中成药治疗慢性乙型肝炎的临床综合评价Δ

睢淑莹*，周一康，杨　男#a，胡　明#b（四川大学华西药学院，成都　610041）

中图分类号　R975；R512.6+2；R286　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）05-0513-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.01

摘　要　目的　比较15种治疗慢性乙型肝炎中成药的临床综合价值，以期为临床合理用药提供参考。**方法**　根据《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》，采用系统文献综述、Meta分析及其他相关数据资料分析方法，对15种中成药的安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性进行定性、定量分析。**结果**　在安全性方面，大部分乙型肝炎中成药上市前的不良反应为尚未观察到或尚不明确；上市后安全性以核苷类似物为中间桥梁进行Meta分析，结果除扶正化瘀胶囊、复方益肝灵胶囊联用方案对比九味肝泰胶囊联用方案差异有统计学意义（$P<0.05$）外，各中成药联用化药方案之间不良反应发生率结果差异无统计学意义（$P>0.05$）。在有效性方面，网状Meta分析结果显示，绝大多数中成药如扶正化瘀胶囊联用方案等在有效率、乙型肝炎病毒e抗原转阴率、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸转阴率方面差异均无统计学意义（$P>0.05$），但在降低肝脏弹性硬度值方面，当飞利肝宁片（胶囊）联用方案优于其余各联用方案（$P<0.05$）。在经济性方面，成本最高的为舒肝宁注射液，最低的为乙肝清热解毒颗粒。在适宜性方面，大部分药品为胶囊剂、片剂和颗粒剂，仅需要密封保存，口服或开水冲服，相较于注射剂及一些需要严格控制储藏温度的同类型产品而言适宜性更优。在可及性方面，从药品价格及可负担性来看，舒肝宁注射液日均费用最高，需要日均工资负担天数最多，复方益肝灵片日均费用最低，需要日均工资负担天数最少；从可获得性来看，复方鳖甲软肝片、当飞利肝宁胶囊、五酯颗粒较易获得。在创新性方面，纳入研究的15种中成药均为国产药品，具有较为长期的中医药理论基础和人用药经验，产业创新性良好。其中，扶正化瘀片（胶囊）和安络化纤丸为中药保护品种；专利数较多的为扶正化瘀片（胶囊），有6项有效专利，且均为发明专利。**结论**　五酯胶囊、垂盆草颗粒、复方益肝灵片、大黄䗪虫丸、当飞利肝宁胶囊具有较高的临床综合价值。

关键词　慢性乙型肝炎；中成药；临床综合评价；合理用药

Clinical comprehensive evaluation of Chinese patent medicine for the treatment of chronic hepatitis B

SUI Shuying, ZHOU Yikang, YANG Nan, HU Ming (West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the clinical comprehensive value of 15 Chinese patent medicines for the treatment of chronic hepatitis B, in order to provide reference for clinical rational drug use. **METHODS** According to the *Management Guidelines for Clinical Comprehensive Evaluation of Pharmaceuticals (2021 Version for Trial Implementation)*, systematic literature review, meta-analysis and other related data analysis methods were used to perform qualitative and quantitative analysis for the safety, efficacy, economy, suitability, accessibility and innovation of 15 Chinese patent medicines. **RESULTS** In terms of safety, most of the adverse drug reactions of chronic hepatitis B Chinese patent medicines before the market were unobserved or unclear; post-marketing safety took nucleoside analogs as the intermediate bridge for meta-analysis, there was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions among the combined regimens of Chinese patent medicines ($P>0.05$), except that the combination regimen of Fuzheng huayu capsule, Compound yiganling capsules versus combination regimen of Jiuwei gantai capsules showed statistically significant differences ($P<0.05$). In terms of effectiveness, the results of network meta-analysis showed that most Chinese patent medicines, such as Fuzheng huayu capsules combined regimens, had no significant differences in effective rate, HBeAg negative conversion rate and HBV-DNA negative conversion rate ($P>0.05$); however, in reducing the liver elastic hardness value, the combined regimen of Dangfei liganning tablet (capsule) was better than the other combined regimens ($P<0.05$). In terms of economy, the highest cost was the Shuganning injection, and the lowest was Hepatitis B qingre jiedu granules. In terms of suitability, most of the medicines were capsules, tablets and granules, which only needed to be sealed to store and taken orally or taken with boiling water. Compared with injections and some similar

Δ **基金项目**　四川省中医药管理局科学技术研究专项（No. 2018ZC004）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：药物政策与药物经济学。E-mail：1446351695@qq.com

#a **通信作者**　副教授，硕士生导师，博士。研究方向：药物政策与药物经济学。E-mail：yoland62@163.com

#b **通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：药物政策与药物经济学。E-mail：huming@scu.edu.cn

products that required strict control of storage temperature, its suitability was better. In terms of accessibility, from the perspective of drug price and affordability, Shuganning injection had the highest average daily cost, the number of days that needed to be borne by the average daily wage was the highest; the average daily cost of Compound yiganling tablets was the lowest, and the number of days required to be borne by the average daily wage was the lowest. From the perspective of availability, Compound biejia ruangan tablets, Dangfei liganning capsules and Wuzhi granules were easier to obtain. In terms of innovation, the 15 Chinese patent medicines included in the study were all domestically produced medicines with a relatively long-term theoretical basis of traditional Chinese medicine and experience in human medicine, and had good industrial innovation. Among them, Compound huayu tablets (capsules) and Anluo huaxian pills were protected varieties of traditional Chinese medicine; Fuzheng huayu tablets (capsules) with more patents had 6 valid patents, all of which were patents for invention. **CONCLUSIONS** Wuzhi capsule, *Sedum sarmentosum* granules, Compound yiganling tablets, Rhubarb buchong pills and Dangfei liganning capsules have high clinical comprehensive value.

KEYWORDS chronic hepatitis B; Chinese patent medicine; clinical comprehensive evaluation; rational drug use

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)引起的慢性疾病,患者被HBV感染后病毒检测呈阳性,病程超过半年或发病日期不明确而临床有持续的慢性肝炎表现,具有病程长、复发率高等特点,治疗不佳易发展为肝硬化、肝癌等,严重威胁患者生命安全[1]。中国作为病毒性肝炎高发地区,现有慢性HBV感染者约7 000万例,其中慢性乙型肝炎患者2 000万～3 000万例,每年有超过26万人因感染HBV发展为肝硬化或肝癌而死亡,约占世界HBV感染死亡总人数的37%[2-3]。中成药在我国慢性乙型肝炎治疗中发挥着十分重要的作用。《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》指出:慢性乙型肝炎患者的治疗应该以最大限度地长期抑制HBV复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌和其他并发症的发生,改善患者生命质量,延长其生存时间为基准;多个抗纤维化中药方剂对明显纤维化或肝硬化患者可以酌情选用,但尚需多中心随机对照研究(randomized controlled trial,RCT)进一步明确其疗程及长期疗效等[4]。《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)》指出:在抑制HBV复制方面,乙肝清热解毒冲剂(颗粒、胶囊)等为Ⅰ级a等选择性推荐药物;在抗炎保肝方面,当飞利肝宁胶囊、双虎清肝冲剂、垂盆草制剂等为Ⅰ级a等选择性推荐药物;在抗肝纤维化方面,九味肝泰胶囊、复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊、鳖甲煎丸、安络化纤丸等为Ⅰ级a等选择性推荐药物[5]。

药品的临床综合评价可以为临床制定最优治疗方案提供多维度依据,凸显其临床应用优势与特色,促进药品回归临床价值,是服务国家药物政策决策需求、保障临床基本用药供应与合理使用的重要技术工具。本研究以临床常用的治疗慢性乙型肝炎的中成药为研究对象,比较各药品的临床综合价值,以期为治疗慢性乙型肝炎中成药的临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 拟评价药品文献筛选

1.1.1 检索方法 以药品名称、“慢性乙型肝炎”“乙型肝炎”为检索词构建检索式,检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、维普、万方、中国知网等中英文数据库,全面收集评价治疗慢性乙型肝炎的中成药的临床研究文献。检索时限为2011年1月1日至2021年12月31日。未公开及正在进行的研究通过与专家讨论以进行确认,文献的发表不受语言限制,并尽可能地翻译所有文献。

1.1.2 纳入与排除标准 根据PICOS要素,本研究的纳入标准如下:(1)研究对象(P)——有明确的慢性乙型肝炎诊断标准,如WHO诊断标准、欧洲肝病学会诊断标准、中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会诊断标准等,纳入HBV检测为阳性,病程超过半年或发病日期不明确而临床有慢性乙型肝炎表现者;(2)干预措施/对照措施(I/C)——待评价的慢性乙型肝炎中成药单用或联用化学药对比其他乙型肝炎中成药或化学药,对照组纳入片剂、颗粒剂、胶囊剂、注射剂等剂型,不含汤剂、合剂、饮剂及方剂;(3)结局指标(O)——有效率、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen,HBeAg)转阴率、HBV脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率、肝脏弹性硬度值、不良反应发生率;(4)研究类型(S)——RCT,无论是否采用盲法。本研究的排除标准如下:(1)混杂急性乙型肝炎或甲、丙、丁、戊等其他各型肝炎;(2)合并肝癌,肝性脑病,严重的心脑血管、肺、肾、内分泌和造血系统严重原发疾病,精神病;(3)不能明确判断研究对象;(4)儿童、妊娠或哺乳期妇女。

1.1.3 文献质量评价 对检索到的文献根据纳入与排除标准筛选后进行质量评价,由2位评价员使用Cochrane干预措施系统评价手册对纳入的RCT进行质量评估,对各个维度进行“低风险”“高风险”“风险不清楚”3个选项的判定,若有意见分歧共同讨论解决,必要时与第3位评价员讨论协商确定。

1.2 纳入评价的中成药药品

以《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》[6]和《国家基本药物目录(2018年版)》[7]中涉及的乙型肝炎相关中成药为主要研究对象，结合《新编药物学》(第18版)[8]及慢性乙型肝炎相关的指南[4-5]，共纳入15种不分剂型的临床常用乙型肝炎相关中成药进行临床综合评价，分别为：复方鳖甲软肝片、扶正化瘀片(胶囊)、安络化纤丸、鳖甲煎丸、肝爽颗粒、舒肝宁注射液、苦黄注射液(颗粒)、复方益肝灵丸(片、胶囊)、双虎清肝颗粒、当飞利肝宁片(胶囊)、大黄䗪虫丸、九味肝泰胶囊、五酯丸(片、胶囊、颗粒)、垂盆草片(颗粒)、乙肝清热解毒颗粒(胶囊)。

1.3 评价内容与方法

以国家卫生健康委员会发布的《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》[9]内容要求为基础，结合《中成药临床综合评价技术规范》[10]及其他技术指南、规范和文献中各个维度评价内容和方法，从安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度细化中成药治疗慢性乙型肝炎的评价内容。中成药治疗慢性乙型肝炎的评价内容及数据来源见表1。

表1 中成药治疗慢性乙型肝炎的评价内容及数据来源

评价维度	评价内容	数据来源
安全性	上市前安全性：药品说明书不良反应、禁忌、药理毒理情况；上市后安全性：文献不良反应情况、用药差错及用药错误导致的事故、药品监督管理部门发布的警告、撤市及药品说明书修改信息、厂家产品召回相关信息	文献、药品说明书、药智网、国家药品监督管理局、药源性疾病信息网，并通过网状Meta分析获得上市后药品不良反应情况
有效性	有效率、HBeAg转阴率、HBV-DNA转阴率、肝脏弹性硬度值	文献、药品说明书，并通过网状Meta分析了解药品有效性
经济性	经济学文献分析、最小成本分析	基于经济学评价文献及网状Meta分析结果进行最小成本分析
适宜性	剂型、给药方式、储存条件	国家药品监督管理局、药智网、文献、药品说明书
可及性	药品价格；可负担性；疗程费用需要日均工资负担天数；可获得性：医疗机构药品配备情况	国家药品监督管理局、药智网、文献、医疗机构调查咨询
创新性	产业创新性、中药保护品种及专利情况、中药理论基础及人用药经验情况	国家药品监督管理局、国家知识产权局、药智网、文献

2 结果

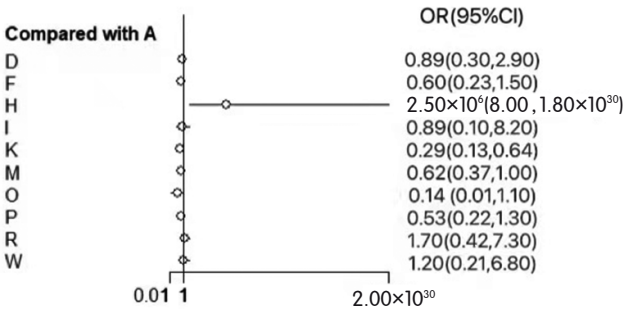
2.1 文献筛选结果

共检索得到中文文献2 085篇，英文文献48篇，剔除重复文献后共计1 879篇文献，按照纳入、排除标准进行筛选及质量评价后，最终纳入214篇文献进行后续分析。

2.2 安全性评价结果

在上市前安全性方面，查阅各药品说明书，大部分治疗慢性乙型肝炎中成药的不良反应为尚未观察到或尚不明确，其中复方鳖甲软肝片、扶正化瘀片(胶囊)、舒肝宁注射液、苦黄注射液(颗粒)、复方益肝灵丸(片、胶囊)、大黄䗪虫丸偶见胃不适或者轻微过敏反应。在上市后安全性方面，通过检索药智网、国家药品监督管理局发布的信息及药源性疾病信息网，结果仅发现2例苦黄注射液致药物热的病例[11]。在纳入分析的文献中，报道的主要不良反应包括头痛、头晕、恶心、呕吐及腹泻，未见严重不良反应。其中复方鳖甲软肝片的不良反应文献数最多，共15篇；扶正化瘀片(胶囊)和肝爽颗粒的不良反应文献数均居第2位，文献各6篇；当飞利肝宁片(胶囊)的不良反应文献数为1篇。

因中成药一般不单独用于治疗乙型肝炎，文献及指南中均提及中成药与核苷类似物(nucleotide analogues，NAs)或干扰素α类药物联用，故本研究以NAs和干扰素α类药物为中间桥梁进行网状Meta分析。以NAs为中间桥梁进行网状Meta分析，共纳入42篇文献，涉及10种药物治疗方案之间不良反应发生率的比较。结果显示，仅扶正化瘀胶囊+NAs[OR(95%CI)=0.29(0.13，0.64)]较单用NAs方案的不良反应发生率低($P<0.05$)，其余中成药+NAs与单用NAs比较，不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)，见图1。



A：单用NAs；D：安络化纤丸+NAs；F：鳖甲煎丸+NAs；H：大黄䗪虫丸+NAs；I：当飞利肝宁片(胶囊)+NAs；K：扶正化瘀胶囊+NAs；M：复方鳖甲软肝片+NAs；O：复方益肝灵胶囊+NAs；P：肝爽颗粒+NAs；R：九味肝泰胶囊+NAs；W：双虎清肝颗粒+NAs

图1 各中成药+NAs与单用NAs方案之间比较不良反应发生率森林图

各中成药+NAs方案之间比较，除扶正化瘀胶囊+NAs、复方益肝灵胶囊+NAs方案对比九味肝泰胶囊+NAs方案的不良反应发生率差异有统计学意义($P<0.05$)外，其余各中成药+NAs方案之间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)，见图2。

以干扰素α类药物为中间桥梁进行网状Meta分析，共纳入6篇文献，涉及4种药物[安络化纤丸、当飞利肝宁片(胶囊)、复方鳖甲软肝片、肝爽颗粒]治疗方案之间不良反应发生率的比较。结果显示，各中成药+干扰素α类药物与单用干扰素α类药物方案之间比较，以及各中成药+干扰素α类药物方案之间比较，不良反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)，图略。

2.3 有效性评价结果

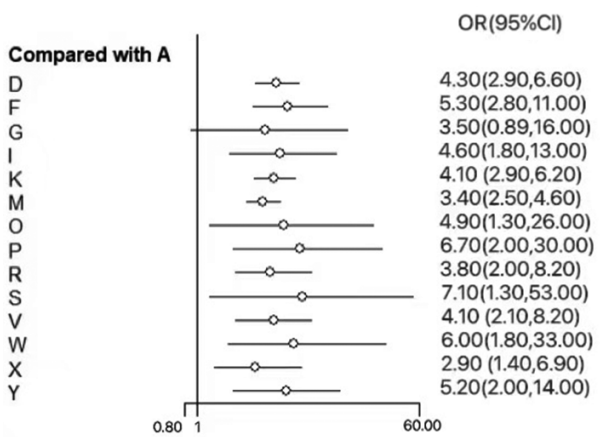
纳入评价的15种中成药均在药品说明书功能主治中提及治疗肝炎、肝纤维化、肝硬化或乙型肝炎，其中6种中成药在功能主治中明确提及治疗乙型肝炎的疗效，分别为当飞利肝宁片(胶囊)、安络化纤丸、鳖甲煎丸、肝爽颗粒、舒肝宁注射液、复方益肝灵胶囊。

NAs	NR	NR	NR	NR	0.29(0.13,0.64)	NR	NR	NR	NR	NR
1.13(0.34,3.27)	安络化纤丸	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1.68(0.69,4.29)	1.50(0.37,6.97)	鳖甲煎丸	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
NR	NR	NR	大黄䗪虫丸	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1.10(0.12,10.35)	0.98(0.09,12.87)	0.65(0.06,7.38)	NR	当飞利肝宁片(胶囊)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
3.48(1.56,7.89)	3.10(0.82,13.31)	2.08(0.59,7.02)	NR	3.19(0.29,33.83)	扶正化瘀胶囊	NR	NR	NR	5.88(1.19,31.16)	NR
1.61(0.96,2.70)	1.44(0.44,5.22)	0.96(0.33,2.71)	NR	1.47(0.15,14.05)	0.46(0.17,1.19)	复方鳖甲软肝片	NR	NR	NR	NR
6.91(0.93,73.69)	6.28(0.64,87.41)	4.14(0.45,51.40)	NR	6.51(0.31,159.74)	1.99(0.23,24.32)	4.30(0.54,48.75)	复方益肝灵胶囊	NR	11.82(1.02,188.14)	NR
1.86(0.76,4.62)	1.66(0.41,7.36)	1.11(0.30,3.97)	NR	1.70(0.15,18.48)	0.53(0.16,1.82)	1.15(0.41,3.31)	0.27(0.02,2.45)	肝爽颗粒	NR	NR
0.60(0.14,2.37)	0.53(0.09,3.37)	0.35(0.06,1.82)	NR	0.54(0.04,7.36)	0.17(0.03,0.84)	0.37(0.08,1.64)	0.08(0.01,0.98)	0.32(0.06,1.69)	九味肝泰胶囊	NR
0.84(0.14,4.78)	0.74(0.10,6.30)	0.50(0.07,3.51)	NR	0.76(0.04,12.56)	0.24(0.03,1.64)	0.52(0.08,3.20)	0.12(0.01,1.73)	0.45(0.06,3.20)	1.41(0.15,13.60)	双虎清肝颗粒

NR：差异无统计学意义

图2　各中成药+NAs方案之间比较不良反应发生率联赛表[OR（95%CI）]

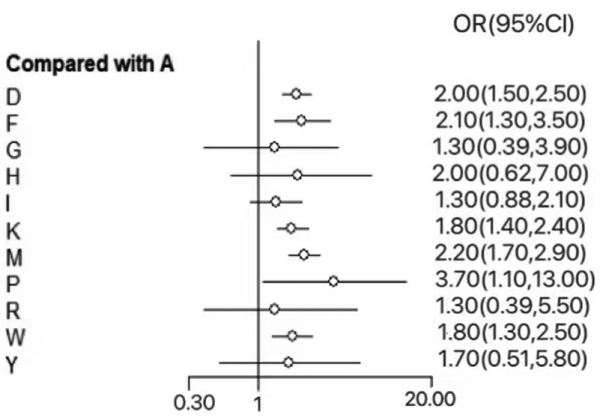
2.3.1　有效率　因以有效率为结局指标的干扰素α类药物的文献量过少，故仅以NAs为中间桥梁进行网状Meta分析，共纳入61篇文献，涉及14种药物治疗方案之间有效率的比较。结果显示，除垂盆草片（颗粒）+NAs与单用NAs比较有效率差异无统计学意义（$P>0.05$）外，其余中成药+NAs有效率均优于单用NAs（$P<0.05$），见图3。各中成药+NAs方案之间比较，有效率差异均无统计学意义（$P>0.05$），图略。



A：单用NAs；D：安络化纤丸+NAs；F：鳖甲煎丸+NAs；G：垂盆草片（颗粒）+NAs；I：当飞利肝宁片（胶囊）+NAs；K：扶正化瘀胶囊+NAs；M：复方鳖甲软肝片+NAs；O：复方益肝灵胶囊+NAs；P：肝爽颗粒+NAs；R：九味肝泰胶囊+NAs；S：苦黄注射液（颗粒）+NAs；V：舒肝宁注射液+NAs；W：双虎清肝颗粒+NAs；X：五酯胶囊+NAs；Y：乙肝清热解毒颗粒+NAs

图3　各中成药+NAs与单用NAs方案之间比较总有效率森林图

2.3.2　HBeAg转阴率　以NAs为中间桥梁进行网状Meta分析，共纳入56篇文献，涉及11种药物治疗方案之间HBeAg转阴率的比较。结果显示，安络化纤丸+NAs[OR（95%CI）=2.00（1.50，2.50）]、鳖甲煎丸+NAs[OR（95%CI）=2.10（1.30，3.50）]、扶正化瘀胶囊+NAs[OR（95%CI）=1.80（1.40，2.40）]、复方鳖甲软肝片+NAs[OR（95%CI）=2.20（1.70，2.90）]、肝爽颗粒+NAs[OR（95%CI）=3.70（1.10，13.00）]、双虎清肝颗粒+NAs[OR（95%CI）=1.80（1.30，2.50）]与单用NAs比较，HBeAg转阴率差异均有统计学意义（$P<0.05$），均能促进HBeAg转阴，见图4。各中成药+NAs方案之间比较，HBeAg转阴率差异均无统计学意义（$P>0.05$），图略。



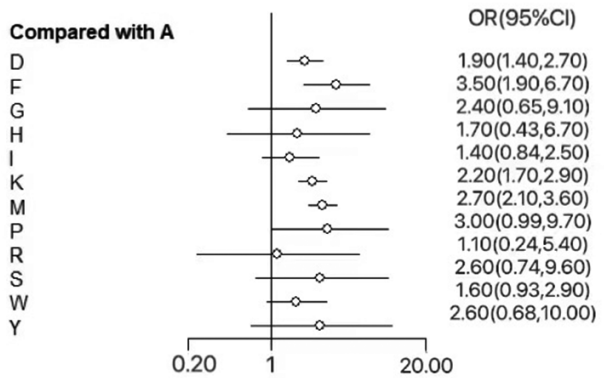
A：单用NAs；D：安络化纤丸+NAs；F：鳖甲煎丸+NAs；G：垂盆草片（颗粒）+NAs；H：大黄䗪虫丸+NAs；I：当飞利肝宁片（胶囊）+NAs；K：扶正化瘀胶囊+NAs；M：复方鳖甲软肝片+NAs；P：肝爽颗粒+NAs；R：九味肝泰胶囊+NAs；W：双虎清肝颗粒+NAs；Y：乙肝清热解毒颗粒+NAs

图4　各中成药+NAs与单用NAs方案之间比较HBeAg转阴率森林图

以干扰素α类药物为中间桥梁进行网状Meta分析，共纳入6篇文献，涉及4种药物[当飞利肝宁片（胶囊）、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、肝爽颗粒]治疗方案之间HBeAg转阴率的比较。结果显示，当飞利肝宁片（胶囊）+干扰素α类药物[OR（95%CI）=3.79（1.36，10.68）]、扶正化瘀胶囊+干扰素α类药物[OR=3.47，95%CI（1.25，10.3）]与单用干扰素α类药物比较，HBeAg转阴率差异均有统计学意义（$P<0.05$），均能促进HBeAg转阴，图略。各中成药+干扰素α类药物方案之间比较，HBeAg转阴率差异无统计学意义（$P>0.05$），图略。

2.3.3　HBV-DNA转阴率　以NAs为中间桥梁进行网状Meta分析，共纳入112篇文献，涉及12种药物治疗方案之间HBV-DNA转阴率的比较。结果显示，安络化纤丸+NAs[OR（95%CI）=1.90（1.40，2.70）]、鳖甲煎丸+NAs[OR（95%CI）=3.50（1.90，6.70）]、扶正化瘀胶囊+NAs

[OR（95%CI）=2.20（1.70，2.90）]、复方鳖甲软肝片+NAs[OR（95%CI）=2.70（2.10，3.60）]与单用NAs比较，HBV-DNA转阴率差异均有统计学意义（$P<0.05$），均能促进HBV-DNA转阴，见图5。各中成药+NAs方案之间比较，除当飞利肝宁片（胶囊）+NAs对比鳖甲煎丸+NAs方案[OR（95%CI）=0.41（0.17，0.94）]和复方鳖甲软肝片+NAs方案[OR（95%CI）=1.87（1.02，3.47）]，HBV-DNA转阴率差异有统计学意义（$P<0.05$）外，其余各中成药+NAs方案之间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），见图6。



A：NAs；D：安络化纤丸+NAs；F：鳖甲煎丸+NAs；G：垂盆草片（颗粒）+NAs；H：大黄䗪虫丸+NAs；I：当飞利肝片（胶囊）+NAs；K：扶正化瘀胶囊+NAs；M：复方鳖甲软肝片+NAs；P：肝爽颗粒+NAs；R：九味肝泰胶囊+NAs；S：苦黄注射液+NAs；W：双虎清肝颗粒+NAs；Y：乙肝清热解毒颗粒+NAs

图5　各中成药+NAs与单用NAs方案之间比较HBV-DNA转阴率森林图

以干扰素α类药物为中间桥梁进行网状Meta分析，共纳入6篇文献，涉及4种药物[当飞利肝宁片（胶囊）、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、肝爽颗粒]治疗方案之间HBV-DNA转阴率的比较。结果显示，当飞利肝宁片（胶囊）+干扰素α类药物[OR（95%CI）=4.48（1.35，15.44）]、扶正化瘀胶囊+干扰素α类药物[OR（95%CI）=4.17（1.25，14.84）]与单用干扰素α类药物比较，HBV-DNA转阴率差异均有统计学意义（$P<0.05$），均能促进HBV-DNA转阴，图略。各中成药+干扰素α类药物方案之间比较，HBV-DNA转阴率差异均无统计学意义（$P>0.05$），图略。

2.3.4　肝脏弹性硬度值　因以肝脏弹性硬度值为结局指标的干扰素α类药物的文献量过少，故仅以NAs为中间桥梁进行网状Meta分析，共纳入54篇文献，涉及6种药物[安络化纤丸、鳖甲煎丸、当飞利肝宁片（胶囊）、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、肝爽颗粒]治疗方案之间肝脏弹性硬度值的比较。结果显示，仅鳖甲煎丸+NAs与单用NAs比较，肝脏弹性硬度值差异无统计学意义（$P>0.05$），其余方案与单用NAs比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），均能显著降低肝脏弹性硬度，图略。各中成药+NAs治疗方案之间比较，除当飞利肝宁片（胶囊）+NAs与肝爽颗粒+NAs治疗方案的肝脏弹性硬度值差异无统计学意义（$P>0.05$）外，当飞利肝宁片（胶囊）+NAs治疗方案效果优于其余各中成药+NAs治疗方案（$P<0.05$），见图7。

NAs	1.93(1.39,2.7)	3.54(1.89,6.79)	NR	NR	NR	2.23(1.73,2.89)	2.71(2.08,3.58)	NR	NR	NR	NR	NR
0.52(0.37,0.72)	安络化纤丸	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
0.28(0.15,0.53)	0.54(0.26,1.12)	鳖甲煎丸	NR	NR	0.41(0.17,0.94)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
0.41(0.11,1.52)	0.79(0.20,3.07)	1.45(0.33,6.31)	垂盆草	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
0.60(0.15,2.33)	1.15(0.28,4.65)	2.12(0.46,9.71)	1.45(0.22,9.79)	大黄䗪虫丸	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
0.69(0.40,1.20)	1.33(0.70,2.54)	2.46(1.06,5.73)	1.69(0.40,7.09)	1.16(0.27,5.07)	当飞利肝宁片(胶囊)	NR	1.87(1.02,3.47)	NR	NR	NR	NR	NR
0.45(0.35,0.58)	0.87(0.57,1.32)	1.59(0.80,3.19)	1.10(0.29,4.27)	0.75(0.19,3.04)	0.65(0.35,1.18)	扶正化瘀胶囊	NR	NR	NR	NR	NR	NR
0.37(0.28,0.48)	0.71(0.46,1.10)	1.31(0.66,2.64)	0.90(0.24,3.50)	0.62(0.15,2.49)	0.53(0.29,0.98)	0.82(0.57,1.20)	复方鳖甲软肝片	NR	NR	NR	NR	NR
0.33(0.10,1.01)	0.64(0.19,2.05)	1.17(0.31,4.27)	0.80(0.14,4.61)	0.55(0.09,3.20)	0.48(0.13,1.64)	0.73(0.22,2.32)	0.89(0.27,2.83)	肝爽颗粒	NR	NR	NR	NR
0.89(0.19,4.20)	1.72(0.35,8.44)	3.18(0.58,16.98)	2.20(0.28,17.15)	1.50(0.18,11.84)	1.29(0.25,6.70)	1.99(0.41,9.64)	2.42(0.49,11.60)	2.71(0.39,18.64)	九味肝泰胶囊	NR	NR	NR
0.38(0.10,1.36)	0.74(0.19,2.77)	1.36(0.32,5.61)	0.93(0.15,5.86)	0.64(0.10,4.16)	0.55(0.13,2.22)	0.85(0.23,3.13)	1.03(0.27,3.82)	1.16(0.20,6.54)	0.43(0.06,3.21)	苦黄注射液(颗粒)	NR	NR
0.61(0.34,1.08)	1.18(0.61,2.30)	2.17(0.92,5.15)	1.50(0.35,6.37)	1.03(0.23,4.56)	0.89(0.40,1.95)	1.36(0.73,2.56)	1.66(0.88,3.13)	1.86(0.53,6.77)	0.69(0.13,3.65)	1.61(0.40,6.71)	双虎清肝颗粒	NR
0.38(0.09,1.49)	0.74(0.18,3.00)	1.36(0.29,6.03)	0.93(0.14,6.40)	0.64(0.09,4.43)	0.55(0.12,2.41)	0.85(0.21,3.40)	1.04(0.25,4.17)	1.17(0.19,6.95)	0.43(0.05,3.42)	1(0.15,6.51)	0.62(0.14,2.75)	乙肝清热解毒颗粒

NR：差异无统计学意义

图6　各中成药+NAs方案之间比较HBV-DNA转阴率联赛表[OR（95%CI）]

NAs	−3.27(−4.99,−1.60)	NR	−13.05(−21.98,−3.91)	−3.19(−4.17,−2.22)	−2.75(−3.62,−1.89)	−4.67(−7.54,−1.75)
3.27(1.60,4.99)	安络化纤丸	NR	−9.78(−18.82,−0.47)	NR	NR	NR
2.90(−1.12,6.89)	−0.36(−4.76,3.97)	鳖甲煎丸	−10.15(−19.91,−0.11)	NR	NR	NR
13.05(3.91,21.98)	9.78(0.47,18.82)	10.15(0.12,19.91)	当飞利肝宁片(胶囊)	9.87(0.66,18.87)	10.30(1.10,19.30)	NR
3.19(2.21,4.17)	−0.08(−2.04,1.86)	0.28(−3.81,4.45)	−9.87(−18.88,−0.66)	扶正化瘀胶囊	NR	NR
2.75(1.89,3.62)	−0.52(−2.43,1.35)	−0.16(−4.25,3.98)	−10.30(−19.30,−1.10)	−0.45(−1.74,0.86)	复方鳖甲软肝片	NR
4.67(1.74,7.54)	1.40(−1.98,4.71)	1.76(−3.18,6.72)	−8.39(−17.77,1.24)	1.48(−1.61,4.50)	1.91(−1.13,4.90)	肝爽颗粒

NR：差异无统计学意义

图7　各中成药+NAs方案之间比较肝脏弹性硬度值联赛表[OR（95%CI）]

2.4 经济性评价结果

由于网状Meta分析有效性结果差异无统计学意义（$P>0.05$），故采用最小成本分析来反映经济性结果。基于网状Meta分析结果得到加权疗程结合日均中位价，从而计算出15种中成药+NAs（日均中位价9.41元）每个疗程的成本。其中成本最低的为乙肝清热解毒颗粒，成本最高的为舒肝宁注射液。结果见表2。

表2 慢性乙型肝炎中成药最小成本分析

药品	日均中位价/元	加权疗程/d	规格	限定日剂量	疗程总费用/元
舒肝宁注射液	247.80	134.12	2.00 mL	7.5	34 497.01
双虎清肝颗粒	21.80	563.75	12.00 g	4.0	17 594.64
复方鳖甲软肝片	17.29	316.10	0.50 g	12.0	8 439.87
苦黄颗粒	19.11	272.65	6.00 g	3.0	7 775.98
当飞利肝宁胶囊	9.39	381.32	0.25 g	12.0	7 168.82
安络化纤丸	13.90	300.03	6.00 g	2.0	6 993.70
扶正化瘀胶囊	11.59	284.34	0.30 g	15.0	5 971.14
肝爽颗粒	14.48	225.36	3.00 g	3.0	5 383.85
鳖甲煎丸	5.85	289.64	3.00 g	2.5	4 419.91
九味肝泰胶囊	10.56	210.30	0.35 g	12.0	4 199.69
大黄䗪虫丸	6.58	180.00	3.00 g	3.0	2 878.20
垂盆草颗粒	5.00	180.00	10.00 g	2.5	2 593.80
复方益肝灵片	2.89	180.00	0.21 g	12.0	2 214.00
五酯胶囊	4.80	90.00	0.11 g	6.0	1 278.90
乙肝清热解毒颗粒	9.99	60.00	6.00 g	3.0	1 164.00

2.5 适宜性评价结果

检索药智网和国家药品监督管理局网站上纳入评价的15种中成药的适宜性信息，结果显示，药品剂型多为胶囊剂、片剂和颗粒剂。在给药方式方面，除苦黄注射液和舒肝宁注射液外，大部分仅需要口服或开水冲服，较为便利。在储存条件方面，大部分慢性乙型肝炎中成药仅需要密封保存，部分需要置于阴凉干燥处且控制温度在20 ℃以下或30 ℃以下，如扶正化瘀片（胶囊）等。大部分口服制剂相较于注射剂及一些需要严格控制储藏温度的同类型产品而言适宜性更优。

2.6 可及性评价结果

在药品价格方面，通过国家药品监督管理局及药智网查询纳入评价的15种中成药2020年的分剂型规格的中标价，并根据药品说明书信息计算限定日剂量值，进而计算日均中位价并由高到低排序，其中舒肝宁注射液的日均费用最高（247.80元），复方益肝灵片的日均费用最低（2.89元）。

在可负担性方面，所有药品均以90 d为1个疗程，结合药品日均价计算疗程费用，以国家统计局2020年城镇单位就业人员平均工资（97 379元）计算得出其日均工资为266.79元，进而得到各药品疗程费用需要日均工资负担天数，结果见表3。其中舒肝宁注射液需要日均工资负担天数最多（83.59 d），复方益肝灵片需要日均工资负担天数最少（0.97 d）。

表3 慢性乙型肝炎中成药药品费用及负担情况

药品	日均中位价/元	疗程费用/元	需要日均工资负担天数/d	实际疗程
舒肝宁注射液	247.80	22 302.00	83.59	NA
双虎清肝颗粒	21.80	1 962.00	7.35	NA
苦黄颗粒	19.11	1 719.90	6.45	NA
复方鳖甲软肝片	17.29	1 556.10	5.83	6个月
肝爽颗粒	14.48	1 303.20	4.88	NA
安络化纤丸	13.90	1 251.00	4.69	3个月
扶正化瘀胶囊	11.59	1 043.10	3.91	24周
九味肝泰胶囊	10.56	950.40	3.56	NA
乙肝清热解毒颗粒	9.99	899.10	3.37	NA
当飞利肝宁胶囊	9.39	845.10	3.17	NA
大黄䗪虫丸	6.58	592.20	2.22	NA
鳖甲煎丸	5.85	526.50	1.97	NA
垂盆草颗粒	5.00	450.00	1.69	NA
五酯胶囊	4.80	432.00	1.62	NA
复方益肝灵片	2.89	260.10	0.97	NA

NA：实际疗程未知

在可获得性方面，通过查询纳入评价的15种慢性乙型肝炎中成药在2家三级甲等医院是否配备。结果显示，纳入研究的15种中成药中仅复方鳖甲软肝片、当飞利肝宁胶囊、五酯颗粒3种药品在2家医院均有配备；扶正化瘀片（胶囊）、肝爽颗粒、九味肝泰胶囊、乙肝清热解毒颗粒、舒肝宁注射液及鳖甲煎丸在2家医院均未配备。

2.7 创新性评价结果

在产业创新性方面，纳入研究的15种中成药均为国产药品，所有品种均具有较为长期的中医药理论基础，产业创新性良好。查询国家药品监督管理局官网和药智网获得各品种厂家信息，从药品生产企业数量统计上来看，垂盆草片（颗粒）生产企业数最多（16家），产业覆盖面更广，药品竞争最激烈；另有9种中成药均只有1家生产企业生产。

在中药保护品种及专利情况方面，通过浏览国家知识产权局及药智网，汇总各药品目前已申请完成并授权的有效专利及是否在中药保护品种范畴。结果显示，在纳入研究的15种中成药中，仅有扶正化瘀片（胶囊）和安络化纤丸为中药保护品种；共有9种中成药纳入专利范畴，有效专利数共计20项。其中，专利数较多的为扶正化瘀片（胶囊）和五酯丸（片、胶囊、颗粒），分别为6、5项；当飞利肝宁片（胶囊）有2项有效专利，且均为发明专利。一半以上纳入研究的中成药均有相关授权且在有效专利期内，因此慢性乙型肝炎相关中成药一定程度上均具有开发创新疗效和用途的潜力。

在中药理论基础及人用药经验方面，纳入研究的15种中成药各自的主要成分均符合中医诊疗理论要求，具有清利湿热、益肝退黄、活血利湿等功效。通过浏览国家知识产权局及药智网，汇总各药品批准上市时间及目前已申请完成的临床试验情况。结果显示，纳入研究的

15种中成药最早（1995年）批准上市的药品为当飞利肝宁片（胶囊），其他中成药最晚批准上市时间为2011年，在市场上积累了较为充分的用药数据和经验。同时对药品慢性乙型肝炎相关临床试验统计分析显示，有6种药品注册过慢性乙型肝炎相关临床试验。因此慢性乙型肝炎相关中成药一定程度上均具有较为充分的中药理论基础和人用药经验。

3 讨论

本研究通过对15种药品安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度进行临床综合评价，结果显示，扶正化瘀胶囊+NAs、复方益肝灵胶囊+NAs方案较九味肝泰胶囊+NAs方案不良反应发生率更低，安全性更高。当飞利肝宁片（胶囊）+NAs方案较其余联用方案更能降低肝脏弹性硬度值，有效性更好。疗效无差异的情况下，成本较低的乙肝清热解毒颗粒、五酯胶囊、复方益肝灵丸（片、胶囊）+NAs方案的经济性更好，后两者的经济性与其可负担性基本一致，相对来说乙肝清热解毒颗粒可负担性未表现出明显优势，但经济性更好。对于安全性与有效性无明显差异的慢性乙型肝炎中成药，更推荐剂型更加安全的口服剂型，大部分药品如当飞利肝宁胶囊储存及服用便利，适宜性较注射剂等同类型产品更宜推荐。慢性乙型肝炎治疗中成药中，专利数最多且为中药保护品种的扶正化瘀片（胶囊）创新性较为突出。从综合价值来看，五酯胶囊、垂盆草颗粒、复方益肝灵片、大黄䗪虫丸、当飞利肝宁胶囊在各维度表现均较好，舒肝宁注射液和苦黄注射液在经济性、适宜性及可及性方面表现一般，九味肝泰胶囊在安全性、可及性及创新性方面表现一般，双虎清肝颗粒在经济性、可及性及创新性方面表现一般，复方鳖甲软肝片在经济性方面表现一般。

通过既往文献、国内外相关网站数据收集及网状Meta分析发现，国内慢性乙型肝炎相关的中成药品种和数量繁多，但是中成药的不良反应报道及药品说明书上的配伍禁忌均相对较少，需要在今后的研究中更加关注。在有效性评价方面，大部分中成药无论是联合NAs还是干扰素α类药物均在疗效上无显著差异，可能的原因是大部分中成药均无国外文献数据支撑，国内文献质量较低，且实验数据设计的样本量不足。因此，对中成药的临床综合评价，还有待更多基于真实世界数据的疗效和安全性评价研究提供证据支持。

本研究存在一定的局限性：（1）本研究主要采用传统卫生技术评估方法，尚需进一步开展真实世界研究；（2）由于本研究评价的药物均为中成药，纳入的文献多为国内文献，国外文献较少，文献整体质量较低，可能存在一定的发表偏倚；（3）本研究纳入的文献均为公开发表的文献，未纳入灰色文献，可能存在一定的发表偏倚；（4）由于慢性乙型肝炎中成药过于繁多，即使是通过指南和市场筛选出的药物也仅仅是临床治疗中的一部分药物，可再进一步扩大范围。此外，由于各个RCT中纳入患者特征的测量标准不一致，会使得患者人群之间存在差异，也存在着混杂偏倚的风险。未来还需对本研究的数据进行不断更新，并深入挖掘真实世界相关的慢性乙型肝炎中成药的研究数据，以完善结果，为临床及政策决策提供全面、实时的循证支持。

综上所述，通过对治疗慢性乙型肝炎的中成药进行综合评价，五酯胶囊、垂盆草颗粒、复方益肝灵片、大黄䗪虫丸、当飞利肝宁胶囊具有较高的临床综合价值，建议可直接转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

参考文献

[1] 吴旭光. 养肝活血解毒汤加减联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎效果观察[J]. 中国乡村医药，2017，24（4）：53-54.

[2] LIU J，LIANG W N，JING W Z，et al. Countdown to 2030：eliminating hepatitis B disease，China[J]. Bull World Health Organ，2019，97（3）：230-238.

[3] 郑雯妤，彭雁忠. 乙型肝炎慢性化机制的研究进展[J]. 中国热带医学，2016，16（8）：836-838.

[4] 王贵强，段钟平，王福生，等. 慢性乙型肝炎防治指南：2019年版[J]. 实用肝脏病杂志，2020，23（1）：9-32.

[5] 中华中医药学会肝胆病专业委员会，中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南：2018年版[J]. 中西医结合肝病杂志，2019，29（1）：97-102.

[6] 人力资源和社会保障部. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录：2021年[EB/OL]. （2021-11-24）[2023-01-01]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-12/03/content_5655651.htm.

[7] 国家卫生健康委药物政策与基本药物制度司. 国家基本药物目录：2018年版[EB/OL].（2018-09-30）[2023-01-01]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml.

[8] 陈新谦，金有豫，汤光. 新编药物学[M]. 18版. 北京：人民卫生出版社，2018：1-66.

[9] 国家卫生健康委药物政策与基本药物制度司. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL].（2021-07-21）[2023-01-01]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml.

[10] 张强，王志飞，谢雁鸣，等. 中成药临床综合评价技术规范[J]. 世界中医药，2021，16（22）：3394-3397.

[11] 李志勇，曹利峰. 苦黄注射液致药物热2例[J]. 第三军医大学学报，2004，26（8）：693-696.

（收稿日期：2022-10-14　修回日期：2023-01-13）

（编辑：舒安琴）