

· 肝纤维化及肝硬化 ·

DOI: 10.12449/JCH241013

富马酸丙酚替诺福韦治疗首次失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的效果和安全性分析

荣欣欣, 徐缘媛, 杨广德, 王霞, 傅涓涓, 李丽, 潘修成

徐州医科大学附属医院感染性疾病科, 江苏徐州 221000

通信作者: 潘修成, xzpxc68@126.com (ORCID: 0000-0001-9706-9458)

摘要: 目的 探讨富马酸丙酚替诺福韦(TAF)在首次失代偿期乙型肝炎肝硬化患者中的应用价值,明确其对肾功能和脂代谢的影响。方法 选取2020年1月1日—2022年12月31日在徐州医科大学附属医院接受TAF抗病毒治疗的首次失代偿期乙型肝炎肝硬化住院患者57例,所有患者接受TAF抗病毒治疗。收集患者基线、治疗12、24和48周时病毒学、血清学、肝功能、肾功能、血清磷及血脂等指标。符合正态分布的计量资料组间比较采用配对 t 检验或单组重复测量方差分析,符合偏态分布的计量资料组间比较采用Friedman检验;计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。结果 共52例患者完成了48周随访。治疗12、24、48周后,实现HBV DNA阴转的比例分别为38.5%、63.5%、84.6%,ALT复常率分别为71.2%、82.7%、82.7%,Child-Pugh A级患者占比分别升至55.8%、73.1%、92.3%。治疗48周内,胱抑素-C($\chi^2=35.163$, $P<0.001$)、血清磷水平($F=8.600$, $P<0.001$)显著升高。血脂分析中LDL-C水平显著升高($\chi^2=10.064$, $P=0.018$),TC/HDL-C比值从基线3.61(2.61~5.84)持续下降至3.27(2.70~4.36)($\chi^2=5.000$, $P=0.172$)。结论 TAF可以快速抑制失代偿期乙型肝炎肝硬化患者HBV复制和显著改善肝功能,对肾功能无明显影响,但需密切监测血脂水平。

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 富马酸丙酚替诺福韦; 治疗结果**基金项目:** 国家科技重大专项(2018ZX10302206-001-003)

Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate in patients with first-time hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis

RONG Xinxin, XU Yuanyuan, YANG Guangde, WANG Xia, FU Juanjuan, LI Li, PAN Xiucheng. (Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

Corresponding author: PAN Xiucheng, xzpxc68@126.com (ORCID: 0000-0001-9706-9458)

Abstract: Objective To investigate the application value of tenofovir alafenamide fumarate (TAF) in patients with first-time hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis (HBV-DC) and its impact on renal function and lipid metabolism. **Methods** A total of 57 patients with first-time HBV-DC who were hospitalized and received TAF antiviral therapy in The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 1, 2020 to December 31, 2022 were enrolled, and all of them received TAF antiviral therapy. Related data were collected at baseline and at weeks 12, 24, and 48 of treatment, including virological and serological indicators, liver and renal function, serum phosphorus, and blood lipids. The paired t -test or single group repeated measures ANOVA were used for comparison of normally distributed continuous data, the Friedman test was used for comparison of non-normally distributed continuous data, and the chi-square test or the Fisher's exact test were used for categorical data. **Results** A total of 52 patients completed the 48 weeks of follow-up. After 12, 24, and 48 weeks of treatment, the patients achieving HBV DNA seroconversion accounted for 38.5%, 63.5%, and 84.6%, respectively; the alanine aminotransferase normalization rate were 71.2%, 82.7%, and 82.7%, respectively; the proportion of the patients with Child-Pugh class A disease increased to 55.8%, 73.1%, and 92.3%, respectively. Within the 48 weeks of treatment, there were significant increases in the levels of cystatin C ($\chi^2=35.163$, $P<$

0.001) and serum phosphorus ($F=8.600$, $P<0.001$) and low-density lipoprotein cholesterol ($\chi^2=10.064$, $P=0.018$). The ratio of total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol decreased continuously from 3.61 (2.61 ~ 5.84) to 3.27 (2.70 ~ 4.36) ($\chi^2=5.000$, $P=0.172$). **Conclusion** TAF can rapidly inhibit HBV replication and significantly improve liver function in HBV-DC patients, with no significant impact on renal function. However, blood lipid should be closely monitored.

Key words: Hepatitis B; Liver Cirrhosis; Tenofovir Alafenamide Fumarate; Treatment Outcome

Research funding: National Science and Technology Major Projects (2018ZX10302206-001-003)

失代偿期肝硬化是慢性乙型肝炎(CHB)病情进展的晚期阶段^[1]。未经抗病毒治疗的CHB患者肝硬化的年发生率为2%~10%,一旦进入失代偿期,可出现腹水、食管胃静脉曲张破裂出血及肝性脑病等严重并发症^[2]。失代偿期乙型肝炎肝硬化(HBV-related decompensated cirrhosis, HBV-DC)患者5年生存率仅为14%~35%^[3],而有效的抗病毒治疗可以改善患者肝功能和长期预后^[4],将5年的病死率降低(2.61%~4.92%)^[5]。恩替卡韦(ETV)和富马酸替诺福韦二酯(TDF)已被推荐为HBV-DC患者的一线抗HBV药物^[6],这两种药物均耐药性低且具有强效的抗病毒作用。然而,有研究表明与TDF治疗相比,ETV治疗与较高的HCC发展风险相关^[7];而长期应用TDF治疗存在肾损伤及骨质疏松的风险^[8]。

富马酸丙酚替诺福韦(TAF)与TDF同为替诺福韦(TFV)前体药物,在靶细胞内转化为具有生物活性的替诺福韦二磷酸(TFV-DP)发挥抗病毒作用,而TAF在TDF结构基础上又进行了磷酸酯化修饰,使得在血浆中的稳定性高于TDF,能在更低剂量下递送至靶细胞,不仅发挥强效抗病毒作用,还具有骨、肾安全性上的优势^[9]。目前关于TAF治疗HBV-DC患者的研究甚少,本文拟回顾性研究TAF治疗首次HBV-DC患者的效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2020年1月1日—2022年12月31日在本院首次住院的HBV-DC患者,首次应用TAF 25 mg, 1次/d(韦立德,美国吉利德公司;特立晖,山东省齐鲁制药有限公司)进行抗病毒治疗。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 75 岁;(2)HBsAg阳性 ≥ 6 个月,且基线时HBV DNA水平可检(≥ 20 IU/mL);(3)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中HBV-DC的诊断标准;(4)既往未接受过核苷类似物的抗病毒治疗。排除标准:(1)除HBV外合并其他嗜肝病毒感染;(2)合并自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝病等其他肝脏疾病;(3)既往有肝细胞癌病史或首次入院后6个月内诊断为肝细

胞癌患者;(4)同时患有其他显著影响患者生存率的疾病,包括血液病、免疫性疾病或恶性肿瘤等其他重大疾病;(5)有脾切除手术史,经颈静脉肝内门体分流术史或随访过程中行肝移植手术的患者。

1.2 研究方法 人口统计学资料来自于电子病历系统,根据患者门诊和住院记录及出院电话随访记录患者情况。治疗前记录患者的基线资料,之后每12周随访1次,收集HBV DNA水平(检测法:Taqqman实时荧光定量PCR法,试剂:湖南圣湘生物HBV检测试剂盒,检测灵敏度:20 IU/L)、HBeAg、抗-HBe、肝功能、肾功能、血清磷水平、血脂水平等。每24周进行一次腹部超声或相关影像学检查。每次就诊时对所有患者进行临床检查和治疗依从性咨询。从患者治疗开始起随访48周。主要有效性终点是HBV DNA阴转(HBV DNA <20 IU/mL)。次要有效性终点定义为ALT复常(ALT ≤ 40 U/L)、HBeAg阴转、48周时Child-Pugh评分的改善/稳定。安全性终点是肾功能、血清磷水平及血脂水平的改变。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各时间段比较采用配对 t 检验或单组重复测量方差分析;符合偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,各时间段比较采用Friedman检验;计数资料各时间段比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV-DC患者基线特征 共入组57例患者,最终完成48周治疗的52例患者纳入分析。平均年龄46.1岁,男38例(73.1%),HBeAg阳性患者30例(57.7%),平均Child-Pugh评分为8.37,基线特征见表1。

2.2 病毒学应答 TAF治疗12、24、48周后,实现HBV DNA阴转的比例分别为38.5%(20/52)、63.5%(33/52)、84.6%(44/52)。治疗期间HBV DNA水平显著下降,分别较基线下降了 $3.83 \log_{10}$ IU/mL($t=22.204$, $P<0.001$)、 $4.16 \log_{10}$ IU/mL($t=25.187$, $P<0.001$)、 $4.43 \log_{10}$ IU/mL($t=27.135$, $P<0.001$)。在30例基线HBeAg阳性的患者

表1 入组患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients

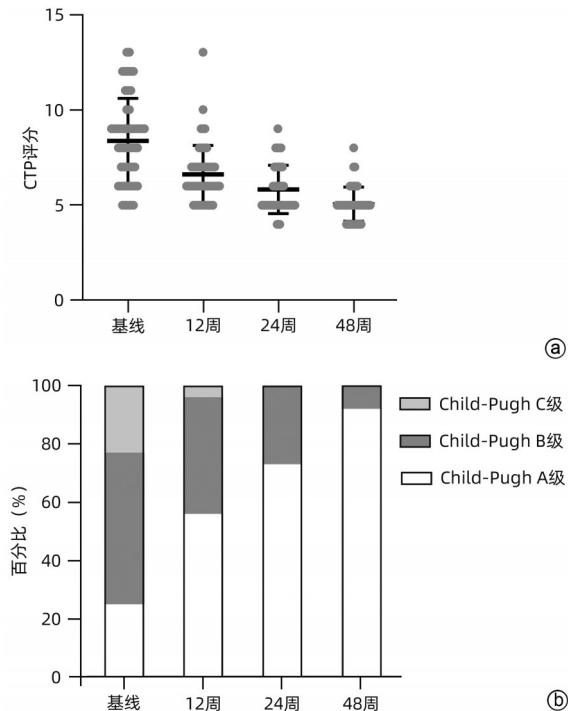
指标	数值
男[例(%)]	38(73.1)
年龄(岁)	46.1±11.5
HBeAg 阳性[例(%)]	30(57.7)
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	5.82±1.18
ALT(U/L)	109(55~415)
TBil(μmol/L)	27.25(18.78~46.68)
Alb(g/L)	34.34±6.73
PT(s)	15.00(13.33~18.05)
PLT(×10 ⁹ /L)	97±44
Child-Pugh 分级[例(%)]	
A 级	13(25.0)
B 级	27(51.9)
C 级	12(23.1)
Child-Pugh 评分	8.37±2.23
首次失代偿事件[例(%)]	
腹水	48(92.3)
肝性脑病	2(3.8)
消化道出血	2(3.8)
SCr(μmol/L)	64(51~74)
Cys-C(mg/L)	0.92(0.81~1.02)
eGFR(mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	108.60±18.73
eGFR[例(%)]	
<90 mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	10(19.2)
≥90 mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	42(80.8)
血清磷(mmol/L)	1.06±0.18
TC(mmol/L)	3.70(3.07~4.29)
TG(mmol/L)	1.15(0.80~1.47)
HDL-C(mmol/L)	1.01±0.46
LDL-C(mmol/L)	2.06(1.46~2.55)
TC/HDL-C	3.61(2.61~5.84)
乙型肝炎家族史[例(%)]	7(13.5)
高血压[例(%)]	7(13.5)
糖尿病[例(%)]	9(17.3)

注:SCr,血肌酐;Cys-C,胱抑素-C;eGFR,估算肾小球滤过率。

中,治疗12、24、48周后,实现HBeAg阴转比例分别为20.0%(6/30)、30.0%(9/30)、36.7%(11/30),实现HBeAg血清学转换的比例分别为3.3%(1/30)、6.7%(2/30)、13.3%(4/30)(表2)。

2.3 ALT和Child-Pugh的变化 TAF治疗12、24、48周后,ALT复常率分别为71.2%(37/52)、82.7%(43/52)、82.7%(43/52)(表2),平均Child-Pugh评分分别为6.62±1.51($t=-6.577, P<0.001$)、5.83±1.26($t=-9.001, P<0.001$)、5.06±0.90($t=-10.925, P<0.001$),均较基线显著降低。Child-Pugh A级患者占比分别升至55.8%($\chi^2=10.224, P=0.003$)、73.1%($\chi^2=24.047, P<0.001$)、92.3%($\chi^2=48.570, P<0.001$)(图1)。

2.4 肾功能和血清磷水平的变化 血SCr水平在基线与治疗期间相比差异有统计学意义($\chi^2=17.222, P=$



注:a, Child-Pugh评分变化;b, Child-Pugh分级占比变化。

图1 TAF治疗48周患者Child-Pugh评分及分级变化
Figure 1 Changes in Child-Pugh scores and status at 48 weeks of TAF treatment

表2 TAF治疗48周患者病毒学应答和ALT变化

Table 2 Changes in the virological response and ALT levels at 48 weeks of TAF treatment

指标	12周	24周	48周
HBV DNA 阴转[例(%)]	20(38.5)	33(63.5)	44(84.6)
HBV DNA 变化值(log ₁₀ IU/mL)	-3.83±1.24	-4.16±1.19	-4.43±1.18
HBeAg 阴转[例(%)]	6(20.0)	9(30.0)	11(36.7)
HBeAg 血清学转换[例(%)]	1(3.3)	2(6.7)	4(13.3)
ALT 复常[例(%)]	37(71.2)	43(82.7)	43(82.7)

0.001),进一步分析仅在24周时水平 $[65(56 \sim 82)\mu\text{mol/L}]$ 较基线显著升高($P<0.001$)。eGFR水平在治疗期间与基线相比差异均无统计学意义($F=1.601$, $P=0.201$)。Cys-C水平在治疗12、24、48周时均较基线显著升高($\chi^2=35.163$, $P<0.001$),分别为 $0.99(0.91 \sim 1.14)\text{ mg/L}$ ($P<0.001$)、 $0.99(0.90 \sim 1.19)\text{ mg/L}$ ($P<0.001$)、 $1.01(0.82 \sim 1.14)\text{ mg/L}$ ($P=0.003$)。血清磷水平在治疗12、24、48周时均较基线显著升高($F=8.600$, $P<0.001$),分别为 $(1.15\pm 0.19)\text{ mmol/L}$ ($P=0.001$)、 $(1.15\pm 0.18)\text{ mmol/L}$ ($P<0.001$)、 $(1.14\pm 0.17)\text{ mmol/L}$ ($P=0.001$) (表3)。

对10例基线eGFR水平 $<90\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 的患者进一步分析,平均基线eGFR水平为 $(75.27\pm 15.00)\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$,TAF治疗期间eGFR水平较基线无明显变化,然而其中有3例(2例在12周、1例在24周时)实现eGFR水平上升至 $>90\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$,并维持至48周。

2.5 血脂的变化 血脂分析检测TC、TG、HDL-C和LDL-C,并计算TC/HDL-C比值。结果显示,TC、TG水平、TC/HDL-C比值在治疗12、24、48周时与基线相比差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。HDL-C水平在基线与治疗期间相比差异有统计学意义($F=5.201$, $P=0.005$),进一步分析在24周($P=0.005$)、48周($P=0.002$)时水平较基线显著升高。LDL-C水平在基线与治疗期

间相比差异有统计学意义($\chi^2=10.064$, $P=0.018$),进一步分析在24周($P=0.019$)、48周($P=0.003$)时水平较基线显著升高(表4)。

3 讨论

抗病毒治疗是乙型肝炎肝硬化治疗的关键^[10],能逆转肝纤维化^[11],甚至可以实现再代偿^[12]。本研究发现TAF有效抑制HBV复制、改善肝功能。治疗48周后实现HBV DNA阴转的比例为84.6%,ALT复常率为82.7%,Child-Pugh A级患者占比升至92.3%。既往研究初治HBV-DC患者的报道中,治疗48周后ETV实现HBV DNA阴转率为89.1%^[13],TDF为70.2%^[14]。与ETV和TDF相比,TAF同样可以实现较高的完全病毒学应答,同时显著改善肝功能。

已有报道^[15-16]长期应用TDF会导致肾损伤。Tsai等^[17]发现,与替比夫定和ETV相比,TDF(基线肝硬化人群占比47.1%)平均治疗17个月 after eGFR水平显著降低(从基线 $92.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 降低至 $85.6\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$),且多变量分析表明TDF治疗是肾功能恶化的独立危险因素。此前,在全球Ⅲ期主要针对CHB患者的临床研究108/110中(基线约10%肝硬化患者)^[18-19],TAF被证实肾脏安全性优于TDF。该研究发现治疗48到96周,TAF组中eGFR水平降低幅度 $[(-1.2 \sim -0.6)\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}]$

表3 TAF治疗48周患者肾功能和血清磷水平变化

Table 3 Changes in renal function and serum phosphate levels at 48 weeks of TAF treatment

时间	SCr($\mu\text{mol/L}$)	eGFR($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)	Cys-C(mg/L)	血清磷(mmol/L)
基线	64(51 ~ 74)	108.60 $\pm$ 18.73	0.92(0.81 ~ 1.02)	1.06 $\pm$ 0.18
12周	65(56 ~ 73)	108.77 $\pm$ 19.59	0.99(0.91 ~ 1.14) ¹⁾	1.15 $\pm$ 0.19 ³⁾
24周	65(56 ~ 82) ¹⁾	105.59 $\pm$ 21.19	0.99(0.90 ~ 1.19) ¹⁾	1.15 $\pm$ 0.18 ¹⁾
48周	64(52 ~ 73)	108.52 $\pm$ 18.45	1.01(0.82 ~ 1.14) ²⁾	1.14 $\pm$ 0.17 ⁴⁾
统计值	$\chi^2=17.222$	$F=1.601$	$\chi^2=35.163$	$F=8.600$
P 值	0.001	0.201	<0.001	<0.001

注:与基线比,1) $P<0.001$;2) $P=0.003$;3) $P=0.001$;4) $P<0.001$ 。

表4 TAF治疗48周患者血脂变化

Table 4 Changes in lipid profiles levels at 48 weeks of TAF treatment

时间	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TC/HDL-C
基线	3.70(3.07 ~ 4.29)	1.15(0.80 ~ 1.47)	1.01 $\pm$ 0.46	2.06(1.46 ~ 2.55)	3.61(2.61 ~ 5.84)
12周	3.68(3.30 ~ 4.33)	0.96(0.81 ~ 1.48)	1.13 $\pm$ 0.36	2.22(1.71 ~ 2.61)	3.55(2.53 ~ 4.50)
24周	3.70(3.40 ~ 4.32)	1.04(0.78 ~ 1.34)	1.22 $\pm$ 0.35 ¹⁾	2.26(1.76 ~ 2.65) ³⁾	3.21(2.70 ~ 4.16)
48周	4.07(3.55 ~ 4.64)	1.14(0.82 ~ 1.48)	1.22 $\pm$ 0.32 ²⁾	2.39(1.96 ~ 2.94) ⁴⁾	3.27(2.70 ~ 4.36)
统计值	$\chi^2=7.015$	$\chi^2=0.750$	$F=5.201$	$\chi^2=10.064$	$\chi^2=5.000$
P 值	0.071	0.861	0.005	0.018	0.172

注:与基线比,1) $P=0.005$;2) $P=0.002$;3) $P=0.019$;4) $P=0.003$ 。

和SCr水平升高幅度 $[(0.003 \sim 0.01) \text{ mg/dL}]$ 均显著低于TDF组。一项纳入经颈静脉肝内门体分流术术后的HBV-DC患者的研究^[20]中,ETV组、TDF组和TAF组术后24周eGFR水平均有所改善,而与TDF和ETV组相比,TAF组在改善eGFR方面具有显著优势。本研究中TAF治疗48周内,SCr和eGFR水平较基线均无明显改变,此外,对基线eGFR水平 $<90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的10例患者分析中,发现有3例患者实现eGFR水平改善至 $>90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。以上结果表明TAF在肾功能方面显示出较好的安全性,可作为长期治疗HBV-DC患者的更好选择,尤其是对于有肾损伤风险的患者。

有趣的是,本研究还观察到TAF治疗12周后Cys-C水平显著升高并维持至48周。Cys-C是一种分泌蛋白,正常情况下在细胞中稳定表达,几乎完全被肾小球过滤,而不会被肾小管重吸收,是评估肾功能的新指标^[21-22]。然而有报告^[23]表明,尽管Cys-C水平确实随肾功能而变化,但在不同的病理生理条件下,Cys-C的合成和分泌受到严格调控,如糖皮质激素、C反应蛋白水平、甲状腺功能以及心血管和神经系统疾病都会影响Cys-C水平。以上结果提示TAF可能会影响血清Cys-C水平,但是Cys-C水平的变化能否作为TAF相关肾损伤的指标,有待进一步研究。

骨质代谢异常是TDF治疗的另一安全问题。TDF引起的骨密度降低与近端肾小管功能障碍导致的低磷血症有关^[24]。血清磷水平不仅能反映肾功能的改变,某种程度上也能反映可能的骨质损害。本研究中TAF治疗期间血清磷水平均有所升高,提示TAF能够改善血清磷的水平,进一步表明了TAF对肾功能和骨骼的安全性,特别是对伴有骨质疏松的HBV-DC患者,TAF应是抗HBV药物的优选。

目前,对长期应用TAF可能引起的血脂代谢紊乱存有争议。既往关于CHB患者的研究中,Suzuki等^[25]发现从TDF转为TAF单药治疗后,TC、HDL-C和LDL-C水平均显著升高,TC和LDL-C水平异常的比例从1.4%增至5.8%;但Jeong等^[26]研究发现TAF并不会导致血脂状况恶化。血脂是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)相关的危险因素,LDL-C在动脉粥样硬化的发生和发展中起关键作用,然而也有研究^[27]表明与LDL-C水平相比,TC/HDL-C比值可以更好地预测发生ASCVD的风险。Quispe等^[28]发现当TC/HDL-C比值低于中位数(4.2)时,LDL-C高水平($\geq 3.48 \text{ mmol/L}$)与低水平($< 3.48 \text{ mmol/L}$)

相比,ASCVD风险没有显著增加。本研究中TAF治疗48周内,虽然LDL-C水平较基线有所升高,但TC/HDL-C比值持续降低,同时HDL-C水平持续升高,所以TAF治疗过程中引起的LDL-C水平升高不足以说明相应ASCVD发生风险的增加,还需要进一步研究明确。

本研究存在一些局限性,如单中心回顾性临床研究,样本量较少,随访时间短,未涉及发生癌变风险的观察等,后期笔者团队将采取前瞻性研究,同时扩大样本量、延长观察年限,进一步证实本研究结果的可靠性。

综上所述,在这项为期48周的研究中,TAF治疗HBV-DC患者在抗病毒和改善肝功能方面均有显著疗效,随访期间未观察到肾损伤,但需规律监测血脂水平。

伦理学声明: 本研究方案于2023年7月27日经由徐州医科大学附属医院伦理委员会审批,批号:XYFY2023-KL258-01。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 荣欣欣负责课题设计,资料分析,撰写论文;徐缘媛、杨广德、王霞参与收集及分析数据;傅涓涓、李丽修改论文;潘修成负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] BERGUA JM, CABRERA C, BAÑAS H. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 2009, 360(3): 304-306. DOI: 10.1056/NEJMc082247.
- [2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006. 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
- [3] FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 335-352. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011.
- [4] JANG JW, CHOI JY, KIM YS, et al. Effects of virologic response to treatment on short- and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection and decompensated cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(12): 1954-1963. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.063.
- [5] JU YC, JUN DW, CHOI J, et al. Long term outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis B associated decompensated cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(40): 4606-4614. DOI: 10.3748/wjg.v24.i40.4606.
- [6] TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [7] CHOI J, KIM HJ, LEE J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: A Korean nationwide cohort study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(1): 30-36. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4070.

- [8] MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468-475. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
- [9] MURAKAMI E, WANG T, PARK Y, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6): 3563-3569. DOI: 10.1128/AAC.00128-15.
- [10] HUANG T, NIU HY, ZHANG Q, et al. Current status and outlook of research on integrated Chinese and western medicine treatment of hepatitis B cirrhosis[J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2023, 39(1): 113-117. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2023.01.025.
黄涛, 牛宏垚, 张倩, 等. 乙型肝炎肝硬化的中西医结合治疗研究现状及展望[J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(1): 113-117. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2023.01.025.
- [11] LUO X, QU Y, CAI XB, et al. Effects of antiviral therapy on the reversal of liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(11): 2596-2598. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.032.
罗昕, 曲颖, 蔡晓波, 等. 抗病毒治疗对肝纤维化逆转的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(11): 2596-2598. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.032.
- [12] RUAN JJ, WEN SF, WANG X, et al. Influencing factors for recompensation in patients with first-time decompensated hepatitis B cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(8): 1796-1800. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.015.
阮佳佳, 温世飞, 王霞, 等. 首次失代偿期乙型肝炎肝硬化患者获得再代偿的影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(8): 1796-1800. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.015.
- [13] SHIM JH, LEE HC, KIM KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(2): 176-182. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.007.
- [14] LEE SK, SONG MJ, KIM SH, et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(13): 2396-2403. DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2396.
- [15] HAN Y, ZENG AJ, LIAO HY, 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]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 168-175. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.022.
- [16] TSAI HJ, CHUANG YW, LEE SW, et al. Using the chronic kidney disease guidelines to evaluate the renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12): 1673-1681. DOI: 10.1111/apt.14682.
- [17] TSAI MC, CHEN CH, TSENG PL, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: Real world experience[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(1): 95. e1-95. 95. e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.035.
- [18] AGARWAL K, BRUNETTO M, SETO WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 672-681. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.
- [19] CHAN HLY, 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]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 185-195. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3.
- [20] YAO X, HUANG S, ZHOU H, et al. Clinical efficacy of antiviral therapy in patients with hepatitis B-related cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(30): 5088-5099. DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.5088.
- [21] SHLIPAK MG, MATTES MD, PERALTA CA. Update on cystatin C: Incorporation into clinical practice[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 595-603. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027.
- [22] LIU QQ, YANG J, HU SS, et al. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of renal injury in liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(6): 1461-1467. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.032.
刘清清, 杨婧, 胡绍山, 等. 肝硬化肾损伤的发病机制与诊治进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1461-1467. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.032.
- [23] XU YK, DING Y, LI XC, et al. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(5): 442-451. DOI: 10.1038/icb.2014.121.
- [24] WANG FD, ZHOU J, LI LQ, et al. Improved bone and renal safety in younger tenofovir disoproxil fumarate experienced chronic hepatitis B patients after switching to tenofovir alafenamide or entecavir[J]. *Ann Hepatol*, 2023, 28(5): 101119. DOI: 10.1016/j.ahep.2023.101119.
- [25] SUZUKI K, SUDA G, YAMAMOTO Y, et al. Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B[J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0261760. DOI: 10.1371/journal.pone.0261760.
- [26] JEONG J, SHIN JW, JUNG SW, et al. Tenofovir alafenamide treatment may not worsen the lipid profile of chronic hepatitis B patients: A propensity score-matched analysis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(2): 254-264. DOI: 10.3350/cmh.2021.0314.
- [27] ARSENAULT BJ, BOEKHOLDT SM, KASTELEIN JJP. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(4): 197-206. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.223.
- [28] QUISPE R, ELSHAZLY MB, ZHAO D, et al. Total cholesterol/HDL-cholesterol ratio discordance with LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: The ARIC study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(15): 1597-1605. DOI: 10.1177/2047487319862401.

收稿日期: 2024-01-10; 录用日期: 2024-02-04

本文编辑: 王亚南

引证本文: RONG XX, XU YY, YANG GD, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate in patients with first-time hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(10): 2008-2013.
荣欣欣, 徐缘媛, 杨广德, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗首次失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的效果和安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(10): 2008-2013.