

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

白冰 何清 赵连三

【摘要】 目的 系统性评价干扰素 α 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性。**方法** 采用 Cochrane 系统评价方法,检索 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库、PubMed、EMbase、CBM、CNKI、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库等电子资料库。由 2 名评价者共同评价纳入研究的质量,对同质研究进行 Meta 分析。**结果** 纳入 9 个研究,共 653 例慢性乙型肝炎患者。纳入文献均未描述具体随机方法,未描述分配隐藏方法,未实施盲法。按测量指标和干预措施进行亚组分析:①与单用阿德福韦酯比较,治疗 24 周时联合用药在 HBeAg 血清学转换率方面与对照组差异无统计学意义,治疗 48 周时联合用药在 ALT 复常率、HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 血清学转换率方面优于对照组,差异有统计学意义,但 HBsAg 转阴率与对照组差异无统计学意义;②与单用干扰素 α 比较,治疗 24、48 周时联合用药在 ALT 复常率、HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 血清学转换率方面优于对照组,但随访 48 周时与对照组差异无统计学意义,HBsAg 转阴率与对照组差异无统计学意义;③与干扰素 α 联合拉米夫定组比较,在 HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 血清学转换率、HBsAg 转阴率方面与对照组差异无统计学意义。**结论** 现有研究显示,干扰素 α 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎对 ALT、病毒学指标、病毒学应答的改善较单药治疗有效,且不增加严重不良反应的发生率。但本系统评价所纳入的文献多为较低质量的小样本研究,且用药时间不同,因此无法进行总体的效应合并分析,尚需更大量的文献支持。

【关键词】 干扰素 α ;阿德福韦酯;HBeAg 阳性;肝炎,乙型,慢性;系统评价;随机对照试验

Systematic review on adefovir dipivoxil plus interferon α for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B BAI Bing, HE Qing, ZHAO Lian-san. Department of Hepatology, The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, China

Corresponding author: HE Qing, Email: heqingjoe@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and safety of adefovir dipivoxil plus interferon α for HBeAg-positive chronic hepatitis B. **Methods** The Cochrane Database of Controlled Trials Register (CCTR), PubMed, EMBASE, the Chinese Biomedical Database (CBM), CNKI, Chinese Scientific and Technological Journal Database (VIP database) and Wanfang Database were searched. Quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently and disagreements, if any, were resolved by discussion. Meta-analysis were performed for homogeneous studies. **Results** Total of 9 studies involved and 653 patients met the inclusion criteria. None of the trials enforced allocation concealment and none performed blinding. Subgroup analysis based on the outcome measures and interventions were carried out. Compared with ADV monotherapy, there was no significant differences in terms of HBeAg, seroconversion rate when the treatment course was 24 weeks. Treatment group was significantly effective in ALT normalization, HBV DNA and HBeAg clearance when the treatment course was longer than 48 weeks. But there was no significant differences on HBsAg seroconversion rate improvement. Compared with interferon α monotherapy, treatment group was significantly effective in ALT normalization, HBV DNA and HBeAg clearance when the treatment course was 24 or 48 weeks, but there were no significant differences when following up for 48 weeks. Compared with LAM plus interferon α combination therapy, there were no significant differences in terms of ALT normalization, HBV DNA, HBeAg and HBsAg clearance. **Conclusions** ADV plus interferon α combination therapy might be effective in ALT normalization, HBV

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.06.005

基金项目:广东省医学科研基金项目(No. 201103132)

作者单位:518112 深圳市,深圳市第三人民医院肝病二科(白冰、何清);四川大学华西医院感染科(赵连三)

通讯作者:何清,Email:heqingjoe@163.com

DNA clearance and viral seroconversion, without any serious adverse effects. However, the overall effects cannot be pooled for analysis and more evidences are needed.

【Key words】 Interferon α ; Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B; HBeAg positive; Systematic review; Randomized control trial

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒引起的传染性疾病,也是全球危害人类健康的主要疾病之一。由于慢性乙型肝炎是持续、进展性的疾病,其治疗时间长,医疗费用较高,若出现滥用药物的情况,更加重了患者的经济负担。因此,加强病毒性肝炎的预防,研究慢性肝炎的有效治疗方法,是临床亟待解决的课题。其治疗目标和关键是最大限度地抑制或消除 HBV。慢性乙型肝炎的治疗主要是抗病毒、免疫调节、改善肝功能和防止慢性化发展等综合治疗,其中抗病毒治疗是最主要的。目前治疗 CHB 的抗病毒药物有两类^[1]:核苷(酸)类似物和干扰素 $\alpha\alpha$,其中,核苷(酸)类似物的耐受性好,但需长期治疗,加上在药物的选择性压力下会引发耐药,若出现临床耐药,停药后常会引起病毒学反弹和肝功能异常^[2-4]。干扰素 α 既能直接抑制病毒,也能激活体内免疫功能,双重作用达到持久免疫控制,维持较高的血清学应答及较持久的病毒学应答^[5]。基于不同的抗病毒药物对 HBV 的作用机制各不相同而联合用药可能具有协同作用的观点,近年来,采用联合治疗、长期治疗及个体化治疗的策略已逐渐成为国际共识。目前已有干扰素 α 联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床报道,其中一些研究结果着实令人鼓舞,但对其疗效和安全性尚缺乏系统研究和评价。为此,本研究检索了有关干扰素 α 联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎有效性和安全性的随机和半随机对照试验,以期通过对其系统评价为临床应用提供一定的参考。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 文献类型:随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)和半随机对照试验(quasi-RCT), 无论是否采用盲法。

2. 研究对象:HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,性别、年龄和种族不限。诊断标准包括:①有乙型肝炎病史或血清学 HBsAg 阳性 > 6 个月,且 HBeAg 阳性;②伴有丙氨酸氨基转氨酶(ALT)升高和(或)天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)升高或反复波动(血清 ALT 值为正常值的 2~10 倍),无论有无症状、有无肝组织学确诊。具有以下任意 1 条的患者均被排除:①合并或重复感染其他嗜肝病毒的乙型肝炎患

者。②合并非病毒性肝病、失代偿性肝病、肝细胞癌的患者。③合并严重糖尿病、肾病、高血压、精神病和自身免疫性疾病及孕妇、哺乳期妇女。

3. 干预措施:试验组患者给予干扰素 α 联合阿德福韦酯治疗,对照组患者接受安慰剂、不治疗、非特异性保肝治疗或其他抗病毒治疗方案。

4. 结局指标:病死率、肝癌或肝硬化发生率、肝脏生物化学指标(ALT 降低量或复常率)、免疫学应答指标(HBsAg 阴转率和 HBeAg 阴转率)、病毒学指标(HBV DNA 低于检测下限的比率或降低量)。次要指标为不良反应的发生情况。

二、检索策略

电子检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、CENTRAL、PubMed、EMbase、CBM、CNKI、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库。检索策略采取主题词检索与关键词检索结合的方式,中文以干扰素 α 、阿德福韦酯、乙型肝炎、慢性、HBeAg 阳性为主题词和关键词进行检索。英文以 pegylated interferon、adefovir dipivoxil、viral hepatitis type B、chronic、HBeAg positive 为主题词和关键词进行检索。

三、纳入文献的方法学质量评价

由两名评价员独立选择试验、提取资料,并致电原文献作者确定试验的具体实施过程,按照 Cochrane 评价手册 5.0 评价 RCT 质量的评价标准(随机分配方法;分配方案隐藏、对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;结果数据的完整性分为失访和退出)进行方法学质量评价。同时,考虑有无明确的纳入与排除标准。由两位研究者对每一篇符合纳入标准的文献进行方法学质量评价,若遇分歧通过讨论解决。

四、统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1.6 统计学软件,采用意向治疗分析的方法处理数据。计数资料用 RR 及其 95% CI,连续变量用 WMD 及其 95% CI 为疗效分析统计量。如果合并研究之间存在异质性,从疗程、剂量和研究质量等方面寻找异质性原因,并采用亚组分析和敏感性分析进行处理;若未找到异质性的原因,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,若异质性过大则放弃 Meta 分析仅做一般的统计描述,反之则采用固定效应模型。缺失或失访病例的计数资料采用“最差情况演示”分析。潜

在的发表偏倚采用“倒漏斗图”分析。

结 果

一、所纳入研究的特征

初检出 86 篇文献,其中中文 71 篇、英文 15 篇。通过阅读文题和摘要,排除内容重复、普通综述、病例报告、动物实验、药理学和药代动力学等非临床研究,筛选出 28 个临床研究。进一步阅读全文,排除非随机、无对照、治疗组干预措施不符合纳入标准的文献 19 篇,最终纳入 9 个 RCT^[6-14]。研究地点均在中国,研究例数 45 ~ 120 例,共计 653 例,其中实验组 291 例(干扰素 α 联合阿德福韦酯治疗)和对照组(单用阿德福韦酯、单用干扰素 α 、干扰素 α 联合拉米夫定治疗)362 例。

二、纳入研究的方法学质量评价

随机分配方法方面:9 个研究均未注明随机分配方法,未采用盲法(详见表 1)。分配方案隐藏方面:9 个研究均未报告随机分配方案隐藏的方法(详见表 1)。所有文章基线可比性较好,同时干预措施平行。脱落和失访描述方面:3 篇文章进行了脱落和失访的描述。敖飞健等^[6]研究表明脱落人数为 7 例(其中联合用药组 5 例,单用干扰素 α 组 2 例)。李世波等^[7]研究中脱落 1 例,失访 1 例(均为单用阿德福韦酯组)。其余 7 篇文章未进行失访和脱落的描述。纳入文献具有选择偏倚的中度可能性及测量偏倚的高度可能性。此外,无研究报告肝癌、肝硬化发生率及病死率。

三、统计学处理结果

1. ALT 复常率:(1)干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用阿德福韦酯组的比较:治疗 24 周:共纳入 3 个研究^[7-9],研究间无统计学异质性($P = 0.15, I^2 = 48\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用阿德福韦酯组,差异具有统计学意义($RR = 1.23, 95\% CI: 1.01 \sim 1.49$)(图 1)。

治疗 48 周:共纳入 6 个研究^[6-7, 9-12],研究间具有统计学异质性($P = 0.004, I^2 = 71\%$),采用随机效应模型分析,其结果显示联合治疗组优于单用阿德福韦酯组,两组差异具有统计学意义($RR = 1.66, 95\% CI: 1.19 \sim 2.31$)(图 2)。

随访 48 周:共纳入 2 个研究^[6-7],研究间无统计学异质性($P = 0.06, I^2 = 72\%$),采用固定效应模型分析,其结果显示联合治疗组优于单用阿德福韦酯组,两组差异具有统计学意义($RR = 1.24, 95\% CI: 1.01 \sim 1.53$)(图 3)。

(2)干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素

α 组患者的比较:治疗 24 周:共纳入 1 个研究^[13],研究显示治疗组优于单用干扰素 α 组,两组差异有统计学意义($RR = 2.22, 95\% CI: 1.22 \sim 4.06$)。

治疗 48 周:共纳入 3 个研究^[6, 9, 11],其间无统计学异质性($P = 0.41, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用干扰素 α 组,差异具有统计学意义($RR = 1.48, 95\% CI: 1.21 \sim 1.82$)(图 4)。

随访 48 周:共纳入 1 个研究^[6],结果显示联合治疗组与单用干扰素 α 组差异无统计学意义($RR = 0.99, 95\% CI: 0.68 \sim 1.44$)。

2. 血清病毒学指标 HBV DNA 低于检测下限的比率:(1)干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用核苷类似物组的比较:治疗 24 周:共纳入 4 个研究^[6-9],研究间无统计学异质性($P = 0.14, I^2 = 47\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用阿德福韦酯组,两组差异具有统计学意义($RR = 1.52, 95\% CI: 1.19 \sim 1.94$)(图 5)。

治疗 48 周:共纳入 6 个研究^[6-7, 9-12],研究间无统计学异质性($P = 0.93, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用核苷类似物组(阿德福韦酯^[6-7, 9, 11-12]或拉米夫定^[10]),两组差异具有统计学意义($RR = 1.71, 95\% CI: 1.41 \sim 2.07$)(图 6)。

随访 48 周:共纳入 2 个研究^[6-7],研究间无统计学异质性($P = 0.08, I^2 = 67\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用阿德福韦酯组,两组差异具有统计学意义($RR = 1.95, 95\% CI: 1.35 \sim 2.83$)(图 7)。

(2)干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素 α 组的比较:治疗 24 周:共纳入 3 个研究^[6, 9, 14],研究间无统计学异质性($P = 0.57, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用干扰素 α 组,两组差异具有统计学意义($RR = 1.60, 95\% CI: 1.19 \sim 2.16$)(图 8)。

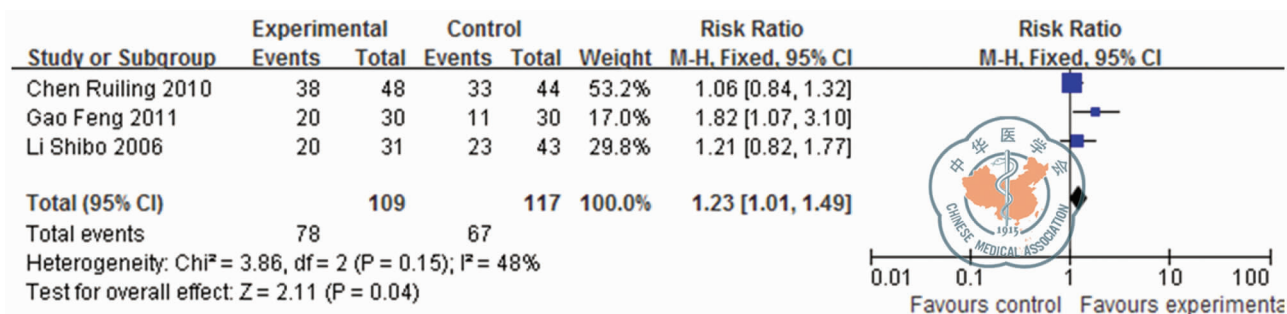
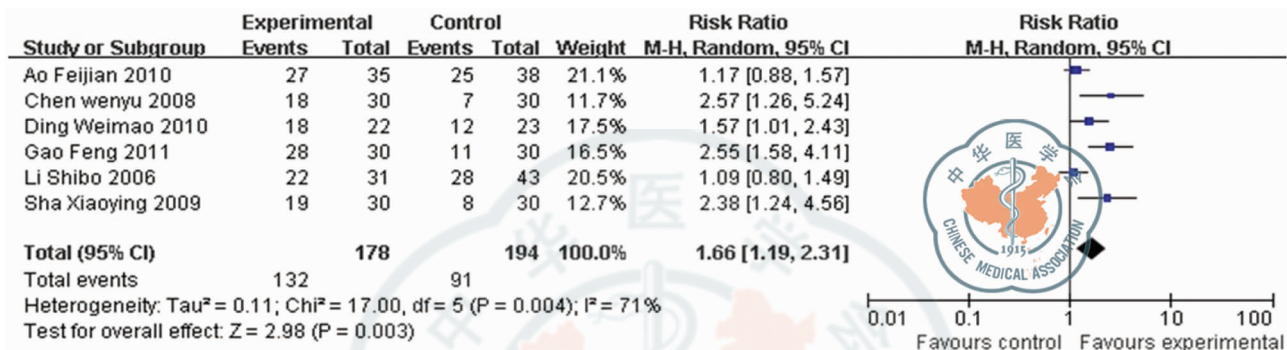
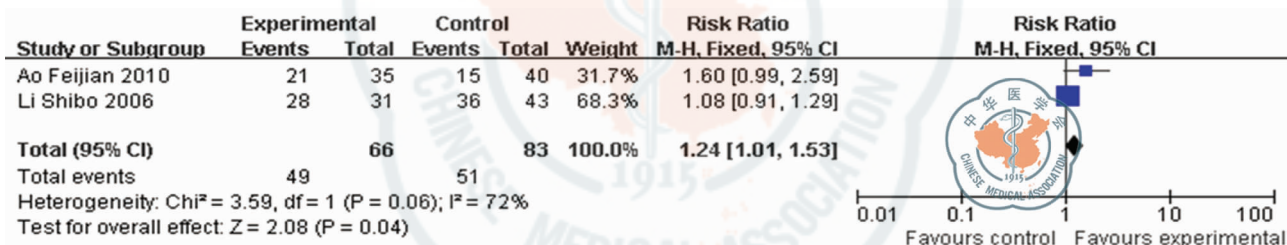
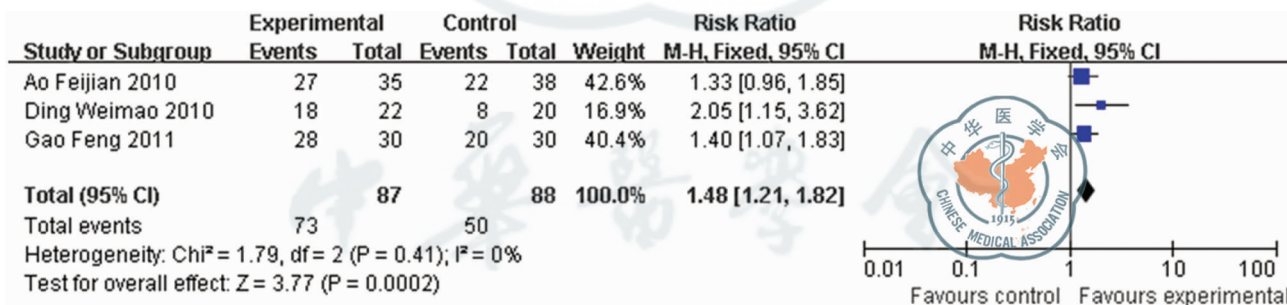
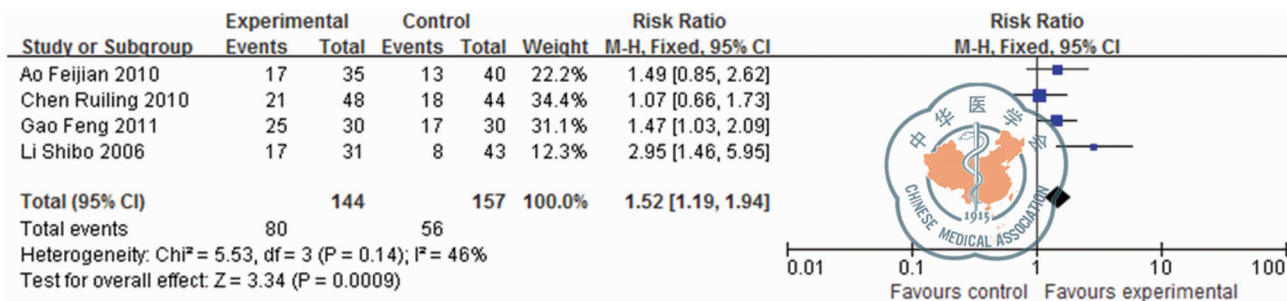
治疗 48 周:共纳入 3 个研究^[6, 9, 11],研究间无统计学异质性($P = 1.00, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用干扰素 α 组,两组差异具有统计学意义($RR = 1.73, 95\% CI: 1.34 \sim 2.23$)(图 9)。

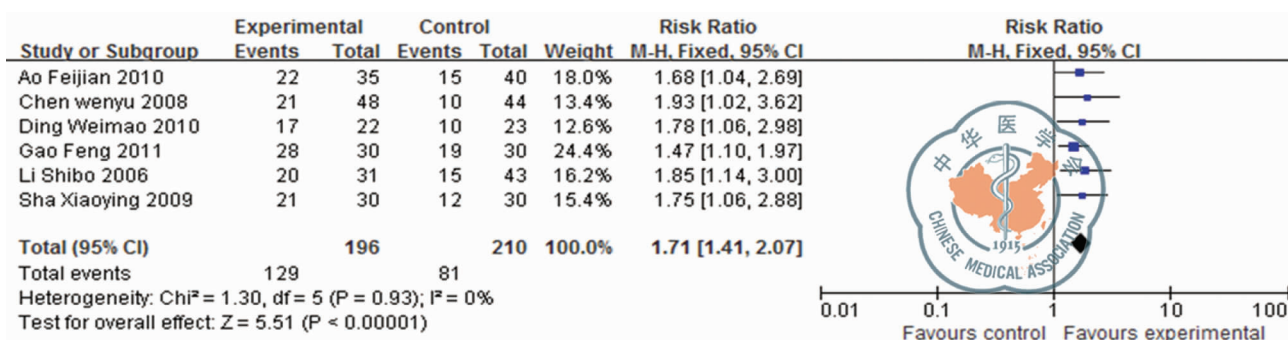
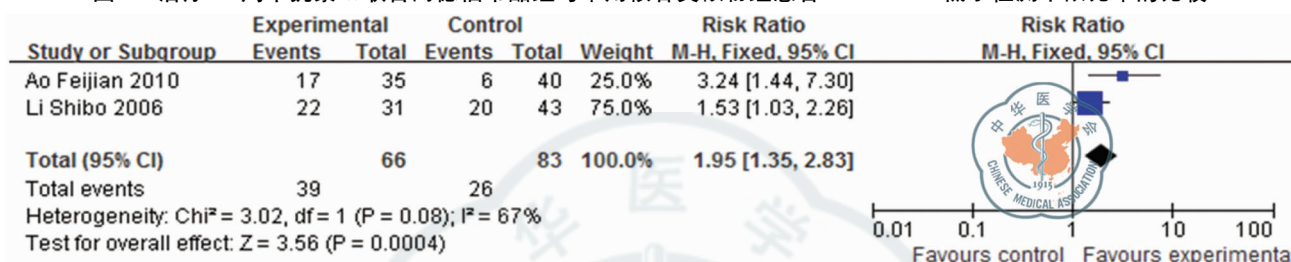
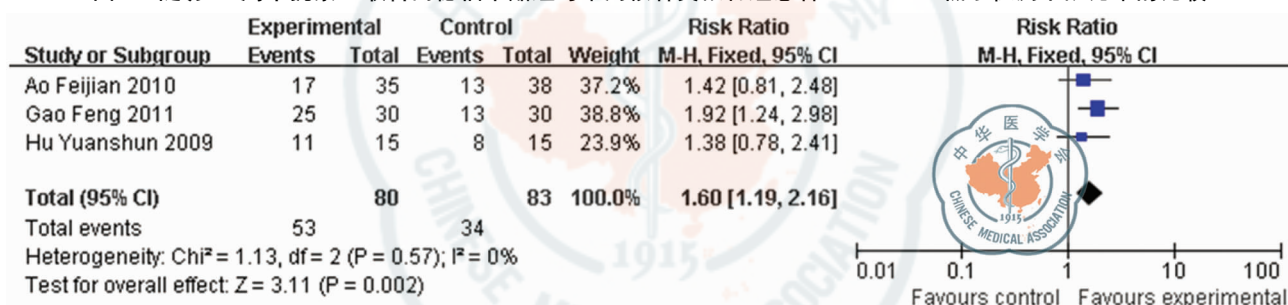
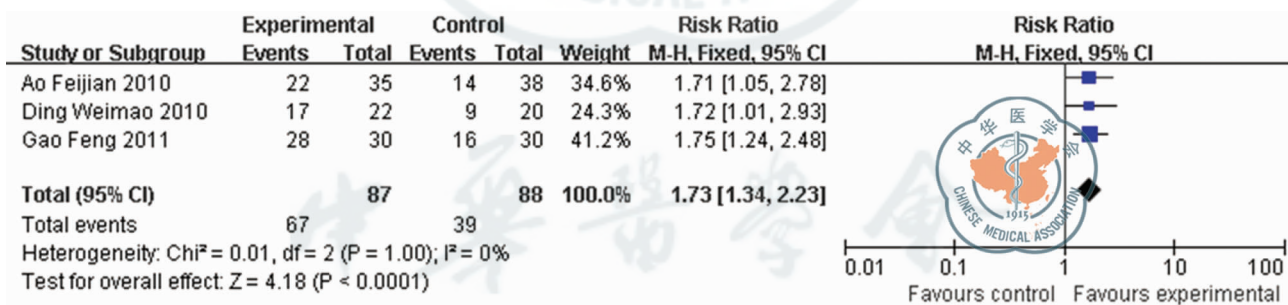
随访 48 周:共纳入 1 个研究^[6],结果显示联合治疗组与单用干扰素 α 组差异无统计学意义($RR = 1.42, 95\% CI: 0.81 \sim 2.48$)。

表 1 纳入研究特征及方法学质量评价

研究	例数 (T/ C1/ C2)	干预措施			疗程	测量指标	不良反应	方法学质量评估			退出/ 失访	随访
		干扰素 α + ADF 组	对 照 组 1	对 照 组 2				随 机 方 法	盲 法	分 配 隐 藏		
敖飞健等 ^[6]	40/ 40/ 40	PEG-IFN- α - 2a 135 μ g qw + ADV 10 mg qd	ADV 10 mg IFN- α - 2a 135 μ g qw	PEG- IFN- α - 2a 135 μ g qw	48 周	ALT 复常率、 HBV DNA 低 于检测下限比 率、HBsAg 阴 转率、HBeAg 血清学转换率	致中止治疗的不良事件;单用干扰素 α 组 1 例因甲状腺机能亢进,单用阿德福韦酯组 1 例因 rtN236T 的耐药变异,联合治疗组 1 例因外周血 WBC 及 PLT 严重减少伴阴道出血。致调整剂量的不良事件;单用干扰素 α 组 4 例,联合治疗组 5 例。	未描述	未描述	无	单用干扰素 α 组 2 例,联合治疗组 5 例因未按要求治疗被剔除。	48 周
Cao 等 ^[13]	23/ 24	PEG-IFN- α - 2a 135 μ g qw + ADV 10 mg qd	PEG- IFN- α - 2a 135 μ g qw + LAM 100 mg qd		12 个月	HBV DNA 低 于检测下限比 率、HBsAg 阴 转率、HBeAg 血清学转换率	未观察	未描述	未描述	无	不清楚	无
陈瑞领等 ^[8]	48/ 44	IFN- α 5 MIU qod + ADV 10 mg qd	ADV 10 mg qd		6 月	ALT 复常率、 HBV DNA 低 于检测下限比 率、HBeAg 血 清学转换率	未观察	未描述	未描述	无	不清楚	无
陈文郁等 ^[10]	30/ 30	PEG-IFN- α - 2a 180 μ g qw + ADV 10 mg qd	LAM 100 mg qd		12 个月	ALT 复常率、 HBV DNA 低 于检测下限比 率、HBeAg 血 清学转换率	联合治疗组与对照组无显著性差异(发热、乏力、头痛、关节痛、胃肠道反应,无严重不良反应)	未描述	未描述	无	不清楚	无
丁蔚茅等 ^[11]	22/ 20/ 23	PEG-IFN- α - 2a 180 μ g qw + ADV 10 mg qd	PEG- IFN- α - 2a 180 μ g qw	ADV 10 mg qd	48 周	ALT 复常率、 HBV DNA 低 于检测下限比 率、HBeAg 血 清学转换率	单用干扰素 α 组及联合治疗组有 12 例白细胞低于 410×10^9 , 经用升白药后正常, 6 例有掉发现象, 未作处理。	未描述	未描述	无	不清楚	无
高峰等 ^[9]	30/ 30/ 30	IFN- α -2b 3 MIU qod + ADV 10 mg qd	ADV 10 mg qd	IFN- α - 2b 3 MIU qod	1 年	ALT 降低量、 HBV DNA 低 于检测下限比 率、HBeAg 阴 转率	使用干扰素 α 组有发热、乏力、失眠、白细胞减少等。单用阿德福韦酯组无不良反应。	未描述	未描述	无	不清楚	无
胡远顺等 ^[14]	15/ 15/ 15	IFN- α 5 MIU qod + ADV 10 mg qd	IFN- α 5 MIU qod	一般护 肝治疗	180 d	HBV DNA 低 于检测下限比 率、HBeAg 血 清学转换率	未观察	未描述	未描述	无	不清楚	无
李世波等 ^[7]	31/ 43	IFN- α 5 MIU qod + ADV 10 mg qd	ADV 10 mg qd		2 年	ALT 复常率、 HBeAg 血清学 转换率、HBV DNA 低于检测 下限比率	联合组与单用阿德福韦酯组无显著性差异(发热、乏力、头痛、关节痛、胃肠道反应,无严重不良反应)	未描述	未描述	无	单用阿德福韦酯组脱落 1 例,失访 1 例	无
沙小莹等 ^[12]	30/ 30	IFN- α -2b 3 MIU qod + ADV 10 mg qd	ADV 10 mg qd		12 个月	HBeAg 血清学 转换率、HBV DNA 低于检测 下限比率	未观察	未描述	未描述	无	不清楚	12 个月

注:例数中组别 T;干扰素 α + ADF 组, C1:对照组 1, C2:对照组 2; qd:1 次/d, qod:隔日 1 次, qw:1 次/周

图 1 治疗 24 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用阿德福韦酯组 ALT 复常率的比较图 2 治疗 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用阿德福韦酯组 ALT 复常率的比较图 3 随访 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用阿德福韦酯组 ALT 复常率的比较图 4 治疗 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素 α 组患者 ALT 复常率的比较图 5 治疗 24 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用核苷类似物组患者 HBV DNA 低于检测下限比率的比较

图 6 治疗 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用核苷类似物组患者 HBV DNA 低于检测下限比率的比较图 7 随访 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用核苷类似物组患者 HBV DNA 低于检测下限比率的比较图 8 治疗 24 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素 α 组 HBV DNA 低于检测下限比率的比较图 9 治疗 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素 α 组 HBV DNA 低于检测下限比率的比较

(3) 干扰素 α 联合阿德福韦酯组与干扰素 α 联合拉米夫定组的比较: 治疗 48 周: 共纳入 1 个研究^[13], 结果显示两组差异无统计学意义 ($RR = 1.42$, 95% CI: 0.81 ~ 2.48)。

随访 48 周: 共纳入 1 个研究^[13], 结果显示两组差异无统计学意义 ($RR = 1.00$, 95% CI: 0.88 ~ 1.13)。

3. HBeAg 血清学转换率: (1) 干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用核苷类似物组的比较: 治疗 24 周: 共纳入 3 个研究^[7,9,10], 研究间具有统计学异质

性 ($P = 0.03$, $I^2 = 72\%$), 采用随机效应模型分析, 结果显示联合治疗组与单用阿德福韦酯组差异无统计学意义 ($RR = 1.82$, 95% CI: 0.76 ~ 4.32) (图 10)。

治疗 48 周: 共纳入 6 个研究^[6-7,9-12], 研究间无统计学异质性 ($P = 0.97$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析, 结果显示联合治疗组优于单用核苷类似物组 (阿德福韦酯^[6-7,9,11-12] 或拉米夫定^[10]), 两组差异具有统计学意义 ($RR = 3.23$, 95% CI: 2.32 ~ 4.49) (图 11)。

随访 48 周:共纳入 2 个研究^[6-7],研究间无统计学异质性($P = 0.15, I^2 = 53\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用阿德福韦酯组,两组差异具有统计学意义($RR = 1.88, 95\% CI: 1.31 \sim 2.69$)(图 12)。

(2) 干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素 α 组的比较:治疗 24 周:共纳入 2 个研究^[6,14],研究间无统计学异质性($P = 0.75, I^2 = 0\%$),采用固定

效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用干扰素 α 组,两组差异有统计学意义($RR = 1.71, 95\% CI: 1.11 \sim 2.62$)(图 13)。

治疗 48 周:共纳入 3 个研究^[6,9,14],研究间无统计学异质性($P = 0.29, I^2 = 20\%$),采用固定效应模型分析,结果显示联合治疗组优于单用干扰素 α 组,两组差异具有统计学意义($RR = 1.54, 95\% CI: 1.14 \sim 2.09$)(图 14)。

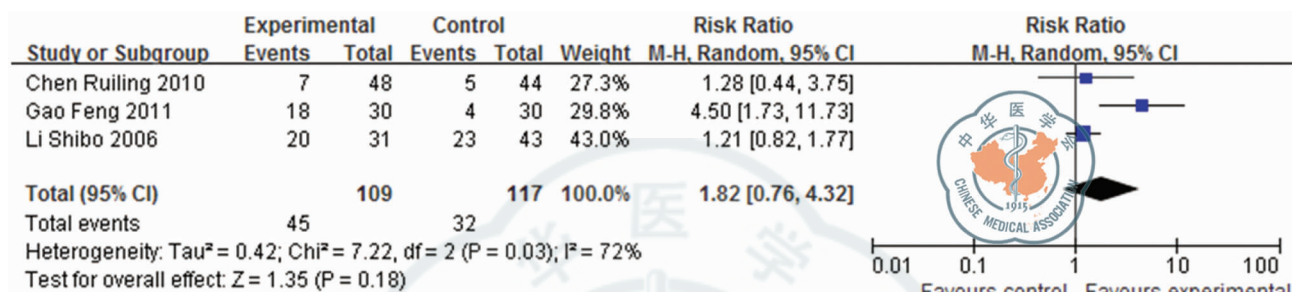


图 10 治疗 24 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用核苷类似物组 HBeAg 血清学转换率的比较

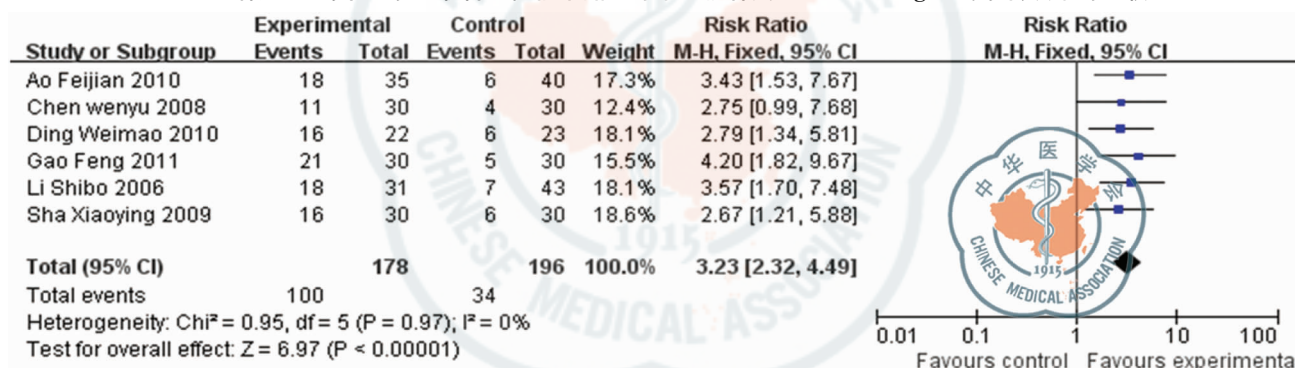


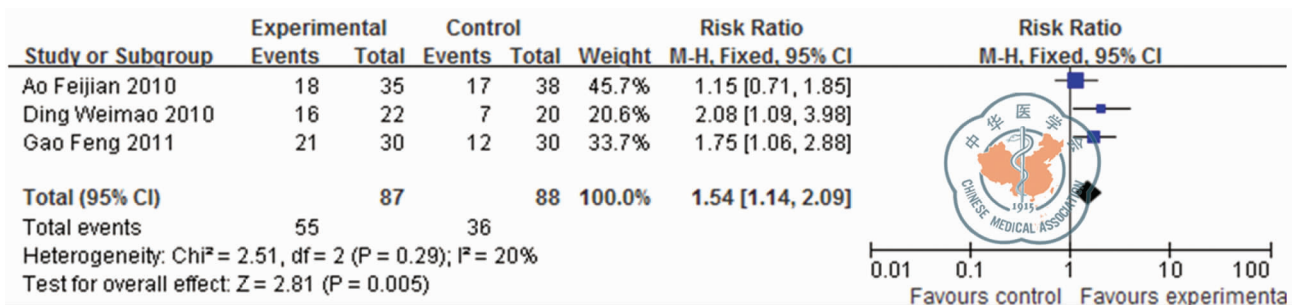
图 11 治疗 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用核苷类似物组 HBeAg 血清学转换率的比较



图 12 随访 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用核苷类似物组 HBeAg 血清学转换率的比较



图 13 治疗 24 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素 α 组 HBeAg 血清学转换率的比较

图 14 治疗 48 周干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素 α 组 HBeAg 血清学转换率的比较

随访 48 周:共纳入 1 个研究^[6],结果显示联合治疗组与单用干扰素 α 组差异无统计学意义($RR = 1.09, 95\% CI: 0.66 \sim 1.77$)。

(3) 干扰素 α 联合阿德福韦酯组与干扰素 α 联合拉米夫定组的比较:治疗 48 周:共纳入 1 个研究^[13],结果显示联合治疗组与干扰素 α 联合拉米夫定组差异无统计学意义($RR = 0.87, 95\% CI: 0.47 \sim 1.61$)。

随访 48 周:共纳入 1 个研究^[13],结果显示联合治疗组与干扰素 α 联合拉米夫定组差异无统计学意义($RR = 0.95, 95\% CI: 0.66 \sim 1.38$)。

4. HBsAg 阴转率:(1) 干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用阿德福韦酯组的比较:治疗 48 周:共纳入 1 个研究^[6],结果显示联合治疗组与单用阿德福韦酯组差异无统计学意义($RR = 3.42, 95\% CI: 0.14 \sim 81.27$)。

随访 48 周:共纳入 1 个研究^[6],结果显示联合治疗组与单用阿德福韦酯组差异无统计学意义($RR = 3.42, 95\% CI: 0.14 \sim 81.27$)。

(2) 干扰素 α 联合阿德福韦酯组与单用干扰素 α 组的比较:治疗 48 周:共纳入 1 个研究^[6],结果显示联合治疗组与单用干扰素 α 组差异无统计学意义($RR = 0.54, 95\% CI: 0.05 \sim 5.73$)。

随访 48 周:共纳入 1 个研究^[6],结果显示联合治疗组与单用干扰素 α 组差异无统计学意义($RR = 1.09, 95\% CI: 0.07 \sim 16.71$)。

(3) 干扰素 α 联合阿德福韦酯组与干扰素 α 联合拉米夫定组的比较:治疗 48 周:共纳入 1 个研究^[13],结果显示干扰素 α 联合阿德福韦酯组与干扰素 α 联合拉米夫定组差异无统计学意义($RR = 0.52, 95\% CI: 0.05 \sim 5.37$)。

随访 48 周:共纳入 1 个研究^[13],结果显示联合治疗组与干扰素 α 联合拉米夫定组差异无统计学意义($RR = 0.79, 95\% CI: 0.29 \sim 2.19$)。

五、不良反应统计

9 个研究中有 5 个报道了不良反应的发生情

况,包括发热、乏力、头痛、关节痛、胃肠道反应、脱发、外周血 WBC 及 PLT 严重减少伴阴道出血。其中 1 个研究报道了因药物不良反应导致药物减量或停药发生率,结果显示联合治疗组与单用阿德福韦酯组差异无统计学意义($RR = 6.86, 95\% CI: 0.87 \sim 54.22$),与单用干扰素 α 组比较差异也无统计学意义($RR = 1.30, 95\% CI: 0.44 \sim 3.89$)^[6]。其余 4 个研究^[7,9-11]均未见因药物不良反应导致药物减量或停药现象。

讨 论

近年来,各国学者均在努力探索提高 CHB 抗病毒疗效的最佳治疗策略和方法。干扰素 α 具有较高血清学应答及较持久病毒学应答,ADV 具有较强的抑制 HBV 及相对较少发生耐药,利用前者的抗病毒、免疫调节作用加后者的抑制 HBV 复制的作用,以求能快速抑制病毒,促进血清学转换,从而提高抗病毒持久应答及减少耐药发生。荷兰 Takkenberg 等^[15]应用聚乙二醇化干扰素 $\alpha\alpha$ -2a 加 ADV 联合治疗(55 例慢性乙型肝炎患者中 HBeAg 阳性 16 例)获得了高达 17% 的 HBsAg 血清学转换率和 22% 的 HBsAg 阴转率。Marc 等^[16-17]使用聚乙二醇化干扰素 $\alpha\alpha$ -2a(派罗欣)加阿德福韦酯(贺维力)联合治疗 48 周后发现患者 ccc DNA 下降了 99%,HBsAg 滴度下降了 72%。以上结果均令人鼓舞,但由于以上研究缺乏对照,故未纳入本系统评价。

本系统评价纳入文献所采用的干预措施、测量时点与方法均存在差异,故依干预措施、测量时点不同进行亚组分析。联合治疗组与单用阿德福韦酯组比较,治疗 24 周 ALT 复常率和 HBeAg 血清学转换,两组研究效应量合并时存在统计学异质性($P < 0.05, I^2 > 50\%$)。此结果受以下因素的影响:① ALT、HBeAg 水平、平均年龄及病程基线在各研究间存在差异;② 给药时间及剂量不统一;③ 干扰素 α 类型不同:有 α -2a、 α -2b 两种。

本系统评价纳入的随机对照试验大多存在质量

缺陷,主要表现为:①大多数文章样本量小,未对样本量的来源依据进行说明,可能会出现统计效能低下,结果受机遇的影响较大和容易出现戏剧性的结果。②大多数文献未进行失访和脱落人数及原因的描述,导致失访偏倚的产生。③缺乏对随机化方法的描述,所有文献均无对分配方案隐藏的描述,因此无法确定该试验中选择性偏倚的情况。④所有文献均未使用盲法,因此可能存在相应的测量偏倚。⑤多数文献未报道明确的纳入与排除标准,只有一个广泛的诊断标准,因而告诉读者该试验结果应在何种患者中推广的信息量少。⑥本评价仅检索了中文和英文文献,未检索其他语种的研究,可能造成分布偏倚。⑦研究时限较短(24~96周),且多采用实验室检测指标,未对患者生存质量密切相关的终点指标(如肝硬化、肝功能衰竭、肝癌发生率及病死率等)进行报道。

综合现有研究,干扰素 α 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎对患者肝功能、病毒学指标、病毒学应答的改善较单药治疗可能有效,且不增加严重的不良反应发生率。但由于本系统评价纳入文献用药时间不同,因此,无法进行总体的效应合并分析,对整体效果尚需要更为大量的文献支持。同时因纳入文献存在质量缺陷,势必影响结果的强度,今后的研究中需要开展设计严格的长期随访的大样本随机对照试验,以终点指标结合实验室检测指标进行临床疗效评价,对干扰素 α 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效进行更为精确的分析,从而确定其临床应用价值。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志,2005,23(6):421-431.
- 2 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(2):507-539.
- 3 Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology*, 1999, 30(2):567-572.
- 4 Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection treatment strategies for the next millennium. *Ann Intern Med*, 2000, 132(9):723-731.
- 5 Nieforth KA, Nadeau R, Patel IH, et al. Use of an indirect pharmacodynamic stimulation model of MX protein induction to compare in vivo activity of interferon alfa-2a and a polyethylene glycol-modified derivative in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 59(6):636-646.
- 6 敖飞健, 马为民, 周伯平, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a、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及安全性比较. 中华传染病杂志, 2010, 28(4):214-217.
- 7 李世波, 丁贤君. 单用阿德福韦酯与联合 α 干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察. 中国医院药学杂志, 2006, 26(12):1538-1540.
- 8 陈瑞岭. 阿德福韦酯联合干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察. 中国现代医学杂志, 2010, 20(9):1388-1390.
- 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. 临床研究, 2011, 6(3):28, 11.
- 10 陈文郁, 陈兰春. 阿德福韦酯与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合治疗 YMDD 变异慢性乙型肝炎的临床研究. 当代医学, 2008, 11(147):3-5.
- 11 丁蔚茅. 长效干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 22 例疗效观察. 中国现代药物应用, 2010, 4(22):164-165.
- 12 沙小莹, 王虹. 干扰素 α -2b 联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 30 例. 陕西医学杂志, 2009, 38(8):1067-1068.
- 13 Cao ZH, Zhang YH, Ma LN, et al. Treatment of HBeAg-positive CHB infection with peginterferon α -2a [40kD] plus lamivudine or adefovir for 96 weeks results in high rates of HBsAg clearance/seroconversion. *AASLD*, 2010, 52(4):507A.
- 14 胡远顺, 李红艳. 阿德福韦酯联合干扰素对乙肝标志物影响分析. 中国实用医药, 2009, 4(24):45-46.
- 15 Takkenberg RB, Terpstra V, Zaaijer HL, et al. Intrahepatic response markers in chronic hepatitis B patients treated with peginterferon alfa-2a and adefovir. *EASL*, 2011.
- 16 Karsten W, Marc L, Maura D, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2006, 44(3):675-684.
- 17 Marc L, Tassilo V, Alexander Q, et al. Sequential combination therapy leads to biochemical and histological improvement despite low ongoing intrahepatic hepatitis B virus replication. *Antiviral Therapy*, 2008, 13(1):57-66.

(收稿日期:2012-06-28)

(本文编辑:孙荣华)

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.