

富马酸替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及其对炎症因子的影响

李君, 邓旭平, 王晨

(马鞍山市人民医院感染性疾病科, 安徽 马鞍山 243000)

【摘要】目的: 对比富马酸替诺福韦酯(TDF)与恩替卡韦(ETV)治疗慢性乙型肝炎(CHB)的疗效及其对炎症因子的影响。**方法:** 按治疗方案不同将 120 例 CHB 患者分为 TDF 组和 ETV 组, 每组各 60 例。TDF 组服用 TDF 治疗(300 mg/次, 1 次/d, 共 48 周), ETV 组服用 ETV 治疗(0.5 mg/次, 1 次/d, 共 48 周)。比较两组抗病毒疗效 [乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 转阴率、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)血清学转换率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率]、HBV-DNA、肝功能 [ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TbIL)、白蛋白(ALB)及肝脏硬度]、炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17(IL-17)、IL-22] 水平及不良反应发生情况。**结果:** 两组治疗后 12 周、24 周 HBV-DNA 转阴率及治疗后 12 周~48 周 HBeAg 血清学转换率、ALT 复常率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), TDF 组治疗后 48 周 HBV-DNA 转阴率高于 ETV 组($P < 0.05$)。治疗后 48 周, TDF 组 HBV-DNA、ALT、AST 水平及肝脏硬度均低于 ETV 组($P < 0.05$), 血清 TNF- α 、IL-17、IL-22 低于 ETV 组($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** TDF 治疗 CHB 的长期疗效优于 ETV, 可显著改善患者肝脏功能, 减轻机体炎症反应。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 富马酸替诺福韦酯; 恩替卡韦; 炎症因子; HBV-DNA 转阴率

【中图分类号】 R512.6 **【文献标志码】** A

Comparison of efficacy of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir in the treatment of chronic hepatitis B and their effects on inflammatory factors

LI Jun, DENG XU-ping, WANG Chen

(Department of Infectious Diseases, Ma'anshan People's Hospital, Ma'anshan 243000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To compare the efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and entecavir (ETV) in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) and their effects on inflammatory factors. **Methods:** A total of 120 CHB patients were divided into two groups according to different treatment schemes. 60 patients in the TDF group were treated with TDF (300 mg/time, 1 time/d, 48 weeks), and 60 patients in the ETV group were treated with ETV (0.5 mg/time, 1 time/d, 48 weeks). The antiviral efficacy [negative conversion rate of hepatitis B virus (HBV) -DNA, serological conversion rate of hepatitis B e antigen (HBeAg), normalization rate of alanine aminotransferase (ALT)], HBV-DNA, liver function [ALT, aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBiL), albumin (ALB) and liver stiffness], inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-17 (IL-17), interleukin-22 (IL-22)] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg seroconversion rate and ALT normalization rate between the two groups at 12 and 24 weeks after treatment ($P > 0.05$). HBV-DNA negative conversion rate at 48 weeks after treatment in the TDF group was significantly higher than that in the ETV group ($P < 0.05$). 48 weeks after treatment, the levels of HBV-DNA, ALT, AST and liver hardness in the TDF group were significantly lower than those in the ETV group ($P < 0.05$). Compared with ETV group, the serum levels of TNF- α , IL-17 and IL-22 in TDF group decreased more significantly at 48 weeks after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The long-term efficacy of TDF in the treatment of CHB is better than that of ETV, which can significantly improve the liver function of patients and reduce the inflammatory response of the body.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Tenofovir disoproxil fumarate; Entecavir; Inflammatory factors; HBV-DNA negative conversion rate

据统计,全球慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者约2.57亿,每年因HBV感染相关疾病死亡人数高达几十万^[1]。我国慢性HBV感染者约7000万,其中慢性乙型肝炎(CHB)人数为2000~3000万,防治形势严峻^[2]。目前,抗病毒治疗是临床干预CHB的关键策略,富马酸替诺福韦酯(TDF)与恩替卡韦(ETV)是临床推荐的一线CHB治疗药物,二者均属于核苷酸类药物,可在HBV逆转录酶结合位点与天然核苷发生竞争性结合,从而抑制HBV-DNA复制^[3]。既往研究^[4]显示,TDF、ETV耐药性均较低,可有效改善肝脏组织学,降低肝癌发生风险。但由于CHB患者基数大、治疗周期长,选择更有效、安全、经济的CHB治疗药物可使广大患者受益,目前已成为临床关注的重点。基于此,本研究拟探讨TDF与ETV治疗CHB的疗效及其对炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年1月马鞍山市人民医院收治的CHB患者120例,按治疗方案不同分为TDF组与ETV组,每组各60例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合CHB临床诊断标准^[5];(3)首次采用TDF、ETV治疗;(4)可按医嘱坚持服药及定期复查。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒及人体免疫缺陷病毒(HIV)感染者;(2)患有严重器质性病变或自身免疫系统疾病者;(3)合并肝硬化、肝癌、药物性肝损害、酒精性肝病者;(4)既往有抗HBV治疗史者。本研究已通过医学伦理委员会批准,且所有患者均签署知情同意书。两组性别、年龄、病程、CHB家族史、肝功能分级等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(例)		年龄(岁)	病程(年)	CHB家族史(例)		肝功能分级(例)	
	男	女			有	无	A级	B级
TDF组(n=60)	37	23	36.81 \pm 5.24	7.42 \pm 1.57	28	32	45	15
ETV组(n=60)	35	25	37.05 \pm 5.13	7.38 \pm 1.40	26	34	41	19
χ^2/t 值	0.139	0.254	0.147	0.135			0.657	
P值	0.709	0.800	0.883	0.714			0.418	

1.2 方法

(1)TDF组口服富马酸替诺福韦二吡叻酯片[葛兰素史克(天津)有限公司]治疗,用法用量:空腹或随餐服用,300 mg/次,1次/d,连续服用48周。(2)ETV组口服恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司)治疗,用法用量:空腹服用,0.5 mg/次,1次/d,连续服用48周。治疗期间,禁止使用其他抗HBV药物与免疫调节药物,治疗后12、24及48周入院复查1次。

1.3 观察指标

(1)抗病毒疗效:包括HBV-DNA转阴率、乙型肝炎e抗原(HBeAg)血清学转换率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率。(2)HBV-DNA水平:于治疗前及治疗后12、24、48周,采用实时定量聚合酶链反应法定量检测HBV-DNA水平。(3)肝功能:于治疗前及治疗后12、24、48周,采用全自动生化分析仪检测血清中ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TbIL)、白蛋白(ALB)水平,同时采用肝脏弹性超声检测肝脏硬度。(4)炎症因子:于治疗前、治疗后48周,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17(IL-17)、IL-22表达水平。(5)不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料用[n(%)]表示,组间采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抗病毒疗效比较

治疗后12、24、48周,两组HBeAg血清学转换率、ALT复常率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后48周,TDF组HBV-DNA转阴率高于ETV组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组抗病毒疗效比较[n(%)]

时间	HBV-DNA转阴率	HBeAg血清学转换率	ALT复常率
治疗后12周			
TDF组(n=60)	28(46.67)	2(3.33)	21(35.00)
ETV组(n=60)	25(41.67)	1(1.67)	20(33.33)
治疗后24周			
TDF组(n=60)	45(75.00)	5(8.33)	43(71.67)
ETV组(n=60)	42(70.00)	3(5.00)	41(68.33)
治疗后48周			
TDF组(n=60)	56(93.33)*	15(25.00)	50(83.33)
ETV组(n=60)	48(80.00)	10(16.67)	47(78.33)

* $P < 0.05$,与ETV组同一时间点相比。

2.2 HBV-DNA水平比较

治疗前,两组HBV-DNA水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后12、24、48周,两组HBV-DNA水平降低($P < 0.05$);且治疗后48周,TDF组低于ETV组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组HBV-DNA水平比较($\bar{x} \pm s, \log \text{copies/mL}$)

组别	治疗前	治疗后12周	治疗后24周	治疗后48周
TDF组(n=60)	6.13 \pm 1.24	3.84 \pm 0.78*	2.65 \pm 0.54*	1.64 \pm 0.33*
ETV组(n=60)	6.08 \pm 1.17	4.01 \pm 0.69*	2.78 \pm 0.55*	2.07 \pm 0.30*
t值	0.227	1.264	1.306	7.468
P值	0.821	0.209	0.194	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.3 肝功能比较

治疗前, 两组血清 ALT、AST、TbIL、ALB 水平及肝脏硬度比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 12、24、48 周, 两组血清 ALT、AST、TbIL、肝

脏硬度降低 ($P < 0.05$), ALB 水平升高 ($P < 0.05$); 治疗后 48 周, TDF 组血清 ALT、AST 及肝脏硬度低于 ETV 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后肝脏相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TbIL($\mu\text{mol/L}$)	ALB(g/L)	肝脏硬度(kPa)
治疗前					
TDF 组 ($n=60$)	189.75 \pm 56.28	79.15 \pm 20.33	30.78 \pm 5.67	43.37 \pm 4.21	8.14 \pm 2.29
ETV 组 ($n=60$)	185.26 \pm 57.04	82.06 \pm 19.57	31.29 \pm 6.04	42.46 \pm 4.38	8.09 \pm 2.31
治疗后 12 周					
TDF 组 ($n=60$)	76.49 \pm 16.51 *	47.14 \pm 8.25 *	27.72 \pm 3.94 *	45.18 \pm 3.06	7.15 \pm 2.26 *
ETV 组 ($n=60$)	80.11 \pm 15.76 *	45.37 \pm 8.02 *	28.65 \pm 3.80 *	45.81 \pm 3.62 *	7.30 \pm 2.17 *
治疗后 24 周					
TDF 组 ($n=60$)	52.18 \pm 9.35 *	36.18 \pm 5.27 *	19.15 \pm 2.61 *	44.79 \pm 3.04 *	6.03 \pm 1.28 *
ETV 组 ($n=60$)	55.15 \pm 8.74 *	38.06 \pm 5.81 *	20.07 \pm 2.82 *	45.17 \pm 3.05 *	6.34 \pm 1.50 *
治疗后 48 周					
TDF 组 ($n=60$)	40.18 \pm 7.13 *#	30.48 \pm 2.52 *#	15.58 \pm 1.75 *	45.09 \pm 2.55 *	4.33 \pm 1.02 *#
ETV 组 ($n=60$)	43.03 \pm 7.29 *	32.55 \pm 2.63 *	16.11 \pm 1.50 *	44.95 \pm 2.94 *	5.08 \pm 1.14 *

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; # $P < 0.05$, 与 ETV 组同一时间点比较。

2.4 炎症因子水平比较

治疗前, 两组血清 TNF- α 、IL-17、IL-22 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 48 周, 两

组血清 TNF- α 、IL-17、IL-22 水平降低 ($P < 0.05$), 且 TDF 组低于 ETV 组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)		IL-17(pg/mL)		IL-22(pg/mL)	
	治疗前	治疗后 48 周	治疗前	治疗后 48 周	治疗前	治疗后 48 周
TDF 组 ($n=60$)	18.69 \pm 4.51	8.90 \pm 1.83 *	64.15 \pm 9.24	40.33 \pm 5.16 *	15.04 \pm 2.31	8.57 \pm 1.46 *
ETV 组 ($n=60$)	19.05 \pm 4.67	10.45 \pm 2.06 *	63.81 \pm 9.07	43.52 \pm 5.30 *	15.10 \pm 2.05	10.33 \pm 1.48 *
t 值	0.430	4.357	0.203	3.340	0.150	6.558
P 值	0.668	<0.001	0.839	0.01	0.881	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 不良反应比较

两组均未发生严重不良反应, 且总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.686, P = 0.408$)。见表 6。

表 6 两组不良反应发生率比较 [n (%)]

组别	头痛	恶心	疲劳	血肌酐升高	总不良反应
TDF 组 ($n=60$)	1(1.67)	2(3.33)	3(5.00)	0(0.00)	6(10.00)
ETV 组 ($n=60$)	2(3.33)	4(6.67)	2(3.33)	1(1.67)	9(15.00)

3 讨论

CHB 是由 HBV 持续感染引起的, HBV 属于双链环状 DNA 病毒, 由编码病毒聚合酶、HBsAg、HBcAg、HBeAg 及 HBx 蛋白的基因组构成, 全长约 3.2 kb。HBV 有较强的抵抗力, 可侵入肝细胞, 并以负链 DNA 为模板整合到宿主基因中, 从而导致 HBV 持续感染^[6-7]。既往研究^[8]显示, 在未进行抗病毒干预的情况下, CHB 发展为肝硬化的年发生率为 2% ~ 10%, 由肝硬化代偿期进展为失代偿期的年发

生率为 3% ~ 5%, 而失代偿期肝硬化患者 5 年生存率仅有 14% ~ 35%; 此外, HBV 感染者患肝细胞癌的风险较高, 严重威胁人类生命健康。

CHB 的治疗目标为: 最大限度长期抑制 HBV 复制, 减轻肝细胞炎症反应及肝纤维化, 延缓或减少肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌等的发生, 同时提高患者生命质量^[9]。因此, CHB 的核心环节为抗病毒治疗。目前, 国内已批准上市的抗 HBV 药物分为两大类, 一类是核苷酸类似物 (NAs), 主要包括 TDF、ETV、拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯等; 另一类是干扰素- α (INF- α), 包括普通 INF- α 、Peg-INF- α ^[10]。其中 NAs 抗 HBV 机制为与天然核苷酸竞争性结合 HBV 聚合酶位点, 从而降低 HBV 聚合酶活性, 抑制 HBV-DNA 链的延伸及合成^[11]。2019 版中国 CHB 防治指南^[5]将 TDF、ETV 作为首选抗 HBV 治疗药物, 但何种药物更有优势, 尚未有定论。HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清学转换率、ALT 复常率是临床评估抗 HBV 疗效的主要指标。本研究显示, 治疗后

48周,TDF组HBV-DNA转阴率高于ETV组,HBV-DNA水平显著低于ETV组,表明TDF、ETV的短期抗HBV效果相近,可能TDF的长期疗效更好。既往多项研究^[12-13]发现,TDF的病毒学应答率随着治疗时间的延长而逐渐升高,也说明TDF具有更好的长期疗效。

本研究显示,与治疗前相比,治疗后12、24、48周两组血清ALT、AST、TbIL、ALB水平及肝脏硬度显著降低,且治疗后48周TDF组血清ALT、AST、肝脏硬度值低于ETV组,表明二者均能有效改善CHB患者肝功能,其中TDF的长期效果更好。目前,临床对TDF、ETV治疗CHB的研究存在两种观点,一种是二者临床疗效、安全性无差异^[14];第二种是TDF的长期疗效及用药成本优于ETV^[15]。肝细胞炎症坏死是CHB的主要病理性特征,近年研究^[16]显示,Th1/Th2、Treg/Th17细胞失衡与CHB的发病机制密切相关。TNF- α 是Th1型细胞分泌的一类细胞因子,具有促炎作用,其水平升高可促使肝血管病变。Treg/Th17型细胞失衡发生于CHB的不同阶段,平衡向Treg一侧移动,主要表现为免疫耐受,炎症反应加重^[17]。IL-17、IL-22是Th17细胞分泌一类促炎因子,不仅能直接损伤肝细胞,还能诱发细胞因子网络反应,加重肝损伤进程。本研究结果显示,治疗后48周,TDF组血清TNF- α 、IL-17、IL-22水平显著低于ETV组,表明TDF的炎症改善作用更显著。陈冲等^[18]研究显示,ETV可显著降CHB患者血清促炎因子水平,并认为这可能是ETV的抗病毒机制之一。据此推测,TDF的炎症调节作用优于ETV。本研究中,两组均未发生严重不良反应,且头痛、恶性、疲劳、血肌酐升高等轻度不良反应发生率比较差异无统计学意义,表明TDF、ETV治疗CHB具有较高的安全性。

综上所述,从远期效果分析,TDF治疗CHB的效果更佳;同时,降低血清炎症因子表达可能是TDF、ETV发挥抗病毒、改善肝损伤的重要机制。

参考文献

[1] WHO. Global hepatitis report,2017[EB/OL]. (2019-11-06). <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.

[2] Liu J,Liang W,Jing W,et al. Countdown to 2030:Eliminating hepatitis B disease,China[J]. Bulletin of the World Health Organization,2019,97(3):230-238.

[3] 林志鹏,刘江福,余雪平,等.慢性乙型肝炎患者医院感染的病原学特点及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(21):3237-3241.

[4] Hou JL,Zhao W, Lee C,et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology,2020,18(2):457-467.

[5] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(6):423-446.

[6] Lampertico P,Buti M,Fung S,et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: A randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study[J]. Lancet Gastroenterology & Hepatology,2020,5(5):441-453.

[7] 曲超,刘奎,王一休,等.乙型肝炎病毒感染及抗病毒治疗对肝细胞癌微血管侵犯的影响[J].中国普通外科杂志,2019,28(1):10-17.

[8] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2017,67(2):370-398.

[9] 盛秋菊,韩超,丁洋,等.慢性乙型肝炎抗病毒治疗与疾病长期预后—慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)更新要点解读[J].中国实用内科杂志,2020,40(6):441-445.

[10] 贾继东,牛俊奇,尤红,等.2020年慢性乙型肝炎治疗和新药临床研究进展[J].中华肝病杂志,2021,29(2):97-101.

[11] Chan HLY, Ferret MAB, Agarwal K,et al. Maintenance of high levels of viral suppression and improved safety profile of tenofovir alafenamide (TAF) relative to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in chronic hepatitis B patients treated for 5 years in 2 ongoing phase 3 studies[J]. Hepatology,2020,10:803.

[12] Lim YS,Gwak GY,Choi J,et al. Monotherapy with tenofovir disoproxil fumarate for adefovir-resistant vs. entecavir-resistant chronic hepatitis B: A 5 year clinical trial[J]. Journal of Hepatology,2019,71(1):35-44.

[13] Lee HW,Park JY, Lee JW,et al. Long-term efficacy of tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for multidrug-resistant chronic HBV infection[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology,2019,17(7):1348-1355.

[14] 蒋亚萍.富马酸替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎初治患者疗效与安全性比较[J].中国病原生物学杂志,2019,14(12):1464-1466.

[15] 陈长洋,林志群,李小瑜.替诺福韦酯和恩替卡韦治疗乙型肝炎的效果和用药成本比较[J].中国药房,2018,29(3):397-400.

[16] 胡萍,王芳,周星. Th1/Th2、Treg/Th17细胞平衡在慢性乙型肝炎发病机制中的作用[J].实用医学杂志,2018,34(18):94-96,100.

[17] 曾龙秀,肖朝文,孙江阳,等.慢性乙型肝炎患者炎症因子表达水平及IL-23/IL-17信号通路的活性变化[J].中华医院感染学杂志,2020,30(10):1512-1516.

[18] 陈冲,王运才.恩替卡韦抗病毒治疗对代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清炎症因子及免疫功能的影响[J].中国全科医学,2018,21(S1):38-40.

(收稿日期:2022-03-04

修回日期:2022-04-07)