

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 013

论著 · 临床

# 富马酸替诺福韦二吡呋酯对慢性重型乙型肝炎患者的免疫及炎症反应影响

吴娜, 苏汝开, 张建秋, 阮建文



基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(820MS161)

作者单位: 570208 海口, 海口市人民医院感染性疾病科

通信作者: 阮建文, E-mail: rjwyyrjwyyrjwyyrjwyy@163.com

**【摘要】** 目的 观察富马酸替诺福韦二吡呋酯对慢性重型乙型肝炎患者免疫、炎症反应水平的影响。方法 选取 2021 年 3 月—2022 年 3 月海口市人民医院感染性疾病科诊治慢性重型乙型肝炎患者 114 例, 采用随机数字表法分为观察组 57 例和对照组 57 例。对照组给予常规支持治疗及恩替卡韦口服治疗, 观察组给予常规支持治疗及富马酸替诺福韦二吡呋酯口服治疗。比较 2 组患者治疗 6 个月内肝功能指标 (ALT、AST、TBil、Alb)、细胞免疫相关指标 (CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值)、血清炎症相关指标 (TGF- $\beta_1$ 、IL-6、TRIM5 $\alpha$ 、SOCS-1、PD-1) 水平, 以及药物不良反应发生率。结果 治疗 6 个月后, 观察组血清 ALT、AST 及 TBil 均低于对照组, Alb 高于对照组 ( $t/P=10.632 / <0.001, 6.216 / <0.001, 6.090 / <0.001, 3.943 / <0.001$ ); CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均高于对照组, CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例低于对照组 ( $t/P=6.229 / <0.001, 5.567 / <0.001, 3.737 / <0.001$ ); 血清 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 PD-1 水平均低于对照组, TRIM5 $\alpha$  及 SOCS-1 水平均显著高于对照组 ( $t/P=7.249 / <0.001, 5.395 / <0.001, 8.658 / <0.001, 13.451 / <0.001, 7.195 / <0.001$ )。治疗过程中, 观察组患者总药物不良反应发生率低于对照组患者 ( $\chi^2/P=4.222 / 0.040$ )。结论 富马酸替诺福韦二吡呋酯能显著改善慢性重型乙型肝炎患者的肝功能及细胞免疫功能, 同时能显著抑制患者体内炎症反应, 降低抗病毒药物导致的不良反应发生率。

**【关键词】** 慢性重型乙型肝炎; 富马酸替诺福韦二吡呋酯; 肝功能; 细胞免疫功能; 炎症反应

**【中图分类号】** R512.6<sup>+</sup>2

**【文献标识码】** A

**The effects of tenofovir dipivoxil fumarate on immune and inflammatory responses in patients with chronic severe hepatitis B** Wu Na, Su Rukai, Zhang Jianqiu, Ruan Jianwen. Department of Infectious Diseases, Haikou People's Hospital, Hainan Province, Haikou 570208, China

Corresponding author: Ruan Jianwen, E-mail: rjwyyrjwyyrjwyyrjwyy@163.com

Funding program: Hainan Natural Science Foundation General Project (820MS161)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of tenofovir dipivoxil fumarate on immune and inflammatory response levels in patients with chronic severe hepatitis B. **Methods** One hundred and forty patients with chronic severe hepatitis B were selected from the Infectious Diseases Department of Haikou People's Hospital from March 2021 to March 2022. They were randomly divided into an observation group of 57 patients and a control group of 57 patients. The control group received routine support therapy and entecavir oral treatment, while the observation group received routine support therapy and tenofovir dipivoxil fumarate oral treatment. Compare the liver function indicators (ALT, AST, TBil, Alb), cellular immune related indicators (CD4<sup>+</sup>T lymphocyte ratio, CD8<sup>+</sup>T lymphocyte ratio, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio), and serum inflammatory related indicators (TGF) between two groups of patients within 6 months of treatment— $\beta_1$ , IL-6, TRIM5  $\alpha$ . The levels of SOCS-1 and PD-1, as well as the incidence of adverse drug reactions. **Results** After 6 months of treatment, the serum ALT, AST, and TBil levels in the observation group were lower than those in the control group, while Alb levels were higher than those in the control group ( $t/P=10.632 / <0.001, 6.216 / <0.001, 6.090 / <0.001, 3.943 / <0.001$ ). The proportion of CD4<sup>+</sup>T lymphocytes and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were higher than those in the control group, while the proportion of CD8<sup>+</sup>T lymphocytes was lower than that in the control group ( $t/P=6.229 / <0.001, 5.567 / <0.001, 3.737 / <0.001$ ). The levels of serum TGF- $\beta_1$ , IL-6 and PD-1 in the control group were lower than those in the control group; TRIM5  $\alpha$  The levels of SOCS-1 were higher than those of the control group ( $t/P=7.249 / <0.001, 5.395 / <0.001, 8.658 / <0.001, 13.451 / <0.001, 7.195 / <0.001$ ).

001). During the treatment process, the total incidence of adverse drug reactions in the observation group was lower than that in the control group ( $\chi^2/P=4.222/0.040$ ). **Conclusion** Tenofovir dipivoxil fumarate can significantly improve liver function and cellular immune function in patients with chronic severe hepatitis B, while significantly inhibiting inflammatory reactions in the patient's body and reducing the incidence of adverse reactions caused by antiviral drugs.

**【Key words】** Chronic severe hepatitis B; Tenofovir disoproxil fumarate; Liver function; Cellular immune function; Inflammatory response

随着医疗卫生条件的提高,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的传染得到一定控制,但我国乙型肝炎病毒性肝炎患者基数仍较大。当受到合并感染、急性肝损伤、耐药等诱导时,慢性乙型肝炎患者可能进展为慢性重型乙型肝炎<sup>[1]</sup>。此类患者往往病情发展迅猛、并发症多,若不及时治疗往往会引起肝功能衰竭,最终导致死亡<sup>[2]</sup>。目前临床上无慢性重型乙型肝炎的特效治疗方法,大多以抗病毒、抑制炎症反应及改善微循环为主,严重者可进行血浆置换<sup>[3]</sup>。目前我国针对乙型肝炎的抗病毒药物仍以恩替卡韦为主,但部分患者治疗效果欠佳、药物不良反应较大,因此如何有效降低患者并发症发生率仍是亟需解决的重要问题<sup>[4]</sup>。富马酸替诺福韦二吡呋酯作为安全性较高的新型核苷类抗病毒药物,其在 HBV 等逆转录病毒感染治疗过程中逐渐普及,但在慢性重型乙型肝炎患者中的研究尚少<sup>[5]</sup>。基于此,现观察富马酸替诺福韦二吡呋酯对慢性重型乙型肝炎患者的免疫、炎症反应水平的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2021 年 3 月—2022 年 3 月海口市人民医院感染性疾病科诊治慢性重型乙型肝炎患者 114 例,通过随机数字表法分为观察组和对照组各 57 例。观察组:男 30 例(52.63%),女 27 例(47.37%),年龄(40.0±6.0)岁;BMI(21.24±1.23) kg/m<sup>2</sup>;病程(2.86±1.06)年;临床分期:早期 25 例(43.86%),中期 18 例(31.58%),晚期 14 例(24.56%);基础病:高血压 11 例(19.30%),糖尿病 9 例(15.79%);吸烟 27 例(47.37%),饮酒 38 例(66.67%)。对照组:男 34 例(59.65%),女 23 例(40.35%),年龄(38.2±4.3)岁;BMI(21.40±1.07) kg/m<sup>2</sup>;病程(3.14±1.17)年;临床分期:早期 23 例(40.35%),中期 17 例(29.82%),晚期 17 例(29.82%);基础病:高血压 12 例(21.05%),糖尿病 10 例(17.54%);吸烟 30 例(52.63%),饮酒 34 例(59.65%)。2 组患者临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(K202102-12),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1) 纳入标准:①所有患者符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》中慢性重型乙型肝炎诊断标准<sup>[6]</sup>;②经明确病毒学检查,外周血 HBV DNA > 100 copies/ml;③未接受过任何形式的抗病毒治疗;④患者一般状况尚可,意识清楚且能够配合治疗。(2) 排除标准:①合并任何其他部位、类型的恶性肿瘤;②合并严重心、肺、脑等器官功能障碍或严重基础疾病;③入组前接受过恩替卡韦、干扰素等抗病毒治疗;④对恩替卡韦或富马酸替诺福韦二吡呋酯过敏;⑤合并人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒等其他感染性疾病;⑥入组时存在发热(腋下温度 > 37.3℃);⑦患者合并肝性脑病或意识不清,无法配合治疗。

**1.3 治疗方法** 患者均给予常规内科治疗,以保肝、利尿、维持水电解质平衡、纠正黄疸、补充白蛋白及血浆等为主要治疗方法。对照组患者在常规治疗方案基础上应用恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司)0.5 mg 口服,每日 1 次,连续治疗 6 个月。观察组患者在常规治疗方案基础上应用富马酸替诺福韦二吡呋酯片(安徽贝克生物制药有限公司)0.3 g 口服,每日 1 次,连续治疗 6 个月。

## 1.4 观察指标与方法

**1.4.1 肝功能指标检测:** 分别于治疗前和治疗 6 个月后收集患者空腹肘静脉血 5 ml,于室温下离心收集血清,分装成多份在 -80℃ 保存以备后续检查使用。通过 PUZS-600A 全自动生化分析仪(购自北京普朗新技术有限公司)检测患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)及白蛋白(Alb)水平。

**1.4.2 细胞免疫功能指标检测:** 上述静脉血置于流式管中并加入特定 CD3/CD4/CD8 预混抗体,按操作要求充分孵育后通过 FACSCalibur 全自动临床流式细胞检测仪(购自美国碧迪公司)测定患者全血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值。

**1.4.3 炎症反应相关指标检测:** 上述血清以酶联免疫吸附试验法检测血清白介素 6(interleukin 6, IL-6)及转

化生长因子  $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )、三基序蛋白 5 $\alpha$  (tripartite-motif protein 5 $\alpha$ , TRIM5 $\alpha$ )、细胞因子信号抑制因子 1 (suppressors of cytokine signaling1, SOCS1) 及程序性死亡分子 1 (programmed death 1, PD-1) 水平,操作时严格按照 ELISA 试剂盒说明书执行,最后在 Varioskan LUX 多功能酶标仪(购自赛默飞世尔科技有限公司)上读取各指标 OD 值并根据标准曲线换算为浓度。ELISA 试剂盒均购自武汉以来瑞特生物科技有限公司及上海沪震实业有限公司,货号: E-OSEL-H0001、E-UNEL-H0169、E-EL-H1586c、HZ-SOCS1-Hu、HZ-0252。

1.4.4 药物不良反应发生率:统计患者在治疗 6 个月内出现的非消化系统相关不良反应及频率,主要但不限于于皮疹、呼吸困难、肌无力、失眠、头晕、嗜睡。其中,总不良反应率 = 各项不良反应例数总和/总例数  $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后肝功能指标比较 治疗 6 个月后,2 组患者血清 ALT、AST 及 TBil 水平均较治疗前

降低,Alb 水平升高,且观察组降低/升高幅度大于对照组( $P < 0.01$ ),见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后细胞免疫功能指标比较 治疗 6 个月后,2 组患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均较治疗前升高,CD8<sup>+</sup>T 细胞比例较治疗前降低,且观察组升高/降低幅度大于对照组( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 对照组与观察组患者治疗前后细胞免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of cellular immune function indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	CD4 <sup>+</sup> T (%)	CD8 <sup>+</sup> T (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组 (n=57)	治疗前	33.73 $\pm$ 5.85	41.34 $\pm$ 4.98	0.82 $\pm$ 0.18
	治疗 6 个月后	38.42 $\pm$ 4.35	38.21 $\pm$ 3.95	1.16 $\pm$ 0.15
观察组 (n=57)	治疗前	33.83 $\pm$ 3.94	41.28 $\pm$ 4.21	0.81 $\pm$ 0.18
	治疗 6 个月后	43.52 $\pm$ 4.40	35.41 $\pm$ 4.05	1.35 $\pm$ 0.19
t/P	对照组内值	7.239 / <0.001	4.279 / <0.001	4.216 / <0.001
t/P	观察组内值	9.563 / <0.001	5.691 / <0.001	5.098 / <0.001
t/P	治后组间值	6.229 / <0.001	3.737 / <0.001	5.567 / <0.001

2.3 2 组患者治疗前后炎性相关指标比较 治疗 6 个月后,2 组患者血清 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 PD-1 水平均较治疗前降低,TRIM5 $\alpha$  及 SOCS-1 均升高,且观察组降低/升高幅度大于对照组( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 1 对照组与观察组患者治疗前后肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of liver function indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	ALT( U/L)	AST( U/L)	TBil( $\mu$ mol/L)	Alb( g/L)
对照组 (n=57)	治疗前	282.85 $\pm$ 41.44	258.16 $\pm$ 31.13	160.45 $\pm$ 24.44	32.10 $\pm$ 4.80
	治疗 6 个月后	131.23 $\pm$ 12.02	115.32 $\pm$ 12.59	109.53 $\pm$ 18.57	37.53 $\pm$ 4.79
观察组 (n=57)	治疗前	282.21 $\pm$ 38.44	266.27 $\pm$ 35.16	156.58 $\pm$ 23.19	31.51 $\pm$ 5.07
	治疗 6 个月后	109.54 $\pm$ 9.63	99.36 $\pm$ 14.73	89.94 $\pm$ 15.65	41.38 $\pm$ 5.58
t/P	对照组内值	28.345 / <0.001	36.326 / <0.001	18.331 / <0.001	8.324 / <0.001
t/P	观察组内值	30.646 / <0.001	42.412 / <0.001	22.342 / <0.001	10.238 / <0.001
t/P	治后组间值	10.632 / <0.001	6.216 / <0.001	6.090 / <0.001	3.943 / <0.001

表 3 对照组与观察组患者治疗前后炎性相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of inflammatory related indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	TGF- $\beta_1$ ( ng/L)	IL-6( ng/L)	TRIM5 $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	SOCS-1( $\mu$ g/L)	PD-1( $\mu$ g/L)
对照组 (n=57)	治疗前	47.36 $\pm$ 3.14	142.51 $\pm$ 18.13	0.86 $\pm$ 0.08	1.08 $\pm$ 0.10	1.88 $\pm$ 0.27
	治疗 6 个月后	35.21 $\pm$ 4.95	113.26 $\pm$ 22.45	1.21 $\pm$ 0.12	1.88 $\pm$ 0.23	1.33 $\pm$ 0.18
观察组 (n=57)	治疗前	48.19 $\pm$ 3.31	142.16 $\pm$ 19.78	0.87 $\pm$ 0.09	1.05 $\pm$ 0.09	1.90 $\pm$ 0.22
	治疗 6 个月后	29.32 $\pm$ 3.63	94.42 $\pm$ 13.79	1.56 $\pm$ 0.15	2.24 $\pm$ 0.30	1.05 $\pm$ 0.17
t/P	对照组内值	11.232 / <0.001	15.221 / <0.001	6.876 / <0.001	7.192 / <0.001	6.731 / <0.001
t/P	观察组内值	13.249 / <0.001	18.127 / <0.001	8.311 / <0.001	8.993 / <0.001	8.541 / <0.001
t/P	治后组间值	7.249 / <0.001	5.395 / <0.001	13.451 / <0.001	7.195 / <0.001	8.658 / <0.001

2.4 2 组患者药物不良反应发生率比较 治疗期间, 对照组/观察组患者出现皮疹 2/1 例、呼吸困难 2/1 例、肌无力 2/1 例、失眠 2/0 例、头晕 3/1 例、嗜睡 2/1 例, 观察组并发症总发生率为 8.77%, 低于对照组的 22.81%, 2 组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.222, P = 0.040$ )。

### 3 讨论

慢性重型乙型肝炎患者体内 HBV 处于高活跃状态, 大量病毒复制会破坏患者肝细胞、诱导持续性免疫应答并加快肝功能衰竭, 甚至引起全身多脏器衰竭, 严重威胁患者生命健康安全<sup>[7]</sup>。针对慢性重型乙型肝炎患者临床以积极抗病毒为核心, 辅以保肝、补充蛋白或血浆等对症支持治疗, 可在一定程度上缓解患者临床症状、阻止疾病进展<sup>[8]</sup>。恩替卡韦是目前国内应用最广泛的核苷类抗 HBV 药物, 可有效抑制病毒复制, 但其不良反应发生率较高, 可能影响重症肝炎患者的预后<sup>[9]</sup>。富马酸替诺福韦二吡呋酯是由替诺福韦转换后的一种核苷类似物, 可在细胞内活化并抑制 HBV 反转录过程。以往研究发现其在慢性乙型肝炎患者中病毒清除速度更快, 药物不良反应发生率更低, 但关于慢性重型乙型肝炎患者应用富马酸替诺福韦二吡呋酯的系统性研究尚少<sup>[10]</sup>。本研究发现, 观察组患者药物不良反应发生率显著低于对照组患者, 这表明在慢性重型乙型肝炎患者中富马酸替诺福韦二吡呋酯的药物安全性较高。基于此, 本研究进一步探究其对患者肝功能、细胞免疫功能及炎症反应水平的影响, 以进一步评价其在慢性重型乙型肝炎患者的效能。

当患者肝功能受损时, 肝细胞的大量破坏导致细胞内 ALT、AST 和 TBil 进入血液, 而 Alb 需要由功能、结构完整的肝细胞合成并分泌, 因此患者表现为血清 ALT、AST 及 TBil 水平显著升高, Alb 水平显著下降<sup>[11]</sup>。以往研究发现, ALT、AST 和 TBil 升高、Alb 下降水平与慢性乙肝患者肝功能受损程度呈正相关, 而在应用恩替卡韦治疗后患者 ALT、AST、TBil 和 Alb 水平会快速改善, 且随着治疗时间增加逐步恢复至正常范围内<sup>[12-13]</sup>。在本研究中, 观察组患者 ALT、AST、TBil 和 Alb 水平较治疗前改善更显著。这可能与富马酸替诺福韦二吡呋酯更显著地抑制病毒有关, 其通过进入病毒感染的肝细胞中并抑制 HBV 转录、翻译及病毒蛋白复制, 快速降低具有感染性的 HBV 子代产生, 进而减少病毒释放过程中引起的肝细胞坏死, 抑制肝细胞内 ALT、AST 和 TBil 释放入血。HBV 感染后会以 T 细胞为主导的细胞免疫反应, 包括激活 CD4<sup>+</sup>T 细胞识别病毒并促进 B 细胞产生特异性抗体、激活 CD8<sup>+</sup>T

细胞通过直接杀伤作用清除病毒<sup>[14]</sup>。但慢性重型乙型肝炎患者体内 HBV 载量往往极高, 使机体细胞免疫处于过度激活状态, 可能导致对感染的肝细胞及正常肝细胞过度杀伤, 不利于患者肝功能恢复<sup>[15]</sup>。以往研究发现, 在慢性重症肝炎患者中会出现 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值倒置, 反映出患者处于过度免疫激活状态<sup>[16]</sup>。在本研究中, 观察组患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值在治疗后显著升高, CD8<sup>+</sup>T 细胞比例显著降低, 表明富马酸替诺福韦二吡呋酯能够有效调节患者细胞免疫功能, 这可能是由于该药物能快速、有效地抑制病毒复制, 降低 HBV 对 T 细胞的刺激及激活, 间接调节 T 细胞的分化及亚群比例, 减少免疫细胞的消耗, 进而改善患者细胞免疫功能。肝细胞坏死、凋亡及免疫细胞清除病毒过程中会释放多种炎症细胞因子并导致患者体内炎症反应水平增高, 不利于肝细胞再生。TGF- $\beta_1$  是反映肝细胞破坏、肝组织炎症反应及肝纤维化进程的重要细胞因子。以往研究发现, 当肝细胞坏死严重、肝组织炎症反应水平升高时, 血清 TGF- $\beta_1$  水平会显著升高<sup>[17]</sup>。IL-6 及 IFN- $\gamma$  可由 Th1、Th2 细胞合成并分泌, 参与多种炎症反应过程, 进一步加重肝组织损伤与肝脏炎症反应<sup>[18-20]</sup>。TRIM5 $\alpha$  作为一种固有免疫相关分子, 已被发现具有广泛的抗逆转录病毒作用<sup>[21]</sup>。PD-1 除了在多种癌症中发挥重要调节作用, 也作为 T、B 细胞活化的负性调控分子影响多种感染性疾病的进程, 主要通过与其配体结合发挥免疫抑制作用<sup>[22]</sup>。SOCS-1 在肝脏炎症反应中发挥重要调控作用, 以往研究发现其可通过调节炎症细胞因子水平间接抑制肝脏炎症反应, 同时能够抑制 B 细胞的过度活化与增殖<sup>[23]</sup>。本研究发现观察组患者治疗后血清 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 PD-1 水平显著降低, 而 TRIM5 $\alpha$  和 SOCS-1 水平显著升高, 且各炎症指标均变化幅度均高于对照组患者, 表明富马酸替诺福韦二吡呋酯更能改善患者炎症反应水平。分析其原因, 一方面与富马酸替诺福韦二吡呋酯抑制病毒转录、复制及释放, 减少肝细胞的坏死及凋亡, 抑制单核-巨噬细胞向肝组织的聚集, 直接减少局部炎症反应及炎症介质释放有关。另一方面, 该药物在外周血中半衰期较长, 可能通过调控 Th1/Th2 比例、T 细胞激活水平间接抑制促炎性细胞因子的分泌、增加抗炎性细胞因子的产生。

本研究存在一定局限性。首先, 由于富马酸替诺福韦二吡呋酯价格高于恩替卡韦, 愿意接受该药物治疗的患者较少, 导致本研究纳入的样本量相对较少。其次, HBV 的抗病毒药物需要终身服用, 但本研究观察终点为治疗 6 个月后, 缺少药物长期应用导致不良

反应的结果。尽管如此,本研究认为富马酸替诺福韦二吡啶酯能显著改善慢性重型乙型肝炎患者的肝功能及细胞免疫功能,同时能显著抑制患者体内炎症反应,降低抗病毒药物导致的不良反应发生率,相比于传统抗 HBV 药物,具有更广阔的临床应用前景。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

吴娜:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;苏汝开、张建秋:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改,进行统计学分析;阮建文:课题设计,论文撰写,论文审核

**参考文献**

- [1] 周薇薇,黄俊,潘发明.慢性乙型肝炎流行病学特点和药物治疗研究进展[J].长春中医药大学学报,2022,38(12):1420-1424. DOI: 10.13463/j.cnki.cczzy.2022.12.028.
- Zhou WW, Huang J, Pan FM. Epidemiological characteristics of chronic hepatitis B and research progress of therapeutic drugs [J]. Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2022, 38 (12): 1420-1424. DOI: 10.13463/j.cnki.cczzy.2022.12.028.
- [2] 盛梦娇,刘敏,张玉亭,等.慢性乙型肝炎低病毒血症相关研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2022,22(4):501-503. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.04.022.
- Sheng MJ, Liu M, Zhang YT, et al. Research progress on hypoviremia of chronic hepatitis B [J]. China Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22 (4): 501-503. DOI: 10.16718/J.1009-7708.2022.04.022.
- [3] 杨树峰.探讨人工肝血浆置换、胆红素吸附治疗对重症乙型肝炎患者临床效果[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(A3):129-131. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.103.069.
- [4] 岳华山,左永清,谢松梅.恩替卡韦治疗慢性重症乙型肝炎的随机对照研究[J].中外医学研究,2017,15(23):38-40. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2017.23.018.
- [5] 阮先胜,万琴.富马酸替诺福韦二吡啶酯片治疗慢性乙型肝炎的临床效果[J].临床合理用药杂志,2022,15(28):68-71. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.28.021.
- [6] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
- Infectious Diseases Branch of Chinese Medical Association, Hepatology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2019 edition) [J]. Journal of Clinical Hepatobiliary Diseases, 2019, 35 (12): 2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
- [7] 王俊仙.慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的研究进展[J].现代诊断与治疗,2021,32(12):1871-1872,1908.
- Wang JX. Research progress of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B [J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2021, 32 (12): 1871-1872, 1908.
- [8] 解洪银,鲁晓岚.恩替卡韦经治慢性乙肝患者低病毒血症的临床研究进展[J].复旦学报:医学版,2022,49(5):777-782. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.05.021.

- Xie HY, Lu XL. Clinical research progress of entecavir in the treatment of hypoviremia in patients with chronic hepatitis B [J]. Journal of Fudan: Medical Edition, 2022, 49(5): 777-782. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.05.021.
- [9] 刘祥.探讨恩替卡韦治疗慢性重症乙型肝炎的疗效[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(20):4261.
- Liu X. To investigate the efficacy of entecavir in the treatment of chronic severe hepatitis B [J]. Electronic Journal of Clinical Medical Literature, 2015 2 (20): 4261.
- [10] 洗志娥.富马酸替诺福韦二吡啶酯治疗慢性乙型肝炎的短期疗效分析[J].中国现代药物应用,2019,13(24):114-115. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2019.24.056.
- Xian ZE. Short-term efficacy of tenofovir fumarate in the treatment of chronic hepatitis B [J]. Modern Drug Application in China, 2019, 13 (24): 114-115. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2019.24.056.
- [11] Zeng Z, Liu R, Cao W, et al. Study on pathological and clinical characteristics of chronic HBV infected patients with HBsAg positive, HBV DNA negative, HBeAg negative [J]. Front Immunol, 2023, 13: 1113070. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1113070.
- [12] Min YX, Gao Y, Liu CT, et al. Analysis of the positive results and influencing factors of hepatitis B antibody in hospitalized neonates with AgHBs positive mothers [J]. Front Pediatr, 2022, 10: 1042435. DOI: 10.3389/fped.2022.1042435.
- [13] Shen Y, Wu SD, Chen Y, et al. Alterations in gut microbiome and metabolomics in chronic hepatitis B infection-associated liver disease and their impact on peripheral immune response [J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2155018. DOI: 10.1080/19490976.2022.2155018.
- [14] Huang C, Li W, Chen C, et al. CHINAT-CD4 Score predicts transplant-free survival in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 197-207. DOI: 10.2147/JIR.S389789.
- [15] Wen C, Dong Z, Wang Y, et al. CTLA4<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CXCR5-FOXP3<sup>+</sup> T cells associate with unfavorable outcome in patients with chronic HBV infection [J]. BMC Immunol, 2023, 24(1): 3. DOI: 10.1186/s12865-022-00537-w.
- [16] Yang J, Lu H, Chen B, et al. Profiling of peripheral TRBV and CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg in CHB patients with HBeAg SC during TDF treatment [J]. J Immunol Res, 2023, 2023: 1914036. DOI: 10.1155/2023/1914036.
- [17] Tang M, Guo C, Sun M, et al. Effective delivery of osteopontin small interference RNA using exosomes suppresses liver fibrosis via TGF- $\beta_1$  signaling [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 882243. DOI: 10.3389/fphar.2022.882243.
- [18] Wang P, Mo Z, Zhang Y, et al. Serum IL-5 levels predict HBsAg seroclearance in patients treated with Nucleos(t)ide analogues combined with pegylated interferon [J]. Front Immunol, 2023, 13: 1104329. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1104329.
- [19] 张蕾,贺建勋,范雪松,等.抗凝血酶Ⅲ活性联合 CLIF-C OFs 评分对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值[J].疑难病杂志,2022,21(1):36-40,45. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.007.

(下转 1317 页)

- future directions [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8): 749. DOI: 10.3390/medicina57080749.
- [2] Pham A, Ballas LK. Trimodality therapy for bladder cancer: modern management and future directions [J]. *Curr Opin Urol*, 2019, 29(3): 210-215. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000601.
- [3] Yahyazadeh R, Bashash D, Ghaffari P, et al. Evaluation of hTERT, KRT17, and survivin in urine for noninvasive detection of bladder cancer using real-time PCR [J]. *BMC Urol*, 2021, 21(1): 64. DOI: 10.1186/s12894-021-00838-z.
- [4] 徐长阳, 刘敏, 刘鹏, 等. 角蛋白 7 在膀胱癌中的表达及与临床预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(12): 1229-1232, 1237. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.011.
- Xu CY, Liu M, Liu P, et al. Expression of keratin 7 in bladder cancer and its relationship with clinical prognosis [J]. *Journal of Refractory Diseases*, 2019, 19(12): 1229-1232, 1237. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.011.
- [5] 危柳柳, 赖月亮, 朱方擎, 等. miR-21 通过 Bcl-2 和 P53 对早期胃癌病理形态学的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(14): 3545-3548. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.14.048.
- [6] 李娅, 曹艳莎, 赵津平, 等. 组织芯片技术检测 SIRT6 蛋白在结肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2019, 45(4): 893-898, 后插 3. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190426.
- Li H, Cao YS, Zhao JP, et al. Detection of SIRT6 protein expression in colon cancer tissue using tissue chip technology and its clinical significance [J]. *Journal of Jilin University: Medical Edition*, 2019, 45(4): 893-898, inserted 3. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190426.
- [7] 曹艳莎, 李娅, 陈明红, 等. 组织芯片技术检测 BAG3 蛋白在结肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2017, 43(6): 1177-1181, 后插 2. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20170620.
- Cao YS, Li H, Chen MH, et al. Expression of BAG3 protein in colon cancer by tissue microarray and its clinical significance [J]. *Journal of Jilin University: Medical Edition*, 2017, 43(6): 1177-1181, postinsertion 2. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20170620.
- [8] 马鑫, 温元毅, 王勇, 等. 基于 TCGA 数据库分析 CBX2 在膀胱癌中的表达及其临床与流行病学意义 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2019, 28(2): 142-149. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2019.02.007.
- [9] Xu Y, Zhang P, Tan Y, et al. A potential panel of five mRNAs in urinary extracellular vesicles for the detection of bladder cancer [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(2): 809-820. DOI: 10.21037/tau-20-1057.
- [10] Pagliarulo V, Ancona P, Petitti T, et al. Detection and clinical significance of circulating tumor cells in patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(4): 455-462. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.11.005.
- [11] Samal V, Jirasek T, Paldus V, et al. Urachal yolk sac tumor penetrating the bladder as a diagnostic challenge: A case report and review of the literature [J]. *Diagn Pathol*, 2022, 17(1): 8. DOI: 10.1186/s13000-022-01190-y.
- [12] 郝鹏, 胡海龙, 都吉海, 等. p53 和 Ki-67 基因表达与膀胱癌分级、分期相关性的大样本回顾性研究 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(1): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20190000-00024.
- [13] Mantovani F, Walerych D, Sal GD. Targeting mutant p53 in cancer: A long road to precision therapy [J]. *FEBS J*, 2017, 284(6): 837-850. DOI: 10.1111/febs.13948.
- [14] 董宇, 马淑盟, 刘芬, 等. PAK6、p53 在膀胱癌中的表达及其临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(9): 1444-1448. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.09.014.
- Dong Y, Ma SM, Liu F, et al. Expression of PAK6 and p53 in bladder cancer and its clinical significance [J]. *Journal of Practical Cancer*, 2019, 35(9): 1444-1448. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.09.014.
- [15] 田向永, 顾朝辉, 贾占奎, 等. 细胞核增殖抗原、角蛋白 7 和角蛋白 20 在膀胱癌组织的表达及临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(3): 497-499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.03.044.
- Tian XY, Gu CH, Jia ZK, et al. Expression of nuclear proliferating antigen, keratin 7 and keratin 20 in bladder cancer and their clinical significance [J]. *The Experiment Surg*, 2017, 34(3): 497-499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.03.044.
- [16] 潘麒, 蒋立人, 陈思腾, 等. p53、p63 和 Ki67 与肌层浸润性膀胱癌预后的关系 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2021, 30(3): 253-258. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2021.03.007.

(收稿日期: 2023-05-29)

(上接 1306 页)

- Zhang L, He JX, Fan XS, et al. Prognostic value of antithrombin III activity combined with CLIF-C OFs score in patients with HBV related chronic plus acute liver failure [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(1): 36-40, 45. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.007.
- [20] Butt SRR, Satnarine T, Ratna P, et al. A systematic review on current trends in the treatment of chronic hepatitis B to predict disease remission and relapse [J]. *Cureus*, 2022, 14(12): e32247. DOI: 10.7759/cureus.32247.
- [21] Ko C, Lee S, Windisch MP, et al. DDX3 DEAD-box RNA helicase is a host factor that restricts hepatitis B virus replication at the transcriptional level [J]. *J Virol*, 2014, 88(23): 13689-13698. DOI: 10.1128/JVI.02035-14.
- [22] Lei J, Yan T, Zhang L, et al. Comparison of hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients who received tyrosine kinase inhibitor alone or together with programmed cell death protein-1 inhibitors [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(2): 281-290. DOI: 10.1007/s12072-022-10450-4.
- [23] Wang T, Wang X, Zhuo Y, et al. Antiviral activity of a polysaccharide from *Radix Isatidis* (*Isatis indigotica* Fortune) against hepatitis B virus (HBV) in vitro via activation of JAK/STAT signal pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112782. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112782.

(收稿日期: 2023-07-11)