

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.011

替诺福韦酯序贯阿德福韦对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响

瞿志军, 莫金英, 李国航, 庄桂龙, 赵蔚, 邝建玉

(广东省深圳市龙岗中心医院感染科, 广东 深圳 518116)

摘要:目的 探讨替诺福韦酯序贯阿德福韦治疗慢性乙型肝炎(CHB)患者的临床疗效及对患者肾功能的影响。方法 选取医院2014年5月至2015年5月收治的CHB患者84例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各42例。两组患者从就诊到24周均服用阿德福韦治疗,24周后对照组患者持续服用阿德福韦,研究组患者服用替诺福韦酯。结果 治疗前,两组患者乙型肝炎病毒(HBV)DNA水平无明显差异,治疗后24周,研究组高于对照组($P < 0.05$);HBV DNA不可检测率各时期两组均无明显差异($P > 0.05$);治疗后研究组各时期丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组乙型肝炎e抗原(HBeAg)转阴率差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组肾小球滤过率(eGFR)均无明显差异($P > 0.05$)。结论 替诺福韦酯序贯阿德福韦治疗CHB抗HBV临床效果较理想,且不会影响患者肾功能,值得推广。

关键词:替诺福韦酯;阿德福韦;慢性乙型肝炎;临床疗效;肾功能

中图分类号:R969.4;R975+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)13-0033-03

Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate Combined with Adefovir Dipivoxil on Renal Function in Patients with Chronic Hepatitis B

Qu Zhijun, Mo Jinying, Li Guohang, Zhuang Guilong, Zhao Wei, Kuang Jianyu

(Department of Infectious Disease, Longgang Central Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong, China 518116)

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) combined with adefovir dipivoxil (ADV) in the treatment of patients with chronic hepatitis B and its effect on renal function. **Methods** Totally 84 patients with chronic hepatitis B admitted to our hospital from May 2014 to May 2015 were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method. The two groups were treated with ADV for 24 weeks. After 24 weeks, the control group continued to take ADV and the study group took TDF. **Results** Before treatment, the levels of hepatitis B virus (HBV) DNA in the two groups had no significant difference, after 24 weeks of treatment, that of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the non detectable rate of HBV DNA between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the recovery rate of ALT in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the seroconversion rate and the conversion rate of HBeAg between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in glomerular filtration (eGFR) between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TDF combined with ADV in the treatment of patients with chronic hepatitis B has a good effect, and it will not affect the renal function of patients, which is worthy of promotion.

Key words: tenofovir disoproxil fumarate; adefovir dipivoxil; chronic hepatitis B; clinical effect; renal function

慢性乙型肝炎(CHB)的治疗目标为抑制乙型肝炎病毒(HBV),减轻肝细胞炎症坏死,从而延长患者生存时间,改善生活质量。目前临床治疗CHB常用药物有阿德福韦、拉米夫定及替比夫定,但3种药物均存在不同程度的耐药,因此需要寻找新型药物对抗HBV^[1]。替诺福韦酯是一种核苷酸转录酶抑制剂,首先应用于HBV感染治疗,因其对HBV抑制作用较理想,现已为CHB的治疗药物^[2]。本研究中探讨了替诺福韦酯序贯阿德福韦治疗CHB的临床疗效,以及对患者肾功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会肝病学会及感染病学

分会联合制订的诊断标准^[3];就诊前6周末使用过免疫调节剂或抗病毒药物;年龄18~60岁^[4];研究方案经过我院医学伦理委员会批准,患者知情同意。

排除标准:合并肝硬化、肝癌;心血管疾病、精神疾病;药物性肝病、酒精性脂肪肝;药物敏感性、嗜酒;孕妇或哺乳期。

病例选择与分组:选取我院2014年5月至2015年5月收治的CHB患者84例,按随机数字表法均分为对照组和研究组,各42例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者自就诊到24周均单用阿德福韦。24周后,对照组患者口服阿德福韦酯片(天津药物研究院药

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 42$)

指标	对照组	研究组	χ^2/t 值	P 值
年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	36.12 $\pm$ 2.01	38.14 $\pm$ 1.89	0.501	0.056
性别 (男/女, 例)	30/12	28/14	0.425	0.065
病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	9.2 $\pm$ 1.6	9.4 $\pm$ 1.8	0.483	0.061
HBV DNA ($\bar{X} \pm s$, lg copies/mL)	8.69 $\pm$ 0.36	8.73 $\pm$ 0.12	0.614	0.052
ALT ($\bar{X} \pm s$, U/L)	158.23 $\pm$ 68.29	154.37 $\pm$ 70.46	0.582	0.058
黄疸	23	22	0.348	0.102
肝区疼痛	32	34	0.342	0.106

注: ALT 为丙氨酸氨基转移酶。

业有限责任公司, 国药准字 H20050803, 规格为每片 10 mg), 每日 1 次, 10 mg/d, 12 周为 1 个疗程, 共 5 个疗程^[5]; 研究组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片 (Gilead Sciences, Inc. < Gilead >, 进口药品注册证号 H20130589, 规格为每片 300 mg), 每日 1 次, 300 mg/d, 12 周为 1 个疗程, 共 5 个疗程^[6]。两组患者在治疗过程中, 不可使用其他抗病毒药物和免疫调节剂, 禁酒, 忌牛羊肉。

1.3 观察指标

对比两组患者治疗前后不同时期的 HBV DNA 水平, HBV DNA 的不可测率变化, 血清 ALT 水平、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 及肾小球滤过率 (eGFR) 较基线的变化。HBV DNA 采用实时荧光定量聚合酶链式反应仪 (美国), 采取 PCR 法进行检测^[7]。肾功能检查使用全自动化生化分析仪 (日本 Hitach 公司) 检测, Cr 正常值为 44 ~ 133 μ mol/L。估算 $eGFR = 186 \times Cr^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742$, 将 $60 \text{ mL}/(\text{min} \times 1.73^2) < eGFR < 90 \text{ mL}/(\text{min} \times 1.73^2)$ 定义为肾功能轻度受损^[8]。

HBV DNA 不可检测率 = 不可检测例数 / 总例数 $\times$ 100%; ALT 复常率 = ALT 恢复参考值例数 / 总例数 $\times$ 100% (恢复参考值为 0 ~ 40 U/L)^[9]; HBeAg 转阴率 = HBeAg 消失例数 / 总例数 $\times$ 100%^[10]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件分析。计数资料以百分比表示行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 两组患者 HBV DNA 不可检测率采用生存分析 Kaplan - Meier 法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 7。

3 讨论

CHB 是由 HBV 感染引起的传染性疾病, 发病机制尚不清楚, 但可确定与 HBV 免疫应答异常有关, HBV 通过介导 T 细胞, 给患者的肝细胞造成一定损伤^[6]。HBV 感染是导致 CHB 患者疾病进展的主要因素, 因此抑制病毒是阻止病情发展的根本。常用的抗病毒药物有

表 2 两组患者 HBV DNA 水平比较 ($\bar{X} \pm s$, lg copies/mL, $n = 42$)

组别	治疗前	治疗后 24 周	治疗后 36 周	治疗后 48 周
对照组	8.69 $\pm$ 0.36	3.18 $\pm$ 0.65	2.76 $\pm$ 0.61	2.27 $\pm$ 0.62
研究组	8.73 $\pm$ 0.12	3.02 $\pm$ 0.56	2.48 $\pm$ 0.67	2.03 $\pm$ 0.49
t 值	1.029	10.287	17.726	20.125
P	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 两组患者 HBV DNA 不可检测率比较 [例 (%), $n = 42$]

组别	治疗 24 周后	治疗 36 周后	治疗 48 周后
对照组	34 (80.95)	35 (83.33)	37 (88.10)
研究组	32 (76.19)	34 (80.95)	36 (85.71)
χ^2 值	0.12	0.02	0.03
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 4 两组患者 ALT 复常率比较 [例 (%), $n = 42$]

组别	治疗 24 周后	治疗 36 周后	治疗 48 周后
对照组	20 (47.62)	25 (59.52)	30 (71.43)
研究组	26 (61.90)	30 (71.43)	34 (80.95)
χ^2 值	5.846	5.217	4.326
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 5 两组患者治疗 48 周后 eGFR 分布基线变化 [例 (%), $n = 42$]

组别	eGFR	基线	治疗 48 周后
对照组	$< 90 \text{ mL}/(\text{min} \times 1.73^2)$	7 (16.67)	10 (23.81)
	$\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \times 1.73^2)$	35 (83.33)	32 (76.19)
研究组	$< 90 \text{ mL}/(\text{min} \times 1.73^2)$	8 (19.05)	9 (21.43)
	$\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \times 1.73^2)$	34 (80.95)	33 (78.57)

表 6 两组患者治疗后 HBeAg 转阴率比较 [例 (%), $n = 42$]

组别	治疗 24 周后	治疗 36 周后	治疗 48 周后
对照组	8 (19.05)	11 (26.19)	13 (30.95)
研究组	9 (21.43)	12 (28.57)	14 (33.33)
χ^2 值	0.023	0.041	0.032
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 7 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%), $n = 42$]

组别	恶心呕吐	腹泻	乳酸中毒	头痛	合计
对照组	5 (11.90)	5 (11.90)	3 (7.14)	7 (16.67)	20 (47.62)
研究组	5 (11.90)	6 (14.29)	4 (9.52)	7 (16.67)	22 (52.38)

阿德福韦、拉米夫定、恩替卡韦和替比夫定, 但乙肝患者长期使用核苷酸类药物后容易出现耐药性, 反而会加重病情^[11]。因此, 寻找耐药性低的抗病毒药物是治疗慢性乙肝的主要突破点。替诺福韦酯是由替诺福韦增加 2 个酯基形成的一种无环核苷类似物, 不需要相关酶辅助即可发挥抗 HBV 的作用, 抑制病毒复制的效果较好, 且病毒耐药性较低; 替诺福韦酯既可抑制病毒复制还可阻碍肝纤维化, 以及肝细胞坏死进程^[12]。目前, 我国已将替诺福韦酯批准为 CHB 治疗药物。阿德福韦是一种腺嘌

呤核苷类似物,与腺苷酸之间存在一定竞争性,可进入病毒 DNA 链,抑制 DNA 聚合酶发挥作用,从而阻碍病毒的复制,具有较强的抗人类免疫缺陷病毒(HIV)、HBV 作用,且不良作用较小,但可能会损害患者肾功能^[13],因此在治疗过程中要多加注意。

由表 2 可知,两组患者治疗前 HBV DNA 水平无明显区别($P > 0.05$),治疗 24 周后,两组患者 HBV DNA 水平均下降,且研究组下降幅度大于对照组($P < 0.05$),表明替诺福韦酯对抗 HBV 的效果较理想。治疗后 24 周,两组 HBV DNA 水平低于基线水平,研究组水平已处于检测限以下,但治疗后 24 周、36 周、48 周两组患者 HBV DNA 水平无明显区别,表明替诺福韦酯的抗 HBV 复制作用起效快、持续时间长。由表 3 可知,替诺福韦酯应用时间越长,HBV DNA 不可检测率越高;治疗后 24 周,采用生存分析 Kaplan-Meier 法显示两组患者无明显区别($P > 0.05$)。由表 4 可知,治疗后研究组患者 ALT 复常率显著高于对照组($P < 0.05$),且研究组治疗 48 周后 ALT 已达到正常范围,表明替诺福韦酯可以快速恢复患者 ALT 水平且能持续发挥作用,与潘家超等^[14]研究结果一致,表明序贯疗法治疗抑制病毒复制效果更有效。研究组的血清免疫学应答情况略优于对照组($P > 0.05$)。采取序贯治疗的患者,治疗初期有个别的胃肠道反应,但不存在肾功能损害的特征,表明序贯疗法不会对患者肾功能造成影响且替诺福韦酯早期抗 HBV 作用较好,对于患者肝功能的恢复具有积极意义,风险较低^[15]。表 5 显示,两组患者治疗过程中基线水平和 eGFR 的变化无明显差异($P > 0.05$),表明序贯疗法对患者肾功能无影响。徐勇等^[16]研究显示,CHB 患者分别使用阿德福韦与替比夫定进行治疗时,患者 Cr 及 eGFR 变化显示治疗后 48 周,阿德福韦组 Cr 水平逐渐升高,替比夫定组则呈下降趋势。但两组患者 Cr 变化幅度均较小,阿德福韦酯组上升值均为超过 0.50 mg/dL,且最大值为超过正常上限值(ULN)。大多数研究以 Cr 水平升高 0.50 mg/dL 以上定义为肾功能受损,但 Cr 作为肾功能受损的诊断指标具有一定的限制性,而 eGFR 考虑了患者的年龄、性别等一般资料因素且使用公式进行估算,临床应用价值更大,因此以 eGFR 判断患者肾功能是否受损更加准确。两组患者基线 eGFR 水平差异明显,治疗 48 周后,替比夫定组 eGFR 达正常水平的患者显著多于阿德福韦酯组($P < 0.05$),表明替比夫定对患者肾功能有一定的保护作用。因此我院在以后的治疗中,可联合应用替比夫定以达到保护患者肾功能的日的,提高治疗效果。

综上所述,替诺福韦酯序贯阿德福韦治疗 CHB 患者抗 HBV 效果较理想,对肾功能无影响,值得推广。

参考文献:

- [1] 刘 荣. 荧光光谱法和分子对接研究拉米夫定、依非韦伦、替诺福韦与牛血清白蛋白的相互作用及机制[J]. 中国药业, 2017,26(1): 49-53.
- [2] Park JH, Jung SW, Park NH, et al. Efficacy of Tenofovir-based Rescue Therapy in Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B Patients With Failure of Lamivudine and Adefovir Combination[J]. Clinical Therapeutics, 2015,37(7): 1433-1442.
- [3] 李忠斌,邵 清,李 梵,等. 拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与替诺福韦酯单药治疗慢性乙型肝炎 48 周疗效和安全性比较[J]. 医学研究杂志, 2016,45(4): 105-108.
- [4] 徐建明,李 兵,游红勇,等. 恩替卡韦联合替诺福韦与恩替卡韦联合阿德福韦治疗拉米夫定耐药性慢性乙型肝炎患者疗效比较[J]. 检验医学与临床, 2016,13(13): 1788-1791.
- [5] 陈雅萍,张勤俭,田楠楠,等. 替诺福韦治疗核苷(酸)类耐药的慢性乙型肝炎患者的疗效研究[J]. 肝脏, 2016,21(6): 456-459.
- [6] 颜悦蓉,冯继红. 替诺福韦酯治疗核苷和核苷酸类药物慢性乙型肝炎患者的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016,32(11): 2182-2185.
- [7] 彭福江,陈福生,张天晓. 替诺福韦酯和拉米夫定联合阿德福韦酯对乙型肝炎肝硬化患者疗效的比较[J]. 肝脏, 2017, 22(6): 535-538.
- [8] 晨 阳,李秀梅,等. 基于 PCR 测序技术的 HBV 感染者耐药突变临床分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2016,24(1): 36-39.
- [9] 谭 俊,周 密,胡皓钧,等. 替诺福韦酯片对乙肝病毒感染经治患者补救治疗的疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017,27(21): 4837-4841.
- [10] 潘 静,陆伦根. 核苷(酸)类似物初始治疗慢性乙型肝炎患者疗效和安全性的网络 Meta 分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2017,20(1): 29-33.
- [11] 李华珊,马 红. 肾功能损伤标志物及其在核苷(酸)类似物治疗中肾功能监测的应用[J]. 中华肝脏病杂志, 2016,24(3): 234-236.
- [12] 刘现忠,张冬华,李增才,等. 替比夫定预防肝移植后乙型肝炎复发并保护肾功能的 17 例临床观察[J]. 中华器官移植杂志, 2016,37(11): 658-662.
- [13] 时 红,李向永,朱建芸,等. 恩替卡韦和替诺福韦酯治疗高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的对比分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2017,25(10): 316-318.
- [14] 潘家超,王 蒙,杨 洋,等. 替诺福韦酯与阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床对比[J]. 中华传染病杂志, 2017,35(6): 1023-1025.
- [15] 赵龙凤,王 艳. 临床一线抗病毒药物对慢性乙型肝炎治疗结局的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(7): 614-616.
- [16] 徐 勇,冯继红,李荣宽,等. 阿德福韦酯联合其他核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎患者肾功能的变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2016,19(6): 669-673.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-02-09)