

# 糖皮质激素联合核苷(酸)类似物 治疗对乙型肝炎病毒相关肝衰竭 临床疗效的Meta分析

杨君, 胡中杰, 侯维, 刘海霞, 董金玲, 赖曼, 王征, 王馨(首都医科大学附属北京佑安医院 肝病重症医学科, 北京 100069)

**摘要:** **目的** 评估糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗对乙型肝炎病毒相关(hepatitis B virus, HBV)肝衰竭的临床疗效。**方法** 通过计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和中华医学会数字化期刊库中采用糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗HBV相关肝衰竭的随机对照研究, 检索范围为自建库至2019年3月, 同时手动检索相关期刊和会议论文集。中文数据库主要检索词包括: 糖皮质激素、肝衰竭、乙型肝炎、HBV、氢化可的松、地塞米松、泼尼松及甲泼尼龙; 英文数据库主要检索词包括liver failure、hepatitis B、glucocorticoids、dexamethasone及methylprednisolone。采用RevMan 5.3件进行Meta分析, 评估糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗对HBV相关肝衰竭患者病死率、肝性脑病发生率及消化道出血的影响。**结果** 本研究共纳入12篇文献, 总计1069例患者, 使用的糖皮质激素药物包括地塞米松和甲泼尼龙。地塞米松组4周病死率为12.44% (24/193), 对照组为35.05% (68/194), 差异有统计学意义( $OR = 0.26$ , 95% $CI$ : 0.16~0.44,  $P < 0.001$ )。甲泼尼龙组4周病死率为20.34% (24/118), 对照组为33.91% (39/115), 差异有统计学意义( $OR = 0.38$ , 95% $CI$ : 0.19~0.75,  $P = 0.006$ )。地塞米松组肝性脑病发生率为5.56% (9/162), 对照组为15.88% (27/170), 差异无统计学意义( $OR = 0.53$ , 95% $CI$ : 0.03~9.44,  $P = 0.66$ )。甲泼尼龙组4周肝性脑病发生率为6.82% (6/88), 对照组为19.10% (17/89), 差异有统计学意义( $OR = 0.31$ , 95% $CI$ : 0.11~0.84,  $P = 0.02$ )。地塞米松组消化道出血发生率为2.47% (4/162), 对照组为4.70% (8/170), 甲泼尼龙组消化道出血发生率为11.67% (14/120), 对照组为10.26% (12/117), 差异均无统计学意义( $OR = 0.55$ , 95% $CI$ : 0.16~1.88,  $P = 0.34$ ;  $OR = 1.02$ , 95% $CI$ : 0.43~2.40,  $P = 0.96$ )。**结论** 地塞米松或甲泼尼龙联合核苷(酸)类似物治疗均可降低HBV相关肝衰竭患者4周病死率, 对消化道出血均无显著影响。

**关键词:** 糖皮质激素; 肝功能衰竭; 肝炎病毒, 乙型

## Clinical effects of glucocorticoids combined with nucleos(t)ide analogues on hepatitis B virus related liver failure: a Meta-analysis

Yang Jun, Hu Zhongjie, Hou Wei, Liu Haixia, Dong Jinling, Lai Man, Wang Zheng, Wang Xin (Department of Severe Liver Disease, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract:** **Objective** To estimate the clinical effects of glucocorticoids combined with nucleos(t)ide analogues on hepatitis B virus (HBV) related liver failure. **Methods** Randomized controlled trials about glucocorticoids combined with nucleos(t)ide analogues in treatment of HBV related liver failure were searched in database including PubMed, China Academic Journals Full-text Database (CJFD), Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Science and Technology Periodicals Database, Wanfang Data and Digital Library of Chinese Medical Association from the establishment time to March 2019. Related journals and conference proceedings were manually searched. The key words were liver failure, hepatitis B, glucocorticoids, dexamethasone and methylprednisolone in Chinese and English. Meta analysis was conducted by RevMan 5.3 to assess the effects of glucocorticoids on mortality, incidence of hepatic encephalopathy and gastrointestinal bleeding. **Results** A total of 1069 patients from 12 studies were included, and the glucocorticoids drugs included dexamethasone and methylprednisolone. The 4-week mortality

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.02.010

基金项目: 中国初级保健基金会佑安肝病艾滋病基金(2017003)

通讯作者: 胡中杰 Email: yfcyt@139.com

of patients in dexamethasone group and control group were 12.44% (24/193) and 35.05% (68/194), respectively, the difference was statistically significant ( $OR = 0.26$ , 95% $CI$ : 0.16~0.44,  $P < 0.001$ ). The 4-week mortality of patients in methylprednisolone group and control group were 20.34% (24/118) and 33.91% (39/115), respectively, the difference was statistically significant ( $OR = 0.38$ , 95% $CI$ : 0.19~0.75,  $P = 0.006$ ). The incidence of hepatic encephalopathy of patients in dexamethasone group and control group were 5.56% (9/162) and 15.88% (27/170), respectively, the difference was not statistically significant ( $OR = 0.53$ , 95% $CI$ : 0.03~9.44,  $P = 0.66$ ). The incidence of hepatic encephalopathy of patients in methylprednisolone group and control group were 6.82% (6/88) and 19.10% (17/89), respectively, the difference was statistically significant ( $OR = 0.31$ , 95% $CI$ : 0.11~0.84,  $P = 0.02$ ). The incidence of gastrointestinal bleeding of patients in dexamethasone group and control group were 2.47% (4/162) and 4.70% (8/170), respectively, the difference was not statistically significant ( $OR = 0.55$ , 95% $CI$ : 0.16~1.88,  $P = 0.34$ ). The incidence of gastrointestinal bleeding of patients in methylprednisolone group were 11.67% (14/120) and 10.26% (12/117), respectively, the difference was not statistically significant ( $OR = 1.02$ , 95% $CI$ : 0.43~2.40,  $P = 0.96$ ). **Conclusions** Dexamethasone or methylprednisolone combined with nucleos(t)ide analogues antiviral treatment can reduce the 4-week mortality rate for patients with HBV-related liver failure, and have no effects on gastrointestinal bleeding.

**Key words:** Corticosteroid; Liver failure; Hepatitis B virus

肝衰竭是多种因素引起的严重肝功能损伤, 肝脏合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿, 出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病和腹水等为主要表现的一组临床综合征。国内外肝衰竭病因的差异显著, 欧美发达国家主要为酒精及丙型肝炎所致, 我国的主要病因是肝炎病毒感染, 尤其是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染<sup>[1]</sup>。糖皮质激素在急性肝衰竭、亚急性肝衰竭及慢加急性 (亚急性) 肝衰竭中的应用尚无统一结论<sup>[2]</sup>。本文采用Meta分析, 对国内外糖皮质激素联合核苷 (酸) 类似物治疗HBV相关肝衰竭的随机对照研究进行分析, 评价糖皮质激素治疗的疗效和不良反应, 指导临床更好地选择治疗方案。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 按照 Cochrane Handbook 5.3 推荐的方法系统检索 PubMed、中国学术期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和中华医学会数字化期刊库, 检索范围为自建库至 2019 年 3 月。数据库检索时, 针对各数据库的特点采用相应的检索策略和检索式, 中文数据库主要检索词包括: 糖皮质激素、肝衰竭、乙型肝炎、HBV、氢化可的松、地塞米松、泼尼松及甲泼尼龙。英文数据库主要检索词包括 liver failure、hepatitis B、glucocorticoids、dexamethasone 及 methylprednisolone。搜索相关临床研究及所纳入研究的参考文献, 手工检索相关期刊和会议论文集。

**1.2 文献纳入及排除标准** 纳入标准: ①研究类型为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); ②研究对象为 HBV 相关肝衰竭患者; ③干预措施为治疗组和对照组均接受常规治疗 (药物保肝治疗、

核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗、抗感染治疗、预防消化道出血、有或无人工肝治疗), 治疗组在常规治疗基础上加用糖皮质激素治疗 (种类、剂量、疗程、方案不限); ④有常规治疗与联合糖皮质激素治疗肝衰竭的疗效及安全性数据; ⑤能获取主要结局 (有效率、病死率) 的原始研究数据。排除标准: ①无法获取原始研究数据、非 RCT 文献; ②药物性肝损伤、自身免疫性肝病、酒精性肝病或其他原因导致的非 HBV 相关肝衰竭; ③研究对象同时合并其他类型病毒感染, 如甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒等。

**1.3 资料提取及质量控制** 由两名研究人员独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则讨论解决或交由第 3 名研究者协助判断。提取的资料包括: 研究的基本情况、样本量、治疗措施、剂量、疗程及随访时间。采用修改后的 Jadad 量表评价纳入研究的文献质量, 包括以下 4 个方面: ①随机序列的产生, 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; ②分配隐藏, 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; ③盲法, 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; ④撤出与退出, 描述则为 1 分, 未描述为 0 分。记分为 0~7 分, 0~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。

**1.4 统计学处理** 采用 Revman 5.3 软件进行统计分析, 采用  $\chi^2$  检验进行异质性分析, 应用比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 评价结局指标。用  $P$  值及  $I^2$  统计量评估纳入研究的异质性,  $P > 0.1$  且  $I^2 < 50\%$  认为无异质性, 采用固定效应模型;  $P < 0.1$  且  $I^2 \geq 50\%$  认为存在异质性, 采用随机效应模型并进行亚组分析, 探寻

异质性来源,降低异质性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索** 根据检索策略,初检共确定了 142 篇与本研究可能相关的中英文文献。通过阅读文章题目和摘要排除 117 篇文献;剩余的 25 篇文献中,通过阅读全文,有 13 篇文献不符合纳入标准;最终符合纳入标准的文献共 12 篇<sup>[3-14]</sup>,总计 1069 例患者。检索流程图见图 1,文献的基本情况见表 1。

**2.2 纳入文献的质量评价** 在纳入的 12 篇文献中,1 篇<sup>[7]</sup>采用随机对照双盲方法,具体描述了随机序列产生的方法;明确两组基线情况具有可比性,说明入选及疗效标准,盲法恰当,描述了撤出与退出, Jadad 量表评分为 7 分。2 篇<sup>[4,9]</sup>采用随机对照方法,描述了随机序列产生方法,说明入选及疗效标准,未描述盲法,未描述撤出与退出, Jadad 量表评分为 4 分。9 篇<sup>[3,5,6,8,10-14]</sup>未描述随机序列产生方法,未描述分配隐藏,未描述盲法,描述了撤出与退出,

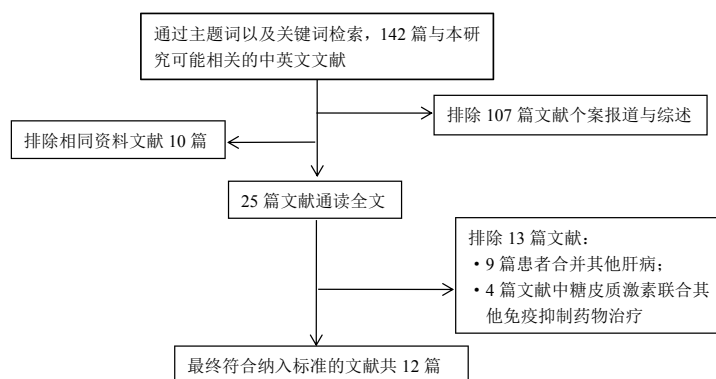


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本情况

研究	国家	发表时间 (年)	例数		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别(男/ 女, 例)	治疗方案		评分 (分)
			治疗组	对照组			治疗组	对照组	
吴锦瑜 <sup>[3]</sup>	中国	2011	43	44	32.2 ± 7.95	68/19	拉米夫定+地塞米松 10 mg, 7 d	拉米夫定	4
袁术生 <sup>[4]</sup>	中国	2014	150	150	46.28 ± 12.69	262/38	恩替卡韦+地塞米松 10 mg, 5d	恩替卡韦	4
郑锦辉 <sup>[5]</sup>	中国	2014	12	20	48.4 ± 11.3	29/3	拉米夫定+地塞米松 2.5 mg, 14 d	拉米夫定	4
Zhang XQ <sup>[6]</sup>	中国	2011	56	114	38.4 ± 9.95	152/18	拉米夫定+地塞米松 10 mg, 5 d	拉米夫定	4
Fujiwara K <sup>[7]</sup>	日本	2018	14	5	45.0 ± 14.2	11/8	拉米夫定/恩替卡韦+甲泼尼龙 1000 mg, 根据患者情况决定 停药时间	拉米夫定/ 恩替卡韦	7
Zhao J <sup>[8]</sup>	中国	2012	30	26	40.87 ± 12.6	43/13	抗病毒治疗+甲泼尼龙(80 mg、 60 mg、40 mg), 3 d	抗病毒治 疗	4
李林芳 <sup>[9]</sup>	中国	2016	26	22	47.94 ± 13.27	-	恩替卡韦+甲泼尼龙 1 mg/ (d·kg) 3 d后减量, 用至2周	恩替卡韦	4
龙云 <sup>[10]</sup>	中国	2016	32	32	43.1 ± 8.6	37/27	拉米夫定+甲泼尼龙 1 mg/ (d·kg), 3d后减量, 用至2周	拉米夫定	4
罗森 <sup>[11]</sup>	中国	2018	30	35	43.1 ± 10.5	51/14	替诺福韦/恩替卡韦+甲泼尼龙 40 mg, 1周	替诺福韦/ 恩替卡韦	4
丁雷 <sup>[12]</sup>	中国	2015	30	30	40.35 ± 10.4	36/24	恩替卡韦+甲泼尼龙 1 mg/ (d·kg), 3 d后减量, 用至1 周	恩替卡韦	4
王君萍 <sup>[13]</sup>	中国	2018	20	25	39.62 ± 9.73	-	拉米夫定+阿德福韦酯+甲泼 尼龙(120 mg, 2 d + 80 mg, 3d)	拉米夫定+ 阿德福韦 酯	4
彭伟明 <sup>[14]</sup>	中国	2012	33	32	45	39/26	拉米夫定+地塞米松(10 mg, 5 d + 5 mg, 10 d, 每日1次) + 5 mg, 每日1次, 用至3周	拉米夫定	4

注: 治疗组和对照组均接受常规治疗[药物保肝治疗、核苷(酸)类似物抗病毒治疗、抗感染治疗、预防消化道出血、有或无人工肝治疗], 治疗组在常规治疗基础上加用糖皮质激素治疗(种类、剂量、疗程、方案不限); “-”为文献中未提及

Jadad 量表评分为 4 分。Cochrane 文献质量偏倚风险评估结果见图 2。

2.3 病死率 纳入的 12 篇文献共计 1069 例患者。糖皮质激素均为静脉给药，核苷（酸）类似物抗病毒药物口服。

2.3.1 地塞米松治疗 共 4 篇文献<sup>[3-6]</sup> 总计 589 例 HBV 相关肝衰竭患者接受了地塞米松治疗，地塞米松治疗组病死率为 12.26% (32/261)，对照组病死率为 39.94% (131/328)。合并后  $I^2 = 81.2\%$ ，有异质性。2 篇文献<sup>[3,4]</sup> 观察 4 周，治疗组病死率为 12.44% (24/193)，对照组病死率为 35.05% (68/194)。1 篇文献观察 8 周<sup>[5]</sup>，治疗组病死率为 50.00% (6/12)，



图 2 纳入 12 篇文献的偏倚风险评估图

对照组病死率为 45.00% (9/20)。1 篇文献<sup>[6]</sup> 观察 12 周，治疗组病死率为 3.57% (2/56)，对照组病死率为 47.37% (54/114)。观察 4 周的 2 篇文献<sup>[3,4]</sup> 同质性较好 ( $P = 0.56$ ,  $I^2 = 0\%$ )，应用固定效应模型进行分析，结果表明地塞米松组与对照组相比，4 周病死率差异有统计学意义 ( $OR = 0.26$ ,  $95\%CI: 0.16 \sim 0.44$ ,  $P < 0.001$ )，见图 3。

2.3.2 甲泼尼龙治疗 共 7 篇文献<sup>[7-14]</sup> 总计 402 例 HBV 相关肝衰竭患者接受了甲泼尼龙治疗，甲泼尼龙组病死率为 20.30% (41/202)，对照组病死率为 31.00% (62/200)，合并后  $I^2 = 0\%$ 。1 篇文献<sup>[7]</sup> 观察 2 周，治疗组病死率为 35.71% (5/14)，对照组病死率为 60.00% (3/5)。4 篇文献<sup>[8-11]</sup> 观察 4 周，治疗组病死率为 20.34% (24/118)，对照组病死率为 33.91% (39/115)。1 篇文献<sup>[12]</sup> 观察 8 周，治疗组病死率为 0.00% (0/30)，对照组病死率为 10.00% (3/30)。1 篇文献<sup>[13]</sup> 观察 12 周，治疗组病死率为 25.00% (5/20)，对照组病死率为 28.00% (7/25)。1 篇文献<sup>[13]</sup> 观察 24 周，治疗组病死率为 35.00% (7/20)，对照组病死率为 40.00% (10/25)。观察 4 周的 4 篇文献<sup>[8-11]</sup> 无异质性 ( $P = 0.16$ ,  $I^2 = 41\%$ )，应用固定效应模型分析，结果表明甲泼尼龙组与对照组相比，病死率差异有统计学意义 ( $OR = 0.38$ ,  $95\%CI: 0.19 \sim 0.75$ )。见图 4。

## 2.4 肝性脑病发生率

2.4.1 地塞米松治疗 给予地塞米松治疗的 4 篇文献中有 2 篇<sup>[4,5]</sup> (332 例患者) 报道了肝性脑病的发生

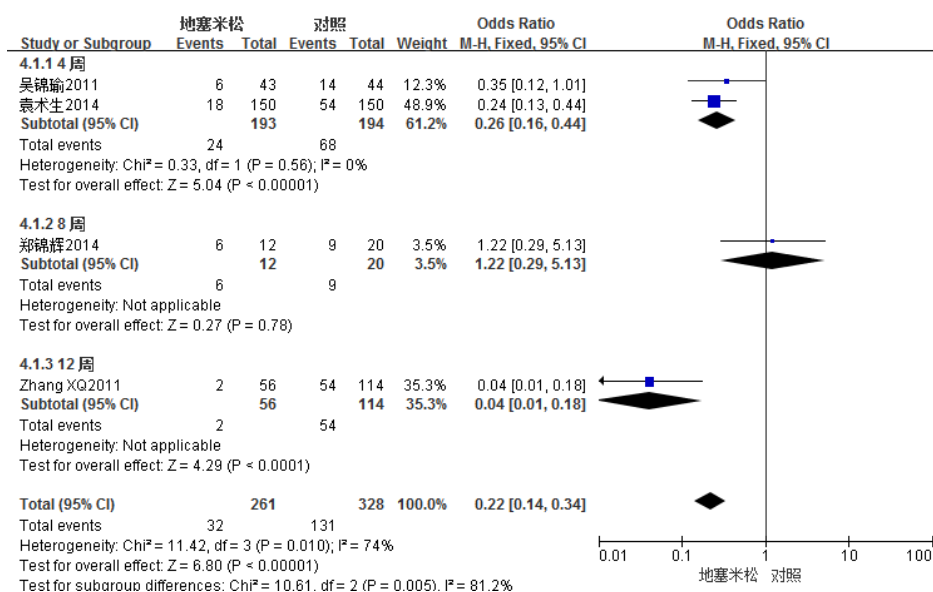


图 3 糖皮质激素联合核苷（酸）类似物治疗 HBV 相关肝衰竭患者病死率的森林图：地塞米松组与对照组

情况, 治疗组肝性脑病发生率为 5.56% (9/162), 对照组为 15.88% (27/170), 合并后  $I^2 = 88.7\%$ , 有异质性。1 篇文献<sup>[4]</sup> 观察 4 周, 治疗组肝性脑病发生率为 2.00% (3/150), 对照组肝性脑病发生率为 14.00% (21/150); 1 篇文献<sup>[5]</sup> 观察 8 周, 治疗组肝性脑病发生率为 50% (6/12), 对照组肝性脑病发生率为 30% (6/20)。研究间存在异质性, 采用随机效应模型合并, 治疗组与对照组相比, 肝性脑病发生率的差异无统计学意义 ( $OR = 0.53$ , 95%CI: 0.03 ~ 9.44), 见图 5。

**2.4.2 甲泼尼龙治疗** 给予甲泼尼龙治疗的 8 篇文献中共 5 篇 (282 例)<sup>[9-13]</sup> 报道了肝性脑病发生情况, 治疗组肝性脑病发生率为 5.8% (8/138), 对照组为 17.36% (25/144), 合并后  $I^2 = 0\%$ , 无异质性。有 3 篇文献<sup>[9-11]</sup> 观察 4 周, 治疗组肝性脑病发生率为 6.82% (6/88), 对照组肝性脑病发生率为 19.10% (17/89); 有 2 篇文献<sup>[12,13]</sup> 观察 8 周, 治疗组肝性脑病发生率为 4% (2/50), 对照组肝性脑病发生率为 14.55% (8/55)。观察 4 周的 3 篇文献无异质性 ( $P = 0.87$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型分析, 结果表明甲泼尼龙治疗组与对照组相比,

肝性脑病 4 周发生率的差异有统计学意义 ( $OR = 0.31$ , 95%CI: 0.11 ~ 0.84,  $P = 0.02$ )。观察 8 周的 2 篇文献无异质性 ( $P = 0.17$ ,  $I^2 = 47\%$ ), 采用固定效应模型分析, 结果表明, 甲泼尼龙治疗组与对照组相比, 肝性脑病 8 周发生率差异无统计学意义 ( $OR = 0.30$ , 95%CI: 0.07 ~ 1.28,  $P = 0.10$ ), 见图 6。

## 2.5 消化道出血发生率

**2.5.1 地塞米松治疗** 给予地塞米松治疗的 4 篇文献中有 2 篇 (332 例)<sup>[4,5]</sup> 报道了消化道出血情况, 地塞米松治疗组消化道出血发生率为 2.47% (4/162), 对照组为 4.70% (8/170)。合并后  $I^2 = 0\%$ , 无异质性。1 篇文献<sup>[4]</sup> 进行了 4 周观察, 治疗组消化道出血发生率为 2% (3/150), 对照组消化道出血发生率为 4% (6/150)。1 篇文献<sup>[5]</sup> 进行了 8 周观察, 治疗组消化道出血发生率为 8.33% (1/12), 对照组消化道出血发生率为 10% (2/20)。纳入的文献无异质性, 采用固定效应模型分析, 结果表明地塞米松治疗组与对照组相比, 消化道出血发生率差异无统计学意义 ( $OR = 0.55$ , 95%CI: 0.16 ~ 1.88), 见图 7。

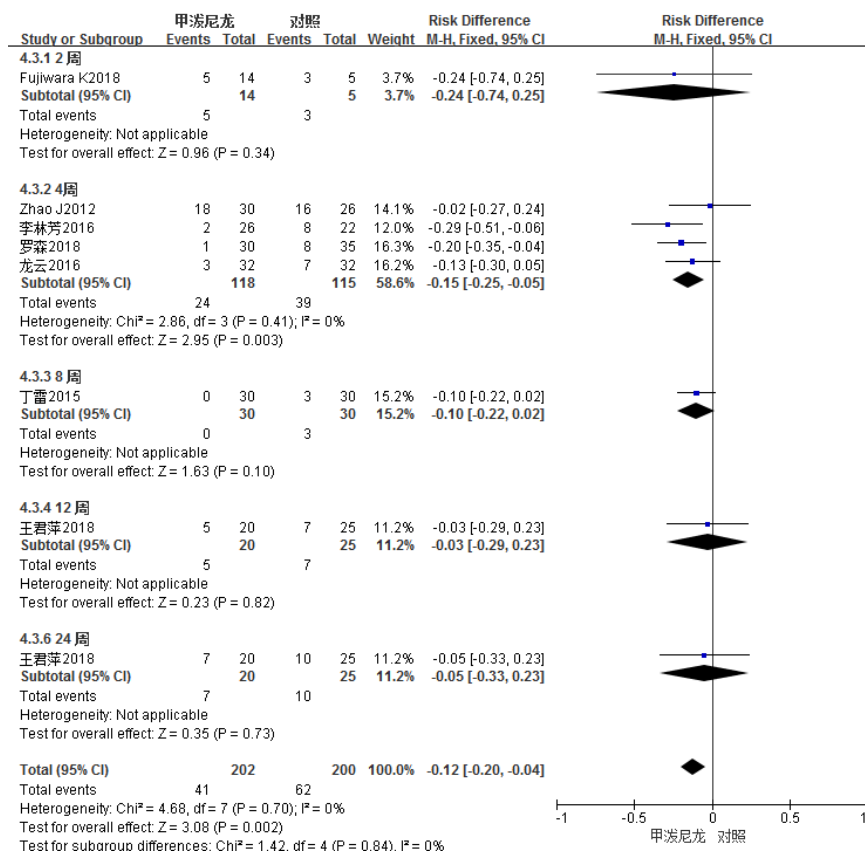


图4 糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗 HBV 相关肝衰竭患者病死率的森林图: 甲泼尼龙组与对照组

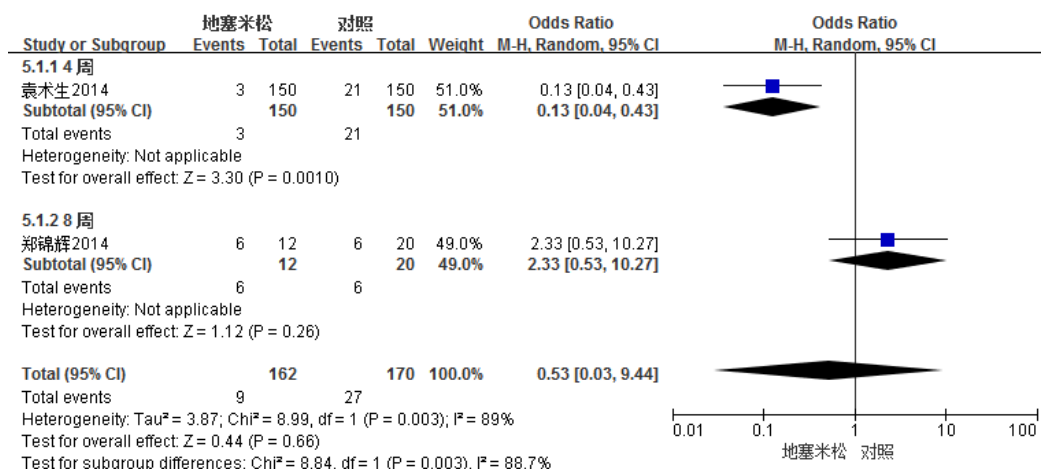


图5 糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗 HBV 相关肝衰竭患者肝性脑病森林图: 地塞米松组与对照组

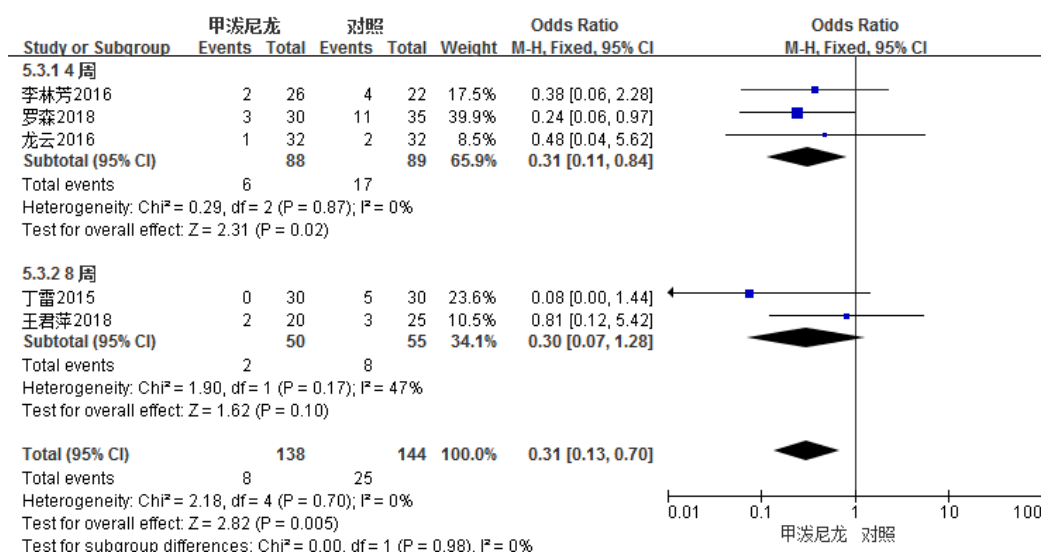


图6 糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗 HBV 相关肝衰竭患者肝性脑病森林图: 甲泼尼龙组与对照组

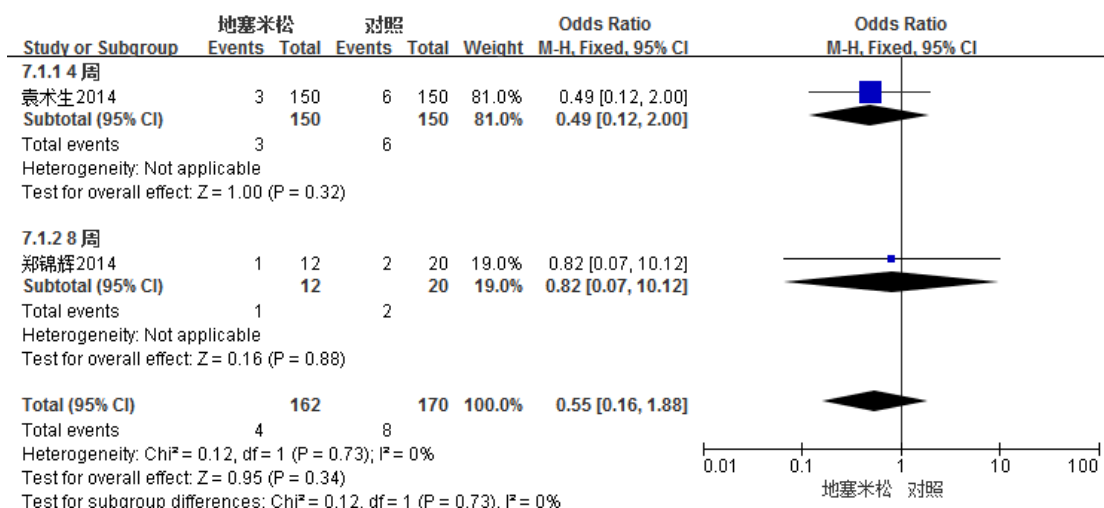


图7 糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗 HBV 相关肝衰竭患者消化道出血森林图: 地塞米松组与对照组



2.5.2 甲泼尼龙治疗 给予甲泼尼龙治疗的8篇文献中共5篇(237例)<sup>[7,9,11-13]</sup>报道了消化道出血情况,甲泼尼龙治疗组消化道出血发生率为11.67%(14/120),对照组为10.26%(12/117),合并后 $I^2 = 0\%$ ,无异质性。1篇文献<sup>[7]</sup>进观察2周,治疗组消化道出血发生率为14.29%(2/14),对照组消化道出血发生率为0.00%(0/5)。2篇文献<sup>[9,11]</sup>观察4周,治疗组消化道出血发生率为16.07%

(9/56),对照组消化道出血发生率为14.04%(8/57)。2篇文献<sup>[12,13]</sup>观察8周,治疗组消化道出血发生率为6%(3/50),对照组消化道出血发生率为7.27%(4/55)。纳入的文献无异质性,采用固定效应模型分析,结果表明甲泼尼龙治疗组与对照组相比,消化道出血发生率差异无统计学意义( $OR = 1.02$ , 95%CI: 0.43 ~ 2.40,  $P = 0.96$ ),见图8。

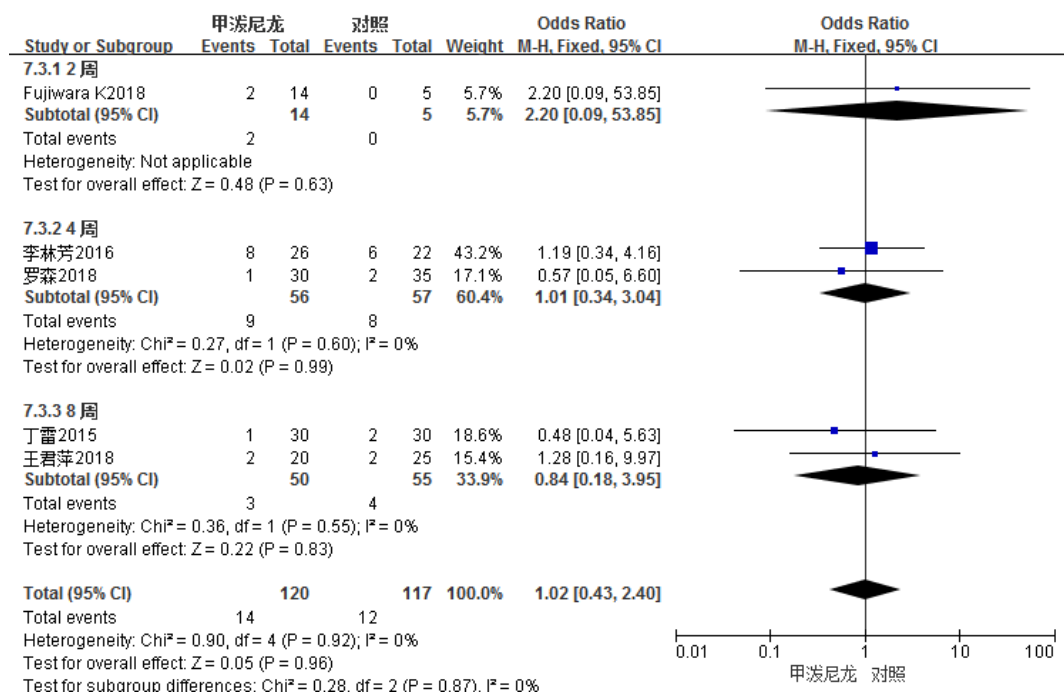


图8 糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗HBV相关肝衰竭患者消化道出血森林图:甲泼尼龙组与对照组

### 3 讨论

我国肝衰竭以HBV相关性肝衰竭最多,有关糖皮质激素治疗的相关研究也以国内报道最多。肝衰竭发生的病理基础是过强免疫应答及炎症反应导致的肝实质细胞广泛变性坏死。糖皮质激素作为体内抑制免疫应答与炎症反应的关键激素,一方面通过抑制细胞免疫应答而阻止肝细胞损伤<sup>[15]</sup>,另一方面通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (recombinant human tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6及IL-17等促炎性细胞因子的产生与释放,增加具有免疫抑制效应的IL-10等抗炎性细胞因子的产生途径阻止炎症细胞所致的肝细胞损伤<sup>[2]</sup>。糖皮质激素还具有稳定肝细胞膜的作用,可阻止肝细胞进一步坏死。目前肝衰竭最有效的治疗方法是肝移植,然而供肝来源短缺及费用

昂贵制约了其应用,因此,有必要进一步探索其他有效的非肝移植手段<sup>[16]</sup>。

本研究采用Cochrane协作网推荐的方法,排除所有可能影响结果的因素,制订了研究纳入及排除标准、信息提取表、评价指标、检索策略及数据库、文献评价标准及统计学方法等。对纳入的12项研究的分析表明,地塞米松治疗组和甲泼尼龙治疗组4周病死率均低于对照组。进一步根据不同观察时间行亚组分析,结果表明,与对照组相比,糖皮质激素联合核苷(酸)类似物能降低HBV相关肝衰竭患者短期(4周)病死率,而对8周、16周及24周病死率无显著影响。糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗在肝衰竭中的应用是否有效,关键在于应用时机<sup>[2]</sup>,本研究表明在肝衰竭前期或早期应用糖皮质激素改善病死率效果显著。

已有研究表明,肝性脑病是肝功能衰竭预后的直接死亡原因之一<sup>[17]</sup>。赵俊梅等<sup>[18]</sup>研究表明,肝性脑病是肝衰竭患者病死的独立危险因素。本研究表明,甲泼尼龙治疗4周可降低HBV相关肝衰竭患者肝性脑病的发生率,但地塞米松治疗4周对降低肝性脑病发生率效果不显著。

肝肾综合征也是肝衰竭病死率升高的独立危险因素<sup>[19,20]</sup>,而消化道出血可诱发肝肾综合征<sup>[21,22]</sup>。本研究表明,甲泼尼龙和地塞米松均不能降低HBV相关肝衰竭患者消化道出血的发生率,也不会增加消化道出血的发生风险,这可能与纳入的研究多数是短期、小剂量使用糖皮质激素有关。

与He等<sup>[23]</sup>2013年发表的Meta分析相比,本研究纳入了2013年以后发表的8项随机对照研究<sup>[4,5,7,9-13]</sup>,并排除了2项研究<sup>[24,25]</sup>。因为这2篇文献发表于1981年,当时核苷(酸)类似物抗病毒药物尚未问世,因而有必要更新糖皮质激素治疗HBV相关肝衰竭的Meta分析。本Meta分析纳入的研究中,在患者进行抗病毒治疗基础上分别加用地塞米松和甲泼尼龙治疗,并根据糖皮质激素种类的不同分别进行分析,对于病死率和并发症的描述更具体。

本研究尚存在一些不足,首先,纳入的个别研究质量一般,临床指导意义可能有限。相关研究数量较少,无法根据剂量及使用时间进一步进行亚组分析;其次,纳入研究观察时间短,糖皮质激素的远期疗效无法定论;第三,糖皮质激素给药的具体时机在各纳入研究中未作具体阐述,开始给药的理想时间仍不确定。因此,糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗HBV相关肝衰竭的价值尚需更大规模、更高质量的随机对照试验来验证,进一步明确糖皮质激素的种类、剂量、开始治疗时机及疗程等。

## 参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- [2] 王秀芳,冯国和. 糖皮质激素治疗肝衰竭研究现状[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(7):1565-1568.
- [3] 吴锦瑜,黎明,张华. 糖皮质激素治疗对早期肝衰竭患者转归的影响[J]. 南方医科大学学报,2011,31(3):554-556.
- [4] 袁术生,方平安,陈科帆,等. 地塞米松治疗早期慢性重型乙型肝炎的临床研究[J]. 实用医院临床杂志,2014,11(6):91-93.
- [5] 郑锦辉,孙蕾,郑晓华. 小剂量糖皮质激素治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭早期疗效观察[J]. 山东医药,2014,54(1):51-53.
- [6] ZHANG X Q, JIANG L, YOU J P, et al. Efficacy of short term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. Hepatol Res,2011,41(1):46-53.
- [7] FUJIWARA K, YASUI S, HAGA Y, et al. Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid resolution of inflammation in acute liver failure due to transient hepatitis B virus infection[J]. Intern Med,2018,57(11):1543-1552.
- [8] ZHAO J, ZHANG J Y, YU H W, et al. Improved survival ratios correlate with myeloid dendritic cell restoration in acute-on-chronic liver failure patients receiving methylprednisolone therapy[J]. Cell Mol Immunol,2012,9(5):417-422.
- [9] 李林芳,吴春晓,杨晴. 糖皮质激素治疗乙型肝炎早期肝衰竭的疗效观察[J]. 右江民族医学院学报,2016,38(3):274-276.
- [10] 龙云,刘云华,邓兰,等. 糖皮质激素递减疗法治疗乙型肝炎肝衰竭患者的疗效及安全性分析[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(3):297-300.
- [11] 罗森,孟忠吉,龚作炯. 糖皮质激素治疗乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭前期及早期的疗效观察术[J]. 中西医结合肝病杂志,2018,28(2):79-87.
- [12] 丁雷,韩永峰. 恩替卡韦联合糖皮质激素在早期乙型肝炎相关肝衰竭中的应用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(12):1505-1508.
- [13] 王君萍,周兰,胡金燕. 拉米夫定、阿德福韦酯与甲基强的松龙治疗乙型肝炎肝衰竭的研究[J]. 国际医药卫生导报,2018,24(15):2274-2277.
- [14] 彭伟明,于强,席启辉,等. 拉米夫定联合地塞米松辅助治疗重型肝炎疗效观察[J]. 人民军医,2012,55(10):983-984.
- [15] KIM E J, LEE J G, KIM J Y, et al. Enhanced immune-modulatory effects of thalidomide and dexamethasone co-treatment on T cell subsets[J]. Immunology,2017,152(4):628-637.
- [16] HUANG C, YU K K, ZHENG J M, et al. Steroid treatment in patients with acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatitis B: a 10-year cohort study in a university hospital in East China[J]. J Dig Dis,2019,20(1):38-44.
- [17] CORDOBA J, VENTURA-COTS M, SIMÓN-TALERO M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF)[J]. J Hepatol,2014,60(2):275-281.
- [18] 赵俊梅,赵培利,张璐,等. 96例肝功能衰竭患者主要并发症与预后的相关性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2018,10(3):77-81.
- [19] ANGELI P, RODRÍGUEZ E, PIANO S, et al. Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gut,2015,64(10):1616-1622.
- [20] 丁蕊,赵红,王琦,等. 低三碘甲腺原氨酸综合征对慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2018,10(4):90-95.
- [21] 姚立鹏,闫晓红,徐萍,等. 核苷和核苷酸类似物治疗乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭近期预后多因素分析[J]. 肝脏,2018,23(1):40-43.
- [22] 刘宝荣,方建凯,林明华,等. 应用人工神经网络评估乙型肝炎慢加急性肝衰竭发生肝性脑病的危险因素[J]. 肝脏,2017,22(12):1085-1089.
- [23] HE B, ZHANG Y, LÜ M H, et al. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2013,25(8):926-934.
- [24] GREENBERG H B, ROBINSON W S, KNAUER C M, et al. Hepatitis B viral markers in severe viral hepatitis: influence of steroid therapy[J]. Hepatology,1981,1(1):54-57.
- [25] WARE A, CUTHBERT J, SHOREY J. A prospective trial of steroid therapy in severe viral hepatitis. The prognostic significance of bridging necrosis[J]. Gastroenterology,1981,80(2):219-224.

收稿日期: 2019-05-28

杨君,胡中杰,侯维,等. 糖皮质激素联合核苷(酸)类似物治疗对乙型肝炎病毒相关肝衰竭临床疗效的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2020,12(2):52-59.