

## 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

欧蔚妮 赵莹莹 魏丽荣 王笑梅 段英 程丹颖 杨松 李贵 邢卉春 成军

**【摘要】目的** 探讨替比夫定在慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗期间对肾小球滤过率的影响并分析其可能的相关因素。**方法** 回顾性分析2008年10月至2011年12月在首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心就诊并应用替比夫定(600 mg/d)治疗的慢性乙型肝炎患者58例,治疗52周过程中肾小球滤过率的动态变化,并分析其与慢性乙型肝炎(CHB)、ALT及e抗原消失或e抗原血清学转换率动态变化的相关性。肾小球滤过率采用国际公认的肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式来计算[肾小球滤过率估计值(eGFR) =  $186 \times \text{血清肌酐水平}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1.21$  (黑人)]  $\times [0.742$  (女性)]。**结果** 治疗52周后患者血肌酐(SCr)下降值与基线比较及eGFR的上升值和基线比差异具有统计学意义。基线时eGFR低于90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>的3例患者的eGFR上升幅度最大(平均eGFR达21.79 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)。进一步用多元线性回归分析发现eGFR的改善与SCr变化相关,与HBV DNA是否低于检测下限、ALT变化、AST变化、肌酸激酶(CK)及HBeAg血清学转换无关。**结论** 用替比夫定治疗慢性乙型肝炎可出现eGFR的升高,且该效应独立于替比夫定的抗病毒作用及相关的ALT复常。

**【关键词】** 替比夫定; 肝炎, 乙型, 慢性; 肾小球滤过率; 血肌酐

**Effects and related factors of telbivudine therapy on glomerular filtration rate in patients with chronic hepatitis B** OU Wei-ni, ZHAO Ying-ying, WEI Li-rong, WANG Xiao-mei, DUAN Ying, CHENG Dan-ying, YANG Song, LI Ben, XING Hui-chun, CHENG Jun. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: XING Hui-chun, Email: hchxing@sohu.com; CHENG Jun, Email: chengjdt@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the effects of telbivudine treatment on the estimation of glomerular filtrate rate (eGFR) in patients with chronic hepatitis B (CHB), and analyze the correlated factors of these effects. **Methods** Total of 58 CHB patients, treated with LdT in our clinics between October 2008 and December 2011 were analyzed, retrospectively. All the patients received telbivudine 600 mg/d for 52 weeks. Changing values of eGFR were calculated by the modification of diet in renal disease (MDRD) formula, relevance analysis of eGFR changes HBV DNA levels, ALT and HBeAg were also analyzed, respectively. **Results** After 52 weeks of treatment, serum creatinine (SCr) reduced and eGFR increased significantly compared with the baseline values. Maximal increases of eGFR were observed in 3 patients with eGFR less than 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> at baseline. Upon further multivariate linear regression analysis, improvement of eGFR correlated with changes of SCr. No correlation was observed with the rate of undetectable HBV DNA, normalized ALT, HBeAg seroconversion and AST, CK levels changes or HBeAg seroconversion. **Conclusions** Fifty-two weeks therapy with telbivudine in CHB is associated with increase of eGFR. The effects were independent of viral suppression and ALT normalization.

**【Key words】** Telbivudine; Chronic hepatitis B (CHB); Estimation of glomerular filtrate rate (eGFR); Serum creatinine (SCr)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.014

基金项目: 十二五国家科技重大专项 (No. 2012ZX10002003005009); 国家科技重大专项课题 (No. 2012ZX10002003005009)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心内五科

通讯作者: 邢卉春, Email: hchxing@sohu.com; 成军, Email: chengjdt@ccmu.edu.cn

替比夫定在我国应用于慢性乙型肝炎(CHB)抗病毒治疗已近6年<sup>[1]</sup>,无论是临床研究还是临床实践中<sup>[2-4]</sup>,其抗HBV的疗效肯定,被公认为一种强效口服核苷类抗病毒药物,亦是我国慢性乙型肝炎防治指南中的推荐用药<sup>[1]</sup>。近年来,临床应用中出现一些慢性乙型肝炎患者应用替比夫定抗病毒治疗后血肌酐水平下降的现象;也有少数文献报道,临床实践中经常遇到慢性乙型肝炎肾小球滤过率下降的情况<sup>[5-7]</sup>。在一项观察替比夫定抗病毒疗效前瞻性IV临床研究中,本文回顾性分析该研究中患者肾功能的变化,了解替比夫定对患者肾功能的影响并进行相关分析,报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2008年10月至2011年12月于首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心就诊的CHB患者共58例,年龄18~60岁。所有患者均符合我国慢性乙型肝炎防治指南的诊断标准并满足抗病毒治疗的适应证。入组患者均接受替比夫定抗病毒治疗。

本研究为回顾性研究,研究方案已通过伦理委员会的批准,并且与每位入组的患者签署知情同意书。入选病例均需排除肝功能失代偿、肝硬化、高血压、糖尿病、各种原因的肾功能障碍、各种恶性肿瘤及代谢性疾病。

### 二、研究方法

患者应用抗病毒替比夫定抗病毒治疗当天为本研究观察的基线,依次类推,选取用药后12、24、36和52周访视点为观察点;在不同的访视点,分别留取每位患者的血标本,用于检测HBV DNA载量、HBeAg滴度、肾功能和肝功能。

eGFR的评估:采用国际公认的肾脏病膳食改良试验公式(modification of diet in renal disease, MDRD):肾小球滤过率估计值(estimated of glomerular filtrate rate, eGFR) =  $186 \times \text{血清肌酐水平}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times [1.21 (\text{黑人})] \times [0.742 (\text{女性})]$ 。

### 三、观察指标

分别观察治疗过程中不同访视点的所有患者HBeAg滴度、HBV DNA载量、ALT、血肌酐(serum creatinine, SCr)及eGFR水平及体重。

### 四、统计学处理

采用SPSS 11.5软件对数据进行统计分析。HBV DNA、ALT较基线下降采用双侧 $t$ 检验;eGFR及SCr的改变与ALT的复常、HBeAg转阴或转换

率、HBV 低于检测下限的比率之间的相关性分析采用二分类反应变量非条件Logistic 回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者基线特征

入选患者共计58例,基线时平均年龄为32(18~60)岁,体重66.92(48~95)kg,其中男性48例,e抗原阳性患者45例,ALT均值为(140.98 ± 123.30) IU/L,HBV DNA(8.88 ± 1.50) log<sub>10</sub>拷贝/ml,SCr(69.67 ± 11.50) μmol/L(酶法),eGFR为(118.27 ± 19.29) ml/min/1.73m<sup>2</sup>。

二、替比夫定治疗过程中HBV DNA水平下降幅度及HBV DNA低于检测下限的比率:

替比夫定治疗12、24、36、52周时HBV DNA(PCR检测) < 500拷贝/ml的比例分别为30.43%、65.22%、69.57%和76.09%,随治疗时间的延长,HBV DNA低于检测下限的比率也逐渐增加,见图1~2。

### 三、替比夫定治疗过程中患者血清ALT的变化

替比夫定治疗过程中,ALT水平变化由基线(0周)时的140.98 U/L,分别降至53.21 U/L(12周)、39.88 U/L(24周)、30.72 U/L(36周)和30.00 U/L(48周),在相同访视点时ALT复常率分别为32.61%、67.39%、71.74%和76.09%,提示在替比夫定治疗CHB过程中,ALT水平逐渐接近正常,且随着治疗时间的延长ALT复常率升高,见图3~4。

### 四、替比夫定治疗过程中患者eGFR的变化

与基线相比,所有患者应用替比夫定抗病毒治疗后,在不同访视点的eGFR水平变化趋势图:eGFR较基线显著升高,血肌酐水平显著降低;eGFR越低的患者升高越明显,eGFR异常的患者(eGFR < 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)则改善更为显著,见图5。

### 五、替比夫定治疗52周时患者eGFR水平变化

与基线水平相比,患者应用替比夫定抗病毒治疗52周后eGFR变化(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)。按基线不同的肾小球率过滤分成5组,各组患者eGFR均有不同程度的升高,并且基线时的eGFR越低,其升高的幅度越大,见图6。

六、替比夫定治疗52周时患者血清肌酐显著降低以上曲线图提示,eGFR与SCr呈负相关,SCr

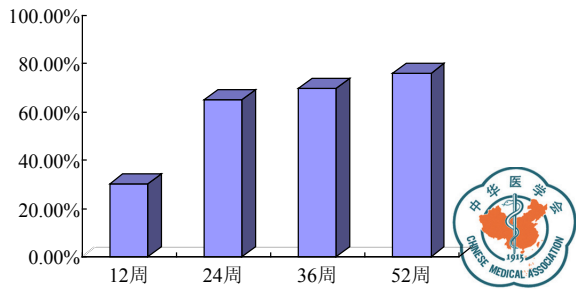


图1 HBV DNA < 500拷贝/ml的患者比例

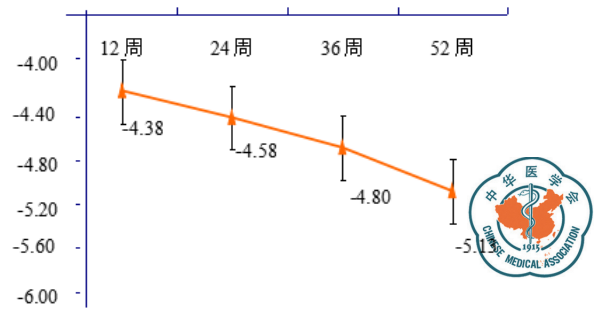


图2 HBV DNA从基线下降的变化平均值 (log<sub>10</sub>拷贝/ml)

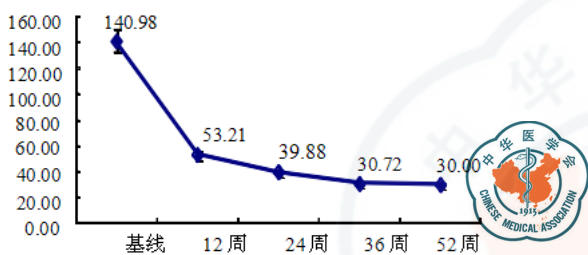


图3 替比夫定治疗过程中ALT水平的变化

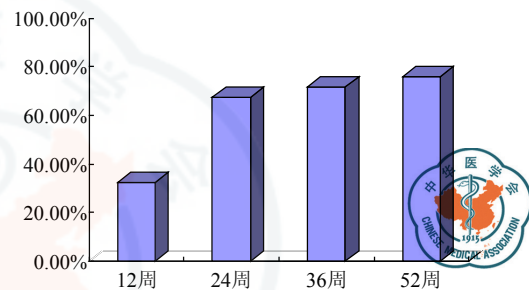


图4 替比夫定治疗过程中患者ALT复常率的变化

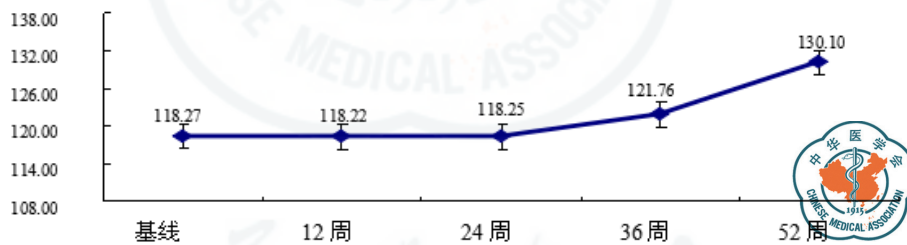


图5 替比夫定治疗过程中患者eGFR变化

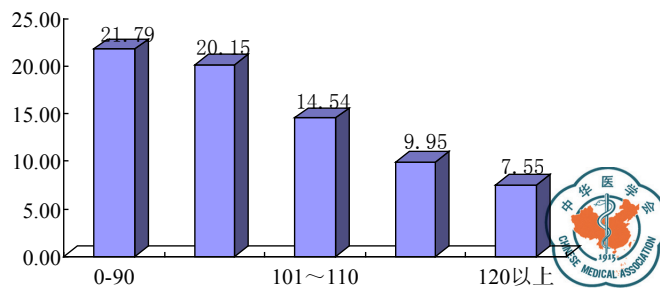


图6 替比夫定治疗52周时患者eGFR水平变化

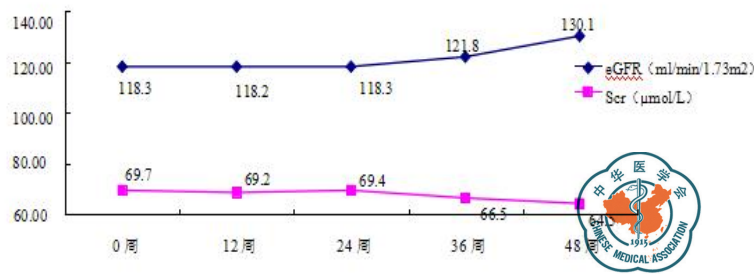


图7 替比夫定治疗过程中Scr与eGFR的变化趋势

逐渐降低，eGFR则逐渐升高，见表1。

所有患应用替比夫定抗病毒治疗52周后，血肌酐均值水平与基线相比，血肌酐显著降低，( $t = 3.871, P < 0.05$ )；同时，eGFR 升高到(130.1 ± 24.32) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>，与基线相比差异具有统计学意义( $t = 3.230, P = 0.01$ )，见图7。

七、eGFR改变与其他指标变化相关性的多元线性回归分析

eGFR改变与SCr变化之间的相关性：eGFR的改善与SCr变化相关( $t = -14.474, P < 0.01$ )，与HBV DNA是否低于检测下限( $t = -0.025, P > 0.05$ )、ALT变化( $t = -1.360, P > 0.05$ )、AST变化( $t = -0.750, P > 0.05$ )、CK变化( $t = 0.142, P > 0.05$ )及HBeAg血清学转换无关( $t = 1.051, P > 0.05$ )，见表2。

## 讨 论

随着核苷(酸)类似物[Nucleos(t)ide analogues, NAs]在我国的应用、接受抗病毒治疗

的慢性乙型肝炎患者的不断增多、用药时间的逐渐延长，越来越多的慢性乙型肝炎患者的病情得到了控制。但与此同时，NAs的不良反也引起更多的关注。目前，已有NAs在临床应用过程中引起肾损害的报道。美国的一项研究中对290例CHB患者进行分析发现，接受10 mg/d的145例患者中有3.68% (95%CI: 1.1~19.3) 因eGFR显著降低而退出研究，较不接受阿德福韦酯抗病毒治疗的患者因肾小球滤过率减低(eGFR ≤ 50 ml/min)而终止研究的比例(1.36%)高( $P = 0.02$ )。我国学者在对长期应用阿德福韦酯的CHB患者进行随访观察时，也发现很多患者存在肾功能受损<sup>[8-10]</sup>。因此，选择NAs治疗、控制病情的同时，还需慎重考虑患者的肾功能情况<sup>[11]</sup>。肾小球滤过率的估计值(eGFR)是目前评估肾功能的最佳指标之一<sup>[12]</sup>。eGFR的计算公式中包含了血肌酐浓度、年龄、性别、种族、身高和体重等指标，能较准确地反映患者的肾功能。有文献提示约20%的欧洲慢性乙型肝炎患者eGFR在治疗开始时就有轻度损害(60~90 ml/min)<sup>[13]</sup>。近年来，随着对替比夫定在抗HBV治疗中作用的

表1 入组患者应用替比夫定抗病毒治疗52周后血肌酐的变化值

访视点	SCr (μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	t	P
基线	69.67 ± 11.50		
12周	69.18 ± 14.46	0.284	0.853
24周	69.94 ± 10.72	-0.134	0.904
36周	66.51 ± 10.54	-0.644	0.155
52周	64.47 ± 11.07	3.871	0.027

表2 eGFR改变与其他指标变化相关性的多元线性回归分析

指标	方差	t	P
HBV DNA低于检测下限比率	3.085	-0.025	0.980
ALT变化	0.026	-1.360	0.182
AST变化	0.042	0.750	0.457
CK变化	0.005	0.142	0.888
HBeAg血清学转换	9.428	1.051	0.303
SCr变化	0.146	-14.474	0.000

深入研究,发现其除了有较强的抗病毒作用外,还具有提高eGFR的作用<sup>[14]</sup>,但这些研究多数为国外研究,针对亚洲人甚至中国人使用替比夫定过程中eGFR变化的报道尚少<sup>[15]</sup>。本研究的所有入组患者均为我国的慢性乙型肝炎的初治患者,研究结果显示,替比夫定抗病毒治疗52周后,eGFR升高较基线水平有显著差异,基线时eGFR<90 ml/min的患者,用替比夫定抗病毒治疗52周后eGFR的改善更显著,但本研究中患者例数较少,该结果是否能推而广之,还有待进一步研究。研究中还发现LdT治疗后eGFR的改善独立于患者HBV DNA下降和ALT复常,即无论是否获得病毒学转阴或ALT复常,均可出现eGFR的升高及肾功能改善。相关机理还需进一步研究。对伴有肾功能轻度损害的乙型肝炎肝硬化患者,应用替比夫定抗病毒治疗是否可以改善肾功能,还有待于在临床应用中进一步积累经验或深入研究。由于肝硬化患者抗病毒的疗程远远长于慢性乙型病毒性肝炎患者,因此,临床用药时不仅要考虑药物抑制病毒的能力、药物的毒副作用,还要警惕耐药的发生。综合考虑多种影响因素,才能使患者获益最大。

### 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).中国肝病杂志:电子版,2011,3(1):40-56.
- 2 Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*,2009,136(2):486-495.
- 3 Hsu CW, Chao YC, Lee CM, et al. Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at week 24. *BMC Gastroenterol*,2012,12(12):178-186.
- 4 Piccolo P, Lenci I, di Paolo D, et al. A randomized controlled trial of sequential pegylated interferon- $\alpha$  and telbivudine or vice versa for 48 weeks in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther*,2013,18(1):57-64.
- 5 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.南方医科大学学报,2012,32(6):826-829.
- 6 Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*,2013,20(4):e37-e46.
- 7 Gane E, Deray G, Piratvisuth T, et al. Renal function of chronic hepatitis B (CHB) patients improves with telbivudine treatment. Thailand, Bangkok:APASL,2011.
- 8 王桂爽,蔡皓东.阿德福韦酯和替诺福韦相关性肾小管病.药物不良反应杂志,2010,12(1):31-36.
- 9 曾彩虹,黄倩,范芸,等.肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(1):26-31,56.
- 10 田敬华,何艳群,马小艳,等.慢性乙型肝炎患者在阿德福韦酯治疗期间的肌酐和血磷水平变化.中华肝病杂志,2013,21(3):239-240.
- 11 Papatheodoridis GV. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogues. *Liver Int*,2011,31(1):95-103.
- 12 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*,2009,150(9):604-612.
- 13 Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*,2006,17(10):2937-2944.
- 14 Mederacke I, Yurdaydin C, Großhennig A, et al. Renal function during treatment with adefovir plus peginterferon alfa-2a vs either drug alone in hepatitis B/D co-infection. *J Viral Hepat*,2012,19(6):387-395.
- 15 Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*,2012,379(9818):815-822.

(收稿日期:2013-06-02)  
(本文编辑:孙荣华)

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/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(6):855-859.