



北京中醫藥大學

BEIJING UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE

# 博士研究生學位論文

THESIS OF DOCTOR'S DEGREE

題目：苦參類製劑治療慢性乙型肝炎的  
Cochrane 系統評價及誤差矩陣方法研究

專 業：中西醫結合循證醫學

研究方向：中藥藥療效評價和方法學研究

學位類型：學術型

博 士 生：梁寧

導 師：劉建平 教授

二〇一九年五月

## 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：梁宇

签字日期：2019-5-26

## 学位论文授权使用授权书

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：梁宇

导师签名：刘世平

签字日期：2019-5-26

签字日期：2019-5-26

# 目录

摘要.....	1
ABSTRACT.....	5
符号说明.....	11
第一部分 文献综述.....	12
1 苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的综述.....	12
1.1 现代医学对慢性乙型肝炎的认识.....	12
1.2 中医对慢性乙型肝炎的认知.....	13
1.3 苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的概况.....	14
2 中医药疗效评价的方法学研究进展.....	18
2.1 干预措施疗效和安全性评价的方法：Cochrane 系统评价.....	19
2.2 系统评价 meta 分析所需样本量的计算：试验序贯分析法.....	23
2.3 基于误差风险的临床证据可视化评估方法：误差矩阵评估工具.....	25
参考文献.....	28
前言.....	34
第二部分 苦参类制剂对比空白或安慰剂治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的 Cochrane 系 统评价及试验序贯分析.....	35
1 背景.....	35
2 方法.....	36
2.1 文献纳入排除标准.....	36
2.2 文献检索策略.....	37
2.3 数据收集和筛选.....	37
2.4 数据提取和管理.....	38
2.5 纳入研究的质量评价.....	38
2.6 缺失数据处理.....	40
2.7 异质性评估.....	40
2.8 发表偏倚.....	41
2.9 效应测量指标和数据合并.....	41
2.10 试验序贯分析（TSA 分析）.....	41
2.11 亚组分析和异质性解释.....	42
2.12 敏感性分析.....	42
2.13 GRADE 结果概要总结.....	43
3 结果.....	43
3.1 文献检索及筛选结果.....	43
3.2 纳入研究特征.....	45
3.3 纳入研究质量.....	55
3.4 效应量估计.....	56
4 讨论.....	69
4.1 主要结果.....	69
4.2 系统评价整体完成度和适用性.....	69
4.3 临床证据质量.....	70
4.4 系统评价过程中可能存在的局限性.....	71
4.5 与已发表的 meta 分析的异同点.....	73

5 结论.....	74
5.1 对临床实践的建议.....	74
5.2 对未来研究的建议.....	74
参考文献.....	75
第三部分 苦参类制剂对比其它疗法治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的Cochrane 系统评价及试验序贯分析.....	82
1 背景.....	82
2 方法.....	82
2.1 纳入排除标准.....	83
2.2 文献检索策略.....	83
2.3 数据收集和筛选.....	84
2.4 数据提取和管理.....	84
2.5 纳入研究的质量评价.....	84
2.6 缺失数据处理.....	86
2.7 异质性评估.....	86
2.8 发表偏倚.....	87
2.9 效应测量指标和数据合并.....	87
2.10 试验序贯分析（TSA 分析）.....	88
2.11 亚组分析和异质性解释.....	88
2.12 敏感性分析.....	88
2.13 GRADE 结果概要总结.....	89
3 结果.....	89
3.1 文献检索及筛选结果.....	89
3.2 纳入试验基本特征.....	90
3.3 纳入研究的质量.....	93
3.4 效应估计.....	94
3.5 GRADE 证据概要表（SOF 表）.....	103
4 讨论.....	105
4.1 主要结果.....	105
4.2 证据的完整性和适用性.....	105
4.3 证据质量.....	106
4.4 综述开展过程中可能产生的偏倚.....	107
4.5 与其他研究或综述的异同点.....	109
5 结论.....	109
5.1 对临床实践的启示.....	109
5.2 对临床研究的启示.....	110
参考文献.....	110
第四部分 误差矩阵工具评估苦参素治疗慢性乙型肝炎临床证据的方法研究.....	114
1 前言.....	114
2 方法.....	114
2.1 数据来源.....	114
2.2 三维误差定义和评估.....	115
2.3 资料提取.....	117
2.4 三维误差矩阵构建.....	117



3 结果.....	118
3.1 meta 分析证据的误差评估.....	118
3.2 随机对照试验证据的误差评估.....	120
3.3 临床证据的误差矩阵.....	123
4 讨论.....	126
4.1 本研究的局限性.....	126
4.2 对未临床研究的启示.....	127
4.3 对未来方法学研究的启示.....	129
参考文献.....	130
结语.....	135
致谢.....	136
附录.....	137
个人简历.....	189

## 摘要

### 背景和目的

慢性乙型肝炎感染是一项重大公共卫生问题，病情迁延不愈者可进展为肝硬化或肝癌并最终导致死亡。药理研究和临床研究发现苦参类制剂具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤及免疫抑制等作用，在临床上被用于治疗慢性乙型肝炎。但是，在最新颁布的慢性乙型肝炎指南中并未对任何中医药治疗进行推荐。本研究将对苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的临床证据进行梳理，以期得出疗效和安全性的可靠性结论，同时对临床证据进行偏倚误差矩阵的方法学探究。

### 研究方法

（研究一）向国际 Cochrane 协作组织肝胆病组提出系统评价题目注册：苦参类制剂对比不治疗或安慰剂治疗慢性乙型肝炎。撰写研究方案并发表（No. CD013089）。系统检索中英文数据库 (Cochrane 肝胆病组试验注册库、CENTRAL、MEDLINE、Embase、Web of Science、知网、万方、维普、Sinomed 等)，获取并筛选符合纳入排除标准的随机对照试验，检索截至 2018 年 12 月。研究对象为慢性乙型肝炎患者，允许其它合并症。干预措施为苦参类制剂，不限制剂量疗程等，排除含有苦参的中药复方，对照措施为不治疗或安慰剂，允许共同干预。主要结局指标为全因死亡率、健康相关生命质量、严重不良事件；次要结局为乙肝相关死亡率、乙肝相关发病率、非严重不良事件；探索性结局为血清 HBV-DNA 阳性检出率、血清 HBeAg 阳性检出率。研究人员两两一组独立提取资料并采用 Cochrane 风险评估工具进行质量评价，文献信息不全者采用打电话或发邮件的方式尝试与作者取得联系。采用 RevMan5.3 软件对数据进行合并，采用 TSA 软件计算 meta 分析所需样本量，并在未达到所需样本量进行统计学显著性界值矫正。观察森林图并结合  $I^2$  统计量评估异质性。通过观察漏斗图结合统计学检验的方法检测发表偏倚。采用 GRADEpro GDT 软件制作证据概要表。

（研究二）向国际 Cochrane 协作组织肝胆病组提出系统评价题目注册：苦参类制剂对比其他疗法治疗慢性乙型肝炎。撰写研究方案并发表（No. CD013106）。系统检索中英文数据库 (Cochrane 肝胆病组试验注册库、CENTRAL、MEDLINE、Embase、Web of Science、知网、万方、维普、Sinomed 等)，获取并筛选符合纳排标准的随机对照试验，检索截至 2018 年 12 月。研究对象为慢性乙型肝炎患者，允许其它合并症。干预对照类型为苦参类制剂对比其它抗病毒、免疫抑制、或保肝治疗药物，允许共同干预。主要结

局指标为全因死亡率、健康相关生命质量、严重不良事件；次要结局为乙肝相关死亡率、乙肝相关发病率、非严重不良事件；探索性结局为血清 HBV-DNA 阳性检出率、血清 HBeAg 阳性检出率。资料提取、质量评价、数据合并、TSA 分析、敏感性和亚组分析、GRADE 评价方法与研究一方法一致。

（研究三）以苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的临床证据随机对照试验和 meta 分析为例，采用误差矩阵工具对中医药临床证据概览进行了探索性评价，并对未来开展临床研究提供方法学指导的改进意见。数据来源为研究一和研究二中纳入的苦参制剂治疗慢性乙型肝炎的随机对照试验以及检索到的相关 meta 分析。三维误差矩阵构建包含四个步骤：1) 评估系统误差风险。考虑证据类型和各类型研究的方法学质量；2) 评估随机误差风险。参照 Cochrane 手册计算各结局指标效应量的标准误；3) 评估设计误差风险。依据临床重要性和相关性，对结局指标进行排序。同时考虑研究人群选择、干预措施设置、对照措施设置、研究场所和中心、研究类型（解释性/实用性）、研究结构（平行/交叉）、研究目标（优效性/劣效性/等效性）、和数据分析单位等可能影响设计误差风险的因素；4) 依据前三个步骤评估结果，采用 Excel 表，分别以随机误差（x 轴）、系统误差（y 轴）和设计误差（z 轴）构建三维误差矩阵图。

## 结果

（研究一）（1）文献检索及筛选结果：共检索到 4044 篇文献，阅读全文 796 篇后，排除文献 323 篇，436 篇文献在尝试联系作者后仍未能获得足够信息以判断是否属于随机对照试验，因信息不全仍在等待列表，最终纳入 35 项随机对照试验（37 篇文献），共 3556 名受试者。（2）研究质量：所有试验被评为高风险。（3）效应量估计：1 项试验评估了全因死亡率，两组均未出现死亡。10 项试验评估了严重不良事件发生率，两组均未发生严重不良事件。未获得健康相关生命质量、乙型肝炎相关死亡率或发病率的数据。19 项评估了非严重不良事件的试验中，9 项试验两组事件发生率均为 0，剩余 10 项试验进行 meta 分析，结果表明苦参类制剂组与对照组相比组间无统计学显著性差异（RR1.10, 95% CI 0.76 to 1.59;  $I^2=49%$ ; 10 项试验, 1050 人）；对于血清 HBV-DNA 和 HBeAg 阳性检出率指标，meta 分析结果显示苦参类制剂组阳性检出率更低，差异具有统计学显著性（HBV-DNA 阳性检出率：RR 0.61, 95% CI 0.55 to 0.68;  $I^2=56%$ ; 29 项试验, 2914 人；HBeAg 阳性检出率：RR 0.71, 95% CI 0.66 to 0.76;  $I^2=19%$ ; 20 项试验, 2129 人）。对非严重不良事件分开报告分析，苦参类制剂组可能增加消化系统症

状、疲劳、尿黄、黄疸的风险、降低腹胀的风险。后验性 ALT 复常率 meta 分析显示苦参类制剂组 ALT 复常率更高，差异具有统计学显著性 (RR 1.32, 95% CI 1.21 to 1.44;  $I^2=15\%$ ; 8 项试验, 739 人) (4) TSA 分析: TSA 分析表明非严重不良事件 meta 分析尚需纳入更多试验, 而血清 HBV-DNA、HBeAg、ALT 复常率的 meta 分析达到了所需样本量。(5) 敏感性分析和亚组分析: 敏感性分析结果提示缺失数据对结果没有影响。亚组分析表明与口服胶囊和混合给药途径相比, 静脉滴注可能会增加不良事件发生的风险。(6) GRADE 评价: 证据质量受到纳入研究偏倚风险、异质性、不精确性、和发表偏倚影响, 证据等级为极低。

(研究二) (1) 文献检索及筛选结果: 共检索到 4044 篇文献, 阅读全文排除符合文献后剩余 119 篇, 109 篇文献在尝试联系作者后仍为能获得足够信息以判断是否是随机对照试验而暂未纳入, 最终纳入 10 项试验, 涉及 898 名受试者。(2) 研究质量: 所有试验被评为高风险。(3) 效应量估计: 10 项试验中苦参类制剂的剂型和给药途径包括胶囊口服、静脉滴注、和肌肉注射, 疗程为 1 到 12 个月不等。对照药物包括拉米夫定、阿德福韦酯、干扰素、硫普罗宁、胸腺肽和其它中药。未获得死亡率、严重不良事件、健康相关生命质量、乙型肝炎相关发病率的数据。其它疗法相比, 苦参类制剂对非严重不良事件 (RR 0.86, 95% CI 0.42 to 1.75;  $I^2=0\%$ ; 2 项实验, 163 人) 和血清 HBV-DNA 阴转 (RR 1.14, 95% CI 0.81 to 1.63;  $I^2=92\%$ ; 8 项试验, 719 人) 的效果尚不清楚。而苦参类制剂可能有助于血清 HBeAg 的阴转 (RR 0.86, 95% CI 0.75 to 0.98;  $I^2=43\%$ ; 7 项试验, 588 人) 及增加 ALT 复常率 (RR 1.40, 95% CI 1.13 to 1.73;  $I^2=24\%$ ; 4 项试验, 375 人)。(4) TSA 分析: TSA 分析表明所有 meta 分析均未达到所需样本量。(5) 敏感性分析和亚组分析: 敏感性分析结果提示缺失数据对结果没有影响。亚组分析结果显示苦参类制剂的剂型和给药途径 ( $P=0.002$ )、以及对照药物的设置 ( $P<0.00001$ ) 可能对血清 HBV-DNA 阴转的效果产生影响。(6) GRADE 评价: 证据质量受到纳入研究偏倚风险、异质性、不精确性、和发表偏倚影响, 证据等级为极低。

(研究三) 对苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的随机对照试验和已发表的相关 meta 分析进行评估, 虽然随机对照试验和 meta 分析的研究类型证据等级相对较高, 但 ROB 评价和严格评价发现所有临床试验和 meta 分析方法学质量较低, 系统偏倚风险较高; 在 meta 分析证据等级水平下, 对于全因死亡和非严重不良事件, 当前研究的随机误差存在显著风险 ( $SE=0.36$  和  $SE=0.35$ )。对于严重不良事件结局, 当前研究的随机误差风险为中等风险 ( $SE=0.22$ )。对于血清 HBV-DNA 阳性检出率和血清 HBeAg 阳性检出率,



随机误差风险为低到中等风险（ $SE < 0.16$  和  $SE < 0.21$ ）。此外三维矩阵图中存在大量灰色断层，表明当前研究存在设计误差风险，主要体现在研究人群诊断和纳入标准不清晰合理，干预措施和对照措施设置不清楚恰当、研究中心为单中心、研究无法判断为采用了优效性和实用性设计。

## 结论和意义

**对临床实践的意义：**当前临床试验多缺乏临床相关结局指标的数据，如全因死亡率、健康相关生命质量、严重不良事件、乙肝相关死亡率和发病率。与安慰剂或不治疗相比，苦参类制剂在 HBV-DNA 和 HBeAg 阴转及 ALT 复常率方面效果更好，而不良事件发生率暂未发现存在差异；与其它药物相比，苦参类制剂 HBeAg 阴转和 ALT 复常效果可能更好，暂未发现存在 HBV-DNA 阴转和不良事件发生率的差异。苦参类制剂对于抑制病毒复制及改善肝功可能具有一定效果，但对于能否延缓疾病进展、改善生活质量并降低死亡发生率尚不清楚。

**对未来研究的意义：**建议未来开展更多高质量研究对苦参类制剂对临床终点结局的影响进行评估。三维误差矩阵图显示当前研究在系统误差、随机误差、和设计误差方面均存在一定风险，未来研究可从降低三个误差维度风险方面入手进行改进，以提高未来证据的真实性和可靠性。三维误差矩阵工具可作为证据合并和 GRADE 评估的补充方法，对证据整体进行概览，具体方法学有待进一步改进。

**关键词：**苦参类制剂；慢性乙型肝炎；偏倚风险；试验序贯分析；随机对照试验；误差矩阵；系统评价

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is a common liver disease, associated with high morbidity and death. *Radix Sophorae flavescens* has been used for treating people with chronic hepatitis B, as pharmacological and clinical studies have found that it may have antiviral, anti-inflammatory, anti-tumor and immuno-suppressive effects. However, the latest Chinese guideline on HBV infection does not recommend any traditional Chinese therapy. This study is to evaluate the benefits and harms of *Radix Sophorae flavescens* for chronic hepatitis B, and to use modified error matrix tool to overview the current clinical evidence. The thesis includes four parts: part 1 is literature review; part 2 and part 3 are Cochrane reviews which combine meta-analysis and trial sequential analysis (TSA); part 4 is a methodological study on error matrix tool for evidence overview by applying to clinical evidence on *Radix Sophorae flavescens* for chronic hepatitis B as an example.

**METHODS:** (Study 1) We applied to Cochrane Hepato-Biliary Group for title registration, which was *Radix Sophorae flavescens* for chronic hepatitis B. We submitted the research protocol and published it on Cochrane Library (No.CD013089). We searched Chinese and English databases (e.g. Cochrane Hepato-Biliary trial register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang, Chongqing VIP, Sinomed) to identify eligible randomized clinical trials (RCTs) on *Radix Sophorae flavescens* for chronic hepatitis B. The last search was December 2018. Participants were diagnosed with chronic hepatitis B, as defined by the trialists or according to guidelines. Trial participants could also have had cirrhosis, hepatocellular carcinoma, concomitant HIV infection or AIDS, hepatitis C, hepatitis D, or any other concomitant diseases. Trials comparing *Radix Sophorae flavescens* or its extractions (e.g. matrine, oxymatrine) at any dose, form, and regimen, with placebo or no intervention were included. We allowed co-interventions when the co-interventions were administered equally to all the intervention groups of a trial. Our primary outcomes were all-cause mortality, serious adverse events, and health-related quality of life. Our secondary outcomes were hepatitis B-related mortality, hepatitis B-related morbidity, and adverse events considered 'not to be serious'. Our exploratory outcomes were proportion of participants with

detectable HBV-DNA and proportion of participants with detectable HBeAg. We independently extracted data and double checked; we assessed the risk of bias, and analysed data according to Cochrane Handbook. We used RevMan5.3 to synthesize the evidence. We conducted TSA to calculate the required information size of meta analysis, and adjusted the significance level if the information size was not met. We observed forest plot and used  $I^2$  statistic to evaluate heterogeneity. We used funnel plot in combination with statistical tests to explore publication bias. We used GRADE methodology to evaluate our certainty in the evidence.

(Study 2) We applied to Cochrane Hepato-Biliary Group for title registration, which was *Radix Sophorae flavescens* versus other drugs or herbs for chronic hepatitis B. We submitted the research protocol and published it on Cochrane Library (No.CD013106). We searched Chinese and English databases (e.g. Cochrane Hepato-Biliary trial register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang, Chongqing VIP, Sinomed) to identify eligible randomized clinical trials (RCTs). The last search was December 2018. Participants were diagnosed with chronic hepatitis B. Trial participants could also have had cirrhosis, hepatocellular carcinoma, concomitant HIV infection or AIDS, hepatitis C, hepatitis D, or any other concomitant diseases. Trials comparing *Radix Sophorae flavescens* or its extractions (e.g. matrine, oxymatrine) at any dose, form, and regimen, with other drugs or herbs were included. We allowed co-interventions when the co-interventions were administered equally to all the intervention groups of a trial. The primary outcomes were all-cause mortality, serious adverse events, and health-related quality of life. Secondary outcomes were hepatitis B-related mortality, hepatitis B-related morbidity, and adverse events considered 'not to be serious'. Exploratory outcomes were proportion of participants with detectable HBV-DNA and proportion of participants with detectable HBeAg. The methods for data extraction, quality assessment, data synthesis, TSA analysis, sensitive analysis, subgroup analysis, and GRADE assessments were consistent with study 1.

(Study 3) We applied error matrix tool to overview the clinical evidence in TCM by taking *Radix Sophorae flavescens* for chronic hepatitis B as an example, and based on the results, we made suggestions on future clinical studies and methodological studies. The data were based on the two Cochrane reviews. Randomised clinical trials eligible for these two

Cochrane reviews were included and analyzed. We also included the previous published systematic reviews with meta-analyses with similar inclusion criteria for trials. There are four steps for constructing error matrix: 1) evaluating systematic error. Evidence type and methodological quality within each type of evidence were considered; 2) evaluating random error. Standard error for effect estimate was calculated according to Cochrane statistical formula; 3) evaluating design error. The priority of outcome measures was considered first. The adequacy of other eight design components were assessed, including participants, experimental intervention, control intervention, clinical setting, goal (exploratory/pragmatic), objective (superior/equivalent/non-inferior), study structure, and unit of analysis; 4) we used EXCEL to construct the error matrix based on random error (x axis), systematic error (y axis) and design error (z axis).

**RESULTS:** (Study 1) (1) Literature searching and selection: 4044 literature were identified and 796 full-text papers were read. After excluding 323 papers, 436 papers were put on the waiting lists due to insufficient information and data on adverse events were extracted if reported. Totally, 35 RCTs with 3556 participants were included. (2) Quality assessment: all trials were assessed at high risk of bias. (3) Effect estimate: only one of the 35 RCTs assessed mortality; no deaths occurred. Ten trials assessed serious adverse events; no serious adverse events occurred. None of the trials reported health-related quality of life, hepatitis B-related mortality, or morbidity. Adverse events considered 'not to be serious' was an outcome in 19 trials; nine of the trials had zero events in both groups. Radix *Sophorae flavescens* versus placebo or no intervention showed no difference in effect on adverse events considered 'not to be serious' (RR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.59;  $I^2=49%$ ; 10 trials, 1050 participants; very low certainty). Radix *Sophorae flavescens* showed a reduction in the proportion of participants with detectable HBV-DNA (RR 0.61, 95% CI 0.55 to 0.68;  $I^2=56%$ ; 29 trials, 2914 participants; very low certainty) and proportion of participants with detectable HBeAg (RR 0.71, 95% CI 0.66 to 0.76;  $I^2=19%$ ; 20 trials, 2129 participants; very low certainty). Regarding our surrogate outcomes on adverse events considered 'not to be serious', analysed separately, we found Radix *Sophorae flavescens* was associated with a lower risk of abdominal distention and a higher risk of digestive symptoms, fatigue, yellow urine, and

jaundice. Post-hoc meta analysis showed Radix *Sophorae flavescens* group had a higher proportion of participants with normal ALT level (RR 1.32, 95% CI 1.21 to 1.44;  $I^2=15%$ ; 8 trials, 739 participants) (4) TSA results: the Trial Sequential Analysis suggested that more information is needed for the outcome adverse events considered 'not to be serious'. The Trial Sequential Analyses confirmed the results for outcomes proportion of participants with detectable HBV-DNA, detectable HBeAg and normal ALT level. (5) Sensitivity analysis and subgroup analysis: sensitivity analysis showed that the missing data had no influence on the effect estimate. Subgroup analysis showed that intravenous infusion might increase the risk of adverse events when compared to oral administration and to combined ways of administration of Radix *Sophorae flavescens*. This might be a reason for the significant 49% heterogeneity shown in the meta-analysis. (6) GRADE assessments: downgraded due to within-study bias, unexplained heterogeneity, imprecision, and publication bias, the evidence is of very low quality.

(Study 2) (1) Literature searching and selection: We identified 4044 references, and 119 papers were retrieved after excluding irrelevant studies. 109 papers were put on the waiting lists and only data on adverse events, if reported, were extracted. 10 randomised clinical trials with 898 participants were included. (2) Quality assessment: we judged all trials at high risk of bias. (3) Effect estimate: the trials covered oral capsules, intravenous infusion, intramuscular injection, and acupoint injection of Radix *Sophorae flavescens* with a follow-up period from 1 to 12 months. The drugs being used as a comparator were lamivudine, adefovir, interferon, thiopronin, thymosin, or other Chinese herbs. None of the trials reported all-cause mortality, health-related quality of life, serious adverse events, hepatitis B-related mortality, or morbidity. We are uncertain as to whether Radix *Sophorae flavescens* has a beneficial or harmful effect on adverse events considered 'not to be serious' (RR 0.86, 95% CI 0.42 to 1.75;  $I^2=0%$ ; 2 trials, 163 participants; very low certainty) as well as if it decreases or increases the proportion of participants with detectable HBV DNA (RR 1.14, 95% CI 0.81 to 1.63;  $I^2=92%$ ; 8 trials, 719 participants; very low certainty). Radix *Sophorae flavescens* showed a reduction in the proportion of participants with detectable HBeAg (RR 0.86, 95% CI 0.75 to 0.98;  $I^2=43%$ ; 7 trials, 588 participants; very low certainty). Post-hoc meta-analysis showed Radix *Sophorae flavescens* had a higher proportion of participants with normal ALT

level (RR 1.40, 95% CI 1.13 to 1.73;  $I^2=24%$ ; 4 trials, 375 participants). (4) TSA results: we performed Trial Sequential Analysis for all three outcomes, and the monitoring boundaries were not crossed as well as the required information size was not reached for any of the outcomes. (5) Sensitivity analyses and subgroup analyses: sensitivity analyses showed that there was no impact of missing data on the results. Regarding the reduction effect on proportion of participants with detectable HBV DNA, subgroup analyses showed that forms and ways of administration *Radix Sophorae flavescens*, and different comparators being used may affect the effect estimate. (6) GRADE assessments: the evidence is of very low quality as downgraded due to within-study bias, unexplained heterogeneity, imprecision, and publication bias.

(Study 3) According to the error risks assessment, all the reviews with meta-analyses were assessed at critically low quality and all the randomized trials were assessed at high risk of bias in terms of systematic error. On this systematic error level, they found there was substantial risk of random error regarding all-cause mortality (SE 0.36), moderate risk regarding serious adverse events (SE 0.22), substantial risk on nonserious adverse events (SE 0.35), and small to moderate risk regarding surrogate outcomes such as HBeAg and HBV-DNA (SE 0.16 and 0.21). Data were lacked on patient-centered outcomes (primary and secondary outcomes), while surrogate outcomes as hypothesis-generating were reported mostly in the articles. The quick glance at the evidence using a conceptualized visual matrix tool showed that the results from available meta-analysis and randomized trials supporting *Radix Sophorae flavescens* for chronic hepatitis B seemed to be of low certainty. The gray color of the charts reflected that certain design error risks were occurred, mainly reflected as unclear or inadequate participants selection, inadequate experimental or control intervention, single center design, insufficient data to judge the studies as superiority and pragmatic design.

## CONCLUSION:

Implications for clinical practice: the current clinical evidence lacked data on clinical relevant outcomes, such as all-cause mortality, health-related quality of life, serious adverse events, hepatitis-B related mortality, and hepatitis-B related morbidity. Compared with no treatment or placebo, *Radix Sophorae flavescens* may help reduce the serum detectable



HBV-DNA and detectable HBeAg, and increase the proportion of normal ALT; the effect of *Radix Sophorae flavescens* on the adverse events considered 'not to be serious' is still unclear. Compared with other drugs or herbs, *Radix Sophorae flavescens* may help reduce the serum detectable HBeAg and may increase the proportion of normal ALT; the effect of *Radix Sophorae flavescens* on the adverse events considered 'not to be serious' and on the detectable HBV-DNA is still unclear. We caution the results of *Radix Sophorae flavescens* showing an inhibition effect of viral replication and improvement of liver function because the trials are at high risk of bias, the required information size of meta analysis is not met, and because of the non-validated surrogate character of the outcome (hypothesis generating).

Implication for further research: future more qualified trials on clinical important outcomes are needed to get knowledge on its effect for preventing disease progress, improving quality of life, and decreasing mortality. Using error matrix tool to overview the clinical evidence, systematic, random, and design error risks were found. Future studies could be designed to minimise the three error risks to improve the validity of the evidence. Error matrix tool could be used in commentary to synthesis method and GRADE assessment, and the methodology should be improved through future studies.

**KEY WORDS:** *Radix Sophorae flavescens*, chronic hepatitis B, bias risk, trial sequential analysis, randomized clinical trials, error matrix, systematic review

## 符号说明

英文缩写	英文全称	中文
ALB	Albumin	白蛋白
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate aminotransferase	天冬氨酸氨基转移酶
CI	Confidence intervals	置信区间
DBIL	Direct bilirubin	直接胆红素
GRADE	Grading of Recommendations Assessments, Development and Evaluation	推荐等级的评估、制定与评价
HA	Hyaluronic acid	透明质酸
HBeAg	Hepatitis B e antigen	乙型肝炎病毒 e 抗原
HBsAg	Hepatitis B s antigen	乙型肝炎病毒表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
ITT	Intention-to-treatment	意向治疗
IV-C	Type IV collagen	IV型胶原
LN	Laminin	层粘连蛋白
PCIII	Type III procollagen peptide	III型前胶原蛋白肽
RCT	Randomized controlled trial	随机对照试验
RIS	Required information size	所需信息量
ROB	Risk of bias	偏倚风险
RR	Relative risk	相对危险度
SoF	Summary of findings	结果概要
TBIL	Total bilirubin	总胆红素
TGF- $\beta$	Transforming growth factor- $\beta$	转化生长因子- $\beta$
TSA	Trial sequential analysis	试验序贯分析
WHO	World health organization	世界卫生组织

# 第一部分 文献综述

## 1 苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的综述

### 1.1 现代医学对慢性乙型肝炎的认识

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV) (一种包膜 DNA 病毒) 感染肝脏而引起的肝细胞坏死和炎症<sup>[1]</sup>。乙型肝炎病毒为 Hepadnaviridae 科属小型包膜主要嗜肝 DNA 病毒, 共分为 10 种基因型 (A 到 J) <sup>[2, 3]</sup>。乙型肝炎病毒的主要传播途径为母婴传播、血液及血制品传播、与感染者的性接触或家庭密切接触、药物注射感染、和医院接触等<sup>[4]</sup>。乙型肝炎病毒感染包括急性感染和慢性感染。在世界卫生组织 (World health organization, WHO) 慢性乙型肝炎指南中, 慢性乙型肝炎病毒感染被定义为血清乙型肝炎病毒表面抗原(Hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性至少 6 个月以上, 伴或不伴有病毒复制活跃和肝细胞损伤和炎症<sup>[1, 5, 6]</sup>。

慢性乙型肝炎患者往往表现出乏力、恶心、食欲减退、肝肿大、脾肿大等症状, 部分患者会出现发热、黄疸, 少数病人无任何自觉症状; 病情迁延加重者会进一步发展为肝硬化甚至肝癌<sup>[1]</sup>。慢性乙型肝炎不仅严重危害了患者的身体健康, 还对患者及其家属的日常生活及工作都带来了巨大负担<sup>[4]</sup>。由于受到多方面的压力, 部分患者存在或伴有焦虑、抑郁等情志和心理问题<sup>[7]</sup>。

乙型肝炎病毒复制和宿主免疫应答之间存在动态变化关系, 美国肝病协会指南依据血清乙型肝炎病毒 e 抗原 (Hepatitis B e antigen, HBeAg) 是否阳性、血清 HBV-DNA 水平、丙氨酸氨基转移酶 (Alanine aminotransferase, ALT) 水平、和肝脏的炎症情况, 将慢性乙型肝炎感染自然史分为四个分期: 免疫耐受期、HBeAg 阳性-免疫活动期、非活动期、和 HBeAg 阴性-免疫再活动期<sup>[8]</sup>。

对慢性乙型肝炎的初步诊断评估应包括彻底的病史询问和体格检查, 尤其需要考量合并感染、饮酒量、家族慢性乙型肝炎和肝癌病史等危险因素<sup>[8]</sup>。同时还要进行一系列实验室检查项目, 包括肝脏功能指标、乙肝病毒复制活跃度指标、及是否合并感染丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、或其它病毒等<sup>[8, 9]</sup>。基于血清 HBV-DNA 单次检测为高水平而对病毒感染情况做出的判断是不准确的, 有必要对疾病状态进行持续监测, 判断疾病的进展分期, 从而更好地指导临床护理和治疗<sup>[8, 9]</sup>。肝组织活检能够评估坏死性炎症和肝纤维化的严重程度, 帮助推断病因, 且对于治疗指征缺乏的患者, 可作为临床治疗的判

断依据<sup>[8]</sup>。肝组织活检被认为是肝脏炎症活动和肝纤维化诊断的金标准，但是由于其为介入性检查，患者有时难以接受<sup>[10]</sup>。近年来依据血清学检测指标的非侵入性诊断方法被广泛应用，如利用天冬氨酸氨基转移酶（Aspartate aminotransferase, AST）与血小板比率指数来评估肝纤维化程度<sup>[8, 10]</sup>。

降低死亡率和乙型肝炎相关的疾病，如肝硬化、肝功能衰竭、和肝癌，改善生活质量，延长生存期是治疗慢性乙型肝炎的长期目标<sup>[9]</sup>。目前常用的治疗药物分为干扰素及核苷（酸）类似物<sup>[9, 11]</sup>。核苷（酸）类似物包括低耐药屏障药物拉米夫定（lamivudine）、阿德福韦酯（adefovir），和高耐药屏障药物如恩替卡韦（entecavir）、替比夫定（telbivudine）、和替诺福韦（tenofovir）<sup>[9, 11]</sup>。所有核苷（酸）类似物药物都是通过影响 HBV 聚合酶来产生干预效应，但是作用机制不同<sup>[1]</sup>；除了作用机制不同，药代动力学、抑制病毒复制能力、和耐药性等也存在不同<sup>[1]</sup>。与干扰素相比，核苷（酸）类似物治疗具有副作用较小、服用方便的特点<sup>[12]</sup>。尽管采用核苷（酸）类似物药物能有效抑制 HBV 复制，但是很少能治愈，且难以完全清除血清 HBsAg，如果想要达到治疗目的，需要长期终身服药，但易产生耐药风险<sup>[1, 12]</sup>。干扰素治疗的特点是只有不到 50% 的患者会对这种疗法产生应答、费用成本高、给药途径为注射给药、和不良反应的发生，这些都限制了干扰素的适用人群范围<sup>[1]</sup>。且干扰素治疗存在禁忌症，包括：失代偿性肝硬化和肝机能亢进、自身免疫性疾病、甲状腺疾病、严重冠状动脉疾病、肾移植疾病、怀孕、癫痫和精神疾病、和白细胞减少症等<sup>[1]</sup>。

## 1.2 中医对慢性乙型肝炎的认知

中医古籍中并不存在‘慢性乙型肝炎’这一病名，但根据其疾病症状特点，可对应于中医学当中记载的‘胁痛’、‘黄疸’、‘鼓胀’、‘疫毒’、‘肝瘟’等病症<sup>[13]</sup>。诸多医家从‘湿热相搏’、‘血瘀积滞’、‘痰浊阻滞’、‘疫毒入侵’、‘正气亏虚’等方面对慢性乙型肝炎的病因病机进行了阐述和分析，认为慢性乙型肝炎的病位主要在肝脏和血脉，并累及脾、肾，和胆、胃、三焦等脏腑器官<sup>[13-15]</sup>。疫毒邪扰为外因，加之正气亏虚且脏腑功能失调等内因，导致正邪相争、气血互扰，长期对峙，使病情迁延难愈，而逐渐形成慢性乙型肝炎<sup>[13, 14]</sup>。

基于以上病因病机，诸多医家运用中医理论对慢性乙型肝炎的证型进行了探讨分析，并针对不同的证型提出了相应的治疗原则和意见，但是存在证型杂乱，缺乏统一规

范的问题<sup>[16]</sup>。依照 2011 年中华中医药学会制修订的共识意见，慢性乙型肝炎包括 6 种证候分型：湿热蕴结证、肝郁气滞证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、和淤血阻络证<sup>[15]</sup>。以湿热蕴结证为例，临床主要表现为身目黄染、口干苦或臭、苔黄腻、小便赤黄；次要症状包含胸胁、胃脘闷胀、纳呆、恶心呕吐、大便粘滞不畅、脉滑且弦或数。建议治疗当以祛湿清热为原则<sup>[17]</sup>。刘渡舟教授提出在治疗时还应考虑气血，即：‘在气者，当给以疏肝解郁药物，合清热利湿解毒药物；而在血者，当辅以凉血养血药物’<sup>[17, 18]</sup>。《慢性乙型肝炎专家共识》中推荐茵陈蒿汤联合甘露消毒丹加减方治疗湿热蕴结型慢性乙型肝炎<sup>[15]</sup>。夏俊等人在临床中使用甘露消毒丹加减方合并拉米夫定治疗慢性乙型肝炎，对疗效进行观察分析发现，在改善肝功和护肝等方面均有显著效果，且安全性良好<sup>[17, 19]</sup>。

有学者对治疗慢性乙型肝炎常用方中的中药组成进行分析，发现这些中草药的功效主要集中在抑制病毒复制、改善肝功、降低血清胆红素、纠正蛋白代谢紊乱、改善肝脏微循环、抗纤维化、抗癌等方面<sup>[17, 20]</sup>；其中，可能有助于抑制病毒复制的药物包括：大黄、虎杖、茵陈、丹参、板蓝根等 91 味；能降低血清转氨酶的药物诸如：五味子、茵陈、苦参、金银花等 50 味；可能有助于抗肝纤维化的中药包括：红花、柴胡、丹参、桃仁等 27 味<sup>[20]</sup>。

### 1.3 苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的概况

中药苦参为豆科植物苦参的干燥根，大苦大寒，归心、肝、胃、大肠、膀胱经。有关苦参的功效，多部医学经典中均有记载，如《本经》中记载：“主心腹结气，症瘕积聚，黄疸，溺有余沥，逐水，除痈肿，补中，明目止泪。”《别录》曰：“养肝胆气，安五脏，定志益精，利九窍，除伏热肠癖，止渴，醒酒，小便黄赤，辽恶疮下部匿，平胃气，令人嗜食。”《滇南本草》中则曰：“凉血，解热毒。。。消风，消肿毒，痰毒。”由此可见，中药苦参在清热祛湿解毒、调理气血脏腑等方面有一定功效。

随着现代工艺制备的不断发展，研究者从苦参及苦豆子植物中提取出多种生物碱，其中尤以苦参碱（ $C_{15}H_{24}N_2O$ ）和氧化苦参碱（ $C_{15}H_{24}N_2O_2$ ）含量最多，共占 98%左右，且苦参碱与氧化苦参碱在一定条件下可以相互转化<sup>[21]</sup>。苦参素是一种含有氧化苦参碱及少量氧化槐果碱的混合物<sup>[21]</sup>。

以‘苦参素’和‘苦参碱’作为关键词，在国家食品药品监督管理局网站进行检索，

分别得到 152 条和 215 条注册药物，经批准上市的可用于肝病治疗的苦参类药品包括：注射用苦参碱（素）、苦参碱（素）葡萄糖注射液、苦参碱（素）氯化钠注射液、苦参碱（素）注射液、肝炎灵注射液、苦参素片、苦参素分散片、苦参素缓释片、苦参素胶囊、苦参素软胶囊、和苦参素滴丸。国家 2009 年医保目录中将苦参素（注射用）列为乙类医保药物，而北京市于 2017 年将苦参素（注射用）列为医保甲类药物；此外，某些省市将苦参素口服常释剂型列为医保乙类药品。在 2018 年国家基本药物目录中，未查到苦参类药品。临床上，苦参类制剂常与西医抗病毒药物联合或序贯使用，苦参类制剂可作为以下人群的治疗选择：核苷类似药使用后出现 YMDD 变异并耐药者；慢乙肝后肝硬化失代偿患者；肝衰仍有病毒持续、高水平复制者；肝衰高胆红素血症；乙肝基础上发生的药物性肝炎；乙肝患者实施器官移植术后的抗病毒治疗等。

药理学研究发现，苦参类制剂具有抗炎、抗病毒和保肝的作用<sup>[21]</sup>。陈小松等人的研究发现氧化苦参碱可以降低乙型肝炎病毒转基因小鼠体内乙肝核心抗原和 HBsAg 的含量，认为其具有抗乙型肝炎病毒的作用<sup>[22]</sup>。Yuhong 等人发现苦参碱可通过增加 Th1 细胞因子和减少 Th2 细胞因子引发免疫反应，从而抑制乙型肝炎病毒复制<sup>[23]</sup>。氧化苦参碱可通过干扰前基因组核糖核酸核衣壳包膜，或通过抑制病毒 DNA 聚合酶活性，来体外抑制乙型肝炎病毒复制<sup>[24]</sup>。陈缙云等人采用 Galn 动物模型进行观察发现，氧化苦参碱有降谷丙转氨酶的作用，且肝细胞坏死减少，对肝损伤模型具有保护作用<sup>[25]</sup>。此外，苦参类制剂存在抗纤维化的功效<sup>[21]</sup>。朱樑等人的研究发现，苦参素能够抑制成血小板衍生生长因子、纤维细胞的增殖、和转化生长因子  $\beta 1$  的表达，从而达到抗纤维化的作用<sup>[26-28]</sup>。冯亚珍等人的小鼠实验发现，在服用苦参水煎液之后，小鼠体内脾细胞及胸腺细胞的增殖反应，和白细胞介素的产生，都低于饮水组，表明苦参是通过抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的免疫功能，以及巨噬细胞免疫活性，来达到免疫调节作用<sup>[29]</sup>。张琪等人通过体外细胞实验，选用小鼠腹腔肥大细胞，探究了氧化苦参碱对组胺释放的作用，结果表明氧化苦参碱能够抑制和调节炎症递质及肥大细胞组胺的释放，具有抗变态反应的作用<sup>[21]</sup>。为了探究苦参碱的抑瘤抗癌作用，马凌娣等人采用小鼠肝癌细胞瘤模型，对荷瘤小鼠体内肿瘤的生长情况进行了观察，组织病理学结果显示，苦参碱组小鼠体内生长较对照组慢，且大量肝癌细胞出现坏死变性；因此认为苦参碱具有抗肿瘤的作用，主要表现为可以抑制肿瘤细胞的分裂和增值，能够直接杀生或诱导肿瘤细胞凋亡，具有调节体内抗肿瘤免疫机制的作用<sup>[30]</sup>。综上，苦参类制剂具有抗炎、抗病毒、保肝、抗纤维化、抑瘤抗癌、免疫调节、抗变态反应等药效。除此之外，动物细胞实验还发现苦参类制剂在



抗心律失常、降血压、镇静等方面也存在一定效果<sup>[21]</sup>。

基于古籍记载及现代药理有关苦参类制剂疗效的研究，在临床上苦参类制剂常被用于治疗慢性乙型肝炎。通过查阅资料发现，到目前为止已开展大量临床研究对苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的效果进行了观察<sup>[31]</sup>。刘天灯等人观察了 24 例服用苦参素的慢性乙型肝炎患者，并与未服用苦参素组进行比较，发现苦参素组患者血清肝纤维指标血清透明质酸和 III 型前胶原下降明显，且肝功指标 ALT 及总胆红素（total bilirubin, TBIL）水平下降，由此可见苦参素可能具有抗肝纤维化，改善肝功的作用<sup>[32]</sup>。孟忠吉等人采用随机对照试验，将纳入的 143 例慢性乙型肝炎患者分为两组，分别接受苦参素注射液肌肉注射联合常规保肝药和常规保肝药单独使用，治疗 3 个月后观察症状体征变化及血清乙肝病毒标志物变化，结果发现血清 HBeAg 和 HBV-DNA 的阴转率都明显高于对照组（ $P < 0.01$ ），表明苦参素具有抗病毒的作用<sup>[33]</sup>。一项基于 70 例慢性乙型肝炎患者的研究发现，苦参素组患者的红细胞免疫和细胞免疫指标等方面得到了改善，主要表现在细胞  $CD_3^+$  和  $CD_4^+$  较对照组升高，而  $CD_8^+$  则低于对照组（ $P < 0.05$ ），且促肿瘤红细胞免疫花环率和红细胞免疫粘附促进因子水平高于对照组，提示苦参素对慢性乙型肝炎患者有免疫调节作用<sup>[34]</sup>。邓力等人对 40 例中晚期肝癌患者进行了观察，接受持续苦参注射液静脉滴注的患者较对照组患者在症状体征和生存质量方面都有显著改善，表现为肝区疼痛、腹胀症状都有所缓解（ $P < 0.05$ ），且生存质量评分提高（ $P < 0.05$ ）<sup>[35]</sup>。

杨诗杰等人采用药物经济学的方法对慢性乙型肝炎三种治疗方案（苦参素治疗方案、拉米夫定治疗方案、膦甲酸钠治疗方案）进行了成本效果分析，结果表明在获得同等 ALT 复常效果的情况下，拉米夫定治疗组的成本最低，为 67.0 元；如果要获得同等的 HBeAg 阴转效果，苦参素治疗组成本最低，为 178.7 元；而如果想要达到相同的 HBV-DNA 阴转效果时，拉米夫定组花费最低，为 87.7 元。该研究结果表明苦参素和拉米夫定可作为慢性乙型肝炎的优先考虑选项，且根据临床治疗目标的不同，做出不同的判断，而当上述治疗效果欠佳且患者经济条件允许时，可考虑膦甲酸钠<sup>[36]</sup>。

也有研究报告了患者在服用苦参类制剂后发生的相关不良事件。顾正平等人报告了 1 例被诊断为病毒性肝炎的患者，在静脉注射苦参液 5 分钟之后发生了过敏性休克，对症治疗后得到改善恢复<sup>[37]</sup>。高作文等人报告了 2 例乙型肝炎患者在使用苦参素之后出现血清 TBIL 升高的案例，2 例患者均在服用苦参素 3 天到 15 天之后出现明显的消化道症状、黄疸，且肝功能受到损害，停药后症状和肝功能得到恢复<sup>[38]</sup>。潘艳琳等人对苦参类制剂可能导致的不良反应进行了文献梳理，通过检索中国知网数据库 1999 年到 2015 年

发表的相关文献发现，苦参类制剂主要的不良反应体现在皮肤疾病、全身性损害、消化系统损害、心血管系统及生殖系统损害等 5 个方面（表 1-1）<sup>[39]</sup>。

表 1-1 苦参类制剂的不良反应文献梳理结果<sup>[39]</sup>

不良反应分类	不良反应具体表现
皮肤损害	皮肤瘙痒红肿疼痛、红色斑丘疹、疱疹样皮疹、静脉炎、荨麻疹、麻疹样药疹
消化系统损害	恶心、呕吐、水样腹泻、肝功损害
心血管系统损害	胸闷、心跳加速、窦性停搏
生殖系统损害	过敏性阴道炎、流产
全身性损害	过敏性休克（死亡）、药物热、四肢痉挛、头晕心慌、四肢抽搐、呼吸困难、寒战高热、面色苍白、头晕眼花

随着制药工艺的不断发展和苦参组成成分的研究发现，目前苦参提取物被制成胶囊、片剂（缓释片、肠溶片、泡腾片）、栓剂、微丸、滴丸、注射液等剂型，分别采用口服、穴位注射、静脉滴注、肌肉注射等方式给药，注射用苦参制剂一个月为一个疗程，苦参制剂胶囊口服 12 个月为一个疗程<sup>[40]</sup>。苦参制剂在不同剂量、剂型、给药途径、和疗程的情况下，可能对临床疗效也会有一定的影响<sup>[35]</sup>。林彩文等人选取了 400 例乙型肝炎患者，在口服维生素的基础上分别给予苦参碱 20-30ml/日和苦参碱 15ml/日治疗，疗程 1 到 3 个月，结果显示高剂量苦参碱服药组肝功能恢复及症状改善均优于低剂量组，但是最优剂量与疗程仍待进一步研究<sup>[41]</sup>。陆海英等人采用体外实验的方法研究了肌肉注射、静脉滴注、口服三种苦参素剂型的抗 HBV 效果，发现肌肉注射的 HBV-DNA 转阴效果更好，但是对 HBeAg 和 HBsAg 的效果需要在高浓度时才能更为明显，但是药物作用于人体是一个非常复杂的过程，本实验的结果对人体的适用效果尚待确证<sup>[42]</sup>。

临床上也采用多种不同剂型苦参制剂序贯治疗的方式，以充分发挥不同剂型的优势。厚今等人选取 66 例慢性肝炎患者分为两组，两组患者均接受苦参素注射液肌肉注射，600mg/日，3 个月之后，一组继续给予苦参素胶囊口服，200mg/次，3 次/日，治疗 3 个月，另一组不再给予苦参素治疗；6 个月治疗期间两组均常规接受甘草酸二铵静脉滴注和维生素口服等治疗。6 个月后，苦参素序贯治疗组有 3 例患者出现 HBsAg 阴转，并且抗表面抗原阳转，而对照组只有 1 例；且序贯治疗组 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转率远高于对照组。以上结果提示苦参素肌肉注射获得一定效果后，序贯胶囊口服，不同剂型序贯治疗可能会进一步巩固提高抗病毒的效果<sup>[40, 43]</sup>。

## 2 中医药疗效评价的方法学研究进展

中医药疗效评价是指对中医理论指导下的诊断和治疗在临床实践中的验证,以确证其有效性和安全性。传统的临床评价多是基于高资历中医师和专家诊疗经验总结的病例报告,明显的不足在于容易出现偏倚,结果重复性低,从而限制了好的临床经验的推广,好的疗法可能得不到广泛应用<sup>[44]</sup>。

“循证医学”是由 David Sackett 教授于 1992 年首次提出,并在《循证医学:医学实践教学新模式》一文中对“循证医学”的概念进行了定义:即所有医疗卫生决策都应建立在当前可获得的最佳临床证据基础上,结合医生的临床经验和专业技能,同时考虑患者的价值观和偏好,将三者结合以确定对患者的治疗措施<sup>[44]</sup>。临床医生在开具处方、制定诊疗方案、撰写指南,卫生机构在制定医疗政策时,都要充分考虑现有的、可获得的、最佳的证据<sup>[44]</sup>。

循证医学与传统医学存在一定区别<sup>[45]</sup>。传统医学多以个人经验为主,医生多结合自己的临床经验,同时听取高资历医生的指导,并阅读相关医学书籍和文献等对患者做出诊疗决策,且病人不参与医疗决策<sup>[46]</sup>。而循证医学则是强调临床经验和研究证据同样重要,缺一不可,同时要注重患者偏好和价值观<sup>[44]</sup>。

随着循证医学的兴起,国内中医药届也逐渐意识到了循证医学理念对中医药临床研究的重要性。虽然循证医学与中医药学在结合的过程中也会存在一些问题,但是并不妨碍循证医学对拓宽中医药研究思路和方法,进而促进中医药临床实践方面起到的作用<sup>[47]</sup>。根据《循证医学:医学实践教学新模式》中的记载,循证医学的理念可追溯到中国乾隆年间的《考证》,在该书中描述了运用研究记录的证据去解释儒家理论。古代医家对于既往治疗医案的记录也在一定程度上体现了汇集证据、寻找治疗规律的理念。因此主张循证医学属于西方医学,而不能为中医所用的观念是片面的。循证医学是一种思流,强调了除专家经验之外的临床证据和患者参与的重要性,提供了医学诊疗的新思路。

运用循证医学的方法评价中医疗效和安全性,是为了促进一些真正有效的疗法不会因为不为大众所知而未被应用于临床,同时也会避免一些本来无效的疗法因为理论或实验研究结果有效而被误用或滥用。针对不同的临床问题,中医药科学研究的方法不同。主要的科研设计包括随机对照试验、非随机对照试验、队列研究、病例对照研究、个案或病例系列报告、定性访谈、问卷调查等。

## 2.1 干预措施疗效和安全性评价的方法：Cochrane 系统评价

### 2.1.1 Cochrane 系统评价方法、特点与优势

系统评价就是针对一个临床问题，系统搜集整理当前可获得的所有相关研究证据，对相关研究证据质量进行评价，并采用定量综合或定性描述的方法对研究结果进行分析<sup>[47]</sup>。基于随机对照临床试验的系统评价是目前广泛接受的应用于干预措施疗效评价的方法<sup>[48]</sup>。与传统的综述相比，其克服了仅根据专业知识和研究者偏好对某一主题的相关文献有选择地进行整理和报告，而是尽可能地纳入了所有与主题相关的研究。虽然能够累计样本量提高结果的精确性并尽可能做出客观的评价，但是由于纳入的研究质量问题，结局指标的设置不合理，各研究间差异性较大等问题，合并分析结果的可信度受到限制，在进行结果解读时需要非常谨慎<sup>[49]</sup>。系统评价按是否进行 meta 分析，可分为定量系统评价和定性系统评价。

与一般系统评价不同，Cochrane 系统评价具有非常严格的制作程序。有学者对 MEDLINE 检索到的系统评价与 Cochrane 系统评价进行了比较，发现 Cochrane 系统评价对纳排标准的描述多于 MEDLINE 中杂志发表的系统评价，对纳入试验的质量评估也高于杂志发表的系统评价，没有一篇 Cochrane 系统评价对发表的语言进行了限制，且更新频率高于杂志发表的系统评价。完成一篇 Cochrane 系统评价需要：

(1) 注册题目并组建研究团队。研究者在确定临床问题后，需要填写题目注册表格并联系相关 Cochrane 小组的学术秘书进行题目注册。题目注册表格中需要简单描述研究背景、研究问题、和研究意义，供学术秘书评估研究题目是否有意义，同时需要提供本人既往相关研究经历和研究团队成员的信息，证明研究团队具备完成 Cochrane 系统评价的能力。研究团队成员应同时包含临床和方法学专家，且最好具备 Cochrane 系统评价的经历。

(2) 撰写研究方案并经由多个同行专家评审后发表。研究方案的撰写存在固定的模块，研究者需要仔细阅读 Cochrane 手册，并完成各部分内容的填写，从题目注册到方案注册最好不超过 6 个月。除了参考 Cochrane 手册，还要注意查看各小组官网的信息，留意是否有需要特别注意的地方。例如，Cochrane 肝胆病组的方法指导原则中特别提到了肝胆病领域系统评价结局指标设定的问题，因而在方案制定时，就要参考这一标准进行指标设定。研究方案提交之后，会有 2-3 个审稿专家和编辑对方案进行评审，根据评审意见修改通过之后，方案得以发表。

(3) 组织研究团队按照已发表的研究方案开展系统评价。在实施中尽量不要改变



方案中的设计，避免偏倚，如果出现与方案不一致的地方，需要在文末提出，并给出合理的理由。系统评价完成提交之后，经过多个审稿专家和编辑的评估和修改，最终发表。

(4) Cochrane 系统评价更新。系统评价发表之后，研究者需要每两年进行一次更新，以及时纳入新发表的研究证据。

### 2.1.2 既往苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的系统评价

目前尚没有发现苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的 Cochrane 系统评价。但通过检索中英文数据库发现，既往有学者采用 meta 分析的方法对苦参类制剂干预慢性乙型肝炎的效果进行了评估。采用苦参素、苦参碱、慢性乙型肝炎、慢乙肝、meta 分析、系统评价关键词进行检索，检索截止 2018 年 5 月，共检索到既往发表的相关 meta 分析 25 篇，排除重复和不符合干预对照类型的 meta 分析 12 篇<sup>[50-61]</sup>后，剩余 13 篇文献。不符合的干预对照类型，比如苦参素联合拉米夫定对比苦参素<sup>[51]</sup>，此 meta 分析探讨的是拉米夫定的加载治疗的效果，因而被排除。由于吴宇峰等人<sup>[31]</sup>2011 年发表的一项 meta 分析，探讨分析了近 200 篇文献，几乎所有干预对照类型，因此 2011 年以前发表的其它 6 篇 meta 分析<sup>[62-67]</sup>报告的数据都被包含在内，在此也不再进行特别描述。有关之前发表的 7 篇 meta 分析的更多信息见 meta 分析特征表<sup>[31, 68-73]</sup>（表 1-2）。

之前发表的 meta 分析或仅限于特定的慢性乙型肝炎人群，或仅评估苦参类制剂的某种特定剂型或治疗时长。虽然 meta 分析的临床问题可以很宽泛，也可以很具体，且两者都各有其优势，但是在苦参类制剂疗效和安全性尚未明确的情况下，尽可能地获取苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的更全面的证据，而不是基于某特定类型或人群的 meta 分析，可能才更有助于对其效果的判断，同时在有可能获得苦参类制剂的最佳干预剂型、剂量、给药途径、疗程、和作用人群等信息时，开展进一步针对性的分析。此外之前发表的所有 meta 分析中只有 1 项研究进行了方案提前注册，且部分 meta 分析使用了不恰当或不完整的风险评估工具，存在文献检索限制条目不合理，以及对结果解释不恰当等方法学缺陷，从而影响了结论的可靠性。部分 meta 分析仅采用血清病毒学指标来评估苦参类制剂对慢性乙型肝炎的治疗效果，或完全忽略了苦参类制剂用药安全性评价，不符合 WHO 指南中对慢性乙型肝炎疗法‘有效且安全’的判断标准。尽管有观察性研究结果表明，这些替代结局指标与肝炎疾病进展之间存在一定关联性，但替代结局与临床终点结局之间是否存在因果关联尚未得到确证<sup>[74-76]</sup>。且之前发表的 meta 分析均未考虑 meta 分析中随机误差风险及其对结果的影响。所有 meta 分析的最近更新时间为 2015 年。

表 1-2 之前发表的苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的 meta 分析特征表

研究 ID	纳入标准			文献检索			结果		
	研究类型	研究人群	干预对照类型	结局指标	检索数据库	截止时间	试验数	质量评价	合并分析
贺敏 2013 <sup>[70]</sup>	随机对照试验和半随机对照试验；不限定盲法及分配隐藏	慢性乙型肝炎，诊断符合：HBsAg 阳性超过六个月；伴有 ALT 和（或）AST 升高或反复波动；无论有无症状、有无肝组织学确诊；排除合并其它病毒感染或肝癌者	苦参碱联合拉米夫定 vs 拉米夫定单用	主要结局：HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转；次要结局：HBeAg 血清转换、ALT 复常、完全应答、HBsAg 阴转	Cochrane Library, PubMed, 知网, 维普, 万方	2012.04	9	非标准 Cochrane 手册 偏倚风险评估	Meta 分析、敏感性分析、发表偏倚分析
蒋蔚 2013 <sup>[68]</sup>	随机对照试验；不限定盲法及分配隐藏	排除合并其它病毒感染或疾病者，近期使用抗病毒药物者	苦参素联合干扰素 vs 干扰素单用；疗程 12 周以上	未区分主次要结局 HBeAg 阴转率、HBV-DNA 阴转率、肝纤维化指标（HA、LN、PCIII、IVC）	OVID, PubMed, Embase, 知网, 维普, 万方, CBM	2004.1-2013.7 限定为中英文	26		Meta 分析、异质性分析、敏感性分析、发表偏倚分析
齐有涛 2013 <sup>[71]</sup>	随机对照试验；不限定盲法及分配隐藏；排除未全文发表的研究	HBeAg 阳性慢性乙型肝炎，诊断符合 2000 年西安会议标准，病程 6 个月以上；排除合并其它病毒感染或疾病者，近期使用抗病毒或免疫制剂者	苦参素联合恩替卡韦 vs 恩替卡韦；疗程 24 月以上	未区分主次要结局 HBeAg 阴转率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 转换率、ALT 复常率	知网, 维普, 万方, CBM	2005.01-2012.12	10	非标准 Cochrane 手册 偏倚风险评估	Meta 分析、敏感性分析、发表偏倚分析
Song WJ2016 <sup>[72]</sup>	随机对照试验；排除半随机对照试验，排除未全文发表的研究	明确诊断为慢性乙型肝炎的患者；如未提供详尽诊断标准则排除	氧化苦参碱口服 vs 不治疗或安慰剂，允许	主要结局：全因死亡率、乙肝相关死亡率、HBV-DNA 清除率；次要结局：乙肝相关发病率、健康相关生命质量、HBsAg 清除率、HBeAg 清除	Cochrane Library, PubMed, Embase, 知网, 维普, 万方, CBM	2013.10	52	Cochrane 手册 偏倚风险评估	Meta 分析、异质性分析、发表偏倚分析、GRADE 评价



			共同干预	率、ALT 复常、AST 复常、肝组织活检、不良反应					
<b>吴宇峰 2011<sup>[31]</sup></b>		诊断为慢性乙型肝炎; 未提供明确诊断标准也予以纳入	苦参制剂 vs 安慰剂、不治疗、其它疗法; 允许共同干预	未区分主次要结局 死亡率、肝硬化、肝癌、HBeAg、HBsAg、HBV-DNA、肝活检、生存质量、不良事件	Cochrane Library, PubMed, Embase, SCI, 谷歌学术, 知网, 维普, 万方, CBM, 中医药在线	2010	191		
<b>王晓彤 2016<sup>[51]</sup></b>	随机对照试验或非随机临床对照试验	诊断为慢性乙型肝炎; 排除合并其它病毒感染或疾病者	苦参素对比拉米夫定	未区分主次要结局 HBeAg 阴转率、HBeAg 血清转化、HBV-DNA 阴转、ALT 复常、YMDD	PubMed, 知网, 维普, 万方	2015	11	Cochrane 手册	Meta 分析、异质性分析 偏倚风险评估
<b>Wang XT2017<sup>[69]</sup></b>	随机对照试验	诊断为慢性乙型肝炎, 诊断标准符合肝病协会制定的 1995 版或 2000 版标准; 排除合并其它病毒感染或疾病, 儿童和孕妇	苦参碱联合干扰素 vs 干扰素单用	未区分主次要结局 HBeAg 阴转率、HBsAg 阴转率、HBV-DNA 阴转率、抗 HBe 转换率、ALT 复常率、AST 复常率、不良事件	Cochrane Library, PubMed, Offshore Vessel Inspection Database, 知网, 维普, 万方, CBM	2015	9	Cochrane 手册	Meta 分析、异质性分析、亚组分析、发表偏倚分析

备注: HBeAg: 乙肝病毒 e 抗原; HBsAg: 乙肝病毒表面抗原; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; HA: 透明质酸; LN: 层粘连蛋白; PCIII: III型前胶原蛋白肽; IV-C: IV型胶原

鉴于上述存在的问题，有必要按照 Cochrane 系统评价的方法，同时在 meta 分析基础上结合试验序贯分析，对苦参类制剂用于治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性临床证据进行全面系统的整理。

## 2.2 系统评价 meta 分析所需样本量的计算：试验序贯分析法

### 2.2.1 试验序贯分析的原理和概念

Meta 分析的结果往往是通过一些统计检验结合 P 值或相应的可信区间，判断为“阳性”或“阴性”。但当 meta 分析中的试验数目较少且试验样本量较小时，就有可能出现错误的统计推断，即：meta 分析的某些“阳性”结果可能源于机遇（随机误差）的作用，而非干预措施潜在的“真实效应”；同理，某些“中性”或“阴性”的 meta 分析结果也可能是由于未达到统计学把握度和精确度，而呈现机遇导致的结果。只有当 meta 分析纳入的试验数和试验样本量足够，随机误差风险较小时，统计检验和效应量的估计值才能更趋近于真实值。前期研究发现，基于有限研究数量的传统 meta 分析中可能约有 25% 错误地将干预措施的估计效应值视为具有统计学显著性<sup>[77, 78]</sup>。且有证据显示，一些 meta 分析结果在早期分析时呈现出的显著效应，在累积更多证据后，结果会发生改变<sup>[77-79]</sup>。

而在对 meta 分析进行更新时，由于统计检验的次数增多，得到假阳性或假阴性结果的几率也就增加，即重复统计学检验导致的多重性问题。研究发现，如果对 meta 分析进行反复显著性检验，且将 P 值小于 0.05 认为具有“统计学显著性”，那么出现 I 类错误（假阳性）的风险在 10% 到 30% 之间<sup>[80, 81]</sup>。如果医疗决策是基于这样的结果而得出，那么意味着 10 项这样的治疗决策中有至少 1 到 3 项是不合理的。

因此任何过早或过多次统计检验都可能增大效应估计值的随机误差风险。证据的推断强度需要与纳入试验中累积的患者数、观察到的事件数、和多重检验相联系。与随机对照试验样本量统计类似，meta 分析也需要计算所需信息量（Required information size, RIS），以评估证据结果的强度。由于 meta 分析是对多个研究的合并分析，当各研究间因受试者人群、干预和对照措施类型不同而存在异质性时，需要考虑异质性对效应估计的影响，与多中心随机对照试验类似，需要根据异质性对 RIS 进行矫正。

当 meta 分析未达到所需信息量值时，为了避免因为累积重复统计学检验导致的 I 类误差总风险的增加，需要对统计学界值进行调整。或者根据证据强度和统计学检验次数对检验量进行惩罚性贬值。当出现“阴性”结果时，我们可以认为有可能是把握度不

够,但也要考虑有可能是该干预措施确实无效,因此需要参考随机对照试验期中分析的方法,设置无效界限以便能够尽早地发现某干预措施是否确实无效,从而避免不必要的资源浪费。

基于以上概念和理论,哥本哈根临床试验中心的研究团队提出了试验序贯分析法(Trial sequential analysis, TSA),即计算 meta 分析所需信息量,并在 meta 分析未纳入所需试验数而达不到所需信息量时,对统计学显著性阈值进行矫正,绘制统计显著性界线和无效界限,以降低 meta 分析随机误差的风险。哥本哈根临床试验中心还开发研制了 TSA 软件,使用者可以登陆网站(<http://www.ctu.dk/tsa/>)免费获取,该软件还提供了与 RevMan 软件之前的数据转化功能。该方法现在被 Cochrane 肝胆病组推荐用于肝胆病系统综述中,并致力于推广到所有 Cochrane 小组中。

## 2.2.2 国内外试验序贯分析法的研究进展

随着 Cochrane 肝胆病组的不断推进,仅检索 PubMed 数据库发现,目前已有多篇系统评价在 meta 分析的基础上采用了 TSA 法<sup>[82-93]</sup>。最早的一篇为 2007 年由 Afshari A 等人发表在 BMJ 杂志上的关于抗凝血酶在危重病人中应用的评价<sup>[94]</sup>。基于 20 项随机对照试验的 meta 分析结果显示,暂未发现抗凝血酶 III 对危重病人死亡率产生影响(相对危险度 0.96,95%可信区间 0.89 到 1.03),TSA 分析结果表明在死亡风险率降低 5%的情况下,当前纳入的试验信息量只达到了所需信息量的 24.3%,且未能与任意一条统计显著性界线和无效界限相交,TSA 分析结果支持 meta 分析结果,即当前证据还不能证明抗凝血酶 III 对危重病人死亡率有影响<sup>[94]</sup>。

此后不断有学者尝试运用此方法,研究领域涉及肝病、心血管、神经系统、呼吸系统等疾病领域。此外,哥本哈根临床试验中心还发表了一系列相关方法学文章,详细阐述了 TSA 法的原理和使用方法,如所需信息量计算、异质性考虑等<sup>[94-96]</sup>。

国内北京中医药大学循证医学中心最早在 2013 年介绍了 TSA 这一方法,并获得允许对 TSA 使用手册进行了翻译,目前该中文版本已发表在 TSA 官方网站上([http://www.ctu.dk/media/12772/TSA\\_Manual-Chinese-Version-2017.pdf](http://www.ctu.dk/media/12772/TSA_Manual-Chinese-Version-2017.pdf))<sup>[97]</sup>。但国内 TSA 法的研究目前仍处于起步阶段,检索中国知网数据库,截至目前只有 10 余篇系统综述尝试采用了 TSA 分析,其中涉及中医药领域的研究更少<sup>[98-101]</sup>,且未发现肝病领域采用 TSA 分析的研究。有关 TSA 分析法运用于中医药疗效评价的相关方法学研究值得深入探讨,为未来研究提供参考。

### 2.3 基于误差风险的临床证据可视化评估方法：误差矩阵评估工具

从提出临床问题到证据运用，开展循证医学研究和实践一般包含四个阶段。阶段 1：提出临床问题，检索搜集文献；阶段 2：证据评价和证据综合；阶段 3：如果当前证据能得出确定结论，则启动新的临床研究；阶段 4：如果当前证据显示出统计学及临床显著性效果，则将证据应用于临床实践（阶段 3 和阶段 4 为并列阶段）<sup>[102]</sup>。在日常临床实践中，我们经常会提出这样一个问题：是否有足够的证据支持临床实践中的医疗行为？针对某一个特定的临床问题，通过制定检索方案并在多个数据库中检索，往往可以获得大量的文献。在对文献进行筛选之后，就需要对入选文献中的数据进行分析和解释。由于不同文献的研究结果可能相互矛盾，且可能存在一个或多个方面的差异，因此想要基于文献结果得到一个清晰、实际的结论存在诸多挑战。在对证据进行整合以确定干预效应方向和大小前，有必要对证据的真实度和可信度进行多方位评估。

Christian 等人发现多数肝胆病临床试验样本量很小<sup>[103]</sup>。而临床试验样本量较小与 I 类错误和 II 类错误高风险相关。当临床研究样本量较小时，可能会导致预后因素组间分布不平衡，从而导致观察到的干预效应有可能是预后因素分布不平衡而导致的<sup>[104, 105]</sup>。Susan 等人对涉及 393 项物理疗法试验的 43 个 meta 分析进行讨论，结果发现仅有 11.5% 的试验对随机序列进行了隐藏，将采用了合理随机分配隐藏方法的试验与未采用合理方法或未对随机分配进行隐藏的试验对比，发现后者可能会夸大临床干预措施的效果，与 Nusech 等人的研究结果合并之后的组间差异具有统计学意义（effect size (ES) 0.14; 95% 可信区间 0.02 到 0.26）<sup>[106]</sup>。Andreas 等人对临床研究的资助类型与研究结果之间的关系进行了分析，结果发现企业资助的临床研究中疗效相关指标更容易得出阳性结论（RR 1.27, 95% 可信区间 1.17 到 1.37），而在伤害相关指标方面则没有差异（RR 1.37, 95% 可信区间 0.64 到 2.93）<sup>[107]</sup>。Susanne 等人对急症领域死亡率相关的 12 项 meta 分析进行讨论，结果提示单中心临床试验死亡率显著低于多中心试验（比值的比率 0.64; 95% 可信区间 0.47 到 0.87）<sup>[108]</sup>。此外，还有学者从研究方案是否施盲、试验设计类型、数据缺失与否、对照措施选择等多个方面对可能影响临床研究真实性和可靠性的因素进行了探究。

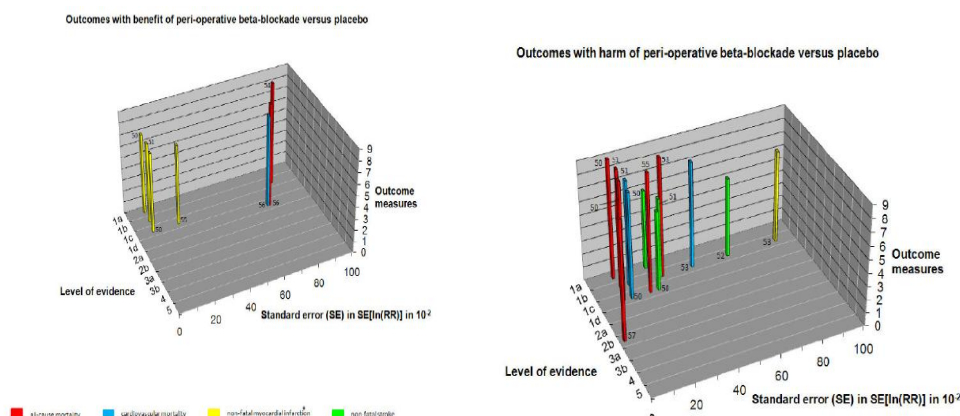
基于前期实证研究的结果，影响临床研究真实性和可靠性的因素可大致归为三个维度：系统误差风险（偏倚）、随机误差风险（机遇）、和设计误差风险（研究方案设计不能回答提出的临床问题）<sup>[103, 109]</sup>。

系统误差，也称偏倚，是指研究结果受到某些因素的影响而系统地偏离了真实情况。已经有研究发现不恰当或不清楚的系统偏倚可能会导致高估疗效并低估风险<sup>[106, 107]</sup>。随机误差，也称机遇，即由于抽样误差和重复测量引起的研究结果偏离真实值的情况，包括错误地拒绝了零假设（I 类错误）或错误地接受了零假设（II 类错误）。设计误差，主要是指研究设计本身存在问题从而导致研究结果并不能恰当地回答研究提出的临床问题。例如，在中国开展一项有关针刺减肥的研究，如果采用 WHO 的诊断标准就是不合理的（BMI  $\geq 25$  为超重，BMI  $\geq 30$  为肥胖），因为来自中国的研究发现高血压、糖尿病等疾病发病率在 BMI  $\geq 24$  时会显著增加，因此中国指南中对于超重和肥胖的界定要比 WHO 国际指南更严格，即 BMI  $\geq 24$  为超重，BMI  $\geq 28$  为肥胖<sup>[110]</sup>。可存在与患者招募、干预措施设置、对照措施选择、结局指标确立等各个方面。其中结局指标方面存在的问题主要是在疗效评价研究中选用了不适合的结局指标：替代结局指标和复合结局指标<sup>[109]</sup>。肝病研究中常见的替代结局指标如血液病毒学、血清肝纤维化等。因为目前尚没有证据能够表明这些替代结局指标的改善与患者死亡及生存质量之间存在必然联系，因此依据这些替代结局指标的结果作出临床推荐是不合理的。而中医领域常用的复合结局指标是有效率，包括显效、有效、无效<sup>[111]</sup>。复合结局指标通常涉及多个方面，只有当全部满足时才能进行归类，然后研究者在使用该指标时，往往不能给出准确的定义，导致该研究结果不可靠。除此之外，使用非劣效性研究设计和不恰当的统计学方法等都属于设计误差<sup>[109]</sup>。

2010 年，Frederik Keus 等人提出了 ‘error matrix’（误差矩阵）的概念，即针对某一个临床问题的所有临床证据，从系统误差、随机误差、设计误差三个维度构建证据图，帮助直观地呈现整体临床证据质量水平，同时将效果评估与误差风险联系起来<sup>[102]</sup>。

哥本哈根临床试验中心暨 Cochrane 肝胆病组在其官网上对该方法进行了介绍并提供了相关资料信息。三维误差矩阵工具是基于研究误差风险概念构建的理论模型工具，为了进一步解释三维误差矩阵工具，Frederik 等人将此理论模型应用到两个实例中，包括  $\beta$  受体阻滞剂与安慰剂对比应用于重大非心脏手术围手术期，和抗心律失常药物用于维持新房颤动复律后的窦性心律<sup>[102, 112]</sup>。采用该方法对研究证据进行评估时共包括四个步骤：1. 根据系统误差和随机误差对研究进行排序；2. 根据设计误差对研究进行排序；3. 将步骤 1 和步骤 2 结果综合，构建误差矩阵三维视图；4. 评估干预措施的效应大小和效应方向。以重大非心脏手术的围手术期应用  $\beta$ -受体阻滞剂与安慰剂对比为例，运用三维误差矩阵工具构建了证据矩阵图，如下<sup>[102]</sup>：





其中 X 坐标轴表示随机误差，用标准误的大小来表示，数值越小，随机误差越小；Y 坐标轴表示系统误差，用证据等级表示，证据等级越高（离 0 坐标点越远），系统误差越小；Z 坐标轴表示设计误差，用结局指标重要性恰当性表示，患者最关心的结局指标（离 0 坐标点越远），设计误差越小。出现在证据三维视图左上角且柱状最高的证据为质量最好的证据。图 1 为有益结局，图 2 为有害结局。图 1 表示  $\beta$ -阻滞剂在非致命性心肌梗死可能有保护作用（黄色柱状图），图 2 表示  $\beta$ -阻滞剂可能会增加全因死亡率（红色柱状图），心血管死亡率（蓝色柱状图）和非致死性中风（绿色柱状图）的风险。单从系统误差来看，四个结局指标均存在 1a 级别证据；对四个结局指标的 1a 级别证据的随机误差进行分析，全因死亡率、心血管死亡率、非致命性心肌梗死的 1a 级别证据标准误分别为 0.12, 0.16 和 0.10，随机误差风险较小；非致死性中风的 1a 级证据标准误为 0.28，随机误差为中等级别。整体来看，当前证据不支持非心脏手术围术期使用  $\beta$ -阻滞剂。

由此可见，三维误差工具旨在将干预效果评价与误差风险评估结合起来，其依据的是 Poppers 证伪理论，采用可视化的误差矩阵图呈现了在系统误差、随机误差、设计误差最小化情境下干预措施的效果，误差风险最小化实际上是对包括零假设在内的替代假设的最大胆的攻击，如果一系列攻击都无法支持零假设的成立，那么我们可以充分地相信干预是有益或有害的<sup>[113]</sup>。基于该误差矩阵工具对临床证据的评估结果可应用于临床实践中，或作为新的临床试验设计的依据，能够帮助识别我们认知中的缺陷，并可能有利于循证指南的制定。

目前国内还未有学者对此方法进行介绍和运用，而探索证据评估和呈现的多种方法，对于促进临床实践非常重要。前期检索时发现存在大量苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎



炎的临床证据。采用三维误差矩阵工具对苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的证据进行概览，有助于直观呈现证据结果，并发现当前临床研究中存在的优缺点。将三维误差工具应用于苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎临床证据的评估，可对此工具方法进行系统介绍，并探索该工具进一步改进的方法，为临床证据评估和促进临床实践提供了新的思路。

## 参考文献

- [1] Organization W H. WHO Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection[J]. World Health Organization, 2015.
- [2] Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes:Global distribution and clinical importance[J]. World Journal of Gastroenterology Wjg, 2014, 20(18): 5427.
- [3] Tong S, Revill P. Overview of viral replication and genetic variability[J]. Journal of Hepatology, 2016, 64(1 Suppl): S4.
- [4] 郭隔. 乙肝的传染途径和护理方法解析[J]. 中外女性健康, 2014(8X): 13-14.
- [5] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures.[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2010, 11(2): 97-107.
- [6] Lee W M. Hepatitis B virus infection.[J]. Seminars in Liver Disease, 2012, 32(02): 114-119.
- [7] 李道宽,杨冰,石玉娥. 慢乙肝的心理障碍及其情志治疗[J]. 中国医药导报, 2006, 3(32):144.
- [8] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283.
- [9] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [10] 田志良,秦春宏. 肝纤维化的诊断研究进展[J]. 西南军医, 2018, 20(03): 379-382.
- [11] 谢华,何良梅,刘瑶,等. 慢性乙型肝炎治疗的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2018.
- [12] 卢天虎. 恩替卡韦联合胸腺素 a1 治疗慢性乙型肝炎 48 周疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(24): 2.
- [13] 张国梁,李艳. 慢性乙型肝炎中医病因病机研究概述[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(7): 687-689.
- [14] 李进. 慢性乙型病毒性肝炎的病因病机与治疗[J]. 湖北中医杂志, 2002, 24(4): 10-11.
- [15] 中医药学会内科肝胆病学组. 慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012年1月)[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3): 164-168.
- [16] 王伯祥. 慢性乙型肝炎中医药证治研究进展[J]. 世界中医药, 2007, 2(1): 61-63.
- [17] 李游,颜迎春,王妍,等. 慢性乙型肝炎中医治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016(5): 174-176.
- [18] 闫军堂,刘晓倩,赵宇明,等. 刘渡舟教授论治乙型肝炎 " 四期、八大关系 " [J]. 中华中医药学刊, 2013(10): 2174-2177.
- [19] 夏俊. 甘露消毒丹加减与西药联用方案治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察[J]. 四川医学, 2013, 34(1): 132-134.
- [20] 钟有添,王小丽,辜宝祥. 中医药治疗病毒性乙型肝炎研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2004, 24(2): 224-227.
- [21] 张红梅,陈晓明. 苦参素的药学研究进展[J]. 中国药业, 2007, 16(16): 63-64.
- [22] 陈小松,王国俊,蔡雄,等. 氧化苦参碱对乙型肝炎病毒转基因小鼠乙肝抗原表达的影响[J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(10): 746-748.
- [23] Yuhong D, Hongli X, Yanyan Y, et al. Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and

2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: a study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine[J]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2010, 17(12): 1299-1306.

[24] Xu W S, Zhao K K, Miao X H, et al. Effect of oxymatrine on the replication cycle of hepatitis B virus in vitro[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2010, 16(16): 2028.

[25] 陈缙云,向文玉,周国燎,等. 氧化苦参碱对实验性肝损伤保护作用的观察[J]. *中国药学杂志*, 1983, 18(7): 23-25.

[26] 宋健,张兴荣,朱樑,等. 苦参素对成纤维细胞增殖及III型原胶原 mRNA 表达的影响[J]. *第二军医大学学报*, 1999, 20(6): 356-358.

[27] 朱樑,宋健,张兴荣,等. 苦参素对成纤维细胞增殖、形态学及转化生长因子  $\beta$  1 的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(6): 461-463.

[28] Zhang J P, Zhang M, Zhou J P, et al. Antifibrotic effects of matrine on in vitro and in vivo models of liver fibrosis in rats[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2001, 22(2): 183-186.

[29] 冯亚珍,周蓉,李秀枝,等. 苦参调节免疫功能的实验研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 1998(02): 96-97.

[30] 马凌娣,张彦,文世宏,等. 苦参碱对荷瘤小鼠抑瘤作用的实验研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(6): 339-341.

[31] 吴宇峰. 苦参制剂治疗慢性乙型肝炎和无症状携带者系统评价疗效研究[D]. 北京中医药大学, 2011.

[32] 刘天灯. 苦参素抗纤维化作用的临床评价[J]. *安徽医药*, 2002, 6(2): 25-26.

[33] 孟忠吉,陈悦,汤守兵,等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2005, 12(4): 10-12.

[34] 高海丽,杨道坤,梁海军,等. 苦参素对乙型肝炎患者免疫及纤维化状态的治疗研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(5): 985-987.

[35] 邓力,黎壮伟,陈庆强. 复方苦参注射液持续滴注治疗中晚期肝癌疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(7): 948-949.

[36] 杨诗杰,吴进军,王娜,等. 慢性乙肝 3 种治疗方案疗效及成本-效果分析[J]. *医药论坛杂志*, 2006, 27(4): 5-7.

[37] 顾正平,陆惠平. 苦参素注射液致过敏性休克 1 例[J]. *医药导报*, 2003, 22(10): 734.

[38] 高作文,缪晓辉,张瑞祺. 苦参素致血清胆红素升高二例报告[J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(2): 214.

[39] 潘艳琳,何明,刘锋,等. 苦参及其制剂不良反应文献回顾[J]. *海峡药学*, 2015, 27(11): 256-257.

[40] 黄丹,赖玲. 苦参碱剂型的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(6): 1040-1042.

[41] 林彩文,陈丽芳,王争武. 不同剂量苦参碱对 400 例病毒性肝炎的疗效观察[J]. *福建医药杂志*, 2001, 23(3): 132.

[42] 陆海英,王勤环,曾争,等. 不同剂型苦参素体外抗 2.2.15 细胞乙型肝炎病毒的作用及其作用机理的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002(S1).

[43] 王桂平,刘耀敏,厚今,等. 苦参素不同剂型顺序治疗慢性乙型肝炎疗效[J]. *临床荟萃*, 2005, 20(6): 342-343.

[44] 刘建平. 循证中医药临床研究方法学[M]. 人民卫生出版社:北京,2006.

[45] 潘卫. 循证医学与传统医学[J]. *当代医学*, 2008, 14(20): 38-39.

[46] 周芬. “冬病夏治”穴位贴敷疗法临床研究的循证评价研究[D]. 北京中医药大学,2016.

[47] 刘建平. 循证医学方法与中医疗效评价[J]. *首都医科大学学报*, 2007, 28(2): 212-215.

[48] 黄爱君,詹思延. 系统综述和 Meta 分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2009, 6(4): 257-259.

- [49] Marlies N, Lotty H, Dekker F W, et al. Systematic reviews and meta-analyses: when they are useful and when to be careful[J]. *Kidney International*, 2009, 76(11): 1130-1136.
- [50] 王晓彤,林海雄,张韧.苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎患者的临床疗效及安全性 Meta 分析[J]. *中药药理与临床*, 2017(02): 172-177.
- [51] 王晓彤,林海雄,马延怀,等. 苦参素联合拉米夫定对比单纯苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效及 YMDD 变异的系统评价及 Meta 分析[J]. *中华中医药学刊*, 2017(7): 1775-1779.
- [52] 成晓燕,杨诗杰,吴进军,等. 中药联合  $\alpha$ -干扰素对慢性乙型肝炎血清 HBsAg 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(6): 1352-1354.
- [53] 杨诗杰,何强,苏汝好,等. 苦参素联合拉米夫定对慢性乙型肝炎血清 HBsAg 影响的 Meta 分析[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(13): 2220-2223.
- [54] 王少丽,姚乃礼,吕文良,等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(2): 102-119.
- [55] 张铁峰. 系统评价清热祛湿法治疗慢性乙型肝炎的临床疗效研究[D]. 山东中医药大学, 2008.
- [56] 靳华. 采用循证医学方法评价中医药治疗慢乙肝临床试验[D]. 湖北中医学院, 2007.
- [57] 王甦,赵连三.乙肝病毒 YMDD 区变异后不同抗病毒疗法效果的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(11): 783-788.
- [58] 杨阳,杨龙,陈志勇,等. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效的 meta 分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(28): 57-61.
- [59] 杨诗杰. 基于 EBM 的中西药结合与单用西药治疗慢性乙型肝炎系统评价及成本-效果分析[D]. 广东医学院, 2007.
- [60] 苏娜,吴斌,徐珽,等. 苦参素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎效果的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(10): 1182-1187.
- [61] 王少丽. 中医辨证论治治疗慢性乙型肝炎与拉米夫定对照的疗效评价研究[D]. 中国中医科学院, 2008.
- [62] 唐兰花,赵树山,陈立章,等. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(3): 300-307.
- [63] 苏娜,吴斌,徐珽,等. 苦参素联合核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(1): 53-57.
- [64] 刘莉,黄汉陵,穆敬平,等. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的系统评价和 Meta 分析[J]. *肝脏*, 2011, 16(3): 228-233.
- [65] 李青,史周华. 拉米夫定联合苦参治疗慢性乙型肝炎临床疗效 meta 分析[J]. *山东中医药大学学报*, 2009(3): 217-219.
- [66] 何玲,杨诗杰,吴进军,等. 拉米夫定联合中成药对慢性乙型肝炎血清 HBeAg 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(7): 1634-1638.
- [67] Liu J, Zhu M, Shi R, et al. Radix Sophorae flavescens for chronic hepatitis B: a systematic review of randomized trials[J]. *American Journal of Chinese Medicine*, 2003, 31(03): 337-354.
- [68] 蒋蔚,占发先,程光文.干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效的 Meta 分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(46): 34-38.
- [69] Wang X, Lin H, Zhang R. The Clinical Efficacy and Adverse Effects of Interferon Combined with Matrine in Chronic hepatitis B: A Systematic Review and Meta - Analysis.[J]. *Phytotherapy Research*, 2017, 31(6): 849-857.
- [70] 贺敏,孙怡婕,蒋健,等. 拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(4): 944-946.
- [71] 齐有涛,左维泽. 恩替卡韦联合苦参素治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析[J]. *世界华人消*

化杂志, 2013(15): 1432-1436.

[72] Song W J, Luo J, Wu T, et al. Oral oxymatrine preparation for chronic hepatitis B: A systematic review of randomized controlled trials[J]. 中国结合医学杂志: 英文版, 2016, 22(2): 141-149.

[73] 王晓彤,林海雄,张韧. 拉米夫定对比苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效及 YMDD 变异的系统评价及 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, v.43;No.475(12): 2478-2483.

[74] Evans A A, Chen G, Ross E A, et al. Eight-Year Follow-Up of the 90,000-Person Haimen City Cohort: I. Hepatocellular Carcinoma Mortality, Risk Factors, and Gender Differences[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(4): 369-376.

[75] Christian G, Jesper B, Yan G, et al. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures[J]. Journal of Hepatology, 2007, 46(4): 734-742.

[76] Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017,9:CD012143. doi: 10.1002/14651858.CD012143.pub3.

[77] Kristian T, Devereaux P J, J Rn W, et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses?[J]. International Journal of Epidemiology, 2009, 38(1): 276-286.

[78] Trikalinos T A, Churchill R, Ferri M, et al. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2004, 57(11): 1124-1130.

[79] Ioannidis J P A, Lau J. Evolution of treatment effects over time: Empirical insight from recursive cumulative metaanalyses[J]. Proc Natl Acad Sci Usa, 2001, 98(3): 831-836.

[80] Hu M, Cappelleri J C, Lan K K. Applying the law of iterated logarithm to control type I error in cumulative meta-analysis of binary outcomes[J]. Clinical Trials, 2007, 4(4): 329.

[81] Borm G F, Donders A R T. Updating meta-analyses leads to larger type I errors than publication bias[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2009, 62(8): 825-830.

[82] Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials[J]. BMJ, 2011, 342: d2234.

[83] Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen S E, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(1): 65-82.

[84] Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn F B, et al. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4): 505-520.

[85] Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials[J]. Arch Neurol, 2011, 68(2): 172-184.

[86] Krogh J, Hjorthoj C, Speyer H, et al. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. BMJ Open, 2017, 7(9): e14820.

[87] Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, et al. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(7): 1220-1234.

[88] Sun Y, Zhang P, Liu S, et al. Intra-articular Steroid Injection for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis[J]. Am J Sports Med, 2017, 45(9): 2171-2179.

[89] Michelet D, Brasher C, Horlin A L, et al. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Pain, 2018, 22(4): 632-646.

[90] Brok J, Gluud L L, Gluud C. Meta-analysis: ribavirin plus interferon vs. interferon monotherapy for chronic hepatitis C - an updated Cochrane review[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(7): 840-850.

- [91] Lombardi R, Onali S, Thorburn D, et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3: D11640.
- [92] Schwendicke F, Gostemeyer G. Single-visit or multiple-visit root canal treatment: systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(2): e13115.
- [93] Mao Z, Gao L, Wang G, et al. Subglottic secretion suction for preventing ventilator-associated pneumonia: an updated meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 353.
- [94] Arash A, J Rn W, Jesper B, et al. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Bmj*, 2007, 335(7632): 1248-1251.
- [95] Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, et al. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive--Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses[J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(1): 287-298.
- [96] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses[J]. *Bmc Medical Research Methodology*, 2009, 9(1): 86.
- [97] 夏芸,孙瑛,刘兆兰,等. 系统综述或 Meta 分析的样本量估算——试验序贯分析[J]. *现代中医临床*, 2013(5): 31-33.
- [98] 邢利民,丁慧敏,段余钊,等. 复方苦参注射液联合双膦酸盐辅治恶性肿瘤骨转移疼痛的 Meta 分析和试验序贯分析[J]. *湖北医药学院学报*, 2017(5): 397-403.
- [99] 时钦,范涛,杨继兵. 红花黄色素对急性脑梗死患者血液流变学影响的 Meta 分析[J]. *上海中医药杂志*, 2016(9): 18-22.
- [100] 蔡银河,孙伟鹏,林洪荣,等. 脑心通胶囊联合西药治疗颈动脉粥样硬化的系统评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(6): 615-621.
- [101] 田金徽,葛龙,娄丽丽,等. 中药注射剂联合 CF 化疗方案治疗乳腺癌有效性及安全性的网状 Meta 分析和试验序贯分析[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(27): 3326-3335.
- [102] Keus F, Wetterslev J, Gluud C, et al. Evidence at a glance: error matrix approach for overviewing available evidence[J]. *Bmc Medical Research Methodology*, 2010, 10(1): 90.
- [103] Gluud C. The culture of designing hepato-biliary randomised trials.[J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(3): 607-615.
- [104] Turner R M, Bird S M, Higgins J P T. The impact of study size on meta-analyses: examination of underpowered studies in Cochrane reviews[J]. *Plos One*, 2013, 8(3): e59202.
- [105] Faber J, Fonseca L M. How sample size influences research outcomes[J]. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 2014, 19(4): 27-29.
- [106] Armijo-Olivo S, Saltaji H, Costa B R D, et al. What is the influence of randomisation sequence generation and allocation concealment on treatment effects of physical therapy trials? A meta-epidemiological study[J]. *Bmj Open*, 2015, 5(9): e8562.
- [107] Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, et al. Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2018, 44(10): 1603-1612.
- [108] Susanne U, Roland P, Frank P. Single-center trials tend to provide larger treatment effects than multicenter trials: a systematic review[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(11): 1271-1280.
- [109] Garattini S, Jakobsen J C, Wetterslev J, et al. Evidence-based clinical practice: overview of threats to the validity of evidence and how to minimise them[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, 32: 13-21.
- [110] Chen Y, Wang C, Shang H, et al. Clinical practice guidelines in China[J]. *Bmj*, 2018, 360: j5158.

- [111] 张东芳. 探讨中医治疗脂肪性肝病的临床疗效[J]. 中国卫生标准管理, 2015(10): 237-238.
- [112] Lafuente-Lafuente C, Valembos L, Bergmann JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, (3):CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.
- [113] Popper K. Logik der Forschung.[J]. Journal of Philosophy, 1935, 44(1): A23.

## 前言

据世界卫生组织的估计，全世界约有 2.57 亿人感染了乙型肝炎病毒。大约 20% 到 30% 的慢性乙型感染者可能会进展为肝硬化和肝细胞癌。2015 年，约有 887,000 人因慢性乙型肝炎病毒感染而死亡。慢性乙型肝炎感染给患者及其家人带来了严重的心理压力和经济损失。当前常用的治疗药物包括干扰素和核苷酸类似物，但服用干扰素的患者可能会发生自身免疫异常及精神症状等不良事件，而核苷酸类似物长期服用又需要解决耐药性的问题。因此，需要探索更加有效且安全的治疗药物。在中国，许多慢性乙型肝炎患者会寻求中医疗法进行治疗。

以中药苦参及其提取物为主要成分的苦参类制剂目前被用于治疗慢性乙型肝炎。经国家食品药品监督管理局批准上市，且标记为用于肝病治疗的苦参类制剂主要包括，注射用苦参碱（素）、苦参素片、苦参素分散片、苦参素缓释片、苦参素胶囊、苦参素软胶囊、和苦参素滴丸。虽然前期药理研究及大量临床研究都表明苦参类制剂对慢性乙型肝炎治疗存在一定效果，但是在我国最新颁布的慢性乙型肝炎指南中并未对包括苦参类制剂在内的任何中医疗法进行推荐。因而有必要对当前大量的临床证据进行全面系统的梳理和分析，一方面获取有关苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性的评价数据，从而为指导临床实践和制定临床实践指南提供参考依据，另一方面对临床证据的可靠信进行评估，从临床方法学角度对未来开展相关苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的研究提供指导意见。

因此，我们将严格按照 Cochrane 系统评价的方法对当前苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的随机对照试验进行证据综合，在传统 meta 分析的基础上引入试验序贯分析法，以期从文献角度梳理评价苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性，为临床实践和指南制定提供依据；同时我们将尝试采用三维误差矩阵工具，从系统误差、随机误差、设计误差维度对临床证据进行评估，从而更直观可视化地呈现临床证据结果和质量，并通过当前存在的问题为未来开展苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎提供方法学指导。

## 第二部分 苦参类制剂对比空白或安慰剂治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的 Cochrane 系统评价及试验序贯分析

### 1 背景

慢性乙型肝炎是一项重大公共卫生问题。2015 年，全世界约有 2.57 亿人（占全世界人口总数的 3.5%）感染了乙型肝炎病毒<sup>[1,2]</sup>；非洲和西太平洋区的乙型肝炎病毒感染率居世界最高<sup>[2]</sup>。大约 20% 至 30% 的慢性乙型肝炎感染者可能会出现并发症，如肝硬化和肝细胞癌<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织的统计，2015 年全世界约有 887,000 人因慢性乙型肝炎病毒感染而死亡<sup>[3]</sup>。乙型肝炎感染者也可能同时感染艾滋病毒和其他肝炎病毒（如丙型肝炎和丁型肝炎）<sup>[4,5]</sup>，而合并感染可能会增加全因死亡风险<sup>[5,6]</sup>。慢性乙型肝炎感染给患者及其家人带来了严重的心理压力和经济损失<sup>[7-11]</sup>。

当前常用的抗病毒药物包括干扰素和核苷酸类似物，但服用干扰素的患者可能会发生骨髓抑制，自身免疫异常，及精神症状等不良事件，而长期核苷酸治疗又面临耐药性问题，因此需要进一步探索更有效且安全的治疗药物。

中药苦参为豆科植物苦参的干燥根，具有清热、燥湿、杀虫的作用，其中含有多种生物碱，如苦参碱和氧化苦参碱，药理研究发现其具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤、及免疫抑制的作用，在中国、日本和韩国传统医学领域已经使用了几个世纪。以苦参及其提取物为主要成分的苦参类制剂目前常被用于治疗慢性乙型肝炎，包括注射用苦参碱（素）、苦参碱（素）葡萄糖注射液、苦参碱（素）氯化钠注射液、苦参碱（素）注射液、肝炎灵注射液、苦参素片、苦参素分散片、苦参素缓释片、苦参素胶囊、苦参素软胶囊、和苦参素滴丸<sup>[12]</sup>。但是，在新颁布的慢性乙型肝炎指南中并未对任何中医药疗法进行推荐<sup>[13]</sup>。

Cochrane 系统评价是干预措施疗效和安全性评价的常用方法，因其严谨的设计和统计学指导而被认为质量很高。Cochrane 系统评价中采用 meta 分析法对同质性较好的研究进行合并统计分析。试验序贯分析法(Trial sequential analysis, TSA)是由 Cochrane 肝胆病组提出并推荐使用，可用于计算 meta 分析所需样本量，并通过显著性界值校正的方法控制随机误差风险对 meta 分析结果的影响。

目前尚未发现有关苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性的 Cochrane 系统评价，且未有学者在 meta 分析的基础上采用 TSA 法对苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎效果进



行评价。之前发表的 meta 分析或仅限于特定的慢性乙型肝炎人群<sup>[14]</sup>，或仅评估苦参类制剂的某种特定剂型或治疗时长<sup>[14, 15]</sup>。某些系统评价因其方法存在某些缺陷，可能无法得出可靠的结论，如未进行方案的提前注册<sup>[14-19]</sup>、偏倚风险评估的方法不恰当<sup>[14, 17, 18]</sup>、文献检索的限制条目不合理<sup>[17-19]</sup>、以及对结果的解释不恰当等<sup>[14, 15, 18, 19]</sup>。此外，由于系统评价作者多关注苦参类制剂对替代结局指标的影响，因此研究结果的临床转化存在诸多问题，这些替代结局指标的改变是否确实会导致临床重要结局指标的改善是值得怀疑的，因为二者之间的关联性需要经过随机临床试验的验证，而目前尚没有相关研究的产出<sup>[20-25]</sup>。

因此，苦参碱治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性仍不清楚，亟需高质量的研究对当前证据进行梳理分析，以期得出可靠性结论。为此我们将采用 meta 分析结合 TSA 分析的方法，首先进行苦参类制剂对比空白或安慰剂治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性的 Cochrane 系统评价，而在第三部分则关注苦参类制剂与其他疗法对比的评价治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性的 Cochrane 系统评价。

## 2 方法

向国际 Cochrane 协作组织肝胆病组提出系统评价题目注册：Radix Sophorae flavescens for chronic hepatitis B。撰写研究方案并发表(No. CD013089)<sup>[26]</sup>。

### 2.1 文献纳入排除标准

研究类型：随机对照试验，不限制是否施盲、语言、发表年份、出版形式。研究中需要提供足够的信息以判断该研究确实为随机对照试验；如果研究中只提及‘随机’，而未进行任何说明且无其它辅助信息可判断研究为随机对照试验时，需要联系原作者询问相关信息，如果尝试询问后仍无法判断，则暂时不予纳入，列在待定列表，直到获取足够信息可以判断为止。

病人类型：经由试验研究人员确认或依据相关指南诊断为慢性乙型肝炎的患者，不限定性别和年龄；诊断标准为 HBsAg 阳性至少六个月以上，血清 HBV-DNA 阳性超过 2000IU/ML (即  $10^4$  拷贝/mL)，天冬氨酸氨基转移酶或丙氨酸转氨酶水平持续或间歇性升高，肝活检结果显示伴有中度或重度坏死性炎症<sup>[28, 29]</sup>。除慢性乙型肝炎外，试验参与者可同时患有肝硬化、肝细胞癌、HIV 感染或艾滋病、丙型肝炎、丁型肝炎或其他伴随疾

病。

**干预措施类型：**苦参类制剂，不限制剂型、剂量、疗程等，对比不治疗或安慰剂治疗。含有苦参的中药复方不在本研究的考虑范围之内。当干预组与对照组同时包含共同的干预措施时，也予以纳入。

**结局指标：**主要结局指标包括全因死亡率、严重不良事件发生率、和健康相关生存质量。严重不良事件的定义是：任何可能导致死亡、危及生命、需要住院治疗或延长现有住院时间、导致持续或严重残疾或能力丧失、或是先天性延长或出生缺陷的意外的医疗事件<sup>[30,31]</sup>。次要结局指标包括乙型肝炎相关死亡率、乙型肝炎相关发病率、非严重不良事件发生率。乙肝相关发病率是指出现以下疾病的发生率，如肝硬化、腹水、静脉曲张出血、肝肾综合征、肝细胞癌、肝性脑病、或需要肝移植且未死亡的患者。非严重不良事件的定于参考严重不良事件的定义，任何不能归为“严重”的不良事件被定义为“非严重”。探索性结局指标包括血清 HBV-DNA 阳性检测率、血清 HBeAg 阳性检测率、分开报告的严重不良事件率、分开报告的乙肝相关疾病发病率、分开报告的非严重不良事件率。所有结局指标提取最大治疗期或随访期获得的数据。

## 2.2 文献检索策略

**电子数据库检索：**我们检索了 Cochrane 肝胆病组试验注册库（Cochrane Hepato-Biliary Group Module）、CENTRAL、MEDLINE Ovid、Embase Ovid、LILACS(Bireme)、科学引文索引扩展库（Web of Science）、和会议论文集引文索引 - 科学库（Web of Science）。我们还检索了四个中国生物医学数据库，包括中国知网（CNKI）、重庆维普数据库（CQVIP）、万方数据库和 SinoMed 数据库。附录 1 提供了各个数据库具体的检索策略和检索时间。

**其他检索策略：**我们通过浏览已经检索到的相关综述和临床研究的参考文献列表，以获取之前电子检索未能发现的研究。我们还检索了世界卫生组织临床试验注册平台（[www.who.int/ictcp](http://www.who.int/ictcp)）、ClinicalTrials.gov（[www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/)）、和中国临床试验注册中心（ChiCTR），以获取正在进行或未发表的试验。

## 2.3 数据收集和筛选

本研究按照 Cochrane 干预性系统评价手册<sup>[32]</sup>、Cochrane 肝胆病组指南、Cochrane

干预性系统评价方法学指南 (MECIR) 的要求开展。我们使用 Review Manager 5 软件<sup>[33]</sup>和 Trial Sequential Analysis 软件 (版本 0.9.5.10Beta) 进行分析<sup>[34, 35]</sup>。

研究团队成员两两一组独立浏览题目和摘要, 以筛选出可能相关的临床研究; 之后下载并阅读全文, 依据纳入排除标准对文献进行筛选, 排除的文献要进行详细记录在排除文献特征表中, 同时列出排除理由。当两个研究人员对文献的纳入与否意见不一致时, 需要双方进行讨论, 或邀请导师进行判定。依据同一项研究发表的多篇文献作为一个研究进行整理。整个文献筛选流程依据 PRISMA 标准制成流程图。

## 2.4 数据提取和管理

研究团队成员两两一组, 采用预先制定的 EXCEL 提取表, 独立提取数据。在核对数据时, 如果出现不一致, 需要重新核对原始研究中的数据是否录入正确。如果仍然不一致, 需要讨论解决。必要时, 邀请导师对结果进行判定。

提取的信息主要包含以下内容: 文献发表相关数据 (如: 发表年份、国家、作者)、研究基本特征和设计、试验对象的基本特征、试验纳入和排除标准、干预措施的基本特征 (如: 疗程、剂量、剂型)、结局指标、随访数据、数据分析类型 (意向性分析 (intention-to-treat, ITT)、调整意向性分析 (modified ITT)、符合方案分析 (per-protocol))。当数据缺失时, 需要联系试验作者以获取相关信息, 联系方式主要为打电话, 至少联系两次。如果能获得第一作者或通讯作者的邮箱信息, 同时发送邮件。

## 2.5 纳入研究的质量评价

研究团队成员两两一组独立对纳入的研究进行方法学质量评价。评价工具采用 Cochrane 风险评估工具<sup>[32]</sup>。评估标准依据 Cochrane 肝胆病组指南 (Cochrane Hepato-Biliary Group Module) 和相关方法学研究的标准<sup>[36-43]</sup>。具体评估标准如下:

**分配序列产生:** 低偏倚风险: 研究作者使用电脑软件产生随机序列, 或通过读取随机数字表生成随机序列。如果采用的是掷筛子、抛硬币、洗牌、和抽签等方式生成分配序列, 必须是由研究以外的人员操作完成, 才能被评为低偏倚风险。偏倚风险不清楚: 研究作者没有具体说明分配序列产生的方法。高偏倚风险: 分配序列的生成不是随机的。我们计划只纳入此类研究以评估危害。

**分配序列隐藏:** 低偏倚风险: 研究受试者的分配入组情况不可提前或在受试者招募

过程中预见。中央独立随机可以实现对分配序列的隐藏。研究人员无法获知受试者的分配入组情况（如：将分配序列保存在编码的密封不透光信封中）。偏倚风险不清楚：研究作者没有描述隐藏分配序列的方法，所以受试者的分配入组情况可能在试验开始之前或进行中被提前预知。高偏倚风险：参与受试者分配的研究者可能已经提前知道了分配入组情况。我们计划只纳入此类研究以评估危害。

受试者和研究者盲法：低偏倚风险：符合以下任何一种情况：对受试者和研究者施盲，且盲法未被破坏；或者未对受试者和研究者施盲，或不完全盲法，但是结局指标不太可能受到盲法缺失的影响，如死亡。偏倚风险不清楚：符合以下任何一种情况：当前信息不足以判断为低偏倚风险或高偏倚风险；或者研究未报告相关信息。高偏倚风险：符合以下任何一种情况：未对受试者和研究者实施盲法，或不完全盲法，且结局指标有可能会受到盲法缺失的影响；或者虽尝试对受试者和研究者实施了盲法，但很有可能破盲，且结局指标的判断会受到影响。

结局指标评价者盲法：低偏倚风险：符合以下任何一种情况：对结局评价者施盲，且盲法不可能被破坏；或者未对结局评价者施盲，但是结局指标测量不太可能受到盲法缺失的影响，如死亡。偏倚风险不清楚：符合以下任何一种情况：当前信息不足以判断为低偏倚风险或高偏倚风险；或者研究未报告相关信息。高偏倚风险：符合以下任何一种情况：未对结局评价者实施盲法，且结局指标测量有可能会受到盲法缺失的影响；或者虽尝试对结局评价者实施了盲法，但很有可能破盲，且结局指标的判断会受到影响。

不完整结局数据：低偏倚风险：缺失数据不太可能使结果偏离合理的治疗效果值。研究使用了足够的方法来处理缺失数据，如多重填补。偏倚风险不清楚：缺乏足够的信息来判定缺失数据以及对缺失数据的处理方法是否可能降低了偏倚风险。高偏倚风险：研究结果受到缺失数据的影响而产生偏倚。

选择性结局报告：低偏倚风险：研究报告了以下预先定义的结局指标：全因死亡率、严重不良事件发生率、和健康相关生活质量。如果可以获取试验的研究方案，则研究报告的结局指标应与方案中设定的指标一致。如果试验方案是从试验注册库（如 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)）中获取的，且方案是在试验开始前或开始时注册的，那么结局应当按照方案顺次报告；如果方案是在试验开始后注册的，那么方案中的结局指标就不可靠，不能再按照上述标准进行判断。偏倚风险不清楚：未对设定的所有结局指标完全报告；或者不清楚这些结局指标是否是预先设定的指标。高偏倚风险：设定的一个或多个结局指标未被报告。

其它偏倚：低偏倚风险：研究似乎未受到其它可能导致偏倚风险产生因素的影响。偏倚风险不清楚：研究是否存在其它偏倚风险不清楚。高偏倚风险：研究受到其它可能导致偏倚产生的因素的影响。

评估结果存在不一致时，通过讨论解决。必要时，联系导师进行最终判定。整体偏倚风险的标准为：低偏倚风险：如果上述所有偏倚风险条目被评为低偏倚风险，那么整体偏倚风险为低风险；高偏倚风险：如果上述所有偏倚风险条目中任意一项被评为高风险，那么整体偏倚风险为高风险。

我们的主要结论将基于低偏倚风险研究报告的主要结局指标和次要结局指标的结果进行报告，但是本研究未发现低偏倚风险的试验。

## 2.6 缺失数据处理

对于研究中出现的缺失数据，需要联系原作者获取相关信息。在初步分析中，我们将尽可能采用意向性分析的数据。在敏感性分析中，我们将对缺失数据进行填补，填补方法如下：

对于二分类变量：采用 best-worst 和 worst-best 法对缺失数据进行填补。Best-worst 填补法：假设干预组脱落、失访的患者都存活、临床症状得到改善、没有发生严重不良事件；而对照组脱落、失访的患者都没有存活、临床症状没有得到改善、发生了严重不良事件。Worst-best 填补法：假设干预组脱落失访的患者都没有存活、临床症状未得到改善、发生了严重不良事件；而对照组脱落、失访的患者都存活临床症状都得到改善、未发生严重不良事件。

对于连续性变量：‘获益’性结局指标，在小组均值的基础上加 2 个标准误或 1 个标准误；‘伤害’性结局指标，则在小组均值的基础上减去两个标准误或 1 个标准误<sup>[44]</sup>。

## 2.7 异质性评估

依据试验基本特征和设计方案评估临床和方法学异质性。我们试图通过亚组分析，从患者是否有合并症，干预措施的剂型剂量、是否有共同干预、对照措施的类型、干预和随访时长等方面比较试验的效应量来评估临床异质性。不同的研究设计和偏倚风险可能导致方法学的异质性。我们通过比较固定效应模型和随机效应模型 meta 分析的结果来评估统计异质性。我们首先通过观察森林图，查看是否可能存在统计学异质性，之后

查看异质性检验统计量 Q 检验的 P 值以及  $I^2$  值。P 值小于 0.10 表示存在统计学异质性； $I^2$  值反映的是研究间差异占总差异的百分比，百分比越大，说明研究间异质性越高<sup>[32, 45, 46]</sup>。 $I^2$  为 0% 至 40%：异质性可能不明显；30% 至 60%：可能代表中度异质性；50% 至 90%：可能代表显著异质性；75% 至 100%：相当大的异质性<sup>[32]</sup>。在 TSA 分析中，我们采用多样性 ( $D^2$ ) 而不是 ( $I^2$ ) 来计算所需样本量，避免低估样本量值<sup>[47]</sup>。

## 2.8 发表偏倚

当每个对照分析包含至少 10 个研究数据时，采用倒漏斗图法评估发表偏倚。通过观察倒漏斗图对称与否判断是否存在发表偏倚。此外可以采用统计检验来评估发表偏倚。二分类结局采用 Harbord 检验<sup>[48]</sup>；连续性结局变量采用回归不对称检验<sup>[49]</sup>。

## 2.9 效应测量指标和数据合并

采用风险比 (Risk ratios, RR) 和均差 (Mean difference, MD) 并结合 95% 可信区间，分别表示二分类数据和连续性数据的效应量。如果同一连续性结局指标采用了多种测量方式，那么需要采用标准化均差 (Standard mean difference, SMD)。

我们在数据合并时同时采用固定效应模型和随机效应模型，当使用两种模型的 meta 分析结果不同时（如：一个结果显示显著性差异，另一个结果显示无统计学差异），我们分别报告两个结果；当两个结果相似时，我们报告相对更保守的结果（即 P 值更高的结果）<sup>[44]</sup>。由于存在多个主次要结局，为了降低结果出现随机误差的风险，我们对统计学显著性 P 值进行了调整，保证总 P 值为 0.05。主要结局和次要结局分别为三个，通过公式计算，调整后的 P 值为 0.025<sup>[44]</sup>。由于探索性结局不作为主要结论的依据，只是为未来研究提供假说，因此不对 P 值进行调整，统计学显著性阈值仍为 0.05。当存在显著的临床与统计学异质性时，我们将不对结果进行合并分析，而是采用定性描述的方法进行报告。当纳入研究只有一篇时，采用 Fisher 检验法统计分析二分类变量数据<sup>[50]</sup>；采用 T 检验分析连续性变量数据<sup>[51]</sup>。

## 2.10 试验序贯分析 (TSA 分析)

由于样本量小及重复测量等问题，需要考虑累积性 meta 分析中可能出现的随机误差风险，因此进行了 TSA 分析。为了减少随机误差的风险，我们计算了 meta 分析所需



信息量 (Required information size, RIS) (即: meta 分析得出确证性结论所需的参与者数)<sup>[35, 47, 52]</sup>。所需信息量的计算应考虑 meta 分析中存在的多样性 ( $D^2$ )<sup>[47, 52, 53]</sup>。除此之外, 对于二分类数据, 需要设置对照组事件发生率、相对风险减低 (15%)、 $\alpha$  值、 $\beta$  值等参数值来计算; 对于主要结局和次要结局,  $\alpha$  值设置为 2.5%, 而探索性结局,  $\alpha$  值则设置为 5%。 $\beta$  值设置为 10%<sup>[44, 47, 54]</sup>。对于连续性数据, 需要设置对照组标准差、组间最小差异 (即对照组标准差的 50%)、 $\alpha$  值、 $\beta$  值;  $\alpha$  值和  $\beta$  值的设置同上<sup>[44, 47, 54]</sup>。

绘制获益、危害、和无效 ‘试验序贯监测界线’ (Trial sequential monitoring boundaries) 以检测统计显著性<sup>[34]</sup>。如果 Z 曲线在达到所需信息量之前就穿过了获益或危害 ‘试验序贯监测界线’, 那么则可以认为干预措施的效果优于或劣于对照组。如果 Z 曲线在到达 RIS 之前穿过了无效 ‘试验序贯监测界线’, 那么则认为干预措施不具有假定的效果, 且进一步的随机试验可能是徒劳的。如果 Z 曲线并未与任一 ‘试验序贯监测界线’ 相交, 则有必要继续进行试验以验证或推翻假设的干预效应<sup>[52, 55]</sup>。在未达到 RIS 时, 会显示经 TSA 调整后的效应量的可信区间值。

## 2.11 亚组分析和异质性解释

在数据足够的情况下, 计划进行以下亚组分析: 1) 低偏倚风险试验对比高偏倚风险试验; 2) 结局评价盲法低偏倚风险试验对比高偏倚风险试验; 3) 不完整结局数据低偏倚风险试验对比高偏倚风险试验; 4) 选择性结局报告低偏倚风险试验对比高偏倚风险试验; 5) 采用不同对照措施的试验对比: 对照组为不治疗的试验对比对照组为安慰剂治疗的试验; 6) 苦参类制剂不同给药途径的试验对比; 7) 苦参类制剂不同剂量和疗程的试验对比; 8) 纳入不同患者人群的试验对比: 仅纳入患慢性乙型肝炎患者的试验对比合并其他疾病患者的试验。

## 2.12 敏感性分析

通过对比缺失数据填补前后的结果, 检测缺失数据是否对研究结果稳定性产生影响; 采用 TSA 法评估结果的精确性, 并与 GRADE 法评估的结果进行对比<sup>[44]</sup>。除此之外, 还可以根据实际需要进行其他相关的敏感性分析<sup>[44, 56, 57]</sup>, 此时只需要在 ‘研究与方案的区别’ 部分报告并提供合理的理由。



## 2.13 GRADE 结果概要总结

我们创建了证据概要表 (Summary of findings, SoF) 对主要结局和次要结局的结果和证据的可信度进行了报告。在证据概要表中会显示假定的对照组风险、相应的干预组风险、相对效应、可信区间、相对效应量的统计显著性、样本量、和证据质量。相应的干预组风险是通过对照组风险和相对效应 (及其 95%可信区间) 进行计算。使用 GRADEpro GDT 软件从研究设计和实施 5 个方面对证据的质量进行了评估: 研究内部偏倚风险、证据间接性 (包含受试者、干预措施、对照措施、结局指标)、不可解释的异质性或结果的不一致性 (包括亚组分析的问题)、结果不精确性、和发表偏倚风险<sup>[58-73]</sup>。

证据等级和推断强度的定义如下: 高质量: 我们非常有信心研究结果接近于真实效应值; 中等质量: 我们对研究结果有一定的信心, 真实效应值有可能与研究测得的效应值相似, 但也有可能完全不同; 低质量: 我们对研究结果与真实值的接近程度不确定, 真实效应值可能与研究测得的效应值完全不同; 极低质量: 我们对研究结果与真实值的接近程度几乎没有信心, 真实效应值可能与研究结果完全不同。

## 3 结果

### 3.1 文献检索及筛选结果

通过电子数据库及手动检索的方式, 共检索到相关文献 4044 篇。查重并浏览题目和摘要后, 排除重复文献 1432 篇, 动物实验、综述、及完全不相关的文献 1818 篇。下载并阅读全文 794 篇, 其中 159 篇比较了苦参素与其他抗病毒疗法的效果, 将在第三部分详细描述, 166 篇不符合纳入排标准而被排除, 436 篇文献在尝试联系了作者之后仍然未能获取有关随机分组的具体方法, 因此放在等待文献列表里, 并敦促试验作者如果确定其研究确实为随机对照试验后能主动与研究小组联系。所有文章均尝试至少两次电话联系, 在可获得第一作者或通讯作者邮箱信息的情况下, 同时发送邮件, 详细情况见作者联系情况表 (附表 2)。此外, 未发现正在进行或未发表的相关试验 (见图 2-1)。

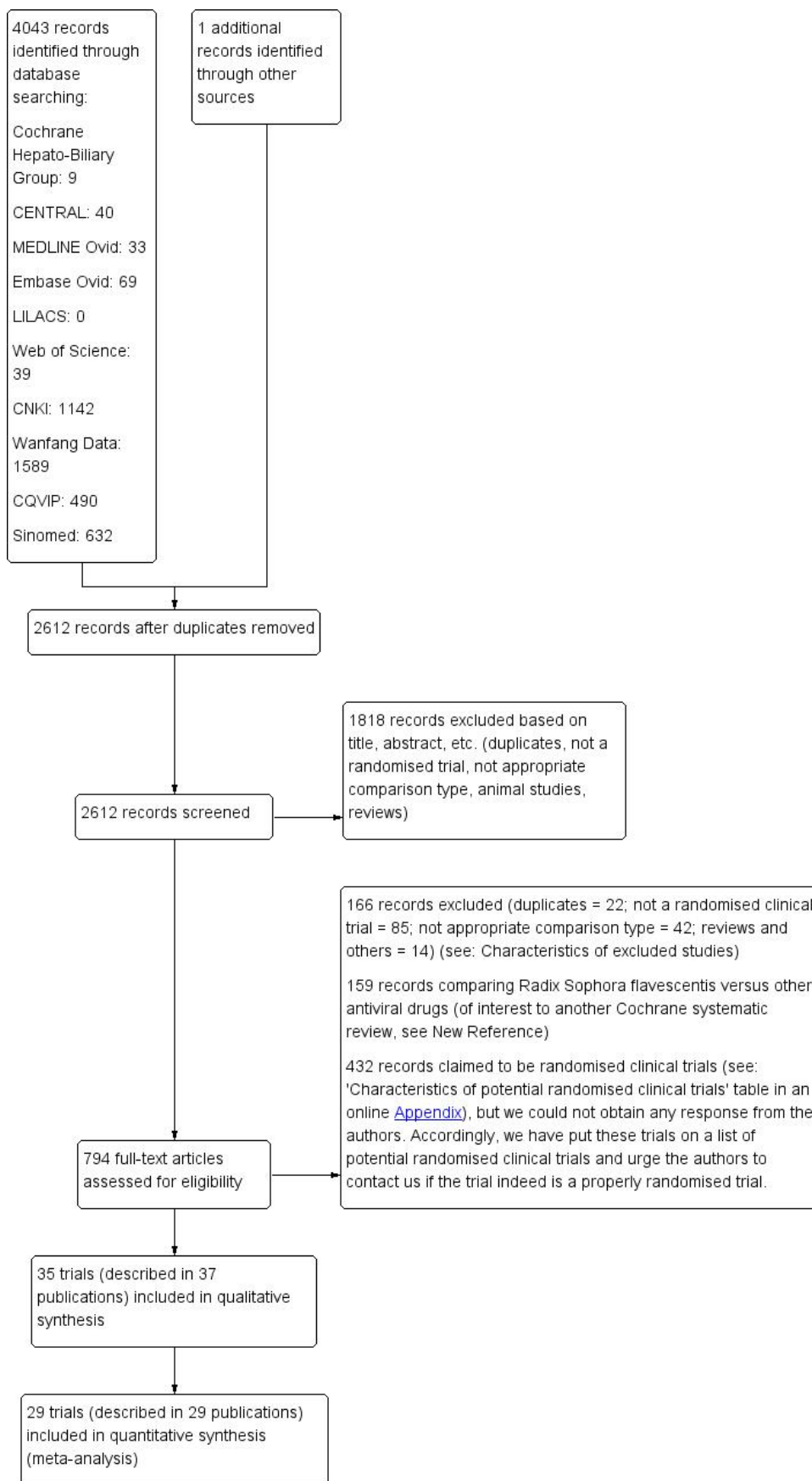


图 2-1 文献检索流程图

### 3.2 纳入研究特征

本研究共纳入符合标准的 35 个临床试验（37 篇文献）<sup>[74-110]</sup>。其中 29 项试验被纳入 meta 分析中，其余 6 项试验因为没报告本研究设定的结局指标，而未被纳入 meta 分析，仅作了定性描述<sup>[78, 83, 86, 99, 107, 110]</sup>。2 项随机试验为四臂试验，按照纳入标准，每个试验被分成了两个对照比较组进行了分析<sup>[84, 98]</sup>。纳入的 35 项试验全部在中国进行，并全文发表。1 项试验为多中心随机对照试验<sup>[101]</sup>。7 项试验报告其研究受到了科研机构或医院的资助，4 项试验报告了其研究未受到任何资助，其余 24 项试验则未能提供有关资金资助的相关信息。未披露的资金可能会影响试验结果，并可能导致试验设计不佳。有关纳入试验的更多详细信息见纳入文献特征表（表 2-1）。

纳入试验的受试者特征：35 项试验共收集了 3556 例慢性乙型肝炎患者的信息。每项试验的样本量从 28 到 200 不等。26 项试验报告了受试者的年龄，总平均年龄为 37 岁。2 项试验对象为 14 岁以下青少年，其它试验对象为成年人<sup>[84, 87]</sup>。除了 2 项试验以外，其它所有试验都报高了试验对象的男女性别比例，总男女比例为 2229:1120<sup>[101, 103]</sup>。所有纳入试验的受试者都经过指南确诊为慢性乙型肝炎。此外，2 项试验的受试者同时合并肝硬化<sup>[74, 90]</sup>，1 项试验的部分受试者合并失代偿性肝硬化<sup>[104]</sup>。尽管这 3 项试验未报告死亡率这一结局，但是考虑到疾病的严重程度和预后因素，是最有可能获得有关死亡结局数据的试验<sup>[74, 90, 104]</sup>。8 项试验的受试者排除了孕期和哺乳期妇女，而其它试验则未报告相关信息<sup>[76, 82, 89, 93, 101, 102, 105, 106]</sup>。

干预和对照措施特征：1 项试验比较了苦参类制剂与安慰剂治疗慢性乙型肝炎的效果<sup>[101]</sup>，其它 34 项试验在共同干预的基础上，对比了苦参类制剂与不治疗的效果。16 项试验中苦参类制剂的给药途径为胶囊口服<sup>[74-76, 78-80, 82, 85, 86, 88, 90, 93, 98, 101, 102, 107]</sup>，1 项试验为分散片口服<sup>[104]</sup>，1 项试验为肌肉注射<sup>[99]</sup>，12 项试验为静脉滴注<sup>[81, 83, 84, 87, 89, 94, 96, 100, 103, 106, 109, 110]</sup>，1 项试验为穴位注射<sup>[91]</sup>，4 项试验为混合给药（其中 3 项试验为静脉滴注序贯胶囊口服<sup>[95, 97, 105]</sup>，1 项试验为静脉滴注联合肌肉注射<sup>[92]</sup>。治疗时间从 1 个月到 24 个月不等。5 项试验报告了治疗后的随访时间为 3 个月到 6 个月不等<sup>[79, 88, 96, 98, 101]</sup>。34 项试验涉及共同干预措施。22 项试验给予抗病毒药物作为共同干预措施，其中 7 项试验对象服用了阿德福韦酯<sup>[78, 80, 82, 85, 86, 89, 92]</sup>，7 项试验对象服用了恩替卡韦<sup>[75, 76, 90, 102, 103, 107, 110]</sup>，2 项试验对象服用了拉米夫定<sup>[93, 97]</sup>，1 项试验对象服用了替比夫定<sup>[104]</sup>，1 项试验对象服用了替诺福韦酯<sup>[106]</sup>，1 项试验加用了拉米夫定和阿德福韦酯<sup>[79]</sup>，4 项试验加用了重组干扰素

[83, 98, 105, 109]。10 项试验采用包含中药在内的抗病毒和护肝药作为基础治疗，其中 7 项试验对象服用了甘草甜素<sup>[84, 88, 94-96, 99]</sup>，2 项试验对象服用了水飞蓟素<sup>[91, 98]</sup>，1 项试验对象服用了丹参酮 IIA<sup>[77]</sup>。3 项试验给予护肝药，如维生素、胸腺素、或肌酐作为共同干预措施<sup>[74, 81, 87]</sup>。

结局指标特征：只有 1 项试验报告了全因死亡率<sup>[78]</sup>。10 项试验报告了严重不良事件这一结局<sup>[74, 76, 79, 81, 82, 85, 88, 89, 93, 101]</sup>。没有试验报告健康相关生活质量、乙型肝炎相关死亡率、和乙型肝炎相关发病率的结果。19 项试验报告了非严重不良事件率<sup>[74, 76, 78, 79, 81, 82, 85, 87-89, 92-95, 97, 101, 102, 105, 106]</sup>。29 项试验报告了血清 HBV-DNA 阳性率<sup>[74-76, 78-82, 84, 85, 87-98, 101-106, 109]</sup>。20 项试验报告了血清 HBeAg 阳性率<sup>[74, 79-81, 84, 85, 87-89, 91-98, 101, 102, 106]</sup>。纳入的试验还报告了其他生物标志物指标，如血清肝纤维化指标（如 III 型前胶原）、肝功能相关指标（如天冬氨酸转氨酶）、和血清炎性细胞因子指数（如肿瘤坏死因子- $\alpha$ ）<sup>[77, 83, 86, 99, 107, 110]</sup>。

表 2-1 纳入试验的文献特征表

研究ID	样本量 (男:女)	入选标准	干预措施	对照措施	共同干预	结局指标
柴跃峰 2018	86(52:38)	HBV-DNA>1X10 <sup>4</sup> copies/mL; 肝脏功能指标异常; 近6个月内未应用激素及免疫抑制剂。	苦参素注射液, 500mg (0.9%氯化钠注射液 250mL), 1次/日, 静脉滴注, 6个月	-	重组人干扰素 $\alpha$ -2b (安福隆), 500万IU, 1次/日, 肌内注射, 6个月	HBV-DNA阴转、肝功能指标 (ALT、AST)、肝纤维化 (HA、LN、IVC)
段军民 2004	120(80:40)	临床诊断为慢性乙型肝炎, 病程在6个月以上, 符合2000年修订的病毒性肝炎诊断标准; HBeAg、HBV-DNA 阳性。	氧化苦参碱, 600mg, 1次/日, 静点, 2个月; 200mg, 3次/日, 口服, 4个月, 共6个月	-	拉米夫定, 100mg, 1次/日, 共6个月	非严重不良事件、HBV-DNA阴转、HBeAg阴转、肝功能 (ALT)
高作文 2003	80(68:12)	符合慢性乙型肝炎诊断标准, 既往未使用抗病毒药物, 排除合并丙肝病毒感染、血吸虫病、长期饮酒史、高脂血症及血清胆红素大于51 $\mu$ mol/L者。	苦参素, 600mg, 1次/日, 肌肉注射, 3个月; 600mg, 隔日1次, 肌肉注射, 3个月, 共6个月	-	一般保肝治疗, 主要是甘草甜素, 150mg, 3次/日, 口服, 6个月	肝纤维化 (HA、PCIII、LN)
贺露露 2013	116(65:51)	HBeAg 阳性患者: HBsAg、HBV-DNA、HBeAg 阳性, 抗-HBe 阴性, ALT 持续或反复升高, 或肝组织学检查有肝炎病变; HBeAg 阴性患者: HBsAg、HBV-DNA 阳性, HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性或阴性, ALT 持续或反复升高, 或肝组织学检查有肝炎病变。	苦参素, 600mg, 3次/日, 口服, 12个月	-	拉米夫定片, 100mg/日, 口服; 阿德福韦酯胶囊, 10mg/日, 口服, 12个月	严重和非严重不良事件、HBV-DNA阴转、HBeAg阴转、HBeAg血清转换、肝功能 (ALT)
黄以群 2004a	146(120:26)	HBeAg、HBV-DNA均阳性, ALT $\geq$ 100 U, 无黄疸, 且排除甲、丙、丁、戊和庚型肝炎病毒的感染。	苦参素, 200mg, 3次/日, 口服, 6个月, 随访6个月	-	飞蓟素、维生素C等常规保肝治疗, 6个月, 随访6个月	HBV-DNA阴转、HBeAg阴转、肝功能 (ALT)、肝纤维化 (HA、PCIII、LN、

黄以群 2004b	146(120: 26)	HBeAg、HBV-DNA 均阳性, ALT $\geq$ 100 U, 无黄疸, 且排除甲、丙、丁、戊和庚型肝炎病毒的感染。	苦参素, 200mg, 3 次/日, 口服, 6 个月, 随访 6 个月	-	IFN- $\alpha$ 2b, 5MU, 隔日 1 次, 肌肉注射; 飞葡素、维生素 C 等常规保肝治疗, 6 个月, 随访 6 个月	IVC)、肝组织学检查、血清 TGF- $\beta$ HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT)、肝纤维化 (HA、PCIII、LN、IVC)、肝组织学检查、血清 TGF- $\beta$
黄以群 2005	120(80:4 0)	HBeAg、HBV-DNA 均阳性, 且排除甲、丙、丁、戊和庚型肝炎病毒的感染。	苦参素葡萄糖注射液, 600mg, 1 次/日, 静脉滴注, 3 个月, 随访 6 个月	-	胸腺肽注射液, 80mg, 1 次/日, 静脉滴注, 3 个月, 随访 6 个月	HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT)、血清 TGF- $\beta$
黄勇进 2018	104(62:4 2)	符合 2010 年诊断标准; 半年内未使用过抗病毒治疗或免疫调节治疗; 排除其他肝炎病毒重叠感染者、合并心肝肾等脏器功能障碍者、体质过敏者、治疗期间中途退出者。	氧化苦参碱注射液, 150mg(10%葡萄糖溶液 250mL), 1 次/日, 静脉滴注, 6 个月	-	甘草甜素、细胞生长素、人血白蛋白等常规保肝治疗; 恩替卡韦片, 0.5mg, 1 次/日, 6 个月	肝功 (ALT、AST、TBIL)、血清炎性细胞因子指标 (肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 白细胞介素-6, 白细胞介素-8)
李慧珍 2006	80(54:26 )	符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学、肝病学会西安会议联合修定的病毒性肝炎的诊断标准。	苦参素注射液, 600mg, 1 次/日, 静脉滴注, 2 个月	-	甘利欣, 150mg(10%葡萄糖 250mL), 静脉滴注; 常规保肝药, 如静脉点滴维生素 C、肝太乐、门冬氨酸钾镁, 2 个月	非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT、TBIL)、肝纤维化 (HA、PCIII、LN、IVC)
李春玉 2008	146(107: 39)	符合 2000 年会议修订的诊断标准。	苦参素, 600mg, 1 次/日, 静脉滴注或肌肉注射, 6 个月	-	阿德福韦酯胶囊, 10mg, 1 次/日, 口服, 6 个月	非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT)
李明华 2010	120(71:4 9)	诊断符合 2000 年西安“病毒肝炎的防治方案”标准; 血清 ALT 异常但小于正常值 2 倍, HBeAg 阳性, HBV-DNA $>10^5$ copies/mL, 不愿意肝穿诊断。	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/日, 口服, 3 个月	-	常规保肝药物 (静脉滴注复方甘草酸苷、门冬氨酸钾镁、维生素 C 等) 治疗, 3 个月	非严重和严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、HBeAg 血清转化、肝功 (ALT)



刘征波 2005	80(60:20)	血清 HBsAg、HBeAg、HBcAb、HBV-DNA 均阳性，HBeAg 阳性持续半年以上；血清 ALT 超过正常值上限 1.5 倍；血清总胆红素低于 85.5 μmol/L。	氧化苦参碱针剂，600mg，1 次/日，静滴，1 个月；继续氧化苦参碱胶囊，200mg，3 次/日，5 个月，共 6 个月	-	常规护肝治疗（静滴甘利欣、潘南金、口服维生素 C、肝太乐等），6 个月	非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功(ALT、AST、TBIL)
刘大川 2016	80(41:39)	符合 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准，排除药物过敏史患者。	苦参素胶囊，100mg/粒，2 粒/次，3 次/日，口服，6 个月	-	恩替卡韦分散片，0.5mg/片，1 片/日，口服，6 个月	HBV-DNA、HBsAg、HBeAg 血清转化、肝功（ALT）、肝纤维化（HA、PCIII、LN、IVC）
陆伦根 2004	144(未报告)	HBsAg、HBV-DNA 均阳性并至少 6 个月；HBeAg 阳性或阴性至少 6 个月；近 6 个月内曾有 2 次或 2 次以上 ALT 异常超过正常上限值 1.2 倍；血清 TBIL 低于 85.5 μmol/L；治疗前 6 个月未用过抗病毒药及免疫调节剂。	氧化苦参碱胶囊，300mg，3 次/日，口服，13 个月	安慰剂*，300mg，3 次/日，口服，13 个月	-	非严重和严重不良事件、HBV-DNA、HBsAg、HBeAg 阴转、HBeAg 血清转化、肝功（ALT、AST、TB）、肝纤维化（HA、PCIII、LN、IVC）、肝组织学检查
骆民军 2018	96(63:33)	临床上确诊为慢性乙型肝炎患者；研究前半年内没有抗病毒治疗史者；对本研究所使用药物不过敏者；排除合并有自身免疫系统或严重内科疾病者；或妊娠期或哺乳期妇女。	苦参素注射液，600mg，1 次/日，静脉滴注，3 个月；继续苦参素片，200mg，3 次/日，3 个月，共 6 个月		重组 IFN-α-2b，500 万 IU，1 次/日，肌肉注射，6 个月	非严重不良事件、HBV-DNA、肝功（ALT、AST）、肝纤维化（HA、PCIII、LN）、血清免疫指标
吕日英 2010	164(118:46)	诊断符合 2004 年西安会议修订的标准；抗 HBV-DNA 阳性；2ULN<ALT<10ULN，总胆红素<5mg/dL。	苦参素胶囊，200mg，3 次/日，口服，12 个月		阿德福韦酯片，10mg，1 次/日，口服，12 个月	HBV-DNA、肝功(ALT、AST、TBIL、DBIL)、肝组织活检
吕明磊 2011	104(81:23)	HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 持续阳性半年以上，HBV-DNA ≥ 1.0 × 10 <sup>5</sup> copies/ml，ALT 反复	苦参素胶囊，300mg，3 次/日，口服，9 个月	-	阿德福韦酯，10mg，1 次/日，口服，9 个月	非严重和严重不良事件、HBV-DNA、HBsAg、HBeAg、

		异常, 大于正常上限 2 倍以上, TBIL 升高 小于正常上限 3 倍。			肝功 (ALT、TBIL)、肝 纤维化 (HA、LN、IVC)
<b>毛忠懿 2014</b>	70(40:30 )	符合 2000 年肝病会议标准	苦参素注射液, - 600mg(5% 葡萄糖液 250mL), 静脉滴注, 1 次 /日, 1 个月		口服维生素、护肝片, 肝功 (ALT、AST、TBIL)、 静脉滴注门冬氨酸钾 肝纤维化(HA、LN、PCIII、 镁、维生素 K1, 必要 IVC) 时输注白蛋白、血浆 等; 丹参酮 II A 注射 液, 60mg, 静脉滴注, 1 次/日, 1 个月
<b>苏毅 2014</b>	86(58:28 )	符合 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》	苦参素胶囊, 200mg/次, - 3 次/日, 口服, 1 个月		阿德福韦酯, 10mg/ 次/日, 口服, 1 个月 。 全因死亡率、非严重不良 事件、HBV-DNA 阴转、肝 功 (ALT、AST)、肝纤维 化 (HA、LN、PCIII、IVC)
<b>孙小萌 2011</b>	145(103: 42)	符合 2000 年中华医学会诊断标准; 就诊入 院前半年未经过正规抗病毒治疗, 无明显 腹水, 病情相对稳定	苦参碱注射液, 150mg - (10%葡萄糖注射液 250 mL), 静脉滴注, 1 次/ 日, 3 个月		能量合剂 (维生素 C、 维生素 B6、肌苷、肝 泰乐、护天宝及支链 氨基酸) 保肝支 持治疗, 1 次/日, 3 个月 严重或非严重不良事件、 HBV-DNA 阴转、HBsAg 阴 转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT、TBIL)
<b>王岭 2006</b>	115(72:4 0)	符合 2000 年标准; HBsAg 阳性 ≥6 个月; HBeAg 阳性、HBV-DNA 阳性且对数值 >6; ALT < 10 × ULN	苦参素胶囊, 200mg, 3 - 次/日, 口服, 12 个月		拉米夫定片, 100mg, 1 次/日, 口服, 12 个 月 严重或非严重不良事件、 HBV-DNA 阴转、HBeAg 血 清转化、HBeAg 阴转、肝 功 (ALT)
<b>王美泽 2010</b>	60(未报 告)	诊断符合 2000 年西安会议制定的标准, 排 除肝硬化、肝癌及自身免疫性疾病。	苦参素, 600mg, 1 次/ - 日, 静脉滴注, 6 个月		常规应用保肝药 (维 生素 C、维生素 E、甘 草甜素等); 恩替卡 韦, 0.5mg, 1 次/日, 口服, 6 个月 HBV-DNA 阴转、肝纤维化 (HA、LN、PCIII、IVC)

王旭 2011	60(47:13)	乙型肝炎病史在 6 个月以上, 近半年内未接受过任何药物治疗者, 诊断符合 2000 年诊断标准。ALT、AST $\geq$ 60U/L 且 $\leq$ 80 U/L, HBV DNA $\leq$ 107 拷贝/mL、HBeAg $\leq$ 500s/co。	注射用苦参碱, 150mg, 1 次/日, 静脉滴注, 1 个月	-	重组人干扰素 $\alpha$ -2b 500 万单位, 隔日皮下注射 1 次, 3 个月	非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT、AST)
韦西鲁 2010	68(42:26)	符合 2000 年会议标准; HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 阳性均持续超过半年; ALT $\geq$ 2 倍正常值且持续 3 个月以上; 治疗前 3 个月未使用任何抗病毒药物或免疫调节剂。	苦参素, 600mg/次, 1 次/日, 静脉滴注, 12 个月	-	阿德福韦酯片, 10mg/次, 1 次/日, 口服, 12 个月	严重或非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT)
吴颖 2018	70(46:24)	符合 2015 年诊断标准, 既往有乙肝病史或 HBsAg 阳性超过 6 个月, 现和(或)HBV-DNA 仍为阳性者, 血清学、病毒学、生物化学试验及其他临床和辅助检查结果确诊; 疗前 ALT 120-400 U/L, HBV-DNA $>$ 1 $\times$ 10 <sup>5</sup> copies/mL。	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/日, 口服, 12 个月	-	恩替卡韦分散片, 0.5mg, 1 次/日, 口服, 12 个月	非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT)、外周血免疫球蛋白 A、M 和 G; 血清免疫指标 (肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 白细胞介素-6)
席瑞红 2010	95(65:30)	符合 2000 年西安会议诊断标准, 年龄 5-14 岁, HBV-DNA、HBeAg、HBsAg 阳性超过 6 个月, ALT 超过 2 倍正常值。	苦参碱注射液, 5-10 岁, 50-100mg; 11-14 岁, 100-150mg; 1 次/日, 2 个月; 继续口服给药, 3 次/日, 共 6 个月	-	护肝片, 8 岁以下, 1-2 片; 9-14 岁, 2-3 片, 3 次/日, 口服, 6 个月	非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功 (ALT、AST)
谢固雅 2010	61(42:19)	符合 2000 年西安会议标准, 有较明显的肝炎症状如乏力、食欲不振等; 有肝病面容、肝脾叩痛、肝掌等体征; 肝功能异常; 肝脏 B 型超声呈“弥漫性肝病”、“肝硬化”; 肝纤维化血清学指标 2 项以上异常。	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/日, 口服, 24 个月	-	恩替卡韦片, 0.5 mg, 1 次/日, 24 个月	HBV-DNA 阴转、HBeAg 血清转化、肝功 (ALT、AST、TBIL、ALB)、肝纤维化 (HA、LN、PCIII、IVC)

薛书奎 2008	74(50:24)	符合 2000 年西安会议修订的诊断标准, HBsAg、HBcAg、抗 HBc 阳性, HBV-DNA 阳性, ALT 异常。	苦参素, 穴位注射, 每穴 1mL/次, 4 个穴/次, 6 次/周, 取两侧足三里、三阴交穴, 6 个月	-	维生素 C、益肝灵、复合维生素 B 等药物保肝治疗, 6 个月	HBV-DNA 阴转、HBeAg 血清转化、肝功(ALT、TBIL)
阎振武 2011	132(101:31)	HBsAg、HBeAg、HBcAb 均持续阳性 6 个月以上且 HBsAb 阴性; HBV-DNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝 / mL, ALT $\geq 2$ 倍正常值上限, 且选人前 6 个月内有明确的 ALT 升高史; 未使用过其他抗病毒药物及免疫调节剂。	苦参素胶囊, 150mg, 3 次/日, 口服, 13 个月	-	阿德福韦酯, 10mg, 1 次/日, 口服, 13 个月	严重或非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 血清转化、肝功(ALT、AST)
杨卫东 2018	92(55:37)	拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者, 符合 2015 年版诊断标准; 服用拉米夫定 12 个月以上, HBV-DNA 水平较治疗最低水平上升超过 1 lg IU/mL 或转阴后又转为阳性。	苦参碱注射液, 150 mg (5% 葡萄糖溶液 250 mL), 1 次/日, 静脉滴注, 连续给药 2 周后休息 2 周, 共 12 个月 (48 周)	-	保护肝功能、营养支持等常规治疗; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片, 300 mg/次, 1 次/日, 口服, 12 个月	非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功(ALT、AST、TBIL)、肝纤维化(HA、LN、PCIII、IVC)
叶丹 2015	100(59:41)	HBV-DNA、HBeAg 阳性, 肝功能正常。排除合并甲、丙、戊、丁型肝炎病毒及 AIDS 感染及合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝硬化或肝癌、妊娠或哺乳期等。	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/日, 12 个月	-	恩替卡韦, 0.5mg, 1 次/日, 口服, 12 个月	严重或非严重不良事件、HBV-DNA 阴转、肝功(ALT、AST、TBIL)
张红敏 2011a	200(112:88)	诊断符合 2000 年西安会议标准, 6 个月内未使用苦参碱、拉米夫定等抗病毒药物, 排除甲、丙、丁等病毒性肝炎及重叠感染。	苦参碱注射液, 50-100 mg(5-10 岁); 100-150 mg(11-14 岁), 1 次/日, 静脉滴注, 6 个月	-	甘利欣胶囊, 3mg/kg/日, 2 次/日, 口服; 肌昔片, 100mg-400mg, 3 次/日, 6 个月	HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、HBeAg 血清转化、肝功(ALT)
张红敏 2011b	200(112:88)	诊断符合 2000 年西安会议标准, 6 个月内未使用苦参碱、拉米夫定等抗病毒药物, 排除甲、丙、丁等病毒性肝炎及重叠感染。	苦参碱注射液, 50-100 mg(5-10 岁); 100-150 mg(11-14 岁), 1 次/日,	-	甘利欣胶囊, 3mg/kg/日, 2 次/日, 口服; 肌昔片,	HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、HBeAg 血清转化、肝功(ALT)

			静脉滴注, 6 个月		100mg-400mg, 3 次/日; 拉米夫定, 3 mg/kg/日, 1 次/日, 口服, 6 个月	
张庆娟 2015	80 (57:23)	HBeAg 阳性慢性乙肝患者; HBeAg 阳性至少 6 个月; HBV-DNA < 10 <sup>9</sup> copies/mL; ALT > 2 倍正常上限值; 排除其它肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、脂肪肝、肝硬化等, 以及对相关药物过敏、哺乳和怀孕期妇女。	苦参素分散片, 200mg/次, 3 次/日, 口服, 12 个月	-	替比夫定, 600mg, 1 次/日, 12 个月	HBV-DNA 阴转、肝功(ALT、AST、TBIL、DBIL)
张松达 2017	96 (64:32)	老年慢性乙肝肝硬化, 诊断符合 2010 年制定的标准, 排除合并其它肝炎病毒感染; 药物性肝炎、脂肪肝等; 或合并心肺肾等脏器严重功能障碍; 或恶性肿瘤患者等。	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/日, 口服, 6 个月	-	常规保肝、营养支持等, 6 个月	严重或非严重不良事件、HBV-DNA、HBeAg、HBeAg 血清转化、肝纤维化(HA、IVC、PCIII、LN)、门静脉血流动力学指标
周旭彬 2013	28 (16:12)	对干扰素无应答的慢性乙型肝炎患者, 诊断符合 2000 年西安会议标准	苦参素, 300mg/次, 3 次/日, 24 个月	-	阿德福韦酯片, 10mg/次, 1 次/日, 24 个月	HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、肝功(ALT、AST、TBIL、DBIL、ALB)
朱睿 2018	134 (78:56)	符合慢性乙型病毒性肝炎的诊断且入组前未接受过抗病毒药物治疗, 排除合并肝硬化失代偿期、合并其他类型肝炎病毒感染、或其他原因引起的肝损伤及肝纤维化	苦参素胶囊, 1 粒/日, 口服, 6 个月	-	恩替卡韦片, 1 片/日, 口服, 6 个月	血清肝纤维化 (PCIII、IVC、TGF-β 1、)、血管紧张素-II)、细胞免疫指标

备注: \*安慰剂药物大小、颜色、外形、口味等与氧化苦参碱胶囊一致。HBeAg: 乙肝病毒 e 抗原; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TBiL: 总胆红素; DBiL: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; TGF-β: 转化生长因子-β; HA: 透明质酸; LN: 层粘连蛋白; PCIII: III型前胶原蛋白肽; IV-C: IV型胶原

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chai 2018	+	?	+	?	+	+	+
Duan 2004	+	?	+	?	+	+	+
Gao 2003	+	?	+	?	+	+	+
He 2013	+	+	+	?	+	?	+
Huang 2004a	+	+	+	+	+	+	+
Huang 2004b	+	+	+	+	+	+	+
Huang 2005	+	+	+	+	+	+	+
Huang 2018	+	?	+	?	+	+	+
Li 2006	+	?	+	?	+	+	+
Li 2008	+	+	+	+	+	+	+
Li 2010	+	?	+	?	+	?	+
Liu 2005	+	?	+	?	+	+	+
Liu 2016	+	?	+	?	+	+	+
Lu 2004	+	?	+	?	+	?	+
Luo 2018	+	?	+	?	+	+	+
Lv 2010	+	+	+	?	?	+	+
Lv 2011	+	+	+	?	+	?	+
Mao 2014	+	?	+	?	+	+	+
Su 2014	+	?	+	?	+	?	+
Sun 2011	+	?	+	?	+	?	+
Wang 2006	+	?	+	?	?	?	+
Wang 2010	+	?	+	?	+	+	+
Wang 2011	+	?	+	?	+	+	+
Wei 2010	+	?	+	?	+	?	+
Wu 2018	+	?	+	+	+	+	+
Xi 2010	+	?	+	?	+	+	+
Xie 2010	+	?	+	?	?	+	+
Xue 2008	+	?	+	?	+	+	+
Yan 2011	+	?	+	?	?	?	+
Yang 2018	+	?	+	?	+	+	+
Ye 2015	+	?	+	?	+	?	+
Zhang 2011a	+	?	+	?	+	+	+
Zhang 2011b	+	?	+	?	+	+	+
Zhang 2015	+	?	+	?	+	+	+
Zhang 2017	+	?	+	?	+	?	+
Zhou 2013	+	?	+	?	+	+	+
Zhu 2018	+	?	+	?	+	+	+

图 2-3 纳入研究风险偏倚评估



### 3.3 纳入研究质量

图 2-2 和图 2-3 呈现了纳入研究整体的偏倚风险评估情况。大多数研究由于报告不清晰且尝试与原作者联系失败，多数偏倚条目风险被评为不确定。

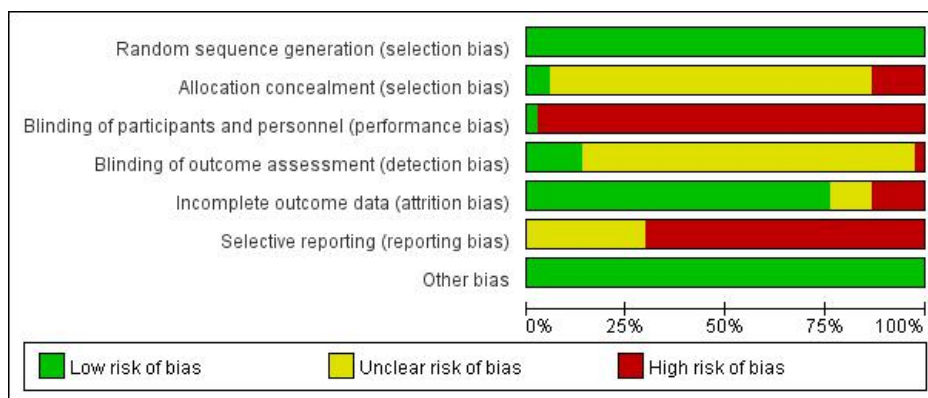


图 2-2 纳入研究的各风险偏倚条目评估

分配序列产生及隐藏（选择偏倚）：所有试验都采用了随机数字表、抛硬币、抽签或抓球的方式来生成随机序列。只有 2 项试验采用了恰当的方法对分配序列进行了隐藏<sup>[79, 85]</sup>；3 项试验表明未对分配序列隐藏，因此被评为高风险<sup>[86, 92, 98]</sup>；其余 30 项试验因为作者未报告是如何进行分配隐藏的，因此被评为偏倚风险不清楚。

受试者、研究者、结局指标评价者盲法（实施偏倚和检测偏倚）：只有 1 项试验对受试者和研究者实施了盲法<sup>[101]</sup>；其它 34 项试验未描述与盲法相关的信息，且考虑到试验设计为苦参类制剂联合基础治疗对比基础治疗，很难对受试者和研究者施盲，因此被评为存在高偏倚风险。4 项试验对结局指标评价者实施了盲法<sup>[93, 96, 98, 102]</sup>；1 项试验未对结局评价者施盲，因此被评为存在高偏倚风险<sup>[92]</sup>；其它 30 项试验未报告相关信息，因此被评为偏倚风险不清楚。

不完整结局数据（磨损偏倚）：27 项试验报告了未缺失数据且分析中纳入了所有入组患者的信息，因此被认为存在低磨损偏倚风险<sup>[74-81, 83-85, 87-89, 91, 92, 94, 95, 97, 102-107, 109, 110]</sup>；其余 8 项试验存在脱落失访数据，且未采用正确方式处理缺失数据，因而被认为存在高磨损偏倚风险。

选择性结局报告（报告偏倚）：24 项试验因未找到试验方案且未报告全因死亡率、严重不良事件发生率、和健康相关生命质量，因而被评为报告偏倚高风险<sup>[75, 77, 80, 83, 84, 86, 87, 90-92, 94-99, 102-107, 109, 110]</sup>；其余 11 项试验或报告了全因死亡率或报告了严重不良事件，因

此被评为报告偏倚风险不清楚。

其它偏倚：未发现其它可能导致试验结果偏倚的因素，因此其它偏倚风险为低风险。

整体偏倚风险：依据各偏倚风险条目的评估结果，所有纳入试验均被评为存在高偏倚风险。

### 3.4 效应量估计

1 项试验比较了苦参类制剂与安慰剂的治疗效果；34 项试验对比了苦参类制剂联合基础治疗对比基础治疗的效果。按照研究方案，我们同时采用随机效应模型和固定效应模型进行了 meta 分析，由于两种模型结果相似，因此我们报告了相对更保守的随机效应模型 meta 分析结果。

#### 3.4.1 主要结局

全因死亡率：只有 1 项涉及 86 名受试者的随机对照试验评估了全因死亡率；该研究报告苦参类制剂组和对照组均未发生死亡（RD 0.00, 95%CI -0.04 到 0.04）<sup>[78]</sup>（图 2-4）。

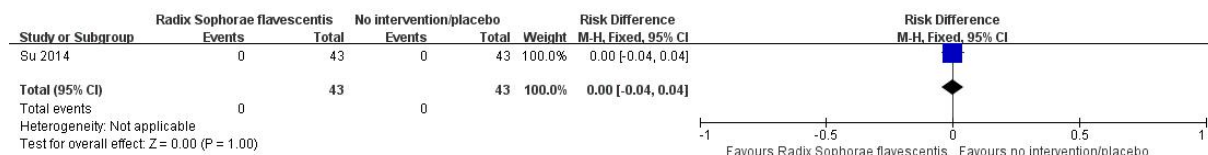


图 2-4 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对全因死亡率的 meta 分析

严重不良事件发生率：10 项试验，涉及 1140 名受试者，报告了严重不良事件这一结局指标；10 项研究均报告苦参类制剂组和对照组未发生严重不良事件（RD 0.00, 95%CI -0.01 到 0.01）<sup>[74, 76, 79, 81, 82, 85, 88, 89, 93, 101]</sup>（图 2-5）。

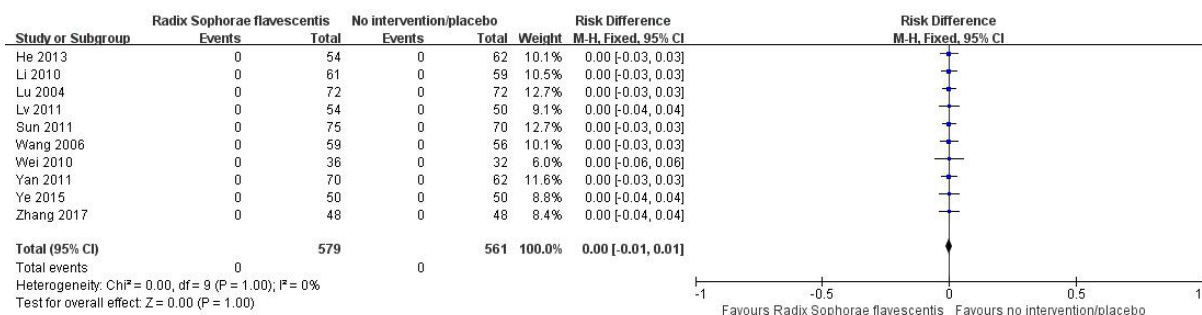


图 2-5 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对严重不良事件发生率的 meta 分析

健康相关生命质量：纳入的所有研究均未报告健康相关生命质量这一结局指标。

### 3. 4. 2 次要结局

乙型肝炎相关死亡率：纳入研究均未报告乙肝相关死亡率这一结局指标。

乙型肝炎相关发病率：纳入研究均未报告乙肝相关发病率这一结局指标。

非严重不良事件发生率：19 项试验，涉及 2002 名受试者，评估了非严重不良事件这一结局；苦参类制剂组发生非严重不良事件的人数比为 111/1018（10.9%），对照组发生非严重不良事件的人数比为 88/984（8.9%）[74, 76, 78, 79, 81, 82, 85, 87-89, 92-95, 97, 101, 102, 105, 106]。9 项研究中，苦参类制剂组和对照组的发生率为 0。对其余 10 项研究进行 meta 分析，尚没有证据表明苦参类制剂与不治疗或安慰剂治疗相比对非严重不良事件发生率的效果存在显著性差异（RR 1.10，95%CI 0.76-1.59，P = 0.62，I<sup>2</sup> = 49%；10 项试验，1050 名参与者）（图 2-6）。

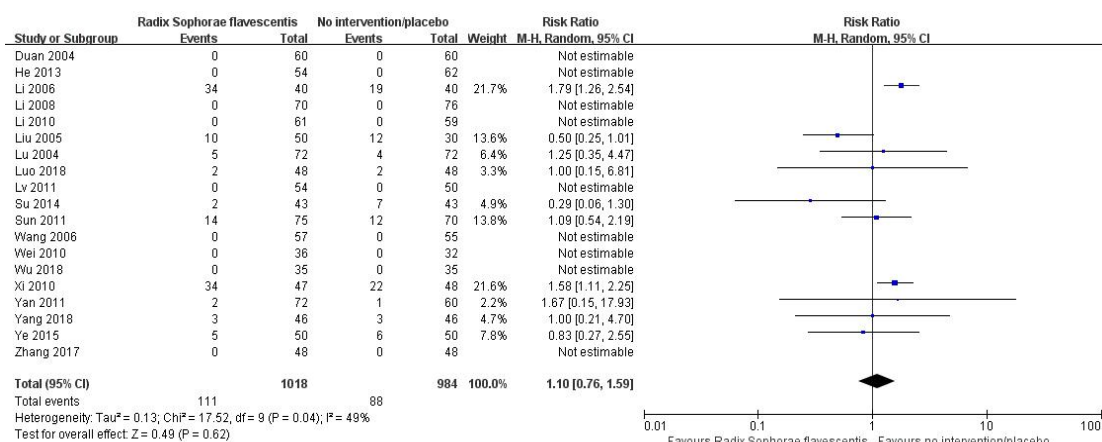


图 2-6 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对非严重不良事件发生率的 meta 分析

meta 分析结果显示存在显著统计学异质性 ( $I^2 = 49\%$ ;  $P = 0.04$ )。读取森林图发现, 有 2 项权重占比很大的试验 (占总权重的 43.3%) 与其它 8 项试验结果存在较大差异。将 2 项试验排除后, 异质性变为 0。但是我们无法通过预先设定的亚组分析, 从临床特点和方法学特征等方面对这 2 项试验的不同进行解释。检查纳入试验的临床特征发现, 4 项试验的受试者在入组时即出现肝区疼痛、恶心、呕吐等不良症状<sup>[81, 87, 94, 95]</sup>, 而其它试验则在入组时未出现不良症状。排除这 4 项试验后, 异质性变为 0。因此, 入组时患者是否已经表现出不良症状可能是异质性的一个来源。

TSA 分析: 对于非严重不良事件发生率, meta 分析所需样本量为 21209; 样本量计算用到的参数值设置为: 对照组事件发生率 8.9%, 风险比降低 15%, 双侧  $\alpha$  值 2.5%,  $\beta$  值 10%, 多样性 0%。我们采用常数值 1.0 对零事件进行填补。TSA 分析显示, Z 曲线 (蓝色曲线) 没有穿过任何 ‘试验序贯监测界线’ (红色曲线)。这表明没有足够的证据来支持或推翻 meta 分析的结果。试验序贯分析调整后的可信区间为 0.57 至 3.09 (图 2-7)。

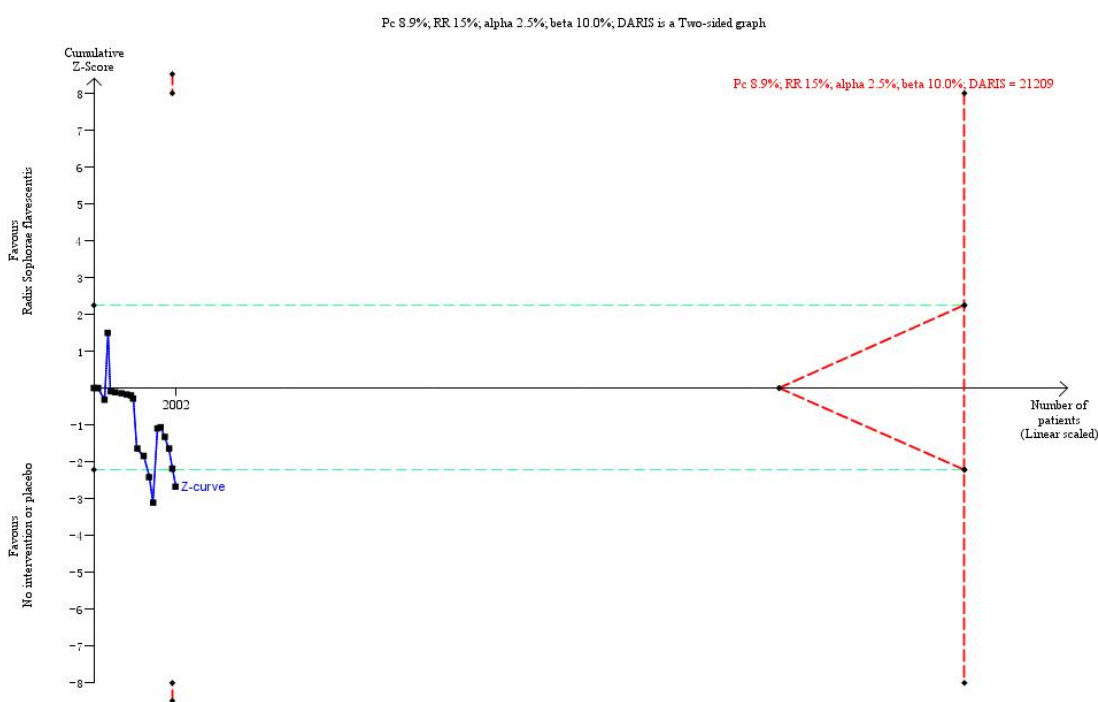


图 2-7 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对非严重不良事件发生率的 TSA 分析

敏感性分析: 只有 1 项试验出现为缺失数据<sup>[93]</sup>。对该研究分别采用 best-worst 法和 worst-best 法进行填补, 填补后的 meta 分析结果与原 meta 分析结果并无太大差异 (best-worst 填补: RR 1.11, 95%CI 0.77-1.58,  $P=0.58$ ,  $I^2=43\%$ , 109 项试验, 1053 名受试者 (图 2-8); worst-best 填补: RR 1.13, 95%CI 0.78-1.61,  $P=0.52$ ,  $I^2=44\%$ , 109

项试验, 1053 名受试者 (图 2-9)) ; 说明缺失数据并没有影响非严重不良事件的 meta 分析结果。

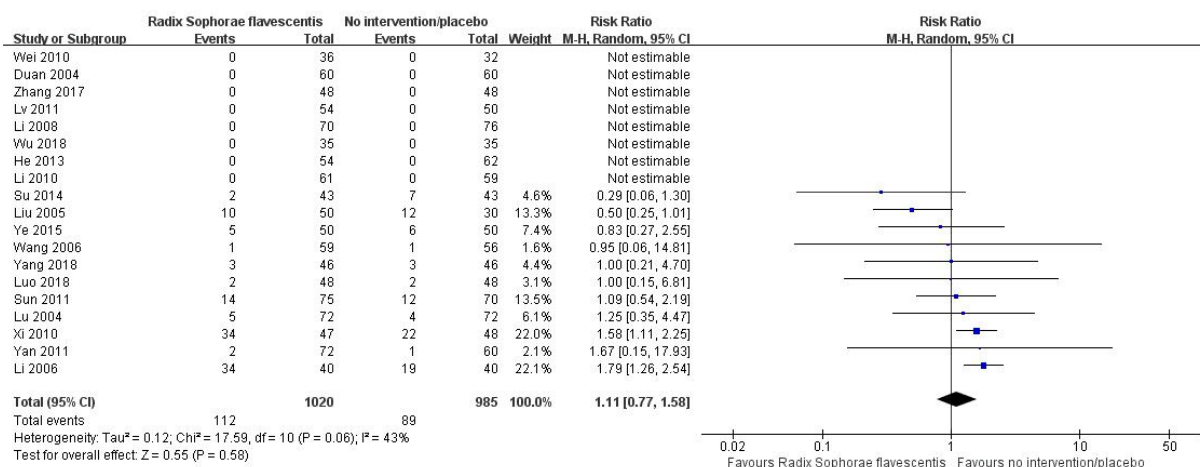


图 2-8 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对非严重不良事件发生率的 meta 分析 (best-worst 填补)

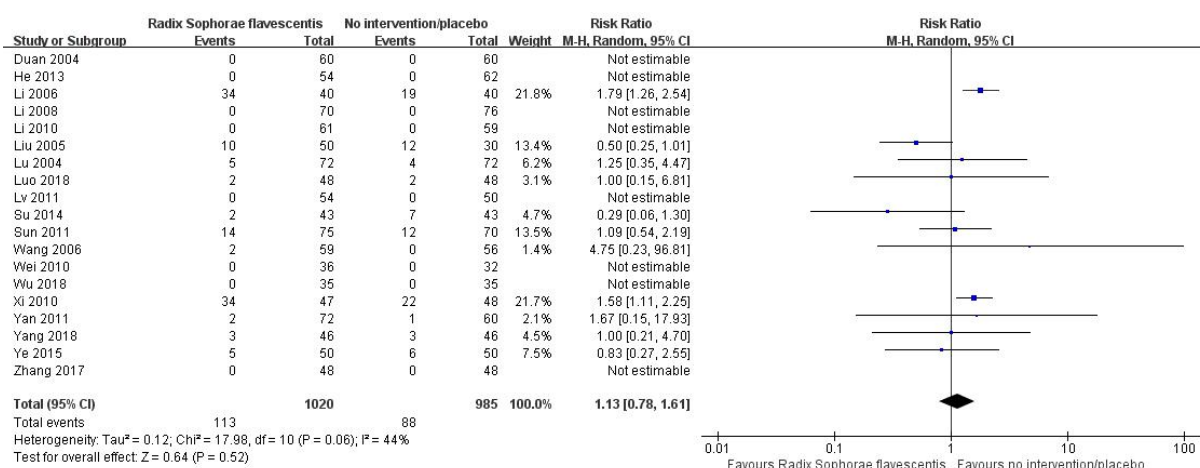


图 2-9 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对非严重不良事件发生率的 meta 分析 (worst-best 填补)

采用 TSA 法对结果精确性进行评估, 并与 GRADE 法评估评估结果进行对比。依据 GRADE 标准, 由于事件发生数不足 300 例, 且可信区间同时包含了无差异 (RR=0) 和严重危害 (RR>1.25), 则精确性降 2 级<sup>[111, 112]</sup>; 如果采用 TSA 法, 由于 Z 曲线未穿过任一 ‘试验序贯监测界线’, 因此精确性降 2 级。TSA 评估结果与 GRADE 评估结果一致<sup>[44]</sup>。

验后敏感性分析: 由于 9 项试验中两组的事件发生率都为 0, 因此采用 RD 值作为效应量, 从而可纳入对 19 项试验的分析, meta 分析结果表明还没有证据证明苦参类制剂组与对照组对非严重不良事件发生率效果存在差异 (RD 0.00, 95% CI -0.02 到 0.02, P=0.74, I<sup>2</sup>=52%, 19 项试验, 2002 名受试者)。



亚组分析：在数据可获得情况下，按照方案进行了亚组分析，其中只有针对苦参类制剂不同给药途径的亚组分析显示显著性差异（组间差异  $P=0.004$ ,  $I^2=82.2\%$ ）。静脉滴注苦参类制剂的亚组显示，静脉滴注苦参类制剂组非严重事件发生率高于对照组，差异具有统计学显著性（RR 1.58, 95%CI 1.26-2.00,  $P=0.0001$ ,  $I^2=0\%$ , 5 项试验, 480 名参与者），而口服胶囊组与混合途径给药组则显示，还没有证据表明苦参类制剂组与对照组之间存在差异，合并结果分别为（RR 0.80, 95%CI 0.39-1.61,  $P=0.52$ ,  $I^2=0\%$ , 10 项试验, 1080 名参与者）和（RR 0.54, 95%CI 0.28-1.05,  $P=0.07$ ,  $I^2=0\%$ , 4 项试验, 442 名参与者）。但是也要了解，由于各亚组中试验样本量较小且各研究间的不一致性，结果的可信度较低（图 2-10）。

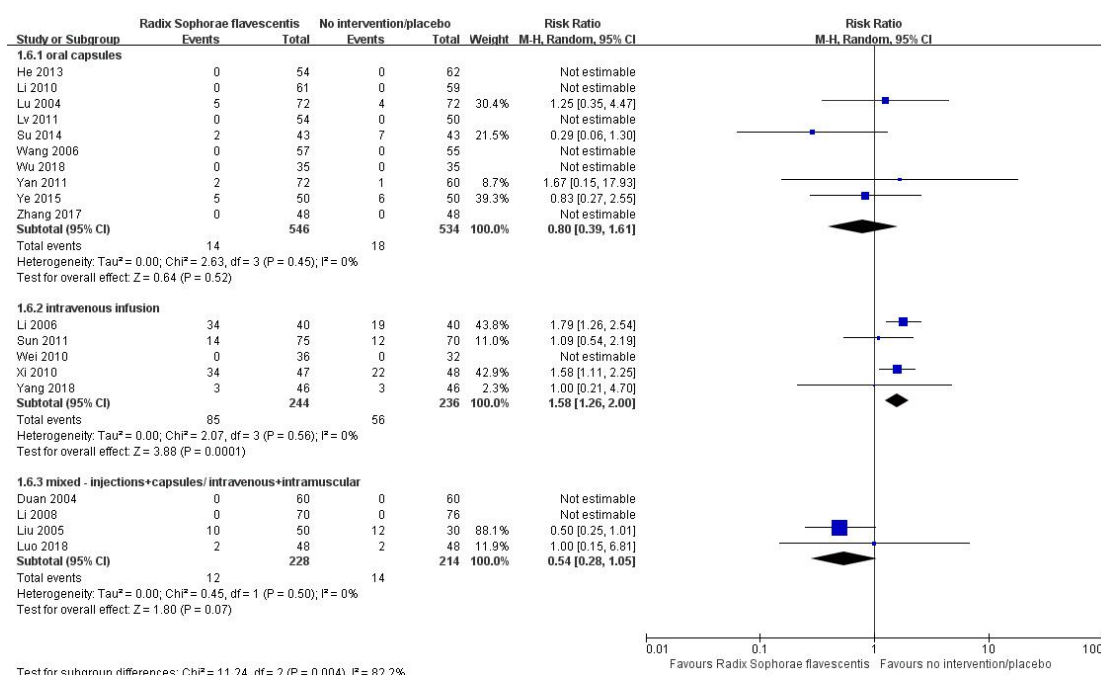


图 2-10 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对非严重不良事件的 meta 分析(剂型和给药途径亚组分析)

发表偏倚：由于未超过 10 项研究报告了非严重不良事件发生率，因此无法绘制倒漏斗图。考虑到纳入试验的样本量较小，且不良事件的数据有限，我们不能排除可能存在发表偏倚风险。

对单个不良事件进行分析，苦参类制剂可能会降低腹胀风险（RR 0.29, 95%CI 0.14 到 0.62,  $P=0.001$ , 2 项试验, 225 名受试者），可能会增加消化系统症状（RR 1.47, 95%CI 1.00 到 2.16,  $P=0.05$ , 1 项试验, 80 名受试者）、疲劳（RR 1.45, 95%CI 1.13 到 1.86,  $P=0.003$ , 6 项试验, 596 名受试者）、尿黄（RR 1.89, 95%CI 1.31 到 2.73,  $P=0.0007$ , 1 项试验, 80 名受试者）、黄疸（RR 2.66, 95%CI 1.03 到 6.86,  $P=0.04$ , 1 项试验, 95

名受试者)发生的风险。而对于恶心(RR 2.51, 95%CI 0.10 到 60.43, P=0.5, 1项试验, 132名受试者)、恶心和呕吐(RR 0.62, 95%CI 0.12 到 3.13, P=0.56, 2项试验, 186名受试者)、上腹部不适(RR 1.67, 95%CI 0.15 到 17.93, P=0.67, 1项试验, 132名受试者)、纳差(RR 0.82, 95%CI 0.30 到 2.21, P=0.70, 3项试验, 320名受试者)、腹泻(RR 1.27, 95%CI 0.33 到 4.92, P=0.73, 2项试验, 192名受试者)、头晕和疲劳(RR 0.33, 95%CI 0.07 到 1.56, P=0.16, 1项试验, 86名受试者)、发热(RR 1.63, 95%CI 0.60 到 4.46, P=0.34, 3项试验, 288名受试者)、皮疹(RR 0.50, 95%CI 0.05 到 5.34, P=0.57, 1项试验, 100名受试者)、肌酸激酶增加(RR 0.33, 95%CI 0.04 到 3.08, P=0.33, 1项试验, 86名受试者)、血清肌酐增加(RR 0.33, 95%CI 0.04 到 3.08, P=0.33, 1项试验, 86名受试者)、血磷增加(RR 0.20, 95%CI 0.02 到 1.64, P=0.13, 1项试验, 86名受试者)、肝区疼痛(RR 0.99, 95%CI 0.45 到 2.19, P=0.98, 4项试验, 400名受试者)、肝肿大(RR 0.69, 95%CI 0.28 到 1.70, P=0.42, 1项试验, 80名受试者)、脾肿大(RR 0.96, 95%CI 0.35 到 2.67, P=0.94, 1项试验, 80名受试者)、肌痛(RR 0.33, 95%CI 0.01 到 7.98, P=0.50, 1项试验, 96名受试者)的发生率, 暂未发现证据表明苦参类制剂对其有影响(表 2-2)。

表 2-2 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂单独不良事件发生率

不良事件	研究数 (患者数)	苦参类制剂组 发生率	对照组发生率	效应量(RR[95%CI], P=)
恶心	1(132)	1/72	0/60	2.51[0.10, 60.43], P=0.5
恶心和呕吐	2(186)	5/93	9/93	0.62[0.12, 3.13], P=0.56
上腹部不适	1(132)	2/72	1/60	1.67[0.15, 17.93], P=0.67
消化系统症状	1(80)	28/40	19/40	1.47[1.00, 2.16], P=0.05
纳差	3(320)	50/172	43/148	0.82[0.30, 2.21], P=0.70
腹胀	2(225)	8/125	19/100	0.29[0.14, 0.62], P=0.001
腹泻	2(192)	5/96	4/96	1.27[0.33, 4.92], P=0.73
头晕和头痛	3(288)	7/144	10/144	0.70[0.27, 1.81], P=0.47
头晕和疲劳	1(86)	2/43	6/43	0.33[0.07, 1.56], P=0.16
疲劳	6(596)	88/310	59/286	1.45[1.13, 1.86], P=0.003
发热	3(288)	10/144	6/144	1.63[0.60, 4.46], P=0.34
皮疹	1(100)	1/50	2/50	0.50[0.05, 5.34], P=0.57
尿黄	1(80)	34/40	18/40	1.89[1.31, 2.73], P=0.0007
肌酸激酶增加	1(86)	1/43	3/43	0.33[0.04, 3.08], P=0.33
血清肌酐增加	1(86)	1/43	3/43	0.33[0.04, 3.08], P=0.33
血磷增加	1(86)	1/43	5/43	0.20[0.02, 1.64], P=0.13
肝区疼痛	4(400)	60/212	46/188	0.99[0.45, 2.19], P=0.98
肝肿大	1(80)	8/50	7/30	0.69[0.28, 1.70], P=0.42



黄疸	1 (95)	13/47	5/48	2.66 [1.03, 6.86], P=0.04
脾肿大	1 (80)	8/50	5/30	0.96 [0.35, 2.67], P=0.94
肌痛	1 (96)	0/48	1/48	0.33 [0.01, 7.98], P=0.50

### 3.4.3 探索性结局

血清 HBV-DNA 阳性检出率：29 个试验，涉及 2914 名受试者，报告了血清 HBV-DNA 阳性检出率这一结局；苦参类制剂组 HBV-DNA 阳性率为 567/1476（38.4%），对照组 HBV-DNA 阳性率为 906/1438（63.0%）[74-76, 78-82, 84, 85, 87-98, 101-106, 109]。Meta 分析结果显示，苦参类制剂组血清 HBV-DNA 阳性率低于对照组，差异具有统计学显著性（RR 0.61, 95% CI 0.55-0.68, P<0.00001, I<sup>2</sup>=56%）（图 2-11）。

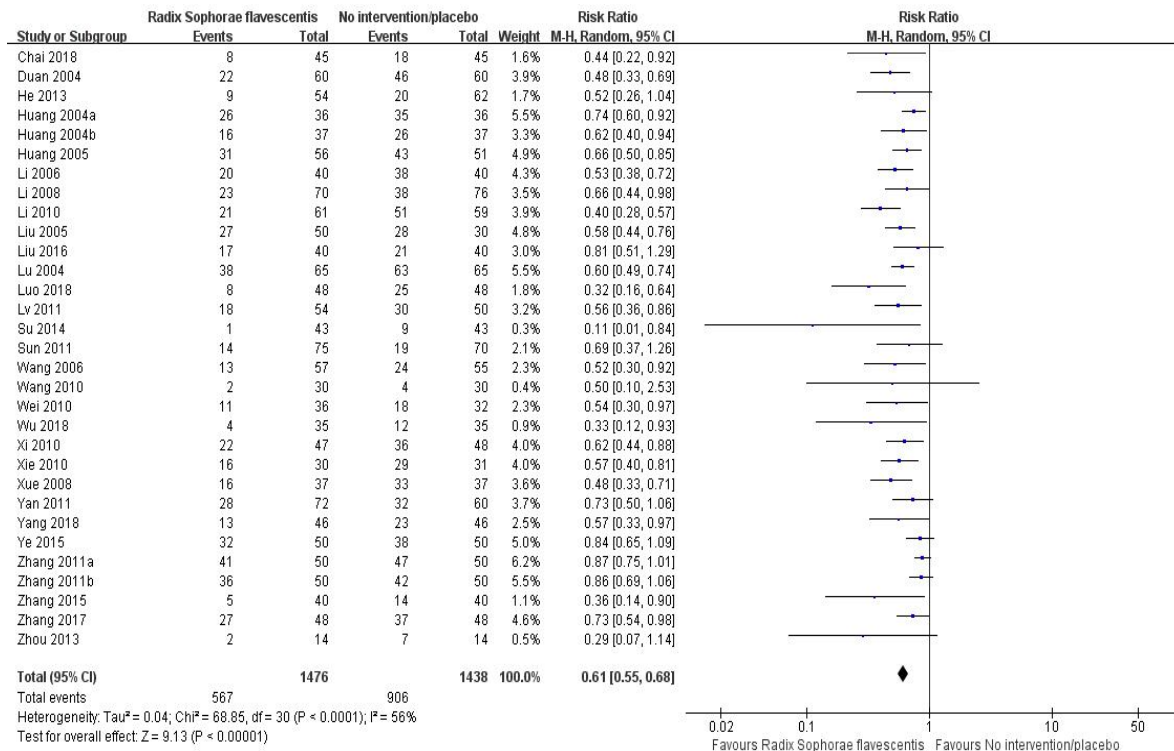


图 2-11 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对 HBV-DNA 阳性检出率的 meta 分析

TSA 分析：对于血清 HBV-DNA 阳性率这一指标，meta 分析所需样本量为 3395；统计参数值设置为对照组阳性率 63.0%，风险率差值 15%，双侧 α 值 5%，β 值 10%，多样性 66%。TSA 分析显示，Z 曲线（蓝色曲线）与获益‘试验序贯监测界线’（红色曲线）相交，说明 TSA 结果支持 meta 分析的结果。试验序贯分析调整后的可信区间为 0.54 至 0.69（图 2-12）。

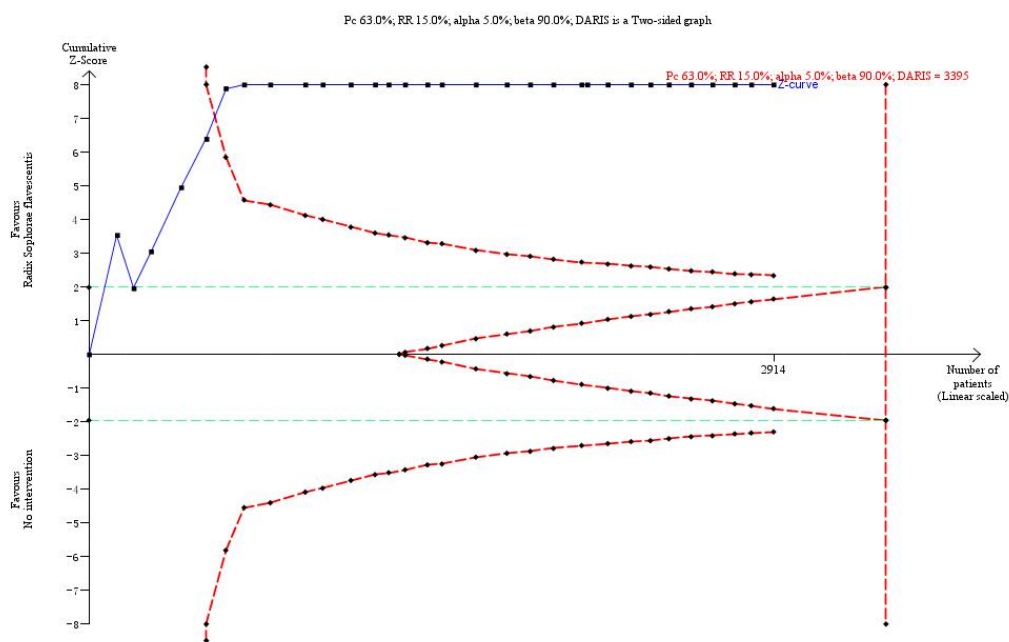


图 2-12 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对 HBV-DNA 阳性检出率的 meta 分析

敏感性分析：3 项试验出现了缺失数据<sup>[93, 96, 101]</sup>。分别采用 best-worst 法和 worst-best 法对缺失数据进行填补，填补后再进行 meta 分析，与原 meta 分析相比无明显差异（best-worst 填补：RR 0.60，95% CI 0.54 to 0.67， $P < 0.00001$ ， $I^2 = 58\%$ ，29 项试验，2944 名受试者；worst-best 填补：RR 0.63，95% CI 0.56 to 0.70， $P < 0.00001$ ， $I^2 = 57\%$ ，29 项试验，2944 名受试者）；说明缺失数据未对结果产生影响。

TSA 法与 GRADE 法评估结果精确性的对比：依据 GRADE 标准，由于未达到最佳信息量（optimal information size）且样本量不够大（小于 4000 例），精确性下降 1 级<sup>[111, 112]</sup>；依据 TSA 标准，由于 Z 曲线穿过了获益序贯监测界线，因此未对精确性降级<sup>[44]</sup>。

亚组分析：我们依据方案从试验偏倚风险等级、对照组干预措施类型、疗程、有无合并症、有无共同干预措施等进行了亚组分析，均未发现存在组间显著性差异。

发表偏倚：查看倒漏斗图发现存在不对称性（图 2-13）。Harbord 检验显示存在‘小样本效应’（ $P=0.000$ ）<sup>[113]</sup>。依据倒漏斗图和 Harbord 检验结果，我们认为发表偏倚存在高风险。

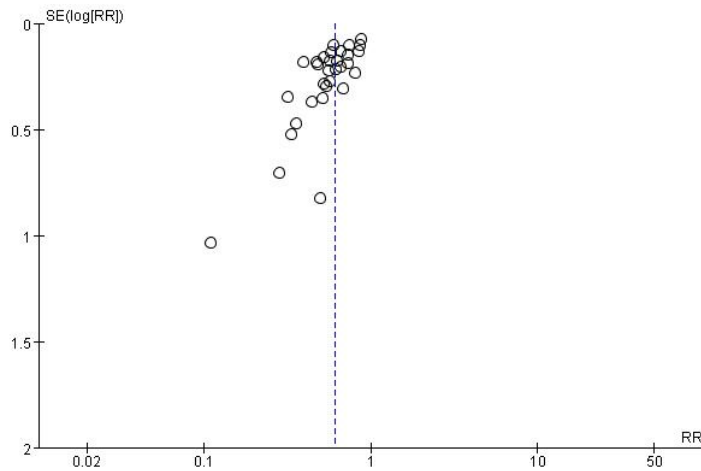


图 2-13 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对 HBV-DNA 阳性检出率 meta 分析的倒漏斗图

血清 HBeAg 阳性检出率：20 项试验，涉及 2129 名受试者，报告了血清 HBeAg 阳性检出率这一结局；苦参类制剂组血清 HBeAg 阳性率为 597/1078（55.4%），而对照组血清 HBeAg 阳性率为 834/1051（79.4%）[74, 79-81, 84, 85, 87-89, 91-98, 101, 102, 106]。Meta 分析结果显示苦参类制剂组血清 HBeAg 阳性率更低（RR 0.71，95% CI 0.66 to 0.76,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 19\%$ ）（图 2-14）。

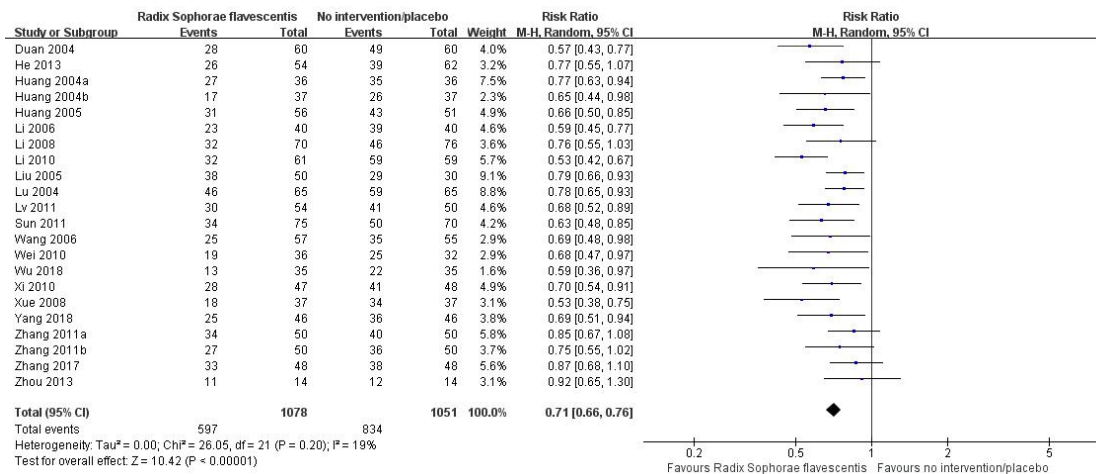


图 2-14 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对 HBeAg 阳性检出率的 meta 分析

TSA 分析：经计算，对于血清 HBeAg 这一结局，meta 分析所需样本量为 751 例。计算式的参数设定为：对照组阳性率 79.4%，风险率差值 15%，双侧  $\alpha$  值 5%， $\beta$  值 10%，多样性 23%。TSA 分析图显示，Z 曲线（蓝色曲线）穿过了获益序贯监测界线（红色曲线），提示 TSA 结果支持 meta 分析的结果。试验序贯分析调整后的可信区间为 0.66 至 0.76（图 2-15）。

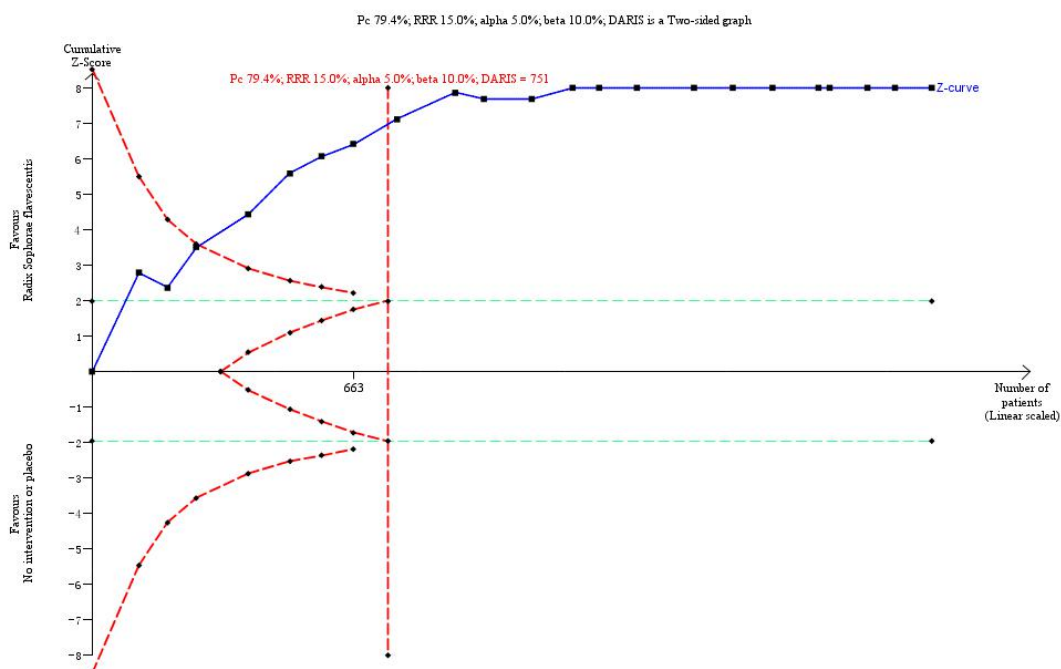


图 2-15 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对 HBeAg 阳性检出率的 TSA 分析

敏感性分析：3 项试验出现了缺失数据<sup>[93, 96, 101]</sup>。采用 best-worst 和 worst-best 法对缺失数据进行填补，结果未发现与原始 meta 分析结果存在显著差异（best-worst 法：RR 0.70, 95% CI 0.65-0.74,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 23\%$ , 20 项试验, 2159 名受试者；worst-best 法：RR 0.72, 95% CI 0.67-0.78,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 33\%$ , 20 项试验, 2159 名受试者），提示缺失数据对结果没有影响。

TSA 法评估结果的精确性，并与 GRADE 法进行对比：依据 GRADE 法，由于未达到最优信息量，且样本量不足 4000 例，因此精确性下降 1 级<sup>[111, 112]</sup>；如果采用 TSA 法评估，由于 Z 曲线与获益序贯监测界线相交，因而精确性未降级<sup>[44]</sup>。

亚组分析：我们分别根据试验偏倚风险等级、对照组干预措施类型、共同干预措施的类型、疗程、有无合并症进行了亚组分析，结果均未发现存在显著性组间差异。

发表偏倚：倒漏斗图未发现不对称性（图 2-16）。Harbord 检验未发现存在‘小样本效应’<sup>[113]</sup>。基于倒漏斗图和 Harbord 检验的结果，我们认为发表偏倚可能存在低风险。

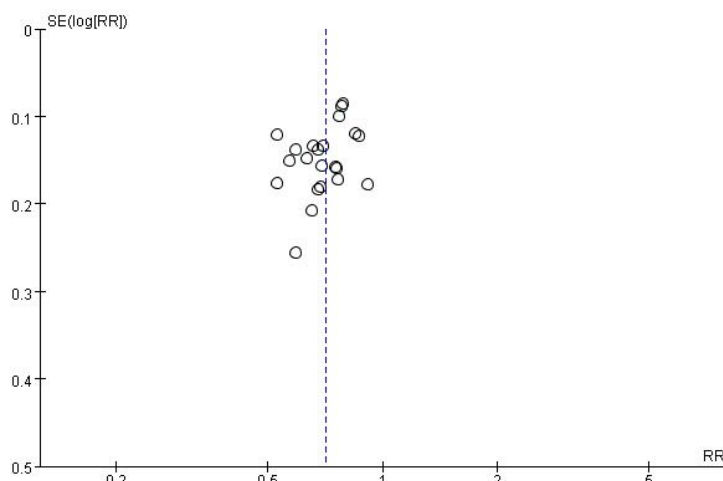


图 2-16 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对 HBeAg 阳性检出率 meta 分析的倒漏斗图

考虑到临床上苦参类制剂被认为具有改善肝功能的效果，因此我们后验性地尝试对血清肝功能指标进行了分析。

血清谷丙转氨酶(ALT)复常率：8 项试验，涉及 739 名受试者，报告了 ALT 复常率这一结局；苦参类制剂组 ALT 复常率为 320/368 (87.0%)，而对照组 ALT 复常率为 236/371 (63.6%)。Meta 分析结果显示苦参类制剂组 ALT 复常率更高 (RR 1.32, 95% CI 1.21 to 1.44,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 15\%$ ) (图 2-17)。

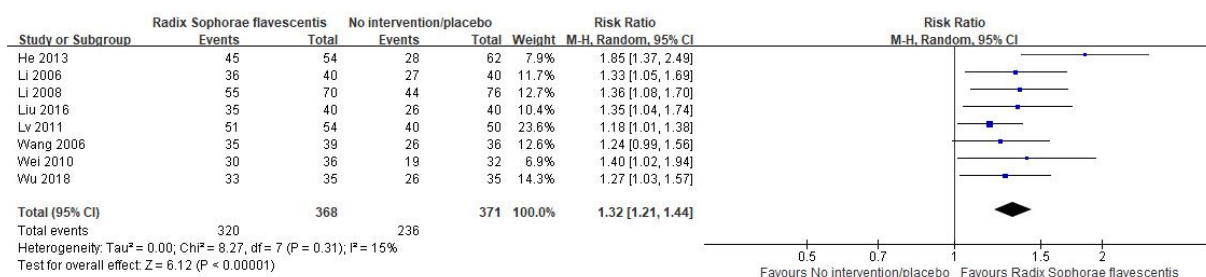


图 2-17 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对 ALT 复常率的 meta 分析

TSA 分析：经计算，对于 ALT 复常率这一结局，meta 分析所需样本量为 1368 例。计算式的参数设定为：对照组 ALT 复常率 63.6%，风险率差值 15%，双侧  $\alpha$  值 5%， $\beta$  值 10%，多样性 18%。TSA 分析图显示，Z 曲线（蓝色曲线）穿过了获益序贯监测界线（红色曲线），提示 TSA 结果支持 meta 分析的结果。试验序贯分析调整后的可信区间为 1.16 至 1.50 (图 2-18)。

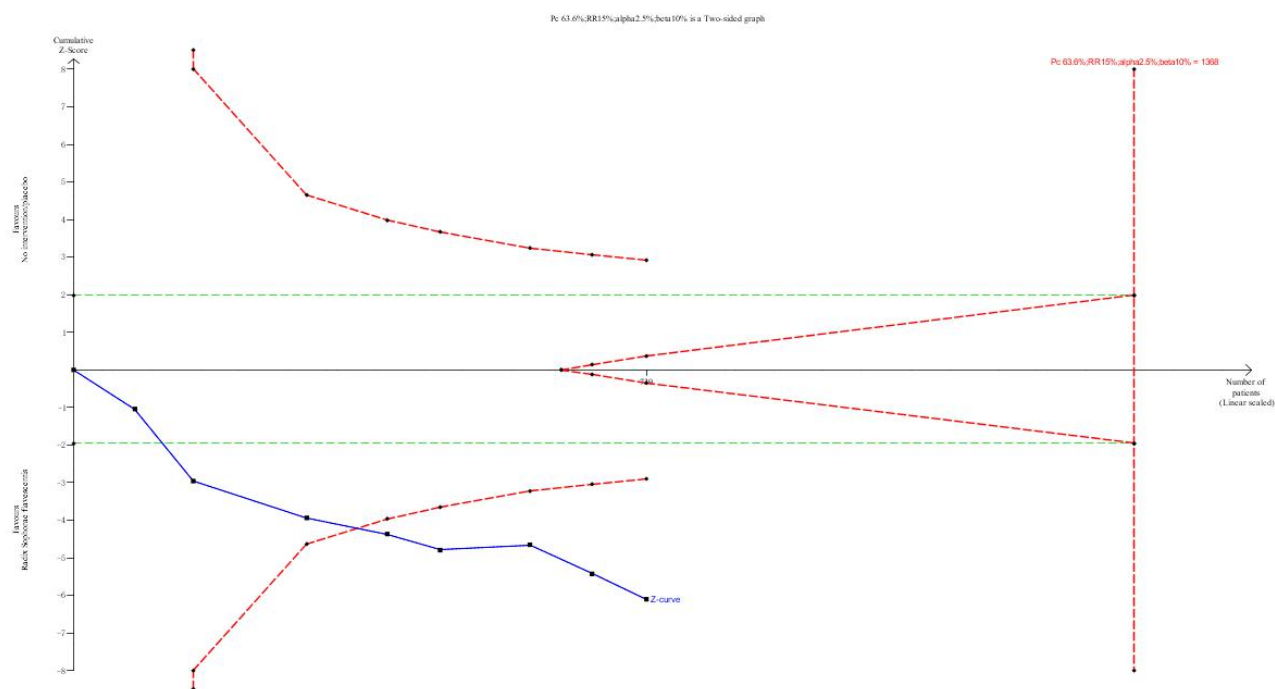


图 2-18 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂对 ALT 复常率的 TSA 分析

### 3.4.4 GRADE 证据概要表

我们计划以主要结局和次要结局为基础，制成证据概要表。但是，由于缺乏足够数据，我们只能报告非严重不良事件相关结局的结果。由于在临床中，苦参类制剂被认为具有改善症状和抑制病毒复制的效果，我们决定也同时报告探索性结局指标的结果。SOF 表详细呈现了相应结局指标的结果(表 2-3)。

表 2-3 苦参类制剂对比不治疗或安慰剂治疗慢性乙型肝炎的证据概要图

结局指标	预期的绝对效应* (95% CI)		相对效应 (95% CI)	受试者人数 (试验数)	证据强度 (GRADE)	备注说明
	对照组事件率	苦参类制剂组 事件率				
全因死亡率	无死亡	无死亡	-	86 (1 项试验)	⊕⊙⊙⊙ 极低 <sup>1,3</sup>	合并率差值为 0 (95%CI -0.04 到 0.04) 3) 最优信息量标准未能满足, 样本量不够大 (少于 4000 例)。
严重不良事件发生率	未发生严重不良事件	未发生严重不良事件	-	1140 (10 项试验)	⊕⊙⊙⊙ 极低 <sup>1,3</sup>	合并率差值为 0 (95%CI -0.01 到 0.01) 3) 最优信息量标准未能满足, 样本量不够大 (少于 4000 例)。
健康相关生命质量	无数据					
乙肝相关死亡率	无数据					
乙肝相关发病率	无数据					
非严重不良事件发生率 (最大治疗随访期: 1 个月到 24 个月, 中位数 6 个月)	89/1000	98/1000 (68 到 142)	RR 1.10 (0.76 to 1.59)	1050 (10 项试验)	⊕⊙⊙⊙ 极低 <sup>1,2,3</sup>	2) I <sup>2</sup> =49%表明研究间可能存在中等异质性; 3)事件发生数少于 300 例, 且可信区间包含了无效 (RR=0) 和重要伤害风险 (RR > 1.25); 4) 所有纳入的研究样本量较小。
血清 HBV-DNA 阳性检出率 (最大治疗随访期: 1 个月到 24 个月, 中位数 6 个月)	630/1000	384/1000(347 到 428)	RR 0.61 (0.55 到 0.68)	2914 (29 项试验)	⊕⊙⊙⊙ 极低 <sup>1,2,3,4</sup>	2) I <sup>2</sup> =56%提示纳入研究间可能存在明显异质性; 3) 最优信息量标准未能满足, 样本量不够大 (少于 4000 例); 4)倒漏斗图显示存在不对称性。Harbord 检验提示可能存在小样本效应(P = 0.000)。
血清 HBeAg 阳性检出率 (最大治疗随访期: 1 个月到 24 个月, 中位数 6 个月)	794/1000	563/1000 (524 到 603)	RR 0.71 (0.66 到 0.76)	2129 (20 项试验)	⊕⊙⊙⊙ 极低 <sup>1,3</sup>	3) 最优信息量标准未能满足, 样本量不够大 (少于 4000 例)。

备注:

<sup>1</sup> 研究内偏倚风险降 2 级: 纳入的试验未能采用恰当的随机序列隐藏和盲法, <sup>2</sup> 各研究结果间异质性较高降 1 级, <sup>3</sup> 由于结果不精确性, 对主要结局和次要结局降 2 级, 对探索性结局降 1 级, <sup>4</sup> 由于存在发表偏倚降 1 级



## 4 讨论

### 4.1 主要结果

本研究共纳入 35 项随机对照试验，共 3556 名受试者。所有试验被评为高偏倚风险。29 项试验的数据进入了 meta 分析，6 项试验由于未报告本研究关注的结局指标，而只进行了定性描述。1 项试验对比了苦参类制剂与安慰剂治疗慢性乙型肝炎的效果，其它 34 项试验在基础治疗的基础上分别进行了苦参类制剂干预和不干预。1 项试验评估了全因死亡率，两组均未出现死亡。10 项试验评估了严重不良事件发生率，两组均未发生严重不良事件。纳入的试验中没有试验报告了健康相关生命质量、乙型肝炎相关死亡率、或乙型肝炎相关发病率。19 项评估了非严重不良事件的试验中，有 9 项试验两组事件发生率均为 0，剩余 10 项试验进行 meta 分析，结果表明苦参类制剂组与对照组相比，组间无统计学显著性差异；试验序贯分析表明尚需要进行更多试验。亚组分析表明与口服胶囊和混合给药途径相比，静脉滴注可能会增加不良事件发生的风险。给药途径和剂型可能是异质性的来源。敏感性分析表明，缺失值对结果没有影响。GRADE 法和 TSA 法对精确性的评估不存在差异。对于血清 HBV-DNA 阳性检出率、血清 HBeAg 阳性检出率、ALT 复常率这三个指标，meta 分析结果显示苦参类制剂组 HBV-DNA、HBeAg 阳性率更低，且 ALT 复常率更高，差异具有统计学显著性。试验序贯分析也进一步证实了这一结果。对非严重不良事件分开报告分析，苦参类制剂组可能增加消化系统症状、疲劳、尿黄、黄疸的风险、降低腹胀的风险。

### 4.2 系统评价整体完成度和适用性

我们检索了发表和未发表的所有相关试验，且未限制发表类型、发表时间、和语言。我们也浏览了检索到的综述和纳入研究的文献列表，以防止漏掉任何相关的研究。整体上，我们共纳入了 35 项已经完成的临床试验。我们未找到正在进行或未发表的试验数据。此外，共 432 篇文章由于未能详细提供随机分配的相关信息，而无法确定是否正确使用了随机方法，而暂时列在附表中，除非我们能够最终联系上原作者获得相关信息，已确定最终纳入还是排除该文章。

35 项临床试验大致能够反映慢性乙型肝炎人群的特征。2 项试验纳入了 14 岁以下的青少年患者。2 项试验纳入了合并肝硬化的患者。纳入的试验共涉及胶囊口服、片剂口服、静脉滴注、肌肉注射、穴位注射、和混合剂型及给药途径等。治疗时间从 1 个月

到 24 个月不等。当前获得的证据尚不足以证明药物剂型、给药途径、疗程会影响治疗效果。我们只找到了有限的病人相关结局指标的信息，其中只有非严重不良事件发生率能够进行 meta 分析。相反，我们得到了有关血清 HBV-DNA、HBeAg 水平、ALT 复常率的大量信息，且合并分析结果表明苦参类制剂能够降低血清 HBV-DNA 和 HBeAg 阳性率，并增加 ALT 复常率。但是由于这些指标属于替代结局指标，与终点结局指标的相关性未得到确证，因此基于这些替代结局指标的结论需要谨慎。

### 4.3 临床证据质量

临床相关数据和信息缺乏是本研究及结果的一个重要局限性。我们将按照 GRADE 标准，从以下五个方面详细描述证据的质量评估结果。

**研究内偏倚风险：**偏倚风险可能会导致高估疗效且低估风险<sup>[36, 39, 41-43]</sup>。35 项试验中，所有试验（100%）都采用了合适的随机序列生成方法；只有 2 项（6%）试验进行了随机方案的隐藏；只有 1 项（3%）试验对研究者和受试者实施了盲法；4 项（12%）试验对结局评价者实施了盲法；27 项（77%）试验为不完整结局数据低偏倚风险；没有试验（0%）被评为选择性报告低偏倚风险；所有试验可能都没有其它偏倚风险。

**证据的间接性：**纳入的所有试验评估了苦参类制剂对慢性乙型肝炎人群的效果。我们发现研究人群与临床人群较为相似。因此，我们认为证据的间接性方面不存在严重问题。

**结果的异质性或不一致性：**对于非严重不良事件发生率这一结局，我们认为存在中等的统计学异质性（ $I^2=48%$ ）。我们采用亚组分析的方法从试验偏倚风险等级、苦参类制剂的剂型和给药途径、疗程、对照干预措施、共同干预措施、合并疾病等方面尝试对异质性的来源进行分析，除了剂型和给药途径这一因素，均未发现统计学显著性。基于剂型和给药途径的亚组分析结果表明，与口服胶囊和混合给药途径相比，静脉滴注可能会增加不良事件的发生率。因此剂型和给药途径可能是异质性的来源。我们还发现血清 HBV-DNA 水平这一结局存在显著统计学异质性（ $I^2=56%$ ），而血清 HBeAg 水平这一结局则存在不明显的异质性（ $I^2=19%$ ）。基于方案的所有亚组分析均未能解释可能的异质性来源。

**结果不精确性：**依据 GRADE 标准，我们对可获得数据的结局指标进行了精确性评估。由于事件发生数不足 300 例，且可信区间同时包含了无差异和严重危害（RR>1.25），

对于非严重不良事件发生率这一结局，精确性下降 2 级；由于未达到最优信息量，且样本量不够大（小于 4000 例），分别将血清 HBV-DNA 阳性率和血清 HBeAg 阳性率结果的精确性下降 1 级。

采用 TSA 法对精确性进行评估，并与 GRADE 评估结果进行比较，发现对非严重不良事件发生率这一结局的精确性评估结果一致，均为下降 2 级，理由是 Z 曲线未能与任一序贯监测界线相交。但是，对血清 HBV-DNA 阳性率和 HBeAg 阳性率的精确性评估结果不一致，采用 TSA 法进行评估，精确性不降级。

发表偏倚：由于纳入研究数未超过 10 篇，因此我们未对非严重不良事件这一结局绘制倒漏斗图。血清 HBV-DNA 阳性率指标的倒漏斗图显示一定的不对称性，且 Harbord 检验显示存在小样本效应，因此发表偏倚存在高风险。对于血清 HBeAg 阳性率这一结局指标，倒漏斗图未显示不对称性，且 Harbord 检验不存在小样本效应，因而被认为存在低发表偏倚风险。

#### 4.4 系统评价过程中可能存在的局限性

虽然我们尽可能地设计了详尽的检索策略，但是对于阴性结果的未发表的试验数据，我们可能未能发现。本综述中有 432 篇试验未能清晰详尽地提供有关随机分配入组的信息，我们虽然尝试与原作者联系，但是因为种种原因仍未联系成功，而无法获得进一步信息。有研究发现中药临床试验中存在随机方法误用的情况，对结果的质量产生了影响<sup>[114, 115]</sup>。因此，在方法学存在高风险的情况下，我们暂未纳入 432 篇文献，而是放在等待列表里，直到联系上作者，获得充足信息后，再判断纳入还是排除该文献。而另一方面，由于未报告不等于未随机，因此未将 432 篇文献数据纳入的处理方法有可能丢失了大量有用的信息。因此，试验作者应当意识到研究报告质量的重要性，并提供详尽的联系方式，供学术交流，避免研究浪费<sup>[116-122]</sup>。

本综述中未对干预和随访时长进行限制。我们这样做的原因是避免由于预先的设定而丢失某些信息。而另一方面，我们采用亚组分析的方式，讨论了不同干预和随访时长对治疗效果可能的影响。亚组分析结果显示，干预 6 个月以内与干预 6 个月以上，对治疗效果没有显著影响。以 6 个月作为分组依据是依据方案当中的标准，即疗程的中位数。但是需要注意的是，采用中位数作为分组依据并不一定是最优的，且选取不同的分组依据，最终的结果可能也是不同的。

本综述中设置了多个结局指标，且包含了多个亚组分析。因此，在对结果进行解读时，要充分考虑到多重分析带来的偏倚风险。且由于我们认为亚组分析的结果只作为假设依据，因而未对亚组分析的统计显著性界值进行调整。

对于不良事件的处理可能存在局限性。对于不良事件的评估，我们采用的指标是发生不良事件人数占总人数的比例，即不论发生在 1 例受试者身上的不良事件数是 1 件还是多件，都以 1 例作为分析。在实际试验当中，同一个受试者可能会同时发生恶心、呕吐、便秘等多个不良事件，但在本综述中都记作 1 个发生不良事件的人。某些研究单独报告了不同事件的发生数，但是未报告发生不良事件的人数，此时以单独不良事件发生最多的数作为统计量。这种处理方法可能会低估不良事件的发生率。另外，我们的处理方法中，不良事件是一个复合结局指标，有可能会忽视不同不良事件的严重程度不同这一事实，即恶心、呕吐、肝区疼痛、肝肿大等不良事件的严重程度不同，所以采用这种处理方法得到的无差异结果，可能事实上是有疾病严重程度不一样的差异的，如一组发生的不良事件全是恶心，而另一组发生的是同等数目的肝肿大。采用复合结局会增加把握度，但是要充分考虑以上提到的局限性。

纳入试验的干预对照类型分别是苦参类制剂对比空白（1 个试验）和苦参类制剂联合基础治疗对比基础治疗（34 个试验）。在我们的初始 meta 分析当中，我们假设苦参类制剂与基础治疗之间不存在相互作用，因而在两组同时给予基础治疗的情况下，可以当做此类试验实际是苦参类制剂对比不治疗。但是如果苦参类制剂与基础治疗之间存在相互作用，那么此类假设不成立，对于结果的解读也有待商榷。

本综述仍未能得出有关苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的获益、伤害的任何结论，结果仍然不确定。我们确信这与纳入研究的设计和报告质量低有关。但是我们也不能排除有可能是综述问题及纳入排除标准设置过于宽泛而造成的。因此，进行亚组分析非常有必要。

与研究方案的不同点：由于报告非严重不良事件的 19 项临床试验中，有 9 项试验两组的事件发生率都为 0，采用 RR 指标进行效应量估计，将不能纳入此 9 篇研究的信息。因此我们又采用了 RD 作为效应估计量对研究进行了统计分析。当只有一个试验提供了相关数据时，我们计划采用 Fisher 检验法，但由于受到某些限制，当不能采用 Fisher 检验法时，我们采用卡方检验。考虑到未来更新时，可能会有更多研究被纳入，且 Fisher 检验/卡方检验的结果与 RevMan 软件分析的结果基本一致，因此即使只有 1 项试验纳入，我们也采用 RevMan 软件分析。考虑到临床使用苦参类制剂的情况，认为苦参类制剂能

够改善症状并抑制病毒复制，我们在结果概要表中也同时展示了替代结局指标，HBV-DNA 和 HBeAg 相关的结果。

#### 4.5 与已发表的 meta 分析的异同点

我们找到了 7 篇已经发表的相似的 meta 分析<sup>[14-19, 123]</sup>。2 篇综述纳入的干预对照类型为苦参类制剂对比安慰剂、不治疗、或其他抗病毒治疗（如 IFN、阿德福韦、拉米夫定）<sup>[16, 123]</sup>。2 篇综述都显示苦参类制剂对替代结局指标有一定效果<sup>[16, 123]</sup>。未获得任何关于健康相关生命质量和不良事件的数据。纳入的研究中，只有 1 个研究评估了死亡率，苦参类制剂联合肝细胞生长因子联合基础治疗与基础治疗单独使用相比能够降低死亡率（36.4% (8/22) vs 73.3% (11/15)）<sup>[16]</sup>。此外，1 篇综述使用了 Jadad 工具纳入试验的质量进行了评估，而该方法目前已经基本不再使用<sup>[16, 32]</sup>。

1 篇综述比较了苦参素联合拉米夫定对比拉米夫定单用治疗慢性乙型肝炎的效果，结果显示苦参类制剂联合组能够减低 HBV-DNA，HBeAg 阳性率，降低丙氨酸氨基转移酶水平，并增加抗-HBeAg 的生成（9 个试验，570 名受试者）<sup>[19]</sup>。

1 篇综述评估了苦参类制剂至少干预 6 个月以上联合恩替卡韦药物对比恩替卡韦单独使用的效果。乙型肝炎患者不能同时合并其他疾病。联合疗法与恩替卡韦单独使用相比，能够减低 HBV-DNA，HBeAg 阳性率，降低丙氨酸氨基转移酶水平，并增加抗-HBeAg 的生成（10 个试验，756 名受试者）<sup>[14]</sup>。

2 篇综述评估了干扰素加载苦参类制剂对比干扰素单用的效果，结果显示联合组能够减低 HBV-DNA 和 HBeAg 阳性率<sup>[17, 18]</sup>。1 篇综述还显示联合组对肝纤维化有改善作用（26 项试验，2068 名受试者）<sup>[17]</sup>。1 篇综述还显示与干扰素单独使用相比，联合组白细胞减少症、血小板减少症发生风险降低，但是流感样症状发生率无差异<sup>[18]</sup>。2 篇系统综述在检索时设定了语言限制<sup>[17, 18]</sup>。

1 篇系统综述只关注口服苦参类制剂的效果，排除了合并其他疾病的人群的试验，并且只纳入全文发表的研究。结果显示苦参类制剂组与不治疗或安慰剂治疗相比，能提高 HBV-DNA 和 HBeAg 的阴转率，改善肝功（52 项试验，5227 名受试者）<sup>[15]</sup>。

这些综述由于只关注替代结局指标、未使用严格的方法学设计、且在下结论时未能充分考虑纳入研究的偏倚风险。与这些综述中使用的偏倚风险评估相比，我们认为我们的研究使用的评判标准更严谨，因为我们并没有使用评分工具，如 Jadad 评分工具，

且使用了更多的偏倚风险评估维度。同时，我们使用 TSA 工具进一步评估控制随机误差风险，且使用 GRADE 评估法对证据的把握度进行了评估。我们的结果显示苦参类制剂组能够提高 HBV-DNA 和 HBeAg 阴转率，与之前发表的综述结论一致，且我们采用 TSA 分析进一步证实了这一结论。

## 5 结论

### 5.1 对临床实践的建议

纳入的临床试验缺乏全因死亡率、健康相关生命质量、严重不良事件、乙肝相关死亡率、乙肝相关发病率等数据。苦参类制剂对于非严重不良事件的影响尚不清楚。虽然综述结果显示苦参类制剂可能会提高 HBV-DNA 和 HBeAg 阴转率，并增加 ALT 复常率，但是由于纳入试验的偏倚风险较高，且这些结局指标与终点结局指标之间的相关性尚未确证，因此我们没有足够信心基于此研究结果而推荐苦参类制剂运用于临床慢性乙型肝炎的治疗。

### 5.2 对未来研究的建议

考虑到苦参类制剂在临床的应用情况，未来需要开展更多高质量的试验来进一步确证苦参类制剂的疗效和安全性。建议未来试验按照 SPIRIT 标准设计试验，并遵从 CONSORT 标准进行报告。我们将按照 EPICOT 标准，从病人、干预措施、对照措施、结局指标等方面对未来研究设计给予建议<sup>[124]</sup>。

**病人：**本综述涉及的慢性乙型肝炎患者人群较为宽泛。基于肝炎患者是否存在合并症、肝炎的诊断标准等方面进行了亚组分析，尚未发现有证据表明对治疗效果产生影响。建议未来研究能够更清晰地描述肝炎患者的诊断标准，并尝试得出有关合并症和肝炎诊断标准是否会对治疗效果产生影响的结论。

**干预措施：**本综述涉及苦参类制剂胶囊口服、片剂口服、肌肉注射、穴位注射、静脉滴注、和联合疗法等多种剂型和给药途径，疗程从 1 个月到 24 个月不等。亚组分析显示静脉滴注与胶囊口服和联合给药途径相比，可能会增加非严重不良事件发生的风险。而对于疗程的亚组分析显示，暂未有证据表明疗程超过 6 个月与疗程少于 6 个月相比，苦参类制剂的治疗效果存在差异。但是由于证据数量和质量不足，以上亚组分析的结论把握度较低。未来仍然需要开展相关随机对照试验针对苦参类制剂不同剂型、剂



量、疗程等治疗效果的影响展开研究。

对照措施：我们希望获得苦参类制剂对比安慰剂治疗慢性乙型肝炎相关临床试验的证据。但是纳入的研究中只有一项临床试验是对比苦参类制剂与安慰剂。未来需要开展更多对比安慰剂的试验。大多数纳入的研究是对比苦参类制剂联合基础治疗与基础治疗单独使用的治疗效果。在初始研究中，我们假设苦参类制剂与基础治疗之间没有相互作用，因而结果体现的是苦参类制剂对比不治疗的效果。但是如果二者之间存在相互作用，那么就需要通过亚组分析等方法进行分析。总之，由于当前试验的质量较低，两种干预对照类型的试验都需要。

结局指标：建议未来的研究能够重点关注病人关心的临床相关结局指标，如全因死亡率、健康相关生命质量等。关于替代结局指标与终点结局指标的关系，在未来也需要开展相关研究进一步确证。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. WHO Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection[J]. World Health Organization, 2015.
- [2] 蒋立会,刘岩红.慢性乙型肝炎 30 年治疗与回顾[J].中国社区医师,2018,34(28):5-6.
- [3] 张先梅.慢性肝炎患者乙型肝炎病毒感染流行病学分析[J].河北医药,2016,38(11):1717-1719.
- [4] 陈园生,梁晓峰,胡俊峰.乙型肝炎病毒感染血清学标志与慢性感染自然史研究进展[J].中国疫苗和免疫,2009,15(03):279-283.
- [5] Mallet V, Hamed K, Schwarzinger M. Prognosis of patients with chronic hepatitis B in France (2008 - 2013): A nationwide, observational and hospital-based study[J]. Journal of Hepatology, 2016, 66(3): 514-520.
- [6] Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2000, 24(3): 211-217.
- [7] Ezbarami Z T, Hassani P, Tafreshi M Z, et al. A qualitative study on individual experiences of chronic hepatitis B patients[J]. Nursing Open, 2017, 4(4): 310-318.
- [8] Zhang S, Ma Q, Liang S, et al. Annual economic burden of hepatitis B virus-related diseases among hospitalized patients in twelve cities in China.[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2016, 23(3): 202-210.
- [9] Keshavarz K, Kebriaeezadeh A, Alavian S M, et al. Economic Burden of Hepatitis B Virus-Related Diseases: Evidence From Iran[J]. Hepatitis Monthly, 2015, 15(4).
- [10] Alizadeh A H, Ranjbar M, Yadollahzadeh M. Patient concerns regarding chronic hepatitis B and C infection[J]. Eastern Mediterranean Health Journal, 2008, 14(5): 1142.
- [11] 罗艳芳,陈小武,曹群朵.慢性乙肝患者抑郁焦虑状况及其影响因素分析[J].国际护理学杂志,2016, 35(18): 2538-2541.
- [12] Tanabe N, Kuboyama T, Kazuma K, et al. The extract of roots of *Sophora flavescens* enhances the recovery of motor function by axonal growth in mice with a spinal cord injury[Z]. Front Pharmacol. 2016,14;6:326.



- [13] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 19(5): 1-18.
- [14] 齐有涛,左维泽. 恩替卡韦联合苦参素治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析[J]. 世界华人消化杂志, 2013(15): 1432-1436.
- [15] 宋威江, 罗静, 吴桐, et al. Oral Oxymatrine Preparation for Chronic Hepatitis B:A Systematic Review of Randomized Controlled Trials[J]. 中国结合医学杂志: 英文版, 2016, 22(2): 141-149.
- [16] Liu J, Zhu M, Shi R, et al. Radix Sophorae flavescents for chronic hepatitis B: a systematic review of randomized trials[J]. American Journal of Chinese Medicine, 2003, 31(03): 337-354.
- [17] 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2013, 53(46): 34-38.
- [18] Wang X, Lin H, Zhang R. The Clinical Efficacy and Adverse Effects of Interferon Combined with Matrine in Chronic hepatitis B: A Systematic Review and Meta - Analysis.[J]. Phytotherapy Research, 2017, 31(6): 849-857.
- [19] 贺敏,孙怡婕,蒋健,等. 拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 944-946.
- [20] Fleming T R, Powers J H. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials[J]. Statistics in Medicine, 2012, 31(25): 2973-2984.
- [21] Jakobsen J C, Nielsen E E, Koretz R L, et al. Do direct acting antivirals cure chronic hepatitis C?[J]. Bmj, 2018, 361: k1382.
- [22] Christian G, Jesper B, Yan G, et al. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures[J]. Journal of Hepatology, 2007, 46(4): 734-742.
- [23] Kemp R, Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused?[J]. BMC Medicine, 2017, 15(1): 134.
- [24] Ciani O, Buyse M, Drummond M, et al. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward.[J]. Value in Health, 2017, 20(3): 487-495.
- [25] Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017,9:CD012143. doi: 10.1002/14651858.CD012143.pub3.
- [26] Liang N, Kong DZ, Ma SS, et al. Radix Sophorae flavescents for chronic hepatitis B[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(8).
- [27] Storebø O J, Pedersen N, Ramstad E, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies.[J]. Jama, 2018, 50(2): 113.
- [28] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [29] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283.
- [30] International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016.
- [31] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. 1994.
- [32] Higgins J P T, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.
- [33] Review Manager (RevMan)[DB/CD]. 5.3 ed. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- [34] Thorlund K, Wetterslev J, Brok J, et al. User manual for Trial Sequential Analysis (TSA).

Copenhagen Trial Unit, 2011.

[35] TSA-Trial Sequential Analysis[DB/CD]. 0.9.5.10 Beta ed. Copenhagen: Copenhagen Trial Unit, 2011.

[36] Kjaergard L L, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 149(3): 982-989.

[37] Savovi J, Jones H E, Altman D G, et al. Influence of Reported Study Design Characteristics on Intervention Effect Estimates From Randomized, Controlled Trials[J]. *Annals of Internal Medicine*.

[38] Savovi J, He J, Dg A, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies[J]. *Health Technol Assess*, 2012, 16(35): 1-82.

[39] Schulz K F, Chalmers I, Hayes R J, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials[J]. *JAMA*, 1995, 273(5):408-412.

[40] Lesley W, Matthias E, Lise Lotte G, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study[J]. *BMJ*, 2008, 336(7644): 601-605.

[41] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?[J]. *Lancet*, 1998, 352(9128): 609-613.

[42] Savovic J, Turner R M, Mawdsley D. Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study:[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2018, 187(5): 1113-1122.

[43] Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, et al. Industry sponsorship and research outcome[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 2:MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.

[44] Jakobsen J C, Wetterslev J, Winkel P, et al. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods[J]. *BMC Medical Research Methodology*, 2014, 14(1): 120.

[45] Higgins J P T, Thompson S G, Deeks J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[Z]. *BMJ*, 2003: 327, 557-560.

[46] Higgins J P, Thompson S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Statistics in Medicine*, 2002, 5: <https://doi.org/10.1002/sim.1186>.

[47] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses[J]. *Bmc Medical Research Methodology*, 2009, 9(1): 86.

[48] Harbord R M, Egger M, Sterne J A. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints.[J]. *Statistics in Medicine*, 2010, 25(20): 3443-3457.

[49] Egger M, Smith G D, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[Z]. *BMJ Publishing Group Ltd*, 1997: 315, 629-634.

[50] Fisher R A. On the Interpretation of  $X^2$  from Contingency Tables, and the Calculation of P[J]. *Journal of the Royal Statistical Society*, 1922, 85(1): 87-94.

[51] Gosset S W S. The Probable Error of a Mean[J]. *Biometrika*, 1908, 6(1): 1-25.

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

[53] Wetterslev J, Jakobsen J C, Gluud C. Trial Sequential Analysis in systematic reviews with meta-analysis[J]. *Bmc Medical Research Methodology*, 2017, 17(1): 39.

[54] Castellini G, Nielsen E E, Gluud C. Comment on: "Cell Therapy for Heart Disease: Trial Sequential Analyses of Two Cochrane Reviews"[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 102(1).

[55] Thorlund K, Imberger G, Walsh M, et al. The Number of Patients and Events Required to Limit the

Risk of Overestimation of Intervention Effects in Meta-Analysis—A Simulation Study[J]. *Plos One*, 2011, 6(10): e25491.

[56] Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Wagner G, et al. Increased risks for random errors are common in outcomes graded as high certainty of evidence[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2019, 106: 50-59.

[57] Castellini G, Bruschetti M, Gianola S, et al. Assessing imprecision in Cochrane systematic reviews: a comparison of GRADE and Trial Sequential Analysis[J]. *Systematic Reviews*, 2018, 7(1): 110.

[58] Guyatt G H, Oxman A D, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(12): 1277-1282.

[59] Guyatt G H, Oxman A D, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64 (12): 1294-1302.

[60] Guyatt G H, Oxman A D, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64 (12): 1303-1310.

[61] Guyatt G H, Oxman A D, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias)[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64(4): 407-415.

[62] Guyatt G, Oxman A D, Akl E A, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64(4): 383-394.

[63] Andrews J, Guyatt G, Oxman A D, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations[J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66 (7): 719-725.

[64] Guyatt G H, Ebrahim S, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 17: assessing the risk of bias associated with missing participant outcome data in a body of evidence[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2017, 87: S640398447.

[65] Guyatt G, Oxman A D, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(2): 151-157.

[66] Guyatt G H, Oxman A D, Santesso N, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes.[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(2): 158-172.

[67] Mustafa R A, Santesso N, Brozek J, et al. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(7): 736-742.

[68] Guyatt G H, Oxman A D, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64(12): 1283-1293.

[69] Guyatt G H, Oxman A D, Sultan S. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64(12): 1311-1316.

[70] Hguyatt G, Doxman A, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes.[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64(4): 395-400.

[71] Balshem H, Helfand M, Schünemann H J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64(4): 401-406.

[72] Guyatt G H, Thorlund K, Oxman A D, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles—continuous outcomes[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(2):173-83.

[73] GRADEpro GDT[DB/CD]. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime), 2015.

[74] 张松达,辛晓恩,刘积庆. 苦参素治疗老年乙肝肝硬化的效果及对门脉血流动力学的影响[J]. 中

国老年学杂志, 2017, 37(13): 3270-3271.

[75] 刘大川. 苦参素胶囊与恩替卡韦联合治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. 中国初级卫生保健, 2016, 30(12): 68-69.

[76] 叶丹,王凤玲. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患者的近期疗效研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(17): 92-95.

[77] 毛忠懿,肖敏,吴雄健,等. 丹参酮 II A、苦参素联合治疗对慢性乙型肝炎患者肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. 实用临床医学, 2014(2): 21-23.

[78] 苏毅,刘玉娟,何文敏,等. 阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎疗效观察及对乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2014(06): 472-475.

[79] 贺露露,陈飞,王闪,等. 苦参素联合拉米夫定、阿德福韦酯用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的临床观察[J]. 中国卫生产业, 2013(12): 11-13.

[80] 周旭彬. 阿德福韦酯、苦参素治疗干扰素无应答慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013(34): 199-200.

[81] 孙小萌,邱力军,范斌,等. 苦参碱在治疗病毒性肝炎中的临床应用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2011, 06(5): 427-429.

[82] 阎振武,李淑花,陈建红,等. 阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床观察[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(5): 31-33.

[83] 王旭,袁成民,吴谙诏,等. 苦参碱联合干扰素  $\alpha$ -2b 治疗转氨酶轻度升高慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2011(05): 488-489.

[84] 张红敏,牛志民,胡静,等. 拉米夫定与苦参碱单用及联用治疗儿童乙肝效果观察[J]. 中西医结合研究, 2011, 03(3): 121-123, 126.

[85] 吕明磊,刘琴,贾秋龙. 苦参素胶囊联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国医药导报, 2011(08): 62-64.

[86] 吕日英,朱宇佳. 阿德福韦酯联合苦参素胶囊对慢性乙型肝炎的治疗研究[J]. 中外健康文摘, 2010, 07(36): 115-116.

[87] 席瑞红,李宏昌,罗玉萍,等. 苦参碱注射液联合护肝片治疗儿童慢性乙型肝炎临床研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(4): 36-39.

[88] 李明华. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2010(31): 142-143.

[89] 韦西鲁,蒙涛,莫韦敏. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 36 例疗效观察[J]. 广西医学, 2010, 32(12): 1529-1530.

[90] 谢固雅. 恩替卡韦联合苦参素治疗乙肝肝硬化疗效分析[J]. 福建中医药, 2010(06): 16-17.

[91] 薛书奎. 苦参素穴位注射治疗慢性乙型肝炎 37 例临床观察[J]. 山东医药, 2008(25): 24.

[92] 李春玉,张学武,胡国启. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2008(06): 370-372.

[93] 王岭,张均倡,李春涛,等. 苦参素胶囊对拉米夫定治疗慢乙肝的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2006(07): 412-414.

[94] 李慧珍,黄桂君,刘文英. 苦参素联合甘利欣治疗慢性乙型肝炎疗效观察和护理[J]. 医药世界, 2006(11): 12-13.

[95] 刘征波,谢玉桃,沙新平,等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(17): 2678-2679, 2682.

[96] 黄以群,林珍辉,纪树梅,等. 苦参素联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 解放军医学杂志, 2005(12): 1100-1102.

[97] 段军民. 氧化苦参碱联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 60 例[J]. 第四军医大学学报, 2004(14): 1345.

- [98] 黄以群,林珍辉,纪树梅,等. 干扰素  $\alpha$ -2b 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(4): 259-262.
- [99] 高作文,李新慧,周燕,等. 随机对照研究苦参素对乙肝肝纤维化的疗效[J]. 东南国防医药, 2003, 5(2): 94-96.
- [100] Mao Y M, Zeng M D, Lu L G, et al. Capsule oxymatrine in treatment of hepatic fibrosis due to chronic viral hepatitis: a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter clinical study[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(22): 3269-3273.
- [101] 陆伦根,曾民德,茅益民,等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的随机双盲对照多中心研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(10): 597-600.
- [102] 吴颖,王峰,金玺. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效及对患者外周血免疫球蛋白、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(08): 501-504.
- [103] 王美泽. 恩替卡韦联合苦参素治疗乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 内科, 2010, 5(1): 24-25.
- [104] 张庆娟. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝的最佳疗程观察及联合用药可行性[J]. 转化医学电子杂志, 2015(7): 73-74.
- [105] 骆民军,俞永江. 干扰素  $\alpha$  联合苦参素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效及对肝纤维化及免疫功能的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2018,26(08):518-523.
- [106] 杨卫东. 苦参碱注射液联合替诺福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 582-586.
- [107] 朱睿. 苦参素联合恩替卡韦治疗对慢性乙肝患者肝纤维化进程及免疫应答状态的影响[J]. 海南医学院学报, 2018.
- [108] Lu L G, Zeng M D, Mao Y M, et al. Oxymatrine therapy for chronic hepatitis B: a randomized double-blind and placebo-controlled multi-center trial[J]. World journal of gastroenterology, 2003, 9(11): 2480-2483.
- [109] 柴跃峰. 苦参素联合干扰素  $\alpha$ -2b 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2018, 25(15).
- [110] 黄勇进,王霖. 恩替卡韦联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎的血清炎症细胞因子及肝功能的改善效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(2): 152-155.
- [111] Schünemann H J. Interpreting GRADE's levels of certainty or quality of the evidence: GRADE for statisticians, considering review information size or less emphasis on imprecision?[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2016, 75: 6-15.
- [112] Group T G W. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations[Z]. 2013.
- [113] Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints.[J]. Statistics in medicine, 2006, 25(20):3443-57.
- [114] Wu T, Li Y, Bian Z, et al. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized?[J]. Trials, 2009, 10: 46.
- [115] Liu J, Kjaergard L L, Gluud C. Misuse of Randomization: A Review of Chinese Randomized Trials of Herbal Medicines for Chronic Hepatitis B[J]. American Journal of Chinese Medicine, 2002, 30(01): 173-176.
- [116] Rustam A S S, Elaine B, Jonathan K, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management[J]. Lancet, 2014, 383(9912): 176-185.
- [117] Chalmers I, Bracken M B, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set[J]. Lancet, 2014, 383(9912): 156-165.
- [118] Paul G, Altman D G, Patrick B, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of

biomedical research[J]. Lancet, 2014, 383(9913): 267-276.

[119] Ioannidis J P, Greenland S, Hlatky M A, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis.[J]. Lancet, 2014, 383(9912): 166-175.

[120] Macleod M R, Susan M, Ian R, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste[J]. Lancet, 2014, 383(9912): 101-104.

[121] Moher D, Glasziou P, Chalmers I, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening?[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1573-1586.

[122] Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence[J]. Lancet, 2009, 374(9683): 86-89.

[123] 吴宇峰. 苦参制剂治疗慢性乙型肝炎和无症状携带者系统评价疗效研究[D]. 北京中医药大学, 2011.

[124] Polly B, Klara B, Kalipso C, et al. How to formulate research recommendations[J]. Bmj, 2006, 333(7574): 917.

## 第三部分 苦参类制剂对比其它疗法治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的 Cochrane 系统评价及试验序贯分析

### 1 背景

慢性乙型肝炎病毒感染是世界范围内的重大慢性传染病之一，易发展为肝硬化及肝癌，预后较差，甚至危及生命<sup>[1-4]</sup>。目前临床上已经有多种抗乙肝病毒药物，这些药物虽然在一定程度上能够抑制乙肝病毒的复制，但是无法完全清除。因此，仍需要寻找和探究能够治疗慢性乙型肝炎的有效药物。本论文第二部分已经尝试对苦参类制剂对比不治疗或安慰剂的效果进行了探讨，主要探讨了在常规药物治疗基础上附加苦参类制剂是否效果更好。而本研究将继续探讨苦参类制剂对比其它常规疗法的疗效和安全性，从而获得苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的整体证据情况。

目前常规治疗慢性乙型肝炎的药物主要包括干扰素和核苷（酸）类似物。在我国，普通干扰素和聚乙二醇干扰素已被批准用于治疗慢性乙型肝炎<sup>[5]</sup>。干扰素对确定疗程内患者血清 HBV-DNA 阴转和 HBeAg 阴转效果较好，且复发率低，但不良事件发生率高<sup>[3, 6]</sup>。聚乙二醇干扰素不易产生耐药性，不良反应发生率也较普通干扰素低，但是价格相对较贵<sup>[3]</sup>。核苷（酸）类似物包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定等。核苷（酸）类似物能有效抑制乙肝病毒复制，但是不能完全清除，且很难实现乙肝病毒抗原阴转，因此需要长时间甚至终生服用。与干扰素相比，不良事件发生率较低，但是易产生耐药性。除此之外，患者也会服用免疫调节类和保肝类药物。

因此本研究将采用 Cochrane 系统评价并结合试验序贯分析的方法评估苦参类制剂对比其它常规疗法治疗慢性乙型肝炎是否疗效更优、副作用更少。

### 2 方法

向国际 Cochrane 协作组织肝胆病组提出系统评价题目注册：Radix Sophorae flavescens versus other drugs or herbs for chronic hepatitis B。撰写研究方案并发表（No. CD013106）<sup>[7]</sup>。



## 2.1 纳入排除标准

研究类型为随机对照试验，不限制是否施盲、语言、发表年份、和出版形式。研究中需要提供足够的信息以判断该研究确实为随机对照试验；如果研究中只提及‘随机’，而未进行任何说明且无其它辅助信息可判断研究为随机对照试验时，需要联系原作者询问相关信息，如果尝试询问后仍无法判断，则暂时不予纳入，列在待定列表，直到获取足够信息可以判断为止。

病人类型为经由试验研究人员确认或依据相关指南诊断为慢性乙型肝炎的患者，不限定性别、性别、合并症，患者可同时伴有肝硬化、肝癌、HIV 感染或艾滋病、丙型肝炎、丁型肝炎或其他伴随疾病。干预措施为苦参类制剂，不限制剂型、给药途径、剂量、疗程等，对比其它慢性乙型肝炎疗法。含有苦参的中药复方不在本研究的考虑范围之内。其它慢乙肝疗法包含干扰素、核苷酸类似物、免疫抑制剂、保肝药物。当干预治疗组与对照组同时包含共同的干预措施时，也予以纳入。主要结局指标包括全因死亡率、严重不良事件发生率、健康相关生存质量。严重不良事件的定义是：任何可能导致死亡、危及生命、需要住院治疗或延长现有住院时间、导致持续或严重残疾或能力丧失、或是先天性延长或出生缺陷的意外的医疗事件<sup>[8, 9]</sup>。次要结局指标包括乙型肝炎相关死亡率、乙型肝炎相关发病率、非严重不良事件发生率。乙肝相关发病率是指出现以下疾病的发生率，如肝硬化、腹水、静脉曲张出血、肝肾综合征、肝细胞癌、肝性脑病、或需要肝移植且未死亡的患者。非严重不良事件的定义参考严重不良事件的定义，任何不能归为“严重”的不良事件被定义为“非严重”<sup>[8, 9]</sup>。探索性结局指标包括血清 HBV-DNA 阳性检出率、血清 HBeAg 阳性检出率、分开报告的严重不良事件率、分开报告的乙肝相关疾病发病率、分开报告的非严重不良事件率。

## 2.2 文献检索策略

我们检索了 Cochrane 肝胆病小组试验注册库（Cochrane Hepato-Biliary Group Module）、CENTRAL、MEDLINE Ovid、Embase Ovid、LILACS（Bireme）、科学引文索引扩展库（Web of Science）、和会议论文集引文索引-科学库（Web of Science）。我们还检索了四个中国生物医学数据库，包括中国知网（CNKI）、重庆维普数据库（CQVIP）、万方数据库和 SinoMed 数据库。检索时间更新至 2018 年 12 月。具体检索策略见附录 1。

我们通过浏览已经检索到的相关综述和临床研究的参考文献列表，以获取之前电子

检索未能发现的研究。我们还检索了世界卫生组织临床试验注册平台 ([www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp))、ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/))、和中国临床试验注册中心 (ChiCTR)，以获取正在进行或未发表的试验。

## 2.3 数据收集和筛选

本研究按照 Cochrane 干预性系统评价手册、Cochrane 肝胆病小组手册、Cochrane 干预性系统评价方法学指南 (MECIR) 的要求开展了本项研究。我们使用 Review Manager 5 软件和 Trial Sequential Analysis 软件 (版本 0.9.5.10Beta) 进行分析。研究团队成员两两一组独立浏览题目和摘要，以筛选出可能相关的临床研究；之后下载并阅读全文，依据纳入排除标准对文献进行筛选，排除的文献要进行详细记录在排除文献特征表中，同时列出排除理由。当两名研究人员对文献的纳入与否意见不一致时，需要双方进行讨论，或邀请导师进行判定。依据同一项研究发表的多篇文献作为一个研究进行处理。整个文献筛选流程依据 PRISMA 标准制成流程图。

## 2.4 数据提取和管理

研究团队成员两两一组，采用预先制定的 EXCEL 提取表，独立提取数据。在核对数据时，如果出现不一致，需要重新核对原始研究中的数据是否录入正确。如果仍然不一致，需要讨论解决。必要时，邀请导师对结果进行判定。

提取的信息主要包含以下内容：文献发表相关数据（如：发表年份、国家、作者）、研究基本特征和设计、试验对象的基本特征、试验纳入和排除标准、干预措施的基本特征（如：疗程、剂量、剂型）、结局指标、随访数据、数据分析类型（意向性分析 (intention-to-treat)、调整意向性分析(modified intention-to-treat)、符合方案分析 (per-protocol)）。当数据缺失时，需要联系试验作者以获取相关信息。

## 2.5 纳入研究的质量评价

研究团队成员两两一组独立对纳入的研究进行方法学质量评价。评价工具采用 Cochrane 风险评估工具。评估标准依据 Cochrane 肝胆病小组指南 (Cochrane Hepato-Biliary Group Module) 和相关方法学研究的标准。具体评估标准如下：

分配序列产生：低偏倚风险：研究作者使用电脑软件产生随机序列，或通过读取随

机数字表生成随机序列。如果采用的是掷筛子、抛硬币、洗牌、和抽签等方式生成分配序列，必须是由研究以外的人员操作完成，才能被评为低偏倚风险。偏倚风险不清楚：研究作者没有具体说明分配序列产生的方法。高偏倚风险：分配序列的生成不是随机的。我们计划只纳入此类研究以评估危害。

**分配序列隐藏：**低偏倚风险：研究受试者的分配入组情况不可提前或在受试者招募过程中预见。中央独立随机可以实现对分配序列的隐藏。研究人员无法获知受试者的分配入组情况（如：将分配序列保存在编码的密封不透光信封中）。偏倚风险不清楚：研究作者没有描述隐藏分配序列的方法，所以受试者的分配入组情况可能在试验开始之前或进行中被提前预知。高偏倚风险：参与受试者分配的研究者可能已经提前知道了分配入组情况。我们计划只纳入此类研究以评估危害。

**受试者和研究者盲法：**低偏倚风险：符合以下任何一种情况：对受试者和研究者施盲，而且盲法未被破坏；偏倚风险不清楚：符合以下任何一种情况：当前信息不足以判断为低偏倚风险或高偏倚风险；或者研究未报告相关信息。高偏倚风险：符合以下任何一种情况：未对受试者和研究者实施盲法，或不完全盲法，且结局指标有可能会受到盲法失败或缺失的影响；或者虽尝试对受试者和研究者实施了盲法，但很有可能破盲，且结局指标的判断会受到影响。

**结局指标评价者施盲：**低偏倚风险：符合以下任何一种情况：对结局评价者施盲，且盲法不可能被破坏；或者未对结局评价者施盲，但是结局指标测量不太可能受到盲法缺失的影响，如死亡。偏倚风险不清楚：符合以下任何一种情况：当前信息不足以判断为低偏倚风险或高偏倚风险；或者研究未报告相关信息。高偏倚风险：符合以下任何一种情况：未对结局评价者实施盲法，且结局指标测量有可能会受到盲法缺失的影响；或者虽尝试对结局评价者实施了盲法，但很有可能破盲，且结局指标的判断会受到影响。

**不完整结局数据：**低偏倚风险：缺失数据不太可能使结果偏离合理的治疗效果值。研究使用了足够的方法来处理确实数据，如多重填补。偏倚风险不清楚：缺乏足够的信息来判定缺失数据以及对缺失数据的处理方法是否可能降低了偏倚风险。高偏倚风险：研究结果受到确实数据的影响而产生偏倚。

**选择性结局报告：**低偏倚风险：研究报告了以下预先定义的结局指标：全因死亡率、严重不良事件发生率、和健康相关生活质量。如果可以获取试验的研究方案，则研究报告的结局指标应与方案中设定的指标一致。如果试验方案是从试验注册库（如 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)）中获取的，且方案是在试验开始前或开始时注册的，那么结

局应当按照方案顺次报告；如果方案是在试验开始后注册的，那么方案中的结局指标就不可靠，不能再按照上述标准进行判断。偏倚风险不清楚：未对设定的所有结局指标完全报告；或者不清楚这些结局指标是否是预先设定的指标。高偏倚风险：设定的一个或多个结局指标未被报告。

其它偏倚：低偏倚风险：研究似乎未受到其它可能导致偏倚风险产生因素的影响。偏倚风险不清楚：研究是否存在其它偏倚风险不清楚。高偏倚风险：研究受到其它可能导致偏倚产生的因素的影响。

评估结果存在不一致时，通过讨论解决。必要时，联系导师进行最终判定。整体偏倚风险的标准为：低偏倚风险：如果上述所有偏倚风险条目被评为低偏倚风险，那么整体偏倚风险为低风险；高偏倚风险：如果上述所有偏倚风险条目中任意一项被评为高风险，那么整体偏倚风险为高风险。

我们的主要结论将基于低偏倚风险研究报告的主要结局指标和次要结局指标的结果进行报告，但是本研究未发现低偏倚风险的试验。

## 2.6 缺失数据处理

对于研究中出现的缺失数据，需要联系原作者获取相关信息。在初步分析中，我们将尽可能采用意向性分析的数据。在敏感性分析中，我们将对缺失数据进行填补，填补方法如下：

对于二分类变量：采用 best-worst 和 worst-best 法对缺失数据进行填补。Best-worst 填补法：假设干预组脱落、失访的患者都存活、临床症状得到改善、没有发生严重不良事件；而对照组脱落、失访的患者都没有存活、临床症状没有得到改善、发生了严重不良事件。Worst-best 填补法：假设干预组脱落失访的患者都没有存活、临床症状未得到改善、发生了严重不良事件；而对照组脱落、失访的患者都存活临床症状都得到改善、未发生严重不良事件。

对于连续性变量：‘获益’性结局指标，在小组均值的基础上加 2 个标准误或 1 个标准误；‘伤害’性结局指标，则在小组均值的基础上减去两个标准误或 1 个标准误<sup>[11]</sup>。

## 2.7 异质性评估

依据试验基本特征和设计方案评估临床和方法学异质性。我们试图通过亚组分析，

从患者是否有合并症，干预措施的剂型剂量、是否有共同干预、对照措施的类型、干预和随访时长方面比较试验的效应量是否存在差异来评估临床异质性。不同的研究设计和偏倚风险可能导致方法学的异质性。我们通过比较固定效应模型和随机效应模型 meta 分析的结果来评估统计异质性。我们首先通过观察森林图，查看是否可能存在统计学异质性，之后查看异质性检验统计量 Q 检验的 P 值以及  $I^2$  值。P 值小于 0.10 表示存在统计学异质性； $I^2$  值反映的是研究间差异占总差异的百分比，百分比越大，说明研究间异质性越高<sup>[12-14]</sup>。 $I^2$  为 0% 至 40%：异质性可能不明显；30% 至 60%：可能代表中度异质性；50% 至 90%：可能代表显著异质性；75% 至 100%：相当大的异质性<sup>[12]</sup>。在试验序贯分析中，我们采用多样性 ( $D^2$ ) 而不是 ( $I^2$ ) 来计算所需样本量，避免低估样本量值。

## 2.8 发表偏倚

当每个对照分析包含至少 10 个研究数据时，可绘制倒漏斗图，通过观察倒漏斗图对称与否判断是否存在发表偏倚。此外还可以结合统计检验来评估是否存在发表偏倚。二分类结局采用 Harbord 检验<sup>[15]</sup>；连续性结局变量采用 Egger 检验<sup>[16]</sup>。

## 2.9 效应测量指标和数据合并

采用风险比 (Risk ratios, RR) 和均差 (Mean difference, MD) 并结合 95% 可信区间，分别表示二分类数据和连续性数据的效应量。如果同一连续性结局指标采用了多种测量方式，那么需要采用标准化均差 (Standard mean difference, SMD)。

我们同时采用固定效应模型和随机效应模型进行数据合并，当两种模型 meta 分析结果不同时（如：一个结果显示显著性差异，另一个结果显示无统计学差异），我们分别报告两个结果；当两个结果相似时，我们报告相对更保守的结果（即可信区间更宽的结果）<sup>[11]</sup>。

由于存在多个主次要结局，为了降低结果出现随机误差的风险，我们对统计学显著性 P 值进行了调整，保证总 P 值为 0.05。主要结局和次要结局分别为三个，通过公式计算，调整后的 P 值为 0.025<sup>[11]</sup>。由于探索性结局不作为主要结论的依据，只是为未来研究提供假说，因此不对 P 值进行调整，统计学显著性阈值仍为 0.05。

当存在显著的临床与统计学异质性时，我们将不对结果进行合并分析，而是采用定性描述的方法进行报告。当纳入研究只有 1 篇时，采用 Fisher 检验法统计分析二分类

变量数据；采用 T 检验分析连续性变量数据。

## 2.10 试验序贯分析 (TSA 分析)

由于样本量小及重复测量等问题，需要考虑累积性 meta 分析中可能出现的随机误差风险，因此进行了 TSA 分析。为了减少随机误差的风险，我们计算了所需信息量 (Required information size, RIS) (即：meta 分析得出确证性结论所需的参与者数)<sup>[17-19]</sup>。所需信息量的计算应考虑 meta 分析中存在的多样性 ( $D^2$ )<sup>[17-19]</sup>。除此之外，对于二分类数据，需要设置对照组事件发生率、相对风险减低 15%、 $\alpha$  值、 $\beta$  值、 $D^2$ ；对于主要结局和次要结局， $\alpha$  值设置为 2.5%，而探索性结局， $\alpha$  值则设置为 5%。 $\beta$  值设置为 10%<sup>[11, 20]</sup>。对于连续性数据，需要设置对照组标准差、组间最小差异 (即对照组标准差的 50%)、 $\alpha$  值、 $\beta$  值、 $D^2$ ； $\alpha$  值和  $\beta$  值的设置同上<sup>[11, 19, 20]</sup>。

采用获益、危害、和无效 ‘试验序贯监测界线’ (Trial sequential monitoring boundaries) 检测统计显著性。如果 Z 曲线在达到 RIS 之前就穿过了获益或危害 ‘试验序贯监测界线’，那么则可以认为干预措施的效果优于或劣于对照组。如果 Z 曲线在到达 RIS 之前穿过了无效监测界线，那么则认为干预措施不具有假定的效果，且进一步的随机试验可能是徒劳的。如果 Z 曲线并未与任一检测界线相交，则有必要继续进行试验以验证或推翻假设的干预效应<sup>[17, 18, 21]</sup>。在未达到试验序贯检测界线的情况下，会显示 TSA 调整后的可信区间值。

## 2.11 亚组分析和异质性解释

在数据足够的情况下，计划进行以下亚组分析：1) 低偏倚风险试验对比高偏倚风险试验；2) 结局评价盲法低偏倚风险试验对比高偏倚风险试验；3) 不完整结局数据低偏倚风险试验对比高偏倚风险试验；4) 选择性结局报告低偏倚风险试验对比高偏倚风险试验；5) 采用不同对照措施的试验对比；6) 苦参类制剂不同给药途径的试验对比；7) 苦参类制剂不同剂量和疗程的试验对比；8) 纳入不同患者人群的试验对比：仅纳入患慢性乙型肝炎患者的试验对比合并其他疾病患者的试验。

## 2.12 敏感性分析

通过对比缺失数据填补前后的结果，检测缺失数据是否对研究结果稳定性产生影



响；采用 TSA 法评估结果的精确性，并与 GRADE 法评估的结果进行对比<sup>[11]</sup>。除此之外，还可以根据实际需要进行其他相关的敏感性分析<sup>[11, 22, 23]</sup>，此时只需要在‘综述与方案的区别’部分进行报告即可。

## 2.13 GRADE 结果概要总结

我们创建了证据概要表 (Summary of findings, SOF) 对主要结局和次要结局的结果和证据的可信度进行了报告。在证据概要表中会显示假定的对照组风险、相应的干预组风险、相对效应、可信区间、相对效应量的统计显著性、样本量、和证据质量。相应的干预组风险是通过对照组风险和相对效应 (及其 95%可信区间) 进行计算。使用 GRADEproGDT 软件从研究设计和实施的局限性 5 个方面对证据的质量进行了评估：研究内部偏倚风险、证据间接性 (包含受试者、干预措施、对照措施、结局指标)、不可解释的异质性或结果的不一致性 (包括亚组分析的问题)、结果不精确性、和发表偏倚风险<sup>[24-27]</sup>。

证据等级和推断强度的定义如下：高质量：我们非常有信心研究结果接近于真实效应值；中等质量：我们对研究结果有一定的信心，真实效应值有可能与研究测得的效应值相似，但也有可能完全不同；低质量：我们对研究结果与真实值的接近程度不确定，真实效应值可能与研究测得的效应值完全不同；极低质量：我们对研究结果与真实值的接近程度几乎没有信心，真实效应值可能与研究结果完全不同。

## 3 结果

### 3.1 文献检索及筛选结果

通过检索中英文数据库、手动检索参考文献列表、并联系相关领域专家后，共获取相关文献 4044 篇。阅读题目和摘要之后，排除重复或不相关参考文献 3248 篇。下载并阅读 794 篇参考文献，其中 631 篇文献在第二部分研究中进行了讨论。余下 163 篇文献，因不符合纳入标准而被排除文献 44 篇，排除原因记录在排除文献特征表中；109 篇文献在尝试联系原作者后仍未能获得有关随机方法的具体信息，因而无法判断纳入还是排除，暂时放在待定文献列表中，详细作者联系情况附录在文献待定列表中 (附表 3)。我们未检索到任何相关的正在进行或未发表的试验。

本综述最终共纳入 10 项临床试验<sup>[28-37]</sup>，其中 8 项试验的数据被纳入 meta 分析当中<sup>[28-30, 32]</sup>。



<sup>34-37]</sup>，余下2项试验因未报告本综述设定的结局指标，而采用定性描述的方式对相关信息进行了报告。所有10项临床试验都是在中国进行，并全文发表。1项临床试验为英文发表<sup>[31]</sup>，其余9项试验为中文发表。1项试验采用多中心双盲双模拟试验设计<sup>[31]</sup>。我们只找到了1项试验的方案<sup>[31]</sup>。2项试验为三臂平行对照设计<sup>[30, 34]</sup>，2项试验为四臂平行对照试验<sup>[30, 35]</sup>，其余试验均为双臂平行对照设计；对于多臂试验，我们仅纳入符合纳入排除标准的组别。10项试验中2项试验未接受任何资助，1项试验受到了科研基金资助，其余7项试验未报告有关资助的任何信息。未披露的资助信息可能会影响研究结果，从而影响研究的质量。更多详细信息，见纳入文献特征表（表3-1）。

### 3.2 纳入试验基本特征

受试者基本特征：纳入的10项随机对照试验，共涉及898名受试者<sup>[28-37]</sup>。样本量大小从63到131不等。纳入的10项试验受试者平均年龄为32岁。7项试验报告了性别比例，男女比例为406:126<sup>[28, 30-34, 37]</sup>。受试者按照指南中的诊断标准予以纳入。此外，1项试验明确报告了受试者合并肝硬化。2项试验的受试对象为14岁以下儿童<sup>[34, 35]</sup>。

干预对照措施的基本特征：纳入的10项试验评估了不同剂型和给药途径的苦参类制剂的治疗效果：4项试验采用了苦参类制剂胶囊口服<sup>[31, 32, 36, 37]</sup>；3项试验采用了静脉滴注<sup>[29, 33, 35]</sup>；1项试验使用了肌肉注射<sup>[37]</sup>；2项试验采用静脉滴注序贯胶囊口服<sup>[28, 34]</sup>。对照干预药物包括：拉米夫定<sup>[35, 37]</sup>、阿德福韦酯<sup>[36]</sup>、干扰素<sup>[30]</sup>、硫普宁<sup>[32]</sup>、胸腺肽<sup>[29]</sup>、其它中药<sup>[28, 31, 33, 34]</sup>。8项试验给予了基础干预，涉及甘草甜素联合维生素或保肝药<sup>[29, 33, 35, 37]</sup>、葡萄糖酸内酯联合维生素<sup>[28, 32]</sup>、水飞蓟素<sup>[30]</sup>、常规基础治疗<sup>[36]</sup>。干预时间从1个月到12个月不等。

结局指标基本特征：10项试验中均未报告全因死亡率、严重不良事件、健康相关生命质量、肝炎相关死亡率、和肝炎相关发病率。2项试验报告了非严重不良事件的数据<sup>[32, 34]</sup>；8项试验报告了血清HBV-DNA阳性率<sup>[28-30, 32, 34-37]</sup>；7项试验报告了血清HBeAg阳性率<sup>[28-30, 32, 34, 35, 37]</sup>。2项试验还报告了其它生物指标，如肝功指标（丙氨酸氨基转移酶）。1项研究还报告了有效率，该结局指标是基于肝功、HBV-DNA、和HBeAg多个指标的复合结局。

表3-1 苦参类制剂对比其它疗法治疗慢性乙型肝炎临床试验特征表

研究ID	样本量 (男:女)	入选标准	干预措施	对照措施	共同干预	结局指标
许佳平 2003 <sup>[28]</sup>	86 (72:14)	HBV-DNA阳性半年以上, ALT高于正常值, 但不超过正常值10倍, 血清总胆红素小于正常值5倍, 近半年未经过正规抗病毒治疗, 无明显腹水, 病情相对稳定者。	氧化苦参碱注射液, 100mL (600mg), 1次/日, 静脉滴注, 2个月; 后改为胶囊, 200mg/次, 3次/日, 1个月	甘利欣、肌苷等, 3个月	肝泰乐、维生素C、维生素E等口服	HBV-DNA阴转、HBeAg阴转、肝功能(ALT、TbIL、ALB)、肝纤维化(HA、PCIII)
黄以群 2004 <sup>[30]</sup>	73 (58:15)	HBeAg、HBV-DNA均阳性、ALT>=100U、无黄疸、且排除甲、丙、丁、戊、庚型肝炎感染。	苦参素, 200mg, 3次/日, 口服, 6个月。随访6个月。	干扰素IFN- $\alpha$ 2b 5MU, 隔日一次, 肌肉注射, 6个月。随访6个月	飞蓟素、维生素C等常规保肝治疗	HBV-DNA、HBeAg、肝功能(ALT)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、肝纤维化(HA、LN、PCIII、IV-C)
黄以群 2005 <sup>[29]</sup>	114	HBeAg、HBV-DNA 均阳性且排除甲、丙、丁、戊和庚型肝炎病毒的感染	苦参素葡萄糖注射液, 600mg, 1次/日, 静滴, 3个月。随访6个月。	胸腺肽注射液, 80mg, 1次/日, 静滴, 3个月。随访6个月。	甘利欣、维生素C等常规保肝药物治疗。	有效率、HBV-DNA、HBeAg、肝功能(ALT)、TGF- $\beta$
梁晶 2006 <sup>[32]</sup>	68 (56:12)	血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性持续半年以上, 血清 HBV-DNA 连续两次阳性, 血清 ALT 超过上限值 2 倍, 但小于 10 倍, 无甲、丙、丁、戊、庚型肝炎感染。	苦参素胶囊, 200mg/次, 3次/日, 口服, 3个月	硫普罗宁片, 200mg/次, 3次/日, 口服, 3个月	肝太乐400mg/日、维生素B 及维生素C。	肝功能(ALT)、HBV-DNA阴转、不良反应
张学武 2007 <sup>[37]</sup>	63	HBeAg阳性、HBV-DNA阳性或定量大于 $10^3$ copies/mL, ALT大于正常上限、TbIL小于5倍上限。	苦参素注射液, 400mg, 1次/日, 肌肉注射, 6个月	拉米夫定, 100mg, 1次/日, 口服, 6个月	ALT高于5倍上限者, 甘利欣, 150mg, 3次/日, 或甘草酸二铵肠溶胶囊, 150mg, 3次/日	HBV-DNA阴转、HBeAg阴转、肝功能(ALT、AST)
席瑞红 2010 <sup>[34]</sup>	95 (68:27)	血清HBV-DNA、HBeAg阳性, HBsAg阳性大于6个月, ALT大于2倍正常值。	苦参碱注射液, 50-100mg (5-10	护肝片, 1-2片(8岁以下)/2-3片(9-14	无	HBV-DNA阴转、HBeAg阴转、肝功能

			岁)/100-150mg(11-14岁), 1次/日, 静脉滴注, 2个月; 后改为口服, 3次/日, 4个月	岁), 3次/日, 口服, 6个月		(ALT、AST)、症状体征变化
邓海鹏 2010 <sup>[33]</sup>	68(55:13)	参照实用内科学中慢性乙型肝炎诊断标准, 中重度, TBiL>34.2 μmol/L	苦参碱葡萄糖液, 250mL/次, 1次/日, 静滴, 1个月	茵栀黄注射液, 30mL/次, 1次/日, 静滴, 1个月	甘草酸二铵注射液, 150mg/次, 1次/日, 静脉注射; 还原型谷胱甘肽, 120mg, 1次/日, 静滴, 1个月	临床疗效、肝功能(ALT、AST、TBiL)
张红敏 2011 <sup>[35]</sup>	100	HBsAg、HBV-DNA、HBeAg阳性, 病程大于6个月, ALT或AST大于2倍正常值	苦参碱注射液, 50-100mg(5-10岁)/100-150mg(11-14岁), 1次/日, 静脉滴注, 6个月	拉米夫定, 3mg/kg日, 最大剂量100mg, 1次/日, 口服, 6个月	甘利欣胶囊, 3mg/kg日, 2次/日, 口服; 肌苷片, 100-400mg, 3次/日	HBV-DNA阴转、HBeAg阴转、肝功能(ALT)
王健 2013 <sup>[36]</sup>	131(62:69)	HBsAg阳性持续6个月以上、HBeAg阳性、血清HBV-DNA≥10 <sup>5</sup> copies/ml, 6个月内出现过ALT升高在正常参考值上限的1.5-8倍	苦参素胶囊, 200mg/日, 3次/日, 口服, 12个月	阿德福韦酯胶囊, 10mg, 1次/日, 口服, 12个月	基础治疗	HBV-DNA阴转、HBeAg阴转、肝功能(ALT)
Yan ZP2017 <sup>[31]</sup>	100(49:32)		苦参碱胶囊, 200mg/日, 3次/日, 口服; 龙柴方安慰剂, 2次/日, 口服, 3个月	龙柴方, 2次/日, 口服; 苦参碱胶囊安慰剂, 200mg/日, 3次/日, 口服, 3个月	无	临床症状、HBV-DNA、HBeAg、肝功能(ALT、AST)

备注: HBeAg: 乙肝病毒e抗原; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TBiL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; TGF-β: 转化生长因子-β; HA: 透明质酸; LN: 层粘连蛋白; PCIII: III型前胶原蛋白肽; IV-C: IV型胶原

### 3.3 纳入研究的质量

我们采用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入研究的质量进行了评估。由于多数研究未能详细报告相关信息，且虽然尝试与原文作者联系，但未能成功，因而多数偏倚风险条目被评为不清楚。详细结果可见偏倚风险概要图3-1和图3-2。

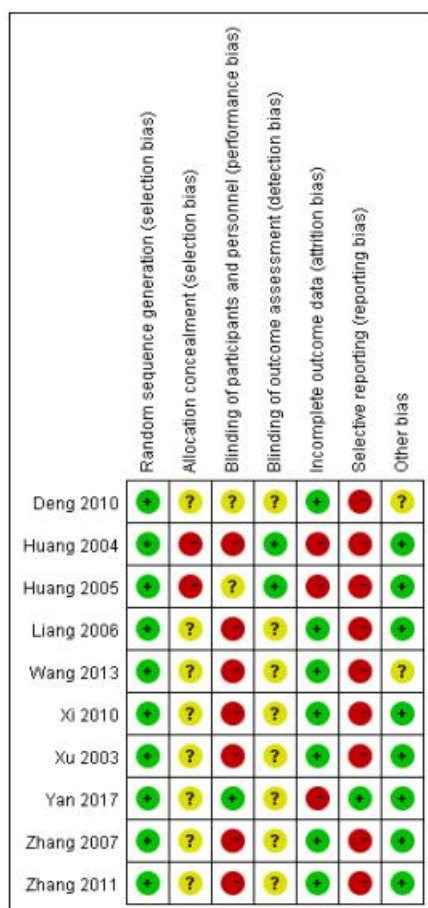


图3-1 苦参类制剂对比其它药物纳入文献的偏倚风险评估

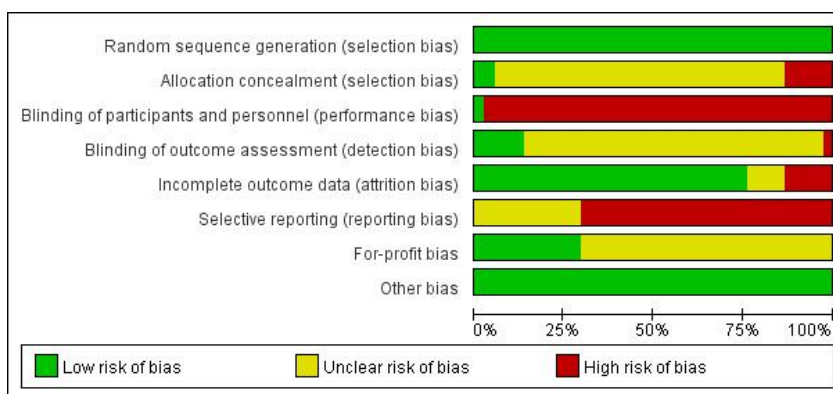


图3-2 苦参类制剂对比其它药物纳入文献各条目偏倚风险评估结果

分配序列的产生与隐藏（选择偏倚）：所有试验均使用了合适的随机序列产生方法，包括随机数字表、电脑软件、或抓球法。2 项试验报告了未使用任何方法隐藏随机序列，因而被评估为高偏倚风险<sup>[29, 30]</sup>；其余 8 项试验未报告任何有关分配序列隐藏的信息，因此被评为偏倚风险不清楚。

受试者、研究者、结局指标评价者盲法（实施偏倚和检测偏倚）：1 项试验采用双盲双模拟的设计方案，因此受试者和研究者盲法被评为存在低偏倚风险<sup>[31]</sup>；7 项试验比较了苦参类制剂与另一种药物的效果，由于两种药物剂型、剂量、给药途径完全不同，虽然研究并未报告任何与受试者和研究者盲法的相关信息，但由于盲法很难实现，因此被认为存在高偏倚风险<sup>[28, 30, 32, 34-37]</sup>；2 项试验并未报告任何与受试者和研究者盲法相关的信息，偏倚风险被评为不清楚<sup>[29, 33]</sup>。对于结局评价者盲法，2 项试验对结局指标评价者实施了盲法，因此偏倚风险为低风险<sup>[29, 30]</sup>；余下 8 项试验未描述结局指标评价者盲法的相关信息，因此偏倚风险被评为不清楚。

不完整结局数据（磨损偏倚）：7 项试验报告不存在缺失数据，且分析中包含了所有受试者的数据，因此磨损偏倚为低风险<sup>[29, 30]</sup>；余下 3 项试验未能清楚报告有关信息，因此磨损偏倚被评为不清楚。

选择性结局报告（报告偏倚）：我们找到了 1 项试验的研究方案，对比方案与研究结果发现，方案中设定的所有结局均在已发表的文章中进行了报告，因此报告偏倚为低风险<sup>[31]</sup>；余下 9 项试验由于未能找到相关方案，且文章中未报告死亡率、严重不良事件、健康相关生命质量等结局指标，因此报告偏倚被评为高风险。

其它偏倚：2 项试验的发表文献中，只有一名作者，且未致谢任何人，如果一项临床试验中的各个步骤都是由同一名研究者完成，会存在很高的偏倚风险，因此在未能获得更多信息的情况下，这 2 项试验被评为其它偏倚高风险的可能性<sup>[33, 36]</sup>；其它 8 项试验未发现可能导致其它偏倚风险的因素，因此被评为其他偏倚低风险。

整体偏倚风险：10 项试验整体偏倚风险为高风险。

### 3.4 效应估计

由于随机效应模型和固定效应模型下效应量不存在显著差异，因此采用结果更保守的随机效应模型 meta 分析结果进行了报告。

### 3.4.1 主要结局指标

10项试验中，没有1项试验报告了全因死亡率、严重不良事件发生率、和健康相关生命质量。

### 3.4.2 次要结局指标

10项试验中，没有1项试验报告了乙型肝炎相关死亡率和乙型肝炎相关发病率。

非严重不良事件发生率：基于2项临床试验的meta分析显示，暂无证据能够确证苦参类制剂是增加或减少非严重不良事件的发生（RR0.86, 95%CI0.42到1.75;  $I^2=0\%$ ; 2项试验; 163 名受试者; 极低证据等级）（图3-3）。

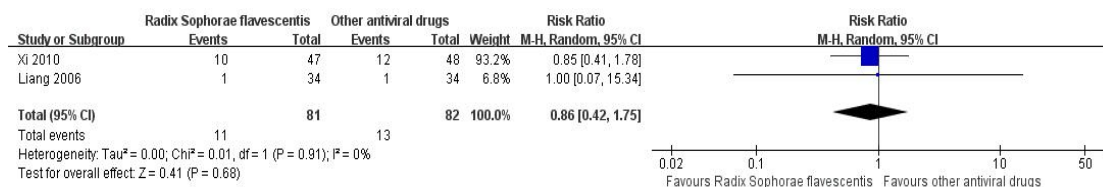


图3-3 苦参类制剂对比其它药物对非严重不良事件的meta分析

采用TSA工具分析，对于非严重不良事件发生率这一结局，meta分析所需样本量经计算为14661；计算时参数统计量分别为：对照组事件发生率15.9%、风险降低率15%、双侧 $\alpha$ 值2.5%、 $\beta$ 值10%、多样性值25%。由于当前信息量太少，只达到了所需信息量的1.11%（163/14661），因此无法绘制显示‘试验序贯监测界线’（图3-4）。

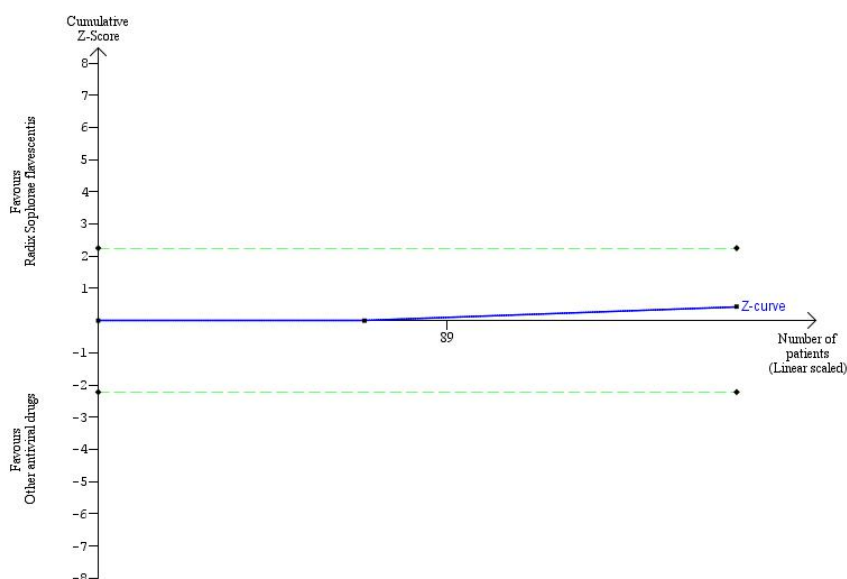


图 3-4 苦参类制剂对比其它疗法对非严重不良事件发生率的 TSA 分析



我们对苦参类制剂的剂型和给药途径、不同对照干预药物、干预随访时长是否超过6个月三个因素进行了亚组分析，当前证据未能发现以上分组因素对干预效应量的结果产生影响。且由于2项试验均不存在脱落失访数据，因此不必进行数据填补，未进行敏感性分析。

### 3.4.3 探索性结局

血清HBV-DNA阳性检出率：8项试验，共涉及719名受试者，报告了血清HBV-DNA阳性检出率；苦参类制剂组355名受试者中检出HBV-DNA阳性的受试者有262名，对照组364名受试者中检出HBV-DNA阳性的受试者235名（79% vs 65%）<sup>[28-30, 32, 34, 36, 37]</sup>。Meta分析结果提示，由于结果的不精确性和不一致性，目前尚不能确定与其它疗法相比，苦参类制剂对血清HBV-DNA的阴转效果是否更好或更差（RR1.14, 95%CI 0.81到1.63； $I^2=92%$ ；8项试验；719名受试者；极低证据等级）（图3-5）。

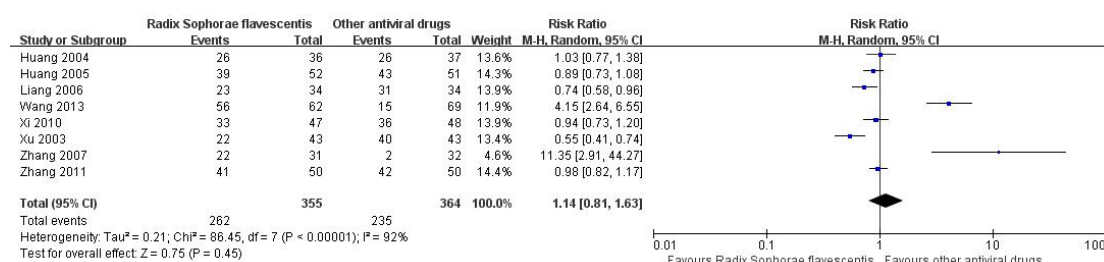


图3-5 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBV-DNA阳性检出率的meta分析

大致浏览森林图发现，2项临床试验的结果与另外6项试验的结果显著不同，分析试验的特征发现2项试验使用苦参类制剂作为对照组<sup>[36, 37]</sup>，而其它6项试验采用苦参类制剂作为干预组<sup>[28-30, 32-35]</sup>，而在本综述中，依据方案，苦参类制剂是作为干预组进行分析。因此92%的异质性来源可能是纳入试验中苦参类制剂的目的不同而导致。为了进一步验证我们的假设是否正确，我们进行了后验亚组分析，结果发现两个亚组的异质性分别降低到了51%和64%（图3-6）。



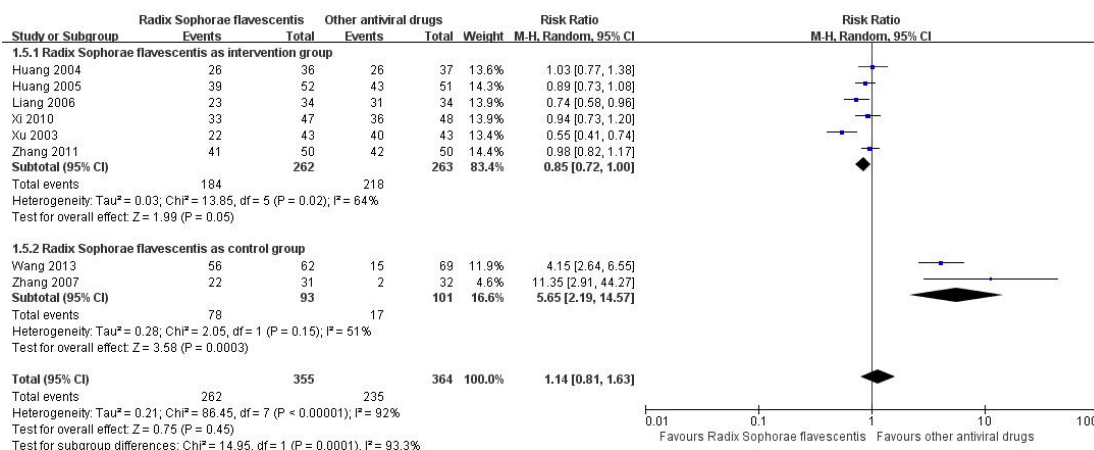


图3-6 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBV-DNA阳性检出率meta分析的亚组分析（苦参类制剂在原始研究中的组别）

对于血清HBV-DNA阳性检出率这一结局，采用TSA法计算meta分析所需样本量为15575；计算时设置的参数值分别是：对照组事件发生率64.6%，风险率降低15%，双侧 $\alpha$ 值5%， $\beta$ 值10%，多样性93%。由于当前信息量太少，只达到了所需信息量的4.62%（719/15575），因此无法绘制出‘试验序贯监测界线’（图3-7）。

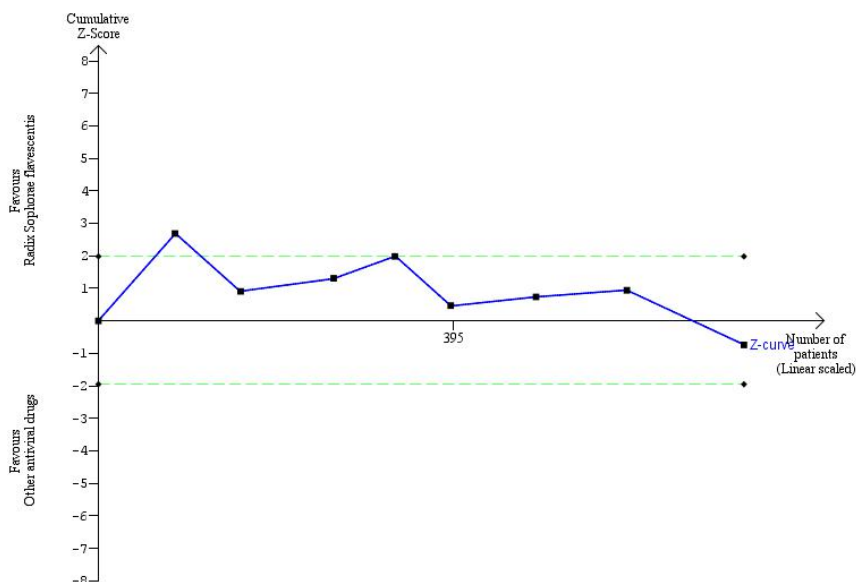


图3-7 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBV-DNA阳性检出率的TSA分析

我们分别对纳入研究的偏倚风险等级和干预措施的疗程进行了亚组分析，结果提示暂未获得证据证明以上两个因素会对效应估计值产生影响。在对苦参类制剂的剂型和给药途径进行亚组分析时，结果显示组间具有显著统计学差异（亚组分析检测：

$P=0.002, I^2=79.4\%$ ) (图3-8)；其中，肌肉注射苦参类制剂组血清HBV-DNA阳性率增加 (RR11.35, 95%CI 2.91到44.27; 1项试验; 63 名受试者)，而静脉滴注组、口服胶囊组和混合剂型及给药途径组，则暂未发现与对照药物存在差异 (静脉滴注亚组: RR0.94, 95% CI 0.82到1.07; 2项试验; 203名受试者;  $I^2=0\%$ ; 口服胶囊组: RR1.45, 95% CI 0.54到3.87; 3项试验; 272名受试者;  $I^2=96\%$ ; 混合组: RR 0.72, 95% CI 0.43到1.22; 2项试验; 181名受试者;  $I^2=86\%$ )。但是，由于结果的不精确性以及口服胶囊亚组的异质性高于整体分析的异质性，我们无法确定是否真的存在剂型和给药途径不同，会对效应估计带来影响。

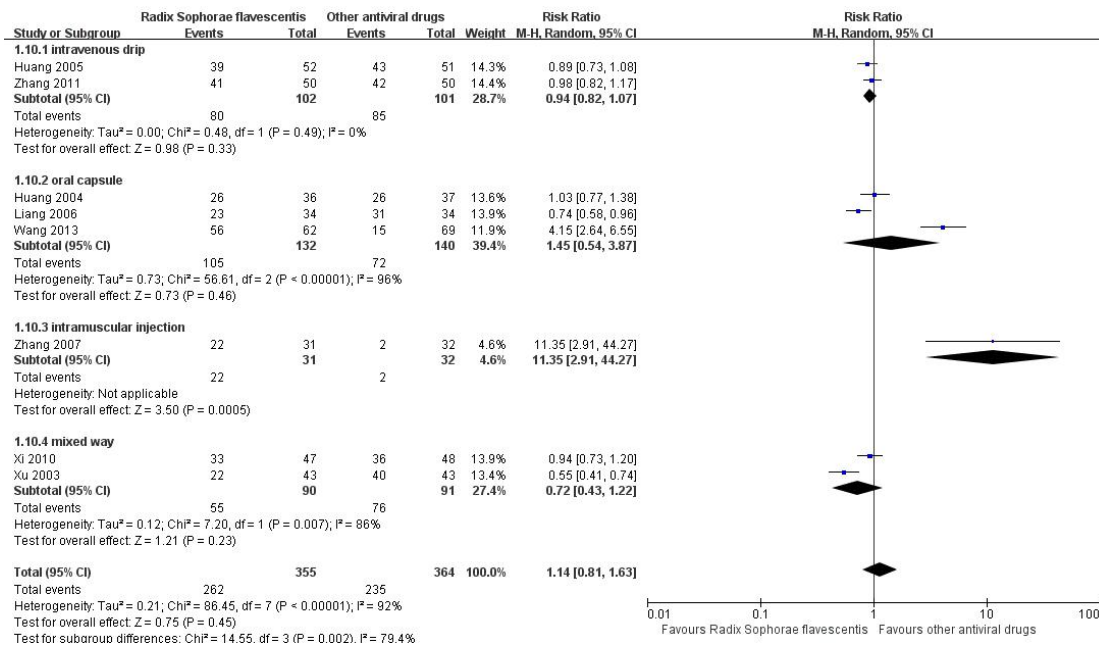


图3-8 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBV-DNA阳性检出率meta分析的亚组分析 (剂型和给药途径)

在对采用了不同对照措施的试验进行亚组分析后，结果显示组间存在显著统计学差异 (亚组分析检测:  $P < 0.00001, I^2=89.1\%$ ) (图3-9)。与硫普宁对比，苦参类制剂可能会增加血清HBV-DNA转阴率 (RR 0.74, 95% CI 0.58到0.96; 1项试验; 68名受试者)；但是与阿德福韦酯相比，苦参类制剂可能会不利于血清HBV-DNA阴转 (RR 4.15, 95%CI 2.64到6.55; 1项试验; 131名受试者)；此外与拉米夫定、干扰素、胸腺肽、或其它中药相比，暂未发现证据表明组间存在差异 (对比拉米夫定: RR 3.19, 95%CI 0.09到111.84; 2项试验; 163名受试者;  $I^2=96\%$ ; 与干扰素对比: RR 1.03, 95% CI 0.77到1.38; 1项试验; 73名受试者; 与胸腺肽对比: RR0.89, 95% CI 0.73到1.08; 1项试验; 103 名受试者; 或与其它中药治疗对比: RR 0.72, 95% CI 0.43到1.22; 2项试验; 181名受试者;  $I^2=86\%$ )。考虑到

结果的不精确性和各亚组内的显著异质性，不同对照药物对苦参类制剂效应量估计值的影响尚未确证。

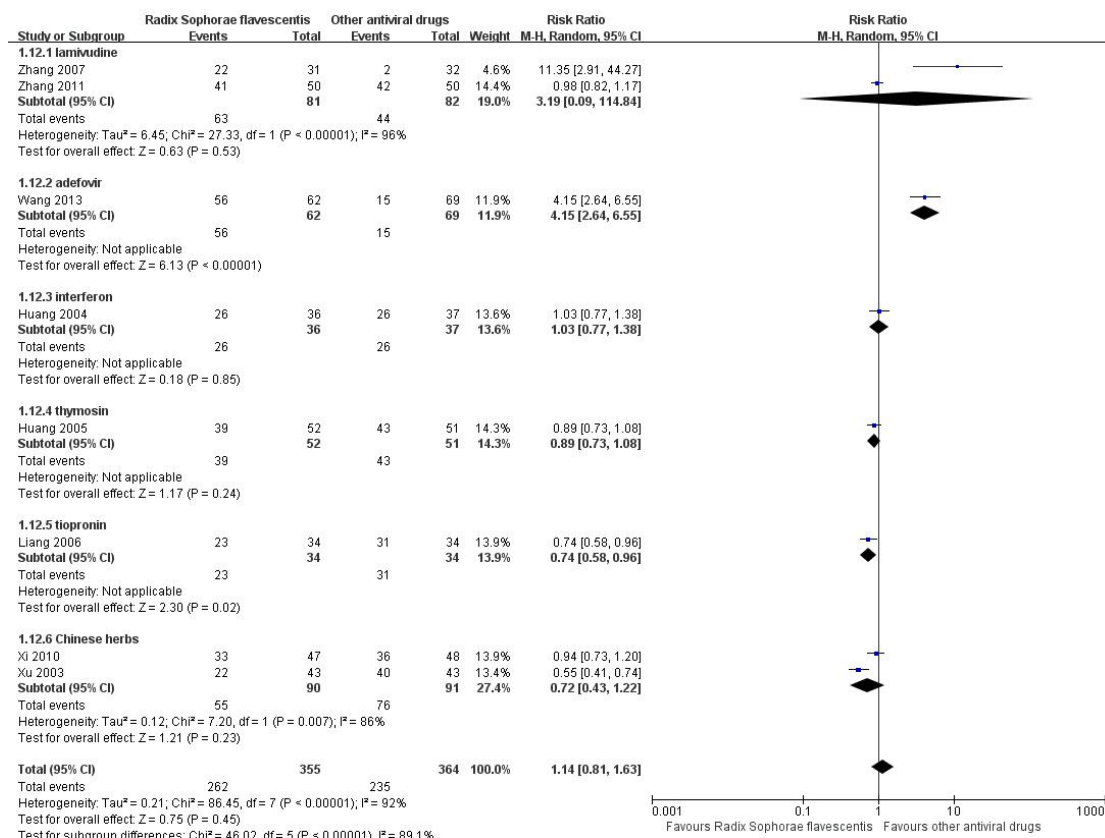


图3-9 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBV-DNA阳性检出率meta分析的亚组分析（不同的对照药物）

由于1项试验存在缺失数据，因此分别采用‘best-worst’和‘worst-best’法对缺失数据进行了填补。数据填补之后的meta分析结果与原meta分析结果差异不明显，说明缺失数据对HBV-DNA阳性检出率的meta分析结果未产生影响（‘best-worst’法填补后的meta分析：RR 1.13, 95% CI 0.79到1.62; 8项试验, 730名受试者; I<sup>2</sup>=92%（图3-10）; ‘worst-best’法填补后的meta分析：RR 1.16, 95% CI 0.82到1.65; 8项试验, 730名受试者; I<sup>2</sup>=92%（图3-11））。

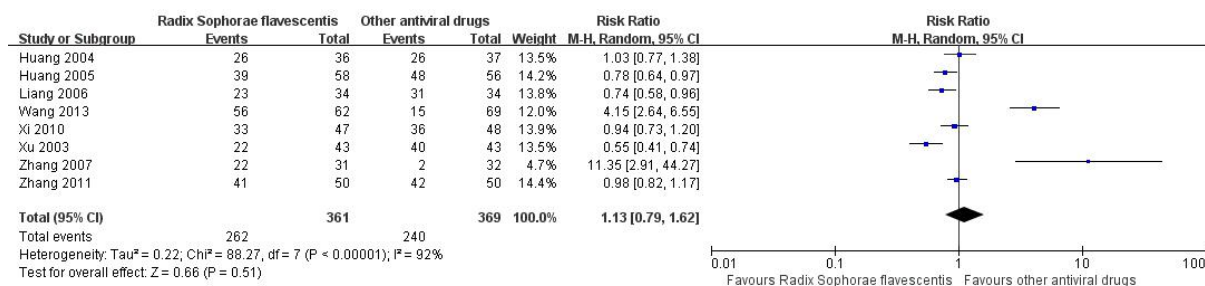


图3-10 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBV-DNA阳性检出率meta分析（best-worst分析）

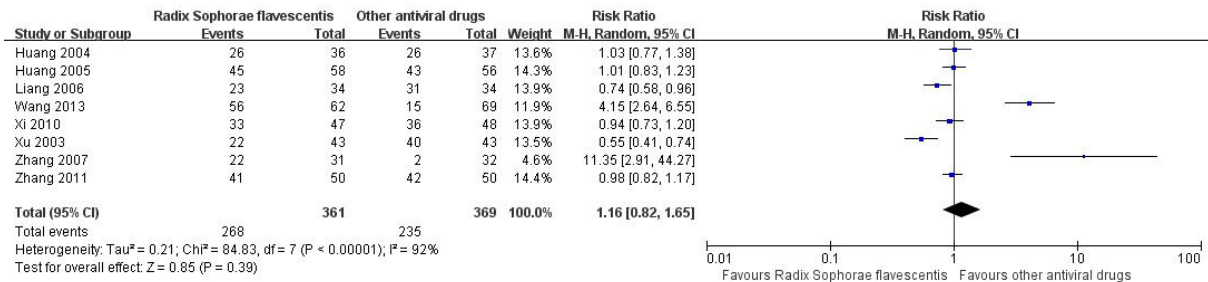


图3-11 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBV-DNA阳性检出率meta分析 (worst-best分析)

血清HBeAg阳性检出率：7项试验，共计588名受试者，报告了血清HBeAg阳性检出率的数据<sup>[28-30, 32, 34, 35, 37]</sup>。苦参类制剂组293名受试者在接受治疗后，血清HBeAg阳性的患者有195名，对照组295名受试者接受治疗后血清HBeAg阳性的患者有232名（67% vs 79%）。Meta分析结果显示，苦参类制剂能够增加血清HBeAg阴转率（RR 0.86，95%CI 0.75到0.98；I<sup>2</sup>=43%）（图3-12）。

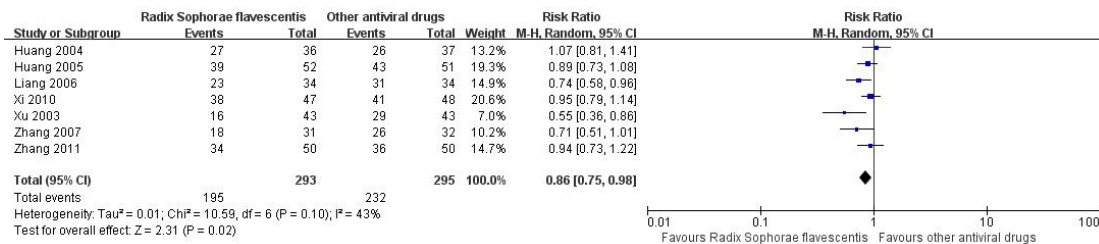


图3-12 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBeAg阳性检出率的meta分析

对于血清HBeAg阳性检出率这一结局，采用TSA法计算meta分析所需信息量，结果为1158名。计算时的参数值分别为对照组事件率78.6%、风险率差值15%、双侧α值5%、β值10%、多样性48%。TSA分析图显示，Z曲线未能与任意‘试验序贯监测界线’相交，提示TSA结果不能支持或推翻假设。经试验序贯分析调整后的可信区间为0.7到1.04（图3-13）。

我们分别针对试验偏倚风险等级、苦参类制剂剂型和给药途径、干预疗程是否大于6个月、和对照药物的类型进行了亚组分析，结果显示暂未找到证据证明以上四个分组因素可能对干预的效应值产生影响。

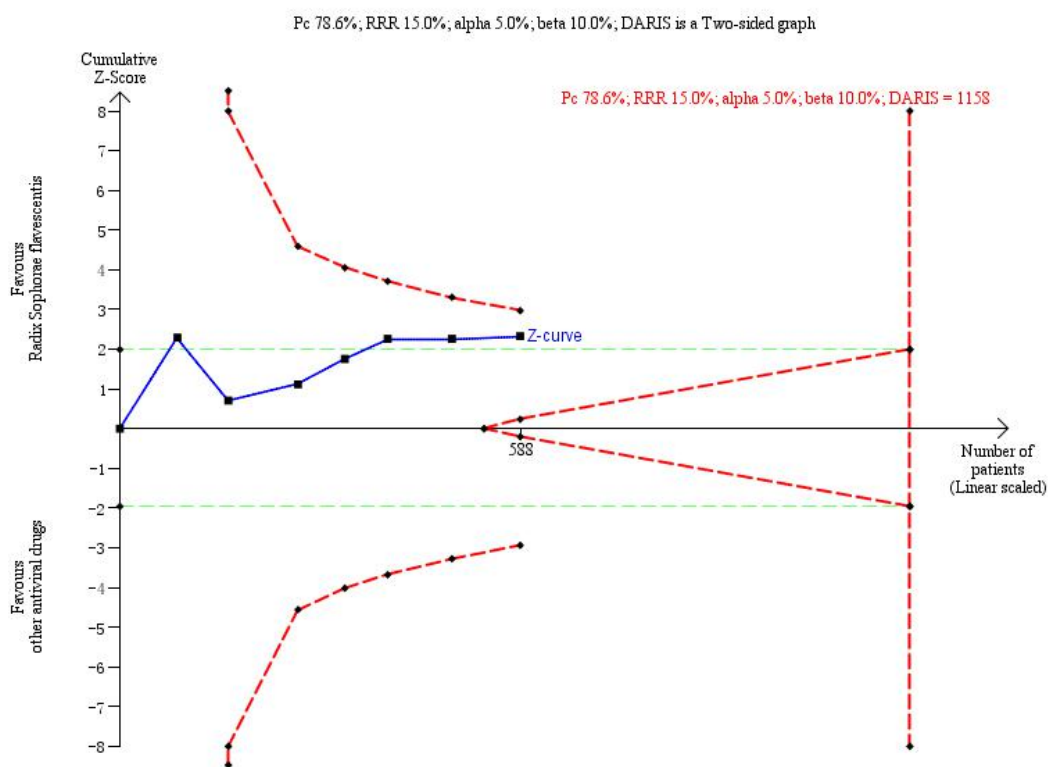


图3-13 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBeAg阳性检出率的TSA分析

1项试验存在缺失数据，因此我们分别采用‘best-worst’和‘worst-best’极端填补法对缺失数据进行了填补。填补后的meta分析结果与填补前的meta分析结果差异不明显，说明缺失值未对合并后的效应量产生影响（‘best-worst’填补后的meta分析结果：RR 0.84，95% CI 0.73到0.96；7项试验，599名受试者； $I^2=47\%$ （图3-14）；‘worst-best’填补后的meta分析结果：RR 0.87，95% CI 0.79到0.96；7项试验，599名受试者； $I^2=51\%$ （图3-15））。

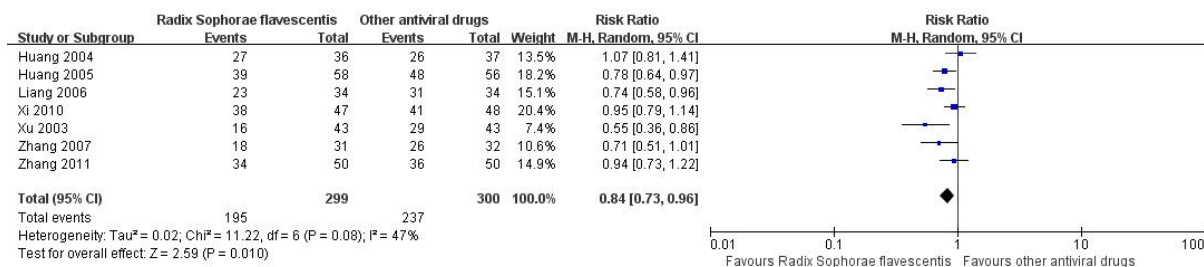


图3-14 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBeAg阳性检出率的meta分析(best-worst分析)



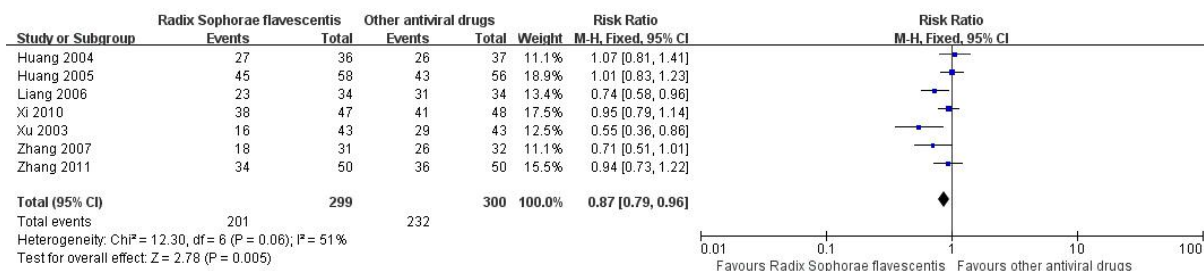


图3-15 苦参类制剂对比其它疗法对血清HBsAg阳性检出率的meta分析(worst-best分析)

分开报告的非严重不良事件：在只有1项试验提供了二分类数据时，需要采用Fisher精确检验。但是由于Fisher精确检验与录入RevMan分析的结果基本一致，且考虑到未来更新综述时会纳入更多试验数据的可能性，我们报告了RevMan分析的结果。与对照组相比，暂未发现证据表明服用苦参类制剂会影响恶心（RR 3.00, 95%CI 0.13到71.15, 1项试验；68名受试者）<sup>[32]</sup>、胃部不适（RR 0.33, 95% CI 0.01到7.91, 1项试验；68名受试者）<sup>[32]</sup>、皮疹（RR 0.33, 95% CI 0.01到7.91, 1项试验；68名受试者）<sup>[32]</sup>、食欲不振（RR 0.68, 95% CI 0.31到1.51, 1项试验；95名受试者）<sup>[34]</sup>、肝痛（RR 0.56, 95% CI 0.22到1.38, 1项试验；95名受试者）<sup>[34]</sup>、和黄疸（RR 1.13, 95% CI 0.51到2.54, 1项试验；95名受试者）<sup>[34]</sup>的发生率。但是，服用苦参类制剂可能会降低疲劳的风险（RR 0.34, 95%CI 0.12到0.98, 1项试验，95名参与者）<sup>[34]</sup>。

考虑到临床上，苦参类制剂被认为可能具有保护肝功的作用，因此我们后验性地尝试对肝功指标进行了分析。

谷丙转氨酶(ALT)复常率：4项试验，共计375名受试者，报告了ALT复常率的数据。苦参类制剂组191名受试者在接受治疗后，ALT复常的患者有123名，对照组184名受试者接受治疗后ALT复常的患者有82名（64% vs 45%）。Meta分析结果显示，苦参类制剂能够增加ALT复常率（RR 1.40, 95%CI 1.13到1.73; I<sup>2</sup>=24%）（图3-16）。

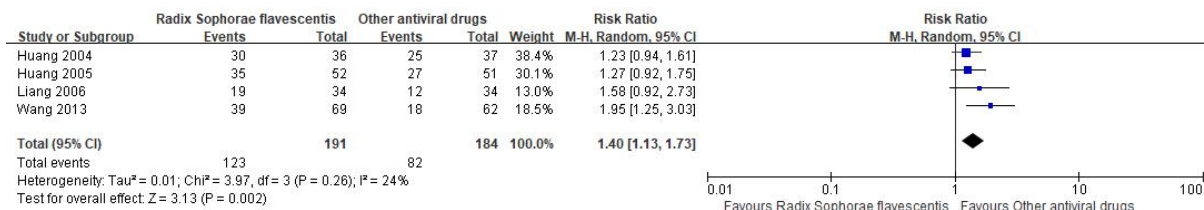


图3-16 苦参类制剂对比其它疗法对ALT复常率的meta分析

对于ALT复常率这一结局，采用TSA法计算meta分析所需信息量，结果为3248名。计算时的参数值分别为对照组事件率44.6%、风险率差值15%、双侧 $\alpha$ 值5%、 $\beta$ 值10%、多样性30%。TSA分析图显示，Z曲线未能与任意‘试验序贯监测界线’相交，提示TSA结果不能支持或推翻假设。经试验序贯分析调整后的可信区间为0.59到3.30（图3-17）。

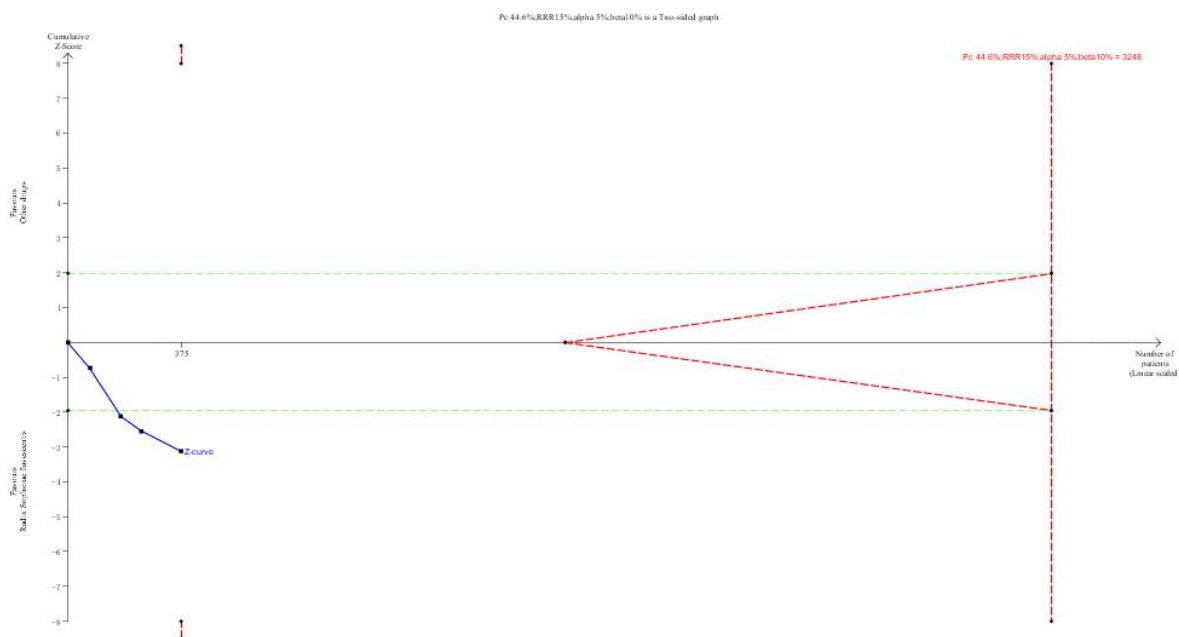


图3-17 苦参类制剂对比其它疗法对ALT复常率的TSA分析

### 3.5 GRADE 证据概要表（SOF 表）

我们计划在证据概要表中只呈现主要结局和次要结局指标的结果，但是考虑到苦参类制剂在临床的应用性，及临床医生在使用苦参类制剂时认为其能改善症状并抑制病毒的复制，我们认为可以在证据概要表中同时呈现探索性结局指标的结果，但是在给出结果时，仍然以主要结局和次要结局为依据。具体结果可见证据概要表（表3-2）。



表3-2 苦参类制剂对比其它疗法治疗慢性乙型肝炎的证据概要表

人群: 住院和门诊慢性乙型肝炎患者

干预措施: 苦参类制剂

对照措施: 其它药物 (拉米夫定、阿德福韦、干扰素、硫普宁、胸腺肽、其它中药)

结局指标	预期绝对效应* (95% CI)		相对效应 (95% CI)	受试者人数 (试验数)	证据强度 (GRADE)	备注
	对照组 事件率	苦参类制剂组 事件率				
全因死亡率	无数据					
严重不良事件	无数据					
健康相关生命质量	无数据					
乙肝相关死亡率	无数据					
乙肝相关发病率	无数据					
非严重不良事件发生率(最大治疗随访时间:1个月到12个月;中位数为6个月)	159/1000	136/1000(67到277)	RR 0.86 (0.42到1.75)	163人 (2个试验)	⊕⊙⊙⊙ 非常低 <sup>1,2,3,4</sup>	3)事件发生数低于300例,且可信区间同时包含无差异(RR=1)、显著获益(RR<0.75)、和显著伤害(RR>1.25)。
血清HBV-DNA阳性检出率(最大治疗随访时间:1个月到12个月;中位数6个月)	646/1000	738/1000 (523到1053)	RR 1.14 (0.81到1.63)	719人 (8个试验)	⊕⊙⊙⊙ 非常低 <sup>1,2,3,4</sup>	2)I <sup>2</sup> =92%提示可能存在显著异质性;3)事件发生数低于300例,且可信区间同时包含无差异(RR=1)和显著伤害(RR>1.25)。
血清HBeAg阳性检出率(最大治疗随访时间:1个月到12个月;中位数6个月)	786/1000	666/1000 (590到770)	RR 0.86 (0.75到0.98)	588人 (7个试验)	⊕⊙⊙⊙ 非常低 <sup>1,3,4</sup>	3)未达到最大信息量且样本量不够大(低于4000例)。

备注: CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

<sup>1</sup> 由于存在研究内偏倚风险降2级

<sup>2</sup> 由于存在异质性而对证据强度降1级

<sup>3</sup> 由于研究结果的不精确性对证据降级: 非严重不良事件和HBV-DNA阳性检出率两个结局, 分别降2级; HBeAg阳性率这一结局, 降1级

<sup>4</sup> 由于可能存在发表偏倚, 证据强度降1级

## 4 讨论

### 4.1 主要结果

我们共纳入 10 项试验，涉及 898 名受试者。证据的质量极低。10 项试验中的 8 项试验可以进行定量合并，但是无法对所有设置的结局指标进行 meta 分析。纳入的试验中没有 1 项试验报告了全因死亡率、严重不良事件、健康相关生命质量、乙型肝炎相关死亡率、和乙型肝炎相关发病率的数据。苦参类制剂与其它疗法相比，对非严重不良事件和血清 HBV-DNA 阴转的效果更好或是更差尚不清楚。而与其它治疗药物相比，苦参类制剂可能有助于血清 HBeAg 的阴转并提高 ALT 复常率。但是，基于这两个替代结局指标的结果，仍需要非常谨慎。我们对所有可以进行 meta 分析的结局指标进行了 TSA 分析，由于所有结局指标均未达到所需样本量，因此要充分考虑结果中随机误差的风险。敏感性分析结果提示缺失数据对结果没有影响。对于血清 HBV-DNA 阳性率这一结局指标，我们根据苦参类制剂的剂型和给药途径进行了亚组分析，结果显示肌肉注射苦参类制剂可能比静脉滴注或胶囊口服，更有利于血清 HBV-DNA 的阴转。根据对照药物不同进行亚组分析，结果提示苦参类制剂与硫普宁相比，对于血清 HBV-DNA 的转阴效果更好，而效果则不如阿德福韦酯；当与拉米夫定、干扰素、胸腺肽、或其它中药相比，血清 HBV-DNA 的阴转效果暂未发现存在差异。但是由于数据不足且质量不高，苦参类制剂剂型和给药途径的不同，以及与不同对照药物的对比，是否真的存在治疗效应的差异尚待进一步确证。

### 4.2 证据的完整性和适用性

我们尝试检索了所有发表和未发表的相关文献，以获得最全面的有关苦参类制剂对比其它药物治疗慢性乙型肝炎效果的证据。在进行电子数据库检索时，我们与Cochrane肝胆病组信息检索专家共同制定了中英文数据库的检索策略，且未对文献类型、发表时间和发表语言进行限制。同时我们也浏览了纳入文献和已发表的相关综述的参考文献，以获取可能遗漏的相关文献。除了纳入的10篇文献，另有109篇文献被放入待定列表，原因是这109篇文献的随机方法描述不清楚，且在尝试电话或邮件联系原作者后，仍无法确定这些研究是否是真正的随机对照试验。

10项临床试验中的受试者均为慢性乙型肝炎患者，其中2项试验的受试对象为14岁以下青少年，1项试验的受试者为慢性乙型肝炎合并肝硬化。纳入试验中使用的苦参类

制剂涉及多种剂型和给药途径，包括胶囊口服、静脉滴注、肌肉注射。治疗干预时长相对较短，涉及1个月到12个月不等。10项试验分别为苦参类制剂与拉米夫定、阿德福韦酯、干扰素、硫普宁、胸腺肽或其它中药对比。我们只能基于2项随机对照试验的数据对非严重不良事件这一结局指标进行meta分析。相反，大多数纳入的试验报告的是探索性结局指标，包括血清HBV-DNA阳性率、血清HBeAg阳性率、ALT复常率。有关这三项替代结局指标的结果以及其与临床终点结局之间的关系，仍未确证。

### 4.3 证据质量

数据报告不充分是本综述结论的重要影响因素。采用GRADE法从以下5方面对证据质量进行了评估。

研究内偏倚风险：偏倚风险可能导致高估疗效或低估风险<sup>[10, 38-43]</sup>。10项试验中，所有试验（100%）都采用了合适的方法来生成随机分配序列；没有1项试验（0%）对分配序列进行隐藏；只有1项试验（10%）对受试者和研究者实施了盲法；2项试验（20%）对结局评价者实施了盲法；7项试验（70%）磨损偏倚为低风险；只有1项试验（10%）可能不存在选择性报告偏倚风险；8项试验（80%）可能未存在其它可能影响结果的偏倚风险因素。所有10项随机对照试验均被认为存在高偏倚风险。

证据间接性：纳入的所有试验都研究的是苦参类制剂运用于慢性乙型肝炎人群的治疗效果，结果基本能回答本综述提出的临床问题，在证据间接性上不存在太大问题。

结果异质性或不一致性：我们认为非严重不良事件这一结局存在显著的异质性，因为纳入的2项试验受试者人群差异非常明显，1个试验纳入的是14岁以下青少年，1个试验纳入的是成年患者。根据 $I^2$ 值，我们认为血清HBV-DNA阳性检出率这一结局的数据存在非常显著的异质性（ $I^2=92%$ ），血清HBeAg阳性检出率这一结局的数据异质性为中等（ $I^2=43%$ ）。查看血清HBV-DNA阳性检出率结局指标meta分析的森林图，发现2项试验与其它试验的结果明显不同，但是我们无法确证非常高的异质性就是来源于这两项研究中苦参类制剂是作为参照药物。根据亚组分析的结果，苦参类制剂剂型和给药途径可能是异质性的来源，但是由于数据不充分，这一结论仍未确证。此外，纳入试验样本量都较小，可能也是异质性的一个来源。

结果不精确性：采用GRADE法对精确性进行评估：由于事件发生数未达到300例，且可信区间同时包含了无差异、显著获益（RR<0.75）、和显著危害（RR>1.25），非严重

不良事件的meta分析结果精确性降2级；由于未达到最优信息量，且可信区间同时包含了无差异和显著显著危害（RR>1.25），血清HBV-DNA阳性率的meta分析结果精确性降2级；由于未达到最优信息量且样本量不够大（小于4000例），血清HBeAg阳性率的meta分析结果精确性降1级<sup>[24, 44]</sup>。采用TSA法对精确性进行评估，结果与GRADE法评估结果基本一致：对于非严重不良事件、血清HBV-DNA阳性率、和血清HBeAg阳性率，由于Z曲线未能与任意监测阈值曲线相交，精确性均被降2级。

发表偏倚风险：由于纳入试验数不足10项，因此未能对任一结局指标绘制倒漏斗图。但是由于纳入试验的样本量较小且均为阳性结果，因而我们怀疑存在发表偏倚的可能性<sup>[25-27, 45]</sup>。

#### 4.4 综述开展过程中可能产生的偏倚

本综述采用了Cochrane手册和Cochrane肝胆病组指导手册中推荐的方法，提前注册了方案且方案得到了编辑和审稿专家的审核，在进行综述过程中尽可能地与方案中记录的方法保持一致。我们制定了详尽的检索策略，采用电子数据库检索和手动检索结合的方式，保证尽量涵盖所有发表和未发表的相关文献。我们在meta分析的基础上进行了TSA分析、敏感性分析、和亚组分析。虽然尽可能地避免产生偏倚，但是还是存在以下风险因素。

109项试验由于未能清楚详尽地报告受试者随机分配入组的情况，且在尝试与原作者联系未果的情况下，我们选择将109项试验放入待定列表，直到能获得足够清楚判断的信息之后，再做出纳入还是排除的决定。考虑到能否正确进行随机分组是随机对照试验的关键步骤，而基于已有发现及电话联系的结果，我们发现确实有一定量的随机试验为假随机或根本不是随机，这些试验的作者通常对随机概念的理解存在问题。因此我们采用更为谨慎的做法，而暂时没有纳入这109项试验的结果。但是相对于纳入的10项试验，109项试验是一个非常大的数字，而且未能清楚报告和未能联系上原作者不能等同于该试验未采用正确的随机方法，所以我们的这一做法有可能丢失了大量数据。

纳入的10项研究中，虽然有1项研究以英文形式发表，但全部都是在进行。考虑到中草药在亚洲等国家，如日本、韩国，也有较高的使用率，虽然我们设置了详尽的检索策略以尽可能找到所有相关的试验，且未限制语言，但是不排除可能漏掉了某些非中文或英文发表的文献。因此，未来如果可能，需要对日本和韩国医学数据库进行检索，

并咨询专家了解是否还存在符合标准的其它研究文献。

本研究希望探究苦参类制剂的疗效和安全性，且纳入随机对照试验，但是往往观察性研究会提供更多有关晚期不良事件和健康相关生命质量等结局数据。我们计划对文献检索中发现的观察性研究，在报告了不良事件相关结局时，提取相关数据，以分析安全性。且待定列表中的109篇文献可能提供有关不良事件的信息。我们未计划对所有观察性研究进行系统检索，且最终未对109篇研究中的安全性数据进行提取，可能会使本研究的评价更偏向于疗效评价，同时可能会忽略某些晚期或罕见不良事件发生率。但是由于本研究最终未能得出有关苦参类制剂疗效的确证性结论，以上提到的问题可能不属于严重问题。且未来建议专门开展基于观察性研究的苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎安全性的系统评价。

纳入试验的数量较少，且各个试验在受试者人群、苦参类制剂和给药途径、对照药物种类等方面存在差异，虽然我们尝试通过亚组分析从受试者特征和干预措施特征等方面，对效应值进行了分析，但是初始meta分析是基于所有纳入的试验，因而对于结果的解读要非常慎重。且根据方案，我们对每个结局指标的结果分别进行了3-5个亚组分析，虽然我们已说明这些亚组分析的结果属于探索性分析，不能作为产生结论的主要依据，但是因此而未能对显著性界值进行校正的做法，可能会带来结局多重性的问题，增加随机偏倚的风险。

在根据干预时长进行亚组分析时，我们按照纳入试验干预时长的中位数值，即6个月，作为分组依据。但是我们不能确定6个月作为分组依据，是否具有最佳临床代表性。而当采用不同分组时长时，得出的结论也将存在差异。所以如何选定最佳治疗时长分组依据有待进一步商榷。

我们对非严重不良事件、血清HBV-DNA阳性率、和血清HBeAg阳性率三个结局的结果进行了TSA分析，以验证结果的稳定性<sup>[17, 18, 21, 46]</sup>。但是三个指标的meta分析均未能达到所需信息量，所以无法排除随机偏倚风险。

本综述最后一次检索日期为2018年12月。在综述发表后可能还会有相关的试验被发表，所以需要按照Cochrane系统综述的要求对本综述进行更新。

本研究在进行中有三个方面对方案进行了调整，但是均经过专家的同意，且提供了调整原因。为了更加清晰地界定对照干预措施的类型，我们将注册时的题目从“Radix Sophorae flavescentis versus antiviral drugs for chronic hepatitis B”改为“Radix Sophorae flavescentis versus other drugs or herbs for chronic hepatitis B”。

在对非严重不良事件meta分析所需样本量进行计算时，我们没有使用观察到的多样性0%，而是按照Jakobsen等人的建议，选用了25%<sup>[11]</sup>。考虑到苦参类制剂在临床的使用情况，以及其被认为能够改善临床症状并抑制病毒复制，因此在证据概要表中，除了主要和次要结局指标，我们也报告了替代结局指标血清HBV-DNA和血清HBeAg的相关结果。根据Cochrane中心的要求，我们在偏倚风险评估时，去掉了利益偏倚评估这一条目，而是采用描述的方法对研究资助情况进行了报告。

#### 4.5 与其他研究或综述的异同点

我们检索到3篇已经发表的有关苦参类制剂对比其它药物治疗慢性乙型肝炎的meta分析<sup>[47-49]</sup>。2项meta分析基于的临床试验中，干预对照类型还包括：苦参类制剂联合基础治疗对比基础治疗，或苦参类制剂联合一种基础治疗对比另一种基础治疗<sup>[47, 48]</sup>。1项试验比较了苦参类制剂与拉米夫定药物治疗慢性乙型肝炎的效果<sup>[49]</sup>。与以上3个meta分析结果相比，我们的meta分析对于偏倚风险和随机误差风险进行了广泛地讨论，进行了亚组和敏感性分析以对异质性来源和缺失数据对效应估计值的影响进行了探究，进行了TSA分析以控制随机误差风险，使用了GRADE工具来评估证据的可信度。刘等人的研究表明，苦参碱与其它药物（干扰素、硫普宁、中药）相比，能降低血清HBV-DNA、血清HBeAg、和血清HBsAg的阳性率<sup>[48]</sup>。吴等人的研究发现，苦参类制剂与干扰素和拉米夫定对血清HBeAg转阴的效果可能不存在差异；苦参类制剂比拉米夫定更有利于血清HBV-DNA的阴转，但效果不如干扰素。与除干扰素和拉米夫定以外其它药物（如其它中药）相比，苦参类制剂的血清HBV-DNA阴转和血清HBeAg阴转效果更好<sup>[47]</sup>。王等人发现苦参类制剂与拉米夫定相比，能够降低血清HBV-DNA的阳性率，但是在血清HBeAg阴转、丙氨酸氨基转移酶、YMDD突变方面，暂未发现二者存在差异<sup>[49]</sup>。本综述中，我们发现苦参类制剂与对照药物在非严重不良事件和血清HBV-DNA阴转方面的效果尚不能确定，苦参类制剂可能会有利于血清HBeAg的阴转。

## 5 结论

### 5.1 对临床实践的启示

由于纳入的试验未报告全因死亡率、健康相关生命质量、严重不良事件、乙型肝炎相关死亡率、和乙型肝炎相关发病率的信息，因此我们无法得出苦参类制剂对临床终点



结局的结论，因而其对临床实践的指导意义存在限制。综述证据显示苦参类制剂与其它治疗相比，对非严重不良事件发生率和血清HBV-DNA阳性检出率的效果尚不清楚，而苦参类制剂可能会降低血清HBeAg的阳性检出率、并增加ALT复常率。

## 5.2 对临床研究的启示

建议未来临床试验在设计和报告时分别遵从SPIRIT标准和CONSORT标准<sup>[50, 51]</sup>。我们将从受试者类型、干预措施、对照组设置、结局指标等方面对未来研究给予建议<sup>[52]</sup>。

本综述纳入的受试者类型是慢性乙型肝炎患者合并或不合并其它疾病。只有1项试验提供了受试者的合并症。建议未来试验能够提供受试者详尽的合并症情况，且提供慢性乙型肝炎疾病的具体诊断标准。当纳入的受试者存在合并症时，需要依据受试者情况进行分层分析。

本综述纳入的干预措施类型包含胶囊口服、静脉滴注、肌肉注射、和穴位注射。研究结果提示，苦参类制剂肌肉注射与静脉滴注或胶囊口服的给药途径相比，可能更有利于血清HBV-DNA的阴转。苦参类制剂的服用疗程为1个月到12个月不等。所以，未来临床试验应当在确证苦参类制剂疗效的情况下，进一步讨论不同剂型、剂量、给药途径、疗程等因素对疗效的影响，从而进一步优化苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的方案。

未来随机对照临床试验在选择对照药物时，应当选择已有系统综述等证据支持的药物，这样才能更有利于对结果进行正确解读。考虑到干预药物与对照药物在剂型、剂量、给药途径等方面可能存在差异，为了避免因为盲法缺失对疗效结果的影响，建议未来研究可以进行双盲双模拟随机对照试验。

本综述中设定的临床重要终点结局指标应该依旧是未来研究的终点，也是未来临床实践的主要依据。考虑到终点结局不是短期可观察结局指标，因此增加随访观察时间很重要。

## 参考文献

- [1] 蒋立会, 刘岩红. 慢性乙型肝炎 30 年治疗与回顾[J]. 中国社区医师, 2018, 34(28): 5-6.
- [2] World Health Organization. WHO Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection[J]. World Health Organization, 2015.
- [3] 徐静, 唐红. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗现状与新进展[J]. 四川医学, 2009, 30(2): 267-269.
- [4] 侯春艳, 杨永峰. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗新进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1): 124-128.
- [5] 申婷, 游晶, 范晶华, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J]. 实用医学杂志, 2014(3): 339-341.
- [6] 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家讨论组. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议[J]. 中华传染病杂志, 2007,



25(10): 577-583.

[7] Liang N, Kong DZ, Ma SS, et al. Radix Sophorae flavescens versus antiviral drugs for chronic hepatitis B[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8).

[8] International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016.

[9] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. 1994.

[10] Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, et al. Industry sponsorship and research outcome[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 2:MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.

[11] Jakobsen J C, Wetterslev J, Winkel P, et al. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods[J]. *BMC Medical Research Methodology*, 2014, 14(1): 120.

[12] Higgins J P T, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

[13] Higgins J P T, Thompson S G, Deeks J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[Z]. *BMJ*, 2003: 327, 557-560.

[14] Higgins J P, Thompson S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Statistics in Medicine*, 2002, 5: <https://doi.org/10.1002/sim.1186>.

[15] Harbord R M, Egger M, Sterne J A. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints.[J]. *Statistics in Medicine*, 2010, 25(20): 3443-3457.

[16] Egger M, Smith G D, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[Z]. *BMJ Publishing Group Ltd*, 1997: 315, 629-634.

[17] Wetterslev J, Jakobsen J C, Gluud C. Trial Sequential Analysis in systematic reviews with meta-analysis[J]. *Bmc Medical Research Methodology*, 2017, 17(1): 39.

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

[19] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses[J]. *Bmc Medical Research Methodology*, 2009, 9(1): 86.

[20] Castellini G, Nielsen E E, Gluud C. Comment on: "Cell Therapy for Heart Disease: Trial Sequential Analyses of Two Cochrane Reviews"[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 102(1).

[21] Thorlund K, Imberger G, Walsh M, et al. The Number of Patients and Events Required to Limit the Risk of Overestimation of Intervention Effects in Meta-Analysis — A Simulation Study[J]. *Plos One*, 2011, 6(10): e25491.

[22] Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Wagner G, et al. Increased risks for random errors are common in outcomes graded as high certainty of evidence[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2019, 106: 50-59.

[23] Castellini G, Bruschetti M, Gianola S, et al. Assessing imprecision in Cochrane systematic reviews: a comparison of GRADE and Trial Sequential Analysis[J]. *Systematic Reviews*, 2018, 7(1): 110.

[24] Group T G W. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations[Z]. 2013.

[25] Guyatt G, Oxman A D, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(2): 151-157.

[26] Guyatt G H, Oxman A D, Santesso N, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes.[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(2): 158-172.

[27] GRADE Working Group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 328:1490.

- [28] 许佳平, 黄萃, 鲍冰, 等. 天晴复欣注射液治疗慢性乙型肝炎、肝硬化临床研究 [J]. 中华综合医学, 2003, 4(2): 103-104.
- [29] 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 苦参素联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 解放军医学杂志, 2005(12): 1100-1102.
- [30] 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 干扰素  $\alpha$ -2b 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(4): 259-262.
- [31] Yan Z, Xu T, Su K, et al. Investigation of therapeutic effect of Longchai Formula Granule on chronic hepatitis B patients: A double-blind, controlled and randomized clinical trial[J]. BIO Web of Conferences, 2017, 8(2017): 1029.
- [32] 梁晶, 徐春雨, 齐树辉. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2006, 14(3): 40.
- [33] 邓海鹏. 苦参碱治疗慢性乙型肝炎高胆红素血症疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 32(3).
- [34] 席瑞红, 李宏昌, 罗玉萍, 等. 苦参碱注射液联合护肝片治疗儿童慢性乙型肝炎临床研究[J]. 甘肃中医药大学学报, 2010, 27(4): 36-39.
- [35] 张红敏, 牛志民, 胡静, 等. 拉米夫定与苦参碱单用及联用治疗儿童乙肝效果观察[J]. 中西医结合研究, 2011, 03(3): 121-123.
- [36] 王健. 阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎临床观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(7): 986-988.
- [37] 张学武. 慢性乙型肝炎患者 HBsAg 定量检测的意义及拉米夫定和苦参素治疗对其影响的对照研究 [D]. 安徽医科大学, 2007.
- [38] Savovic J, Turner R M, Mawdsley D. Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study:[J]. American Journal of Epidemiology, 2018, 187(5): 1113-1122.
- [39] Savovi J, He J, Dg A, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies[J]. Health Technol Assess, 2012, 16(35): 1-82.
- [40] Kjaergard L L, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses[J]. Annals of Internal Medicine, 2001, 149(3): 982-989.
- [41] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?[J]. Lancet, 1998, 352(9128): 609-613.
- [42] Schulz K F, Chalmers I, Hayes R J, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials[J]. JAMA, 1995, 273(5): 408-412.
- [43] Wood L, Egger M, Gluud L L, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study[J]. BMJ, 2008, 336 (7644): 601-605.
- [44] Schünemann H J. Interpreting GRADE's levels of certainty or quality of the evidence: GRADE for statisticians, considering review information size or less emphasis on imprecision?[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2016, 75: 6-15.
- [45] Guyatt G H, Ebrahim S, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 17: assessing the risk of bias associated with missing participant outcome data in a body of evidence[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2017, 87: S640398447.
- [46] TSA - Trial Sequential Analysis[DB/CD]. 0.9.5.10 Beta ed. Copenhagen: Copenhagen Trial Unit, 2011.
- [47] 吴宇峰. 苦参制剂治疗慢性乙型肝炎和无症状携带者系统评价疗效研究[D]. 北京中医药大学, 2011.
- [48] Liu J, Zhu M, Shi R, et al. Radix Sophorae flavescens for chronic hepatitis B: a systematic review of randomized trials[J]. American Journal of Chinese Medicine, 2003, 31(03): 337-354.
- [49] 王晓彤, 林海雄, 张韧. 拉米夫定对比苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效及 YMDD 变异的系统评价及

Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, v.43;No.475(12): 2478-2483.

[50] Moher D, Schulz K F, Altman D G. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomised Trials[J]. *Annals of internal medicine*, 2005, 134(7): 658-661.

[51] Chan A W, Tetzlaff J M, Altman D G, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158 (3): 200-207.

[52] Polly B, Klara B, Kalipso C, et al. How to formulate research recommendations[J]. *Bmj*, 2006, 333(7574): 917.

## 第四部分 误差矩阵工具评估苦参素治疗慢性乙型肝炎临床证据的方法学研究

### 1 前言

循证医学的理念强调了除专家经验以外临床证据对医疗实践和决策的重要性。临床证据来源于不同类型的研究设计，研究类型不同，证据的可靠性也不尽相同。前期实证研究发现，研究样本量是否达到足够把握度、研究是否是药企资助、研究人员是否提前获知分组干预情况、研究对象选择是否合理、结局指标设置是否恰当、研究报告质量等都可能影响其做为临床证据的真实性和可靠性，都有可能高估待评估疗法的疗效或低估伤害风险<sup>[1-17]</sup>。有学者对可能影响临床证据真实性和可靠性的风险因素进行了归类分析，可分为系统误差风险、随机误差风险、和设计误差风险。

Keus 等人还进一步提出了三维误差矩阵的概念，即针对某个临床问题，将与其相关的不同类型研究的结果与影响证据质量的风险因素相结合，构建证据的三维矩阵图，从而更加直观地呈现当前证据的整体情况，同时有助于了解可能存在的优势、以及需要改进的方面<sup>[18]</sup>。

检索国内文献时，尚没有发现有关三维误差矩阵用于证据概览的相关研究。而探索证据评估和呈现的多种方法，对于促进临床实践非常重要。因此，基于研究一和研究二中有关苦参类制剂对比不治疗、安慰剂、或其它疗法治疗慢性乙型肝炎的临床证据，我们将探索性地使用三维误差矩阵工具对证据进行概览，同时对当前苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎临床研究中可能的问题进行梳理，并通过应用进一步对当前的三维误差矩阵工具进行改进。

### 2 方法

#### 2.1 数据来源

本研究目的是采用三维误差矩阵工具对苦参类制剂干预慢性乙型肝炎的临床证据进行评估，因此数据来源为研究一和研究二纳入的随机对照试验，并在此基础上，同时检索相关已发表的 meta 分析。Meta 分析的纳入排除标准应当与研究一和研究二的标准保持一致，即：受试者为慢性乙型肝炎患者，且允许存在合并症；干预对照类型为苦参类制剂对比不治疗、安慰剂、其它疗法，允许共同干预。

## 2.2 三维误差定义和评估

### 2.2.1 系统误差的定义和评估

系统误差(systematic error): 也称偏倚(bias), 是指研究结果受到某些因素的影响而系统地偏离了真实情况<sup>[19, 20]</sup>。系统误差的评估需要考虑不同的研究设计(如系统综述、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列报告、个案研究、专家经验等)<sup>[18, 21-23]</sup>。以疗效评价为例, 在设计和实施良好的情况下, 基于随机对照试验的系统综述或 meta 分析被认为系统误差较小, 而专家经验由于主观性强、未设置对照和未矫正混杂因素等原因, 系统误差相对较大<sup>[22, 23]</sup>。但是 meta 分析和随机对照试验并不总是唯一优选, 而是与临床问题密切相关。当研究问题主要关于不良事件时, 研究者还要考虑观察性研究中可能提供的长时间随访得到的相关证据。由此, 不同研究类型的证据在误差矩阵中都可以得到呈现。除了考虑不同研究设计外, 同一研究类型系统误差也可能存在差异。因此对于同一研究类型, 又可以依据相应的工具对系统误差进行评估。本研究中纳入的研究类型为随机对照试验和系统综述, 因此我们分别采用 AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews) 工具和 ROB (Risk of bias) 工具对 meta 分析和随机对照试验的系统误差进行评估<sup>[20, 24]</sup>。

为了避免混淆系统误差与证据质量(quality of evidence)和方法学质量(methodological quality)的区别, 我们需要对此进行简单说明。证据质量或证据可信度反映了对效果估计的信心, 可通过 GRADE 进行评估; 系统误差只是影响证据可信度的因素之一; 方法学质量评估的是不同研究的设计、实施、分析、和报告中可能存在的缺陷对研究质量的影响。方法学评估只是系统误差评价的一部分。

### 2.2.2 随机误差风险的定义和评估

随机误差(Random error): 也称机遇(chance), 即由于抽样误差引起的研究结果偏离真实值的情况, 其大小可以用统计学方法进行估计, 但没有方向性<sup>[25]</sup>。有两种常见的错误结论, 即错误地拒绝了零假设(I类错误;  $\alpha$ )或错误地接受了零假设(II类错误;  $\beta$ )<sup>[25-27]</sup>。Keus 等人建议将不同研究的随机误差风险通过计算标准误的大小来评估, 对于二分类数据, 计算风险比的对数值的标准误, 对于连续性数据, 计算均数差的标准误。具体计算方法参照 Cochrane 手册中的相关计算公式<sup>[18, 20]</sup>。

二分类数据的标准误计算公式:

随机对照试验中,

$$SE\{\ln(RR_i)\} = \sqrt{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{c_i} - \frac{1}{n_{1i}} - \frac{1}{n_{2i}}}$$

其中  $a_i$  和  $c_i$  分别表示试验  $i$  中干预组和对照组事件发生数;  $sd_{1i}$  和  $sd_{2i}$  分别表示为干预组和对照组的标准差大小,  $n_{1i}$  和  $n_{2i}$  则分别表示干预组和对照的总人数。

系统综述或 meta 分析中,

$$\text{二分类数据的标准误计算公式: } SE\{\hat{\theta}\} = \frac{\ln(UCL) - \ln(LCL)}{2 \times \phi(1 - \alpha/2)}$$

$\hat{\theta}$  表示合并效应量 RR 的对数值  $\ln(RR_{MH})$ ,  $\phi$  表示标准正态偏差, UCL 表示效应量 95% 可信区间上限值, LCL 表示效应量 95% 可信区间下限值。

连续性数据的标准误计算公式:

$$SE\{MD_i\} = \sqrt{\frac{sd_{1i}^2}{n_{1i}^2} + \frac{sd_{2i}^2}{n_{2i}^2}}$$

其中  $sd_{1i}$  和  $sd_{2i}$  分别表示试验  $i$  中干预组和对照组标准差,  $n_{1i}$  和  $n_{2i}$  则分别表示干预组和对照组别的总人数。

系统综述或 meta 分析中, sd 对应为合并效应量的标准差, n 则对应为合并后干预组和对照组的总人数。

标准误的值越小表示随机误差越小, 统计推断越准确。一般认为, 标准误为 0-0.1, 随机误差可忽略不计; 0.1-0.2 表示存在少量随机误差; 0.2-0.3 表示存在中等随机误差; 0.3-0.5 表示存在显著性随机误差, 标准误超过 0.5 则表示存在非常显著的随机误差<sup>[18]</sup>。

### 2.2.3 设计误差风险的定义和评估

设计误差 (design error): 则主要是研究设计存在问题导致结果并不能回答提出的临床问题 (如错误地选择或设置受试者、药物剂量、对照药物、分析方法、结果分析等)<sup>[18, 21]</sup>。针对设计误差我们会经常问的问题, 如临床问题是否恰当? 患者人群是否选择恰当, 是否有代表性? 是否存在滥用非劣效性试验的风险? 干预措施剂量和疗程是否具备临床合理性? 是否滥用结局指标而未考虑患者偏好和价值观?<sup>[18, 21, 28]</sup>

在影响设计误差风险的多个因素中, 结局指标的相关性尤为重要。Keus 等人建议根据 GRADE 分级原则, 依据临床重要性及相关性, 从患者角度出发, 将关注的结局指标进

行分级，主要结局全因死亡、不良事件、健康相关生命质量为较高级、次要结局如乙肝相关死亡、乙肝相关发病率、和非严重不良事件为中级，而 HBV-DNA 阳性检出率和 HBeAg 阳性检出率则为较低级<sup>[18]</sup>。

在此基础上，我们认为还存在其它影响设计误差风险的因素，如：研究对象、干预措施、对照措施、临床情境（单中心 vs 多中心）、研究目标（解释性 vs 实用性）、研究设计（优效性、等效性、非劣效性）、研究结构（平行 vs 交叉）、分析单元。我们将对以上八个条目的合理性进行评估，具体标准见表 4-1。当研究报告中未包含相关信息时，因不足以得出‘合理’的判断，所以记录为‘不恰当’。

表 4-1 其它设计误差影响因素不恰当性的评判标准

条目	判断标准
研究人群	人群选择时，诊断和纳入标准不清楚或太严或太泛
干预措施	干预措施剂量、疗程等不清楚或不符合临床
对照措施	对照措施剂量、疗程等不清楚或不符合临床
研究地点及中心	与多中心研究相比，采用单中心
目标-解释性/实用性	考虑到结果的临床推广性，采用解释性试验而非实用性设计
研究结构-平行/交叉	与平行设计相比，采用交叉设计且未能合理处理如洗脱期等问题
目的-优效性/等效性/非劣效性	采用非劣效设计，有可能得到比对照措施更差的干预，考虑到安全性问题，可能是不合伦理的
数据分析单位	当数据分析单位与分配入组单位不一致，且未在统计分析时加以考

## 2.3 资料提取

资料由研究团队成员两两一组独立提取，如有数据缺失则尝试联系作者，提取数据包括：研究 ID、ROB 条目、AMSTAR 条目、样本量、效应量、干预措施、对照措施、研究人群、结局指标、研究场所、研究目标、研究结构、研究目的、数据分析单位。研究者同时对系统误差和设计误差条目进行评估，并计算标准误。当出现意见不一致时，通过讨论结局，必要时咨询导师以做出判断。

## 2.4 三维误差矩阵构建

采用 excel 表格分别构建‘获益’和‘伤害’三维误差矩阵图。结局显示苦参类制剂优于对照组的研究在‘获益’误差矩阵图中进行呈现；而结局显示苦参类制剂劣于对照组的研究则在‘伤害’误差矩阵图中呈现。

三维误差矩阵构建的第一步，按照表 4-2 对纳入的临床证据进行归类，并记作 x 轴；



第二步，依据计算得到的标准误值对证据进行排序，并记作 y 轴；第三步，根据结局的临床重要性等级对证据进行排序，并记作 z 轴。由此，‘曼哈顿大楼’样证据柱状图建成，每一个柱状条代表一个研究中的一个结局，高度代表结局的临床重要性，即全因死亡率与 HBeAg 阳性检出率相比对患者更重要，因此柱状条高度要高于 HBeAg 阳性检出率的柱状条。为了区别 8 个不同的结局指标，在三维矩阵图中，分别采用不同的颜色来表示。考虑到影响设计误差风险的其它八个因素，将每个柱状条由上而下分为八层，每一层代表一个影响因素，当该因素被认为‘不合理’时该层颜色变暗，即如果八个因素被认为全部风险较低时，柱状条整体呈现亮色，而如果多个因素被认为存在高风险时，柱状条颜色会呈现灰色断层。灰色断层越多，表明设计误差风险越高。

表 4-2 证据类型（不同系统误差风险）

分类	证据类型
a	基于低偏倚风险随机对照试验的 meta 分析
b	低偏倚风险随机对照试验
c	基于所有随机对照试验的 meta 分析
d	高偏倚风险随机对照试验
e	基于队列研究的 meta 分析
f	队列研究
g	基于病例对照研究的 meta 分析
h	病例对照研究
i	病例系列和个案报告
j	专家经验

### 3 结果

#### 3.1 meta 分析证据的误差评估

按照 AMSTAR 工具中推荐的 7 个核心条目作为评价标准，所有 7 项 meta 分析均被评为‘非常低’质量<sup>[29-35]</sup>（表 4-3）。只有 1 项 meta 分析在综述开展之前进行了方案注册<sup>[35]</sup>。所有综述的检索策略都不够全面，有待改进，其中 3 项 meta 分析对语言和检索时间进行了限制，剩余 4 项 meta 分析缺乏对未发表研究的检索<sup>[30-32, 35]</sup>。没有 1 项 meta 分析提供了全文阅读后排除的文献以及排除的理由。3 项 meta 分析采用恰当的方法对纳入研究进行了偏倚风险评估<sup>[29, 32, 35]</sup>，其余 4 项 meta 分析或未进行风险偏倚评估或只评估了其中的某些条目，而对于为何只选取了其中几条进行评估，并未给出任何解释<sup>[30, 31, 33, 34]</sup>。只有 2 项 meta 分析采用了恰当的方法进行数据合并<sup>[32, 35]</sup>。5 项 meta 分析在对结果进行

表 4-3 既往发表的苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎 meta 分析的严格评价结果

严格评价条目	Wu 2011	He 2013	Qi 2013	Jiang 2013	Song 2016	Wang 2016	Wang 2017
1. 研究问题和纳入标准是否包含 PICO 要素?	是	是	是	是	是	是	是
2. 研究是否报告了在开始系统综述之前已经制定了方案, 且如有修订, 是否详细报告了修订细节?	不是	不是	不是	不是	是	不是	不是
3. 是否解释了纳入研究类型的选择依据?	不是	不是	不是	不是	不是	不是	不是
4. 是否采用了全面系统的文献检索策略?	部分符合*	部分符合*	不是	不是	部分符合*	部分符合*	不是
5. 文献筛选是否为双重筛选?	不是	不是	不是	是	是	是	不是
6. 数据提取是否为双重提取?	是	是	是	是	是	是	是
7. 是否提供了排除文献列表并记录排除理由?	不是	不是	不是	不是	不是	不是	不是
8. 是否详细描述了纳入文献的基本特征?	部分符合#	部分符合#	不是	不是	部分符合#	是	部分符合#
9. 是否采用恰当的方法对纳入研究的偏倚风险进行了评估?	不是	合&	合&	不是	是	是	是
10. 是否报告了纳入研究的资金来源?	不是	不是	不是	不是	不是	不是	不是
11. 如果进行了 meta 分析, 那么是否采用了合适的统计方法进行数据合并?	不是	不是	不是	不是	是	是	不是
12. 如果进行了 meta 分析, 那么是否评估了纳入研究的偏倚风险对 meta 分析结果或其他证据合并结果的影响?	不是	不是	不是	不是	不是	不是	不是
13. 在对结果进行解释或讨论时, 是否与纳入研究的偏倚风险相结合?	是	是	是	不是	是	不是	是
14. 是否充分解释或讨论了结果中存在的异质性问题?	不是	不是	不是	不是	是	不是	是
15. 如果进行了定量合并, 是否对发表偏倚 (小样本效应) 进行了评估, 并讨论其对结果可能产生的影响?	是	不是	不是	不是	不是	不是	是
16. 是否报告了任何可能的利益冲突的来源, 包括得到的资金支持?	不是	是	不是	不是	是	是	是

\*综述作者检索了至少两个数据库, 提供了关键词和/或检索策略, 合理设置了检索限制, 但缺乏对灰色文献的详细全面检索

#综述作者描述了纳入研究的人群、干预措施、对照措施、结局指标、和研究设计, 但是信息不够详尽具体

^综述作者从分配序列隐藏和受试者、结局评价者盲法两方面对偏倚风险进行了评估, 但是未考虑随机序列产生和/或选择性报告方面可能的偏倚风险

解释和讨论时未考虑偏倚风险对结果可能产生的影响<sup>[30-34]</sup>。2 项 meta 分析对发表偏倚进行了评估并分析了其对结果可能产生的影响<sup>[29, 30]</sup>，其余 5 项 meta 分析或未进行发表偏倚评估，或只绘制了到漏斗图但是未进行任何相关探讨<sup>[31-35]</sup>。

依据标准误大小与随机误差风险的关系，全因死亡率这一结局存在显著随机误差风险（SE=0.36）；严重不良事件存在中等随机误差风险（SE=0.22）；非严重不良事件存在显著随机误差风险（SE=0.35）；替代结局指标随机误差风险则为低到中等（HBeAg 阳性检出率 SE=0.16；HBV-DNA 阳性检出率 SE=0.21）。没有 meta 分析报告健康相关生命质量、乙肝相关死亡和发病率（表 4-4）。

表 4-4 既往发表的苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎 meta 分析中各结局指标的标准误

研究 ID	主要结局			次要结局			探索性结局	
	全因死亡	健康相关生命质量	严重不良事件	乙肝相关死亡	乙肝相关发病	非严重不良事件	HBV-DNA 阳性检出率	HBeAg 阳性检出率
何 2013	N	N	N	N	N	0.35	0.20	0.16
蒋 2013	N	N	N	N	N	N	0.06	0.05
齐 2013	N	N	N	N	N	N	0.21	0.09
宋 2016	Z	N	Z	N	N	N	0.04	0.04
王 2016	N	N	N	N	N	N	0.19	0.14
王 2017	N	N	0.22	N	N	0.10	0.05	0.05
吴 2011	0.36	N	N	N	N	N	0.03	0.03

### 3.2 随机对照试验证据的误差评估

全部随机对照试验采用了合适的随机序列产生方法，如采用随机数字表生成随机序列<sup>[36-76]</sup>。2 项试验使用了密封不透光的信封对随机分配入组方案进行了隐藏。只有 2 项试验对受试者和研究者实施了盲法。4 项试验对结局评价者实施了盲法。32 项试验不存在缺失数据或对缺失数据采用了合理的填补方法而磨损偏倚为低风险。通过题名检索联合试验注册库检索的方法，未能找到任何一项试验的研究方案，且未报告任意主要结局指标，因此不存在选择性偏倚风险低的试验。

没有 1 项研究报告了健康相关生命质量、乙肝相关死亡率、和乙肝相关发病率的结局。1 项试验报告了全因死亡率，苦参类制剂组与对照组均未发生死亡。10 项试验报告了严重不良事件，苦参类制剂组与对照组均未发生严重不良事件。21 项试验报告了非严重不良事件这一结局，其中 9 项试验中苦参类制剂组和对照组均未发生非严重不良事件，

其余 12 项试验中，83%（10/12）的试验可能存在显著随机误差风险（ $SE > 0.3$ ），中位数为 0.61（0.18 到 1.39）。37 项报告了 HBV-DNA 阳性检出率的研究中，11 项研究显示显著或高随机误差风险（SE 为 0.30–1.03）。所有报告了 HBeAg 阳性检出率的研究显示随机误差风险为小或可忽略不计（表 4-5）。

所有研究都存在一定设计误差风险，详细评估情况见附表 4。5 项试验未提供清晰合理的诊断和纳入排除标准。7 项研究干预措施和对照措施的剂型、剂量、疗程等信息不清晰合理。只有 1 项试验是在多个中心开展。所有研究都不能被判定为优效性和实用性研究设计。所有试验均采用平行设计方案且数据分析单位与分配入组单位一致，为个体受试者。

表 4-5 随机对照试验中各结局指标的标准误

研究 ID	主要结局			次要结局			探索性结局	
	原因死亡率	健康相关生活质量	严重不良事件	乙肝相关死亡率	乙肝相关发病率	非严重不良事件	HBV-DNA 阳性检出率	HBeAg 阳性检出率
段 2004	N	N	N	N	N	Z	0.18	0.15
郭 2003	N	N	N	N	N	N	N	N
何 2013	N	N	Z	N	N	Z	0.36	0.17
黄 2004	N	N	N	N	N	N	0.11	0.11
黄 2005	N	N	N	N	N	N	0.13	0.13
李 2006	N	N	N	N	N	0.18	0.16	0.14
李 2008	N	N	N	N	N	Z	0.21	0.16
李 2010	N	N	Z	N	N	Z	0.18	0.12
刘 2005	N	N	N	N	N	0.36	0.14	0.09
刘 2016	N	N	N	N	N	N	0.24	N
陆 2004	N	N	Z	N	N	0.65	0.11	0.09
吕 2010	N	N	N	N	N	N	N	N
吕 2011	N	N	Z	N	N	Z	0.22	0.14
毛 2014	N	N	N	N	N	N	N	N
苏 2014	N	N	N	N	N	0.77	1.03	N
孙 2011	N	N	Z	N	N	0.36	0.31	0.15
王 2006	N	N	Z	N	N	Z	0.29	0.18
王 2011	N	N	N	N	N	N	N	N
韦 2010	N	N	Z	N	N	Z	0.30	0.18
席 2010	N	N	N	N	N	0.18	0.18	0.13
谢 2010	N	N	N	N	N	N	0.18	N
薛 2008	N	N	N	N	N	N	0.20	0.18
闫 2011	N	N	Z	N	N	1.21	0.19	N
叶 2015	N	N	Z	N	N	0.57	0.13	N
张 2011	N	N	N	N	N	N	0.06	0.10

张 2015	N	N	N	N	N	N	0.47	N
张 2017	N	N	Z	N	N	Z	0.15	0.12
周 2013	N	N	N	N	N	N	0.71	0.18
柴 2018	N	N	N	N	N	N	0.37	N
黄 2018	N	N	N	N	N	N	N	N
骆 2018	N	N	N	N	N	0.98	0.35	N
王 2010	N	N	N	N	N	N	0.83	N
吴 2018	N	N	N	N	N	Z	0.53	0.26
杨 2018	N	N	N	N	N	0.79	0.28	0.16
朱 2018	N	N	N	N	N	N	N	N
邓 2010	N	N	N	N	N	N	N	N
黄 2004*	N	N	N	N	N	N	0.15	0.14
黄 2005*	N	N	N	N	N	N	0.10	0.10
梁 2006	N	N	N	N	N	1.39	0.13	0.13
王 2013	N	N	N	N	N	N	0.23	N
席 2010*	N	N	N	N	N	0.38	0.13	0.09
许 2003	N	N	N	N	N	N	0.15	0.22
Yan201 7	N	N	N	N	N	N	N	N
张 2007	N	N	N	N	N	N	0.69	0.17
张 2011*	N	N	N	N	N	N	0.09	0.13

备注：N:未报告；Z:事件数为0；\*表示此研究存在多个研究组，分别符合苦参类制剂对比不治疗或安慰剂，和苦参类制剂对比其它疗法，标记\*组为苦参类对比其它疗法组。

### 3.3 临床证据的误差矩阵

依据三维误差矩阵的评估结果，构建了苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的获益和风险矩阵图，图 4-1 为获益图，表示苦参类制剂组效果优于对照组；图 4-2 为风险图，表示对照组效果优于苦参类制剂组。

浏览三维矩阵图指南：如果想要了解苦参类制剂对全因死亡率的效果，浏览所有红色柱状条并，其中横坐标和纵坐标反映了系统误差和随机误差风险。由于在本研究中，只纳入了 meta 分析和随机对照试验（本研究的局限性），因此证据矩阵图中未呈现其它类型研究。由于所有纳入研究未报告健康相关生命质量、乙肝相关发病率、和乙肝相关死亡率，因此矩阵图中只包含全因死亡（红色柱状条）、严重不良事件（绿色柱状条）、非严重不良事件（橘色柱状条）、血清 HBV-DNA 阳性检出率（黄色柱状条）、和血清 HBeAg 阳性检出率（蓝色柱状条）。

直观浏览获益图可以发现，苦参类制剂可能对全因死亡率、严重不良事件、血清 HBV-DNA 阳性检出率、和血清 HBeAg 阳性检出率效果优于对照组（图 4-1）。但是从风险图中也可以发现，苦参类制剂可能会增加非严重不良事件的发生率（图 4-2）。并且研究结果应当结合误差风险进行解读。纳入的 meta 分析和随机对照试验方法学质量较低，存在高系统误差风险。在 meta 分析证据等级水平下，对于全因死亡和非严重不良事件，当前研究的随机误差存在显著风险 ( $SE=0.36$  和  $SE=0.35$ )。对于严重不良事件结局，当前研究的随机误差风险为中等风险 ( $SE=0.22$ )。对于血清 HBV-DNA 阳性检出率和血清 HBeAg 阳性检出率，随机误差风险为低到中等风险。（ $SE<0.16$  和  $SE<0.21$ ）。此外柱形图中存在大量灰色断层，表明当前研究存在设计误差风险，主要体现在研究人群诊断和纳入标准不清晰合理，干预措施和对照措施设置不清楚恰当、研究中心为单中心、研究无法判断为采用了优效性和实用性设计。

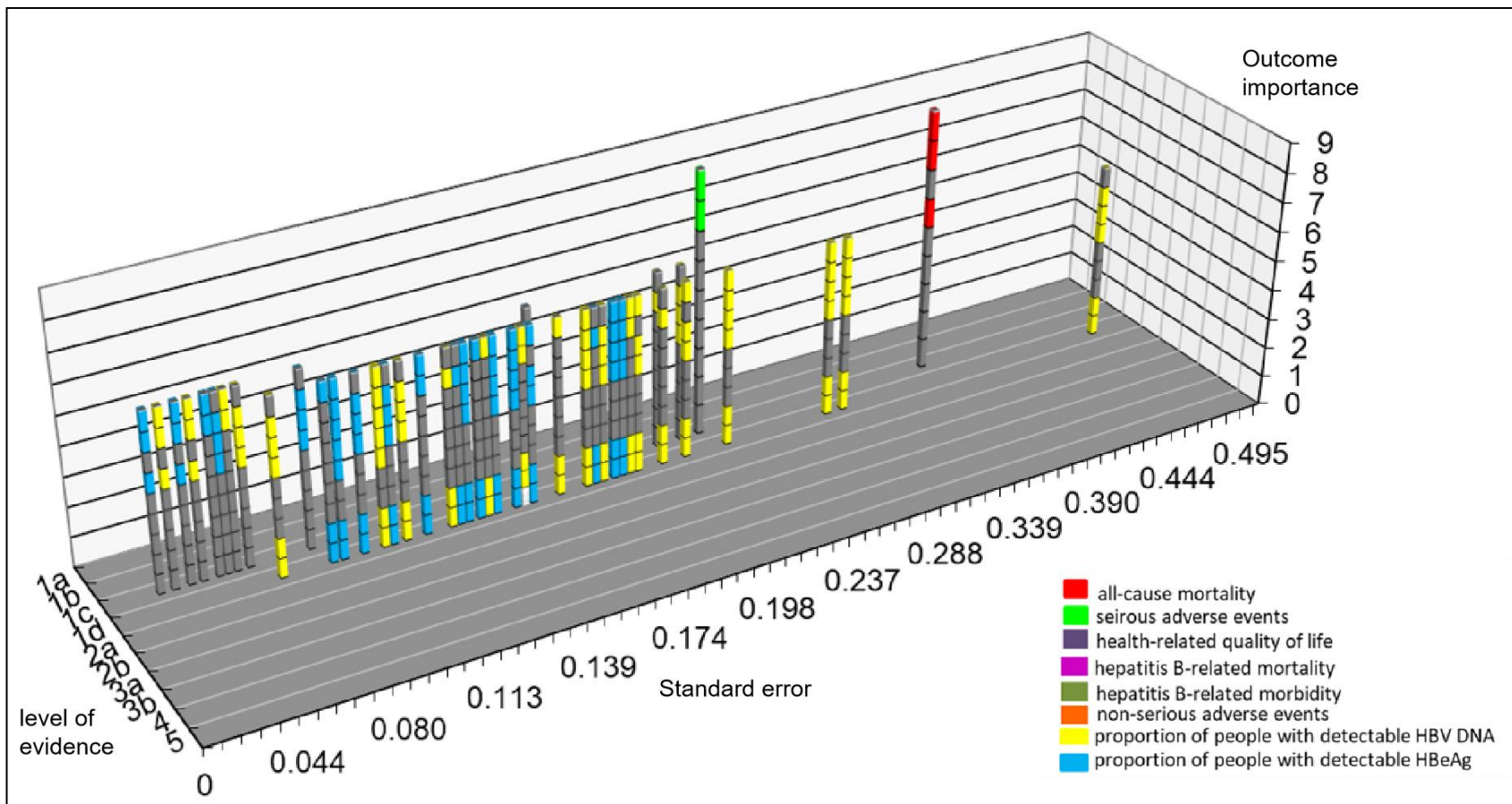


图 4-1 从随机误差、系统误差、设计误差维度呈现苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎临床证据的矩阵图(获益矩阵图) (图例说明见 123 页)



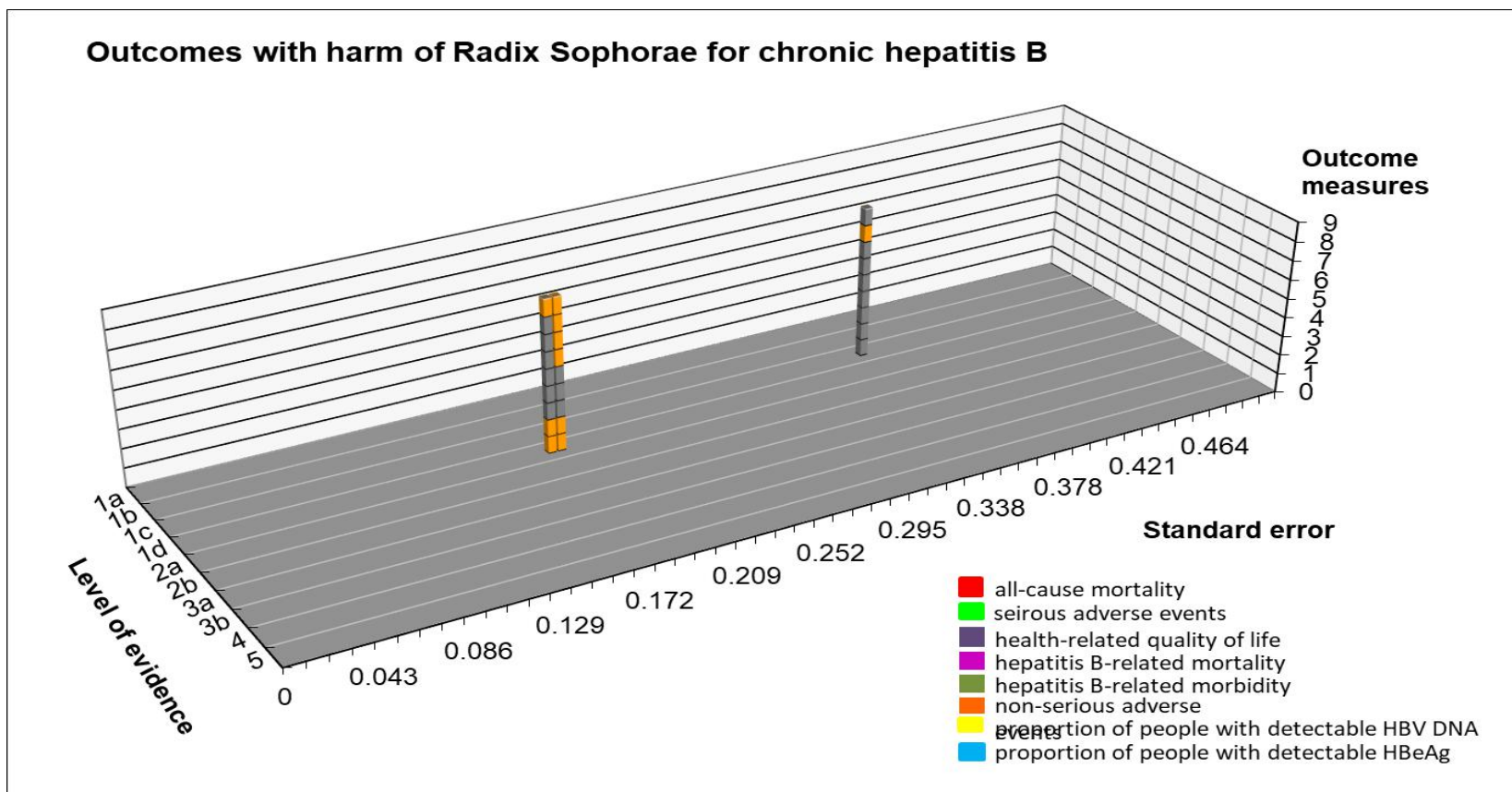


图 4-2 从随机误差、系统误差、设计误差维度呈现苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎临床证据的矩阵图(风险矩阵图)(图例说明见 123 页)

## 4 讨论

本研究为基于三维误差矩阵概念的探索性研究，在对原始三维误差矩阵工具进行了修订之后，以苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎为例，对三维误差矩阵工具用于中医药临床证据概览进行了介绍。该三维误差工具的应用并不能完全取代证据合并及 GRADE 评价的方法，而是可以作为补充工具，当针对某一临床问题存在大量研究，研究结果不一致，且存在多种研究类型时，可以采用此工具对证据整体进行概览，观察证据是否能够经受住三个误差偏倚风险的‘挑战’，如果误差偏倚为低风险，则进一步证据合并结果的真实性和可靠性具有一定保证；而如果误差偏倚风险为高风险，则可以通过观察误差矩阵图，了解当前证据存在的不足，为未来研究提供思路。此外，当针对某一临床问题存在大量研究且临床专家没有足够时间完成一篇 meta 分析或没有时间阅读所有文献时，此方法有助于研究者对临床证据有更加直观地了解，且有助于选择性地从偏倚风险低的文献开始阅读。

### 4.1 本研究的局限性

本研究资料来源是基于研究一和研究二，因此纳入的研究类型只包含了随机对照试验和 meta 分析。对于不良事件发生率和死亡率等需要长期随访才能观察到的指标，由于未能全面检索观察性研究等其它类型的研究，使得当前三维误差矩阵图只呈现了随机对照类型和 meta 分析的证据，从而有可能会丢失某些重要信息。且纳入的部分随机对照试验有可能已经包含在了 meta 分析中，由此可能会出现数据重复利用的情况。

不完整报告和报告质量差，以及联系作者成功率低，使得大量缺失不清楚的数据无法得到进一步确证，进而影响各条目的偏倚风险评估结果，而只能被评为‘不清楚’。报告不清楚使得我们难以区分纳入研究偏倚风险高，是由于其设计或实施质量差，还是由于报告质量差导致。

本研究在方法学上对设计误差风险条目进行了补充，但是由于本研究只纳入了随机对照试验和 meta 分析，因而增补的风险条目更倾向于对随机对照试验和 meta 分析的评估，而不适用于其它研究类型。因此，当此工具用于概览‘全证据’集时，需要进行必要的调整。

本研究尝试从系统误差风险、随机误差风险、和设计误差风险三个维度对影响临床证据的因素进行分类，但是可能存在某些重要的影响因素未能被归类。

## 4.2 对未来临床研究的启示

采用误差矩阵工具对苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的临床证据进行概览时，发现当前研究均存在不同程度的系统误差、随机误差、和设计误差风险。

纳入的随机对照试验在选择性报告和盲法实施方面存在高偏倚风险。我们未能找到任何一项研究的方案，且一半以上的研究只报告了替代结局指标的数据。由于这些替代结局指标与临床终点事件的因果关联尚未得到确证，因此未来一方面可以开展相关研究来探究二者之间的关系，另一方面需要延长随访期以获得终点事件的数据<sup>[7]</sup>。研究方案的提前注册对于 meta 分析同等重要。方案提前注册能够防止研究者在方案实施过程中根据结果对方案进行修改，从而影响结果的可靠性<sup>[77]</sup>。大部分临床试验采用苦参类制剂合并基础治疗对比基础治疗的研究设计，此时受试者和医生盲法难以实施，但是至少要对结局评价者实施盲法<sup>[78]</sup>。

虽然纳入的研究中某些研究随机误差风险较小，但是仍然有相当一部分研究存在显著随机误差风险。前期实证研究也发现，Cochrane 系统综述中纳入的大部分随机对照试验的统计学把握度不够<sup>[17]</sup>。25%的 meta 分析因为信息量不够可能得出了错误的结论<sup>[79]</sup>。对于随机对照试验，未来研究一定要进行样本量计算，如果要进行期中分析，则一定要对统计学显著性界值进行调整。对于 meta 分析，建议采用试验序贯分析法计算所需信息量，且在未达到所需信息量时进行统计学界值矫正，从而尽可能控制随机误差风险对结果的影响<sup>[80]</sup>。

研究者需要清晰合理地界定研究对象的入选标准<sup>[28]</sup>。清晰是指要尽可能详细地对疾病地诊断标准、年龄、疾病严重程度、合并症等进行界定，从而帮助判断什么样的患者才可以入选本研究。而详细并不代表详尽，即并不表示筛选患者时限制标准越多越好。如果入选标准太多，一方面导致招募患者困难从而难以完成试验，另一方面会过于偏离临床实际，从而影响该研究的外推性，所以入选标准要合理。如果招募的都是非常严重疾病的患者，那么研究结果就可能不太适用于轻度患者<sup>[28]</sup>。

未来研究需要对干预措施进行明确清晰的界定<sup>[28]</sup>；如果是药物试验，需要清晰界定剂量、剂型、服用方式，疗程等；如果是针刺试验，则首先需要界定该研究中针刺的定义、穴位选择、疗程等；以上提到的各方面都应尽可能地符合临床实际，比如干预措施剂量设置的过高或过低，都有可能得出并不是该药物真正的获益和风险情况。又或者以苦参素治疗慢性乙型肝炎的研究为例，苦参素药品说明书中规定用药一个疗程为

2个月,而有的研究中将苦参素疗程设置为21天,时间太短就有可能导致低估苦参素的疗效,而且不符合临床实际。又或者待研究的干预措施是中药复方,研究者只表明该方是院内制剂,但出于对自拟方的保护,并未对其中的中药及克数给予说明,使其他人无法重复该试验且不具有可推广性。

对照措施的选择一般分为三类:不治疗、安慰剂、阳性对照<sup>[28, 81, 82]</sup>。而对照组患者,尤其是身患严重或急性症状时不给予任何治疗措施,是不符合医学伦理的,因此在实际临床试验设计中,会两组患者同时给予常规基础治疗,即干预措施联合基础治疗对比基础治疗。阳性对照则一般选择的是目前常用的或指南推荐的治疗该疾病的疗法。依据研究目的选择好合适的对照措施之后,与干预措施一样,也还要合理设置对照措施的剂量、疗程等,如对照药物剂量设置过低,就有可能高估干预措施的疗效。

试验地点及中心的选择需要考虑研究可操作性和结果推广性。如果选择的是三级甲等医院,那么研究结果可能就不适用于农村地区,比如医疗服务可及性等。因此临床上多采用多中心研究,认为多中心比单中心试验结果更可靠<sup>[5, 16]</sup>。如果打算研究中医药治疗对比西药治疗某种疾病的效果,选择中西医结合医院比选择中医医院可能更容易招募患者,因为前来中医医院的患者更有可能就是希望接受中医治疗才就就诊的,所以相对不太能接受被随机分配到西药治疗组。

解释性试验通常检测在理想条件下,干预是否有益。解释性试验对所有变量进行严格控制,从而最大限度地提高内部准确度<sup>[83-86]</sup>,通常会对参与者设定较多的纳入和排除标准,并对替代结局指标进行评价。从患者和临床医生角度看,解释性试验意义不大。实用性试验寻求内部有效性与外部有效性之间的平衡,旨在最大限度地提高外部效度,以确保结果可以推广。实用性试验中的干预措施通常是复杂干预措施,更贴近于日常治疗。由于其干预效应可以在临床中被复制和推广,在临床试验中更鼓励实用性试验设计。

在平行试验和交叉试验中,试验组和对照组干预措施均会被随机分配。在交叉试验中,研究对象按照随机顺序接受试验组干预措施和对照组干预措施,该设计减少了对比组间参与者的变异性,因此仅需要较少的研究对象。然而,交叉对照试验的应用前提是干预措施效应是可逆的且病情稳定。此外,干预措施交叉之前未能使研究对象回到基线状态,和结局测量呈现的时间依赖性均会影响结果评价<sup>[87-89]</sup>。如果能够开展多中心大样本研究,平行试验设计更有利于干预措施的临床实践和推广。

当想要确定试验组干预措施是否优于对照组干预措施时,优效性试验较为常用。非劣效性试验中,欲检验试验组干预措施(一种不会造成不良事件,更便宜,或者更容易

实施的干预措施)并不比对照组差。虽然结果表明试验组干预措施不劣于标准干预措施,但仍存在一定范围内的劣势,这有悖于医学伦理,并可能存在潜在的危害。由于临床试验的目的通常是为了探究一种干预措施是否更加有效,所以更鼓励优效性试验设计<sup>[14, 90]</sup>。

数据分析单位与分配入组单位应当保持一致。如果未来计划实施整群随机试验,由于同一群体的研究对象倾向于以一种相似的方式进行应答,因此数据不再被认为彼此独立,如果分析时以个体为单位,则会出现“分析单位错误”,此时的P值将被人为的缩小,而出现假阳性结论<sup>[20, 91]</sup>。所以当分析单位不一致时,一定要采用合适的统计学方法进行校正<sup>[20]</sup>。

### 4.3 对未来方法学研究的启示

在考虑系统误差风险时,本研究将证据类型作为其中一个评判依据,认为不同研究类型,由于自身设计的优缺点,提供的证据可靠性也不同。目前普遍接受的是‘证据金字塔’的概念,即认为随机对照试验和基于随机对照试验的 meta 分析处于证据金字塔的顶端,应当作为优先考虑项。但是中医为复杂干预,采用经典随机对照试验也会存在一定局限性,对于如何将其它研究类型,如中医经典古籍及名老专家经验传承整合在证据体中,以及如何整合需要更深入研究。近年来,不断有学者提出应当将证据等级的概念弱化,而提出‘证据拼图’的概念,即不同研究类型提供的证据像拼图一样,互相补充构成一个完整的证据体<sup>[92, 93]</sup>。基于这一理念,三维误差矩阵在构建系统误差维度时,就试图将不同研究类型的证据进行呈现。但是,这一方法有待进一步完善。Walach 等人就提出了‘分析型矩阵’概念,基于量子论构建理论模型,对不同研究类型研究进行整合<sup>[94, 95]</sup>。未来可以考虑从整合并呈现不同证据类型的结果方面着手,对三维误差矩阵进行进一步完善<sup>[95]</sup>。

在本研究中,随机误差风险的评估采用 Keus 等人推荐的方法,计算了标准误。除此之外,还有很多其它可以用于评估随机误差风险的方法,例如计算基于概率论的贝叶斯因子<sup>[96, 97]</sup>。而采用标准误与采用其它方法,得出的结果有可能存在差异,且哪种方法更好都有待进一步研究。且本研究在评估随机误差风险时,未考虑因多个测量时点或多个结局指标导致的重复统计学检验的问题。数据的重复测量会增加犯 I 类错误的概率,因此需要对统计学界值进行校正<sup>[98]</sup>。未来研究需要考虑如何将重复测量对随机误差风险的影响纳入到误差矩阵评估中。



在 Keus 等人基于结局的临床相关性构建设计误差维度时, 本研究尝试对设计误差风险的评估进行补充, 增补了 8 个其它可能影响设计误差风险的因素。虽然有前期实证研究证实了这 8 个因素可能会对研究结果产生影响, 但是否有且只能有这 8 个因素可以用于评估设计误差风险, 且是否能够充分衡量设计误差风险值得进一步研究<sup>[5, 81, 83-88]</sup>。

## 参考文献

- [1] Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, et al. Industry sponsorship and research outcome[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 2:MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.
- [2] Amir Reza A, Kavitha K, Suzie C, et al. Does source of funding and conflict of interest influence the outcome and quality of spinal research?[J]. *Spine Journal*, 2014, 14(2): 308-314.
- [3] Asbj Rn H, Frida E, Ann Sofia S T, et al. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2014, 43(4): 1272-1283.
- [4] Asbj Rn H, Thomsen A S S, Frida E, et al. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors[J]. *Canadian Medical Association Journal Cmaj*, 2013, 185(4): E201-E211.
- [5] Bafeta A, Dechartres A, Trinquart L, et al. Impact of single centre status on estimates of intervention effects in trials with continuous outcomes: meta-epidemiological study[J]. *Bmj*, 2012, 344(feb14 1): e813.
- [6] Faber J, Fonseca L M. How sample size influences research outcomes[J]. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 2014, 19(4): 27.
- [7] Gluud C, Brok J, Gong Y, et al. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures ☆[J]. *Journal of Hepatology*, 2007, 46(4): 734-742.
- [8] Ioannidis J P, Haidich A B, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies[J]. *Jama*, 2001, 286(7): 821-830.
- [9] Jakobsen J C, Gluud C. The Necessity of Randomized Clinical Trials[J]. *British Journal of Medicine & Medical Research*, 2013, 3(4): 1453-1468.
- [10] Kjaergard L L, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 149(3): 982-989.
- [11] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?[J]. *Lancet*, 1998, 352(9128): 609-613.
- [12] Pildal J, Hróbjartsson A, J Rgensen K J, et al. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials.[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36(4): 847.
- [13] Schulz K F, Grimes D A. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice.[J]. *Lancet*, 2002, 359(9305): 515-519.
- [14] Silvio G, Vittorio B. Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests[J]. *Lancet*, 2007, 370(9602): 1875-1877.
- [15] Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases.[J]. *Health Technol Assess*, 2010, 14(8): iii, ix.
- [16] Susanne U, Roland P, Frank P. Single-center trials tend to provide larger treatment effects than multicenter trials: a systematic review[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(11): 1271-1280.
- [17] Turner R M, Bird S M, Higgins J P T. The Impact of Study Size on Meta-analyses: Examination of

- Underpowered Studies in Cochrane Reviews[J]. *Plos One*, 2013, 8(3): e59202.
- [18] Keus F, Wetterslev J, Gluud C, et al. Evidence at a glance: error matrix approach for overviewing available evidence[J]. *Bmc Medical Research Methodology*, 2010, 10(1): 90.
- [19] 刘建平. 循证中医药临床研究方法学[M]. 人民卫生出版社: 北京, 2006.
- [20] Higgins J P T, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.
- [21] Garattini S, Jakobsen J C, Wetterslev J, et al. Evidence-based clinical practice: overview of threats to the validity of evidence and how to minimise them[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, 32: 13-21.
- [22] 陈薇, 方赛男, 刘建平, 等. 国际循证医学证据分级体系的发展与现状[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(12): 1413-1419.
- [23] 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(12): 1061-1065.
- [24] Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *Bmj*, 2017, 358: j4008.
- [25] 黄悦勤. 医学科研中随机误差控制和样本量确定[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(11): 874-880.
- [26] Makarava N, Kovacs G G, Bocharova O, et al. Optimal information size in trial sequential analysis of time-to-event outcomes reveals potentially inconclusive results because of the risk of random error.[J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013, 66(6): 654-659.
- [27] 董卫. 影响临床研究质量的因素及其控制[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(21): 1754-1756.
- [28] Gluud C. The culture of designing hepato-biliary randomised trials.[J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(3): 607-615.
- [29] Wang X, Lin H, Zhang R. The Clinical Efficacy and Adverse Effects of Interferon Combined with Matrine in Chronic hepatitis B: A Systematic Review and Meta - Analysis.[J]. *Phytotherapy Research*, 2017, 31(6): 849-857.
- [30] 王晓彤, 林海雄, 张韧. 拉米夫定对比苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效及 YMDD 变异的系统评价及 Meta 分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, v.43;No.475(12): 2478-2483.
- [31] Song WJ, Luo J, Wu T, et al. Oral oxymatrine preparation for chronic hepatitis B: A systematic review of randomized controlled trials[J]. *中国结合医学杂志: 英文版*, 2016, 22(2): 141-149.
- [32] 贺敏, 孙怡婕, 蒋健, 等. 拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(4): 944-946.
- [33] 蒋蔚, 占发先, 程光文. 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效的 Meta 分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(46): 34-38.
- [34] 齐有涛, 左维泽. 恩替卡韦联合苦参素治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2013(15): 1432-1436.
- [35] 吴宇峰. 苦参制剂治疗慢性乙型肝炎和无症状携带者系统评价疗效研究[D]. 北京中医药大学, 2011.
- [36] 黄勇进, 王霖. 恩替卡韦联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎的血清炎症细胞因子及肝功能的改善效果分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2018, 15(02): 152-155.
- [37] 骆民军, 俞永江. 干扰素  $\alpha$  联合苦参素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效及对肝纤维化及免疫功能的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(08): 518-523.
- [38] 吴颖, 王峰, 金玺. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效及对患者外周血免疫球蛋白、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的影响[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(08): 501-504.
- [39] 杨卫东. 苦参碱注射液联合替诺福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(3): 582-586.
- [40] 朱睿. 苦参素联合恩替卡韦治疗对慢性乙肝患者肝纤维化进程及免疫应答状态的影响[J]. *海南医学*



- 院学报, 2018, 24(11): 1069-1072.
- [41] 王美泽. 恩替卡韦联合苦参素治疗乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 内科, 2010, 5(01): 24-25.
- [42] 梁晶, 徐春雨, 齐树辉. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2006(03): 40.
- [43] 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 干扰素  $\alpha$ -2b 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(4): 259-262.
- [44] 周旭彬. 阿德福韦酯、苦参素治疗干扰素无应答慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013(34): 199-200.
- [45] 韦西鲁, 蒙涛, 莫韦敏. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 36 例疗效观察[J]. 广西医学, 2010, 32(12): 1529-1530.
- [46] 李春玉, 张学武, 胡国启. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2008(06): 370-372.
- [47] 谢固雅. 恩替卡韦联合苦参素治疗乙肝肝硬化疗效分析[J]. 福建中医药, 2010(06): 16-17.
- [48] 叶丹, 王凤玲. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患者的近期疗效研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(17): 92-95.
- [49] 柴跃峰. 苦参素联合干扰素  $\alpha$ -2b 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2018, 25(15): 1980-1982.
- [50] 李慧珍, 黄桂君, 刘文英. 苦参素联合甘利欣治疗慢性乙型肝炎疗效观察和护理[J]. 医药世界, 2006(11): 12-13.
- [51] 孙小萌, 邱力军, 范斌, 等. 苦参碱在治疗病毒性肝炎中的临床应用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2011, 06(5): 427-429.
- [52] 张松达, 辛晓恩, 刘积庆. 苦参素治疗老年乙型肝炎肝硬化的效果及对门脉血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3270-3271.
- [53] 刘征波, 谢玉桃, 沙新平, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(17): 2678-2679, 2682.
- [54] 高作文, 李新慧, 周燕, 等. 随机对照研究苦参素对乙型肝炎纤维化的疗效[J]. 东南国防医药, 2003, 5(2): 94-96.
- [55] 李明华. 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2010(31): 142-143.
- [56] 薛书奎. 苦参素穴位注射治疗慢性乙型肝炎 37 例临床观察[J]. 山东医药, 2008(25): 24.
- [57] 席瑞红, 李宏昌, 罗玉萍, 等. 苦参碱注射液联合护肝片治疗儿童慢性乙型肝炎临床研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(4): 36-39.
- [58] 王健. 阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎临床观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(7): 986-988.
- [59] 邓海鹏. 苦参碱治疗慢性乙型肝炎高胆红素血症疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010(10): 971.
- [60] 王旭, 袁成民, 吴谙诏, 等. 苦参碱联合干扰素  $\alpha$ -2b 治疗转氨酶轻度升高慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2011(05): 488-489.
- [61] 苏毅, 刘玉娟, 何文敏, 等. 阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎疗效观察及对乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2014(06): 472-475.
- [62] 吕明磊, 贾秋龙, 刘琴. 苦参素胶囊联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 54 例疗效观察[C]. 南京: 2010.
- [63] 吕日英, 朱宇佳. 阿德福韦酯联合苦参素胶囊对慢性乙型肝炎的治疗研究[J]. 中外健康文摘, 2010, 07(36): 115-116.
- [64] 阎振武, 李淑花, 陈建红, 等. 阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床观察[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(5): 31-33.
- [65] 毛忠懿, 肖敏, 吴雄健, 等. 丹参酮 II A、苦参素联合治疗对慢性乙型肝炎患者肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. 实用临床医学, 2014(2): 21-23.

- [66] 刘大川. 苦参素胶囊与恩替卡韦联合治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. 中国初级卫生保健, 2016, 30(12): 68-69.
- [67] 张红敏, 牛志民, 胡静, 等. 拉米夫定与苦参碱单用及联用治疗儿童乙肝效果观察[J]. 中西医结合研究, 2011, 03(3): 121-123, 126.
- [68] 贺露露, 陈飞, 王闪, 等. 苦参素联合拉米夫定、阿德福韦酯用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的临床观察[J]. 中国卫生产业, 2013(12): 11-13.
- [69] 王岭, 张均倡, 李春涛, 等. 苦参素胶囊对拉米夫定治疗慢乙肝的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2006(07): 412-414.
- [70] 段军民. 氧化苦参碱联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 60 例[J]. 第四军医大学学报, 2004(14): 1345.
- [71] 张庆娟. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝的最佳疗程观察及联合用药可行性[J]. 转化医学电子杂志, 2015(7): 73-74.
- [72] 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 苦参素联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 解放军医学杂志, 2005(12): 1100-1102.
- [73] 许佳平, 黄萃, 鲍冰, 等. 天晴复欣注射液治疗慢性乙型肝炎、肝硬化临床研究[J]. 中华综合医学, 2003(2).
- [74] 张学武. 慢性乙型肝炎患者 HBsAg 定量检测的意义及拉米夫定和苦参素治疗对其影响的对照研究[D]. 安徽医科大学, 2008.
- [75] 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的随机双盲对照多中心研究[J]. 中华肝病病杂志, 2004, 12(10): 597-600.
- [76] Yan Z P, Xu T T, Su K L, et al. Investigation of therapeutic effect of Longchai Formula Granule on chronic hepatitis B patients: a double-blind, controlled and randomized clinical trial[J]. 2016 international conference on medicine sciences and bioengineering (icmsb2016), 2017.
- [77] 刘雪梅, 刘建平, 李幼平, 等. 医学期刊发表研究方案的调查与探讨[J]. 中国科技期刊研究, 2002, 13(6): 2-504.
- [78] 李雪迎. 临床试验中盲法的实施[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2013, 21(4): 243.
- [79] Trikalinos T A, Churchill R, Ferri M, et al. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2004, 57(11): 1124-1130.
- [80] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis.[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2008, 61(1): 64-75.
- [81] 张蒙, 李铁, 智沐君, 等. 针灸临床对照试验中对照组的设计与应用研究概况[C]. 2014.
- [82] Moher David, Dagenais Simon. 提高中草药随机对照试验的质量 II : 对照组设计(英文)[J]. Journal of Integrative Medicine, 2006, 4(2): 130-136.
- [83] 徐丹, 张哲, 张会永, 等. 解释性 RCT 和实用性 RCT 在中医药临床研究中应用比较[J]. 中华中医药学刊, 2011(7): 1529-1532.
- [84] 武轶群, 胡永华. 实用性临床试验在中医疗效评价中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1241-1244.
- [85] 张彦红, 梁伟雄, 朱磊, 等. 实用性临床试验与解释性临床试验的比较[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(2): 161-164.
- [86] 费宇彤, 杨红, 刘建平. 实用性随机对照试验及其在中医药领域的应用[J]. 中医杂志, 2008, 49(2): 116-118.
- [87] 王聪聪, 柴倩云, 田夏, 等. 随机交叉试验方法及其在中医药临床试验中的实施[J]. 中医杂志, 2016, 57(13): 1116-1120.
- [88] Senn. Cross-over Trials in Clinical Research[J]. Journal of the Royal Statistical Society, 2010, 52(3): 417-418.
- [89] Woods J R, Williams J G, Tavel M. The two-period crossover design in medical research[J]. Annals of

Internal Medicine, 1989, 110(7): 560-566.

[90] 刘云涛, 梁伟雄. 国内中医药非劣效/等效性 RCTs 的质量评价[J]. 中药新药与临床药理, 2011(5): 573-576.

[91] Campbell M K, Elbourne D R, Altman D G. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials[J]. Bmj, 2012.

[92] Walach H, Falkenberg T, Fønnebø V, et al. Circular instead of hierarchical: methodological principles for the evaluation of complex interventions[J]. BMC Medical Research Methodology, 6,1(2006-06-24), 2006, 6(1): 1-9.

[93] Jonas W B. The evidence house: how to build an inclusive base for complementary medicine[J]. Western Journal of Medicine, 2001, 175(2): 79-80.

[94] Walach H, Loef M. Using a matrix-analytical approach to synthesizing evidence solved incompatibility problem in the hierarchy of evidence[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2015, 68(11): S641703348.

[95] Petticrew M, Rehfuss E, Noyes J, et al. Synthesizing evidence on complex interventions: how meta-analytical, qualitative, and mixed-method approaches can contribute[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(11): 1230-1243.

[96] Jon W. Bayes factors for genome-wide association studies: comparison with P-values[J]. Genetic Epidemiology, 2010, 33(1): 79-86.

[97] 朱新玲. 假设检验: 从 P 值到贝叶斯因子[J]. 统计教育, 2008(5): 17-18.

[98] 郭静, 何大卫, 徐勇勇. 成组序贯 I 类错误损耗函数期中分析方法[J]. 现代预防医学, 2002, 29(1): 1-3.

## 结语

本研究严格按照 Cochrane 系统评价的方法对苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性进行了评价。针对既往 meta 分析中存在的方法学缺陷进行了改善，如进行了方案的提前注册，GRADE 证据评估，同时结合序贯分析的方法对 meta 分析的结果进行进一步论证，以减少随机误差风险对 meta 分析结果的影响。本研究系统分析了截至 2018 年 12 月为止国内外已经发表的所有关于苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎随机对照临床试验的证据，提供了在基础治疗基础上，苦参类制剂对比不治疗、安慰剂和常规疗法对慢性乙型肝炎的干预效果。且未限定于特定慢性乙型肝炎人群或特定苦参类剂型、剂量、疗程，试图获得有关苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的全面证据。研究结果显示，苦参类制剂联合常规治疗与常规治疗相比，血清 HBV-DNA 和 HBeAg 阴转效果可能更好，且 ALT 复常率更高，而非严重不良事件发生率暂未发现存在差异；而与常规治疗相比，苦参类制剂单独使用 HBeAg 阴转效果可能更好，且 ALT 复常率更高，而暂未发现二者在 HBV-DNA 阴转和非严重不良事件发生率方面存在差异，说明苦参类制剂对于抑制病毒复制和改善肝功可能存在一定效果。但由于纳入研究未能提供临床相关结局指标的数据，对于苦参类制剂能否延缓疾病进展、改善生活质量并最终降低死亡发生率尚不清楚。建议未来研究能够延长观察随访期并着重对临床终点结局指标的评价。考虑到观察性研究能够提供有关罕见不良事件与长随访期结局指标的数据，因而未来考虑开展基于观察性研究的苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎安全性的系统评价，以补充本研究更偏向于疗效评价的局限性。此外相比于替代结局指标，临床终点指标的测量和观察往往实施困难，因此未来可以开展研究验证替代结局指标与临床终点结局指标的关系，从而为替代结局指标的转化提供依据。与纳入的研究数量相比，大量研究因报告不规范且在尝试联系作者后仍不能排除可能存在随机误用和滥用的情况，而暂未纳入分析，可能会丢失大量数据，但也提示未来研究者需要清晰报告并积极展示交流成果，避免不必要的资源浪费。未来在开展临床研究时，可参考三维误差矩阵评估的结果，尝试从避免随机误差、系统误差、和设计误差风险的角度，对研究进行设计。三维误差矩阵工具将研究结果和研究质量采用直观清晰地矩阵图呈现，一目了然，便于快速概览临床证据结果，且试图整合多种研究类型的结果，提供全证据视角下的效果评价，值得未来进一步深入探究。

## 致谢

时光咻呼，转瞬即逝，青春最美好的十年在北中医度过。非常有幸能够加入北中医循证医学中心的大家庭，过往时光历历在目。

感谢国家留学基金委资助我到丹麦哥本哈根临床试验中心暨 Cochrane 肝胆病组进行学习交流，并得以完成我博士期间的课题。

衷心感谢我的恩师刘建平教授对我的培养和教诲！感谢刘老师带我走进循证医学的殿堂，给我提供了那么多学习和交流的机会。刘老师渊博的学识、儒雅的风范、和对学术的严谨与认真都将不断激励着我，在未来的学习生活中不断奋进。即将离别，心中万分不舍，唯有将老师的教诲永记心间，时刻提醒自己要认真努力！

感谢 Christian Gluud 教授、Dimitrika Nicolova 教授、Janus Christian 教授、以及丹麦哥本哈根临床试验中心暨 Cochrane 肝胆病组所有同事对我博士课题的指导和帮助。感谢孔德昭师姐、彭晓老师、黄楚楚对我在丹麦学习生活期间给予的帮助和关心，让我在丹麦的生活充实而快乐。

感谢北京中医药大学循证医学中心费宇彤老师、陈薇老师、刘兆兰老师、张颖老师、韩梅老师在课题以及生活中给予的指导和关怀。

感谢李迅老师引荐我加入循证医学中心团队和各方面给予我的鼓励与支持。感谢曹卉娟老师带领我完成课题撰写论文和一直以来的关心和帮助。感谢两位老师在我博士课题亟需志愿者时给予我的大力帮助。

感谢张抗师姐、王丽琼师姐、王梅师姐对我的鼓励与支持。感谢马思思、鲁春丽、冯雪、刘雪寒、梁士兵同学对我生活和各方面给予的支持，特别感谢他们在我留学丹麦期间对我的莫大帮助。感谢杨鸣、冯路达、申晨、刁若涵、崔灵珺、鲁星妤对于博士课题给予的帮助。

感谢所有曾经和现在一起奋斗的同门们对我的支持和厚爱，正是这些支持帮助让我度过了五年的学习生活，得以顺利完成课题。

感谢家人对我一直以来的理解和支持，他们的爱与陪伴是我学习之余最大的动力，是最温暖的港湾。感谢远在天堂的外公外婆，你们给予我的宠爱永记心间。

还有太多要感谢的人，感谢所有人对我的包容与爱护，对所有帮助我的人说一声：谢谢！

## 附录

附录 1 检索策略和时间

Database	Time span	Search strategy
The Cochrane Hepato-Biliary Controlled Trials Register	December 13 2018	(sophor* or ku shen or kushen or matrine or oxymatrine or kujin) AND ((hepatitis B or hep B or hbv) and chronic)
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library	December 13 2018	(sophor* or ku shen or kushen or matrine or oxymatrine or kujin) AND CENTRAL:TARGET  MESH DESCRIPTOR Hepatitis B, Chronic EXPLODE ALL AND CENTRAL:TARGET  ((hepatitis B or hep B or hbv) and chronic) AND CENTRAL:TARGET  #2 OR #3  #1 AND #4
MEDLINE Ovid	1946 to 13 December 2018	1. (sophor* or ku shen or kushen or matrine or oxymatrine or kujin).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]  2. exp Hepatitis B, Chronic/  3. ((hepatitis B or hep B or hbv) and chronic).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]  4. 2 or 3  5. 1 and 4
Embase Ovid	1974 to 13 December 2018	1. (sophor* or ku shen or kushen or matrine or oxymatrine or kujin).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]  2. exp chronic hepatitis B/

		3. ((hepatitis B or hep B or hbv) and chronic).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]
		4. 2 or 3
		5. 1 and 4
LILACS (Bireme)	1982 to 13 December 2018	(sophor\$ or ku shen or kushen or matrine or oxymatrine or kujin) [Words] and ((hepatitis B or hep B or hbv) and chronic) [Words]
Science Citation Index Expanded (Web of Science)	1900 to 13 December 2018	#3 #2 AND #1  #2 TS=((hepatitis B or hep B or hbv) and chronic)
		#1 TS=(sophor* or ku shen or kushen or matrine or oxymatrine or kujin)
Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science)	1990 to 13 March 2018	#3 #2 AND #1  #2 TS=((hepatitis B or hep B or hbv) and chronic)
		#1 TS=(sophor* or ku shen or kushen or matrine or oxymatrine or kujin)
China National Knowledge Infrastructure (CNKI)	1994 to 13 December 2018	Search strategy in Chinese.  #1 Title/Abstract=(matrine or oxymatrine or kushen or Radix sophorae flavescens)  #2 Title/Abstract=(chronic hepatitis B)  #3 Text word=(random)
		#4 #1 AND #2 AND #3
Chongqing VIP (CQVIP)	1989 to 13 December 2018	Search strategy in Chinese.  #1 Title/Abstract=(matrine or oxymatrine or kushen or Radix sophorae flavescens)  #2 Title/Abstract=(chronic hepatitis B)  #3 Text word=(random)
		#4 #1 AND #2 AND #3
Wanfang Data	1982 to 13 December 2018	Search strategy in Chinese.  #1 Title/Abstract=(matrine or oxymatrine or kushen or Radix



---

		sophorae flavescens)
		#2 Title/Abstract=(chronic hepatitis B)
		#3 Text word=(random)
		#4 #1 AND #2 AND #3
SinoMed	1978 to 13 December 2018	Search strategy in Chinese. #1 Title/Abstract=(matrine or oxymatrine or kushen or Radix sophorae flavescens) #2 Title/Abstract=(chronic hepatitis B) #3 Text word=(random) #4 #1 AND #2 AND #3

---

附录 2 432 篇待定文献列表及作者联系情况(苦参素对比空白或安慰剂)

No. Study reference	Author contact
1 Dai WW.Clinical observation on 36 cases of chronic hepatitis B treated with the therapy of combination of Chinese traditional and western medicine.Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine.2010;26(5):6-7.	By email: we received no reply. (04/20/2018)
2 Deng LG.Analysis of clinical efficacy of entecavir combined with matrine tablets on patients with HBeAg positive chronic hepatitis B.Anhui Medical Journal.2013;34(9):1314-6.	By email: we received no reply. (05/30/2018)
3 Ding H, Hua Z.[Lamivudine combined with ku shen su for treating HBeAg positive chronic hepatitis B for 5 years]拉米夫定联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 5 年疗效观察.Chinese Hepatology.2010;15(3):192-3.	The author has retired. The email provided in the paper was invalid.
4 Gu XB, Yang XJ, Hua Z, Lu ZH, Zhang B, Zhu YF, et al..Effect of oxymatrine on specific cytotoxic T lymphocyte surface programmed death receptor-1 expression in patients with chronic hepatitis B.Chinese Medical Journal.2012;125(8):1434-8.	By phone: the author hanged up the phone. (07/16/2018)
5 Guo YF, Qin L.[Recombinant interferon $\alpha$ -1b combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]重组干扰素 $\alpha$ -1b 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床观察.Drug Evaluation.2006;3(5):397-8.	By phone: the author refused to answer questions. (04/30/2018)
6 Han MG.[Interferon combined with matrine for chronic hepatitis B in 30 cases]干扰素联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎 30 例疗效观察.Journal of Zheng zhou University (Medical Sciences).2003;38(4):609-10.	By phone: the author hanged up the phone and did not reply to our message. (05/02/2018)
7 Hao MY.[Diammonium glycyrrhizinate combined with matrine for chronic hepatitis B in 200 cases]甘草酸二铵联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎 200 例疗效分析.China Modern Doctor.2010;48(4):52,54.	We couldn't find any contact information about the author.
8 He W, Zhu Y, He SR, Wang BL.[Ku shen su for treating chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Anhui Medical Journal.2004;25(6):482-3.	By phone: the author hanged up the phone call after informed of our intention. (04/30/2018)
9 He JC.[46 cases of ku shen su for treating chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎 46 例分析.第三届全国肝病治疗进展与临床药学学术研讨会.2009;61-3.	The author has changed the work. We could not get his current contact information.
10 He HJ, Xu JX, Chen G.Clinical effect of adefovir dipivoxil and oxymatrine in treatment of chronic hepatitis B.Journal of Modern Medicine & Health.2010;26(8):1132-3.	By phone: the author said she could not remember the details as it was long time ago. (05/02/2018)
11 Huai DG.[Anti-fibrosis effect of oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素在慢性乙型肝炎治疗中	We tried to contact the author through

- 抗纤维化作用观察.Modern Diagnosis & Treatment.2014;25(20):4641-2.
- 12 Huang MG, Chen SH.[Ku shen su capsules combined with interferon for HBeAg positive chronic hepatitis B in 48 cases]苦参素胶囊联合干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 48 例.Jilin Medical Journal.2010;30(19):3080-1.
- 13 Long Y, Lin XT, Zeng KL, Zhang L.Efficacy of matrine in the treatment of chronic hepatitis B.Chinese Journal of Natural Medicine.2001;3(3):148-50.
- 14 Luo GQ.Clinical observation of kushenin capsule with bicyclol tablet on treating chronic hepatitis B.Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2005;15(7):400-1.
- 15 Lv KX.Effects of adefovir dipivoxil combined with kushensu in lamivudine- resistant patients with chronic hepatitis B.Journal of Modern Medicine & Health.2007;23(20):3011-2.
- 16 Qi YP, Zheng YJ, Xu SM, Rao WL, Xu WJ.Clinical study on kurarinone injection in treating chronic hepatitis B.Henan Traditional Chinese Medicine.2004;24(6):27-8.
- 17 Qiu CL.[Lamivudine combined with ku shen su for chronic hepatitis B]拉米夫啉联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察.首届江西省中西医结合肝病学术研讨会、首届江西省中西医结合肝病新进展学习班.2008:83-4.
- 18 Ren YY, Liu Y.[Ku shen su combined with interferon  $\gamma$  for chronic hepatitis B]苦参素联合 $\gamma$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Ningxia Medical College.2005;27(2):126-7.
- 19 Shao XZ, Cheng SD.[ku shen su in treatment of 40 cases of HBeAg negative chronic hepatitis B]苦参素治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 40 例.第一次全国中西医结合传染病学术会议.2006:434.
- 20 Shen BS, Song XW, Liang HJ.[Oxymatrine in combination with interferon for chronic hepatitis B]氧化苦参碱联合干扰素治疗慢性乙型肝炎临床研究.第五届全国肝脏疾病临床暨中华肝脏病杂志成立十周年学术会议.2006:224.
- 21 Shi WY, Zhang JQ.[Ku shen su for treating 30 cases of chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎 30 例疗效观察.Public Medical Forum Magazine.2006;10(7):598.
- his working department for many times but no one answered the phone.  
We tried to contact the author through his working department for many times but no one answered the phone.  
By email: we received no reply. (04/28/2018)  
We tried to contact the author through his department but no one answered the phone.  
We tried to contact the author through his department but no one answered the phone.  
By phone: the author refused to answer questions. (05/02/2018)  
We couldn't find any contact information about the author.  
By email: we received no reply. (04/28/2018)  
By phone: no one answered the phone. (07/16/2018)  
By phone: the author said he couldn't remember as it was long time ago and had no time to reply email. (05/03/2018)  
By phone: the author said he couldn't remember as it was long time ago and had no time to reply email.

- |    |  |   |
|----|--|---|
| 22 | Si GZ, Wang HX, Zhao XX.Short-term effect of lamivudine plus kushensu injection for chronic hepatitis B.Health Horizon.2006;14(4):14-5.  | (05/03/2018)<br>We were told that the author has died.  |
| 23 | Tu YY.Observation of the effect on treatment of chronic hepatitis B by lamivudine combination with oxymatrine.Journal of Guangxi Medical University.2005;22(4):516-8.  | By phone: the author said she was too busy to answer the question.(05/03/2018)  |
| 24 | Wang CS, Song JC.Effects of kurorinone capsule on serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ in patients with chronic hepatitis B.Acta Academiae Medicinae Wannan.2005;24(4):262-4.  | By email: we received no reply.(04/28/2018)   |
| 25 | Wang JH.Effect of lamivudine plus oxymatrine on relapse hepatitis B before withdrawal of lamivudine administration.首届国际中西医结合肝病学术会议.2005:127.   | We couldn't find any contact information about the author.  |
| 26 | Wang L.[Lamivudine in combination with ku shen su for chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床观察.Practical Pharmacy and Clinical Remedies.2007;10(1):30, 55.   | By email: we received no reply.(05/14/2018)   |
| 27 | Wang XY.The clinical study of immune ozone and oxymatrine's treatment for chronic hepatitis B hepatic fibrosis.China Health Care Nutrition.2012;22(4):74-5.  | By phone: the author said he was too busy to answer the question and refused to provide email.(05/14/2018)  |
| 28 | Wang H, Gao SL, Yang JJ.Effects of oxymatrine combined with lamivudine on the expression levels of CD4+ CD25+ T regulatory cells, IL-10 and TGF- $\beta$ in patients with chronic hepatitis B.Hebei Medical Journal.2015;37(24):3707-10. | By email: we received no reply.(04/24/2018)   |
| 29 | Wang QJ.[The effects and safety of adefovir combined with ku shen su for chronic hepatitis B]阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价.Medical Information.2015;28(15):135.  | We were told that the author was having sick leave.<br>We tried to contact the author through his working department: no one answered the phone. (03/20; 04/13/2018). |
| 30 | Li Y, Xie KM.[Ku shen su for the treatment of chronic hepatitis B]苦参素治疗乙型肝炎的临床疗效观察.Chinese Remedies & Clinics.2002;2(5):330.   | We could not get any contact information about the author.  |
| 31 | Li QB.[Lamivudine combined with ku shen su for treating 20 cases of chronic hepatitis B]拉米夫定与苦参素联合治疗慢性乙型肝炎 20 例.China Pharmaceuticals.2003;12(1):67-8.   | By email: we received no reply.(04/02/2018; 04/10/2018).  |
| 32 | Li Z, Yang L, Zhang P, Jiang B, Xu HP.[Lamivudine in combination with ku shen su for chronic hepatitis B]拉米夫定与苦参素联合序贯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.Journal of Zunyi Medical University.2003;26(4):371-2.   |   |

- |    |  |   |
|----|--|---|
| 33 | Li Y, Chen L.[Lamivudine combined with ku shen su or silybin for chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素或水飞蓟宾治疗慢性乙型肝炎疗效分析.Gansu Medical Journal.2011;30(06):342-4.   | We tried to contact the author through his working hospital: no one answered the phone. (04/13/2018; 04/27/2018).   |
| 34 | Li ZW, Chen C, Xu M.[Ku shen su combined with hepatitis B vaccine and mai pu xin for chronic hepatitis B]苦参素、乙肝疫苗、迈普新联合治疗慢性乙型肝炎的临床研究.Chin J Mod Appl.2011;5(14):63-4.  | We tried to contact the author through his working department: there was no such person. (04/13; 04/27/2018).   |
| 35 | Li WH.[The effect of interferon $\alpha$ combined with ku shen su for HBeAg positive chronic hepatitis B] $\alpha$ -干扰素联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察.J Prac Hepatol.2014;17(2):186-7.   | We contacted the author on 27th April by phone: the author said he was busy and hanged up the phone.<br>By phone: we were told the author has changed to another department and did not offer us his new contact information.(04/27/2018) |
| 36 | Li XF.[The effect of entecavir combined with ku shen su for HBeAg positive chronic hepatitis B]恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察.J Mod Med Health.2016;32(08):1214-5.   | By phone: the author said he could not remember the details.(04/13/2018)  |
| 37 | Li XF.Treating chronic hepatitis B with lamivudine plus kushensu.Clinical Journal of Chinese Medicine.2016;8(05):92-3.   | We were told he was having day off every time.  |
| 38 | Li XM.[The clinical discussion on interferon combined with ku shen su capsules for treating chronic hepatitis B]干扰素合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床探讨.China Health Care & Nutrition.2017;27(18):313.  | We were told he was having day off every time.  |
| 39 | Liang TH, Lu LS, Chen DY, Xie SB.干扰素- $\gamma$ 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 20 例疗效观察.Journal of New Chinese Medicine.2004;36(7):35-7.   | We could not get any contact information about the author.  |
| 40 | Liang HL, Nie YX, Li Q, Sun ZG, Zhang X.[Ku shen su glucose injection and ku shen su capsules in a sequential for treating 42 cases of chronic hepatitis B]苦参素葡萄糖注射液序贯苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎 42 例疗效观察.Chinese Hepatology.2005;10(1):70. | We were told that the author has changed the work. We could not get his new contact information.  |
| 41 | Lin JS, Hong Q, Zhou SY.[Compound glycyrrhizin combined with ku shen su for treating 52 cases of chronic hepatitis B]复方甘草酸联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 52 例疗效观察.China Medical Herald.2010;7(14):65-6.   | We were told that the author has changed the work. We could not get his new contact information.  |
| 42 | Liu B, Lian JJ.[Oxymatrine combined with $\alpha$ -interferon for treating 49 cases of chronic hepatitis B]氧化苦参碱联合 $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎 49 例观察.Chinese Community Doctors.2005;7(15):20.                                       | We were told that the author has changed the work. We could not get his new contact information.  |

- 43 Liu MD.[Lamivudine combined with ku shen su injection for treating 55 cases of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎 55 例.J Postgrad Med .2005;28(05):45. By phone: no one answered the phone. (04/13; 04/27/2018)
- 44 Liu S, Huang H.[Lamivudine combined with ku shen su for treating chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎.Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine.2005;27(9):29-30. We were told that the author has retired. We could not get any other contact information.
- 45 Liu W, Cui CB, Li QH.[Clinical observation of anti-fibrosis effect of ku shen su]苦参素序贯治疗抗纤维化临床观察.Chinese Journal of Misdiagnostics.2005;5(16):3061-2. We could not get any contact information about the author.
- 46 Liu H, Zhu WL, Zhang HM.[Oxymatrine in adjuvance for treating chronic hepatitis B]氧化苦参碱辅助治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Nursing Science.2006;21(05):38-9. By phone: they said there was no such doctor.(03/20/2018)
- 47 Liu Y.[Ku shen su for treating HBeAg positive chronic hepatitis B]苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床研究.中华医学会全国第九次感染病学学术会议.2006;( ):307. By phone: we were told that no such person working there (04/27/2018).
- 48 Liu Q, Zhang XF, Liu H, Gao Y.Clinical study of Adefovir dipivoxil combined with matrine soft capsule in the treatment of chronic hepatitis B patients with liver fibrosis.Medical Innovation of China.2010;7(17):45-6. By phone: no one answered the phone. (03/20; 04/27/2018)
- 49 Liu BG, Chen J.[Entecavir combined with matrine for treating chronic hepatitis B cirrhosis concomitant with hyperbilirubinemia]恩替卡韦联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎肝硬化并高胆红素血症 .Contemporary Medicine.2013;19(12):52-3. By phone: we were told that the phone number was invalid. (04/13/2018)
- 50 Wang XZ, Yan MH.Effect observation on treating chronic hepatitis b by lamivudine and lightyellow sophora root.Chinese Journal of the Practical Chinese with Modern Medicine .2003;3(11):1571-2. By phone: no one answered the phone. (04/27; 04/28/2018)
- 51 Xing YQ, Zhang YW.[Ku shen su injection combined with lamivudine against hepatitis virus replication]苦参素注射液联合拉米夫定抗乙型肝炎病毒复制的临床研究.Chiense Practical New Medicine.2002;4(1):38. By phone: no one answered the phone.(04/13; 04/27/2018)
- 52 Xu C, He Q, Wang S, Duan G, Lin DH, Ye TS, et al.苦参碱联合 $\alpha$ -2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎临床研究.The Journal of Practical Medicine.2003;19(10):1163-4. By phone: no one answered the phone.(04/27; 04/28/2018)
- 53 Xu CF.[Lamivudine combined with ku shen su for treating 50 cases of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 50 例.Theory and Practice of Chinese Medicine.2003;2003(10):1368-9. By phone: no one answered the phone.(04/3; 04/28/2018)
- 54 Xu C, He Q, Wang S, Lin DH, Ye TS, Zhou BP.Clinical study on the treatment for chronic hepatitis B with  $\alpha$ -2b interferon combined with matrine.Chinese Journal of Practical Internal Medicine.2004;24(8):482-3. By phone:: no one answered the phone.(04/27; 04/28/2018)
- 55 Xu JS, Sun QH, Jin FX.[Ku shen su for treating 62 cases of chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎 62 例临床分析.Chin J Clini Hepatol.2004;20(4):252. By phone: no one answered the phone.(04/3; 04/28/2018)

- 56 Xu JS, Xu AD, Yang XL.[Lamivudine combined with Bortali in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合博尔泰力治疗慢性乙型肝炎临床研究.Clinical Focus.2004;19(4):214-5. By phone: no one answered the phone.(04/3; 04/27/2018)
- 57 Xu ZG, Liang Y.[Clinical observation of adefovir and ku shen su for chronic hepatitis B]阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者的临床研究.Chinese And Foreign Medical Research.2013;11(03):22-3. By phone: the answerer said he was not there.(04/27/2018)
- 58 Yan N.[The effects of lamivudine combined with ku shen su for treating chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.Modern Medical Journal .2004;32(04):257-8. By phone: The author said it was long time ago and he was too busy to answer the questions.(04/13/2018)
- 59 Yan AG, Xu CD, Wang YP, Lu L.[The effect of lamivudine in combination of ku shen su for treating chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine.2006;26(01):85-6. We could not get any contact information about the author.
- 60 Yan JX.[Adefovir dipivoxil combined with oxymatrine capsule in the treatment of chronic hepatitis B]阿德福韦酯合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎 .Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine .2008;18(03):172-3. We could not get any contact information about the author.
- 61 Yang GL, Zhen ZF, Liang YG.[The effect of  $\alpha$ -2b interferon and ku shen su for treating chronic hepatitis B] $\alpha$ -2b 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Shandong Medical Journal .2003;43(32):57. By phone: no one answered the phone.(04/13; 04/28/2018)
- 62 Yang YG, Yang X.[Therapeutic effect of  $\alpha$ -1b interferon combined with matrine on hepatitis B] $\alpha$ -1b 干扰素联合苦参碱治疗乙肝疗效观察.Journal of Medical Forum.2005;26(13):66-7. The first author died, and we could not get any contact information of other co-authors.
- 63 Yang L, Wang HM, Wu DK. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎短期疗效分析 .China Modern Doctor .2009;47(21):121-2. By phone: the author said he was too busy to answer the questions.(04/13; 04/28/2018)
- 64 Yang Q.[Clinical observation of lamivudine combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察.Chin J Misdiagn .2009;9(31):7620-1. By phone: no one answered the phone. (04/03; 04/28/2018)
- 65 Yang SW, Yu DX.[Therapeutic effect of interferon combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Medical Information.2009;22(4):537. By phone: we were told that the author was not there at that time. (04/03; 04/28/2018)
- 66 Yang Q, Zhao JS, Yang K.[Adefovir dipivoxil combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎.Clinical Medicine.2011;31(09):48-9. By phone: no one answered the phone. (04/03; 04/28/2018)



- |    |   |   |
|----|---|---|
| 67 | Yang XK, Zeng H, Lu DS.苦参素对慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标及细胞因子的影响.Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine .2012;28(10):2-3.  | By phone: no one answered the phone. (04/03; 04/28/2018)  |
| 68 | Yang XR, Wang W.Therapeutic observation of combination of telbivudine and oxymatrine in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B.China Tropical Medicine.2012;12(11):1375-7.  | By phone: we were told that there was no such doctor working there. (04/03/2018).                             |
| 69 | Yang J, Zeng FH.[Treatment of 43 cases of HBeAg-positive chronic hepatitis B with telbivudine combined with oxymatrine]替比夫定联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 43 例.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases .2013;23(02):114-5. | We tried to contact the author through his working department: no one answered the phone. (04/03; 04/28/2018) |
| 70 | Yin WH, Ni HH.[Therapeutic effect of entecavir combined with oxymatrine on HBeAg-positive chronic hepatitis B]恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察.Clinical Rational Drug Use .2011;4(34):60-1.  | We contacted the author on 3rd April by phone: The author refused to answer the question as he was busy.      |
| 71 | Yin AH.[Therapeutic effect of adefovir dipivoxil combined with oxymatrine on 50 patients with chronic hepatitis B]阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 50 例疗效观察 .Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine.2013;29(12):48-9.  | We contacted the author on 27th April by phone: The author said he could not remember the details.            |
| 72 | Yu ZX, Feng YZ.[Therapeutic effect of lamivudine combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.Chin J Clini Hepatol.2007;23(02):125-6.   | We could not get any contact information about the author.  |
| 73 | Yu JG.[Clinical observation of adefovir dipivoxil combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察.J Clini Hepatol.2011;14(06):442-3.  | By email: we received no reply.(04/02;04/10/2018)   |
| 74 | Yu JG.[Clinical observation of telbivudine combined with Kushensu capsule in the treatment of chronic hepatitis B]替比夫定联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎临床观察.Chinese Hepatology.2012;17(12):904-5.   | By email: we received no reply.(04/02;04/10/2018)   |
| 75 | Yu JG, Yu BH.恩替卡韦联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎 40 例临床观察.Shanxi Med J.2012;41(12):1285-6.  | By email: we received no reply.(04/02;04/10/2018)   |
| 76 | Yu JG.干扰素 IFN $\alpha$ -2a 联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎临床观察.Chinese Hepatology.2013;18(03):205-9.  | By email: we received no reply.(04/02;04/10/2018)   |
| 77 | Bai YP, Liu WJ, Xin XH, Zhao WL.阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 35 例临床研究.China Health Industry .2007;48(07X):83.   | We could not get any contact information of the author.   |
| 78 | Bai JY.[Therapeutic effect of oxymatrine on HbeAg positive chronic hepatitis B]苦参素治疗 HbeAg 阳性慢性乙型   | We could not get any contact  |

	肝炎疗效观察. <i>Journal of China Traditional Chinese Medicine Information</i> .2011;03(14):130.	information of the author.
79	Bao XL, Yin GH. 苦参注射液治疗乙型肝炎性肝硬化疗效及其作用机制研究. <i>Journal of Beihua University(Natural Science)</i> .2014;15(06):780-2.	By phone: the author refused to answer the questions.(04/23/2018)
80	Bi GC, Wang CL, Chen HL, Li CY. 苦参素联合 $\alpha$ -干扰素对慢性乙型肝炎血清肝纤维化指标的影响. <i>Clinical Journal of Medical Officer</i> .2002;30(6):22-4.	We tried to contact author through his hospital: no one answered the phone.(04/23;04/25/2018)
81	Cao XM. 苦参素注射液治疗慢性中、重度乙型肝炎 56 例临床分析. <i>Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> .2003;02(02):90-1.	We could not get any contact information of the author.
82	Cao JL, Wu CM, Zhu XQ, Ouyang Q, Su LH.[Treatment of 92 cases of HBeAg-positive chronic hepatitis B with lamivudine and oxymatrine]拉米夫定合苦参素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎92例. <i>Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine</i> .2008;18(05):281-2.	We contacted the author on 23th April 2018 by phone: The author refused to answer the questions.
83	Cao WZ, Hou WL, Guo XJ, Wei ZF, Tian XQ.[Clinical efficacy of oxymatrine combined with lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B]氧化苦参碱联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效. <i>Hebei Medical Journal</i> .2016;38(01):46-8.	We tried to contact the author through his working hospital on 10th August: No one answered the phone.
84	Chen YX, Mai BY, Jiang JH, Shi JH, Li JQ.Relationship between serum load of HBV-DNA and therapeutic effect of oxymatrine in patients with chronic hepatitis B. <i>Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine</i> .2002;22(5):335-6.	We tried to contact the author through his working hospital: no one answered the phone.(04/23;04/25/2018)
85	Chen Y, Chen YP, Tao RF.Oxymatrine injection in the treatment of chronic HBeAg-negative hepatitis B. <i>World Journal of Infection</i> .2003;3(5):392-4.	By phone: they said there was no such person. (04/23/2018)
86	Chen SJ, Jin SY, Zhong ME.[Therapeutic effect of interferon plus ku shen su on lamivudine-resistant chronic hepatitis B]干扰素+苦参素治疗拉米夫定耐药性慢性乙肝疗效观察. <i>People's Military Surgeon</i> .2003;46(3):162-3.	We could not get any contact information of the author.
87	Chen YJ.[Therapeutic effect of oxymatrine on chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. <i>Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine</i> .2004;13(09):1166-7.	We were told the author has died.
88	Chen W.[Short-term effect of oxymatrine injection combined with an fu long in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素注射液联合安福隆治疗慢性乙型肝炎近期疗效观察. <i>Chinese Medicine of Factory and Mine</i> .2004;17(06):62-3.	We tried to contact the author through his working hospital: no one answered the phone.(04/23;04/25/2018)
89	Chen MM, Li M, Chen Y, Gu EL, Chen SF. 甘利欣联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 60 例. <i>Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases</i> .2004;14(6):367-8.	We could not get any contact information of the author.

90	Chen QH. $\alpha$ -1b 干扰素联合苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎临床疗效观察. <i>International Medicine &amp; Health Guidance News</i> .2005;11(4):72-4.	We could not get any contact information of the author.
91	Chen JF, Tan SL.Effects of combination therapy of lamivudine and oxymatrine in 60 patients with chronic hepatitis B. <i>Journal of Tropical Diseases and Parasitology</i> .2005;3(1):7-8,13.	We could not get any contact information of the author.
92	Chen GM. 拉米呋啶联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察. <i>Journal of Medical Radiology Technology</i> .2006;22(12):48-9.	We could not get any contact information of the author.
93	Chen WG.[Clinical observation of lamivudine combined with ku shen su in the treatment of 38 cases of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 38 例临床观察. <i>China Modern Medicine</i> .2009;16(10):62-3.	We tried to contact author through his hospital: no one answered the phone.(04/23;04/25/2018)
94	Chen L, Geng GP, Zhang JL, Liu XR. 替比夫定联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床观察. <i>Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica</i> .2009;30(03):11-2, 82.	We could not get any contact information of the author.
95	Chen ZW, Sun X.联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 72 例疗效观察. <i>Journal of Jiujiang University(natural sciences)</i> .2010;29(02):65-6.	We contacted the author on 23th April by email: We received no reply.
96	Chen Q, Yang HF.拉米夫定联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 70 例. <i>Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion</i> .2010;18(02):117-8.	We tried to contact the author on 23th April 2018 by phone: The number did not exist.
97	Chen XH.[Clinical effect of telbivudine combined with matrine injection in the treatment of chronic hepatitis B]替比夫定联合苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎的临床疗效. <i>Guide of China Medicine</i> .2012;12(33):483-4.	We could not get any contact information of the author.
98	Chen DY, Mou CH, Xie YX, Xie YF.Clinical study of interferon $\alpha$ -2b combined with oxymatrine capsules in the treatment of chronic viral hepatitis B. <i>Journal of Tropical Medicine</i> .2012;12(08):987-9.	We tried to contact author through his hospital: no one answered the phone.(04/23;04/25/2018)
99	Chen JH.Efficacy of adefovir dipivoxil combined with oxymatrine in the treatment of patients with HBeAg- positive chronic hepatitis B. <i>Journal of Practical Hepatology</i> .2014;17(06):588-91.	By phone: the author said he could not remember the details.(04/25/2018)
100	Cheng MH, Zhang Q, Xu L, Wu QF, Cheng YH.甘利欣联合天晴复欣注射液治疗慢性乙型肝炎疗效观察. <i>Journal of Practical Medical Techniques</i> .2005;12(6):777-8.	By phone: we were told the phone of author's department was broken. (04/23/2018)
101	Cheng D.The clinical effect of entecavir combined with oxymatrine for patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. 湖北省中医中药学会肝病专业委员会第二次学术会议.2011:126-9.	We could not get any contact information of the author.

- 102 Cui DG, Li SY, Wang SY. Clinical evaluation of interferon  $\alpha$ -1b associated with matrine in the treatment of liver fibrosis in hepatitis B. *Chinese Journal of New Drugs*. 2007;16(04):314-6. By phone: we were told the authors have changed the working place. (04/23/2018)
- 103 Deng AM, Tong MZ. Clinical efficacy of interferon alpha-2b and marini on children with chronic hepatitis B. *Hainan Medical Journal*. 2005;16(3):34, 20. We were told there was no such person there.
- 104 Ding ZH. [Clinical observation of matrine and sodium chloride injection in the treatment of chronic hepatitis B] 苦参碱氯化钠注射液治疗慢性乙型肝炎临床观察. *China Practical Medical*. 2008;3(18):148-9. We could not get any contact information of the author.
- 105 Dong H.  $\alpha$ -2a 干扰素与苦参素联合治疗慢性乙型肝炎的临床分析. *Infectious Disease Information*. 2006;19(04):203-4. We were told there was no such person there.
- 106 Dong SS. [Interferon combined with oral ku shen su capsules in the treatment of chronic hepatitis B] 干扰素联合口服苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎. *China Practical Journal of Medicine*. 2008;35(15):72-3. The author's hospital refused to provide the author's contact information.
- 107 Du KZ. Clinical study on the adefovir dipivoxil combined with oxymatrine capsules for chronic hepatitis B. 第九届国际治疗内镜和消化疾病学术会议论文汇编. 2008;():453-4. We were told the author did not work there any more. (04/25/2018)
- 108 Duan ZG. [Therapeutic effect of  $\alpha$ -interferon combined with drugs on chronic hepatitis B]  $\alpha$ -干扰素与联合用药治疗慢性乙型肝炎疗效分析. *Journal of Practical Hepatology*. 2005;8(02):105-6. We could not get any contact information of the author.
- 109 Fan RM. [Discussion on the treatment of chronic hepatitis B with lamivudine and oxymatrine] 拉米夫定与氧化苦参碱治疗慢性乙肝的探讨. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*. 2008;6(01):72. We were told there was no such person there.
- 110 Fu DT. [Clinical observation of lamivudine combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B] 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察. *China Practical Journal of Medicine*. 2009;36(21):50-1. We were told there was no such person there.
- 111 Gu JJ, Tian GZ. Clinical efficacy on chronic hepatitis B treated by lamivudine combination with oxymatrine. *Journal of Pharmaceutical Practice*. 2003;21(1):3-4. By phone: the answerer refused to transfer the call to the author. (04/23/2018)
- 112 Gu BX, Yang XJ, Wang D, Zhu YF, Ding H, Zhang B, Xu YQ, Wu HY. Influence of kurarinol on specific and nOll-specific cell immunity in patients with chronic hepatitis B. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*. 2009;23(4):288-91. We contacted the author on 23th April 2018 by email: We received no reply.
- 113 Gu BX, Wang D, Zhu YF, Yang XJ, Ding H, Zhang B, Xu YQ, Wu HY, Lu ZH. 苦参素对慢性乙型肝炎患者 Th1 和 Th2 影响的研究. *Clinical Focus*. 2009;24(17):1528-9. We contacted the author on 23th April 2018 by email: We received no reply.
- 114 Guan RF. Effect of kwoninone on liver fibrosis indices in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Clinical and* We could not get any contact

	Experimental Medicine.2007;6(12):42-3.	information of the author.
115	Guo YL, Hu JW, Shen XL.[Lamivudine combined with matrine for chronic hepatitis B]拉米夫定苦参碱联合治疗慢性乙型肝炎.Journal of Medical Forum.2006;27(05):71, 73.	We could not get any contact information of the author.
116	Guo DZ.拉米夫定联合苦参碱序贯疗法治疗慢性乙型肝炎 HBeAg/抗 HBe 转换的临床观察.Journal of Clinical Hepatology.2007;23(4):284-5.	We were told there was no such person there.
117	Hao MY.[Clinical observation of interferon combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察.Shanxi Medical Journal.2008;37(11):1026-7.	We could not get any contact information of the author.
118	Hao MY.[Clinical observation of lamivudine combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察.China Foreign Medical Treatment.2008;30(30):63.	We could not get any contact information of the author.
119	Zeng ZQ.[Therapeutic effect of $\alpha$ -interferon, famciclovir combined with oxymatrine on chronic hepatitis B] $\alpha$ -干扰素、泛昔洛韦联合氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Youjiang Medical Journal.2006;34(01):24-6.	The hospital refused to transfer our call to the author's working department.
120	Du JX, Li F, Xu Q.Treatment of chronic severe hepatitis B with oxymatrine acupoint injection.Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy.2004;11(4):459.	By phone: no one answered the phone.(04/23;04/25/2018)
121	Hu RW.[Clinical analysis of lamivudine combined with matrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎临床分析.World Latest Medicine Information.2014;14(32):147-8.	By phone: no one answered the phone.(04/23;04/26/2018)
122	Li ST, Wang CX.苦参素联合甘利欣治疗慢性乙型肝炎 63 例疗效观察 .Journal of Hebei United University(HealthSciences).2005;7(1):58-9.	We were told here was no such person.
123	Li J.[Treatment of 60 cases of chronic hepatitis B with matrine injection]苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎 60 例.Journal of New Chinese Medicine.2006;38(05):66-7.	We tried to contact author through his department: no one answered phone (04/24;04/26/2018)
124	Li L, Gao ZX, Zong J,Liu ZQ, Li YQ, Wang LL.The subsiding aurigo of kushenin and sodium glucuronate in chronic hepatitis B.Acta Academiae Medicinae Weifang.2006;28(06):437-8.	We could not get any contact information of the author.
125	Li DS.[Clinical observation on 45 cases of chronic hepatitis B with liver fibrosis treated with matrine]苦参碱治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 45 例临床观察.Medical Journal of Chinese People's Health.2011;23(21):2701-3.	By phone: the author said he was too busy and refused to answer the questions.(04/26/2018)
126	Liang XQ.[Clinical observation on 30 cases of chronic hepatitis B treated by ganlixin combined with ku shen su]甘利欣联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 30 例疗效观察.China Healthcare Innovation.2010;5(09):33, 87.	We contacted the author on 27th April 2018 by email: We received no reply.
127	Lin JY.[Therapeutic effect of combined application of entecavir and oxymatrine on chronic hepatitis B]联合应用恩	By phone: no one answered

- 替卡韦和苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *Proceeding of Clinical Medicine*.2009;2(03):1339-40. phone.(04/24;04/26/2018)
- 128 Liu JF.[Treatment of 28 cases of chronic hepatitis B with ku shen su injection and lamivudine]注射用苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 28 例. *Harbin Medical Journal*.2007;27(06):43. By phone: no one answered phone.(04/24;04/26/2018)
- Liu XF, Zhang YL, Ning XY.[Therapeutic effect of entecavir combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *Journal of Hebei United University(HealthSciences)*.2007;9(04):467-8. By phone: no one answered phone.(04/24;04/26/2018)
- 129 卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *Journal of Hebei United University(HealthSciences)*.2007;9(04):467-8.
- Liu L, Chai YH.[Effect of matrine on the decline of cholinesterase in patients with chronic hepatitis B]苦参碱对慢性乙型肝炎患者胆碱酯酶下降的影响. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*.2010;3(24):50-1. By phone: the phone was hanged up. (04/26/2018)
- 130 Mei JH, Chen BC.苦参碱联用还原型谷胱甘肽治疗慢性乙型肝炎. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*.2007;16(08):1042-3. By phone: no one answered phone.(04/25;04/27/2018)
- 131 Peng HM.Curative effects of matrine combine with reduced glutathion in the treatment of chronic viral hepatitis B. *China Pharmacy*.2010;21(03):265-7. By email: we received no reply. (04/27/2018)
- 132 Qian LJ, Yang HY, Liu Y.[Therapeutic effect of lamivudine combined with matrine on chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *Journal of Practical Hepatology*.2005;8(2):107, 127. The author's working hospital refused to provide author's contact information.
- 133 Qin QF.[Clinical application of lamivudine plus oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定加苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床应用. *Acta Medicinae Sinica*.2003;16(01):82-3. By phone: no one answered phone.(04/20;04/24/2018)
- 134 Qin HJ, Qin YX, He YZ.Clinical observation on the therapy of reduced glutathione combined with matrine in chronic hepatitis B. *Youjiang Medical Journal*.2008;36(02):124-6. By phone: no one answered phone.(04/25;04/27/2018)
- 135 Yu JH.苦参碱联合复方甘草酸苷治疗乙肝病毒的临床观察. *Public Medical Forum Magazine*.2008;12(22):695-6. By phone: no one answered phone.(04/25;04/27/2018)
- 136 Shen XJ.Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B. [Chinese]. *World Chinese Journal of Digestology*.2015;23(18):2961-5. By email: we received no reply. (04/27/2018)
- 137 Song J, Zhong HM, Zhu SM, Yao P, Yang J.Therapeutic efficacy of oxymatrine combined with lamivudine in treatment of early cirrhosis after chronic hepatitis B: an analysis of 33 cases. *World Chinese Journal of Digestology*.2008;16(10):1124-7. By email: we received no reply. (04/27/2018)
- 138 Sun XP, Yu JD, Wang H.[Clinical analysis of 66 cases of chronic hepatitis B treated with oxymatrine]苦参素治疗慢性乙型肝炎 66 例临床分析. *Chinese Journal of Misdiagnostics*.2005;5(16):3033-4. The author has died.
- 139 Sun YH, Zhang AY, Zhao JG, Yu ZQ.[Therapeutic effect of matrine on chronic hepatitis B]苦参碱治疗慢性乙型肝炎 By phone: we were told the author was

- 炎疗效观察. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*.2008;22(11):851-2.
- 141 Sun Y.[Therapeutic effect of adefovir dipivoxil combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]阿  
德福韦酯治疗慢性乙肝初期联合苦参素疗效观察.*World Health Digest* .2012;09(9):284.
- 142 Tang ZQ.拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎观察.全国第 2 届中西医结合传染病学术会议暨国家中医药管  
理局第 1 届传染病协作组会议.2008:191-2.
- Tian H, Xu QT, He ZK.Effects of marine in combination with adefovir dipivoxil on C3, C-reation protein and  
143 replication of HBV in patients with chronic hepatitis B.*Medical Innovation of China | Med Innov  
China*.2014;11(7):23-4.
- 144 Tu YH, Ma Y, Li SS.Effects of adefovir dipivoxil in combination with marine capsules on HBV replication and T  
lymphocyte subsets in patients with chronic hepatitis B.*World Chinese Journal of Digestology*.2009;17(34):3547-9.
- 145 Wang J, Hu QL, Xiong HG, Yu MZ.拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.*Journal of Guiyang Medical  
College*.2002;27(2):146-7.
- 146 Wang TM, Chen YK.苦参素注射液抗乙肝病毒作用的临床观察.*Sichuan Medical Journal*.2002;23(1):84-5.
- 147 Wang GP, Yin XC, Song YH.博尔泰力联合甘利欣治疗慢性乙型肝炎 40 例临床观察.*Journal of Chengde Medical  
College*.2003;20(1):33-5.
- 148 Wang K, Wang FX.[Treatment of 60 cases of chronic hepatitis B with lamivudine combined with matrine]拉米夫定  
联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎 60 例.*Sichuan Medical Journal*.2003;24(10):1054-5.
- 149 Wang P.Sophorcarpidine associated with interferon treating 158 cases of chronic hepatitis B.*Modern Diagnosis &  
Treatment*.2003;14(05):303-4.
- 150 Wang JS, Qin B, Xue Y.苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床观察.*Modern Journal of Integrated Traditional  
Chinese and Western Medicine*.2004;13(2):163-4.
- 151 Wang WQ, Cheng YQ.Clinical study of lamivudine combined with kurorinone in the treatment of chronic hepatitis  
B.*Journal of Practical Hepatology*.2005;8(2):83-4.
- 152 Wang HR.苦参素胶囊联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎.*Public Medical Forum Magazine*.2009;7(S1):21-2.
- not there. (04/20/2018; 04/24/2018)
- By phone: the answerer refused to provide contact information of the author. (04/25/2018)
- By phone: no one answered the phone.(04/20/2018; 04/24/2018)
- By phone: The author hanged up the phone after we told our intentions. (04/24/2018)
- By email: we received no reply.
- By phone: the number did not exist.(04/26/2018)
- By phone: the number did not exist.(04/26/2018)
- By phone: the number did not exist.(04/20/2018)
- By phone: the author said he could not remember the details. (08/02/2018)
- By phone: the answerer said the author was not there and went out.(04/20;04/24/2018)
- By phone: no one answered the phone. (04/26;04/27/2018)
- By phone: we were told the author did not work there any more.(04/23/2018)
- We could not get any contact information of the author.



153	Wang SM,Zhang H.[Clinical observation of lamivudine combined with ku shen su capsule in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察. Modern Medicine & Health.2009;25(11):1697-8.	We contacted the author on 25th April 2018 by phone: The number did not exist.
154	Wang XY.免疫三氧联合氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 55 例疗效观察及护理.Journal of Qilu Nursing.2010;16(11):63-5.	We could not get any contact information of the author.
155	Wang X, Liu WJ, Liu H, Zhang FX, Wan JH.阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效.Medical Innovation of China.2010;7(27):72-3.	By phone: no one answered the phone. (04/23;04/25/2018)
156	Wang HF, Yue YH.拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 36 例.Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2014;14(03):44-5.	By phone: the author refused to answer the questions and hang up the phone.(08/02/2018)
157	Wang HW, Hou LJ, Li WW, Duan BS, Song XW.Clinical analysis of entecavir combined with kushensu in treatment of chronic hepatitis B.China Continuing Medical Education.2015;7(15):195-6.	We contacted the author on 27th April 2018 by email: We received no reply.
158	Wang H, Gao SL, Yang JJ.Effects of oxymatrine combined with lamivudine on TLR9 signal pathway in patients with chronic hepatitis B.Hebei Medical Journal.2016;38(02):187-90.	By phone: no one answered the phone. (04/23;04/25/2018)
159	Xu JY, Liu ZR.苦参素和复方丹参注射液合用对慢性乙型肝炎纤维化的疗效比较. The Medical Journal of Industrial Enterprise. 2005;18(05):7-8.	We could not get any contact information of the author.
160	Yang AP, Tang JW, Tai LH.Curative effect of lamivudine combined oxymatrine for patients with hepatitis B.Chinese Journal of Infection Control.2006;5(04):312-4.	By phone: no one answered the phone. (04/26;04/27/2018)
161	Yuan BK.Compound glycyrrhizin combination with matrine treatment for chronic hepatitis B.Journal of Medical Research.2006;35(06):51-3.	By phone: the author went out or was too busy to answer the questions. (04/26;04/27/2018)
162	Qu SZ, Zhang YQ, Shi ZX.甘利欣联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 58 例临床观察.Journal of Medical Forum.2004;25(1):31-2.	By phone: we were told the author did not work there any more.(04/26/2018)
163	Zhang YF, Shi QL, Li XX, Wang KL, Liang TH.苦参碱联合治疗慢性乙型肝炎的疗效观察和护理. Modern Clinical Nursing.2006;5(01):33-4, 41.	By phone: no one answered the phone. (04/26;04/27/2018)
164	Zhang BP, Zhao Y, Ge BM.苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Chinese Journal of Coal Industry Medicine.2008;11(03):385-6.	We could not get any contact information of the author.
165	Zhu EK, Piao YF, Ding BF, Li J, Wang K.苦参碱治疗乙型肝炎后肝硬化近期疗效观察.Chinese Journal of	By phone: no one answered the phone.

- Gerontology.2008;28(6):611-2. (04/26;04/27/2018)
- 166 Cao CA.α干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Practical Hepatology.2008;11(02):92. By phone: no one answered the phone. (04/08;04/16/2018)
- 167 Chai LX, Sun J.灯盏花联合苦参素治疗慢性肝炎肝纤维化 32 例.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion.2008;16(02):130-1. By phone: no one answered the phone. (04/10;04/17/2018)
- 168 Chen W. 苦参素注射液抗乙型肝炎病毒近期疗效观察 .Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry.2004;21(2):148-9. By phone: we were told the author did not work there any more.(04/19/2018)
- 169 Chen Y.[Analysis of the effect of matrine injection in the treatment of chronic hepatitis B]苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎效果分析.Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2005;14(05):608-9. By phone: no one answered the phone. (04/13;04/16/2018)
- 170 Chen LY.拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察.中华医学会全国第九次感染病学学术会议.2006;():1. We contacted the author on 19th April 2018 by phone: The number did not exist.
- 171 Deng LH, Li R.足三里注射苦参素治疗重度慢性乙型肝炎临床研究.Journal of External Therapy of Traditional Chinese Medicine.2009;18(02):9-10. We contacted the author on 19th April 2018 by phone: The number did not exist.
- 172 He YZ, Lu CL, Huang ZM, Qin XY, Xu X.苦参素联合促肝细胞生长素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 106 例.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases.2006;16(03):174-5. By phone: No one answered the phone.(04/16;04/20/2018)
- 173 Qiu LA, Wang SD, Lin Q.拉米夫定联合苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎 60 例.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases.2003;13(S1):120. We were told the author did not work there any more.
- 174 Quan B.[Observation on the effect of ku shen su capsule on prevention of rebound after hepatine withdrawal]苦参素胶囊预防贺普丁停药后病情反跳效果观察.Journal of Clinical Medicine in Practice .2007;11(3):71. We were told there was no such person.
- 175 Ren WD, Ren HH, Wei GC, Tong GQ.Matrine combined with adefovir dipivoxil in the treatment of 30 cases of chronic hepatitis B.Public Medical Forum Magazine.2010;14(08):198-9. We contacted the author on 7th April and 20th April 2018 by email: We received no reply.
- 176 Ren WX, Liu M, Jiao J.Entecavir and matrine in the treatment of patients with chronic hepatitis B.Journal of Practical Hepatology.2014;17(02):184-5. We contacted the author on 7th April and 20th April 2018 by email: We received no reply.
- 177 Shan HX, Fan CG, Huo LY, Zhang HH, Zhai YF.Clinical effect of combined use of antiviral drugs on treatment of We contacted the author on 7th April

	chronic viral hepatitis B.Chin J Nosocomiol.2016;26(10):2267-9.	and 20th April 2018 by email: We received no reply.
178	Shao ZL, Zhag BH.Clinical effect of entecavir combined with oxymatrine on patients with HBeAg positive chronic hepatitis B.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion.2010;18(02):92-4.	By phone: no one answered the phone. (04/11;04/17/2018)
179	Shen GQ.苦参素胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy.2010;17(6):807-8.	We were told there was no such person.
180	Shi MG, Zhai LM, Xin T 苦参素注射液联合利加隆胶囊治疗慢性乙型肝炎 30 例疗效分析.Guangxi Medical Journal.2003;25(5):796-7.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
181	Shi JG.[Sequential treatment of 60 cases of chronic hepatitis B with oxymatrine]氧化苦参碱序贯治疗慢性乙肝 60 例.中国中西医结合学会第十五次全国消化系统疾病学术研讨会.2003;():2.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
182	Shi j, Guan XF, Wang L, Wang TL, Ren N, Zhang XL, et al.苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 25 例.Journal of Modern Medicine & Health.2005;21(10):1260.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
183	Shi ZG, Sun YJ, Xu W.苦参素联合干扰素治疗慢性乙型肝炎患者 49 例疗效观察 .Shandong Medical Journal.2006;46(04):45.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
184	Shi ZJ, Zhang HT, Zhang XY.Kushenin in combination with $\alpha$ -2b interferon for chronic type B hepatitis: observation of curative efficacy.China Pharmacy.2007;18(27):2139-40.	We contacted the author on 7th April and 20th April 2018 by email: We received no reply.
185	Shi GF,Wang HQ, Wang LC.[Therapeutic effect of lamivudine combined with oxymatrine on hepatitis B]拉米夫定与苦参素联合治疗乙型肝炎的疗效观察.Journal of Medical Forum.2010;31(14):142-3.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
186	Song LP.Clinical observation of treating patient with chronic hepatitis B by lamivudine combined with marine injection.Journal of Medical Forum.2004;25(24):11-2.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
187	Song XW, Gao HL, Shen BS, Wang HW.Oxymatrine combined with interferon for treating chronic hepatitis B in children.Journal of Applied Clinical Pediatrics.2007;22(13):1017-8.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
188	Song YH, Geng YM.干扰素联合苦参素治疗 e 抗原阳性慢乙肝 32 例.Jouranal of practical traditional chinese internal medicine.2007;21(03):93.	We contacted the author on 19th April 2018 by phone: The number did not exist.
189	Su GT, Wei JH, Cao YL.苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者对 E 抗原和乙肝病毒核糖核酸的影响.Clinical Focus.2004;19(14):831-2.	The author's hospital refused to transfer our call to the author's department.

- 190 Sun P.[Therapeutic effect of interferon combined with matrine on 92 patients with chronic hepatitis B]干扰素联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎 92 例疗效观察.Journal of Practical Hepatology.2007;10(04):269-70.  
By phone: the author said he was busy and refused to answer questions.(04/16/2018)
- Sun CW, Zhang HH, Huo LY.Effect of sophocarpidine combined with interferon on chronic hepatic fibrosis and  
191 serum content of interferon gamma in patients with chronic type B hepatitis.Journal of new Chinese Medicine .2011;43(07):19-21.  
The author's hospital refused to transfer our call to the author's department.
- 192 Zhang ZQ, Ding WL, Zhao YZ.拉米夫定联合苦参素治疗拉米夫定撤药性慢性乙型肝炎疗效观察 .Journal of Practical Hepatology.2004;7(3):172-3.  
By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
- 193 Zhang Y, Bao M, Shen SJ.干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 .Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2006;15(20):2790.  
By phone: we were told the author has retired. (04/19/2018)
- 194 Zhang ZX, Zhang CY.苦参碱联合复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎 36 例疗效观察 .Chinese community doctors.2008;10(22):131.  
By phone: no one answered the phone. (04/13;04/16/2018)
- 195 Zhang ZF.苦参素片治疗慢性乙型肝炎的临床观察.The Chinese and foreign health abstract.2010;07(31):58-9.  
By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
- 196 Zhang Y.苦参素注射液联合甘利欣治疗慢性乙肝 58 例临床分析.Chinese community doctors.2012;14(19):192.  
By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
- 197 Zhang Y, Yu YS, Tang ZH, Chen XH, Wang P, Jiang H, et al. Entecavir combined with kushenin in the treatment of patients with HBsAg-positive chronic hepatitis B.China Tropical Medicine.2016;16(12):1208-11.  
We contacted the author on 7th April and 20th April 2018 by email: We received no reply.
- 198 Zhao WL, Bai YP, Liu HP 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化的疗效观察.Journal of Yangtze University (Nat Sci Edit).2006;3(03):232-5.  
By phone: no one answered the phone. (04/08;04/16/2018)
- 199 Zhao WL, Hu QM, Yang ZM, Zhang W.  $\alpha$ -干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Yangtze University (Nat Sci Edit) Medicine .2007;4(02):161-2.  
By phone: no one answered the phone. (04/08;04/16/2018)
- 200 Zhao XX, Cao WX.阿德福韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 .China Modern Medicine.2009;16(21):193-4.  
By phone: no one answered the phone. (04/08;04/16/2018)
- 201 Zhao WL, Chen H, Wang BC, Zhang CY.[Lamivudine combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎.Journal of Yunyang Medical College.2010;29(03):270-1.  
By phone: no one answered the phone. (04/08;04/16/2018)
- 202 Zhen ZG.苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙肝 78 例临床疗效观察.Chinese Journal of Trauma and Disability  
We contacted the author on 19th April

	Medicine.2012;20(08):72-3.	2018 by phone: The number did not exist.
203	Zheng CG. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床对比观察 .Asia-Pacific Traditional Medicine.2010;6(03):69-70.	We were told there was no such person.
204	Zhou XQ.[Clinical observation of oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察.Chinese community doctors.2008;10(06):30.	By phone: no one answered the phone. (04/10;04/17/2018)
205	Zhou XQ.阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙肝临床观察.Chinese Journal of General Practice.2010;8(02):202.	By phone: no one answered the phone. (04/10;04/17/2018)
206	Zhu WL.[Therapeutic effect of oxymatrine on 34 patients with chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎 34 例疗效观察.Central Plains Medical Journal.2004;31(03):12.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/20/2018)
207	Zhu QJ, Wu WH, Feng DY. 苦参素和胸腺肽联合治疗小儿慢性乙型肝炎的疗效.Journal of Applied Clinical Pediatrics.2008;23(13):1030-1.	By phone: no one answered the phone. (04/16;04/17/2018)
208	Zhu WP, An LM, Xie CF.The affect of adefovir dipivoxil combined with oxymatrine on liver fibrosis and virus mutation of the patients with chronic hepatitis B.Modem Hospital.2010;10(z2):19-22.	By phone: no one answered the phone. (04/08;04/17/2018)
209	Zhu YF, Gu XB, Yang XJ, Hua Z, Lu ZH, Zhang B, et al. .Effect of kurarinol Oli peripheral blood CTL surface PD-1 expression of patients with chronic hepatitis B.Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology.2012;26(6):446-9.	We contacted the author on 7th April and 20th April 2018 by email: We received no reply.
210	Zhu Q, Li Q, Lin WG, Lin JQ.Effects of marine capsules on liver function in patients with chronic hepatitis B of low-virus quantity.Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine.2014;48(01):34-5.	We were told there was no such person.
211	Zhuang JW.[Clinical observation on 56 cases of chronic hepatitis B treated with oxymatrine]苦参素治疗慢性乙型肝炎 56 例临床观察.Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy.2007;14(3):501-2.	We contacted the author on 19th April 2018 by phone: The number did not exist.
212	Liu YH, Yang SX.[Clinical study on the treatment of chronic hepatitis B with oxymatrine injection]苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎临床研究.Clinical Journal of Anhui Traditional Chinese Medicine.2001;13(5):358-9.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/22/2018)
213	Liu Y, Jiang CH.[Analysis of the effect of bortali in the treatment of chronic hepatitis B]博尔泰力治疗慢性乙型肝炎疗效分析.Ningxia Medical Journal.2003;25(02):92-3.	By phone: no one answered the phone. (04/19;04/22/2018)
214	Lu J, Chen X. 苦参素联合干扰素 $\alpha$ -2b 治疗慢性乙型肝炎的临床应用研究 .Journal of Clinical Hepatology.2007;23(04):291-2.	By phone: no one answered the phone. (04/08;04/22/2018)

- 215 Lu GX.[Analysis of 46 cases of chronic hepatitis B treated with oxymatrine]苦参素治疗慢性乙型肝炎 46 例分析.*Internal Medicine of China*.2008;3(01):45-6. By phone: no one answered the phone. (04/08;04/22/2018)
- 216 Luo GQ.[Clinical observation on treatment of chronic hepatitis B with ku shen su and baisinguo]苦参素合百赛诺治疗慢性乙型肝炎临床观察.第十三次全国中西医结合肝病学术会议.2004;():2. By phone: no one answered the phone. (04/08;04/16/2018)
- 217 Lv ML,Liu Q,Jia QL.Therapeutic effect of HBeAg positive chronic hepatitis B treated by kurorinone capsule combined with adefovir dipivoxil capsule.*China Medical Herald*.2011;8(08):62-4. By phone: no one answered the phone. (04/10;04/23/2018)
- 218 Lv HP.Study of clinical effect of lamivudine combined with matrine in patients with HBV-related early liver cirrhosis.*Modern Chinese Doctor*.2012;50(14):69-70. By phone: no one answered the phone. (04/09;04/22/2018)
- 219 Ma J.Therapeutic efficacy of oxymatrine combined with lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B.*Journal of clinical rational drug use*.2011;4(30):47-8. By phone: no one answered the phone. (04/20;04/23/2018)
- 220 Ma J.[Analysis of the effect of omeritlin combined with deenan in the treatment of chronic hepatitis B]奥麦特林联合迪恩安治疗慢性乙型肝炎的疗效分析.*Chinese Community Doctors*.2012;14(19):76-7. By phone: no one answered the phone. (04/10;04/23/2018)
- 221 Meng ZJ,Chen Y,Tang SB,Chen Y,Ke CZ,Li D,Ren ZJ.Clinic investigation of oxymatrine for therapy of chronic hepatitis B.*Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*.2005;12(4):10-2. By phone: no one answered the phone. (04/10;04/23/2018)
- 222 Nu YBLYM.[Clinical analysis of interferon combined with oxymatrine in the treatment of hepatitis B]干扰素联合苦参素治疗乙肝临床效果分析.*Chinese Community Doctors*.2011;13(23):214. By phone: no one answered the phone. (04/25;04/26/2018)
- 223 Pan CX,Li MH,Hu CX.[Therapeutic effect of interferon combined with matrine injection on chronic hepatitis B]干扰素联合苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎疗效观察.*Central Plains Medical Journal*.2004;31(2):39-40. By phone: the answerer said the author was not there.(04/10;04/25/2018)
- 224 Peng ZY.[Therapeutic effect of interferon combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.*Biomedical Engineering and Clinical Medicine*.2004;8(02):107-8. By phone: the answerer said the author was not there.(04/13;04/23/2018)
- 225 Qi ZB,Wang Y,Li XH.[Therapeutic effect of oxymatrine combined with interferon on chronic hepatitis B]苦参素与干扰素联合治疗慢性乙型肝炎疗效观察.*Journal of Aerospace Medicine*.2007;18(01):42. By phone: the answerer said the author was not there.(04/13;04/23/2018)
- 226 Qian XM,Hu JH.阿德福韦酯联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床观察.*Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*.2014;23(21):2368-70. By phone: no one answered the phone.(04/13/2018)
- 227 Yuan BK.[Treatment of 50 cases of chronic hepatitis B with interferon and matrine]干扰素联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎 50 例.*Journal of Clinical Hepatology*.2001;17(01):59. By phone: no one answered the phone. (04/11;04/23/2018)
- 228 Yuan B. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 53 例临床疗效观察 .*China Practical Medicine*.2010;5(03):164-5. We were told there was no such person.

- 229 Zhai XJ.苦参碱联合聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2 $\alpha$ 治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Henan Medical College for Staff and Workers.2009;21(01):24-5. By phone: no one answered the phone. (04/11;04/12/2018)
- 230 Zhan GQ,Zheng SJ,Xie XR,Deng WQ,Li JK. $\alpha$ -干扰素联合苦参素对慢性乙型肝炎和早期肝硬化患者的肝纤维化指标的影响.Journal of Clinical Hepatology.2006;22(02):140-1. The hospital refused to provide the contact information of the author.
- 231 Zhang H,Zhang RK.[Short-term effect of lamivudine combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎近期疗效观察.Jiangxi Medical Journal.2002;37(1):28-9. By phone: no one answered the phone. (04/16;04/24/2018).
- 232 Zhang RL.[Clinical observation of lamivudine combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察.Central Plains Medical Journal.2003;30(24):49. By phone: the answerer said the author was not there. (04/10;04/25/2018)
- 233 Zhang N,Huang P,Wang LR. 干扰素 $\alpha$ -1b 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 40 例疗效观察 .Anti-Infection Pharmacy.2004;1(2):81, 83. By phone: the answerer said the author was not there. (04/10;04/25/2018)
- 234 Zhang QG.Therapy of hepatitis B by lamivudine combination with oxymatrine.Anhui Medical and Pharmaceutical Journal.2004;8(02):98-9. By phone: we were told the author did not work there any more.(04/10/2018)
- 235 Zhang QG.[Clinical observation on 36 cases of chronic hepatitis B treated by ku shen su injection]苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎 36 例临床观察.Guangxi Medical Journal.2005;27(09):1450-1. By phone: no one answered the phone. (04/20;04/24/2018)
- 236 Zhang W,Li X,Su HF,Gong S,Chen YW.干扰素 $\alpha$ -2b 联合苦参素穴位注射治疗慢性乙型肝炎的临床观察.Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2005;14(15):1998-9. By phone: the answerer said the author was not there. (04/10;04/25/2018)
- 237 Zhang JG. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察 .Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy.2006;13(06):1015-6. By phone: no one answered the phone. (04/16;04/24/2018)
- 238 Zhang XN,Qiao Z.[Treatment of 46 cases of chronic hepatitis B with oxymatrine]苦参素治疗慢性乙型肝炎 46 例.Modern Traditional Chinese Medicine.2006;26(5):31-2. By phone: no one answered the phone. (04/20;04/25/2018)
- 239 Zhang H,Yu LX,Wei Y,Wang SM,Shi J,Guo H.拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎.Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry.2007;24(03):295. By phone: no one answered the phone. (04/16;04/24/2018)
- 240 Zhang CG.[Therapeutic effect of oxymatrine combined with interferon on chronic hepatitis B]苦参素联合干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Chinese Journal of Modern Drug Application.2009;3(19):85. We could not get any contact information of the author.
- 241 Zhang DP.阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 40 例.《医药导报》第八届编委会成立大会暨 2009 年度全国医药学术交流会和临床药学与药学服务研究进展培训班.2009;():1. By phone: no one answered the phone. (04/16;04/23/2018)
- 242 Zhang JS.[Treatment of 42 cases of chronic hepatitis B with matrine and lamivudine]苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 42 例.Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine.2009;44(10):736. By phone: we were told the author did not work there any more. (04/16/2018)



- 243 Zhang JC,Hu J.[Clinical study on treatment of chronic hepatitis B with adefovir dipivoxil combined with oxymatrine capsule]阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎临床研究.Hepatology.2010;15(01):34-5.  
We contacted the author on 16th April 2018 by phone: The number did not exist.
- Zhang SM,Liu M,Wang P.[Observation and nursing of curative effect of ku shen su zusanli acupoint injection on chronic hepatitis B]苦参素足三里穴位注射治疗慢性乙型肝炎的疗效观察与护理.The Chinese and foreign health abstract.2010;7(7):245-6.  
By phone: The answerer said the author went out and did not know when he would be back.(04/10/2018)
- 245 Zhang CM.Combined application of oxymatrine and lamivudine in treating 62 cases of chronic hepatitis B.Clinical Medical Engineering.2012;19(06):935-6.  
By phone: no one answered the phone. (04/20;04/23/2018)
- 246 Zhang GY.Analysis of the oxymatrine injection combined with telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B.Heilongjiang Yi Xue.2012;36(10):735-6.  
By phone: no one answered the phone. (04/16;04/23/2018)
- 247 Zhang XH,Zhuang JJ.Observation on the effect of entecavir combined with oxymatrine in the treatment of patients with hepatitis B.Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy.2012;19(4):531-2.  
We could not get any contact information of the author.
- 248 Zhang C,Shen A,Wu ZJ.Efficacy of entecavir combined with matrine in treatment of HBeAg-positive related chronic hepatitis B.Journal of Chongqing Medical University.2013;38(03):294-6.  
We could not get any contact information of the author.
- 249 Zhang K,Jiang N,Chen H.苦参素联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝的疗效分析.中华医学会第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议.2013;():276.  
By phone: no one answered the phone. (04/11;04/24/2018)
- 250 Zhang LC.[Clinical value of adefovir dipivoxil and oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]阿德福韦酯及苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床价值分析.China Health Industry.2013;10(36):82, 84.  
By phone: no one answered the phone. (04/11;04/24/2018)
- 251 Ding YC, Yang Q, Zhou HM, Zhang XM, Wang JB, Wang X . $\alpha$ -2b 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Central Plains Medical Journal.2008;35(5):87.  
We tried to contact the author on 20th March by phone: The answerer said he was not there.
- 252 Ding PP.The clinical effect of telbivudine combined with oxymatrine for patients with HBeAg positive chronic hepatitis B.Journal of Practical Hepatology.2009;12(6):424-6.  
By phone: No one answered the phone.(03/20/2018)
- 253 Duan SP.Clinical study on the treating of chronic hepatic B with kurarinone injection.China Practical Medicine.2010;5(04):27-8.  
By phone: the author was too busy to answer the phone.(03/20/2018)
- 254 Duan XX, Li Y, Song YQ .阿德福韦酯、拉米夫定联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床观察.Chinese Journal of Modern Drug Application.2013;7(10):121-2.  
By phone: the author said they he could not remember as it was long time ago.(04/12/2018)

- 255 Duan XX, Li Y, Song YQ.还原型谷胱甘肽联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.Chinese Journal of Modern Drug Application.2013;7(09):129-30. By phone: the author said they he could not remember as it was long time ago. (04/12/2018)
- 256 Fan X.Clinical study on entecavir combined with matrine in HBeAg positive chronic hepatitis B treatment.[Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine]广州中医药大学学位论文.2015 By phone: no one answered the phone. (04/20;05/10/2018)
- 257 Fang LM, Liu Y, Wang B.阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Gannan Medical University.2010;30(01):100-1. By phone: no one answered the phone. (03/20;04/10/2018)
- 258 Fang X, Zhang LP, Xu TH.Effect of IFN  $\alpha$ -2b combined with oxymatrine on T-lymphocyte subsets in patients with chronic hepatitis B.China Modern Doctor.2012;50(06):55-6. By phone: the answerer said they could not contact the author.(03/20;04/17/2018)
- 259 Fang CY, Zhao JY, Shen JJ, Yuan H, Tang MH.苦参素分散片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的 90 例临床研究.Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine.2014;22(01):139. By phone: no one answered the phone. (03/20;04/10/2018)
- 260 Feng SL, Jiang X, Xu WJ, Gao HM.Efficacy observation of matrine injection in treating 36 cases of chronic hepatitis B.China Pharmaceuticals.2011;20(18):72-3. We tried to contact the author on 20th March by phone: We were told the number was invalid.
- 261 Fu YL, Wang XD.[Report of chronic hepatitis B treated by tianqing fuxin in 40 cases]天晴复欣治疗慢性乙型肝炎 40 例报告.Shandong Medical Journal.2004;44(22):51-2. By phone: the author said he has retired and had a poor health, thus refused to answer the questions. (03/20/2018)
- 262 Gai MR.Clinical efficacy of kwoninone combined with interferon in treating chronic hepatitis B.Journal of Henan University of Science & Technolog.2003;21(03):198-9. We were told the author has died.
- 263 Gao GF.[Analysis of anti-viral effect of lamivudine combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]拉米夫定联合氧化苦参碱对慢性乙型肝炎抗病毒疗效的分析.Infectious Disease Information.2002;15(02):52. By phone: no one answered the phone. (03/20/2018)
- 264 Gao SL, Zhou SM.Impact of oximatriner inject ion on the serum indices of hepatic fibrosis in 42 patients with chronic hepat it is B.Journal of Xinxiang Medical College.2004;21(3):207-9. By phone: no one answered the phone. (03/20/2018)
- 265 Gong HL.苦参碱联合重组干扰素治疗慢性乙型肝炎临床分析.Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2013;13(08):52, 68. We contacted the author on 21th March and 17th April by email: We received no reply.
- 266 Gong YQ, Sheng GG.Changes of peripheral blood T lymphocyte subsets and serum cytokine levels in patients with We contacted the author on 20th March

- chronic hepatitis B receiving lamivudine and kurorinone treatment. *Journal of Practical Hepatology*.2013;16(03):229-31.
- 267 Gong YQ, Sheng GG.恩替卡韦联合苦参素片治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 52 例疗效观察. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases*.2013;23(01):25-6.
- 268 Hao ZZ. 干扰素  $\alpha$ -1b 联合其他抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎的疗效比较. *Journal of Practical Hepatology*.2005;8(03):156-7.
- 269 He ZW. 苦参素联合甘利欣治疗病毒性慢性乙型肝炎 20 例疗观察. *Zhong Hua Lin Chuang Yi Xue Shi Jian Za Zhi*.2003;2(1):30.
- 270 He L. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价. *World Latest Medicine Information*.2014;14(2):130.
- 271 Hu XP. [Therapeutic effect of lamivudine plus kushen injection on patients with chronic hepatitis B] 拉米夫定加苦参注射液联合治疗慢性乙型肝炎病人的疗效观察. *China New Medicine*.2004;3(2):105.
- 272 Huang XZ. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效及对 YMDD 变异的影响. *China Medical Herald*.2007;4(11):24-5.
- 273 Jiang H, Pan YQ. [Therapeutic effect of oxymatrine combined with interferon on chronic hepatitis B] 苦参素联合干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效分析. *Shanghai Medical Journal*.2002;25(z1):16.
- 274 Jiang HQ. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 100 例临床观察. *Guide of China Medicine*.2008;6(10):60-1.
- 275 Jiang SZ, Zhang LY. [39 cases of HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with entecavir and matrine] 恩替卡韦联合苦参碱治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 39 例. *Henan Traditional Chinese Medicine*.2015;35(12):2957-9.
- 276 Kong LF. [Clinical observation on 36 cases of chronic hepatitis B treated by sai ruo jin combined with oxymatrine] 赛若金联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 36 例疗效观察. *Chinese Practical Journal Of Rural*.2012;19(11):40-1.
- and 17th April by email: We received no reply.  
We contacted the author on 20th March and 17th April by email: We received no reply.  
We contacted the author on 13th April and 16th April by phone: We received no reply.  
We could not get any contact information of the author.  
By phone: No one answered the phone.(04/10;04/17/2018)  
By phone: we were told that she was not there (04/17/2018)  
We contacted the author on 16th April by phone: We were told the author was not there.  
We were told the author was busy.  
By phone: the answerer hanged up the phone. (04/10/2018)  
We contacted the author on 10th April by phone: the author said he was too busy to answer the questions and provided us email address. We sent email but received no reply.  
We contacted the author on 12th April by phone: the author said he was too

- 277 Li BS, Yong FF.[Therapeutic effect of oxymatrine on chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎 42 例疗效分析.Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine.2005;25(2):12-3. busy to answer the questions.  
The author has retired and we could not get any other contact information.
- 278 Li JQ, Deng WQ.[Clinical observation of interferon combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]干扰素联合苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床观察.Journal of Hubei College of TCM.2005;7(2):49-50. By phone: The author refused to answer the questions after informed of our intention.(04/17/2018)
- 279 Li J.[Clinical observation of  $\alpha$ -interferon combined with matrine in the treatment of chronic hepatitis B] $\alpha$ -干扰素联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察.Journal of Handan Medical College.2006;19(04):302-3. By phone: no one answered the phone.(04/16/2018)
- 280 Li MY, Wang DT, Zhou LX.拉米夫定联合苦参素治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的临床观察.Journal of Datong Medical College.2006;13(03):24, 27. By phone: no one answered the phone.(04/16/2018)
- 281 Li WY, Guo DZ.[Therapeutic effect of lamivudine combined with matrine on chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参碱序贯疗法治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.Qinghai Medical Journal.2006;36(12):15-6. We could not get any contact information of the author.
- 282 Li H.[Clinical observation of lamivudine combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察.Chinese Health Care.2008;16(14):638. By phone: no one answered the phone.(04/13/2018)
- 283 Li QB.苦参素合复方甘草酸治疗慢性乙型肝炎 50 例.Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2008;18(03):159-60. By phone: no one answered the phone.(04/13/2018)
- 284 Li SY.[Therapeutic effect of oxymatrine adjuvant therapy on chronic hepatitis B and liver fibrosis in 35 cases]苦参素辅助治疗治疗慢性乙型肝炎并肝纤维化 35 例疗效观察.Shandong Medical Journal.2008;48(26):97-8. The author has retired and we could not get any other contact information.
- 285 Li ZJ, Qu P, Liu MG, Shen JJ, Liu YY, Yuan H.苦参素联合甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎临床观察.Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine.2011;19(10):41-2. By phone: No one answered the phone.(04/12/2018)
- 286 Li YH, He CH, Luo ZJ, Wang Q, Xu F.Influence of oxymatrine on serum fibrosis markers and cytokines in patients with chronic hepatitis B.International Journal of Laboratory Medicine.2012;33(15):1811-2. We contacted the author on 12th April and 17th April by email: We received no reply.  
By phone: The author hanged up the phone after our introduction.(04/18/2018)
- 287 Li JQ.阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价.For All Health.2014;8(04):176.
- 288 Li JX.苦参素注射液联合阿德福韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效分析.Medical Aesthetics and Cosmetology.2014;17(12):315-6. We could not get any contact information of the author.

- |     |  |  |
|-----|--|--|
| 289 | Li RJ, Xu CX, Wang J, Yang XL, Li Y, Zhao P, Fu L, et al. Clinical effect of marine injection on treatment of patients with chronic hepatitis B. <i>International Journal of Virology</i> .2015;22(5):319-22.                        | We contacted the first author on 17th April and were told that he was on operation.            |
| 290 | Li XH.恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝的临床疗效分析. <i>Psychological Doctor</i> .2016;22(16):96-7.  | The author has retired and we could not get any other contact information.                     |
| 291 | Liu JX, Shang XY. 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 60 例临床观察 . <i>Public Medical Forum Magazine</i> .2008;12(19):615-6.   | We were told he was on business trip. We sent email on 17th April and received no reply.       |
| 292 | Liu HG.[Effect of oxymatrine on serum fibrosis markers and cytokines in patients with chronic hepatitis B] 苦参素对慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标及细胞因子的影响. <i>Health must-read</i> .2012;11(8):297.  | By phone: no one answered the phone.(04/12/2018)   |
| 293 | Liu H.替比夫定联合苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎的临床疗效.中国中药杂志 2015/专集: 基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集 .2016;():602, 606.   | By phone: No one answered the phone.(04/10/2018)   |
| 294 | Huang XG, Li GH, Zhan YL.Effect of matrine in the treatment of chronic hepatitis B . <i>Journal of Mudanjiang Medical College</i> .2003;24(4):18-20.   | We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We got an empty number.                   |
| 295 | Huang QS, Wang C, Sun CS, Zhao X, Zhong FS.苦参素对慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标及细胞因子的影响. <i>Shanxi Medical Journal</i> .2007;36(11):984-5.   | We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.                     |
| 296 | Huang XM, Zhu YJ.Adefovir dipivoxil combined with oxymatrine capsule in chronic hepatitis B treatment. <i>Acta Medicinæ Sinica</i> .2012;25(04):510-2.   | We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We were told that the author has retired. |
| 297 | Ji XL, Ji RY, Zhang BJ.The curative effect observation of using adefovir dipivoxil capsules and marine capsules to cure CHB . <i>China Practical Medicine</i> .2006;1(1):2-3.  | We contacted the author on 9th August 2018 by phone: We received no reply.                     |
| 298 | Jia XM, Lu FZ, Liu XJ, Zhang Y.[60 cases of chronic hepatitis B treated with lamivudine combined with oxymatrine] 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 60 例. <i>Central Plains Medical Journal</i> .2002;29(5):58.                                      | We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We received no reply.                     |
| 299 | Jiang YM, Yang M, Jiang YX, Liu YJ.[Effect of matrine and $\alpha$ -interferon on liver fibrosis of chronic hepatitis B] 苦参碱及 $\alpha$ -干扰素对慢性乙型肝炎肝纤维化影响观察 . <i>Journal of Practical Traditional Chinese Medicine</i> .2001;17(9):6. | We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.                     |
| 300 | Jiang S, Zhan QG, Zheng SJ, Xie XR, Deng WQ, Li JK.干扰素联合苦参素对慢性乙型肝炎和肝硬化代偿期患者  | We contacted the author on 9th August  |

	的肝纤维化指标的影响.Herald of Medicine.2006;25(6):545-6.	2018 by phone: The phone number was empty.
301	Jiang M, Yin SS, Jian Q, Wei JF, Liu Y.[The role of oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素在治疗慢性乙型肝炎中的作用.Chinese Journal of Convalescent Medicine .2007;16(10):625-7.	We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We received no reply.
302	Jiang D, Yang G, Luo WR.Efficacy of adefovir combined with oxymatrine in the treatment of patients with chronic hepatitis B.Modern Preventive Medicine .2009;36(08):1587-8, 1590.	We contacted the author on 7th August 2018 by phone: The doctor was absent.
303	Jiang F.[45 cases of adefovir dipivoxil combined with ku shen su capsule for chronic hepatitis B]阿德福韦酯联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎 45 例.China Practical Medicine .2013;8(21):163-4.	We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
304	Ju YH.[Therapeutic effect of matrine combined with tiopronin on chronic hepatitis B]苦参碱联合硫普罗宁治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Clinical Hepatology.2007;23(04):285-6.	We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We received no reply.
305	Kang HH.[Therapeutic effect of oxymatrine combined with entecavir on 80 patients with chronic hepatitis B]苦参素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 80 例疗效观察.Guide of China Medicine .2016;14(32):218-9.	We contacted the author on 7th August 2018 by phone: The subscriber we dialed was busy.
306	Lao GQ.阿德福韦酯联合苦参素治疗对慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响.Chinese Journal of Critical Care & Intensive Care Medicine (Electronic Edition) .2012;5(06):392-5.	We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
307	Li GY, Yan H.[Therapeutic effect of matrine injection on chronic hepatitis B]苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Heilongjiang Medicine and Pharmacy.2007;30(02):10.	We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We received no reply.
308	Li F.[Clinical observation on 30 cases of chronic hepatitis B treated with matrine and interferon]苦参碱加干扰素治疗慢性乙型肝炎 30 例疗效观察.Public Medical Forum Magazine .2008;6(05):130-1.	We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
309	Wang Y, Lin XL, Zhang FH.[Effect of oxymatrine on serum fibrosis markers in patients with chronic hepatitis B]苦参素对慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标的影响.Journal of Practical Hepatology .2004;7(4):239-40.	We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
310	Wang XD.[Therapeutic effect of a-interferon combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]a-干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.China Foreign Medical Treatment .2010;13(33):99-100.	We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We received no reply.
311	Wang YF, Jv HX, Qian W, Xia Y, Sun MZ.Clinical observation of matrine and glucose injection combined with entecavir dispersible tablets in treatment of chronic hepatitis B.Journal of Hubei College of Traditional Chinese Medicine .2014;16(06):24-6.	By phone: the doctor told us that he was too busy to answer our questions.(08/07/2018)
312	Wei JS, Zhang L, Deng TH, Li ZY 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 33 例.Journal of Practical Traditional Chinese Medicine .2008;22(03):38, 40.	We were told that the doctor has resigned.

- 313 Wei ZY, Su FC, Qin JD.[Therapeutic effect of oxymatrine on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察.Youjiang Medical Journal.2008;36(02):145-6. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: The subscriber you dialed was busy.
- 314 Wen XM.[Therapeutic effect of interferon  $\alpha$ -2b combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]干扰素 $\alpha$ -2b 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.Health Vocational Education .2003;21(05):135-6. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 315 Wen Q, Sun LR, Zhang XH, A KMJ, Xia J.苦参素注射液联合 $\alpha$ -1b 干扰素治疗乙型肝炎疗效观察.Infectious Disease Information .2004;17(03):121-2. We cannot find the number to contact with the doctor.
- 316 Wu XY, Guo XF.[Treatment of 132 cases of chronic hepatitis B with lamivudine combined with oxymatrine]拉米夫啶联合氧化苦参硷治疗慢性乙型肝炎 132 例.Modern Medicine & Health.2003;19(8):972. We were told that the doctor was not available then.
- 317 Wu YL.拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 45 例临床观察.Shandong Medical Journal.2003;43(10):22. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 318 Wu DK, Wang HM, Yang L.苦参素联合拉米夫定治疗肝胆湿热型慢性乙型肝炎临床研究.Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy .2009;16(02):27-8. By phone: we were told that the doctor was not work at that hospital.(08/09/2018)
- 319 Wu SH.[Clinical analysis of oxymatrine combined with lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素联合拉米夫丁治疗慢性乙型肝炎临床分析.Chinese Community Doctors .2009;11(21):39. By phone: The doctor was not willing to reply our interview.(08/06/2018)
- 320 Wu BP.[Therapeutic effect of adefovir dipivoxil combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Clinical Medicine in Practice .2010;14(19):70, 72. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: The doctor was absent.
- 321 Wu JY.[Clinical observation of oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察.China Modern Medicine .2010;17(15):78, 81. We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We call was hung up.
- 322 Wu YB, Wang XF.[Treatment of 30 cases of chronic hepatitis B with acupoint injection of oxymatrine]苦参素穴位注射治疗慢性乙型肝炎 30 例.Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine .2012;33(01):12-4. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 323 Wu JT.苦参素联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察.Journal of Hubei College of Traditional Chinese Medicine .2013;15(01):56-7. We contacted the author on 6th August 2018 by phone: The doctor was absent.
- 324 Xia JR, Xie YZ.[Therapeutic effect of yundesu combined with oxymatrine on chronic hepatitis B] 运德素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 25 例疗效观察.Journal of Clinical Research .2008;25(07):1334-5. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 325 Xiao GH, Dong WL, Gu R.拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎临床研究.Heilongjiang Medicine and Pharmacy.2002;25(1):52. We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We received no reply.



- 326 Xie YY. 甘利欣和苦参素合用对慢性乙肝、肝纤维化疗效观察. *Chinese Journal of Traditional and Western Medicine*.2003;4(20):2900-1. By phone: we cannot find the department the doctor works in.(08/07/2018)
- 327 Xie HE, Li DC, Fan HS, Shen LH, Ling YB. 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *Journal of Practical Medical Techniques* .2005;12(3A):663-4. We contacted the author on 9th August 2018 by phone: We received no reply.
- 328 Xie KX. 氧化苦参碱注射液联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 120 例疗效分析. *Guangming Journal of Chinese Medicine*.2007;22(10):82-3. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 329 Xin YM, Liu CQ. 拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎 50 例. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases* .2003;13(3):178-9. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 330 Xing YZ. 78 例阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙肝疗效分析. *China Health Care Nutrition*.2016;26(6):276-7. We contacted the author on 6th August 2018 by phone: We received no reply.
- 331 Xu JY. Therapeutic observation of lamivudine combining with yishusong on hepatitis B. *Qinghai Medical Journal*.2004;34(12):22-3. We contacted the author on 9th August 2018 by phone: We received no reply.
- 332 Xu DX. [Therapeutic effect of diammonium glycyrrhizinate combined with oxymatrine on chronic hepatitis B] 甘草酸二铵联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *Chinese Journal of Misdiagnostics* .2009;9(01):42-3. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 333 Li J. [Therapeutic effect of oxymatrine on 42 patients with chronic hepatitis B] 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎 42 例的疗效观察. *Abstracts of Chinese Medicine*.2006;27(05):447-8. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 334 Xie RJ. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察及安全性评价. *Guide of China Medicine*.2015;13(30):163-4. We contacted the author on 7th August 2018 by phone: We received no reply.
- 335 Yang Q, Deng B, Gong ZJ. Interferon-a and oxymatrine decrease the levels of serum fibrosis markers in patients with chronic hepatitis B. *Basic & Clinical Medicine*.2005;25(5):442-5. By phone: no one answered the phone. (06/26/2018)
- 336 Zeng YX, Yang WF.  $\alpha$ - 干扰素联合苦参素治疗肝纤维化的临床研究. *The Journal of Practical Medicine*.2006;22(06):711-2. By phone: no one answered the phone. (06/26/2018)
- 337 Cheng FY, Wang GQ. Action study of interferon a-2b combined with ammothamnine capsule on hepatic fibrosis. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*.2005;14(16):2090-1. By phone: no one answered the phone. (06/26/2018)
- 338 Dou AY. [Short-term effect of bortali combined with lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B] 博尔泰力联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的近期疗效观察. *Medicine Innovation Research*.2007;4(30):121-2. We contacted the author on 28th June by phone: We were told the author was on a business trip.

- 339 Hu XP, Zhao ZF.Effect of kushenin combined with lamivudine in treating chronic hepatitis B and its innuence on YMDD motif mutation.Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine.2009;10(06):61-3. By phone: We were told the author was not there. We have left our contact information.(06/28/2018)
- 340 Jiang ZS.[Therapeutic effect of interferon combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.Biomedical Engineering and Clinical Medicine.2003;7(01):44-5. By phone: no one answered the phone. (07/05;07/06/2018)
- 341 Kang T, Fan XP.[Clinical analysis of oxymatrine combined with lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素与拉米夫定联合治疗慢性乙型肝炎临床分析.Sichuan Medical Journal.2005;26(2):170. By phone: no one answered the phone. (07/05;07/06/2018)
- 342 Lai WH.[Clinical analysis of lamivudine combined with matrine in the treatment of chronic hepatitis B]拉米夫定和苦参碱联用于慢性乙型肝炎治疗临床分析.Journal of Community Medicine.2015;12(24):50-1. By phone: no one answered the phone. (07/05;07/06/2018)
- 343 Li CX, Feng YN, Bi R.Prohibitive effect of marine combined with compound salvia miltiorrhiza on hepatic fibrosis with chronic hepatitis B.Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine.2003;19(4):8-10. We could not get any contact information of the author.
- 344 Li FW, Wu FQ.[Therapeutic effect of lamivudine combined with matrine on chronic hepatitis B]拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察.The Journal of Practical Medicine.2004;20(12):1428-9. By phone: We were told he was on vacation. (07/05;07/06/2018)
- 345 Li JB, Zhang HQ.[Therapeutic effect of  $\alpha$ -1b interferon combined with oxymatrine on chronic hepatitis B] $\alpha$ -1b 干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.China Practical Medicine.2007;2(21):9-10. By phone: no one answered the phone. (07/05;07/06/2018)
- 346 Li YQ, Huang YB, Huang ZQ, Chen ZF.Curative effect study on treat chronic hepatitis B with a-2b IFN combing matrine.International Medicine & Health Guidance News.2006;12(15):86-7. By phone: no one answered the phone.(07/13/2018)
- 347 Li Y, Guo YQ, Chen LH.[Clinical effect of lamivudine combined with matrine in the treatment of chronic hepatitis B in children] 拉米夫定与苦参碱联用治疗儿童慢性乙肝的临床疗效 .Modern Diagnosis & Treatment.2013;24(08):1740-2. We could not get any contact information of the author.
- 348 Liu XZ, Sun D, Yang JY.Effect of combination treatment on the red cell immunity function of chronic hepatitis B patients.Chinese Journal of Microecology.2004;16(5):287-9, 291. By phone: no one answered the phone.(07/13/2018)
- 349 Liu YE, Zhuang MY, Liu ZE.[Treatment of 30 cases of chronic hepatitis B with lamivudine combined with matrine] 拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎 30 例.Herald of Medicine.2002;21(12):789-90. By phone: no one answered the phone.(07/13/2018)
- 350 Lun XY, Wu WM, Yan ZW, Wang FZ, Chen JH.膦甲酸钠联合苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎临床观察.Chinese Community Doctors.2005;7(09):21-2. By phone: The author said she was too busy to answer the phone.(07/13/2018)
- 351 Ou YQ, Cao JL.苦参素与丹参联合抗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效分析.Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2004;4(2):10-1. By phone: No one answered the phone. (07/13/2018)

- |     |   |   |
|-----|---|---|
| 352 | Qian MY, Li YL, Li QF, Wang SL, Zhang CH, Cui JE, et al.大剂量乙肝疫苗联合苦参素治疗慢性乙型肝炎病毒感染临床研究.Chinese Journal of Goal Industry Medicine.2004;7(11):1107-8.                           | We could not get any contact information of the author.                                 |
| 353 | Qin ZX, Zhang GC, Wang L, Zhu SF.α干扰素联合苦参素治疗慢性乙型肝炎远期疗效评价.Journal of Chinese Physician.2006;8(06):858-9.   | We contacted the author on 10th July by phone: The author hanged up the phone.          |
| 354 | Qiu MH.[Therapeutic effect of oxymatrine combined with entecavir on chronic hepatitis B] 苦参素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Journal of Clinical Medicine in Practice.2010;14(03):41, 44. | We contacted the author on 10th July by phone: The author hanged up the phone.          |
| 355 | Qiu MH.[Therapeutic effect of oxymatrine combined with lamivudine on chronic hepatitis B] 苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Chinese Journal of Current Clinical Medicine .2003;1(7)     | We contacted the author on 10th July by phone: The author hanged up the phone.          |
| 356 | Shao SQ.[Ganlixin combined with matrine in the treatment of chronic hepatitis B] 甘利欣联合苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎第一次全国中西医结合传染病学术会议.2006:429.   | We could not get any contact information of the author.                                 |
| 357 | Sheng XY.[Anfulong (α-2b interferon) and oxymatrine combined therapy for chronic hepatitis B] 安福隆(α-2b 干扰素)、苦参素联合治疗慢性乙型肝炎.Tianjin Pharmacy.2003;15(03):30-1.                | We could not get any contact information of the author.                                 |
| 358 | Shi J.[Effect of oxymatrine combined with lamivudine on liver fibrosis markers of chronic hepatitis B] 苦参素联合拉米夫定对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响.Chin Med J Metall Indus.2010;27(01):67.    | We could not get any contact information of the author.                                 |
| 359 | Tan L.Treatment with matrine and or levamisole in chronic hepatitis B.J Bengbu Med Coll.2003;28(01):23-6.   | We could not get any contact information of the author.                                 |
| 360 | Wang JK, Chai YP.苦参素和抗 HBV 特异性主动免疫疗法联用对乙型肝炎患者血清标志物的影响.Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica.2006;27(03):8-9.                                    | We could not get any contact information of the author.                                 |
| 361 | Wang YP.苦参素联合单磷酸阿糖腺苷治疗慢性乙型肝炎 244 例报告.Zhejiang Clinical Medicine.2004;6(10):867.   | We could not get any contact information of the author.                                 |
| 362 | Yan SC.[Therapeutic effect of oxymatrine combined with entecavir on chronic hepatitis B] 苦参素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效分析.Health Must Read.2012;11(10):270.                            | We could not get any contact information of the author.                                 |
| 363 | Yan DJ, Lin YF, Hou KF.苦参素联合甘利欣治疗慢性乙型肝炎 30 例疗效观察.Jiujiang Medical Journal.2003;18(1):28.  | We contacted the author on 10th July and 11th July by phone: No one answered the phone. |

364	Yao YG.[Therapeutic effect of lamivudine combined with matrine on chronic hepatitis B in children]拉米夫定联合苦参碱治疗儿童慢性乙肝的疗效观察.Contemporary Medicine.2014;20(33):131-2.	We could not get any contact information of the author.
365	Yu JP, Feng LY.苦参素胶囊联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者病毒和肝纤维化指标的影响.Zhejiang Clinical Medicine.2007;9(08):1094.	We could not get any contact information of the author.
366	Yuan ZY.[Therapeutic effect of matrine on chronic hepatitis B]苦参碱治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.J Clin Hepatol .2005;8(01):40-1.	We could not get any contact information of the author.
367	Zhang XD, Sun MZ, Li XF, Liu ZJ.Observation of the therapeutic effects of interferon combined with kushenin in the treatment of chronic hepatitis B.China Pharmacy.2005;16(6):450-1.	We contacted the author on 13th July 2018 by email: We received no reply.
368	Zhao WL, Cheng H, Yang ZM.Effects of combination therapy of matrine with adefovir dipivoxil on hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B .J Clini Hepatol .2011;27(05):490-2.	By phone: the author has changed the working place.(07/10;07/13/2018)
369	Zhao XG.[Observation on the effect of oxymatrine combined with lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的效果观察.Med J of Communications.2007;21(06):674, 676.	By phone: no one answered the phone. (07/10;07/13/2018)
370	Zheng CY, YL 干扰素、苦参素联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察 .China Practical Medicine.2007;2(32):59-60.	We could not get any contact information of the author.
371	Zheng L, Yang YD, Lv GC.苦参素胶囊联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者病毒学和肝纤维化指标的影响的观察.第十七次全国中西医结合肝病学术会议.2008:236.	By phone: The line was busy.(07/10;07/13/2018)
372	Zheng SM, Jiang MD, Wang YX, Zeng WZ, Xu H.Clinical study of interferon combined with matrine in the treatment of chronic hepatitis B.Chin J Pharmacoepidemiol .2007;16(01):8-9.	We could not get any contact information of the author.
373	Zhong BL, Wang JC.[Therapeutic effect of high dose thymosin and oxymatrine on chronic hepatitis B]大剂量胸腺肽并苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Sichuan Medical Journal.2004;25(9):1018.	We could not get any contact information of the author.
374	Zhou JF.苦参素联合单磷酸阿糖腺苷治疗慢性乙型肝炎 84 例.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine.2003;23(06):461.	We could not get any contact information of the author.
375	Zhou XG.[Clinical study on combined application of lamivudine and oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]联合应用拉米夫定与苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究.China Prac Med.2009;4(15):143-4.	We were told the author was not at the work.
376	Lu X, Pan ZM.[Therapeutic effect of oxymatrine combined with lamivudine on chronic hepatitis B]苦参素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Chinese Journal of Current Clinical Medicine .2005;3(2):127-8.	We were told the author was not at the work.
377	Wang JG.Clinical observation of kurarinone and thymus gland five peptide treating chronic hepatitis B.Chinese Journal of the Practical Chinese with Modern Medicine .2004;4(14):2114-5.	We could not get any contact information of the author.

- 378 Su GY.[Therapeutic effect of hepuding combined with oxymatrine on chronic hepatitis B]贺普丁联合氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.2005 年浙江省感染病、肝病学术会议.2005;():2. We were told the author was not at the work.
- 379 Liu JJ, Li YF, Peng JH.Clinical study on the treatment for chronic hepatitis B with a interferon combined with matrine.Theory and Practice of Chinese Medicine.2005;15(10):1488-9. By phone: no one answered the phone.(09/01/2018)
- 380 Zhang JL, Gu JJ, Wang TD.[Clinical observation of recombinant interferon a-1b combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B]重组干扰素 a-1b 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床观察.Chin J Clin Pharmacol Ther.2002;7(4):344-6. By phone: no one answered the phone. (04/16;04/26/2018)
- 381 Zhang BJ, Du PC, Guo ZK.恩替卡韦分散片联合苦参素胶囊对慢性乙型肝炎纤维化临床研究.[The Fourth National Conference on Hepatic Fibrosis and Cirrhosis of the Chinese Medical Association]中华医学会第四次全国肝纤维化、肝硬化学术会议.2014;():87. We tried to contact the author through his working department on 1st September 2018 by phone: No one answered the phone.
- 382 Zhang H, Jiang F, Zhou GX, Wei Q, Huang JF.[Therapeutic effect of oxymatrine on patients with chronic hepatitis B]氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎病人的疗效观察.Chinese Journal of Celiopathy.2003;3(1):15-6. By phone: no one answered the phone. (04/11;04/24/2018)
- 383 Chen YM, Xu ZL, Liu YL.[Effect of lamivudine and oxymatrine on chronic hepatitis B related indicators]拉米呋啶合苦参素对慢性乙型肝炎相关指标的影响.Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.2006;16(11):678-9. By phone: no one answered the phone.(09/01/2018)
- 384 Ying XM, Wang Y, Zheng LP.[180 cases of chronic hepatitis B treated with  $\alpha$ -2b interferon combined with matrine] $\alpha$ -2b 干扰素联合苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎 180 例.Practical Clinical Medicine .2008;9(11):50-1. By phone: failed to contact the author.(09/02/2018)
- 385 Li Y, Liu Y, Zhang W, Xing LJ, Chen YF, Wang L.[Clinical observation of ku shen su capsule combined with chinese medicine in treating patients with low viral load of chronic hepatitis B]苦参素胶囊联合中药治疗低病毒载量慢性乙型肝炎患者的临床观察.Journal of Clinical Medicine in Practice.2010;14(23):63-4. We tried to contact the author through his working department on 2nd September 2018 by phone: No one answered the phone.
- 386 Wan NY, Su ZW, Liao ZL.[Clinical observation on 58 cases of chronic hepatitis B treated by kushensu sodium chloride injection combined with danshen injection]苦参素氯化钠注射液联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎 58 例疗效观察.Chongqing Medicine.2009;38(10):1268-9. We tried to contact the author through his working department on 1st September 2018 by phone: No one answered the phone.
- 387 Zhang JC.[Therapeutic effect of ganlixin combined with bortali in the treatment of chronic hepatitis B] 甘利欣联合博尔泰力治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Occupation and Health.2004;20(4):135-6. We could not get any contact information of the author.

388	Zeng FR.[Treatment of 20 cases of chronic hepatitis B caused by $\alpha$ -interferon-induced leukopenia and T cell subsets] 苦参素胶囊治疗 $\alpha$ -干扰素致白细胞降低及 T 细胞亚群变化的慢性乙型肝炎 20 例.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases.2003;13(6):369-70.	We tried to contact the author through his working department on 2nd September 2018 by phone: failed to contact the author.
389	Chang RL, Liu QQ, Zhang ZR, Chen H.Clinical observation on treatment of chronic hepatitis B with combination of matrine and diammonium glycyrrhizinate.Journal of Practical Hepatology.2003;6(3):152-3.	By phone: no one answered the phone.(09/01/2018)
390	Chen CX, Liu B, Guo SM, Yang JH, Liu KW, Xu N.[Clinical control of matrine in the treatment of patients with severe chronic hepatitis B] 苦参碱治疗慢性乙型肝炎重度患者的临床对照观察 .Chinese hepatology.2007;10(4):289-90.	We could not get any contact information of the author.
391	Chen H, Liu YQ.[Discussion on the treatment of chronic hepatitis B] 慢性乙型肝炎治疗方法的探讨 .Clinical Medicine.2007;30(10):30.	By phone: no one answered the phone.(09/02/2018)
392	Chen JX.[Therapeutic effect of magnesium isoglycyrrhizinate combined with oxymatrine on chronic hepatitis B] 异甘草酸镁联合苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效分析.Chinese Journal of Misdiagnostics.2011;11(19):4593.	By phone: no one answered the phone.(09/01/2018)
393	Hu X, Zhou YJ, Hu CH, Xie QR, Xiao Y.[24 cases of chronic hepatitis B treated with matrine injection and adefovir dipivoxil] 苦参碱注射液联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 24 例.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases.2008;18(4):245-6.	We could not get any contact information of the author.
394	Ji XL, Ji XY, Zhang BJ.[Therapeutic effect of matrine combined with mein on chronic hepatitis B] 苦参碱联合美能治疗慢性乙型肝炎疗效观察.Chinese Journal of Misdiagnostics.2006;6(22):36-7.	We could not get any contact information of the author.
395	Lan XY, Cao WT, Liu XZ. 硫普罗宁联合苦参素注射液对乙型肝炎患者细胞因子及肝纤维化指标的研究.Medical Information.2015;28(52):73.	By phone: no one answered the phone.(09/01/2018)
396	Li HQ.[Clinical observation of thymosin combined with matrine in the treatment of chronic hepatitis B] 胸腺肽联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎临床观察.Medical Information.2011;19(9):4885-6.	We could not get any contact information of the author.
397	Li H, Fan YW, Chang D, Tao YS.[Clinical observation of matrine in treating chronic hepatitis B] 苦参碱治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察.Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine .2003;20(5):42.	By phone: no one answered the phone.(09/01/2018)
398	Li XH.[50 cases of chronic hepatitis B treated with sodium phosphate and oxymatrine] 膦甲酸钠联合苦参素治疗慢性乙型肝炎 50 例 .Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases.2002;12(5):259.	By phone: the author was not there.(09/02/2018)
399	Liu MY.[Clinical study of matrine and glycyrrhizin in the treatment of chronic hepatitis B] 苦参碱与甘利欣应用于	We could not get any contact

	慢性乙型肝炎治疗的临床研究. <i>Health Required</i> .2013;18(4):413.	information of the author.
400	Lu QH.[Clinical analysis of 46 cases of chronic hepatitis B treated with matrine]苦参碱治疗慢性乙型肝炎 46 例临床分析. <i>Qinghai Medical Journal</i> .2003;30(9):35-6.	We could not get any contact information of the author.
401	Lv HP. 硫普罗宁联合苦参素注射液对慢性乙型肝炎肝纤维化 T 细胞亚群的影响. <i>Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine</i> .2012;21(5):811-2.	By phone: failed to contact the author. (09/02/2018)
402	Pu YC, Hu MT, Zhang B. Treatment of chronic hepatitis B with kurarinone: observations on its anti-fibrosis effects. <i>Journal of Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine</i> .2004;27(1):63-4.	We could not get any contact information of the author.
403	Qi SZ.[Therapeutic effect of oxymatrine on chronic hepatitis B] 苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察. <i>Chinese Journal of Modern Drug Application</i> .2009;3(2):127-8.	By phone: no one answered the phone. (09/01/2018)
404	Shi YP.[Therapeutic effect of ganlixin combined with matrine on hepatitis B] 甘利欣联合苦参碱治疗乙型肝炎疗效观察. <i>Public Medical Forum Magazine</i> .2010;8(2):9-10.	By phone: the author was not there.(09/02/2018)
405	Song FJ, Li H.[Clinical observation of oxymatrine combined with compound salvia miltiorrhiza in treatment of liver fibrosis] 苦参素联合复方丹参治疗肝纤维化的临床观察. <i>Chinese Journal of Celiopathy</i> .2003;3(7):491-2.	We could not get any contact information of the author.
406	Tang Q, Du XQ, Zhang JZ, Li HB, Meng XF, Li YT.[Clinical analysis of 150 cases of e antigen-negative chronic hepatitis B treated with oxymatrine] 苦参素治疗 e 抗原阴性慢性乙肝 150 例临床分析. <i>China Foreign Medical Treatment</i> .2007;26(19):52.	By phone: the author was not there.(09/01/2018)
407	Wu HW, Bai WK, Wang WQ.[Changes of liver fibrosis markers in patients with chronic hepatitis B treated with ganlixin combined with oxymatrine] 甘利欣联合苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化指标的变化. <i>Medical Information</i> .2007;8(8):1433-4.	By phone: no one answered the phone.(09/01/2018)
408	Wu HC, Li XJ, Deng H.[Clinical Observation on 60 cases of chronic hepatitis B treated by compound glycyrrhizin combined with matrine] 复方甘草甜素联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎 60 例疗效观察. <i>Journal of Practical Hepatology</i> .2005;8(2):102.	By phone: the author was not there.(09/02/2018)
409	Wu XY, Xu L, Li QY.[Clinical observation of ganlixin combined with bortali in the treatment of chronic hepatitis B] 甘利欣联合博尔泰力治疗慢性乙型肝炎临床观察. <i>Journal of Jilin Military Medical College Fourth Medical University</i> .2002;9(4):230-1.	By phone: no one answered the phone.(09/02/2018)
410	Xu Y, Zhang H.[Effect of ribonucleic acid and matrine on liver fibrosis in chronic hepatitis B]核糖核酸和苦参素合用对慢乙肝肝纤维化的影响. <i>Jiangxi Medical Journal</i> .2002;37(5):365.	By phone: the author was not there.(09/01/2018)
411	Yue ZF.[Observation on antiviral effect of matrine combined with long-acting interferon in patients with chronic	We could not get any contact



	hepatitis B] 苦参碱联合长效干扰素治疗慢乙肝患者的抗病毒疗效观察. <i>Journal of Taishan Medical College</i> .2012;32(2):149-50.	information of the author.
412	Zhang J, Zong HM, Li QC, Ma YP, Yuan XX, Qin M, et al.[42 cases of oxymatrine for moderate chronic hepatitis B] 氧化苦参碱治疗中度慢性乙型肝炎 42 例. <i>Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine</i> .2014;35(5):515-6.	We could not get any contact information of the author.
413	Zhang Y.[Clinical analysis of 58 cases of chronic hepatitis B treated by ku shen su injection combined with ganlixin] 苦参素注射液联合甘利欣治疗慢性乙型肝炎 58 例临床分析. <i>Medical Information</i> .2010;23(8):161.	We could not get any contact information of the author.
414	Zhong HB.[Clinical observation of matrine in treating chronic hepatitis B] 苦参碱治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察.第十六次全国中西医结合肝病学术会议 .2007:249-50.	By phone: failed to contact the author.(09/02/2018)
415	Zhou HL.[Therapeutic effect of oxymatrine on chronic hepatitis B] 苦参素治疗慢性乙型肝炎 20 例疗效观察. <i>Jiujiang Medical Journal</i> .2003;18(4):212.	By phone: No one answered the phone.(09/02/2018)
416	Chen GH.[Clinical efficacy of lamivudine combined with matrine for chronic hepatitis B in children] 拉米夫定与苦参碱联用治疗儿童慢性乙型肝炎的临床疗效. <i>Contemporary Medicine</i> .2013;19(3):1.	We could not get any contact information of the author.
417	Lei YF, Li HH, Deng BX, He MH, Li C, Xu YL, et al.Clinical study on oxymatrine/ lamivudine combination in the treatment of chronic hepatitis B. <i>Chinese Journal of Hemorheology</i> .2005;15(3):422-3.	We could not get any contact information of the author.
418	Li WZ, Yang SJ, He Y.[Therapeutic effect of lamivudine combined with levamisole against hepatitis B virus] 拉米夫定联合左旋咪唑抗乙型肝炎病毒疗效观察. <i>Infectious Disease Information</i> .2006;13(4):205-7.	By phone: the author was not there.(09/02/2018)
419	Li Y.[Clinical observation of oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B] 苦参素治疗慢性乙型肝炎临床观察. <i>Chinese Modern Medicine</i> .2004;2(9):40.	We could not get any contact information of the author.
420	Liu P.[Therapeutic effect of thymosin combined with matrine on chronic hepatitis B] 胸腺肽联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效观察. <i>Journal of Shanxi Medical College for Continuing Education</i> .2002;12(2):33.	We could not get any contact information of the author.
421	Shu XB.[Therapeutic effect of ku shen su injection on 65 patients with chronic hepatitis B] 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎 65 例疗效观察. <i>Chinese hepatology</i> .2002;7(2):135-6.	By phone: the author was not there..(09/02/2018)
422	Zhang YY.[Clinical observation on 68 cases of chronic hepatitis B treated with ku shen su injection] 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎 68 例疗效观察. <i>Guizhou Medical Journal</i> .2007;8(7):633.	By phone: No one answered the phone. (09/01/2018)
423	Du JX, Li F, Xu Q.[Oxymatrine in acupoint injection for severe chronic hepatitis B] 苦参素穴位注射治疗慢性乙型肝炎. <i>Chin J Prim Med Pharm</i> .2004;11(4):459-60.	We contacted the author on 26th December 2018 by phone: The author hanged up the phone.
424	Guo L.[Clinical efficacy of adefovir dipivoxil combined with oxymatrine in the treatment of liver fibrosis] 阿德福韦	We contacted the author on 26th

- 酯联合苦参素治疗肝纤维化的临床疗效观察.*Medical Innovation of China*.2012;9(21):111-2.
- 425 Ji XL.[Clinical observation on 171 patients of chronic hepatitis B treated by integrative Chinese and western medicine]中西医结合治疗慢性乙型肝炎 171 例临床观察.*China Prac Med*.2012;7(34):125-6.
- Jin XZ.Oxymatrine capsule combined with lamivudine in the treatment of early cirrhosis of chronic hepatitis B for 35 cases 苦参素胶囊联合拉米夫定治疗乙型肝炎早期肝硬化 35 例.*Chinese Medicine Modern Distance Education of China*.2015;13(23):58-9.
- 426 Song J, Zhong HM, Zhu SM, Yao P, Yang J.Therapeutic efficacy of oxymatrine combined with lamivudine in treatment of early cirrhosis after chronic hepatitis B: an analysis of 33 cases 苦参素联合拉米夫定治疗乙型肝炎早期肝硬化 33 例.*World Chinese Journal of Digestology*.2008;16(10):1124-7.
- 427 Wang WW, Zhao YG, Zhong WZ.[Therapeutic effect of oxymatrine combined with lamivudine against hepatitis B virus]苦参素联合拉米夫定抗乙肝病毒疗效观察.*The Journal of Practical Medicine*.2006;22(9):1061-2.
- 428 Ye P, Wang ZJ, Liao HB.[Efficacy of oxymatrine in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B and its effect on immune function]苦参素辅助治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效及对患者免疫功能的影响.*Chin J Prev Contr Chron Dis*.2017;25(8):621-4.
- 429 Zhen YB, Liu XH, Zhao P.Influence of matrine on serum levels of IL-6 and IL-8 in patients with liver fibrosis induced by chronic hepatitis B 苦参碱对乙型肝炎肝纤维化患者血清 IL-6、IL-8 含量的影响.*Journal of Clinical Hepatology*.2004;20(2):87-8.
- 430 Zheng CG, Wang SH, Xue MH, Ma ZH, Wu CY, Huang DG.[A clinical controlled study of entecavir combined with oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis]恩替卡韦联合苦参素治疗慢乙型肝炎肝纤维化的临床对照研究.*Journal of North Pharmacy*.2018;15(1):57.
- 431 Feng J, Huang JD, Li ZQ.Kushenin combined with adefovir dipivoxil affects the HBV-DNA load in serum, immune functions and liver functions of patients with chronic hepatitis B.Experimental and Therapeutic Medicine.2017;14(7):5837-42.
- 432 December 2018 by phone: The author hanged up the phone.
- We contacted the author on 26th December 2018 by phone: The author hanged up the phone.
- We contacted the author on 26th December 2018 by phone: The author hanged up the phone.
- We contacted the author on 25th December 2018 by email: we received no reply.
- We contacted the author on 26th December 2018 by phone: The author hanged up the phone.
- We contacted the author on 26th December 2018 by phone: The author hanged up the phone.
- We contacted the author on 25th December 2018 by email: we received no reply.
- We contacted the author on 26th December 2018 by phone: The author hanged up the phone.
- By phone: the author forgot it.(12/28/2018)

## 附录 3 109 篇待定文献列表及作者联系情况（苦参素对比其他疗法）

No. Study references	Contact results
1 Bai H, Zhao W. Clinical study of oxymatrine in treatment of hepatic fibrosis 氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床研究. [Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy] 中国基层医药. 2003;10(8):711-2	By phone: we were told the author has no longer worked in that hospital. (06/28/2018)
2 Cao L, Zhang YW, Zhang YJ, Fu J. [Clinical efficacy of matrine injection in the treatment of chronic hepatitis B] 苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎临床疗效分析. 中华临床医药卫生杂志. 2004;2(5):59-60	We contacted again on 18th October: Dr Cao said she did not remember the details.
3 Chen CJ, Guo CL, Wang YQ. $\alpha$ -1b 干扰素联合拉米呋啶治疗慢性乙型肝炎 30 例疗效观察. [Journal of Baotou Medical College] 包头医学院学报. 2005;21(3):255-6	By phone: We were told Dr Chen has no longer worked in the hospital. (06/29/2018)
4 Chen CX, Guo SM. [A clinical randomized study of matrine and interferon to treat patients with chronic hepatitis B] 苦参素与因特芬治疗慢性乙型肝炎的临床随机对照观察. [Chinese Hepatology] 肝脏. 2000;5(3):176-7	We tried to contact author through his department, but no one answered the phone. (06/29;10/18/2018)
5 Chen HY. [Therapeutic effect of oxymatrine on 48 patients with chronic hepatitis B] 苦参素治疗慢性乙型肝炎 48 例疗效观察. [Inter J Epidemiol Infect Dis] 国际流行病学传染病学杂志. 2006;33(2):143	We tried to contact author through his department, but no one answered the phone. (06/29;10/18/2018)
6 Chen X, Li CX, Shi YZ, Cao TG, Li JN. 苦参素联合发酵虫草菌粉治疗慢性乙型肝炎 110 例. 浙江中医学院学报. 2005;29(5):42-3	We tried to contact author through his department, but no one answered the phone. (06/29;10/18/2018)
7 Chen XR, Lu YF, Wang JR, Chen JJ. [Clinical observation of sequential therapy for chronic hepatitis B with dampness and heat resistance] 序贯疗法治疗湿热中阻型慢性乙型肝炎临床观察. 肝脏. 2006;11(5):342-3	We were told the authors were not at the hospital (06/29;10/18/2018)
8 Chen YX, Yang YQ, Mao BY, Shi JH. 血清 HBV DNA 含量与苦参素注射液疗效关系的观察. [Infectious Pharmacy] 传染病药学. 2001;11(4):23-5	By phone :no one answered the phone. (06/29;10/18/2018)
9 Chen YX, Tian YY. [Observation and nursing of oxymatrine complex (Bo'er tai li) in treating chronic hepatitis B] 博尔泰力治疗慢性乙肝疗效观察及护理. [Shandong Medicine Journal] 山东医药. 2002;42(29):40	By phone: author no longer worked in that hospital. (06/29/2018)
10 Deng HP, Tang JW. [Therapeutic effect of kushen injection on chronic hepatitis B] 苦参注射液治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. [Journal of Liaoning College of TCM] 辽宁中医学院学报. 2004;6(4):311-2	By phone: no one answered the phone. (06/29;10/18/2018)
11 Ding YL. [Clinical observation of 52 cases of chronic hepatitis B with matrine] 苦参素治疗慢性乙型肝炎 52 例临床疗效观察. [Chinese and Foreign Medical Research] 中外医学研究. 2010;8(12):73-5	The author has no longer worked in that hospital. (06/29/2018)

- |    |  |  |
|----|--|--|
| 12 | Dong GF.[Therapeutic effect of matrine and glucose injection on chronic hepatitis B]苦参素葡萄糖注射液治疗慢性乙型肝炎疗效观察.现代中西医结合杂志 .2005;14(20):2687  | By phone: no one answered the phone. (06/29;10/18/2018)  |
| 13 | Fan XW, Li YF, Zhang XF.[Clinical observation on the treatment of chronic hepatitis B with matrine]苦参素治疗慢性乙肝临床观察.[Shandong Medicine Journal]山东医药.2005;45(25):72-3                    | Dr Fan has no longer worked in their department. (06/29/2018)  |
| 14 | Feng YH.[Therapeutic effect of matrine on chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.[Medical Forum Magazine]医药论坛杂志.2003;24(13):46   | We were told the author was not at work. (06/29;10/18/2018)  |
| 15 | Gai XD, Wang LR, Yang YJ.[Therapeutic effect of oxymatrine on liver fibrosis]氧化苦参碱抗肝纤维化的疗效观察（看批注）.[Chinese Medicine of Factory and Mine]中国厂矿医学.2003;16(6):450-1                      | Staff refused to transfer the line. (09/26/2018)   |
| 16 | Gong DL.[Effect of adefovir dipivoxil on chronic hepatitis B]阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.[Journal of Clinical Rational Drug Use]临床合理用药.2009;2(21):14-5  | We contacted the author's department on 18th October and were told that the he was not at work.            |
| 17 | Guo Y.[Therapeutic effect of matrine capsule on 67 cases of chronic hepatitis B]苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎 67 例疗效观察.[Shanxi Med J]山西医药杂志.2008;37(2):121-2   | We tried to contact the author on 11th October and were told that he has left to participate a conference. |
| 18 | Hong YL, Wei YH.Clinical observation on sophorcarpidine treating chronic hepatitis B 苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床观察.[Mad Diagn Treat]现代诊断与治疗.2005;16(6):341-2                                      | By phone: no one answered the phone.(09/27;10/18/2018)   |
| 19 | Hou ZH, Tan DM, Xie YT, et al.Therapeutic effect of kurarinone in patients with chronic hepatitis B 苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床研究.[Practical Preventive Medicine]实用预防医学.2005;12(4):824-6          | By phone: no one answered the phone.(09/27;10/18/2018)   |
| 20 | Hua Z.胸腺肽 $\alpha$ -1 对慢性乙型肝炎患者 T 细胞亚群、细胞毒性 T 淋巴细胞的影响和意义.中华医学会第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议.2013;(7):402  | By phone: no one answered the phone.(09/26;10/18/2018)   |
| 21 | Huang P 博尔泰力注射液治疗慢性乙型肝炎 20 例疗效观察.[J Med Theor & Prac]医学理论与实践.2004;17(5):539-40   | By phone: no one answered the phone.(09/26;10/18/2018)   |
| 22 | Huang WF, Xie ZJ, Huang CB, Xu QL, Wang XM.苦参素与 $\alpha$ -2b 干扰素治疗慢性乙肝临床疗效对比观察.实用中西医结合临床.2005;5(6):9   | By phone: no one answered the phone.(09/26;10/18/2018)   |
| 23 | Huang Y.Clinical observation and nursing on hyperbilirubinemia of chronic hepatitis B treated by oxymatrine injection 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎高胆红素血症的观察与护理.湖南中医药导报.2004;10(3):16-7             | We were told there was no such a person in their department.(09/27/2018)                                   |
| 24 | Huang YQ, Lin ZH, Ji SM, Wang CG.Effect of expression of Fas/FasL of chronic hepatitis B undergoing treatment with kurarinone 苦参素对慢性乙型肝炎 Fas/FasL 表达的影响.医师进修杂志（内科版）.2004;27(6):19-20 | We were told there was no such a person in their department.(09/27/2018)                                   |

- |    |  |  |
|----|--|--|
| 25 | Huang YQ, Lin ZH, Ji SM, Wang CG. The effect of kurorinone on the serum level of TNF- $\alpha$ and IL-6 in patients with chronic hepatitis B 苦参素对慢性肝炎 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响. 中国医师杂志. 2004;6(10):1322-3 | We were told there was no such a person in their department. (09/27/2018)                          |
| 26 | Huang YQ, Lin ZH, Xu ZJ, Chen XL, Wang CG. Clinical effects of kurorinone in the treatment of sixty patients with chronic hepatitis B 苦参素治疗 60 例慢性乙型肝炎临床疗效观察. 江西医学院学报. 2005;45(1):76-8                   | We were told there was no such a person in their department. (09/27/2018)                          |
| 27 | Jiang B, Li YP. [Clinical observation of tianqing fuxin in the treatment of chronic hepatitis B] 天晴复欣治疗慢性乙型肝炎临床观察. [Guide of China Medicine] 中国医药指南. 2004;2(12):966-7                                    | The author did not work on that day (09/27). No one answered the phone. (09/28/2018)               |
| 28 | Kang DQ, Xiao SJ, Wang P. [Curative effect of matrine in treating 20 cases of chronic hepatitis B] 苦参素治疗慢性乙型肝炎 20 例疗效观察. [Chinese Journal of Aesthetic Medicine] 中国美容医学. 2012;21(12):382-3               | We were told that the author has no longer worked in this department. (09/28/2018)                 |
| 29 | Kang YH, Suo ZM. 苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎 78 例疗效观察. 现代中西医结合杂志. 2003;12(10):1044  | We were told that he was not at work. (09/26;10/18/2018)   |
| 30 | Li AB, Jin S, Liu WG. Therapeutic efficacy of oxymatrine combined with thymotide in the treatment of chronic hepatitis B 苦参素与干扰素联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎的疗效比较. 兰州医学院学报. 2005;28(4):332-3, 336                       | We contacted the author on 28th September: the author refused to answer the questions.             |
| 31 | Li AC. 苦参素胶囊联合干扰素- $\alpha$ 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床观察. [Chin J Misdiagn] 中国误诊学杂志. 2008;8(7):1588-9   | We tried to contact the author's working department: no one answered the phone. (09/28;10/18/2018) |
| 32 | Li J. [Therapeutic effect of matrine injection combined with thymic factor D on chronic hepatitis B] 苦参素注射液、胸腺因子 D 联用治疗慢性乙型肝炎疗效观察. [Shandong Medicine Journal] 山东医药. 2002;42(21):45-6                    | We contacted the author on 26th September, but no one answered the phone.                          |
| 33 | Li LM, Li FL. [Report of 42 cases of chronic hepatitis B treated with matrine] 苦参素治疗慢性乙型肝炎 42 例报告. [Shandong Medicine Journal] 山东医药. 2005;45(9):76-7   | We tried to contact the author's working department: no one answered the phone. (09/27;10/18/2018) |
| 34 | Li SW. [45 patients with chronic hepatitis B treated by matrine injection] 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎患者 45 例. [China Pharmaceuticals] 中国药业. 2005;14(1):69-70   | The author was not at work and we did not know when the author will be at work. (09/27;10/18/2018) |
| 35 | Lin CS, Chong YT, Lin BL. 苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎 150 例疗效观察. [New Medical Journal] 新医学. 2004;35(1):22-3   | We were told he will not respond the phone because he was busy. (10/18/2018)                       |

- 36 Lin D, Yin DH. 双环醇及苦参素治疗拉米夫定耐药和停药后反弹患者的临床疗效比较.[Lishizhen Medicine and Materia Medica Research]时珍国医国药.2008;19(9):2287-8 We tried again on 18th October and was told that we've made a wrong call.
- 37 Lin JB.[Matrine in the treatment of 20 cases of chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎 20 例.中西医结合肝病杂志.2001;11(Suppl):60 By phone: no one answered the phone.(8/28;10/18/2018)
- 38 Liu CK.苦参素治疗慢性乙型肝炎 39 例.江西医药.2003;38(4):283 We cannot obtain any contact information of the authors.
- 39 Liu CL.[Therapeutic effect of matrine injection on chronic viral hepatitis B ]注射用苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察.[Practical Clinical Medicine]实用临床医学.2006;7(5):42-3 By phone: no one answered the phone.(8/27;10/18/2018)
- 40 Liu JS, Deng FY, He DH, Cui QY, Xu NM.[Therapeutic effect of matrine and glucose injection on chronic hepatitis B]苦参碱葡萄糖注射液治疗慢性乙型肝炎疗效观察.中华临床新医学.2006;6(6):517-8 By phone: no one answered the phone.(10/11/2018)
- 41 Liu LZ.[Clinical observation of 26 cases of chronic hepatitis B with matrine]苦参素治疗慢性乙型肝炎 26 例临床观察.[Central Plains Medical Journal]中原医刊.2003;30(24):48-9 We were told that the author was not at work. (9/28;10/18/2018)
- 42 Liu M, Zhang SL.[Oxymatrine complex (Bo'er tai li) injection for the treatment of chronic hepatitis B]博尔泰力(苦参素)注射液治疗慢性乙型肝炎.[Infect Dis Info]传染病信息.2000;13(1):42-3 By phone: no one answered the phone.(9/28;10/18/2018)
- 43 Lu BL, Zhong LH, Fan Y.[Therapeutic effect of matrine on chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.[Hei Long Jiang Medical Journal]黑龙江医学.2002;26(1):46 We contacted the author on 27th August, but the author refused to answer the questions.
- 44 Lu MW.[Therapeutic effect of matrine capsule combined with interferon  $\alpha$  - 1b on HBeAg positive chronic hepatitis B]苦参素胶囊联合干扰素- $\alpha$ <sub>1</sub> b 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察.临床合理用药.2009;2(10):40 We tried again on 1st August, but the author refused to answer the questions.
- 45 Luan L, Zhang JL.Treatment of cases of chronic hepatitis B with oxymatrine 苦参素治疗慢性乙型肝炎 47 例.[Herald Medicine]医药导报.2003;22(10):692-3 We contacted the author's working hospital and were told that the author has retired.
- 46 Ma L, Zhang JL.Comparison of oxymatrine and adefovir in the treatment of chronic hepatitis B 苦参素与阿昔洛韦治疗慢性乙型肝炎疗效比较.[Chin J Nat Med]中国自然医学杂志.2005;7(1):28-9 By phone: the author was busy and offered us the email address. We sent emails on 29th June and 1st August but haven't received the reply.
- 47 Ma XY.[Clinical observation of the curative effect of matrine and  $\alpha$ -1b interferon in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素与 $\alpha$ -1b 干扰素治疗慢性乙肝临床疗效观察.青海医药杂志.2001;31(7):18-9 We were told that there was no such a person in the hospital.

- 48 Meng BL.干扰素治疗停用拉米夫定后复发的 78 例慢性乙型肝炎的临床观察.中华医学会全国第九次感染病学学术会议.2006;(/):283  
We contacted the author on 29th June 2018 by phone: the author refused to answer the questions.
- 49 Pan XH, Li ZP, Chu F.苦参素联合甘草酸二胺治疗慢性乙型肝炎 84 例临床研究.[World Journal of Infection] 世界感染杂志.2006;6(3):216-8  
The author said it was a randomized trial but he cannot remember the details (06/29/2018).
- 50 Qiao WL, Li H, Li MJ.[Therapeutic effect of matrine on 29 cases of chronic hepatitis B]苦参碱治疗慢性乙型肝炎 29 例疗效观察.[Journal of Taishan Medical College]泰山医学院学报.2008;29(2):146-7  
We contacted the author on 29th June 2018 by phone: the author refused to answer the questions.
- 51 Qin H, Duan HY.[Clinical management of YMDD variation in hepatitis B]乙型肝炎治疗中 YMDD 变异的临床处理研究.[Chinese Physician Training Magazine]中国医师进修杂志.2008;31(Suppl):71-2  
No one answered the phone calls. (06/29;08/03/2018)
- 52 Qiu ZQ, Xie LM, Zheng WQ.[Cost-effectiveness analysis of four options for treating chronic hepatitis B]四种方案治疗慢性乙型肝炎的成本-效果分析.[J Huaihai Med]淮海医药.2009;27(4):358-9  
Dr Qiu and Dr Xie have no longer worked there, and they cannot find Dr Zheng.
- 53 Quan B.[Therapeutic effect of matrine on chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.[Chin J Prim Med Pharm]中国基层医药.2008;15(2):308-9  
We were told that there was no such a person in their department.(08/03/2018)
- 54 Ren WX, Wang JH, Cui J.[The sequential treatment of chronic hepatitis B with matrine and glucosamine injection]苦参素葡萄糖注射液和苦参素胶囊序贯治疗慢性乙型肝炎.[Jilin Medicine Journal]吉林医学.2010;31(25):4304  
We tried on 15th: the author was not at work. We tried again on 16th: no one answered the phone.
- 55 She HY, Wu XH, Zhang JM, Feng ZZ.[Changes of liver fibrosis indexes in the treatment of chronic hepatitis B with matrine]苦参素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化指标的变化.[Chin J Infect Dis]中华传染病杂志.2005;23(5):358  
We were told that there was no Dr She in their department and Dr Wu has retired.(08/03/2018)
- 56 She HY, Wu XH, Zhang JM, Feng ZZ, Huang MY, Chen YZ, et al.[Matrine injection was used to treat 98 cases of chronic hepatitis B]苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎 98 例.[Chin J Infect Dis]中华传染病杂志.2004;22(3):212-3  
We were told that there was no Dr She in their department and Dr Wu has retired.(08/03/2018)
- 57 Shen GH.[Clinical observation of 27 cases of chronic hepatitis B treated by tianqing fuxin]天晴复欣治疗慢性乙型肝炎 27 例疗效观察.[Chinese Journal of Modern Practical Medicine]中国现代实用医学杂志.2004;3(19/20):85  
We tried again on 15th: the author was not at work that day. They will tell the author to contact us.



- 58 Qin WH, Tu YY, Huang B, Deng JG.[Clinical observation on the treatment of chronic hepatitis B with compound rhizome solution]复方黄根液治疗慢性乙型肝炎的临床观察.时珍国医国药.2010;21(10):2612-3 By phone: no one answered the phone calls.(06/29;09/14/2018)
- 59 Tang GL.Comparison off cost-effectiveness between matrine and interferon in treatment of chronic hepatitis B 苦参素与干扰素治疗慢性乙型肝炎的成本-效果分析.[China Tropical Medicine]中国热带医学.2007;7(1):6-7 By phone: no one answered the phone calls.(08/03;08/15/2018)
- 60 Tang HF, Qiao M, Wang XG, Ren HL.苦参素与 $\alpha$ -2b 干扰素台疗慢性乙肝临床疗效观察.第六次全国干扰素及细胞因子临床应用学术研讨会.2000:77-9 By phone: no one answered the phone calls.(08/03;08/15/2018)
- 61 Tang ZQ, Guo Y.[Clinical observation of interferon and matrine in the treatment of chronic hepatitis B]干扰素合苦参碱治疗慢性乙型肝炎的临床观察.[Inner Mongolia Med J]内蒙古医学杂志.2007;39(8):952-3 By phone: no one answered the phone calls.(08/03;08/15/2018)
- 62 Wang Z.[Clinical observation of post hepatitis B fibrosis treated with matrine]苦参碱治疗乙型肝炎后肝纤维化临床观察.[Practical Chinese and Western medicine combined clinical]实用中西医结合临床.2008;8(5):58 The author asked us to contact him through Wechat. But haven't received the reply.  
The author cannot remember the details and preferred communication through emails. We sent the emails, but haven't received the reply.
- 63 Wang J.Clinical evaluation on the treatment effect of hepatitis B in HBeAg-positive patients with adefovir dipivoxil 阿德福韦酯片治疗 E 抗原阳性的慢性乙型肝炎临床观察.中国肝脏病杂志.2010;2(2):18-21 The author could not remember the details.(06/29/2018)
- 64 Wang TD, Yang H, Gu JJ.Clinical observation of bicyclol in treating chronic hepatitis B with 60 cases 双环醇治疗慢性乙型肝炎 60 例临床疗效观察.[Chinese Journal of Clinical Pharmacy]中国临床药学杂志.2002;11(5):277-9 We were told that the author has possibly retried from the hospital.(08/13;09/14/2018)
- 65 Wang XG.The interferon symphysis kurarinone treat chronic hepatitis B clinic observation 干扰素联合苦参素治疗慢性乙肝临床观察.中华实用中西医杂志.2005;18(12):1739-40 The author has retired. We cannot obtain other contact information author.(06/29/2018)
- 66 Wang X, She JJ, Qiao J, He XL.Clinical effect of marine tablets in the treatment of chronic hepatitis B patients with low level of HBV 苦参素治疗慢性乙型肝炎病毒低水平感染临床疗效.热带医学杂志.2010;10(8):961-3 We were told that there was no such person in their hospital.(06/29/2018)
- 67 Wang Y.苦参素注射剂联合甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎 1200 例疗效观察.[Medical Information]医学信息.2010;23(11):50 We were told that the author has retired. And we cannot obtain other contact information.
- 68 Wang YZ.[Cost-effectiveness analysis of three treatment options for chronic hepatitis B]3 种治疗慢性乙型肝炎方案的成本-效果分析.中西医结合肝病杂志.2003;13(5):307-9

- |    |   |  |
|----|---|--|
| 69 | Wei YH.[Clinical observation on the treatment of chronic hepatitis B with matrine combined with glycyxin]苦参碱联合甘利欣治疗慢性乙型肝炎的临床观察.[Strait Pharmaceutical Journal]海峡药学.2007;19(10):89-90              | We tried again on 14th September: we were told he was not at work.   |
| 70 | Wu DL.[Effect of compound glycyrrhizin on 52 cases of chronic hepatitis B]复方甘草酸治疗慢性乙型肝炎 52 例疗效观察.[China Modern Medicine]中国当代医药.2009;16(10):84-5   | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (06/29; 09/14/2018)  |
| 71 | Wu LF.Comparision of therapeutic effects and cost-effectiveness analysis of matrine and $\alpha$ -interferon for chronic hepatitis B 苦参素与 $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效比较及成本-效果分析.安徽医药.2004;8(5):370-1 | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (08/04; 08/14/2018)  |
| 72 | Wu YL.[Clinical study on anti - liver fibrosis with matrine] 苦参碱抗肝纤维化临床研究. 中药材.2004;27(2):153-4   | We were told that the author has retired.  |
| 73 | Wu CQ.[Therapeutic effect of matrine on chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎疗效观察.[Shanxi Med J]山西医药杂志.2002;31(2):125   | We obtained the author's person telephone number and Wechat number. We called the author on 14th September, but were told that we made a wrong call. |
| 74 | Xiao Q.苦参素注射液治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的疗效及其与基因突变位点的关系.[Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine]陕西中医.2006;27(1):3-4  | We tried again on 14th September but were told that the author was not work that day.  |
| 75 | Huang T, Yang L, Zhao LF.[Therapeutic effect of matrine on 102 cases of chronic hepatitis B]苦参碱治疗慢性乙型肝炎 102 例疗效观察.[Chinese Remedies & Clinics]中国药物与临床.2008;8(6):490-1                             | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (08/02; 08/13/2018)  |
| 76 | Xie R.[Clinical observation of matrine in treating patients with lamivudine resistance to chronic hepatitis B]苦参素治疗拉米夫定耐药的慢性乙肝患者的临床疗效观察.第十五次全国中西医结合肝病学术会议.2006:188-9                              | We were told that there was no such a person in their hospital.  |
| 77 | Xiong Y, Shen NS, Chen B, Wu YN, Huang YH, Yang H.Clinical observation on retreatting chronic hepatitis B after lamivudine withdrawalling 拉米夫定停药后肝炎复发再治疗临床观察.中华现代中西医杂志.2005;3(1):/                | We were told that there was no such a person in their department.  |
| 78 | Xu DX.Effect of oxymatrine capsule on chronic hepatitis B 苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效.[Occup and Health]职业与健康.2008;24(15):1474   | We were told that there was no such a person in their department.  |
| 79 | Xu HF, Wang YB.[Retreatment of patients with chronic hepatitis B after lamivudine treatment failure]拉米夫定治疗失败的慢性乙型肝炎患者再治疗方法探讨.[J Clin Hepatol]实用肝脏病杂志.2005;8(5):294-5                              | We were told that there was no such a person in their department.  |

- |    |  |   |
|----|--|---|
| 80 | Xu J, Yao YC.[Fifty patients with positive HBV deoxyribonucleic acid treated with matrine]苦参素治疗乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸阳性患者 50 例.现代中西医结合杂志.2004;13(14):1846  | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (08/02; 08/09/2018) |
| 81 | Xu LH 苦参素胶囊联合干扰素- $\alpha$ 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床观察.医学信息.2013;26(5):609-10  | We contacted the author on 2nd August, but the author refused to answer questions.                  |
| 82 | Xu HQ, Wang QT, Wu RT, Dai SL, Wang X.[Treatment of 38 cases with chronic hepatitis B with oxymatrine]氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎 38 例.[Modern Medicine & Health]现代医药卫生.2005;21(1):49                          | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (08/02; 08/09/2018) |
| 83 | Yan HB.[Clinical efficacy of matrine in the treatment of hepatic fibrosis of chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效研究.[Jilin Medicine]吉林医学.2009;30(15):1672-3                                  | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (08/02; 08/09/2018) |
| 84 | Yang JG, Xin JL, He XF.[Treatment of 36 cases with chronic hepatitis B with matrine]苦参素治疗慢性乙型肝炎 36 例.[Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine]中西医结合肝病杂志.2005;15(5):305-6  | We could not obtain any efficient contact information of the authors.                               |
| 85 | Yao MW.[Clinical observation of 52 cases of chronic hepatitis B with matrine]苦参素治疗慢性乙型肝炎 52 例临床疗效观察.[Journal of Clinical Medicine in Practice]实用临床医药杂志.2007;11(1):74                             | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (08/02; 08/09/2018) |
| 86 | Yin MS, Cui XY, Piao HX, Zhou ZX.[Preliminary study on the treatment of chronic viral hepatitis B with matrine]苦参素治疗慢性乙型病毒性肝炎的初步研究.[Chin J Clini Hepatol]临床肝胆病杂志.2005;21(4):237-8                | We were told that there was no such a person in their hospital.(08/02/2018)                         |
| 87 | Yin YK, Zhang JM, Lu Q, Zhang WQ, Zhang QB, Wu XH, et al.[Therapeutic effect of matrine capsule on 29 cases of chronic hepatitis B]苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎 29 例疗效观察.中国肝脏病学.2002;7(2):134-5                 | We were told that there was no such a person in their hospital. (08/02/2018)                        |
| 88 | Yin YM.[36 cases of HBsAg negative chronic hepatitis B were treated by ganlixin combined with matrine]甘利欣联合苦参碱治疗 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎 36 例.[Jilin Traditional Chinese Medicine]吉林中医药.2002;22(5):14     | We were told that there was no such a person in their hospital. (08/02/2018)                        |
| 89 | Yu YY, Si CW, Zeng Z, Wang QH, Zhou XQ, Zhang QB, et al.A clinical trial of oxymatrine in treating chronic viral hepatitis type B 苦参素制剂治疗慢性乙型肝炎的临床试验.[Chin J Intern Med]中华内科杂志.2001;40(12):843-6 | We contacted the authors' department but were told that the author was not at work. (08/02/2018)    |
| 90 | Yu FQ.[Therapeutic effect of matrine on chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.[Central Plains Medical Journal]中原医刊.2005;32(8):40  | We tried again on 9th August, but no one answered the phone.  |

- |     |  |   |
|-----|--|---|
| 91  | Yu LL, Wen XF.[Therapeutic effect of matrine injection on 42 cases of chronic hepatitis B]苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎 42 例疗效观察.[Acta Academiae Medicinae Zunyi]遵义医学院学报.2005;28(4):363-4                     | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (08/02; 08/09/2018) |
| 92  | Zhan DA.[Matrine in the treatment of HBeAg positive hepatitis B fibrosis]苦参素治疗 HBeAg 阳性乙型肝炎肝纤维化.第一次全国中西医结合传染病学术会议.2006;/(/):434  | We tried to contact through author's department, but no one answered the phone. (08/02; 08/09/2018) |
| 93  | Zhang DH, Liu H.Clinical observation on the changes of T subsets in the treatment of chronic hepatitis B with alkaloids sophora 苦参素治疗慢性乙型肝炎 T 细胞亚群变化及临床观察.现代医药卫生.2004;20(16):1588-9            | We were told that the phone number is an empty number. (08/02/2018)                                 |
| 94  | Zhang HL, Shan TH, Liu XX.[Matrine in the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B]苦参素治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎.[Qingdao Med J]青岛医学杂志.2002;34(1):26   | We were told that there was no such a person in their hospital. (08/02/2018)                        |
| 95  | Zhang JH.[Analysis of curative effect of matrine capsule on chronic hepatitis B ]苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎疗效分析.[Medical Frontier]医药前沿.2012;2(35):157-8   | We tried again on 13th August but were told there was no such a person.                             |
| 96  | Zhang LC, Mao JZ, Song Z.[Short-term efficacy of matrine injection in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎近期疗效观察.[Ningxia Med J]宁夏医学杂志.2002;24(12):730-1                        | We contacted the author's working department on 2nd August, but no one answered the phone.          |
| 97  | Zhang WD, Li JY, Ye XB, Yang JX.[Clinical efficacy of matrine in the treatment of chronic hepatitis B]苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效分析.[Journal of clinical and experimental medicine]临床和实验医学杂志.2006;5(6):737 | By phone: no one answered the phone.(08/02;08/13/2018)  |
| 98  | Zhang XY.[Therapeutic effect of kushen capsule on chronic hepatitis B]苦参素胶囊治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.第五届全国肝脏疾病临床暨中华肝脏病杂志成立十周年学术会议.2006;/(/):169-70   | By phone: no one answered the phone.(08/02;08/13/2018)  |
| 99  | Zhang X, Qu J.[Analysis of therapeutic effect of drug combination on chronic hepatitis B]药物联合应用抗慢性乙型肝炎的疗效分析.[China Health Statistics Yearbook]中国卫生统计年鉴.2005;22(3):189-90                       | By phone: no one answered the phone.(08/02;08/13/2018)  |
| 100 | Zhang YT, Lan LP.单磷酸阿糖腺苷联合香菇菌多糖治疗贺普丁无应答慢性乙型肝炎 56 例疗效观察.[Proceeding of Clinical Medicine J]临床医药实践杂志.2005;14(9):684-5  | By phone: no one answered the phone.(08/02;08/13/2018)  |
| 101 | Zhang YJ.[Clinical efficacy of matrine injection in the treatment of chronic hepatitis B]苦参碱注射液治疗慢性乙型肝炎临床疗效分析.中华医学会第七次全国感染病学术会议.2001;/(/):314  | We were told that there was no such a person in their hospital.                                     |
| 102 | Zhao SK, Zhao JH, Zhao QX.苦参素联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎疗效临床观察.[Worldwide Medicine]医学纵横.2001;19(2):18-9  | We were told that the phone number is an empty number.  |

- |     |  |  |
|-----|--|--|
| 103 | Zhou DM, Kang DQ, Liu AP, Chen B, Ju LX.苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎肝脏纤维化临床初探.中华医学写作杂志.2003;10(13):1169-70   | We were told that there was no such a person in their hospital.                            |
| 104 | Zhou GH.[30 cases of chronic hepatitis b were treated by matrine and glucose sequence]天晴复欣序贯治疗慢性乙型肝炎 30 例.[World Chinese Journal of Digestology]世界华人消化杂志.2004;12(10):2499-500      | We were told that the phone number is an empty number. (08/02/2018)                        |
| 105 | Zeng XQ, Xu WD.[Clinical observation of matrine injection in treating chronic hepatitis B]苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察.[Zhong Hua Lin Chuang Yi Yao Za Zhi]中华临床医药杂志.2003                   | We were told to contact another time since the author was participating a conference.      |
| 106 | Long X, Lu TH, Luo X.Efficacy of oxymatrine in the treatment of patients with chronic hepatitis B 苦生素治疗慢性乙型肝炎的疗效探讨.[Med J West China]西部医学.2006;18(4):429-30                        | We contacted the author on 26th, December, 2018 by phone: we received no reply.            |
| 107 | Luo DD, Qiu ZW.Benefit evaluation of matrine injection and diammonium glycyrrhizinate injection in treatment of chronic hepatitis 苦参碱和甘草酸二铵治疗慢性肝炎的药物经济学评价.中国当代医药.2010;17(11):114-5 | We contacted the authors on 26th, December, 2018 by phone and email: we received no reply. |
| 108 | Li XH.[Integrated traditional Chinese and western medicine for chronic hepatitis B]中西医结合治疗慢性乙肝的临床观察.[Health Horizon]健康大视野.2013;/(19):/   | We contacted the authors on 26th, December, 2018 by phone and email: we received no reply. |
| 109 | Wan NY, Su ZW .United adefovir dipivoxil and matrine treatment efficacy analysis of hepatitis B 阿德福韦酯联合苦参碱治疗乙型肝炎的疗效分析.[Sichun Medical Journal]四川医学.2009;30(6):930-2                | We contacted the author on 26th, December, 2018 by phone: we received no reply.            |

附录 4 苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎临床试验的设计误差偏倚评估

研究	人群	干预措施	临床中心	目标(探索性/实用性)	目的	研究结构	分析单元
何 2013**	清楚的诊断和纳入排除标准	苦参碱（干预措施不具体）	临床中心不清楚	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	无法判断	不清楚
蒋 2013**	清楚的诊断和纳入排除标准	苦参素，剂型和给药途径不限，至少 3 个月	临床中心不清楚	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	无法判断	不清楚
齐 2013**	清楚的诊断和纳入排除标准	苦参素，至少 6 个月（剂型剂量不清楚）	临床中心不清楚	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	无法判断	不清楚
宋 2016**	清楚的诊断和纳入排除标准	口服氧化苦参碱制剂（用量疗程不清楚）	临床中心不清楚	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	无法判断	不清楚
王 2017**	清楚的诊断和纳入排除标准	苦参碱（干预措施不具体）	临床中心不清楚	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	无法判断	不清楚
吴 2011**	清楚的诊断和纳入排除标准	苦参素、苦参碱、或氧化苦参碱（干预措施不具体）	临床中心不清楚	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	无法判断	不清楚
段 2004*	清楚的诊断标准，但无纳入排除标准	氧化苦参碱，600 mg, 1 次/天，静脉滴注，2 个月；之后 3 次/天，口服，4 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	平行对照	个体
高 2003*	清楚的诊断标准和纳入排除标准	苦参素，600mg,肌肉注射，1 次/天，3 个月；之后隔天 1 次，3 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	平行对照	个体
何 2013*	清楚的诊断标准和合并症及用药史相关排除标准	苦参素，600mg，3 次/天，口服，12 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	平行对照	个体
黄 2004*	清楚的诊断标准、合并症相关排除标准	苦参素胶囊，200mg，3 次/天，口服，6 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	平行对照	个体
黄 2005*	清楚的诊断标准、合并症及用药史相关排除标准	苦参素，静脉滴注，600mg，1 次/天，3 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案，难以判断	平行对照	个体

李 2006*	清楚的诊断标准, 但未提及纳入排除标准	苦参素注射剂, 600mg, 1 次/天, 静脉滴注, 2 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
李 2008*	清楚的诊断标准, 但未提及纳入排除标准	苦参素, 600mg, 静脉或肌肉注射, 1 次/天, 6 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
李 2010*	清楚的诊断标准, 合并症相关排除标准	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/天, 3 个月 氧化苦参碱注射剂, 600mg, 1 次/天, 静脉滴注, 1 个月; 之后氧化苦参碱胶囊, 200mg, 3 次/天, 口服, 5 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
刘 2005*	清楚的诊断标准, 但未提及纳入排除标准	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/天, 口服, 6 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
刘 2016*	清楚的诊断标准, 药物过敏史相关排除标准	苦参素胶囊, 300mg, 3 次/天, 口服, 16 个月	多中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
陆 2004*	清楚的诊断标准, 合并症及用药史相关排除标准	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/天, 口服, 12 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
吕 2010*	清楚的诊断标准, 合并症及用药史相关排除标准	苦参素胶囊, 300mg, 3 次/天, 口服, 9 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
吕 2011*	清楚的诊断标准, 合并症相关排除标准	苦参素注射剂, 600mg, 250ml 5% 葡萄糖溶液静脉滴注, 1 次/天, 1 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
毛 2014*	清楚的诊断标准, 但未提及纳入排除标准	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/天, 口服, 1 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
苏 2014*	清楚的诊断标准, 合并症及用药史相关排除标准	苦参碱注射剂, 150mg, 250ml 10%葡萄糖溶液, 1 次/天, 3 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
孙 2011*	清楚的诊断标准, 合并症及用药史相关排除标准	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/天, 口服, 12 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
王 2006*	清楚的诊断标准, 用药史相关排除标准	苦参碱, 150mg, 静脉滴注, 1 次/天, 1 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
王 2011*	清楚的诊断标准, 合并症相关排除标准						

魏 2010*	清楚的诊断标准, 合并症及用药史相关排除标准	苦参素, 静脉滴注, 600mg, 1 次/天, 12 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
席 2010*	清楚的诊断标准, 合并症及用药史相关排除标准	苦参素注射剂, 50-100mg (5-10 岁), 100-150 mg(11-14 岁),10%葡萄糖溶液静脉滴注, 1 次/天, 2 个月; 之后苦参素教案那个, 3 次/天, 4 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
谢 2010*	清楚的诊断标准, 合并症及年龄相关排除标准	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/天, 24 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
薛 2008*	清楚的诊断标准, 用药史相关排除标准	苦参素溶液穴位注射, 4 个穴位 (双侧足三里、双侧三阴交), 每次一个穴位注射液 1ml, 6 次/周, 6 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
阎 2011*	清楚的诊断标准和合并症相关排除标准	苦参素胶囊, 150mg, 3 次/天, 13 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
叶 2015*	清楚的诊断标准和合并症相关排除标准	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/天, 12 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
张 2011*	清楚的诊断标准和合并症相关排除标准	苦参碱注射剂, 50-100mg (5-10 岁), 100-150 mg(11-14 岁),10%葡萄糖溶液静脉滴注, 1 次/天, 6 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
张 2015*	清楚的诊断标准和合并症相关排除标准	苦参素分散片, 200mg, 3 次/天, 口服, 12 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
张 2017*	清楚的诊断标准和合并症相关排除标准	苦参素胶囊, 200mg, 3 次/天, 口服, 6 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体
周 2013*	清楚的诊断标准和合并症相关排除标准	苦参素, 300mg, 3 次/天, 口服, 24 个月	单中心	无法满足实用性试验标准	无试验方案, 难以判断	平行对照	个体



## 个人简历

### 主要参与和主持课题：

2014.01-2014.12 家长对儿童感冒染抗生素及中医药使用的认知态度比较研究；参与；北京中医药大学优秀青年骨干教师专项计划

2015-2016 中医学生科研思路与方法中英双语教育；参与；海外名师项目

2015.5-2017.4 中医养生健康教育对人群亚健康状态的干预效果评价研究；参与；北京中医药大学中青年教师面上项目

2015.05-2017.04 基于大量肿瘤研究的中医临床试验质量影响因素及提高的方法学探索；参与；北京中医药大学中青年教师面上项目

2018.04-2019.04 中医非药物临床试验中盲法的应用及其对疗效评价影响的方法学研究；主持；北京中医药大学在读研究生项目

2019.01-2021.12 慢性腰背痛中医临床研究核心结局指标集的构建和优化；参与；国家自然科学基金青年项目

### 发表论文：

1. **Ning Liang**, De Zhao Kong, Dimitrinka Nikolova, Christian Gluud, Janus Christian Jakobsen, Jian Ping Liu. Radix Sophorae flavescentis for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 Apr 3;4:CD013089.pub2. (IF: 6.754)

2. **Ning Liang**, De-zhao Kong, Si-si Ma, Chun-li Lu, Xue-han Liu, Ming Yang, Lu-da Feng, Christian Gluud, Jian-ping Liu. Error matrix tool to overview the validity of evidence on Radix Sophorae flavescentis for chronic hepatitis B. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*.<http://doi.org/10.1089/acm.2018.0484>. (IF:1.498)

3. **Ning Liang**, De Zhao Kong, Dimitrinka Nikolova, Christian Gluud, Janus Christian Jakobsen, Jian Ping Liu. Radix Sophorae flavescentis versus antiviral drugs for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.:CD013106.DOI:10.1002/14651858.CD013106. (返修中)

4. **梁宁**, 孔德昭, 刘雪寒, 马思思, 鲁春丽, 王丽琼, 刘建平\*. 三维误差矩阵在中医临床证据评价中的应用[J/OL]. 中国中西医结合杂志:1-5[2019-03-05].

5. **Ning Liang**, Xue Feng, Jian-ping Liu, Hui-juan Cao. The effect of traditional

Chinese medicine education programs on people's subhealth status: A systematic review of clinical studies. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018; 22:69-75. (IF:0.698)

6. Bao-yong Lai\*, **Ning Liang\***, Hui-juan Cao, Guo-yan Yang, Li-yan Jia, Rui-xue Hu, Chun-li Lu, Nan-qi Zhao, Sai-nan Fang, Xue-han Liu, Ya-jing Zhang, Yu-tong Fei, Da-rong Wu, Jian-ping Liu. Pediatric Tui Na for acute diarrhea in children under 5 years old: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*.2018;41:10-22. (\*co-first authors) (IF: 2.084)

7. De Zhao Kong, **Ning Liang**, Jian Ping Liu, Dimitrinka Nikolova, Janus Christian Jakobsen, Christian Gluud. Xiao Chai Hu Tang, a Chinese herbal medicine formula, for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.:CD013090.DOI:10.1002/14651858.CD013090. (返修中)

8. De Zhao Kong, **Ning Liang**, Guan Lin Yang, Zhe Zhang, Yue Liu, Ye Yang, Yu Xi Liu, Qi Ge Wang, Fan Zhang, Hui Yong Zhang, Dimitrinka Nikolova, Janus C Jakobsen, Christian Gluud, Jian Ping Liu. Acupuncture for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.:CD013107.DOI:10.1002/14651858.CD013107. (返修中)

9. Yuqian Yan, **Ning Liang**, Shibing Liang, Yuxin Sun, Nicola Robinson, Jianping Liu\*. Evaluation of outcomes reported in randomized controlled trials for herbal remedies for adults with chronic hepatitis C. *Journal of Traditional Chinese Medicine Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2019.03.002>.(已接受)(北中医校报英文版)

10. Xue Feng, Sai-nan Fang, **Ning Liang**, Jian-ping Liu, Wei Chen. Nephrotoxicity of *Tripterygium wilfordii* Hook. f preparations: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*.2019;25(1):16-31.(IF:1.498)

11. Xiaoying Yang, Liqiong Wang, Jingen Li, **Ning Liang**, Ying Wang, Jianping Liu. Chinese herbal medicine Dengzhan Shengmai capsule as adjunctive treatment for ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2018;36:82-89. (IF: 2.084)

12. Li-qiong Wang, Zhuo Chen, Kang Zhang, **Ning Liang**, Guo-yan Yang, Lily Lai, Jian-ping Liu. Zusanli (ST36) acupoint injection for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of Alternative and*

*Complementary Medicine*.2018;24(12):1138-49. (IF:1.498)

13. Fang-fang Ma, Xun Li, Yi-chen Wang, **Ning Liang**, Shi-xia Pan, Guo-yan Yang, Yan Liao, Cong Zhang, Qing-yi Zhang, Yin Lin. Effectiveness of traditional Chinese exercises on stroke risk factors in individuals with prehypertension and mild-to-moderate essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Traditional Chinese Medicine Sciences*.2018;5(3):222-36. (北中医校报英文版)

14. Patrina Ha Yuen Caldwell, Lily Lai, Xun Li\*, Yutong Fei, Huijuan Cao, Jin Sun\*, **Ning Liang\***, Jianping Liu, Karen M. Scott. Development and delivery of an evidence-based medicine programme for Traditional Chinese Medicine students using an international collaborative approach: an action research project. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018;20:98-105. (\*contributed equally) (IF: 0.698)

15. 冯雪, **梁宁**, 王梅, 杨雪梅, 曹卉娟. 中医专业知识的学习对大学生亚健康状态影响的横断面调查研究[J]. 重庆医学, 2018, 47 (22) :2951-2955.

16. 胡瑞学, **梁宁**, 柴倩云, 杨国彦, 韩雪燕, 夏如玉, 严毓倩, 王迪, 文玲子, 黄娜, 杨国彦, 李迅, 刘建平, 费宇彤. PRISMA 危害报告清单: 改进系统综述中危害的报告(一)[J]. 中国药物警戒, , 2018, 15 (6) :377-384.

17. 胡瑞学, **梁宁**, 柴倩云, 杨国彦, 韩雪燕, 夏如玉, 严毓倩, 王迪, 文玲子, 黄娜, 杨国彦, 李迅, 刘建平, 费宇彤. PRISMA 危害报告清单: 改进系统综述中危害的报告(二)[J]. 中国药物警戒, , 2018, 15 (7) :445-448.

18. 胡瑞学, **梁宁**, 柴倩云, 杨国彦, 韩雪燕, 夏如玉, 严毓倩, 王迪, 文玲子, 黄娜, 杨国彦, 李迅, 刘建平, 费宇彤. PRISMA 危害报告清单: 改进系统综述中危害的报告(三)[J]. 中国药物警戒, , 2018, 15 (8) :506-512.

19. Fen Zhou, **Ning Liang**, Manfred Maier, Jian-ping Liu. Sanfu acupoint herbal patching for stable asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017;30:40-53. (IF:2.084)

20. Joshua Feinberg, Emil Eik Nielsen, Steven Kwasi Korang, Kirstine Halberg Engell, Marie Skott Nielsen, Kang Zhang, Maria Didriksen, Lisbeth Lund, Niklas Lindahl, Sara Hallum, **Ning Liang**, Wenjing Xiong, Xuemei Yang, Pernille Brunsgaard, Alexandre Garioud, Sanam Safi, Jane Lindschou, Jens Kondrup, Christian Gluud, Janus C Jakobsen. Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

2017, Issue 5. Art. No.: CD011598. DOI: 10.1002/14651858.CD011598.pub2. (IF: 6.754)

21. 王丽琼, 严毓倩, **梁宁**, 李迅, 费宇彤, 刘建平, Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, Martínez García L. 更新临床实践指南需要报告的条目: 更新版指南的报告清单[J]. 中国中西医结合杂志, 2017(05).

22. Pei Xue, Liqiong Wang, Mei Han, Wenyuan Li, **Ning Liang**, Guoyan Yang, Jianping Liu. Acupoint injection for asthma: Systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Traditional Chinese Medicine Science*. 2016;3:22-36. (北中医校报英文版)

23. Fen Zhou, Hong-jun Wu, Jun-ping Zhai, Gui-yan Zhang, Yan Shao, Xia Tian, Ru-yu Xia, Li-yan Jia, Wen-yuan Li, **Ning Liang**, Xiao-yi Yan, Ruo-han Wu, Kang Zhang, Xin-lin Li, Cong-cong Wan, Jian-ping Liu. Who are the users of a traditional Chinese sanfu acupoint herbal patching therapy in China? *Medicine*. 2016;95:49(e5414). (IF:2.028)

24. 张抗, 韩梅, **梁宁**, 刘建平. 中医医案撰写与报告规范[J]. 北京中医药, 2016, (01):59-62.

25. 张抗, 李文元, 冯硕, **梁宁**, 韩梅, 刘建平. 临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J]. 中医杂志, 2016, (14):1204-1207.

26. 王梅, 王建华, 张抗, **梁宁**, 刘建平. 中医药疗效评价队列研究的方法学质量评价[J]. 中医杂志, 2016, (16):1379-1383.

27. 韩梅, 陈薇, 曹卉娟, 张抗, **梁宁**, 刘建平. 比较效果研究常用方法之二: 队列研究设计[J]. 现代中医临床, 2015, 03:20-23.

28. 王禹毅, 王丽琼, 柴倩云, **梁宁**, 刘建平. 国内针刺随机临床试验文献中对照类型的分析[J]. 世界中医药, 2014, 10:1264-1268.

### 参与国际会议和交流:

2016.10 参加第 23 届 Cochrane 国际大会(韩国首尔); 口头汇报; 汇报题目: Comparison of clinical practice guidelines between western medicine and traditional Chinese medicine on 18 diseases in China: an evidence-based literature review

2017.07 参加中日樱花科技交流项目(日本京都); 作为北京中医药大学学生代表团成员, 与日本高校代表团进行了有关中医科研和医疗的学术交流。

2017.10-2018.12 获国家留学基金委资助在丹麦哥本哈根大学医院临床试验中心

暨 Cochrane 肝胆病小组进行博士研究生联合培养学习

2018.09 参加第25届Cochrane国际大会（英国爱丁堡）；壁报展示；交流题目：Education efforts towards patients' knowledge and attitudes regarding clinical research

2019.05 参加第14届国际补充替代大会ICCMR(澳大利亚布里斯班)；壁板展示&口报交流；交流题目：Factors influencing the quality of clinical trials on traditional Chinese medicine/ Using modified Error Matrix Tool to assess the validity of randomized clinical trials and systematic reviews on Sophorae flavescens for chronic hepatitis B

#### **其他学术相关经历：**

2014-2016 参与由中医科学院医学信息研究所负责的医学主题词翻译项目，主要负责词条的翻译和审校。

2014-2017 参与循证医学中心与 Cochrane 医学数据库合作的中英双语翻译项目，负责医学文献翻译志愿者的组织培训和翻译审校工作，主要包括医学文献的摘要的中英文互译。

2017-2018 参与《中医美容学》英文教材的英文审校工作

#### **获得奖励及荣誉称号：**

2011 北京市三好学生（北京市教育委员会）

2014 北京市优秀毕业生（北京市教育委员会）

2017 国家建设高水平大学公派研究生项目资助（国家留学基金管理委员会）

2017 张其成国医传播奖学金（北京中医药大学研究生院）

2018 Cochrane Complementary Medicine Field bursary（Cochrane 补充替代医学组）

2014/2015/2017/2018 北京中医药大学一等奖学金（北京中医药大学）