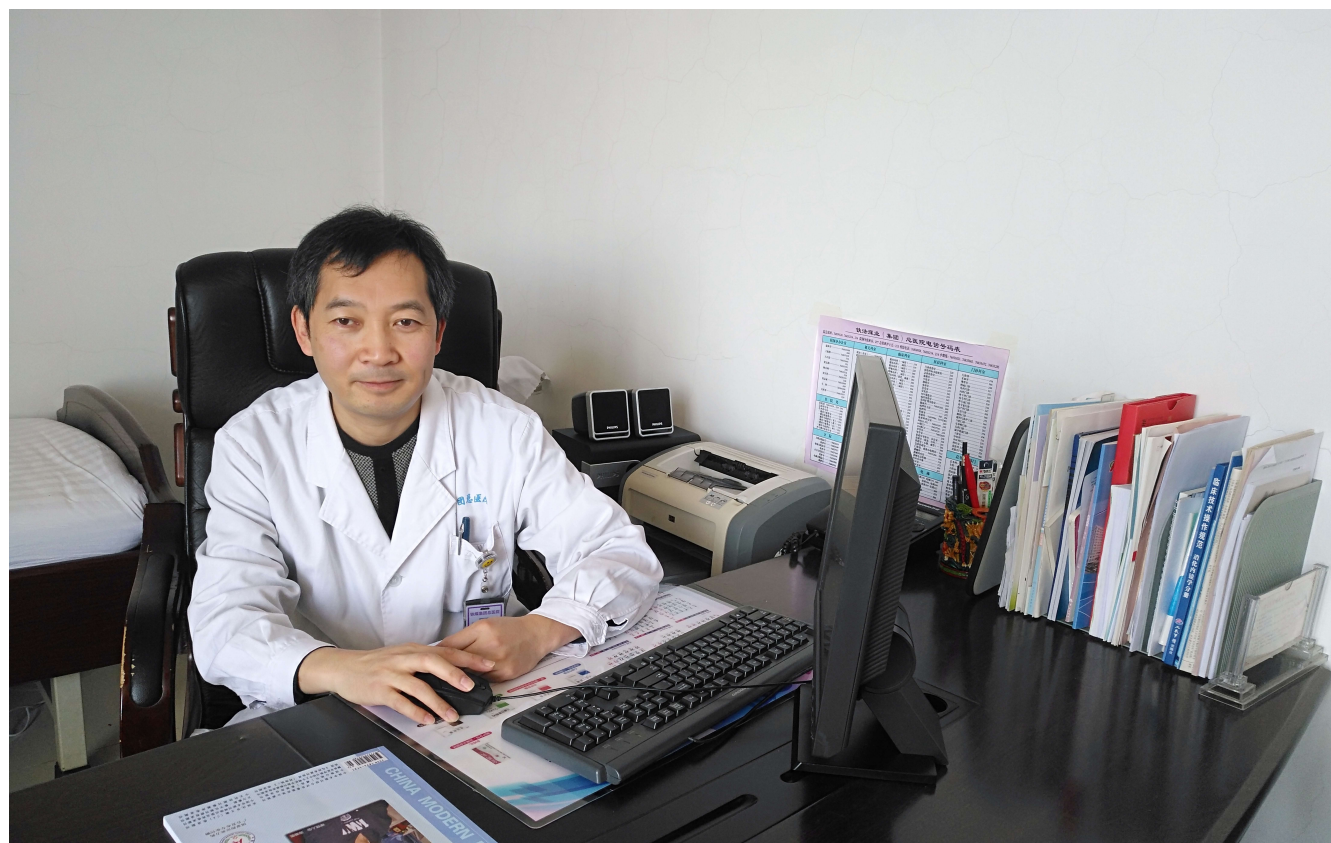


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 5 月 18 日 第 26 卷 第 14 期 (Volume 26 Number 14)



14/2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 821 调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈芳, 赵海梅

- 827 HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇

基础研究

- 834 EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义

沈渊, 沈琰, 刘江, 施杰民, 丁建

临床研究

- 842 Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白, α -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业

- 849 连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在老年药源性重症胰腺炎患者的护理

汤建红, 江瑞

文献综述

- 856 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展

冉舒文, 慕春龙, 朱伟云

临床实践

- 862 阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价

马艳红

- 867 射频消融后联合伊立替康与卡培他滨化疗在结肠癌伴肝转移治疗中的价值分析

余清松

- 873 miR-31与miR-182在结直肠癌中表达及临床意义

林德, 王立明

- 879 甘油灌肠剂联合联合知行模式的健康教育对腰椎间盘突出患者术后便秘及遵医行为的影响

王娜, 姜鑫鑫, 高云, 李文君, 刁红霞

消 息

- 826 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 833 《世界华人消化杂志》正文要求
- 861 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 872 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

石振东, 副主任医师, 副教授, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山市振兴路3号, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科. 曾长期耕耘在基层大内科一线, 拥有丰富的临床经验, 目前主要从事老年疾病的研究, 擅长疑难重症的诊治. 担任《世界华人消化杂志》、《国际临床报告》编委、《中国当代医药》审稿专家. 以第一作者、通讯作者在国内外科技核心期刊及学术期刊发表论文50余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 14 May 18, 2018

EDITORIAL

- 821 Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease

Liu DY, Liu XK, Lu XY, Chen F, Zhao HM

- 827 Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies

Zhang SL, Li C, Liu DL, Tan YY

BASIC RESEARCH

- 834 Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma

Shen Y, Shen Y, Liu J, Shi JM, Ding J

CLINICAL RESEARCH

- 842 Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma

Fan ZJ, Liu S, Zhang L, Tian YQ, Liu SY

- 849 Nursing care of elderly patients with drug-induced severe pancreatitis by continuous closed high flow peritoneal lavage combined with continuous blood purification

Tang JH, Jiang R

REVIEW

- 856 Mechanisms for butyrate to inhibit ulcerative colitis

Ran SW, Mu CL, Zhu WY

CLINICAL PRACTICE

- 862 Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy

Ma YH

- 867 Value of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy in treatment of colon cancer patients with liver metastasis

Yu QS

- 873 Clinical significance of expression of miR-31 and miR-182 in colorectal cancer

Lin D, Wang LM

- 879 Effect of enemias glycerine enema combined with knowledge-attitude-practice model based health education on incidence of postoperative constipation and compliance in patients with lumbar disc disease

Wang N, Jiang XX, Gao Y, Li WJ, Diao HX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 14 May 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Geriatrics, Tiefert Coal Group General Hospital, Zhenxing Road No. 3, Tieling 112700, Liaoning Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价

马艳红

马艳红, 天津医科大学总医院滨海医院感染性疾病科 天津市 300480

马艳红, 副主任医师, 主要从事慢性肝病的研究.

作者贡献分布: 本文由马艳红写作完成.

通讯作者: 马艳红, 副主任医师, 300480, 天津市滨海新区汉沽医院路28号, 天津医科大学总医院滨海医院感染性疾病科.
ma_yuanzhang@126.com
电话: 022-67127862

收稿日期: 2018-03-08
修回日期: 2018-04-03
接受日期: 2018-04-13
在线出版日期: 2018-05-18

Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy

Yan-Hong Ma

Yan-Hong Ma, Department of Infectious Diseases, Binhai Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300480, China

Correspondence to: Yan-Hong Ma, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Binhai Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, 28 Hospital Road, Hangu District, Tianjin 300480, China. ma_yuanzhang@126.com

Received: 2018-03-08
Revised: 2018-04-03
Accepted: 2018-04-13
Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To explore the serum conversion rate of hepatitis B e

antigen (HBeAg) and renal function in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with adefovir dipivoxil (ADV) plus telbivudine (L-DT).

METHODS

This retrospective cohort study included 42 patients with HBeAg-negative CHB who were on ADV (10 mg) monotherapy. Twenty patients were treated with L-DT add-on therapy (combination therapy group), and 22 patients were switched to ETV monotherapy (monotherapy group). At 24 and 48 wk, the conversion rate of HBeAg and renal function evaluated by estimated glomerular filtration rate (eGFR) were analyzed and compared between the two groups.

RESULTS

The eGFR at 24 and 48 wk did not differ significantly between the two groups ($P = 0.773, 0.108$). The eGFR in the combination therapy group was significantly higher at 48 wk than at baseline ($t = -6.184, P < 0.05$), but no significant difference was observed in the monotherapy group ($t = -0.893, P > 0.05$). The serum conversion rates of HBeAg at 24 wk and 48 wk were significantly higher in the combination therapy group than in the monotherapy group ($P = 0.043, 0.034$).

CONCLUSION

L-DT based treatment is effective in elevating the serum conversion rate of HBeAg, and long-term therapy is associated with sustained improvement of renal function, particularly among HBeAg-negative CHB patients treated with ADV.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Glomerular rate filtration; Telbivudine; Adefovir dipivoxil

Ma YH. Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 862-866 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/862.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.862>

摘要

目的

探讨阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)经治的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者加用替比夫定(telbivudine, L-DT)后乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清转换率, 并对肾脏功能进行评价。

方法

回顾性分析2013-1/2016-12应用ADV(10 mg/d)单药治疗的HBeAg阴性CHB患者42例, 其中加用L-DT治疗的20例患者定义为联合组, 22例换用恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗者定义为单药组, 分别在24 wk、48 wk时分析两组数据的HBeAg血清学转换率, 并采用国际公认的肾脏病膳食改良试验(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD)公式来计算两组的肾小球滤过率估计值[estimated glomerular filtration rate, eGFR = $186 \times \text{血清肌酐水平}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1.21(\text{黑人}) \times [0.742(\text{女性})]$], 对两组肾脏功能进行评估。

结果

分别统计两组24 wk和48 wk的eGFR, 联合组的eGFR平均水平较单药组有所改善, 独立样本 t 检验后, 发现24 wk和48 wk对应的 P 值分别为0.773和0.108, 差异无统计学意义, 同时将两组48 wk时的eGFR分别与基线对比, 联合组 t 值为-6.184, $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 单药组 t 值为-0.893, $P > 0.05$, 差异无统计学意义; 对24 wk和48 wk不同组别患者HBeAg血清转换率进行比较, P 值分别为0.043和0.034, 联合组的HBeAg血清转换率优于单药组。

结论

对于ADV经治的HBeAg阴性CHB患者, 联合应用L-DT, 可获得较高的HBeAg血清学转换, 长期治疗可改善肾脏功能。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 肾小球率过滤; 替比夫定; 阿德福韦酯

核心提要: 在我国乙型肝炎病毒感染是导致慢性肝病的主要病因之一, 目前主要采取口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 且疗效肯定。本研究发现既往阿德福韦酯单药

治疗的乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性慢性乙型肝炎患者加用替比夫定后肾脏功能改善及HBeAg血清学转换均优于换用恩替卡韦者。

马艳红. 阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 862-866 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/862.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.862>

0 引言

目前国内外慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗方案中, 各大指南已明确指出, 对于初始治疗的CHB患者推荐使用高效低耐药的核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs), 恩替卡韦(entecavir, ETV)和替诺福韦(tenofovir disoproxil, TDF)作为CHB抗病毒治疗的一线用药, 其高耐药屏障及高病毒抑制特性, 已被大部分医生和患者认可, 但由于受药品上市时间, 经济学及地域差异等因素影响, 仍有部分患者选择阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)初始抗病毒治疗, 尤其对于低病毒载量的乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性CHB患者使用率较高, 随着新药的不断上市及ADV肾毒性问题凸显, 我们将部分初始ADV单药治疗而未达到HBeAg血清学转换的患者加用替比夫定(telbivudine, L-DT)口服, 并对其HBeAg血清转换情况及肾脏功能进行分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究收集了2013-01/2016-12在天津医科大学总医院滨海医院门诊及住院病房接受初始单药ADV治疗的HBeAg阴性CHB病例42例, 患者平均治疗时间44 wk, HBVDNA定量(参考范围 $< 1 \times 10^2$ IU/mL)及肝脏功能血清学指标低于检测下限, 且均未发生HBeAg血清学转换, 其中20例患者加用L-DT治疗, 定义为联合组; 另外22例患者改为ETV单药口服, 定义为单药组。联合组男13例, 女7例, 平均年龄45.40岁 \pm 10.45岁, 单药组男14例, 女8例, 平均年龄45.64岁 \pm 10.91岁。

1.2 方法

1.2.1 入组标准: 病例诊断符合2000年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》^[1]; 入选前均为接受ADV初始单药治疗HBeAg阴性HBC患者; 排除HBeAb阳性病例; 排除合并HIV和HCV感染、肿瘤、代偿及失代偿期肝硬化、嗜酒、慢性肾脏疾病和严重心脑血管病史者。

1.2.2 评价指标: 在治疗24 wk、48 wk时分别记录两组患者发生HBeAg血清学转换例数, 并进行统计学分析, 肾脏功能评估除血清肌酐(Scr)外, 引用MDRD公式^[2], 计算其估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration

表 1 两组基线性别、年龄、血肌酐及肾小球滤过率估计值比较表

项目	联合组	单药组	检验值	P值
n	20	22		
男(女)	13(7)	14(8)	$\chi^2 = 0.008$	0.927
年龄(岁)	45.40 ± 10.45	45.64 ± 10.91	$t = -0.072$	0.943
eGFR(mL/min·1.73 m ²)	107.20 ± 28.48	106.47 ± 29.74	$t = 0.335$	0.739
SCr (μmol/L)	68.3 ± 9.93	70.36 ± 11.14	$t = -0.526$	0.602

eGFR: 肾小球滤过率估计值; SCr: 血肌酐.

表 2 都联合组与单药组eGFR的组间比较及组内比较 (mL/min·1.73 m²)

分组	基线水平	治疗24 wk	治疗48 wk	t	P值
联合组	107.20 ± 28.48	116.39 ± 31.81	123.61 ± 29.80	-6.184 ^b	0.000
单药组	106.47 ± 29.74	113.66 ± 29.30	109.15 ± 27.28	-0.893	0.382
t值	0.335	0.291	1.642		
P值	0.739	0.773	0.108		

^bP<0.01, 与基线水平比较. eGFR: 肾小球滤过率估计值.

表 3 联合组与单药组在24 wk及48 wk时发生HBeAg血清学转换的比较 n (%)

分组	n	24 wk HBeAg血清转换	48 wk HBeAg血清转换
联合组	20	4 (20.00)	7 (35.00)
单药组	22	0 (0.001)	1 (4.55)
χ^2			4.481
P		0.043 ^a	0.034 ^c

^aP<0.05, 与单药组比较; ^cP<0.05, 与单药组比较. HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原.

rate, eGFR)并进行比较, 公式为 $eGFR(mL/min \cdot 1.73 m^2) = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$.

统计学处理 统计软件为SPSS 23.0, 计量资料用均值±标准差进行统计描述, 组间比较采用独立样本t检验, 组内比较采用成对样本t检验; 计数资料用百分数描述, 组间比较采用卡方检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基线水平比较 患者在性别、年龄、eGFR基线水平及Scr值均>0.05, 差异无统计学意义, 故具有可比性(表1).

2.2 不同组别在治疗至24 wk和48 wk时eGFR水平的比较 Scr本身具有局限性, 不能灵敏的反映肾脏功能, 故利用eGFR对两组患者肾脏功能进行评估.将两组患者分别治疗至24 wk和48 wk时的eGFR值进行独立样本t检验, 检验结果显示治疗至24 wk和48 wk时联合组

eGFR比单药组有所改善, 但P值>0.05, 差异无统计学意义; 联合组治疗至48 wk时的eGFR与基线比较差异有统计学意义, 单药组差异无统计学意义(表2).

2.3 24 wk、48 wk不同组别患者HBeAg血清转换率的比较 4 wk两组率的比较应用Fisher精确概率法, P值为0.043, P<0.05, 差异有统计学意义; 48 wk两组率的比较采用卡方检验连续性修正法, 所得P值为0.034, P<0.05, 差异有统计学意义, 表明联合组的HBeAg血清转换率优于单药组(表3).

3 讨论

从我国CHB发病情况来看, 每年约有数百万患者接受抗病毒治疗, NAs的应用使大部分患者受益, 其抗病毒疗效已得到充分肯定, 但因受地方经济状况、医保政策等因素影响, 既往首选LAM、ADV、L-DT等二线用药的患者数量庞大, 又因抗病毒治疗的长期性特征, 耐药、肾脏及肌肉损伤等新的医疗伤害给临床医生带

来了更多的挑战.选择替换还是加用,除充分考虑病毒学及生化学应答外,HBeAg血清学转换和肾脏安全性是不可忽视的问题.

针对CHB人群的肾脏功能, Mauss等^[3]的研究发现约22%的CHB患者在开始治疗前即存在肾功能异常,其中轻度肾功能不全占20%.同时药物干预使肾脏问题更加凸显,一项ADV的荟萃分析^[4]发现使用ADV抗病毒治疗的患者慢性肾脏疾病(CKD)的发生率为10.6%(95%CI: 0.059-0.185),并呈逐年上升趋势,由于缺乏长期随访和临床试验之外的数据,肾脏损害的发生率及其临床重要性仍然被低估^[5].本研究中对既往选择ADV作为初始单药治疗的病例进行分析,发现平均接受ADV治疗44 wk后,利用eGFR评估肾脏功能,有13例患者(30.95%)出现轻度肾功能不全(eGFR60-89 mL/min·1.73 m²),平均eGFR水平为106.82±28.80 mL/min·1.73 m²,与国内外的研究相仿^[6,7],探讨NAs所致的肾脏损害主要表现为肾小管功能障碍,目前机制仍不明确^[8,9],主要有以下两种学说:(1)ADV通过作用于人体细胞中的线粒体DNA聚合酶,直接导致肾小管细胞损伤;(2)ADV的清除主要通过肾小管转运蛋白的主动转运,但线粒体毒性使转运蛋白功能异常,药物聚集于肾脏近曲小管,局部过高的药物浓度,诱发肾小管上皮细胞凋亡,最终影响肾小球的滤过功能.那么在长期抗病毒治疗过程中肾脏的安全性监测尤为重要.

在本研究中,对ADV经治的42例患者及时进行方案调整,20例加用L-DT,22例换用ETV,目的在于改善潜在的肾脏损害减少耐药的发生,当治疗至48 wk时观察到两种方案均有良好的病毒学应答,未发现病毒学突破及生化学反弹,eGFR平均水平较基线有所改善,与替换成ETV的单药组对比,联合组在肾脏功能改善方面获得明显优势(123.61±29.80 vs 109.15±27.28),L-DT的这种优势与国内外^[10-12]的研究基本一致,正如一项荟萃分析^[13]中得到的结论:LdT具有肾脏保护作用,而ETV没有,然而,肾功能改善带来的益处是否超过了耐药,分析中未予肯定.我们的研究中并未剔除ADV而是选择联合,大大降低了耐药的发生,同时利用L-DT保护肾脏.

因治疗的长期性,选择药物除遵循高效低耐药原则外,我们要兼顾停药期望值、有限的疗程等因素,对于HBeAg阴性的CHB患者,早期诱导HBeAb的产生是免疫功能部分恢复和改善的标志,也是有望停药的前提,L-DT联合ADV治疗除了降低耐药的发生外,观察到48 wk时发生HBeAg血清学转换7例($n=20$ 例),远远高于ETV组的1例($n=22$ 例),在这方面ETV并未显示出明显优势,而新药TDF作为CHB初始治疗的一线

用药和经治耐药患者的二线用药,在临床使用中异军突起,但其表现出的肾脏损害和低磷血症^[14,15]的风险使选择方案时需更加谨慎,Baran等^[16]曾对ADV直接替换成TDF进行过临床研究,虽然可以获得较好的病毒学应答和血清学转换,但在治疗过程中仍发现7例患者出现轻度肾功能损伤而被迫进行剂量调整.

经过48 wk的临床观察,L-DT不但使ADV导致的肾功能损害得以纠正,在血清学转换方面的确表现出明显优势,因此针对病毒学应答良好,但迟迟不发生HBeAg血清学转换的ADV经治患者,L-DT与ADV的联合治疗无论从HBeAg血清学转换还是肾脏功能的改善均优于ETV单药治疗,我们的研究结果为临床医生提供了更宽泛的治疗选择,同时有望帮助更多患者从中获益.

文章亮点

实验背景

虽然目前恩替卡韦(entecavir, ETV)及替诺福韦等一线抗病毒药物被广泛使用,但既往接受阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)初始单药治疗的慢性乙型肝炎患者数量仍比较庞大,随着治疗时间的延长,耐药及肾脏损害问题逐渐凸显.

实验动机

本研究主要探讨初始接受ADV单药治疗的患者,是否选择换用亦或加用其它核苷(酸)类似物来解决耐药及肾损害问题.

实验目标

对ADV经治的慢性乙型肝炎患者加用替比夫定(telbivudine, L-DT)与换用ETV后的乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清转换率及肾脏功能进行评价.

实验方法

回顾性研究了应用ADV单药治疗的HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者42例,其中20例加用L-DT治疗,22例换用ETV,分别在24 wk、48 wk时记录两组患者的HBeAg血清学转换率及肾小球滤过率估计值,并对两组数据进行评估.

实验结果

通过观察发现48 wk时联合组肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的改善优于单药组,差异有统计学意义,24 wk与48 wk分别观察两组

的HBeAg血清转换率, 联合组较单药组的血清学转换存在明显优势。

实验结论

本结论证实在阿德福韦酯基础上加用L-DT联合治疗48 wk后, 弥补了阿德福韦酯引发的肾脏问题, 且eGFR获得改善; 同时联合治疗使耐药问题得到解决; L-DT的高HBeAg血清转换率在本研究中也证实。

展望前景

本研究通过引用肾脏病膳食改良试验公式, 计算eGFR来对肾脏功能进行评价, 但缺乏肾小管损伤的相关指标, 将来应纳入血钙、血磷、尿电解质、 β_2 微球蛋白及TmPO4等肾小管损伤早期指标, 以便更早的发现肾脏损伤, 对患者进行早期干预。

4 参考文献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝病杂志 2000; 8: 324-329
- 2 Cirillo M. Rationale, pros and cons of GFR estimation: the Cockcroft-Gault and MDRD equations. *G Ital Nefrol* 2009; 26: 310-317 [PMID: 19554528]
- 3 Mauss S, Berger F, Filmann N, Hueppe D, Henke J, Hegener P, Athmann C, Schmutz G, Herrmann E. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 55: 1235-1240 [PMID: 21703180 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.030]
- 4 Yang Q, Shi YU, Yang Y, Lou G, Lv F. Association between adefovir dipivoxil treatment and the risk of renal insufficiency in patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Biomed Rep* 2015; 3: 269-275 [PMID: 25798251 DOI: 10.3892/br.2015.415]
- 5 Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, Nguyen KK, Levitt BS, Nguyen MH. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009; 50: 727-734 [PMID: 19517525 DOI: 10.1002/hep.23044]
- 6 Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, Gwak GY, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Lee JH. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 306-312 [PMID: 21777281 DOI: 10.1111/

- j.1440-1746.2011.06852.x]
- 7 Luo Q, Deng Y, Cheng F, Kang J, Zhong S, Zhang D, Zeng W. Relationship between nephrotoxicity and long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5578 [PMID: 27977591 DOI: 10.1097/MD.0000000000005578]
- 8 Murakami C, Melda Urekli H, Atta MG. Antiviral medications for the treatment of hepatitis B and C infection and their effects on kidney function. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 177-189 [PMID: 25027705]
- 9 Viganò M, Lampertico P, Colombo M. Drug safety evaluation of adefovir in HBV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 809-818 [PMID: 21671843]
- 10 Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Chang KC, Yen YH, Lin MT, Hu TH. Does Nucleos(t)ide Analogues Treatment Affect Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients Who Have Already Decreased eGFR? A Longitudinal Study. *PLoS One* 2016; 11: e0149761 [PMID: 26964034 DOI: 10.1371/journal.pone.0149761]
- 11 Lee M, Oh S, Lee HJ, Yeum TS, Lee JH, Yu SJ, Kim HY, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Telbivudine protects renal function in patients with chronic hepatitis B infection in conjunction with adefovir-based combination therapy. *J Viral Hepat* 2014; 21: 873-881 [PMID: 24351112 DOI: 10.1111/jvh.12217]
- 12 Gane EJ, Deray G, Liaw YF, Lim SG, Lai CL, Rasenack J, Wang Y, Papatheodoridis G, Di Bisceglie A, Buti M, Samuel D, Uddin A, Bosset S, Trylesinski A. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014; 146: 138-146.e5 [PMID: 24067879 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.031]
- 13 Wu X, Cai S, Li Z, Zheng C, Xue X, Zeng J, Peng J. Potential effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2016; 13: 64 [PMID: 27062520]
- 14 Magalhães-Costa P, Matos L, Barreiro P, Chagas C. Fanconi syndrome and chronic renal failure in a chronic hepatitis B monoinfected patient treated with tenofovir. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 512-514 [PMID: 26228957]
- 15 Cho H, Cho Y, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Oh KH, Lee K, Mustika S, Yoon JH, Kim YJ. Tenofovir-associated nephrotoxicity in patients with chronic hepatitis B: two cases. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22: 286-291 [PMID: 27377911 DOI: 10.3350/cmh.2015.0066]
- 16 Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Akyuz F, Karaca C, Demir K, Besisik F, Onel D, Gulluoglu M, Badur S, Kaymakoglu S. Tenofovir disoproxil fumarate has a substantial efficacy against multidrug-resistant strains of hepatitis B virus. *Liver Int* 2015; 35: 2265-2274 [PMID: 25800974 DOI: 10.1111/liv.12831]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

