论著

文章编号:1000-5404(2008)09-0848-03

拉米夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭疗效的Meta分析

张 耀[1],郑 莎[2],周吉军[1],王宇明[1] (第三军医大学西南医院:[1]全军感染病研究所,[2]全军眼科中心,重庆 400038)

摘 要:目的 系统评价拉米夫定治疗乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝衰竭的疗效。方法 检索1989年1月至2007年7月有关在常规内科治疗的基础上加用拉米夫定后对患者病死率、总胆红素(TBIL)及凝血酶原活动度(PTA)影响的文献,应用Meta分析的方法以比值比(*OR*)或加权平均数(WMD)为效应量进行合并分析。结果 上述研究指标纳入研究文献分别为13、10篇和10篇,合并效应量及95%可信限(95% *CI*)分别为0.29(95% *CI*:0.21,0.40)、-0.88(95% *CI*:-1.27,-0.48)和0.60(95% *CI*:0.42,0.78)。结论 与常规内科治疗组比较,加用拉米夫定可以显著降低肝衰竭患者的病死率,改善患者的TBIL和PTA水平。

关键词:拉米夫定;肝衰竭;预后;Meta分析
中图法分类号:R195.4;R575.305;R978.7 文献标识码:A

Efficacy of lamivudine in treatment on HBV-related liver failure: Meta analysis study

ZHANG Yao[1], ZHENG Sha[2], ZHOU Ji-jun[1], WANG Yu-ming[1] ([1]Institute of Infectious Diseases, [2]Department of Ophthalmology; Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect of lamivudine in the treatment of HBV-related liver failure. Methods We collected the literature on lamivudine used to treat liver failure in randomized control trail or clinical control trial studies from January 1989 to July 2007. All these clinical trials were carried out by comparing lamivudine treatment with routine medical treatment for liver failure. The literature must concern about mortality, total bilirubin (TBIL) or prothrombin activity (PTA). Odds ratio (OR) was applied to evaluate the effect of glucocorticoid to improve case fatality. Weighted mean differences (WMD) was applied to evaluate the effect of lamivudine to improve TBIL and PTA. Results There were only 13 literatures obtained, among them all about mortality, and 10 about TBIL and PTA. Effective index was 0.29 (95% *CI*: 0.21, 0.40), -0.88 (95% *CI*: -1.27, -0.48) and 0.60 (95% *CI*: 0.42, 0.78) respectively for the 3 indexes. Conclusion Combination with lamivudine is more effective in treatment liver failure than only routine medical treatment.

key words: lamivudine; liver failure; prognosis; Meta analysis

肝衰竭/重型肝炎是临床常见的严重肝病症候群,具有发病凶险、进展迅速的特点。在治疗方面,由于人工肝和肝移植的开展条件有限,使其病死率高达50%~70%。因此,探索新的内科治疗方法势在必行。自2000年有学者开始将拉米夫定(lamivudine, LMV)用于肝衰竭的治疗以来,相关临床研究报道较多,但结论不尽一致[1]。我国2006年制定的《肝衰竭诊疗指南》虽然已经推荐使用拉米夫定等抗病毒药物治疗肝衰竭,但推荐意见的证据仅为Ⅲ级(专家、权威的经验和意见)。因此,有必要从循证医学的角度对拉米夫定治疗HBV相关性肝衰竭的临床试验进行系统评价。本研究应用Meta分析方法对多个应用拉米夫定治疗肝衰竭的独立研究结果进行综合分析和评价,以期找到客观、科学的证据指导临床治疗及决策。

1 材料与方法

1.1 资料来源

以"hepatic failure"、"liver failure"、"severe hepatitis B"、"lamivudine"为主题词,检索1990年1月至2007年7月在Medline、Science Direct、Elesiver、PubMed、BIOSIS Previews和

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目("973"项目)(2007CB512900);国家自然科学基金(30471551)
Supported by the National Key Basic Research and Development Plan of China ("973" Project, 2007CB512900) and the National Natural Science Foundation of China (30471551)
作者简介:张 耀,男,四川省仪陇县人,博士研究生,助教,主要从事传染病流行病学方面的研究。电话:(023)68752286
通信作者:王宇明,电话:(023)68754141;E-mail:wym417@mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2007-09-05;修回日期:2007-12-04

HMIC 等数据库公开发表的文献,检索语种为英语;以“肝衰竭”、“乙型重型肝炎”、“拉米夫定”为主题词,检索 1989 年 1 月至 2007 年 7 月在 CNKI 全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库和中文生物医学文献数据库等公开发表的文献,检索语种为汉语,并辅以文献追述和手工检索的方法,对相关的参考文献也纳入研究范围。

1.2　文献纳入与剔除标准

文献纳入标准:①国内外公开发表的文献且均为全文;②研究类型为随机对照试验(RCT)或临床对照试验(CCT);③有关于拉米夫定治疗肝衰竭的临床研究;④试验组为内科常规治疗的基础上加上拉米夫定治疗,对照组为单纯内科常规治疗;⑤纳入病例均有慢性乙型肝炎疾病史;⑥两组在年龄、性别、病情等方面具有均衡可比性;⑦对重复报道的文献,纳入最为详细报道的文献进行分析;⑧纳入病例均符合我国 2006 年《肝衰竭诊疗指南》诊断标准。文献剔除标准:①拉米夫定治疗肝衰竭的描述性研究;②试验设计存在诊断及疗效判定标准不统一,样本资料交待不清楚等问题;③患者伴有恶性肿瘤、严重免疫系统疾病、血液系统疾病或明显精神病史;④文献提供的数据在分析时无法转化或应用。

1.3　疗效判定指标

《肝衰竭诊疗指南》中以总胆红素(TBIL)和凝血酶原活动度(PTA)的变化作为肝衰竭的诊断标准,可见 TBIL 和 PTA 在肝衰竭的预后判定中的具有重要作用。因此,本研究以两组间病死率、TBIL 和 PTA 的差异作为拉米夫定疗效的判定指标。

1.4　质量控制

统一培训 2 名研究者进行文献检索,将检索结果进行比对,以防止漏查文献。检索的内容包括:标题、第一作者、发表时间、语种、刊物名称、患者年龄、性别、治疗方式、治疗时间、评价指标。采用 Jadad 评分标准对纳入文献进行质量评分:随机为 1 ~ 2 分(1 分,作者叙述为随机;2 分,描述正确的随机方法);盲法为 0 ~ 2 分(0 分,未叙述为双盲;1 分,叙述为双盲;2 分,双盲且描述其方法);是否描述退出标准及退出原因为 0 ~ 1 分(0 分,未描述为;1 分,描述)。1 ~ 2 分为低质量文献,3 ~ 5 分为高质量文献。

1.5　统计学分析

采用 STATA 9.0 软件的 Meta 分析模块进行分析。比较的指标中,病死率采用比值比(odds ratio,OR)及 95% 可信区间(95% *CI*)作为系统评价的指标;TBIL 及 PTA 采用加权平均数(weighted mean difference,WMD)及 95% *CI* 作为系统评价的指标。异质性分析采用齐性检验,当 $P > 0.05$ 时视为研究间无统计学异质性;当异质性检验结果提示各项研究之间具有同质性时采用固定效应模型(Mantel-Haenszel)进行 Meta 分析,反之则采用随机效应模型(Dersimonian-Laird)。结果判定:当 $OR = 1$ 时提示拉米夫定对病死率无影响;当 $OR < 1$ 时提示拉米夫定可减少病死率;当 $OR > 1$ 时提示拉米夫定可增加病死率;当 WMD 的 95% *CI* < 0 时提示拉米夫定可降低 TBIL 或缩短凝血酶原活动度;>0 时提示拉米夫定可升高 TBIL 或延长凝血酶原活动度;包含 0 时提示拉米夫定对上述指标无明显影响。采用 Begg's Test 检验文献是否存在发表偏倚,并对结果进行敏感性分析。

2　结果

2.1　文献纳入情况及基本特征

共检索到有关拉米夫定治疗肝衰竭的文献 139 篇。所有纳入文献均以拉米夫定治疗和常规内科治疗进行分组,疗程在 4 周以上。经逐一阅读全文并按照纳入和剔除标准,最终纳入 Meta 分析的文献共计 13 篇。其中英文文献 3 篇,中文文献 10 篇,见表 1。

表 1　纳入文献基本特征

文献来源	方法	治疗组/对照组样本量	LMV 使用剂量与时间	评价指标	Jadad 评分
Yao[1]	RCT	24/24	100 mg/d 历时 8 周	病死率	2
Lee[2]	CCT	5/5	100 mg/d 历时 12 周	病死率	4
Tsang[3]	CCT	24/24	100 mg/d 历时 8 周	病死率	3
袁　静[4]	RCT	20/20	100 mg/d 历时 8 周	病死率、ALT、TBIL	2
崔建军[5]	RCT	28/26	100 mg/d 历时 1 年	病死率、ALT、TBIL	3
王堂明[6]	RCT	74/70	100 mg/d 历时 12 周	病死率、ALT、TBIL	2
吴锦瑜[7]	CCT	60/60	100 mg/d 历时 12 周	病死率、ALT、TBIL	3
徐　君[8]	RCT	197/166	100 mg/d 历时 1 年	病死率、ALT、TBIL	4
陈士俊[9]	RCT	49/51	100 mg/d 历时 1 年	病死率、ALT、TBIL	2
占国清[10]	RCT	100/100	100 mg/d 历时 4 周	病死率、ALT、TBIL	3
张龙琪[11]	RCT	31/30	100 mg/d 历时 8 周	病死率、ALT、TBIL	3
廖建环[12]	RCT	50/50	100 mg/d 历时 6 月	病死率、ALT、TBIL	2
过建春[13]	RCT	24/24	100 mg/d 历时 3 月	病死率、ALT、TBIL	2

2.2　拉米夫定对患者病死率的影响

共 13 篇文献将病死率作为预后判定的指标[1-13],其中拉米夫定治疗组共计纳入病例 682 例,常规治疗组共计纳入病例 650 例。文献的异质性检验结果认为各研究之间具有同质性($Q = 4.68$,$P = 0.968$),应用固定效应模型进行分析。*OR* 值的合并效应量及其 95% *CI* 为 0.29(95% *CI*:0.21,0.40),表明拉米夫定治疗组的死亡人数减少,与常规治疗组之间的差异具有统计学意义($Z = 6.86$,$P = 0.000$),见图 1。

2.3　拉米夫定对患者 TBIL 和 PTA 的影响

共 10 篇文献将 TBIL 和 PTA 作为预后判定的指标[4-13],其中试验组共计纳入病例 629 例,对照组共计纳入病例 597 例。文献的异质性检验结果认为各研究之间具有异质性($Q = 42.75$,$P = 0.000$;$Q = 58.29$,$P = 0.000$),应用随机效应模型进行分析。WMD 值的合并效应量及其 95% *CI* 分别为 −0.88(95% *CI*:−1.27,−0.48)和 0.60(95% *CI*:0.42,0.78),表明拉米夫定可降低患者的 TBIL 水平、改善患者的凝血功能,与常规治疗组之间的差异具有统计学意义($Z = 4.63$,$P = 0.000$;$Z = 6.50$,$P = 0.000$),见图 2、3。

2.4　文献发表偏倚及敏感性分析

采用 Begg's Test 检验考察纳入文献的发表偏倚,结果提示所纳入分析的 13 篇文献无明显发表偏倚($Z = 1.04$,$P = 0.272$);漏斗图分析表明纳入的研究点以真值为中心呈对称分布,同样提示纳入文献的发表偏倚较小(图 4)。为进一步考察 Meta 分析的可靠性,对研究结果进行敏感性分析。分别采用固定效应模型和随机效应模型进行分析,前后两次结论相同;对明显偏离真值、权重过大或过小的研究点予以剔除后再次进行 Meta 分析,结果与上述结论一致。

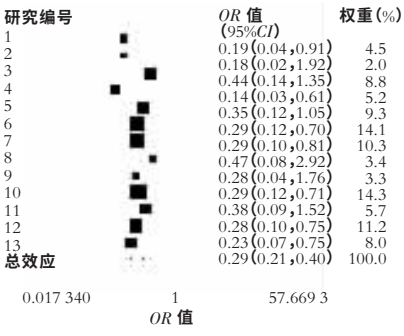


图1 LMV 对患者死亡率的影响

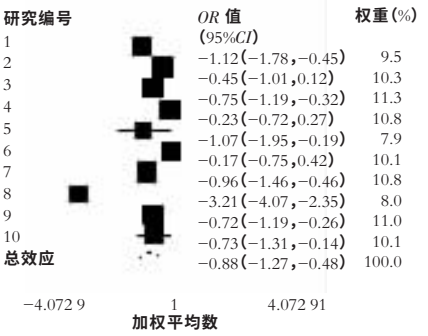


图2 LMV 对患者 TBIL 的影响

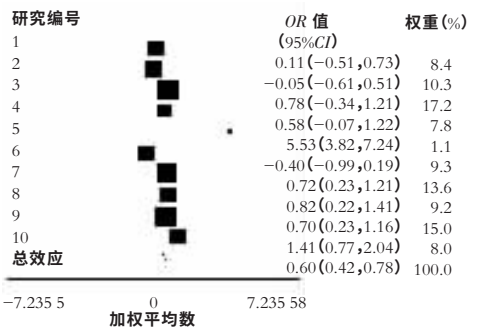


图3 LMV 对患者 PTA 的影响

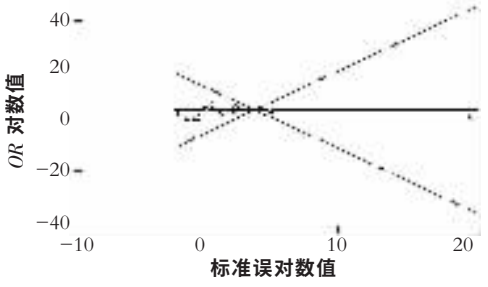


图4 Begg 's 发表偏倚分析

3 讨论

肝衰竭/重型肝炎的发病机制复杂,目前大多数学者支持二次损伤学说:一是病毒介导的直接或间接免疫反应所致的原发性损伤;二是肠源性内毒素激活炎性细胞释放大量炎症介质引起继发性损伤,两次损伤相互叠加,造成肝功能严重受损。因此,有学者提出,HBV 是激发强烈免疫反应的启动因素,通过选用高效的抗病毒药物(如拉米夫定)抑制病毒产生可减少肝细胞的原发性损伤,从而改善患者的肝功能,延长生存期。但也有学者提出,临床上拉米夫定相关性肝衰竭再活化病例增多可能与用药有关,加之在肝功能不全的情况下拉米夫定是否存在毒副作用尚无定论,故不主张将 HBV 相关性关衰竭列为拉米夫定的适应证[14]。鉴于以上一系列原因,有必要应用系统评价的方法对已有研究进行定量合并分析,从而提高统计检验效能,使研究的结论更为全面可靠。

Meta 分析结果显示,通过拉米夫定治疗后,肝衰竭患者的总体病死率低于对照组,差异具有统计学意义($P=0.000$);且试验组患者的肝功能得到明显改善,体现在 TBIL 水平下降及凝血功能提高($P=0.000$)。所得结论表明,针对 HBV 相关性肝衰竭患者体内有不同程度复制的情况,抗病毒治疗可作为内科治疗肝衰竭的手段之一。Meta 分析的客观性和准确性依赖于全面和高质量的文献支持。由于部分阴性结果可能未进行报道,这在一定程度上限制了资料的全面性。研究解决的方法是通过计算机检索、文献追述、手工查阅的方法尽可能的扩大文献来源;通过混杂因素的均衡性检验、敏感性分析及发表偏倚分析尽量做到客观、真实。因没有收集到足够有关副反应的数据,故无法进行分析。同时也应当看到,大多数文献虽将随机对照试验应用于研究中,但对盲法、随机方法、失访情况等描述不全面致使文献的 Jadad 评分普遍较低,故上述结论还有待纳入更多高质量随机对照试验加以证实。

参考文献:

[1] Yao F Y, Terrault N A, Freise C, *et al*. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort[J]. Hepatology, 2001, 34(2): 411-416.

[2] Lee W C, Wu M J, Cheng C H, *et al*. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(5): 1074-1081.

[3] Tsang S W, Chan H L, Leung N W, *et al*. Lamivudine treatment for fulminant hepatic failure due to acute exacerbation of chronic hepatitis B infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(11): 1737-1744.

[4] 袁 静,周伯平,胡毅文,等. 拉米夫定治疗慢性重型乙型肝炎疗效观察[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(6): 372-374.

[5] 崔建军,周伯平,戴 炜. 拉米夫定阻断慢性乙型肝炎进展的临床对照研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(4): 261-263.

[6] 王堂明,李玉龙,邱 波,等. 拉米夫定联合胸腺素 α1 治疗乙型重型肝炎的临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10(2): 94-95,101.

[7] 吴锦瑜,曹旺发,谭 英. 拉米夫定治疗慢性乙型重型肝炎的疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2006, 9(5): 296-297.

[8] 徐 君,张园海. 拉米夫定治疗慢性乙型重型肝炎近期疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(4): 214-216.

[9] 陈士俊,安 勇,秦来英. 拉米夫定治疗慢性重型肝炎疗效观察[J]. 山东医药, 2000, 40(23): 1-3.

[10] 占国清,郑三菊,邓文钦, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型重型肝炎疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(6): 425-426.

[11] 张龙琪,刘春燕,施柏年, 等. 拉米夫定治疗慢性重型乙型肝炎疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2006, 18(2): 134.

[12] 廖建环. 拉米夫定治疗慢性重型乙型肝炎临床观察[J]. 广东医学院学报, 2004, 22(3): 264-265.

[13] 过建春,茹仁萍,叶卫江,等. 拉米夫定治疗慢性重型乙型肝炎临床观察[J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20(4): 313-314.

[14] 王正昕, 傅志仁, 丁国善, 等. 肝移植术后预防乙型肝炎病毒再感染 281 例的分析[J]. 消化外科, 2006, 5(1) 26-29.

(编辑 汪勤俭)