

文章编号 1006-8147(2019)05-0526-05

论著

替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肾安全性 Meta 分析

苏培^{1,2}, 高卫真¹

(1.天津医科大学基础医学院药理学系,天津 300070;2.天津市第三中心医院分院,天津 300250)

摘要 目的:通过系统综述和 Meta 分析比较替诺福韦酯(TDF)与恩替卡韦(ETV)治疗慢性乙型肝炎(CHB)时,对肾功能包括肾小球滤过率(eGFR)、血肌酐(creatinine)、血磷酸盐(phosphate)的影响。方法:计算机检索 PubMed、EMbase、Springer、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、万方数据库 2018 年 6 月之前的有关 TDF 和 ETV 治疗 CHB 患者相关文献。按照 NOS 评分标准,评价纳入文章质量,采用 Stata12.0 进行 Meta 分析。结果:共纳入相关文献 9 篇,包括 2 346 例患者。Meta 分析结果显示 TDF 和 ETV 在治疗 CHB 患者 24 月时,eGFR、血肌酐、血磷的 SMD 分别为-0.07(95%CI:-0.31~0.16),-0.15(95%CI:-0.46~0.17),-0.37(95%CI:-0.66~-0.08),组间效应 24 月时 eGFR、血肌酐、血磷的影响分别是($t=2.48, P=0.056$),($t=-1.98, P=0.105$),($t=1.41, P=0.252$)。结论:TDF 和 ETV 在 CHB 患者治疗时,均影响肾功能,对 eGFR、血肌酐、血磷的影响均无显著性差异。TDF 和 ETV 治疗慢性乙型肝炎患者的肾安全有相似性。

关键词 替诺福韦酯;恩替卡韦;慢性乙型肝炎;肾功能;Meta 分析

中图分类号 R512.6²

文献标志码 A

A meta-analysis on renal safety of tenofovir disoproxil and entecavir in patients with chronic hepatitis B

SU Pei^{1,2}, GAO Wei-Zhen¹

(1.Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Tianjin Third Hospital Branch, Tianjin 300250, China)

Abstract **Objective:** To compare the effects on renal function including glomerular filtration rate (eGFR), serum creatinine and serum phosphate of tenofovir disoproxil (TDF) and entecavir (ETV) in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** Various controlled study data before June 2018 through computer research were retrieved from PubMed, EMbase, Springer, Cochrane Library, CNKI, WanFang database for TDF and TEV effect on renal function when treating CHB patients. The quality of the included articles were assessed according to the NOS score criteria and the related meta-analysis was performed. **Results:** A total of 9 articles were included in the meta-analysis. The results of meta-analysis showed that the effects of TDF and ETV on eGFR, serum creatinine and serum phosphorus were respectively SMD-0.07 (95% CI: -0.31~0.16); -0.15 (95% CI: -0.46~0.17); -0.37 (95% CI: -0.66 ~ -0.08). The effects of intergroup on eGFR, serum creatinine and serum phosphorus were respectively ($t=2.48, P=0.056$); ($t=1.98, P=0.105$); ($t=1.41, P=0.252$) in the treatment of CHB patients in 24 months. There was a similarity between TDF and ETV for renal safety in patients with CHB. **Conclusion:** Both TDF and ETV may affect the renal function of the patients with CHB. There may be no significant differences between the effects on eGFR, serum creatinine, serum phosphorus when treated with such two drugs.

Key words tenofovir disoproxil; entecavir; chronic hepatitis B; renal function; Meta-analysis

世界上大约三分之一的人群都在某种程度上感染了乙型肝炎病毒 (HBV), 3.5 到 4 亿人口是慢性 HBV 表面抗原携带者。在上述患者中,恩替卡韦 (entecavir, ETV) 和替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil, TDF) 因为其效价和最小的耐受性成为首选^[1]。

替诺福韦酯和恩替卡韦是口服抗病毒药物,由于二者均通过肾脏排泄的,所以肾毒性是潜在的不良反应之一。ETV 和 TDF 产生肾毒性机制不同,包括肾小管损伤、凋亡和线粒体毒性等^[2]。以前的研究

还报告慢性乙型肝炎 (Chronic Patitis B, CHB) 和慢性肾脏疾病 (CKD) 之间的关联^[3]。尤其是肾小球疾病,例如膜性肾病和肾小球系膜细胞增殖性肾小球肾炎可能是 CHB 患者肾功能不全的根本原因^[4]。此外,除了核苷 (酸) 类药物用药史以外,糖尿病或高血压的疾病状态,开始应用核苷 (酸) 类药物前的基线 (BL) 及肾功能均可能影响因 ETV 或 TDF 引起的潜在肾毒性。因此,在选择合适的治疗 CHB 的核苷 (酸) 类药物时,肾安全性是一个需要重点考虑的因素,因为上述药物以原型通过肾脏消除,对于已经存在肾损伤或处于肾损伤风险之中的患者尤为重要。

作者简介 苏培 (1968-), 女, 主任药师, 硕士在读, 研究方向: 临床药学; 通信作者: 高卫真, E-mail: Weizhengao 33@163.com。

本文 Meta 分析研究目的是在 HBV 慢性感染患者中,评估使用 ETV 和 TDF 时相关的潜在肾毒性,并提供上述两种药物用于 CHB 治疗的临床观点。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)临床前瞻性、回顾性队列研究,观察性研究,横断面研究。(2)TDF 和 ETV 单药治疗,TDF 剂量为 300 mg/d,ETV 剂量为 0.5 mg/d 或 1 mg/d。(3)试验前 TDF 组和 ETV 组患者的基线情况进行了统计学检验,证实无明显差异,以确定组间均衡性和可比性。排除标准:(1)排除其他肝炎病毒感染(A、C、D 或 E)或人体免疫缺陷病毒(HIV)感染;(2)研究对象曾使用其他核苷类抗病毒药物治疗或同时使用免疫调节剂治疗;(3)排除不能获得患者肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血肌酐、血磷的基线数值的文献。

1.2 检索策略 以“hepatitis B”、“entecavir” and “tenofovir”检索 PubMed、Embase、Springer、Cochrane library,用替诺福韦酯、恩替卡韦和慢性乙型肝炎检索 CNKI 和万方数据库,所有检索均截止于 2018 年 6 月。

1.3 文献筛选及资料提取 由 2 位研究者独立进行文献筛选资料提取,交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定的试验进行讨论或由第 3 位研究者决定其是否纳入。资料信息包括(1)文题、作者、发表日期、文献出处和参加中心数;(2)研究对象的一般情况,各组患者的基线可比性和干预措施;(3)结果测量指标。

1.4 质量评价 非随机对照研究参照 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)进行方法学质量评价。结果 10 分为满分,5 分以上的研究可纳入 Meta 分析。

1.5 统计学方法 采用 Stata12.0 对提取的数据进行统计分析。计算合并后的标准化均数差(SMD),95% 可信区间(CI)。文献间异质性检验采用 I^2 检验方法,当 $P>0.1$ ($I^2\leq 50\%$)时,表明纳入研究间无异质

性,采用固定效应模型做 Meta 分析;当 $P<0.1$ ($I^2> 50\%$)时,表明纳入研究间有异质性,采用随机效应模型做 Meta 分析。考虑到协变量的影响,对入选研究以基线值为协变量,采用改良 Strownman 法进行 Meta 回归分析,分析结果用森林图表示。

2 结果

2.1 根据纳入和剔除标准共筛选出 9 篇文献,搜索流程图见图 1。包括 2 346 例患者,TDF 治疗组 1 160 例,男性占 68%,合并肝硬化占 39%,合并高血压占 6%,合并糖尿病占 5%;ETV 治疗组 1 186 例,男性占 71%,合并肝硬化占 47%,合并高血压占 14%,合并糖尿病占 9%。表 1 可见:(1)TDF 无论用于 eGFR>90 mL/min/1.73m² 还是慢性肾脏病二期的患者,均使患者的 eGFR 比基线降低,而 ETV 用于慢性肾脏病二期的患者时,eGFR 则比基线升高。(2)在经过 MDRD、CKD-EPI 或 Cockcroft-Gault 公式修正患者的 eGFR 基线后,TDF 用药时,eGFR 均比基线有不同程度的下降。而 ETV 用药后,eGFR 与基线相比,既有上升也有下降。(3)对于失代偿期肝硬化患者,无论使用 TDF 还是 ETV,eGFR 与基线相比,均比没有肝硬化或代偿期肝硬化患者下降的幅度大。

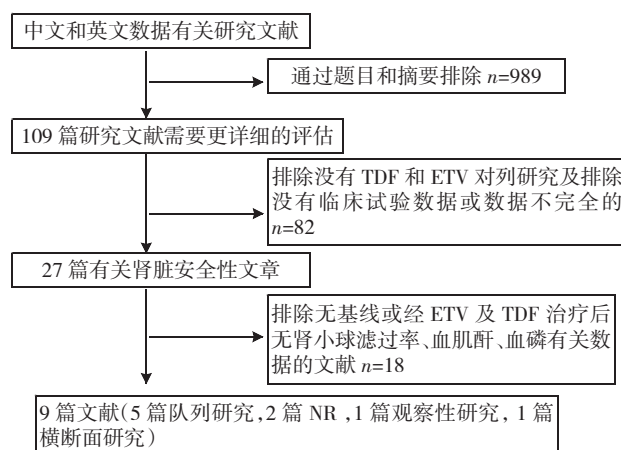


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Details of article retrieval

表 1 TDF 和 ETV 治疗慢性乙型肝炎 eGFR 变化及文献

Tab 1 Change in eGFR of patients with CHB underwent TDF or ETV therapy and related research papers

作者	年代	国家/地区	设计方案	TDF/ETV	例数	年龄/岁	持续时间/月	基线(mL/min/1.73m ²)	eGFR(mL/min/1.73m ²)	NOS 得分
Tsai M C ^[9]	2016	China/Taiwan	Retrospective-cohort	TDF	37	53.6±12.6	0	78.3±11.6(byMDRD)		8
							24		73.0±13.1	
				ETV	62	55.2±11.5	0	75.6±9.5(byMDRD)		
							24		79.3±14.2	
Tsai M C ^[9]	2016	China/Taiwan	Retrospective-cohort	TDF	82	51.8±11.9	0	109.6(in eGFR>90)		8
							24		99.4	
							48		101	
					75	51.8±11.9	0	79(in CKD stage II)		
							24		75	
							48		72.8	

续表 1 TDF 和 ETV 治疗慢性乙型肝炎 eGFR 变化及文献

Tab 1 Change in eGFR of patients with CHB underwent TDF or ETV therapy and related research papers

作者	年代	国家/地区	设计方案	TDF/ETV	例数	年龄/岁	持续时间/月	基线 (mL/min/1.73m ²)	eGFR (mL/min/1.73m ²)	NOS 得分
Koksal A R ^[7]	2016	TurKey	prospective cohort	ETV	61	52.8±12.4	0	106.4(in eGFR>90)		7
							24		99.9	
							48		97.2	
					119	52.8±12.4	0	75.9(in CKD stage II)		
							24		80.7	
							48		80.3	
				TDF	44	36(29~43.7)	0	84.7±29.6(byCKD-EPI-CYC)		
							12		79.7±36.3	
							24		76.9±30.8	
					32	40(27.2~46.5)	0	90.6±22.5(byCKD-EPI-Cr-CYC)		
							12		83.1±32.2	
							24		73.6±34.7	
KoKlu S ^[10]	2014	TurKey	NR	TDF	254	47.74±12.45	0	100.72 ±25.19 (noncirrhosis and compensated cirrhosis)		8
							12		96.11±24.42	
							24		96.72±25.67	
					19		0	106.61±21.80 (decompensated cirrhosis)		
							12		89.08±19.25	
							24		95.47±20.92	
				ETV	255	49.86±13.35	0	96.20 ±22.53 (noncirrhosis and compensated cirrhosis)		
							12		94.30±23.80	
							24		95.94±23.85	
					27		0	98.75±27.73 (decompensated cirrhosis)		
							12		92.90±28.63	
							24		93.96±29.61	
Par K J ^[5]	2017	Korea	Retrospective-cohort	TDF	73	56.4±8.5	0	98.18±11.68(byCKD-EPI)		8
							12		95.77±11.75	
							24		93.11±13.71	
				ETV	162	55.6±8.4	0	92.73±12.77(byCKD-EPI)		
							12		89.50±15.79	
							24		90.69±16.53	
Hung ^[11]	2015	China/Taiwan	NR	TDF	41	49.8±13.1	0	108		7
							6		87	
				ETV	148	50.6±14.7	0	92		
							6		84	
Rivero-Barciela M ^[6]	2017	Spain	Observational study	TDF	424	50±13	0	90.8	eGFR mL/min mean (SD)	7
							12		90.30(-71.9~48.6)	
				ETV	187	50±13	0	81.2		
							12		79.00(-83.2~76.2)	
Tien C ^[12]	2014	USA (Asians)	Cross-Sectional study	TDF	42	49±12	0	108±29(byCockcroft-Gault)		8
							18		102±29	
				ETV	44	51±9	0	103±26(byCockcroft-Gault)		
							18		96±24	

2.2 TDF 和 ETV 在治疗 CHB 患者 12 月时 eGFR 比较, $P=77.0\%$, $P=0.013$ (异质性检验 $z=0.54$, $P=0.590$), 采用随机效应模型, eGFRs 合并后的 SMD 为 0.09(95%CI: -0.25~0.44)。以基线值为协变量, 采用改良 Strownman 法进行 Meta 回归分析, 结果显示, 组间效应对 eGFR 影响无统计学意义($t=-0.60$, $P=0.593$)。治疗 24 月时 eGFR 比较, $P=58.0\%$, $P=0.068$ (异质性检验 $z=0.62$, $P=0.536$); SMD 为 -0.07(95%CI: -0.31~0.16)。对 eGFR 影响无统计学意义($t=2.48$, $P=0.056$), 见图 2。

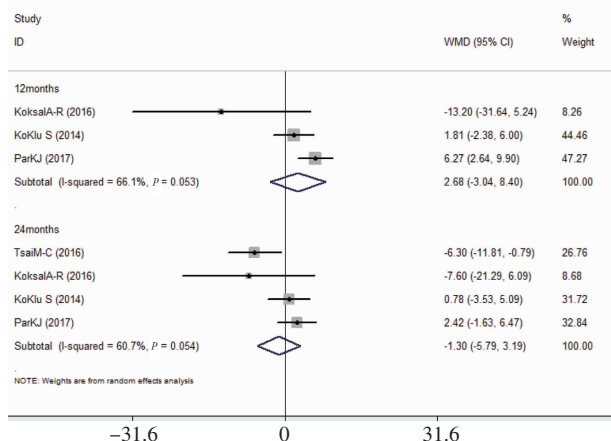


图2 TDF 和 ETV 治疗 12、24 个月时 eGFR 指标 Meta 分析森林图
Fig 2 Forest plot for the eGFR level after treatment with TDF and ETV at 12 months and 24 months

2.3 TDF 和 ETV 在治疗 CHB 患者 12 月时血肌酐比较, $P=77.7\%$, $P=0.011$ (异质性检验 $z=0.92$, $P=0.359$), 采用随机效应模型, 血肌酐合并后的 SMD 为 -0.16(95%CI: -0.51~0.19)。以基线值为协变量, 采用改良 Strownman 法进行 Meta 回归分析, 结果显示, 组间效应对血肌酐影响无统计学意义($t=-1.27$, $P=0.295$)。治疗 24 月时血肌酐比较, $P=79.6\%$, $P=0.002$ (异质性检验 $z=0.92$, $P=0.355$); SMD 为 -0.15(95%CI: -0.46~0.17)。对血肌酐影响无统计学意义($t=-1.98$, $P=0.105$), 见图 3。

2.4 TDF 和 ETV 在治疗 CHB 患者 12 月时血磷比较, $P=74.2\%$, $P=0.027$ ($z=2.64$, $P=0.008$), 采用随机效应模型, phosphate 合并后的 SMD 为 -0.43(95%CI: -0.74~-0.11)。以基线值为协变量, 采用改良 Trowman 法进行 Meta 回归分析, 结果显示, 组间效应对 phosphate 影响无统计学意义($t=1.04$, $P=0.375$)。治疗 24 月时血磷比较, $P=67.8\%$, $P=0.045$ ($z=2.46$, $P=0.014$); SMD 为 -0.37 (95%CI: -0.66~-0.08)。phosphate 影响无统计学意义($t=1.41$, $P=0.252$), 见图 4。

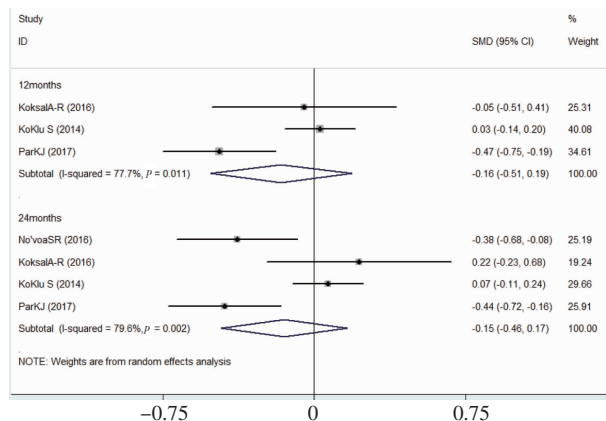


图3 TDF 和 ETV 治疗 12、24 个月时 Creatinine 指标 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot for the Creatinine level after treatment with TDF and ETV at 12 months and 24 months

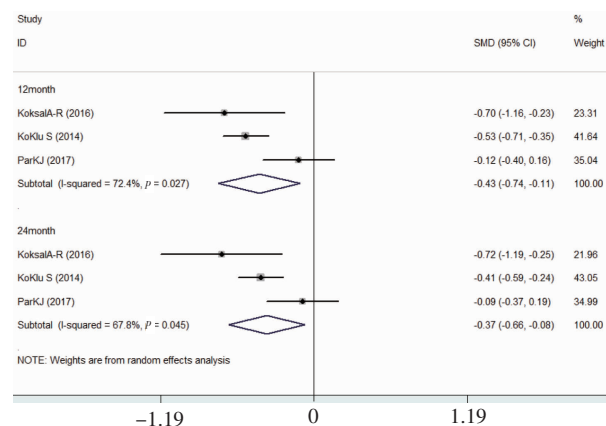


图4 TDF 和 ETV 治疗 12、24 个月时 Phosphate 指标 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot for the Phosphate level after treatment with TDF and ETV at 12 months and 24 months

2.5 运用 Egger's 检测其发表偏倚, 24 月时, eGFR、Creatinine、Phosphate 分别是 ($t=-1.38$, $P=0.301$)、($t=-1.36$, $P=0.306$)、($t=-0.02$, $P=0.984$), 结果显示无发表偏倚。

3 讨论

TDF 和 ETV 由亚太肝病协会(APASL)及美国肝病研究协会(AASLD)推荐为治疗慢性乙型肝炎的一线治疗用药^[14-15]。

TDF 是最强效的核苷酸类药物之一, 其潜在的肾毒性仍然存在疑问。实际上, 大部分肾不良事件是从暴露于 TDF 的 HIV 患者中报告的。但是, 在 CHB 患者中, 结果存在冲突。在一项 737 例 TDF 治疗的 CHB 患者参加的研究中, 6% 的患者因为 eGFR 恶化需要降低 TDF 剂量^[16]。另一方面, 542 例 CHB 患者长期随访(144 周)中, 在少于 1% 的患者中检测到血肌酐恶化^[17]。另一项研究也报告了非常低的肾毒性百分率。使用 TDF 比较 ETV 的一项研究表明

肾功能标记物中的改变没有差异。

抗病毒药物尤其是核苷酸类似物的肾毒性是肾病的重要风险因素之一,其它风险因素还包括糖尿病,HIV 合并感染,失代偿期肝硬化,控制不良的高血压,蛋白尿,活动性肾小球肾炎,同步使用肾毒性药物和实体器官移植。在搜集文献分析的因素中,使用抗病毒药物不是肾功能不全的独立风险因素。在排除了存在任意风险因素的患者时,TDF 在 eGFR 方面的劣势与 ETV 相似。与接受 ETV 治疗的患者相比,接受 TDF 治疗的患者,血肌酐水平和血磷酸盐水平没有显著改变。

在本文的 Meta 分析中,TDF 和 ETV 在 CHB 患者治疗时,均影响肾功能,但对 eGFR、血肌酐、血磷酸盐的影响均无显著性差异。TDF 和 ETV 治疗 CHB 患者的肾安全有相似性。但 TDF 无论用于 eGFR>90 mL/min/1.73 m² 还是慢性肾脏病二期的患者,均使患者的 eGFR 比基线降低,而 ETV 用于慢性肾脏病二期的患者时,eGFR 则比基线升高。

总之,TDF 和 ETV 治疗 CHB 患者时,对肾功能均有不同程度的影响,尽管临床影响较小,但在治疗 CHB 患者时,仍需要连续监测肾功能,包括 eGFR、血肌酐和血磷酸盐^[18]。对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的 CHB 患者,应尽量避免应用 TDF。

参考文献:

- [1] Najjar Z, Gupta L, Pritchard-Jones J, et al. A survey of Sydney general practitioners' management of patients with chronic hepatitis B[J]. *Med J Aust*, 2016,204:74
- [2] Lampertico P, Chan H L, Janssen H L, et al. Review article:long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(1):16
- [3] Chan H L, Shaikh J, Gupta S, et al. Renal function in nucleoside analog-treated patients with chronic hepatitis B: a systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2016,33(5): 862
- [4] Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C[J]. *Cleve Clin J Med*, 2007,74(5):353
- [5] Park J, Jung K S, Lee H W, et al. Effects of entecavir and tenofovir on renal function in patients with hepatitis b virus-related compensated and decompensated cirrhosis[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(6):828
- [6] Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja J L, et al. Effectiveness and safety of entecavir or tenofovir in a Spanish cohort of chronic hepatitis B patients: validation of the page-G score to predict hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(3):784
- [7] Koksai A R, Alkim H, Boga S, et al. Value of cystatin C-based e-GFR measurements to predict long-term tenofovir nephrotoxicity in patients with hepatitis B[J]. *Am J Ther*, 2016, 26(1):e25
- [8] Tsai M C, Chen C H, Tseng P L, et al. Does nucleoside analogues treatment affect renal function in chronic hepatitis B patients who have already decreased eGFR? A longitudinal study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149761
- [9] Tsai M C, Chen C H, Tseng P L, 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
- [10] Koklu S, Gulsen M T, Tuna Y, et al. Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(3):310
- [11] Hung C H, Hu T H, Lu S N, et al. Tenofovir versus entecavir in treatment of chronic hepatitis B virus with severe acute exacerbation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6):3168
- [12] Tien C, Xu J J, Chan L S, et al. Long-term treatment with tenofovir in Asian-American chronic hepatitis B patients is associated with abnormal renal phosphate handling[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(2):566
- [13] No'vova S R, Samaniego J G, et al. Altered underlying renal tubular function in patients with chronic hepatitis B receiving nucleoside analogs in a real-world setting The mente study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(9):779
- [14] Sarin S K, Kumar M, Lau G K, et al. Asian-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016,10:1
- [15] Sarin S K, Kozewicz N H, Chang K, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2015,63(1):261
- [16] Lampertico P, Vigano M, Yurtaydin C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in field practice: a multicenter European cohort study of 737 patients with chronic hepatitis B[J]. 61th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD), October 29–November 2, 2010, Boston, MA
- [17] Si-Ahmed S N, Pradat B, Zoutendijk R, et al. Efficacy and tolerance of combination of tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine in patients with chronic hepatitis B: a European multicenter study[J]. *Antiviral Res*, 2011, 92(1):90
- [18] Yang Y M, Choi E J. Renal safety of tenofovir and/or entecavir in patients with chronic HBV monoinfection[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13:1273

(2018-11-15 收稿)