

## · 思路与方法学 ·

## 三维误差矩阵在中医临床证据评价中的应用

梁 宁<sup>1,2</sup> 孔德昭<sup>2,3</sup> 刘雪寒<sup>1</sup> 马思思<sup>1</sup> 鲁春丽<sup>1</sup> 王丽琼<sup>4</sup> 刘建平<sup>1</sup>

**摘要** 临床研究结果的可靠性会受到系统误差风险(偏倚)、随机误差风险(机遇)和设计误差风险(指研究方案设计不能回答提出的临床问题)的影响。三维误差矩阵评估工具提供了从系统误差、随机误差和设计误差维度对临床证据质量进行评估的方法,其主要目的是在尽可能小的误差风险基础上对证据效应值大小和方向进行评估。本文以中药苦参类制剂干预慢性乙型肝炎的疗效和安全性评价为例,对三维误差矩阵的评估方法进行了介绍。

**关键词** 系统误差;随机误差;设计误差;偏倚

Introduction and Application of Error Matrix Approach for Overviewing Clinical Evidence  
LIANG Ning<sup>1,2</sup>, KONG De-zhao<sup>2,3</sup>, LIU Xue-han<sup>1</sup>, MA Si-si<sup>1</sup>, LU Chun-li<sup>1</sup>, WANG Li-qiong<sup>4</sup>, and LIU Jian-ping<sup>1</sup>  
1 Center for Evidence-based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing(100029); 2 Copenhagen Trial Unit, Copenhagen University Hospital, Copenhagen(2200); 3 Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang(110032); 4 Department of Acupuncture and Moxibustion, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing(100078)

**ABSTRACT** There are three dimensions that could influence the validity of results from clinical researches and they are theoretically accepted as: risk of systematic error (bias), risk of random error (chance), and risk of design error (wrong design to answer the posed question). When overviewing and synthesizing the evidence for a certain clinical question, we should consider these potential risks first. Error matrix is constructed from the three dimensions of errors and serve as a tool to provide visual assessment of reliability of evidence. The overall effort is to minimize all three risks of errors before the size and the direction of the effect can be assessed reliably. This article will introduce the error matrix approach and apply it into the assessment of *Radix Sophorae flavescens* versus placebo or no intervention for chronic hepatitis B.

**KEYWORDS** systematic error; random error; design error; bias

循证医学理念认为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或基于 RCT 的系统综述是疗效评价的高级别证据<sup>[1]</sup>。在进行证据综合和应用时,临床研究结果的可靠性会受到一系列因素的影响,如是否进行方案注册、研究场所是否合理、随机方法是否

正确、是否实施盲法等<sup>[2-4]</sup>。将影响研究结果可靠性的因素进行归类,大致可分为三个维度: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>[5,6]</sup>。

系统误差,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>[7]</sup>。已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>[8]</sup>。在评估临床研究系统误差时,往往需要从证据的研究类型和不同研究类型的方法学质量两方面进行考虑<sup>[9]</sup>。随机误差,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<sup>[10]</sup>,包括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>[11]</sup>。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

基金项目:2018年北京中医药大学建设一流大学(学科)和特色发展引导专项师资队伍建设项目(No. 1000061020008)

作者单位:1.北京中医药大学循证医学中心(北京 100029);2.丹麦哥本哈根大学医院临床试验中心(哥本哈根 2200);3.辽宁中医药大学附属医院心内科(沈阳 110032);4.北京中医药大学东方医院针灸科(北京 100078)

通讯作者:刘建平, Tel: 010-64286757, E-mail: liujp@bucm.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20181113.364

果并不能恰当地回答研究提出的临床问题<sup>[5,6,9]</sup>,可存在于患者招募、干预措施和对照措施的设立、结局指标的确立等各个方面。以结局指标为例,目前存在的主要问题是疗效评价研究中选用了不合适的结局指标,如替代结局指标和复合结局指标<sup>[9]</sup>。

基于此,Keus F 等<sup>[6]</sup>进一步提出了三维误差矩阵的概念,即从系统误差(systematic error)、随机误差(random error)和设计误差(design error)三个维度构建相关研究及其结果的矩阵,进而评估临床证据。

本文将以中药苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎的临床证据评价为例,介绍如何在中医临床证据评价中采用三维误差矩阵的方法。

### 资料与方法

**1 资料来源** 采用 Cochrane 系统综述中证据检索和筛选的方法,获取中药苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性的相关证据,包括 RCT 和系统综述。

**1.1 文献纳入标准** (1)患者诊断为慢性乙型肝炎;(2)试验组干预措施限定为苦参类制剂(氧化苦参碱,苦参碱,苦参素);(3)对照措施为空白或安慰剂,允许共同干预;(4)主要结局指标包含全因死亡、不良事件、健康相关生活质量;次要结局指标包含 HBV-DNA 水平、HBeAg 水平;(5)研究类型限定为 RCT 和系统综述,RCT 需要明确报告正确的随机方法。

**1.2 文献检索和筛选** 笔者检索了中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、中国科技期刊全文数据库(重庆维普)、中国生物医学文献服务系统、Cochrane 临床试验注册库(CENTRAL)和 PubMed 数据库中 2017 年 12 月之前发表的所有相关研究。使用“慢乙肝”、“慢性乙型肝炎”、“苦参素”、“苦参碱”、“氧化苦参碱”、“随机”、“系统综述”、“Meta 分析”、“荟萃分析”等词进行检索。补充检索国内外临床试验注册平台,以及纳入研究的参考文献列表。两名研究者分别独立筛选文献,并核对筛选结果,意见不一致时,与第三名研究者讨论决定。

### 2 三维误差矩阵模型

**2.1 评估系统误差风险** 依据疗效评价的证据金字塔将文献按照系统误差的大小分为 1a 级~5 级(图 1)<sup>[6]</sup>。在设计合理的情况下,位于证据金字塔底端的“专家经验”被认为系统误差相对较大,为 5 级证据;而位于顶端的“基于低风险 RCT 的系统综述”则

被认为系统误差相对较小,为 1a 级证据。在此基础上,采用 Cochrane 手册推荐的风险评估工具,从随机序列产生、随机方案隐藏、盲法、不完整结局报告、选择性结局报告及其他偏倚风险(如:利益风险)等方面,对 RCT 的方法学质量进行评估<sup>[12]</sup>;采用 AMSTAR-2 工具,从研究问题构建、研究设计选择、检索策略、文献筛选等 16 个方面,对系统综述的质量进行评估<sup>[13]</sup>。

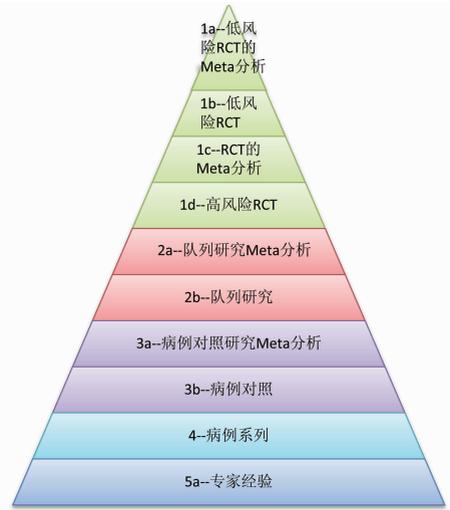


图 1 干预措施疗效评价研究的证据“金字塔”

**2.2 评估随机误差风险** 计算标准误来评估和对比不同研究的随机误差风险<sup>[6]</sup>,计算方法参照 Cochrane 手册中的相关计算公式<sup>[12]</sup>:

$$\text{连续性变量: SE \{MDi\} = \sqrt{\frac{sd_{1i}^2}{n_{1i}} + \frac{sd_{2i}^2}{n_{2i}}}$$

$$\text{二分类变量: SE [ln (RRi)] = \sqrt{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{c_i} - \frac{1}{n_{1i}} - \frac{1}{n_{2i}}}$$

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  $sd_{2i}$  分别为干预组和对照组的标准差大小,  $n_{1i}$  和  $n_{2i}$  则分别为干预组和对照组总人数。

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>[6]</sup>。

**2.3 评估设计误差风险** 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。根据 GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 分级原则<sup>[14]</sup>,依据临床重要性及相关性,从患者角度出发,

将研究结局指标全因死亡、不良事件、健康相关生存质量、HBV DNA 水平、HBeAg 水平,进行分级归类。临床最相关的结局指标,如死亡为 9 级,依次递减。

**2.4 构建三维误差矩阵** 选用 Excel 软件构建证据的三维矩阵图,其中标准误大小记作 X 轴,为连续变量,表示随机误差的大小;证据级别记作 Y 轴,为 1a~5 的分类变量,表示系统误差的大小;结局指标等级记作 Z 轴,为 5~9 的分类变量,表示设计误差的大小。

由此,“曼哈顿大楼群式”的误差矩阵就构建完成,图中每个“摩天大楼”(柱状条)代表一个研究的一个结局指标。位于左上角的最高的“摩天大楼”(柱状条)就被认为三类误差风险最小,代表了最佳证据。为了更加清晰明了,同一个结局指标将采用同色的柱状条表示。

### 结 果

**1 文献检索和筛选结果** 共检索到 3 925 篇文章,查重并浏览题目摘要后排除不相关文献 3 151 篇,对余下 774 篇文章进行全文筛选,最终纳入 RCT 28 项。共检索到相关系统综述 24 篇,排除重复和不符合纳入标准的研究后,最终纳入系统综述 6 篇。

**2 系统误差风险** 28 项 RCT 全部采用了合适的随机分配方法,如采用随机数字法;2 项试验使用了密封不透光的信封对分配方案进行隐藏,3 项试验未采取随机方案隐藏的方法;只有 1 项试验采用了安慰剂对照,对研究者和受试者实施了盲法;3 项试验对结局评价者实施了盲法,1 项研究未对评价者施盲;20 项试验无缺失数据,8 项试验出现脱落失访且并未对缺失数据采用合适的填补方法;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 16 项研究并未报告任一主要结局指标;10 项试验是由政府或医院科研基金资助。所有试验均被评为高系统误差风险。

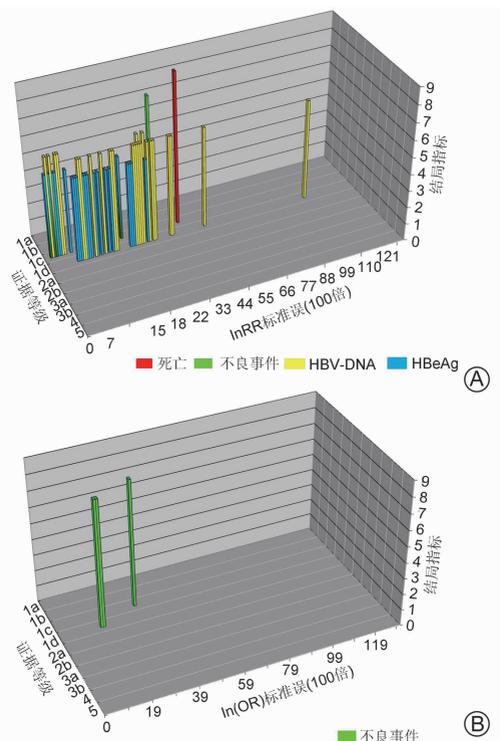
6 项系统综述中,只有 1 个研究进行了方案注册;6 项系统综述的检索策略均存在问题,或对语言进行了限制,或检索时间太久远,或检索数据库不够全面;均未提供排除文献的列表和排除理由;只有 2 项系统综述使用了合适的风险评估工具;只有 1 项系统综述采用了合理的 Meta 分析方法;只有 1 项系统综述在解读结果时考虑了证据的偏倚风险;2 项系统综述评估了发表偏倚,并讨论了其对研究结果的

影响。依据 AMSTAR 手册中推荐的 7 个核心条目作为评价标准<sup>[13]</sup>,所有 6 项系统综述证据等级被评为非常低。

基于此,28 项 RCT 证据等级为 1d 级,6 项系统综述的证据等级为 1c 级。

**3 随机误差和设计误差风险(表 1)** 依据临床重要性,患者最关心的结局指标依次为全因死亡(9 级)、不良事件(8 级)、健康相关生存质量(7 级)、血清 HBV DNA(6 级)和 HBeAg(5 级)。没有研究报告了健康相关生存质量这一结局。只有 1 项研究报告了全因死亡率,标准误大小为 0.36。1 项研究报告了严重不良事件,结局指标等级为 8,标准误大小为 0.22;11 项研究报告了非严重不良事件,标准误中位数为 0.36(范围 0.10~1.21)。血清 HBV DNA 和 HBeAg 的标准误中位数分别是 0.18(范围 0.03~1.03,30 项研究)和 0.14(范围 0.03~0.21,24 项研究)。

**4 三维误差矩阵图(图 2)** 依据以上内容,笔者构建了苦参素治疗慢性乙型肝炎证据的获益和风险三维误差矩阵图。其中,图 2A 为获益图,该图中证据提示苦参类制剂的效果优于对照组;图 2B 为风险图,该图中证据提示对照组的效果优于苦参类制剂。



注:A 为苦参素对比不治疗或安慰剂的获益证据图;B 为苦参素对比不治疗或安慰剂的伤害证据图

图 2 苦参素治疗慢性乙型肝炎证据的三维误差矩阵图

表 1 苦参类制剂治疗慢性乙型肝炎证据的系统误差  
(证据级别)和随机误差(标准误)评估

研究 ID	证据等级	标准误			
		全因死亡	不良事件	HBV-DNA 水平	HBeAg 水平
吴宇峰 <sup>[15]</sup> 2011	1c	0.362	N	0.034	0.029
齐有涛等 <sup>[16]</sup> 2013	1c	N	N	0.210	0.087
蒋蔚等 <sup>[17]</sup> 2013	1c	N	N	0.057	0.051
贺敏等 <sup>[18]</sup> 2013	1c	N	0.354	0.201	0.156
Song WJ 等 <sup>[19]</sup> 2016	1c	N	Z	0.044	0.040
Wang XT 等 <sup>[20]</sup> 2017	1c	N	0.220	0.053	0.050
段军民等 <sup>[21]</sup> 2004	1d	N	Z	0.184	0.151
高作文等 <sup>[22]</sup> 2003	1d	N	N	N	N
贺露露等 <sup>[23]</sup> 2013	1d	N	Z	0.356	0.172
黄以群等 <sup>[24]</sup> 2004	1d	N	N	0.113	0.108
黄以群等 <sup>[25]</sup> 2005	1d	N	N	0.134	0.134
李慧珍等 <sup>[26]</sup> 2006	1d	N	0.179	0.162	0.138
李春玉等 <sup>[27]</sup> 2008	1d	N	Z	0.206	0.160
李明华等 <sup>[28]</sup> 2010	1d	N	Z	0.184	0.122
刘征波等 <sup>[29]</sup> 2005	1d	N	0.361	0.139	0.086
刘大川 <sup>[30]</sup> 2016	1d	N	N	0.238	N
陆伦根等 <sup>[31]</sup> 2004	1d	N	0.650	0.107	0.089
吕日英等 <sup>[32]</sup> 2010	1d	N	N	N	N
吕明磊等 <sup>[33]</sup> 2011	1d	N	Z	0.224	0.139
毛中懿等 <sup>[34]</sup> 2014	1d	N	N	N	N
苏毅等 <sup>[35]</sup> 2014	1d	N	0.772	1.032	N
孙小萌等 <sup>[36]</sup> 2011	1d	N	0.357	0.311	0.148
王岭等 <sup>[37]</sup> 2006	1d	N	Z	0.288	0.181
王旭等 <sup>[38]</sup> 2011	1d	N	N	N	N
韦西鲁等 <sup>[39]</sup> 2010	1d	N	Z	0.296	0.183
席瑞红等 <sup>[40]</sup> 2010	1d	N	0.181	0.176	0.134
谢固雅 <sup>[41]</sup> 2010	1d	N	N	0.177	N
薛书奎 <sup>[42]</sup> 2008	1d	N	N	0.197	0.176
阎振武等 <sup>[43]</sup> 2011	1d	N	1.212	0.191	N
叶丹等 <sup>[44]</sup> 2015	1d	N	0.572	0.133	N
张红敏等 <sup>[45]</sup> 2011	1d	N	N	0.065	0.098
张庆娟 <sup>[46]</sup> 2015	1d	N	N	0.471	N
张松达等 <sup>[47]</sup> 2017	1d	N	Z	0.150	0.122
周旭彬 <sup>[48]</sup> 2013	1d	N	N	0.707	0.177

注: N 为研究未报告该结局指标数据; Z 为干预组和(或)对照组事件发生数为 0

由于所有纳入研究均未报告健康相关生存质量,因此图中只包含全因死亡、不良事件、HBV-DNA 水平、及 HBeAg 水平四个结局指标相关证据,分别用红色、绿色、黄色、和蓝色柱状条表示。浏览所有黄色柱状条可了解苦参类制剂与不治疗或安慰剂相比对慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 水平的影响,其中横坐标和纵坐标的值解释了随机误差和系统系统误差的大小,其他结局指标类似。

通过获益和风险三维图可以直观地发现,苦参类制剂可能会降低慢性乙型肝炎患者的死亡率(红色柱状条)并提高 HBV-DNA(黄色柱状条)和 HBeAg 阴转率(蓝色柱状条,图 2A)。但是对于不良事件这一结局指标,证据结果不一致,RCT 的证据显示苦参类

制剂组不良事件发生率要高(绿色柱状条,图 2B),而系统综述的证据则显示苦参类制剂组不良事件发生率要低(绿色柱状体,图 2A)。

整体浏览系统误差这一维度,由于本研究的证据限定为 RCT 和系统综述,因此三维矩阵图中不会出现 1d 级以下的证据,且对于四个结局指标,均未有 1a 级证据支持,当前最高级别证据为 1c 级,即基于高风险 RCT 的系统综述。在 1c 级证据基础上,整体浏览随机误差这一维度,HBV-DNA(0.03)和 HBeAg 水平(0.03)均存在随机误差风险相对较低的证据,而死亡率(0.36)和不良事件(0.35)相关证据的随机误差风险则相对较高。

## 讨 论

苦参类制剂对比安慰剂或不治疗干预慢性乙型肝炎证据的获益和风险三维矩阵图显示,目前尚无基于高质量 RCT 的系统综述或高质量 RCT 的相关证据,当前最佳证据只能表明苦参类制剂可能有助于抑制病毒复制如 HBV-DNA 水平和 HBeAg 水平,但对于主要结局指标,即死亡率、不良事件和生命健康相关质量的影响则不清楚。

三维误差矩阵评估方法的优势是,提供了从系统误差、随机误差和设计误差三个维度对临床干预措施的证据质量进行概览的方法,虽然并不能取代系统综述中证据的评估和资料合并的方法,但是可以作为一种补充分析工具。本方法最核心理念是,可靠性结论应当基于尽可能小的误差风险,即在对证据的效应值大小和方向进行评估时,要充分考量三个误差维度可能存在的风险,从而对结果作出可靠地推论。Keus F 等<sup>[6]</sup>还提出,如果三个误差维度均存在显著风险的情况下,其实就没有必要进行最后的效应值估计了。

科研工作者和临床医生对系统误差的概念相对比较熟知,在开展系统综述时,对纳入的研究进行方法学质量评估也是必不可少的。随机误差和设计误差虽然并不是全新的概念,但是之前并未被系统提出,并被用于证据综合时的质量评价。而多个实证研究发现即使是来自于高质量系统综述或 RCT 的证据,如果随机误差和设计误差风险较大时,其结果也很可能被新出现的高质量的证据结果所推翻<sup>[49,50]</sup>。这就是三维误差矩阵评估工具存在的重要意义。

但三维误差评估方法也存在一定的不足。在本文中,笔者采用了标准误这一指标来评估随机误差风险。但是除此之外,还有许多其他方法可以用于评估随机误差风险,比如贝叶斯因子或渐进贝叶斯因子<sup>[51,52]</sup>,而采

用不同方法得到的结果可能不同,对于哪种方法更好,还值得进一步探究。而且本研究采用标准误评估随机误差时,对于重复测量可能带来的随机误差风险并未进行考量。如果研究涉及期中分析,还要评估在未达到所需样本量的情况下可能出现的随机误差风险,即该研究是否对统计学显著性界值进行了调整。如果评价对象是系统综述,当 Meta 分析中纳入的研究数较少且各研究样本量较小时,也需要评估是否存在随机误差风险导致高估了疗效或低估了风险,例如采用试验序贯分析法(trial sequential analysis, TSA)<sup>[53]</sup>。

本文在评估设计误差风险时,重点衡量了结局指标的設置这一因素,而并未将可能影响设计误差的其他因素,如受试者选择、干预措施设置、对照措施设置、研究地点选择、研究类型(解释性/实验性)、研究目的(优效性/等效性/非劣效性/差异性)、研究对照类型(平行/交叉)、和分析单位类型(个体/整群)<sup>[6,7,10]</sup>等,纳入到三维误差矩阵模型当中。建议未来研究可以关注如何将这些因素纳入到三维误差矩阵模型当中,从而使该误差矩阵更加完善,例如可以通过矩阵图中柱状条颜色的“明”、“暗”变化来表示某一个影响因素设计误差风险的“高”、“低”。如果将三维误差矩阵图中的一个柱状条看作是一个大楼,那么该大楼可以被分成 8 个楼层,每个楼层分别代表一个上述提到的设计误差影响因素,如果该因素设置合理因而误差较小,那么该楼层‘亮灯’,反之,则‘灭灯’(填充为灰色),即原来单一颜色的柱状条将改为 8 个层级填充柱状条。目前我们团队正在尝试进行此方面的探究。

建议未来在进行证据合并时能够结合运用三维误差矩阵工具,从系统误差、随机误差和设计误差的角度对纳入研究证据进行评估。同时也可以运用此方法对临床研究的整体质量进行评估,以分析目前临床试验存在的优势与不足。

**利益冲突:** 所有作者声明未有任何与本研究相关的利益冲突。

#### 参 考 文 献

[1] 刘建平. 临床试验随机化的概念与方法[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4): 244-246.

[2] Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials[J]. JAMA, 2001, 285(15): 1987-1991.

[3] 刘建平. 中医药临床试验的对照与盲法设置[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(10): 789-791.

[4] 王丽琼, 李青, 苏春香, 等. 中医药随机对照试验中盲法的

应用与评价[J]. 中医杂志, 2014, 55(01): 28-33.

[5] Gluud C. The culture of designing hepato-biliary randomised trials[J]. J Hepatol, 2006, 44(3): 607-615.

[6] Keus F, Wetterslev J, Gluud C, et al. Evidence at a glance: error matrix approach for overviewing available evidence[J]. BMC Med Res Methodol, 2010, 10(1): 90.

[7] 刘建平主编. 循证中医药临床研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 61-67.

[8] Wood L, Egger M, Gluud LL, 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.

[9] Garattini S, Jakobsen JC, Wetterslev J, et al. Evidence-based clinical practice: Overview of threats to the validity of evidence and how to minimise them[J]. Eur J Intern Med, 2016, 32: 13-21.

[10] 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.

[11] Miladinovic B, Mhaskar R, Hozo I, 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]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(6): 654-659.

[12] Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[M]. England: John Wiley & Sons Ltd., 2008: 1-674.

[13] Shea BJ, Reeves BC, 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.

[14] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 395-400.

[15] 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: 北京中医药大学, 2011.

[16] 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, 21(15): 1432-1436.

[17] 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.

[18] 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.

[19] Song WJ, Luo J, Wu T, et al. Oral oxymatrine preparation for chronic hepatitis B: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(2): 141-149.

- [20] Wang XT, Lin HX, Zhang R, et al. The clinical efficacy and adverse effects of interferon combined with matrine in chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(6): 849–857.
- [21] 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, 25(14): 1345.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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, 30(12): 1100–1102.
- [26] 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.
- [27] 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]. 医药世界, 2008, 11(6): 370–372.
- [28] 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, 16(31): 142–143.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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]. 中国健康文摘, 2010, 7(36): 115–116.
- [33] 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, 37(13): 3270–3271.
- [34] 毛中懿, 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, 15(2): 21–23.
- [35] 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, 34(6): 472–475.
- [36] 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, 8(8): 62–63.
- [37] 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, 16(7): 412–414.
- [38] 王旭, 袁成民, 吴谕诏, 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, 27(5): 488–489, 502.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 谢固雅. 恩替卡韦联合苦参素治疗乙型肝炎肝硬化疗效分析[J]. 福建中医药, 2010, 41(6): 16–17.
- [42] 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, 48(25): 24.
- [43] 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.
- [44] 叶丹, 王凤玲. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的近期疗效研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(17): 92–95.
- [45] 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]. 医药世界, 2011, 3(3): 121–123, 126.
- [46] 张庆娟. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎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, 2(7): 73–74.
- [47] 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.
- [48] 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, 11(34): 199–200.
- [49] Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J, et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses? [J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(1): 276–286.
- [50] Trikalinos TA, Churchill R, Ferri M, et al. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time [J]. *J Clin Epidemiol*, 2004, 57(11): 1124–1130.
- [51] Wakefield J. Bayes factors for genome-wide association studies: comparison with  $P$ -values [J]. *Genet Epidemiol*, 2009, 33(1): 79–86.
- [52] Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 2: The Bayes factor [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130(12): 1005–1013.
- [53] 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.

(收稿: 2018-07-26 在线: 2018-12-26)

责任编辑: 赵芳芳