

中图分类号: R969.3; R512.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)20-0104-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.20.023



药物治疗丁型病毒性肝炎的网状 Meta 分析

陆婉意^{1,2}, 卢嘉贤^{1,2}, 卢铨广^{1,2△}

(1. 汕头大学医学院小榄临床学院, 广东 汕头 515041; 2. 广东省中山市小榄人民医院·广东省中山市第五人民医院, 广东 中山 528400)

摘要:目的 系统评价丁型病毒性肝炎治疗药物的有效性和安全性。方法 检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方(WanFang)、维普(VIP)、PubMed、the Cochrane Library、Embase 数据库中药物治疗丁型病毒性肝炎相关随机对照试验, 检索时限为各数据库自建库起至2023年10月。采用EndNote X9软件管理文献, 筛选文献, 采用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价, 以RevMan 5.3软件进行风险偏倚评估, 以Stata 16.0与R 4.3.2软件进行网状Meta分析。结果 共检索到828篇文献, 最终纳入9篇文献, 总样本量为588例。涉及7种干预方式, 包括安慰剂、Bulevirtide(以下简称Bul)、干扰素(IFN)、核苷或核苷酸类似物(NAs)、Bul联合NAs、Bul联合IFN、IFN联合NAs。在治疗结束时丁型肝炎病毒核糖核酸(HDV RNA)转阴率及停药后随访期结束时丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率方面, Bul联合IFN的疗效最佳; 治疗结束时ALT复常率和停药后随访期结束时HDV RNA转阴率方面, Bul单药表现最优。7种干预方式的总不良事件发生率和严重不良事件发生率均无显著差异($P>0.05$)。结论 与其他6种干预方式比较, Bul单药在提高丁型病毒性肝炎疗效及降低停药后复发方面均表现出较好效果。

关键词: 丁型病毒性肝炎; Bulevirtide; 干扰素; 临床用药

Network Meta - Analysis of Pharmacological Interventions for Hepatitis D Virus Infection

LU Wany^{1,2}, LU Jiaxian^{1,2}, LU Quanguang^{1,2}

(1. Xiaolan Clinical Institute of Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong, China 515041; 2. Xiaolan People's Hospital of Zhongshan·The Fifth People's Hospital of Zhongshan, Zhongshan, Guangdong, China 528400)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of various drug interventions for hepatitis D. **Methods** CNKI, CBM, WanFang, VIP, PubMed, the Cochrane Library, Embase databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) related to drug therapies for hepatitis D from inception to October 2023. Literature was managed using EndNote X9 and screened. The Cochrane risk of bias tool was used for quality assessment, RevMan 5.3 was employed for risk of bias evaluation. Network Meta - analysis was performed using Stata 16.0 and R 4.3.2. **Results** A total of 828 studies were retrieved, with 9 articles ultimately included in the analysis, involving a total sample size of 588 cases. Seven intervention modalities were assessed, including placebo, Bulevirtide (Bul), interferon (IFN), nucleoside or nucleotide analogs (NAs), Bul combined with NAs, Bul combined with IFN, and IFN combined with NAs. In terms of hepatitis D virus RNA (HDV RNA) negative rate at the end of treatment and alanine aminotransferase (ALT) normalization rate at the end of follow - up, Bul combined with NAs showed the best efficacy. In terms of ALT normalization rate at the end of treatment and HDV RNA negative rate at the end of follow - up, Bul monotherapy performed optimally. There were no significant differences in the incidence of total adverse events and serious adverse events among the seven intervention modalities ($P>0.05$). **Conclusion** Bul showed better results than the other six interventions in enhancing hepatitis D treatment efficacy and lowering relapse rates after discontinuation.

Key words: hepatitis D; bulevirtide; interferon; clinical medication

丁型肝炎病毒(HDV)是一种独特的单链核糖核酸(RNA)病毒, 只感染已经感染乙型肝炎病毒(HBV)的个体。急性HDV感染常由HBV合并感染引起, 慢性感染多由HDV在原有HBV感染基础上的重复感染引起^[1]。慢性HDV感染会造成更严重的肝脏疾病, 包括更高的肝癌风险和更快的肝硬化进展, 70%的HDV感染者将在5~10年内发展为肝硬化, 60%的患者在10年内死亡^[2]。HDV感染的易感人群数量巨大, 全球约有

1 500万人慢性感染HDV, 我国HBV携带者约有8 600万^[3]。2023年欧洲肝病学会发布的丁型病毒性肝炎临床实践指南中推荐的治疗方案包括干扰素(IFN)和Bulevirtide(以下简称Bul)^[4]。Bul作为一种治疗HDV的新药, 目前尚无Meta分析将其2023年2项新注册类研究数据纳入分析。本研究旨在对目前HDV感染治疗方案进行网状Meta分析, 为临床药物选择提供依据。现报道如下。

第一作者: 陆婉意, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)1031205635@qq.com。

△通信作者: 卢铨广, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)kevinlu-ceo@163.com。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象为 HDV 感染案例;研究类型为随机对照试验(RCT);干预措施为 IFN、Bul,对照措施包括但不限于安慰剂(以下简称 Pla)和核苷或核苷酸类似物(NAs);结局指标包括有效性指标(①治疗结束时 HDV RNA 转阴率、②治疗结束时丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、③停药后随访期结束时 HDV RNA 转阴率、④停药后随访期结束时 ALT 复常率)和安全性指标(⑤总不良事件发生率、⑥严重不良事件发生率)。

排除标准:综述、病例报道、动物、细胞等非临床研究;含有重复数据的研究仅保留数据最全或最新的研究;无可用数据或数据不完整。

1.2 文献检索策略

检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方(WanFang)、维普(VIP)、PubMed、the Cochrane Library、Embase 数据库中的 RCT 检索时间为各数据库自建库至 2023 年 10 月。英文检索词包括“Hepatitis D”“peginterferon”“Bulevirtide”;中文检索词包括“丁型病毒性肝炎”“干扰素”“Bulevirtide”。以主题词和自由词相结合的,同时辅以手工检索和文献追溯法收集相关文献。

1.3 文献质量评价及数据提取

将检索的文献导入 EndNote X9 软件进行去重处理,由 2 名研究人员独立按纳入及排除标准筛选文献,若出现分歧,则与第 3 名研究人员协商解决。文献筛选完毕后,提取文献基本信息、研究对象基本特征、干预与对照情况、各结局指标等。

1.4 质量评价

根据 Cochrane 2.0 版偏倚风险评估表中随机方法、分配隐藏、盲法、结果报告完整性、选择性报告偏倚及其他潜在影响真实性等方面对纳入的文献进行质量评价。

1.5 数据处理

采用 RevMan 5.3 软件进行偏倚风险评估。使用 Stata 16.0 软件的“network”程序包进行网状 Meta 分析。计数资料以比值比(OR)及其 95%CI 为效应量。对形成闭环的结局进行全局与节点分裂法不一致性检验;若直接与间接比较结果差异无统计学意义($P > 0.05$),提示一致性良好,选用一致性模型,反之则用不一致性模型。异质性采用 I^2 统计量评估,若 $I^2 < 50\%$ 选用固定效应模型,否则选用随机效应模型。采用 R 4.3.2 软件绘制 SUCRA 概率排序图,采用 Stata 16.0 软件绘制比较-校正漏斗图评估小样本效应及发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索得到 828 篇文献,筛选后纳入 9 篇。筛选流程见图 1。

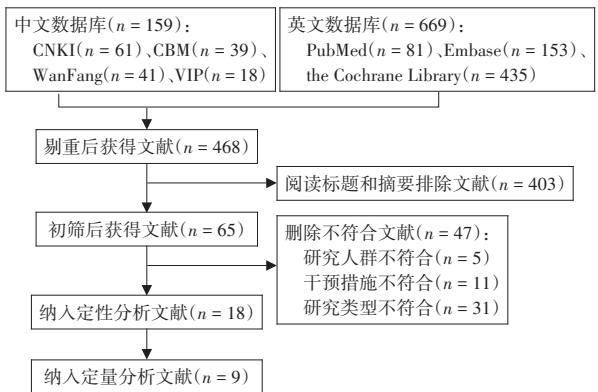


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入研究质量评价

除 1 项研究为双盲研究外,其他研究均为开放研究,盲法和分配隐藏均存在不同程度的偏倚风险。详见图 2。

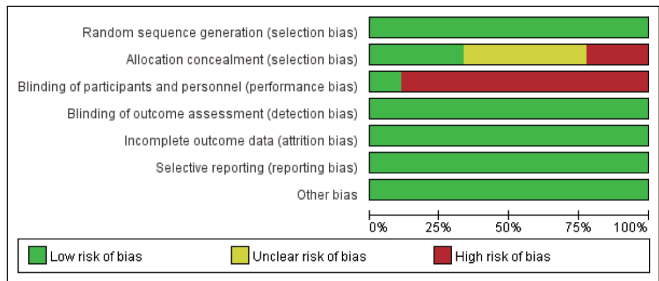


图 2 偏倚风险图

Fig. 2 Risk of bias graph

2.3 纳入文献的基线特征

纳入的 9 篇[5-13]文献均为英文文献,涉及 7 种干预措施,样本总量为 588 例。详见表 1。

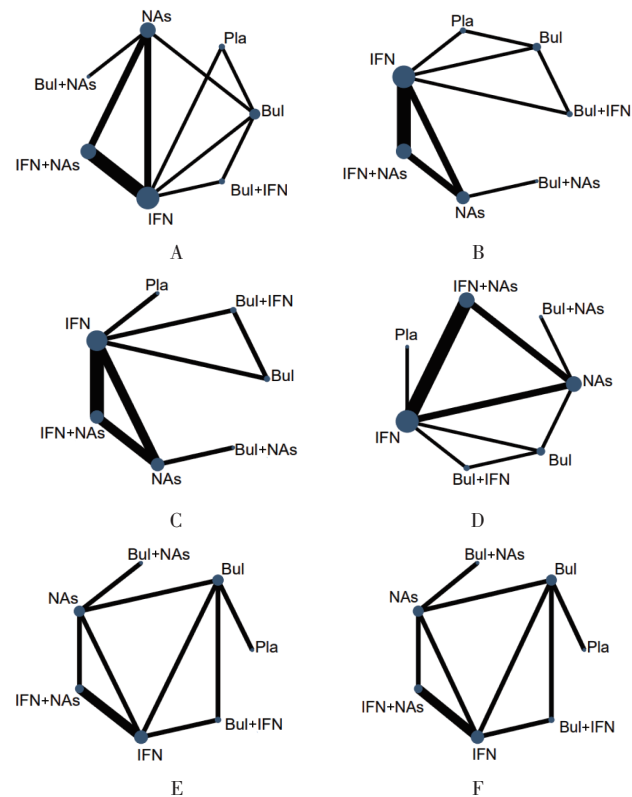
2.4 有效性

治疗结束时 HDV RNA 转阴率:纳入 9 项 RCT^[5-13],样本量为 588 例,涉及 7 种干预措施(下同),包括 Pla、Bul、NAs、IFN、Bul 联合 NAs(Bul + NAs)、IFN 联合 NAs(IFN + NAs)、Bul 联合 IFN(Bul + IFN)。网状证据图见图 3A。全局和一致性检验结果均显示一致性良好($\chi^2 = 0.50, P = 0.919$),异质性检验结果显示各干预措施间无统计学异质性($P = 0, P = 0.971$),采用一致性固定效应模型。网状 Meta 分析结果显示,除 Bul + NAs 外,所有干预措施均优于 NAs 和 Pla(见表 2 左下)。通过 SUCRA 概率排序从高到低为 Bul + IFN > Bul > IFN > IFN + NAs > Bul + NAs > NAs > Pla(见图 4 A)。

治疗结束时 ALT 复常率:纳入 8 项 RCT^[5-9,11-13],

表 1 纳入文献的基线特征
Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	研究代号	试验号	国家/地区	研究类型	干预措施 (观察组 vs. 对照组, 例)	性别[男, 例(%), 观察 组 vs. 对照组]	年龄(观察组 vs. 对照组, 岁)	疗程 (周)	停药随访 时间(周)	结局指标
WEDEMEYER ^[5] 2023	MYR 301	NCT03852719	德国/意大利/俄罗斯多 中心	3期 RCT	Bul(49) vs. Pla(51)	30(61) vs. 26(51)	(44 ± 9.0) vs. (41 ± 7.5)	48	96	①②⑤⑥
WEDEMEYER ^[6] 2023	MYR202	NCT03546621	德国/俄罗斯多中心	2期 RCT	Bul + NAs(28) vs. NAs(28)	15(54) vs. 20(71)	(39.4 ± 8.3) vs. (38.5 ± 8.7)	24	24	①②③④⑤⑥
WEDEMEYER ^[7] 2019	HIDIT-II	NCT00932971	德国/希腊/罗马尼亚/ 土耳其多中心	2期 RCT	IFN + NAs(59) vs. IFN(61)	38(64) vs. 41(67)	(38.1 ± 12.3) vs. (42.1 ± 10.3)	48	24	①②③④⑤⑥
ABBAS ^[8] 2016			巴基斯坦单中心	RCT	IFN + NAs(21) vs. IFN(19)	16(76) vs. 15(79)	(26.4 ± 6.4) vs. (27 ± 7.4)	48	24	①②③
LTD ^[9] 2016		NCT02888106	俄罗斯多中心	RCT	Bul + IFN(15) vs. Bul(15) vs. IFN(15)	11(77.3) vs. 11(77.3) vs. 5(33.3)	(37.1 ± 5.5) vs. (42.0 ± 9.6) vs. (34.1 ± 7.0)	48	72	①②③④⑤⑥
LTD ^[10] 2016		NCT03546621	德国俄罗斯多中心	RCT	Bul(28) vs. NAs(28)	15(53.6) vs. 20(71.4)	(39.4 ± 8.3) vs. (38.5 ± 8.7)	24	48	①③⑤⑥
WEDEMEYER ^[11] 2011	HIDIT	ISRCTN83587695	全球多中心	RCT	IFN + NAs(31) vs. IFN(29) vs. NAs(30)	20(65) vs. 17(59) vs. 19(63)	42(23,59) vs. 38(17,62) vs. 33(21,55)	48	24	①②③④⑤⑥
YURDAYDIN ^[12] 2008			土耳其单中心	RCT	NAs(17) vs. IFN + NAs(14) vs. IFN(8)	15(88) vs. 10(71) vs. 8(100)	38(20,55) vs. 35(20,48) vs. 46(38,67)	52	24	①②③④
FARCI ^[13] 1994			意大利单中心	RCT	IFN(28) vs. Pla(14)	22(79) vs. 13(93)	(35 ± 8.5) vs. (37 ± 12)	48	24	①②③④



A. 治疗结束时 HDV RNA 转阴率 B. 治疗结束时 ALT 复常率
C. 停药后随访期结束时 HDV RNA 转阴率 D. 停药后随访期结束时 ALT 复常率
E. 总不良事件发生率 F. 严重不良事件发生率

图 3 网状证据图

A. HDV RNA negativity rate at end of treatment B. ALT normalization rate at end of treatment C. HDV RNA negativity rate at end of follow-up after treatment cessation D. ALT normalization rate at end of follow-up after treatment cessation E. Incidence of total adverse events F. Incidence of serious adverse events

Fig. 3 Network plot

样本量为 531 例, 涉及 7 种干预措施。网状证据图见图 3 B。全局和一致性检验结果均显示一致性良好($\chi^2 = 2.19$, $P = 0.535$), 异质性检验结果显示各干预措施间无统计学异质性($I^2 = 21.6\%$, $P = 0.271$), 采用一致性固定效应模型。网状 Meta 分析结果显示, 除 Bul + IFN 外, 所有干预措施均优于 NAs (见表 2 右上)。通过 SUCRA 概率从高到低为 Bul > Bul + NAs > IFN + NAs > IFN > Bul + IFN > Pla > NAs (见图 4 B)。

停药后随访期结束时 HDV RNA 转阴率: 纳入 8 项 RCT^[6-13], 样本量为 488 例, 涉及 7 种干预措施, 网状证据图见图 3 C。全局和一致性检验结果显示一致性较好($\chi^2 = 4.50$, $P = 0.105$), 异质性检验结果显示各干预措施间无统计学异质性($I^2 = 21.6\%$, $P = 0.271$), 采用一致性固定效应模型。网状 Meta 分析结果显示, 除 Bul + NAs 外, 其余干预措施均优于 NAs (见表 3 左下)。通过 SUCRA 概率排序从高到低为 Bul > Bul + IFN > IFN + NAs > IFN > Bul + NAs > Pla > NAs (见图 4 C)。

停药后随访期结束时 ALT 复常率: 纳入 6 项 RCT^[6-7,9,11-13], 样本量为 382 例, 涉及 7 种干预措施, 其网状证据图见图 3 D。全局和一致性检验结果显示一致性尚可($\chi^2 = 3.81$, $P = 0.051$), 异质性检验结果显示各干预措施间有统计学异质性($I^2 = 63.9\%$, $P = 0.040$), 采用一致性随机效应模型。网状 Meta 分析结果显示, 除 Bul + IFN 优于 NAs 外, 其余干预措施之间无显著差异 (表 3 右上)。通过 SUCRA 概率排序从高到低为 Bul + IFN > Bul > IFN > IFN + NAs > Bul + NAs > NAs > Pla (见图 4 D)。

表 2 治疗结束时的 HDV RNA 转阴率(左下)和 ALT 复常率(右上)网状 Meta 分析[OR(95%CI)]

Tab. 2 Results of network Meta – analysis of the proportion of patients with undetectable HDV RNA at the end of treatment (lower left) and the proportion of patients with normal ALT at the end of treatment (upper right) [OR(95%CI)]							
干预措施	Bul	Bul + IFN	Bul + NAs	IFN	IFN + NAs	NAs	Pla
Bul		0.19(0.04,0.92)	0.40(0.04,4.39)	0.28(0.07,1.09)	0.29(0.07,1.26)	0.04(0.01,0.24)	0.09(0.04,0.25)
Bul + IFN	23.95(3.91,146.79)		2.08(0.17,25.66)	1.47(0.31,6.94)	1.52(0.29,7.91)	0.21(0.03,1.45)	0.49(0.09,2.75)
Bul + NAs	0.20(0.01,7.49)	0.01(0.00,0.39)		0.71(0.10,5.10)	0.73(0.10,5.19)	0.10(0.02,0.52)	0.23(0.02,2.69)
IFN	0.85(0.19,3.88)	0.04(0.01,0.22)	4.20(0.13,139.54)		1.03(0.59,1.81)	0.15(0.05,0.45)	0.33(0.08,1.39)
IFN + NAs	0.71(0.15,3.44)	0.03(0.00,0.19)	3.50(0.11,116.59)	0.83(0.48,1.46)		0.14(0.05,0.42)	0.32(0.07,1.50)
NAs	0.06(0.01,0.32)	0.00(0.00,0.02)	0.32(0.01,8.24)	0.08(0.02,0.29)	0.09(0.02,0.35)		2.28(0.37,14.18)
Pla	0.04(0.00,0.36)	0.00(0.00,0.02)	0.20(0.00,11.45)	0.05(0.01,0.43)	0.06(0.01,0.55)	0.63(0.06,6.96)	

表 3 停药后随访期结束时的 HDV RNA 转阴率(左下)和 ALT 复常率(右上)网状 Meta 分析[OR(95%CI)]

Tab. 3 Results of network Meta – analysis of the proportion of patients with undetectable HDV RNA at the end of the follow – up period after discontinuation of medication (lower left) and the proportion of patients with ALT returning to normal at the end of the follow – up period after discontinuation of medication (upper right) [OR(95%CI)]							
干预措施	Bul	Bul + IFN	Bul + NAs	IFN	IFN + NAs	NAs	Pla
Bul		3.89(0.37,40.78)	0.11(0.00,5.84)	0.37(0.02,6.96)	0.35(0.01,8.11)	0.11(0.00,2.97)	0.08(0.00,4.27)
Bul + IFN	0.75(0.18,3.04)		0.03(0.00,1.41)	0.10(0.01,1.65)	0.09(0.00,1.93)	0.03(0.00,0.71)	0.02(0.00,1.03)
Bul + NAs	0.07(0.00,3.90)	0.10(0.00,5.91)		3.39(0.23,49.70)	3.16(0.22,46.08)	1.00(0.11,9.17)	0.71(0.02,32.71)
IFN	0.12(0.01,1.12)	0.16(0.01,1.77)	1.58(0.05,54.38)		0.93(0.29,2.99)	0.30(0.06,1.35)	0.21(0.01,3.22)
IFN + NAs	0.12(0.01,1.19)	0.16(0.01,1.88)	1.61(0.05,55.48)	1.02(0.59,1.78)		0.32(0.07,1.43)	0.22(0.01,4.39)
NAs	0.02(0.00,0.23)	0.03(0.00,0.38)	0.32(0.01,8.24)	0.20(0.05,0.84)	0.20(0.05,0.82)		0.71(0.03,16.17)
Pla	0.02(0.00,0.53)	0.03(0.00,0.79)	0.30(0.00,19.53)	0.19(0.02,1.72)	0.19(0.02,1.81)	0.94(0.07,12.85)	

表 4 总不良事件(左下)和严重不良事件(右上)网状 Meta 分析结果[OR(95%CI)]

Tab. 4 Network Meta – analysis results of total adverse events (lower left) and serious adverse events (upper right) [OR(95%CI)]							
干预措施	Bul	Bul + IFN	Bul + NAs	IFN	IFN + NAs	NAs	Pla
Bul		3.60(0.03,448.67)	0.82(0.00,600.58)	1.26(0.02,88.54)	1.71(0.01,210.97)	2.56(0.04,157.54)	0.47(0.00,50.54)
Bul + IFN	1.35(0.13,14.27)		0.23(0.00,387.95)	0.35(0.00,43.63)	0.48(0.00,115.45)	0.71(0.00,152.45)	0.13(0.00,108.20)
Bul + NAs	0.70(0.16,3.07)	0.52(0.04,6.29)		1.53(0.00,765.73)	2.08(0.00,1231.11)	3.11(0.02,533.86)	0.57(0.00,1844.88)
IFN	1.06(0.27,4.17)	0.78(0.10,6.33)	1.51(0.34,6.69)		1.36(0.07,25.79)	2.03(0.06,66.43)	0.37(0.00,207.30)
IFN + NAs	0.72(0.17,3.02)	0.53(0.05,5.22)	1.03(0.23,4.68)	0.68(0.26,1.83)		1.50(0.03,65.50)	0.27(0.00,225.57)
NAs	0.39(0.14,1.08)	0.29(0.03,2.75)	0.56(0.19,1.62)	0.37(0.13,1.04)	0.54(0.19,1.57)		0.18(0.00,93.32)
Pla	0.73(0.28,1.93)	0.54(0.04,6.92)	1.04(0.18,6.12)	0.69(0.13,3.71)	1.01(0.18,5.70)	1.88(0.46,7.68)	

2.5 安全性

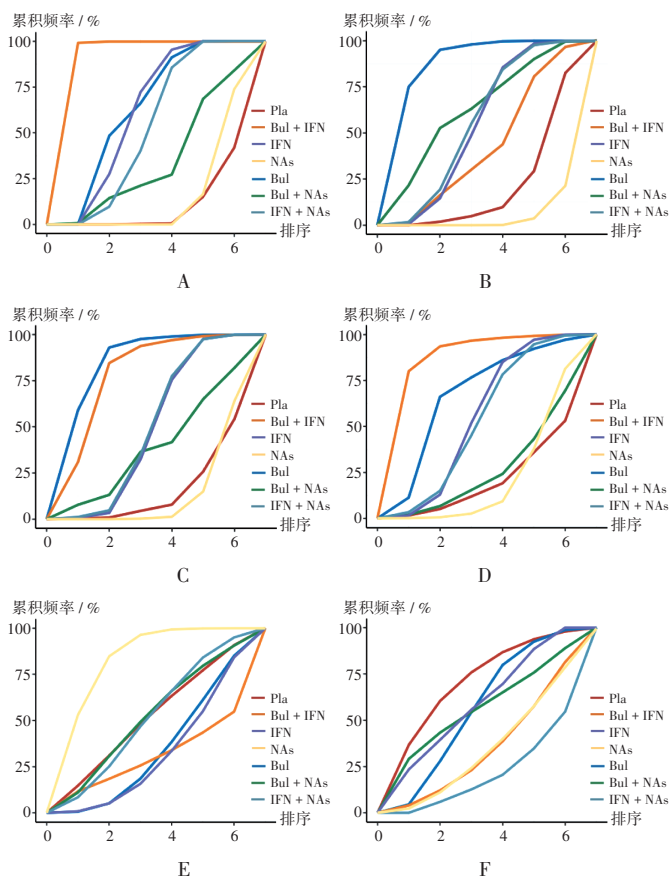
总不良事件发生率:纳入6项RCT^[5-7,9-11],样本量为266例,涉及7种干预措施。网状证据图见图3E。全局和一致性检验结果显示一致性较好($\chi^2 = 3.54, P = 0.170$),异质性检验结果显示各干预措施间无统计学异质性($I^2 = 43.5\%, P = 0.170$),采用一致性固定效应模型。网状Meta分析结果显示,各干预措施间均无显著差异(见表4左下)。通过SUCRA概率排序从高到低为NAs > Bul + NAs > IFN + NAs > Pla > Bul > IFN > Bul + IFN(见图4E)。

严重不良事件:纳入6项RCT^[5-7,9-11],样本量为467例,涉及7种干预措施。网状证据图见图3F。全局和

一致性检验结果显示存在不一致性($\chi^2 = 12.16, P = 0.002$),异质性检验结果显示各干预措施分布间有统计学异质性($I^2 = 83.6\%, P = 0.002$),采用不一致性随机效应模型。网状Meta分析结果显示,各干预措施间均无显著差异(见表4右上)。通过SUCRA概率排序从高到低为Pla > IFN > Bul > Bul + NAs > Bul + IFN > NAs > IFN + NAs(见图4F)。

2.6 发表偏倚

校正漏斗图分析显示,大部分RCT发表偏倚可能性较小,小部分不排除小样本效应。详见图5(A为Bul, B为Bul + IFN, C为Bul + NAS, D为IFN, E为IFN + NAS, F为NAS, G为Pla)。



A. 治疗结束时HDV RNA转阴率 B. 治疗结束时ALT复常率
C. 停药后随访期结束时HDV RNA转阴率 D. 停药后随访期结束时ALT复常率 E. 总不良事件发生率 F. 严重不良事件发生率

图4 累积概率排序图

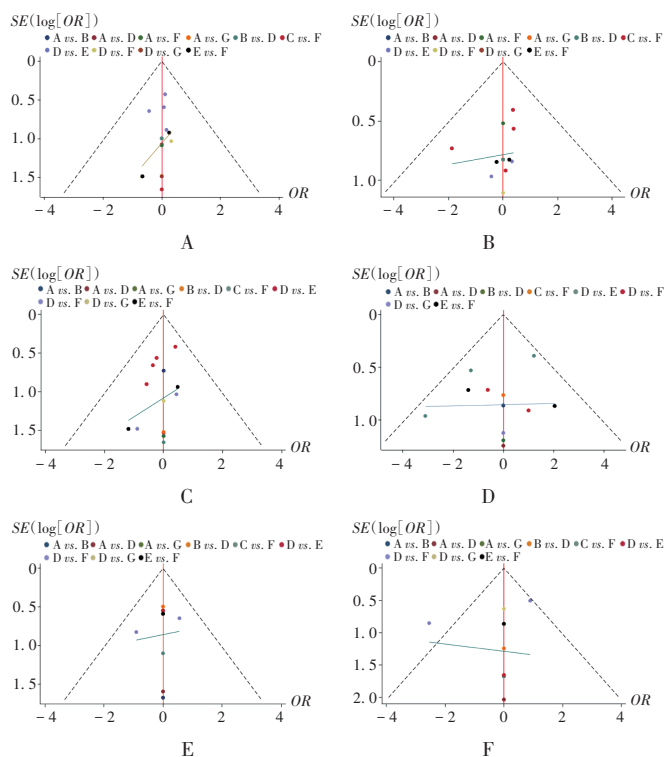
A. HDV RNA negative rate at end of treatment B. ALT normalization rate at end of treatment C. HDV RNA negative rate at end of follow - up after treatment cessation D. ALT normalization rate at end of follow - up after treatment cessation E. Incidence of total adverse events F. Incidence of serious adverse events

Fig. 4 Cumulative probability ranking plot

3 讨论

本研究结果表明,Bul单独使用或联合IFN的治疗方案在HDV多个关键临床结局上有显著优势。治疗结束时HDV RNA转阴率和停药后随访期结束时ALT复常率两个指标中,Bul联合IFN表现最好;治疗结束时ALT复常率和随访期结束时HDV RNA转阴率两个指标方面Bul表现最好。这对于HDV治疗策略具有重要意义,尤其是在考虑替代传统IFN疗法,以及为难治性HDV患者提供更有有效的治疗方案。

目前,国际指南仅推荐聚乙二醇IFN用于HDV感染的治疗。然而,IFN的应答率低,不良反应发生率高^[14],且治疗结束时病毒学应答有部分会出现反弹^[15]。Bul是针对HDV感染的新药,2023年已发布其Ⅲ期药物临床试验结果,此前Bul仅有2项2016年的研



A. 治疗结束时HDV RNA转阴率 B. 治疗结束时ALT复常率
C. 停药后随访期结束时HDV RNA转阴率 D. 停药后随访期结束时ALT复常率 E. 总不良事件发生率 F. 严重不良事件发生率

图5 漏斗图

A. HDV RNA negative rate at end of treatment B. ALT normalization rate at end of treatment C. HDV RNA negative rate at end of follow - up after treatment cessation D. ALT normalization rate at end of follow - up after treatment cessation E. Incidence of total adverse events F. Incidence of serious adverse events

Fig. 5 Funnel plot

究^[9-10]在ClinicalTrials上公布数据,且是剂量(包括2 mg、5 mg、10 mg)探索性研究,既往有一篇网状Meta分析^[16]纳入了这两项研究,但该分析合并了不同剂量组的同类型干预,并在Bul联合IFN或NAs的分组中,对2 mg、5 mg、10 mg的数据进行了求和处理,忽略了剂量对疗效和安全性的影响。同时,HDV最早启用的IFN是IFN α 2b,但之后临床出现了半衰期更长的IFN α 2a。RONG等^[16]的研究未区分IFN α 2b和IFN α 2a,纳入了3项含IFN α 2b的干预。本研究中探索Bul与各治疗方案的优劣排序,为减少偏倚,仅纳入Bul Ⅲ期临床试验中确定的2 mg干预组,IFN也仅纳入使用IFN α 2a的干预组。

安全性方面,本研究中提供了关于不同治疗方案的全面视图。尽管所有治疗组在总不良事件率和严重不良事件率方面均无显著差异,但具体的干预措施安全性间存在一定差异。对不良事件的深入分析表明,尽管Bul的不良事件发生率较低,但IFN的使用仍关联着较高的严重不良事件率。提示在选择治疗方案时,应综

合考虑疗效和患者的安全性承受能力,尤其是在处理长期治疗和需要维持治疗的患者时。

HDV 为缺陷性 RNA 病毒,需要借助 HBV 来完成其生命周期,2012 年首次发现牛磺胆酸钠共转运蛋白(NTCP)为 HBV 和 HDV 进入肝细胞的功能性受体^[16],为 HDV 感染提供了新的治疗靶点。治疗 HDV 感染的挑战在于该病毒的复杂生物学特性及有限的治疗选择。尽管 IFN 一直是治疗 HDV 的标准治疗选项,但其效果常受限于较低的应答率和较高的不良事件率。本研究中,Bul 总不良事件发生率低于传统的 IFN 治疗,这可能归因于其独特的作用机制——阻断 HDV 进入肝细胞的途径。Bul 通过与肝细胞表面的受体结合,阻止病毒复制和扩散,这种机制的直接抗病毒作用是其疗效优于 IFN 的关键因素。此外,联合治疗策略(Bul + IFN)的优越性表明,多重抗病毒策略可能对于某些患者更适宜,尤其是对单一药物治疗反应欠佳的患者^[17-18]。

本研究存在一定的局限性。由于 HDV 药物治疗领域相关研究相对较少,纳入的 RCT 中存在一些较早期的研究,特别是涉及 IFN 使用的研究中,研究设计的严谨性略差。涉及的 7 种干预措施在某些指标上存在未闭环的情况,无法进行不一致性模型检验。

鉴于现有数据和本研究的发现,未来的研究应考虑用更大样本 RCT 来直接比较 Bul 和其他治疗方案的效果和安全性,尤其是新出现的抗病毒药物。此外,尚需进一步研究 HDV 感染治疗的长期效果和对生活质量的影响。考虑到 HDV 感染治疗的复杂性,探索个体化治疗方案和联合疗法的长期疗效也将是未来研究的重点。

参考文献

- [1] VANWOLLEGHEM T, ARMSTRONG PA, BUTI M, et al. The elimination of hepatitis D as a public health problem: Needs and challenges[J]. J Viral Hepat, 2024, 31(1): 47 - 50.
- [2] ABBAS Z, ABBAS M. An Insight Into the Factors Affecting the Prevalence and Natural History of Hepatitis D [J]. Cureus, 2023, 15(8): e43362.
- [3] 万咏梅, 王富珍, 张国民, 等. 成人乙型肝炎感染风险和疾病负担[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(5): 611 - 616.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus [J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 433 - 460.
- [5] WEDEMEYER H, ALEMAN S, BRUNETTO MR, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D[J]. N Engl J Med, 2023, 389(1): 22 - 32.
- [6] WEDEMEYER H, SCHÖNEWEIS K, BOGOMOLOV P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel - group, open - label, phase 2 trial [J]. Lancet Infect Dis, 2023, 23(1): 117 - 129.
- [7] WEDEMEYER H, YURDAYDIN C, HARDTKE S, et al. Peginterferon alfa - 2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT - II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(3): 275 - 286.
- [8] ABBAS Z, MEMON MS, UMER MA, et al. Co - treatment with pegylated interferon alfa - 2a and entecavir for hepatitis D: A randomized trial [J]. World J Hepatol, 2016, 8(14): 625 - 631.
- [9] Hepatera Ltd. Myrcludex B in combination with peginterferon alfa - 2a versus peginterferon alfa - 2a alone in patients with chronic viral hepatitis B with delta - agent [EB / OL]. (2021 - 04 - 30) [2024 - 03 - 02]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888106>.
- [10] Hepatera Ltd, Solutions DM. A multicenter, open - label, randomized clinical study to assess efficacy and safety of 3 doses of myrcludex B for 24 weeks in combination with tenofovir compared to tenofovir alone to suppress HBV replication in patients with chronic hepatitis D [EB / OL]. (2023 - 12 - 28) [2024 - 03 - 02]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546621>.
- [11] WEDEMEYER H, YURDAYDIN C, DALEKOS GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta [J]. N Engl J Med, 2011, 364(4): 322 - 331.
- [12] YURDAYDIN C, BOZKAYA H, ONDER FO, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon [J]. J Viral Hepat, 2008, 15(4): 314 - 321.
- [13] FARCI P, MANDAS A, COIANA A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa - 2a [J]. N Engl J Med, 1994, 330(2): 88 - 94.
- [14] 鲁晓攀, 王晓忠. Bulevirtide 治疗慢性丁型肝炎病毒性肝炎研究现状和面临的挑战[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(10): 1026 - 1028.
- [15] HEIDRICH B, YURDAYDIN C, KABACAM G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha - based therapy of chronic hepatitis delta [J]. Hepatology, 2014, 60(1): 87 - 97.
- [16] RONG Y, JU X, SUN P, et al. Comparative effectiveness of seven interventions for chronic hepatitis D: a systematic review and network meta - analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 726.
- [17] YAN H, ZHONG G, XU G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus [J]. Elife, 2012, 1: e00049.
- [18] XU HY, YANG JO, CHEN PH, et al. Bulevirtide and emerging drugs for the treatment of hepatitis D [J]. Expert Opin Biol Ther, 2023, 23(12): 1245 - 1253.

(收稿日期: 2024 - 05 - 06; 修回日期: 2025 - 02 - 07)