

## • 肝胆疾病专题

# 富马酸替诺福韦酯对慢性乙型肝炎患者血清学指标的影响及安全性分析

顾成坚

(阜宁县人民医院感染科, 江苏 盐城 224400)

**【摘要】目的** 探讨采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎(CHB), 对患者乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量、肝功能、肾功能的影响。**方法** 按照随机数字表法将阜宁县人民医院2018年1月至2020年6月收治的42例CHB患者分为参照组(21例, 口服恩替卡韦片)和试验组(21例, 口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片), 两组患者均治疗2年。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后HBV-DNA、乙肝表面抗原(HBsAg)水平及治疗后HBV-DNA阴转率, 治疗前后肝功能、肾功能, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 试验组患者治疗后临床总有效率显著高于参照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清HBV-DNA载量、HBsAg、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)水平均显著降低, 且试验组显著低于参照组; 血清白蛋白(ALB)、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平均显著升高, 且试验组显著高于参照组(均 $P<0.05$ ); 两组患者血肌酐(Scr)水平治疗前后组内比较、组间HBV-DNA阴转率及不良反应总发生率比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** 相比于恩替卡韦, CHB患者采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗可更好地发挥抗病毒作用, 改善患者肝功能, 治疗效果显著, 但在使用时需要定期评估肾功能, 以预防不良反应的发生。

**【关键词】**慢性乙型肝炎; 恩替卡韦; 替诺福韦酯; 肝功能; 肾功能; 乙肝表面抗原

**【中图分类号】**R512.6+2

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**2096-3718.2023.08.0019.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.08.007

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是具有传染性的慢性疾病, 其治愈率低、发病隐匿, 患者一经确诊需及时给予治疗, 否则可发展为肝衰竭、肝硬化等。临床上常采用恩替卡韦治疗, 其作为核苷酸类似物的一种, 可对乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)的多聚酶起到抑制作用, 阻碍病毒逆转录酶的合成和复制, 进而发挥临床效果; 但对于乙肝病毒(HBV)发生变异耐药的患者, 其病毒抑制作用较差, 治疗效果不佳<sup>[1]</sup>。富马酸替诺福韦二吡呋酯片作为一种新型的抗病毒药物, 抗病毒效力强, 可抑制病毒反转录酶活性, 达到清除机体HBV的目的, 且该药物耐药屏障高, HBV抑制作用强, 病毒对该药敏感性较高, 可更有效地发挥临床效果<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨富马酸替诺福韦二吡呋酯片应用于CHB患者的疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按照随机数字表法将阜宁县人民医院2018年1月至2020年6月收治的42例CHB患者分为两组, 各21例。参照组患者中男性8例, 女性13例;

CHB病程2~10年, 平均(7.17±2.06)年; 年龄26~43岁, 平均(37.55±3.31)岁。试验组患者中男性9例, 女性12例; CHB病程2~12年, 平均(7.15±2.03)年; 年龄25~44岁, 平均(37.52±3.28)岁。比较两组患者性别、CHB病程、年龄等一般资料, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 组间可比。纳入标准: 与《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》<sup>[3]</sup>中的相关诊断标准符合者; HBV-DNA值 $\geq 1 \times 10^5$  copies/mL者; 乙肝表面抗原(HBsAg)持续阳性者等。排除标准: 合并其他肝炎病毒者; 未通过恩替卡韦片、富马酸替诺福韦二吡呋酯片药敏测试者; 合并肝细胞癌者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 参照组患者口服恩替卡韦片(北京百奥药业有限责任公司, 国药准字H20193077, 规格: 0.5 mg/片)治疗, 0.5 mg/次, 1次/d, 治疗2年后评价临床疗效。试验组患者口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片(成都倍特药业股份有限公司, 国药准字H20163436, 规格: 300 mg/片)治疗, 300 mg次, 1次/d, 治疗2年后评价临床疗效。

**1.3 观察指标** ①临床疗效。比较两组患者治疗2年后的临床疗效,其中显效:HBV-DNA载量在治疗后 $<1\ 000\ \text{copies/mL}$ ,且患者临床症状明显改善;有效:HBV-DNA载量在治疗后仍 $\geq 1\ 000\ \text{copies/mL}$ ,且患者临床症状有所改善;无效:HBV-DNA载量在治疗后未下降,临床症状未出现改善趋势。总有效率=显效率+有效率。②血清HBV-DNA载量、HBsAg及HBV-DNA阴转率。于治疗前后分别采集患者3 mL的空腹静脉血,制备血清后(3 000 r/min,10 min),保存于温度为 $-20\ ^\circ\text{C}$ 的冰箱中以待检测,采用实时荧光定量分析仪检测血清HBV-DNA载量,使用免疫化学发光仪检测血清HBsAg水平,并统计比较HBV-DNA阴转率(HBV-DNA载量在治疗后 $<1\ 000\ \text{copies/mL}$ 为阴性)。③肝功能。采血及血清制备方法同②,使用全自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)水平,采用酶联免疫吸附法检测血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)水平。④肾功能。采血及血清制备方法同②,使用全自动生化分析仪检测血肌酐(Scr)、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平。⑤不良反应。统计患者治疗期间肌肉疼痛、腹泻、烧心、呕吐不良反应发生情况。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 20.0统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验;本研究计量资料经S-W法检验均符合正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 试验组患者临床总有效率显著高于参照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
参照组	21	10(47.62)	4(19.05)	7(33.33)	14(66.67)
试验组	21	16(76.19)	4(19.05)	1(4.76)	20(95.24)
$\chi^2$ 值					3.860
$P$ 值					$<0.05$

**2.2 两组患者HBV-DNA载量、HBsAg及HBV-DNA阴转率比较** 与治疗前比,治疗后两组患者HBV-DNA载量、HBsAg水平均显著降低,且与参照组比,试验组HBV-DNA载量、HBsAg水平降低幅度更大,组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ );试验组HBV-DNA阴转率高于参照组,但两组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 两组患者HBV-DNA载量、HBsAg及HBV-DNA阴转率比较

组别	例数	HBV-DNA (logcopies/mL, $\bar{x}\pm s$ )		HBsAg (logIU/mL, $\bar{x}\pm s$ )		HBV-DNA 阴转 [例(%)]
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
参照组	21	7.02 $\pm$ 0.55	2.13 $\pm$ 0.13*	4.29 $\pm$ 0.55	2.24 $\pm$ 0.12*	10(47.62)
试验组	21	6.97 $\pm$ 0.51	1.82 $\pm$ 0.15*	4.27 $\pm$ 0.46	1.33 $\pm$ 0.15*	16(76.19)
$t/\chi^2$ 值		0.305	7.157	0.128	21.709	3.635
$P$ 值		$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$

注:与治疗前比,\* $P<0.05$ 。HBV-DNA:乙肝病毒脱氧核糖核酸;HBsAg:乙肝表面抗原。

**2.3 两组患者肝功能指标比较** 与治疗前比,治疗后两组患者血清ALT、AST、TBil、ALP、HA、LN水平均显著降低,且与参照组比,试验组降低幅度更大;血清ALB水平均显著升高,且与参照组比,试验组升高幅度更大,组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表3。

表3 两组患者肝功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALB(g/L)		TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	21	98.44 $\pm$ 6.57	37.58 $\pm$ 4.36*	90.33 $\pm$ 3.55	29.07 $\pm$ 3.15*	18.49 $\pm$ 4.23	34.97 $\pm$ 2.14*	64.31 $\pm$ 6.91	40.12 $\pm$ 8.07*
试验组	21	98.47 $\pm$ 6.52	22.96 $\pm$ 5.21*	90.35 $\pm$ 3.52	21.48 $\pm$ 4.04*	18.52 $\pm$ 4.25	40.01 $\pm$ 0.82*	64.28 $\pm$ 6.95	30.04 $\pm$ 9.14*
$t$ 值		0.015	9.862	0.018	6.789	0.023	10.078	0.014	3.788
$P$ 值		$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$

  

组别	例数	ALP(U/L)		HA( $\mu\text{g/L}$ )		LN( $\mu\text{g/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	21	201.37 $\pm$ 15.66	151.33 $\pm$ 10.24*	183.44 $\pm$ 15.62	133.08 $\pm$ 10.54*	241.51 $\pm$ 31.87	161.26 $\pm$ 14.37*
试验组	21	203.18 $\pm$ 14.39	129.37 $\pm$ 9.63*	183.41 $\pm$ 15.65	87.47 $\pm$ 12.05*	241.55 $\pm$ 31.89	108.37 $\pm$ 13.58*
$t$ 值		0.390	7.159	0.006	13.056	0.004	12.259
$P$ 值		$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$

注:与治疗前比,\* $P<0.05$ 。ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ALB:白蛋白;TBil:总胆红素;ALP:碱性磷酸酶;HA:透明质酸;LN:层粘连蛋白。

**2.4 两组患者肾功能指标比较** 与治疗前比, 治疗后两组患者血清  $\beta_2$ -MG 水平均显著升高, 且与参照组比, 试验组升高幅度更大, 组间差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 而治疗前后两组患者血清 Scr 水平组内与组间比较, 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患者肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Scr( $\mu\text{mol/L}$ )		$\beta_2$ -MG(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	21	70.42 $\pm$ 13.59	72.21 $\pm$ 15.61	2.12 $\pm$ 0.73	2.54 $\pm$ 0.53*
试验组	21	70.45 $\pm$ 13.61	71.86 $\pm$ 15.33	2.09 $\pm$ 0.75	2.97 $\pm$ 0.67*
<i>t</i> 值		0.007	0.073	0.131	2.307
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P<0.05$ 。Scr: 血肌酐;  $\beta_2$ -MG:  $\beta_2$ -微球蛋白。

**2.5 两组患者不良反应发生情况比较** 参照组患者中呕吐、肌肉疼痛、烧心各发生 1 例, 腹泻发生 2 例, 不良反应总发生率为 23.81% (5/21); 试验组出现腹泻、呕吐各 1 例, 不良反应总发生率为 9.52% (2/21), 两组间不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.686$ ,  $P>0.05$ )。

### 3 讨论

抗 HBV 治疗是阻止 CHB 病情进展的关键, 恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物, 其可以在细胞内磷酸化成具有活性的三磷酸盐, 通过与 HBV 逆转录酶天然底物竞争, 抑制 HBV 多聚酶启动, 继而抑制病毒 DNA 合成, 有效降低 CHB 患者体内病毒的载量, 但其耐药性较高, 因此长期用药临床疗效欠佳<sup>[4-5]</sup>。富马酸替诺福韦酯是一种磷酸腺苷的结构类似物, 其首先经二酯的水解转化为替诺福韦, 然后替诺福韦在细胞酶的作用下磷酸化为二磷酸替诺福韦, 可与 5'-单磷酸腺苷竞争, 参与正在合成的病毒 DNA 链而终止 DNA 链延伸, 使得 HBV 反转录酶的活性得到抑制, 从而阻碍病毒的复制, 进而降低机体血清内 HBV-DNA 载量, 促进 HBV-DNA 转阴, 该药物与恩替卡韦的抗病毒机制相似, 但其抑制 DNA 复制的效果更好, 耐药率更低<sup>[6-7]</sup>。本研究发现, 治疗后试验组治疗总有效率显著高于参照组, 血清 HBV-DNA、HBsAg 水平显著低于参照组, 两组 HBV-DNA 阴转率比较, 差异无统计学意义, 提示 CHB 患者采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗可以更好地发挥抗病毒作用, 提升临床效果。

当机体感染 HBV 病毒后, 随病情进展, HBV 病毒入侵肝脏可致使肝脏出现损伤, 直接对肝功能造成影响。ALT、AST 是反映肝实质损害的指标, 其水平与肝实质损害严重程度呈正相关; TBiL、ALP 是反映肝脏分泌和排泄的指标, 当肝细胞变性坏死, 胆红素代谢紊乱或肝内胆汁淤积时, 上述指标水平升高; 肝脏是合成和分解蛋白质的主

要器官, 因此当肝脏出现损伤时, ALB 水平也随之下降; HA、LN 可是检测肝纤维化和肝硬化的重要指标, 反映肝内皮细胞、成纤维细胞等的变化, 其水平升高提示患者肝纤维化。本研究中, 治疗后试验组患者血清 ALT、AST、TBiL、ALP、HA、LN 水平均显著低于参照组; 血清 ALB 水平显著高于参照组, 提示采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗 CHB 患者, 可以改善其肝功能。分析其原因为, 富马酸替诺福韦二吡呋酯片可在患者口服后快速被吸收降解为活性物质而后被细胞激酶磷酸化, 进而稳定、长期地对 HBV-DNA 病毒活性进行抑制, 减轻肝脏负担, 并对肝脏细胞膜的稳定提供支持, 从而发挥保护作用, 减轻肝功能受损, 促进肝功能恢复<sup>[8-9]</sup>。

口服的抗病毒药物在人体内均通过肾脏代谢,  $\beta_2$ -MG、Scr 是早期监测肾功能损伤的敏感指标, 当患者肾小球滤过功能受损时, 其水平明显升高。富马酸替诺福韦二吡呋酯可直接损伤肾小管线粒体, 使线粒体 DNA 含量减少, 影响氧化磷酸化过程, 从而影响到近曲小管重吸和分泌功能, 出现肾小管上皮细胞变性坏死, 肾小管功能障碍, 导致与肾小球滤过率有关的  $\beta_2$ -MG 水平升高<sup>[10]</sup>。本研究发现, 治疗后两组患者血清  $\beta_2$ -MG 水平均较治疗前显著升高, 且试验组较参照组显著升高, 而两组患者血清 Scr 水平、不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义, 提示采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗 CHB 患者无较大不良反应, 但可影响患者肾功能, 因此临床使用替诺福韦治疗时应定期评估患者肾功能, 以预防不良反应的发生。本研究中 Scr 指标无明显差异, 可能与研究样本数量少有关, 未来有待进一步扩大研究样本量进行验证。

综上, 相比于恩替卡韦, 采用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗 CHB 患者, 可更好发挥抗病毒作用, 改善患者肝功能, 治疗效果显著, 不良反应发生率无明显增加, 但可能对肾功能产生损伤, 因此临床使用替诺福韦治疗时应定期评估患者肾功能, 以及及时监测药物是否造成肾损伤。

### 参考文献

- [1] 杨友道, 杨润, 尹丹萍. 替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎有效性的网状 Meta 分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6): 831-836.
- [2] 许日新, 邓雅丽, 梁丽娟. 富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎的疗效及对患者外周血白介素 33 和调节性 T 淋巴细胞的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(3): 92-94.
- [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] 刘娜, 张绍峰. 替诺福韦和恩替卡韦对老年慢性乙肝病人的抗病毒疗效及对肾功能的影响 [J]. 实用老年医学, 2020, 34(3): 246-249.



## • 肝胆疾病专题

## 健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者肝功能的影响

徐 洋

(启东市中医院肿瘤科, 江苏 南通 226200)

【摘要】目的 探讨健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者肝功能、免疫功能及血清肿瘤标志物水平的影响, 以期为临床中医治疗方式的选择提供参考依据。方法 选取启东市中医院 2021 年 1 月至 2022 年 2 月收治的 70 例晚期原发性肝癌患者, 以随机数字表法分为两组。对照组 (35 例) 患者给予护肝、止痛等常规对症治疗, 观察组 (35 例) 患者在对照组的基础上联合健脾扶正汤治疗, 两组均连续治疗 2 个月。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后肝功能、免疫功能及血清肿瘤标志物水平。结果 观察组患者临床治疗总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBiL)、外周血 CD8<sup>+</sup> 百分比, 以及血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 (CA242)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 19-9 (CA19-9) 水平均降低, 且观察组低于对照组; 而两组患者外周血 CD4<sup>+</sup> 百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值, 血清免疫蛋白 A (IgA)、血清免疫蛋白 G (IgG) 水平均升高, 且观察组高于对照组 (均  $P < 0.05$ )。结论 健脾扶正汤可有效提升晚期原发性肝癌患者的抗癌效果, 降低肿瘤标志分子水平, 提高机体免疫力, 促进肝功能恢复。

【关键词】原发性肝癌; 健脾扶正汤; 肝功能; 免疫功能; 肿瘤标志物

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.08.0022.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.08.008

原发性肝癌是常见的一类恶性肿瘤, 主要指原发于肝细胞的恶性肿瘤, 大多数患者早期未能及时发现, 而当确诊时已发展至晚期, 错过了最佳手术时期, 导致预后效果较差。临床通常使用抗病毒、护肝等西药进行治疗, 但部分患者服用后可能出现白细胞、血红蛋白或血小板不同程度的下降, 易发生感染, 且单纯西药治疗会引发诸多胃肠道反应, 治疗效果不佳。中医将晚期原发性肝癌归为“肝积”“黄疸”范畴, 脾主运化, 为后天之本, 发病因素主要为情志不畅、肝气郁结、湿热邪毒等致使脾肾虚弱、肝气受损, 因此治疗应以健脾益气、疏肝理气为主要治疗原则<sup>[1]</sup>。健脾扶正汤中含有黄芪、白术、茯苓等有健脾之效的药材, 同时含有的陈皮、枳壳可理气和胃, 半夏、薏苡仁可健脾利湿, 多种药材联合应用, 具有益气健脾、消积行气的功效, 对于晚期原发性肝癌有较好的治疗

效果<sup>[2]</sup>。基于此, 本研究旨在探讨健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者肝功能、免疫功能及肿瘤标志物水平的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 2 月启东市中医院收治的晚期原发性肝癌患者 70 例, 以随机数字表法分为两组。对照组 (35 例) 患者中男性 16 例, 女性 19 例; 病理形态分型: 巨块型 15 例, 结节型 13 例, 弥漫型 7 例; 年龄 37~68 岁, 平均 (55.31±1.32) 岁。观察组 (35 例) 患者中男性 17 例, 女性 18 例; 病理形态分型: 巨块型 16 例, 结节型 11 例, 弥漫型 8 例; 年龄 37~67 岁, 平均 (55.46±1.42) 岁。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 有可比性。纳入标准: 符合

作者简介: 徐洋, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 中医对肿瘤相关疾病的诊疗。

- [5] 朱曼华, 林阳阳, 卢丽冰. 恩替卡韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎的效果比较 [J]. 海峡药学, 2020, 32(5): 105-106.
- [6] 胡琼, 邓勇. 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎对患者血清中 HBV-DNA 载量与 TGF- $\beta_1$  的影响 [J]. 天津药学, 2020, 32(3): 35-37.
- [7] 王耀峰. 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效及安全性分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(6): 847-850.
- [8] 王哲. 替诺福韦联合干扰素  $\alpha$  对慢性乙型肝炎患者肝功能及血清

HBV-DNA 转阴率的影响 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(9): 1218-1221.

- [9] 张晓强, 余建平, 盛吉芳. 替诺福韦与阿德福韦对慢性乙型肝炎患者肝功能、乙肝病毒载量及肝纤维化的临床疗效对比 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(3): 147-149, 164.
- [10] 瞿志军, 莫金英, 李国航, 等. 替诺福韦酯序贯阿德福韦对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响 [J]. 中国药业, 2018, 27(13): 33-35.