

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.014

替诺福韦抗乙型肝炎病毒应答临床相关因素分析*

李松龙,茹仁萍[△],王琦,许海生,余丽霞

(浙江省杭州市西溪医院药剂科,浙江 杭州 310023)

摘要:目的 探讨真实世界中的富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)抗乙型肝炎病毒(HBV)应答的相关因素。方法 收集 2017 年至 2019 年在某院接受某原研 TDF 片 300 mg/d 抗 HBV 治疗的慢性乙型肝炎(CHB)患者的性别、年龄、治疗初治指标[乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平]及体内血药浓度等临床资料。按 HBeAg 水平分为阴性组(<1 IU/mL)、低水平组(1~<50 IU/mL)、中水平组(50~1 000 IU/mL)、高水平组(>1 000 IU/mL)。监测不同组患者血清中的代谢相(服药后约 12 h)药物浓度,考察该血药浓度与 HBV DNA 达标时间的关系;采用 Pearson 检验对影响因素进行相关性分析。结果 87 例患者代谢相血药浓度为(125.29±35.06)ng/mL;HBV DNA 由 10³ IU/mL 降至<30 IU/mL 所需时间为(8.71±6.95)月;HBV DNA 6 个月达标率,低、中、高水平组内均存在显著差异($P<0.05$),血药浓度在 100~150 ng/mL 时各组间存在显著差异($P=0.001$);不同血药浓度患者 HBV DNA 6 个月达标率存在显著差异($P<0.001$),在代谢相血药浓度>150 ng/mL 的患者中,HBV DNA 6 个月达标率大于 95%。Pearson 相关性分析显示,HBV DNA 达标时间(月数)与代谢相血药浓度呈负相关($P<0.001$),而与起始 HBeAg、HBsAg(Ig)水平及患者组别呈正相关($P<0.001$),与入组患者的性别、年龄、初始 HBV DNA 和 ALT 无关($P>0.05$)。结论 TDF 抗 HBV 应答(HBV DNA 达标时间)受患者代谢相血药浓度和起始 HBeAg 与 HBsAg 水平的影响,血药浓度越高,达标时间越短;起始 HBeAg 及 HBsAg 水平越高,达标时间越长。

关键词:富马酸替诺福韦二吡呋酯;慢性乙型肝炎;血药浓度;乙型肝炎 e 抗原;乙型肝炎病毒;相关性分析

中图分类号:R969;R978.7

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)02-0054-03

Clinical Related Factors of Anti-HBV Virological Response of Tenofovir

LI Songlong, RU Renping, WANG Qi, XU Haisheng, YU Lixia

(Department of Pharmacy, Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou, Zhejiang, China 310023)

Abstract: Objective To investigate the related factors of anti-HBV virological response of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Tablets in the real world. **Methods** The clinical data such as gender, age, initial levels of treatment indicators (levels of HBeAg, HBsAg, HBV DNA, ALT) and blood drug concentration of patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with 300 mg/d of original patented TDF Tablets for anti-HBV treatment in a hospital from 2017 to 2019 were collected and divided into the negative group (<1 IU/mL), low-level group (1~<50 IU/mL), medium-level group (50~1 000 IU/mL) and high-level group (>1 000 IU/mL) according to the HBeAg levels. The blood drug concentration of metabolic phase (about 12 h after administration) in serum of patients in different groups was monitored to investigate the relationship between the blood drug concentration and the time of HBV DNA reaching the standard. Pearson test was used to analyze the correlation of influencing factors. **Results** The blood drug concentration of metabolic phase in 87 patients was (125.29±35.06) ng/mL. The time required for HBV DNA to decrease from 10³ IU/mL to <30 IU/mL was (8.71±6.95) months. There were significant differences in the percentage of HBV DNA reaching the standard within six months among the low-, medium- and high-level groups ($P<0.05$), while there were significant differences among the three groups when the blood drug concentration was in the range of 100~150 ng/mL ($P=0.001$). There were significant differences in the percentage of HBV DNA reaching the standard within six months among patients with different blood drug concentrations ($P<0.001$), and the percentage of HBV DNA reaching the standard within six months was more than 95% in the patients with blood drug concentration of metabolic phase >150 ng/mL. Pearson correlation analysis showed that the time (months) of HBV DNA reaching the standard was negatively correlated with the blood drug

*基金项目:浙江省杭州市医药卫生科技项目[2018A45]。

第一作者:李松龙,男,硕士,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)naihan1050@163.com。

[△]通信作者:茹仁萍,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)rrrpp@126.com。

- 9238.
- [18] 王强梅,甄东户,苏 珊,等. 肠道菌群与 2 型糖尿病[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(2):158-160.
- [19] 李 昱,孔祥阳. 肠道微生物及益生菌治疗对 2 型糖尿病的影响[J]. 生命的化学,2018,38(4):507-514.
- [20] 郑雪萍,彭永挑,连铭锋,等. 益生菌制剂对 2 型糖尿病患
- 者的疗效及其对其肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020,32(6):705-709.
- [21] SUN Z, SUN X, LI J, et al. Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: Advances, questions, and potential[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(4):670-683.

(收稿日期:2021-03-02;修回日期:2021-09-05)

concentration of the metabolic phase ($P < 0.001$), but positively correlated with the initial HBeAg and HBsAg (lg) levels and the patient grouping ($P < 0.001$), and had no correlation with the gender, age, initial HBV DNA and ALT of the included patients ($P > 0.05$). **Conclusion** The anti-HBV virological response (the time of HBV DNA reaching the target) of TDF Tablets is affected by the blood drug concentration of metabolic phase and the initial HBeAg and HBsAg levels. The higher the blood drug concentration, the shorter the time to reach the standard. The higher the initial HBeAg and HBsAg levels, the longer the time to reach the standard.

Key words: tenofovir disoproxil fumarate; chronic hepatitis B; blood drug concentration; HBeAg; HBV; correlation analysis

富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)属无环核苷(酸)类似物,对乙型肝炎病毒(HBV)具有强效低耐药的特点,是慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗的常用药物^[1-2]。据报道,健康受试者体内的TDF血药浓度存在明显差异^[3-12],服用TDF后乙型肝炎e抗原(HBeAg)阴性CHB患者的临床疗效优于HBeAg阳性的CHB患者^[1-2],提示TDF的临床应答与血药浓度和HBeAg水平可能相关。本研究中结合临床治疗实际,纳入晚间服用TDF的CHB患者,回顾性评价TDF抗HBV应答与患者代谢相(服药后约12 h)血药浓度、性别、年龄及HBeAg、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)等指标的相关性,为患者的TDF优化治疗和后续治疗方案的调整提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:CHB,予TDF治疗时HBV DNA $> 10^3$ IU/mL;晚间服药,无漏服;有治疗初始HBeAg, HBsAg, HBV DNA, ALT数据,并定期(相距不超过3个月)复查HBV DNA,接受TDF治疗后3个月的血生化样品可获取。本研究经医院医学伦理委员会审核,并豁免签署知情同意书。

排除标准:合并肾功能不全;妊娠期。

病例选择与分组:选取2017年至2019年收治的接受TDF原研片剂300 mg/d进行抗HBV治疗48周以上的CHB患者87例,其中男59例,女28例;年龄21~65岁,平均(37.1 ± 10.6)岁。按HBeAg水平分为阴性组(< 1 IU/mL)、低水平组($1 \sim < 50$ IU/mL)、中水平组($50 \sim 1\,000$ IU/mL)和高水平组($> 1\,000$ IU/mL),各组患者一般资料见表1。

1.2 方法

根据分组和检验系统查询,收集入组患者符合要

求的生化血清样品,供血药浓度监测用。以替诺福韦-D7为内标,采用超高效液相色谱-串联三重四极杆质谱仪测定血清中TDF的浓度。统计患者服用TDF后,HBV DNA水平从 10^3 IU/mL降至 < 30 IU/mL水平所需时间(月数),不足1个月的按1个月计,24个月未达标的按24个月计。分析患者HBV DNA达标月数与血药浓度、HBeAg水平、组别、性别、年龄间的相关性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示,进行Kruskal-Wallis检验和Pearson检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBsAg、HBeAg、代谢相血药浓度及HBV DNA达标情况

87例患者代谢相血药浓度为(125.29 ± 35.06) ng/mL;HBV DNA水平由 10^3 IU/mL降至 < 30 IU/mL所需的时间为(8.71 ± 6.95)月,各组相应检测数据见表2。组内及组间不同血药浓度水平下HBV DNA 6个月达标情况见表3。由表3可见,血药浓度越高,HBeAg水平越低,HBV DNA 6个月达标率越高。

表2 各组患者HBsAg、HBeAg、代谢相血药浓度及HBV DNA达标月数比较($\bar{X} \pm s, n = 87$)

Tab. 2 Comparison of HBsAg level, HBeAg level, blood drug concentration of metabolic phase and the months of HBV DNA reaching standard in each group ($\bar{X} \pm s, n = 87$)

指标	阴性组	低水平组	中水平组	高水平组
HBsAg(lg)	3.37 ± 0.70	3.37 ± 0.83	3.81 ± 0.63	4.43 ± 0.36
HBeAg(lg)	-0.45 ± 0.15	0.84 ± 0.62	2.48 ± 0.42	3.12 ± 0.07
代谢相血药浓度(ng/mL)	153.04 ± 27.78	133.32 ± 41.58	114.24 ± 28.35	115.47 ± 30.72
HBV DNA达标时间(月)	3.07 ± 1.59	4.85 ± 2.46	9.61 ± 6.10	13.23 ± 7.92

表3 不同血药浓度下HBV DNA 6个月达标情况比较($n = 87$)

Tab. 3 Comparison of the percentage of HBV DNA reaching the standard within six months in patients with different blood drug concentrations ($n = 87$)

血药浓度	HBV DNA达标情况(6个月达标例数/总例数)				达标率(%)	P值
	阴性组	低水平组	中水平组	高水平组		
< 100 ng/mL	0/0	1/4	1/6	1/9	15.79	0.825
100~150 ng/mL	8/8	6/7	6/13	3/16	52.27	0.001
> 150 ng/mL	7/7	8/8	4/4	4/5	95.83	0.284
P值	1.000	0.012	0.040	0.014	0.000	

表1 各组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of the patients' general data in each group ($\bar{X} \pm s$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)
阴性组($n = 15$)	10/5	42.9 ± 11.3
低水平组($n = 19$)	11/8	40.3 ± 11.1
中水平组($n = 23$)	17/6	36.4 ± 10.3
高水平组($n = 30$)	21/9	32.8 ± 8.4

2.2 不同起始 HBV DNA 水平降至 10^3 IU/mL 的情况

把起始 HBV DNA $> 10^5$ IU/mL 的患者(共 57 例)纳入分析,结果显示,不同起始水平 HBV DNA 2 个月内降至 10^3 IU/mL 的例数,除 10^5 级组内外,其余组的组内、组间均无显著差异($P > 0.05$),详见表 4。提示 TDF 抗 HBV 临床应答与治疗起始时的 HBV DNA 水平无明显相关。

表 4 不同起始 HBV DNA 水平 2 个月内降至 10^3 IU/mL 例数比较($n = 57$)

Tab. 4 Comparison of the cases of patients with different initial HBV DNA levels decreasing to 10^3 IU/mL within two months ($n = 57$)

血药浓度	HBV DNA 达标情况(达标例数/总例数)				占比(%)	P 值
	10^5 级	10^6 级	10^7 级	10^8 级		
< 100 ng/mL	0/2	2/2	2/3	3/5	58.33	0.266
100~150 ng/mL	3/3	5/7	5/6	7/14	66.67	0.268
> 150 ng/mL	5/5	1/1	4/4	5/5	100.00	1.000
P 值	0.011	0.617	0.506	0.151	0.024	

2.3 抗 HBV 病毒学应答与影响因素的相关性

Pearson 相关性分析结果见表 5。可见,患者 HBV DNA 达标月数与血药浓度呈负相关($P < 0.001$),与 HBsAg 和 HBeAg 的 lg 值及组别呈正相关($P < 0.001$),而与治疗起始的 HBV DNA 水平(lg 值)、起始 ALT 水平、性别、年龄无关($P > 0.05$)。

表 5 HBV DNA 达标月数与患者影响因素的相关性($n = 87$)

Tab. 5 Correlation between the months of HBV DNA reaching standard and influencing factors of patients ($n = 87$)

影响因素	r 值	P 值	
		单侧	双侧
组别	0.559	0.000	0.000
HBsAg(lg)	0.415	0.000	0.000
HBeAg(lg)	0.551	0.000	0.000
HBV DNA(lg)	0.072	0.255	0.509
代谢相血药浓度	-0.518	0.000	0.000
ALT	-0.108	0.160	0.319
性别	0.168	0.060	0.120
年龄	-0.167	0.061	0.121

3 讨论

初期调查发现,多数 CHB 患者在睡前服用抗 HBV 药物,晨时服药的患者相对较少,纳入病例困难,且多为长效干扰素和核苷类药物经治患者,故纳入睡前服用 TDF 的 CHB 经治患者进行回顾性研究。研究留取的血样为患者自主检测的生化残余血样,均为早晨 8:00 左右采集,故研究检测到的血药浓度为代谢相浓度。与晨时服药的病例相比,此类病例较易收集,可纳入病例更多,在临床实际治疗的患者中更具代表性,研究结果可能更具参考价值,但缺点是血药浓度受采血时间的

影响更大,误差更大,结果可靠性相对降低。后续研究可采用主动采样,纳入起始指标相似的患者队列进行前瞻性研究,所得结果会更具参考价值。

本研究结果表明,CHB 患者服用 TDF 抗 HBV 的临床治疗实践中,患者抗 HBV 病毒学应答欠佳。因此,除进行必要的基因检测和抗病毒药物敏感度检测外,还可开展血药浓度检测。

另有文献报道,食物对富马酸替诺福韦二吡呋酯片的吸收和血药浓度也有明显影响^[6-12]。对于血药浓度偏低患者,临床或可尝试通过饮食干预方式增加体内的血药浓度,以提高疗效。对于 HBeAg 水平高且服用 TDF 后血药浓度过低的 CHB 患者,临床医师可提前调整和优化给药方案,进行个体化治疗,以便更早地使血清 HBV DNA 水平降至检测限以下,获得更好的疗效。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961.
- [2] 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 年版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(5):570-589.
- [3] 文爱东,王志睿,杨志福,等. 富马酸替诺福韦酯胶囊在健康人体内的药动学研究[J]. 药学服务与研究,2007,7(3):191-193.
- [4] 文爱东,吴 寅,杨春娥,等. 富马酸替诺福韦酯胶囊与片剂的人体生物等效性研究[J]. 中国新药杂志,2007,16(4):324-327.
- [5] 王红艳,郎丽巍,朱珍真,等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯片在健康人体的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(23):2145-2147.
- [6] 谭 瑞,杨俊卿,颜 波,等. 中国西部健康人群口服替诺福韦富马酸酯片的药动学研究[J]. 中国药房,2011,22(22):2048-2050.
- [7] 姜莉苑,丁 黎,钟水生,等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯胶囊在中国人体内的药代动力学[J]. 中国药科大学学报,2013,44(4):348-351.
- [8] 张晞倩,张军东,赵 萍,等. 空腹及餐后口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片的人体生物等效性[J]. 中国医药工业杂志,2015,46(2):180-185.
- [9] 姜金凤,张继轩,周 玲,等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯片的人体生物等效性[J]. 中国新药杂志,2017,26(16):1918-1922.
- [10] 陈积德,冯仕银,南 峰,等. LC-MS/MS 法测定人血浆中替诺福韦质量浓度及其生物等效性研究[J]. 四川大学学报(医学版),2018,49(1):107-112.
- [11] 马 欢,周 臻,方百欢,等. 人血浆中替诺福韦的 LC-MS/MS 测定法及其药动力学应用[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(9):1011-1016.
- [12] 郎丽巍,王丽珍,王红艳,等. 富马酸替诺福韦二吡呋酯片在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(6):683-686.

(收稿日期:2021-05-25;修回日期:2021-07-26)