

# 免疫球蛋白预防甲型肝炎的系统评价

李青<sup>1</sup>, 秦献奎<sup>2</sup>, 费宇彤<sup>1</sup>, 刘建平<sup>1</sup>

(1. 北京中医药大学循证医学中心, 北京 100029; 2. 解放军 96819 部队门诊部, 北京 100853)

**[摘要]** 目的 评价使用免疫球蛋白对甲型肝炎暴露前和暴露后的预防效果及其安全性。方法 电子检索 Cochrane 肝胆病组对照试验注册中心、Cochrane 临床对照试验注册中心、Medical Literature Analysis and Retrieval System Online、Excerpta Medica Database、Science Citation Index Expanded、中国生物医学文献数据库等, 手工检索 3 种中文杂志, 收集免疫球蛋白预防甲型肝炎的随机对照试验, 以甲型肝炎的发病率为主要结局, 效应指标用相对危险度及其 95% 可信区间表示。结果 共纳入 13 篇文献(567 476 名患者), 2/3 的文献偏倚风险较高。对于甲肝暴露前的预防: 免疫球蛋白与空白或安慰剂相比能够显著降低成年人及儿童 6~12 个月内的甲肝发病率 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 随访第 4 周时免疫球蛋白与灭活甲肝疫苗相比在促抗-HAV 抗体阳转方面差异没有统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但在随访第 8、12、24 周时, 灭活甲肝疫苗在促抗-HAV 抗体阳转方面的效果优于免疫球蛋白 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 高剂量与低剂量相比能够显著降低甲肝的发病率 ( $P$  均  $< 0.01$ )。对于甲肝暴露后的预防: 免疫球蛋白的预防效果优于安慰剂 ( $P < 0.01$ )。13 篇文献未报告明显的全身不良事件。结论 使用免疫球蛋白对甲型肝炎暴露前和暴露后的预防有一定效果, 但是由于纳入的文献数量有限、发表年代久远及存在高偏倚风险, 应慎重对待这一结论, 应该设计更为严格的随机对照试验进行验证。

**[关键词]** 甲型肝炎; 预防; 免疫球蛋白; 随机对照试验; 系统评价

**[中图分类号]** R512.6+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-5144(2012)04-0224-06

## Systematic Review on Immunoglobulins for Preventing Hepatitis A

LI Qing<sup>1</sup>, QIN Xian-kui<sup>2</sup>, FEI Yu-tong<sup>1</sup>, LIU Jian-ping<sup>1</sup>

(1. Center for Evidence-Based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Outpatient Department of No.96819 Army Health Center, PLA, Beijing 100853, China)

**Abstract:** **Objective** To assess the efficacy and safety of the pre-exposure and post-exposure prophylaxis with immunoglobulins for preventing hepatitis A. **Methods** We searched The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials in The Cochrane Library, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Excerpta Medica Database, Chinese Biomedical Database, and Science Citation Index Expanded for randomized trials, and hand searched three Chinese journals. Randomized clinical trials on immunoglobulin prophylaxis for preventing hepatitis A were collected, the primary outcome was incidence of hepatitis A, and the results were presented as relative risks (RR) with 95% confidence intervals. **Results** Thirteen trials with 567 476 participants were included, and two thirds of the 13 trials had high risk of bias. For pre-exposure prophylaxis, immunoglobulin significantly reduced the number of adults or children patients with hepatitis A at 6 to 12 months compared with no intervention or inactive control ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between immunoglobulin and inactivated hepatitis A vaccine in seroconversion to hepatitis A vaccine antibodies at four weeks ( $P > 0.05$ ), but immunoglobulin was significantly less effective than vaccine regarding antibody levels at 8, 12, or 24 weeks ( $P < 0.05$ ). Higher dosage was generally more effective than lower dosage in preventing hepatitis A ( $P < 0.01$ ). For post-exposure prophylaxis, immunoglobulin was more effective than placebo ( $P < 0.01$ ). No significant systemic adverse events were reported. **Conclusions** Immunoglobulins seem to be effective for pre-exposure and post-exposure prophylaxis of hepatitis A. However, caution is warranted for the positive findings due to the limited number of trials, old publication, and risk of bias. Further well-designed randomized controlled trials are expected for rigorous evidence.

**Key words:** hepatitis A; preventing; immunoglobulin; randomized controlled trial; systematic review

[作者简介] 李青(1983-),女,山东泰安人,在读博士研究生,主要研究方向为循证医学与中医临床疗效评价。

[通讯作者] 刘建平, Tel: 010-64286760; E-mail: jianping\_l@hotmail.com

甲型肝炎是人类已知的最古老的疾病之一,它是由感染甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)引起的,主要通过粪-口途径传播,其严重程度随着感染时年龄的增高而增高<sup>[1]</sup>,在一小部分病人中能够引起暴发性肝炎或死亡。HAV 是导致世界许多国家人口死亡和社会经济损失的重要原因<sup>[2-5]</sup>,全世界每年有 140 万人感染临床期明显的甲型肝炎<sup>[6-7]</sup>。

自 1940 年起,就有研究认为免疫球蛋白对甲型肝炎暴露前的预防有效<sup>[8]</sup>,但使用人血浆免疫球蛋白预防甲肝存在一定风险(如逆转录病毒 HIV 的传播、丙型肝炎或克-雅氏病),因此,很多经济发达的国家和地区已不再使用免疫球蛋白来预防甲型肝炎<sup>[9]</sup>,但在很多不发达国家,免疫球蛋白仍被广泛应用。

针对以上现状,有必要系统地评价免疫球蛋白预防甲型肝炎暴露前和暴露后的效果和安全性,以获得免疫球蛋白预防甲型肝炎的疗效及安全性的证据,为甲型肝炎暴露前和暴露后的预防提供循证医学证据。

## 1 方法

### 1.1 文献纳入标准

#### 1.1.1 研究类型

使用免疫球蛋白预防甲型肝炎的所有随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),对是否采用盲法、发表状态、发表语言或随机化单位(个体或群体)均不作限制。

#### 1.1.2 研究对象

处于甲肝暴露前或暴露后阶段的人群(年龄、种族不限)。

#### 1.1.3 干预措施

试验干预为免疫球蛋白制剂,对免疫球蛋白的类型、剂量、用法均不作限制;对照干预为空白、安慰剂、灭活甲肝疫苗;免疫球蛋白联合甲肝疫苗与单用甲肝疫苗比较的试验、免疫球蛋白不同剂量或不同滴度比较的试验也予以纳入。

#### 1.1.4 结局评价指标

主要结局指标包括甲肝发病率、亚临床期甲肝发病率。次要结局指标包括抗-HAV 抗体水平、不良事件及例数、成本效益。

### 1.2 文献排除标准

半随机试验和历史对照临床试验。

### 1.3 检索策略

电子检索 Cochrane 肝胆病组对照试验注册中

心(2010 年 10 月)、Cochrane 临床对照试验注册中心(2010 年第 3 期)、Medical Literature Analysis and Retrieval System Online(1966 年至 2010 年 10 月)、Excerpta Medica Database(1980 年至 2010 年 10 月)、Science Citation Index Expanded(1945 年至 2010 年 10 月)、中国生物医学文献数据库(2010 年 10 月)、中国重要会议论文全文数据库(<http://www.bucm.edu.cn>)。英文检索词为:hepatitis A;immune prophylaxis; immunoglobulin; prevention; random; controlled。中文检索词为:甲型肝炎;甲肝;免疫预防;免疫球蛋白;预防;随机;对照。此外,手工检索《中华流行病学杂志》(1981-2010 年)、《中华传染病杂志》(1983-2010 年)、《中华预防医学杂志》(1953-2010 年)。查阅纳入文献的参考文献以补充资料。对文献的语种不作任何限制。

### 1.4 文献的筛选与资料提取

由两名作者按照事先确定的纳入和排除标准对文献进行独立筛选,并按照事先设计的资料提取表对英文文献进行独立提取,遇有分歧通过讨论解决。非英文文献(如俄文)委托丹麦哥本哈根大学 Dimitrinka Nikolova 提取资料,并与作者协商讨论。提取的资料包括第一作者、研究方法、研究场所、研究对象(平均年龄、种族、男性构成比)、随机分组病例数、失访例数、纳入及排除标准、干预措施(剂量、用法、联合干预)、结局指标、不良事件及例数等。

### 1.5 纳入文献的方法学质量评价

主要从随机序列的产生、随机分配方案的隐藏、盲法及随访的完整性四个条目对纳入文献的方法学质量进行评价<sup>[10-13]</sup>。对于每一个条目,如果满足(yes)则意味着低度风险;不满足(no)则意味着高度风险;当文献中未报告足够的信息让我们对相应条目作出明确的 yes 或 no 的判断时,则将该条目定为不清楚(unclear)。如果四个条目均为 yes 时意味着低风险(方法学质量高),如果有 1 条或 1 条以上为 unclear 或 no 时意味着高风险(方法学质量低)<sup>[12]</sup>。

### 1.6 治疗效应的测量及数据合成

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行资料的统计分析<sup>[14]</sup>。二分类变量用相对危险度(relative risk, RR)及其 95%可信区间(confidence interval, CI)表示,连续变量用均数差(mean difference, MD)及其 95%CI 表示。采用固定效应模型和随机效应模型进行资料的统计分析,如果两

种模型存在差异,则分别报告两种模型的结果;采用  $P$  值和  $I^2$  评价各研究间的异质性,如果  $P < 0.1$ ,则认为异质性检验有统计学意义,如果  $I^2 > 50\%$ ,则认为存在高异质性,当异质性检验有统计学意义时选择随机效应模型的结果。可以根据免疫球蛋白剂量、随访时间长短、儿童或成年人、甲型肝炎高发区或低发区等进行亚组分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本特征

根据拟定的检索策略,初步检索到文献 1 077 篇,经阅读文献标题和摘要,排除 1 056 篇,得到全文 21 篇,通过阅读其参考文献又补充获得 3 篇,其中,11 篇因不属于 RCT 或研究目的与本系统评价不符而被排除,最终共纳入文献 13 篇<sup>[15-26]</sup>,其中 1 篇文献未发表。包括 8 篇英文文献和 5 篇俄文文献,共 567 476 名患者。11 篇文献研究甲肝暴露前的预防,2 篇文献研究甲肝暴露后的预防<sup>[15,26]</sup>。7 篇文献以儿童为研究对象<sup>[15,17-19,22,26]</sup>,6 篇文献以成年人为研究对象<sup>[16,20-21,23-25]</sup>。13 篇文献中,7 篇为组群 RCT,分别以部队、班级或幼儿园为随机分配单位,各随机分配单位大小不固定。1 篇文献报告免疫球蛋白联合甲肝疫苗与单用甲肝疫苗比较<sup>[23]</sup>,6 篇文献报告了不同剂量或滴度的免疫球蛋白之间的比较<sup>[16,18-19,22,24]</sup>。纳入研究报告的结局指标主要为发生临床或亚临床期甲肝的人数、抗-HAV 血清转换。随访时间最长 18 个月,最短 1 个月。4 篇文献报告了不良事件<sup>[16,23,25-26]</sup>,没有文献报告成本效益。

### 2.2 纳入文献的方法学质量评价

6 篇个体 RCT 中,3 篇描述了随机序列产生及

随机隐藏方法<sup>[15-16,26]</sup>,3 篇虽有“随机分组”字样,但未报告有关随机序列产生、随机隐藏的信息<sup>[22-23,25]</sup>。3 篇使用双盲<sup>[15-16,26]</sup>,1 篇对病人使用盲法<sup>[23]</sup>。由于组群 RCT 不同于个体 RCT,故采用 CONSORT 声明扩展版从以下四方面对其方法学质量进行评价:采用组群设计的原理、在计算样本量时如何考虑群集效应、在分析时如何考虑群集效应、整群和个体从分配到分析的流程图<sup>[27]</sup>。7 篇组群 RCT 均未报告采用组群设计的原理,仅 1 篇介绍了样本量的估计<sup>[24]</sup>,在分析或结果解释中均未考虑群集效应,均未报告整群和个体从分配到分析的流程图。1 篇文献报告了病例失访<sup>[23]</sup>,1 篇文献报告病例失访、退出例数及其原因并进行意向性分析<sup>[26]</sup>,其余文献均报告在试验过程中未出现病例失访。总的来说,有 1/3 的文献偏倚风险较低,方法学质量较高,其余的偏倚风险均较高,方法学质量低下,见图 1。

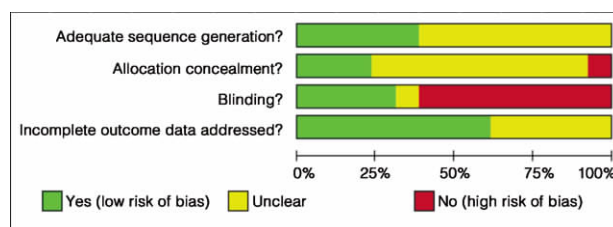


图 1 纳入的 13 篇临床试验的质量评价

### 2.3 干预措施效应分析

#### 2.3.1 暴露前预防

##### 2.3.1.1 免疫球蛋白与空白或安慰剂治疗的比较

见表 1。11 篇文献报告免疫球蛋白与空白或安慰剂比较,随访 3 个月、6 个月、6~12 个月、18 个月时,免疫球蛋白与空白或安慰剂相比均能显著降

表 1 免疫球蛋白组与空白或安慰剂治疗针对甲肝暴露前预防的效果比较

结局指标/亚组	RCT 数	试验组	对照组	RR (95%CI)	P 值
		(n/N)	(n/N)		
感染甲肝的人数	11				
随访 3 个月	1	39/22 159	34/8 722	0.45 (0.29, 0.71)	0.000 69
随访 6 个月	3	132/81 142	201/65 127	0.28 (0.10, 0.80)	0.018
随访 6~12 个月	6	1 020/286 503	761/134 529	0.53 (0.40, 0.70)	<0.000 01
随访 18 个月	1	18/10 943	41/12 504	0.50 (0.29, 0.87)	0.015
儿童感染甲肝人数	4				
随访 6~12 个月		917/210 822	677/78 960	0.45 (0.34, 0.59)	<0.001
血清抗-HAV 抗体阳性例数	1				
随访 3 年(男性)		2/83	7/71	0.24 (0.05, 1.14)	0.073
随访 2 年(女性)		1/43	2/30	0.35 (0.03, 3.68)	0.38

低甲肝发病率,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。4 篇文献比较免疫球蛋白与安慰剂预防儿童甲肝的效果,随访 6~12 个月时免疫球蛋白与安慰剂相比能够显著降低甲肝发病率,差异有统计学意义( $P$  $<0.001$ )。分别对男、女性进行的为期 3 年、2 年的随访发现,免疫球蛋白与空白或安慰剂相比在促抗-HAV 抗体血清阳转方面差异没有统计学意义。

### 2.3.1.2 免疫球蛋白联合甲肝疫苗与单用甲肝疫苗或单用免疫球蛋白的比较

1 篇文献报告免疫球蛋白联合甲肝疫苗与单用甲肝疫苗或单用免疫球蛋白的比较<sup>[23]</sup>,三组相

比在降低甲肝发病率方面差别均没有统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ );初次接受免疫 4 周后免疫球蛋白联合甲肝疫苗组与单用甲肝疫苗组均能检测到抗-HAV 抗体,但单用甲肝疫苗组抗-HAV 抗体滴度的几何均数是免疫球蛋白联合甲肝疫苗组的 1.8~2.9 倍。

### 2.3.1.3 免疫球蛋白与灭活甲肝疫苗的比较

1 篇文献比较免疫球蛋白与灭活甲肝疫苗的效果<sup>[25]</sup>,结果见表 2。第 8、12、24 周时,免疫球蛋白促进抗-HAV 抗体血清阳转的效果低于灭活甲肝疫苗,其差别有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。

表 2 免疫球蛋白组与灭活甲肝疫苗针对甲肝暴露前预防的效果比较

抗-HAV 抗体血清转换	RCT 数	试验组(n/N)	对照组(n/N)	RR(95%CI)	P 值
第 4 周	1	29/30	25/30	1.16(0.98, 1.38)	0.093
第 8 周	1	20/30	27/30	0.74(0.56, 0.98)	0.035
第 12 周	1	3/30	29/30	0.10(0.04, 0.30)	0.000 036
第 24 周	1	0/30	30/30	0.02(0.00, 0.26)	0.003 4

### 2.3.1.4 免疫球蛋白不同剂量或不同滴度的比较

见表 3。对于儿童甲型肝炎的预防,Meta 分析结果表明 1.5 mL 在降低甲肝发病率方面的效果优于 0.75 mL,0.75 mL 剂量在降低甲肝发病率方面的效果优于 0.1 mL,1.5 mL 剂量在降低甲肝发病

率方面的效果优于 0.1 mL,在另一未发表文献中,高滴度免疫球蛋白(1:10 000)预防甲肝的效果优于低滴度免疫球蛋白(1:2 500)。对于成年人甲型肝炎的预防,Meta 分析结果表明 5 mL 的预防效果优于 2 mL。

表 3 免疫球蛋白组不同剂量或不同滴度的预防效果比较

结局指标/亚组	RCT 数	试验组(n/N)	对照组(n/N)	RR(95%CI)	P 值
感染甲肝的人数(剂量)	5				
儿童 1.5 mL vs. 0.75 mL	2	184/56 749	265/58 739	0.72(0.60, 0.87)	0.000 57
0.75 mL vs. 0.1 mL	2	265/58 739	351/59 662	0.77(0.65, 0.90)	0.001 0
1.5 mL vs. 0.1 mL	2	184/56 749	351/59 662	0.55(0.46, 0.66)	$<0.000 01$
1 mL vs. 0.1 mL	1	12/5 258	13/5 579	0.98(0.45, 2.14)	0.96
2 mL vs. 1 mL	1	42/7 905	40/8 675	1.15(0.75, 1.77)	0.52
成年人 5 mL vs. 2 mL	2	41/90 392	82/111 558	0.54(0.37, 0.79)	0.001 3
10 mL vs. 5 mL	1	40/21 788	32/21 392	1.23(0.77, 1.95)	0.39
10 mL vs. 2 mL	1	40/21 788	57/21 558	0.69(0.46, 1.04)	0.077
感染甲肝的人数(滴度)	1				
1:10 000 vs. 1:2 500	1	12/4192	37/4 174	0.32(0.17, 0.62)	$<0.001$

### 2.3.1.5 在甲型肝炎高发区与低发区使用免疫球蛋白的比较

1 篇文献报告显示<sup>[18]</sup>,与空白组比较,在甲肝高发区和低发区使用免疫球蛋白均能显著降低甲肝的发病率,其 RR 值及 95%CI 分别为 0.50(0.41,

0.60)与 0.64(0.48, 0.84)。然而该作者后来所做的一项研究却表明如果分别在高发区与低发区使用滴度为 1:1 000 的免疫球蛋白预防甲肝效果没有显著性差别,但当使用滴度为 1:2 500 的免疫球蛋白时,在低发区的预防效果则显著优于高发区<sup>[22]</sup>。



### 2.3.1.6 不良事件

3 篇文献提到不良事件, 其中 1 篇报告两组均未观察到明显严重的不良事件<sup>[25]</sup>; 1 篇报告两组分别有 13%、30% 的人在注射部位出现局部反应(如疼痛、红肿、硬结或肿胀), 1 例在使用免疫球蛋白后出现类似流感样的症状<sup>[16]</sup>; 1 篇报告整个试验过程中所有研究对象均未出现任何不良事件<sup>[23]</sup>。

### 2.3.2 暴露后预防

见表 4。1 篇文献比较两种不同类型免疫球蛋

白(A 和 B)与安慰剂预防儿童(2~9 岁)甲肝暴露后 2 周内的效果, 结果表明免疫球蛋白 B 与安慰剂相比能够显著降低甲肝发病率, 其差别有统计学意义( $P<0.01$ )<sup>[15]</sup>。1 篇文献报告免疫球蛋白与灭活甲肝疫苗相比在预防临床期、亚临床期或临床期合并亚临床期甲型肝炎的效果上差异均没有统计学意义<sup>[26]</sup>。2 篇文献均未报告不良反应, 但 1 篇报告共发生 28 例严重不良事件, 包括 25 例甲肝, 1 例阑尾炎, 1 例红疹, 1 例中重度支气管炎, 但这些均与干预措施无关<sup>[26]</sup>。

表 4 免疫球蛋白与安慰剂或灭活 HAV 疫苗针对甲肝暴露后预防的效果比较

结局指标/亚组	RCT 数	试验组(n/N)	对照组(n/N)	RR(95%CI)	P 值
感染甲肝的人数(2~9 岁儿童)	1				
免疫球蛋白 A vs. 安慰剂	1	8/236	16/250	0.53(0.23, 1.21)	0.13
免疫球蛋白 B vs. 安慰剂	1	2/238	16/250	0.13(0.03, 0.56)	0.006 4
感染临床期或亚临床期甲肝的人数	1				
临床期+亚临床期甲肝(PPS)	1	35/522	49/568	0.78(0.51, 1.18)	0.24
临床期+亚临床期甲肝(ITT)	1	38/674	56/740	0.75(0.50, 1.11)	0.15
临床期甲肝(PPS)	1	19/522	29/568	0.71(0.40, 1.26)	0.24
临床期甲肝(ITT)	1	20/674	30/740	0.73(0.42, 1.28)	0.27
亚临床期甲肝(PPS)	1	16/522	20/568	0.87(0.46, 1.66)	0.67
亚临床期甲肝(ITT)	1	18/674	26/740	0.76(0.42, 1.37)	0.36

PPS:符合方案分析;ITT:意向性分析。

## 3 讨论

### 3.1 免疫球蛋白用于甲型肝炎暴露前的预防

本系统评价的研究结果提示:与空白或安慰剂治疗相比,免疫球蛋白在甲肝暴露前的预防中具有良好的效果;免疫球蛋白联合甲肝疫苗与单用甲肝疫苗相比在预防甲肝的效果方面没有显著性差异;根据各研究报告的结果<sup>[28-30]</sup>,免疫球蛋白可能会为成年人暴露前的预防提供 4~6 个月保护期。但由于多数文献发表年代较早且方法学质量较低,解释以上结果时应慎重。

### 3.2 免疫球蛋白用于甲型肝炎暴露后的预防

《美国科学院儿科传染病委员会指南》推荐使用免疫球蛋白进行甲肝暴露后的预防,尤其是针对那些在家中、儿童护理中心等场所与甲肝患者接触过的人<sup>[31]</sup>。在本系统评价中,1 篇以安慰剂对照的研究表明免疫球蛋白对急性传染性肝炎暴露后的预防有一定疗效<sup>[15]</sup>。最近发表的 1 篇低偏倚风险研究表明免疫球蛋白与甲肝疫苗相比在预防

甲肝效果方面没有显著性差别,建议可以用甲肝疫苗代替免疫球蛋白进行甲肝暴露后的预防<sup>[26]</sup>。

### 3.3 本研究的局限

虽然本研究检索范围较广,但仅检索到少数符合纳入条件的 RCT,6 篇个体 RCT 在设计方法、场所、研究对象、干预措施及随访时间方面差异较大,7 篇组群 RCT 在随机分配单位的性质、大小方面也存在差异,将个体 RCT 与组群 RCT 合并可能并不恰当<sup>[32]</sup>,因此在解释结果时应该慎重,要考虑到各个研究之间的异质性;本研究纳入的文献中既包括英文文献也包括俄文文献,涉及不同的国家和地区,由于种族的差异,不同种族背景的国家对同一年龄阶段使用的剂量可能会不一致,这也可能会造成免疫球蛋白预防甲型肝炎的效果存在差异。此外,由于多数文献发表于 10 年甚至 20 年以前,且方法学质量低下,这些均影响研究结果真实性。未有文献报告使用免疫球蛋白后发生不良事件,仅有少数出现局部注射部位不适,但仍然需要提防艾滋病、克雅氏病等血液传染病。

### 3.4 对今后研究的启示

在某些情况下, 免疫球蛋白可以代替甲疫苗对暴露前的甲型肝炎进行预防, 但要考虑特殊场所(如日间护理中心、托儿所、小学)及特殊人群(如1岁以下儿童、年老者、感染艾滋病病毒者或其它免疫力低下者); 在进行试验期间要监测并报告与血液传染相关的不良事件; RCT与组群随机对照试验的报告规范均应遵照CONSORT声明。

### [参 考 文 献]

- [1] Lemon SM. Type A viral hepatitis: Epidemiology, diagnosis, and prevention [J]. *Clinical Chemistry*, 1997,43(8 Pt 2): 1494-1499.
- [2] Stapleton JT, Lemon SM. Hepatitis A and hepatitis E [A]. Hoeprieh PD, Jordan MC, Ronald AR. *Infectious Diseases*. 5th Edition [M]. Philadelphia: Lippincott Co, 1994:790-797.
- [3] Hollinger FB, Ticehurst JR. Hepatitis A virus [A]. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. editor(s). *Fields Virology*, 3rd Edition [M]. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:735-782.
- [4] Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travelers [J]. *Vaccine*, 1992,10(Suppl 1):S88-S92.
- [5] Berge JJ. The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults in 1997 [J]. *Hepatology*, 2000,31(2): 469-473.
- [6] Viral Hepatitis Prevention Board. News from the VHPB meeting in St. Julians, Malta [EB/OL]. *Viral Hepatitis*, 1997, Vol.6, No.1.
- [7] WHO. Hepatitis A [EB/OL]. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/>, Accessed 30 January 2009.
- [8] Dienstag JL. Hepatitis A [A]. McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, et al. *Oxford textbook of clinical hepatology: Two volume set. 2 edition* [M]. Oxford: Oxford University Press, 1999:870-875.
- [9] Pedersen NS, Smith E. Prion diseases: Epidemiology in men [J]. *APMIS*, 2002,110(1):14-22.
- [10] Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, et al. Empirical evidence of bias [J]. *JAMA*, 1995,273(5):408-412.
- [11] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? [J]. *The Lancet*, 1998,352(9128): 609-613.
- [12] Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodological quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses [J]. *Ann Intern Med*, 2001,135(11): 982-989.
- [13] Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: Meta-epidemiological study [J]. *BMJ*, 2008,336(7644):601-605.
- [14] Review Manager (RevMan) 5.0 [CP/OL]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration, 2008. <http://ims.cochrane.org/revman/download>.
- [15] Mosley JW, Reisler DM, Brachott D, et al. Comparison of two lots of immune serum globulin for prophylaxis of infectious hepatitis [J]. *Am J Epidemiol*, 1968,87(3):539-550.
- [16] Anonymous. Prophylactic gamma globulin for prevention of endemic hepatitis. Effects of US gamma globulin upon the incidence of viral hepatitis and other infectious diseases in US Soldiers abroad [J]. *Arch Intern Med*, 1971,128(5):723-738.
- [17] Ignatieva GV, Shatrov II, Mastjukova YN, et al. Gamma-globulin and albumin efficacy in preseasonal prophylaxis of epidemic hepatitis [Russian] [J]. *Immunobiologii*, 1972,49(10):96-100.
- [18] Gorbunov MA, Sumarokov AA, Zak MR, et al. Effectiveness of pre-season serum prevention of hepatitis A using different doses of 10% commercial immunoglobulin [J]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 1981,(7):103-110.
- [19] Iurkuvenas VB, Zak MR, Sangaila IV, et al. Experience with the use of immunoglobulin prophylaxis of hepatitis A in the Lithuanian SSR, the prophylactic action of different doses of commercial immunoglobulin depending on the epidemic situation [J]. *Voprosy Virusologii*, 1982,27(2):243-247.
- [20] Kark JD. Pre-exposure prophylaxis with immune serum globulin for prevention of viral hepatitis in army recruits [J]. *J Epidemiol Community Health*, 1982,36(3):176-182.
- [21] Kark JD. Pre-exposure prophylaxis of viral hepatitis with immune serum globulin in an endemic area [J]. *Scand J Infect Dis*, 1983,15(1):3-6.
- [22] Gorbunov MA, Sumarokov AA, Iaroshevskaja Iu, et al. Effect of the content of hepatitis A antibodies in immunoglobulin preparations on the effectiveness of the immunoglobulin prophylaxis of hepatitis A [J]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 1984,(6):86-89.
- [23] Green MS, Cohen D, Lerman Y, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immunoglobulin [J]. *J Infect Dis*, 1993,168(3):740-743.
- [24] Lerman Y, Shohat T, Ashkenazi S, et al. Efficacy of different doses of immune serum globulin in the prevention of hepatitis A: A three-year prospective study [J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(3):411-414.
- [25] Shouval D, Ashur Y, Adler R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: Effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin [J]. *J Hepatol*, 1993,18 (Suppl 2):S32-S37.
- [26] Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis [J]. *N Engl J Med*, 2007,357(17):1685-1694. (下转第235页)

本研究通过制定严格的文献纳入和排除标准,进行质量评价,并且综合考虑了敏感度和特异度之间的非线性关系;另外,SROC 曲线不受阈值变化的影响,通过图形和面积对诊断试验进行直观比较,计算曲线下面积为 0.92(0.89~0.94),表明该诊断试验准确率较高。

敏感度、特异度双变量随机效应模型在保留了原始数据二维特性的同时,还能直接并且方便地分析敏感度和特异度这两个诊断准确率评价结果的变量。不仅可分别获得两者的综合估计值,还可以得出敏感度和特异度这两个变量之间可能存在的关联性大小(因为敏感度和特异度总是负向关联的)。

本研究经 Meta 分析,合并阳性似然比为 36.24(9.67~135.83),合并阴性似然比为 0.04(0.02~0.10),合并比值比为 1 210.77(182.57~8 029.55)。可见似然值并非十分理想,从而提示了超声造影检查脑白质损伤特异度比较强。

综上所述,通过 Meta 分析发现,颅脑超声是一种具有较高特异度和中等敏感度的无创性检查方法,颅脑超声是早产儿脑白质损伤最为实用的早期诊断手段并且可在床边重复动态地观察。有助于在临床上动态地观察病情变化及判断预后。可见,早期颅脑超声检查是早产儿脑白质损伤首选诊断方法。

### 【参 考 文 献】

- [1] The Cochrane methods group on systematic review of screening and diagnostic tests; recommended methods [2010-7-20].<http://www.cochrane.org/docs/sadtdocl.htm>.
- [2] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2003,3:25.
- [3] Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: Didactic guidelines[J].

- BMC Med Res Methodol, 2002,2:9.
- [4] 康鹏讲,马正民,李瑞林,等. 早产儿脑室周围白质软化的影像学研究[J]. 陕西医学杂志, 2007,36(1):83-85.
- [5] 曹立杰,于金玲,侯春蕾. 颅脑 B 超在 58 例新生儿缺氧缺血性脑病早期诊断中的应用[J]. 哈尔滨医药, 2009,29(6):54-55.
- [6] 陈燕霞,张伟,陈莞春,等. 早产儿脑室周围白质软化超声诊断探讨[J]. 亚太传统医药, 2009,5(2):105-105.
- [7] 王雪梅,梁健. 65 例早产儿脑室周围白质软化的超声诊断分析[J]. 内蒙古中医药, 2009,4:106-107.
- [8] 刘皎然,刘芳,杜志芳,等. 新生儿颅脑超声诊断脑水肿的临床价值[J]. 华北国防医药, 2008,40(2):51-52.
- [9] 饶文康,周新玲,胡迎,等. 超声诊断小儿颅脑疾病[J]. 中国超声诊断杂志, 2006,7(4):288-289.
- [10] Jongmans M, Henderson S, de Vries L, et al. Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age [J]. Arch Dis Child, 1993,69(1 Spec No):9-13
- [11] de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, et al. Correlation between the Degree of Periventricular Leukomalacia Diagnosed Using Cranial Ultrasound and MRI Later in Infancy in Children with Cerebral Palsy[J]. Neuropediatrics, 1993,24(5):263-268.
- [12] Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C, et al. Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants [J]. J Pediatr, 1990,116(3):417-22.
- [13] Paneth N, Rudelli R, Monte W, et al. White matter necrosis in very low birth weight infants: Neuropathologic and ultrasonographic findings in infants surviving six days or longer[J]. J Pediatr, 1990,116(6):975-984.
- [14] 陈惠金. 早产儿脑室周围白质软化的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2004,19(2):84.
- [15] Wacsi CG. Periventricular infarction diagnosed by ultrasound: A postmortem correlation[J]. Pediatr, 1984,10(1):106.
- [16] de Vries LS. Neurological assessment of the preterm infant [J]. Acta Paediatr, 1996,85(7):765-771.
- [17] 周丛乐,姜毅,汤泽中. 早产儿脑白质损伤的发生、预后与病因探讨[J]. 中华围产杂志, 2003,5(6):325-328.

[收稿日期] 2012-02-25

(上接第 229 页)

- [27] Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: Extension to cluster randomised trials [J]. BMJ, 2004,328(7441):702-708.
- [28] Woodson RD, Clinton JJ. Hepatitis prophylaxis abroad. Effectiveness of immune serum globulin in protecting Peace Corps volunteers [J]. JAMA, 1969,209(7):1053-1058.
- [29] Weiland O, Niklasson, Berg R, et al. Clinical and subclinical hepatitis A occurring after immunoglobulin prophylaxis among Swedish UN soldiers in Sinai [J]. Scand J Gastroenterol, 1981,16(8):967-972.

- [30] Conrad ME, Lemon SM. Prevention of endemic icteric viral hepatitis by administration of immune serum gamma globulin [J]. J Infect Dis, 1987,156(1):56-63.
- [31] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of hepatitis A infections: Guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin [J]. Pediatrics, 1996,98(6 Pt 1):1207-1215.
- [32] Donner A, Klar N. Issues in the meta-analysis of cluster randomized trials [J]. Stat Med, 2002,21(19):2971-2780.

[收稿日期] 2011-07-11