

· 论著 ·

(文章编号) 1007-0893(2021)07-0001-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.07.001

## 丙酚替诺福韦对慢性乙型肝炎 初治患者肾功能的影响

李 轩 张丽娜 冼文杰 赖长祥 王 方

(深圳市第三人民医院 南方科技大学第二附属医院, 广东 深圳 518000)

**〔摘要〕** **目的:** 探讨丙酚替诺福韦 (TAF) 对慢性乙型肝炎 (CHB) 初治患者肾功能的影响。**方法:** 纳入 2018 年 9 月至 2020 年 3 月深圳市第三人民医院以 TAF 抗病毒治疗的 62 例 CHB 患者。用线性混合效应模型分析治疗后肾小球滤过率的变化情况。根据肾小球滤过率是否发生异常分为两组, 采用 logistic 回归分析肾小球滤过率发生异常的危险因素。**结果:** 与治疗前比较, 治疗 24 周时肾小球滤过率降低了  $5.553 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  ( $P < 0.001$ ), 48 周时降低了  $6.391 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  ( $P < 0.001$ ); 15 例 (24.19%) 患者出现肾小球滤过率异常, logistic 回归分析显示基线肾小球滤过率是 TAF 治疗后肾小球滤过率异常的独立危险因素 [ $OR = 1.158$ , 95%  $CI$  (1.060, 1.266),  $P = 0.001$ ]。**结论:** TAF 治疗 CHB 可影响肾小球滤过率, 基线肾小球滤过率是治疗过程中肾小球滤过率发生异常的独立危险因素。

**〔关键词〕** 慢性乙型肝炎; 丙酚替诺福韦; 肾功能; 肾小球滤过率

**〔中图分类号〕** R 512.6<sup>2</sup> **〔文献标识码〕** B

### Impact of Tenofovir Alafenamide on Renal Function of Treatment-naïve Patients with Chronic Hepatitis B

*LI Xuan, ZHANG Li-na, XIAN Wen-jie, LAI Chang-xiang, WANG Fang**(The Third People's Hospital of Shenzhen, The Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Guangdong Shenzhen 518100)*

**〔Abstract〕** **Objective** To investigate the impact of tenofovir alafenamide on renal function with chronic hepatitis B. **Methods** 62 treatment-naïve patients with chronic hepatitis B were included from September 2018 to March 2020. The changes of estimated glomerular filtration rate were analyzed by linear mixed effect model. Patients were divided into the normal and abnormal estimated glomerular filtration rate groups. The risk factors of abnormal estimated glomerular filtration rate during treatment with tenofovir alafenamide were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** The estimated glomerular filtration rate decreased by  $5.553 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  ( $P < 0.001$ ) at 24-week and  $6.391 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  ( $P < 0.001$ ) 48-week treatment. 15 patients (24.19%) were observed abnormal estimated glomerular filtration rate. The multivariate logistic regression analysis showed that the baseline estimated glomerular filtration rate was an independent risk factor for abnormal estimated glomerular filtration rate during the treatment of tenofovir alafenamide [ $OR = 1.158$ , 95%  $CI$  (1.060, 1.266),  $P = 0.001$ ]. **Conclusion** TAF treatment of CHB can affect the glomerular filtration rate. The baseline glomerular filtration rate is an independent risk factor for abnormal glomerular filtration rate during treatment.

**〔Key Words〕** Chronic hepatitis B; Tenofovir alafenamide; Renal function; Glomerular filtration rate

近年来, 肾脏安全性已成为慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者接受核苷 (酸) 类似物治疗的重要评价指标之一。丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF) 因其对肾功能的影响较富马酸替诺福韦二吡夫酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 小且能保持良

好的抗病毒疗效<sup>[1]</sup>, 而被国内外推荐为一线药物之一<sup>[2-3]</sup>。但目前的研究多聚焦于 TAF 与其他核苷 (酸) 类似物相比在肾脏安全方面的优越性, 对基线肾功能正常的初治 CHB 患者是否存在肾脏风险, 目前尚未明确。本研究旨在观察 TAF 治疗 CHB 初治患者的肾功能变化情况。

**〔收稿日期〕** 2021-02-22

**〔基金项目〕** 国家十三五科技重大专项课题 (2017ZX10202202); 深圳市医学重点学科建设经费项目资助课题 (SZXK076)

**〔作者简介〕** 李轩, 男, 主治医师, 主要研究方向是传染病学。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2018年9月至2020年3月于本院肝病医学中心就诊且启动TAF治疗的CHB初治患者62例,其中男性47例,女性15例,平均年龄 $(37.09 \pm 9.61)$ 岁。

1.1.1 诊断标准 CHB诊断标准参考中华医学会感染病学分会和中华医学会肝病学会发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[2]</sup>。

1.1.2 纳入标准 (1) 年龄 $> 18$ 岁; (2) 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性 $> 6$ 个月; (3) 乙型肝炎病毒定量(hepatitis B virus DNA, HBV DNA) $> 20 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; (4) 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)异常;或ALT正常,肝组织学显示G2S2及以上。

1.1.3 排除标准 (1) 原发性肝细胞癌或肝移植术后; (2) 肝硬化Child-Pugh评分 $> 6$ 分; (3) 合并其他病毒感染,如甲、丙、丁、戊型肝炎病毒等; (4) 存在其他肝脏疾病,如药物性、酒精性、代谢性或自身免疫性肝病等; (5) 合并其他脏器恶性肿瘤或慢性传染病; (6) 孕期或哺乳期妇女; (7) 由其他核苷(酸)类似物转换为TAF; (8) 曾经使用其他核苷(酸)类似物,且停药时间 $< 6$ 个月; (9) 基线估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ; (10) 同时服用其他药物。

### 1.2 治疗方法

采用富马酸丙酚替诺福韦片(加拿大Pathena Inc.,进口药品注册证号H20180060)作为抗病毒药物,口服剂量为 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,治疗时间至少48周。

### 1.3 观察指标

记录患者基线HBsAg定量、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)状态、HBV DNA定量、总胆红素(total bilirubin, TBil)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、ALT、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、肌酐(creatinine, Cre)水平。记录治疗24周、48周的Cre水平。

eGFR采用CKD-EPI法计算<sup>[4]</sup>,计算公式为 $eGFR = a \times (\text{Cre} / b)^c \times (0.933)^{\text{年龄}}$ ,男性 $a = 141, b = 0.9, c = -0.411, \text{Cre} > 0.9 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , $c = -1.209$ ;女性 $a = 144, b = 0.7, \text{Cre} \leq 0.7 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , $c = -0.329, \text{Cre} > 0.7 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}, c = -1.209$ 。Cre单位换算 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} = 0.01131 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。

### 1.4 统计学分析

采用IBM SPSS 25统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,不符

合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距) $(M(P_{25}, P_{75}))$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或者Fisher精确检验;采用线性混合效应模型分析TAF治疗后eGFR的变化情况。采用多因素logistic回归分析TAF治疗后eGFR异常的危险因素, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线特征和疗效观察

乙型肝炎病史年限 $< 10$ 年14例(22.6%),介于10~20年29例(46.8%), $> 20$ 年16例(25.8%),3例不详;HBsAg定量中位数为4510.16(1565.09, 28313.35) $\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,HBeAg阳性33例(53.2%),HBeAg阴性29例(46.8%),HBV DNA低水平( $< 10^4 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ )9例(14.5%),中水平( $10^4 \sim 10^6 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ )23例(37.1%),高水平( $\geq 10^7 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ )30例(48.4%)。

治疗48周后,51例(82.3%)患者的HBV DNA定量低于检测下限,其中基线HBeAg阳性患者23例(69.7%),基线HBeAg阴性患者28例(96.6%)。

### 2.2 TAF治疗CHB对eGFR的影响

采用线性混合效应模型分析TAF治疗24周、48周时eGFR的变化。数据以均数(95%CI)表示。研究对象基线、治疗24周、48周的eGFR分别为 $110.022(106.882, 113.162) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $104.469(101.048, 107.891) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $103.631(100.189, 107.074) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,基线、治疗24周、48周的eGFR差异具有统计学意义( $F = 13.53, P < 0.001$ )。治疗24周时的eGFR比治疗前显著降低了 $5.553(-8.992, -2.114) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ( $P < 0.001$ );治疗48周时的eGFR比治疗前显著降低了 $6.391(-9.862, -2.920) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ( $P < 0.001$ ),比治疗24周的eGFR降低了 $0.840(-4.843, 3.166) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,但差异无统计学意义( $P = 1.000$ )。

### 2.3 TAF治疗CHB后eGFR发生异常的危险因素分析

在TAF治疗过程中,有15例(24.19%)患者出现 $70 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} < eGFR < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,无1例低于 $70 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。单因素分析结果显示,年龄、基线Cre、基线eGFR可能是eGFR异常的危险因素,见表1。将年龄、基线Cre、基线eGFR纳入多因素logistics分析,采取向前逐步回归法,显示基线eGFR是TAF治疗后eGFR下降的危险因素( $\beta = 0.147, S.E. = 0.045, Wald = 10.519, OR = 1.158, 95\% CI(1.060, 1.266), P = 0.001$ )。

表 1 eGFR 发生异常的单因素分析

临床体征	eGFR 正常组 (n = 47)	eGFR 下降组 (n = 15)	$\chi^2/U$	P
性别 /n (%)				
男性	34(72.3)	13(86.7)	—	0.322
女性	13(27.7)	2(13.3)		
年龄 /M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 岁	33.38(29.26,38.13)	43.15(36.87,48.35)	3.230	0.001
病史年限 /n (%)				
< 10 年	10(21.3)	4(26.7)	—	0.849
10 ~ 20 年	23(48.9)	6(40.0)		
> 20 年	12(25.5)	4(26.7)		
不详	2( 4.3)	1( 6.7)		
HBsAg/M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), IU · mL <sup>-1</sup>	6571.83(1401.90,29482.00)	3290.58(2049.38,22997.51)	0.313	0.754
基线 HBeAg 状态 /n (%)				
阴性	20(42.6)	9(60.0)	1.390	0.238
阳性	27(57.4)	6(40.0)		
HBV DNA/n (%)				
< 10 <sup>4</sup> IU · mL <sup>-1</sup>	8(17.0)	1( 6.7)	—	0.782
10 <sup>4</sup> ~ 10 <sup>6</sup> IU · mL <sup>-1</sup>	17(36.2)	6(40.0)		
≥ 10 <sup>7</sup> IU · mL <sup>-1</sup>	22(46.8)	8(53.3)		
ALB/ $\bar{x} \pm s$ , g · L <sup>-1</sup>	44.78 ± 2.63	46.15 ± 1.88	1.858	0.068
ALT/M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), U · L <sup>-1</sup>	75.00(50.50,144.00)	88.00(50.00,132.50)	0.164	0.869
AST/M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), U · L <sup>-1</sup>	50.00(32.50, 90.00)	42.00(33.50, 65.50)	0.732	0.464
TBil/M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μmol · L <sup>-1</sup>	14.90(13.35, 21.95)	14.30(12.00, 16.65)	1.102	0.271
基线 Cre/M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μmol · L <sup>-1</sup>	72.00(57.00, 80.50)	82.00(75.00, 85.00)	2.929	0.003
基线 eGFR/ $\bar{x} \pm s$ , mL · min <sup>-1</sup>	113.18 ± 10.95	100.12 ± 7.37	4.308	< 0.001

注：“—”表示精确检验；eGFR 一肾小球滤过率；HBsAg 一乙型肝炎表面抗原；HBV DNA 一乙型肝炎病毒定量；ALB 一白蛋白；ALT 一谷丙转氨酶；AST 一谷草转氨酶；TBil 一总胆红素；Cre 一肌酐

### 3 讨论

本研究是一项回顾性、非干预性研究，着重于探讨基线肾功能正常 (eGFR ≥ 90 mL · min<sup>-1</sup>) 的初治 CHB 患者 TAF 抗病毒的肾脏安全性，通过评估该特定人群经 TAF 治疗 24 周、48 周的 eGFR 变化，发现 eGFR 随着抗病毒治疗时间的延长，表现出下降的趋势，在 24 周出现显著下降，但在 24 周之后这种下降趋势则不显著，24.19 % 的患者在治疗过程中出现 eGFR < 90 mL · min<sup>-1</sup>，提示 TAF 存在一定的肾脏风险，而基线 eGFR 水平，是治疗过程中 eGFR 发生异常的独立危险因素。

大多数慢性 HBV 感染者需要终生治疗。恩替卡韦和 TDF 作为高效的抗病毒药物被国内外推荐用于治疗 CHB，但不容忽视的是一旦开始治疗，患者就可能面临肾功能异常的风险。根据既往研究，初治 CHB 患者启用恩替卡韦治疗 96 周后，24.41 % 的患者出现 eGFR 下降<sup>[5]</sup>。而与恩替卡韦相比，TDF 的肾毒性更为显著<sup>[6]</sup>，治疗 48 周时 63 % 的患者 eGFR 低于正常<sup>[7]</sup>，并且有引起近端肾小管功能障碍的风险，如范可尼综合征<sup>[8]</sup>等。与上述两种一线药物相比，TAF 肾毒性较小，当用于 15 mL · min<sup>-1</sup> < 肌酐清除率 < 50 mL · min<sup>-1</sup> 患者时，恩替卡韦和 TDF 均需调整剂量，TAF 则不需调整剂量<sup>[2]</sup>，并且能保持与恩替卡韦或 TDF 相当的抗病毒效能，本研究显示 TAF 治疗 48 周，在 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的患者，HBV DNA 低于检测下限的比

例与文献报道基本一致<sup>[9-10]</sup>。

TAF 是替诺福韦的一种新前药，与 TDF 一样，在体内转化为活性替诺福韦 (tenofovir, TFV) 发挥抗病毒作用；但与 TDF 相比，TAF 在血浆中的稳定性更高。因此，TAF 的暴露剂量仅需 TDF 的 1/10，即可在给药后 1 h 使肝细胞中 TFV 水平与 TDF 相当<sup>[11]</sup>，因此 TAF 的肾毒性明显减少。TFV 是导致肾功能异常的主要活性成分<sup>[12]</sup>，尽管 TFV 对肾脏的影响是剂量依赖性的<sup>[13]</sup>，仍有文献显示，TAF 抗病毒治疗 48 周时，eGFR 下降 1.8.0 ~ 2.12 mL · min<sup>-1</sup><sup>[10,14]</sup>；本研究发现，随着抗病毒时间的延长，eGFR 出现持续下降，提示 TAF 可能存在一定的肾功能损害，即使是基线 eGFR 正常，治疗过程中仍需要注意监测肾功能变化；与 TDF 的肾毒性相似<sup>[15]</sup>，基线 eGFR 水平是 TAF 致 eGFR 异常的独立危险因素，基线 eGFR 每下降 1 个单位，发生 eGFR 异常的风险增加 15.8 %。因此，在启动 TAF 抗病毒治疗之前对肾功能进行评估，了解患者是否预先存在潜在肾病是必要的。

本研究作为一项回顾性研究，且 TAF 进入国内临床应用的时间尚短，因此样本量较少，观察时间较短，尽管观察到 TAF 的潜在肾脏风险，但尚未观察 eGFR 异常之后的发展情况，如是否发生 TAF 相关肾病进展、慢性肾脏病等，未来将对以上未解决的问题作为重点关注进行前瞻性队列研究。

综上所述，基线 eGFR 水平是 TAF 治疗后 eGFR 发生异

常的独立危险因素，启动 TAF 治疗前应评估肾功能；基线 eGFR 正常的 CHB 患者在 TAF 治疗过程中，仍需要密切监测肾功能。

#### [ 参考文献 ]

- (1) Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs.tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis b virus infection (J) . Journal of Hepatology, 2018, 68(4): 672-681.
- (2) 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)(J) . 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 1-24.
- (3) European Association For The Study Of The Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis b virus infection (J) . Journal of Hepatology, 2017, 67(2): 370-398.
- (4) 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 (J) . 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- (5) Law ST, Lee MK, Li KK, et al. Comparison of efficacy and renal safety of telbivudine and entecavir in treatment-naive elderly patients with chronic hepatitis b (J) . European journal of gastroenterology & Hepatology, 2016, 28(2): 193-198.
- (6) Han Y, Zeng A, Liao H, et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis b and hbv related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis (J) . International Immunopharmacology, 2017, 42(1): 168-175.
- (7) Maggi P, Montinaro V, Leone A, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by hbv-related chronic hepatitis: a longitudinal study (J) . The Journal of antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(4): 1150-1154.
- (8) Yim HJ, Kim JH, Park JY, et al. Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis b: when to start, when to change, and when to stop (J) . Clinical and Molecular Hepatology, 2020, 26(4): 411-429.
- (9) Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of hbeag-positive chronic hepatitis b virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial (J) . The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2016, 1(3): 185-195.
- (10) Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with hbeag-negative chronic hepatitis b virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial (J) . The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2016, 1(3): 196-206.
- (11) Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis b infection (J) . Journal of Hepatology, 2015, 62(3): 533-540.
- (12) Vasudevan A, Ardalan ZS, Ahmed N, et al. Long-term safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate substitution for hepatitis b immunoglobulin following liver transplantation (J) . JGH open : An open access journal of gastroenterology and Hepatology, 2018, 2(6): 288-294.
- (13) Rompay KV, Durand-Gasselín L, Brignolo LL, et al. Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects (J) . Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008, 52(9): 3144-3160.
- (14) Zhang Y, Xu W, Zhu X, et al. The 48-week safety and therapeutic effects of tenofovir alafenamide in hbv-related acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study (J) . Journal of Viral Hepatitis, 2021, 28(4): 592-600.
- (15) 覃善芳, 江建宁, 黄维, 等. 替诺福韦对初治人类免疫缺陷病毒感染者和艾滋病患者肾功能的影响 (J) . 中华传染病杂志, 2018, 36(2): 78-82.