文章编号:1000-5404(2009)10-0981-03

论著

拉米夫定联合乙肝免疫球蛋白阻断肝移植后HBV再感染的荟萃分析

魏立青[1],张 耀[2],宫海燕[3] (第三军医大学:[1]干休所,[2]军事预防医学院军队流行病学教研室,[3]西南医院预防感染控制科,重庆 400038)

摘 要:目的 系统评价拉米夫定与乙肝免疫球蛋白联合应用阻断肝移植后HBV再感染的疗效。**方法** 应用Meta分析的方法比较治疗组(联合应用LAM和HBIG)与对照组(单一应用LAM或HBIG)对移植后HBV再感染率的差异,以比值比(*OR*)为效应量进行合并分析。**结果** 共纳入研究文献7篇,研究样本360例。*OR*及95%可信限(95%*CI*)为0.34(95%*CI*:0.18,0.64),2组间HBV复发率的差异具有统计学意义($Z=3.33$, $P=0.001$)。各研究之间具有同质性($P=0.310$)。**结论** 拉米夫定与乙肝免疫球蛋白联合应用可有效阻断肝移植后HBV再感染,且联合用药的效果优于单一用药。

关键词: 肝移植; 再感染; Meta分析
中图法分类号: R181.32;R512.620.1;R657.3 **文献标识码:** A

Combined lamivudine and hepatitis B immunoglobulin to prevent hepatitis B recurrence after liver transplantation: a Meta-analysis study

WEI Li-qing[1], ZHANG Yao[2], GONG Hai-yan[3] ([1]Veteran's Home, [2]Department of Epidemiology, [3]Department of Infection Control, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficiency of lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin to prevent hepatitis B recurrence after liver transplantation. **Methods** The literature concerning the application of lamivudine and hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation was collected. The efficacy of initial lamivudine, and hepatitis B immunoglobulin alone or combined together was evaluated in liver transplantation recipients with hepatitis B by performing a systematic review of the literature with a Meta-analysis of clinical trials. Odds ratio (*OR*) was applied to evaluate the effect of therapeutic alliance to decrease the reinfection rate whether or not. **Results** We identified 7 clinical trials, and there were 360 patients subjected. *OR* and 95% confidence interval (95%*CI*) was 0.34 (95%*CI* ranging from 0.18 to 0.64). For overall test result, *Z* value was 3.33 and P value was 0.01. The *P* value was 0.310 for our test of study homogeneity. **Conclusion** Our meta-analysis shows that lamivudine or hepatis B immunoglobulin can effective prevent hepatitis B recurrence after liver transplantation, and therapeutic alliance is more effective than monotherapy, and tolerance to lamivudine or hepatis B immunoglobulin was good.

Key words: liver transplantation; recurrence; Meta-analysis

近年来,有关拉米夫定(lamivudine,LAM)和乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin,HBIG)预防肝移植术后乙型肝炎病毒(HBV)再感染的研究较多。目前有观点认为肝移植术后乙肝复发预防的关键是联合应用抗病毒药物和HBIG,但也有研究指出联合应用与单用上述2种药物在预防肝移植术后HBV再感染效果上没有明显不同。大多数研究存在无对照组、样本量太少等设计不合理的问题,且各研究之间的结论也存在较大的差异[1,2]。为了减少研究偏倚,我们在全面检索文献的基础上对上述文献进行定量综合分析,旨在从药物流行病学的角度为该病的临床决策分析提供客观证据。

1 材料与方法

1.1 资料来源

以"lamivudine"、"anti-hepatitis B immunoglobulin"、"liver transplantation"为主题词,检索1990年1月至2007年7月在

作者简介:魏立青,女,云南省昆明市人,护师,主要从事临床护理方面的研究。电话:(023)68753507,E-mail:wll.1980@163.com

收稿日期:2008-12-05;修回日期:2009-02-17

Medline、Elesiver、PubMed、BIOSIS Previews 和 HMIC 等数据库公开发表的文献,检索语种为英语;以“拉米夫定”、“乙肝免疫球蛋白”、“肝移植”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关于 LAM 与 HBIG 联合应用阻断肝移植后 HBV 再感染的研究;④治疗组联合应用 LAM 和 HBIG,对照组只应用 LAM 或 HBIG;⑤移植后均随访 1 年以上,以 HBV 再感染率作为疗效评价指标;⑥2 组在年龄、性别、病情等方面具有均衡可比性;⑦对多篇文献报道同一样本人群的情况,选择最为详细报道的文献作为研究对象。文献剔除标准:①LAM 与 HBIG 治疗肝移植再感染的描述性研究;②诊断及疗效判定标准不统一、样本资料交代不清楚;③文献提供的数据在分析时无法转化或应用。

1.3 质量控制

统一培训 2 名研究者进行文献检索。检索结果进行比对,以防止漏查文献。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。

1.4 统计学分析

采用 STATA 9.0 软件的 Meta 分析模块进行分析。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。结果判定:当 $OR=1$ 时提示 LAM 和 HBIG 单用或联用对再感染率无影响;当 $OR<1$ 时提示联用应用效果优于单独使用;当 $OR>1$ 时提示单独使用效果优于联用应用。异质性分析采用齐性检验,当 $P>0.10$ 时视为各研究间无统计学异质性;当各项研究之间具有同质性时采用固定效应模型(Mantel-Haenszel),反之则采用随机效应模型(Dersimonian-Laird)。采用 Bgg’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 纳入文献的基本特征

共检索到相关文献 83 篇,经逐一阅读全文并严格按照纳入和剔除标准,最终纳入 Meta 分析的文献共计 7 篇[3-9]。其中英文 6 篇,中文 1 篇。纳入文献均以 LAM 和 HBIG 单用或联用进行分组,疗程均在 1 年以上(表 1)。

2.2 联合治疗与单一治疗对 HBV 再感染率的影响

联合治疗组共计纳入病例 205 例,单一治疗组共计纳入病例 155 例。文献的异质性检验结果认为各研究之间具有同质性($Q=6.87$, $P=0.333$),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 0.34(95% *CI*:0.18,0.64),表明联合治疗组 HBV 的再感染率低于单一治疗组,差异具有统计学意义($Z=3.33$, $P<0.05$),见图 1。

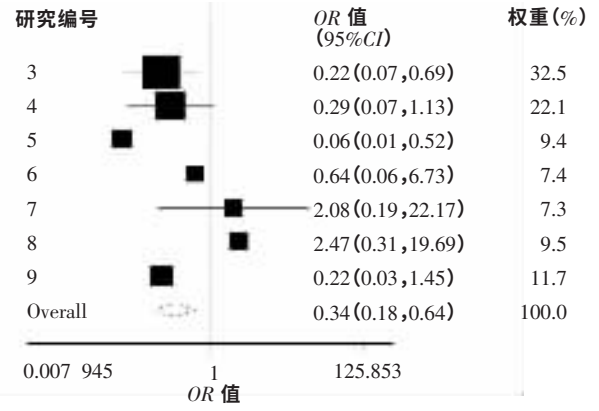


图 1 联合治疗与单一治疗 HBV 再感染率比较 (固定效应模型)

2.3 文献发表偏倚及敏感性分析

文献的发表偏倚分析采用 Begg’s Test,检验结果提示纳入分析的 7 篇文献无明显发表偏倚($Z=0.45$, $P=0.652$);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 2)。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 2 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。

表 1 纳入文献基本特征

文献来源	研究方法	治疗组样本/对照组样本(例)	治疗组具体治疗措施	对照组具体治疗措施	结果	Jadad 评分
Zheng[3]	CCT	114/51	LAM 100 mg/d + 小剂量 HBIG	LAM 100 mg/d	有显著差异	2
Dumortier[4]	CCT	17/43	LAM 150 mg/d + 小剂量 HBIG	小剂量 HBIG	有显著差异	3
Lu[5]	CCT	15/3	LAM 100 mg/d + 小剂量 HBIG	LAM 100 mg/d	有显著差异	2
Ferretti[6]	CCT	12/16	LAM 100 mg/d + 小剂量 HBIG	LAM 100 mg/d	有显著差异	3
Naoumov[7]	RCT	12/12	LAM 100 mg/d + 小剂量 HBIG	小剂量 HBIG	无显著差异	4
Buti[8]	RCT	17/14	LAM 100 mg/d + 小剂量 HBIG	LAM 100 mg/d	无显著差异	4
朱建平[9]	CCT	18/16	LAM 100 mg/d + 小剂量 HBIG	LAM 100 mg/d	有显著差异	2

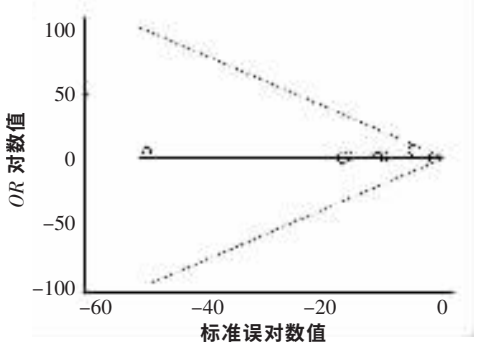


图 2　Begg's 发表偏倚分析

3　讨论

原位肝移植是目前治疗 HBV 相关终末期肝病最有效的手段。但移植后 HBV 再感染与否是影响肝移植成败的关键因素之一。研究显示,如不采取有效的预防措施,80% 以上的患者会发生 HBV 再感染[10]。因此,对 HBV 相关终末期肝病患者必须给予抗病毒治疗。临床上使用较多的抗病毒药物有核苷类似物(LAM)和乙肝免疫球蛋白(HBIG),前者通过抑制 HBV 逆转录酶和 DNA 聚合酶的活性来阻断 HBV DNA 的复制,后者则通过中和循环中的 HBV,阻止其感染移植肝脏[11,12]。目前,国内外大多数研究提倡 LAM 和 HBIG 联合应用预防 HBV 再感染,但文献报道多为描述性研究,没有设立严格的对照,使结果的可信度大为降低。此外,各研究之间也存在争议,如 Naoumov 等[7]报道联合用药(LAM + HBIG)与单一用药(LAM)对预防 HBV 再感染无明显差异,从而得出单一用药可以降低治疗成本的结论。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信。

本研究 Meta 分析结果显示,联合治疗组 HBV 的再感染率低于单一治疗组,差异具有统计学意义(Z = 3.33, P = 0.001)。所得结果表明,LAM 联合 HBIG 对阻断肝移植术后 HBV 再感染的效果优于单一使用 LAM 或 HBIG。为考察 Meta 分析结果的真实性和可靠性,研究对 2 组间年龄、性别、样本量等可疑混杂因素进行了均衡性检验,以增加组间的可比性;通过运用 2 种模型对纳入文献进行敏感性分析,结果表明 2 种分析结论一致,进一步加强了原结论的可信度;Begg's Test 分析示纳入文献的发表偏倚较小。

但值得注意的是,不同人病毒基因型、不同的起始 HBV 基线水平、HBeAg 阳性与否、肝脏疾病类型(重型肝炎的肝移植、肝硬化失代偿的肝移植、肝癌的肝移植)等差异可能导致疗效不同,但由于国内外文献数量和研究方法的限制,不能对这些因素进行进一步的分层分析。加之纳入的研究多为临床对照研究(CCT),Jadad 评分偏低,使结果的可信度受到一定的影响,且 2 篇 Jadad 评分较高的文献[7,8]均提示联合治疗与单独治疗间的差异无统计学意义(P > 0.05),故上述结论还有待纳入更多高质量的随机对照试验加以证实。

参考文献:

[1] 李　健, 魏宪义, 傅志仁. 拉米呋啶、乙肝免疫球蛋白防治肝移植术后 HBV 再感染的功效比较及临床应用进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(8): 568 - 570.

[2] 杨智清, 董家鸿. 预防肝移植术后乙肝病毒再感染的临床研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(11): 1181 - 1183.

[3] Zheng S, Chen Y, Liang T, *et al*. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B Immunoglobulin prophylaxis[J]. Liver Transpl, 2006, 12(2): 253 - 258.

[4] Dumortier J, Chevallier P, Scoazec J Y, *et al*. Combined lamivudine and hepatitis B immunoglobulin for the prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation: long-term results[J]. Am J Transplant, 2003, 3(8): 999 - 1002.

[5] Lu S C, Yan L N, Li B, *et al*. Lamivudine prophylaxis of liver allograft HBV reinfection in HBV related cirrhotic patients after liver transplantation [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004, 3(1): 26 - 32.

[6] Ferretti G, Merli M, Ginanni-Corradini S, *et al*. Low-dose intramuscular hepatitis B immune globulin and lamivudine for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2004, 36(3): 535 - 538.

[7] Naoumov N V, Lopes A R, Burra P, *et al*. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. J Hepaol, 2001, 34(6): 888 - 894.

[8] Buti M, Mas A, Prieto M, *et al*. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIg) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIg in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation[J]. J Hepaol, 2003, 38(6): 811 - 817.

[9] 朱建平, 李　磊, 张同琳, 等. 小剂量乙型肝炎免疫球蛋白与拉米夫定联合使用对肝移植术后乙肝复发的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2003, 7(3): 239 - 242.

[10] 丁　海, 端木浩, 吴岷岷, 等. 原位肝移植术后乙肝复发的诊断与治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2007, 6(2): 154 - 155.

[11] 夏　杰, 王永刚, 王宇明, 等. 拉米夫定预防肝移植术后乙型肝炎病毒再感染的研究[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27(3): 167 - 169.

[12] 王永刚, 夏　杰, 王宇明, 等. 肝移植后单一拉米夫定干预下 HBV 再感染及其相关因素分析[J]. 消化外科, 2005, 4(1): 6 - 9.

(编辑　龙　亮)