 (2010)	既往有乙型肝炎病史或 HBsAg 阳性超过 6 个月,现 HBsAg 和/或 HBV DNA 仍为阳性者,可诊断为慢性 HBV 感染。 CHB 的诊断还须根据 HBV 感染者的血清学、病毒学、生物化学试验及其他临床和辅助检查结果。 1. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎: 血清 HBsAg、HBeAg 阳性、抗-HBe 阴性,HBV DNA 阳性,ALT 持续或反复升高,或肝组织学检查有肝炎病变; 2. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎: 血清 HBsAg 阳性,HBeAg 持续阴性,抗-HBe 阳性或阴性,HBV DNA 阳性,ALT 持续或反复异常,或肝组织学检查有肝炎病变。
亚太肝脏研究学会指南 APASL (2008)	未特别注明
欧洲肝脏研究学会指南 EASL (2009)	对于 CHB 的临床诊断需要参考以下几个方面: 1.生化指标: 包括 AST 和 ALT,PT,GGT,ALP,等 (A1); 2.HBV DNA 水平定量检测,采用 PCR 法进行随访,应用 WHO 确定的 IU/ml 表示 HBV DNA 的水平,以确保所测数值具有可比性 (A1); 3.全面检查是否存在 HCV、HDV 或 HIV 合并感染,是否合并酒精性、自身免疫性、代谢性、脂肪性肝病 (A1); 4.ALT 升高或 HBV DNA 大于 2000IU/ml 的患者推荐肝脏组织学活检以确定炎症反应和纤维化程度 (A1)。
注	ALT-丙氨酸氨基转移酶、AST-天冬氨酸氨基转移酶、GGT - γ 谷氨酰胺转移酶、ALP-碱性磷酸酶、PT-凝血酶原时间、 PCR-聚合酶链式反应。

表 1: 慢乙肝临床诊断对照表

## 2.2 治疗适应证

三个指南对于治疗的适应证的定义有所不同, 主要区别在于决定接受治疗的患者血清 HBV DNA 和 ALT 水平 (表 2)。中国慢乙肝临床实践指南和 EASL 指南对于患者须接受治疗的 HBV DNA 水平的推荐基本是相同的。APASL 指南对于 HBeAg 阳性的患者须接受抗病毒治疗的 HBV DNA 水平不同于其他两个指南, APASL 指南推荐当 HBV DNA 水平大于 20,000IU/ml 时患者应给予抗病毒治疗。对于须接受抗病毒治疗的患者 ALT 水平, EASL 指南推荐高于 1 倍 ALT 正常值上限, 其他两个指南推荐 ALT 水平高于 2 倍正常值上限, 其中中国慢乙肝临床实践指南推荐, 即使患者 ALT 水平正常或低于 2 倍正常值上限, 但肝组织学检查显示肝纤维化或坏死的患者, 也应接受抗病毒治疗。EASL 指南亦将肝组织学检查作为治疗适应证的判断指标之一。

项目	治疗适应证
中国慢乙肝临床实践指南 (2010)	1. HBeAg(+): HBV DNA $\geq 10^5$ (相当于 2,000 IU/ml); HBeAg(-): HBV DNA $\geq 10^4$ (相当于 2,000 IU/ml); 2. ALT $\geq 2 \times$ ULN; 如果用干扰素治疗, ALT $\leq 10 \times$ ULN, 血清总胆红素 $< 2 \times$ ULN; 3. ALT $< 2 \times$ ULN, 但肝组织学显示 Knodell HAI $\geq 4$ , 或炎症坏死 $\geq$ G2, 或纤维化 $\geq$ S2。对于持续 HBV DNA 阳性、达不到上述标准的特殊人群, 也应考虑给予抗病毒治疗。
亚太肝脏研究学会指南 APASL (2008)	乙型肝炎病毒复制+晚期肝纤维化或肝硬化患者; HBeAg(+): HBV DNA $> 20,000$ IU/ml + ALT $> 2 \times$ ULN; 如果出现肝功能失代偿倾向或明显的肝功能失代偿, 患者则应尽早接受治疗; HBeAg(-): HBV DNA $> 2,000$ IU/ml + ALT $> 2 \times$ ULN; 如果出现肝功能失代偿倾向或明显的肝功能失代偿, 患者则应尽早接受治疗。
欧洲肝脏研究学会指南 EASL (2009)	HBV DNA $> 2000$ IU/ml 和/或 ALT $> 1$ ULN + 肝活检 (或在 HBV 感染患者中经过证实的无创标志物) 显示中度至重度活动性坏死炎症和/或纤维化 (标准评分系统, 例如 METAVIR 评分至少 A2 级或 F2 期)。同时考虑患者年龄、健康状况和各国抗病毒药物的应用情况, 以及特殊患者群。
注	ULN: 1 倍正常值上限 Knodell HAI : Knodell 组织学活动指数 (Histological activity index, HAI) 评分 G2: 肝组织炎症坏死的分级 G1 ~ 4 S2: 肝纤维化程度的分级 S1 ~ 4 <sup>[4]</sup>

表 2: 慢乙肝治疗适应证对照表

### 2.3 治疗目标

三个指南皆对慢乙肝治疗的目标进行了阐述（表 3）。中国慢乙肝临床实践指南和 EASL 指南都将延缓疾病进展和改善预后作为治疗的最终目标，并突出强调患者的生存质量。APASL 指南将治疗目标细分为主要目标、近期目标和最终远期目标，循序渐进地通过抗病毒治疗抑制乙型肝炎病毒复制，恢复正常肝功能，从而改善预后，防止肝病进展和恶化。

项目	治疗目标
中国慢乙肝临床实践指南 (2010)	最大限度地长期抑制或消除 HBV，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、肝癌（HCC）及其并发症的发生，从而改善生活质量和延长生存期。
亚太肝脏研究学会指南 APASL (2008)	主要目标：消除或永久地抑制 HBV，从而降低致病性和传染性，阻止或减少肝脏的炎症坏死； 近期目标：确保 HBV DNA 被持续抑制，ALT 复常，预防发生失代偿（初始应答）；在治疗过程中和治疗后，减少肝脏炎症坏死和肝纤维化（维持和持续应答）； 最终远期目标：预防肝失代偿，减少或预防进展为肝硬化和（或）HCC，延长生存期（持久应答）。
欧洲肝脏研究学会指南 EASL (2009)	预防疾病进展为肝硬化、失代偿性肝硬化、终末期肝病、肝癌和死亡，改善患者生活质量，延长生存期。（如果乙肝病毒持久被抑制，同时伴慢性肝炎组织学活动降低，肝硬化和肝癌危险降低，该目的可以达到。但由于共价闭合环状 DNA (ccc DNA) 存在于受感染的肝细胞核内，HBV 感染不能完全被清除。

表 3: 慢乙肝治疗目标对照表

### 2.4 治疗终点

对于治疗的终点，三个指南中都有详细的描述（表 4）。通过对照可以看出，关于治疗终点三个指南之间大致相似，皆从病毒学、生化学和组织学方面进行了描述。APASL 指南对于 HBeAg 阴性患者的治疗终点并没有给出明确的建议，须根据临床应答和肝病程度作停药决定。EASL 指南推荐，对于 HBeAg 阴性患者的治疗终点，须根据患者应用的抗病毒治疗药物来决定。

项目	治疗终点
中国慢乙肝临床实践指南 (2010)	<p>1.对 HBeAg 阳性患者, 治疗至 HBV DNA 检测不到 (PCR 法) 或低于检测下限, ALT 复常, HBeAg 转阴但未出现抗-HBe 抗体者, 则建议继续用药, 直至 HBeAg 血清学转换, 经监测 2 次 (每次至少间隔 6 个月), 仍保持不变者可以停药, 但停药后需密切监测肝脏生化学和病毒学指标。</p> <p>2.对 HBeAg 阴性患者, 治疗至 HBV DNA 检测不到 (PCR 法) 或低于检测下限, ALT 复常, 经监测 3 次 (每次至少间隔 6 个月) HBV DNA 仍检测不到 (PCR 法) 或低于检测下限和 ALT 正常时可停药。</p>
亚太肝脏研究学会指南 APASL (2008)	<p>HBeAg 阳性患者达到 HBeAg 血清学转换, 且 HBV DNA 用灵敏的定量 PCR 法检测不到, 如检测 2 次, 每次间隔 6 个月, 仍检测不到, 则建议停药。对 HBeAg 阴性患者最佳疗程尚不清楚, 应根据临床应答和现行肝病的严重程度作出停药决定。</p>
欧洲肝脏研究学会指南 EASL (2009)	<p>1. 对于 HBeAg 阳性和阴性患者, 最理想的治疗终点是持续 HBsAg 消失或不伴表面抗体出现。这关系到慢性肝炎活动的完全缓解和长期转归的改善。</p> <p>2. 在 HBeAg 阳性患者中, 持久的 HBeAg 血清转换是满意的终点, 因为已证实其与预后改善相关。</p> <p>3. 未达到 HBeAg 血清转换的 HBeAg 阳性患者以及 HBeAg 阴性患者, 经核苷类药物治疗后, 维持 HBV DNA 在检测不到水平或经干扰素治疗后, HBV DNA 持续检测不到, 是下一个最希望的治疗终点。</p>

表 4: 慢乙肝治疗终点对照表

## 2.5 治疗推荐

对于抗病毒药物的治疗推荐, 在接受治疗的患者和抗病毒药物的选择上, 三个指南之间有比较明显的差别 (表 5)。三个指南之间的差别之一在于肝组织学检查在治疗决策中的重要性。中国慢性乙型肝炎临床实践指南和 EASL 指南皆主张肝组织学检查作为诊断参考和治疗依据之一, 而 APASL 指南推荐肝组织学活检应用于特定的人群。其次是血清 HBV DNA 水平。中国慢性乙型肝炎临床实践指南和 EASL 指南推荐当患者(HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性) HBV DNA 水平大于 2,000 IU/ml 时, 须接受抗病毒治疗, 而 APASL 指南中这个推荐仅针对于 HBeAg 阴性的患者。因此, 三个指南对于抗病毒治疗的一线药物推荐不尽相同。

项目	中国慢乙肝临床实践指南 (2010)	亚太肝脏研究学会指南 APASL (2008)	欧洲肝脏研究学会指南 EASL (2009)
抗病毒治疗阈值 HBV DNA(IU/ml)	- HBeAg(+) 2,000 - HBeAg(-) 2,000	- HBeAg(+) 20,000 - HBeAg(-) 2,000	- HBeAg(+) 2,000 - HBeAg(-) 2,000
治疗决策的主要影响因素	HBV DNA, ALT, 以及肝组织学分级	HBV DNA 和 ALT	HBV DNA, ALT, 以及肝组织学分级
肝组织学检查	诊断参考	应用于特定人群	诊断参考
抗病毒治疗推荐 (一线治疗药物)	HBeAg(+) 1. 普通 IFN- $\alpha$ (I*)。 2. 聚乙二醇 IFN- $\alpha$ 2a (I)。 3. 聚乙二醇 IFN- $\alpha$ 2b (I)。 HBeAg(-) 1. 普通 IFN- $\alpha$ (I)。 2. 聚乙二醇 IFN- $\alpha$ 2a (I)。	1. 普通 IFN (I*); 2. 聚乙二醇 IFN- $\alpha$ (I); 3. 恩替卡韦(I); 4. 阿德福韦 (I); 5. 替比夫定 (I); 6. 拉米夫定(I); 胸腺素 $\alpha$ 为可选择药物, (I)。	1. 聚乙二醇 IFN- $\alpha$ (有限疗程) (A1) 2. 恩替卡韦或替诺福韦 (有限疗程或长期治疗) (A1)
注	* 中国慢性乙型肝炎临床实践指南和 APASL 指南治疗推荐证据等级的表示符号相同, 但是等级定义不同。		

表 5: 慢乙肝治疗药物推荐对照表

## 2.6 指南制定依据

所纳入的三个临床实践指南皆对推荐的抗病毒治疗药物进行了等级划分 (表 6)。中国慢性乙型肝炎临床实践指南和 APASL 指南更详细地描述了各等级证据的来源, 两者证据的来源基本相同, 只是在等级层次的划分上有所不同。中国慢性乙型肝炎临床实践指南的证据分为三级, 其中二级证据分为三层。APASL 指南的证据分为四级。两个指南的最高证据来源于随机对照临床试验, 而最低证据皆来源于专家共识等。EASL 指南的证据分级由证据质量和推荐指数共同组成。EASL 指南没有明确表明证据的来源, 但指南中表示, 所有的证据来源于指南制定之时最大限度地所能获得的研究数据。三个指南皆在每一条治疗推荐的后面标注了证据的等级, 参见表 5。

项目	证据分级
中国慢乙肝临床实践指南 (2010)	I 随机对照临床试验 II-1 有对照但非随机临床试验 II-2 队列研究或病例对照研究 II-3 多时间点病例系列分析, 结果明显的非对照试验 III 受尊重权威的观点及描述性流行病学研究
亚太肝脏研究学会 APASL (2008)	I 至少一项设计良好的随机对照临床试验 II 设计良好的队列研究或病例对照研究 II 病例系列、病例报告或有缺陷的随机对照试验 IV 专家共识、描述性研究或专家委员会报告
欧洲肝脏研究学会 EASL (2009)	<b>证据等级</b> 高质量证据 (A) 进一步的研究对当前的疗效的评估不太可能产生影响。 中等质量证据 (B) 进一步的研究可能会对当前的疗效的评估产生重要的影响, 以至于改变当前的评估结果。 低或极低质量证据 (C) 进一步的研究及有可能对当前的疗效的评估结果产生影响。任何疗效的评估都是不确定的。 <b>推荐等级</b> 强烈推荐 (1) 影响推荐强度的因素包括证据的等级、假定的以病人为本的结局指标, 以及费用。 较弱的推荐 (2) 推荐强度因个人倾向和价值观而有所变化, 或者存在更多的不确定性。在疗效不确定、治疗费用高或资源耗费大的基础上做出的推荐。

表 6: 慢乙肝治疗推荐证据分级对照表

## 讨论

临床实践指南指的是为协助临床医生和患者作出恰当的临床处理所提供的指导意见。临床实践指南的产生是鉴于当前的临床实践存在极大的差异, 有限的医疗卫生资源需要更加合理的使用, 以及广泛存在的不规范和不恰当的医疗措施。因此, 临床实践指南应该具备推广性、针对性、可行性和先进性, 临床实践指南的制定应当以患者为本, 以疗效为先, 以证据为基础。

自 2005 年中国首部慢性乙型肝炎临床实践指南发布以来已经有五年, 其间不断有新的研究数据发表和新的抗病毒药物或批上市, 因此在 2010 年底, 中华医学会肝脏病学分会和传染病学分会对慢性乙型肝炎临床实践指南进行了修订和更新。结合以上与国际两个权威慢性乙型肝炎临床实践指南的对照和临床实践指南的特性, 本文对更新版的中国慢性乙型肝炎临床实践指南进行了概括和评价。首先, 通过对照发现, 中国慢性乙型肝炎临床实践指南与 EASL 指南在很多方面有很大的相似性, 其中尤其重要的是慢性乙型肝炎的临床诊断和治疗依据, 而标准的临床诊断和治疗依据对于临床疗效的评价和治疗药物的选择具有决定性的意义。其次, 中国慢性乙型肝炎仍然坚持最大限度地控制疾病进展和改善生活质量的治疗目标, 体现了国际上倡导的“以病人为中心”的意识。第三, 新的临床实践指南

添加了指南推荐意见依据的证据分级, 摒弃了传统的将临床诊疗决策建立在理论推导和临床经验的基础上, 而是建立在严格检验的临床研究的证据上。虽然目前尚未将设计良好的随机对照试验的系统评价的证据纳入其中, 但已经将循证的理念引入到临床实践指南的制定中。第四, 关注中药和中药制剂的发展。鉴于缺乏疗效的可靠证据, 指南中并未对中药及中药制剂作出推荐。

## 参考文献

- [1] 中华医学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2010; 12.
- [2] Liaw YF. 2008APASL guidelines for HBV management. *Hepatology international* 2008; 2(2): 263.
- [3] EASL Clinical Practice Guidelines Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50(2): 227-42。
- [4] 中华医学会. <http://www.cma.org.cn/>
- [5] Asian Pacific Association for the Study of Liver. <http://www.apasl.info/index.html>
- [6] European Association for the Study of the Liver. <http://www.easl.eu/>
- [7] 病毒性肝炎防治方案. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8(6): 324.
- [8] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2009.
- [9] Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004; 127: 310-30.
- [10] Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 825-41.
- [11] Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Asian-Pacific Consensus Working Parties on Hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 239-45。
- [12] Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-89.

## 二、研究意义和目的

### （一）研究的意义

- 1 通过对 Cochrane 协作网慢性乙型肝炎系统评价证据的概括和总结，以及国内外权威慢性乙型肝炎临床实践指南的对比和归纳，了解当前慢性乙型肝炎国内外临床治疗的情况，为临床实践提供一定的参考。
- 2 通过系统评价的研究，发现当前临床试验存在的方法学问题，为以后的临床研究提供一定的借鉴。

### （二）研究的目的

- 1 概括当前世界范围内慢性乙型肝炎的流行病学情况和治疗现状。
- 2 为甘草类制剂和叶下珠属的临床应用提供循证医学的证据。
- 3 探讨当前慢性乙型肝炎临床试验研究存在的方法学问题。
- 4 总结和归纳肝病领域随机对照临床试验的设计的原则。

## 三、研究内容

### （一）课题来源

- 1 国家重点基础研究发展计划（973 计划项目），循证医学在中医辨证论治疗效评价中的方法学研究，项目编号为 2006CB504602。
- 2 国家科技部国际合作项目，项目编号为 2009DFA31460。
- 3 国家留学基金委公派专项研究生奖学金项目，录取文号为留金发[2010]3006，学号为 2010655001。

### （二）研究内容

- 1 检索截止到目前 Cochrane 协作网已发表和正在进行的慢性乙型肝炎干预措施的系统评价，概括和总结已获得的慢性乙型肝炎临床治疗的证据。检索当前可获得的国内外最新的和最权威的慢性乙型肝炎临床实践指南，从临床诊断到治疗等各方面进行对照和总结。
- 2 系统地检索甘草类制剂和叶下珠属治疗慢性乙型肝炎的随机对照临床试验，运用循证医学系统评价定量 meta 分析和定性描述的方法对提取的数据和资料进行综合。
- 3 通过系统评价的研究，总结和概括当前慢性乙型肝炎中医药干预临床试验中存在的方法学问题，并择其重点加以阐述。

### (三) 研究技术路线

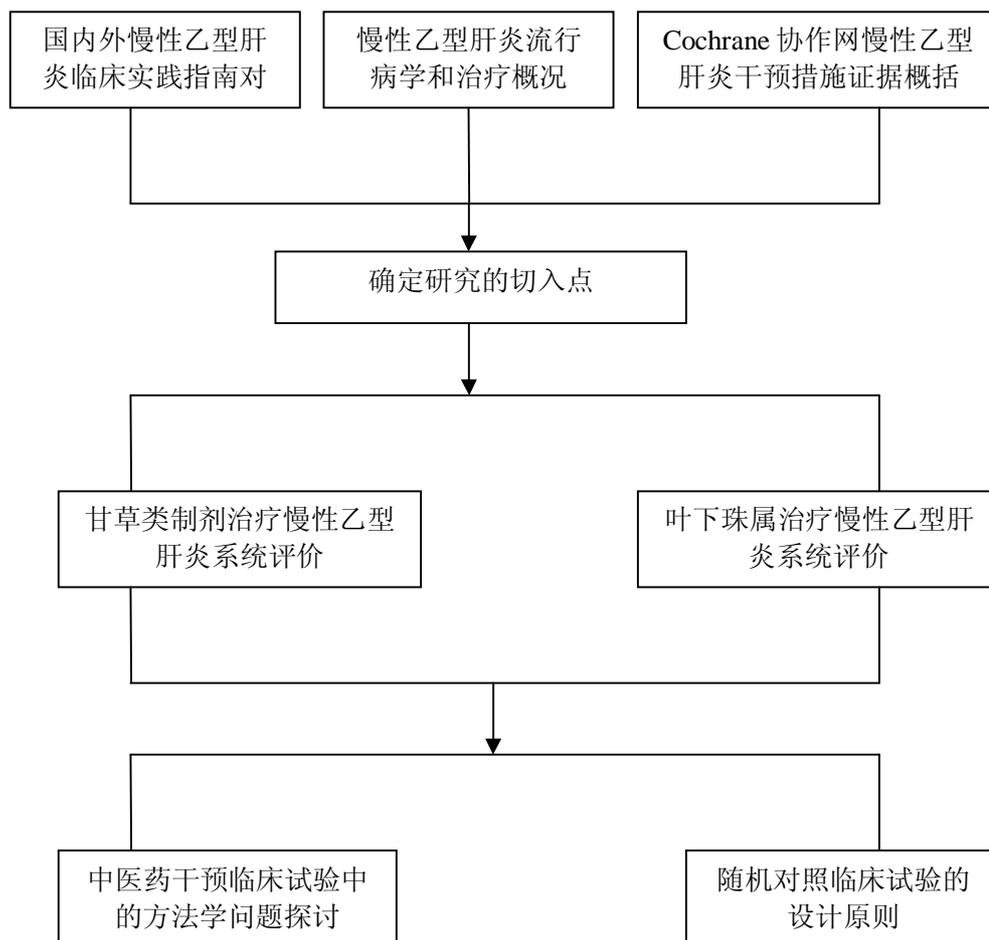


表 1: 研究技术路线图

## 第二部分 甘草类制剂和叶下珠属的循证医学证据

### 第一篇 甘草类制剂治疗慢性乙型肝炎：随机对照试验的系统评价

#### 一 研究背景

慢性乙型肝炎是主要的感染性肝脏疾病。据统计世界上大约有 3.5 亿慢性乙型肝炎 (hepatitis B virus, HBV) 感染者, 中国就有 1.2 亿。慢性乙型肝炎的流行率为 0.1%—1%。累计现行的和以往的, 我国已约有一半以上人口经受 HBV 感染。每年慢性 HBsAg 携带率约 0.24%; 年发病率为 230/10 万, 每年大约有 100 万人死于 HBV 引起的疾病。75%—85% 原发性肝细胞与 HBV 感染有关。

慢性乙型肝炎至今尚无满意的治疗药物。干扰素和拉米夫定治疗是目前国际上推荐治疗慢性乙型肝炎的方法, 约 30%—50% 的病人可获得病毒学、肝功能及肝组织学上的缓解。然而, 用干扰素治疗即使与拉米夫定联合用药, 其复发率仍然很高, 长期服用可导致耐药性、诱发病毒变异, 且存在严重的副作用, 费用亦十分昂贵; 目前在发展中国家尚未普遍应用。

已有系统评价表明, 中草药治疗慢性乙型肝炎有潜在疗效和明显的经济优势。甘草治疗慢性肝病有着悠久的历史。甘草始载于秦汉《神农本草经》, 并被列为上品;“主治五脏六腑寒热邪气, 坚筋骨、长肌肉、倍力气、解毒”。《本草纲目》中记载“诸药中甘草为君……故有国老之号”。清代治疗“肝热目痛”、“清肝导赤汤”、“清肝渗湿汤”的配伍中都加有甘草。汉代《伤寒论》中“小柴胡汤”的配伍中炙甘草与人参为佐, 扶正气以治疗黄疸。8 世纪中期, 甘草从中国传到日本。以后, 小柴胡汤在日本被广泛用于肝病的治疗, 近来又开始应用柴苓汤治疗肝病。

近代研究发现, 从甘草根中提取的甘草酸及衍生物具有保肝、抗病毒、诱生干扰素和调节细胞免疫等多种生物学作用。动物实验表明, 甘草甜素通过抑制补体而防止肝细胞损害起保肝作用。通过改变细胞膜通透性阻止病毒进入肝细胞从而达到抗病毒的作用。对荷兰猪静脉注射甘草甜素, 集中附着在肝细胞内修饰 HBV-相关抗原, 抑制 HBsAg 是治疗慢性肝炎的基础。

治疗慢性乙型肝炎的甘草酸制剂主要包括甘草酸单铵 (商品名强力宁) 和甘草酸二铵 (商品名为甘利欣) 两种。1980 年日本首次报道用甘草酸的单铵盐、甘草甜素与甘氨酸、半胱氨酸的复方制剂 (商品名美能) 在临床上用于治疗慢性肝炎有效。国内 1994 年已将甘草次酸/甘草酸制成甘利欣, 广泛用于治疗肝炎, 临床试验表明其疗效可能优于强力宁。初步的临床研究及随后的临床试验均表明, 甘草酸制剂可能具有降低转氨酶活性、改善肝功

能、清除慢性肝炎病毒标志物和预防肝细胞癌变的作用。本文通过与空白治疗的比较，对甘草类制剂治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性进行系统性综述。

## 二 研究方法

### 1 纳入标准

#### 1.1 研究类型

随机对照临床试验（randomised clinical trial, RCT），不受语言及发表类型的限制。无论是否为单盲、双盲或非盲法的试验均予以纳入。

#### 1.2 研究对象

慢性乙型肝炎患者，不受年龄、性别和种族的限制。

血清HBsAg持续阳性超过半年以上，并且伴有血清谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）和/或谷草转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）升高或反复波动，肝组织活检为慢性炎性改变，诊断为慢性乙型肝炎。

#### 1.3 干预措施

试验干预包括甘草类制剂，不包括以甘草为成分药的中药复方汤剂。对照干预包括安慰剂和不治疗。甘草类制剂和其它药物联合应用与其它药物单独使用比较的试验也予以纳入。

#### 1.4 结局评价指标

治疗结束后及最大限度随访的临床试验报告一下结局指标：

##### 1.4.1 终点结局指标：

- (1) 各种原因的病死率；
- (2) 慢性乙型肝炎相关的病死率；
- (3) 慢性乙型肝炎相关的发病率；
- (4) 不良事件的发生率，包括严重不良事件如死亡、致残或导致延长住院时间，和轻度不良事件；
- (5) 生活质量。

##### 1.4.2 替代结局指标：

- (1) 血清 HBsAg 阳性患者例数；
- (2) 血清 HBV DNA 阳性患者例数；
- (3) 血清 HBeAg 阳性患者例数（仅针对治疗前 HBeAg 阳性的患者）；
- (4) 未发生 HbeAg 血清阴转的患者例数（仅针对治疗前 HBeAg 阳性的患者）；
- (5) 肝脏组织学恶化的患者例数。

## 2 检索策略

## 2.1 电子检索

电子检索资料库包括Cochrane肝胆病组试验注册资料库、Cochrane图书馆对照试验注册资料库（CENTRAL），MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded, 中国生物医学期刊数据库（CBM），中国期刊全文数据库（CNKI），中文科技期刊数据库（VIP），TCM在线数据库和万方数据库。所有以上电子数据库皆从其建库日期开始检索，直到2010年10月。没有语言限制。

## 2.2 手工检索

中文发表或未发表的文章，包括杂志、会议论文集、论文汇编等。包括手工检索论文汇编，以及浏览相关文献的参考文献以获取可能合格的临床试验文章。检索日起截止到2010年10月。

## 2.3 附加检索

查阅文献所附参考文献以获取可能合格的试验。

# 3 评价方法

## 3.1 资料筛选

合格文献的筛选由两名研究员独立完成。按照预先制定的选择标准，通过浏览题目、阅读摘要或通读全文来对检索获取的文献进行鉴定，意见不一致之处通过与第三名作者讨论解决。尽可能的获取全文来对文献的合格性进行鉴定。文献获取过程中，研究员对文献的作者、单位、发表杂志以及研究结果不设盲。

## 3.2 资料提取

资料提取由两名研究员根据预先制定的资料提取表独立完成，并一式两份。不一致之处通过与第三名作者讨论解决。资料提取的项目具体包括：

- (1) 参与者（**Participants**）：年龄、性别、种族、疾病史、入组前治疗药物、诊断标准、随机的病例数、纳入分析的病例数和退出、脱落、失访病例数及原因；
- (2) 干预措施（**Intervention**）：甘草类制剂的制备方法、疗程、剂量、服用方法；
- (3) 对照措施（**Control**）：名称、疗程、剂量、服用方法；
- (4) 结局指标（**Outcome**）：如前所述。

如果在检索过程中鉴定到重复发表的文献，则选择发表年代较近或者试验报告更加明确和详细的文献。

## 3.3 质量评价

纳入文献的质量评估由两名研究员独立完成，不一致之处通过与第三名作者讨论解决。质量评估的条目及判定标准如下：

- (1) 随机序列的产生：
  - L 低风险：应用计算机随机或随机数字表产生随机序列；

- U 不确定：未明确描述随机序列产生的方法；
- H 高风险：随机方法不恰当或假随机或半随机。

(2) 随机序列的隐藏：

-L 低风险：随机分配由中央或独立单位控制，序列号置入密闭的、不透光信封或其它类似容器；

- U 不确定：未明确描述随机序列的隐藏；
- H 高风险：研究者知道随机序列号或半随机临床对照试验。

(3) 盲法：

- L 低风险：试验描述使用盲法，并报告设盲的方法和施盲的对象；
- U 不确定：试验描述使用盲法，但没有报告设盲的方法和施盲的对象；
- H 高风险：未使用盲法。

(4) 不完整结局报告：

-L 低风险：明确报告退出和脱落的病例数及原因，或者明确报告没有病例退出和脱落；

- U 不确定：试验貌似无退出和脱落病例，或未明确报告是否有退出和脱落病例；
- H 高风险：未描述退出和脱落病例数。

(5) 选择性报告结局：

- L 低风险：报告了预定的或临床相关的结局指标；
- U 不确定：未完整报告预定的或临床相关的结局指标；
- H 高风险：一个或更多临床相关结局指标缺失。

### 3.4 资料分析

统计学分析采用 Cochrane 协作网提供的统计软件 RevMan 5.0。采用相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 对等级变量的结局指标数据进行整理。当试验结果出现异质性时，使用随机效应模型 (random-effect model)，反之则使用固定效应模型 (fix-effect model)。对于缺失或不全的资料，我们将通过与试验的主要作者联系获取。如果仍然无法获取，则将其纳入“最佳情况分析 (best-case scenarios)”或“最差情况分析 (worst-case scenarios)”。潜在的发表偏倚用倒漏斗图 (funnel plot) 分析，即以试验的样本对其效应大小作图。

### 3.5 亚组分析

根据不同的甘草类制剂、纳入文献的方法学质量等级、患者不同的合并感染以及联合用药的种类进行分组比较。

## 三 研究结果

### 1 纳入试验的特征描述

通过以上 10 个电子数据库的检索和手工检索, 共得到相关文献 829 篇, 其中绝大多数因库间重复和明显与本研究课题不符而排除, 65 篇文献获取全文作进一步审查, 其中 36 篇因不符合纳入标准而排除。最终, 本系统评价纳入 29 篇随机对照试验, 全部为中文发表。全部患者为中国人。

### 1.1 纳入研究的特征描述

1 篇试验报告纳入住院患者, 4 篇试验报告纳入门诊患者, 5 篇试验报告同时纳入住院和门诊患者, 其余 6 篇试验没有报告患者的来源。纳入的试验的样本量从 40 到 200 不等, 平均样本量为 82。2 篇试验报告同时纳入儿童和成人, 平均年龄为 36.5; 1 篇试验仅纳入了儿童患者, 年龄跨度为 7 到 12 岁; 其余试验全部纳入成人患者, 平均年龄为 35 岁。纳入的 16 篇试验, 只有 2 篇没有报告患者的男女比例, 因此, 其余 14 篇试验共计 1063 名患者中男女比例分别为 72% 和 28%。

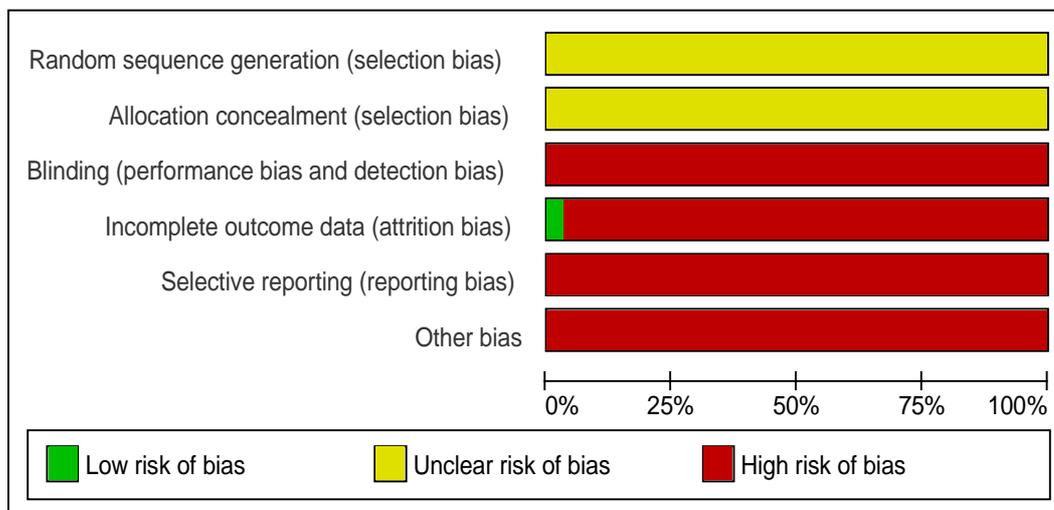
大多数试验根据病毒学指标、临床表现和生化指标作为诊断和纳入标准。29 篇试验纳入的患者均为 HBeAg 阳性患者。20 篇试验报告纳入的患者经乙型肝炎病毒 DNA 阳性测试或 DNA 聚合酶链反应定量检测处于病毒复制活跃期。5 篇试验没有报告排除标准, 6 篇试验报告排除其他病毒新肝炎重叠感染患者; 7 篇试验报告排除入组前半年内使用过抗病毒药物及免疫调节剂的患者; 3 篇试验报告排除失代偿性肝病和肝细胞癌患者; 7 篇试验报告排除合并其它脏器严重疾病的患者。

纳入的 29 篇试验中, 治疗组患者接受甘草类制剂或联合治疗, 联合治疗药物包括  $\alpha$  干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、胸腺肽、阿糖腺苷以及传统治疗。无 1 篇试验比较了甘草类制剂与安慰剂, 所有 29 篇试验比较了甘草类制剂联合抗病毒药物与单独应用抗病毒药物。对照组患者接受抗病毒药物治疗 (如上所述)。纳入的试验中治疗疗程从 3 个月到 12 个月不等, 平均疗程为 6 个月。治疗组与对照组干预药物信息参见表 4。

纳入的 29 篇试验的结局指标报告基本为治疗后病毒学指标和生化指标的改善, 没有试验报告本系统评价方法中描述的主要结局指标, 如病死率、慢乙肝相关的发病率和病死率、生活质量以及肝组织学进展。5 篇试验报告了试验过程中的不良反应情况。

## 2 纳入试验的风险评估

根据方法中所描述的风险评估标准, 纳入的 29 篇随机对照试验, 无 1 篇报告了随机序列产生的方法和随机隐藏, 根据试验干预措施描述, 系统评价研究者判断 29 篇试验均未使用盲法。只有 1 篇试验报告了 3 例患者退出并说明原因。所有纳入的 29 篇试验均未报告临床相关结局, 因此, 所有纳入的试验均被评估为存在高风险的偏倚。具体描述参见风险评估图如下。



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen 2006	?	?	-	+	-	-
Fan 2005	?	?	-	-	-	-
Gong 2007	?	?	-	-	-	-
Gou 2007	?	?	-	-	-	-
Guo 2007	?	?	-	-	-	-
Han 2007	?	?	-	-	-	-
Huang 2009	?	?	-	-	-	-
Ji 2008	?	?	-	-	-	-
Li 2003	?	?	-	-	-	-
Li 2003a	?	?	-	-	-	-
Li 2007	?	?	-	-	-	-
Li 2007a	?	?	-	-	-	-
Liu 2003	?	?	-	-	-	-
Lu 2004	?	?	-	-	-	-
Shen 2005	?	?	-	-	-	-
Tian 2008	?	?	-	-	-	-
Wang 2003	?	?	-	-	-	-
Wang 2007	?	?	-	-	-	-
Weng 2008	?	?	-	-	-	-
Yang 1997	?	?	-	-	-	-
Yang 1998	?	?	-	-	-	-
Yang 1998a	?	?	-	-	-	-
Yin 2006	?	?	-	-	-	-
Zhang 2003	?	?	-	-	-	-
Zhang 2005	?	?	-	-	-	-
Zhang 2007	?	?	-	-	-	-
Zhang 2009	?	?	-	-	-	-
Zhou 2006	?	?	-	-	-	-
Zhou 2006a	?	?	-	-	-	-

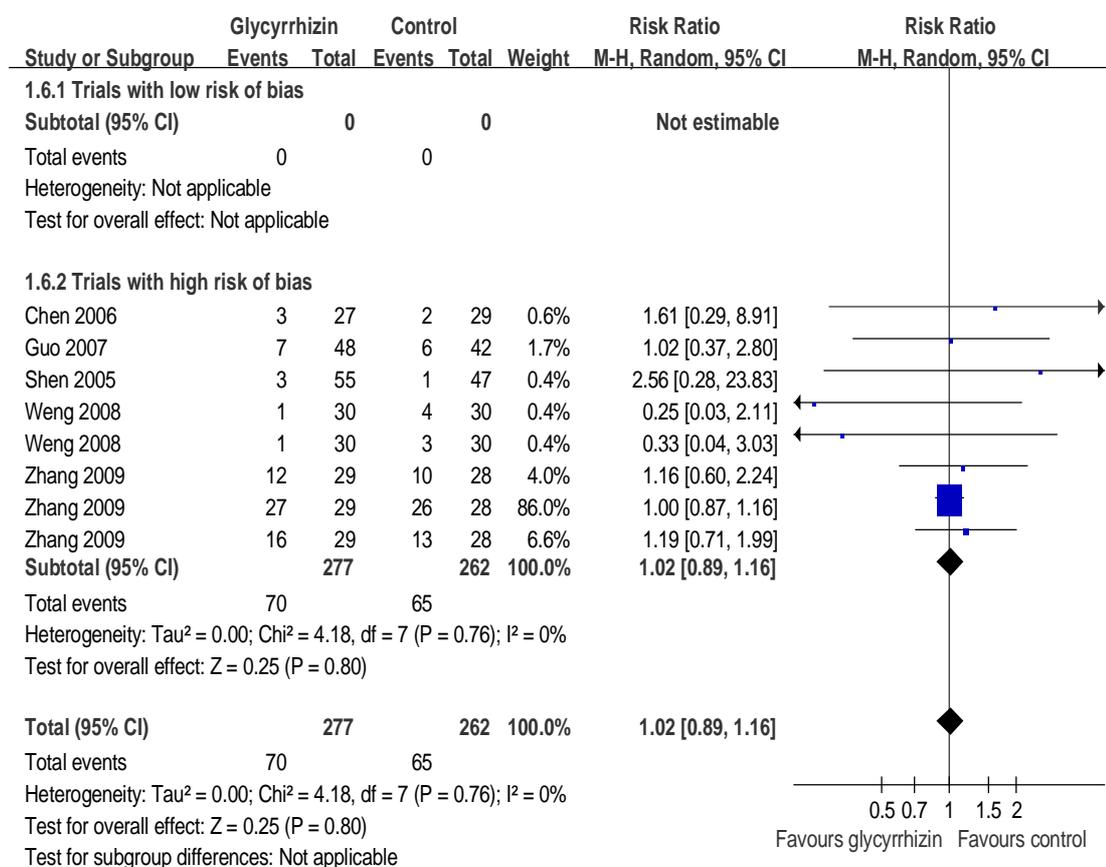
### 3 干预措施疗效分析

#### 3.1 病死率和发病率

纳入的试验中没有 1 篇试验报告病死率或慢性乙型肝炎相关的发病率和病死率。

#### 3.2 不良反应

5 篇试验分别报告了治疗组与对照组发生不良反应的患者例数。所有报告的不良反应均非严重不良反应，因此没有患者因发生不良反应而调整药量或中断治疗。基于上述 5 篇试验报告的一般性不良反应数据，meta 分析的结果显示组间没有统计学差异(RR 1.02; 95% CI 0.89 to 1.16, P = 0.76; I<sup>2</sup> = 0%)。



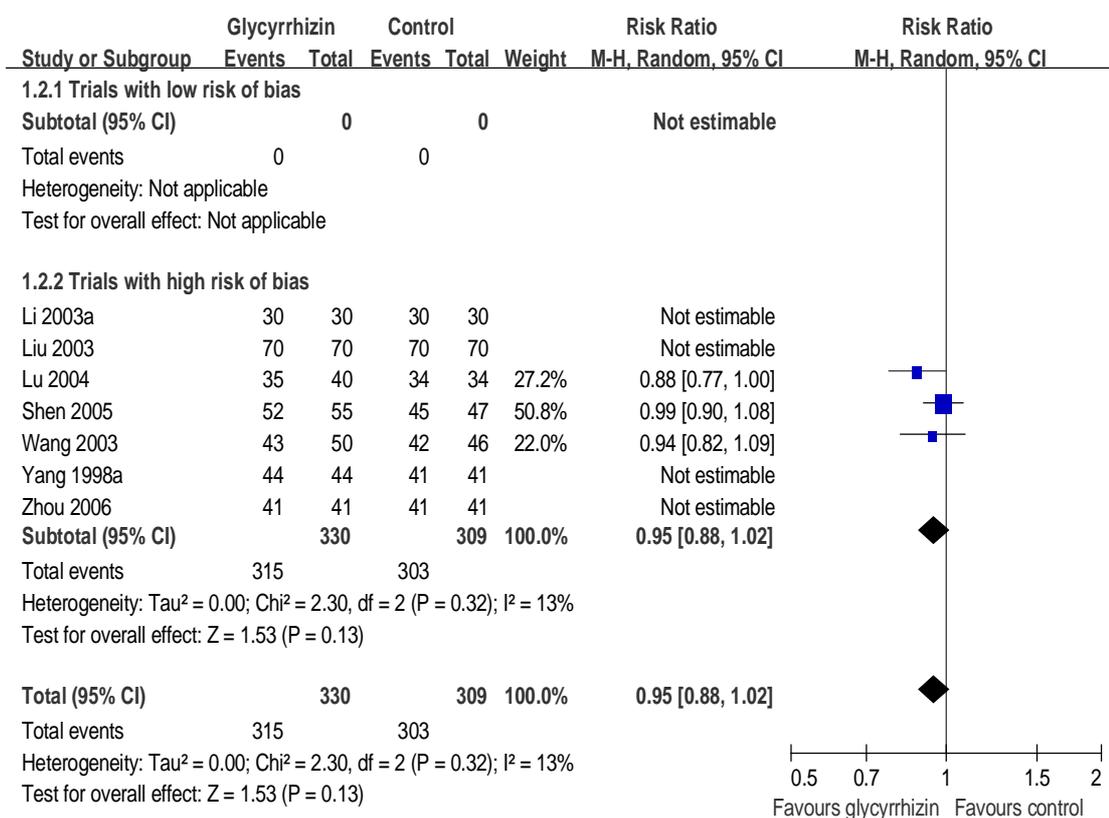
#### 3.3 生活质量

纳入的 29 篇试验中没有 1 篇试验报告生活质量。

#### 3.4 血清 HBsAg 阳性患者数

7 篇试验报告了治疗后血清 HBsAg 呈阳性的患者数。Meta 分析的结果显示，甘草类制剂与抗病毒药物联合与单独应用抗病毒药物比较，对于血清 HBsAg 清除没有显著性疗效(RR 0.95; 95% CI 0.88 to 1.02, P = 0.32; I<sup>2</sup> = 13%)。7 篇试验中应用的抗病毒药物包括  $\alpha$  干扰素、拉米夫定和华蟾素。甘草类制剂包括甘利欣(甘草酸二铵)和美能(甘草酸单铵盐复

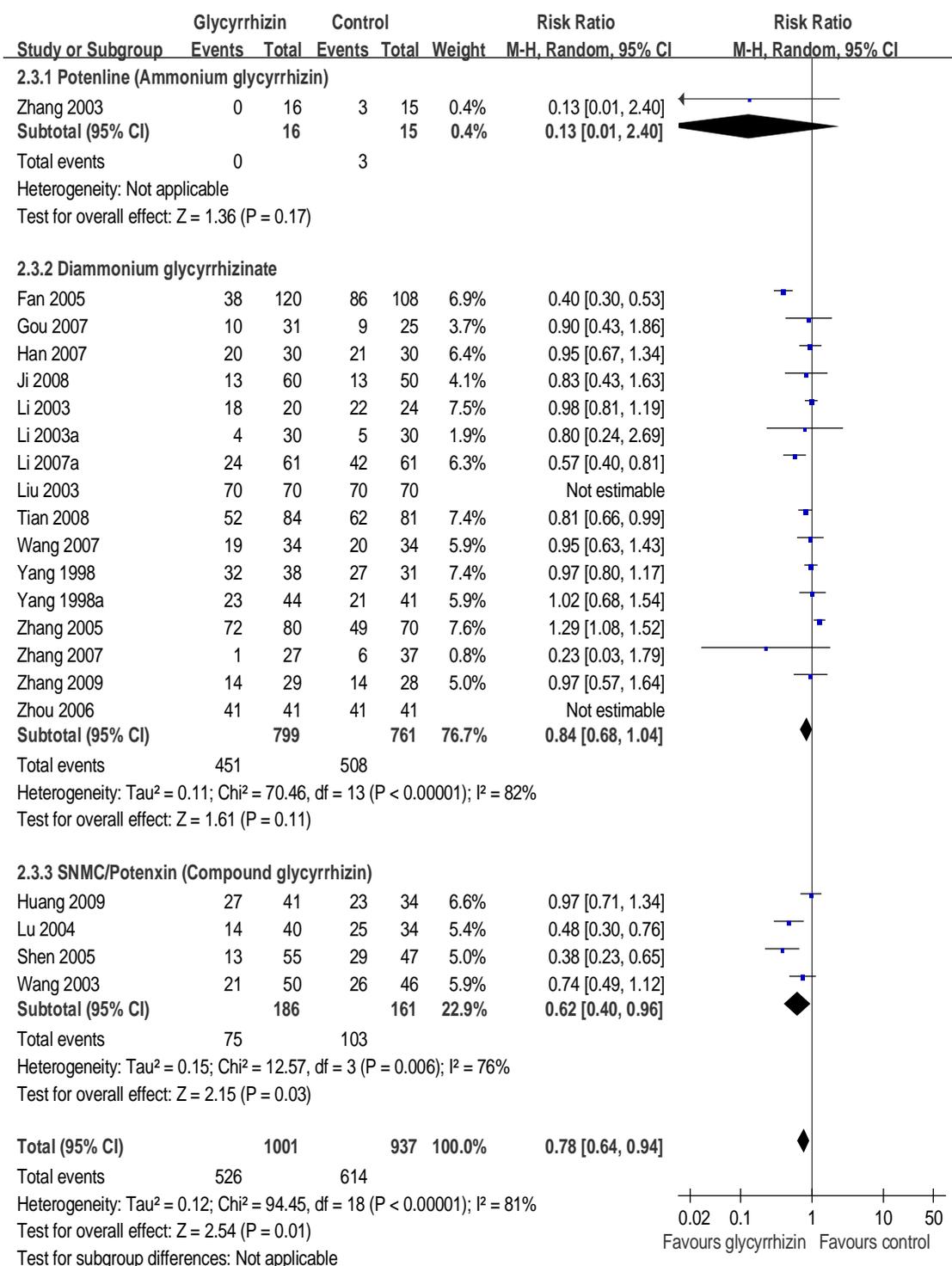
方制剂)。



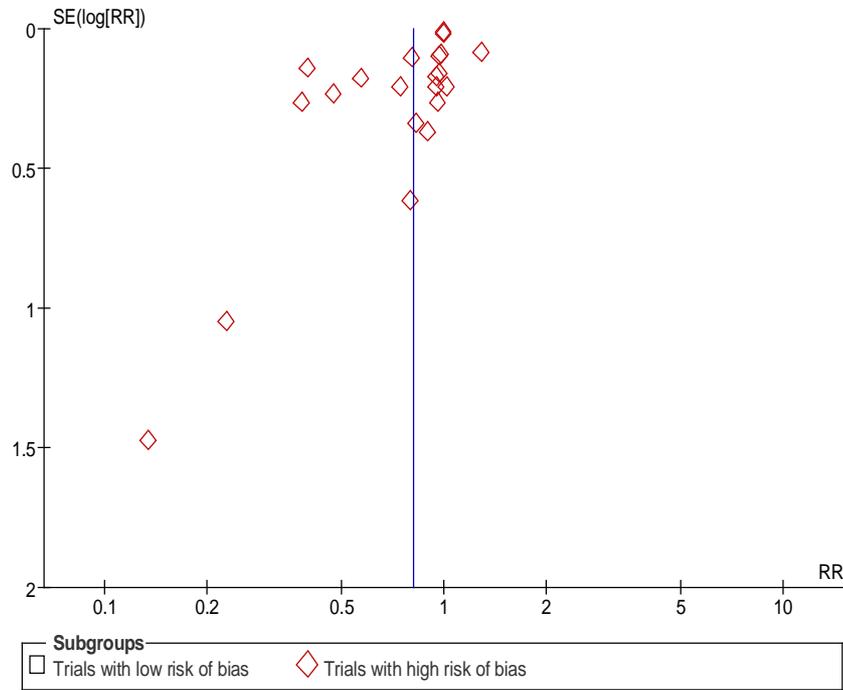
### 3.5 血清 HBV DNA 阳性患者数

21 篇试验报告了治疗后血清 HBV DNA 呈阳性的患者数。Meta 分析的结果显示，甘草类制剂与抗病毒药物联合与单独应用抗病毒药物比较，对于清除血清 HBV DNA 具有显著性疗效(RR 0.78; 95% CI 0.64 to 0.94, P = 0.01; I<sup>2</sup> = 81%)。21 篇试验中应用的抗病毒药物包括 α 干扰素、拉米夫定、胸腺肽 α、阿德福韦酯和硫胺素。甘草类制剂有强力宁(甘草酸单铵)、甘草类制剂包括甘利欣(甘草酸二铵)和美能(甘草酸单铵的复方制剂)。

亚组分析的结果显示，强力宁与拉米夫定联合应用较拉米夫定单独使用对血清 HBV DNA 清除率差异没有统计学意义(RR 0.13; 95% CI 0.01 to 2.40)；甘利欣与抗病毒药物联合应用与抗病毒药物单独使用比较，对于清除血清 HBV DNA 有显著的统计学差异(RR 0.84; 95% CI 0.68 to 1.04, P = 0.10; I<sup>2</sup> = 82%)；美能与抗病毒药物联合应用与抗病毒药物单独使用比较，对于清除血清 HBV DNA 差异具有统计学意义(RR 0.62; 95% CI 0.40 to 0.96, P = 0.03; I<sup>2</sup> = 76%)。



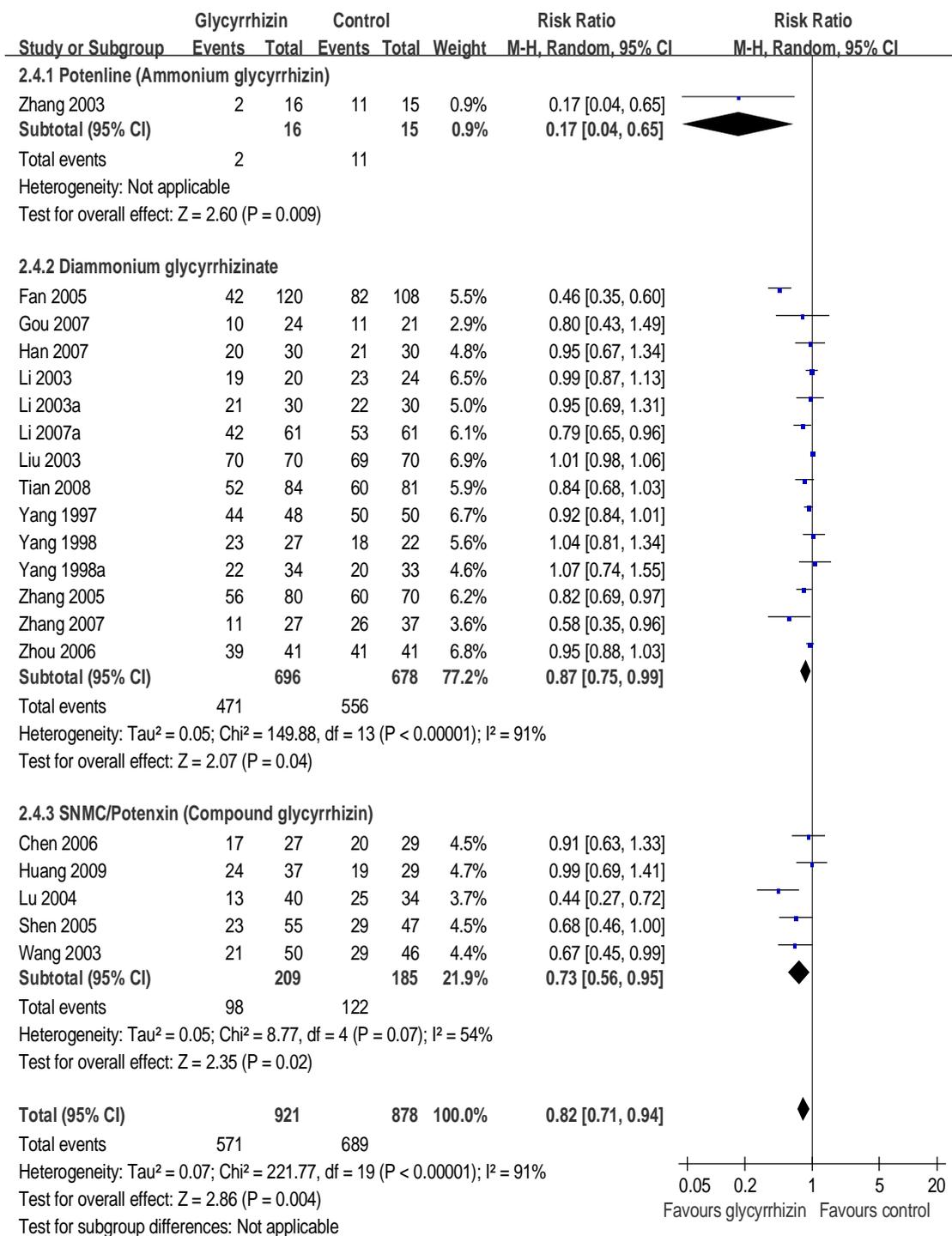
我们对该结果作了倒漏斗图分析（如下图所示），结果提示存在发表性偏倚。



### 3.6 血清 HBeAg 阳性患者数

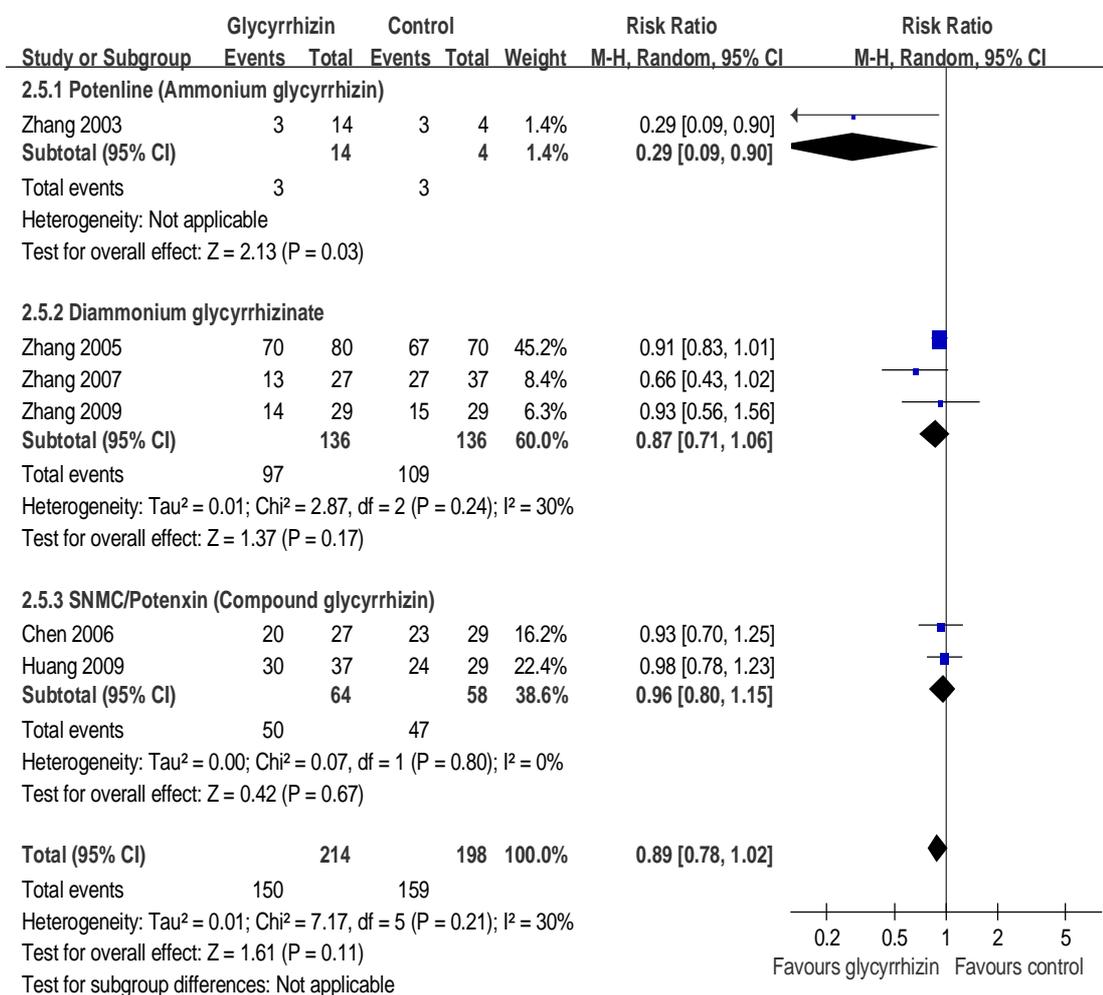
20 篇试验报告了治疗后 HBeAg 呈阳性的患者数。Meta 分析的结果显示，甘草类制剂与抗病毒药物联合应用与单独应用抗病毒药物比较，对于血清 HBeAg 阴转差异具有显著性统计学意义(RR 0.82; 95% CI 0.71 to 0.94,  $P = 0.004$ ;  $I^2 = 91\%$ )。

亚组分析的结果显示，强力宁与抗病毒药物联合与单独使用抗病毒药物比较，对于血清 HBeAg 阴转差异具有统计学意义(RR 0.17; 95% CI 0.04 to 0.65)；甘利欣与抗病毒药物联合应用与单独应用抗病毒药物比较，对于血清 HBeAg 阴转差异具有显著性统计学意义(RR 0.87; 95% CI 0.75 to 0.99,  $P = 0.04$ ;  $I^2 = 91\%$ )；美能强力宁与抗病毒药物联合与单独使用抗病毒药物比较，对于血清 HBeAg 阴转差异具有统计学意义(RR 0.73; 95% CI 0.56 to 0.95,  $P = 0.02$ ;  $I^2 = 54\%$ )。



以下倒漏斗图提示发表偏倚的存在。





### 3.8 发生肝组织学进展的患者数

没有试验报告发生肝组织学进展的患者数。

### 3.9 亚组分析

如研究方案中所述，我们打算根据根据不同的甘草类制剂、纳入文献的方法学质量等级、患者不同的合并感染以及联合用药的种类进行分组比较，但因纳入的试验的限制，我们只能根据不同的甘草类制剂和联合用药的种类进行亚组比较。

## 四 讨论

### 1 研究结果概要

随机对照试验的系统评价提示，我们尚没有数据显示甘草类制剂对于慢性乙型肝炎患者的病死率、发病率或生活质量有效。此外，根据系统评价的结果，我们尚没有高质量的随机对照试验的证据表明，甘草类制剂可以改善慢性乙型肝炎患者的其它结局指标。

Meta 分析的结果显示，甘草类制剂与抗病毒药物联合，对于慢性乙型肝炎患者的血清 HBcAg 阴转和 HBV DNA 清除可能优于单独使用抗病毒药物。但是，我们没有鉴定到甘草

类制剂与安慰剂对照的试验，且所有纳入的 29 篇比较甘草类制剂联合抗病毒药物和单独使用抗病毒药物的试验均为低质量的试验。尽管 meta 分析的结果显示了统计学显著性差异，但纳入文献的方法学质量缺陷，其可靠性受到严重的限制。此外，我们需要甘草类制剂对于临床相关结局的疗效的高质量的证据。没有足够的证据证明甘草类制剂的安全性。

## 2 证据的强度和研究的局限性

根据已发表的研究方案来开展系统评价的研究，并严格按照 Cochrane 系统评价手册来执行。系统全面地检索了国内外电子数据库，并实施手工检索以尽可能地获取相关文献，从而最大限度地降低了选择性偏倚。研究的选择和资料的提取均有两名作者独立进行。根据不同的联合用药进行亚组分析。充分考虑了系统误差、随机误差和设计误差，从而使系统评价的结论更具有可信性。可获得的证据的数量和质量限制了研究的结果以及对结果的解释。本系统评价所有纳入的试验均为低质量的试验。因此，干预组之间的差异很可能与试验的质量有关，此外倒漏斗图的不对称也提示了偏倚的存在。大部分 meta 分析的结果显示显著的异质性。而且，没有试验报告患者相关的临床结局，如病死率、肝组织学进展、生活质量等，取而代之的是假定的替代结局指标，如病毒学指标，而这些未经验证的替代指标并不能反映患者相关的临床结局。

## 3 亚组分析

亚组分析的结果显示，与单独使用抗病毒药物比较，甘草类与抗病毒药物的联合应用对于清除血清 HBV DNA 和血清 HBeAg 阴转具有显著性疗效。我们在不同的甘草类制剂的基础上又根据联合用药的不同进行了亚组分析，但因为每个亚组纳入的试验数目很少，因此无法产生有意义的亚组分析结果，所以在研究的结果部分只报告了根据不同甘草类制剂实施的亚组分析结果。此外在亚组分析中，我们在观察到统计学显著性差异的同时也观察到了显著的一致性，其可能来源于联合应用药物的差异，亦有可能源于试验的方法学质量。众所周知，偏倚的存在往往会高估了干预措施疗效。此外，在尚未得到安慰剂对照的疗效的证据之前，加载的疗效需要谨慎对待。

## 4 病死率、发病率、生活质量和肝组织学进展

纳入的试验没有一篇报告上述结局指标。究其原因，其中之一便是随访的期限。上述结局均为长期的临床结局，而纳入的试验仅有 2 篇报告了治疗后的随访。但小样本的试验并不具有足够的把握度以支持研究结果。所有纳入的试验采用未经验证的替代指标，假定替代指标的改善可以降低肝硬化或干细胞癌的发生率，然而这些替代指标对于慢性乙型肝炎的患者而言并没有即时的效益。因此，需要最少 12 个月的治疗后随访以评价与患者相关的临床结局。

## 5 不良反应

通常情况下,任何一种治疗药物或干预措施,都会引起程度不等的不良反应。评价一种药物或干预措施是否具有推广应用的价值,很大程度上取决于该药物或治疗措施可能引起的不良反应对患者所造成的伤害是否小于药物对疾病的治疗作用。因此,对干预药物不良反应的监测对于评价药物的疗效和指导临床用药具有重要的意义。纳入的试验没有报告严重的不良反应,Meta分析的结果显示,对于不良反应组间差异没有统计学意义,但是我们纳入的试验均为小样本的试验,其结果可能是真实的疗效,也可能是误差导致的结果,因此我们无法得出任何有关甘草类制剂安全性的结论。

## 6 对临床实践的建议

虽然系统评价的结果提示甘草类制剂可能有效地改善某些病毒学指标,但鉴于系统误差、随机误差、异质性的存在以及临床试验设计上的缺陷,我们没有足够的证据推荐甘草类制剂应用于临床实践。我们没有足够的证据说明甘草类制剂对于慢性乙型肝炎患者时候具有有害性。

## 7 对未来研究的建议

亟需高质量和大样本的随机对照临床试验来证明或拒绝本系统评价的研究结果。关注临床相关的结局指标。开展长期随访的临床试验以评价甘草类制剂的远期疗效。严格按照CONSORT声明的报告标准进行报告,并参考CONSORT声明扩展版,标准、有效的对不良反应进行监测和报告。此外,提倡未来的随机对照临床试验在对第一个患者进行随机之前,先要对临床试验进行注册。

## 参考文献

- [1] Abe M, Akbar F, Hasebe A, Horiike N, Onji M. Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 38(10): 962-7.
- [2] Aggarwal R, Ghoshal UC, Naik SR. Assessment of cost-effectiveness of universal hepatitis B immunization in a low-income country with intermediate endemicity using a Markov model. *Journal of Hepatology* 2003; 38(2): 215-22.
- [3] Cao ZX, Zhao ZF, Zhao XF. Effect of compound glycyrrhizin injection on liver function and cellular immunity of children with infectious mononucleosis complicated liver impairment.

- Chinese Journal of Integrative Medicine 2006; 12(4): 268-72.
- [4] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine* 1997; 336(26): 1855-9.
- [5] Chen W, Gluud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD000100. DOI: 02/14651858.CD000100.pub3.
- [6] Demets DL. Practical aspects in data monitoring: a brief review. *Statistics in Medicine* 1987; 6(7): 753-60.
- [7] DerSimonian R, Lair N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7(3): 177-88. [MEDLINE: 3802833]
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50(2): 227-42.
- [9] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 1997; 315(7109): 629-34.
- [10] Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, et al. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytotherapy Research* 2008; 22(2): 141-8.
- [11] Fujisawa Y, Sakamoto M, Matsushita M, Fujita T, Nishioka K. Glycyrrhizin inhibits the lytic pathway of complement. Possible mechanism of its anti-inflammatory effect on liver cells in viral hepatitis. *Microbiology and Immunology* 2000; 44(9): 799-804.
- [12] Gamble C, Hollis S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in binary meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; 58(6): 579-88.
- [13] Gluud C, Nikolova D, Klingenberg SL, Alexakis N, Als-Nielsen B, Colli A, et al. Cochrane Hepato-Biliary Group. About The Cochrane Collaboration (Cochrane Review Groups (CRGs)). 2010, Issue 10. Art. No.: LIVER.
- [14] Guo JC, Gao M, Ding HC, Tu SH. Glycyrrhizin for treatment of 60 cases of viral hepatitis with hyperbilirubinaemia. *Chinese Journal of Integrated Traditional & Western Medicine on Liver Diseases* 1994; 4(2): 32-3.
- [15] Hao F. Foreign research progress of glycyrrhizin. *China Pharmacy* 2001; 12(8): 500-1.
- [16] Hayashi J, Kashiwagi S, Noguchi A, Ikematsu H, Tsuda H, Tsuji Y, et al. Combination therapy of glycyrrhizin withdrawal and human fibroblast interferon for chronic hepatitis B. *Clinical Therapy* 1989; 11(1): 161-9.
- [17] Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- [18] Hu M, Chen W. Assessment of total economic burden of chronic hepatitis B-related diseases in Beijing and Guangzhou, China. *Value in Health* 2009; 12(3): 89-92.
- [19] International Conference on Harmonisation Expert Working Group. International conference

- on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice 1997 CFR & ICH Guidelines. Vol. 1. PA 19063-2043, USA: Barnett International/PAREXEL, 1997.
- [20] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2001; 323(7303): 42-6.
- [21] Kimura M, Moro T, Moteqi H, Maruyama H, Sekine M, Okamoto H, et al. In vivo glycyrrhizin accelerates liver regeneration and rapidly lowers serum transaminase activities in 70% partially hepatectomised rats. *European Journal of Pharmacology* 2008; 28(1-3): 357-64.
- [22] Kjaerdaard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomised trials in meta-analyses. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135(11): 982-9.
- [23] Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004790. DOI: 02/14651858.CD004790.pub2.
- [24] Lee CH, Park SW, Kim YS, Kang SS, Kim JA, Lee SH, et al. Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2007; 30(10): 1898-904.
- [25] Li X, Jiang SL. Clinical evaluation of diammonium glycyrrhizinate for chronic hepatitis B. *Chinese Journal of Disease Control & Prevention* 1999; 3(3): 172-5.
- [26] Li XO, Guo JC, Li T. Effect of ammonium glycyrrhizinate on extracellular matrix of chronic viral hepatitis. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2001; 20(3): 192-4.
- [27] Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 507-39.
- [28] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 808-16.
- [29] Mathew JL, El Dib R, Mathew PJ, Boxall EH, Brok J. Hepatitis B immunisation in persons not previously exposed to hepatitis B or with unknown exposure status. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006481. DOI: 02/14651858.CD006481.pub2.
- [30] Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352(9128): 609-13.
- [31] Muriel P, Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases. *Journal of Applied Toxicology* 2008; 28(2): 93-103.
- [32] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- [33] Royle P, Milne R. Literature searching for randomised controlled trials used in Cochrane reviews: rapid versus exhaustive searches. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2003; 19(4): 591-603.

- [34] Sato H, Goto W, Yamamura J, Kurokawa M, Kageyama S, Takahara T, et al. Therapeutic basis of glycyrrhizin on chronic hepatitis B. *Antiviral Research* 1996; 30(2-3): 171-7.
- [35] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273(5): 408-12.
- [36] Shi G, Xie YF, Liu XY. Estimation of economic burden of hepatitis B. *Chinese Primary Health Care* 2004; 8: 18-9.
- [37] Sun J, Hou JL. Management of chronic hepatitis B: experience from China. *Journal of Viral Hepatitis* 2010; 17(1): 10-7.
- [38] Suzuki H, Ohta Y, Takino T, Fujisawa K, Hirayama C, Shimizu N, et al. The therapeutic effects of Stronger Neo-Minophagen C for chronic hepatitis. *Igaku no Ayumi* 1977;102:562-8.
- [39] Suzuki H, Ohta Y, Takino T, Fujisawa K, Hirayama C. Effects of glycyrrhizin on biochemical tests in patients with chronic hepatitis. *Asian Medical Journal* 1983; 26: 423-38.
- [40] WHO 2001. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Management guidelines, including information for health workers and parents. [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www613.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www613.pdf) 2001 (accessed 26 October 2010).
- [41] WHO 2008. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised August 2008). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html> 2008 (accessed 26 October 2010).
- [42] World Health Organization. Viral hepatitis. Report by the secretariat. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_15-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-en.pdf) accessed January 2010.
- [43] Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman GD, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2008; 336: 601-5.
- [44] Yano M, Suzuki H, Kumada H, Shimizu M, Hayashi N, Tango T. Efficacy of oral glycyrrhizin treatment in patients with chronic hepatitis: double-blind treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1991; 6(2): 203.
- [45] Ye AJ. Progress in clinical application of ammonium glycyrrhizinate. *Chinese Traditional and Herbal Drugs* 1999; 13(4): 275-6.
- [46] Zhang QB. Pharmacological and clinical application of glycyrrhizin. *Shanghai Medical Journal* 1989; 12(10): 613-5.
- [47] Zhang LC, Wang WL, Xie XY. Effect of glycyrrhizin on hepato-pathology in chronic hepatitis B. *Chinese Journal of Integrated Traditional & Western Medicine on Liver Diseases* 1998; 8(1): 54.
- [48] Zhou YS, Zhang DF, Zhang BG, Chen YG, Cao T, Zhou HX. Observation on therapeutic effect of diammonium glycyrrhizinate capsule for chronic viral hepatitis. *Chinese Journal of Hepatology* 1993; 1(3): 173-5.
- [49] Zhu YJ, Cheng J, Wang JD, Wang JH. Diammonium glycyrrhizinate combined with low-dose heparin for chronic liver disease in 48 cases. *Journal of Chinese Physician* 1998; 3(3): 49-50.

- [50] Chen YK, Wang YM, Fang R. Observation on Curative Effects of Compound Glycyrrhizin and Lamivudine Used Concomitantly in the Treatment of Chronic Type B Hepatitis. *China Pharmacy* 2006; 17(7): 522-4.
- [51] Fan TL, Cui AL, Wang DX, Hou QS. A clinical study of treatment of chronic hepatitis B with acute exacerbation by Diammonium Glycyrrhizinate. *Chinese Journal of the Practical Chinese with Modern Medicine* 2005; 18(14): 366-7.
- [52] Gong YQ, Chen Y, Ke CZ, Li D, Liu L. Clinical study of using a large dose of SNMC and lamivudine for the treatment of chronic severe hepatitis in the early stage of therapy. *Chinese Journal of New Drugs* 2007; 16(13): 1043-6.
- [53] Gou W, Wang YL, Zhao WG, Liu XM. Clinical observation of IFN  $\alpha$ -2b combined with Diammonium glycyrrhizinate for patients with chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Hepatology* 2007; 10(1): 50-1.
- [54] Guo CH. Therapeutic effect observation of compound glycyrrhizin tablets for patients with chronic hepatitis B. *China Pharmacy* 2007; 18(17): 1332-3.
- [55] Han YH, Yan KH, Cao XM. Therapeutic effect observation of Diammonium glycyrrhizinate combined with lamivudine for patients with chronic hepatitis B [q]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Disease (Electronic Version)* 2007; 1(3): 174-5.
- [56] Huang HQ, Yang YD. Influence of compound glycyrrhizin combined with adefovir dipivoxil on serum fibrosis markers in patients with chronic hepatitis B. In: *Papers Series of Eighteenth National Conference on Traditional Chinese and Western Medicine on Liver Disease*. 2009:638-40.
- [57] Ji XL. Clinical observation of Diammonium glycyrrhizinate for patients with chronic hepatitis B. *China Practical Medicine* 2008; 3(28): 123-4.
- [58] Li YX, Gao QW, Diana M Luan, Amy E. Wallace, Wang LY. analysis on clinical efficacy of Thiamine and Drammonium glycyrrhizinate concerning the treatment of chronic hepatitis B. *Chinese Journal of Clinical Hepatology* 2003; 19(4): 226-7.
- [59] Li F, Cui ZY. Research on the clinical medication of chronic hepatitis B with lamivudine tablets and Diammonium glycyrrhizinate injection. *China Journal of Modern Medicine* 2003; 13(14): 62-4.
- [60] Li J, Zhao H, Si CW, Zhang YX, Chen XY, Wang L, Tang XP, Lei CL. Diammonium glycyrrhizinate does not affect efficacy of adefovir dipivoxil therapy in patients with HBsAg-positive chronic hepatitis B. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology* 2007; 21(3): 270-2.
- [61] Li RC, Pang L, Lu XH. Therapeutic effect observation of  $\alpha$ -IFN combined with Diammonium glycyrrhizin for patients with chronic hepatitis B. *Hebei Medicine* 2007; 13(2): 184-7.
- [62] Liu XB, Tan HZ, Wu Q. Observation on the curative effectiveness of Glycyrrhizinate Diammonium to chronic hepatitis B. *Tibetan Medical Journal* 2003; 24(3): 22-4.
- [63] Lu CJ, Qin YM. Clinical Observation on Compound Glycyrrhizin Combined with Interferon  $\alpha$ -2b in the Treatment of Chronic Hepatitis B. *China Pharmacy* 2004; 15(7): 426-7.

- [64] Shen XJ. Therapeutic effect observation of IFN combined with Compound Glycyrrhizin tablets for patients with chronic hepatitis B. *Infectious Disease Information* 2005; 18(3): 104.
- [65] Tian JB. analysis of Combined Therapy of Lamivudine Thymus Peptide and Diammonium Glycyrrhizinate for the Treatment of Chronic Hepatitis B. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease* 2008; 16(9): 12-3.
- [66] Wang KJ, Zhou F, Zhu JX. Clinical observation of Strong Neo-Minophagen C (SNMC) for patients with chronic hepatitis B in 50 cases. *Public Medical Forum Magazine* 2003; 7(10): 891-2.
- [67] Wang SP, Sun XL, Wang MC, Geng JZ. Clinical analysis of lamivudine combined with Diammonium glycyrrhizinate for patients with chronic hepatitis B. *Hebei Medical Journal* 2007; 29(7): 692-3.
- [68] Weng LZ, Li XL, Fang SF, Liu TY. Clinical Observation on the Clinical Efficacy of Compound Glycyrrhizin (Ammonium compound glycyrrhizin) in the Antituberculosis Treatment of Chronic Hepatitis B. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine* 2008; 13(12): 1602-4.
- [69] Yang AQ. Therapeutic effect observation of Diammonium glycyrrhizinate for patients with chronic hepatitis B. *The Journal of Practical Medicine* 1997; 13(7): 464.
- [70] Yang XY, Li SG, Wen FY. Clinical observation of Diammonium glycyrrhizinate for patients with chronic hepatitis B on the changes of serum cortisol level. *The Journal of Practical Medicine* 1998; 14(3): 184.
- [71] Yang XY. Therapeutic effect observation of Cinobufotalin combined with Diammonium glycyrrhizin for patients with chronic hepatitis B in 44 cases. *Guangdong Medical Journal* 1998; 19(5): 391-2.
- [72] Yin WW. Compound Glycyrrhizin for Chronic Hepatitis B Complicating Severe Jaundice and Hepatic Fibrosis: Observation of Clinical Efficacy. *China Pharmacy* 2006; 17(14): 1096-7.
- [73] Zhang RL. Short term effect of lamivudine combined with glycyrrhizin for patients with chronic hepatitis B. *Central Plains Medical Journal* 2003; 30(6): 38-9.
- [74] Zhang H, Xu Y. Therapeutic effect observation of lamivudine combined with Diammonium glycyrrhizinate for patients with chronic hepatitis B in 80 cases. *ACTA Academiae Medicinae Zunyi* 2005; 28(4): 370-1.
- [75] Zhang XM. Clinical observation on the effect of lamivudine combined with Ganlixin on Chronic Hepatitis B. *China Tropical Medicine* 2007; 7(9): 1559-60.
- [76] Zhang QL, Liu S. Interferon  $\alpha$ -2b and thymosin combined with Diammonium glycyrrhizinate for chronic hepatitis B. *Medical Journal of Qilu* 2009; 24(1): 23-5.
- [77] Zhou YH. Therapeutic effect observation of Diammonium glycyrrhizin in patients with chronic hepatitis B in plateau area. *Chinese Journal of Misdiagnosis* 2006; 6(14): 2687-8.
- [78] Zhou XL, Chen YD. Observation of Therapeutic Effect of Compound Glycyrrhizin on Chronic Type B Hepatitis. *China Pharmacy* 2006; 17(4): 285-6.

## 第二篇 叶下珠属治疗慢性乙型肝炎：随机对照试验的系统评价

### 一 研究背景

慢性病毒性肝炎是主要的感染性肝脏疾病。据统计，世界上大约有 3.5 亿慢性乙型肝炎（Hepatitis B virus, HBV）感染者，其中中国就有 1.2 亿。慢性乙型肝炎的流行率为 0.1% - 1%。累计现行和以往的，我国已经约有一半以上的人口经受 HBV 感染。每年慢性 HBsAg 携带率约为 0.24%；年发病率为 230/10 万，每年大约有 100 万人死于 HBV 引起的疾病。75% - 85% 原发性肝细胞癌与 HBV 感染有关。

慢性乙型肝炎至今尚无满意的治疗药物。干扰素和拉米夫定治疗，是目前国际上推荐的治疗慢性乙型肝炎的方法，约有 30% - 50% 的病人可获得病毒学、肝功能及干组织学上的缓解。然而用干扰素治疗即使与拉米夫定联合用药，其复发率仍然较高，长期服用可导致耐药性、诱发病毒变异，且存在严重的副作用，费用十分昂贵；目前在发展中国家尚未普遍应用。

已经有系统评价的表明，中草药治疗慢性乙型肝炎有潜在的疗效和明显的经济优势。叶下珠属植物广泛分布于大多数热带和亚热带国家，在传统医学中用于治疗慢性肝病有悠久的历史。有关其化学和药理学特性的研究已经取得很大进展。对于叶下珠属植物进行的植物化学研究分离、鉴定了大量化合物，包括生物碱、黄酮甙、木脂体、苯酚类和萜类。这类化合物似乎在这类植物报告的效果中起主要的药理作用。大多数这类化合物被发现与体内重要的关键性酶、线粒体三磷酸腺苷酶、环氧化合酶、脂质氧合酶、磷脂酶 A2、络氨酸激酶、逆转录酶和磷酸二酯酶。很多研究提示，该效果可能是通过对聚合酶活性、mRNA 转录与复制的抑制而获得。对不同种类叶下珠属植物的提取物和分离的主要有效成分所作的临床研究支持有关叶下珠广泛用于民间医药各种不同疾病的治疗包括其作为抗病毒制剂使用的大部分报道。用叶下珠治疗乙型肝炎已经完成了一些对照临床试验，但结果并不一致。而且慢性乙型肝炎的自然进程复杂多变、难于预测，治疗的确切效果尚需要进行长期的随访观察。本系统评价将评估草药叶下珠属治疗慢性乙型肝炎的效果和可能存在的副作用。

### 二 研究方法

#### 1 纳入标准

##### 1.1 研究类型

随机对照临床试验（randomised clinical trial, RCT），不受语言及发表类型的限制。无论是否为单盲、双盲或非盲法的试验均予以纳入。

##### 1.2 研究对象

慢性乙型肝炎患者，不受年龄、性别和种族的限制。

血清HBsAg持续阳性超过半年以上，并且伴有血清谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）和/或谷草转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）升高或反复波动，肝组织活检为慢性炎性改变，诊断为慢性乙型肝炎。

### 1.3 干预措施

试验干预包括叶下珠属草药及制剂，不包括以叶下珠为成分药的中药复方汤剂。对照干预包括安慰剂和不治疗。叶下珠属和其它药物联合应用与其它药物单独使用比较的试验也予以纳入。

### 1.4 结局评价指标

治疗结束后及最大限度随访的临床试验报告一下结局指标：

#### 1.4.1 终点结局指标：

- (1) 各种原因的病死率；
- (2) 慢性乙型肝炎相关的病死率；
- (3) 慢性乙型肝炎相关的发病率；
- (4) 不良事件的发生率，包括严重不良事件如死亡、致残或导致延长住院时间，和轻度不良事件；
- (5) 生活质量。

#### 1.4.2 替代结局指标：

- (1) 血清 HBsAg 阳性患者例数；
- (2) 血清 HBV DNA 阳性患者例数；
- (3) 血清 HBeAg 阳性患者例数（仅针对治疗前 HBeAg 阳性的患者）；
- (4) 未发生 HBeAg 血清转换的患者例数（仅针对治疗前 HBeAg 阳性的患者）；
- (5) 肝脏组织学恶化的患者例数。

## 2 检索策略

### 2.1 电子检索

电子检索资料库包括Cochrane肝胆病组试验注册资料库、Cochrane图书馆对照试验注册资料库（CENTRAL），MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded, 中国生物医学期刊数据库（CBM），中国期刊全文数据库（CNKI），中文科技期刊数据库（VIP），TCM在线数据库和万方数据库。所有以上电子数据库皆从其建库日期开始检索，直到2010年10月。没有语言限制。

### 2.2 手工检索

中文发表或未发表的文章，包括杂志、会议论文集、论文汇编等。包括手工检索论文汇编，以及浏览相关文献的参考文献以获取可能合格的临床试验文章。检索日起截止到

2010年10月。

### 2.3 附加检索

查阅文献所附参考文献以获取可能合格的试验。

## 3 评价方法

### 3.1 资料筛选

合格文献的筛选由两名研究员独立完成。按照预先制定的选择标准，通过浏览题目、阅读摘要或通读全文来对检索获取的文献进行鉴定，意见不一致之处通过与第三名作者讨论解决。尽可能的获取全文来对文献的合格性进行鉴定。文献获取过程中，研究员对文献的作者、单位、发表杂志以及研究结果不设盲。

### 3.2 资料提取

资料提取由两名研究员根据预先制定的资料提取表独立完成，并一式两份。不一致之处通过与第三名作者讨论解决。资料提取的项目具体包括：

- (1) 参与者 (**Participants**): 年龄、性别、种族、疾病史、入组前治疗药物、诊断标准、随机的病例数、纳入分析的病例数和退出、脱落、失访病例数及原因；
- (2) 干预措施 (**Intervention**): 叶下珠的种属、叶下珠的制备方法、疗程、剂量、服用方法；
- (3) 对照措施 (**Control**): 名称、疗程、剂量、服用方法；
- (4) 结局指标 (**Outcome**): 如前所述。

如果在检索过程中鉴定到重复发表的文献，则选择发表年代较近或者试验报告更加明确和详细的文献。

### 3.3 质量评价

纳入文献的质量评估由两名研究员独立完成，不一致之处通过与第三名作者讨论解决。质量评估的条目及判定标准如下：

- (1) 随机序列的产生：
  - L 低风险：应用计算机随机或随机数字表产生随机序列；
  - U 不确定：未明确描述随机序列产生的方法；
  - H 高风险：随机方法不恰当或假随机或半随机。
- (2) 随机序列的隐藏：
  - L 低风险：随机分配由中央或独立单位控制，序列号置入密闭的、不透光信封或其它类似容器；
  - U 不确定：未明确描述随机序列的隐藏；
  - H 高风险：研究者知道随机序列号或半随机临床对照试验。
- (3) 盲法：

- L 低风险：试验描述使用盲法，并报告设盲的方法和施盲的对象；
- U 不确定：试验描述使用盲法，但没有报告设盲的方法和施盲的对象；
- H 高风险：未使用盲法。

(4) 不完整结局报告：

- L 低风险：明确报告退出和脱落的病例数及原因，或者明确报告没有病例退出和脱落；
- U 不确定：试验貌似无退出和脱落病例，或未明确报告是否有退出和脱落病例；
- H 高风险：未描述退出和脱落病例数。

(5) 选择性报告结局：

- L 低风险：报告了预定的或临床相关的结局指标；
- U 不确定：未完整报告预定的或临床相关的结局指标；
- H 高风险：一个或更多临床相关结局指标缺失。

### 3.4 资料分析

统计学分析采用 Cochrane 协作网提供的统计软件 RevMan 5.0。采用相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 对等级变量的结局指标数据进行整理。当试验结果出现异质性时，使用随机效应模型 (random-effect model)，反之则使用固定效应模型 (fix-effect model)。对于缺失或不全的资料，我们将通过与试验的主要作者联系获取。如果仍然无法获取，则将其纳入“最佳情况分析 (best-case scenarios)”或“最差情况分析 (worst-case scenarios)”。潜在的发表偏倚用倒漏斗图 (funnel plot) 分析，即以试验的样本对其效应大小作图。

### 3.5 亚组分析

根据叶下珠的不同种属、纳入文献的方法学质量等级、患者不同的合并感染以及联合用药的种类进行分组比较。

### 3.6 试验序贯分析 (Trial Sequential Analysis, TSA)

试验序贯分析 (TSA) 用于减小 meta 分析因数据稀疏和重复测量而引起的随机误差。TSA 通过估计 meta 分析所需样本量 (information size) 来评估干预措施的效果。在本系统评价中，meta 分析所需样本量的计算基于 20% 相对危险度降低、对照组的事件发生率、I 类错误的概率 (5%) 和 II 类错误的概率 (20%)。

## 三 研究结果

### 1 纳入试验的特征描述

通过以上 7 个电子数据库的检索和手工检索，共得到相关文献 209 篇，171 篇文献因库间重复、非临床试验或者与本系统评价研究目的不同而排除，18 篇文献因不符合纳入标准而排除。20 篇文献被纳入系统评价，其中 4 篇因数据重复发表而排除。最终，本系统评

价纳入 16 篇随机对照试验，1 篇为英文发表，15 篇为中文发表。16 篇随机对照试验共纳入患者 1326 名，全部患者为中国人。检索流程图参见图 1。

1.1 纳入和排除研究的特征描述参见表 1 和表 2。

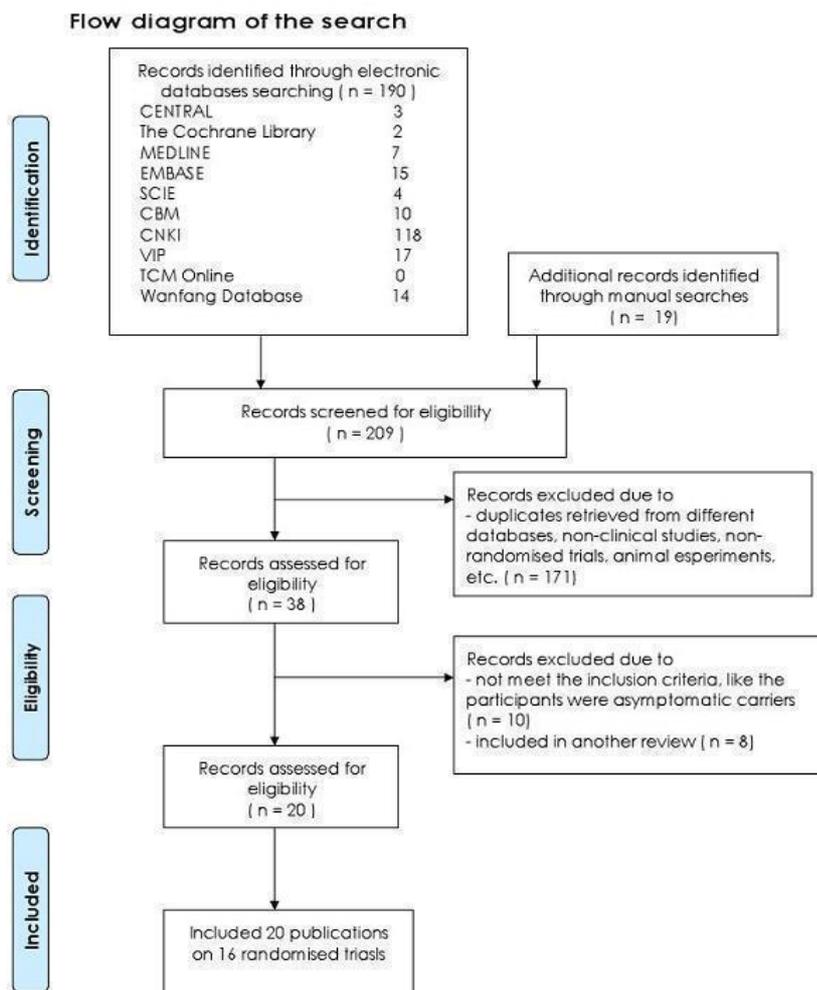


图 1: PRISMA 系统评价检索流程图

表 1: 纳入研究的特征描述

表 2: 排除研究的特征描述

1 篇试验报告纳入住院患者，4 篇试验报告纳入门诊患者，5 篇试验报告同时纳入住院和门诊患者，其余 6 篇试验没有报告患者的来源。纳入的试验的样本量从 40 到 200 不等，平均样本量为 82。2 篇试验报告同时纳入儿童和成人，平均年龄为 36.5；1 篇试验仅纳入了儿童患者，年龄跨度为 7 到 12 岁；其余试验全部纳入成人患者，平均年龄为 35 岁。纳入的 16 篇试验，只有 2 篇没有报告患者的男女比例，因此，其余 14 篇试验共计 1063 名患者中男女比例分别为 72% 和 28%。

大多数试验根据病毒学指标、临床表现和生化指标作为诊断和纳入标准。14 篇试验纳

入的患者均为 HBeAg 阳性患者，其余 2 篇试验纳入的 110 名患者中，96 名患者为 HBeAg 阴性患者。15 篇试验报告纳入的患者经乙型肝炎病毒 DNA 阳性测试或 DNA 聚合酶链反应定量检测处于病毒复制活跃期。5 篇试验没有报告排除标准，6 篇试验报告排除其他病毒新肝炎重叠感染患者；7 篇试验报告排除入组前半年内使用过抗病毒药物及免疫调节剂的患者；3 篇试验报告排除失代偿性肝病和肝细胞癌患者；7 篇试验报告排除合并其它脏器严重疾病的患者。

纳入的 16 篇试验中，治疗组患者接受叶下珠或联合治疗，联合治疗药物包括  $\alpha$  干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、胸腺肽、阿糖腺苷以及传统治疗。1 篇试验比较了叶下珠与安慰剂，15 篇试验比较了叶下珠联合抗病毒药物与单独应用抗病毒药物。16 篇试验中有 12 篇报告应用叶下珠单味药制剂，只有 1 篇试验报告了叶下珠的产地和品种。叶下珠来源和品种概况参见表 3。其余 4 篇试验应用复方叶下珠制剂，但其中只有叶下珠为唯一活性成分。对照组患者接受安慰剂治疗或抗病毒药物治疗（如上所述）。纳入的试验中治疗疗程从 3 个月到 12 个月不等，平均疗程为 6 个月。治疗组与对照组干预药物信息参见表 4。

Study ID	Source	Species	Medicinal parts	Preparation details	Dose (/day)	Length (day)
Cai 2006	No data available.	No data available.	No data available.	Tablet, but no detail.	15 tablets/day	180
Chan 2003	China (Hainan)	<i>P. urinaria</i> .	Whole plant.	Extracted, filtered, and concentrated to a plaster.	1 to 3 g/day	98
Cui 1998	China (Yunnan)	No data available.	No data available.	Tablet, but no detail.	12 to 18 tablets/day	90
Gu 2005	China (Yunnan)	No data available.	No data available.	Tablet, but no detail.	12 to 18 tablets/day	90
He 2008	China (Kunming)	No data available.	No data available.	Capsule, but no detail.	3 g/day	360
Ouyang 1999	China (Yunnan)	No data available.	No data available.	Tablet, but no detail.	15 tablets/day	90
Qian 2008	China (Yunnan)	No data available.	No data available.	Tablet, but no detail.	4.5 g/day	360
Song 2007	No data available.	No data available.	No data available.	Capsule, but no detail.	2.25 g/day	180
Su 2004	No data	No data	No data	Tablet, no detail.	5.4 g/day	168

	available.	available.	available.			
Wang 2009	China (Yunnan)	No data available.	No data available.	Tablet, no detail.	5.4 g/day	180
Yan 2008	No data available.	No data available.	No data available.	Capsule, but no detail.	6 capsules/day	180
Zhang 2009	No data available.	No data available.	No data available.	Capsule, but no detail.	2.4 g/day	84

表 3 单味叶下珠来源、品种和临床应用一览表

Study ID	n	Mean age (years)	Male sex (% male)	Phyllanthus group	Control group	Length (days)	Post treatment / follow-up (months)
Cai 2006	64	18 to 60	67	Single herb (phyllanthus plus lamivudine)	lamivudine	180	No
Chan 2003	40	18 to 65	47	Single herb (phyllanthus)	Placebo	98	6
Cheng 2005	60	7 to 12	68	Compound (phyllanthus plus IFN- $\alpha$ )	IFN- $\alpha$	180	No
Cui 1998	122	31	76	Single herb (phyllanthus plus conventional treatment)	conventional treatment	90	No
Gu 2005	66	17 to 53	83	Single herb (phyllanthus plus vidarabine)	vidarabine	90	No
He 2008	89	18 to 56	77	Single herb (phyllanthus plus adefovir dipivoxil)	adefovir dipivoxil	360	No
Huang 1999	70	15 to 55	71	Compound	IFN- $\alpha$	180	No

				(Phyllanthus plus IFN- $\alpha$ )			
Ouyang 1999	63	37	71	Single herb (phyllanthus plus thymosin)	thymosin	90	No
Qian 2008	84	18 to 62	60	Single herb (phyllanthus plus adefovir dipivoxil)	adefovir dipivoxil	360	No
Song 2007	168	36	73	Single herb (phyllanthus plus IFN- $\alpha$ )	IFN- $\alpha$	180	2 years
Su 2004	82	16 to 59	57	Single herb (Phyllanthus plus lamivudine)	lamivudine	168	No
Tian 2004	60	16 to 58	81	Compound (phyllanthus plus lamivudine)	lamivudine	180	No
Wang 2009	40	15 to 55	72	Single herb (Phyllanthus plus adefovir dipivoxil)	adefovir dipivoxil	180	No
Yan 2008	56	35	80	Single (phyllanthus plus IFN- $\alpha$ )	IFN- $\alpha$	180	No
Zhang 2009	200	No data available.	No data available.	Single (phyllanthus plus adefovir dipivoxil)	adefovir dipivoxil	84	No
Zhu 2005	62	16 to 53	74	Compound (phyllanthus plus thymosin)	thymosin	168	No

表 4 纳入试验干预与对照信息一览表

纳入的 16 篇试验的结局指标报告基本为治疗后病毒学指标和生化指标的改善，没有试

验报告本系统评价方法中描述的主要结局指标，如病死率、慢乙肝相关的发病率和病死率、生活质量以及肝组织学进展。5 篇试验报告了试验过程中的不良反应情况。

2 篇试验在治疗结束后对患者进行了随访观察，随访期限分别为 24 周和 2 年，没有失访病例的报告。1 篇试验报告治疗疗程为 24 周，而最后一次测量结果是治疗结束后 2 周完成的，因此系统评价研究者将其疗程视为 26 周。

## 2 纳入试验的风险评估

根据方法中所描述的风险评估标准，纳入的 16 篇随机对照试验，2 篇报告了随机序列产生的方法，1 篇试验报告了随机隐藏，1 篇试验报告应用了双盲的试验设计，其余 15 篇试验均为报告以上条目的信息，根据试验干预措施描述，系统评价研究者判断其余 15 篇试验均为使用盲法。只有 1 篇试验报告了样本量计算。所有纳入的 16 篇试验均为报告临床相关结局，因此，所有纳入的试验均被评估为存在高风险的偏倚。具体描述参见风险评估图 2 和图 3。

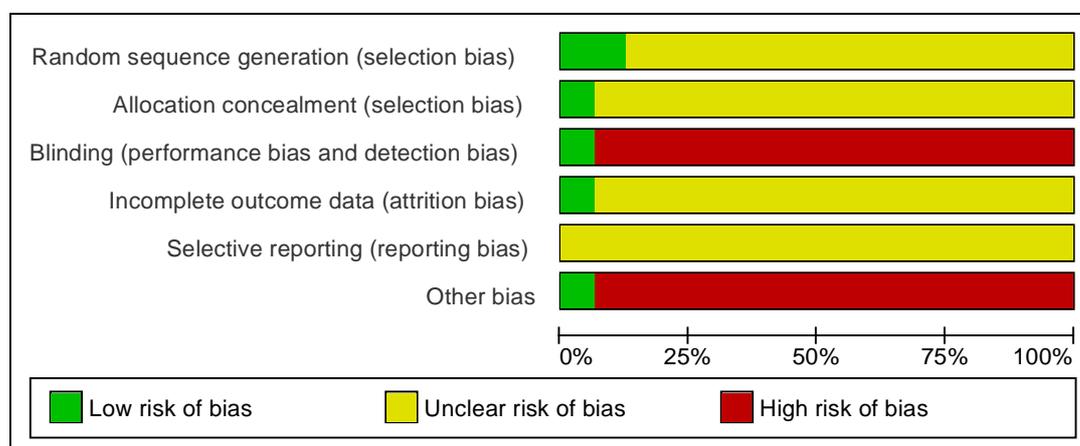


图 2 纳入试验偏倚风险具体项目评估一览表

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cai 2006	?	?	-	?	?	-
Chan 2003	+	+	+	+	?	+
Cheng 2005	?	?	-	?	?	-
Cui 1998	?	?	-	?	?	-
Gu 2005	?	?	-	?	?	-
He 2008	?	?	-	?	?	-
Huang 1999	?	?	-	?	?	-
Ouyang 1999	?	?	-	?	?	-
Qian 2008	?	?	-	?	?	-
Song 2007	?	?	-	?	?	-
Su 2004	?	?	-	?	?	-
Tian 2004	?	?	-	?	?	-
Wang 2009	?	?	-	?	?	-
Yan 2008	?	?	-	?	?	-
Zhang 2009	?	?	-	?	?	-
Zhu 2005	+	?	-	?	?	-

图 3 各纳入试验偏倚风险评估一览表

### 3 干预措施疗效分析

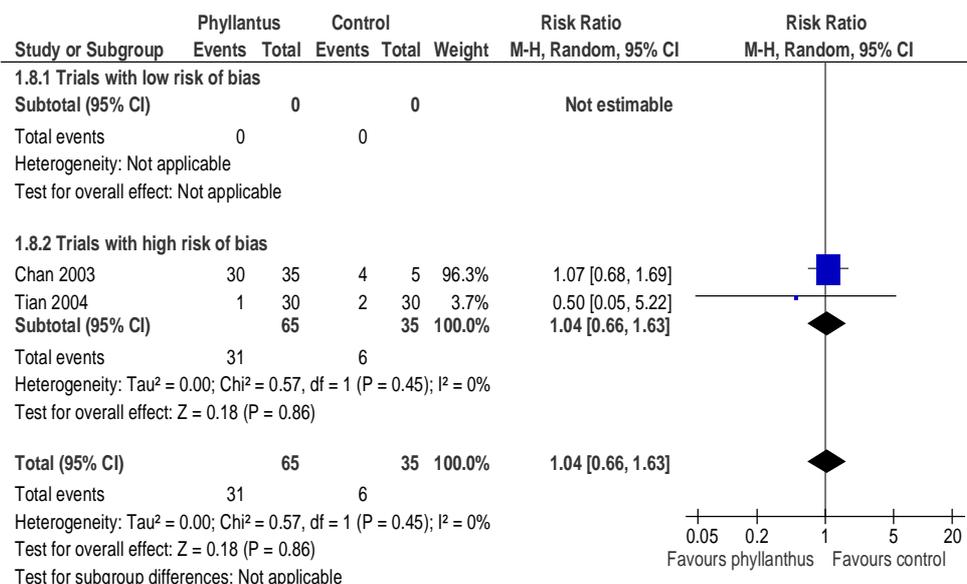
#### 3.1 病死率和发病率

纳入的试验中没有 1 篇试验报告病死率或慢性乙型肝炎相关的发病率和病死率。

#### 3.2 不良反应

5 篇试验报告了试验中不良反应的发生情况。其中，2 篇试验分别报告了治疗组与对照组发生不良反应的患者例数，2 篇试验报告在试验过程中各试验组均未发生不良反应，1 篇试验只报告了不良反应的类型而并未报告发生这些不良反应的患者例数。所有报告的不良反应均非严重不良反应，因此没有患者因发生不良反应而调整药量或中断治疗。基于上述

2 篇试验报告的一般性不良反应数据，meta 分析的结果显示组间没有统计学差异 (RR 1.04; 95% CI 0.66 to 1.63, P = 0.86; I<sup>2</sup> = 0%)。

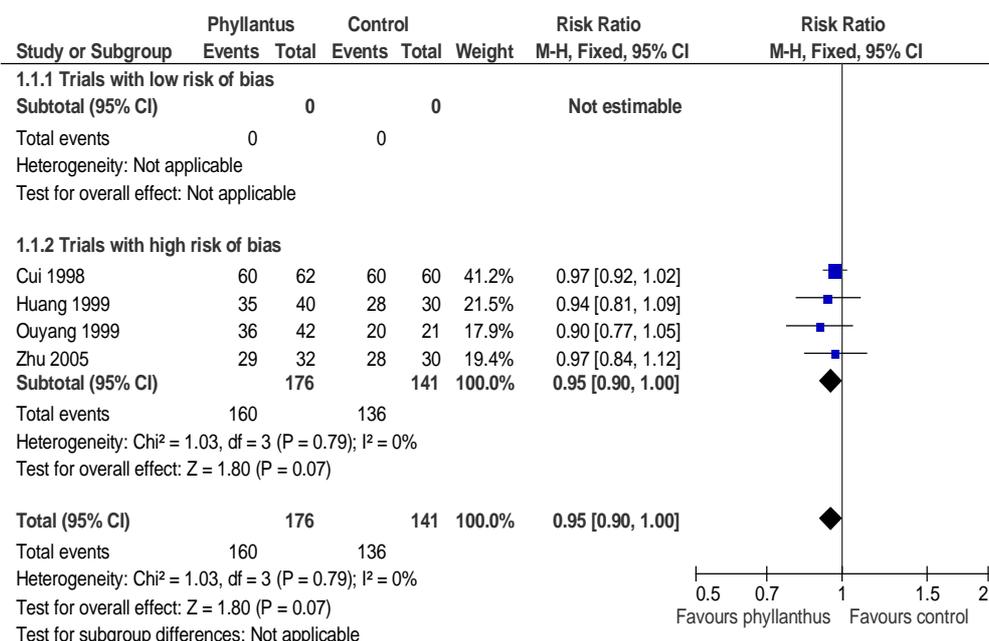


### 3.3 生活质量

纳入的 16 篇试验中没有 1 篇试验报告生活质量。

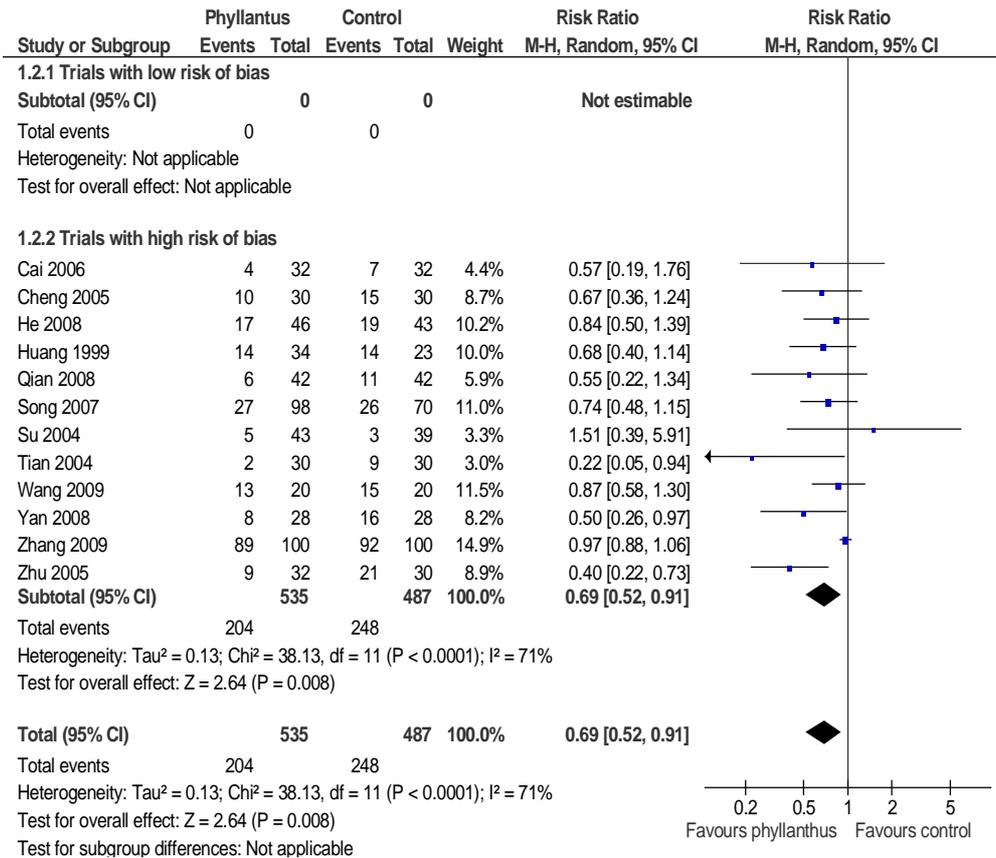
### 3.4 血清 HBsAg 阳性患者数

4 篇试验报告了治疗后血清 HBsAg 呈阳性的患者数。Meta 分析的结果显示，叶下珠与抗病毒药物联合与单独应用抗病毒药物比较，对于血清 HBsAg 清除没有显著性疗效(RR 0.95; 95% CI 0.90 to 1.00, P = 0.07; I<sup>2</sup> = 0%)。4 篇试验中应用的抗病毒药物包括 α 干扰素、胸腺肽和传统治疗药物。



### 3.5 血清 HBV DNA 阳性患者数

12 篇试验报告了治疗后血清 HBV DNA 呈阳性的患者数。Meta 分析的结果显示，叶下珠与抗病毒药物联合与单独应用抗病毒药物比较，对于清除 HBV DNA 具有显著性疗效 (RR 0.69; 95% CI 0.52 to 0.91,  $P = 0.008$ ;  $I^2 = 71\%$ )。1 篇试验报告了治疗后对患者进行了 2 年的随访，随访的结果显示组间仍有显著性差异 (RR 0.51; 95% CI 0.36 to 0.73)。

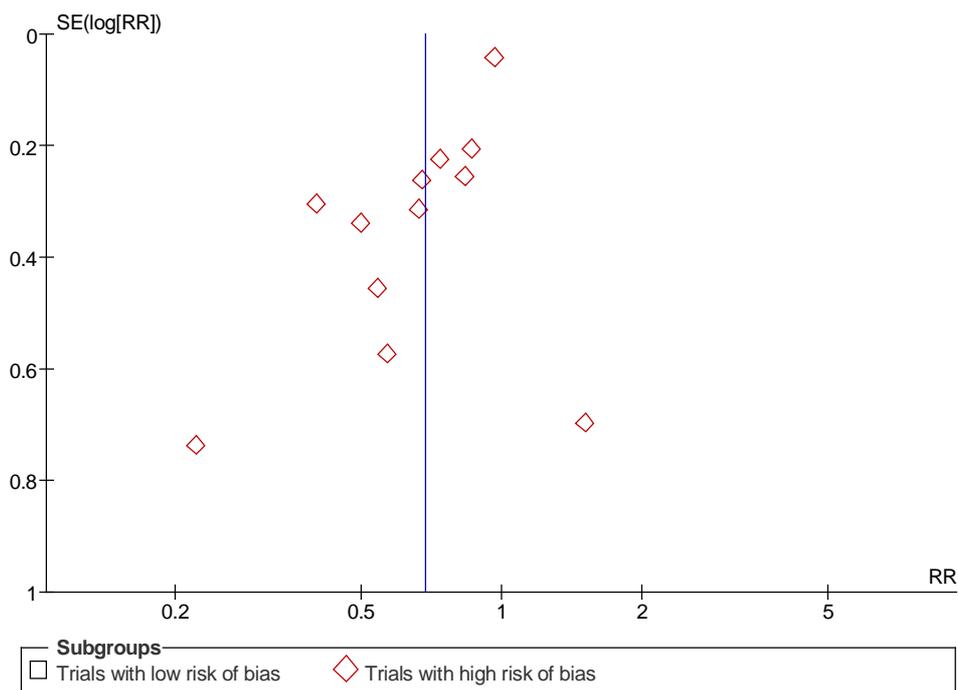


亚组分析的结果显示，叶下珠与  $\alpha$  干扰素或胸腺肽联合应用较两者单独使用能显著提高血清 HBV DNA 清除率。叶下珠与拉米夫定或阿德福韦酯联合应用与上述抗病毒药物单独使用比较，对于清除血清 HBV DNA 没有统计学显著性差异。

TSA 的结果并不支持 meta 分析的结果。如图 4 所示，尽管 meta 分析累计结果表示曲线（蓝色曲线）穿过了代表 5% 统计学显著性差异的传统边界线（红色水平线），但并没有穿过 TSA 监测边界线（红色曲线），这表示没有确切的证据支持 meta 分析的结果。

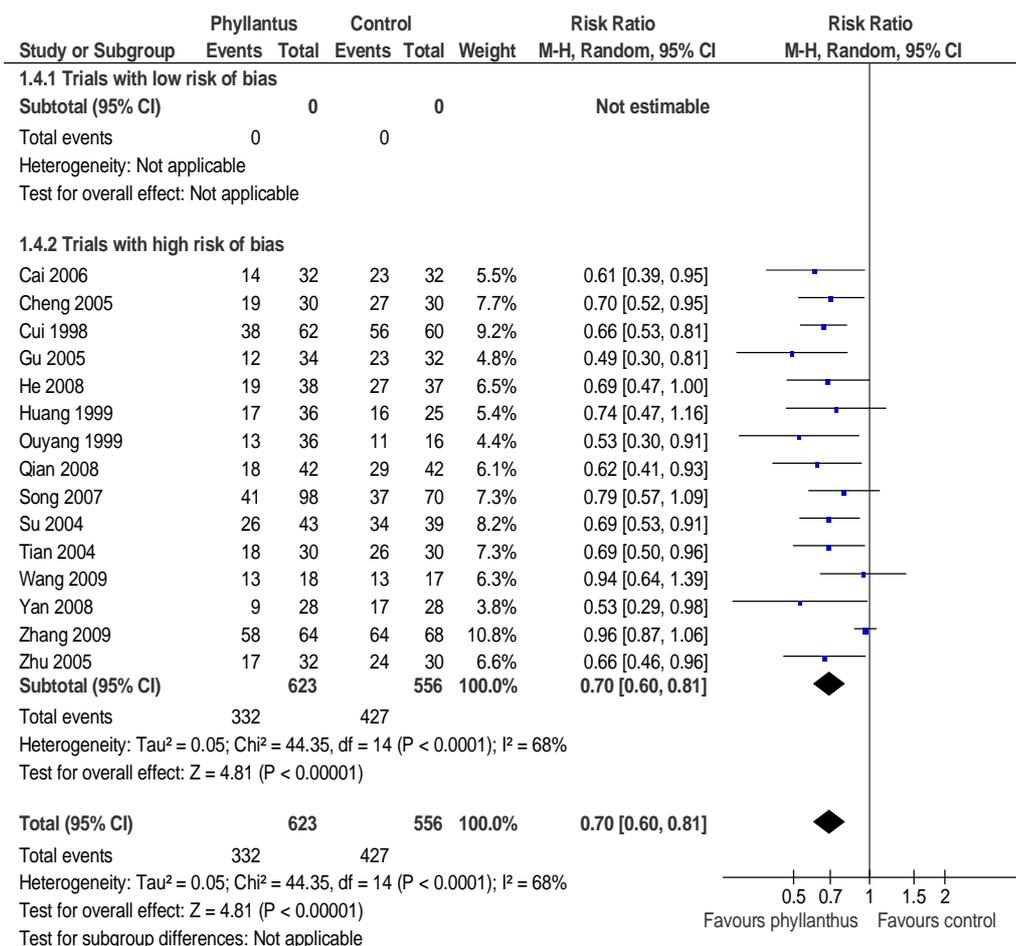


图 4 叶下珠联合抗病毒药物与抗病毒药物单独使用比较对于清除血清 HBV DNA 的作用 meta 分析结果的 TSA 分析。Meta 分析所需样本量 6118 的估计基于 54% 的对照组事件发生率、5% 的 I 类错误概率、80% 的统计学把握度以及 89% 的异质性校正。对于这个结果的倒漏斗图亦显示出明显的不对衬（如下图所示），。



### 3.6 血清 HBeAg 阳性患者数

15 篇试验报告了治疗后 HBeAg 呈阳性的患者数。Meta 分析的结果显示，叶下珠与抗病毒药物联合与单独使用抗病毒药物比较，对于血清 HBeAg 阴转具有显著性疗效 (RR 0.70; 95% CI 0.60 to 0.81,  $I^2 = 68\%$ )。1 篇试验报告了治疗后对患者进行了 2 年的随访，随访的结果显示组间仍有显著性差异 (RR 0.54; 95% CI 0.38 to 0.75)。



亚组分析的结果显示，叶下珠与  $\alpha$  干扰素、拉米夫定、胸腺肽、阿糖腺苷或传统治疗药物联合与该抗病毒药物单独使用比较，对于血清 HBeAg 阴转具有显著性疗效。叶下珠与阿德福韦酯联合与单独使用阿德福韦酯比较，组间差异没有统计学意义 (RR 0.81; 95% CI 0.60 to 1.09,  $P = 0.17$ ;  $I^2 = 76\%$ )。

TSA 分析支持 meta 分析获得的结果。如图 5 所示，累计的 meta 分析结果曲线（蓝色曲线）穿过了 TSA 监测曲线（红色曲线），而且纳入的患者数超过了 meta 分析所需样本量（红色垂直线），表示 meta 分析的结果避免了因稀疏数据和重复测量而产生的随机误差的影响，但因纳入的试验均存在高风险的偏倚，因此我们仍没有确切的证据支持 meta 分析的结果。

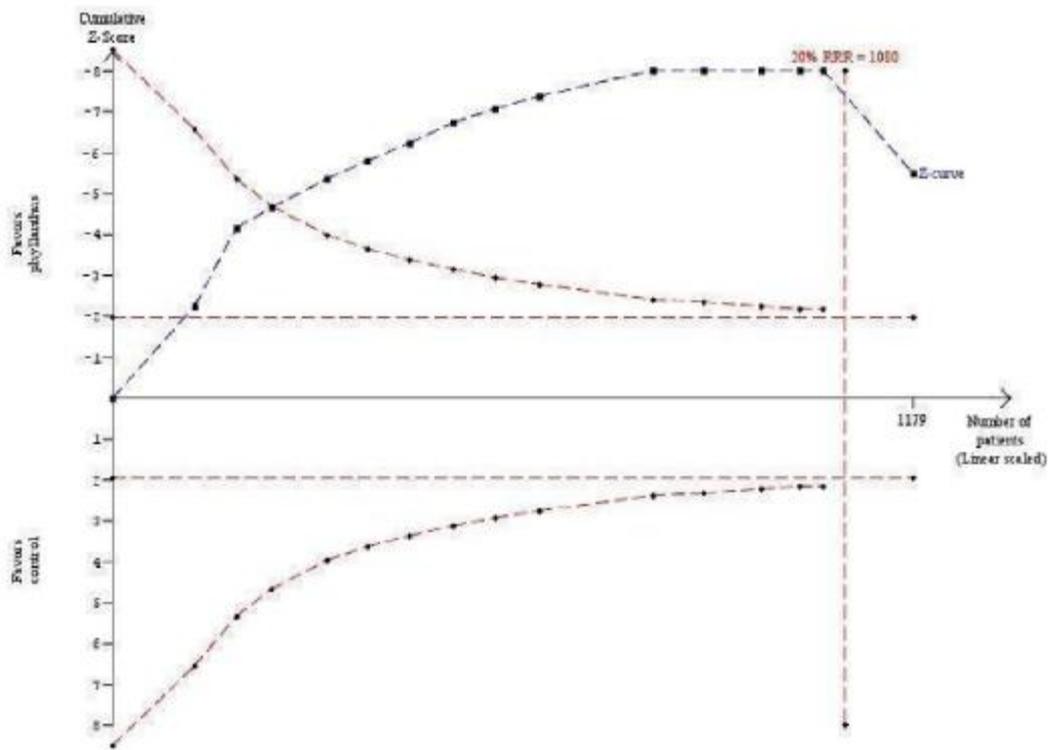
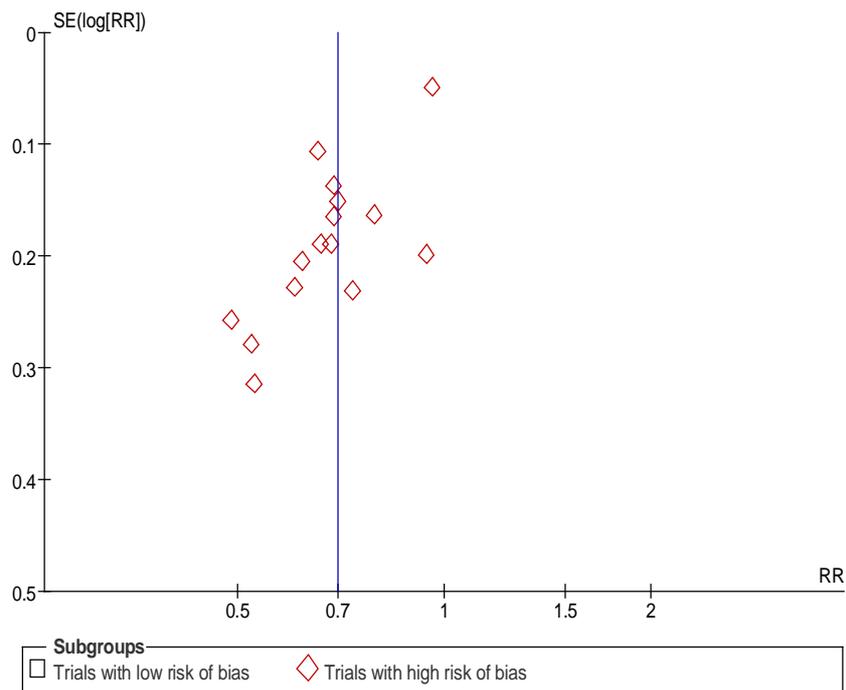
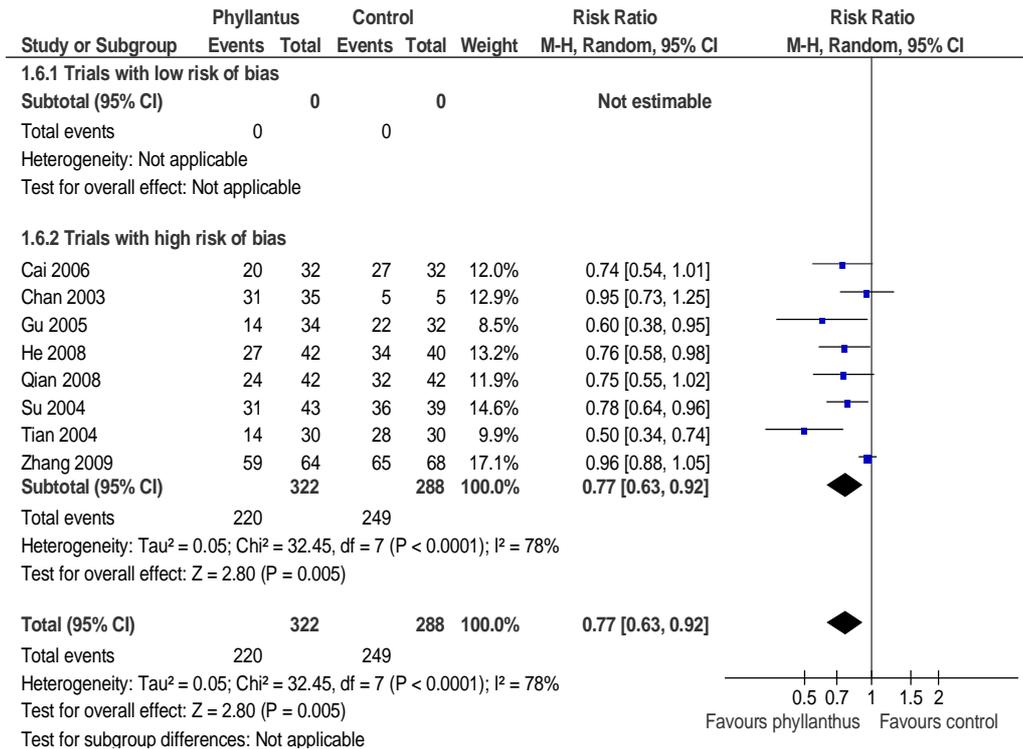


图 5 叶下珠联合抗病毒药物与抗病毒药物单独使用比较对于血清 HBeAg 阴转的作用 meta 分析结果的 TSA 分析。Meta 分析所需样本量 1080 的估计基于 78% 的对照组事件发生率、5% 的 I 类错误概率、80% 的统计学把握度以及 75% 的异质性校正。对于该结果，倒漏斗图明显不对衬，提示偏倚的存在（如下图所示）。



### 3.7 血清 HBeAg/anti-HBe 转换患者数

8 篇试验报告了治疗后发生血清 HBeAg/anti-HBe 转换的患者数。1 篇试验比较了叶下珠与安慰剂，结果显示，对于血清 HBeAg/anti-HBe 转换叶下珠与安慰剂比较，无论治疗结束(0.95; 95% CI 0.73 to 1.25, P = 0.74)还是随访结束(RR 1.00; 95% CI 0.63 to 1.60, P = 1.0)，差异均无统计学意义。7 篇试验比较了叶下珠联合抗病毒药物与单独使用抗病毒药物，meta 分析的结果显示，对于血清 HBeAg/anti-HBe 转换叶下珠与抗病毒药物联合优于抗病毒药物单独使用，其差异具有统计学意义(RR 0.77; 95% CI 0.63 to 0.92, P = 0.005; I<sup>2</sup> = 78%)。



亚组分析的结果显示，叶下珠与拉米夫定或阿糖腺苷联合与上述两种抗病毒药物单独使用比较，对于血清 HBeAg/anti-HBe 转换，差异具有统计学意义。叶下珠与阿德福韦酯联合与单独使用阿德福韦酯比较，对于血清 HBeAg/anti-HBe 转换，差异没有统计学意义(RR 0.84; 95% CI 0.64 to 1.08, P = 0.18; I<sup>2</sup> = 77%)。

TSA 分析支持 meta 分析获得的结果。如图 7 所示，累计的 meta 分析结果曲线（蓝色曲线）穿过了 TSA 监测曲线（红色曲线），表示有确切的证据支持 meta 分析的结果，即叶下珠与抗病毒药物联合显著提高了血清 HBeAg/anti-HBe 转换率，但是鉴于纳入的研究均存在高风险的偏倚，我们仍然不能下肯定的结论。

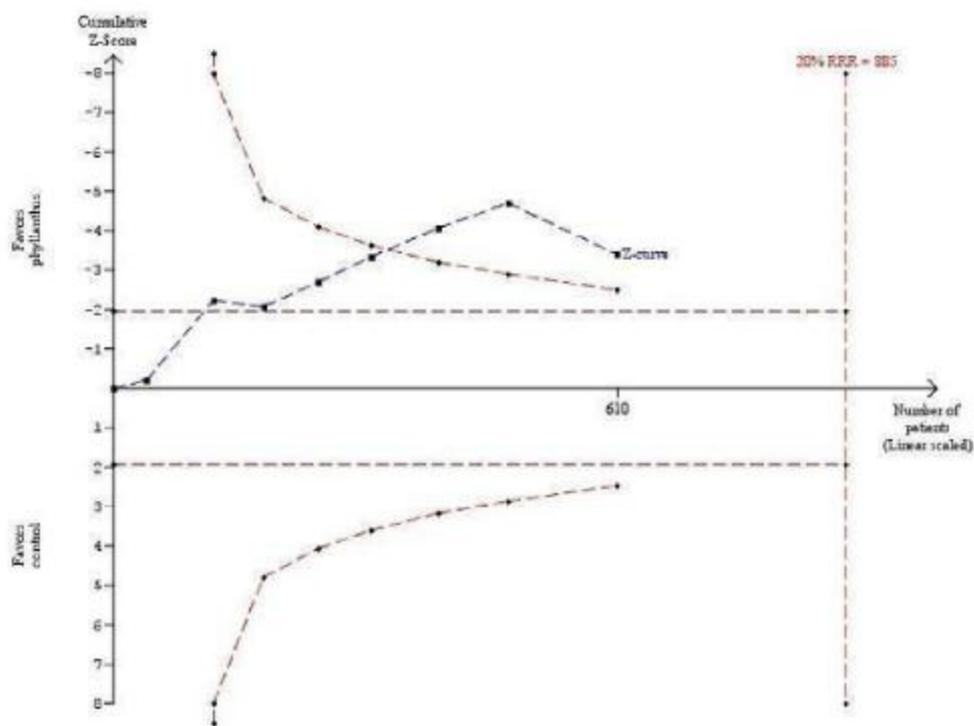


图 7 叶下珠联合抗病毒药物与抗病毒药物单独使用比较对于血清 HBeAg/anti-HBe 转换的作用 meta 分析结果的 TSA 分析。Meta 分析所需样本量 885 的估计基于 86% 的对照组事件发生率、5% 的 I 类错误概率、80% 的统计学把握度以及 79% 的异质性校正。

### 3.8 发生肝组织学进展的患者数

没有试验报告发生肝组织学进展的患者数。

### 3.9 亚组分析

如研究方案中所述，我们打算根据叶下珠的不同种属、方法学质量、合并感染的类型、合并感染的疾病以及联合用药的不同来实施亚组分析。但鉴于纳入的 16 篇试验皆为低方法学质量的文献，只有 1 篇试验报告了叶下珠的种属，合并感染的患者被排除等原因，我们仅能根据不同的联合用药来进行亚组分析。

## 四 讨论

### 1 研究结果概要

随机对照试验的系统评价提示，我们尚没有数据显示叶下珠属对于慢性乙型肝炎患者的病死率、发病率或生活质量有效。此外，根据系统评价的结果，我们尚没有高质量的随机对照试验的证据表明，叶下珠属可以改善慢性乙型肝炎患者的其它结局指标。

Meta 分析的结果显示，叶下珠与抗病毒药物联合，对于慢性乙型肝炎患者的血清 HBeAg 阴转、血清 HBV DNA 清除以及血清 HBeAg/anti-HBe 转换可能优于单独使用抗病毒药物。但是，所纳入的 15 篇比较叶下珠联合抗病毒药物和单独使用抗病毒药物的试验均为低质量

的试验。尽管 meta 分析的结果显示了统计学显著性差异，但却不代表强有力的证据。TSA 分析的结果不支持血清 HBV DNA 清除率的 meta 分析结果。尽管 TSA 分析的结果支持叶下珠联合抗病毒药物可以提高血清 HBeAg 阴转及血清 HBeAg/anti-HBe 转换，但仍然需要高质量的随机对照试验的证据来证明这个结论。此外，我们需要叶下珠对于临床相关结局如病死率的疗效的高质量的证据。叶下珠属的应用似乎是安全的，然而，对于叶下珠属安全性的推测仅仅是因为纳入的试验没有报告严重的不良反应。

## 2 证据的强度和研究的局限性

根据已发表的研究方案来开展系统评价的研究，并严格按照 Cochrane 系统评价手册来执行。系统全面地检索了国内外电子数据库，并实施手工检索以尽可能地获取相关文献，从而最大限度地降低了选择性偏倚。研究的选择和资料的提取均有两名作者独立进行。根据不同的联合用药进行亚组分析。充分考虑了系统误差、随机误差和设计误差，从而使系统评价的结论更具有可信性。此外，应用序贯分析以评估 meta 分析结果的证据强度。本研究也存在一定的局限性。可获得的证据的数量和质量限制了研究的结果以及对结果的解释。本系统评价仅纳入了一篇叶下珠与安慰剂对照的试验。所有纳入的试验均为低质量的试验。因此，干预组之间的差异很可能与试验的质量有关，此外倒漏斗图的不对称也提示了偏倚的存在。大部分 meta 分析的结果显示显著的异质性。极少的试验报告了治疗后的随访。而且，没有试验报告患者相关的临床结局，如病死率、肝组织学进展、生活质量等，取而代之的是假定的替代结局指标，如病毒学指标，而这些未经验证的替代指标并不能反映患者相关的临床结局。此外，所有纳入的试验均在中国开展，其原因可能是叶下珠属主要生长在热带和亚热带，主要应用于传统医学。研究者曾检索过程中鉴定到在印度、日本、荷兰等地开展的有关叶下珠属的临床试验，但因纳入的患者为慢性乙型肝炎病毒携带者而被排除。如系统评价研究背景中所述，早期的有关叶下珠的研究均开展于日本，或许通过检索日本的数据库可以获得更多相关试验，这也是本系统评价的局限性之一。

## 3 叶下珠属疗效亚组分析

亚组分析的结果显示，与单独使用抗病毒药物比较，叶下珠与  $\alpha$  干扰素或胸腺肽联合对于清除血清 HBV DNA 具有显著性疗效，叶下珠与  $\alpha$  干扰素、拉米夫定、胸腺肽、阿糖腺苷或传统治疗药物联合对于血清 HBeAg 阴转具有显著性疗效，叶下珠与拉米夫定或阿糖腺苷联合可以显著改善血清 HBeAg/anti-HBe 转换。叶下珠与阿德福韦酯联合对于各病毒学指标皆没有显著性疗效。但以上结果皆存在显著的异质性和来源于低质量的试验。众所周知，偏倚的存在往往会高估了干预措施疗效。此外，加载效果的疗效在解释时亦需要谨慎。

#### 4 病死率、发病率、生活质量和肝组织学进展

纳入的试验没有一篇报告上述结局指标。究其原因，其中之一便是随访的期限。上述结局均为长期的临床结局，而纳入的试验仅有 2 篇报告了治疗后的随访。但小样本的试验并不具有足够的把握度以支持研究结果。所有纳入的试验采用未经验证的替代指标，假定替代指标的改善可以降低肝硬化或干细胞癌的发生率，然而这些替代指标对于慢性乙型肝炎的患者而言并没有即时的效益。因此，需要最少 12 个月的治疗后随访以评价与患者相关的临床结局。

#### 5 不良反应

Meta 分析的结果显示，对于不良反应组间差异没有统计学意义，但缺乏不良反应的数据以证明这个结果。

#### 6 对临床实践的建议

虽然系统评价的结果提示叶下珠属可能有效地改善某些病毒学指标，但鉴于系统误差、随机误差、异质性的存在以及临床试验设计上的缺陷，我们没有足够的证据推荐叶下珠属应用于临床实践。我们没有足够的证据说明叶下珠属对于慢性乙型肝炎患者时候具有有害性。

#### 7 对未来研究的建议

亟需高质量和大样本的随机对照临床试验来证明或拒绝本系统评价的研究结果。开展长期随访的临床试验以评价叶下珠属的远期疗效。未来的研究需详细报告叶下珠的种属，并开展测试叶下珠剂量效应的临床试验。此外，随机对照试验的报告应严格按照 CONSORT 声明的报告标准。

#### 参考文献

- [1] WHO 2008. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised August 2008). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html> 2008 (accessed 26 October 2010).
- [2] Sun J, Hou JL. Management of chronic hepatitis B: experience from China. *Journal of Viral Hepatitis* 2010; 17(1): 10-7.

- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50(2): 227-42.
- [4] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 808-16.
- [5] Kathriarachchi H, Hoffmann P, Samuel R, Wurdack KJ, Chase MW. Molecular phylogenetics of phyllanthaceae inferred from five genes. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 2005; 36(1): 112-34.
- [6] Venateswaran PS, Millman I, Blumberg BS. Effects of an extract from *phyllanthus niruri* on hepatitis B virus and woodchuck hepatitis viruses: in vitro and in vivo studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1987; 84(1): 274-8.
- [7] Calixto JB, Santos ARS, Filbo VC, Yunes RA. A review of the plants of the genus *phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Medical Research Review* 1998; 18(4): 225-58.
- [8] Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. Phytochemicals from *phyllanthus niruri* Linn and their pharmacological properties: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2006; 58(12): 1559-70.
- [9] Khatoon S, Rai V, Rawat AK, Mehrotra S. Comparative pharmacognostic studies of three *Phyllanthus* species. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 104(1-2): 79-86.
- [10] Lam WY, Leung KT, Law PT, Lee SM, Chan HL, Fung KP, et al. Antiviral effect of *phyllanthus nanus* ethanolic extract against hepatitis B virus (HBV) by expression microarray analysis. *Journal of Cellular Biochemistry* 2006; 97(4): 795-812.
- [11] Chang CW, Lin MT, Lee SS, Liu KC, Hsu FL, Lin JY. Differential inhibition of reverse transcriptase and cellular DNA polymerase- $\alpha$  activities by lignans isolated from Chinese herbs, *phyllanthus myrtifolius* moon, and tannins from *lonicera japonica* Thunb and *Castanopsis hystrix*. *Antiviral Research* 1995; 27(4): 367-74.
- [12] Blumberg BS. Hepatitis B virus: search for plant-derived antiviral. In: Tomlinson TR, Akerele D, editor(s). *Medical Plants - Their Role in Health and Biodiversity*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1998:7.
- [13] Liu Z, Fu X, Zhang N, Zhang G, Liu D. The inhibitory effect of Chinese herb *phyllanthus* on hepatitis B virus in vitro. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 1997; 11(3): 282-5.
- [14] Lee CD, Ott M, Thyagarajan SP, Shafritz DA, Burk RD, Gupta S. *Phyllanthus amarus* down-regulates hepatitis B virus mRNA transcription and replication. *European Journal of Clinical Investigation* 1996; 26(12): 1069-76.
- [15] Ott M, Thyagarajan SP, Gupta S. *Phyllanthus amarus* suppresses hepatitis B virus by interrupting interactions between HBV enhancer I and cellular transcription factors. *European Journal of Clinical Investigation* 1997; 27(11): 908-15.

- [16] Liu JP, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001940. DOI: 10.1002/14651858.CD001940.
- [17] Liu JP, Lin H, McIntosh H. Genus phyllanthus for chronic hepatitis B virus infections: a systematic review. *Journal of Viral Hepatitis* 2001; 8: 358-66.
- [18] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50(3): 661-2.
- [19] International Conference on Harmonisation Expert Working Group. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice 1997 CFR & ICH Guidelines. Vol. 1. PA 19063-2043, USA: Barnett International/PAREXEL, 1997.
- [20] Royle P, Milne R. Literature searching for randomised controlled trials used in Cochrane reviews: rapid versus exhaustive searches. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2003; 19(4): 591-603.
- [21] Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- [22] Glud C, Nikolova D, Klingenberg SL, Alexakis N, Als-Nielsen B, Colli A, et al. Cochrane Hepato-Biliary Group. About The Cochrane Collaboration (Cochrane Review Groups (CRGs)). 2010, Issue 10. Art. No.: LIVER.
- [23] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273(5): 408-12.
- [24] Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352(9128): 609-13.
- [25] Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2001; 323(7303): 42-6.
- [26] Kjaergaard LL, Villumsen J, Glud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomised trials in meta-analyses. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135(11): 982-9.
- [27] Wood L, Egger M, Glud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman GD, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2008; 336: 601-5.
- [28] Gamble C, Hollis S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in binary meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; 58(6): 579-88.
- [29] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 1997; 315(7109): 629-34.
- [30] DeMets DL. Practical aspects in data monitoring: a brief review. *Statistics in Medicine* 1987;

6(7): 753-60.

[31] DerSimonian R, Lair N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7(3): 177-88. [MEDLINE: 3802833]

[32] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

[33] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008; 61(1): 64-75.

[34] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses. *BMC Medical Research Methodology* 2009; 9: 86.

[35] Cai XM. Phyllanthus tablets and lamivudine for chronic hepatitis B in 32 cases. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Disease* 2006; 16(6): 368-9.

[36] Chan HLY, Sung JJY, Fong WF, Chim AML, Yung PP, Hui AY, et al. Double-blinded placebo-controlled study of phyllanthus urinaris for the treatment of chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003; 48(3): 339-45.

[37] Cheng SL, Yin SS, Liu CY, Zhang JY. Compound phyllanthus tablet and Interferon for children with chronic hepatitis B in 30 cases. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Disease* 2005; 15(1): 59.

[38] Cui YJ, Gao WJ, Qiao HC. Phyllanthusnirud Linn for patients with chronic hepatitis B virus infection. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy* 1998; 13(5): 74.

[39] Gu HH, Chen QW, Zhou X, Wu WY, Zhao GG. Phyllanthus and vidarabine for chronic hepatitis B in 34 cases. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion* 2005; 13(5): 332-3.

[40] He LF. Therapeutic effect observation of adefovir dipivoxil and phyllanthus for chronic hepatitis B. *Sichuan Medical Journal* 2008; 29(4): 435-6.

[41] \* Huang L, Zhang FX, Li CQ. Compound phyllanthus and Interferon for chronic hepatitis B. *Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine* 1999; 20(4): 146-7.

Huang XQ, Yao DC, Wang HJ. Clinical research of phyllanthus mixture and lamivudine for chronic hepatitis B in 80 cases. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae* 2003; 9(6): 48-9.

Wang XH, Li CQ, Guo XB, Li Y, Lao SX. Clinical observation of compound phyllanthus and Interferon for chronic hepatitis B in 40 cases. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Disease* 1999; 9(1): 12-3.

Zhang JJ, Wang HJ, Zhang H. Phyllanthus mixture and lamivudine for chronic hepatitis B in 40 cases. *Journal of Shandong University of TCM* 2001; 25(6): 438-9.

[42] Ouyang L. Thymosin and phyllanthus tablets for chronic hepatitis B in 42 cases. *Chinese Journal of Traditional and Western Medicine on Liver Disease* 1999; 9(5): 44.

- [43] Qian HQ. Phyllanthus tablet and adefovir dipivoxil tablet for chronic hepatitis B in 42 cases. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Disease 2008;18(2):115.
- [44] Hu JF. Therapeutic effect observation of phyllanthus capsule and interferon  $\alpha$  for chronic hepatitis B. Henan Journal of Preventive Medicine 2008; 19(3): 229-30.
- \* Song XA, Ma XL, Liu YM. Therapeutic effect observation of phyllanthus capsule for chronic hepatitis B in 98 cases. Shandong Medical Journal 2007; 47(23): 97-8.
- [45] Su BL, Xu PR, Lu J. Therapeutic effect observation of phyllanthus tablet and lamivudine for chronic hepatitis B. Hebei Journal of Chinese Medicine 2004; 26(2): 146-7.
- [46] Tian GJ, Feng TB, Tang MZ, Wang XH. Short-term effect of phyllanthus compound and lamivudine in treating chronic hepatitis B: an observation of 30 cases. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine 2004; 21(4): 257-9.
- [47] Wang WX, Zhou WH, Shen LJ. Phyllanthus and adefovir dipivoxil tablets for chronic hepatitis B in 20 cases. Herald of Medicine 2009; 28(1): 74-5.
- [48] Yan J, Liu XQ, Du M, Chen LY. Therapeutic effect observation interferon  $\alpha$  and phyllanthus capsule for chronic hepatitis B. Journal of Clinical Hepatology 2008; 11(1): 37-8.
- [49] Zhang HF, Zhu SX, Dong Y, Xu ZQ, Chen DW, Jia WZ, et al. The effect and safety assessment of phyllanthus capsule and adefovir dipivoxil tablet for chronic hepatitis B. Shandong Medical Journal 2009; 49(28): 60-1.
- [50] Zhu YC. Therapeutic effect observation of compound phyllanthus and thymosin  $\alpha$ 1 for chronic hepatitis B. Anti Infection Pharmacy 2005; 2(4): 165-6.
- [51] Glud C. The culture of designing hepato-biliary randomised trials. Journal of Hepatology 2006; 44(1): 607-15.
- [52] Glud C, Brok J, Gong Y, Koretz R. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures. Journal of Hepatology 2007; 46: 734-42.
- [53] Ioannidis JP. Adverse events in randomised trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. Archives of Internal Medicine 2009; 169(19): 1756-61.
- [54] Keus F, Wetterslev J, Glud C, van Laarhoven CJ. Evidence at a glance: error matrix approach for overviewing available evidence. BMC Medical Research Methodology 2010; 10:90. [DOI: 10.1186/1471-2288-10-90]
- [55] Leelarasamee A, Trakulsomboon S, Maunwongyathi P, Somanabandhu A, Pidetcha P, Matrakool B, et al. Failure of phyllanthus amarus to eradicate hepatitis B surface antigen from symptomless carriers. Lancet 1990; 335(8705): 1600-1.
- [56] Berk L, De Man RA, Schalm SW, Labadie RP, Heijtkink RA. Beneficial effects of phyllanthus amarus for chronic hepatitis B, not confirmed. Journal of Hepatology 1991; 12(3): 405-6.
- [57] Thamlikitkul V, Wasuwat S, Kanchanapee P. Efficacy of phyllanthus amarus for eradication of hepatitis B virus in chronic carriers. Journal of Medical Association of Thailand 1991; 74(9): 381-5.
- [58] Milne A, Hopkirk N, Lucas CR, Waldon J, Foo Y. Failure of New Zealand hepatitis B

- carriers to respond to phyllanthus amarus. The New Zealand Medical Journal 1994; 107(980): 243.
- [59] Milne A, Hopkirk N, Lucas CR, Waldon J, Foo Y. Failure of New Zealand hepatitis B carriers to respond to phyllanthus amarus. The New Zealand Medical Journal 1994; 107(980): 243.
- [60] Thyagarajan SP, Subramanian S, Thirunalasundari T, Venkateswaran PS, Blumberg BS. Effect of phyllanthus amarus on chronic carriers of hepatitis B virus. Lancet 1988; 2(8614): 764-6.
- [61] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995; 273(5): 408-12.
- [62] Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? Lancet 1998; 352(9128): 609-13.

## 第三部分 方法学讨论

### 第一篇 临床试验中替代指标的探讨

替代指标 (surrogate outcome) 指的是实验室检测、体征表现或其他任何能够用来预测一项干预措施对于具有临床意义的结局的治疗效果的间接指标<sup>[1]</sup>。替代指标与临床指标相比, 对于指标本身而言, 替代指标的结果发生的更早更频繁, 对于研究者而言, 投入和花费的物力和财力更少, 更容易观察到研究结果<sup>[2]</sup>。因此, 一些科研机构和药厂的研究人员往往选择替代指标, 在随机对照临床试验中通过观察替代指标的变化来评价一项新的干预措施的疗效和危害。这种情况的产生是有很多原因的, 其中就包括监管机构可以根据新的干预措施对替代指标的疗效而批准其上市<sup>[3-5]</sup>。从而, 一项新的干预措施可能很快被推入市场, 可能会提高疗效, 改善病人的生活质量。然而, 极少的替代指标其与临床指标 (如病死率、肝硬化和肝癌发生率等) 之间的相关性不受非议<sup>[6-7]</sup>。未经验证的替代指标可能会导致极其严重的后果。本文将探讨如何验证替代指标, 以及慢性乙型肝炎临床试验中替代指标存在的问题。

#### 1 替代指标和临床指标

临床指标 (clinical outcome) 即所谓的主要结局指标 (primary outcome) 或终点指标 (end point), 指的是那些病人最关心、最想避免的临床事件, 也是对病人正常生活影响最大和最直接的临床结果<sup>[8]</sup>。在慢性乙型肝炎的临床试验中, 临床结局指标包括由慢乙肝引起的疾病进展如肝硬化、肝癌等发生率、病死率、生活质量以及不良反应。而替代指标则指的是生化指标包括血清谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST)、胆红素、凝血酶原时间等和病毒学指标如 HBsAg、HBeAg 血清学转换率和血清 HBV DNA 清除率。

#### 2 替代指标的应用条件

鉴于更快和更便捷地产生和观察到结果等优点, 替代指标之于科研领域的许多方面都有积极的作用。在医学发展方面, 替代指标对于新的干预措施的开发大有裨益。例如, 判断一项新的干预措施的治疗效用, 其对于经过验证的替代指标的疗效往往更容易测量。对于经过验证的替代指标疗效不显著的干预措施, 通常会止步于进一步的研究。替代指标的应用亦有利于临床药理学研究, 包括新的适应症和剂量效应的研究和探讨, 从而有助于 III 期临床试验的推动和促进。鉴于科研经费的限制, 在进行大范围、长时间的临床试验之前, 有必要对潜在的有治疗作用的干预措施进行筛选, 以避免可能的财力和物力的浪费。在经过 I 期和 II 期 (通常选择未经验证或经过验证的替代指标) 临床试验之后, III 期临床

试验则应该尽可能地选择与病人相关的临床指标，用以评价干预措施的疗效，并以此作为干预措施批准上市和临床推广应用的准则<sup>[3-5]</sup>。

### 3 验证替代指标的必要性

设计优良的随机对照临床试验是评价干预措施疗效和危害的金标准<sup>[9-14]</sup>。在 III 期临床试验中，理想的结局指标便是临床指标，例如病死率、不良反应和生活质量。临床指标是与病人相关的、显而易见的结局指标，它直接反映病人的精神状态、脏器功能和生存愿望。而替代指标是一些实验室变量、理化检测、放射性测量、或体征检查等的结果，是用来替代临床结局的指标。替代指标本身对于病人来说可能不那么重要，但是它与病人关心的临床指标有很大的相关性。但是，往往很多的替代指标并非真正意义上的替代指标，只是正向或反向与临床有相关性的间接指标（intermediate outcome）。因此，作为临床指标的替代指标，这样的间接指标是不可靠的。替代指标的变化须明确地预测一项干预措施对临床指标所引起的变化。间接指标可能会受干预措施的影响发生变化，而临床指标却未必发生相应的变化<sup>[15]</sup>。更糟糕的情况是，干预措施对于间接指标的影响是正向的、有利的，而对于临床指标的影响却截然相反。无论哪种情况，临床试验中未经验证的替代指标都不适于用来代替临床指标<sup>[16]</sup>。

### 4 替代指标的验证

著名的生物学和统计学专家弗莱明指出<sup>[15]</sup>，相关性并不等同于替代性。当干预措施对于替代指标的治疗效果可以明确可靠地预测该干预措施对于临床指标的治疗效果时，这样的替代指标才是经过验证的替代指标，才是真正意义上的替代指标。而对于替代指标的验证远比证明其与临床指标有相关性复杂得多。替代指标的验证需同时经过单个病人层面（individual patient level）和临床试验层面（clinical trial level）的验证<sup>[17-20]</sup>（图 1-3）。

替代指标的验证的第一步是证明其与临床指标之间具有关联。这一步可以通过观察性试验或单个病人层面的临床试验来实现（图 2）。如果研究中发现替代指标和临床指标之间有显著的相关性，而且随后的临床试验研究中发现某一种干预措施对于替代指标有显著的疗效，于是很多的研究人员便下结论，这一种干预措施对于临床指标有显著的疗效。而这个结论是错误的。

替代指标的验证的第二步是评价替代指标和临床指标。这一步需要通过临床试验来实现，而且必须同时完成两个任务。第一，需证明干预措施不但对替代指标有显著的疗效，而且对临床指标有显著的疗效。第二，需证明干预措施对于替代指标的疗效能够预测其对于临床指标的疗效（图 3）。

研究中所采用的统计分析将取决于替代指标和临床指标的数据结构类型<sup>[17-20]</sup>。关于替代指标，研究者必须先明确以下三个问题<sup>[21]</sup>。第一，替代指标和临床指标之间是否存在强

有力的关联性。第二，是否有关于其他类药物的临床试验表明替代指标和临床指标的研究进展。第三，是否有关于同类药物的临床试验表明替代指标和临床指标的研究进展。建议替代指标和临床指标的研究进展需要通过以上步骤进行验证。事实上，以上三个问题也是替代指标验证过程中需要回答的问题，如果以上三个问题都能获得肯定的答案，那么也提高了替代指标的有效性和可靠性。如果其他类药物支持替代指标和临床指标之间的相关性，事实上加强了我们的关于试验药物（干预措施）对于替代指标和临床指标疗效的推理。同时，如果以上三个问题能够获得肯定的答案，对于选择该替代指标我们便获得了可靠而强有力的证据，以便在未来的临床试验中用以评价干预措施的疗效。

## 5 未经验证的替代指标带来的严重后果

最广为人知的依靠未经验证的替代指标而发生严重后果的例子之一，便是用于心肌梗死后的抗心律失常药物的批准。这些抗心律失常药物可以抑制室性早搏，以此作为心肌梗死后临床指标（死亡）的替代指标，也是其批准上市的依据，而这个替代指标并没有经过验证。急性心肌梗死后的室性早搏被认为与临床结局（死亡）有一定的相关性。心律失常抑制的临床试验<sup>[22]</sup>，对于急性心肌梗死后频繁发生室性早搏的患者，分别给予三种 1C-型抗心律失常药物和安慰剂，并进行对照观察，试验结果表明，服用抗心律失常药物的患者的病死率明显高于服用安慰剂的患者。因此，事实证明，对于临床指标病死率来说，抑制室性早搏是未经验证的替代指标。这个例子鲜明而有力地证明了依靠未经验证的替代指标来评价干预措施的疗效可能存在的危害性和随之带来的严重后果。

## 6 当前慢乙肝临床研究中是否有经过验证的替代指标

目前已发表的肝病临床试验中，很少有临床试验同时评价替代指标和临床指标<sup>[13-14]</sup>。未经验证的替代指标的应用更是普遍存在。在慢性乙型肝炎临床研究领域，目前亚洲仅有一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验<sup>[23]</sup>采用了临床指标，并且临床试验的研究方案在试验开展之前已经注册发表。试验中，651 名慢性乙型肝炎并经组织学检查证实患有肝硬化或晚期肝纤维化的患者，被随机分配接受拉米夫定和安慰剂治疗。疗效指标为疾病进展，包括肝癌、病死率、肾功能不全、静脉曲张出血等，并在治疗结束后进行了 5 年的随访观察。近期的一项 meta 分析<sup>[24]</sup>评价慢性乙型肝炎抗病毒治疗可以减少肝癌的发生率。12 个临床试验共计 2742 例患者分别接受干扰素和安慰剂或不治疗，治疗后肝癌的发生率降低了 34%，其中 5 个试验表明肝癌的发生率在治疗后降低了 78%。然而，纳入的 12 个临床试验中，只有 2 个随机对照临床试验，而且大部分试验并没有将肝癌作为终点指标，因此这项 meta 分析的结论便因纳入的临床试验的质量和潜在的发表偏倚而受到质疑。

慢性乙型肝炎临床试验中普遍采用的结局指标为生物学指标（如 ALT 复常率）和病毒学指标（如血清 HBV DNA 抑制、血清 HBeAg 阴转率、血清 HBsAg 清除率）<sup>[25]</sup>。目前血

清 HBsAg 清除率被认为是最接近疾病治愈的指标。有临床试验报道<sup>[26]</sup>，慢性乙型肝炎患者在 50 岁之前自发的血清 HBsAg 清除，那么其患肝癌的风险可以降到最低。高达 11% 的血清 HBeAg 阴性患者经过 4 年长效干扰素治疗后获得血清 HBsAg 清除，3% 的血清 HBeAg 阳性患者经过 1 年泰诺福韦治疗后获得血清 HBsAg 清除<sup>[27]</sup>。但是，我们仍需要长期的患者随访来验证血清 HBsAg 清除率对于预测降低肝癌发生率的有效性。2009 年举行的 NIH 慢性乙型肝炎管理共识会议（National Institutes of Health Consensus Development Conference）上，抗病毒治疗对于改善慢性乙型肝炎患者临床结局的作用引起了激烈的讨论<sup>[27]</sup>。抗病毒治疗可以降低慢性乙型肝炎患者的病毒载量和提高转氨酶复常率，然而其对于降低肝功能失代偿、发生肝癌和死亡的几率仍然不明确<sup>[28]</sup>。由此看来，在慢乙肝临床研究领域，对于之前所述的三个问题，我们尚没有肯定的答案。因此对于生化指标和病毒学指标作为替代指标评价干预措施对于慢性乙型肝炎患者的疗效必须经过验证。

## 7 中医药干预的慢乙肝临床试验中结局指标的选择

世界卫生组织在《传统医学和现代医学研讨会》上将具有临床意义的、以病人为基准的终点结局作为今后临床试验所必须遵循的六个关键环节之一<sup>[29]</sup>。国内最新发布的《慢性乙型肝炎临床实践指南》（2010 年版）[30]中慢性乙型肝炎的最终治疗目标亦是最大限度地长期抑制 HBV，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、肝癌及其并发症的发生，从而改善生活质量和延长存活时间。因此，在经过验证的替代指标未发现之前，病死率、肝硬化或肝癌发生率、不良反应、生活质量等，应当作为慢性乙型肝炎临床试验用于评价干预药物疗效的结局指标<sup>[31]</sup>。

整体观念和辨证论治是中医学理论体系的两大基本特点。中医药干预的疗效则是这两大特点的体现，从整体上对患者的状态进行调节，从而改善患者的症状和体征，通过个体化辨证论治充分考虑患者的意愿，并非着眼于实验室生物学指标的改善。然而目前中医药临床试验，更进一步基于本文所探讨的慢性乙型肝炎的中医药临床试验，却基本上注重于实验室指标的变化，极少有临床试验采用生存质量的结局指标。建议慢性乙型肝炎中医药干预的临床试验采用生存质量和不良反应作为评价疗效的主要结局指标，更好地验证中医药的疗效，突出中医药干预的特点和优点，从而完善中医药的疗效评价体系，促进中医药的发展。此外，科学的、标准的报告也是中医药临床试验亟待提高的关键环节<sup>[32-33]</sup>。

## 参考文献

- [1] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Statistical Medicine* 1989; 8: 431-40.
- [2] Gluud C, Brok J, Yang G, Ronald L, Koretz. Hepatology may have problem with putative surrogate outcome measures. *Journal of Hepatology* 2007; 734-42.
- [3] US Department of Health and Human Services: FDA: The Nation's Premier Consumer Health Protection Agency, in US Food and Drug Administration; 2004. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf>.
- [4] US Department of Health and Human Services: Guidance for Industry: Fast Track Drug Development Programs-Designation, Development, and Application Review, in Food and Drug Administration; 2004. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [5] Katz R. Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. *NeuroRx: J Am SocExp Neuro Ther* 2004; 189-95.
- [6] Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organisations: 2000 – 2005. *JAMA* 2006; 295: 2270-4.
- [7] Mansfield PR, Lexchin J, Wen LS, Grandori L, McCoy Cp, Hoffman JR, et al. Educating health professionals about drug and device promotion: advocates' recommendations. *PLoS Med* 2006; 3: 1988-91.
- [8] Fleming TR, DeMets DL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8: 431-40.
- [9] Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke Rz, Cook DJ, Green L, Naylor CD, et al. Users' guides to the medical literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the users' guides to patient care. Evidence-based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284: 1290-6.
- [10] Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. *JAMA* 1999; 281: 1836-43.
- [11] Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993; 270: 2598-601.
- [12] Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodological quality and discrepancies between small and large randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001; 135: 982-9.
- [13] Gluud LL, Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 493-501.
- [14] Gluud C. The culture of designing hepato-biliary randomised trials. *J Hepatol* 2006; 44: 607-15.
- [15] Fleming TR, DeMets DL. Surrogate endpoints in clinical : are we being misled. *Ann Intern Med* 1996; 125: 605-13.
- [16] Gluud C. Would you trust a surrogate respondent ? *The Lancet*. 1997; 349: 665-6.
- [17] Buyse M, Molenberghs G, Bursykowski T, Renard D, Geys H. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomised experiments. *Biostatistics* 2000; 1:49-67.

- [18] Alonso A, Molenberghs G, Geys H, Buyse M, Vangeneugden T. A unifying approach for surrogate marker validation based on Prentice's criteria. *Stat Med* 2006; 25:205-21.
- [19] Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005: p. 1-408.
- [20] Lin DY, Fleming TR, De Gruttola V. Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med* 1997; 16: 1515-27.
- [21] Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999; 282: 771-8.
- [22] The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report (effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction). *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
- [23] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
- [24] Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1067-77.
- [25] Wong WS, Sung JY. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: are we doing any good to patients? *J Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 64: 223-6.
- [26] Yuen MF, Wong DK, Fung J. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 135:1192-9.
- [27] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359:2442-55.
- [28] Sorrel MF, Belongia EA, Costa J. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009: 104-10.
- [29] World Health Organization Report. Consultation meeting on traditional and modern medicine: harmonizing the two approaches. Beijing, China, 1999. 16.
- [30] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年更新版). 2010.
- [31] Jordan J, Feld, David K. H. Wong, E. Jenny Heathcote. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2009; S96-102.
- [32] 郭新峰, 赖世隆, 梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用. *广州中医药大学学报* 2002; 19(4): 251-5.
- [33] 郭新峰, 朱泉, 赖世隆. 替代指标和中间指标及其在中医药疗效评价研究中的应用价值的思考. *中国中西医结合杂志* 2005; 25(7): 585-90.

## 第二篇 临床试验中不良反应报告的重要性

循证医学的宗旨是为临床实践提供最佳的治疗决策和方案，而准确地评价医疗干预措施的疗效和危害则是实践循证医学的重要环节。目前大多数的临床试验往往只着眼于干预措施的疗效，而忽视了不良反应的监测和报告的重要性。孰不知，临床试验中不良反应的报告与干预措施疗效的报告同样重要<sup>[1]</sup>。尤其是在干预措施疗效相当的情况下，不良反应的发生情况是决定治疗方案的重要依据<sup>[2-5]</sup>。

### 1 临床试验中不良反应的报告情况

不良反应或者医疗干预措施的危害在临床试验结果报告中所占的比例很小，尤其是在干预措施具有显著性疗效的临床试验。根据本论文叶下珠属系统评价的研究结果，纳入的16篇临床试验中仅有5篇（31%）报告了不良反应，其中只有2篇（12%）分别报告了治疗组与对照组发生的不良反应的具体类型和例数。

目前不良反应的报告情况也从侧面反映了在临床试验设计和实施过程中对不良反应的忽视及程度。甚至某些干预措施的临床试验从未报告不良反应的发生情况。

导致不良反应报告不全或误导的原因可能有以下几点：试验设计未将不良反应考虑在内；试验进行当中忽视了不良反应的观察和记录；试验报告时不良反应报告缺失；不良反应不完全报告；不良反应的不真实报告或歪曲报告；不良反应的隐藏报告。

不良反应报告的缺失其中一个因素可能与版面有关。因此，慎重的考虑和选择那些不良反应的数据更有价值，更值得报告。其次，越来越多的电子杂志的开放也是解决这一问题的有效途径。再者，利益冲突和经费来源也是影响不良反应报告的一个重要方面。

### 2 临床试验中不良反应的评估

尽管随机对照试验不是监测不良反应的最佳方法，但其优良的试验设计能更好地控制偏倚，从而为不良反应的证据提供强有力的支撑<sup>[4]</sup>。然而，随机对照试验对于安全性结局并不具有足够的统计学检测效能，而且单个的研究往往不具有足够的把握度以评估不良反应与干预措施之间的关系，因此临床试验中“统计学上无显著性差异”的结果可能会造成误导，同时，检验效能低的临床试验多重检验会得到假阳性结果，从而造成不必要的担心<sup>[3]</sup>。而复合的安全性结果可能是解决这一个问题的好办法<sup>[8]</sup>。此外，临床试验中研究对象的人口学特征对于干预措施安全性的评价具有重要的意义，试验当中对任何治疗患者的排除都有可能影响安全性评估的结果<sup>[9]</sup>。

### 3 规范地报告不良反应

临床试验中不良反应的报告普遍地不规范,并且报告的方式差别很大。例如,在本论文所纳入的临床试验中,一些试验仅是简单的报告在试验当中未发现不良反应,或发生了轻微的不良反应但仍能完成治疗疗程,一些试验只报告了对照组的不良反应情况而未报告试验组是否发生不良反应,一些试验只报告了不良反应的症状,极少数的试验同时报告了试验组和对照组发生不良反应的例数,没有发现报告患者因不良反应而退出或失访的试验。很多指南的发布旨在改善临床试验中不良反应报告的质量。CONSORT 声明便是其中之一,其扩展版对不良反应的报告作了特别和详细的说明以供临床研究者参考执行,并列举了不良反应不规范报告的实例<sup>[6,7]</sup>有助于避免类似情况的发生。尽管国外有研究提示,在CONSORT 声明扩展版发布之后,临床试验中对不良反应的报告仍然没有显著改善<sup>[6]</sup>,因此更需要对 CONSGSORT 声明扩展版的推广和宣传,下达到每一个从事临床试验的研究者,使得对不良反应的报告的必要性和规范性引起足够的重视,相信未来的调查结果会有所改变。

#### 4 慢乙肝临床试验不良反应报告的重要性

慢性乙型肝炎是影响人类健康的重要的公共卫生问题。近年来随着医学科学的发展,不断有新的抗病毒药物推出临床,尽管其在抑制乙肝病毒复制等方面具有一定的疗效,一些患者对抗病毒药物具有较高的应答率,然而抗病毒药物普遍存在的严重的不良反应也是慢性乙型肝炎患者无法接受或中断治疗的主要原因之一。在一项对全国 6 个主要城市的慢性乙型肝炎患者的调查结果中显示,仅有 19% 的患者接受抗病毒治疗,而其中 15% 的患者仅因为严重的不良反应而中断治疗<sup>[10]</sup>。据推断,在没有接受抗病毒治疗的 81% 的患者中,不排除因为不良反应而不选择抗病毒药物治疗的可能性。

中医药治疗慢性乙型肝炎具有悠久的历史,至今仍活跃在临床。从系统评价检索的结果可以看出,每年都有大量的中医药治疗慢性乙型肝炎的临床试验发表,无论是中草药还是中药制剂,而且绝大多数的中医药的临床试验将其假说建立在中医药干预抗病毒疗效好且不良反应少之上。然而,系统评价的研究结果也同时告诉我们,绝大多数的临床试验只关注于中医药的抗病毒效果而忽视了不良反应的观测,其试验中重要的假说之一被“遗忘”了,或者如前所述,试验报告中提到了不良反应的情况,但监测方法和报告方式都很不规范。而实际上,安全性和较少的不良反应恰恰是中医药干预的优势所在。85% 的未接受抗病毒药物治疗的慢性乙型肝炎患者以及中断抗病毒治疗的患者中很大一部分求助于中医药治疗。并且,慢性乙型肝炎临床实践指南中将改善生活质量作为治疗的最终目标,许多的临床试验研究者和患者将希望寄托于中医药。但是我们也要清醒地意识到,当前中医药干预的临床试验,进一步说中医药治疗慢性乙型肝炎的临床试验普遍的方法学质量低,试验存在很大的风险偏倚。首先,不良反应报告的缺失、报告的不完整和不规范,使得无论是单个的临床试验还是系统评价都无法得出可靠的安全性的结论,而且系统评价研究者

或患者无从判断干预措施是否真的安全还是临床试验研究者隐藏了不良反应的情况。”是药三分毒”，加之“小柴胡汤事件”和“马兜铃酸事件”也不断地给我们敲警钟，“中药无毒性无副作用”可能是个神话，安全低毒是中药的一大优势，但也不能肆意地夸大或忽视中药的不良反应作用，安全用药是关键，而不良反应完整和规范地报告是安全用药的保证。其次，临床试验的内部真实性对干预药物不良反应的评价有很大的影响。除外临床试验自身的不足，小样本和高风险偏倚都会使得研究的结果受机遇的影响而不可靠。再者，临床试验研究者在选择纳入试验的患者时可能人为地不予纳入一些严重的病例，或者在试验进行当中排除了一些会影响研究结果的病例，如前所述，任何对试验对象的排除都有可能影响不良反应的结果。通过系统评价的研究结果我们也了解到，目前的中医药的临床试验，几乎没有试验报告研究对象的招募情况和退出、脱落病例的记录，因此很难对这样的试验报告的不良反应结果进行分析而得出可靠的、可以推广的结论。

## 参考文献

- [1] Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1756-61.
- [2] Ioannidis JP. Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1737-9.
- [3] Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2(8):e124.
- [4] Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JP. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *CMAJ*. 2006 Feb 28;174(5):635-41.
- [5] Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*. 2001 Jan 24-31;285(4):437-43.
- [6] John P.A. Ioannidis, Stephen J.W. Evans, Peter C. Gotzsche, Robert T. O'Neill, Douglas G. Altman. Better reporting of harms in randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *Annals of Internal Medicine* 2004; 141(10): 781-8.
- [7] 杜亮, 刁骧. 更好地报告随机试验中的危害: CONSORT 声明扩展版. *中国循证医学杂志* 2006; 6(9): 682-9.
- [8] Tugwell P, Judd MG, Fries JF, Singh G, Wells GA. Powering our way to the elusive side effect: a composite outcome “basket” of predefined designated endpoints in each organ system should be included in all controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(8): 785-90.
- [9] Isabelle Pitrou, Isabelle Boutron, Nizar Ahmad, Philippe Ravaud. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(19): 1756-61.
- [10] Jia JD. Perspective in treatment of CHB. *China Medical Tribune*. 2005.

## 第三篇 发表偏倚与阴性结果

### 1 什么是发表偏倚

简单地说,发表偏倚指的是阳性结果的研究更容易获得发表<sup>[1]</sup>。发表偏倚最早被发现是在 1956 年,《变态心理社会学》杂志主编表示,阴性结果的研究不太可能在他的杂志上发表<sup>[2]</sup>。随后在 1959 年有研究发现,在四本心理学杂志上,很少有阴性结果的研究发表。这个研究发现强烈地提示了发表偏倚的存在<sup>[3]</sup>。此后,发表偏倚似乎成了临床医学文献中一个普遍存在、广为人知的现象。而所有研究的结果都可能受到不同程度的发表偏倚的影响。

本文将探讨发表偏倚产生的原因和影响因素,阴性结果发表的重要性、发表偏倚的测量方法以及控制发表偏倚的方法。

### 2 发表偏倚的来源

#### 2.1 研究者

许多研究者在进行研究时,如果不能得出阳性的结果,便不愿意继续研究,或者不愿意将其研究结果进行发表。早期的研究曾发现,阳性结果的研究与阴性结果的研究相比,其获得发表的几率是后者的数倍<sup>[4]</sup>。造成这个结果的原因可能更大成分上是研究者自己不愿意发表阴性的研究结果<sup>[5]</sup>。来自编辑部的数据显示,在投稿的文献中,具有显著统计学差异的阳性结果的文章数量是阴性结果的文章的 10 倍<sup>[6-8]</sup>。当然,编辑和评审在选择发表的研究时也存在偏倚<sup>[5]</sup>,他们更倾向于发表阳性的研究结果,这就给研究者在投稿时造成了一定的压力。研究者即便愿意将自己的研究结果公布,为了获得较大的发表机会,往往选择不太知名的杂志,甚至一些不被数据库收录的地方性杂志<sup>[9]</sup>。有研究显示,阴性结果与发表杂志的影响因子有明显的相关性<sup>[10]</sup>。

#### 2.2 编审

目前来说,影响因子是评价杂志质量的唯一方法,编辑和评审更倾向于发表阳性的研究结果,他们认为这样的研究更有价值或者更加吸引读者的兴趣,而且阳性结果的研究也更容易和更频繁地被引用<sup>[5, 11]</sup>。许多研究者表示,没有显著性差异的研究结果很难获得编辑的青睐<sup>[12]</sup>,无论研究设计的优劣、规模的大小和质量的高低<sup>[13]</sup>。虽然一定程度上,阴性结果的研究相对容易开展,但其结果却很难获得发表<sup>[14]</sup>。因为阴性结果的研究在审稿时可能比阳性结果的研究更加严格,尤其是那些之前的研究得出阳性结果的重复性研究,其阴性结果更难以获得编辑的重视和信任<sup>[15]</sup>。

#### 2.3 经费来源

研究的经费来源是产生发表偏倚的重要影响因素,许多阴性结果无法得到发表可能与研究的经费来源有直接的关系。如果研究的结果与研究的资助者发生利益冲突的话,那么

这个研究的结果很可能得不到发表。很突出的例子便是，医药公司资助的研究不大可能接受阴性的结果（即与医药公司期望的结果相反的结果）<sup>[16-18]</sup>。资料显示，支持新药的临床试验中，大于 80% 都来自于医药公司的资助<sup>[4]</sup>。

## 2.4 单个研究

临床试验设计和实施的各个阶段都可能导致发表偏倚的产生。同时，临床试验研究人员个人的想法和对试验结果的期望值也可能会影响研究的结果。小样本的临床试验往往缺乏足够的把握度，只有机遇的作用夸大了组间的差异时才能表现统计学上的显著性。尽管样本量不足以至于无法显示统计学上的显著性差异，但是它仍然会导致偏倚的产生，因为小样本的试验如果想要获得发表，除非得到统计学上的显著性差异。需要注意的是，有选择的发表临床试验，不仅仅是夸大了干预的疗效，还有可能低估了干预的疗效<sup>[19]</sup>。与小样本的试验相比，大样本的临床试验往往要回答的临床问题更多。但往往临床试验的研究者即便是遇到阴性结果的研究，也会千方百计通过增加结局指标或亚组分析来获得阳性结果，并且在将来发表时只发表阳性的结果。复杂干预和数据的重复测量也会增加假阳性结果的概率。此外，每个临床试验都有一个主要的假说，因此，研究者往往只关注与试验的假说相关的结果，而不太注意其它可能观察到的结果。这些都有可能是发表偏倚的来源。

## 3 阴性结果发表的重要性

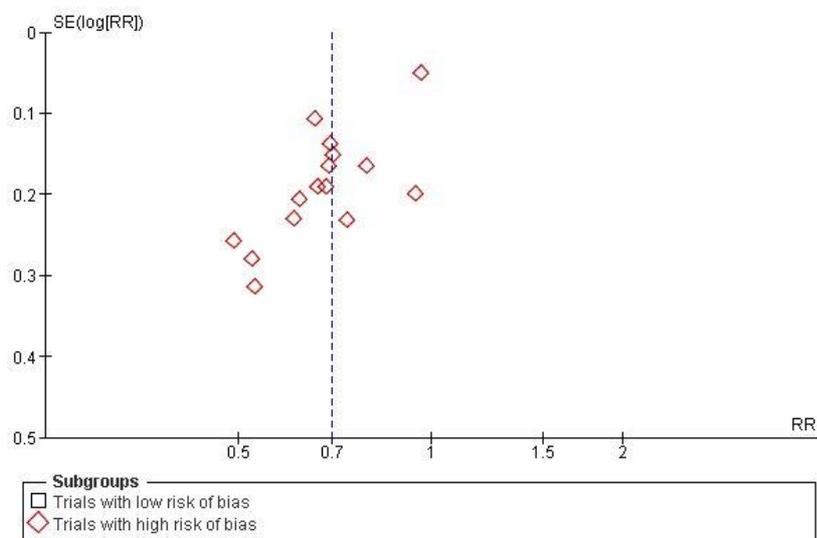
人们都喜欢阳性结果，尤其是科研工作者，然而事实并非每一项科研结果都是阳性的。这里所说的阳性结果指的是研究的结果证实了研究的假说，获得正面的效应。在临床科研领域，研究者更倾向于获得有效的结果。可是，往往有时候阴性的结果更具有临床和现实意义。例如，如果我们在临床试验中发现某一干预措施没有显著的治疗效果，或者没有达到我们预期的治疗效果，而经过反复验证后，仍然获得同样的结果，那么我们把这个结果报告出来，便可以为以后的研究提供借鉴，鉴于医疗卫生资源并不充足，有价值的阴性结果则大大节省了不必要的资源浪费。这样的例子应该不胜枚举。其次，我们可以对得到的阴性结果进行深入地分析，因为往往意外或者之前的研究未曾发现的结果，可能是尚未意识到的新机制，如果能把这种意外结果的原因弄清楚，可能就是非常重要的科学发现。某种意义上说，科学的真正目的就是在验证中发现意外。再次，有时候阴性结果能够强化阳性结果。很多的临床试验并非以安慰剂为对照，很多时候临床试验设置多个对照组，而在选择的结局指标中，出现的某些阴性结果，或许一定程度上凸现了其它治疗药物的治疗作用。有时候这种阴性结果的对照是主动设置的。因此，阴性结果的报告和发表对于科学研究，尤其在临床科研领域具有重要的作用，目前已经有许多杂志为阴性结果开辟了专栏，鼓励和促进阴性研究结果的发表<sup>[20]</sup>。

## 4 发表偏倚与系统评价的关系<sup>[3]</sup>

系统评价致力于纳入高质量的研究以期解决所提出的临床问题。但是获取所有与问题相关的研究文献似乎是不可能的事情，因为系统评价的研究者无法知道有多少研究文献被漏掉了。如果系统评价漏掉了一些可能符合纳入标准的研究，那么会对系统评价的结果产生影响吗？答案是肯定的。这不仅会使系统评价获取的信息量减少，更重要的是，可能会导致系统评价得出错误的结论。因为研究者无法知道漏掉的研究其结果是否与纳入的文献一致，也无法判断纳入的研究是否具有较高的代表性。许多的研究者表示，那些具有显著性差异的阳性结果的文献远比阴性结果的文献容易检索到。那么随后的基于这样的阳性结果的研究的系统评价也很有可能过高地估计了研究的结果。

## 5 发表偏倚的评估

如果我们接受系统评价的结果可能会受发表偏倚的影响，那么接下来的问题便是，这个偏倚对系统评价的结果的影响到底有多大？如何能够处理这个问题？在系统评价中评估发表偏倚最常用的办法之一便是到漏斗图。



*Caption*

### Funnel plot

**Review:** Phyllanthus species for chronic hepatitis B virus infection

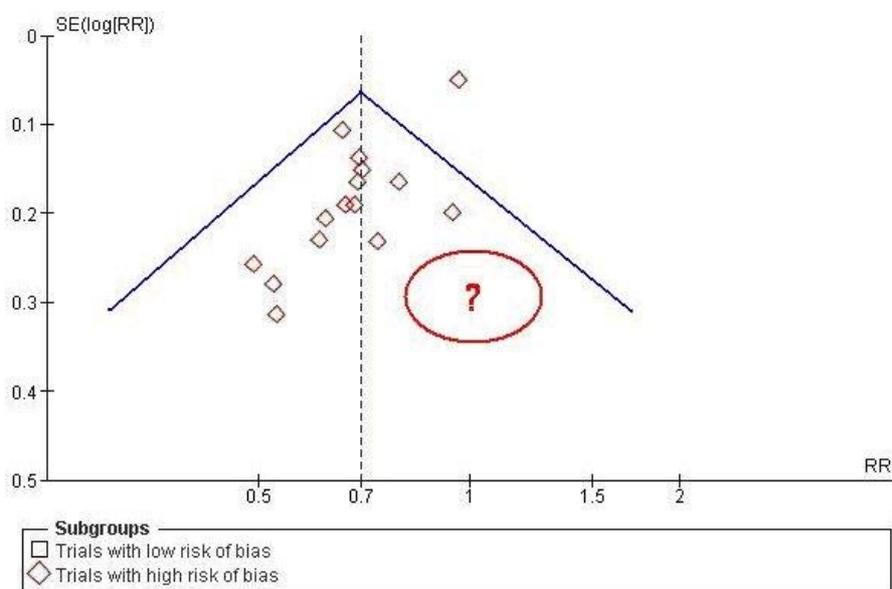
**Comparisons:** 1 Phyllanthus versus placebo or no intervention

**Outcome:** 1.4 Number of patients with detectable serum HBeAg (end of treatment)

倒漏斗图是 meta 分析中用于识别和评估发表偏倚的最直观的一种表现形式。如图所示，下方为倒漏斗图的说明，本图来源于叶下珠治疗慢性乙型肝炎的系统评价，比较的干预措施为叶下珠和安慰剂或不治疗，结局指标为治疗结束后血清 HBsAg 阳性的患者数。横坐标为叶下珠干预的效应值，在这里表示为相对危险度，坐标刻度采用的是对数标尺，也就是取相对危险度的值的对数，因此从 0.1 到 1 和从 1 到 10 的表示的距离是相同的。纵坐标为对效应值估计的精确度，在这里表示为相对危险度对数的标准误，此外，还可以用样

本量或权重来作为纵坐标。中间则是由多个研究数据组成的散点图，在这里由菱形和方框表示，以区分研究的亚组来源。中间垂直的虚线表示所有纳入分析的研究 meta 分析汇总的效应值。

研究结果越接近汇总的效应值，那么菱形分布越集中，反之越分散；如果研究的效应值的估计越精确，那么菱形分布就越靠上，反之越靠下。如果没有发表偏倚的存在，那么由散布的菱形组成的图形应该是一个对称的倒置的漏斗形，如果菱形分布不对称或歪斜（如下图所示），则提示存在发表偏倚。此外，倒漏斗图也受纳入研究的样本量和质量影响。



## 6 发表偏倚控制方法

### 6.1 临床试验注册

控制发表偏倚最有力的方法便是临床试验的注册制度。2004 年国际医学杂志编辑委员会（International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE）发布了一项声明[9]，要求所有的临床试验在招募受试对象之前都必须先进行注册，而此类注册数据库须免费向公众开放，并且可以通过网络检索获取。临床试验注册的内容包括临床试验的基本要素，其中很重要的一个方面便是结局指标，即临床试验所要观察的结果。目前世界范围内很多杂志发表声明，临床试验的研究者在投稿时须同时递交临床试验的注册方案，否则将不接受发表。这个举措也得到了世界卫生组织的大力支持。通过临床试验的注册制度，人们对即将开展的临床试验有全面的了解，同时也有效地避免了研究结果的选择性报告和不完全报告，消除了发表偏倚的可能性。2007 年，由中国卫生部资助的中国临床试验注册中心正式成立并运行，这也是 WHO 认证的第四个主要的国际临床试验注册平台<sup>[20]</sup>。

### 6.2 编审政策的改进

另一个控制发表偏倚的有效方法便是,全面地、无偏倚地发表高质量的文章,而无论其研究结果是阳性的还是阴性的。其次,盲审也是改变编审政策的好的方法。或许阴性结果的研究文章不能获得全文发表,但简要发表研究的摘要也是非常可取的。目前有一些杂志就采取这样的做法<sup>[22]</sup>。此外,杂志的编审有责任鼓励和促进高质量的研究的开展和发表,公开发布可能会导致发表偏倚的因素以供研究者参考,如临床试验的注册,随机的方法如何产生,以及其它可能导致发表偏倚的因素等<sup>[23]</sup>。

### 6.3 网络电子期刊的开设

鉴于纸质版期刊版面的限制,可能一些结果无法获得发表,而经同行评审的、无版面限制的电子期刊则很好地解决了这一问题,从而维护了研究结果发表的完整性。PLOS Clinical Trials 既是为此目的而开辟的电子期刊,该期刊对所有临床试验进行审核然后发表,报道范围广泛,涵盖了所有生物学领域的临床试验,审稿人对论文的质量进行审查,要求论文具有合理性和科学性,而不限研究的大小和结果的性质。该电子期刊在网上免费向公众公布,对于每一篇临床试验文章同时链接到其注册的数据库,从而方便读者全面地了解。目前,电子期刊发展迅速,公众接受度越来越高,其它影响力较高的电子期刊如 Cochrane Library,其 2009 年的影响因子达 5.6。

综上所述,发表偏倚是科学文献中普遍存在的一个问题,并且在很多科研领域有着很大的影响。无论是单个试验还是 meta 分析,在设计和实施的各个环节都有可能产生发表偏倚,而其产生也直接影响到临床试验和 meta 分析的结果,使得研究结果倾向于阳性的结果。尽管目前有研究方法可以检测到发表偏倚,并且有研究方法可以用来校正发表偏倚,但都具有一定的局限性。因此,最好的办法则是从一开始便杜绝发表偏倚的产生,如上所述,或者通过试验注册,或者通过改变编审政策等。但是,在发表偏倚的问题被全面解决之前,系统评价的研究者和读者需要注意的是,我们现在得到的一些研究结果都有可能受发表偏倚的影响,其可靠性的强度仍然需要进一步的验证。

### 参考文献

- [1] Last JM. A Dictionary of Epidemiology. Oxford: Oxford University Press 1983: 12.
- [2] Smith MB. Editorial. J Abnorm Social Psychol 1956; 52: 1-4.
- [3] Sterling T. Publication decisions and their possible effects on interferences drawn from tests of significance or vice versa. Am Stat Assoc J 1959; 54: 30-4.
- [4] Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. JR Stat Soc A

- 1988; 151: 419-63.
- [5] Angell M. Negative studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 464-6.
- [6] Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990; 263: 1385-9.
- [7] Dickersin K, Min YL, Meinert CI. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992; 267: 374-8.
- [8] Minerva. Re publication bias. *BMJ* 1992; 304: 264.
- [9] Editorial. Fighting publication bias: introducing the negative results section. *J Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010; 30: 1263-4.
- [10] Yoav Littner, Francis B. Mimouni, Shaul Dollberg. Negative results and impact factor. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:1036-7.
- [11] Newcombe RG. Towards a reduction in publication bias. *BMJ* 1987; 295: 656-9.
- [12] L. Hirsch. Randomized clinical trials: what gets published, and when ? *Can Med Assoc J* 2004; 170: 481-3.
- [13] M. K. Krzyzanowska, M. Pintilie, I. F. Tannock. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 495-501.
- [14] Koren G, Shear H, Graham K, Einarson T. Bias against the null hypothesis: the reproductive hazards of cocaine. *Lancet* 1989; 2: 1440-2.
- [15] Charlton B. Think negative: science needs its failures. *New Scientist* 1987; 29: 72.
- [16] Dickersin K, Min YL, Meinert CI. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992; 267: 374-8.
- [17] Dickersin K, Min YL. Clinical trials and publication bias. *Online J Curr Clin Trials* 1993; 28: 50.
- [18] Anthony N. DeMaria. Publication bias and journals as policemen. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1707-8.
- [19] Newcomebe RG. Towards a reduction in publication bias. *BMJ* 1987; 295: 656-9.
- [20] Yu W, Jidong J. Control of hepatitis B in China: prevention and treatment. *Anti Infect Ther* 2011; (1): 21-5.
- [21] David Alcantara. The importance of publishing negative results. *Negative results publishing in biology*. 2010.
- [22] Shields PG. Publication bias is a scientific problem with adverse ethical outcomes: the case for a section for null results. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(8): 771-2.
- [23] Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA* 1990; 263: 1392-5.

## 第四篇 随机对照临床试验的设计原则

研究的证据有助于制定最佳的预防、诊断和治疗的措施。而高质量的随机对照临床试验和基于此类临床试验的系统评价位于证据等级的最高层。目前已发表的肝病方面的随机对照临床试验有 8500 篇有余，涵盖了 1000 多种医学期刊或杂志，并且这个数字以每年超过 500 篇的速度增长。

随机对照临床试验的设计应当包括以下几个方面：研究对象和数据收集、干预措施（解释性和实用性）、对照措施（安慰剂和阳性对照）、试验设计类型（平行、交叉、析因和整群）、和试验目的（优劣试验、等效试验还是非劣效试验）。同时还要确保试验的内部真实性（internal validity）即研究结果的可靠性。而试验的内部真实性常常受随机误差（random errors）的影响。据了解，肝胆病方面的临床试验每组纳入的病例数平均为 23，足以显示了随机误差的可能性。内部真实性还受系统误差或系统偏倚的影响<sup>[1]</sup>。仅有 48% 的随机对照试验报告了恰当的随机序列，38% 的试验报告了随机隐藏，34% 的试验实施了恰当的双盲。而只有满足以上条件的随机对照临床试验才可以评估为低风险的随机对照临床试验。因此，90% 以上的肝病方面的随机对照临床试验存在偏倚，过高地估计了干预措施的效果。多中心的随机对照临床试验可以纳入更多的病例，同时提高研究的质量。此外，多中心的临床试验在外部真实性即研究结果的外推性上优于单个中心的临床试验。

1747 年 5 月 20 日苏格兰航海医生 Lind 进行了一项治疗坏血病的对照试验<sup>[1]</sup>。试验纳入的 12 名患者中，2 名患者给予橘子和柠檬，2 名患者给予苹果酒，2 名患者给予醋，2 名患者给予硫酸丹剂(elixir vitriol)，2 名患者用香料、大蒜和芥菜籽混合的药汁，2 名患者服用海水。6 天后吃橘子和柠檬的 2 名水手病情转好了，而其他水手没有。Lind 的试验是一个突破。因此 5 月 20 日被定为国际临床试验日。Lind 是幸运的，我们极少能发现如此戏剧性的干预效果。我们常常希望找到小但却重要的干预效果。然而，像这样的效果往往被随机误差和系统误差模糊掉了。因此，研究人员需要开展更大规模的试验，应用中心随机、盲法和治疗意向性分析来将随机误差和系统误差的影响减小到最低。

尽管随机对照试验是评价干预措施治疗效果的最佳方法，然而直到 200 多年前，随机对照试验才首次在肝病领域开展<sup>[3]</sup>。1955 年 Thomas 和其他研究人员对 460 名急性传染性肝炎患者开展了两项关于饮食、休息和健康恢复的析因设计临床试验。1970 年以后，肝胆病方面的临床试验和随机对照试验逐渐开展（此处插入表格）。目前，每年有至少 500 篇有关肝胆病随机对照试验的文章发表。因此，有必要对设计随机对照试验的要素进行整理，并将肝胆病方面的随机对照试验与其它医学领域的随机对照试验进行对比。

### 1 随机的重要性

证据等级的金字塔是根据不同研究设计的风险系数而建立的。随机对照临床试验是国际公认的评价干预措施疗效的金标准。随机对照试验的结果是决定诊断、治疗、以及医疗器械疗效的基础。随机化是各对照组之间平衡的基础<sup>[4]</sup>。

历史对照研究、队列研究和病例对照的研究设计往往并不那么可靠，除非干预效果极其显著，然而这样的干预效果比较罕见。即使在这些观察性试验中出现了类似的效果，也需要需要随机对照试验来验证其效果的可靠性。正如 Thomas 所说“随机总是从第一个病人开始”<sup>[5]</sup>。虽然随机对照试验以外的试验设计对于诊断和预后研究以及评估罕见的不良事件具有重要的作用，然而这些试验设计并不能取代随机对照试验用于评价干预措施的效果。证据并非开展随机对照试验恐惧的来源。在基本情况类似、接受相同的治疗措施的情况下，参与随机对照试验的患者获得的治疗结局和那些未参与试验的患者应该是一样的。试验评价的干预措施或许是有害的。然而，绝大多数的试验发现干预措施之间没有显著性差异。此外，一项干预措施推广到临床实践之前，最好先对其有害性进行试验评估。应用随机对照试验评价可能有害的干预措施时，需要独立的数据监测和安全委员会的监督。然而，极少的随机对照试验会在安全委员会的监督下进行<sup>[6]</sup>。

目前，随机对照试验越来越多地用于指导循证的临床实践。在将随机对照试验的研究结果用于临床实践之前，需要考虑解决的关键问题是，这些结果是否可靠？试验的外推性即临床可推广应用性取决于其内部真实性。而试验的内部真实性则取决于随机误差和系统误差的大小。大样本、多中心的随机对照试验可以降低随机误差的风险。具有较高的方法学质量和较低偏倚风险（选择性偏倚、实施偏倚、等）的随机对照试验可以降低系统误差的风险。方法学质量也就是试验的设计、实施和分析，降低或避免了不同干预措施间存在的偏倚的程度。评估试验风险的要素主要包括随机序列的产生、随机隐藏和盲法。只有方法学质量高的临床试验才能保证具有较高的外部真实性<sup>[7-9]</sup>。

## 2 招募对象和数据收集的类型

纳入试验的研究对象需要明确的定义，并制定纳入和排除标准。而对于纳入和排除标准的制定则需要慎重。往往有些试验设定了过多的纳入和排除标准，使得很难从临床上找到可以纳入试验的合格患者。这样的试验或许具有很高的内部真实性，但却因为其外部真实性较低而降低了其临床实用价值<sup>[9]</sup>。

在设计一项新的临床试验时，纳入试验的患者需要对试验的主要结局指标有预先的认知，而对于所选择的主要结局指标，则应该是具有普遍临床相关性的结局指标。否则，你会得到很少的结局数据或很宽的可信区间。临床试验收集数据时需要慎重考虑。数据越多，可发表的研究成果就越多，而相应地，临床试验的开展越困难。因此，越复杂的临床试验需要更多的人力和物力投入，而其无法完成的可能性也更大。

### 3 试验的干预措施<sup>[10]</sup>

决定临床试验的设计类型是解释性还是实用性临床试验，是除了诊断方法、药物剂量、外科检测技术方面的问题之外必须需要考虑的重要问题。

而解释性试验用来监测一种治疗措施在理想条件下的试验效能。解释性试验通过所有变量的严格控制最大化的提高试验的内部真实性。通常解释性试验对研究对象有一系列严格的纳入和排除标准。此类试验往往评价的都是替代结局指标。然而，从患者和临床医生的角度来看，这样的试验可能意义不大。

实用性试验是与解释性临床试验相对而言的一种试验方法，衡量干预措施的治疗效果。实用性试验力求平衡内部真实性和外部真实性，最大限度的提高试验的外部真实性以确保试验结果可以推广到临床实践。目前所应用的临床研究方法大多为解释性临床试验，实用性临床试验应用相对较少，但近年来以实用性试验为研究设计的临床试验在国外正逐年增多，常被应用于初级保健和替代疗法的研究。实用性临床试验以其独特的优势适合替代医学（在我国主要指中医学）研究。

两种方法在临床试验中都很重要，只是它们回答的问题不同<sup>[11]</sup>。干预措施的发展阶段和研究的问题决定了临床试验类型的选择。一项新的干预措施在没有解释性试验评估其潜在效能的情况下，不可能对其进行大规模的实用性试验。从另一方面来说，对同一个研究课题，已经开展了太多的解释性试验却缺少一个实用性试验。有必要探讨一种试验方法，可以结合解释性试验和实用性试验的优点。

### 4 对照措施的设置

如果当前的临床实践尚没有循证的干预药物，那么临床试验应该以安慰剂为对照药物。如果一项治疗措施已经获得了系统评价（基于低风险的临床试验）或其它证据的支持，那么这项治疗措施可用作对照药物。具体有三种设置可供参考<sup>[10]</sup>。第一，将试验的干预措施与该治疗措施进行对照；第二，干预措施和该治疗措施联合应用，然后与安慰剂和该治疗措施联合应用进行对照；第三，选择不接受该治疗措施或对该治疗措施有治疗禁忌的患者，对这些患者进行随机分配，分别接受干预措施和安慰剂。

### 5 平行组或交叉试验设计

临床试验需要解决的另一个问题是选择平行组试验还是交叉试验。无论实施哪种试验设计，患者都有同等的机会被分配到试验组和对照组。平行组试验中，研究者根据纳入标准将患者随机分配到试验组和对照组。平行组试验的优点包括，对疾病的稳定性没有特定要求，可对不可逆性干预措施进行研究，容易观察到干预措施的效果和危害，研究设计容易理解，研究结果容易解释。平行组试验的缺点则有，需要更大的样本量，往往需要通过多中心合作来完成，而多中心临床试验较单一中心临床试验来说具有较低的风险<sup>[8]</sup>。

在交叉试验中，每一个患者都会随机地分配接受干预措施和对照措施。这种试验设计可以降低患者间差异的影响，同时也大大减少了样本量。然而，交叉试验仅能用于相对稳定的疾病和可逆的干预措施。此外，交叉试验固有的缺陷也会使得其研究结果受到影响，如患者的基线情况无法回复到试验前的水平，时限性结局测量指标等，从而不容易评价干预措施的效果和有害性<sup>[12]</sup>。

## 6 临床试验的目的<sup>[12]</sup>

在明确临床试验的目的之前，必须回答一个问题，即你希望试验的干预措施优于对照措施，疗效相当，还是不比对照措施差？也就是说，你的试验设计是优效性试验、等效性试验还是非劣效性试验。

优效性试验是最普遍的试验类型。其研究目的是显示干预措施的效果优于对照措施。如果当前没有治疗该病的公认有效的药物，那么可以直接选择优效性试验。30年前曾有争论，对于优效性试验是采用单侧检验（ $P \leq 0.025$  干预措施优于对照措施）还是双侧检验（ $P \leq 0.05$  干预措施由于对照措施或对照措施优于干预措施），现在双侧检验作为优效性试验的标准检测方法，这样有利于在试验数据显示干预措施的效果不如对照措施时更容易下结论。

如果一项优效性试验的结果显示干预措施与对照措施之间没有显著性差异，这是否意味着研究者可以下干预措施与对照措施疗效相当的结论？当然不可以。大多数的优效性试验当干预措施与对照措施之间没有显著性差异时，由于其可信区间太宽，因此不能下干预措施与对照措施疗效相当的结论。等效性试验的研究目的是显示干预措施与对照措施之间没有差异。等效性试验需要预先设定一个临床上可以接受的等效的差别的上下界值，如果干预措施与对照措施之间的差异超出这个上下界值的范围，那么治疗措施之间不是等效的，如果差异在这个边界值的范围之内，那么干预措施与对照措施是等效的。等效性试验采用双侧检验（ $P \leq 0.05$ ），因此如果要证明治疗措施之间的等效性，往往需要一个很大的样本量。

非劣效性试验的目的在于显示干预措施的效果并不差于对照措施。常用于检测一项新的干预措施其治疗效果并不差于对照措施，但可能具有较少的不良反应、费用更低廉或便于服用等优点。非劣性试验采用单侧检验（ $P \leq 0.025$ ），需要的样本量较等效性试验小。但非劣效性试验的缺点在于，如果主要结局指标的结果显示干预措施优于对照措施时，似乎无法下结论。

## 7 随机对照试验的样本量及样本量计算的重要性<sup>[13,14]</sup>

样本量的计算取决于临床试验的研究目的，即优效性试验、等效性试验还是非劣效性试验，还取决于主要结局指标的数据类型，即等级变量或是连续变量。

在优效性试验中，如果结局指标为等级变量，那么样本量的大小取决于以下四个方面：

- (1) 临床试验对照组中预计发生主要结局的患者的比例。往往这个变量会被过高地估计。
- (2) 预先估计的干预措施的疗效。通常这个指标也会被高估。
- (3)  $\alpha$  或 I 型错误的概率（通常设定为 $\leq 0.05$ ）。
- (4)  $\beta$  或 II 型错误的概率（通常设置为 $\leq 0.20$  或  $\leq 0.10$ ）。

结局指标为连续变量的临床试验，其样本量大小取决于结果的均值和标准差。

临床实验样本量估算对于评价试验的内部真实性具有重要的意义。基于之前的系统评价，几乎所有纳入的临床试验都没有报告样本量的计算，而且大多数的临床试验都是小样本的临床试验。小样本的试验发生 I 型错误和 II 型错误的风险较高。在小样本的临床试验中，一些对干预措施疗效具有重要影响的因素可能无法达到组间均衡，从而导致组间差异的产生，得到干预措施有效的结论。例如，一项两组对照的临床试验，试验组和对照组分别纳入 23 名患者，对于 30% 的对照组事件率和 10% 的治疗组事件率，如果想要在这个实验中观察到这样的组间差异，仅有 26% 的把握度，而且差异越明显，把握度越低。

## 8 临床试验的方法学质量（风险评估）<sup>[15]</sup>

高质量的随机对照临床试验有助于降低偏倚的风险。对于临床试验质量的评价即偏倚风险的评估主要包括以下几个方面的内容。

### 8.1 随机序列的产生

由以上的系统评价的研究结果可以知道，绝大多数的中医药干预的临床试验没有恰当地报告随机序列产生的方法。有研究提示，不清楚或不恰当的随机序列的产生可能会夸大干预措施的疗效达 12% 之多<sup>[14]</sup>。

### 8.2 随机序列的隐藏

同样，绝大多数的中医药干预的临床试验没有报告随机序列的隐藏。研究显示，对于随机序列的隐藏报告不清楚或不恰当的临床试验，其干预措施的疗效可能被夸大了 21%。

### 8.3 盲法

鉴于某些干预措施的性质，尤其是中医药干预，如中药汤剂、针灸、拔罐，双盲法往往不可行。只有将所有可能影响研究结果的干扰因素都设盲，才能彻底避免偏倚的产生，但这在现实的临床试验中是不可能做到的。当对照措施为安慰剂时，双盲的试验设计或许可行，除此之外，临床试验可以对研究结果的观察者或分析者设盲，以降低测量偏倚。因此，几乎所有的中医药干预的临床试验都未实施盲法，无论对于患者还是研究的实施人员。而对于此类临床试验，往往会夸大干预措施的疗效达 18%<sup>[14]</sup>。

### 8.4 基线资料的统计学分析

许多临床试验报告试验开始前各组基线资料的统计学分析情况，而这对于随机对照临床试验来说是没有必要的。在小样本的临床试验中，重要的影响因素常常在组间显示没有

统计学显著性差异。而在大样本的临床试验中，很小的差异即使不是重要的影响因素也往往会显示出其统计学上的显著性。例如在一项临床试验中测量 20 个变量，至少有一个因机遇的影响会显示统计学显著性差异。如果担心随机不能平衡组间的差异，不能保证组间的均衡可比性，那么可以对一些重要的影响因素进行分层随机。然而对于这样的分层随机的临床试验，往往需要不少于 300 到 500 的样本量。对于多中心的随机对照临床试验，可以根据不同的中心来进行分层随机。

### 8.5 结果数据的统计学分析

临床试验随意变换的结局观察指标使得临床试验无论如何都能获得干预措施疗效优于对照措施的研究结果，研究者需要做的只不过是尽可能多地选择观察指标，早晚会有一个指标能得到统计学上的显著性差异，以支持干预措施的疗效。有研究显示，临床试验的研究者不断地变换观察指标以获得统计学上的显著性差异。这种做法显然是不科学的，也是在临床研究的领域不能被接受的。而杜绝这一现象的有效措施，则是临床试验的注册制度<sup>[16]</sup>。

此外，治疗的意向性分析被普遍推荐用于干预措施有效性和安全性的评价，以降低偏倚产生的概率。

## 9 利益冲突

利益冲突是影响临床试验研究结果以及对研究结果的解释的重要因素。众所周知，一些大型的制药企业的赞助很大程度上会左右临床试验研究结果<sup>[17]</sup>。

## 参考文献

- [1] Kjaergard LL, Gluud C. Funding, disease area, and internal validity of hepato-biliary randomised trials. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2708-13.
- [2] James Lind Library. <http://www.jameslindlibrary.org>
- [3] Chalmers TC, Eckhardt RD, Reynolds WE, Cigarroa JG, Deane N, Reifenshtein RW. The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence on relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest* 1955; 34: 1163-1235.
- [4] Chalmers I. Comparing like with like: some historical milestones in the evolution of methods to create unbiased comparison groups in therapeutic experiments. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1156-64.

- [5] Chalmers TC. Randomization of the first patient. *Med Clin North Am* 1975; 59: 1035-8.
- [6] Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL. Data monitoring committees in clinical trials. A practical perspective. London: Wiley; 2003: 1-191.
- [7] Yong C, Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet* 2005; 366: 107-8.
- [8] Kjaergard LL, Nikolova D, Gluud C. Randomised trials in hepatology predictors of quality. *Hepatology* 1999; 30: 1134-8.
- [9] Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352: 609-13.
- [10] Banarjee SN, Raskob G, Hull RD, Brandstater M, Guyatt GH, Sackett DL. A new design to permit the simultaneous performance of explanatory and management randomised clinical trials. *Clinical Research* 1984; 32: 543.
- [11] MacRae KD. Pragmatic versus explanatory trials[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 1989, 5(3): 333-339
- [12] Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 1987-91.
- [13] Pocock SJ. *Clinical trials a practical approach*. Chichester: Wiley; 1996.
- [14] Julious SA. Tutorial in biostatistics. Sample sizes for clinical trials with normal data. *Stat Med* 2004; 23: 1921-86.
- [15] Julian PT, Higgins, Sally Green. *Cochrane handbook for systematic reviews of intervention*. Wiley; 2008: 81-383.
- [16] Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 516-23.
- [17] Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 289: 454-6.

## 附录

**Data extraction form**

Study ID: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_ Extractor (initials): \_\_\_\_\_

Full citations (including all authors' name, title, Journal name, year; vol (issue):page:  
\_\_\_\_\_**【METHOD】****-Parallel or cross-over?****-Randomisation method:****-Generation of allocation sequence** Adequate      Unclear      Inadequate**-Concealment of allocation sequence** Adequate      Unclear      Inadequate**-Blinding:**

Subject blinded              Yes              No              Unclear

Provider blinded              Yes              No              Unclear

Outcome assessor blinded              Yes              No              Unclear

**- Pre-sample size estimation:** yes or no

	<b>Group 1</b>	<b>Group 2</b>
<b>No. of randomized patients</b>		
<b>No. of patients analysed*</b>		

**【PARTICIPANT】**

Median or mean age (yrs):

Age range:

Gender (M/F):

Ethnicity:

Location of study (country):

Study setting (hospital or clinic, inpatients or outpatients):

**Inclusion criteria :****Diagnostic criteria :****Exclusion criteria :****Patient attrition/loss of follow-up:**

Reasons: \_\_\_\_\_

**【INTERVENTION】**

CHM vs placebo  CHM vs No Intervention  CHM + WM vs WM

	Drug	Dose (mg/kg)	Times/day	Duration (day)
Group 1*				
Group 2				

### 【OUTCOME】

For dichotomous data:

OUTCOMES		GROUP 1 (n/N)	GROUP 2 (n/N)
Primary outcomes	All-cause mortality		
	Hepatitis B-related mortality		
	Hepatitis B-related morbidity		
	Number of participants with serious and non-serious adverse events in separate		
	Quality of life		
Secondary outcomes	Number of participants with detectable HbsAg		
	Number of participants with detectable HBV DNA		
	Number of participants with detectable HbeAg		
	Number of participants without HbeAg seroconversion		
	Number of participants with worsened liver histology		

Investigator(s) contacted for more information: Yes \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Name of person contacted: \_\_\_\_\_

Address: \_\_\_\_\_

Telephone: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Comments: \_\_\_\_\_

## 致谢

衷心感谢导师刘建平教授多年来的悉心培养与教诲。感谢导师引领我走进循证医学的科研领域，并为我创造了出国学习的机会。感谢导师在论文的选题、进展和撰写过程中给予的指导。

感谢联合培养导师、丹麦哥本哈根临床试验中心主任和 Cochrane 肝胆病组负责人 Christian Gluud 教授细致入微地指导，并为我科研能力的提升创造一切锻炼的机会。

感谢 Cochrane 肝胆病组 Dimitrinka Nikolova 编辑在系统评价完成过程中无微不至地指导与帮助。

感谢系统评价合作作者韩梅、牟钰杰和罗辉在系统评价撰写过程中的协助。

感谢循证医学中心教师团队与成员在论文撰写过程中的帮助。

## 个人简历

### 基本信息

民族：汉族                                      学 历：研究生  
出生年月：1981.12                              学 位：博士  
籍 贯：山东                                      专 业：中西医结合/循证医学  
婚姻状况：未婚                                      政治面貌：中共党员  
毕业院校：北京中医药大学

### 教育背景

1. **2010, 9 至今**      **[国际 Cochrane 肝胆病组]**
  - 资金资助：国家留学基金委联合培养博士生项目
  - 导师：Christian Gluud 教授
  - 课题：甘草类制剂和叶下珠治疗慢性乙型肝炎系统评价
  - 培养意向：科研方法学；Cochrane 系统评价的撰写。
2. **2008, 9 — 2010, 9**      **[北京中医药大学/循证医学中心]**
  - 专业：中西医结合
  - 课题：甘草类制剂和叶下珠治疗慢性乙型肝炎的系统研究
  - 导师：刘建平 教授
  - 学位：博士
3. **2005, 9 — 2008, 9**      **[北京中医药大学/基础医学院]**
  - 专业：中医基础理论
  - 课题：肺主宣发肃降调节水液代谢的文献研究
  - 导师：辛瑛 教授
  - 学位：硕士
4. **2000, 9 — 2005, 7**      **[陕西中医学院]**
  - 专业：中医学
  - 学位：医学学士

### 发表文章

1. Xia Y, Han M, Liu JP, Gluud C. Glycyrrhizin for chronic hepatitis B virus infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD008956. DOI: 10.1002/14651858.CD008956.
2. Xia Y, Liu JP, Gluud C. Glycyrrhizin versus antiviral drugs for chronic hepatitis B virus infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD009003. DOI: 10.1002/14651858.CD009003.

3. Xia Y, Luo H, Liu JP, Gluud C. Phyllanthus species for chronic hepatitis B virus infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD008960. DOI: 10.1002/14651858.CD008960.
4. Xia Y, Liu JP, Gluud C. Phyllanthus species versus antiviral drugs for chronic hepatitis B virus infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD009004. DOI: 10.1002/14651858.CD009004.
5. Liu JP, Yang H, Xia Y, Cardini F. Herbal preparations for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD005292. DOI: 10.1002/14651858.CD005292.pub2.
6. Xu S, Chen J, Liu JP, Xia Y. Arsenic trioxide for the treatment of acute promyelocytic leukaemia (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD008425. DOI: 10.1002/14651858.CD008425.
7. 夏芸,李昕雪,刘建平.国际 Cochrane 协作网有关药品安全性评价的证据概括.中国药物警戒 2010; 7(4): 208-10.
8. 夏芸,韩梅,刘建平.国际药品不良反应信息资源介绍.中国药物警戒 2010; 7(1): 16-9.
9. 夏芸,刘建平.中文期刊发表的中医药系统综述或 Meta 分析文章的质量评价.中国中西医结合杂志 2007; 27(4): 306-11.
10. Liu J, Xia Y. Quality appraisal of systematic reviews/meta-analysis on Traditional Chinese Medicine published in Chinese journals. Research in Complementary Medicine 2007; 14(1): 37.
11. 夏芸,刘建平.甘草类制剂治疗慢性乙型肝炎随机对照临床试验的系统评价.中西医结合肝病杂志 2007; 17(5): 304-10.

## 参与编写

1. 《循证中医药临床研究方法学》刘建平主编 人民卫生出版社 (2009)  
- 第四节 生态学研究方法
2. 《循证中医药定性研究方法学》刘建平主编 人民卫生出版社 (2009)  
- 第五章 定性研究系统评价与 meta 分析人种志
3. 《循证护理学》刘建平主编 科学出版社 (2007)  
- 第八章 循证护理与诊断

## 科研活动

1. 2011 欧洲肝病学会 Cochrane 小组会议专题会议  
口头报告: **Phyllanthus species for chronic hepatitis B virus infection: A Cochrane systematic review**
2. 国家重点基础研究发展计划 (973 计划项目), 循证医学在中医辨证论治疗效评价中的方法学研究, 项目编号为 **2006CB504602**
3. 国家科技部国际合作项目, 项目编号为 **2009DFA31460**
4. 科技部国际科技合作与交流, 中澳中医临床疗效的评价研究, 项目编号为 **2008TR1286**
5. 国家自然科学基金委青年基金, 技能型随机临床试验整合定性研究综合, 项目编号为 **30901929**