

· 论 著 ·

# 替比夫定联合阿德福韦酯对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者肝肾功能的影响

赵艳<sup>1</sup>, 朱礼尧<sup>1</sup>, 张睿<sup>1</sup>, 苏建<sup>2</sup>

1. 淮安市第四人民医院肝病科, 江苏 淮安 223000; 2. 南京医科大学附属淮安第一医院消化科, 江苏 淮安 223000

**摘要:** **目的** 探讨替比夫定(LDT)联合阿德福韦酯(ADV)对失代偿期乙型肝炎(乙肝)肝硬化患者肝肾功能的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 12 月在肝病科就诊的 100 例乙肝肝硬化患者,用随机数字表法分为拉米夫定(LAM) + ADV 组(50 例)和 LDT + ADV 组(50 例)。LAM + ADV 组给予 LAM + ADV 进行治疗,LDT + ADV 组给予 LDT + ADV 进行治疗,随访 1 年。观察并比较两组患者的肝功能、肾功能、肾损伤标志物以及乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率。**结果** 治疗前、治疗 24 周、治疗 48 周时比较,两组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(Tbil)、白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、Child-Pugh 评分无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗 24 周,LAM + ADV 组肾小球滤过率(EGFR)为  $(100.5 \pm 9.3) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,显著低于 LDT + ADV 组的  $(107.6 \pm 11.2) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  ( $P < 0.05$ );肌酐(Scr)为  $(90.9 \pm 8.5) \mu\text{mol/L}$ ,显著高于 LDT + ADV 组的  $(79.4 \pm 7.1) \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.05$ )。治疗 48 周,LAM + ADV 组 EGFR 为  $(95.0 \pm 8.7) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,显著低于 LDT + ADV 组的  $(117.8 \pm 12.0) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  ( $P < 0.05$ );Scr 为  $(108.7 \pm 9.2) \mu\text{mol/L}$ ,显著高于 LDT + ADV 组的  $(70.6 \pm 6.4) \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.05$ )。治疗 48 周,LAM + ADV 组尿神经导向因子-1 为  $(192.8 \pm 19.2) \mu\text{g/L}$ ,显著高于 LDT + ADV 组的  $(187.6 \pm 17.1) \mu\text{g/L}$  ( $P < 0.05$ )。治疗 24 周时,LDT + ADV 组、LAM + ADV 组 HBV-DNA 转阴率分别为 82.0% 和 72.0%;治疗 48 周时,LDT + ADV 组、LAM + ADV 组 HBV-DNA 转阴率分别为 94.0% 和 88.0%,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** LDT + ADV 与 LAM + ADV 对失代偿期乙肝肝硬化患者治疗过程中,对肝功能及 HBV-DNA 转阴率的影响相差不大,但前者具有更好的肾保护功能,值得临床进一步研究。

**关键词:** 替比夫定; 阿德福韦酯; 拉米夫定; 失代偿期; 乙型肝炎肝硬化; 肝功能; 肾功能

中图分类号: R 575.2 R 512.6<sup>+</sup>2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)03-0329-05

## Effect of telbivudine combined with adefovir dipivoxil on liver and kidney function in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis

ZHAO Yan\*, ZHU Li-yao, ZHANG Rui, SU Jian

\* Department of Hepatology, Huai'an No. 4 People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223000, China

Corresponding author: ZHANG Rui, E-mail: jssqzhang@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the effect of combination of telbivudine (LDT) and adefovir dipivoxil (ADV) on liver and kidney function in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. **Methods** A total of 100 patients with hepatitis B cirrhosis who were treated in Department of Hepatology from January to December 2017 were randomly divided into lamivudine (LAM) + ADV group and LDT + ADV group ( $n = 50$ , each). LAM + ADV group was treated with LAM + ADV, LDT + ADV group was treated with LDT + ADV. All the patients were followed up for 1 year. The liver function, renal function, markers of renal injury and the negative rate of HBV-DNA were observed and compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in alanine aminotransferases (ALT), total bilirubin (TBIL), albumin (ALB), urea nitrogen (BUN) and Child-Pugh score between the two groups before treatment, 24-week and 48-week of treatment (all  $P > 0.05$ ). After 24-week of treatment, the glomerular filtration rate (EGFR) in LAM + ADV group was significantly lower than that in LDT + ADV group [ $(100.5 \pm 9.3) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  vs  $(107.6 \pm 11.2) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,  $P < 0.05$ ], and the serum creatinine (Scr) was significantly higher than that of LDT + ADV group [ $(90.9 \pm 8.5) \mu\text{mol/L}$  vs  $(79.4 \pm 7.1) \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ]. At 48-week of treatment, the EGFR in LAM + ADV group was significantly lower than that in LDT + ADV group [ $(95.0 \pm 8.7) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  vs  $(117.8 \pm 12.0) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,  $P < 0.05$ ], and the serum creatinine (Scr) was significantly higher than that of LDT + ADV group [ $(108.7 \pm 9.2) \mu\text{mol/L}$  vs  $(70.6 \pm 6.4) \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ]. At 48-week of treatment, LAM + ADV group urinary nerve guidance factor-1 was significantly higher than that of LDT + ADV group [ $(192.8 \pm 19.2) \mu\text{g/L}$  vs  $(187.6 \pm 17.1) \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ]. At 24-week of treatment, LDT + ADV group and LAM + ADV group HBV-DNA negative rates were 82.0% and 72.0%; at 48-week of treatment, LDT + ADV group and LAM + ADV group HBV-DNA negative rates were 94.0% and 88.0%, differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ).

1.73 m<sup>-2</sup>,  $P < 0.05$ ], and the Scr was significantly higher than that in LDT + ADV group [(108.7 ± 9.2) μmol/L vs (70.6 ± 6.4) μmol/L,  $P < 0.05$ ]. At 48-week of treatment, the urinary neurotransmitter-1 (Netrin-1) in LAM + ADV group was significantly higher than that in LDT + ADV group [(192.8 ± 19.2) μg/L vs (187.6 ± 17.1) μg/L,  $P < 0.05$ ]. At 24-week of treatment, the negative rate of HBV-DNA in LDT + ADV group and LAM + ADV group was 82.0% and 72.0%, respectively. At 48 weeks of treatment, the negative rate of HBV-DNA in LDT + ADV group and LAM + ADV group was 94.0% and 88.0%, respectively, and there was no significant difference between two groups at each time point (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Both LDT + ADV and LAM + ADV have little effect on liver function and HBV-DNA negative conversion rate in the treatment of decompensated hepatitis B cirrhosis, but the former has better renal protection function, which is worthy of further clinical study.

**Key words:** Telbivudine; Adefovir dipivoxil; Lamivudine; Decompensation; Hepatitis B cirrhosis; Liver function; Renal function

乙型肝炎(乙肝)是由乙肝病毒(HBV)感染引起免疫功能失调所致的严重威胁人类生命健康的传染性疾病,发病隐匿且早期症状不典型,临床上早期检出率较低,易于进展为肝纤维化、肝硬化等<sup>[1]</sup>。其中,乙肝肝硬化属于乙肝继发慢性肝病,目前尚无特效治疗药物可有效清除 HBV,故该病患者需终身服用药物进行抗病毒治疗。现阶段常用抗病毒药物为核苷(酸)类似物,包括替比夫定(LDT)、拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)等,均可抑制 HBV 复制,从而减缓肝硬化病情的发展。总体来说,核苷(酸)类似物的安全性较好,但均需经肾脏代谢而对其产生一定的损害,再加上乙肝肝硬化疾病本身可继发多种肾脏损害<sup>[2-3]</sup>。故临床服药期间肝功能、肾功能的变化应当重点关注,并根据肝肾功能状况选择合适的抗病毒药物进行治疗至关重要。尿肾损伤因子-1(KIM-1)和尿神经导向因子-1(Netrin-1)均为预测肾损伤的敏感标志物。但现有研究中关于核苷(酸)类似物对 KIM-1 和 Netrin-1 两个指标的影响报道甚少<sup>[4]</sup>。为进一步探讨 LDT 联合 ADV 对失代偿期乙肝肝硬化患者肾功能、KIM-1、Netrin-1 以及乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率等的影响,本研究选取 2017 年 1 月至 12 月在肝病科就诊的 100 例乙肝肝硬化患者进行研究,旨在为临床合理使用药提供一定的参考。现将研究结果整理报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源为 2017 年 1 月至 12 月在淮安市第四人民医院肝病科就诊的乙肝肝硬化患者,共 100 例患者,所有患者均对研究知情同意并经医院医学伦理研究协会同意。纳入标准:(1)符合乙肝的相关诊断标准,临床有失代偿期乙肝肝硬化的表现,并经影像学检查和肝功能检测确诊的患者<sup>[5]</sup>;(2)无自身免疫性肝炎;(3)初始应用 ADV、LAM + ADV 或 LDT + ADV 抗病毒治疗;(4)无其他严重器质性疾

病;(5)乙肝表面抗原(HBsAg)阳性,且均在半年以上者;(6)预计生存期大于 1 年的患者。排除标准:(1)伴有肝占位性病变或肝脓肿;(2)合并巨细胞病毒、甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒感染,HIV 感染;(3)长期应用肝脏毒性药物;(4)伴有精神性疾病、认知功能以及交流障碍;(5)随访时间 < 1 年;(6)伴有肝海绵状血管瘤或肝包虫病。所有入组患者按照随机数字表法分为 LAM + ADV 组(50 例)和 LDT + ADV 组(50 例)。LAM + ADV 组:男性 29 例,女性 21 例;年龄 32 ~ 56 (41.21 ± 8.38) 岁;乙肝病程 2 ~ 13 (6.57 ± 2.41) 年;肝硬化 Child-Pugh 分级<sup>[6]</sup>:B 级 23 例,C 级 27 例。LDT + ADV 组:男性 27 例,女性 23 例;年龄 34 ~ 56 (42.17 ± 8.74) 岁;乙肝病程 2 ~ 11 (5.61 ± 2.12) 年;肝硬化 Child-Pugh 分级:B 级 20 例,C 级 30 例。LAM + ADV 组和 LDT + ADV 组 HBV 患者的性别、年龄、乙肝病程、Child-Pugh 分级等具有良好的可比性( $P > 0.05$ )。

1.2 方法 所有患者在入组后完善检查,并给予卧床休息、免疫调节、限钠、限水、维持水电解质平衡、饮食指导(保证热量和维生素等必需营养的供给,减少饮食中的蛋白质,禁烟禁酒等)、白蛋白输注、护肝药物(促肝细胞生长素等)、保肾等常规内科综合对症支持治疗。同时给予 ADV(广东肇庆星湖生物科技,国药准字:H20100028,规格:10 mg × 14 片)进行抗病毒治疗,1 次 10 mg,10 mg/d;LAM + ADV 组加用 LAM(福建广生堂药业,国药准字:H20113025,规格:0.1 g × 7 片),1 次 0.1 g,0.1 g/d;LDT + ADV 组则加用 LDT(北京诺华制药,国药准字:H20070028,规格:600 mg × 7 片),1 次 600 mg,600 mg/d。两组患者均每 3 个月随访 1 次,随访 1 年,并对随访 1 年的各项指标进行分析。

### 1.3 观察指标

1.3.1 肝功能 分别于治疗前、治疗 24 周和治疗 48 周,采集两组患者空腹静脉血 5 ml,离心分离处

理,取血清,采用全自动生化分析仪(C8000,美国)对丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(Tbil)、白蛋白(ALB)水平进行检测,并做好记录;并根据患者一般状况、腹水、血清胆红素、血清 ALB 浓度及凝血酶原时间对组患者进行 Child-Pugh 评分,最低分为 5 分,最高分为 15 分,A 级 $\leq 6$ 分,B 级 $\leq 7 \sim 9$ 分,C 级 $\geq 10$ 分,分数越高,肝脏储备功能越差。

1.3.2 肾功能 分别于治疗前、治疗 24 周和治疗 48 周,采集两组患者清晨空腹静脉血 5 ml,离心分离处理,取血清,采用 ELISA 法检测其血清肌酐(Scr)和血尿素氮(BUN)含量(试剂盒购自上海抚生实业),并对肾小球滤过率(EGFR)进行计算,EGFR =  $186 \times \text{Scr} - 1.154 \times \text{年龄(岁)} - 0.203 \times 0.742$ (女性)。Scr 单位为 mg/dl(1 mg/dl = 88.41  $\mu\text{mol/L}$ ),EGFR  $\geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  为正常,  $60 \leq \text{EGFR} < 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  为轻度受损,  $30 \leq \text{EGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  为中度受损。

1.3.3 肾损伤标志物 分别于治疗前、治疗 24 周和治疗 48 周,采集两组患者清晨空腹尿液,采用 ELISA 法检测其 KIM-1 和 Netrin-1 水平(试剂盒购自深圳晶美工程公司)。

1.3.4 HBV-DNA 转阴率 分别于治疗 24 周和治疗 48 周,采集两组患者清晨空腹静脉血 5 ml,离心分离处理,取血清,用 PCR 方法(德国 BIOMETRATgradient96PCR 分析仪)荧光探针的体外扩增技术检测血清 HBV-DNA(中山大学达安基因,检测下限为  $1 \times 10^3$  拷贝/ml),并计算其 HBV-DNA 转阴率,HBV-DNA 转阴率 = HBV-DNA 转阴例数/总例数  $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,使用独立样本  $t$  检验进行组间比较。计数资料使用  $\chi^2$  检验进行比较。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者肝功能比较 治疗前、治疗 24 周、治疗 48 周时比较,两组的 ALT、Tbil、ALB、Child-Pugh 评分无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组患者肾功能比较 在治疗 24 周后,LAM + ADV 组 EGFR 为  $(100.5 \pm 9.3) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,显著低于 LDT + ADV 组 [ $(107.6 \pm 11.2) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,  $P < 0.05$ ]; Scr 为  $(90.9 \pm 8.5) \mu\text{mol/L}$ ,显著高于 LDT + ADV 组 [ $(79.4 \pm 7.1) \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ]。在治疗 48 周后,LAM + ADV 组 EGFR 为  $(95.0 \pm 8.7) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,显著低于 LDT + ADV 组 [ $(117.8 \pm$

$12.0) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,  $P < 0.05$ ], Scr 为  $(108.7 \pm 9.2) \mu\text{mol/L}$ ,显著高于 LDT + ADV 组 [ $(70.6 \pm 6.4) \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ]。两组患者的 BUN 在任意时间段均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.3 肾损伤标志物 KIM-1、Netrin-1 比较 在治疗 48 周后,LAM + ADV 组尿 Netrin-1 为  $(192.8 \pm 19.2) \mu\text{g/L}$ ,显著高于 LDT + ADV 组 [ $(187.6 \pm 17.1) \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ]。见表 3。

2.4 HBV-DNA 转阴率 在治疗 24 周时,LDT + ADV 组、LAM + ADV 组 HBV-DNA 转阴率分别为 82.0% 和 72.0%,无统计学差异( $P > 0.05$ );在治疗 48 周时,LDT + ADV 组、LAM + ADV 组 HBV-DNA 转阴率分别为 94.0% 和 88.0%,无统计学差异( $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者治疗前后肝功能比较 ( $n = 50, \bar{x} \pm s$ )

组别	ALT(U/L)	Tbil( $\mu\text{mol/L}$ )	ALB(U/L)	Child-Pugh 评分
LDT + ADV 组				
治疗前	97.7 $\pm$ 10.2	62.5 $\pm$ 6.4	26.1 $\pm$ 3.1	8.7 $\pm$ 1.1
治疗 24 周	61.6 $\pm$ 5.9	51.7 $\pm$ 5.2	30.8 $\pm$ 2.7	8.0 $\pm$ 0.9
治疗 48 周	41.7 $\pm$ 3.6	42.9 $\pm$ 4.5	37.6 $\pm$ 3.5	7.1 $\pm$ 0.5
LAM + ADV 组				
治疗前	96.9 $\pm$ 9.8	63.8 $\pm$ 6.7	26.3 $\pm$ 2.5	8.8 $\pm$ 1.4
治疗 24 周	63.1 $\pm$ 6.2	54.6 $\pm$ 5.3	31.4 $\pm$ 3.4	7.7 $\pm$ 0.9
治疗 48 周	42.2 $\pm$ 3.8	45.3 $\pm$ 4.7	36.1 $\pm$ 3.1	7.4 $\pm$ 0.7

表 2 两组患者治疗前后肾功水平比较 ( $n = 50, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	EGFR( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ )	Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN( $\text{mmol/L}$ )
LDT + ADV 组	治疗前	101.0 $\pm$ 10.5	85.7 $\pm$ 7.7	6.1 $\pm$ 1.6
	治疗 24 周	107.6 $\pm$ 11.2	79.4 $\pm$ 7.1	5.9 $\pm$ 1.5
	治疗 48 周	117.8 $\pm$ 12.0	70.6 $\pm$ 6.4	5.7 $\pm$ 1.7
LAM + ADV 组	治疗前	102.8 $\pm$ 9.6	86.9 $\pm$ 8.1	6.1 $\pm$ 1.8
	治疗 24 周	100.5 $\pm$ 9.3 <sup>a</sup>	90.9 $\pm$ 8.5 <sup>a</sup>	6.3 $\pm$ 1.6
	治疗 48 周	95.0 $\pm$ 8.7 <sup>b</sup>	108.7 $\pm$ 9.2 <sup>b</sup>	6.4 $\pm$ 1.6

注:与 LDT + ADV 组治疗 24 周比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 LDT + ADV 组治疗 48 周比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后肾损伤标志物 KIM-1、Netrin-1 比较 ( $n = 50, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	KIM-1( $\mu\text{g/L}$ )	Netrin-1( $\mu\text{g/L}$ )
LDT + ADV 组	治疗前	65.5 $\pm$ 7.1	181.5 $\pm$ 15.6
	治疗 24 周	66.6 $\pm$ 7.0	184.2 $\pm$ 16.8
	治疗 48 周	67.7 $\pm$ 6.9	187.6 $\pm$ 17.1
LAM + ADV 组	治疗前	66.0 $\pm$ 6.8	182.0 $\pm$ 14.7
	治疗 24 周	66.2 $\pm$ 6.5	189.4 $\pm$ 16.1
	治疗 48 周	66.7 $\pm$ 7.2	192.8 $\pm$ 19.2 <sup>a</sup>

注:与 LDT + ADV 组治疗 48 周比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

失代偿期乙型肝炎肝硬化阶段往往是 HBV 感染者的终末阶段,是病情进展最快、病死率最高的时期,患者多合并有门静脉高压、腹腔感染、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肺部感染和肝肾综合征等多种

并发症,也是发生肝癌的极高危阶段<sup>[7-8]</sup>。抗病毒治疗对于延缓病情进展、延长生存时间,改善生活质量尤为重要,《慢性乙型肝炎防治指南》明确指出,积极治疗乙肝,可有效减少肝硬化和肝癌的发生率<sup>[9]</sup>。现阶段失代偿期肝硬化患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗的临床结局尚不明确,但越来越多的研究证实,以 ADV 为基础的联合抗病毒疗法是较好的治疗选择,本研究分别将 LDT、LAM 与 ADV 联合进行治疗,以期对失代偿期乙肝肝硬化患者的临床治疗提供更好的选择<sup>[10-11]</sup>。

失代偿期乙肝肝硬化患者的主要病理特征为肝脏内部纤维结缔组织增生,细胞外基质沉积形成纤维化和再生结节增生,导致肝脏自身具备的功能无法正常运行,再加上 HBV 持续感染机体,反复的炎性刺激肝脏,功能性肝组织被破坏,肝脏微循环出现紊乱,肝脏代谢困难,使得肝功指标呈异常症状<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,治疗前、治疗 24 周、治疗 48 周时比较,两组的 ALT、Tbil、ALB、Child-Pugh 评分无明显统计学差异,提示 LDT + ADV 和 LAM + ADV 对失代偿期患者肝功能作用相似。在治疗 24 周时和 48 周时,LDT + ADV 组、LAM + ADV 组 HBV-DNA 转阴率均无统计学差异;本研究所得结果与徐静等<sup>[14]</sup>所得结果相似,可能与样本量较少有一定的关系。同时表明两种治疗方案均可在一定程度上控制 HBV 的增殖。因 ADV 属于单磷酸腺苷的无环核苷类似物,可水解为二磷酸阿德福韦,具有较好的抑制 HBV-DNA 聚合酶活性的作用<sup>[15]</sup>。LDT 属于人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类药物,和 LAM 均为核苷(酸)类似物,LDT 可在细胞激酶的作用下被磷酸化为腺苷,与 HBV 竞争胸腺嘧啶 5'-腺苷,抑制 HBV-DNA 聚合酶的作用,从而抑制 HBV 复制,减少 HBV 在肝细胞间传播,同时减少肝细胞膜上靶抗原的表达。LAM 亦通过抑制 DNA 多聚酶、逆转录酶而产生抗病毒作用,见效较快,但应当注意其在临床治疗中存在交叉耐药的可能性。LAM 和 LDT 联合 ADV 均具有一定控制病情恶化的效果,可避免更为严重的情况发生,有助于提高患者的生存能力<sup>[16-17]</sup>。

失代偿期乙肝肝硬化患者 HBV 持续感染所引起的免疫应答可介导肝、肾细胞损伤,反复的炎症反应使得患者肝、肾细胞反复变性、坏死和再生,导致肝、肾功能持续下降,肝窦管内压力不断增高,使腹腔内脏血管的静水压不断增高,循环血量减少,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,同时引起肾脏水钠潴留,机体代谢失常,最终引起肝肾综合征等相关并发症,使得肝、肾脏器功能障碍,加重机体代谢紊乱<sup>[18]</sup>。

本研究表明,在治疗 24 周和 48 周时,LAM + ADV 组的 EGFR 均显著低于 LDT + ADV 组,Scr 水平均显著高于 LDT + ADV 组;提示 LDT + ADV 治疗后对患者肾功能所造成的损伤较小。分析其原因,可能由于 LDT 对失代偿期乙肝肝硬化患者具有一定的肾脏保护作用,但现有报道中尚无关于其作用机制的研究,经过对既往研究分析,可推测与多种因素有关:(1)LDT 使用后肝失代偿期乙肝肝硬化患者的肝功能、肝脏储备功能得以显著改善,可进一步影响机体代谢,进而改善肾功能;(2)可能与改善患者肾脏的血流量、改善肾小球滤过率而产生肾保护作用有关;(3)LDT 本身无肾毒性、不影响肾小管功能。故而,在治疗 48 周后,LAM + ADV 组尿肾损伤标志物 Netrin-1 水平显著高于 LDT + ADV 组,进一步说明 LDT 对患者具有一定的肾保护作用<sup>[19-20]</sup>。

综上所述,LDT + ADV 与 LAM + ADV 对失代偿期乙肝肝硬化患者进行治疗的过程中,对肝功能及 HBV-DNA 转阴率的影响相差不多,但前者具有更好的肾保护功能,值得进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Hepatitis B virus core-related antigen levels predict progression to liver cirrhosis in hepatitis B carriers[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(4): 918-925.
- [2] 刘书宏,梁尘格,向毅,等. 不同核苷(酸)类药物治疗乙型肝炎相关性肝癌患者成本效益分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 293-294.
- [3] 姚佳玉,徐燕华,彭智娟. 替比夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床疗效[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018, 10(2): 43-48.
- [4] Park J, Jung KS, Lee HW, et al. Effects of entecavir and tenofovir on renal function in patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(6): 828-834.
- [5] Arain SQ, Talpur FN, Channa NA, et al. Serum lipid profile as a marker of liver impairment in hepatitis B Cirrhosis patients[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 51.
- [6] Puentes JCP, Rocha H, Nicolau S, et al. Effectiveness of the MELD/Na score and the child-pugh score for the identification of palliative care needs in patients with cirrhosis of the liver[J]. *Indian J Palliat Care*, 2018, 24(4): 526-528.
- [7] Huang H, Che-Nordin N, Wang LF, et al. High performance of intravoxel incoherent motion diffusion MRI in detecting viral hepatitis-b induced liver fibrosis[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(3): 39.
- [8] Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, et al. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): E1358.

- management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(1):50.
- [2] Bai WJ, Chen ZX, Tang H, et al. Assessment of the left atrial appendage structure and morphology: comparison of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography and computed tomography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(5):623-633.
- [3] 刘晓伟. 256 层螺旋 CT 在左心耳结构和功能评价中的应用研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2013.
- [4] 黄蔚蔚, 徐怡, 祝因苏, 等. 双源 CT 评估心房颤动患者左心房及左心耳结构及功能重构[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2018, 15(7):413-418.
- [5] 王子荣, 杨栋, 徐墨, 等. 左心耳封堵术 MSCT 三维成像测量可行性分析和临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25(12):1035-1039.
- [7] 李虹, 李一丹, 魏丽群, 等. 经食管超声心动图与双源 CT 诊断心房颤动患者左心耳血栓及相关临床资料分析[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(12):1871-1875.
- [8] Hozawa M, Morino Y, Matsumoto Y, et al. 3D-computed tomography to compare the dimensions of the left atrial appendage in patients with normal sinus rhythm and those with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(7):777-778.
- [9] 张洁. 多层螺旋 CT 成像下心房颤动患者左房后壁不同部位厚度的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.
- [10] 林逸贤, 王静. 左心耳解剖结构和影像学特征[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(12):979-984.
- [11] 汪皓洋, 白元. 左心耳形态和功能影像学评估的研究进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19(1):100-103.
- [12] 刘波, 徐俊青, 赵埴飏, 等. 双期心脏 CT 成像在左心耳自发显影( $\geq 2$ 级)中的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2017, 32(11):1152-1155.
- [13] 余正春, 马小静, 夏娟, 等. 经食道超声心动图及 CT 在左心耳封堵术前检查中的应用价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(2):105-108.
- [14] 张丽丽, 石琳, 祝安慧, 等. 64 排螺旋 CT 与经食道超声对房颤患者左房血栓的检测[J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(1):42-45.
- 收稿日期:2019-06-27 修回日期:2019-07-22 编辑:石嘉莹

(上接第 332 页)

- [9] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 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.
- [10] Dai YN, Tu YX, Meng D, et al. Serum proteomic changes as candidate biomarkers of intermediate liver fibrosis in chronic hepatitis B infection[J]. *OMICS*, 2019, 23(3):167-179.
- [11] Aniaku JK, Amedonu EK, Fusheni A. Assessment of knowledge, attitude and vaccination status of hepatitis B among nursing training students in Ho, Ghana[J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1):18.
- [12] Li WT, Yu XL, Zhu CL, et al. Notum attenuates HBV-related liver fibrosis through inhibiting Wnt 5a mediated non-canonical pathways[J]. *Biol Res*, 2019, 52(1):10.
- [13] Santella B, Pignataro D, Lavano MA, et al. Comment on: expressions of MiR-132 in patients with chronic hepatitis B, posthepatitic cirrhosis and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4):1384-1385.
- [14] 徐静, 陶琳琳, 叶娇娇, 等. 替比夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者疗效及其对肾功能的影响[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(1):89-92.
- [15] Xu Y, Nie ZW. Telbivudine and adefovir dipivoxil combination therapy improves renal function in patients with chronic hepatitis B: a STROBE-compliant article[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(48):e13430.
- [16] He LY, Xia ZJ, Shen JY, et al. The different effects of adefovir dipivoxil and telbivudine on the prognosis of hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma patients after curative resection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(6):e14386.
- [17] Zhang D, Zhao G, Li L, et al. Observation of combined/optimized therapy of Lamivudine and Adefovir Dipivoxyl for hepatitis B-induced decompensated cirrhosis with baseline HBV DNA > 1000 IU/ml[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2017, 80(1):9-13.
- [18] Ikeda A, Takaki A, Yasunaka T, et al. Predictive factors for successful vaccination against hepatitis B surface antigen in patients who have undergone orthotopic liver transplantation[J]. *Acta Med Okayama*, 2019, 73(1):41-50.
- [19] Banerjee S, Gunda P, Drake RF, et al. Telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B in HBsAg-positive patients in China: a health economic analysis[J]. *Springer Plus*, 2016, 5(1):1719.
- [20] Guo XH, Wu JS, Wei FL, et al. Trends in hepatitis B virus resistance to nucleoside/nucleotide analogues in North China from 2009-2016: a retrospective study[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(2):201-209.
- 收稿日期:2019-04-25 编辑:王国品