

拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效的系统评价

毛海鹰*, 康涛, 邱邦东, 姚玲(宜宾市第二人民医院感染科, 四川 宜宾 644000)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2270-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.22

摘要 目的:系统评价拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效。方法:计算机检索Pubmed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知识资源总库、维普数据库、万方数据库公开发表的文献,纳入拉米夫定联合阿德福韦酯与单用拉米夫定比较治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的随机对照试验,对纳入研究采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入19项随机对照试验,合计1 236例患者。Meta分析结果显示,试验组的病死率[RR=0.39,95%CI(0.16,0.97), $P<0.05$]、12个月和24个月时的病毒学突破率或基因型耐药率均显著低于对照组[RR=0.08,95%CI(0.03,0.23), $P<0.01$;RR=0.04,95%CI(0.01,0.15), $P<0.01$],12个月和24个月时的HBV-DNA转阴率均显著高于对照组[RR=1.51,95%CI(1.37,1.68), $P<0.01$;RR=1.47,95%CI(1.30,1.67), $P<0.01$];两组在改善肝功能Child-Pugh评分方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),并且均未发生严重不良反应。结论:拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化能显著抑制病毒复制,病毒学突破或基因型耐药率也显著低于单用拉米夫定治疗,可降低病死率,且安全性较好。

关键词 肝炎病毒;乙型肝炎肝硬化;拉米夫定;阿德福韦酯;系统评价

Therapeutic Efficacy of Lamivudine Combined with Adefovir Dipivoxil in the Treatment of Hepatitis B Virus-related Decompensated Cirrhosis: a Systematic Review

MAO Hai-ying, KANG Tao, QIU Bang-dong, YAO Ling (Dept. of Infectious Diseases, Yibin Municipal Second People's Hospital, Sichuan Yibin 644000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of lamivudine combined with adefovir dipivoxil in the treatment of hepatitis B virus (HBV)-related decompensated cirrhosis. METHODS: Retrieved from Pubmed, Cochrane Library, CBMdisc, CNKI, Chinese VIP database and WanFang database, the randomized controlled trials (RCTs) about lamivudine alone or combined with adefovir dipivoxil in the treatment of HBV-related decompensated cirrhosis were included. Meta-analysis was carried out with Rev Man 5.1 software. RESULTS: 19 RCTs were included, involving 1 236 patients. Results of meta-analysis showed that, but the mortality rate [RR=0.39, 95% CI(0.16, 0.97), $P<0.05$] and virological breakthrough or genotypic resistance rates of 12 and 24 months in trial group were lower than in control group [RR=0.08, 95% CI(0.03, 0.23), $P<0.01$; RR=0.04, 95% CI(0.01, 0.15), $P<0.01$]. The HBV-DNA negative rates of trial group were higher than that of control group both at the of 12 and 24 months treatment [RR=1.51, 95% CI(1.37, 1.68), $P<0.01$; RR=1.47, 95% CI(1.30, 1.67), $P<0.01$]; the difference of Child-Pugh scores of liver function had no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$), and no serious ADR was reported. CONCLUSIONS: Lamivudine combined with adefovir dipivoxil can inhibit virus replication significantly in the treatment of HBV-related decompensated cirrhosis. The virological breakthrough or genotypic resistance rates of it are significantly lower than lamivudine, and it can reduce mortality rate with sound safety.

KEY WORDS Hepatitis virus; Hepatic B cirrhosis; Lamivudine; Adefovir dipivoxil; Systematic review

虽然事后点评、事后干预可以纠正某些医师的不良处方习惯,但对问题处方若不能及时给予干预,则可能为临床用药的安全、合理、有效留下了隐患。因此,我院正在逐步完善医院信息系统的电子处方功能,设置了部分诊断与用药提示、重复用药提示、用药禁忌提示等,并利用计算机开展处方点评及医嘱。

4.3 统一标准、建立基本药物处方点评和监督制度可以促进基本药物处方点评工作的开展

随着基本药物处方点评工作的不断成熟,该项工作可通过统一标准、完善制度等举措进一步深化、细化,通过计算机及网络的应用逐步实现按药物、疾病、科室以及特殊人群等进

行点评。

5 结论

我院处方点评制度实施以来,通过建立、健全基本药物处方点评和监督制度,确保了较高的基本药物处方质量,但还应总结经验,进一步提高基本药物处方水平,以促进基本药物在我院的合理使用。

参考文献

- [1] 卫生部.处方管理办法[S].2007-05-01.
- [2] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2009:579.
- [3] 汤光.临床药理学[M].北京:化学工业出版社,2006:217.

(收稿日期:2012-05-24 修回日期:2012-10-30)

* 医师,硕士。研究方向:肝病、感染病学。E-mail: maohaiying@gmail.com

慢性乙型肝炎(HBV)严重威胁人类的生命健康,已成为一个全球性的公共卫生问题。我国属HBV高流行区,一般人群的表面抗原(HBsAg)阳性率为7.18%^[1]。据统计,HBV被确诊后,肝硬化的5年累积发生率为8%~20%,肝脏失代偿的5年累积发生率约为20%,其中代偿期肝硬化患者的5年生存率为80%~86%,而失代偿期肝硬化患者预后则较差,5年生存率仅为14%~35%^[2]。

HBV持续复制是导致肝脏炎症坏死和疾病发生发展的关键。研究^[3]表明,抗病毒治疗虽不能改善终末期肝硬化的最终结局,但能通过持续抑制病毒复制,改善患者肝脏功能,提高生存质量,延缓或减少其对肝移植的需求。自从美国肝病研究学会2009年治疗指南和我国最新乙肝防治指南^[1]提出可选用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化以来,许多学者做了不少相关的临床研究,但是每项研究的样本量不大,因此有必要对拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)进行系统评价,以分析其疗效和安全性,从而为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型:RCT;②研究对象:HBV-DNA阳性的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者;③干预措施:试验组在内科常规治疗(综合保肝、利尿、血浆和白蛋白支持及对症等治疗)的基础上加用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗,对照组在内科常规治疗的基础上加用拉米夫定治疗;④两组患者在年龄、性别、病情等方面均具有可比性。

排除标准:①重复报道的文献;②试验设计存在诊断标准及评价指标不统一、样本资料交代不清楚等问题;③合并丙型肝炎、丁型肝炎及人类免疫缺陷病毒感染的患者;④有肝细胞癌者或实施了外科手术者;⑤既往曾接受过核苷(酸)类似物抗病毒治疗者。

1.2 检索策略

计算机检索Pubmed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知识资源总库、维普数据库、万方数据库公开发表的文献,并追查所有纳入文献的参考文献,检索年限为2005年1月—2012年12月。检索词包括:“拉米夫定”、“阿德福韦酯”“肝硬化”“随机对照试验”“lamivudine”“adefovir”“liver cirrhosis”“randomized controlled trial”等。

1.3 结局指标

本研究以①HBV-DNA转阴率、②Child-Pugh评分、③病毒学突破或基因型耐药率、④病死率、⑤不良反应发生率为结局指标。

1.4 质量评价与资料提取

由两名评判员对纳入研究独立进行质量评价和资料提取,然后交叉核对,如有分歧通过讨论解决。文献质量评价采用Jadad评分标准,主要按随机分组情况、是否实施盲法、是否描述退出或失访人数及原因来进行质量评价。

资料提取包括文献标题、第一作者、发表时间、刊物名称、样本量、受试者特征、干预措施、剂量、疗程和研究结果,并尽可能将病毒学、生物化学及病死率等结果转换为意向性治疗分析数据。

1.5 统计学方法

统计学分析采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件。先对纳入试验进行异质性检验,若无异质性($P>0.1$),则采用固定效应模型进行合并;若有异质性($P\leq 0.1$),则分析原因,找出原因后进行亚组分析;如果异质性无法用合理的原因解释时,则采用随机效应模型进行合并。计数资料选择相对危险度(Relative risk, RR)作为系统评价指标,计量资料则采用均数差(Mean difference, MD),区间估计采用95%可信区间(Confidence interval, CI),当 $P<0.05$ 时表示两组间差异有统计学意义。发表偏倚采用倒漏斗图进行评估。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和质量评价

共检索到相关文献98篇,初筛后纳入30篇,进一步阅读全文后最终纳入19篇^[4-22]。其中, Pubmed来源2篇^[11-12],中国生物医学文献数据库、中国知识资源总库、维普数据库和万方数据库来源17篇^[4-10, 13-22]。文献排除的主要原因为:非RCT、代偿期乙型肝炎肝硬化患者、使用其他抗病毒药物等。19篇纳入文献共包括1 236例患者,其中试验组627例,对照组609例。

本研究纳入的19项RCT中,2项研究^[7-8]描述了具体的随机分组方法,其余研究均在文中提到了随机分组但未描述具体的方法;所有研究均未报道分配隐藏及具体的盲法;12项研究^[4-7, 10-16, 22]报道了退出或失访情况。所有研究的基线状况均具有可比性。纳入研究基本信息和质量评价详见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 HBV-DNA转阴率 13项研究^[4, 6-8, 11, 13, 15-17, 19-22]报道了治疗12个月时的HBV-DNA转阴率,各研究间无统计学异质性($P=0.20, I^2=24\%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组的HBV-DNA转阴率高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.51, 95% CI(1.37, 1.68), $P<0.01$]。6项研究^[9-10, 12-13, 19, 22]报道了治疗24个月时的HBV-DNA转阴率,各研究间无统计学异质性($P=0.31, I^2=15\%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组的HBV-DNA转阴率仍高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.47, 95% CI(1.30, 1.67), $P<0.01$]。

2.2.2 Child-Pugh评分 7项研究^[7-8, 11, 13-14, 17-18]报道了治疗12个月时的Child-Pugh评分,各研究间有统计学异质性($P<0.1, I^2=85\%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组的Child-Pugh评分低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-0.71, 95% CI(-1.22, -0.21), $P<0.01$]。3项研究^[12-13, 19]报道了治疗24个月时的Child-Pugh评分,各研究间无统计学异质性($P=0.86, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组的Child-Pugh评分低于对照组,但两组比较差异无统计学意义[MD=-0.14, 95% CI(-0.35, 0.07), $P>0.05$]。

2.2.3 病毒学突破或基因型耐药率 8项研究^[7, 9, 11, 13-14, 18-19, 22]报道了治疗12个月时的病毒学突破或基因型耐药率,各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组的病毒学突破或基因型耐药率低于对照组,两组比较差异有统计学意义

表1 纳入研究基本信息和质量评价

Tab 1 Characteristic and quality of the included trials

第一作者及发表年份	组别	治疗方案	样本例数	性别,例		年龄,岁	疗程,月	结局指标	Jadad评分																																																																																																																																																																																																																																																																									
				男性/女性																																																																																																																																																																																																																																																																														
施云珍 ^[4] 2010	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			25~62	12	①④	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	47							唐公恩 ^[5] 2010	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	22	12/10		18~62	6	④⑤	3	对照组	拉米夫定	23	12/11		周翠 ^[6] 2010	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	11			48.2±5.6	12	①④	3	对照组	拉米夫定	9			陈林 ^[7] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32	23/9		32~68	12	①②③④	3	对照组	拉米夫定	32	26/6		董乐凤 ^[8] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	43	38/48		48.7±10.2	12	①②	3	对照组	拉米夫定	43			刘鸿彬 ^[9] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	29	27/2		41.7±23.2	24	①③⑤	2	对照组	拉米夫定	28	25/3		刘旭玲 ^[10] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	60	42/18		45~55	24	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	60	38/22		莫国生 ^[11] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	18			32~55	12	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	18	21/15		邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	32			邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3
唐公恩 ^[5] 2010	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	22	12/10		18~62	6	④⑤	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	23	12/11						周翠 ^[6] 2010	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	11			48.2±5.6	12	①④	3	对照组	拉米夫定	9			陈林 ^[7] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32	23/9		32~68	12	①②③④	3	对照组	拉米夫定	32	26/6		董乐凤 ^[8] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	43	38/48		48.7±10.2	12	①②	3	对照组	拉米夫定	43			刘鸿彬 ^[9] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	29	27/2		41.7±23.2	24	①③⑤	2	对照组	拉米夫定	28	25/3		刘旭玲 ^[10] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	60	42/18		45~55	24	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	60	38/22		莫国生 ^[11] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	18			32~55	12	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	18	21/15		邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	32			邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39											
周翠 ^[6] 2010	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	11			48.2±5.6	12	①④	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	9							陈林 ^[7] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32	23/9		32~68	12	①②③④	3	对照组	拉米夫定	32	26/6		董乐凤 ^[8] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	43	38/48		48.7±10.2	12	①②	3	对照组	拉米夫定	43			刘鸿彬 ^[9] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	29	27/2		41.7±23.2	24	①③⑤	2	对照组	拉米夫定	28	25/3		刘旭玲 ^[10] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	60	42/18		45~55	24	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	60	38/22		莫国生 ^[11] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	18			32~55	12	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	18	21/15		邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	32			邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																										
陈林 ^[7] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32	23/9		32~68	12	①②③④	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	32	26/6						董乐凤 ^[8] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	43	38/48		48.7±10.2	12	①②	3	对照组	拉米夫定	43			刘鸿彬 ^[9] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	29	27/2		41.7±23.2	24	①③⑤	2	对照组	拉米夫定	28	25/3		刘旭玲 ^[10] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	60	42/18		45~55	24	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	60	38/22		莫国生 ^[11] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	18			32~55	12	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	18	21/15		邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	32			邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																									
董乐凤 ^[8] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	43	38/48		48.7±10.2	12	①②	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	43							刘鸿彬 ^[9] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	29	27/2		41.7±23.2	24	①③⑤	2	对照组	拉米夫定	28	25/3		刘旭玲 ^[10] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	60	42/18		45~55	24	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	60	38/22		莫国生 ^[11] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	18			32~55	12	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	18	21/15		邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	32			邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																								
刘鸿彬 ^[9] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	29	27/2		41.7±23.2	24	①③⑤	2																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	28	25/3						刘旭玲 ^[10] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	60	42/18		45~55	24	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	60	38/22		莫国生 ^[11] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	18			32~55	12	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	18	21/15		邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	32			邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																							
刘旭玲 ^[10] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	60	42/18		45~55	24	①④⑤	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	60	38/22						莫国生 ^[11] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	18			32~55	12	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	18	21/15		邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	32			邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																						
莫国生 ^[11] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	18			32~55	12	①②③④⑤	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	18	21/15						邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	32			邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																					
邱源旺 ^[12] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			38~65	24	①②③④⑤	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	32							邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	28			唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																				
邵江波 ^[13] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	33			26~73	24	①②③④⑤	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	28							唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3	对照组	拉米夫定	35			潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																			
唐建平 ^[14] 2011	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	35			29~62	12	②③④⑤	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	35							潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3	对照组	拉米夫定	34			王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																		
潘晓华 ^[15] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	34			31~65	18	①④⑤	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	34							王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3	对照组	拉米夫定	30	40/22		武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																																	
王春梅 ^[16] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	32			38~60	12	①④	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	30	40/22						武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2	对照组	拉米夫定	22			徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																																																
武玲 ^[17] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	24			26~66	12	①②⑤	2																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	22							徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2	对照组	拉米夫定	30			叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																																																															
徐森华 ^[18] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	30			34~73	12	②③⑤	2																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	30							叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2	对照组	拉米夫定	36			张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																																																																														
叶志典 ^[19] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	42			36~62	24	①②③⑤	2																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	36							张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2	对照组	拉米夫定	16			曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																																																																																													
张俊荣 ^[20] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	20				12	①⑤	2																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	16							曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2	对照组	拉米夫定	46	50/42		马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																																																																																																												
曾秀忠 ^[21] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	46			15~71	12	①	2																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	46	50/42						马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																																																																																																																											
马兰 ^[22] 2012	试验组	拉米夫定+阿德福韦酯	40			34~75	24	①③④	3																																																																																																																																																																																																																																																																									
	对照组	拉米夫定	40	41/39																																																																																																																																																																																																																																																																														

[RR=0.08, 95%CI(0.03, 0.23), $P<0.01$]。5项研究^[9, 12-13, 19, 22]报道了治疗24个月时的病毒学突破或基因型耐药率,各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组的病毒学突破或基因型耐药率仍低于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.04, 95%CI(0.01, 0.15), $P<0.01$]。

2.2.4 病死率 12项研究^[4-7, 10-16, 22]报道了病死率,各研究间无统计学异质性($P=0.91, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组的病死率低于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.39, 95%CI(0.16, 0.97), $P<0.05$]。

2.2.5 不良反应 12项研究^[5, 9-15, 17-20]报道了与药物相关的不良反应。试验组常见的不良反应为乏力、头晕、恶心、腹胀、腹痛、腹泻等非特异性症状。虽然邱源旺等^[12]的研究(设有拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦3个对照组)报道了5例试验组

患者出现了肾功能损害,但是其发生率和阿德福韦酯治疗组比较,差异无统计学意义,且经停药及相应治疗后肾功能恢复正常。另外,试验组未见横纹肌溶解、周围神经损害、乳酸酸中毒等严重不良反应。

2.3 发表偏倚和敏感性分析

对纳入研究中测量HBV-DNA转阴率的试验绘制倒漏斗图,详见图6。由图6可见,未发现明显发表偏倚。

3 讨论

目前,对于失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,国内、外最新治疗指南均建议:若HBV-DNA阳性,不论丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)是否升高,均应立即开始抗病毒治疗,而且疗程是长期甚至终生的^[1-3]。失代偿期肝硬化是干扰素的禁忌证,因此核苷(酸)类似物就成了抗病毒治疗的唯一选择。拉米夫定能快速抑制病毒复制且耐受性较好,但是长期治疗耐药率较高;阿德福韦酯虽然耐药率低于拉

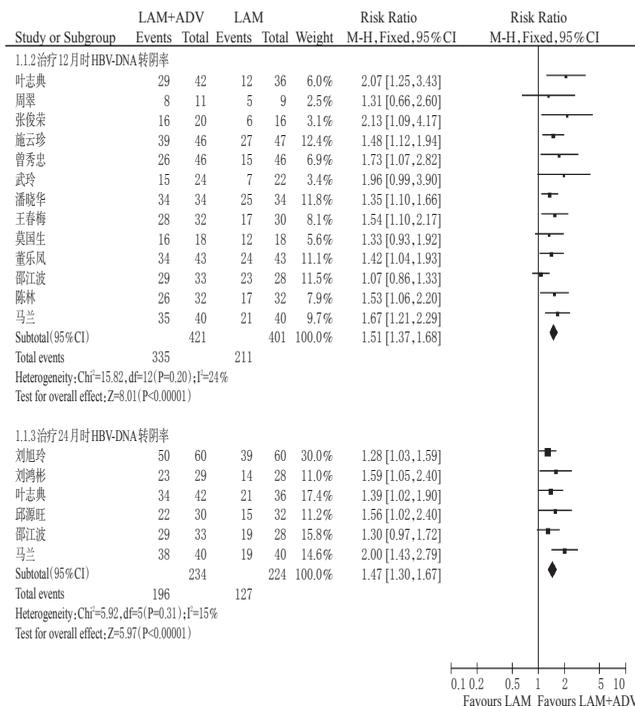


图1 两组HBV-DNA转阴率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the HBV-DNA negative rates in 2 groups

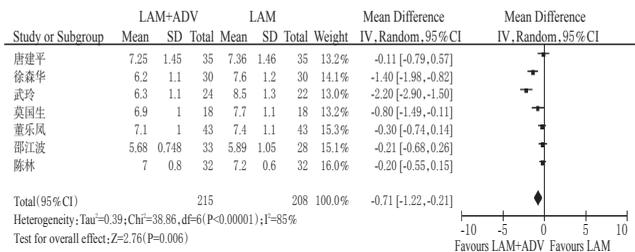


图2 两组治疗12个月时Child-Pugh评分的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the Child-Pugh scores in 2 groups at the 12 months of treatment

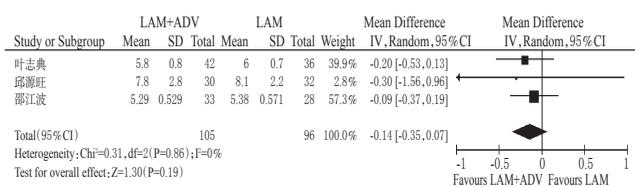


图3 两组治疗24个月时Child-Pugh评分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the Child-Pugh scores in 2 groups at the 24 months of treatment

米夫定,但其起效较慢、抗病毒能力相对较弱。因此,拉米夫定和阿德福韦酯均不是治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的最佳选择。恩替卡韦虽能快速抑制病毒复制且耐药率较低,但有研究显示^[23],其会导致乳酸酸中毒,甚至危及患者生命。由于拉米夫定和阿德福韦酯的耐药突变位点在HBV聚合酶的不同结构域,二者之间无交叉耐药,将其联合可相互弥补不足,其优点已在HBV的治疗中得到证实^[24],因此国内、外治疗指南均

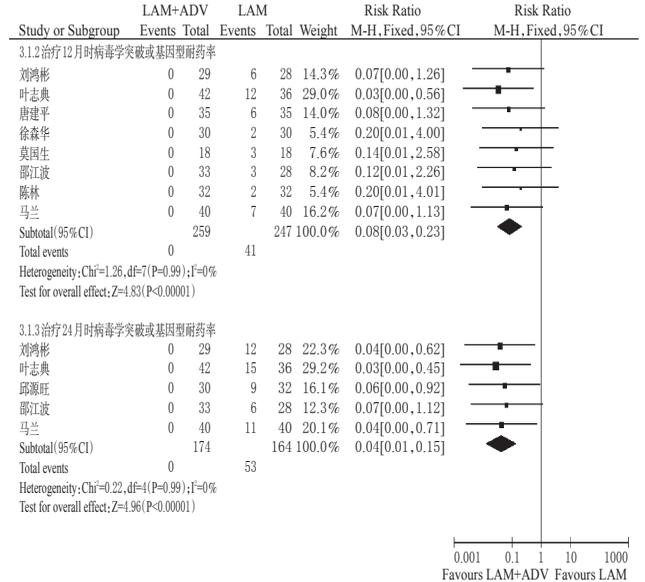


图4 两组病毒学突破或基因型耐药率的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the virological breakthrough or genotypic resistance rates in 2 groups

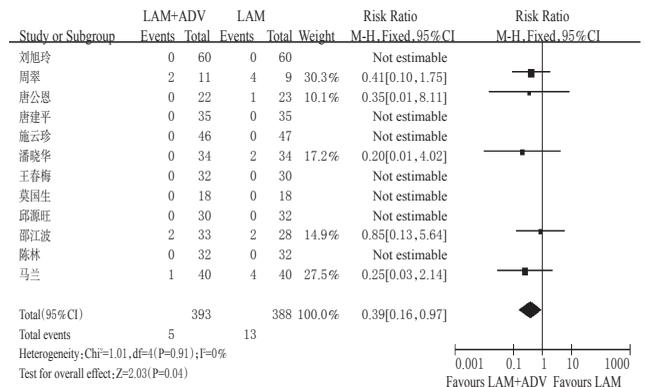


图5 两组病死率的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the mortality rates in 2 groups

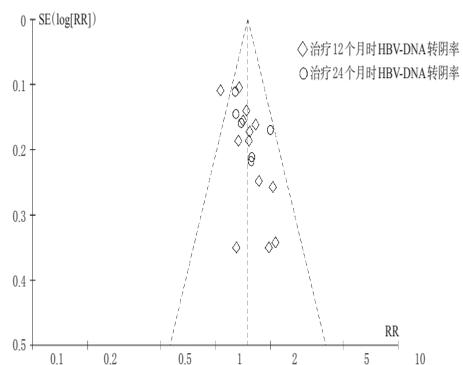


图6 HBV-DNA转阴率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of HBV-DNA negative rates

提出可选用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化。

拉米夫定是目前治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化循证医学证据和安全性资料最为充分的药物^[25]。因此,本研究遵循循证医学的相关研究原则,收集了2012年12月以前所有有关拉米

夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的RCT,采用Meta分析对其疗效进行合并定量分析。结果,试验组虽然在Child-Pugh评分方面与对照组比较无明显优势($P > 0.05$),但是在病死率、HBV-DNA转阴率、病毒学突破或基因型耐药率方面均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,试验组虽有患者出现肾功能损害,但是其发生率与阿德福韦酯治疗组比较无统计学差异,且未出现横纹肌溶解、周围神经损害、乳酸酸中毒等严重不良反应。

Meta分析的客观性和准确性主要依赖全面和高质量的文献支持。但是,由于有些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;同时,本Meta分析中部分研究对具体的随机化方法、盲法及分配隐藏描述不全面,从而导致了文献质量不高。解决的方法:对多个数据库及相关参考文献进行检索以扩大文献来源;分析时选用客观实验室指标以减少测量偏倚;系统评价时采用倒漏斗图以检测发表偏倚。此外,还应看到:(1)本研究仅检索了中文和英文RCT,且纳入的均为中文文献,提示可能存在发表偏倚和语言分布偏倚。对于发表偏倚,笔者已采用倒漏斗图进行检测;至于语言分布偏倚,从另一方面来说,可以认为本研究排除了人种这个对药物疗效的影响因素,因此本Meta分析的结果应该更适用于中国人,或者黄种人。(2)部分试验设计者基于伦理学考虑而在拉米夫定耐药后加用了阿德福韦酯进行挽救治疗,这在一定程度上影响了Child-Pugh评分的结果。

综上所述,拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化能明显地抑制病毒复制,病毒学突破或基因型耐药率也显著低于拉米夫定,可降低病死率,适合于长期抗病毒治疗。但是同替诺福韦一样,应警惕该方案的肾毒性,因此其长期的疗效和安全性还需继续随访观察。此外,由于纳入研究在质量和设计上的局限,上述结论还需更多大规模、多中心、设计和实施严格的RCT来进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会肝脏病学分会,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.
- [2] European Association for the study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012,57(1):167.
- [3] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*, 2009,50(3):1.
- [4] 施云珍,李朝霞,曹天高,等.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床观察[J].中国高等医学教育,2010,10(11):131.
- [5] 唐公恩.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床分析[J].临床荟萃,2010,25(15):1314.
- [6] 周翠.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗肝硬化失代偿期的近期疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(230):70.
- [7] 陈林,周祖模,石永明.拉米夫定和阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期疗效观察[J].国际流行病学传染病学杂志,2011,38(3):159.
- [8] 董乐凤,步宝坤,尹燕峰.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗

乙型肝炎失代偿期肝硬化的临床疗效[J].中国医师进修杂志,2011,34(19):27.

- [9] 刘鸿彬,张衍强.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的疗效观察[J].内蒙古中医药,2011,31(24):75.
- [10] 刘旭玲,杨林虹,刘长凯.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效及安全性研究[J].中国当代医药,2011,18(35):66.
- [11] 莫国生,吴子龙,张金龙,等.拉米夫定初始联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化1年的疗效评价[J].中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(2):129.
- [12] 邱源旺,黄利华,周红燕,等.乙型肝炎肝硬化失代偿期患者抗病毒治疗的疗效分析[J].中华肝脏病杂志,2011,19(2):130.
- [13] 邵江波,徐君,朱东来,等.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者96周临床观察[J].中国医药指南,2011,9(23):12.
- [14] 唐建平.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察[J].中国医药指南,2011,9(22):89.
- [15] 潘晓华.失代偿乙型肝炎肝硬化患者应用阿德福韦酯与拉米夫定的疗效观察[J].按摩与康复医学,2012,3(6):34.
- [16] 王春梅,穆秀芝.联合用药方案对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的疗效观察[J].中国当代医药,2012,19(17):54.
- [17] 武玲,武德廉.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2012,37(2):186.
- [18] 徐森华.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化临床疗效观察[J].中国医药科学,2012,2(1):106.
- [19] 叶志典,阮运河,莫思柏,等.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效[J].广东医学,2012,33(5):693.
- [20] 张俊荣,胡俊,鲍福全.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J].吉林医学,2012,33(16):3432.
- [21] 曾秀忠,袁春梅,洪婉媚.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床研究[J].中外医疗,2012,31(20):99.
- [22] 马兰,高有方,王兴民,等.探讨抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化失代偿的临床疗效[J].中国医药指南,2012,10(29):551.
- [23] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. *Hepatology*, 2009,50(6):2001.
- [24] 刘敏,徐瀚峰.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J].中国药房,2011,22(48):4563.
- [25] 于乐成,王磊,王吉耀,等.乙型肝炎病毒相关肝硬化抗病毒治疗专家会议纪要[J].肝脏,2009,14(5):404.

(收稿日期:2013-01-14 修回日期:2013-03-19)