替诺福韦与恩替卡韦在治疗慢性乙型肝炎肝硬化有效性和安全性的 meta 分析

朱振玲，顾　玲*
（泰兴市人民医院药学部，江苏泰兴 225400）

摘要：目的 根据已发表的文献及已完成的临床试验资料，运用 meta 分析方法系统评价替诺福韦与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）肝硬化患者的疗效和安全性。**方法** 全面检索 PubMed、Web of Science、Embase、clinicaltrials.gov、Cochrane library、中国生物医学文献服务系统数据库、中国知网及万方等数据库。检索年限从建库日期起至 2024 年 5 月，收集替诺福韦与恩替卡韦治疗 CHB 肝硬化患者的研究资料，采用 Cochrane 系统评价方法筛选文献，评价纳入文献的质量，并提取纳入特征信息进行 meta 分析。结局指标包括乙型肝炎病毒（hepatitis B *virus*，HBV）-DNA 转阴率、谷丙转氨酶（glutamic-pyruvic transaminase，GPT）复常率、累积肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）发生率、累积死亡率及肾小球滤过率估算值（estimated glomerular filtration rate，eGFR）变化。**结果** 共纳入 18 篇文献，包括 13 251 例患者。结果显示，在治疗 24、48 周时，与恩替卡韦相比，替诺福韦组患者 HBV-DNA 转阴率［比值比（odds ratio，OR）＝ 0.84，95% 置信区间（confidence interval，CI）：0.65 ～ 1.08，P ＝ 0.17；OR ＝ 0.98，95%CI：0.28 ～ 3.51，P ＝ 0.98］和 GPT 复常率（OR ＝ 1.12，95%CI：0.55 ～ 2.28，P ＝ 0.76；OR ＝ 1.35，95%CI：0.77 ～ 2.36，P ＝ 0.29）基本相当；替诺福韦可显著降低患者累积 HCC 的发生率（OR ＝ 0.57，95%CI：0.42 ～ 0.77，P ＝ 0.0003），但两组累积死亡率（OR ＝ 0.89，95%CI：0.44 ～ 1.83，P ＝ 0.76）及 eGFR 变化（标准化均数差：−3.02，95%CI：−18.46 ～ 12.42，P ＝ 0.70）无显著差异。**结论** 替诺福韦与恩替卡韦在治疗 CHB 肝硬化患者时，HBV-DNA 转阴率、GPT 复常率、累积死亡率及肾功能损害基本相当，而前者可显著降低患者 HCC 的发生率。

关键词：替诺福韦；恩替卡韦；慢性乙型肝炎；肝硬化；meta 分析
中图分类号：R575.1；R575.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2025)05-0501-009
引用：朱振玲，顾玲. 替诺福韦与恩替卡韦在治疗慢性乙型肝炎肝硬化有效性和安全性的meta分析[J]. 世界临床药物，46(5)：501-509. DOI：10.13683/j.wph.2025.05.013

Meta-analysis of the efficacy and safety of tenofovir and entecavir in the treatment of chronic hepatitis B cirrhosis

ZHU Zhenling, GU Ling*
(*Department of Pharmacy, Taixing People's Hospital, Taixing 225400, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** Based on the published literature and the data from completed clinical trials, the meta-analysis method was used to systematically evaluate the efficacy and safety of tenofovir and entecavir in the treatment of patients with chronic hepatitis B (CHB) cirrhosis. ***Methods*** PubMed, Web of Science, Embase, Clinicaltrials.gov, Cochrane library, China Biomedical Literature Service System database, China National Knowledge Infrastructure and Wanfang database were comprehensively searched. The search period was from the establishment date of the database to May 2024. The research data of tenofovir and entecavir in the treatment of patients with CHB cirrhosis were collected. The Cochrane

收稿日期：2024-09-29
作者简介：朱振玲，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：顾玲，主任药师，研究方向：医院药学。
基金项目：江苏省药学会-天晴医院药学基金科研项目(Q202064)

systematic review method was used to screen the literature, evaluate the quality of the included literature, and extract the included characteristic information for meta-analysis. The outcome indicators included the negative conversion rate of hepatitis B *virus*(HBV)-DNA, the normalization rate of glutamic-pyruvic transaminase(GPT), the cumulative incidence of hepatocellular carcinoma(HCC), the cumulative mortality rate and the changes in estimated glomerular filtration rate(eGFR). ***Results*** A total of 18 articles were included, involving 13 251 patients. The results showed that at 24 and 48 weeks of treatment, compared with entecavir, the negative conversion rate of HBV-DNA in the tenofovir group[odds ratio(OR)=0.84, 95% confidence interval(CI): 0.65—1.08, *P*=0.17; OR=0.98, 95%CI: 0.28—3.51, *P*=0.98] and the normalization rate of GPT(OR=1.12, 95%CI: 0.55—2.28, *P*=0.76; OR=1.35, 95%CI: 0.77—2.36, *P*=0.29) basically equivalent; Tenofovir can significantly reduce the incidence of cumulative HCC in patients(OR=0.57, 95%CI: 0.42—0.77, *P*=0.0003), However, there were no significant differences in cumulative mortality(OR=0.89, 95%CI: 0.44—1.83, *P*=0.76) and the change of eGFR changes(standardized mean difference: −3.02, 95%CI: −18.46—12.42, *P*=0.70) between the two groups. ***Conclusion*** Tenofovir and entecavir are basically equivalent in the treatment of CHB cirrhosis patients in terms of HBV-DNA negative conversion rate, eGPT normalization rate, cumulative mortality rate and renal function damage, while the former can significantly reduce the incidence of HCC in patients.

Key words: tenofovir; entecavir; chronic hepatitis B; liver cirrhosis; meta-analysis

肝硬化是肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）的主要原因，全球每年约有 116 万～ 132 万人死于 HCC[1]。由乙型肝炎病毒感染（hepatitis B virus，HBV）引起的 HBV 相关肝硬化，占肝硬化死亡人数的 50% 以上[2]。临床医生常使用抗 HBV 药物防止肝硬化进展甚至转逆[3—4]。

恩替卡韦和替诺福韦均被推荐作为 HBV 相关肝硬化的一线治疗药物，具有高抗病毒疗效和低耐药率[5]。两药在逆转 HBV 相关肝硬化患者的肝纤维化和肝硬化方面显示出实质性疗效[6]。有研究[3]显示，使用替诺福韦或恩替卡韦可能对肝硬化相关结果产生不同影响，替诺福韦作用时间较长且可能抗 HCC 能力更佳。然而，目前关于替诺福韦与恩替卡韦在慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）肝硬化患者中的疗效和安全性尚无明确结论。因此，本研究采用 meta 分析探讨接受恩替卡韦或替诺福韦治疗的 CHB 肝硬化患者的肝硬化相关并发症、死亡率及肾功能损害等有效性和安全性的区别，以期为临床用药提供循证医学证据。

1 研究方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)、Web of Science(https://webofscience.clarivate.cn/)、Embase(https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research)、Clinicaltrials.gov(https://clinicaltrials.gov/)、Cochrane library(https://www.cochranelibrary.com)、中国生物医学文献服务系统数据库（http://www.sinomed.ac.cn/index.jsp)、中国知网（https://www.cnki.net/）及万方等数据库（http://www.wanfangdata.com.cn/)。检索年限从建库日期开始至 2024 年 5 月。英文检索词包括“liver cirrhosis”“hepatic cirrhosis”“liver fibrosis”“tenofovir”“tenofovir disoproxil fumarate”“tenofovir alafenamide fumarate”和“entecavir”；中文检索词包括“替诺福韦”“恩替卡韦”“肝硬化”。采用主题词和自由词相结合的检索方式，并根据具体数据库进行调整。同时检索纳入研究的参考文献，以补充获取相关资料。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：①研究对象年龄≥ 18 岁。②诊断为 CHB 肝硬化患者。③性别和种族不限。④干预组口服替诺福韦单药治疗，包括富马酸替诺福韦二吡呋酯（tenofovir disoproxil fumarate，TDF）及富马酸丙酚替诺福韦（tenofovir alafenamide fumarate，

TAF），对照组口服恩替卡韦单药治疗。⑤给药疗程至少 6 个月，给药剂量不限。⑥研究类型为已发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）和回顾性研究。排除标准：①研究对象包括非肝硬化患者。②合并其他肝炎病毒感染或人类免疫缺陷病毒感染者。③合并酒精性肝病、自身免疫性肝病或药物性肝损伤患者。④合并使用其他抗病毒药物或中成药治疗者。⑤伴有 HCC 或其他恶性肿瘤的患者。⑥进行肝移植者。⑦存在恩替卡韦或替诺福韦使用禁忌的患者。⑧伴有严重的心、脑、肾或血液系统疾病患者。⑨妊娠期或哺乳期患者。⑩未纳入本文定义的结局指标进行研究。

1.3 结局指标

有效性指标包括：主要结局指标为 HBV 脱氧核糖核酸（HBV-deoxyribonucleic acid，HBV-DNA）转阴率、谷丙转氨酶（glutamic-pyruvic transaminase，GPT）复常率和累积 HCC 发生率；次要结局指标为累积死亡率、上消化道或食管胃底静脉曲张破裂出血发生率及肝性脑病发生率。

安全性指标包括：肾功能不全，以肾小球滤过率估算值（estimated glomerular filtration rate，eGFR）来评估肾损害情况。

1.4 资料筛选与提取

两名研究者独立筛选文献及提取资料，并进行交叉核对。若有分歧，双方协商解决或由第三人裁定。提取信息包括：①文献基本情况。②受试者的临床特征。③干预措施和对照措施。④研究结果 HBV-DNA 转阴率、GPT 复常率、HCC 发生率、死亡率、出血发生率、肝性脑病发生率以及 eGFR。⑤文献质量评价相关指标。

1.5 纳入研究质量评价

RCT 研究的方法学质量用改良的 Jadad 量表进行评估[1]。评价项目包括：①随机分配方法是否恰当，恰当为 2 分，不清楚为 1 分，不恰当为 0 分。②分配隐藏是否恰当，恰当为 2 分，不清楚为 1 分，不恰当为 0 分。③盲法是否恰当，恰当为 2 分，不清楚为 1 分，不恰当为 0 分。④有无患者失访或退出，描述了为 1 分，未描述为 0 分。总分为 7 分，其中 1～3 分为低质量研究，4～7 分为高质量研究。回顾性研究采用纽卡斯尔 - 渥太华量表（newcastle-ottawa scale，NOS）量表进行评价[2]，评价内容包括研究人群选择是否具有代表性，研究人群是否具有可比性，随访是否够长及随访评价是否充分，有无失访及退出，综合以上进行评分，评分越高文章偏倚越小，6～9 分的文献偏倚较小，可被纳入 meta 分析中。

1.6 统计学方法

采用 Rev Man 5.3.3 软件进行统计分析。本文结局指标均为二分类变量，故采用比值比（odds ratio，OR）及其 95% 置信区间（confidence intervals，CI）表示。采用 Cochrane Q 检验对各纳入研究结果进行异质性检验：当 $P > 0.1$、$I^2 \leqslant 50\%$ 时，表明研究间的异质性无统计学差异，可采用固定效应模型进行合并分析，否则采用随机效应模型进行合并分析。对纳入足够数量的研究（至少 8 项研究）的临床结局进行发表偏倚检验，生成漏斗图，并通过定性判断散点的分布是否对称，以检测纳入 meta 分析的文献是否存在发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索

在数据库中检索拟定的检索词，共检出 985 篇文献，其中英文 534 篇，中文 451 篇。最终纳入 18 篇文献进行系统评价和 meta 分析。文献筛选流程见图 1。

2.2 文献基本特征及质量评价

18 项研究[3—20]共纳入 13 251 例患者，其中替诺福韦组 5 491 例，恩替卡韦组 7 760 例。两组基线具有可比性。3 篇[5—7]为前瞻性 RCT 研究，改良的 Jadad 量表方法学评价显示均为高质量研究（4～5 分）；剩余 16 篇[3—4, 8—20]为回顾性研究，NOS 评

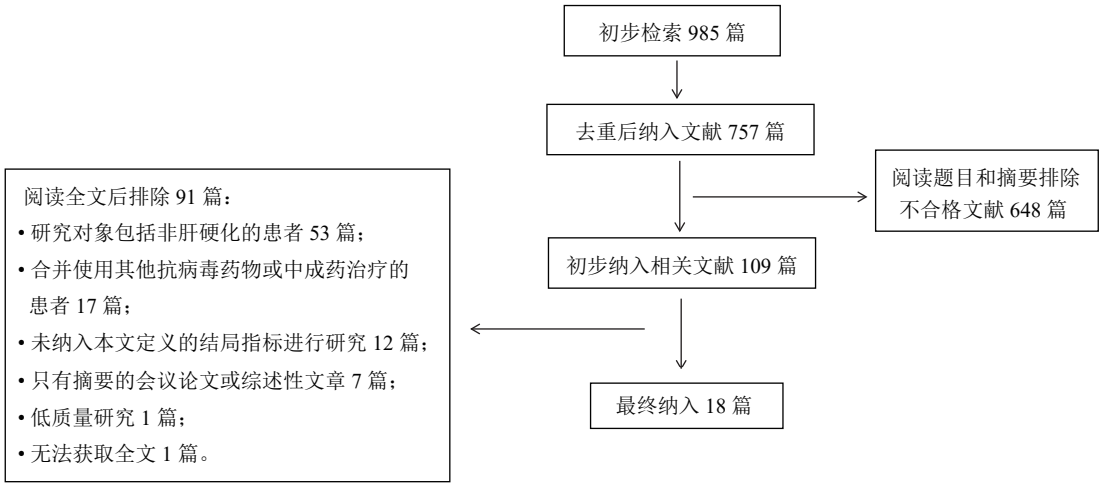


图 1 文献筛选流程图

Table 1 Flowchart of literature screening

分为 6 ～ 9 分。总体方法学质量尚可，见表 1。

2.3 HBV-DNA 转阴率

5 项研究 [5,11,17—19] 纳入 2 368 例患者观察了 48 周时 HBV-DNA 转阴率，研究不存在统计学异质性（$P = 0.35$，$I^2 = 9\%$），故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，OR ＜ 1 表示替诺福韦组相对于恩替卡韦组可能更有效或更安全。两组的 HBV-DNA 转阴率比较，差异无统计学意义（OR ＝ 0.84，95%CI：0.65 ～ 1.08，$P = 0.17$），见图 2。

3 项研究 [5,6,19] 纳入 192 例患者观察了 24 周时 HBV-DNA 转阴率，研究间存在统计学异质性（$P = 0.03$，$I^2 = 72\%$），故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，两组的 HBV-DNA 转阴率比较，差异无统计学意义（OR ＝ 0.98，95%CI：0.28 ～ 3.51，$P = 0.98$），见图 3。

2.4 GPT 复常率

4 项研究 [3,5,11,13] 纳入 1 911 例患者观察了 48 周时 GPT 复常率，研究间存在统计学异质性（$P = 0.02$，$I^2 = 71\%$），故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，两组 GPT 复常率比较，差异无统计学意义（OR ＝ 1.12，95%CI：0.55 ～ 2.28，$P = 0.76$），见图 4。

3 项研究 [5,6,13] 纳入 266 例患者观察了 24 周时 GPT 复常率，研究间不存在统计学异质性（$P = 0.33$，$I^2 = 10\%$），故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，两组 GPT 复常率比较，差异无统计学意义（OR ＝ 1.35，95%CI：0.77 ～ 2.36，$P = 0.29$），见图 5。

2.5 累积 HCC 发生率

12 项研究 [3,4,9—17,20] 纳入 12 040 例患者观察了累积 HCC 发生率，研究间存在统计学异质性（$P = 0.006$，$I^2 = 58\%$），故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，替诺福韦组的累积 HCC 发生率显著低于恩替卡韦组（14.19% vs. 18.89%），差异具有统计学意义（OR ＝ 0.57，95%CI：0.42 ～ 0.77，$P = 0.000\,3$），见图 6。

2.6 累积死亡率

8 项研究 [3,12—13,15—18,20] 纳入 8 952 例患者观察了累积死亡率，研究间存在统计学异质性（$P < 0.0001$，$I^2 = 78\%$），故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，替诺福韦组的累积死亡率低于恩替卡韦组（18.88% vs. 24.66%），差异无统计学意义（OR ＝ 0.89，95%CI：0.44 ～ 1.83，$P = 0.76$），见图 7。

表 1　纳入研究的基本特征

Table 1　Basic characteristics of included studies

研究者及年份	国家	研究设计	纳入年龄/岁	研究人群	干预/对照措施		结局指标	改良Jadad量表/NOS评分
					替诺福韦	恩替卡韦		
HUANG等[15]，2023	中国	单中心回顾性队列研究	＞20	新诊断的HBV相关肝硬化患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝3 658）	0.5 mg，一日1次（n＝3 658）	累积死亡率；累积HCC发生率	9
黄惠娟[3]，2023	中国	单中心回顾性队列研究	18～70	CHB肝硬化失代偿期患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝42）；TAF：25 mg，一日1次（n＝52）	0.5 mg，一日1次（n＝46）	GPT复常率；累积死亡率；上消化道或食管胃底静脉曲张破裂出血；eGFR；肝性脑病发生率；累积HCC发生率	9
LEE等[16]，2022	中国	单中心回顾性队列研究	≥18	CHB肝硬化失代偿期	TDF：300 mg，一日1次（n＝65）	0.5 mg，一日1次（n＝260）	累积死亡率；累积HCC发生率	8
LIN等[9]，2022	中国	单中心回顾性队列研究	≥18	CHB相关肝硬化患	TDF：300 mg，一日1次（n＝88）	0.5 mg，一日1次（n＝198）	累积HCC发生率	8
罗健[4]，2022	中国	单中心队列研究	未获得	抗病毒治疗前HBsAg持续存在超过6个月的肝硬化患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝75）	0.5 mg，一日1次（n＝138）	累积HCC发生率	8
GUI等[14]，2021	中国	单中心回顾性队列研究	≥18	肝硬化代偿期患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝105）	0.5 mg，一日1次（n＝937）	累积HCC发生率	8
YAO等[20]，2021	中国	多中心回顾性队列研究	≥18	CHB肝硬化合并门静脉高压症患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝35）；TAF：25 mg，一日1次（n＝32）	0.5 mg，一日1次（n＝70）	累积死亡率；eGFR；肝性脑病发生率；累积HCC发生率	7
王莉琳等[8]，2021	中国	单中心回顾性队列研究	≥18	CHB肝硬化失代偿期患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝30）	0.5 mg，一日1次（n＝23）	肝性脑病发生率发生率	8
HU等[10]，2020	中国	单中心回顾性队列研究	≥18	CHB肝硬化代偿期患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝216）	0.5 mg，一日1次（n＝678）	累积HCC发生率	9
CHEN等[11]，2020	中国	多中心回顾性队列研究	≥18	CHB肝硬化患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝567）	0.5 mg，一日1次（n＝993）	GPT复常率；HBV-DNA转阴率；累积HCC发生率	7
ALKAN等[19]，2019	土耳其	单中心回顾性队列研究	≥18	CHB所致肝硬化，ETV或TDF作为一线治疗	TDF：300 mg，一日1次（n＝32）	0.5 mg，一日1次（n＝26）	HBV-DNA转阴率	7
张笛等[6]，2019	中国	单中心RCT研究	35～73	CHB肝硬化失代偿期患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝23）	0.5 mg，一日1次（n＝31）	GPT复常率；HBV-DNA转阴率	4
刘艳[7]，2018	中国	单中心RCT研究	≥18	CHB肝硬化患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝25）	0.5 mg，一日1次（n＝25）	上消化道或食管胃底静脉曲张破裂出血；eGFR	4
陈欣等[5]，2018	中国	单中心RCT研究	29～57	多重耐药的CHB肝硬化患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝40）	1 mg，一日1次（n＝40）	GPT复常率；HBV-DNA转阴率	5
TSAI等[18]，2016	中国	单中心回顾性队列研究	≥18	CHB肝硬化患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝83）	0.5 mg，一日1次（n＝359）	HBV-DNA转阴率；累积死亡率	9
CHOLONGITAS等[12]，2015	希腊	多中心回顾性队列研究	≥18	肝硬化失代偿期患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝31）	0.5 mg，一日1次（n＝21）	累积死亡率；累积HCC发生率	8
GOYAL等[17]，2015	印度	多中心回顾性队列研究	24～65	无法接受肝移植的HBV相关性肝硬化患者	TDF：300 mg，一日1次（n＝220）	0.5 mg，一日1次（n＝180）	HBV-DNA转阴率；累积死亡率；上消化道或食管胃底静脉曲张破裂出血；肝性脑病发生率；累积HCC发生率	8
KOKLU等[13]，2013	土耳其	单中心回顾性队列研究	≥18	肝硬化后抗病毒药物使用超过12个月	TDF：300 mg，一日1次（n＝72）	0.5 mg，一日1次（n＝77）	GPT复常率；累积死亡率；上消化道或食管胃底静脉曲张破裂出血；肝性脑病发生率；累积HCC发生率	8

研究	替诺福韦 事件/例	替诺福韦 总人数/例	恩替卡韦 事件/例	恩替卡韦 总人数/例	权重/%	OR 固定效应模型，95%CI
ALKAN等[19]	25	32	23	26	4.4%	0.47[0.11～2.02]
CHEN等[11]	430	502	820	930	65.4%	0.80[0.58～1.10]
GOYAL等[17]	202	220	160	180	11.4%	1.40[0.72～2.74]
TSAI等[18]	79	97	268	311	18.8%	0.70[0.38～1.29]
陈欣等[5]	38	30	28	40		
总计(95%CI)	774	881	1 299	1 487	100%	0.84[0.65～1.08]

异质性检验：Chi^2=3.28，df=3(P=0.35)，I^2=9%
效应检查：Z=1.36(P=0.17)

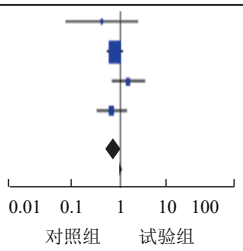


图 2 48 周时两组 HBV-DNA 转阴率比较

Tablet 2 Comparison of HBV-DNA negative conversion rates between the two groups at 48 weeks

研究	替诺福韦 事件/例	替诺福韦 总人数/例	恩替卡韦 事件/例	恩替卡韦 总人数/例	权重/%	OR 随机效应模型，95%CI
ALKAN等[19]	15	32	19	26	35.6%	0.33[0.11～0.99]
张笛等[6]	19	23	25	31	29.9%	1.14[0.28～4.62]
陈欣等[5]	33	40	26	40	34.54%	2.54[0.89～7.20]
总计(95%CI)	67	95	70	97	100%	0.98[0.28～3.51]

异质性检验：Chi^2=7.03，df=2(P=0.03)，I^2=72%
效应检查：Z=0.03(P=0.98)

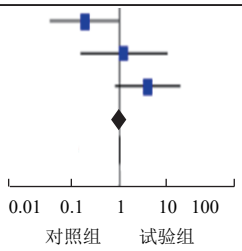


图 3 24 周时两组 HBV-DNA 转阴率比较

Tablet 3 Comparison of HBV-DNA negative conversion rates between the two groups at 24 weeks

研究	替诺福韦 事件/例	替诺福韦 总人数/例	恩替卡韦 事件/例	恩替卡韦 总人数/例	权重/%	OR 随机效应模型，95%CI
CHEN等[11]	397	562	780	990	36.6%	0.65[0.51～0.82]
KOKLU等[13]	56	67	61	72	23.5%	0.92[0.37～2.28]
陈欣等[5]	37	40	28	40	16.1%	5.29[1.36～20.53]
黄惠娟[3]	77	94	37	46	23.8%	1.10[0.45～2.70]
总计(95%CI)	567	763	906	1 148	100%	1.12[0.55～2.28]

异质性检验：Chi^2=10.22，df=3(P=0.02)，I^2=71%
效应检查：Z=0.31(P=0.76)

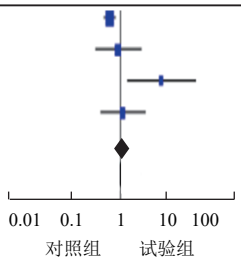


图 4 48 周时两组 GPT 复常率比较

Tablet 4 Comparison of the normalizing rate of GPT between the two groups at 48 weeks

研究	替诺福韦 事件/例	替诺福韦 总人数/例	恩替卡韦 事件/例	恩替卡韦 总人数/例	权重/%	OR 固定效应模型，95%CI
KOKLU等[13]	49	65	51	67	57.9%	0.96[0.43～2.13]
张笛等[6]	20	23	27	31	14.0%	0.99[0.20～4.92]
陈欣等[5]	28	40	20	40	28.1%	2.33[0.93～5.84]
总计(95%CI)	567	763	906	1 148	100%	1.35[0.77～2.36]

异质性检验：Chi^2=2.21，df=2(P=0.33)，I^2=10%
效应检查：Z=1.06(P=0.29)

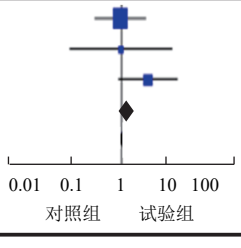


图 5 24 周时两组 GPT 复常率比较

Tablet 5 Comparison of GPT normalcy between the two groups at 24 weeks

2.7 eGFR

3 项研究[3,7,20]纳入 275 例患者观察了 48 周时 eGFR，研究间存在统计学异质性（P = 0.0004，I^2 = 82%），故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，两组 eGFR 比较，差异无统计学意义（标准化均数差 = −3.02，95%CI：−18.46 ～ 12.42，P = 0.70），见图 8。

2.8 发表偏倚

累积 HCC 和累积死亡率漏斗图显示散点分布相对较对称，表明 meta 分析无明显发表偏倚，见图 9、10。

3 讨论

CHB 主要是由 HBV 感染引起。据统计，我国 HBV 感染者约占全球感染患者的 1/3，每年约有 40

研究	替诺福韦		恩替卡韦		权重/%	OR	OR
	事件/例	总人数/例	事件/例	总人数/例		随机效应模型，95%CI	随机效应模型，95%CI
CHEN等[11]	73	567	251	993	19.5%	0.44[0.33～0.58]	
CHOLONGITAS等[12]	4	31	0	21	1.0%	7.04[0.36～137.94]	
GOYAL等[17]	6	220	4	180	4.6%	1.23[0.34～4.44]	
GUI等[14]	4	105	127	937	6.6%	0.25[0.09～0.70]	
HUANG等[15]	579	3 423	748	3 423	22.6%	0.73[0.65～0.82]	
HU等[10]	19	216	111	678	14.2%	0.49[0.29～0.82]	
KOKLU等[13]	2	72	4	73	2.8%	0.49[0.09～2.78]	
LEE等[16]	3	65	12	260	4.6%	1.00[0.27～3.65]	
LIN等[9]	12	88	25	198	10.0%	1.09[0.52～2.29]	
YAO等[20]	4	67	7	70	4.7%	0.57[0.16～2.05]	
罗健[4]	5	75	33	138	6.9%	0.23[0.08～0.61]	
黄惠娟[3]	2	94	3	46	2.5%	0.31[0.05～1.93]	
总计(95%CI)	713	5 023	1 325	7 017	100%	0.57[0.42～0.77]	

异质性检验：Chi^2=26.21，df=11（P=0.006），I^2=58%
效应检查：Z=3.59（P=0.000 3）

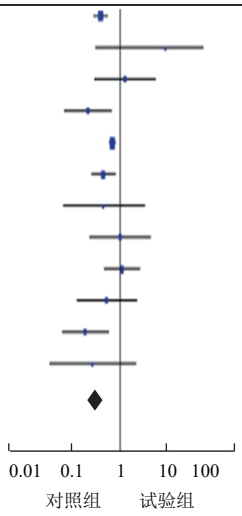


图 6 两组累积 HCC 发生率比较

Tablet 6 Comparison of the cumulative incidence of HCC between the two groups

研究	替诺福韦		恩替卡韦		权重/%	OR	OR
	事件/例	总人数/例	事件/例	总人数/例		随机效应模型，95%CI	随机效应模型，95%CI
CHOLONGITAS等[12]	2	31	1	21	6.0%	1.38[0.12～16.26]	
GOYAL等[17]	21	220	19	180	18.2%	0.89[0.46～1.72]	
HUANG等[15]	686	3 658	941	3 658	21.4%	0.67[0.60～0.74]	
KOKLU等[13]	5	67	4	73	12.1%	1.39[0.36～5.41]	
LEE等[16]	6	65	59	260	16.1%	0.35[0.14～0.84]	
TSAI等[18]	83	83	115	359	5.0%	353.52[21.74～5749.26]	
YAO等[20]	4	67	10	70	13.2%	0.38[0.11～1.28]	
黄惠娟[3]	2	94	2	46	8.0%	0.48[0.07～3.51]	
总计(95%CI)	809	4 285	1 151	4 667	100%	0.89[0.44～1.83]	

异质性检验：Chi^2=31.42，df=7（P<0.0001），I^2=78%
效应检查：Z=0.31（P=0.76）

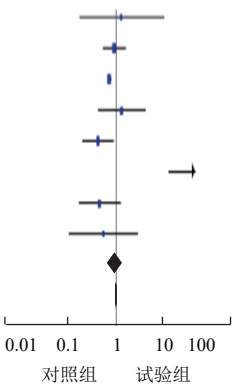


图 7 两组累积死亡率比较

Tablet 7 Comparison of cumulative mortality rates between the two groups

研究	替诺福韦			恩替卡韦			权重/%	MD	MD
	均数	标准差	总人数/例	均数	标准差	总人数/例		随机效应模型，95%CI	随机效应模型，95%CI
YAO等[20]	98.57	13.42	67	90.03	11.04	70	36.8%	8.54[4.42～12.66]	
刘艳[7]	99.76	38.21	25	115.32	37.11	25	80%	−15.56[−36.44～5.32]	
黄惠娟[3]	91.72	33	42	100.08	24.48	46	17.2%	−8.36[−20.59～3.87]	
总计(95%CI)			134			141	100%	−3.02[−18.46～12.42]	

异质性检验：Chi^2=143.67，df=2(P=0.0004)，I^2=82%
效应检查：Z=0.38(P=0.70)

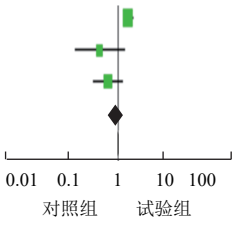


图 8 48 周时两组 eGFR 比较

Tablet 8 Comparison of eGFR between the two groups at 48 weeks

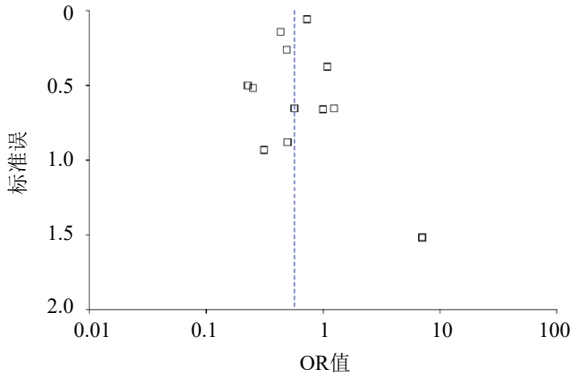


图 9 累积 HCC 发生率漏斗图

Figure 9 Funnel plot of cumulative HCC incidence rate

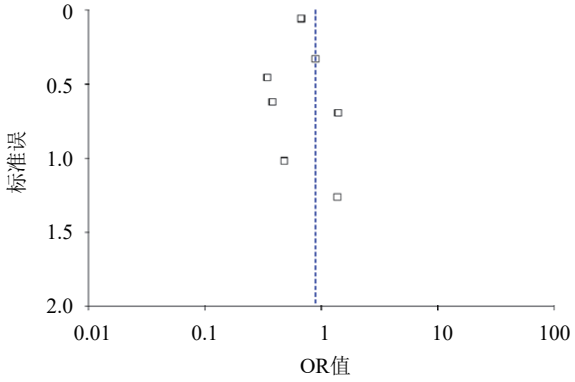


图 10 累积死亡率漏斗图

Figure 10 Funnel plot of cumulative mortality rate

万人死于 CHB 相关并发症，占全球 CHB 死亡人数的 50% 以上[21]。CHB 肝硬化是 CHB 发展的严重阶段，对患者健康和生命构成重大威胁，2019 年全球疾病负担数据表明，CHB 肝硬化的年龄标准化发病率（age-standardized incidence rate，ASIR）为 4.03/10 万人[22]，而中国，CHB 引起的肝硬化及其他慢性肝病的 ASIR 为 6.69/10 万[23]。因此，CHB 及其肝硬化是全球公共卫生挑战，尤其在中国等高 CHB 发国家，需更多关注。

恩替卡韦和替诺福韦是目前治疗 CHB 的一线口服抗病毒药物[16—18]。本研究中，使用替诺福韦或恩替卡韦 24 周和 48 周时，两组患者的 HBV-DNA 转阴率和 GPT 复常率比较，差异无统计学意义，这与陈欣等[5]研究结果一致。在本研究中，替诺福韦组患者累积 HCC 发生率显著低于恩替卡韦组，这可能是因为替诺福韦属于无环核苷膦酸盐类，其作用时间较长，且可能抗 HCC 能力更佳[15]。替诺福韦组与恩替卡韦组患者的累积死亡率无明显差异，这与既往发表的研究[3]结果一致。两组患者的 eGFR 比较，差异无统计学意义，提示恩替卡韦与替诺福韦与患者肾功能的影响基本一致。

本研究存在一些局限性。①仅纳入 3 篇 RCT，其余均为回顾性研究。②纳入的研究绝大多数为单中心研究，结果可能存在一定偏差。然而，通过敏感性分析，即剔除每篇文献，剩余文献进行 meta 分析合并，观察合并结果的变化情况，评估原 meta 分析结果是否受某些研究的影响而发生显著变化，笔者发现纳入文献间异质性较小，所以结论还是可靠的。③一些研究的样本量小，可能导致对临床结

局影响的评估存在一定不足。④一些结局指标，如HBV-DNA 转阴率、GPT 复常率及 eGFR，所涉及纳入研究较少，导致得出的结论可能存在一定的偏倚。

4 结论

综上所述，替诺福韦与恩替卡韦在治疗 HBV 相关肝硬化患者时，HBV-DNA 转阴率、GPT 复常率、累积死亡率及肾功能损害之间基本相当，而前者可显著降低患者 HCC 的发生率。未来期待更多前瞻性、大规模的 RCT 来明确这两种药物治疗 CHB 肝硬化患者的疗效和安全性，为患者制定最佳治疗策略提供证据。

参考文献：

[1] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.

[2] ZUO SR, ZUO XC, WANG CJ, *et al*. A meta-analysis comparing the efficacy of entecavir and tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection[J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(3): 288-297.

[3] 黄惠娟. 探索富马酸丙酚替诺福韦在乙肝肝硬化失代偿治疗中的安全性及有效性[D]. 郑州: 郑州大学, 2023.

[4] 罗健. 恩替卡韦与替诺福韦对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝癌发病率的影响研究[D]. 赣州: 赣南医学院, 2022.

[5] 陈欣, 陈立冬, 李庭红. 替诺福韦酯治疗多重耐药的乙型肝炎肝硬化患者疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(5): 681-684.

[6] 张笛, 李贞茂, 王治兰, 等. 不同抗病毒药物治疗前后乙肝肝硬化失代偿期患者血清IL-17的观察[J]. 四川医学, 2019, 40(10): 990-992.

[7] 刘艳. 核苷类药物在乙型肝炎后肝硬化治疗中的疗效及对上消化道出血症状影响探析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23: 103.

[8] 王莉琳, 鲁俊锋, 祖红梅, 等. 富马酸丙酚替诺福韦初始治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的早期疗效[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(3): 1-8.

[9] LIN YH, LAI HL, WANG CH, *et al*. Entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate on the reduction of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B-related liver cirrhosis[J]. Adv Dig Med, 2024, 11(1): 16-23.

[10] HU TH, YUEH-HSIA CHIU S, TSENG PL, *et al*. Five-year comparative risk of hepatocellular carcinoma development under entecavir or tenofovir treatment-naïve patients with chronic hepatitis B-related compensated cirrhosis in Taiwan[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(11-12): 1695-1706.

[11] CHEN CH, CHEN CY, WANG JH, *et al*. Comparison of incidence of hepatocellular carcinoma between chronic hepatitis B patients with cirrhosis treated with entecavir or tenofovir in Taiwan - a retrospective study[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(11): 3882-3895.

[12] CHOLONGITAS E, PAPATHEODORIDIS GV, GOULIS J, *et al*. The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(1): 109-117.

[13] KOKLU S, TUNA Y, GULSEN MT, *et al*. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(1): 88-94.

[14] GUI H, HUANG Y, ZHAO G, *et al*. External validation of aMAP hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B-related cirrhosis receiving ETV or TDF therapy[J]. Front Med(Lausanne), 2021, 8: 677920.

[15] HUANG YH, SHEN CW, CHEN CY, *et al*. Comparative effectiveness of tenofovir versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis in Taiwan: a retrospective cohort study[J]. Frontiers in Pharmacol, 2023, 14: 1301120.

[16] LEE KC, CHENG JS, CHANG ML, *et al*. Comparable outcomes of decompensated chronic hepatitis B patients treated with entecavir or tenofovir: an 8-year cohort study[J]. Hepatol Int, 2022, 16(4): 799-806.

[17] GOYAL SK, DIXIT VK, SHUKLA SK, *et al*. Prolonged use of tenofovir and entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Indian J Gastroenterol, 2015, 34(4): 286-291.

[18] TSAI MC, CHEN CH, HU TH, *et al*. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs[J]. J Formos Med Assoc, 2017, 116(7): 512-521.

（下转第 515 页）

[10] WU X, LI Y, ZHANG J, *et al*. Short-term safety, tolerability, and pharmacokinetics of MRX-I, an oxazolidinone antibacterial agent, in healthy Chinese subjects[J]. Clin Ther, 2018, 40(2): 322-332.

[11] WU J, YANG X, WU J, *et al*. Dose adjustment not required for contezolid in patients with moderate hepatic impairment based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1135007.

[12] HAYASHI PH, LUCENA MI, FONTANA RJ. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI[J]. Hepatology, 2022, 76(1):18-31.

[13] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.

[14] 李佳怡, 葛斐林, 曹俊岭, 等. 抗生素相关肝损伤不良反应特征及合理用药分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1020-2014.

（编辑：沈佳婕）

（上接第509页）

[19] ALKAN E, AKIN M, TUNA Y. Entecavir and tenofovir treatment in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis: a comparison of results of two-year treatment[J]. Klimik Dergisi, 2020, 33(3): 264-269.

[20] YAO X, HUANG S, ZHOU H, *et al*. Clinical efficacy of antiviral therapy in patients with hepatitis B-related cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(30): 5088-5099.

[21] WEN P, CHEN S, WANG J, *et al*. Receiver operating characteristics(ROC) analysis for decreased disease risk and elevated treatment response to pegylated-interferon in chronic hepatitis B patients[Z]. Future generat computer systems: Future Generation Computer Systems, 2019, 98: 372-376.

[22] HSU YC, HUANG DQ, NGUYEN MH. Global burden of hepatitis B *virus*: current status, missed opportunities and a call for action[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(8): 524-537.

[23] CAO G, JING W, LIU J, *et al*. Countdown on hepatitis B elimination by 2030: the global burden of liver disease related to hepatitis B and association with socioeconomic status[J]. Hepatol Int, 2022, 16(6): 1282-1296.

（编辑：沈佳婕）