

阿德福韦酯联合胸腺肽 α_1 与单用阿德福韦酯比较治疗慢性乙肝的系统评价

赵树山^{1,2} 范学工^{2*} 陈立章² 唐兰花² 周蓉蓉² 戴霞红²

1. 中南大学湘雅医学院 05 级八年制(长沙 410008) 2. 中南大学湘雅医院传染科(长沙 410008)

摘要 目的 系统评价阿德福韦酯联合胸腺肽 α_1 (ADF+T α_1) 与单用阿德福韦酯比较治疗慢性乙型肝炎的疗效。**方法** 电子检索 Cochrane 图书馆、MEDLINE、PubMed、中国生物医学文献数据库、CNKI、万方、VIP 数据库, 均从建库检索至 2010 年 2 月, 并追踪已获文献的参考文献, 纳入 ADF+T α_1 与单用 ADF 比较的随机对照试验(RCT)。由 2 名研究者按照 Cochrane Handbook 5.0.2 手册独立纳入试验、评价质量及提取数据, 采用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 11 个 RCT, 共 895 例患者, 其方法学质量均为 C 级。Meta 分析结果显示: 主要结局指标(HBeAg 血清转换)在治疗 6 个月、12 个月时, 试验组均优于对照组, 其差异有统计学意义[RR (95%CI) 分别为 1.77 (1.38, 2.27) 和 1.74 (1.44, 2.10)]; 次要结局指标(HBV-DNA 转阴、HBeAg 转阴、ALT 复常、HBV-DNA 变异, 完全应答、HBsAg 阴转)在治疗 6 个月、12 个月后, 试验组也均优于对照组, 且差异有统计学意义。**结论** 本系统评价结果表明, ADF+T α_1 治疗慢性乙型肝炎疗效优于单用 ADF, 且在治疗 6 个月时便可观察到明显差异, 但受纳入文献质量限制, 以上结论尚需高质量的临床试验进一步证实。

关键词 阿德福韦酯; 胸腺肽 α_1 ; 慢性乙型肝炎; Meta 分析; 系统评价

Adefovir Versus Adefovir-Thymosin Alpha-1 Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: A Systematic Review

ZHAO Shu-shan^{1,2}, FAN Xue-gong^{2*}, CHEN Li-zhang², TANG Lan-hua¹, ZHOU Rong-rong², DAI Xia-hong²

1. Eight-Year Program, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410008, China;

2. Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract Objective To compare adefovir monotherapy with adefovir-thymosin alpha-1 combination therapy for chronic hepatitis B. **Methods** We searched The Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, the Chinese Biomedical Database (CBM), CNKI, Wanfang, and VIP databases up to February 2010 to identify randomized controlled trials (RCTs) comparing adefovir plus thymosin alpha-1 versus adefovir alone for chronic hepatitis B. We also scanned references of all included studies and pertinent reviews. The methodological quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently according to the Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.2. Meta-analyses were performed using RevMan 5.0 software. **Results** Eleven trials involving 895 patients were included. The results of meta-analyses showed: the HBeAg seroconversion rate of the combination therapy group was higher than that of the monotherapy group, both at the sixth month and the twelfth month (RR=1.77, 95%CI 1.38 to 2.27; RR=1.74, 95%CI 1.44 to 2.10); and there were also significant differences between the two groups for secondary outcomes including HBV-DNA negative, ALT normalization, etc. **Conclusion** Adefovir-thymosin alpha-1 combination therapy might be more effective than adefovir monotherapy for chronic hepatitis B. Significant differences are even observed at the sixth month. However, the results should be interpreted with caution because of the low quality of the included studies. High-quality, large-scale RCTs are needed to further prove the results.

Key words Adefovir; Thymosin alpha-1; Chronic Hepatitis B; Meta-analysis; Systematic review

从 1967 年 Blumberg 教授发现乙肝表面抗原至

今已有 40 多年历史, 但目前慢性乙型肝炎仍然是一个全球性的安全问题^[1]。WHO 统计数据显示, 全球约 20 亿人曾感染过乙肝病毒, 约 3.5 亿人转变为慢性乙型肝炎患者, 每年约有 100 万人死于乙肝感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌^[2]。据我国第二次 HBV 感染血清流行病学调查估计,

基金项目: 2009 年大学生创新性实验计划(YA09057)

作者简介: 赵树山, 男(1985 年~), 临床医学八年制学生, 以慢性乙肝药物、循证医学为研究方向。Email: zhaoshuiquan@gmail.com

* 通讯作者, Email: xgfan@hotmail.com

我国乙型肝炎表面抗原携带者约为 1.2 亿, HBV 感染数超过 7 亿。

阿德福韦酯为新一代治疗慢性乙型肝炎的无环磷酸酯核酸类似物。口服后在体内迅速转化为具有活性的阿德福韦, 其作用机制是通过和病毒逆转录酶的自然底物 dATP 竞争结合相同的结合位点, 掺杂到 HBV-DNA 链上, 终止 DNA 链合成和病毒的复制。胸腺肽 ($T\alpha_1$) 是一种细胞免疫增强剂, 由胸腺素组分 5 (TF-5) 中分离纯化出的一种小分子生物活性多肽, 由 28 种氨基酸排列而成, 分子量 3 108.37, 其含量约占 TF-5 的 0.6%, 具有较高的免疫增强活性。Sugahara 等^[3]的体外实验显示, $T\alpha_1$ 具有诱导 T 细胞分化成熟, 刺激细胞因子生成, 增强 B 细胞抗体应答, 增强自然杀伤细胞的细胞毒作用。同时 $T\alpha_1$ 能促进乙肝病毒感染细胞表达病毒抗原, 诱导感染病毒的肝细胞产生内源性干扰素, 清除感染的肝细胞内的乙肝病毒, 直接导致共价闭环状 DNA 的减少^[4]。

理论上, 二者联合应用应可以提高治疗慢性乙肝的疗效。一些临床试验也证实了此方法更加有效, 但这些试验结论却不完全一致, 何时可以检测有明显差异? 是否所有指标均可达到理想水平? 面对这些问题, 国内外尚无大规模、多中心的随机对照试验, 也没有 Meta 分析进行回答。因此, 本研究采用 Cochrane 系统评价方法, 收集已发表的 RCT 进行 Meta 分析, 为临床治疗乙肝单用阿德福韦酯的基础上是否加用 $T\alpha_1$ 提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 随机对照试验, 无论是否采用盲法及分配隐藏。

1.1.2 研究对象 慢性乙型肝炎患者, 诊断标准符合 2000 年 9 月 (西安) 会议修订的《病毒性肝炎防治方案》有关慢性乙肝的诊断要求。排除合并或重复感染其他肝炎病毒的乙肝患者, 以及开始治疗前 1 年内使用过抗病毒及免疫调节治疗的慢性乙肝患者。

1.1.3 干预措施 试验组为 ADF+ $T\alpha_1$, 对照组为 ADF。其中, ADF 疗程均在 6 个月以上 (含 6 个月)。

1.1.4 结局指标 主要结局指标: HBeAg 血清转换 (血清 HBeAg 消失且 HBeAg 抗体出现)。次要结局指标: HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、ALT 复常、HBV DNA 变异、完全应答 (HBeAg 血清转化和 HBV-DNA 阴转)、HBsAg 阴转。

1.2 文献检索

计算机 Cochrane 图书馆、MEDLINE、PubMed、CBM、CNKI、VIP 数据库, 均从建库检索至 2010 年 2 月, 并追踪已获文献的参考文献。同时检索临床试验数据库。参考 Cochrane 协作网制定的 RCT 检索策略, 检索词为“阿德福韦酯、贺维力、胸腺肽、迈普新、Chronic Hepatitis B、Adefovir、Hepsera、Thymosin alpha 1、Thymalfasin、randomized controlled trial”。

1.3 数据提取

两名研究者独立地对符合纳入标准的试验进行资料提取, 完成后进行交叉核对, 如有分歧, 通过双方讨论或请第三位研究者协助解决。提取时使用统一的数据提取表格。

1.4 质量评价

两名评价员按照 Cochrane Handbook 5.0.2 手册关于 RCT 的质量评价标准单独进行文献质量评价, 完成后进行交叉核对, 如有分歧, 通过双方讨论或请第三位研究者协助解决。

1.5 统计分析

对所有收集的资料, 采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (RR) 为疗效分析统计量; 各效应量均以 95%CI 表示, 假设检验采用 u 检验, 用 Z 值和 P 值表示, 当 $P \leq 0.05$ 时表示两组差异有统计学意义。为判断联合各试验进行分析的合理性, 采用卡方检验进行各试验间的异质性检验。如同质性好 ($P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若同质性不好 ($P \leq 0.10$, $I^2 > 50\%$), 则分析产生异质性的原因, 确定是否能采用随机效应模型进行 Meta 分析。采用漏斗图分析可能的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征

初检共获得 70 篇文献, 其中 PubMed 1 篇、CBM 16 篇、CNKI 13 篇、万方 18 篇、VIP 22 篇。阅读文题排除相同和无关的文献后, 初筛出 21 篇。进一步阅读摘要和全文, 排除 10 篇, 最终纳入 11 篇文献^[5,6-15], 共计 895 例患者, 其中试验组 471 例, 对照组 424 例。各纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

见表 2。

2.3 统计分析结果

2.3.1 HBeAg 血清转换 有 9 篇^[5,7-13,15] 文献报道

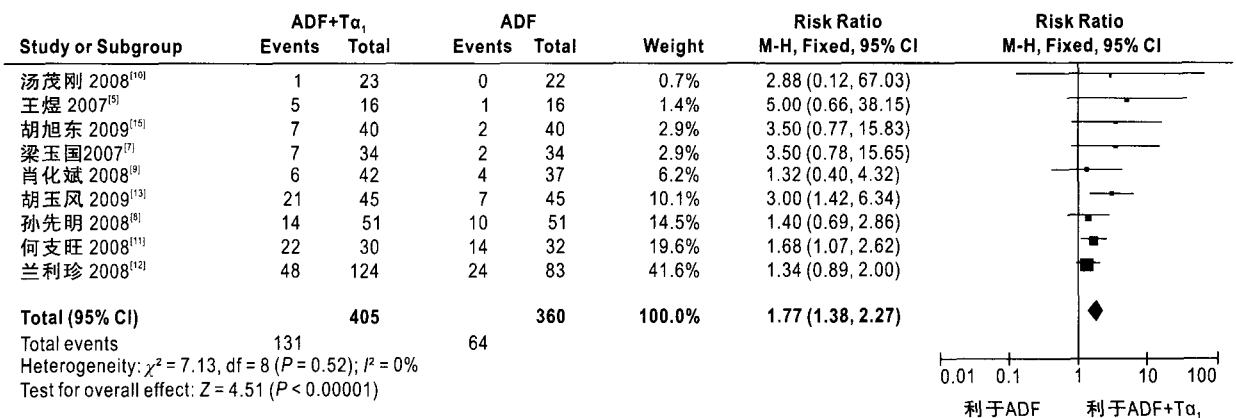
表 1 各纳入试验的特征

纳入研究	例数(男/女)		年龄(岁)		干预措施及疗程		检测时间	随访时间(a)	结局指标
	ADF+Tα ₁ 组	ADF组	ADF+Tα ₁ 组	ADF组	ADF+Tα ₁ 组	ADF组			
王煜 2007 ^[5]	16	16	34.5±6.5 (26-43)		ADF 12月, Tα ₁ 6月	ADF 12月	6, 12, 18, 24月	1	ABCD
郭伯棋 2007 ^[6]	31	29	32 (18-50)		ADF 48周, Tα ₁ 12周	ADF 48周	12, 48周	-	ABD
梁玉国 2007 ^[7]	19/15	21/13	33.2±10.6	29.8±12.6	ADF 48周, Tα ₁ 48周	ADF 48周	24, 48周	-	ABC
孙先明 2008 ^[8]	27/24	25/26	28.6 (19 ~ 45)	27.8 (18 ~ 43)	ADF 12月, Tα ₁ 6月	ADF 12月	6, 12月	-	ABDF
肖化斌 2008 ^[9]	32/10	28/9	33.2 (17 ~ 54)	32.4 (19 ~ 50)	ADF 48周, Tα ₁ 24周	ADF 48周	24, 36, 48周	-	ABC
汤茂刚 2008 ^[10]	23	22	N/A	N/A	ADF 18月, Tα ₁ 6月	ADF 18月	6, 12, 18月	-	ABCE
何支旺 2008 ^[11]	18/12	17/15	34.32 (19 ~ 61)	35.2 (18 ~ 62)	ADF 48周, Tα ₁ 48周	ADF 48周	24, 48周	-	BCD
兰利珍 2008 ^[12]	90/34	60/23	34 (19 ~ 57)	32 (17 ~ 55)	ADF 48周, Tα ₁ 48周	ADF 48周	24, 48周	-	ABCD
胡玉风 2009 ^[13]	45	45	34.6 (18-56)		ADF 6月, Tα ₁ 6月	ADF 6月	1, 3, 6月 (ALT)	-	ABCDG
张颖 2009 ^[14]	35	35	27.2±7.5 (22-48)		ADF 52周, Tα ₁ 26周	ADF 52周	52周	-	ABCD
胡旭东 2009 ^[15]	46	34	42		ADF 6月, Tα ₁ 6月	ADF 6月	6月	-	ABC

A: HBeAg 血清转换; B: HBV-DNA 阴转; C: HBeAg 阴转; D: ALT 复常; E: HBV DNA 变异; F: 完全应答; G: HBsAg 阴转

表 2 纳入随机对照研究的方法学质量评价

纳入研究	随机分配	盲法应用	隐藏分组	失访报道	ITT 分析	基线相似	混杂因素控制	质量等级
王煜 2007 ^[5]	提及	NO	NO	NO	NO	提及	NO	C
郭伯棋 2007 ^[6]	提及	NO	NO	NO	NO	提及	NO	C
梁玉国 2007 ^[7]	提及	NO	NO	NO	NO	YES	NO	C
孙先明 2008 ^[8]	提及	NO	NO	NO	NO	YES	NO	C
肖化斌 2008 ^[9]	提及	NO	NO	NO	NO	YES	NO	C
汤茂刚 2008 ^[10]	提及	NO	NO	NO	NO	提及	NO	C
何支旺 2008 ^[11]	提及	NO	NO	NO	NO	提及	NO	C
兰利珍 2008 ^[12]	不清楚	NO	NO	NO	NO	提及	NO	C
胡玉风 2009 ^[13]	提及	NO	NO	NO	NO	YES	NO	C
张颖 2009 ^[14]	提及	NO	NO	NO	NO	YES	NO	C
胡旭东 2009 ^[15]	提及	NO	NO	NO	NO	提及	NO	C

图 1 治疗6个月时ADF+Tα₁与单用ADF治疗慢性乙肝对HBeAg血清转换影响的Meta分析

了治疗6个月时HBeAg血清转换率, 研究间无明显统计学异质性 ($P=0.52$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行合并分析。结果表明两组差异有统计学意义 [$RR=1.77$, $95\%CI (1.38, 2.27)$] (见图1)。同时, 有9篇^[5,6,7,8,9,10,11,12,14]文献报道了治疗12个月时

HBeAg血清转换率, 研究间无明显统计学异质性 ($P=0.22$, $I^2=25\%$), 故采用固定效应模型进行合并分析。结果表明两组差异也有统计学意义 [$RR=1.74$, $95\%CI (1.44, 2.10)$] (见图2)。

2.3.2 HBV-DNA 阴转 有9篇^[5,7-13,15]文献报道

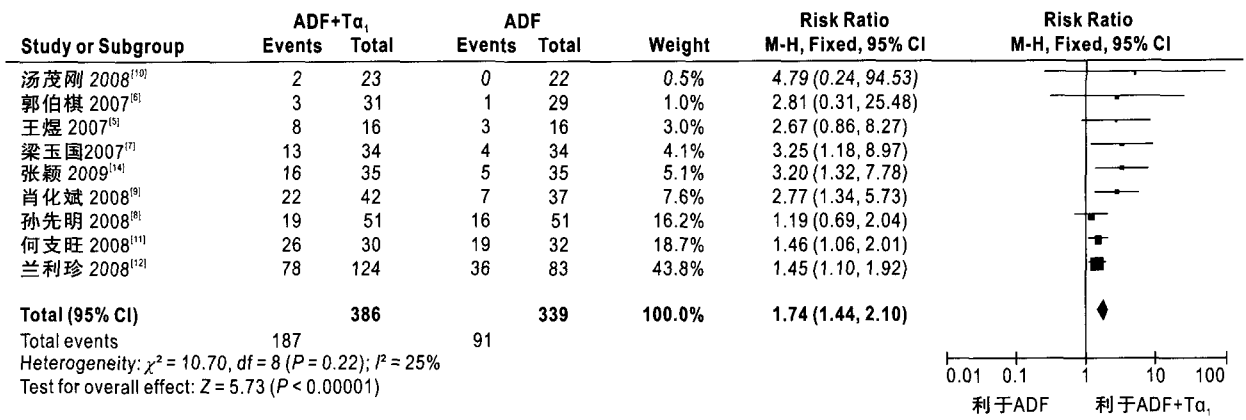


图 2 治疗 12 个月时 ADF+Tα₁ 与单用 ADF 治疗慢性乙肝对 HBeAg 血清转换影响的 Meta 分析

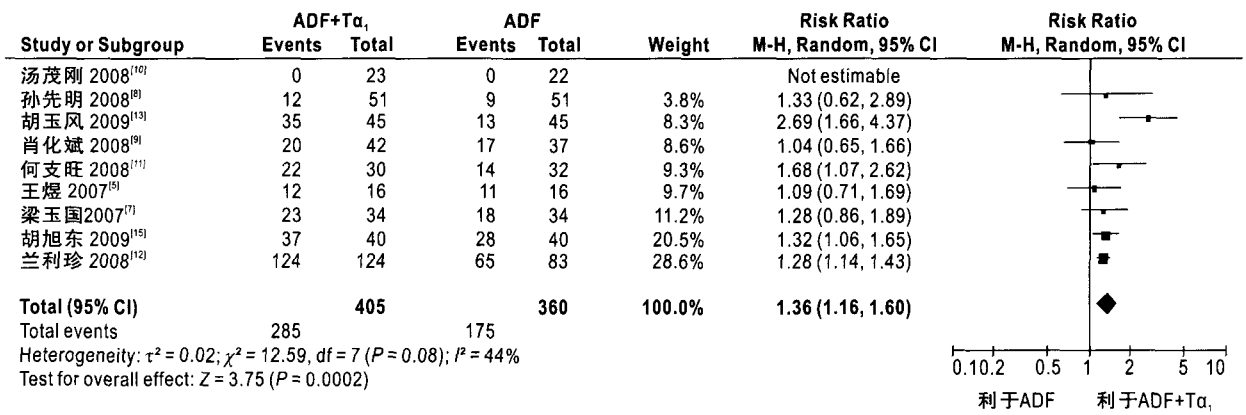


图 3 治疗 6 个月时 ADF+Tα₁ 与单用 ADF 治疗慢性乙肝对 HBV-DNA 阴转影响的 Meta 分析

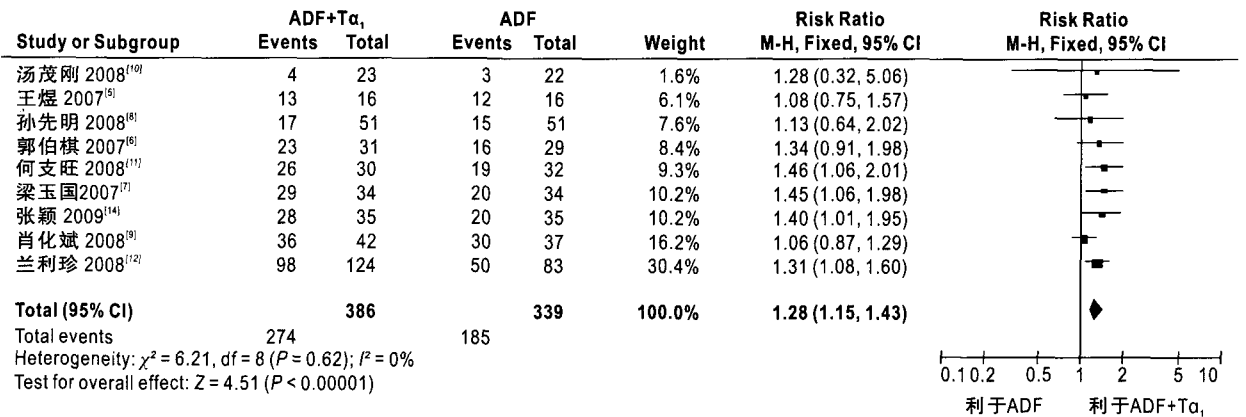


图 4 治疗 12 个月时 ADF+Tα₁ 与单用 ADF 治疗慢性乙肝对 HBV-DNA 阴转影响的 Meta 分析

了治疗 6 个月时 HBV-DNA 阴转率, 各研究间存在异质性 ($P=0.08$, $I^2=44\%$), 故采用随机效应模型进行合并分析。结果表明两组差异有统计学意义 [RR=1.36, 95%CI (1.16, 1.60)] (图 3)。去除 1 篇^[13] 进行敏感性分析, 结果显示两组 HBV-DNA 阴转率仍然有统计学意义 [RR=1.28, 95%CI (1.17, 1.40)], 说明该组分析稳定性较好。9 篇^[5,6-12,14] 文献报道了治疗 12 个月时 HBV-DNA 阴转率, 各研究间无明显统计学异质性 ($P=0.62$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行合并分析。结果表明两组差异有统计学意

义 [RR=1.28, 95%CI (1.15, 1.43)] (图 4)。

2.3.3 HBeAg 阴转 8 篇^[5,7,9-13,15] 文献报道了治疗 6 个月时 HBeAg 阴转率, 各研究间存在异质性 ($P=0.07$, $I^2=47\%$), 故采用随机效应模型进行合并分析。结果表明两组差异有统计学意义 [RR=1.84, 95%CI (1.29, 2.63)] (图 5)。去除 1 篇^[13] 进行敏感性分析, 结果显示两组 HBeAg 阴转率仍然有统计学意义 [RR=1.50, 95%CI (1.14, 1.97)], 说明该组分析稳定性较好。7 篇^[5,7,9-12,14] 文献报道了治疗 12 个月时 HBeAg 阴转率, 各研究间存在异质性 ($P=0.06$,

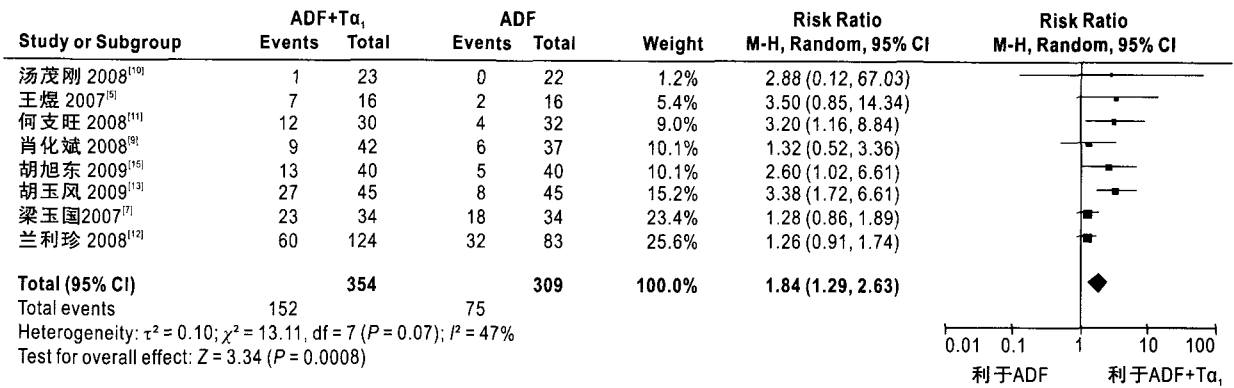


图 5 治疗 6 个月时 ADF+Tα₁ 与单用 ADF 治疗慢性乙肝对 HBeAg 阴转影响的 Meta 分析

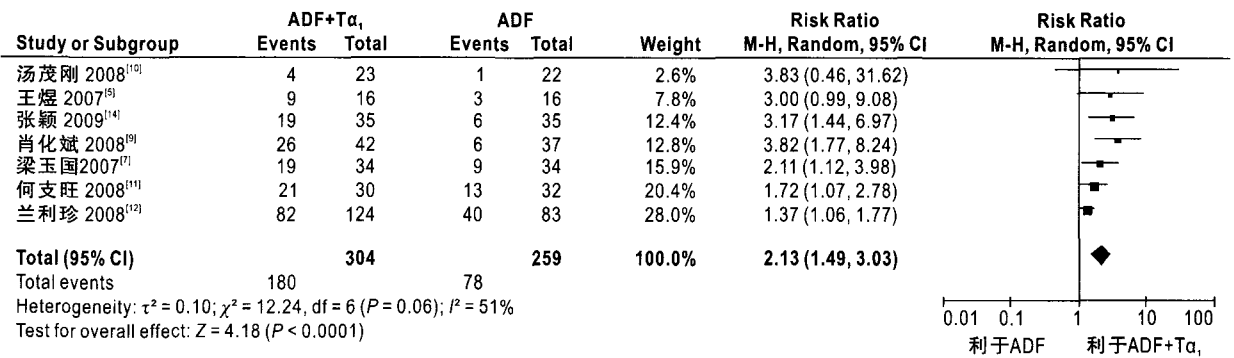


图 6 治疗 12 个月时 ADF+Tα₁ 与单用 ADF 治疗慢性乙肝对 HBeAg 阴转影响的 Meta 分析

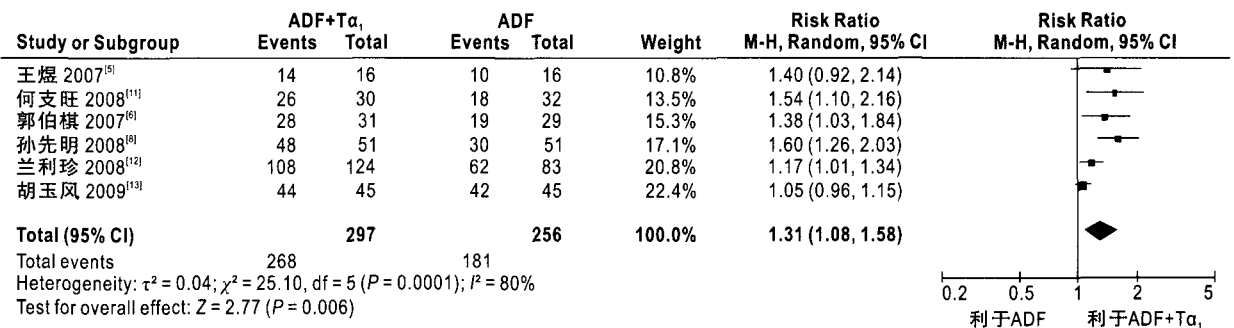


图 7 治疗 6 个月时 ADF+Tα₁ 与单用 ADF 治疗慢性乙肝对 ALT 复常影响的 Meta 分析

$I^2=51\%$), 故采用随机效应模型进行合并分析。结果表明两组差异有统计学意义 [RR=2.13, 95%CI (1.49, 3.03)] (图 6)。去除 1 篇^[9]进行敏感性分析, 结果显示两组 HBeAg 阴转率仍然有统计学意义 [RR=1.84, 95%CI (1.36, 2.49)], 说明该组分析稳定性较好。

2.3.4 ALT 复常率 6 篇^[5,6,8,11-13] 文献报道了治疗 6 个月时 ALT 复常率, 各研究间存在异质性 ($P=0.0001$, $I^2=80\%$), 故采用随机效应模型进行合并分析。结果表明两组差异有统计学意义 [RR=1.31, 95%CI (1.08, 1.58)] (图 7)。去除 1 篇^[11]进行敏感性分析, 结果显示两组 ALT 复常率仍然有统计学意义 [RR=1.50, 95%CI (1.04, 1.54)], 说明该组分析稳定性较好。同时也有 6 篇^[5,6,8,11,12,14] 文献报道

了治疗 12 个月时 ALT 复常率, 各研究间无明显统计学异质性 ($P=0.90$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行合并分析。结果表明两组差异有统计学意义 [RR=1.22, 95%CI (1.12, 1.33)] (图 8)。

2.3.5 其他 仅有汤茂刚等^[10]的研究发现对照组在第 18 个月发现 1 例 HBV-DNA A181V 和 N236T 突变, 试验组未发现病毒基因突变。由于数据太少, 无法统计两组之间差异。孙先明等^[8]的研究中报道有患者完全应答。治疗 12 个月时试验组和对照组完全应答率分别为 47% 和 41%, 两组差异无统计学意义 [RR=1.14, 95%CI (0.74, 1.77)]。同样仅有胡玉凤^[13]的研究中报道有患者 HBsAg 出现阴转, 治疗 6 个月时试验组阴转率 5%, 对照组为 0%, 两组差异无统计学意义 [RR=11.00, 95%CI (0.63, 193.25)]。

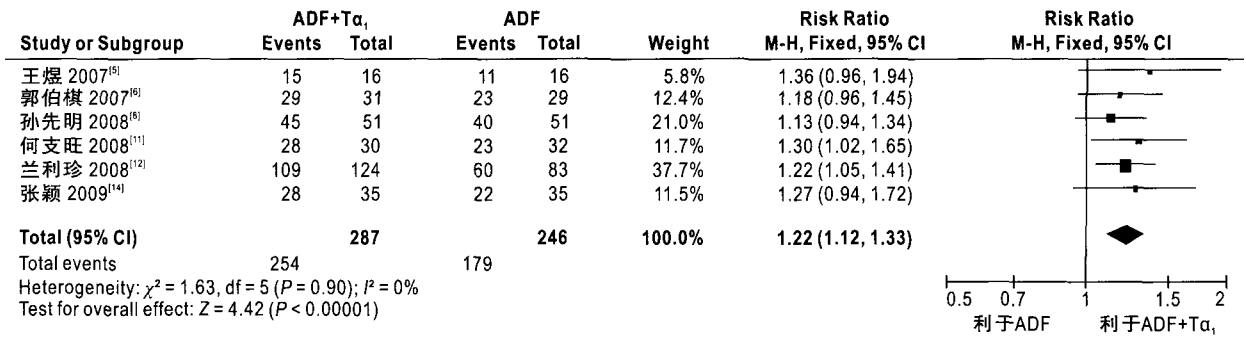


图 8 治疗 12 个月时 ADF+Tα₁ 与单用 ADF 治疗慢性乙肝对 ALT 复常的影响

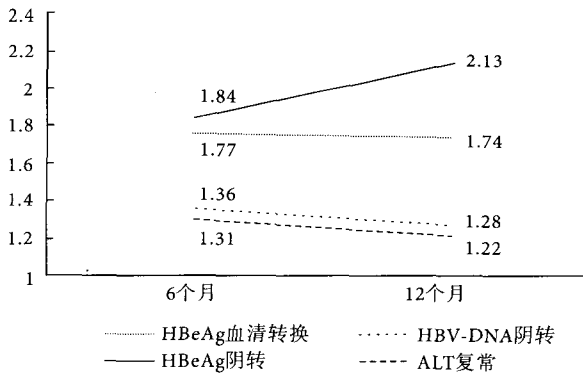


图 9 ADF+Tα₁ 联合与单用 ADF 治疗慢性乙肝的效果比较

3 讨论

本研究纳入文献均为国内文献,且存在样本量小,样本量计算依据不足,忽视对失访、脱落及随访结果的描述等缺陷,因此纳入文献质量不高。根据 Cochrane 图书馆推荐采用漏斗图识别与控制发表偏倚,本研究中 4 个漏斗图(6 个月时 HBV-DNA 阴转率,6、12 个月时 HBeAg 阴转率,6 个月时 ALT 复常率)不对称,同时本研究仅检索中文和英文随机对照试验,且纳入均为中文文献,提示可能存在发表偏倚和语言分布偏倚。纳入 11 篇文献均未对随机方法进行详细描述,并未对是否采用盲法进行报道,可能存在选择性偏倚和实施偏倚。

本 Meta 分析结果显示:在结局指标为 HBeAg 血清转换、HBV-DNA 阴转、HBeAg 阴转、ALT 复常时,ADF+Tα₁ 疗效优于单用 ADF,指标效果由高到低依次为 HBV-DNA 阴转、HBeAg 血清转换、HBV-DNA 阴转、ALT 复常(图 9);结局指标为病毒基因突变、完全应答、HBsAg 阴转时,ADF+Tα₁ 联用与单用 ADF 之间无统计学意义,这可能是试验数据较少所导致。且本分析显示,ADF+Tα₁ 联用的 6 个月短期疗效与 12 个月长期疗效相同,随时间延长,联合治疗的 HBeAg 血清转换、HBV-DNA 阴转、ALT 复常指标无上升的趋势(图 9),建议以后的临

床对照试验应尽量完成对患者的随访,以便能够更加科学地评价 ADF+Tα₁ 疗法。又由于本研究纳入文献的质量不高,使得本研究结果的论证强度有所降低。故本研究只能作为评价阿德福韦酯联合胸腺肽 α₁ 治疗慢性乙肝的线索和参考,确切的结论有待于以后严格的大规模多中心随机对照试验去证实。

参 考 文 献

- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 2009, 373(9663): 582-592.
- World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 dex. (Revised October 2000). WHO Web site. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>.
- Sugahara S, Ichida T, Yamagiwa S, et al. Thymosin-α1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2002, 24(4): 346-354.
- Chien RN, Liaw YF. Thymalfasin for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, 2(1): 9-16.
- 王煜, 白慧, 刘娅. 阿德福韦酯联合胸腺肽 α₁ 治疗慢性乙型肝炎的临床观察. *临床荟萃*, 2007, 22(21): 1568-1569.
- 郭伯棋, 吴智宏, 林玉英, 等. 阿德福韦酯联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *海峡药学*, 2007, 19(12): 92-93.
- 梁玉国, 李凤霞, 吕开雪, 等. 阿德福韦酯联合胸腺肽 α₁ 治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的研究. *传染病信息*, 2007, 20(3): 169-192.
- 孙先明, 曹秀英, 柳红霞, 等. 阿德福韦酯联合胸腺肽 α₁ 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(23): 2022-2024.
- 肖化斌, 梁增伟. 阿德福韦酯联合胸腺肽 α₁ 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的效果观察. *右江民族医学院学报*, 2008, 30(3): 379-380.
- 汤茂刚. 阿德福韦酯联合胸腺肽 α₁ 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *实用肝脏病杂志*, 2008, 11(03): 185-186.
- 何支旺. 阿德福韦酯联合胸腺肽 α₁ 治疗慢性乙型肝炎临床观察. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(14): 1188-1189.
- 兰利珍. 阿德福韦酯联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎. *临床医学*, 2008, 28(7): 44-45.
- 胡玉凤. 阿德福韦酯联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎近期疗效观察. *山西医药杂志*, 2009, 38(9): 847-848.
- 张颖, 秦红, 陈琳, 等. 阿德福韦酯联合迈普新治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *中国现代药物应用*, 2009, 3(10): 106-107.
- 胡旭东, 程海林, 曹荣. 胸腺肽 α₁ 联合阿德福韦酯治疗活动性乙型肝炎肝硬化的临床观察. *中国医药导刊*, 2009, 11(5): 762-763.

收稿日期: 2010-04-02 修回日期: 2010-07-02
 本文编辑: 蔡羽嘉