·病毒性肝炎·

DOI：10.12449/JCH260108

恩替卡韦经治低病毒血症患者序贯或联合富马酸丙酚替诺福韦的疗效及安全性分析

张伊婧[1]，黄凌鹰[2]，陈博武[2]，朱宛春[3]，李 曼[3]，沈 杰[1]，高月求[2,3]

1 上海中医药大学附属曙光医院药剂科，上海 201203

2 上海中医药大学附属曙光医院肝病科，上海 201203

3 上海中医药大学附属曙光医院细胞免疫实验室，上海 201203

通信作者：高月求，gaoyueqiu@shutcm.edu.cn（ORCID：0000-0001-7276-9810）

摘要：目的 比较序贯富马酸丙酚替诺福韦（TAF）与恩替卡韦（ETV）联合TAF方案，在ETV经治后发生低病毒血症（LLV）的慢性乙型肝炎（CHB）患者中的效果及其对病毒学应答、肝肾功能和血脂水平的影响。**方法** 选取2020年5月—2023年12月上海中医药大学附属曙光医院收治的217例ETV治疗后发生LLV的CHB患者，根据治疗方案分为TAF组（序贯TAF治疗，n=180）与联合组（ETV联合TAF治疗，n=37）。采用倾向性评分匹配法按1∶1匹配，最终每组各纳入37例患者以均衡基线混杂因素。比较两组患者的乙型肝炎病毒DNA（HBV DNA）阴转率、乙型肝炎e抗原（HBeAg）阴转率、肝肾功能指标[肝硬度值（LSM）、血小板计数（PLT）、天冬氨酸氨基转氨酶（AST）、丙氨酸氨基转氨酶（ALT）和肌酐（Cr）]、血脂水平[总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）]及不良反应发生率。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料组间比较采用χ^2检验。**结果** 治疗48周后，联合组的HBV DNA阴转率（86.49% vs 59.46%，χ^2=6.852，P=0.009）、HBeAg阴转率（59.46% vs 35.14%，χ^2=4.391，P=0.036）均显著高于TAF组。治疗后，联合组的LSM[（7.01±1.50）kPa vs（7.90±1.68）kPa，t=2.404，P=0.019]、AST[（18.02±2.28）U/L vs（21.12±2.85）U/L，t=5.166，P<0.001]、ALT[（19.85±3.86）U/L vs（22.00±3.90）U/L，t=2.383，P=0.020]水平均显著低于TAF组，PLT[（218.35±42.60）×10^9/L vs（192.82±44.13）×10^9/L，t=2.532，P=0.014]、Cr[（70.92±6.54）μmoL/L vs（67.60±6.13）μmoL/L，t=2.253，P=0.027]水平均显著高于TAF组。治疗后，TAF组的TC水平[（5.60±0.89）mmol/L vs（5.18±0.85）mmol/L，t=2.076，P=0.041]与联合组的TC水平[（5.45±0.80）mmol/L vs（5.02±0.83）mmol/L，t=2.269，P=0.026]均较本组治疗前轻度升高。TAF组与联合组的不良反应发生率分别为21.62%、18.92%，组间比较差异无统计学意义（χ^2=0.084，P=0.772）。**结论** ETV经治发生LLV的CHB患者联合TAF治疗相较于序贯TAF治疗，能够有效提高患者病毒学应答率，减轻肝纤维化程度，改善肝功能，但序贯TAF治疗对肾功能的影响更小。序贯或联合TAF治疗可能轻微升高TC水平，临床须关注其变化。

关键词： 慢性乙型肝炎；恩替卡韦；富马酸丙酚替诺福韦；低病毒血症

基金项目： 国家自然科学基金（82574929，82274467）；国家中医药管理局高水平重点学科（ZYYZDXK-2023060）；上海市卫生健康委员会中医药科研项目（2024QN006）；上海市科委2023年科技创新行动计划（23Y21920200）

Efficacy and safety of sequential or combined therapy with tenofovir alafenamide fumarate in entecavir-treated patients with low-level viremia

ZHANG Yijing[1], *HUANG Lingying*[2], *CHEN Bowu*[2], *ZHU Wanchun*[3], *LI Man*[3], *SHEN Jie*[1], *GAO Yueqiu*[2,3]

1. Department of Pharmacy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Hepatopathy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Laboratory of Cellular Immunity, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: *GAO Yueqiu*, *gaoyueqiu@shutcm.edu.cn* (*ORCID*: *0000-0001-7276-9810*)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of sequential tenofovir alafenamide fumarate (TAF) therapy versus the regimen of entecavir (ETV) combined with TAF in chronic hepatitis B (CHB) patients experiencing low-level viremia (LLV) after ETV therapy, as well as their impact on virologic response, liver and renal function, and blood lipid levels. **Methods** A total of 217 CHB patients with LLV after ETV treatment who were admitted to Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from May 2020 to December 2023 were enrolled, and according to the treatment regimen, they were divided into TAF group (180 patients receiving sequential TAF therapy) and combined group (37 patients receiving ETV+TAF therapy). The propensity score matching (PSM) method was used to match the patients at a ratio of 1∶1, and finally 37 patients were included in each group to balance the baseline confounding factors. The two groups were compared in terms of hepatitis B virus DNA (HBV DNA) clearance rate, hepatitis B envelope antigen (HBeAg) clearance rate, liver and renal function parameters (liver stiffness measurement [LSM], platelet count [PLT], aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], and creatinine [Cr]), blood lipid levels (total cholesterol [TC], triglyceride [TG], high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C], and low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C]), and the incidence rate of adverse reactions. The independent samples *t*-test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the paired *t*-test was used for comparison within each group; the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. **Results** After 48 weeks of treatment, compared with the TAF group, the combined group had significantly higher HBV DNA clearance rate (86.49% vs 59.46%, χ^2=6.852, *P*=0.009) and HBeAg clearance rate (59.46% vs 35.14%, χ^2=4.391, *P*=0.036). After treatment, compared with the TAF group, the combined group had significantly lower levels of LSM (7.01±1.50 kPa vs 7.90±1.68 kPa, *t*=2.404, *P*=0.019), AST (18.02±2.28 U/L vs 21.12±2.85 U/L, *t*=5.166, *P*<0.001), and ALT (19.85±3.86 U/L vs 22.00±3.90 U/L, *t*=2.383, *P*=0.020) and significantly higher levels of PLT [(218.35±42.60)×10^9/L vs (192.82±44.13)×10^9/L, *t*=2.532, *P*=0.014] and Cr (70.92±6.54 μmoL/L vs 67.60±6.13 μmoL/L, *t*=2.253, *P*=0.027). After treatment, there was a slight increase in the level of TC in both the TAF group (5.60±0.89 mmol/L vs 5.18±0.85 mmol/L, *t*=2.076, *P*=0.041) and the combined group (5.45±0.80 mmol/L vs 5.02±0.83 mmol/L, *t*=2.269, *P*=0.026). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the TAF group and the combined group (21.62% vs 18.92%, χ^2=0.084, *P*=0.772). **Conclusion** For ETV-treated CHB patients experiencing LLV, compared with sequential TAF therapy, the ETV+TAF combined therapy can effectively increase virologic response rate, alleviate liver fibrosis, and improve liver function, whereas sequential TAF therapy has less impact on renal function. Sequential or combined therapy with TAF may induce a slight increase in the level of TC, which should be taken seriously in clinical practice.

Key words: Chronic Hepatitis B; Entecavir; Tenofovir Alafenamide; Low-Level Viremia

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82574929, 82274467); High Level Key Disciplines of Medicine of National Administration of Traditional Chinese Medicine (ZYYZDXK-2023060); Shanghai Municipal Health Commission Traditional Chinese Medicine Research Project (2024QN006); Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan (23Y21920200)

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)为嗜肝DNA病毒，由包膜和核壳体组成，主要感染肝细胞并引起肝脏疾病[1]。据统计，全球约有2.96亿慢性HBV感染者，其中部分患者可进展为肝硬化、肝衰竭甚至肝细胞癌[2]。慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗目标是最大限度地抑制病毒复制，减少肝脏炎症和纤维化程度。目前，核苷(酸)类似物是CHB抗病毒治疗的主要药物，其中恩替卡韦(entecavir, ETV)因具备强效抑制病毒能力和低耐药率，被推荐为一线治疗选择[3]。研究显示，在接受核苷(酸)类似物治疗的患者中，20%～40%存在低病毒血症(low-level viremia, LLV)[4-5]。研究证据表明，LLV与肝纤维化进展、肝细胞癌风险增加密切相关[6]。Kim等[7]研究发现，经ETV治疗后LLV患者的5年肝细胞癌累积发生率显著高于持续病毒学应答者。因此，优化LLV患者的治疗方案已成为当前临床关注的重点。目前，针对LLV的处理策略包括换用更强效的核苷(酸)类似物或联合治疗。富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)作为一种替诺福韦的前体药物，具有更高的抗病毒活性和更好的肾脏及骨骼安全性[8]。然而，对于ETV经治的LLV患者，序贯联

合TAF是否能进一步提高病毒学应答率、改善肝肾功能及血脂代谢，尚缺乏充分研究。本研究旨在探讨ETV经治发生LLV的CHB患者序贯联合TAF的临床效果，以期为临床优化LLV患者的治疗策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年5月—2023年12月上海中医药大学附属曙光医院收治的217例ETV治疗后发生LLV的CHB患者为研究对象。纳入标准：(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022版)》[9]中CHB的相关诊断标准；(2)年龄≥18岁；(3)接受ETV治疗≥48周；(4)血清HBV DNA的范围为20～2 000 IU/mL。排除标准：(1)临床资料或随访资料不完整；(2)治疗期间服药依从性差；(3)合并其他系统严重基础疾病史；(4)合并遗传代谢性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病以及感染其他类型肝炎病毒；(5)接受TAF初治以及干扰素、替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate，TDF)经治。

样本量计算公式[10]：

$$n = \frac{\pi_1(100-\pi_1)+\pi_2(100-\pi_2)}{(\pi_2-\pi_1)^2} \times f(\alpha,\beta)$$。根据相关研究数据[11]，π_1为22.50%，π_2为52.94%，Ⅰ类错误概率α取0.10，Ⅱ类错误概率β取0.20，对应f(α，β)值为6.2。将其代入公式计算，得到每组样本量至少29例，本研究TAF组180例、联合组37例，符合最低样本量需求。

1.2 治疗方法 (1)TAF组：接受ETV抗病毒治疗发生LLV后停用ETV，改为随餐口服TAF[吉利德(上海)医药科技有限公司，国药准字HJ20180060，规格：25 mg]，1次/d，25 mg/d。(2)联合组：在继续接受ETV治疗的基础上，加用TAF。餐前或餐后2 h空腹服用ETV胶囊(南京正大天晴制药有限公司，国药准字H20120038，规格：0.5 mg)，1次/d，0.5 mg/d。

1.3 观察指标

1.3.1 HBV DNA检测 采集患者空腹静脉血5 mL，置于乙二胺四乙酸抗凝管中，3 000 r/min离心10 min分离血清或血浆，提取血清或血浆中的病毒DNA。使用特异性的探针和引物，每个脱氧核苷三磷酸的终浓度维持在200 μmol/L左右，每个引物最终浓度控制在0.2～0.5 μmol/L。设置扩增程序：预变性95 ℃，2～5 min；变性95 ℃，15～30 s；退火50～60 ℃，20～40 s以及延伸72 ℃ 30～60 s，循环30~40次。实验采用TaqMan探针法，通过实时监测荧光信号变化定量病毒载量。引物序列包括反向引物：5′-GAGGCGAGGGAGTTCTTCT-3′(150 bp)，正向引物：5′-ATCCTGCTGCTATGCCTCAT-3′(150 bp)。所用实时荧光定量PCR仪为西安天隆科技有限公司产品。判定标准：当高灵敏度检测显示HBV DNA低于检测下限或达到临床临界值(<20 IU/mL)，即判定为病毒学转阴。

1.3.2 乙型肝炎e抗原(hepatitis B envelope antigen，HBeAg)检测 采集患者空腹静脉血5 mL，使用离心机分离血清，分装后于-80 ℃保存备用。检测时使用预包被抗-HBe抗体的96孔板，每孔加入100 μL待测血清样本，同时设置阴性对照、阳性对照及空白对照，37 ℃孵育60 min。弃去孔内液体后，每孔加入300 μL洗涤液，静置30 s后弃上清，重复洗涤5次。随后每孔加入100 μL辣根过氧化物酶标记的抗-HBe抗体，37 ℃孵育30 min，再次洗涤后加入100 μL显色底物，避光反应15 min，最后加入终止液，立即于酶标仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)450 nm波长处测定吸光度(OD值)。结果判定以样本OD值与临界值的比值(S/CO)为标准：S/CO≥1.0为HBeAg阳性；S/CO<1.0为HBeAg阴性。

1.3.3 肝肾功能指标检测 采集患者空腹静脉血6 mL，注入乙二胺四乙酸抗凝试管，轻轻混匀后分装为两管：将其中一管混匀后的标本采用全自动血细胞分析仪(贝克曼库尔特股份有限公司)检测血小板计数(platelet count，PLT)；另一管标本经离心(3 000 r/min，15 min)分离血清后，分装保存于-80 ℃备用。采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特股份有限公司)检测天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase，AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase，ALT)、肌酐(creatinine，Cr)。试剂盒购自上海科华生物技术有限公司。

1.3.4 瞬时弹性成像检测肝硬度值(liver stiffness measurement，LSM) 采用深圳市回波医疗器械有限公司生产的FibroScan扫描仪进行LSM检测。检测时患者取仰卧位，右臂上举充分暴露腹部，在肝脏的测量区域放置探头。设备配备动态宽频探头(频率25 MHz)，通过发射低频剪切波并测量其在肝组织中的传播速度来评估LSM。

1.3.5 血脂代谢指标检测 所有受试者检测前需空腹10 h以上，于次日晨间采集肘静脉血5 mL。使用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特股份有限公司)进行检测。检测指标包括：总胆固醇(total cholesterol，TC)、甘油三酯(triglyceride，TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol，HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol，LDL-C)。

1.3.6 不良反应 记录两组患者治疗过程中出现的不

良反应情况，包括腹泻、肾功能异常、恶心和头痛等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行数据统计分析，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用成组t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料两组间比较采用χ^2检验。通过Logistic法计算倾向性评分值，采用1∶1最邻近匹配法，匹配容差设定为0.02。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TAF组与联合组患者PSM匹配前后基线资料比较 本研究共纳入217例ETV经治发生LLV的CHB患者，根据后续治疗方案分为TAF组（序贯TAF治疗，n=180）和联合组（ETV联合TAF治疗，n=37）。匹配前，两组的体重指数（body mass index，BMI）、HBV DNA、HBeAg以及终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）评分比较差异均有统计学意义（P值均<0.05），而年龄、性别、饮酒史、高血脂史、肝脏基础疾病、HBV DNA是否低于检测下限、高血压史、冠心病史和糖尿病史的比较差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表1）。为消除基线差异，采用PSM对两组患者进行1∶1匹配，匹配后每组各37例患者。匹配后，两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表1）。

表1 两组患者PSM匹配前后基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data before and after PSM matching between the two groups of patients

项目	匹配前				匹配后			
	TAF组（n=180）	联合组（n=37）	统计值	P值	TAF组（n=37）	联合组（n=37）	统计值	P值
年龄（岁）	53.28±14.12	52.24±12.46	t=0.416	0.678	51.84±14.67	52.24±12.46	t=0.126	0.900
性别[例（%）]			χ^2=2.877	0.090			χ^2=0.398	0.528
男	132（73.33）	32（86.49）			30（81.08）	32（86.49）		
女	48（26.67）	5（13.51）			7（18.92）	5（13.51）		
BMI（kg/m^2）	21.96±2.34	22.80±2.17	t=2.012	0.045	22.35±2.12	22.80±2.17	t=0.902	0.370
饮酒史[例（%）]			χ^2=0.253	0.615			χ^2=0.725	0.394
有	14（7.78）	2（5.41）			4（10.81）	2（5.41）		
无	166（92.22）	35（94.59）			33（89.19）	35（94.59）		
高血脂史[例（%）]			χ^2=0.769	0.380			χ^2=0.158	0.691
有	24（13.33）	3（8.11）			4（10.81）	3（8.11）		
无	156（86.67）	34（91.89）			33（89.19）	34（91.89）		
肝脏基础疾病[例（%）]			χ^2=2.654	0.103			χ^2=3.162	0.075
有	152（84.44）	35（94.59）			30（81.08）	35（94.59）		
无	28（15.56）	2（5.41）			7（18.92）	2（5.41）		
HBV DNA（$\log_{10}$ IU/mL）	5.08±1.03	4.71±0.94	t=2.019	0.045	4.85±0.96	4.71±0.94	t=0.634	0.528
HBeAg（$\log_{10}$ IU/mL）	2.98±1.12	2.55±1.01	t=2.161	0.032	2.73±1.08	2.55±1.01	t=0.740	0.461
HBV DNA低于检测下限[例（%）]			χ^2=2.944	0.086			χ^2=0.561	0.454
是	36（20.00）	3（8.11）			5（13.51）	3（8.11）		
否	144（80.00）	34（91.89）			32（86.49）	34（91.89）		
MELD评分（分）	10.80±3.54	9.52±3.25	t=2.030	0.044	9.81±3.42	9.52±3.25	t=0.374	0.710
高血压史[例（%）]			χ^2=0.052	0.820			χ^2=0.093	0.760
有	32（17.78）	6（16.22）			7（18.92）	6（16.22）		
无	148（82.22）	31（83.78）			30（81.08）	31（83.78）		
冠心病史[例（%）]			χ^2=0.234	0.628			χ^2=1.057	0.304
有	8（4.44）	1（2.70）			3（8.11）	1（2.70）		
无	172（95.56）	36（97.30）			34（91.89）	36（97.30）		
糖尿病史[例（%）]			χ^2=0.004	0.952			χ^2=0.463	0.496
有	25（13.89）	5（13.51）			6（16.22）	5（13.51）		
无	155（86.11）	32（86.49）			31（83.78）	32（86.49）		

注：BMI，体重指数；HBV DNA，乙型肝炎病毒DNA；HBeAg，乙型肝炎e抗原；MELD，终末期肝病模型。

2.2 TAF组与联合组患者HBV DNA、HBeAg阴转情况比较 治疗48周后，联合组的HBV DNA、HBeAg阴转率均显著高于TAF组（P值均<0.05）（表2）。

表2 两组患者HBV DNA、HBeAg阴转情况比较

Table 2 Comparison of HBV DNA and HBeAg negative conversion between the two groups of patients

指标	TAF组（n=37）	联合组（n=37）	χ^2值	P值
HBV DNA阴转[例(%)]	22（59.46）	32（86.49）	6.852	0.009
HBeAg阴转[例(%)]	13（35.14）	22（59.46）	4.391	0.036

注：TAF，富马酸丙酚替诺福韦；HBV DNA，乙型肝炎病毒DNA；HBeAg，乙型肝炎e抗原。

2.3 TAF组与联合组患者肝肾功能指标比较 治疗前，两组患者的LSM、PLT、AST、ALT和Cr水平比较差异均无统计学意义（P值均>0.05）。治疗后，联合组、TAF组的LSM、AST和ALT水平均显著低于本组治疗前，PLT、Cr均显著高于本组治疗前（P值均<0.05）。其中，TAF组治疗后AST水平升高6例（16.22%）、ALT水平升高7例（18.92%）；联合组治疗后AST水平升高3例（8.11%）、ALT水平升高3例（8.11%）。治疗后，联合组的LSM、AST和ALT水平均显著低于TAF组，PLT、Cr水平均显著高于TAF组（P值均<0.05）（表3）。

表3 两组患者肝肾功能指标比较

Table 3 Comparison of liver and kidney function indexes between the two groups of patients

指标	TAF组（n=37）	联合组（n=37）	t值	P值
LSM（kPa）				
治疗前	8.75±1.90	8.49±1.96	0.579	0.564
治疗后	7.90±1.68[1)]	7.01±1.50[1)]	2.404	0.019
PLT（×10^9/L）				
治疗前	171.61±42.50	173.80±50.93	0.067	0.946
治疗后	192.82±44.13[1)]	218.35±42.60[1)]	2.532	0.014
AST（U/L）				
治疗前	63.82±14.96	62.65±14.87	0.337	0.737
治疗后	21.12±2.85[1)]	18.02±2.28[1)]	5.166	<0.001
ALT（U/L）				
治疗前	47.56±12.80	47.12±12.02	0.152	0.879
治疗后	22.00±3.90[1)]	19.85±3.86[1)]	2.383	0.020
Cr（μmoL/L）				
治疗前	63.54±10.16	65.31±10.08	0.752	0.454
治疗后	67.60±6.13[1)]	70.92±6.54[1)]	2.253	0.027

注：与本组治疗前比较，1）P<0.05。TAF，富马酸丙酚替诺福韦；LSM，肝硬度值；PLT，血小板计数；AST，天冬氨酸氨基转移酶；ALT，丙氨酸氨基转氨酶；Cr，肌酐。

2.4 TAF组与联合组患者血脂水平比较 治疗前与治疗后，两组患者的TC、TG、HDL-C、LDL-C水平比较差异均无统计学意义（P值均>0.05）；治疗后，TAF组与联合组的TC水平较本组治疗前轻度升高（t值分别为2.076、2.269，P值分别为0.027、0.026）（表4）。

表4 两组患者血脂水平比较

Table 4 Comparison of blood lipid levels between the two groups of patients

指标	TAF组（n=37）	联合组（n=37）	t值	P值
TC（mmol/L）				
治疗前	5.18±0.85	5.02±0.83	0.819	0.415
治疗后	5.60±0.89[1)]	5.45±0.80[1)]	0.762	0.448
TG（mmol/L）				
治疗前	1.30±0.64	1.21±0.57	0.639	0.525
治疗后	1.26±0.61	1.14±0.60	0.853	0.396
HDL-C（mmol/L）				
治疗前	1.28±0.36	1.24±0.30	0.519	0.605
治疗后	1.32±0.37	1.34±0.38	0.229	0.819
LDL-C（mmol/L）				
治疗前	3.37±0.91	3.31±0.82	0.298	0.767
治疗后	3.30±0.96	3.25±0.84	0.238	0.812

注：与本组治疗前比较，1）P<0.05。TAF，富马酸丙酚替诺福韦；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇。

2.5 TAF组与联合组患者不良反应发生率比较 两组患者的不良反应发生率比较差异均无统计学意义（χ^2=0.084，P=0.772）（表5）。

表5 两组患者不良反应发生率比较

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups of patients

不良反应	TAF组（n=37）	联合组（n=37）
腹泻[例(%)]	1(2.70)	2(5.41)
肾功能异常[例(%)]	2(5.41)	1(2.70)
恶心[例(%)]	1(2.70)	1(2.70)
头痛[例(%)]	4(10.81)	3(8.11)
合计[例(%)]	8(21.62)	7(18.92)

3 讨论

目前，ETV、TDF和TAF是国内外指南推荐的CHB一线抗病毒药物[12]。ETV可强效抑制病毒复制，长期治疗可改善肝纤维化和炎症[13]，但研究发现部分ETV经治患者可出现LLV[14]。TDF治疗7年的数据显示，54.5%的患者实现HBeAg丢失，99.3%的患者HBV DNA低于检测下限，但该药物可能影响肾功能和骨代谢[15]。TAF作为一种TDF的前体药物，靶向肝脏递送药物，可

减少全身毒性[16]。研究显示，TAF治疗5年的病毒学应答率高达93%～96%，且骨骼和肾脏安全性优于ETV[17]。我国《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》[9]已将TAF列为CHB患者的首选药物。然而，随着CHB患者生存期延长，代谢异常（如血脂紊乱等）成为影响长期预后的重要因素。研究表明，5.0%～30.1%的CHB患者患有代谢综合征，高脂血症和肥胖等可加速肝病进展，并增加心血管风险[18]。因此，抗病毒药物对代谢的影响不容忽视。现有研究多侧重于病毒学应答与肝功能改善，对血脂代谢+基础疾病混杂因素的综合评估尚不充分。吴钰等[19]对比了ETV与TAF初治患者的肝肾功能变化，但未纳入血脂指标；张若锦[20]研究虽关注了ETV、TDF和TAF对CHB患者TC、TG等血脂指标的影响，但未针对ETV经治后发生LLV的CHB患者，且未考虑基础代谢疾病的干扰；程海林等[21]虽探讨了ETV与TAF对肾功能的影响，但同样未综合分析血脂指标。而本研究在评估病毒学、肝肾功能的同时，进一步纳入TC、TG等血脂指标，并通过PSM严格匹配两组患者的高血压史、冠心病史和糖尿病史，排除了基础代谢疾病对血脂结果的干扰。本研究结果补充了LLV患者长期治疗中血脂安全性的证据链，尤其对合并代谢综合征的CHB患者（如肥胖、高脂血症史者）具有重要参考价值，可缓解临床对联合用药加重血脂紊乱的担忧。

本研究结果显示，联合组的HBV DNA阴转率（86.49% vs 59.46%）、HBeAg阴转率（59.46% vs 35.14%）均显著高于TAF组，这一结果与孔丽霞等[22]研究结果一致。TAF作为替诺福韦的前体药物，具有高度肝靶向性，能够在肝细胞内高效转化为活性代谢物，从而更有效地抑制病毒复制。而联合治疗可能通过双重机制，如ETV抑制逆转录酶，TAF阻断病毒DNA链延伸等，发挥协同作用进一步降低病毒载量[23]。治疗后，联合组的LSM低于TAF组，且联合组的PLT更高，提示肝纤维化程度减轻和门静脉高压改善；此外，联合组的ALT、AST水平显著低于TAF组，表明联合治疗具有更强的肝脏炎症控制效果。项伟艳等[24]研究结果显示，TAF联合ETV治疗1年能持续改善患者的肝脏炎症和纤维化指标，与本研究结论相符。这主要归因于TAF的肝靶向特性减轻肝细胞损伤，而联合治疗则通过更彻底的病毒抑制进一步缓解肝脏炎症反应。然而，联合组的Cr高于TAF组，表明序贯使用TAF对肾功能的保护作用更优，可能与TAF在血浆中稳定性更高、全身暴露量低和减少肾小管毒性相关。长期ETV治疗可能增加肾功能下降风险，而TAF在肾功能受损患者中更具优势[25]。因此，序贯TAF治疗的肾脏负担更小，可能与TAF的代谢特性有关。

在CHB的抗病毒治疗中，ETV和TAF均为一线推荐药物，其对代谢的影响（尤其是血脂水平的变化）日益受到临床关注。本研究显示，联合组与TAF组的TC水平对比差异无统计学意义；但LLV的CHB患者从ETV单药治疗转为TAF治疗或联合TAF治疗后，TC水平较治疗前轻度升高，可能与TAF的药理特性及代谢途径有关。TAF可能通过影响肝脏脂质合成或分解途径，间接调节血脂水平[26]。有研究表明，TAF治疗可轻微上调肝脏清道夫受体CD36的表达，促进胆固醇摄取，导致TC水平升高[27]。一项针对人类免疫缺陷病毒感染者的研究显示，从TDF转换为TAF后，患者的TC、LDL-C和HDL-C水平均较基线水平显著上升[28]。而在CHB患者中，TAF对血脂的影响相对温和。例如，Chen等[14]研究的5年随访数据显示，TAF组的TC和LDL-C水平较基线仅轻度升高，且TC/HDL-C比值保持稳定，与本研究结果相似。TC水平升高可能增加动脉粥样硬化性心血管疾病风险，尤其是基线合并代谢异常的患者。本研究中两组患者的TC水平较治疗前升高的幅度较小，且HDL-C和LDL-C未发生显著变化，提示整体心血管风险可能未明显增加。但对于基线血脂异常或心血管高风险的患者，仍需权衡TAF的抗病毒获益与潜在代谢影响。此外，血脂水平易受饮食及基础疾病（高血压、冠心病和糖尿病）影响。短期高脂/高糖饮食可直接升高TC与TG水平，而高血压通过激活肾素-血管紧张素系统、糖尿病通过胰岛素抵抗，均可能间接抑制脂蛋白脂酶活性，导致LDL-C水平升高、HDL-C水平降低[29]。而本研究通过PSM匹配，确保两组患者高血压史、冠心病史、糖尿病史的发生率无显著差异，避免组间基础疾病分布不均衡对血脂结果的混淆。因此，本研究结论可排除上述因素的干扰，更能反映治疗方案本身对血脂的影响。

本研究结果显示，TAF组、联合组的不良反应发生率差异无统计学意义，可能与TAF和ETV的药物机制及代谢途径的互补性有关。TAF在血浆中稳定性高，能够靶向递送至肝细胞，在肝细胞内高效转化为活性代谢物替诺福韦，从而减少肾脏和骨骼中的药物暴露。相较之下，ETV主要通过肾脏排泄，长期使用可能对肾功能产生轻微影响，但总体安全性良好[30]。基于药物相互作用的角度，TAF和ETV的代谢途径无显著重叠，ETV不通过细胞色素P450酶代谢，而TAF主要通过羧酸酯酶1水解为替诺福韦，随后经肾脏排泄[31]。因此，TAF单独使

用或与ETV联合使用时发生药代动力学相互作用的可能性较低。Arnouk等[32]的研究显示，TAF对线粒体DNA聚合酶γ的抑制作用较弱，可减少乳酸酸中毒和肝脂肪变性的风险，胃肠道不良反应（如恶心、腹泻等）的发生率较低。

综上所述，ETV经治发生LLV的CHB患者联合TAF治疗相较于序贯TAF治疗，能够有效提高患者病毒学应答率，减轻肝纤维化程度，改善肝功能，而序贯TAF治疗对肾功能的影响更小。序贯或联合TAF治疗可能轻微升高TC水平，因此在长期抗病毒治疗中，代谢相关疾病的监测和管理尤为重要。

伦理学声明：本研究方案于2023年8月29日经由上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审批通过，批号：2023-1368-1345。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：张伊婧等负责课题设计，资料分析，撰写论文；黄凌鹰、陈博武、朱宛春、李曼、沈杰参与收集数据，修改论文；高月求负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] GUVENIR M, ARIKAN A. Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment[J]. Pol J Microbiol, 2020, 69(4): 391-399. DOI: 10.33073/pjm-2020-044.

[2] WONG GL, LEMOINE M. The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines[J]. J Hepatol, 2025, 82(5): 918-925. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.12.004.

[3] JI D, CHEN Y, BI JF, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1515-1524. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.018.

[4] ZHANG Q, CAI DC, HU P, et al. Low-level viremia in nucleoside analog-treated chronic hepatitis B patients[J]. Chin Med J, 2021, 134(23): 2810-2817. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001793.

[5] HAN JJ, GUO YF, ZHANG XY, et al. Prevalence and associated factors of low-level viremia in chronic hepatitis B patients after long-term therapy with nucleos(t)ide analogs[J]. Turk J Gastroenterol, 2023, 34(1): 53-61. DOI: 10.5152/tjg.2023.21978.

[6] TAMAKI N, HUANG DQ, LEE HW, et al. Head-to-head comparison of long-term HCC risk of antivirals-treated versus untreated low-level viremia in HBV-compensated cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40(6): 1595-1601. DOI: 10.1111/jgh.16986.

[7] KIM JH, SINN DH, KANG W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. Hepatology, 2017, 66(2): 335-343. DOI: 10.1002/hep.28916.

[8] PILKINGTON V, HUGHES SL, PEPPERRELL T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: An updated meta-analysis of 14 894 patients across 14 trials[J]. AIDS, 2020, 34(15): 2259-2268. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002699.

[9] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version)[J]. Chin J Infect Dis, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.

[10] NI ZZ. Health Statistics (4th ed.)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 162.
倪宗瓒. 卫生统计学(第四版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 162.

[11] XIANG WY, LI SX, LYU RY. Clinical efficacy of sequential tenofovir amibufenamide therapy in chronic hepatitis B patients with low-level viremia after entecavir treatment[J]. China J Mod Med, 2024, 34(8): 15-20. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.08.003.
向文耀, 李仕雄, 吕日英. 恩替卡韦治疗后慢性乙型肝炎低病毒血症患者序贯联合艾米替诺福韦治疗的效果研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(8): 15-20. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.08.003.

[12] CHON HY, AHN SH, KIM YJ, et al. Efficacy of entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, and tenofovir alafenamide in treatment-naive hepatitis B patients[J]. Hepatol Int, 2021, 15(6): 1328-1336. DOI: 10.1007/s12072-021-10262-y.

[13] MIAO L, JIA CH, CHEN HD, et al. Study on the influencing factors of liver fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B achieving virological response after entecavir treatment[J]. Clin J Med Offic, 2024, 52(2): 176-179. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.02.17.
苗亮, 贾春辉, 陈寒冬, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎获得病毒学应答后肝纤维化逆转影响因素研究[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(2): 176-179. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.02.17.

[14] CHEN H, FU JJ, LI L, et al. Risk factors of low-level viremia in chronic hepatitis B patients receiving Entecavir monotherapy: A retrospective cohort study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2024, 39(1): 180-184. DOI: 10.1111/jgh.16357.

[15] BUTI M, TSAI N, PETERSEN J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(5): 1457-1464. DOI: 10.1007/s10620-014-3486-7.

[16] SU HY, WANG HL, ZHAN J, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate on the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A systematic review and Meta-analysis[J/CD]. Chin J Liver Dis Electron Version, 2024, 16(1): 22-28. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.005.
苏红艳, 王慧铃, 战军, 等. 富马酸丙酚替诺福韦用于预防乙型肝炎病毒母婴传播有效性和安全性的系统评价[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(1): 22-28. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-7380.2024.01.005.

[17] CHAN HLY, FERRET MAB, AGARWAL K, et al. Maintenance of high levels of viral suppression and improved safety profile of tenofovir alafenamide(TAF) relative to tenfovir disoproxil fumarate(TDF) in chronic hepatitis B patients treated for 5 years in 2 ongoing phase 3 studies[J]. Hepatology, 2020, 72(Suppl1): 490A.

[18] DIAO YT, TANG J, WANG XR, et al. Metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, and chronic hepatitis B: A narrative review[J]. Infect Dis Ther, 2023, 12(1): 53-66. DOI: 10.1007/s40121-022-00725-6.

[19] WU Y, LI YW, ZHOU DB. Therapeutic efficacy of switching to tenofovir alafenamide fumarate in entecavir-treated chronic hepatitis B patients with low-level viremia[J]. Chin Hepatol, 2025, 30(7): 963-966. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2025.07.018.
吴钰, 李永伟, 周德兵. 恩替卡韦经治慢性乙型肝炎伴低病毒血症患者换用富马酸丙酚替诺福韦治疗的效果[J]. 肝脏, 2025, 30(7): 963-966. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2025.07.018.

[20] ZHANG RJ. Clinical study on sequential treatment with tenofovir alaf-

enamide for chronic hepatitis B patients treated with Entecavir[D]. Shantou: Shantou University, 2022. DOI: 10.27295/d. cnki. gstou. 2022.000595.
张若锦. 恩替卡韦经治慢性乙型肝炎患者序贯富马酸丙酚替诺福韦治疗的临床研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2022. DOI: 10.27295/d.cnki.gstou. 2022.000595.

[21] CHENG HL, HU XD, XIA B, et al. Clinical effect of tenofovir alafenamide fumarate on chronic hepatitis B patients with low viral load after entecavir treatment[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(3): 537-540. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.009.
程海林, 胡旭东, 夏冰, 等. 富马酸丙酚替诺福韦对恩替卡韦经治后低病毒载量的慢性乙型肝炎患者的临床疗效[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 537-540. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.009.

[22] KONG LX, CHEN XF, XU Y, et al. Sequential or combined rescue antiviral therapy by tenofovir amibufenamide in entecavir-treated chronic hepatitis B patients with low-level viremia[J]. J Pract Hepatol, 2025, 28(3): 334-337. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5069.2025.03.004.
孔丽霞, 陈旭峰, 许艳, 等. 恩替卡韦经治慢性乙型肝炎低病毒血症患者联合或序贯艾米替诺福韦治疗疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2025, 28(3): 334-337. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2025.03.004.

[23] LI SL, LIU L, CHEN Y, et al. Intestinal barrier function index changes in patients with compensated hepatitis B cirrhosis and high serum viral loads undergoing tenofovir alafenamide fumarate or entecavir therapy[J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(5): 749-752. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.05.026.
李双玲, 刘丽, 陈艺, 等. 富马酸丙酚替诺福韦与恩替卡韦治疗高血清病毒载量的代偿期乙型肝炎肝硬化患者效果比较研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(5): 749-752. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5069.2024.05.026.

[24] XIANG WY, ZHU KY, ZHU Q, et al. Comparison of efficacy and safety of Entecavir and Tenofovir profol fumarate in the treatment of chronic hepatitis B with high viral load[J]. Chin Hepatol, 2025, 30(3): 371-375. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2025.03.026.
项伟艳, 朱扣云, 朱琦, 等. 恩替卡韦和富马酸丙酚替诺福韦治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的疗效和安全性比较[J]. 肝脏, 2025, 30(3): 371-375. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2025.03.026.

[25] MA SP, YU YQ, WU XP, et al. Changes in renal function in chronic hepatitis B patients treated initially with entecavir versus tenofovir alafenamide fumarate and related influencing factors[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(1): 44-51. DOI: 10.12449/JCH250107.
马仕鹏, 余燕青, 邬小萍, 等. 恩替卡韦与富马酸丙酚替诺福韦初治慢性乙型肝炎患者的肾功能变化比较及影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 44-51. DOI: 10.12449/JCH250107.

[26] EKE AC, BRUMMEL SS, ALIYU MH, et al. Lipid and glucose profiles in pregnant women with HIV on tenofovir-based antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis, 2025, 80(3): 594-601. DOI: 10.1093/cid/ciae441.

[27] KAUPPINEN KJ, AHO I, SUTINEN J. Switching from tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate improves lipid profile and protects from weight gain[J]. AIDS, 2022, 36(10): 1337-1344. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003245.

[28] ORKIN C, ERON JJ, ROCKSTROH J, et al. Week 96 results of a phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients[J]. AIDS, 2020, 34(5): 707-718. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002463.

[29] DENG HC, CUI NN, LI B, et al. The correlation between healthy lifestyle scores and the risk of dyslipidemia, hypertension and diabetes among elderly population[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2023, 52(2): 245-251. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2023.02.018.
邓海潮, 崔宁宁, 李冰, 等. 老年人群健康生活方式评分与血脂异常、高血压和糖尿病风险的相关性研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(2): 245-251. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2023.02.018.

[30] PENG WT, GU HM, JIANG C, et al. Comparison of tenofovir alafenamide and entecavir for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2022, 47(2): 194-201. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210578.
彭文婷, 顾慧敏, 蒋川, 等. 富马酸丙酚替诺福韦与恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的效果对比[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(2): 194-201. DOI: 10.11817/j. issn. 1672-7347.2022.210578.

[31] HUANG YJ, LEE SW, TUNG CF, et al. HBV relapse after discontinuation of tenofovir alafenamide or entecavir in non-cirrhotic hepatitis B e antigen-negative patients[J]. Dig Dis, 2025, 43(3): 336-344. DOI: 10.1159/000544870.

[32] ARNOUK S, WHITSETT M, PAPADOPOULOS J, et al. Successful treatment of tenofovir alafenamide-induced lactic acidosis: A case report[J]. J Pharm Pract, 2023, 36(5): 1260-1263. DOI: 10.1177/08971900221105042.

收稿日期：2025-08-12；**录用日期**：2025-11-05
本文编辑：王莹

引证本文：ZHANG YJ, HUANG LY, CHEN BW, et al. Efficacy and safety of sequential or combined therapy with tenofovir alafenamide fumarate in entecavir-treated patients with low-level viremia[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 66-73.
张伊婧, 黄凌鹰, 陈博武, 等. 恩替卡韦经治低病毒血症患者序贯或联合富马酸丙酚替诺福韦的疗效及安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 66-73.