

• 传染性疾病专题

替诺福韦与恩替卡韦对 e 抗原阳性
慢性乙型病毒性肝炎初治患者的疗效观察

吕成娇

(北大荒集团北安医院消化内科, 黑龙江 黑河 164005)

摘要: **目的** 探究替诺福韦与恩替卡韦对 e 抗原 (HBeAg) 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者的疗效观察及安全性。**方法** 回顾性分析北大荒集团北安医院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 314 例 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者, 根据药物治疗方法不同分为恩替卡韦组 (156 例) 和替诺福韦组 (158 例)。比较两组患者治疗前及治疗 4、12、24、36 周后血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 水平, 治疗 4、12、24、36 周后血清 ALT 水平复常率、HBeAg 血清学转换率, 以及治疗期间不良反应发生率。**结果** 与治疗前比, 治疗 4、12、24、36 周后两组患者血清 ALT、HBV-DNA 水平均呈逐渐下降趋势, 且替诺福韦组患者治疗 12、24、36 周后血清 HBV-DNA 水平均显著低于恩替卡韦组 (均 $P < 0.05$); 两组患者治疗 4、12、24、36 周后血清 ALT 水平复常率、HBeAg 血清学转换率均持续升高, 但组间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 替诺福韦与恩替卡韦在治疗 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者中, 均具有较强的抗病毒效果和改善肝功能的作用, 且两种药物用药安全性相当, 但相比于恩替卡韦, 替诺福韦对患者的 HBV-DNA 抑制效果更强, 临床中可作为治疗 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者的首选药物。

关键词: 乙型病毒性肝炎; 恩替卡韦; 替诺福韦; e 抗原; 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸

中图分类号: R512.6+2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0008.04

慢性乙型病毒性肝炎属于临床多发性传染病, 主要是由于乙型肝炎病毒 (HBV) 长期感染并复制, 导致患者肝细胞受损严重, 病情恶化者会引发肝硬化, 甚至肝癌, 威胁患者的健康安全。因此, 需早期进行抗病毒治疗, 及时阻止乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 复制, 以减少患者体内病毒的产生。目前, 临床中恩替卡韦与替诺福韦均是较为常用的抗病毒药物, 其中恩替卡韦通过对 HBV 多聚酶的抑制而发挥病毒抑制作用, 但恩替卡韦需要空腹服用, 长期应用会导致患者出现肾脏功能损伤、骨质疏松症等并发症, 影响患者预后^[1]。替诺福韦其活性成分可与脱氧核糖底物结合进而抑制 HBV 聚合酶, 从而抑制病毒复制。研究显示, 替诺福韦可在更大程度上降低肝癌的发生率, 但其不良反应发生比率相对较高^[2]。基于此, 本研究旨在探讨替诺福韦和恩替卡韦在 e 抗原 (HBeAg) 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者治疗期中的临床研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析北大荒集团北安医院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 314 例 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者, 根据药物治疗方法不同分为恩替卡韦组 (156 例) 和替诺福韦组 (158 例)。恩替卡韦组患者中男性 118 例, 女性 38 例; 年龄 20~43 岁, 平均

(30.95±8.41) 岁。替诺福韦组患者中男性 121 例, 女性 37 例; 年龄 19~44 岁, 平均 (30.79±8.78) 岁。两组患者一般资料相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》^[3] 中的相关诊断标准者; 未行 HBV 抗病毒治疗者; HBeAg 阳性者等。排除标准: 合并酒精性肝病、脂肪性肝病、遗传代谢性肝病等其他肝脏疾病者; 合并肝硬化或肝细胞癌者; 酗酒或长期使用药物者等。北大荒集团北安医院院内医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 治疗方法 恩替卡韦组患者空腹服用恩替卡韦分散片 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20100019, 规格: 0.5 mg/片), 0.5 mg/次, 1 次/d。替诺福韦组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片 [葛兰素史克 (天津) 有限公司, 国药准字 H20153090, 规格: 300 mg/片], 300 mg/次, 1 次/d。两组均治疗 36 周。

1.3 观察指标 ①治疗前及治疗 4、12、24、36 周后血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、血清 HBV-DNA 水平, 采集 5 mL 空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 采用免疫化学法检测血清 ALT 水平, 采用实时荧光定量聚合酶链反应法测量血清 HBV-DNA 水平。②治疗 4、12、24、36 周后血清 ALT 水平复常率与 HBeAg 血清学转换率, ALT ≤ 40 U/L 则为 ALT 复常, 患者 HBeAg 转阴, 且

抗-HBe 转阳即为 HBeAg 血清学转换^[4]。③治疗期间不良反应发生情况,包括肌酸激酶水平升高、乳酸水平升高、碱性磷酸酶水平升高、总胆红素水平升高、头痛、恶心、腹泻、轻微肾功能损害、血糖水平升高等。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22 统计学软件分析数据,计量资料首先进行正态性和方差齐性检验,若检验符合正态分布且方差齐则以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,多时间点比较采用重复测量方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以[例(%)]表示,两组间比较采用 χ^2 检验,多时间点比较行 χ^2 趋势检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 ALT 水平比较 治疗 4、12、24、36 周后两组患者血清 ALT 水平与治疗前比均呈下降趋势,但两组间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者血清 HBV-DNA 水平比较 治疗 4、12、24、36 周后两组患者血清 HBV-DNA 与治疗前比均呈下降趋势,且替诺福韦组治疗 12、24、36 周后均较恩替卡韦组显著下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清 ALT 水平复常率比较 两组患者治疗 4、12、24、36 周后血清 ALT 水平复常率均持续升高,但两组间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者 HBeAg 血清学转换率比较 两组患者治疗 4、12、24、36 周后 HBeAg 血清学转换率均持续升高,但两组间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生率比较 恩替卡韦组、替诺福韦组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 3 两组患者血清 ALT 水平复常率比较 [例 (%)]

组别	例数	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 36 周后
恩替卡韦组	156	16(10.26)	70(44.87) [#]	106(67.95) ^{#△}	128(82.05) ^{#△▲}
替诺福韦组	158	26(16.46)	81(51.27) [#]	120(75.95) ^{#△}	136(86.08) ^{#△▲}
χ^2 值		2.604	1.286	2.491	0.950
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗 4 周后比,[#] $P < 0.05$;与治疗 12 周后比,[△] $P < 0.05$;与治疗 24 周后比,[▲] $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者 HBeAg 血清学转换率比较 [例 (%)]

组别	例数	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 36 周后
恩替卡韦组	156	7(4.49)	12(7.69)	13(8.33)	15(9.62)
替诺福韦组	158	8(5.06)	15(9.49)	17(10.76)	19(12.03) [#]
χ^2 值		0.057	0.324	0.535	0.472
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗 4 周后比,[#] $P < 0.05$ 。HBeAg: e 抗原。

3 讨论

慢性乙型病毒性肝炎主要是由于 HBV 的高度复制,以及 HBV 蛋白在肝脏细胞表面的高度表达,使肝脏炎症持续发展,最终形成肝硬化或肝癌,因此,对于慢性乙型病毒性肝炎的治疗,要以最大限度抑制 HBV 复制为主,从而减少肝坏死性炎症和肝纤维化,降低患者肝功能失代偿、肝衰竭、肝癌及其他并发症的发生率。

替诺福韦和恩替卡韦均属核苷酸类似物,此类药物可通过持续性抑制 HBV,最大程度控制慢性乙型病毒性肝炎患者病情的发展,对 HBV-DNA 的复制具有较强的抑制作用^[5]。HBV-DNA 含量可反映 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者体内病毒复制水平的高低,可作为评价病毒治疗效果的重要指标;HBeAg 血清学转换率,对于 HBeAg

表 1 两组患者血清 ALT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 36 周后
恩替卡韦组	156	167.33 ± 63.15	98.25 ± 10.62 [*]	61.06 ± 7.42 [#]	52.84 ± 6.95 ^{#△}	44.15 ± 7.05 ^{#△▲}
替诺福韦组	158	172.57 ± 67.74	97.91 ± 12.81 [*]	62.35 ± 8.25 [#]	51.52 ± 7.26 ^{#△}	42.91 ± 6.61 ^{#△▲}
t 值		0.709	0.256	1.456	1.645	1.608
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比,^{*} $P < 0.05$;与治疗 4 周后比,[#] $P < 0.05$;与治疗 12 周后比,[△] $P < 0.05$;与治疗 24 周后比,[▲] $P < 0.05$ 。ALT: 丙氨酸氨基转移酶。

表 2 两组患者血清 HBV-DNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, lgIU/mL)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后	治疗 36 周后
恩替卡韦组	156	7.57 ± 0.92	3.85 ± 0.85 [*]	2.53 ± 0.48 [#]	2.07 ± 0.52 ^{#△}	1.57 ± 0.37 ^{#△▲}
替诺福韦组	158	7.69 ± 0.97	3.69 ± 0.78 [*]	1.89 ± 0.62 [#]	1.62 ± 0.53 ^{#△}	1.09 ± 0.21 ^{#△▲}
t 值		1.124	1.738	10.219	7.593	14.160
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比,^{*} $P < 0.05$;与治疗 4 周后比,[#] $P < 0.05$;与治疗 12 周后比,[△] $P < 0.05$;与治疗 24 周后比,[▲] $P < 0.05$ 。HBV-DNA: 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	肌酸激酶 水平升高	乳酸水平 升高	碱性磷酸酶 水平升高	总胆红素 水平升高	头痛	恶心	腹泻	轻微肾功能 损害	血糖水平 升高	总发生
恩替卡韦组	156	2(1.28)	1(0.64)	2(1.28)	1(0.64)	1(0.64)	2(1.28)	3(1.92)	3(1.92)	2(1.28)	17(10.90)
替诺福韦组	158	3(1.90)	2(1.27)	2(1.27)	3(1.90)	1(0.63)	2(1.27)	2(1.27)	2(1.27)	2(1.27)	19(12.03)
χ^2 值											0.098
<i>P</i> 值											>0.05

阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者来说，是一个相对理想的治疗终点，治疗后水平上升表明患者预后良好，有利于促进病情的恢复^[6]。恩替卡韦属于环戊酰鸟苷类似物，可通过对病毒 DNA 多聚酶活性进行有效抑制，来阻碍病毒的复制，同时还可通过中断 HBV 多聚酶启动、HBV-DNA 正链合成等途径杀灭 HBV，恩替卡韦抗 HBV 活性约是同类抗核苷酸药物的 300 倍^[7-8]；而替诺福韦与恩替卡韦相同，其属于无环磷酸盐类核苷类似物，可明显抑制核苷酸类逆转录酶，但诺福韦双磷酸盐为替诺福韦的代谢物，可与底物脱氧核糖竞争结合，将其插入 DNA 内，对 HBV-DNA 的逆转录过程起到抑制作用，且能够阻碍病毒的复制，相比于恩替卡韦，替诺福韦抑制 HBV-DNA 复制的效果更好^[9-10]。本研究结果显示，治疗 12、24、36 周后替诺福韦组患者血清 HBV-DNA 水平显著低于恩替卡韦组，两组患者治疗 4、12、24、36 周后 HBeAg 血清学转换率均呈升高趋势，但两组间比较，差异无统计学意义，提示恩替卡韦与替诺福韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者，其抗病毒效果均较强，但替诺福韦可更有效地抑制 HBV-DNA 复制。另外，本研究中两组患者均未出现严重的临床不良反应，也均未出现恩替卡韦或替诺福韦的耐药，这可能是与治疗期短且研究中的患者数量有限有关。

ALT 是一种肝细胞胞浆酶，可作为肝脏炎症的标志性指标，HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者肝细胞受损时，会增加细胞膜的通透性，将 ALT 释放入血；ALT 复常率的升高，预示着患者肝脏损伤逐渐恢复^[11]。本研究结果显示，治疗 4、12、24、36 周后两组患者血清 ALT 水平均逐渐降低，ALT 复常率均逐渐升高，但组间比较，差异均无统计学意义，表明恩替卡韦与替诺福韦治疗初治 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者，均可改善患者肝功能。分析其原因在于，恩替卡韦与替诺福韦均具有较强的生物学应答和病毒学应答，可显著抑制 HBV-DNA 复制，而当 HBV-DNA 被抑制后，可减轻 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者肝组织的炎症程度，同时还可调节肝纤维化程度，从而改善患者肝功能，其治疗效果相当^[12-13]。

综上，替诺福韦与恩替卡韦在治疗 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者中，均具有较强的抗病毒效果和改善肝功能的作用，且两种药物用药安全性相当，但相比于恩替卡韦，替诺福韦对患者的 HBV-DNA 抑制效果更强，

临床中可作为首选药物。但本研究存在局限性，研究并未在不同的研究时间节点对慢性乙型病毒性肝炎患者进行肝脏组织学检查，仅单纯依靠 ALT 水平对肝脏炎症进行评估，可能掩盖部分患者的肝脏真实状态，造成研究结果存在一定偏倚，后续可选取多项肝功能指标进行检测，以进一步探讨替诺福韦和恩替卡韦对 HBeAg 阳性慢性乙型病毒性肝炎初治患者的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 庞泽文, 杨世春. 恩替卡韦与替诺福韦治疗乙型病毒性肝炎效果及对肾功能的影响 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(4): 104-107.
- [2] 梁惠娟, 郑珉敏, 杨小川. 替诺福韦与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察及不良反应分析 [J]. 中国处方药, 2021, 19(5): 95-97.
- [3] 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]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.
- [4] 陈柯颖, 吴健林, 张芬芬, 等. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清学转换的预测因素分析 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(12): 1741-1743.
- [5] 孙晓俊. 恩替卡韦与替诺福韦治疗乙型肝炎肝衰竭的临床效果分析 [J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(2): 150-152.
- [6] 刘海. 两种药物治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效及血清学转换预测因素分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(9): 883-886.
- [7] 王爱国, 王运才, 吴成勇. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎伴慢加急性肝衰竭病毒复制、肝功能及凝血功能的影响 [J]. 中国药业, 2018, 27(4): 35-37.
- [8] 刘洪波, 单洪, 秦丽莉, 等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗慢性乙肝 HBV-DNA 阴转患者疗效观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(2): 105.
- [9] 吴英英, 程聪, 赖文娟, 等. 替诺福韦联合聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液对慢性乙型肝炎患者 HBe Ag 血清学转换率和阴转率的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10): 1938-1941.
- [10] 周晖堃, 江建宁, 苏明华, 等. 恩替卡韦与替诺福韦酯治疗高病毒载量慢性乙型肝炎患者的效果分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 532-536.
- [11] 覃彦平, 柯柳华, 蒋义生, 等. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者血

• 传染性疾病专题

丁二磺酸腺苷蛋氨酸对胆汁淤积型病毒性肝炎患者 肝脏功能与肝纤维化指标的影响研究

赵 堃

(惠阳三和医院感染科, 广东 惠州 516211)

摘要: **目的** 分析丁二磺酸腺苷蛋氨酸对胆汁淤积型病毒性肝炎患者血清凝血酶原活动度 (PTA)、总胆固醇 (Ch)、胆碱酯酶 (CHE) 及层黏蛋白 (LN)、透明质酸 (HA)、Ⅲ型前胶原 (PC Ⅲ) 水平的影响, 为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 将 2021 年 1 月至 10 月惠阳三和医院收治的 57 例胆汁淤积型病毒性肝炎患者按随机数字表法分为对照组 (29 例) 与研究组 (28 例)。所有患者均采用保肝降酶、抗病毒、免疫调节等常规治疗, 对照组患者在常规治疗的基础上联合复方甘草酸苷治疗, 研究组患者在对照组的治疗基础上联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗, 两组患者均连续治疗 2 个月。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后肝脏功能相关指标与肝纤维化指标, 以及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 研究组患者的临床总有效率显著高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 PTA、Ch、CHE 水平均显著升高, 且研究组显著高于对照组; 血清 LN、HA、PC Ⅲ 水平均显著降低, 且研究组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者治疗期间的不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 丁二磺酸腺苷蛋氨酸对胆汁淤积型病毒性肝炎患者的临床应用效果显著, 对肝脏合成和再生功能的恢复有着促进作用, 并可减轻肝纤维化程度, 且安全性较好。

关键词: 胆汁淤积型病毒性肝炎; 丁二磺酸腺苷蛋氨酸; 肝脏功能; 肝纤维化

中图分类号: R575.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0011.04

胆汁淤积型病毒性肝炎是病毒性肝炎的主要类型之一, 由于肝细胞分泌胆汁排出障碍使胆汁难以排入十二指肠所致, 患者多表现为白蛋白升高、黄疸、腹胀等症状, 若不及时诊治, 病毒会持续损害肝脏, 胆汁持续淤积, 使肝功能逐渐衰退。复方甘草酸苷是治疗慢性肝病的常用药物, 可有效改善肝功能异常, 但该药物起效缓慢, 同时对胆汁排出的干预效果并不理想^[1]。对此, 临床应同时配合抗胆汁淤积药物进行治疗, 以更好地控制患者病情, 抑制肝脏纤维化。丁二磺酸腺苷蛋氨酸是一种广泛分布于人体组织与体液中的生理活性分子, 通过补充外源性腺苷蛋氨酸来使黄疸消退, 有利于肝功能恢复, 且该药物的半衰期较长, 并具有起效快的优势, 弥补了复方甘草酸苷治疗的不足^[2]。鉴于此, 本研究主要分析了丁二磺酸腺苷蛋氨酸在胆汁淤积型病毒性肝炎临床治疗中的应用效果, 以及对血清凝血酶原活动度 (PTA)、总胆固醇 (Ch)、胆碱酯酶 (CHE) 及层黏蛋白 (LN)、透明质酸 (HA)、Ⅲ型前胶原

(PC Ⅲ) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将惠阳三和医院 2021 年 1 月至 10 月收治的 57 例胆汁淤积型病毒性肝炎患者按随机数字表法分为两组。对照组中 (29 例, 采用常规治疗联合复方甘草酸苷) 男、女患者分别为 15、14 例; 年龄 33~75 岁, 平均 (54.26±6.69) 岁; 体质指数 (BMI) 18~26 kg/m², 平均 (22.26±1.74) kg/m²。研究组 (28 例, 在对照组的基础上联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗) 中男、女患者分别为 16、12 例; 年龄 35~73 岁, 平均 (54.75±6.53) 岁; BMI 18~26 kg/m², 平均 (22.74±1.36) kg/m²。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[3] 中关于胆汁淤积型病毒性肝炎的诊断标准, 且经临床检查确诊者; 入组前 3 个月未接受过其他抗病毒治疗者; 无心、肺、肾等严重性器官障碍者等。排除标准: 合并造血功能

作者简介: 赵堃, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 感染性疾病的诊治。

清 HBsAg 与 HBV-DNA 的相关性及其与 HBeAg、ALT 水平的关系 [J]. 广西医学, 2016, 38(1): 113-115.

[12] 徐治国, 梁艳. 替诺福韦联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的效果及对患者肝功能的影响 [J]. 中国实用医刊, 2017, 44(24): 116-119.

[13] HAGIWARA S, NISHIDA N, UESHIMA K, et al. Comparison of efficacy and safety of entecavir and switching from entecavir to tenofovir alafenamide fumarate in chronic hepatitis B: Long-term effects from a prospective study[J]. Hepatol Res, 2021, 51(7): 767-774.