

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research多烯磷脂酰胆碱联合替诺福韦对乙肝合并
非酒精性脂肪性肝炎患者的临床研究Clinical trial of polyene phosphatidylcholine combined with tenofovir in patients
with hepatitis B complicated with non-alcoholic steatohepatitis王智华¹, 李 敏¹, 邓俊德¹,
程 锐²(1. 内江市东兴区人民医院 药剂科, 四川 内江
641100; 2. 南充市中医医院 药学部, 四川 南充
637003)WANG Zhi-hua¹, LI Min¹,
DENG Jun-de¹, CHENG Rui²(1. Pharmacy Department, Dongxing
District People's Hospital of Neijiang
City, Neijiang 641100, Sichuan
Province, China; 2. Pharmacy
Department, Nanchong Traditional
Chinese Medicine Hospital, Nanchong
637003, Sichuan Province, China)基金项目:四川省卫生健康委员会 2024 年第一
批科技基金资助项目(24LCYJPT04)作者简介:王智华(1985-),男,主管药师,主要
从事药物联合使用及药物临床疗效
方面的临床工作和研究

通信作者:程锐,男,副主任药师

MP:13548151744

E-mail:2350511090@qq.com

摘要:目的 观察多烯磷脂酰胆碱胶囊(PPC)联合替诺福韦片治疗乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者的临床疗效和安全性。方法 将本院就诊的乙型肝炎合并 NASH 患者用随机数表法分为试验组和对照组。对照组用替诺福韦片治疗,25 mg qd,餐中服用,试验组在对照组基础上联合 PPC 治疗,初始剂量 456 mg tid,随食物温开水送服,每日用药剂量不超过 1 368 mg;治疗 12 周后,根据免疫应答情况减少剂量至 228 mg tid,并维持此剂量。2 组均治疗 24 周,试验组停用 PPC 后随访至 48 周。比较 2 组患者的乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)和乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)转阴率、乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)载量、共刺激分子 B7 同源物 1(B7-H1)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)、高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)、壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)和凝血酶原活动度(PTA),并进行安全性评价。结果 共纳入 95 例,最终共 92 例纳入统计分析,其中试验组 46 例,对照组 46 例。治疗后,试验组和对照组总有效率分别为 97.83% (45 例/46 例)和 84.78% (39 例/46 例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 24 周后,试验组和对照组的 HBV-DNA 载量分别为 80.43% 和 60.87%;HBsAg 转阴率分别为 28.26% 和 10.87%;HBeAg 转阴率分别为 30.43% 和 13.04%;试验组上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗 48 周后,试验组和对照组的 HBV-DNA 载量分别为 89.13% 和 69.57%,HBsAg 转阴率分别为 50.00% 和 28.26%,HBeAg 转阴率分别为 50.00% 和 26.09%,试验组上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的 B7-H1 水平分别为 0.40 (0.30, 0.40) 和 0.60 (0.50, 0.70) ng · mL⁻¹, TGF $\beta 1$ 水平分别为 (269.02 ± 24.36) 和 (287.64 ± 27.39) ng · mL⁻¹, GP73 水平分别为 (76.24 ± 8.95) 和 (87.22 ± 10.03) ng · mL⁻¹, PTA 分别为 (80.02 ± 12.55)% 和 (65.24 ± 10.24)%,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组和对照组在治疗期间的主要药物不良反应均为恶心呕吐、头痛、皮疹、腹胀。试验组的药物不良反应总发生率为 10.87% (5 例/46 例),对照组为 13.04% (6 例/46 例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 联合应用 PPC 和替诺福韦片治疗乙型肝炎合并 NASH 患者,可降低 B7-H1 和 TGF $\beta 1$ 水平,改善机体肝功能,且安全性良好。

关键词:多烯磷脂酰胆碱胶囊;替诺福韦片;乙型肝炎;非酒精性脂肪性肝炎

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.17.001

中图分类号:R975

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)17-2401-06

Abstract: Objective To analyze the clinical efficacy and safety of polyenophosphatidylcholine (PPC) in combination with tenofovir tablets in the treatment of patients with hepatitis B combined with nonalcoholic

steatohepatitis (NASH). **Methods** The patients with hepatitis B complicated with NASH in our hospital were divided into treatment group and control group by random number table method. The control group was treated with tenofovir tablets, 25 mg *qd*, taken during meals. The treatment group was treated with PPC on the basis of the control group. The initial dose was 456 mg *tid*, taken with warm boiled water, and the daily dose could not exceed 1 368 mg. After 12 weeks of treatment, the dose was reduced to 228 mg *tid*, according to the immune response, and the dose was maintained. Both groups were treated for 24 weeks, and the treatment group was followed up to 48 weeks after stopping PPC. The negative conversion rates of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B virus e antigen (HBeAg), hepatitis B virus DNA (HBV – DNA) load, the levels of costimulatory molecule B7 homolog 1 (B7 – H1), transforming growth factor β 1 (TGF β 1), Golgi transmembrane glycoprotein 73 (GP73), chitinase 3 – like protein 1 (CHI3L1) and prothrombin activity (PTA) were compared between the two groups, and the safety was evaluated. **Results** A total of 95 cases were enrolled and 92 cases were included in statistical analysis, including 46 cases in the treatment group and 46 cases in the control group. After treatment, the total effective rates of the treatment group and the control group were 97.83% (45 cases / 46 cases) and 84.78% (39 cases / 46 cases), respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 24 weeks of treatment, the HBV – DNA load of the treatment group and the control group were 80.43% and 60.87%, respectively; the HBsAg negative conversion rates were 28.26% and 10.87%, respectively; and the HBeAg negative conversion rates were 30.43% and 13.04%, respectively. The above indicators in the treatment group were statistically significantly different from those in the control group (all $P < 0.05$). After 48 weeks of treatment, the HBV – DNA load of the treatment group and the control group were 89.13% and 69.57%, respectively; the HBsAg negative conversion rates were 50.00% and 28.26%, respectively; and the HBeAg negative conversion rates were 50.00% and 26.09%, respectively. The above indicators in the treatment group were statistically significantly different from those in the control group (all $P < 0.05$). After treatment, the levels of B7 – H1 in the treatment group and the control group were 0.40 (0.30, 0.40) and 0.60 (0.50, 0.70) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, the levels of TGF β 1 were (269.02 $\pm$ 24.36) and (287.64 $\pm$ 27.39) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; and the levels of GP73 were (76.24 $\pm$ 8.95) and (87.22 $\pm$ 10.03) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; PTA were (80.02 $\pm$ 12.55)% and (65.24 $\pm$ 10.24)%, respectively. The treatment group compared with the control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The main adverse drug reactions during treatment in the treatment group and the control group were nausea and vomiting, headache, rash and abdominal distension. The total incidence of adverse drug reactions in the treatment group was 10.87% (5 cases / 46 cases), which was 13.04% (6 cases / 46 cases) in the control group, and the difference had no statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined application of PPC and tenofovir tablets in the treatment of hepatitis B patients with NASH can reduce the levels of B7 – H1 and TGF β 1, improve the liver function of the body, and has good safety.

Key words: polyene phosphatidylcholine capsule; tenofovir tablet; Hepatitis B; non – alcoholic steatohepatitis

乙型肝炎主要由乙型肝炎病毒引发,通过血液接触、性接触以及母婴传播途径传染^[1]。非酒精性脂肪性肝炎(non – alcoholic steatohepatitis, NASH)也称代谢性脂肪性肝炎,以肝脏病理变化为主,其发病症状与非酒精性脂肪性肝病(non – alcoholic fatty liver disease, NAFLD)相似,早期肝区及上腹隐痛、乏力、食欲降低^[2]。有数据显示,近几年我国乙型肝炎及NASH患者发病率均呈现出逐年增高趋势,故对于乙型肝炎合并NASH患者尽早实施相应治疗尤其重要^[3–4]。多烯磷脂酰胆碱(polyene phosphatidylcholine,

PPC)能够促进肝细胞膜再生,维持肝细胞膜稳定,调节肝能量平衡,通过抑制脂质过氧化以及胶原合成,将中性脂肪和胆固醇转化成易代谢成分,减少药物蓄积,保护肝脏^[5]。替诺福韦片(tenofovir alafenamide fumarate tablets, TAF)与HBV逆转录酶结合位点竞争性结合,抑制乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus – DNA, HBV – DNA)复制,控制病情,目前,被广泛用于艾滋病、乙肝患者治疗中^[6]。本研究旨在分析TAF与PPC药物联用治疗乙型肝炎合并NASH的疗效和安全性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、随机、对照、开放、单中心、临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2021年4月至2023年4月以本院收治的乙型肝炎合并 NASH 患者纳入为研究对象。本研究经内江市东兴区人民医院医学伦理委员会批准,伦理批号: NJDx-20210020121-2。所有患者均签署研究知情同意书。

诊断与入选标准 符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022版)》^[7]中关于乙型肝炎的诊断标准,既往有乙型肝炎疾病史,或急性乙肝病程>6个月未愈;乙肝表面抗原阳性,乙肝病毒 DNA 阳性,HBV-DNA 载量 $4 \sim 8 \log_{10} \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$;肝功能检查显示血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)持续或反复升高,肝组织学检查显示出现肝炎病变,如明显炎症坏死,组织学活动指数(histological activity index, HAI) ≥ 4 ;超声检查发现肝回声增粗等改变;符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)》^[8]中关于非酒精性脂肪性肝炎疾病的诊断标准,无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性 $< 30 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,女性 $< 20 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP) $\geq 248 \text{ dB} \cdot \text{m}^{-1}$;除特定因素(病毒性肝炎、全胃肠外营养、药物性肝病、自身免疫性肝病)造成的脂肪肝,肝组织学表现符合脂肪肝病理改变特征;经腹部 B 超及临床病理结果确诊。

排除标准 合并严重心、肾、肺等重要器官损伤者,既往存在肝移植手术史者,合并恶性肿瘤者,对本研究所用药物过敏者。

3 药品、试剂与仪器

富马酸丙酚替诺福韦片,规格:每片 25 mg(以丙酚替诺福韦计),批号:20210414A,批准文号:国药准字 H20203517,成都倍特药业股份有限公司生产;多烯磷脂酰胆碱胶囊,规格:每粒 228 mg,批号:20210505A,批准文号:国药准字 H20200123,赛诺菲(北京)制药有限公司生产;乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)检测试剂盒,美国 Roche Molecular Systems 公司生产;乙肝病毒 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)试剂盒,均由法国 Bio-Rad Laboratories 公司生产;B7-H1 和 TGF β 1 试剂盒,均由武汉艾

迪抗生物科技有限公司生产;高尔基体跨膜糖蛋白 73(golgi protein 73, GP73)试剂盒,上海研生实业有限公司生产;壳多糖酶 3 样蛋白 1(chitinase 3-like protein 1, CHI3L1)试剂盒,上海维亦特生物科技有限公司生产;凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)试剂盒,上海沪震生物科技有限公司生产;ALT、总胆红素(total bilirubin, TBIL)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)试剂盒,均由上海酶联生物科技有限公司生产。

ST-2200 半自动凝血仪,天津美德太平洋科技有限公司产品;BF-6900 全自动血液分析系统,深圳市锦瑞生物科技股份有限公司产品;US-3100 全自动尿液干化学分析仪,苏州美康盛德医疗科技有限公司产品;680 酶标仪,美国 Bio-Rad 公司产品;502 Touch 肝功能剪切波量化超声诊断仪,法国爱科森有限公司产品;BG-Quant 9600 qRT-PCR 仪,上海伯杰医疗科技股份有限公司。

4 分组与治疗方法

将乙型肝炎合并 NASH 患者按照随机数表法分为试验组和对照组,2 组患者均用富马酸丙酚替诺福韦片治疗,25 mg qd,餐中服用。试验组在对照组基础上,再联用多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,初始用药剂量为 456 mg tid,随食物温开水送服,每日用药剂量不超过 1 368 mg;治疗 12 周后,如 HBV-DNA 载量较基线下降 $\geq 2 \log_{10} \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,ALT 恢复正常(男性 $\leq 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,女性 $\leq 35 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),CAP 值下降 $\geq 30 \text{ dB} \cdot \text{m}^{-1}$,则减少用药剂量至 228 mg tid,温开水送服,并维持此剂量。2 组均治疗 24 周,试验组停用多烯磷脂酰胆碱胶囊后,随访至 48 周。

5 观察指标

病毒载量 分别在治疗 4、12、24 和 48 周后,用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测病毒量指标 HBV-DNA 载量(检测下限 $3.0 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$),HBV-DNA 载量 $< 100 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 则为阴性。用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测 HBsAg 和 HBeAg 水平,样品/临界值(sample/cut off, S/CO) ≤ 1 则 HBsAg 为阴性, HBeAg $< 0.5 \text{ PEIU}$ 则为阴性,统计转阴率。

生物标志物 于治疗前和治疗 24 周后,用 ELISA 法检测 2 组的 B7-H1、TGF β 1、GP73 和 CHI3L1 水平,用半自动凝血仪检测 PTA 水平。

肝功能指标 于治疗前和治疗 24 周后,用全自动血液分析系统检测血清 ALT 和 AST 水平,用全自

动尿液干化学分析仪检测 TBIL 水平。

肝指标 于治疗前和治疗 24 周后,用肝功能剪切波量化超声诊断仪检测肝硬度值(liver stiffness measurement, LSM)指标和肝受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)。

临床疗效评价^[9] 临床症状消失, TBIL 和 AST 均下降 >75% 或正常为显效;临床症状减轻, TBIL 和 AST 均下降 >45% 为有效;临床症状、TBIL 和 AST 未改善甚至加重为无效。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

安全性评价 统计 2 组患者在治疗过程中的药物不良反应,包括恶心、头痛、腹胀、皮疹等。

6 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料用 Shapiro - Wilk 检验,符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 2 独立样本 *t* 检验,组内用配对样本 *t* 检验;非正态分布的用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间用 Mann - Whitney *U* 检验;计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 95 例,共 92 例纳入统计分析,其中试验组有 1 例因服药依从性差脱落,1 例因失访脱落,最终纳入 46 例。对照组中 1 例失访脱落,最终纳入 46 例,2 组患者的性别、年龄、体质量指数、收缩压、舒张压、合并症等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者 HBV - DNA、HBsAg 和 HBeAg 转阴率的比较

治疗 24 和 48 周后,试验组患者的 HBV - DNA、HBsAg 和 HBeAg 的转阴率均显著高于对照组,在统

计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者 B7 - H1、TGFβ1、GP73 和 PTA 水平的比较

治疗后,试验组患者的 B7 - H1、TGFβ1 和 GP73 水平均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),PTA 显著高于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

4 2 组患者肝功能指标和 CHI3L1 水平的比较

治疗后,试验组患者的血清 AST、ALT、TBIL 和 CHI3L1 均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 4。

5 2 组患者 CAP 值和 LSM 指标的比较

治疗后,试验组患者的 CAP 值和 LSM 指标均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data in two groups

Item	Control (<i>n</i> = 46)	Treatment (<i>n</i> = 46)
Sexuality (male/female)	32/14	31/15
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	46.78 ± 7.97	46.24 ± 7.79
BMI (kg · m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	24.76 ± 2.45	24.67 ± 2.28
Complicated with diabetes mellitus (<i>n</i> , %)	19 (41.30)	17 (36.96)
Complicated with hypertension (<i>n</i> , %)	20 (43.48)	18 (39.13)
Drug combination (<i>n</i> , %)	19 (41.30)	21 (45.65)
HBsAg (log ₁₀ IU · mL ⁻¹) *	3.00 (2.90, 3.20)	3.00 (2.90, 3.10)
HBeAg (log ₁₀ S · CO ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	1.62 ± 0.19	1.65 ± 0.20
HR (beat · min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	71.67 ± 4.20	72.33 ± 4.32
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	129.67 ± 9.22	128.83 ± 9.15
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	80.65 ± 6.92	81.04 ± 6.70

* : $M(P_{25}, P_{75})$; BMI: Body mass index; Control group: Tenofovir treatment; Treatment group: Polyene phosphatidylcholine combined with tenofovir; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure.

表 2 2 组患者乙型肝炎病毒 DNA (HBV - DNA)、乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 和乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg) 转阴率的比较 (*n*, %)

Table 2 Comparison of negative conversion rates of hepatitis B virus - DNA (HBV - DNA), hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B e antigen (HBeAg) in two groups (*n*, %)

Item	Control (<i>n</i> = 46)				Treatment (<i>n</i> = 46)			
	Treatment for 4 weeks	Treatment for 12 weeks	Treatment for 24 weeks	Treatment for 48 weeks	Treatment for 4 weeks	Treatment for 12 weeks	Treatment for 24 weeks	Treatment for 48 weeks
HBV - DNA negative rate	21 (45.65)	26 (56.52)	28 (60.87)	32 (69.57)	22 (47.83)	28 (60.87)	37 (80.43) *	41 (89.13) *
HBsAg negative rate	1 (2.17)	2 (4.35)	5 (10.87)	13 (28.26)	2 (4.35)	3 (6.52)	13 (28.26) *	23 (50.00) *
HBeAg negative rate	2 (4.35)	3 (6.52)	6 (13.04)	12 (26.09)	2 (4.35)	3 (6.52)	14 (30.43) *	23 (50.00) *

Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$.

6 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组的总有效率显著低于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表6。

7 安全性评价

试验组中出现恶心呕吐2例、头痛1例、皮疹

1例、腹胀1例,药物不良反应总发生率为10.87%(5例/46例),对照组中出现恶心呕吐2例、头痛1例、皮疹1例、腹胀2例,药物不良反应总发生率为13.04%(6例/46例),试验组的药物不良反应总发生率与对照组比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 2组患者共刺激分子(B7-H1)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)、高尔基体跨膜糖蛋白73(GP73)和凝血酶原活动度(PTA)水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of B7-homolog1 (B7-H1), transforming growth factor beta 1 (TGF $\beta 1$), Golgi protein 73 (GP73) and prothrombin activity (PTA) in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 46$)		Treatment ($n = 46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
B7-H1 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) [#]	1.00 (0.98, 1.10)	0.60 (0.50, 0.70) [*]	1.10 (1.00, 1.13)	0.40 (0.30, 0.40) ^{*△}
TGF $\beta 1$ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	426.84 $\pm$ 42.93	287.64 $\pm$ 27.39 [*]	425.51 $\pm$ 42.62	269.02 $\pm$ 24.36 ^{*△}
GP73 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	98.03 $\pm$ 11.49	87.22 $\pm$ 10.03 [*]	97.69 $\pm$ 11.54	76.24 $\pm$ 8.95 ^{*△}
PTA (%)	45.35 $\pm$ 9.76	65.24 $\pm$ 10.24 [*]	45.20 $\pm$ 9.65	80.02 $\pm$ 12.55 ^{*△}

[#]: $M(P_{25}, P_{75})$; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [△] $P < 0.05$.

表4 2组患者肝功能指标和壳多糖酶3样蛋白1(CHI3L1)的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of liver function indexes and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 46$)		Treatment ($n = 46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	201.37 $\pm$ 32.00	100.33 $\pm$ 16.37 [*]	202.35 $\pm$ 32.10	78.67 $\pm$ 12.61 ^{*△}
ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	218.98 $\pm$ 34.07	97.65 $\pm$ 13.63 [*]	219.63 $\pm$ 34.36	68.26 $\pm$ 10.25 ^{*△}
TBIL ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	174.24 $\pm$ 30.59	62.35 $\pm$ 10.57 [*]	175.33 $\pm$ 30.21	41.38 $\pm$ 8.51 ^{*△}
CHI3L1 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	85.62 $\pm$ 11.47	78.39 $\pm$ 9.87 [*]	85.74 $\pm$ 12.36	66.54 $\pm$ 8.65 ^{*△}

Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [△] $P < 0.05$; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; TBIL: Total bilirubin.

表5 2组患者肝硬度值(LSM)和肝受控衰减参数(CAP)的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of controlled attenuation parameters (CAP) value and liver stiffness measurement (LSM) index in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 46$)		Treatment ($n = 46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CAP value ($\text{dB} \cdot \text{m}^{-1}$)	278.57 $\pm$ 36.03	262.59 $\pm$ 32.53 [*]	279.83 $\pm$ 36.20	241.67 $\pm$ 30.23 ^{*△}
LSM (kPa)	6.81 $\pm$ 0.90	6.15 $\pm$ 0.74 [*]	6.76 $\pm$ 0.89	5.51 $\pm$ 0.62 ^{*△}

Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [△] $P < 0.05$.

表6 2组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of the clinical efficacy of the two groups

($n, \%$)

Item	Control ($n = 46$)	Treatment ($n = 46$)
Markedly effective	16 (34.78)	28 (60.87) [*]
Effective	23 (50.00)	17 (36.96)
Ineffective	7 (15.22)	1 (2.17) [*]
Total effective rate	39 (84.78)	45 (97.83) [*]

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$.

讨 论

近年来,我国乙肝免疫预防取得了较好成效,多地区发病率均降低,2022年,5岁以下儿童HBsAg流行率已降至0.1%,处于全球最低水平,但成年人发病率却有所增高,这可能与人群易感率较高有关^[10]。故加大对HBV病毒清除仍迫在眉睫。乙型肝炎合并

NASH 患者继发肝硬化、肝细胞癌风险更高,及时治疗可抑制疾病进展。

研究发现,对慢性乙型肝炎治疗 48 周后,其 HBsAg 转阴率达 52.10%^[11]。本研究显示,治疗 24 和 48 周后,试验组 HBV-DNA、HBsAg 和 HBeAg 转阴率均显著高于对照组,因 TAF 精确作用于病毒复制关键环节,抑制 HBV 复制,减轻对正常细胞的影响,加速乙肝表面抗原转阴,疗效显著^[12]。联合 PPC,替代人体内源性磷脂,维持多种膜功能,抑制细胞色素 2E1 和 P450 活性剂及剂量,增强多种酶活性,抑制 HBV-DNA,保护肝细胞,控制肝能量平衡。PPC 通过修复受损肝细胞,减少肝细胞损伤,改善代谢异常。TGFβ1 是介导多个生物过程的关键因子。在肿瘤形成早期,触发癌细胞停滞及凋亡程序抑制肿瘤生长,在肿瘤发展中,加速肿瘤细胞生长。GP73 是评估肝损伤、肝纤维化的重要指标。PTA 为凝血酶原活动度,肝细胞受损会异常降低。本研究显示:治疗后,2 组 B7-H1、TGFβ1 和 GP73 水平均显著降低,但试验组降幅更大,PTA 水平增幅更大。因 TAF 中的大量成分被动扩散至肝细胞内,实现向肝细胞的靶向运输,促进受损肝细胞修复。PPC 促进肝细胞膜结构造重。

AST、ALT 和 TBIL 均为肝功能指标,CHI3L1 参与机体炎性反应全过程,也被称之为肝纤维化“显微镜”。乙型肝炎合并 NASH 患者血液中 CHI3L1 及 HBV-DNA 载量均呈异常高表达^[13]。本研究显示:试验组患者的 AST、ALT、TBIL 和 CHI3L1 水平均显著低于对照组。因 TAF 药物抑制 HBV-DNA 复制,PPC 促进组织再生,加速肝功能恢复。LSM 指标主要用于肝硬度值和肝脂肪变程度评价,提示肝纤维化进展^[14]。本研究显示:治疗后,试验组 CAP 值和 LSM 指标均显著低于对照组,提示联合应用 PPC 和 TAF 可抑制肝脂肪变,避免肝纤维化。PPC 抑制肝细胞脂肪变性,联用 TAF,改善肝脂肪变,避免肝纤维化。尽管 TAF、PPC 疗效显著,但在用药中仍需注意其潜在药物不良反应风险,本研究提示,联合应用 PPC 和 TAF 安全性较好。

本研究提示:用 PPC 和 TAF 联合治疗乙型肝炎合并 NASH 患者,可降低 B7-H1 和 TGFβ1 水平,改善机体肝功能及凝血功能,且安全性良好。但本研究仍存在局限性,如未检测血糖、血脂等指标,随访周期短。未来研究将增加血糖、血脂指标检测,延长随访时间,加强质量控制,控制混杂因素,

确保结果普适性。

参考文献:

- [1] 王慧,陈灵芝,许剑兰,等. 老年自身免疫性肝病患者外周血 CD4⁺、CD25⁺ 调节性 T 细胞表达及其与疾病活动性的关系[J]. 中国老年学杂志,2021,41(5):978—981.
- [2] 许海苗,郑瑞琦,丁惠国. 匹伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(3):352—355.
- [3] WILKINS T, SAMS R, CARPENTER M. Hepatitis B: Screening, prevention, diagnosis, and treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(5):314—323.
- [4] 高丽娟,李永库,董新颖,等. 艾米替诺福韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(6):789—792.
- [5] 罗良德,任成果,王守军,等. 恩替卡韦联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎合并 NASH 患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志,2024,27(3):333—336.
- [6] LAZZARO A, BIANCHINI D, GENTILINI CACCIOLA E, *et al.* Immune reconstitution and safe metabolic profile after the switch to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate among virologically controlled PLWH: A 96 week update from the bictel cohort [J]. *Viruses*, 2023, 15(6):1222.
- [7] 陈立,张欣欣. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022 版)》乙型肝炎病毒感染自然史分期及其内涵的再探讨[J]. 中华肝脏病杂志,2024,32(1):80—82.
- [8] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(3):195—203.
- [9] 李潇,时洁,张立伟. 恩替卡韦联合多烯磷脂酰胆碱对慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝患者平均血小板体积尿酸及 TGFβ1 的影响[J]. 河北医学,2021,27(7):1094—1099.
- [10] DI PERRI G. Tenofovir alafenamide (TAF) clinical pharmacology [J]. *Infez Med*. 2021,29(4):526—529.
- [11] LI Y, YANG S, LI C, *et al.* Efficacy of short-term peg-IFN α-2b treatment in chronic hepatitis B patients with ultra-low HBsAg levels: A retrospective cohort study [J]. *Virol J*, 2024,21(1):231.
- [12] CHAN H L Y, BUTI M, LIM Y S, *et al.* GS-US-320-0110 and GS-US-320-0108 investigators. Long-term treatment with tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B results in high rates of viral suppression and favorable renal and bone safety [J]. *Am J Gastroenterol*, 2024,119(3):486—496.
- [13] DENG R, LIU S, SHEN S, *et al.* Circulating HBV RNA: From biology to clinical applications [J]. *Hepatology*, 2022, 76(5):1520—1530.
- [14] 田丰仓,魏玲燕,陈小苗,等. 橙皮苷对老年非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂肪变性和炎症的干预研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2024,34(6):505—508.

(收稿日期 2025-04-15)