

富马酸丙酚替诺福韦对阿德福韦酯经治肾功能损伤慢乙肝患者疗效及肾功能影响观察

雷君¹ 张少军¹ 王黎黎¹ 白志刚¹ 邢铭友²

(1.长江航运总医院感染科 武汉 430010; 2.华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科)

摘要 目的:观察富马酸丙酚替诺福韦(TAF)对阿德福韦酯(ADV)经治慢性乙型肝炎(CHB)患者的抗病毒疗效及对肾功能的影响作用。**方法:**服用ADV治疗并出现轻度肾功能异常的CHB患者38例,换用TAF片(25 mg·d⁻¹)抗病毒治疗,观察调整后的抗病毒疗效及患者肾功能指标变化。**结果:**调整前、调整治疗后24周及48周,所有患者的ALT水平均在正常范围内,未出现肝生化指标异常;HBV DNA均低于检测下限,未出现病毒反弹。调整治疗24周及48周,患者的SCr水平下降,肾小球滤过率(eGFR)升高,与调整前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**TAF可维持ADV经治出现轻度肾功能异常CHB患者的抗病毒效果,且换用后SCr水平及eGFR均有所改善。

关键词 慢性乙型肝炎;富马酸丙酚替诺福韦;阿德福韦酯;肾功能异常

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)10-0666-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.003

Effect of Tenofovir Alafenamide Fumarate on Renal Function in Adefovir Dipivoxil-treated Patients with Chronic Hepatitis B Combining Renal Impairment

Lei Jun¹, Zhang Shaojun¹, Wang Lili¹, Bai Zhigang¹, Xing Mingyou²

1.Department of Infectious Disease, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430010, China;

2.Department of Infectious Disease, Tongji Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology

ABSTRACT Objective: To study the antiviral effect and the renal function improvement of tenofovir disoproxil fumarate (TAF) on adefovir dipivoxil (ADV)-treated patients with chronic hepatitis B. **Methods:** 38 patients with chronic hepatitis B who undergoing ADV treatment and manifesting renal function abnormality were giving therapy TAF 25 mg·d⁻¹. The antiviral effect and the improvement of renal function were monitored before and after combination therapy. **Results:** The levels of alanine aminotransferase in all patients were in normal range whether before or 24 weeks and 48 weeks after combination therapy, with no biochemical abnormalities; the levels of HBV DNA were all lower than detection limit, with no viral rebound. After combination therapy for 24 weeks or 48 weeks, the patient's serum creatinine level decreased, the estimated glomerular filtrationrate (eGFR) increased, showed statistical difference compared with that before combination therapy ($P < 0.05$). **Conclusion:** TAF can maintain the antiviral effect of ADV in chronic hepatitis B patients with mild renal dysfunction, and the serum creatinine level and eGFR are improved after switching.

KEY WORDS Chronic hepatitis B; Tenofovir alafenamide fumarate; Adefovir dipivoxil; Renal dysfunction

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是全世界的公共卫生问题之一,我国属于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高发区,据最新流行病学调查显示我国现有CHB患者约9300万,其中约2000万例为慢性感染者^[1]。对CHB患者进行有效的抗HBV治疗可显著延缓疾病进展,减轻肝脏炎症和纤维化进展,防止肝硬化失代偿、肝细胞癌及相关并发症的发生。长期的用药疗程使抗HBV药

物的不良反应成为临床关注的重要问题。阿德福韦酯(ADV)作为较早应用的核苷酸类似物,以其良好的可及性在我国基层普遍使用。目前已有大量研究表明,ADV长期使用存在一定的肾脏毒性,且与药物剂量相关^[2,3],对于长期服用ADV的CHB患者,需监测其肾功能及电解质改变。富马酸丙酚替诺福韦(TAF)为新型核苷类逆转录酶抑制药,具有肝脏靶向性强、外周血暴露量低的特点,可大大减轻对肾

基金项目:武汉市卫生健康委科研资助项目(编号:WX18D25)

通信作者:邢铭友 Tel:13995648181 E-mail:xingmingyou@126.com

小管的损伤。临床研究证实,TAF在合并肾损伤的HBV感染者中有良好的肾脏安全性^[4,5]。本文观察服用ADV出现肾功能异常的患者换用TAF治疗后的抗病毒疗效及肾功能指标变化,为临床优化抗病毒治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2019年1月~2020年12月在长江航运总医院感染科就诊治疗的CHB患者。入选标准:诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南2019年版》^[6],乙肝表面抗原阳性,有抗病毒治疗适应证,服用ADV抗病毒治疗,出现轻度肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)异常[eGFR 60~90 ml·(min·(1.73 m²)⁻¹],且排除其他可能影响肾脏功能的疾病,如糖尿病、高血压和慢性肾功能不全等。本研究得到长江航运总医院医学伦理委员会审批(伦审编号:L20180033),所有入选患者均按要求签署抗病毒治疗知情同意书。

1.2 治疗方法

纳入研究的38例患者停用ADV 10 mg·d⁻¹,改为富马酸丙酚替诺福韦酯片(吉利德公司,规格:25 mg/片,批号:CCNSN、CDSKF、CDSKG、CDWNW、CDYVZ) 25 mg·d⁻¹口服抗乙肝病毒治疗。持续随访观察48周。

1.3 观察指标

分别于调整用药前、调整后治疗24周、48周后,检测患者ALT、HBV DNA定量、SCr及eGFR等指标。HBV DNA定量采用PCR法检测,检测下限为500 IU·ml⁻¹,ALT及SCr采用罗氏Cobasc 501全自动生化分析仪检测,eGFR [ml·(min·1.73 m²)⁻¹] = 186×SCr-1.154×年龄-0.203,女性为上述公式计算值×0.742。肾功能轻度受损定义为eGFR 60~90 ml·(min·1.73 m²)⁻¹^[7]。

1.4 统计分析

应用SPSS 20.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后各时间点比较采用重复测量资料的方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入研究患者38例,其中男29例,女9例;年龄35~71岁,平均年龄(42.4±6.1)岁;服用ADV 1.9~

15.8年,平均(3.1±9.7)年;平均SCr(119.63±11.42) mmol·L⁻¹,平均eGFR(74.9±19.6) ml·(min·1.73 m²)⁻¹。纳入病例全部完成48周随访,无脱落病例。

2.2 肝功能及病毒控制

患者治疗过程中肝功能未见异常,ALT水平均在正常范围内,HBV-DNA水平持续低于检测下限(500 IU·ml⁻¹)。提示换用TAF后病毒控制情况良好,未见肝生化指标及病毒学反弹情况。

2.3 全部患者换药后SCr和eGFR变化

对所有患者基线、24周、48周的SCr和eGFR进行组间两两比较,结果见表1。换用TAF后患者SCr水平逐渐下降,eGFR水平逐渐升高。换药24周时,患者的SCr和eGFR水平已较基线时有所改善,换药48周时,SCr和eGFR水平变化更加明显,差异均有统计学意义($P<0.001$)。

表1 38例患者基线、24周、48周SCr和eGFR水平变化

指标	数值($\bar{x}\pm s$)	相较于基线的变化值		
		均值差值(95%CI)	标准误	P
SCr				
基线	119.63±11.42			
24周	107.19±9.15	-5.01(-6.07,-2.98)	0.89	<0.001
48周	89.35±8.62	-15.67(-17.05,-13.48)	1.17	<0.001
eGFR				
基线	74.90±19.60			
24周	82.37±10.15	3.81(3.11,4.81)	0.62	<0.001
48周	89.49±9.67	13.74(11.63,15.24)	1.62	<0.001

2.4 不同ADV用药时间患者换药后SCr和eGFR水平变化

将38例患者按照ADV用药时间≤3年及>3年分为两组,比较两组换药后SCr和eGFR水平变化,结果见表2。重复测量多因素方差分析结果见表3,SCr和eGFR的单因子检验均 $P<0.01$,说明各个时间点数据差异有统计学意义,多变量检验(因子*用药时间分组) $P>0.05$,说明各时间点(即基线、24周、28周)肾功能改善不随ADV用药时间的不同而显现差异,即不论ADV用药时间的长短,换用TAF后均可对肾功能起到改善作用。

表2 ADV不同用药时间患者基线、24周、48周SCr和eGFR水平变化

指标	时间分层	ADV用药时间(年)	
		≤3	>3
SCr	基线	113.25±7.69	119.49±8.69
	24周	102.76±6.92	107.34±7.24
	48周	92.52±6.19	94.36±7.67
eGFR	基线	69.16±5.47	77.81±8.67
	24周	66.73±6.34	73.21±8.34
	48周	84.27±12.46	82.38±11.67

表 3 ADV 不同用药时间患者基线、24 周、48 周 SCr 和 eGFR 水平变化的方差分析

变量	离均差平方和	自由度	均方	F	P
SCr					
多变量检验(因子 * 用药时间分组)	8.52	2	4.26	0.17	0.746
多变量检验(因子)	4330.82	2	2165.41	86.34	<0.001
用药时间分组主效应	348.79	1	348.79	1.11	0.300
个体内误差	1805.67	72	25.08		
个体间误差	11334.22	36	314.84		
eGFR					
多变量检验(因子 * 用药时间分组)	20.86	2	10.43	0.63	0.59
多变量检验(因子)	1622.56	2	811.28	49.02	<0.001
用药时间分组主效应	31.44	1	31.44	0.246	0.623
个体内误差	1191.87	72	16.55		
个体间误差	4593.54	36	127.60		

3 讨论

根据最新指南提出 CHB 的治疗目标:最大限度地消除或抑制 HBV,阻止和延缓疾病的进展,减轻肝纤维化和炎性坏死,防止和减少肝硬化、肝脏失代偿、肝细胞癌及其相关并发症的发生^[6]。要达到这一治疗目标,最重要的治疗手段便是抗乙型肝炎病毒治疗,但抗病毒治疗的长期性使临床不得不考虑药品不良反应所导致的用药依从性问题。

调查发现,CHB 患者常合并肾脏疾病,有研究表明约有 15%~30% 的 CHB 患者合并基础肾功能异常或可能引起肾功能异常的合并症^[8,9],所以,肾功能指标一直是感染科医师在抗病毒治疗过程中重点关注的指标。选择对肾功能影响较小的抗病毒药物,甚至能够改善肾功能的药物,有助于提高 CHB 患者长期抗病毒治疗的依从性。目前,SCr 水平是评价肾功能的主要指标,而 eGFR 是评估个体肾功能更准确的指标,eGFR 水平由固定公式估算,在临床作为肾功能指标被广泛应用,且计算过程中考虑了不同患者的年龄与性别等因素的影响,指标敏感度较高,可发现早期、轻度的肾功能异常。

ADV 是核苷酸类似物,因上市时间长,国产品种多,价格较低,故早期在国内大量应用,文献报道 ADV 长期应用有一定的肾脏毒性,且与药物剂量相关^[2,3,10],ADV 等核苷酸类似物造成肾功能损伤的机制可能是其损伤肾小管线粒体功能,使近端肾小管的重吸收和分泌功能损伤,导致磷酸盐、尿酸、小分子蛋白和葡萄糖重吸收障碍^[8,11],患者表现为低磷血症、肾功能障碍,甚至范可尼综合征。近年来 ADV 治疗相关肾损伤越来越受到关注,《慢性乙型

肝炎防治指南 2019 年版》^[6]不建议 ADV 用于 CHB 患者的初始抗病毒治疗,对于正在使用的患者,当出现肾脏疾病或存在其他高危风险时,建议换用恩替卡韦或 TAF。TAF 为核苷酸类似物,具有较强的病毒抑制作用,一直是指南一线推荐的抗病毒治疗药物^[12]。TAF 因其对肝脏具有更好的靶向性,所需剂量更小,肾小管暴露剂量更低,可大大减少对肾小管的损伤。本文结果也提示,对使用 ADV 出现轻度肾功能异常的患者,换用 TAF 后,SCr 与 eGFR 有明显改善,且这种肾功能改善作用不受 ADV 用药时间的影响,说明 TAF 作为一线的抗病毒药物对肾功能的影响较小,尤其在肾功能轻度受损时,换用 TAF 可以避免肾功能继续恶化,这与其他研究结论^[5,12-17]相同。但出现中度以上肾功能损伤的患者,换用 TAF 后肾功能能否改善,还需要更多大样本、随访时间更长的研究来证实。

综上所述,CHB 患者的抗病毒治疗是一个长期的过程,临床医师在选择药物时必须根据患者的基础情况个体化制定治疗方案,对于治疗前合并肾功能异常或有潜在肾功能损伤风险的 CHB 患者,选择肾脏毒性低或有肾脏保护功能的药物极其重要^[17,18],且治疗过程中需严密监测,一旦出现病毒或肝生化指标反弹、钙磷代谢异常及肾功能改变等,务必及时调整治疗方案。

参 考 文 献

- 1 潘佳倩,童双梅,汤静. 乙型肝炎防治方案的药物经济学文献综述[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(8):575-579
- 2 缪志斌. 国产阿德福韦酯治疗慢性乙肝及代偿期肝硬化患者合并肾损害 14 例[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(31):101,110
- 3 于洪英. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者 48 周的疗效及副作用分析[J]. 临床医药文献杂志,2016,3(15):3008-3009
- 4 Fong TL, Lee BT, Tien A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(5):561-567
- 5 赵英仁,赵红心. 丙酚替诺福韦在肾功能不全慢性乙型肝炎和人类免疫缺陷病毒感染患者中的临床价值[J]. 中华传染病杂志,2019,37(8):455-460
- 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(2019 年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2020,23(1):9-32

(下转第 699 页)

24 Xing Q, Zhang ZW, Lin QH, et al. Myositis-myasthenia gravis overlap syndrome complicated with myasthenia crisis and myocarditis associated with anti-programmed cell death-1 (sintilimab) therapy for lung adenocarcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2020,8(5):250

25 Yang ZX, Chen X, Tang SQ, et al. Sintilimab-induced myocarditis overlapping myositis in a patient with metastatic thymoma: A case report [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021,8:797009

26 蒋秋琼, 袁杰. 低剂量糖皮质激素治疗程序性死亡受体1单抗诱发的重症心肌炎一例[J]. *中华内科杂志*, 2021,60(6):563-566

27 范南南, 张子瑾, 王晖. 抗PD-1治疗引起无症状心肌炎合并重症肌无力、肝损伤及肌炎1例报道[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021,30(7):835-838

28 王涟, 王振伟, 魏钟海, 等. 免疫检查点抑制剂相关暴发性心肌炎救治一例[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2020,4(2):125-127

29 刘雅洁, 马双双, 郑佳彬, 等. 免疫检查点抑制剂致免疫性心肌炎、肌炎1例[J]. *中日友好医院学报*, 2021,35(4):251

30 冯惠平, 解俊敏, 张靖. 特瑞普利单抗致免疫相关性心肌炎1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020,39(9):574-576

31 汪星辉, 王凤玲, 胡娟, 等. 特瑞普利单抗致免疫性心肌炎1例报道[J]. *现代医药卫生*, 2022,38(1):176-178

32 Luo YB, Tang W, Zeng Q, et al. Case report: The neuromuscular triad of immune checkpoint inhibitors: A case report of myositis, myocarditis, and myasthenia gravis overlap following toripalimab treatment [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021,8:714460

33 Hu X, Wei Y, Shuai X. Case report: Glucocorticoid effect observation in a ureteral urothelial cancer patient with ICI-associated myocarditis and multiple organ injuries [J]. *Front Immunol*, 2021,12:799077

34 黄光明, 贺盛发, 黄振光, 等. 15例帕博利珠单抗致免疫相关性心肌炎的病例分析[J]. *中国药房*, 2021,32(6):729-735

35 段曼, 黄秋明. 纳武利尤单抗心脏毒性反应文献病例分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2019,21(2):102-107

36 Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, et al. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A narrative review [J]. *JAMA Cardiol*, 2021,6(11):1329-1337

37 Puzanov I, Subramanian P, Yatsynovich YV, et al. Clinical characteristics, time course, treatment and outcomes of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *J Immunother Cancer*, 2021,9(6):e002553

38 Pirozzi F, Poto R, Aran L, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors: Clinical risk factors [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021,23(2):13

(2022-06-01 收稿 2022-08-27 修回)

~~~~~  
(上接第 668 页)

7 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J].*中国实用内科杂志*,2017,37(1):28-34

8 徐勇,冯继红. 核苷和核苷酸类药物对慢性乙型肝炎患者肾小球滤过率和血肌酐水平的影响[J]. *临床肝胆病杂志*,2016,32(2):279-283

9 那妍,娄宪芝. 替比夫定与阿德福韦酯治疗对慢性乙型肝炎患者肾脏功能影响的比较[J]. *中国医科大学学报*, 2014,43(5):446-448,453

10 王宇,欧晓娟,马红. 替比夫定对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*,2015,14(4):336-339

11 李小溪,钟春秀,杨淑玲,等. 阿德福韦酯和替比夫定单药治疗慢性乙型肝炎对肾功能影响的比较[J]. *南方医科大学学报*,2012,32(6):826-829

12 韦太洁.不同抗病毒药物选择对慢性乙肝患者肾功能的影响[J].*临床合理用药杂志*,2018,11(8):74-75

13 李春莹.替比夫定与恩替卡韦治疗慢性乙肝对患者肾功能影响的比较[J].*基层医学论坛*,2018,22(19):2652-2653

14 Tanaka M, Suzuki F, Seko Y, et al. Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Gastroenterol*, 2014,49(3):470-480

15 田敬华,何艳群,马小艳,等.慢性乙型肝炎患者在阿德福韦酯治疗期间的肌酐和血磷水平变化[J]. *中华肝脏病杂志*,2013,21(3):239-240

16 姚佳玉,徐燕华,彭智娟.替比夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床疗效[J].*中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018,10(2):43-48

17 詹欣宇,肖琳,银皓,等.乙型肝炎病毒相关性肾炎药物治疗的Meta分析[J].*中国肝脏病杂志(电子版)*,2014(1):38-45

18 陈雪霞.抗病毒药物对慢性乙肝患者肾功能影响的研究[J].*西北药学杂志*,2015,30(6):725-728

(2022-05-10 收稿 2022-08-19 修回)