

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.10.004

· 论 著 ·

# 核苷(酸)类似物序贯/序贯联合聚乙二醇干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的 Meta 分析

贾晓艳<sup>1,2</sup>, 程勇前<sup>2</sup>, 张政<sup>2</sup>, 赵平<sup>2</sup>

(1 河北北方学院, 河北 张家口 075000; 2 中国人民解放军第 302 医院, 北京 100039)

**[摘要]** **目的** 系统评价核苷(酸)类似物(NAs)序贯/序贯联合聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(CHB)的有效性及其安全性。**方法** 检索建库至 2017 年 3 月 25 日 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库、万方数据知识服务平台、中文科技期刊全文数据库, 纳入 NAs 抗病毒治疗产生病毒学应答后, 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗 CHB 患者的随机对照试验(RCT), 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 比较治疗结束时 HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 阴转率。**结果** 最终纳入 9 个研究, NAs 序贯 Peg-IFN 研究 4 个, NAs 序贯联合 Peg-IFN 研究 5 个。治疗结束时, 与单用 NAs 相比, NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗可提高 HBeAg 血清学转换率(31.2% vs 11.7%,  $OR = 3.69$ , 95%  $CI$  为 2.43~5.60,  $P < 0.01$ ), 提高 HBsAg 阴转率(11.5% vs 0.5%,  $OR = 9.31$ , 95%  $CI$  为 2.72~31.89,  $P < 0.01$ )。亚组分析结果显示, NAs 序贯 Peg-IFN 治疗组的 HBeAg 血清学转换率高于对照组[25.3%(42/166) vs 10.0%(17/170),  $OR = 3.1$ , 95%  $CI$  为 1.66~5.79,  $P < 0.01$ ]; NAs 序贯联合 Peg-IFN 治疗组的 HBeAg 血清学转换率高于对照组[36.8%(63/171) vs 13.5%(23/171),  $OR = 4.24$ , 95%  $CI$  为 2.41~7.46,  $P < 0.01$ ]。序贯/序贯联合治疗组不良反应多见, 大多数可耐受或对症处理后好转。**结论** HBeAg 阳性 CHB 抗病毒治疗中, 应用 NAs 产生病毒学应答后, 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗 48 周可提高 HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 阴转率。

**[关键词]** 聚乙二醇干扰素; 核苷(酸)类似物; 慢性乙型肝炎; 序贯治疗; HBeAg 阳性

**[中图分类号]** R512.6<sup>+</sup>2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)10-0909-07

## Meta analysis on nucleo(s) tide analogues sequential/sequential combined with pegylated interferon for the therapy of HBeAg-positive chronic hepatitis B

JIA Xiao-yan<sup>1,2</sup>, CHENG Yong-qian<sup>2</sup>, ZHANG Zheng<sup>2</sup>, ZHAO Ping<sup>2</sup> (1 Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of nucleo(s) tide analogues (NAs) sequential/NAs sequential combined with pegylated interferon (Peg-IFN) for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B(CHB). **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, and Chinese Medical databases (CNKI, Wanfang and VIP) from database establishment to March 25, 2017 were retrieved, randomized controlled trials of NAs sequential/sequential combined with Peg-IFN for the treatment of CHB after application of NAs to achieve virologic response were included in study, Meta analysis was performed by RevMan 5.3 software, HBeAg seroconversion rate and HBsAg negative conversion rate at the end of treatment were compared. **Results** Nine studies were eventually included, 4 were about NAs sequential Peg-IFN, 5 about NAs sequential combined with Peg-IFN. At the end of treatment, compared with using NAs monotherapy for antiviral treatment, NAs sequential/sequential combined with Peg-IFN therapy can improve HBeAg seroconversion rate(31.2% vs 11.7%;  $OR, 3.69$  [95%  $CI, 2.43 - 5.60$ ];  $P < 0.01$ ) and HBsAg negative conversion rate(11.5% vs 0.5%;  $OR, 9.31$  [95%  $CI, 2.72 - 31.89$ ];  $P < 0.01$ ). According to the results of subgroup analysis, HBeAg seroconversion rate in NAs sequential Peg-IFN

**[收稿日期]** 2016-12-07

**[基金项目]** 国家“十二五”重大专项子课题(2013ZX10002001); 首都卫生发展科研专项(2014-2-5033)

**[作者简介]** 贾晓艳(1988-), 女(汉族), 河北省辛集市人, 硕士研究生, 主要从事肝病诊疗及相关免疫学研究。

**[通信作者]** 赵平 E-mail: zhaop9262@sina.com

therapy group was higher than control group (25.3% [42/166] vs 10.0% [17/170]; OR, 3.1 [95% CI, 1.66 – 5.79];  $P < 0.01$ ); HBeAg seroconversion rate in NAs sequential combined with Peg-IFN therapy was higher than control group (36.8% [63/171] vs 13.5% [23/171]; OR, 4.24 [95% CI, 2.41 – 7.46];  $P < 0.01$ ). Sequential/sequential combination therapy showed more adverse reaction, most of which can be tolerated or improved after symptomatic treatment. **Conclusion** For the treatment of HBeAg-positive CHB, after application of NAs to achieve virologic response, NAs sequential/sequential combined with Peg-IFN therapy for 48 weeks can significantly increase HBeAg seroconversion rate and HBsAg negative conversion rate.

[Key words] pegylated interferon; nucleo(s) tide analogues; chronic hepatitis B; sequential therapy; HBeAg-positive

[Chin J Infect Control, 2017, 16(10): 909 – 915]

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的慢性疾病,已成为全球性的卫生问题,全球约有 4 亿人感染 HBV, CHB 可以进展为肝硬化、肝衰竭或肝细胞癌,严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。我国 HBsAg 携带率为 7.18%, 每年约 30 万人死于 HBV 感染引起的终末期肝病。持续活跃的 HBV 复制是引起肝脏炎症、肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌的最重要因素,探索有效的抗病毒治疗意义重大。目前,抗病毒药物主要包括核苷(酸)类似物[nucleo(s) tide analogues, NAs]和干扰素(interferon, IFN),两种药物均难以消除肝细胞内持续存在的共价环状闭合 DNA(cccDNA),难以彻底清除 HBV。临床实践和循证医学探索 CHB 抗病毒治疗的研究一直未停止。有研究表明, NAs 治疗可以部分恢复患者的免疫功能<sup>[2]</sup>,低病毒载量的患者对聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, Peg-IFN)的应答能力更好<sup>[3]</sup>,且 NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗存在协同作用,可以提高抗病毒疗效<sup>[4-5]</sup>。但是关于 NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 的治疗方案是否能够提高疗效仍不确切。2015 年中国指南中明确指出使用 NAs 降低病毒载量后,联合或序贯 Peg-IFN 的方案,较 NAs 单药在 HBeAg 血清学转换及 HBsAg 下降方面有一定的优势;而 2017 欧洲肝脏协会(EASL)指出,对于长期 NAs 抑制的 CHB 患者,并不推荐加用 Peg-IFN 或转换至 Peg-IFN 治疗。本研究搜索国内外主要期刊数据库中关于 NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗 HBeAg 阳性 CHB 的相关文献,以期为临床 CHB 序贯抗病毒治疗方法的探索提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入文献标准

#### 1.1.1 研究类型 NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN

治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者的临床随机对照试验(RCT),无语言及盲法限制,能获得原文或分析所需的准确数据。

1.1.2 研究对象 HBeAg 阳性 CHB 患者,其诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎的诊断标准, NAs 抗病毒治疗一段时间达到病毒学抑制后,序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗。

1.1.3 干预措施 NAs[恩替卡韦(ETV)、阿德福韦酯(ADV)或替诺福韦(TDF)]抗病毒治疗达到病毒学抑制后,治疗组接受 NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗,对照组继续接受 NAs 治疗。

1.1.4 疗效评定指标 以治疗结束时 HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 阴转率作为主要疗效判定指标,将安全性作为次要疗效判定指标。

1.2 排除文献标准 (1)非临床试验研究;(2)非随机对照临床试验;(3)合并其他肝病者,如自身免疫性肝病、酒精性肝病、胆汁淤积性肝病等;(4)合并丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒等感染者;(5)存在抄袭、雷同数据或涉嫌重复的研究;(6)非中英文文献。

1.3 检索策略 全面检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、中文科技期刊全文数据库(VIP)已发表的 NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗 HBeAg 阳性 CHB 的 RCT,检索时限为从建库至 2017 年 3 月 25 日,同时追溯纳入研究的参考文献。Embase 检索式 #1 “chronic hepatitis B”: ab. ti; #2 “chronic hepatitis B”/exp/mj; #3 #1 OR #2; #4 “nucleo(s) tide analogue” OR “entecavir”/exp OR “entecavir” OR “adefovir”/exp OR “adefovir” OR “lamivudine” OR “telbivudine” OR “tenfovir”: ab. ti; #5 “peginterferon”/exp OR “peginterferon” OR “PEG-IFN” OR “polyethylene glycol-interferon” OR “pegylated interferon”/exp OR “pegy-

lated interferon” OR “pegasys” : ab. ti; # 6 “HBeAg-positive”: ab. ti; # 7 “randomized controlled trial” : ab. ti; # 8 “randomized controlled trial”/exp/mj; # 9 # 7 OR # 8; # 10 # 3 and # 4 and # 5 and # 6 and # 9。CNKI 采用“主题检索”, 检索方法为“慢性乙型肝炎”或“慢乙肝”并且“聚乙二醇干扰素”并且“HBeAg 阳性”或“HBeAg +”。万方数据知识服务平台采用“主题检索”, 检索词为“慢性乙型肝炎”或“慢乙肝”与“聚乙二醇干扰素”与“HBeAg 阳性”。VIP 采用“题名或关键词”检索, 检索方法为“慢性乙型肝炎”或“慢乙肝”与“聚乙二醇干扰素”与“HBeAg 阳性”。

1.4 数据提取和偏倚风险评估 由 2 位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料, 并对纳入研究的方法学质量进行评价, 如遇分歧咨询第三方协助裁定。文献筛选时首先阅读题目和摘要进行初筛, 排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文复筛, 以确定最后是否纳入。采用 excel 提取资料, 主要包括: (1) 纳入研究的基本信息; (2) 研究对象的基线特征; (3) 干预措施的具体方法及疗程; (4) 研究设计偏移风险评价的关键要素; (5) 所关注的结局指标等。纳入研究的方法学质量由 2 名评价员按照 Cochrane 系统评价员手册推荐的针对 RCT 的偏倚风险评估工具进行评价<sup>[6]</sup>。

1.5 统计分析 应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 二分类变量选用相对危险度比值比 (OR) 及 95%CI 作为效应指标; 连续型变量选用标准化均数 (SMD) 及 95%CI 作为效应指标。纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析, 同时结合  $I^2$  定量判断异质性的程度 ( $I^2$  为 25%、50% 和 75% 分别代表存在低、中、高等程度异质性)。若各研究间无统计学异质性 ( $P \geq 0.10$  并且  $I^2 \leq 50\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究间存在统计学异质性, 进一步分析异质性来源, 明显的临床异质性采用亚组分析、敏感性分析或描述性分析等方法进行处理, 排除明显临床异质性的影响后, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。

## 2 结果

2.1 检索结果 初步检索相关研究 828 篇, 排除重复文献 265 篇, 排除不相关的文献后, 对 49 篇文献进行全文阅读, 最终有 9 篇文献符合纳入与排除标准, 进行 Meta 分析。其中 NAs 序贯 Peg-IFN 治疗

组 166 例, 对照组 170 例; NAs 序贯联合 Peg-IFN 治疗组和对照组各 171 例。见图 1。

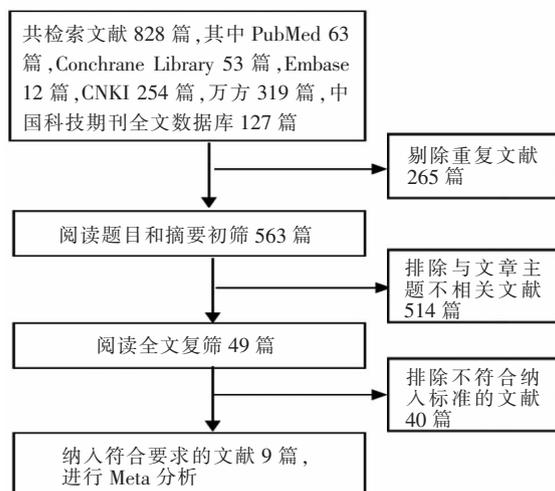


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Literature screening process and results

2.2 纳入研究的特征 纳入 9 个研究, 共 678 例 HBeAg 阳性 CHB 患者, 其中治疗组 337 例, 对照组 341 例。治疗组应用 NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN, 对照组应用 NAs, NAs 应用时间为 9 个月~4 年, 其中 1 篇研究未提及 NAs 应用时间, 治疗组序贯/序贯联合 Peg-IFN 疗程均为 48 周。见表 1。

2.3 纳入研究的质量方法学评价 按照 Cochrane 提供的偏倚风险评估方法, 仅 1 个研究<sup>[7]</sup> 采用随机数字表法分组, 其余未描述具体的随机和隐蔽方法。9 个研究均未对研究者、受试者和结局测量者实施盲法。4 个研究<sup>[7,9-11]</sup> 未报道退出与失访, 3 个研究<sup>[12-14]</sup> 无患者退出, 2 个研究<sup>[8,15]</sup> 出现出组及未随访现象。9 个研究均报告了预先设计的全部测量指标。见图 2。

### 2.4 疗效评价

2.4.1 治疗结束时 HBeAg 血清学转换率 共有 9 个研究<sup>[7-15]</sup> 678 例患者报道了治疗结束时 HBeAg 血清学转换率。各研究间不存在异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $\chi^2 = 1.10$ ,  $P = 1.00$ ), 采用固定效应模型进行合并分析, 结果显示, NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗组的 HBeAg 血清学转换率高于 NAs 单药对照组 [31.2% (105/337) vs 11.7% (40/341),  $OR = 3.69$ , 95%CI 为 2.43~5.60,  $P < 0.01$ ], 差异有统计学意义。见图 3。亚组分析结果显示, NAs 序贯 Peg-IFN 治疗组的 HBeAg 血清学转换率高于对照组 [25.3% (42/166) vs 10.0% (17/170),  $OR = 3.1$ ,

95%CI 为 1.66~5.79,  $P < 0.01$ ]; NAs 序贯联合 Peg-IFN 治疗组的 HBeAg 血清学转换率高于 NAs 单药对照组[36.8%(63/171) vs 13.5%(23/171),  $OR = 4.24, 95\%CI$  为 2.41~7.46,  $P < 0.01$ ]。合

并分析和亚组分析结果均提示与 NAs 单药治疗相比, NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗可以提高 CHB 患者 HBeAg 血清学转换率。见图 4。

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 Basic information of included literatures

纳入文献	病例数 (T/C)	性别 (男/女)	年龄(岁)	NAs 及应用时间	序贯/序贯联合 Peg-IFN 应用时间(周)	序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗前 HBeAg
房建婷 2013 <sup>[7]</sup>	26/25	T:22/4 C:23/2	T:28.8±3.6 C:29.4±2.9	ADV 72~144 周	48	阳性, (5S/CO, 50S/CO)
Chi 2017 <sup>[8]</sup>	39/38	T:28/11 C:30/8	T:35±9 C:35±9	ETV/TDF≥48 周	48	阳性
Chen 2013 <sup>[9]</sup>	27/30	未提及	未提及	ETV≥2 年	48	阳性, <50 PEIU/mL
袁建军 2014 <sup>[10]</sup>	26/28	31/23	42.8±11.9	ETV, 应用疗程不详	48	阳性
初贵君 2016 <sup>[11]</sup>	50/50	T:39/11 C:38/12	T:37.67±10.23 C:38.41±10.22	ADV 72~144 周	48	阳性, 低效价
蒋兆荣 2016 <sup>[12]</sup>	30/30	54/6	37.2±10.23	ETV 1~4 年	48	阳性
陈学福 2013 <sup>[13]</sup>	27/30	T:20/7 C:21/9	T:31.8±7.7 C:32.4±7.1	ETV 96 周	48	阳性, (<0.227 PEIU/mL, 50 PEIU/mL)
成娟 2014 <sup>[14]</sup>	18/12	20/10	30.6±6.8	ADV≥2 年	48	阳性
Ning 2014 <sup>[15]</sup>	94/98	T:75/19 C:85/13	未提及	ETV 9~36 月	48	阳性, <100 PEIU/mL

纳入文献	序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗前 HBV DNA	治疗方案	
		治疗组	对照组
房建婷 2013 <sup>[7]</sup>	<1 000 copies/mL	ADV (1 次/天, 10 mg/次) 72~144 周→ADV (1 次/天, 10 mg/次) + Peg-IFN α-2a (1 次/周, 180 μg/次) 48 周	ADV (1 次/天, 10 mg/次) 72~144 周→ADV (1 次/天, 10 mg/次) 48 周
Chi 2017 <sup>[8]</sup>	<2 000 copies/mL	38 例应用 ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) ≥48 周, 1 例应用 TDF (1 次/天, 245 mg/次) ≥48 周→加用 Peg-IFN α-2b (1 次/周, 1.5 μg/Kg) 48 周, 48 周停 Peg-IFN α-2b	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) ≥48 周→ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) 72 周
Chen 2013 <sup>[9]</sup>	<500 copies/mL	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) ≥2 年→ETV (1 次/d, 0.5 mg/次) + Peg-IFN α-2a (1 次/周, 180 μg/次) 12 周→Peg-IFN α-2a 36 周	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) ≥2 年→ETV (1 次/d, 0.5 mg/次) 48 周
袁建军 2014 <sup>[10]</sup>	<2 000 copies/mL	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次)→ETV (1 次/d, 0.5 mg/次) + Peg-IFN α-2a (1 次/周, 180 μg/次) 48 周	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次)→ETV (1 次/d, 0.5 mg/次) 48 周
初贵君 2016 <sup>[11]</sup>	检测下限	ADV (1 次/天, 10 mg/次) 72~144 周→ADV (1 次/天, 10 mg/次) + Peg-IFN α-2a (1 次/周, 180 μg/次) 48 周	ADV (1 次/天, 10 mg/次) 72~144 周→ADV (1 次/天, 10 mg/次) 48 周
蒋兆荣 2016 <sup>[12]</sup>	<500 copies/mL	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) 1~4 年→ETV (1 次/d, 0.5 mg/次) + Peg-IFN α-2a (1 次/周, 135 μg/次) 48 周	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) 1~4 年→ETV (1 次/d, 0.5 mg/次) 48 周
陈学福 2013 <sup>[13]</sup>	<500 copies/mL	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) 96 周→ETV (1 次/d, 0.5 mg/次) + Peg-IFN α-2a (1 次/周, 180 μg/次) 12 周→Peg-IFN α-2a (1 次/周, 180 μg/次) 36 周	ETV (1 次/天, 0.5 mg/次) 96 周→ETV (1 次/d, 0.5 mg/次) 48 周
成娟 2014 <sup>[14]</sup>	较基线下降 2log	ADV (1 次/天, 10 mg/次) ≥2 年→Peg-IFN α-2a (1 次/周, 180 μg/次) 48 周	ADV (1 次/天, 10 mg/次) ≥2 年→ADV (1 次/天, 10 mg/次) 48 周
Ning 2014 <sup>[15]</sup>	<1 000 copies/mL	恩替卡韦 (1 次/天, 0.5 mg/次) 9~36 月→恩替卡韦 (1 次/d, 0.5 mg/次) + Peg-IFN α-2a (1 次/周, 180 μg/次) 8 周→Peg-IFN α-2a 40 周	恩替卡韦 (1 次/天, 0.5 mg/次) 9~36 月→恩替卡韦 (1 次/天, 0.5 mg/次) 48 周

注: T 为治疗组; C 为对照组; ETV: 恩替卡韦 (entecavir); ADV: 阿德福韦 (酯) (adefovir)

2.4.2 治疗结束时 HBsAg 阴转率 共有 5 个研究<sup>[9-10, 13-15]</sup> 390 例患者报道了治疗结束时 HBsAg 阴转率。各研究间不存在异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $\chi^2 = 0.44$ ,  $P = 0.98$ )。采用固定效应模型进行合并分析,结果显示,NA 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗组的 HBsAg 阴转率高于对照组 [11.5% (22/192) vs 0.5% (1/198),  $OR = 9.31$ , 95%  $CI$  为 2.72~31.89,  $P < 0.01$ ], 差异有统计学意义,提示 NA 序贯/序贯联合 Peg-IFN 抗病毒治疗可以有效提高 HBsAg 阴转率。见图 5。

2.5 不良反应 纳入的 9 个研究中,4 个研究<sup>[7-9, 11]</sup> 未提及不良反应,3 个研究<sup>[8, 10, 12]</sup> 治疗组的不良反应高于对照组,2 个研究<sup>[13-14]</sup> 只有治疗组出现轻度不良反应,2 个研究<sup>[8, 15]</sup> 详细描述治疗过程中出现的不良事件。NA 不良反应少见, Peg-IFN 的不良反应包括流感样症候群、一过性外周血细胞减少、精神抑郁、自身免疫性疾病等,轻度不良反应可耐受或对症处理后好转,因此,在定期监测的情况下,NA 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗 HBeAg 阳性 CHB 是安全有效的。

陈学福 2013	袁建军 2014	蒋兆荣 2016	房建婷 2013	成娟 2014	初贵君 2016	Chen 2013	Ning 2014	Chi 2017	
?	?	?	+	?	?	?	?	?	Random sequence generation(selection bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	?	Allocation concealment(selection bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	?	Blinding of participants and personnel(performance bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment(detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data(attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting(reporting bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Other bias

注:图中横轴为质量评价条目, + 为满足此条目标标准; - 为不满足或未提及此条目标标准; ? 为部分满足或者从文献中无法得到足够信息

图 2 纳入文献方法学质量评价汇总表

Figure 2 Methodology quality evaluation summary table of included literatures

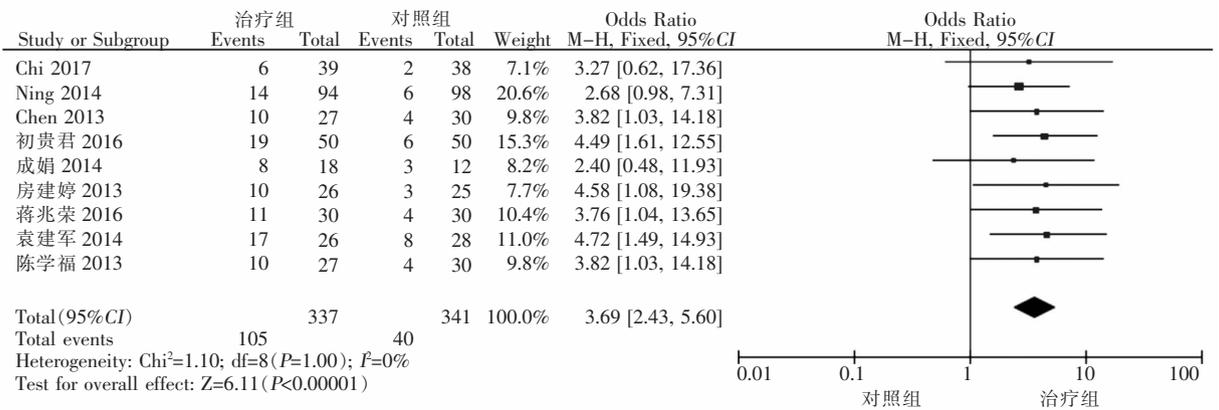


图 3 治疗结束时 HBeAg 血清学转换率森林图

Figure 3 Forest plot of HBeAg seroconversion rates at the end of therapy

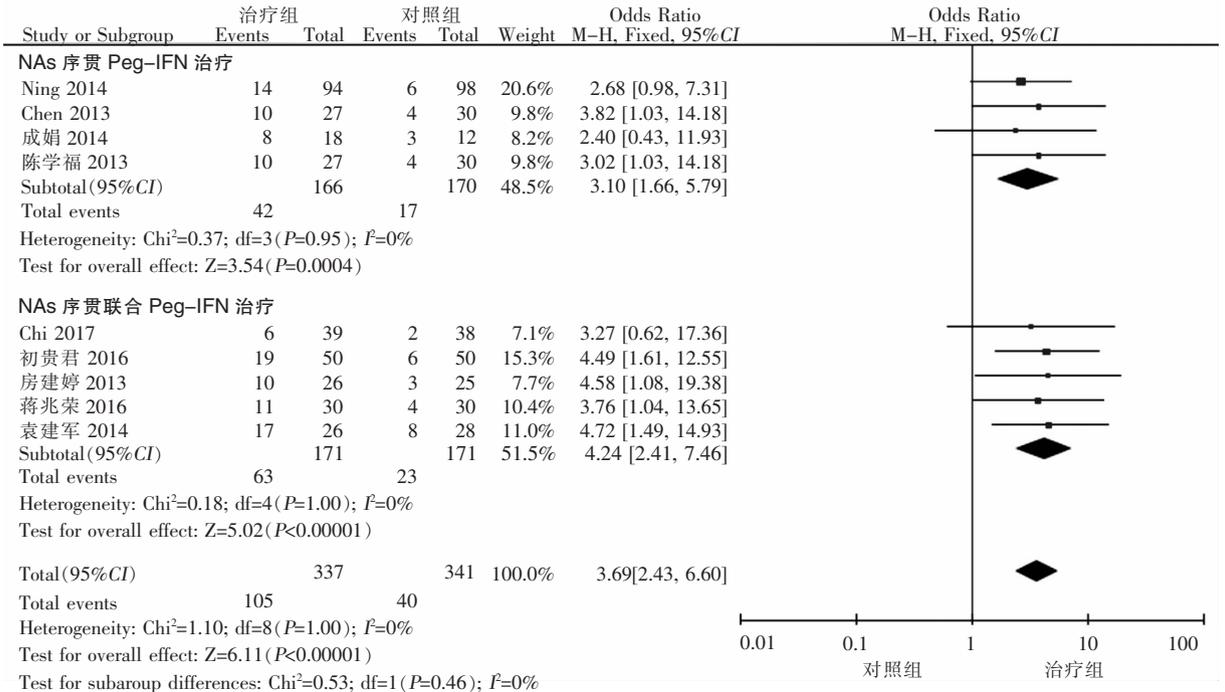


图 4 治疗结束时 HBeAg 血清学转换率亚组分析森林图

Figure 4 Forest plot of HBeAg seroconversion rates of subgroups at the end of therapy

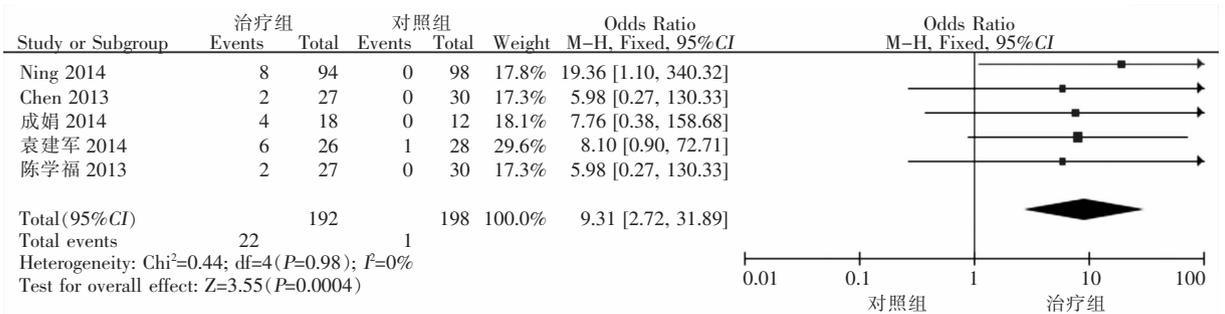


图 5 治疗结束时 HBsAg 阴转率森林图

Figure 5 Forest plot of HBsAg negative conversion rates at the end of therapy

### 3 讨论

3.1 临床疗效分析 NAs 和 Peg-IFN 抗病毒作用的机制不同;NAs 通过竞争性抑制 HBV DNA 多聚酶,强效抑制病毒复制,改善肝组织炎症;Peg-IFN 通过增强 HBV 特异性 T 淋巴细胞功能及经干扰素信号通路产生多种抗病毒蛋白而抑制病毒复制及转录环节,达到抗病毒及增强机体免疫功能的效果<sup>[16]</sup>。目前,现有的单药抗病毒疗效仍然不能令人满意,尚未研发出更有效的抗病毒治疗药物,但通过对现有抗病毒治疗方案进行优化,可以提高抗病毒疗效。

序贯/序贯联合治疗在临床实践中逐渐得到越来越多的应用,本 Meta 分析主要选取应用 NAs 9 个月至 4 年不等,产生病毒学应答后序贯/序贯联合 Peg-IFN 继续治疗,探讨其治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者的疗效。Meta 分析结果显示,在 NAs 治疗取得一定疗效的基础上,序贯/序贯联合 Peg-IFN 抗病毒治疗可以有效提高 HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 阴转率。经过 NAs 治疗的患者序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗取得较好的疗效,可能与 NAs 治疗后部分患者取得病毒学应答有关,提示我们可根据患者个体化抗病毒治疗情况选择序贯/序贯联合治疗方案,以尽可能追求临床治愈。研究<sup>[17]</sup>证明,基线 HBsAg 定量及治疗过程中 HBsAg 定量的

下降水平可以预测血清学应答率。纳入的 9 个研究均是 48 周的固定疗程,比较不同药物的疗效差异,如果根据 HBsAg 滴度下降情况,适当延长疗程和随访观察时间,可能在持续抑制 HBV DNA 的前提下获得更高的 HBeAg 血清学转换率或 HBsAg 阴转率。

目前,对应用 NAs 产生病毒学应答的 CHB 患者抗病毒治疗方案仍在进一步探讨中,序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗是近年来的研究热点<sup>[18]</sup>。本组结果可见,NAs 序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗比维持 NAs 单药治疗可取得更好的疗效,HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 阴转率更高,值得进一步扩大样本随访研究。

3.2 安全性分析 Peg-IFN 不良反应多见,但在临床实践中,定期随访监测不良反应,可以提高 Peg-IFN 治疗安全性。

3.3 本系统评价的局限性 纳入的 9 个研究中,应用 NAs(ETV、ADV 及 TDF)产生病毒学应答后,序贯/序贯联合 Peg-IFN 治疗的时间点存在不同程度的差异,9 个月至 4 年不等;序贯/序贯联合治疗前 HBeAg 阳性,5 个研究<sup>[7,9,11,13,15]</sup> HBeAg 为低效价,以上因素可能导致各研究间的差异,可能影响该系统评价的可靠性。纳入的大部分研究缺乏对随机化方法及随机方案隐藏的详细描述,不能排除存在实施偏倚及选择性偏倚的可能性。

## 【参考文献】

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [2] Boni C, Lampertico P, Talamona L, et al. Natural killer cell phenotype modulation and natural killer/T-cell interplay in nucleos(t)ide analogue-treated hepatitis e antigen - negative patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2015, 62(6): 1697-1709.
- [3] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6): 2002-2009.
- [4] Hu P, Shang J, Zhang W, et al. O116 : Predictive value of baseline and on-treatment qHBsAg level in HBeAg positive CHB patients who switched from NUCs to pegylated interferon A-2A: a further analysis from new switch study[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(Suppl 2): S235-S262.
- [5] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study)[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1512-1522.
- [6] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: cochrane book series*[M]. Wiley-Blackwell, 2008: 102-108.
- [7] 房建婷. 阿德福韦酯序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 低效价慢性乙型肝炎患者的疗效 [J]. *中华传染病杂志*, 2013, 31(10):608-612.
- [8] Chi H, Hansen BE, Guo S, et al. Pegylated interferon Alfa-2b add-on treatment in hepatitis B virus envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogue: a randomized, controlled trial (PEGON)[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(7): 1085-1093.
- [9] Chen XF, CHEN XP, Max J, et al. Optimized strategy: sequential pegylated interferon  $\alpha$ -2a therapy in entecavir-treated patients CHB without satisfactory end-point led to HBeAg seroconversion [J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (Suppl 1): S300-S301.
- [10] 袁建军,朱晓继. 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 对核苷酸类似物治疗后的慢性乙型肝炎患者疗效分析 [J]. *成都医学院学报*, 2014,9(1): 80-81.
- [11] 初贵君. 阿德福韦酯序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 低效价慢性乙型肝炎患者的疗效分析 [J]. *中国民康医学*, 2016,28( 10): 68-69.
- [12] 蒋兆荣,张金荣,余亚新,等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗难治性慢性乙型肝炎 HBeAg 血清学转换疗效观察 [J]. *肝脏*, 2016, 21(8): 644-647.
- [13] 陈学福,陈小苹,马晓军,等. 序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗恩替卡韦经治未达满意终点乙型肝炎的疗效 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(7): 502-505.
- [14] 成娟,王大伟,邢陈,等. 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗阿德福韦酯经治的 e 抗原阳性慢性乙型肝炎临床观察 [J]. *肝脏*, 2014,19(9): 689-691.
- [15] Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial) [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4): 777-784.
- [16] Chelbi-Alix MK, Wietzerbin J. Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research [J]. *Biochimie*, 2007, 89(6-7): 713-718.
- [17] Lee JM, Ahn SH, Kim HS, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir [J]. *Hepatology*, 2011, 53 (5): 1486-1493.
- [18] 陈新月. 慢性乙型肝炎患者如何获得临床治愈 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(3):257-260.