【临床研究】

丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯治疗乙型肝炎相关性免疫球蛋白 A 肾病的疗效分析

姜 丽[1]，谢 梅[2*]，乔旭东[3]
（1. 延安职业技术学院医学系，陕西延安 716099；2. 延安市人民医院感染科，陕西延安 716099；
3. 西安市第九医院超声医学科，陕西西安 710054）

摘要：目的 探讨丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯治疗乙型肝炎相关性免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）A 肾病疗效。**方法** 纳入 2016 年 2 月至 2020 年 2 月我院收治的乙型肝炎相关性 IgA 肾病患者共计 82 例，对其进行病历资料回顾性分析，将采用丙酚替诺福韦治疗的 41 例患者设为对照组，丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯治疗的 41 例患者设为研究组。比较两组临床疗效，对比分析治疗前后两组肝肾功能及乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）血清标志物水平。**结果** 研究组总有效率为 95.12%，显著高于对照组 78.05%（$P < 0.05$）。治疗后，两组 24 h 尿蛋白定量（24-hour urinary protein quantification，24-UCFP）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）均显著低于治疗前（$P < 0.05$），白蛋白（albumin，Alb）显著高于治疗前（$P < 0.05$）；治疗后，研究组 24-UCFP、ALT 均显著低于对照组（$P < 0.05$），Alb 显著高于对照组（$P < 0.05$）。治疗后，研究组 HBV-DNA 阳性的转阴率显著高于对照组（$P < 0.05$）。**结论** 乙型肝炎相关性 IgA 肾病给予丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯治疗，临床疗效确切，对改善肝肾功能及控制 HBV 均具有较高应用价值。

关键词：丙酚替诺福韦；肝肾功能；吗替麦考酚酯；免疫球蛋白A肾病；乙型肝炎病毒
中图分类号：R692.3^{+}1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2022）07-0863-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.009

Efficacy analysis of tenofovir alafenamide combined with mycophenolate mofetil in the treatment of hepatitis B-related Immunoglobulin A nephropathy

JIANG Li[1], XIE Mei[2*], QIAO Xudong[3]
（*1. Yan'an Vocational and Technical College Faculty of Medicine, Yan'an 716099, Shaanxi Province, China;*
2. Department of Infections Dseases Yan'an People's Hospital, Yan'an 716099, Shaanxi Province, China;
3. Department of Ultrasound Medicine, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the efficacy of tenofovir alafenamide combined with mycophenolate mofetil in the treatment of hepatitis B-related immunoglobulin（Ig）A nephropathy. ***Methods*** A total of 82 patients with hepatitis B-related IgA nephropathy admitted to our hospital from February 2016 to February 2020 were included for retrospective analysis of their medical records, and 41 patients treated with tenofovir alafenamide were set as controls group, 41 patients treated with tenofovir alafenamide combined with mycophenolate mofetil were set as the study group. The clinical efficacy between the two groups were compared. The liver and kidney function and serum marker levels of hepatitis B virus（HBV）in the two groups before and after treatment were compared. ***Results*** The total effective rate in the study group was 95.12%, which was significantly higher than 78.05% in the control group（$P<0.05$）. After treatment, the 24-hour urinary protein quantification（24-UCFP）and alanine aminotransferase（ALT）in the two groups were significantly lower than those before treatment

收稿日期：2022-03-09
作者简介：姜丽，讲师，研究方向：肝脏疾病超声介入的诊治。
通信作者：谢梅，副主任医师，研究方向：肝病及传染病。

（$P<0.05$），and albumin（Alb）was significantly higher than that before treatment（$P<0.05$）. After treatment, 24-UCFP and ALT in the study group were significantly lower than those in the control group（$P<0.05$），and Alb was significantly higher than that in the control group（$P<0.05$）. After treatment, the negative rate of HBV-DNA positive in the study group was significantly higher than that in the control group（$P<0.05$）. ***Conclusion*** Tenofovir alafenamide combined with mycophenolate mofetil in the treatment of hepatitis B-related IgA nephropathy has a definite clinical effect, and has high application value for the improvement of liver and kidney function and the control of HBV.

Key words: tenofovir alafenamide; liver and kidney function; mycophenolate mofetil; immunoglobulin A nephropathy; hepatitis B virus

乙型肝炎相关性肾炎指的是由乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染导致的肾小球肾炎，目前这一疾病的致病机制尚未完全明确，研究发现，其与 HBV 感染后循环免疫复合物沉积相关，也有学者认为与肾脏细胞感染 HBV 有关[1]。部分研究表示，HBV 感染后机体免疫功能失调，引发肾脏病理改变，但这一改变仅存在于部分 HBV 感染者[2]。乙型肝炎相关性免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）A 肾病是指以 IgA 为主的 Ig 沉积于肾小球系膜区而造成的肾脏病变，主要病理变化为沉积引起的机体局部抗感染能力下降。目前，乙型肝炎相关性肾炎临床尚无特效治疗方法，多采用免疫抑制剂、干扰素或阿糖腺苷等药物遏制 HBV 感染扩散[3]。丙酚替诺福韦是新进研制的治疗慢性 HBV 感染的抗病毒药物，2018 年 11 月中国上市，国内研究表明，与常规药物富马酸替诺福韦酯相比，前者肝脏靶向性更强，血浆稳定性更高，用药更加安全[4]。吗替麦考酚酯属于免疫抑制类药物，服药后经酶的降解生成麦考酚酸，其具有较强的生物活性，起到次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶的作用，具有高选择性和免疫抑制作用[5]。既往治疗乙型肝炎相关性 IgA 肾病以规范性抗病毒药物为主，但疗效有一定的局限性，近年来越来越多的学者认为 HBV 感染后机体免疫功能失调是 IgA 肾病发病的重要机制，因此给予免疫抑制类药物治疗可能具有更佳的临床疗效。为探究治疗乙型肝炎相关性 IgA 肾病的更佳用药方案，本研究选取我院 2016 年 2 月至 2020 年 2 月 82 例乙型肝炎相关性 IgA 肾病患者，探讨丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯治疗这一疾病的应用效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2016 年 2 月至 2020 年 2 月我院收治的乙型肝炎相关性 IgA 肾病患者共计 82 例，对其进行病历资料回顾性分析，将采用丙酚替诺福韦治疗的 41 例患者设为对照组，丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯治疗的 41 例患者设为研究组。本研究经我院医学伦理委员会批准（2016013）。

纳入标准：均符合《实用内科学》[6] 中相关诊断标准；病理活检发现 HBV 抗原；血清 HBV 表面抗原（serum hepatitis B virus surface antigen，HBsAg）、HBV e 抗原（hepatitis B virus e antigen，HBeAg）或 HBV 脱氧核糖核酸（the DNA of the hepatitis B virus，HBV-DNA）呈阳性；出现肾病综合征症状；患者意识清晰，对研究内容知情同意，签署知情同意书。

排除标准：合并肾小球肾炎等肝肾相关疾病，近期存在相关疾病药物治疗史，存在所用药物过敏或禁忌证，依从性差。

1.2 治疗方法

对照组给予富马酸丙酚替诺福韦片（25 mg/ 片，20151006，Patheon Inc.）治疗，每次 25 mg，一日 1 次，口服；研究组给予富马酸丙酚替诺福韦片联合吗替麦考酚酯片（0.5 g/ 片，20151114，上海罗氏制药有限公司）治疗，每次 0.5 g，一日 2 次，口服。两组均连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

主要疗效指标为临床治疗有效率。临床疗效

参照《慢性乙型肝炎防治指南（2015 年版）》[7] 评估。显效为临床症状消失，24 h 尿蛋白定量（24-hour urinary protein quantification, 24-UCFP）减少幅度超过 50%，HBV-DNA 转阴，肝肾功能正常；有效为临床症状有所好转，24-UCFP 减少幅度达 50%，HBV-DNA 水平显著降低，肝肾功能基本正常；无效为上述几个方面均无明显变化且出现恶化（加重）。总有效率＝显效例数＋有效例数 / 总例数 ×100%。

次要疗效指标为实验室检测指标，包括血肌酐、24-UCFP、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、白蛋白（albutein，Alb）水平及 HBV 血清标志物水平（HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 阳性率）。血肌酐应用化学比色法测定，ALT 及 Alb 采用化学发光试剂盒测定，试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司。24-UCFP、HBsAg 及 HBeAg 采用酶联免疫吸附法测定，试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。HBV-DNA 滴度采用荧光定量聚合酶链反应进行测定，试剂盒购自翌圣生物科技（上海）股份有限公司。

1.4 统计学方法

应用 SPSS24.0 软件进行统计学分析，年龄、肝肾功能指标等计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，若方差齐，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前、后比较采用配对样本 t 检验；性别、临床疗效、HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率等计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

研究组男性 22 例，女性 19 例，平均年龄（27.45±7.64）岁，对照组男性 25 例，女性 16 例，平均年龄（27.64±7.35）岁，两组年龄、性别等基线资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

2.2 临床疗效

研究组临床治疗显效 27 例，有效 12 例，无效（恶化）2 例，总有效率为 95.12%，对照组显效 19 例，有效 13 例，无效（恶化）9 例，临床治疗总有效率为 78.05%，研究组临床总有效率较对照组明显更高，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），整体疗效等级资料比较显示研究组效果更佳（$P < 0.05$）。

2.3 肝肾功能指标变化

研究组治疗前 24-UCFP 等肝肾功能指标水平与对照组比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 24-UCFP、ALT 与治疗前比较均显著降低，Alb 与治疗前比较显著增高（$P < 0.05$）；研究组治疗后 24-UCFP、ALT 与对照组比较均显著降低，Alb 与对照组比较显著增高（$P < 0.05$）。见表 1。

2.4 HBV 血清标志物水平

研究组治疗前 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率分别为 90.24%(37/41)、65.85%(27/41) 和 58.54%(24/41)；治疗后，HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率分别为 70.73%(29/41)、36.59%(15/41) 和 29.27%(12/41)。对照组治疗前 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率分别为 78.05%(32/41)、63.41%(26/41) 和 56.10%(23/41)；治疗后，HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率分别为 58.54%(24/41)、43.90%(18/41) 和 48.78%(20/41)。研究组治疗后 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率与治疗前三者比较均显著降低（$P < 0.05$）；对照组治疗后 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 阳性率与治疗前三者比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，研究组 HBsAg、HBeAg 转阴率与对照组比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），但研究组 HBV-DNA 转阴率与对照组比较显著增高（$P < 0.05$），见表 2。

3 讨论

乙型肝炎相关性 IgA 肾病与肾脏细胞 HBV 感染有关，HBV 感染后对机体自身免疫功能造成损害[8-11]。目前临床治疗乙型肝炎相关性 IgA 肾病尚缺乏特效药物，主要应用糖皮质激素及免疫抑制剂等进行抗病毒治疗[12-15]。这类药物在血清 HBV 复制为阴性时应用效果肯定，但由于其具有促进 HBV 复制的作

表 1 两组肝肾功能指标变化情况比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of changes in liver and kidney function indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	24 h 24-UCFP/g·L^{-1}		t	P	血肌酐/μmol·L^{-1}		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组（n=41）	5.35±1.15	1.98±0.96	14.276	＜0.001	84.25±21.48	80.96±18.82	0.738	0.463
对照组（n=41）	5.31±1.12	2.57±1.08	11.276	＜0.001	84.31±21.62	81.25±18.49	0.689	0.493
t值	0.039	2.171	–	–	0.013	0.678	–	–
P值	0.968	0.033	–	–	0.990	0.500	–	–
组别	ALT/U·L^{-1}		t	P	Alb/g·L^{-1}		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组（n=41）	85.46±22.14	32.69±13.85	12.939	＜0.001	26.53±5.97	35.71±6.84	6.474	＜0.001
对照组（n=41）	85.73±22.08	48.27±15.63	8.867	＜0.001	26.38±5.82	31.93±6.47	4.084	＜0.001
t值	0.055	4.777	–	–	0.115	2.571	–	–
P值	0.956	＜0.001	–	–	0.909	0.012	–	–

表 2 两组 HBV 血清标志物水平比较

Table 2 Comparison of HBV serum marker levels between the two groups

组别	HBsAg阳性		HBeAg阳性		HBV-DNA阳性	
	治疗前/后	转阴率/%	治疗前/后	转阴率/%	治疗前/后	转阴率/%
研究组（n=41）	37/29	21.62	27/15	44.44	24/12	50.00
对照组（n=41）	32/24	25.00	26/18	30.76	23/20	13.04
χ^2值	–	0.110	–	1.054	–	7.382
P值	–	0.740	–	0.305	–	0.007

用，故应用时需严格控制适应证，这使得临床治疗对象受限且治疗效果不理想[16-19]。丙酚替诺福韦是一类核苷酸类抗 HBV 感染药物，且不易增加耐药性，通过抑制 HBV 复制显著减少免疫复合物的形成[20]。吗替麦考酚酯是一种高效、可逆并具有选择性的免疫抑制剂，可通过抑制淋巴细胞母转化而充分发挥抗感染作用[21-23]。

本研究以丙酚替诺福韦单药治疗为对照，分析在此基础上联用吗替麦考酚酯的临床治疗效果，结果显示，研究组临床总有效率为 95.12%，较对照组 78.05% 显著增高，提示丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯的临床疗效良好，可显著提升多数乙型肝炎相关性 IgA 肾病患者的临床疗效。考虑上述两种药物联用可在延缓肾小球病理性改变方面发挥积极协同作用[24]。研究证实，丙酚替诺福韦可抑制 HBV 的复制[25]，吗替麦考酚酯可通过抑制淋巴细胞增殖，有效改善乙型肝炎患者的肝肾功能[26]。本研究对乙型肝炎相关性 IgA 肾病患者的肝肾功能分析结果显示，治疗后两组患者 24-UCFP 及 ALT 较治疗前均显著降低，Alb 较治疗前显著增高，且研究组治疗后 24-UCFP 及 ALT 较对照组均显著降低，Alb 较对照组显著增高，证实丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯治疗可显著改善患者的肝肾功能。进一步分析两组乙型肝炎血清标志物水平，结果显示，治疗后研究组 HBsAg、HBeAg 和 HBV-DNA 阳性率较治疗前均显著降低，治疗后研究组 HBV-DNA 转阴率较对照组显著增高，提示上述两种药物联合应用可在一定程度上促进乙型肝炎血清标志物阳转阴，提示这一治疗方案具有抗 HBV 作用。

4 结论

丙酚替诺福韦联合吗替麦考酚酯治疗方案，可显著提升乙型肝炎相关性 IgA 肾病的临床治疗效果，抑制 HBV 复制，改善患者肝肾功能，为临床治疗乙型肝炎相关性 IgA 肾病提供一定参考。

参考文献：

[1] 杨君霞, 程豪为, 杨荟玉, 等. 恩替卡韦联合免疫抑制剂治疗乙肝病毒相关性肾小球肾炎的效果[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(4): 521-524.

[2] 刘彦斌, 聂娜, 张庆, 等. 恩替卡韦联合甲泼尼龙片及来氟米特治疗乙肝相关性肾炎的临床研究[J]. 贵州医药, 2020, 44(3): 390-391.

[3] 王树辉. 恩替卡韦抗病毒治疗乙肝相关性肾炎的临床体会[J]. 海峡药学, 2020, 32(1): 156-157.

[4] 赖华梅, 王俊, 王鸿. 丙酚替诺福韦联合福辛普利治疗乙型肝炎相关性IgA肾病疗效分析[J]. 肝脏, 2021, 26(2): 136-139.

[5] 胡璇, 李彤, 王玉珊, 等. 丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(8): 950-954.

[6] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13版, 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1079.

[7] 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.

[8] 郝金翠, 王晓玲, 王春燕, 等. 乙肝相关性肾炎病人采用甲泼尼龙联合环孢素治疗的副作用随访及护理干预[J]. 安徽医药, 2019, 23(5): 1036-1039.

[9] 周爽, 娄岩, 刘树军, 等. 中老年乙肝相关性肾炎的临床及病理分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10): 1771-1773.

[10] 李豫敏, 解新科. 乙肝相关性肾炎的中西医研究述评[J]. 现代中医药, 2019, 39(2): 113-116.

[11] 丁昕宇, 陈姣伊, 李丹丹, 等. 李平教授辨治乙肝病毒相关性肾炎经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(7): 567-570.

[12] 郑阳, 孙建光. 孙建光治疗乙肝病毒相关性肾炎验案1则[J]. 山西中医, 2019, 35(5): 37.

[13] 张景凤, 关爽, 刘树军, 等. 乙肝相关性肾炎临床及病理分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(3): 495-497.

[14] 孙智梅, 袁海成, 邹正平. 恩替卡韦联合霉酚酸酯治疗乙肝病毒相关性肾炎的疗效[J].中国现代医生, 2019, 57(4): 39-41.

[15] 王春燕, 郝金翠, 王晓玲, 等. 抗病毒治疗在乙肝相关性肾炎患者激素、免疫抑制剂治疗过程中应用[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(1): 65-67.

[16] 高志芳, 范肖芳, 侯晓涛, 等. 不同乙肝相关性肾病的病理特征及病毒抗原沉积特点比较[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1876-1879.

[17] 黄宇静, 伍锦泉, 黄力, 等. 低剂量泼尼松联合吗替麦考酚酯治疗IgA肾病的效果分析[J].中外医学研究, 2020, 18(22): 15-17.

[18] Zhang Y, Luo J, Hu B, *et al*. Efficacy and safety of tacrolimus combined with glucocorticoid treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2018, 46(8): 3236-3250.

[19] 曹婷. 特发性膜性肾病与乙肝病毒相关肾炎患者血清IgG、IgA和IgE水平比较[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(12): 1967-1969.

[20] Tan J, Dong L, Ye D, *et al*. The efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of IgA nephropathy: a network meta-analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6062.

[21] 王丽红, 陈彤, 李薇, 等. 吗替麦考酚酯联合激素治疗血管炎性IgA肾病患者的效果及对24 h尿蛋白、血肌酐等的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(11): 1143-1146.

[22] 徐业, 徐秀琴, 娄成利, 等. 结合祛风活血吗替麦考酚酯联合小剂量激素治疗伴活动性增生病变IgA肾病临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(9): 776-779.

[23] 洛如德西, 陈柳. 黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗IgA肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 149-153.

[24] 赵娜, 邱国萍, 王满庭. 吗替麦考酚酯联合激素治疗血管炎性IgA肾病患者的临床效果分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(14): 41-43.

[25] 孙秀伟. 慢性乙肝患者采取富马酸丙酚替诺福韦治疗的临床意义分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(19): 134-136.

[26] 钟利康. 吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗血管炎性IgA肾病的疗效与安全性[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(6): 71-74.

(编辑：史琦琪)