

替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效观察

庄建奖,高海强,张友

揭西县人民医院内二科,广东 揭西 515400

【摘要】 目的 观察替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。方法 选取2017年8月至2018年8月在揭西县人民医院内二科门诊治疗的慢性乙型肝炎患者160例,按照随机数表法将患者分为对照组和观察组,每组80例。对照组采用恩替卡韦治疗,观察组采用替诺福韦酯治疗,均治疗24周。比较两组患者治疗后的临床疗效,以及治疗前后的血清肝功能、血清炎症因子[白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素(IFN- γ)]水平和不良反应发生情况。**结果** 治疗后,观察组患者的治疗总有效率为95.00%,略高于对照组的91.25%,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血清白蛋白、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素水平均明显低于治疗前,且观察组患者的上述指标[(58.02 \pm 10.12) U/L、(78.12 \pm 10.15) U/L、(92.12 \pm 10.48) U/L、(72.15 \pm 10.44) μ mol/L]明显低于对照组[(75.12 \pm 9.48) U/L、(98.89 \pm 10.25) U/L、(104.18 \pm 10.28) U/L、(98.29 \pm 11.58) μ mol/L],差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者的血清IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平均明显低于治疗前,且观察组患者的上述指标[(5.12 \pm 0.78) ng/L、(5.02 \pm 1.02) pg/mL、(4.12 \pm 0.68) ng/L]明显低于对照组[(6.98 \pm 1.02) ng/L、(6.89 \pm 1.12) pg/mL、(5.98 \pm 0.85) ng/L],差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎能够有效改善肝功能,抑制机体炎症反应,减少不良反应,改善患者预后,具有较高的临床应用价值。

【关键词】 慢性乙型肝炎;替诺福韦酯;肝功能;白细胞介素-2;肿瘤坏死因子- α ;疗效;预后

【中图分类号】 R512.62 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)09-1113-04

Therapeutic effect of tenofovir axetil on chronic hepatitis B. ZHUANG Jian-jiang, GAO Hai-qiang, ZHANG You. Second Department of Internal Medicine, Jiexi People's Hospital, Jiexi 515400, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of tenofovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. **Methods** A total of 160 patients with chronic hepatitis B were selected from the Second Department of Internal Medicine, Jiexi People's Hospital from August 2017 to August 2018, according to the random number table. The patients were divided into the control group and the observation group, with 80 patients in each group. The control group was treated with entecavir, and the observation group was treated with tenofovir dipivoxil for 24 weeks. The clinical effect of the two groups after 24 weeks of treatment, the serum liver function, the level of serum inflammatory factors (IL-2, TNF- α , IFN- γ), and the occurrence of adverse reactions were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.00%, slightly higher than 91.25% of the control group, but the difference was not statistically sig-

通讯作者:庄建奖,E-mail:zhuanj10@126.com

- [6] FIORENZATO E, WEIS L, FALUP-PECURARIU C, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy [J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(12): 1435-1442.
- [7] 彭小雪,郭文婷,马涛,等.肌萎缩侧索硬化认知功能及行为障碍的研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2018,44(9):562-565.
- [8] 张旭,王湘庆,于生元,等.多系统萎缩患者认知功能障碍的临床特点及相关因素研究[J].中国全科医学,2014,17(14):1605-1608.
- [9] 宋东东,俞英欣,董秦雯,等.多系统萎缩患者的认知、情感及日常生活能力评估[J].中华医学杂志,2013,93(25):1948-1951.
- [10] 刘丽.帕金森病和多系统萎缩的肛门括约肌电图及相关自主神经损害的研究[D].南昌大学;南昌大学医学院,2017.
- [11] STANKOVIC I, KRISMER F, JESIC A, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group [J]. Mov Disord, 2014, 29(7): 857-867.
- [12] 王海鹏,李延峰,朱润秀,等.多系统萎缩患者精神症状分布及影响因素研究[J].中华神经科杂志,2017,50(11):813-817.
- [13] JANG EH, LEE JK, JANG HJ, et al. A case of multiple system atrophy-cerebellar type preceded by dementia [J]. J Mov Disord, 2012, 5(2): 48-52.
- [14] LEE MJ, SHIN JH, SEOUNG JK, et al. Cognitive impairments associated with morphological changes in cortical and subcortical structures in multiple system atrophy of the cerebellar type [J]. Eur J Neurol, 2016, 23(1): 92-100.
- [15] 李哲贤,宋伟强,刘袁颖,等.多系统萎缩P型与帕金森病患者临床特征及认知功能的比较研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(8):24-28.
- [16] 朱静,孔明,李丙法.多系统萎缩与帕金森病患者认知功能障碍的临床比较研究[J].医药前沿,2015,5(36):41-42.

(收稿日期:2019-10-11)

nificant ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum albumin, aspartate transaminase, alanine transaminase, and total bilirubin in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the above indicators in the observation group were (58.02 ± 10.12) U/L, (78.12 ± 10.15) U/L, (92.12 ± 10.48) U/L, (72.15 ± 10.44) $\mu\text{mol/L}$, respectively, significantly lower than (75.12 ± 9.48) U/L, (98.89 ± 10.25) U/L, (104.18 ± 10.28) U/L, (98.29 ± 11.58) $\mu\text{mol/L}$ in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum inflammatory factors IL-2, TNF- α , IFN- γ levels in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the above indicators in the observation group were (5.12 ± 0.78) ng/L, (5.02 ± 1.02) pg/mL, (4.12 ± 0.68) ng/L, respectively, significantly lower than (6.98 ± 1.02) ng/L, (6.89 ± 1.12) pg/mL, (5.98 ± 0.85) ng/L in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Tenofovir dipivoxil is effective in the treatment of chronic hepatitis B, which can effectively improve liver function, inhibit inflammatory response, reduce adverse reactions, and improve the prognosis of patients.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Tenofovir disoproxil; Liver function; Interleukin-2; Tumor necrosis factor- α ; Efficacy; Prognosis

慢性乙型肝炎是临床治疗中常见的一种慢性传染性疾病,呈世界性流行,统计表明,目前我国大约有 2 000 万人患有慢性乙型肝炎,危害社会公共卫生^[1]。资料表明,慢性乙型感染发病隐匿,病程迁延漫长,治愈率低,且容易反复发作,其症状具体表现为乏力、胃部不适,若治疗不及时极有可能进展为肝硬化、肝衰竭、肝癌等疾病,威胁患者生命安全^[2-3]。阿德福韦酯、拉米夫定、替比夫定是治疗慢性乙型肝炎的常用药物,但患者均存在不同程度耐药,导致治疗效果不理想,为此探索新型抗乙型肝炎病毒药物成为临床研究的热点^[4]。有学者指出,临床治疗慢性乙型肝炎关键为抑制病毒复制,从而有效预防病情进展^[5]。替诺福韦酯是近年来逐渐用于治疗慢性乙型肝炎的有效的药物,对乙型肝炎病毒具有强效抑制作用,且副作用小,在临床运用广泛,但多为序贯恩替卡韦等核苷酸类似物治疗^[6]。本研究旨在探讨替诺福韦酯单独治疗慢性乙型肝炎的效果及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2018 年 8 月在揭西县人民医院内二科门诊就诊的 160 例患者为研究对象。纳入标准:①均符合中华医学会肝病学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[7]中关于慢性乙型肝炎诊断标准;②近 2 个月均未使用抗病毒药或免疫调节剂治疗者。排除标准:①合并酒精性、非酒精性脂肪肝者;②合并肾功能不全者;③合并高血压、糖尿病以及甲状腺功能异常者;④合并自身免疫性肝病或其他传染性疾病者;⑤合并严重心血管疾病、泌尿系统疾病、恶性肿瘤疾病者;⑥对本次研究药物成分过敏者;⑦合并消化道出血疾病者。按照随机数表法将患者分为对照组和观察组,每组 80 例。对照组中男性 42 例,女性 38 例;年龄 45~75 岁,平均 (60.23 ± 4.89) 岁;病程 5~15 年,平均 (9.48 ± 1.78) 岁;文化程度:初中及以下 34 例,高中 20 例,大专及以上 26 例。观察组中男性 41 例,女性 39 例;年龄 45~75 岁,平均 (59.98 ± 5.02) 岁;病

程 5~15 年,平均 (9.84 ± 1.79) 年;文化程度:初中及以下 37 例,高中 21 例,大专及以上 22 例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均知情并签署同意书。

1.2 治疗方法 对照组采用恩替卡韦(生产厂家:中美上海施贵宝制药有限公司;规格:0.5 mg \times 7 片;批号:H20052237)治疗。口服,饭前空腹口服,每次 0.5 mg,1 次/d。观察组采用替诺福韦酯(生产厂家:成都倍特医药有限公司;规格:300 mg \times 30 s;批号:H20153090)治疗。口服,每次 300 mg,混与食物中一起服用,1 次/d。两组患者均连续治疗 24 周,治疗期间禁烟酒,忌食用辛辣食物及牛肉、羊肉。

1.3 检测方法 采集患者治疗前、治疗 24 周后晨间空腹静脉血 2 mL,温室环境中自然凝聚 30 min,以 3 000 r/min 离心处理 15 min 后分离出血清,选用 Synchron-system 自动生化分析仪(生产厂家:美国 Beckman)检测患者肝功能指标;采用免疫吸附法(生产厂家:上海宏盛科技有限公司)检测炎症因子,检测步骤严格按照说明书进行。

1.4 观察指标 (1)治疗效果;(2)患者治疗前、治疗后 24 周的肝功能(血清白蛋白、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素)、炎症因子[白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素(IFN- γ)]变化;(3)患者不良反应(恶心、呕吐、白蛋白升高)发生情况。

1.5 疗效评定标准^[8] 显效:肝功能恢复正常,乙肝病毒脱氧核糖核酸载量不到或低于 1 000 copies/mL;有效:肝功能明显好转,乙肝病毒脱氧核糖核酸载量 $\geq 1 000$ copies/mL,但与治疗前比较下降 $\geq 2\log 10$ copies/mL;无效:肝功能无改善,乙肝病毒脱氧核糖核酸载量下降 $< 2\log 10$ copies/mL。

1.6 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比

较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 治疗后,观察组和对照组患者的总有效率分别为 95.00%、91.25%,差异无统计学意义($\chi^2=1.441, P=0.229 > 0.05$),见表 1。

表1 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	80	50	26	4	95.00
对照组	80	46	27	7	91.25

2.2 两组患者治疗前后的肝功能比较 治疗前,两组患者的各项肝功能指标比较差异均无统计学

表2 两组患者治疗前后的肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白蛋白(U/L)		天冬氨酸转氨酶(U/L)		丙氨酸转氨酶(U/L)		总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	80	98.12 \pm 12.45	58.02 \pm 10.12 ^a	234.12 \pm 24.15	78.12 \pm 10.15 ^a	211.12 \pm 21.45	92.12 \pm 10.48 ^a	142.23 \pm 21.12	72.15 \pm 10.44 ^a
对照组	80	98.29 \pm 12.53	75.12 \pm 9.48 ^a	235.09 \pm 25.02	98.89 \pm 10.25 ^a	212.01 \pm 22.58	104.18 \pm 10.28 ^a	141.98 \pm 19.89	98.29 \pm 11.58 ^a
t 值		0.086	11.029	0.249	12.878	0.255	7.347	0.077	14.995
P 值		0.932	<0.05	0.803	<0.05	0.798	<0.05	0.938	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后的血清炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2 (ng/L)		TNF- α (pg/mL)		IFN- γ (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	80	8.23 \pm 1.28	58.02 \pm 10.12 ^a	9.12 \pm 2.01	5.02 \pm 1.02 ^a	7.98 \pm 1.14	4.12 \pm 0.68 ^a
对照组	80	8.56 \pm 1.42	75.12 \pm 9.48 ^a	9.65 \pm 1.78	6.89 \pm 1.12 ^a	7.80 \pm 1.28	5.98 \pm 0.85 ^a
t 值		1.543	11.029	1.765	11.041	0.939	15.283
P 值		0.124	<0.05	0.079	<0.05	0.349	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	恶心	呕吐	白蛋白升高	总不良反应发生率(%)
观察组	80	2	1	2	6.25
对照组	80	2	3	2	8.75

3 讨论

肝炎是临床治疗中常见疾病,我国是肝炎大国,其中慢性乙型肝炎最为常见,以乙肝病毒检测结果显示为阳性判定为慢性乙型肝炎。感染乙型肝炎病毒可进一步导致肝脏功能发生炎症损害,若病情控制不佳可发展成为肝硬化或肝癌,危及患者生命安全。因此如何有效提高临床治疗慢性乙型肝炎成为临床医学研究的重点课题^[9]。

临床常用抗病毒药物为恩替卡韦,为环戊酸苷类似物,可抑制肝炎病毒复制,有效缓解临床症状,抑制 HBV 复制,通过磷酸化为活性 NA,取代 HBV 复制过程所需的核苷,终止 HBV DNA 链延长和合成,最终发挥抑制病毒复制的作用^[10]。2009年,美国和欧洲国家经批准后采用替诺福韦酯用于治疗慢性乙型肝炎,并

意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的血清白蛋白、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素明显低于治疗前,且观察组患者的上述指标明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后的血清炎症因子比较 治疗前,两组患者血清炎症因子比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清炎症因子 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 均低于治疗前,且观察组上述指标均低于对照组,差异均有统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者的不良反应比较 治疗期间,两组患者均出现恶心、呕吐、白蛋白升高等不良反应,但差异无统计学意义($\chi^2=0.360, P=0.548 > 0.05$),见表 4。

取得与恩替卡韦相当的治疗效果。替诺福韦酯是近年来逐渐发展起来的新型的口服核苷酸类似物,具有强效抗乙型肝炎病毒作用,延缓或组织疾病向肝硬化、肝癌或肝衰竭等疾病发展,并且患者不易对其产生耐药性,治疗效果显著^[11]。通过本次研究发现,替诺福韦酯治疗后总有效率(95.00%)略高于恩替卡韦治疗总有效率(91.25%),证实替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎可取得与恩替卡韦相似的效果。

病毒复制水平高低与疾病发生、发展及预后均有着密切的关系,有效的抗病毒治疗能够减轻肝脏炎症程度,缓解肝脏功能损害,促进患者疾病转归^[12]。替诺福韦酯对高病毒载量的 HbeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎具有强效抑制病毒作用,可抑制乙肝病毒复制,提高机体自身清除病毒免疫功能的能力,形成双重机制的抗病毒活性^[13]。血清白蛋白、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素均是反应肝脏功能的有效指标,肝功能受损程度直接关系到患者病情严重程度。本研究结果显示,替诺福韦酯治疗后患者肝功能指标

均下降,且明显低于恩替卡韦治疗患者,表明替诺福韦酯能够有效缓解肝脏功能损害。分析原因为:替诺福韦酯可在细胞内被磷酸化生成具有药理活性的代谢产物—替诺福韦二磷酸,对乙型肝炎病毒的复制存在一定的竞争作用,进一步延缓乙型肝炎病毒的复制,减少病毒载量,促进患者肝功能恢复正常^[14]。

慢性乙型肝炎发病机制中,机体免疫耐受能力占据着主导地位。一般情况下,体内 Th1/Th2 处于动态平衡,当 Th1 细胞亚群占优势时,利于促进细胞免疫,清除细胞内病毒,若处于劣势,则会抑制细胞免疫,不利于病毒被清除^[15]。慢性乙型肝炎在乙型肝炎病毒感染慢性化过程中 Th1/Th2 分泌紊乱,如白细胞介素-2、肿瘤坏死因子- α 以及干扰素- γ 等因子产生缺陷,导致患者细胞免疫功能低下,不利于病毒清除^[16]。本研究显示,替诺福韦酯治疗后患者血清炎症因子均降低,且明显低于恩替卡韦治疗患者,表明替诺福韦酯能够抑制机体炎症反应,促进疾病转归。从安全性方面来看,替诺福韦酯治疗后患者不良反应发生率低于恩替卡韦治疗患者,但差异无统计学意义($P>0.05$),表明两种药物治疗慢性乙型肝炎的安全性相当。

综上所述,替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎可有效改善患者肝功能,抑制机体炎性反应,改善患者预后,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 颜悦蓉,冯继红.替诺福韦酯治疗核苷和核苷酸类药物耐药慢性乙型肝炎患者的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2016,32(11):2182-2185.

[2] 刘黄巧,何清,唐奇远,等.单用替诺福韦酯与恩替卡韦联合阿德福韦酯挽救治疗慢性乙型肝炎对比观察[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(5):284-285,311.

[3] 时红,李向永,朱建芸,等.恩替卡韦和替诺福韦酯治疗高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的对比分析[J].中华肝脏病杂志,2017,25(10):721-725.

[4] 高峰,李建红,苟健,等.替诺福韦酯和阿德福韦酯治疗乙型肝炎 e

抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效比较[J].中国药物与临床,2016,16(4):554-556.

- [5] 徐建明,李兵,游红勇,等.恩替卡韦联合替诺福韦与恩替卡韦联合阿德福韦治疗拉米夫定耐药性慢性乙型肝炎患者疗效比较[J].检验医学与临床,2016,13(13):1788-1791.
- [6] MAKITA T, KANZAKI H, ONISHI H, et al. Adefovir dipivoxil-induced fanconi's syndrome and osteomalacia following multiple bone fractures in a patient with chronic hepatitis B [J]. Yakugaku Zasshi, 2019, 139(4): 641-645.
- [7] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015版)[CD].中国肝脏病杂志:电子版,2015,7(3):1-18.
- [8] 高月求,王颖.《慢性乙型肝炎中医临床诊疗指南》应用性及疗效评价[C]//中华中医药学会中医诊断学术会议.2013.
- [9] 刘黄巧,何清,唐奇远,等.单用替诺福韦酯与恩替卡韦联合阿德福韦酯挽救治疗慢性乙型肝炎对比观察[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(5):284-285,311.
- [10] 王浩,常彩芳,范敬静.替诺福韦酯治疗合并非酒精性脂肪肝的慢性乙型肝炎患者的疗效[J].实用医学杂志,2018,34(11):1795-1799.
- [11] SUZUKI F, SUZUKI Y, HOSAKA T, et al. Efficacy of long-term tenofovir-based rescue therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to nucleoside/nucleotide analogs [J]. J Gastroenterol, 2017, 52(5): 641-651.
- [12] 杨亦德,王冬国,侯伟,等.替诺福韦酯和替比夫定治疗妊娠慢性乙型肝炎患者的疗效及母婴阻断的有效性研究[J].中华全科医学,2018,16(10):1650-1652.
- [13] 周晶,黄建荣.替诺福韦酯治疗其他核苷类似物耐药慢性乙型肝炎的研究进展[J].国际流行病学传染病学杂志,2016,43(4):267-269.
- [14] SVAROVSKAIA ES, CURTIS M, BORROTO-ESODA K, et al. Hepatitis B virus wild-type and rtN236T populations show similar early HBV DNA decline in adefovir refractory patients on a tenofovir-based regimen [J]. J Viral Hepat, 2017, 20(2): 131-140.
- [15] 杨丹红,赵年丰,潘红英,等.替诺福韦酯挽救治疗核苷(酸)类药物多重耐药慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J].中华肝脏病杂志,2017,23(1):75-76.
- [16] 骆佩怡,唐正运,刘伟东.替诺福韦酯单用治疗慢性乙型肝炎的临床疗效研究[J].中国全科医学,2018,24(34):4216-4219.

(收稿日期:2019-10-11)