

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.13.018

文章编号: 1005-8982(2018)13-0100-04

## 替比夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者血清 eGFR 的动态变化

韩峰<sup>1</sup>, 周莹<sup>2</sup>

(1. 中国医科大学附属盛京医院 感染科, 辽宁 沈阳 110021; 2. 中国医科大学附属第一医院 传染科, 辽宁 沈阳 110001)

**摘要: 目的** 评价替比夫定(L-DT)联合阿德福韦酯(ADV)单药治疗慢性乙型肝炎(CHB)对肾脏功能的影响,明确L-DT是否具有改善肾小球滤过率的作用。**方法** 回顾性分析应用L-DT及ADV单药治疗的118例CHB患者治疗基线、治疗24和52周时肾小球滤过率(eGFR)的动态变化,比较两组患者中肾功能受损eGFR<90 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)患者的比例。**结果** 治疗52周时与基线相比,替比夫定组CR降低,eGFR升高( $P < 0.05$ );阿德福韦酯组CR升高,eGFR降低( $P < 0.05$ )。治疗前后均未观察到CR高于正常值上限(ULN)或较基线升高>0.50 mg/dl患者;L-DT组中,以eGFR衡量的肾功能受损患者的构成比,由基线时的20.90%降至52周时的5.97%,而ADV组则由19.61%升至23.53%。两组在基线时比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗52周时差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 应用替比夫定抗病毒治疗,能够提高血清eGFR,改善肾脏功能,而应用ADV治疗则需早期警惕血清eGFR的下降,及时进行治疗方案的调整。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 肾功能; 肾小球滤过率; 替比夫定; 阿德福韦酯

**中图分类号:** R512.62

**文献标识码:** A

## Influence of Telbivudine or Adefovir Dipivoxil monotherapy on eGFR of patients with chronic hepatitis B

Feng Han<sup>1</sup>, Ying Zhou<sup>2</sup>

(1. Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110021, China; 2. Department of Infectious Diseases, the First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes in the renal function of the patients with chronic hepatitis B (CHB) receiving Telbivudine (L-DT) or Adefovir (ADV) monotherapy, and determine whether L-DT has the effect of increasing the estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Methods** A retrospective analysis was made for 118 CHB patients receiving either L-DT ( $n = 67$ ) or ADV ( $n = 51$ ) monotherapy for 52 weeks. The dynamic changes of eGFR on baseline, in the 24th and 52nd weeks of treatment were analyzed. The proportions of the patients with impaired renal function (eGFR < 90 ml/min·1.73 m<sup>2</sup>) were compared between both groups. **Results** Compared to the baseline levels, CR decreased and eGFR increased significantly in the L-DT group after 52 weeks of treatment ( $P < 0.05$ ), while CR increased and eGFR decreased significantly in the ADV group ( $P < 0.05$ ). No patient was found to have CR higher than the upper limit of normal level (ULN) or an elevation of CR over 0.50 mg/dl before and after treatment. In the L-DT group the proportion of the patients with impaired renal function (based on eGFR) decreased from 20.90% at baseline to 5.97% at the 52th week, while that in the ADV group increased from 19.61% to 23.53%. The proportion of the patients with impaired renal function had no statistical difference at baseline ( $P > 0.05$ ), but

had statistical difference at week 52 ( $P < 0.05$ ) between the two groups. **Conclusions** L-DT antiviral therapy can increase eGFR and improve the renal function. However, when using ADV therapy, the decrease of serum eGFR should be paid attention in early stage, and the therapy should be adjusted timely.

**Keywords:** chronic hepatitis B; renal function; glomerular filtration rate; Telbivudine; Adefovir Dipivoxile

近年来,我国一般人群中乙肝表面抗原携带率已降至 7.18%<sup>[1]</sup>,但总体来说,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗目前还没有突破性的进展,干扰素和核苷(酸)类似物[Nucleos(t)ide analogues, NAs]治疗,仍是目前的治疗方案。NAs 治疗需要长疗程甚至终身服药,除疗效外,药物的副作用同样是医生和患者都密切关注的问题。在中国现有国情下,仍有相当数量的患者应用非一线药物替比夫定和阿德福韦酯治疗。阿德福韦酯长期治疗的肾脏损伤众所周知,多个研究均表明其有一定的肾脏毒性并与剂量相关<sup>[2-3]</sup>,但由于价格低廉,在基层医院仍有广泛应用。而替比夫定由于其更好的 e 抗原血清转换率<sup>[4]</sup>及为妊娠 B 类药物在 e 抗原阳性的 CHB 患者和妊娠患者中,被推荐使用。近年的研究表明,替比夫定可以提高 CHB 患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),改善患者的肾脏功能<sup>[5]</sup>。目前认为 e 肾小球滤过率(eGFR)是评价肾脏功能最敏感的指标,本文对应用替比夫定和阿德福韦酯治疗的 CHB 患者的血清 eGFR 水平进行回顾性分析,旨在了解 2 种药物治疗对 eGFR 的影响,为及时调整治疗方案提供线索。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月-2014 年 12 月中国医科大学附属盛京医院感染科和中国医科大学附属第一医院住院或门诊就诊的 CHB 患者共 118 例,年龄 20 ~ 60 岁,诊断标准符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》,适宜并接受了阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)或替比夫定(Telbivudine, L-DT)单药抗病毒治疗的初治 CHB 患者,依从性好并规律复查, L-DT 单药治疗组 67 例, ADV 单药治疗组 51 例, L-DT 用量为 600 mg/d, ADV 用量为 10 mg/d。排除明确的肝硬化以及合并其他可能影响肾功能疾病的患者,包括高血压、糖尿病、恶性肿瘤、代谢性疾病及急性肾脏疾病等。

### 1.2 方法

收集记录患者治疗基线、治疗后 24 周和 52 周

时患者的肾脏功能检查结果。采用慢性肾病相关公式(CKD-EPI)计算肾小球滤过率。 $eGFR=141 \min(\text{Scr}/\kappa, 1) \alpha \max(\text{Scr}/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993 \text{ 年龄} [1.018, \text{如果是女性}] [1.159, \text{如果是黑人}]$ 。女性的  $\kappa$  为 0.7, 男性的  $\kappa$  为 0.9; 女性的  $\alpha$  为 0.329, 男性的  $\alpha$  为 0.411。min 是取  $\text{Scr}/\kappa$  或 1 的最小值, Max 是取  $\text{Scr}/\kappa$  或 1 的最大值。

其中 eGFR 单位为  $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ , 血清肌酐单位为  $\text{mg}/\text{dl}$ ,  $1 \text{ mg}/\text{dl}=1 \mu\text{mol}/\text{L} \times 0.01131$ , 年龄单位为岁。肾功能轻度受损定义为  $60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) < eGFR < 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。CR 正常值为男性 59 ~ 104  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 女性 45 ~ 84  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。观察治疗过程血清 eGFR 的动态变化。比较替比夫定治疗组和阿德福韦酯治疗组 52 周时血清 eGFR 的差异。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计数资料以频数和百分数(%)表示, 应用  $\chi^2$  检验。不同时间点的比较采用重复测量设计的方差分析, 再用配对  $t$  检验进行两两比较,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线特征

共有 118 例患者纳入分析。所有入选患者中, 男性 96 例, 女性 22 例, 年龄 22 ~ 56 岁, 平均(38.47  $\pm$  13.91) 岁, 体重 48 ~ 89 kg, 平均(67.63  $\pm$  12.14) kg, ALT 86 ~ 335 IU/ml, 平均(140.41  $\pm$  98.24) IU/ml。基线时 L-DT 组与 ADV 组间性别、年龄、体重、ALT、CR 及 eGFR 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 1)。两组治疗前后 CR 和 eGFR 值的比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表 2)。

### 2.2 抗病毒治疗过程中 CR 和 e-GFR 的动态变化

治疗前后均未观察到 CR 高于正常值上限(ULN)或较基线升高  $> 0.50 \text{ mg}/\text{dl}$  患者, 但 L-DT 组和 ADV 组均有约 20% 患者 eGFR 低于正常值。重复测量设计的方差分析提示, 对于 CR 的测量, 两组比较差异有统计学意义( $F=4.922, P=0.024$ ), 组间与时间变化趋势的比较差异有统计学意义( $F=30.142, P=0.000$ )。

表 1 替比夫定联合阿德福韦酯治疗患者基线特点的比较

组别	男/女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$ )	体重/ (kg, $\bar{x} \pm s$ )	ALT/ (IU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	CR/ ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	eGFR/[ml/ ( $\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2$ ), $\bar{x} \pm s$ ]
L-DT 组 ( $n=67$ )	55/12	37.95 $\pm$ 14.16	66.92 $\pm$ 12.87	143.21 $\pm$ 96.25	69.13 $\pm$ 12.76	102.89 $\pm$ 11.26
ADV 组 ( $n=51$ )	41/10	39.15 $\pm$ 13.24	68.56 $\pm$ 11.73	136.74 $\pm$ 100.33	67.87 $\pm$ 13.23	104.37 $\pm$ 12.05

表 2 治疗前后 CR、eGFR 值的比较

组别	CR/ ( $\mu\text{mol/L}$ )	eGFR/[ml/ ( $\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2$ )]
L-DT 组 ( $n=67$ )		
基线	69.13 $\pm$ 12.76	102.89 $\pm$ 11.26
24 周	67.71 $\pm$ 12.20	105.33 $\pm$ 13.52
52 周	64.34 $\pm$ 10.15	110.89 $\pm$ 12.13
ADV 组 ( $n=51$ )		
基线	67.87 $\pm$ 13.23	104.37 $\pm$ 12.05
24 周	69.68 $\pm$ 14.17	103.13 $\pm$ 10.35
52 周	72.94 $\pm$ 13.21	100.57 $\pm$ 9.02

表 3 两组数据组内比较的统计结果

组别	3 个时点整体比较		24 周 vs 基线 ( $t$ 值, $P$ 值)	52 周 vs 基线 ( $t$ 值, $P$ 值)	52 周 vs 24 周 ( $t$ 值, $P$ 值)
	H-F	调整后 $F$ 值, $P$ 值			
L-DT 组 ( $n=67$ )					
CR	0.6096	8.43, 0.005	-1.824, 0.101	-3.474, 0.007	-2.281, 0.048
eGFR	0.6540	112.31, 0.000	2.901, 0.066	4.742, 0.001	3.959, 0.003
ADV 组 ( $n=51$ )					
CR	0.3960	9.76, 0.002	1.847, 0.094	2.967, 0.016	2.188, 0.056
eGFR	0.5648	24.82, 0.000	-2.002, 0.076	-3.721, 0.005	-2.890, 0.018

注: 组内单因素重复测量方差分析 + 配对  $t$  检验; 重复测量分析前行球形检验, 并以 H-F 法调整有关自由度; 统计数据表明, L-DT 和 ADV 治疗对患者肾功能的影响与治疗时间相关, 52 周时相对基线差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 24 周时相对基线无显著性。可以认为治疗 52 周时 L-DT 组 CR 水平较基线降低, eGFR 较基线升高, 而 ADV 组反之。

表 4 L-DT 和 ADV 治疗 52 周时 eGFR 分布较基线变化 [eGFR/ml/ ( $\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2$ ), 例 (%)]

组别	基线	52 周	
		<90	$\geq 90$
L-DT 组 ( $n=67$ )			
<90	14 (20.90)	2 (14.29)	12 (85.71)
$\geq 90$	53 (79.10)	2 (3.77)	51 (96.23)
合计	67 (100.00)	4 (5.97)	63 (94.03)
ADV 组 ( $n=51$ )			
<90	10 (19.61)	6 (60.00)	4 (40.00)
$\geq 90$	41 (80.39)	6 (14.63)	35 (85.37)
合计	51 (100.00)	12 (23.53)	39 (76.47)

同样对于 eGFR 的测量, 两组比较差异有统计学意义 ( $F=6.340$ ,  $P=0.007$ ), 组间与时间变化趋势的比较差异有统计学意义 ( $F=59.004$ ,  $P=0.000$ )。每组不同时间比较差异也有统计学意义, 3 个时间点再做配对  $t$  检验, 见表 3。

### 2.3 L-DT 和 ADV 治疗对 eGFR 影响的比较

L-DT 组中, 基线时有 20.90% (14/67) 的患者 eGFR < 90, 治疗 52 周时下降至 5.97% (4/67); 而 ADV 组则由基线时 19.61% (10/51) 升至 52 周时 23.53% (12/51)。两组中以 eGFR 衡量的肾功能受损患者的构

成比, 在基线时差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 52 周时差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

NAs 是 CHB 抗病毒治疗的最常用药物。随着接受治疗的患者越来越多, 疗程越来越长, NAs 的副作用也越来越受重视。2012 年欧洲肝病学会指出: 对所有患者应进行基线肾脏风险评估; 抗乙肝病毒治疗前和治疗期间定期监测肾功能。Cr 值是评估肾功能的主要指标, 但存在一定的限制性, 而 GFR 是评估个体的肾功能更准确的指标<sup>[6]</sup>, 考虑患者年龄、性别、种族和体型等变量, 但实际测量难度很大。GFR 的水平可由公式估计, 即 eGFR, 是目前评估肾功能的最佳

指标之一。

本文分析 118 例 CHB 患者分别接受 L-DT 和 ADV 治疗 52 周过程中 Cr 及 eGFR 变化的趋势,结果显示,ADV 组 Cr 较基线水平有所升高,L-DT 组 CR 则呈逐步降低,本研究发现,Cr 值的变化都是在 ULN 以内的,即使 Cr 比较差异升高,其值也在正常范围,且升高幅度  $<0.50 \text{ mg/dl}$  ( $44.21 \mu\text{mol/L}$ ),很难判断这种变化是否有其临床意义。而采用 eGFR 衡量肾功能时,有 20.34% (24/118) 的患者基线 eGFR 介于  $60 \sim 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  之间,提示有轻度的肾功能受损。考察治疗前后以 eGFR 衡量的肾功能受损情况,显然更有实际的临床意义。本研究显示,治疗 52 周时与基线比较,L-DT 组 eGFR 升高,而 ADV 组降低, $P < 0.017$ 。进一步的统计显示,L-DT 组中,肾功能受损患者的构成比,由基线时的 20.90% (14/67) 降至 52 周时的 5.97% (4/67),而 ADV 组则由 19.61% (10/51) 升至 23.53% (12/51)。进一步提示 L-DT 对肾功能的保护作用,也与国内其他研究相印证<sup>[7-8]</sup>。但有个澳门的研究<sup>[9]</sup>显示,L-DT 治疗 96 周时 eGFR 虽较基线升高,但差异无统计学意义,而对于基线肾功能受损的患者,其肾功能可得到一定程度的改善。本文及其他研究均认为,L-DT 对肾功能的保护作用与其抗病毒治疗的疗效,如 ALT 复常率和 HBV DNA 转阴率,无统计学关联(数据未列出),即这种对肾功能保护作用并非来自于乙肝患者抗病毒治疗后肝脏功能的改善<sup>[10]</sup>。

本文的种种不足之处可能造成与其他研究结果的差异。本文为回顾性研究,在选取病例以及患者药物选择的时候缺乏客观性和随机性。CR 的测量方法各地略有差异也导致结果比较时难以统一标准。另外一个重要因素,eGFR 的计算公式为欧美制定,当时纳入的分析人群平均年龄为 50.6 岁,88% 为白种人,12% 为黑色人种,并不包括黄种人。实际上当研究对象为黑人时,有个 1.159 的修正系数,有理由猜测,黄色人种的修正系数应该介于 1 ~ 1.159 之间,而目前亚洲的研究均按白种人计算。因此,此公式在估算肾功能正常的年轻亚洲患者时,可能会错误估其 eGFR 值,导致一部分肾功能正常患者被认为肾功能受损,进而导致 eGFR 改善至正常的比率被高估。我国学者对此提出了修正公式,但应用者少,其实用性有待进一步验证。

总之,L-DT 在抗乙肝病毒治疗过程中对患者的肾功能有一定保护作用,特别是对治疗初期就有轻度肾功能受损患者效果更显著,但机制不明,而且这种肾脏保护作用似乎并不依赖于抗病毒的疗效。抗乙肝病毒治疗过程中肾功能的监测应进一步引起重视,单纯监测肌酐水平不足以早期发现肾功损伤,应大力推广 eGFR 的应用。我国乙型肝炎患者众多,有必要各学科协作,找到一个适合中国人的 eGFR 计算公式,并设计大样本、多中心、随机对照的前瞻性研究,以明确 L-DT 对肾功能的保护作用 and 机制,指导临床用药,让抗病毒治疗变得更高效、更安全。

#### 参 考 文 献:

- [1] 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(2010年版)[J].中华肝病杂志,2011,19(1):13-24.
- [2] MARCELLIN P, CHANG T T, LIM S G, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 808-810.
- [3] KIM Y J, CHO H C, SINN D H, et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(2): 306-312.
- [4] PIRATVISUTH T, KOMOLMIT P, TANWANDEE T, et al. 52-week efficacy and safety of telbivudine with conditional tenofovir intensification at week 24 in HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e54279.
- [5] GANE E, DERAY G, PIRATVISUTH T, et al. Renal function of chronic hepatitis B (CHB) patients improves with telbivudine treatment[R]. Thailand, Bangkok: APASL, 2011.
- [6] LEVEY A S, CORESH J, BALK E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation,classification, and stratification[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(2): 137-147.
- [7] 李小溪,钟春秀,杨淑玲,等.阿德福韦酯和替比夫定单药治疗慢性乙型肝炎对肾功能影响的比较[J].南方医科大学学报,2012,32(6):826-829.
- [8] 那妍,娄宪芝.替比夫定与阿德福韦酯治疗对慢性乙型肝炎患者肾功能影响的比较[J].中国医科大学学报,2014,43(5):446-448.
- [9] 郭伏平,杨海红,周炯,等.替比夫定治疗慢性乙型肝炎 96 周对肾功能的影响[J].中国临床医生杂志,2014,42(12):17-19.
- [10] 欧蔚妮,赵莹莹,魏丽荣,等.替比夫定治疗对慢性乙型肝炎患者肾小球滤过率的影响及相关因素分析[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(6):855-859.

(张西倩 编辑)