

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.06.023

富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗乙型肝炎肝硬化临床评价*

孙宏, 刘冰[△], 肖婷婷

(四川绵阳四〇四医院, 四川 绵阳 621000)

摘要:目的 探讨富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)对乙型肝炎(简称乙肝)肝硬化患者乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、乙型肝炎病毒标志物(HBV-M)、淋巴细胞水平的影响。方法 选取医院2017年2月至2018年4月收治的乙肝肝硬化患者84例,按随机数字表法分为研究组(给予TDF治疗)和对照组(给予拉米夫定治疗),各42例。两组均持续治疗48周。结果 治疗后,研究组患者乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阴转率及乙型肝炎e抗体(HBeAb)阳转率均明显高于对照组($P < 0.05$);两组患者的HBV-DNA、CD₈⁺T淋巴细胞、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(CIV)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素9(IL-9)、辅助性T细胞9(Th₉)水平均较治疗前明显下降,且研究组明显低于对照组;两组患者CD₄⁺T淋巴细胞水平及CD₄⁺/CD₈⁺均较治疗前明显上升,且研究组明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗过程中,两组患者的药物耐受性均良好,出现血磷轻度下降3例,经对症治疗后恢复正常。结论 TDF治疗乙肝肝硬化,能有效改善HBV-M、HBV-DNA及淋巴细胞水平,降低肝纤维化程度及机体炎性水平。

关键词:富马酸替诺福韦二吡呋酯;乙型肝炎;肝硬化;病毒标志物;淋巴细胞;肝纤维化指标

中图分类号:R969.4;R978.7

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)06-0080-03

Efficacy Evaluation of Tenofovir Disoproxil Fumarate in the Treatment of Patients with Hepatitis B Cirrhosis

SUN Hong, LIU Bing, XIAO Tingting

(Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan, China 621000)

Abstract: Objective To investigate the effect of tenofovir disoproxil fumarate(TDF) on hepatitis B virus(HBV)-DNA, HBV markers(HBV-M) and lymphocyte levels in patients with hepatitis B cirrhosis. **Methods** Totally 84 patients with hepatitis B cirrhosis admitted to our hospital from February 2017 to April 2018 were selected and randomly divided into the study group(treated with TDF) and the control group(treated with lamivudine) according to the random number table method, 42 cases in each group. Both groups were continuously treated for 48 weeks. **Results** After treatment, the HBeAg negative conversion rate and HBeAb positive conversion rate in the study group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). The levels of HBV-DNA, CD₈⁺T lymphocytes, hyaluronic acid(HA), laminin(LN), type IV collagen(CIV), high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), interleukin-6(IL-6), IL-9 and Th₉ in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the study group were significantly lower than those in the control group, while the levels of CD₄⁺T lymphocytes and CD₄⁺/CD₈⁺ in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the study group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). During the treatment, the drug tolerance of patients in the two groups were good, three cases had a mild decrease of blood phosphorus, and recovered to normal after symptomatic treatment. **Conclusion** TDF in the treatment of hepatitis B cirrhosis can effectively improve the levels of HBV-M, HBV-DNA and lymphocytes, reduce the degree of liver fibrosis and the levels of inflammation factors.

Key words: tenofovir disoproxil fumarate; hepatitis B; cirrhosis; virus markers; lymphocytes; liver fibrosis indicators

我国为乙型肝炎(简称乙肝)高发区,乙肝可发展为肝硬化、肝功能衰竭甚至肝癌,肝硬化人数随着乙肝人数的增加而增长^[1]。乙肝肝硬化患者肝功能受损、肝细胞损害甚至细胞坏死,会出现肝病面容、黄疸、肢体水肿、胸腹腔积液、恶心呕吐等表现,部分患者有贫血及出血症状,严重危害身心健康^[2]。肝硬化代偿期5年生存率为86%,进展至失代偿期则降为14%^[3]。治疗乙肝的抗病毒药物主要为干扰素及核苷酸类似物,核苷酸类似物优点有抑制病毒能力强、使用方便、不良反应较少等^[4],如富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)的主要优点有

零耐药率、母婴阻断安全性好^[5]。本研究中探讨了TDF治疗乙肝肝硬化的临床疗效及对患者乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平、乙型肝炎病毒标志物(HBV-M)、淋巴细胞水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》^[6]诊断标准,并经B超等影像学检查确诊;年龄20~75岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[18PJ342]。

第一作者:孙宏,男,大学本科,主治医师,研究方向为感染性疾病,(电子信箱)pioiaru@163.com。

[△]通信作者:刘冰,男,硕士研究生,主任医师,研究方向为感染性疾病,(电子信箱)909075782@qq.com。

排除标准:非乙肝肝硬化、乙肝;酒精性或自身免疫性肝病,或进展为肝癌;严重脏器功能障碍;精神异常;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2017年2月至2018年4月收治的乙肝肝硬化患者84例,采用随机数字表法分为研究组和对照组,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。

表1 两组患者一般资料比较($n = 42$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 42$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	乙肝病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	ALT ($\bar{X} \pm s$,U/L)	Alb ($\bar{X} \pm s$,g/L)
研究组	26/16	49.19 ± 8.06	3.20 ± 0.74	22.13 ± 1.88	126.52 ± 37.54	40.76 ± 5.51
对照组	28/14	49.64 ± 8.31	3.09 ± 0.85	22.07 ± 1.97	121.80 ± 35.64	41.41 ± 5.27
χ^2/t 值	0.207	0.252	0.633	0.143	0.591	0.552
P 值	0.649	0.802	0.529	0.887	0.556	0.582

注:BMI为体质指数,ALT为丙氨酸氨基转移酶,Alb为白蛋白。

Note: BMI = body mass index, ALT = alanine aminotransferase, Alb = albumin.

1.2 方法

两组患者均予常规护肝措施及支持治疗。对照组患者给予拉米夫定片(吉斯凯<苏州>制药有限公司,国药准字H20030581,规格为每片0.1g)口服,每次1片,每日1次,饭前或饭后服用。研究组患者给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片(葛兰素史克制药<天津>有限公司,国药准字H20153090,规格为每片0.3g)口服,每次1片,每日1次。两组均持续治疗48周。

1.3 观察指标

采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定HBV-M,包括乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)及乙型肝炎病毒e抗体(HBeAb),并分别计算转阴率及转阳率。采用罗氏LightCy-cler480荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪检测HBV-DNA表达水平;采用EPICS XL型流式细胞分析仪(美国Beckman Coulter公司)及SYSTEM II软件检测CD₄⁺,CD₈⁺水平,并计算CD₄⁺/CD₈⁺;采用放射免疫法检测透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(CIV)等肝纤维化指标水平;采用ELISA法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素9(IL-9)水平;采用流式细胞分析仪检测辅助性T细胞9(Th₉)水平。记录患者用药期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。两组患者药物耐受性均良好,

血肌酐、乳酸脱氢酶、肌酸激酶均无明显升高,且无明显肌痛、骨痛等症状,有3例出现血磷轻度下降,予以对症治疗症状消失。

3 讨论

乙肝肝硬化治疗重点为慢性乙肝抗病毒及抗肝纤维化治疗。研究发现,核苷类药物对乙肝效果较好^[7]。其进入机体后转化为磷酸核苷类似物,抑制乙肝病毒聚合酶逆转录酶的活性,从而抵抗乙肝病毒^[8]。替诺福韦通过肠道吸收进入细胞,在磷酸激酶作用下转化为活性二磷酸,与5'-三磷酸脱氧腺苷酸竞争性结合HBV-DNA逆转录酶,从而影响HBV-DNA正常合成;且

表2 两组患者HBV-M比较[例(%), $n = 42$]

Tab. 2 Comparison of HBV-M between the two groups [case(%), $n = 42$]

组别	HBeAg 转阴	HBeAb 转阳
研究组	28(66.67)	25(59.52)
对照组	19(45.24)	16(38.10)
χ^2 值	3.913	3.859
P 值	0.048	0.049

表3 两组患者淋巴细胞及HBV-DNA水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 42$)

Tab. 3 Comparison of lymphocytes and HBV-DNA levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 42$)

组别	时间	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	HBV-DNA(log U/mL)
研究组	治疗前	32.63 ± 3.37	26.48 ± 3.54	1.31 ± 0.30	6.53 ± 1.31
	治疗后	41.89 ± 4.28	19.24 ± 2.03	2.37 ± 0.47	1.34 ± 0.44
	t 值	15.689	16.848	17.843	38.440
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	32.56 ± 3.25	26.19 ± 3.37	1.33 ± 0.29	6.61 ± 1.27
	治疗后	38.53 ± 3.73	22.12 ± 2.73	2.03 ± 0.32	1.72 ± 0.40
	t 值	11.086	8.648	14.874	37.953
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000
t 组间值		3.836	5.486	3.875	4.141
P 组间值		0.000	0.000	0.000	0.000

表4 两组患者肝纤维化指标水平比较($\bar{X} \pm s$,μg/L, $n = 42$)

Tab. 4 Comparison of liver fibrosis indicators between the two groups($\bar{X} \pm s$,μg/L, $n = 42$)

组别	时间	HA	LN	CIV
研究组	治疗前	563.51 ± 162.94	164.22 ± 32.80	122.56 ± 16.54
	治疗后	235.14 ± 50.77	125.56 ± 17.64	103.67 ± 10.38
	t 值	19.916	9.934	9.095
	P 值	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	562.48 ± 160.99	165.17 ± 31.76	123.04 ± 16.90
	治疗后	294.29 ± 62.82	144.91 ± 21.77	112.41 ± 12.40
	t 值	15.532	4.906	4.702
	P 值	0.000	0.000	0.000
t 组间值		4.746	4.476	3.503
P 组间值		0.000	0.000	0.001

表 5 两组患者疾病相关因子水平比较 ($\bar{X} \pm s, n=42$)

Tab. 5 Comparison of disease-related factors levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n=42$)

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	IL-9(pg/mL)	Th ₉ (%)
研究组	治疗前	12.16 ± 3.70	37.64 ± 4.04	43.67 ± 11.73	0.86 ± 0.11
	治疗后	6.44 ± 2.53	18.93 ± 2.81	15.33 ± 8.58	0.56 ± 0.13
	t 值	11.900	35.403	18.086	16.202
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000
	t 组间值	4.743	10.443	4.686	5.495
对照组	治疗前	12.31 ± 3.48	36.75 ± 4.13	44.74 ± 11.41	0.87 ± 0.13
	治疗后	9.18 ± 2.76	25.78 ± 3.19	24.57 ± 9.47	0.71 ± 0.12
	t 值	6.502	19.425	12.521	8.295
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000
	P 组间值	0.000	0.000	0.000	0.000

TDF 抑制乙肝病毒复制的效率更高,能使 HBeAg 阳性或阴性患者迅速获得病毒学应答^[9]。本研究结果显示,研究组患者 HBV-M 及 HBV-DNA 水平均明显优于对照组。

机体清除乙肝病毒时,T 淋巴细胞亚群起到了重要作用,其中 CD₄⁺T 淋巴细胞能识别主要组织相容性复合物(MHC)Ⅱ类分子提供的外源性抗原肽,活化后分化成 Th 细胞;CD₈⁺T 淋巴细胞能识别 MHC I 类分子提供的外源性抗原肽,活化后分化成细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)细胞^[10]。当机体感染乙肝病毒后,病毒在机体复制产生病毒蛋白,细胞内 MHC I 类分子与之结合成为复合物,此复合物能被 T 淋巴细胞特异性抗原识别,激活 CD₈⁺T 淋巴细胞,进而对肝细胞产生损害。CD₄⁺T 淋巴细胞能介导 B 淋巴细胞的激活过程,促进 B 淋巴细胞产生,以清除乙肝病毒。研究组患者治疗后的淋巴细胞亚群水平改善程度较对照组大,提示 TDF 能有效改善乙肝肝硬化患者机体的免疫功能。

肝硬化的主要发病机制是进行性纤维化,而抑制肝纤维化是改善肝脏代谢及预后的关键^[11]。本研究结果显示,研究组治疗后肝纤维化指标水平均明显低于对照组,提示 TDF 改善乙肝肝硬化患者的肝纤维化程度效果良好,有助于延缓肝硬化进展。乙肝病毒侵袭机体时会导致机体产生大量炎症因子及代谢物,激活机体免疫应答反应,使其在清除乙肝病毒时引起肝脏损伤^[12]。因此在感染乙肝病毒引起慢性肝炎的过程中,hs-CRP,IL-6,IL-9 等细胞因子均会参与。Th₉ 细胞通过分泌 IL-9 并与相应受体结合发挥多种作用。IL-9 为双向多效性细胞因子,Th₉ 通过 IL-9 参与多种疾病的病理生理过程。使用抗 IL-9 抗体中和 IL-9 能调节 IL-17 水平,Th₁₇ 分泌的 IL-23 可抑制 IL-9 的产生。本研究结果显示,治疗后两组患者 hs-CRP,IL-6,IL-9,Th₉ 水

平均较治疗前明显下降,且研究组明显低于对照组,提示 TDF 有减轻炎症反应的作用。TDF 主要经过肾小球过滤及肾小管主动转运系统排泄,长期服用易发生肾功能不全及低磷酸盐血症,本研究中患者均有良好的耐受性,仅有 3 例患者血磷轻度下降,经补磷治疗后纠正,提示应用 TDF 对血磷影响较轻微,但需进一步随访。

综上所述,TDF 能有效改善乙肝肝硬化患者 HBV-M 和 HBV-DNA 及淋巴细胞水平,降低肝纤维化程度及机体炎症水平。

参考文献

- [1] WANG T, ZHOU X, LIU H, et al. Fuzheng Huayu capsule as an adjuvant treatment for HBV-related cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Phytotherapy Research, 2017, 32(10):757-768.
- [2] 王灵广,朱叶珊. 益气破血行气通络方联合恩替卡韦治疗乙型肝炎代偿期肝硬化 60 例[J]. 中国药业,2015,24(10):112-114.
- [3] 蔡敏,周慧,刘娜,等. 拉米夫定联合阿德福韦酯对比恩替卡韦单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房,2016,27(27):3814-3817.
- [4] 王永力,吴文煜,尤洁,等. 核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者干扰素 α 治疗过程中细胞因子信号抑制因子 3 的表达与抗病毒疗效的关系[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(1):27-32.
- [5] 王浩,常彩芳,范敬静. 替诺福韦酯治疗合并非酒精性脂肪肝的慢性乙型肝炎患者的疗效[J]. 实用医学杂志,2018,34(11):1795-1799.
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 肝脏,2015,20(12):915-932.
- [7] 张宝芳,程明亮,陆爽,等. 替诺福韦及替比夫定对贵州地区不同基因型 HBeAg 阳性乙肝孕妇 HBV RNA 的影响[J]. 中华医学杂志,2018,98(43):3503-3508.
- [8] 冯晓霞,梁海林,聂范霞. 不同核苷类似物对慢性乙肝患者肝纤维化及外周血树突状细胞功能的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(23):3219-3222.
- [9] 戚敬虎,鞠金昌,徐雷,等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中华肝病杂志,2016,24(4):307-309.
- [10] 陈念,蒋忠胜,温小凤,等. HIV/HBV 合并感染者的 CD₄⁺T 淋巴细胞水平与肝功能及乙肝病毒复制水平的关系[J]. 中国皮肤性病学杂志,2016,30(1):47-49.
- [11] 陈高峰,平键,顾宏图,等. 慢性乙型肝炎患者 FibroTouch 和 FibroScan 检测肝脏硬度与肝组织学 Ishak 纤维化评分的相关性分析[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(2):145-150.
- [12] 王贺,王千钧,孙风波,等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊对代偿期慢性乙型肝炎肝硬化患者炎症因子及纤维化指标的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(9):1734-1738.

(收稿日期:2019-12-17;修回日期:2020-08-11)