

• 论 著 •

普通干扰素 α -2b 联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效的 Meta 分析*吴 欢¹, 伍 龙², 吕林玲¹, 石统东^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院感染科 400010; 2. 贵州医科大学附属医院肛肠外科, 贵阳 550004)

摘 要:目的 比较普通干扰素 α -2b 与阿德福韦酯联合治疗方案与单用普通干扰素 α -2b 治疗方案治疗我国慢性乙型肝炎患者的临床疗效及安全性。方法 由 3 名研究员独立利用计算机对 PubMed、EMbase 和 Web of Science, 以及中国知网、万方、维普等数据库进行文献检索、筛选, 对纳入文献进行方法学质量评估后提取数据, 通过 RevMan 5.3 软件进行分析。结果 共纳入 11 篇文献, 纳入病例 843 例, 其中试验组(采用普通干扰素 α -2b 联合阿德福韦酯治疗)424 例, 对照组(单用普通干扰素 α -2b 治疗)419 例。Meta 分析结果如下: 治疗 12 周, 试验组与对照组在丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、HBeAg 阴转率、HBeAg 转换率及 HBsAg 转换率方面治疗效果无差异, 在 HBV-DNA 阴转率方面试验组治疗效果优于对照组; 治疗 24 周, 在 ALT 复常率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率、HBeAg 转换率及 HBsAg 转换率方面试验组治疗效果均优于对照组; 治疗 48 周, 试验组与对照组在 ALT 复常率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率及 HBeAg 转换率方面试验组治疗效果优于对照组, 在 HBsAg 转换率方面两组治疗效果无差异。治疗随访过程中, 试验组与对照组在药物不良反应方面无差异。结论 普通干扰素 α -2b 与阿德福韦酯联合治疗方案治疗我国慢性乙型肝炎患者在 ALT 复常率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率、HBeAg 转换率及 HBsAg 转换率方面治疗效果优于单用普通干扰素 α -2b 治疗, 并且不增加药物不良反应。该研究纳入文献存在诸多不足, 研究结果需要进一步高质量、大样本、长时间随访研究来证实。

关键词: 干扰素 α -2b; 阿德福韦酯; 慢性乙型肝炎; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)16-2331-05

The efficacy of interferon α -2b combined with adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B: a Meta-analysis*WU Huan¹, WU Long², LYU Linling¹, SHI Tongdong^{1△}

(1. Department of Infections Disease, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Annals and Intestine Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of interferon α -2b combined with adefovir dipivoxil vs. single interferon α -2b monotherapy for chronic hepatitis B in China. **Methods** Literatures were obtained from PubMed, EMbase, Web of Science, CNKI database, Wanfang database and Chinese Scientific and CQVP database by three reviewers independently. Then selected the literatures and collected the data, the Meta analysis were evaluated by using Review Manager 5.3 software after quality assessment of selected literatures. **Results** Eleven eligible trials with 843 patients were included, of which 424 cases were treated with interferon-2b combined with adefovir dipivoxil in the experimental group, and 419 cases in the control group were treated with interferon-2b alone. Meta analysis results: after 12 week's treatment, there were no statistical significance on ALT recovery rate, HBeAg clearance, HBeAg and HBsAg seroconversion rate between two groups, the HBV-DNA undetectability of the experimental group were better than that of the control group; after 24 week's of treatment, ALT normalization, HBV-DNA undetectability, HBeAg clearance, HBeAg and HBsAg seroconversion rate of the experimental group were better than that of the control group; after 48 week's of treatment, ALT normalization, HBV-DNA undetectability, HBeAg clearance, HBeAg seroconversion rate of the experimental group were between than the control group, there was no difference on HBsAg seroconversion rate between the two groups. There was no difference in adverse drug reactions between the experimental group and the control group during the follow-up treatment. **Conclusion** Compared to interferon α -2b monotherapy, interferon α -2b combined with adefovir dipivoxil can improve ALT normalization, HBV-DNA undetectability, HBeAg clearance, HBeAg and HBsAg seroconversion rate, without increasing the rate of adverse drug reactions. However, the defects in all 11 involved RCTs may affect the accuracy of the results, so further research with high quality, large sample, long time follow-up should be carried out to confirm this result.

Key words: interferon α -2b; adefovir dipivoxil; chronic hepatitis B; Meta analysis

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的传染性疾病,我国 CHB 患者约有 3 000 万,CHB 的治疗已成为我国重大的公共卫生问题之一。CHB 治疗的关键是抗-HBV 治疗,临床上广泛使用的抗病毒治疗药物主要分为两类,即干扰素类和核苷(酸)类似物。干扰素治疗 CHB, HBeAg 转

换率高,疗程相对固定;核苷(酸)类似物治疗 CHB, HBV-DNA 阴转率高,但是 HBeAg 转换率低,停药后容易复发,单一药物治疗效果欠佳。本研究通过 Meta 分析的方式,比较普通干扰素 α -2b(IFN α -2b)与阿德福韦酯(ADV)联合治疗方案和单用 IFN α -2b 治疗方案治疗我国 CHB 患者的临床疗效及安全性,

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81172804)。

作者简介:吴欢,女,在读硕士,主要从事慢性病毒性肝炎方面的研究。△ 通信作者, E-mail: shitongdong@cqmu.edu.cn。

现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 (1)符合我国《CHB 防治指南(2010 年版)》诊断标准的 CHB 患者^[1],不限年龄、性别,研究机构为国内机构;(2)合并其他肝炎病毒感染及肝功能严重损害、妊娠等不纳入本研究。

1.2 研究类型 随机对照试验(RCT)、前瞻性研究。

1.3 干预措施

1.3.1 试验组 IFN α -2b 联合 ADV 治疗,具体给药方案如下:IFN α -2b 300~600 万单位,肌肉注射,隔天一次,同时 ADV 10 mg 口服,每天一次,治疗随访至少 24 周。

1.3.2 对照组 单用 IFN α -2b 治疗,具体给药方案:IFN α -2b 300~600 万单位,肌肉注射,隔天一次,疗程至少 24 周。

1.4 结局指标 (1)丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率;(2)HBV-DNA 阴转率;(3)HBeAg 阴转率;(4)HBeAg 转换率;(5)HBsAg 转换率;(6)药物不良反应。

1.5 排除标准 (1)研究对象非我国人群,研究机构非国内机构;(2)不符合我国 CHB 诊断标准;(3)文献研究样本量少于 5 例;(4)非随机对照研究;(5)干预措施使用药物为聚乙二醇化干扰素 α -2b;(6)结局指标无具体数据;(7)同一研究对象不同文献只纳入一次。

1.6 检索策略 以“干扰素 α -2b”、“ADV”、“慢性乙型肝炎”、“慢性乙肝”、“随机对照”为中文检索词,以“interferon α -2b”、“adefovir dipivoxil”、“chronic hepatitis B”、“randomized controlled trials”、“RCT”、“China”为英文检索词,采用主题词与关键词相结合的检索策略,利用计算机检索 PubMed、EMbase 和 Web of Science,以及中国知网、万方、维普等数据库。检索时限从建库至 2016 年 8 月 9 日。语种限定为中文和英文。

1.7 文献筛选与资料提取 由 3 名研究员独立进行文献检

索、筛查及数据提取,数据提取主要内容包括:文献作者、发表年份、试验设计、总样本量、试验组及对照组样本量、给药剂量及疗程、随访时间及结局指标等。若 3 名研究员操作过程中出现分歧,由 3 名研究员讨论协商解决。

1.8 纳入文献方法学质量评估 纳入文献质量评估依据 Cochrane 系统评价手册 RCT 文献质量评价标准,对文献中所采用的随机分配方法、分配方案隐藏情况、试验过程是否采用盲法、结果数据是否完整等进行方法学质量评价,将文献分为 3 个质量等级:A 级,相对偏移风险较小,各项评估满足质量评估要求;B 级,偏移风险中等,各项评估中有 1 项或 1 项以上存在情况不清楚,如随机方案不清楚、未交代分配隐藏等,但无高偏移风险项目;C 级,偏移风险较大,文献中有 1 项或 1 项以上存在偏移高风险。

1.9 统计学处理 使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行统计学分析,计数资料采用相对危险度(RR)及其 95%可信区间(95%CI)表示,数值变量资料采用 MD 合并效应量和 95%CI 进行描述,检验水准 $\alpha=0.05$ 。纳入数据合并前进行异质性检验(χ^2 检验),检验水准 $\alpha=0.1$;用 I^2 评估异质性大小,若研究间存在异质性($I^2>50\%$, $P<0.01$),则采用亚组分析异质性的来源。若无法明确异质性来源,则应用随机效应模型进行 Meta 分析;若研究之间无异质性则采用固定效应模型进行 Meta 分析。采用倒漏斗图检验发表偏移。

2 结 果

2.1 文献检索结果 通过计算机初步检索出相关文献 115 篇。初步阅读文章题目及摘要,排除重复文献 78 篇,不符合本研究干预措施的文献 9 篇,初步纳入 28 篇文献。通过阅读全文,排除干预措施不合要求的文献 9 篇,重复文献 5 篇,非随机对照研究 3 篇,最终纳入文献 11 篇^[2-12],纳入病例 843 例,其中试验组 424 例,对照组 419 例。纳入文献一般特征见表 1。

表 1 纳入文献一般特征

作者	发表年份 (年)	试验设计	总病例数 (n)	纳入病例数(n)		治疗疗程 (周)	随访时间(周)	评价指标
				试验组	对照组			
刘育华 ^[2]	2014	随机对照	85	43	42	52	52	①②③⑤⑥
贺莉 ^[3]	2015	随机对照	86	43	43	48	48	①②③⑤⑥
马红星 ^[4]	2014	随机对照	72	36	36	48	48	①②⑤⑥
周艳 ^[5]	2013	随机对照	117	60	57	48	48	②③⑤⑥
徐天敏等 ^[6]	2012	随机对照	82	42	40	48	48	①②③④⑥
王雷等 ^[7]	2012	随机对照	59	30	29	48	72	①②③④⑥
林秋菊等 ^[8]	2012	随机对照	85	43	42	48	48	①②③④⑥
高峰等 ^[9]	2011	随机对照	60	30	30	48	48	①②④⑥
吴少华 ^[10]	2010	随机对照	86	43	43	24	24	②③④⑤
鞠金昌等 ^[11]	2010	随机对照	51	26	25	24	24	②③⑥
王兵等 ^[12]	2014	随机对照	60	28	32	48	72	①②③⑤

注:①为 ALT 复常率;②为 HBV-DNA 阴转率;③为 HBeAg 阴转率;④为 HBeAg 转换率;⑤为 HBsAg 转换率;⑥为药物不良反应

2.2 文献质量评估结果 纳入文献 11 篇^[2-12],其中 2 篇^[2,8]明确指出采用随机数字表法,其余 9 篇文献均提及随机,但未明确指出随机方案。通过 RCT 文献质量评价标准对文献进行质量评估,结果显示所有文献质量等级均为 B 级,即存在中等偏移风险。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 ALT 复常率 (1)治疗 12 周试验组与对照组比较:共有 4 篇文献被纳入^[2-3,7,9],各研究间不存在统计学异质性($P=0.26$, $I^2=25\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组间差异无统计学意义($RR=1.75$,95%CI:0.94~1.60, $P=0.14$),由此表明 INF α -2b 与 ADV 联合治疗与单用 INF α -2b

治疗 12 周时两组 ALT 复常率差异无统计学意义($P>0.05$)。

(2)治疗 24 周试验组与对照组比较:共有文 4 篇文献被纳入^[2-3,7,9],文献[2]试验组纳入病例 43 例,ALT 复常 23 例;对照组纳入病例 42 例,ALT 复常 15 例。文献[3]试验组纳入病例 43 例,ALT 复常 37 例;对照组纳入病例 43 例,ALT 复常 34 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,ALT 复常 29 例;对照组纳入病例 29 例,ALT 复常 26 例。文献[9]试验组纳入病例 30 例,ALT 复常 20 例;对照组纳入病例 30 例,ALT 复常 9 例。各研究间存在统计学异质性($P=0.008$, $I^2=75\%$),故采用随机效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR=1.28$,95%CI:1.10~1.49, $P=0.002$),由此表明试验组

治疗效果优于对照组。(3)治疗 48 周试验组与对照组比较:共有 8 篇文献被纳入^[2-4,6-9,12],文献[2]试验组纳入病例 43 例,ALT 复常 29 例;对照组纳入病例 42 例,ALT 复常 16 例。文献[3]试验组纳入病例 43 例,ALT 复常 38 例;对照组纳入病例 43 例,ALT 复常 35 例。文献[4]试验组纳入病例 36 例,ALT 复常 34 例;对照组纳入病例 36 例,ALT 复常 32 例。文献[6]试验组纳入病例 42 例,ALT 复常 36 例;对照组纳入病例 40 例,ALT 复常 4 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,ALT 复常 29 例;对照组纳入病例 29 例,ALT 复常 27 例。文献[8]试验组纳入病例 43 例,ALT 复常 41 例;对照组纳入病例 42 例,ALT 复常 32 例。文献[9]试验组纳入病例 30 例,ALT 复常 28 例;对照组纳入病例 30 例,ALT 复常 20 例。文献[12]试验组纳入病例 28 例,ALT 复常 17 例;对照组纳入病例 32 例,ALT 复常 16 例。各研究间存在统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 88\%$),故采用随机效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR = 1.33$, $95\%CI: 1.05 \sim 1.67$, $P = 0.02$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。

2.3.2 HBV-DNA 阴转率 (1)治疗 12 周试验组与对照组比较:共有 5 篇文献被纳入^[2-3,7,9-10],文献[2]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 11 例;对照组纳入病例 42 例,HBV-DNA 转阴 8 例。文献[3]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 21 例;对照组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 12 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 17 例;对照组纳入病例 29 例,HBV-DNA 转阴 4 例。文献[9]试验组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 16 例;对照组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 8 例。文献[10]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 21 例;对照组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 14 例。各研究间不存在统计学异质性($P = 0.41$, $I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR = 1.85$, $95\%CI: 1.38 \sim 2.49$, $P = 0.000\ 1$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。(2)治疗 24 周试验组与对照组比较:共有 7 篇文献被纳入^[2-3,5,7,9-11],文献[2]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 17 例;对照组纳入病例 42 例,HBV-DNA 转阴 12 例。文献[3]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 31 例;对照组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 16 例。文献[5]试验组纳入病例 60 例,HBV-DNA 转阴 20 例;对照组纳入病例 57 例,HBV-DNA 转阴 13 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 26 例;对照组纳入病例 29 例,HBV-DNA 转阴 5 例。文献[9]试验组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 25 例;对照组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 13 例。文献[10]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 28 例;对照组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 20 例。文献[11]试验组纳入病例 26 例,HBV-DNA 转阴 24 例;对照组纳入病例 25 例,HBV-DNA 转阴 12 例。各研究间不存在统计学异质性($P = 0.15$, $I^2 = 36\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR = 1.85$, $95\%CI: 1.53 \sim 2.22$, $P < 0.000\ 01$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。(3)治疗 48 周试验组与对照组比较:共有 9 篇文献被纳入^[2-9,12],文献[2]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 23 例;对照组纳入病例 42 例,HBV-DNA 转阴 15 例。文献[3]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 35 例;对照组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 21 例。文献[4]试验组纳入病例 36 例,HBV-DNA 转阴 26 例;对照组纳入病例 36 例,HBV-DNA 转阴 15 例。文献[5]试验组纳入病例 60 例,HBV-DNA 转阴 38 例;对照组纳入病例 57 例,HBV-DNA 转阴 24 例。文献[6]试验组纳入病例 42 例,

HBV-DNA 转阴 30 例;对照组纳入病例 40 例,HBV-DNA 转阴 18 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 29 例;对照组纳入病例 29 例,HBV-DNA 转阴 6 例。文献[8]试验组纳入病例 43 例,HBV-DNA 转阴 37 例;对照组纳入病例 42 例,HBV-DNA 转阴 26 例。文献[9]试验组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 28 例;对照组纳入病例 30 例,HBV-DNA 转阴 16 例。文献[12]试验组纳入病例 28 例,HBV-DNA 转阴 23 例;对照组纳入病例 32 例,HBV-DNA 转阴 18 例。各研究间不存在统计学异质性($P = 0.20$, $I^2 = 28\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR = 1.68$, $95\%CI: 1.48 \sim 1.91$, $P < 0.000\ 01$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。

2.3.3 HBeAg 阴转率 (1)治疗 12 周试验组与对照组比较:共有 3 篇文献被纳入^[3,7,10],文献[3]试验组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 7 例;对照组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 5 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴 9 例;对照组纳入病例 29 例,HBeAg 转阴 7 例。文献[10]试验组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 6 例;对照组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 1 例。各研究间不存在统计学异质性($P = 0.36$, $I^2 = 1\%$),采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异无统计学意义($RR = 1.67$, $95\%CI: 0.89 \sim 3.10$, $P = 0.11$),由此表明 IFN α -2b 联合 ADV 治疗与单用 IFN α -2b 治疗 12 周 HBeAg 阴转率差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)治疗 24 周试验组与对照组比较:共有 5 篇文献被纳入^[3,5,7,10-11],文献[3]试验组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 16 例;对照组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 10 例。文献[5]试验组纳入病例 60 例,HBeAg 转阴 13 例;对照组纳入病例 57 例,HBeAg 转阴 11 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴 14 例;对照组纳入病例 29 例,HBeAg 转阴 10 例。文献[10]试验组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 16 例;对照组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 4 例。文献[11]试验组纳入病例 26 例,HBeAg 转阴 21 例;对照组纳入病例 25 例,HBeAg 转阴 12 例。各研究间不存在统计学异质性($P = 0.35$, $I^2 = 10\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR = 1.66$, $95\%CI: 1.24 \sim 2.21$, $P = 0.000\ 6$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。(3)治疗 48 周试验组与对照组比较:共有 6 篇文献被纳入^[3,5-8,12],文献[3]试验组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 22 例;对照组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 17 例。文献[5]试验组纳入病例 60 例,HBeAg 转阴 29 例;对照组纳入病例 57 例,HBeAg 转阴 21 例。文献[6]试验组纳入病例 42 例,HBeAg 转阴 26 例;对照组纳入病例 40 例,HBeAg 转阴 15 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴 20 例;对照组纳入病例 29 例,HBeAg 转阴 15 例。文献[8]试验组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴 35 例;对照组纳入病例 42 例,HBeAg 转阴 22 例。文献[12]试验组纳入病例 28 例,HBeAg 转阴 15 例;对照组纳入病例 32 例,HBeAg 转阴 12 例。各研究间不存在统计学异质性($P = 0.95$, $I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR = 1.42$, $95\%CI: 1.19 \sim 1.70$, $P = 0.000\ 1$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。

2.3.4 HBeAg 转换率 (1)治疗 12 周试验组与对照组比较:共有 3 篇文献被纳入^[7,9-10],各研究间不存在统计学异质性($P = 0.13$, $I^2 = 56\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异无统计学意义($RR = 2.03$, $95\%CI: 0.41 \sim 10.15$, $P = 0.39$),由此表明 IFN α -2b 联合 ADV 治疗与单用 IFN α -2b 治疗 12 周时 HBeAg 转换率差异无统计学意义($P >$

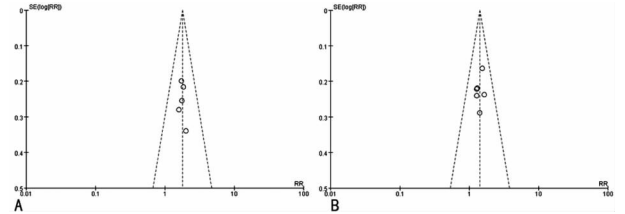
0.05)。(2)治疗 24 周试验组与对照组比较:共有 3 篇文献被纳入^[7,9-10],文献[7]试验组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴或转换 12 例;对照组纳入病例 29 例,HBeAg 转阴或转换 7 例。文献[9]试验组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴或转换 18 例;对照组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴或转换 10 例。文献[10]试验组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴或转换 16 例;对照组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴或转换 4 例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.32, I^2=11\%$),采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR=2.17, 95\%CI:1.41\sim3.33, P=0.0004$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。(3)治疗 48 周试验组与对照组比较:共有 5 篇文献被纳入^[4,6-9],文献[4]试验组纳入病例 36 例,HBeAg 转阴或转换 28 例;对照组纳入病例 36 例,HBeAg 转阴或转换 15 例。文献[6]试验组纳入病例 42 例,HBeAg 转阴或转换 19 例;对照组纳入病例 40 例,HBeAg 转阴或转换 9 例。文献[7]试验组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴或转换 18 例;对照组纳入病例 29 例,HBeAg 转阴或转换 11 例。文献[8]试验组纳入病例 43 例,HBeAg 转阴或转换 32 例;对照组纳入病例 42 例,HBeAg 转阴或转换 18 例。文献[9]试验组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴或转换 21 例;对照组纳入病例 30 例,HBeAg 转阴或转换 12 例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.98, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR=1.78, 95\%CI:1.43\sim2.21, P<0.00001$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。

2.3.5 HBsAg 转换率 (1)治疗 12 周试验组与对照组比较:共有 2 篇文献被纳入^[3,10],各研究间不存在统计学异质性($P=0.76, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异无统计学意义($RR=2.25, 95\%CI:0.72\sim6.98, P=0.16$),由此表明 IFN- α 2b 联合 ADV 治疗与单用 IFN- α 2b 治疗 12 周时 HBsAg 转换率差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)治疗 24 周试验组与对照组比较:共有 3 篇文献被纳入^[3,5,10],文献[3]试验组纳入病例 43 例,HBsAg 转阴或转换 11 例;对照组纳入病例 43 例,HBsAg 转阴或转换 7 例。文献[5]试验组纳入病例 60 例,HBsAg 转阴或转换 2 例;对照组纳入病例 57 例,HBsAg 转阴或转换 1 例。文献[10]试验组纳入病例 43 例,HBsAg 转阴或转换 10 例;对照组纳入病例 43 例,HBsAg 转阴或转换 2 例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.39, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异有统计学意义($RR=2.29, 95\%CI:1.15\sim4.56, P=0.02$),由此表明试验组治疗效果优于对照组。(3)治疗 48 周试验组与对照组比较:共有 4 篇文献被纳入^[3-5,12],各研究间不存在统计学异质性($P=0.82, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组差异无统计学意义($RR=1.42, 95\%CI:0.90\sim2.23, P=0.13$),由此表明 IFN- α 2b 联合 ADV 治疗与单用 IFN- α 2b 治疗 48 周时 HBsAg 转换率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.6 药物不良反应 共有 9 篇文献报道了药物不良反应^[2-9,11],其中有 2 篇文献对不良反应进行了统计^[2,7],其余文献仅对药物不良反应进行了粗略描述或者仅提及药物不良反应。报道的主要不良反应有发热、粒细胞减少、血小板减少、脱发、甲功异常。本研究对发生率较高的不良反应(发热和粒细胞减少)进行了 Meta 分析,结果显示差异无统计学意义($P>0.05$)。发热:共有 3 篇文献统计了发热^[2,6,11],Meta 分析结果显示, $RR=1.06, 95\%CI:0.53\sim2.12, P=0.88$;粒细胞减少:共有 3 篇文献统计了粒细胞减少^[2,5-6],Meta 分析结果显示, $RR=0.76, 95\%CI:0.44\sim1.30, P=0.31$ 。由此表明 IFN- α

2b 联合 ADV 治疗与单用 IFN- α 2b 治疗慢性乙型肝炎在药物安全方面无差别。文献[2]报道了因药物不良反应停药,其余文献未报道因药物不良反应而停药的情况。

2.4 发表偏移分析 采用治疗 48 周时 HBeAg 阴转率和 HBeAg 转换率的相关数据做倒漏斗图(图 1),倒漏斗图结果显示各散点稀疏,分布较对称,由此提示发表偏移不大。



注:A 为治疗 48 周 HBeAg 转换率;B 为治疗 48 周 HBeAg 阴转率

图 1 治疗 48 周 HBeAg 转换率和 HBeAg 阴转率漏斗图比较

3 讨论

抗病毒治疗是 CHB 治疗的关键,为了最大限度地抑制乙型肝炎病毒,国内外专家在努力探索最佳的治疗方案。目前国内批准使用的抗-HBV 药物有 IFN- α 和核苷(酸)类似物(NUCs)两大类^[13]。IFN- α 包括普通 IFN- α 和聚乙二醇化 IFN- α (Peg-IFN- α),PegIFN- α 相较于普通 IFN- α 能取得更高的 HBeAg 血清学转换率和生化学应答率,但从经济学角度来说,普通 IFN- α 更适合我国的乙型肝炎患者。NUCs 主要有 5 种:恩替卡韦、拉米夫定、替比夫定、替诺福韦酯和 ADV。ADV 能较强烈地抑制 HBV,而且耐药发生率较低,IFN- α 具有持久病毒学应答,且血清应答率较高,结合二者优点,IFN- α 联合 ADV 治疗方案得到国内外专家的青睐。

本研究通过 Meta 分析的方式,分析比较 IFN- α 2b 联合 ADV 与单用 IFN- α 2b 治疗 CHB 的治疗效果,分析结果显示,治疗 12 周,试验组与对照组仅在 HBV-DNA 阴转率方面试验组治疗效果优于对照组,其他方面均无差异;治疗 24 周时,从随访的各项指标(ALT 复常率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率、HBeAg 转换率及 HBsAg 转换率方面)来看,试验组治疗效果均优于对照组;治疗随访 48 周时,试验组与对照组在 HBsAg 转换率方面治疗效果无差异,在其他方面仍是试验组效果优于对照组。从而可以看出,联合治疗方案治疗效果总体优于单药治疗效果,但随着随访时间的延长,HBsAg 转换率方面治疗效果无差异。因此,联合治疗方案的远期疗效是否优于单药的疗效还有待进一步研究。从 ALT 复常率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率方面来看,本研究结果与白冰等^[14]2012 年所做研究结果相似。在药物安全性方面,治疗随访过程中,试验组与对照组无差异。

本研究存在的不足有以下几点:(1)纳入文献数量较少,样本量偏小,纳入文献多数仅提及随机对照,未明确指出具体随机方案,且纳入文献均未提及盲法和分配隐藏,因此可能存在选择偏移、测量偏移;(2)纳入文献研究基线不一致,各研究中如所采用的 IFN- α 2b 及 ADV 生产厂家不同,批次不同,且给药时间及剂量不统一,可能影响本研究结果;(3)本研究检索语种限定为英文和中文,可能造成分布偏移;(4)纳入的各研究机构在研究指标检测上存在技术差异,同时测量水平不一致,可能存在测量性偏移;(5)纳入文献随访时间普遍较短(仅有 2 篇文献随访时间为 72 周),多数文献未对生活质量进行评估;(6)纳入文献对药物安全性的具体描述较少,仅有 2 篇文献对药物不良反应进行了统计^[2,7],因此在药物安全性方面仍需更多、更全面的统计研究。(下转第 2337 页)

意义($P>0.05$)。湿疹和荨麻疹患者组治疗后皮疹和瘙痒评分明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。35 例湿疹和荨麻疹患者组经过治疗总有效率为 94.3%,不良反应发生率为 11.4%。由此表明复方敏维糖浆治疗湿疹和荨麻疹效果显著,安全性高,可有效缓解瘙痒和皮疹症状,改善患者血清 IL-4、IL-17 及 IFN- γ 水平,具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 贺兰珍. 免煎中药外洗治疗婴儿湿疹 72 例疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(4): 437-478.

[2] 张淳, 胡思源, 钟成梁, 等. 探索中药外治小儿亚急性湿疹湿热证的有效性与安全性——小儿湿疹净软膏 II 期临床试验方案设计[J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 61-65.

[3] 欧柏生, 魏飞, 冯杲, 等. 金蝉止痒胶囊治疗湿热型湿疹 98 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 323-325.

[4] 尧荣凤, 姜培红, 许国祥, 等. 过敏原检测对湿疹、过敏性鼻炎和哮喘患者的意义[J]. 检验医学, 2015, 12(5): 457-460.

[5] 王淑忠, 马颖, 李明丽, 等. 七味解毒活血膏联合思连康治疗婴幼儿湿疹临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20): 2206-2208.

[6] 王国辉, 王建茹, 王艳会, 等. 复方敏维糖浆对慢性荨麻疹患者血清白细胞介素-4 和干扰素- γ 的影响[J]. 中国基层医药, 2014, 21(6): 834-835.

[7] 王国辉. 复方敏维糖浆治疗荨麻疹和皮肤瘙痒症 394 例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 17(24): 2670-

2671.

[8] 王春艳, 杨建春, 于桂兰, 等. 复方敏维糖浆治疗儿童湿疹和荨麻疹的疗效观察[J]. 儿科学杂志, 2012, 18(3): 62-63.

[9] 王艳会, 郭建茹, 杜建波, 等. 七味解毒活血膏联合复方敏维糖浆治疗小儿急性湿疹的临床疗效观察[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(23): 3374-3375.

[10] Santos C, de Brito A, Futata A, et al. Up-regulation of chemokine C-C ligand 2 (CCL2) and C-X-C chemokine 8 (CXCL8) expression by monocytes in chronic idiopathic urticaria[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 167(1): 129-136.

[11] 王艳会, 杜建波, 芦珊珊. 丹皮酚软膏联合复方敏维糖浆治疗小儿急性湿疹的疗效观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(7): 810-812.

[12] 王国辉. 复方敏维糖浆治疗荨麻疹和皮肤瘙痒症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(24): 2670-2671.

[13] Hession T, Scheinman L. The role of contact allergens in chronic idiopathic urticaria[J]. Dermatitis, 2012, 23(3): 110-116.

[14] Trojan TD, Khan DA. Calcineurin inhibitors urticaria[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012, 12(4): 412-420.

[15] 杨义成, 肖海珍, 吴海斌, 等. 荨麻疹患者血清 IL-4, IL-17 及 IFN- γ 水平的检测[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(11): 1124-1126.

(收稿日期: 2017-01-13 修回日期: 2017-03-21)

(上接第 2334 页)

综上所述, IFN α 2b 联合 ADV 在 ALT 复常率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率、HBeAg 转换率等方面近期疗效可能优于单用 IFN α 2b, 同时不增加药物不良反应。短期随访可见联合用药在 HBsAg 转换率方面效果优于单药治疗, 随着随访时间的延长, 联合治疗与单药治疗在 HBsAg 转换率方面治疗效果无差异, 由此可见, 联合治疗能够提高早期疗效, 但在远期疗效及药物安全性方面仍需大样本、高质量随机对照试验进一步研究。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[2] 刘育华. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎不同抗病毒方案的疗效比较及影响因素分析[D]. 汕头: 汕头大学, 2014.

[3] 贺莉. 普通 α 2b 干扰素联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 山西职工医学院学报, 2015, 25(6): 28-30.

[4] 马红星. 重组人干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(9): 1459-1460.

[5] 周艳. 重组人干扰素 α 2b 联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 中国基层医药, 2013, 20(9): 1302-1303.

[6] 徐天敏, 童学成. 干扰素 α 2b 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎近期疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,

2012, 15(6): 506-507.

[7] 王雷, 张小玉, 俞海英, 等. 干扰素 α 2b 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(6): 849-851.

[8] 林秋菊, 王界基, 苏汝开. 干扰素 α 2b 与阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎的病毒学应答研究[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(6): 880-882.

[9] 高峰, 赵龙凤. 干扰素 α 2b、阿德福韦酯单用及联合应用治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J]. 中国医疗前沿(上半月), 2011, 6(3): 11.

[10] 吴少华. 阿德福韦酯联合重组人干扰素 α 2b 治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(10): 65-66.

[11] 鞠金昌, 陈立冬, 孙岚. 阿德福韦酯联合干扰素 α 2b 治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(31): 89-90.

[12] 王兵, 贾红宇, 梁柱石, 等. 普通干扰素 α 2b 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者多中心随机开放对照临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(4): 372-375.

[13] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.

[14] 白冰, 何清, 赵连三. 阿德福韦酯联合干扰素 α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的系统评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(6): 532-540.

(收稿日期: 2017-01-11 修回日期: 2017-03-19)