

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200317.1836.007.html\(2020-03-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200317.1836.007.html(2020-03-18))

恩替卡韦单药替代拉米夫定与阿德福韦酯对 乙肝肝硬化患者肾脏的影响研究

陈 岚, 张 蓉[△]

(上海交通大学附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

[摘要] **目的** 探究拉米夫定联合阿德福韦酯初始治疗后恩替卡韦单药替代治疗对乙肝肝硬化患者肾脏的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月该院收治的 140 例已接受拉米夫定和阿德福韦酯联合治疗 1 年以上的慢性乙肝肝硬化患者为研究对象, 分为观察组和对照组, 观察组换用恩替卡韦治疗, 对照组继续原治疗方案治疗。随访观察两组尿肾损伤分子-1(KIM-1)、神经导向因子(Netrin-1)水平及肾功能变化。**结果** 随着服药时间的增加, 对照组尿 KIM-1、Netrin-1 水平及血肌酐(Cr)均呈逐渐上升趋势, 而观察组变化不明显, 两组尿 KIM-1、Netrin-1 水平及血 Cr 变化比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组肾小球滤过率(eGFR)呈逐渐下降趋势, 而观察组无明显变化, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组在治疗过程中未见肾损伤, 对照组在治疗第 6、12、18、24 个月的肾损伤率分别为: 2.86%、5.71%、10.00%、12.86%, 两组从第 18 个月开始比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对于初始采用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗的慢性乙肝患者, 替换恩替卡韦单药治疗能够有效缓解对患者肾功能损害。

[关键词] 拉米夫定; 阿德福韦酯; 恩替卡韦; 乙型肝炎; 肝硬化; 肾功能不全

[中图法分类号] R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)15-2533-05

Study on the effect of Entecavir monotherapy on renal function in patients with hepatitis B cirrhosis after initial treatment with lamivudine and adefovir dipivoxil

CHEN Lan, ZHANG Rong[△]

(Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of entecavir monotherapy on kidney in patients with hepatitis B cirrhosis after initial treatment of lamivudine combined with adefovir dipivoxil. **Methods** A total of 140 patients with chronic hepatitis B cirrhosis who had been treated with lamivudine and adefovir dipivoxil for more than one year from January 2014 to December 2016 were selected, then divided into the observation group and the control group. The observation group changed to be treated with entecavir, while the control group continued to the original regimen. The levels of urinary and renal injury molecule-1 (KIM-1), neurotrophic factor-1 (Netrin-1) and the renal function were observed. **Results** The levels of urinary KIM-1, Netrin-1 and serum creatinine (Cr) in the control group increased gradually with the increase of medication time, while those in the observation group did not change significantly. There were significant differences in urinary KIM-1, Netrin-1 and serum Cr levels between the two groups ($P < 0.05$). The glomerular filtration rate (eGFR) in the control group decreased gradually, but there was no significant change in the observation group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There was no renal injury in the observation group, while the renal injury rates in the control group were 2.86%, 5.71%, 10.00% and 12.86% in the 6th, 12th, 18th and 24th month respectively. From the 18th month, there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** For chronic hepatitis B patients who initially treated with lamivudine combined with adefovir dipivoxil, the replacement of entecavir monotherapy could effectively alleviate the impairment of renal function.

[Key words] lamivudine; adefovir dipivoxil; entecavir; hepatitis B; liver cirrhosis; renal insufficiency

我国乙型肝炎肝硬化发病形势非常严峻,疾病进展后期可发生消化道出血、肝性脑病等多种并发症,进而威胁患者生命安全^[1]。进一步提高抗乙肝病毒治疗疗效、保护患者肝功能并延缓病情进展对改善患者临床结局至关重要,也是目前我国临床研究的重要课题^[2]。拉米夫定和阿德福韦酯是临床应用较多的抗乙肝病毒药物,联合治疗时也常选用这两种药物^[3-4]。拉米夫定联合阿德福韦酯的用药方法是为了延缓拉米夫定耐药的发生,但该联合用药方法不能避免阿德福韦酯的副作用,尤其是对肾脏的不良反应^[5]。研究显示,对拉米夫定联合阿德福韦酯初始治疗的患者,替换恩替卡韦能够具有较好的疗效和较低的耐药率,但有关替换后药物对肾脏功能的影响的研究较少^[6]。基于此,本研究针对恩替卡韦替换后患者的肾功能改变情况进行随访研究。由于恩替卡韦对拉米夫定耐药和不耐药患者的剂量不同,本研究均选取未发生拉米夫定耐药的患者作为研究对象,以避免用药剂量不同对实验结果的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月本院收治的已接受拉米夫定和阿德福韦酯联合治疗的 140 例慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象。纳入标准:(1)诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南》;(2)年龄 18~60 岁;(3)初始治疗为拉米夫定和阿德福韦酯联合治疗,治疗时间 1 年以上,且无耐药发生;(4)知情本研究内容并签署知情同意书。排除标准:(1)对本次研究使用药物过敏的患者;(2)失代偿期肝硬化患者;(3)合并心、脑、肾、肺脏器功能障碍的患者及合并高血压、糖

尿病等慢性疾病的患者。本研究经医院伦理学会批准。采用随机数字法将患者分为观察组与对照组,每组各 70 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 对照组

继续使用拉米夫定(葛兰素史克制药有限公司,国药准字:H20030581,规格:0.1 克/片)1 片/次,每天 1 次,联合阿德福韦酯进行治疗(葛兰素史克制药有限公司,国药准字:H20050651,规格:0.01 克/片),1 片/次,每天 1 次。

1.2.2 观察组

替换为恩替卡韦(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字:H20100019,规格:0.5 毫克/片)单药治疗,1 片/次,每天 1 次。

1.2.3 指标检测

随访期 2 年。每 6 个月测量患者尿人肾损伤分子-1(KIM-1)、神经营养因子-1(Netrin-1)水平和肾功能指标:血 Cr 和 eGFR。尿 KIM-1、Netrin-1 检测:取患者清洁中段尿,采用 ELISA 法进行测量,试剂盒购于武汉默沙克生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。血 Cr:取患者清晨静脉血,采用全自动生化分析仪(博科,BK-400)进行检测。eGFR 计算公式= $[175 \times \text{肌酐}^{1.234} \times \text{年龄}^{0.179} (\text{女性} \times 0.79)]$ 。以 $\text{eGFR} < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 作为肾功能损害标准。

1.2.4 观察指标

两组治疗第 6、12、18、24 个月的尿 KIM-1、尿 Netrin-1、血 Cr 水平、eGFR 变化情况与肾损伤发生情况。

表 1 两组一般资料比较($n=70$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t	P
性别[n(%)]			0.03	0.85
男	48(68.57)	50(71.43)		
女	22(31.43)	20(28.57)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	45.13 ± 12.74	45.29 ± 11.68	0.08	0.94
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	22.58 ± 3.19	22.17 ± 3.05	0.78	0.44
治疗时间($\bar{x} \pm s$, 月)	15.47 ± 4.37	15.83 ± 4.62	0.47	0.64
HbeAg 阳性[n(%)]			0.00	1.00
是	42(60.00)	41(58.57)		
否	28(40.00)	29(41.43)		
HBV DNA($\bar{x} \pm s$, \log_{10} IU/mL)	2.18 ± 0.51	2.17 ± 0.49	0.12	0.91
ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)	45.83 ± 12.19	45.91 ± 11.98	0.04	0.97
血 Cr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol}/\text{L}$)	59.27 ± 7.46	60.18 ± 7.55	0.72	0.47
eGFR[($\bar{x} \pm s$, $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)]	93.58 ± 12.76	94.11 ± 12.95	0.24	0.81

HbeAg:乙型肝炎 e 抗原;HBV:乙型肝炎病毒;ALT:丙氨酸氨基转移酶;Cr:肌酐;eGFR:肾小球滤过率。

表 2 两组尿 KIM-1 水平变化情况比较 ($n=70, \bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	治疗前	第 6 个月	第 12 个月	第 18 个月	第 24 个月
观察组	65.28±15.76	65.58±15.22	65.88±15.64	66.14±14.81	66.20±16.43
对照组	65.59±15.72	68.76±15.79	71.27±15.68	73.53±15.66	76.49±16.23
<i>F</i>			$F_{\text{组别}}=16.02, F_{\text{时间}}=3.87$		
<i>P</i>			$P_{\text{组别}}=0.00, P_{\text{时间}}=0.01$		

表 3 两组尿 Netrin-1 水平变化情况比较 ($n=70, \bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	治疗前	第 6 个月	第 12 个月	第 18 个月	第 24 个月
观察组	182.54±58.22	183.59±58.43	185.76±60.11	187.23±60.09	189.73±61.85
对照组	181.89±59.37	195.62±61.57	209.76±65.84	223.94±63.87	238.67±64.72
<i>F</i>			$F_{\text{组别}}=45.13, F_{\text{时间}}=5.33$		
<i>P</i>			$P_{\text{组别}}=0.00, P_{\text{时间}}=0.00$		

表 4 两组血 Cr 水平变化情况比较 ($n=70, \bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	治疗前	第 6 个月	第 12 个月	第 18 个月	第 24 个月
观察组	59.27±7.46	59.84±7.23	60.08±8.24	60.89±8.54	61.37±8.92
对照组	60.18±7.55	61.22±8.54	66.24±9.84	71.56±10.03	75.86±10.24
<i>F</i>			$F_{\text{组别}}=75.26, F_{\text{时间}}=30.86$		
<i>P</i>			$P_{\text{组别}}=0.00, P_{\text{时间}}=0.00$		

表 5 两组 eGFR 变化情况比较 ($n=70, \bar{x} \pm s, \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$)

组别	治疗前	第 6 个月	第 12 个月	第 18 个月	第 24 个月
观察组	93.58±12.76	93.54±12.85	93.21±13.14	93.17±12.95	92.98±12.87
对照组	94.11±12.95	90.72±13.67	86.46±13.86	83.15±12.06	81.77±11.59
<i>F</i>			$F_{\text{组别}}=17.21, F_{\text{时间}}=11.58$		
<i>P</i>			$P_{\text{组别}}=0.00, P_{\text{时间}}=0.00$		

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 LSD-*t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 比较采用 χ^2 检验; 重复测量数据采用重复测量方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组尿 KIM-1 水平变化情况比较

随着服药时间的增加, 对照组尿 KIM-1 水平呈逐渐上升趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而观察组变化不明显, 见表 2、图 1。

2.2 两组尿 Netrin-1 水平变化情况比较

随着服药时间的增加, 两组尿 Netrin-1 水平均呈上升趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且对照组升高水平高于观察组, 见表 3、图 2。

2.3 两组血 Cr 水平变化情况比较

随着服药时间的增加, 两组血 Cr 水平呈逐渐上升趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且对照组升高

水平高于观察组, 见表 4、图 3。

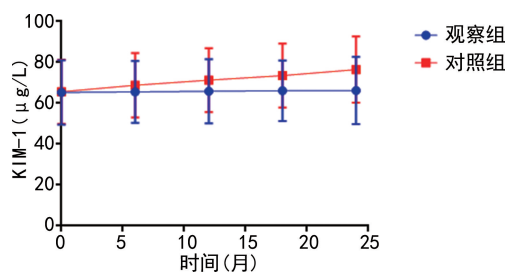


图 1 两组尿 KIM-1 水平变化图

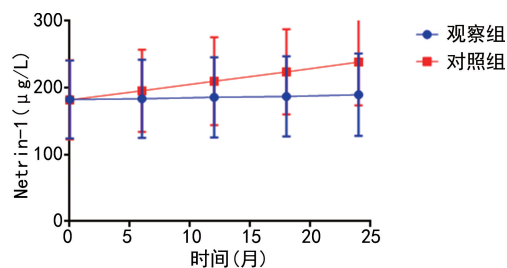


图 2 两组尿 Netrin-1 水平变化图

2.4 两组 eGFR 与肾损伤发生情况比较

随着服药时间的增加,患者 eGFR 水平呈逐渐上升趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$),且对照组低于观察组。观察组在治疗过程中未见肾损伤,对照组在治疗第 6、12、18、24 个月的肾损伤率分别为:2.86% (2/70)、5.71% (4/70)、10.00% (7/70)、12.86% (9/70)。两组肾损伤率在第 18 个月时比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5、图 4。

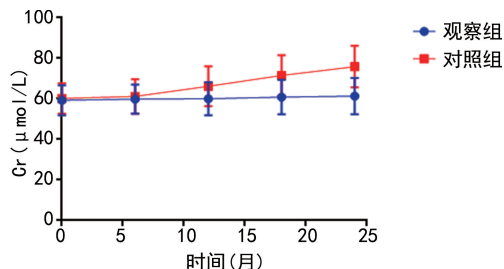


图 3 两组血 Cr 水平变化图

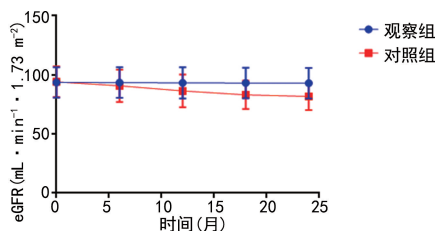


图 4 两组 eGFR 变化图

3 讨论

拉米夫定是一种核苷类似物,在多种实验细胞系及感染动物模型上均表现出对乙型肝炎病毒的抑制作用^[7]。临床研究显示,长期使用拉米夫定,能够有效改善患者肝功能、延缓肝硬化的发展,但长期使用耐药率较高^[8-9]。LIAW 等^[10]研究显示,在经历了平均 32.4 个月的拉米夫定单药治疗后,有 49% 的患者出现了基因型耐药性突变。阿德福韦是一种单磷酸腺苷的无环核苷类似物,其代谢产物阿德福韦二磷酸盐可抑制 HBV DNA 多聚酶的活性^[11-12]。阿德福韦酯与拉米夫定没有交叉耐药,二者联合应用能够获得更持续、更强的病毒抑制,并延缓病毒耐药性变异的发生。赖玺杰等^[13]研究显示,联合应用拉米夫定与阿德福韦酯 3 年累积耐药发生率为 8.6%,远低于单独应用拉米夫定导致的耐药率。但阿德福韦酯在长期使用过程中容易产生较多不良反应,其中,肾脏毒性尤其突出,目前已经明确的机制为:阿德福韦酯可导致线粒体肿胀、变形,使线粒体中的 DNA 减少。且近端肾小管的阴离子转运蛋白-1 对阿德福韦酯具有较强的亲和力,使药物在近端肾小管大量聚集,从而导致肾小管对微量蛋白、磷等物质的重吸收减少,引发肾功能损害^[14]。有相关研究对长期使用拉米夫定联合阿德福韦酯的患者进行随访,结果显示,在治疗的第 1、3、5 年,肾损伤率分别为 1.4%、7.5% 及 10.5%,而阿德福韦酯治疗是导致肾损害的独立危险

因素^[15]。

相关研究显示,在拉米夫定联合阿德福韦酯初治疗后替换恩替卡韦单药治疗,能够有效避免继续使用拉米夫定联合阿德福韦酯所导致的耐药发生,且能够有效提高病毒学应答^[16-17]。杨军等^[18]研究发现,对乙肝患者初始就分别采用拉米夫定与阿德福韦酯联合方案与恩替卡韦单药方案进行比较,结果显示,恩替卡韦单药治疗方案的疗效与联合方案比较无明显差异,且有更好的肾安全性。但目前尚未见对拉米夫定联合阿德福韦酯初治疗后替换恩替卡韦单药治疗后的安全性的相关报道。故本研究针对替换恩替卡韦后的安全性进行研究,由于所选研究对象均为未发生拉米夫定耐药的患者,所以均接受相同剂量的恩替卡韦治疗。阿德福韦酯对肾脏损伤的主要靶点在近端肾小管,因此选择尿 KIM-1、尿 Netrin-1 作为观察指标^[19]。KIM-1 高表达于急性损伤时的肾脏近端肾小管上皮细胞,当出现肾脏的损伤时,其细胞外段可掉落并在尿液中被检测。Netrin-1 水平可反映肾损伤时近曲小管的受累情况。相关研究显示,尿 KIM-1 与 Netrin-1 对肾损伤早期诊断具有较高的灵敏度和特异度^[20]。此外,再选择血 Cr 及 eGFR 对肾脏功能进行整体的评价。本研究结果显示,对照组尿 KIM-1、Netrin-1 水平及血 Cr 呈明显的上升趋势,eGFR 呈逐渐下降趋势,而观察组指标无明显变化。以 $eGFR < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 作为认为肾功能有损害的标准,从第 18 个月开始,对照组肾损害率明显高于观察组。

综上所述,在拉米夫定联合阿德福韦酯治疗 1 年后,患者虽尚未出现明显的肾损害,但若继续使用,在 2 年内肾脏损害将逐渐明显。若替换为恩替卡韦,则能够有效防止肾损害的进一步加重。因此,临床上对于已经在接受联合方案治疗的患者,可以选择替换为恩替卡韦单药治疗,以避免患者肾损害的加重和耐药突变所导致的疗效下降。且单药治疗方案还能够减轻患者的经济负担,有望达到更好的治疗依从性。

参考文献

- [1] 丁洋, 窦晓光. ALT 正常的慢性乙型肝炎抗病毒治疗策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 926-929.
- [2] 谢晓. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 140-144.
- [3] DE LAZZARI E, LONCA M, ROJAS J, et al. A 24-week pilot study of dual maintenance therapy with raltegravir and lamivudine[J]. Aids, 2019, 33(12): 1891-1896.

- [4] 李新文,范玉琛,邢延清,等.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗慢性乙肝和肝硬化致肾损害的特点及处理探讨[J].中国医药导报,2019,16(20):164-167.
- [5] SHIM J J,OH C H,KIM J W,et al. Liver cirrhosis stages and the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy[J]. Scand J Gastroenterol, 2017,52(9):1029-1036.
- [6] 王烈,胡义忠,徐秀亮,等.血清 sP-selectin、sI-CAM-1 和免疫球蛋白检测对乙肝肝硬化预后评估的意义[J].中国免疫学杂志,2017,33(11):1699-1705.
- [7] 朱世殊,董漪,张鸿飞,等.慢性乙型肝炎儿童免疫耐受期随机对照干扰素序贯联合拉米夫定抗病毒治疗的疗效影响因素研究[J].中华肝脏病杂志,2019,27(8):604-609.
- [8] MIRANDA E P,DUARTE R J,DE BESSA J J, et al. The role of urinary KIM-1,NGAL,CA19-9 and β 2-microglobulin in the assessment of ureteropelvic junction obstruction in adults[J]. Biomarkers,2017,22(7):682-688.
- [9] CHEN R C,CAI Y J,WU J M,et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis[J]. J Viral Hepat,2017,24(3):238-245.
- [10] LIAW Y F,SUNG J J,CHOW W C. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. N Engl J Med,2004,351(15):1521-1531.
- [11] XU J,SUN L,SUN W,et al. Targeted silencing of Kim-1 inhibits the growth of clear cell renal carcinoma cell line 786-0 in vitro and in vivo [J]. Oncol Res,2018,26(7):997-1003.
- [12] ZHANG Z Q,HUANG L W,CHEN Y P,et al. Routine indexes for cirrhosis and significant fibrosis detection in patients with compensated chronic hepatitis B[J]. Dig Liver Dis,2019,51(1):127-134.
- [13] 赖玺杰,连江山,陈润阳,等.拉米夫定和阿德福韦酯初始联合治疗慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者替换为恩替卡韦单药治疗的疗效和安全性观察[J].中华肝脏病杂志,2018,26(2):113-118.
- [14] FUNG J,WONG T,CHOK K,et al. Long term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: results up to 8 years[J]. Hepatology, 2017, 66(4):1036-1044.
- [15] 崔李.阿德福韦酯联合拉米夫定对乙肝肝硬化患者的疗效观察[J].海南医学院学报,2017,23(5):600-602.
- [16] HUANG R,WANG J,WU W,et al. Letter: clinical outcomes after long-term entecavir or tenofovir treatment in patients with hepatitis D and advanced fibrosis[J]. Aliment Pharmacol Ther,2019,50(4):471.
- [17] 明全,王淑平,黎春宇,等.拉米夫定与阿德福韦酯联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者临床疗效研究[J].实用肝脏病杂志,2018,21(4):627-628.
- [18] 杨军,魏敏,石菡.两种抗乙肝病毒方案治疗乙型肝炎肝硬化患者的疗效及对肾功能影响比较[J].四川医学,2017,38(10):1161-1164.
- [19] CHEN N,ZHANG J B,ZHANG Q,et al. Adefovir dipivoxil induced hypophosphatemic osteomalacia in chronic hepatitis B: a comparative study of Chinese and foreign case series[J]. BMC Pharmacol Toxicol,2018,19(1):23.
- [20] 张新,迟立君,孙莉娜. Netrin-1 在免疫炎症相关性疾病中的作用[J].免疫学杂志,2019,35(5):451-455.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-03-03)