

· 病例报告 ·

DOI: 10.12449/JCH260421

低剂量去纤苷治疗吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征1例报告

郭海清¹, 孙海青², 张 晶¹, 仇丽霞¹

1 首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心三科, 北京 100069

2 首都医科大学附属北京佑安医院临床检验中心, 北京 100069

通信作者: 仇丽霞, qiulixia@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9662-8705)

摘要: 本文报道1例60岁男性因服“土三七”致吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征。患者表现为腹水及肝功能异常, 经影像学及肝活检确诊。因患者对低分子肝素过敏且支持治疗无效, 予低剂量去纤苷挽救治疗。治疗后腹水迅速消退、肝功能恢复, 复查肝活检显示肝窦淤血减轻、肝细胞再生。治疗期间出现自愈性结膜出血。本病例提示, 对于标准抗凝禁忌或无效者, 低剂量去纤苷或为有效且相对安全的替代治疗方案。

关键词: 肝窦阻塞综合征; 吡咯里西啶生物碱; 去纤苷; 治疗结果

基金项目: 北京市属医院科研培育计划项目(PX2023061); 首都医科大学附属北京佑安医院中青年人才孵育项目(BJYAYY-YN2024-13)

Low-dose defibrotide in the treatment of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: A case report

GUO Haiqing¹, SUN Haiqing², ZHANG Jing¹, QIU Lixia¹

1. Third Department of Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Clinical Laboratory Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: QIU Lixia, qiulixia@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9662-8705)

Abstract: This article reports a case of a male patient, aged 60 years, who developed pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome (PA-HSOS) due to ingestion of *Gynura segetum* (Lour.) Merr. The patient presented with ascites and abnormal liver function, and a confirmed diagnosis was made based on radiological examination and liver biopsy. Since the patient was allergic to low-molecular-weight heparin and had no response to supportive therapy, low-dose defibrotide was administered as rescue treatment. After treatment, the patient achieved rapid regression of ascites and recovery of liver function, and liver biopsy reexamination showed alleviation of sinusoidal congestion and hepatocyte regeneration. Self-resolving conjunctival hemorrhage occurred during treatment. This case suggests that for patients with contraindications to standard anticoagulation therapy or those showing no response to such treatment, low-dose defibrotide may be used as an effective and relatively safe alternative treatment regimen.

Key words: Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome; Pyrrolizidine Alkaloid; Defibrotide; Treatment Outcome

Research funding: Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program(PX2023061); Young Investigator Grant in Beijing YouAn Hospital Affiliated to Capital Medical University(BJYAYY-YN2024-13)

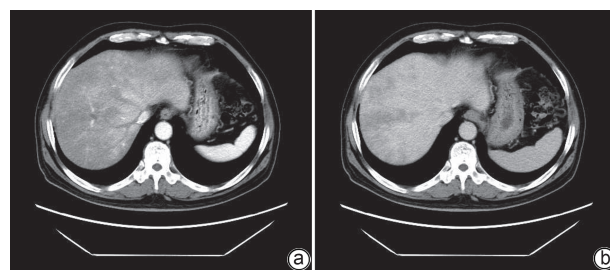
吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征(pyrrolizidine PA-HSOS)是一种由摄入含吡咯里西啶生物碱 alkaloids-related hepatic sinusoidal obstruction syndrome, (pyrrolizidine alkaloid, PA)的植物或物质引起的肝脏血

管性疾病,其特征为肝窦内皮细胞损伤,导致肝窦淤血和肝功能受损。目前,PA-HSOS的标准治疗方案包括支持性治疗和低分子肝素抗凝治疗,然而,对于无法耐受抗凝治疗或者抗凝治疗失败的患者,经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)或肝移植等替代方案风险大、费用高^[1]。去纤苷是一种多靶点的血管内皮细胞保护剂,已在美国和欧洲被批准用于治疗造血干细胞移植后肝窦阻塞综合征(hematopoietic stem cell transplantation-hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSCT-HSOS)^[2-3]。尽管PA-HSOS和HSCT-HSOS的病理特征均表现为肝窦内皮细胞的严重损伤,且去纤苷在HSCT-HSOS中的作用疗效明确^[4-5],但是其在PA-HSOS中的疗效尚不确定,目前尚无指南或者专家共识支持其在PA-HSOS中的常规应用。

1 病例资料

患者男性,60岁,2024年1月1日因“纳差10 d,腹胀2 d”于当地医院住院治疗,血液检查结果提示肝功能异常,腹部计算机体层成像(computed tomography, CT)提示肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)、腹水,予保肝、利尿和低分子肝素抗凝治疗,但因低分子肝素注射部位出现皮疹伴瘙痒,结合皮肤科会诊意见,考虑为药物过敏,予停用。住院期间因利尿效果不佳行腹腔穿刺引流腹水,患者腹胀缓解,但停止引流后腹胀再次加重。患者于当地医院住院治疗9 d,因考虑常规支持治疗效果不佳,于2024年1月10日于当地医院出院。为进一步诊治,于2024年1月11日收入本院。既往史:患者于2023年10月初至12月中旬服用“土三七”(约10 g/d)调理脾胃功能。体格检查:体温36℃,脉搏77次/min,呼吸20次/min,血压123/87 mmHg。神志清楚,精神尚可,皮肤、巩膜轻度黄染,肝掌、蜘蛛痣阴性,心肺检查未见异常,腹部平软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未触及,肝区叩痛可疑阳性,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。入院查血常规提示白细胞计数(white blood cell, WBC) $3.79 \times 10^9/L$, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) 150 g/L, 血小板计数(platelet count, PLT) $106 \times 10^9/L$;肝功能提示丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT) 24.1 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST) 40.2 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) 46.9 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(direct bilirubin, DBil) 29.2 $\mu\text{mol/L}$, 白蛋白(albumin, Alb) 43.5 g/L, γ -谷氨酰转移酶(gamma glutamyltransferase, GGT) 239.3 U/L;凝血功能提示凝血

酶原时间(prothrombin time, PT) 10 s, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) 74.7%;尿常规、粪便常规、肾功能、电解质、病毒性肝炎血清学标志物、自身免疫性抗体、免疫球蛋白、铜蓝蛋白和甲胎蛋白等未见明显异常;腹部超声提示肝实质回声增粗,胆囊壁毛糙增厚,腹部胀气,脾静脉流速低,伴少量腹水;腹部增强CT(图1)提示肝脏表面尚光整;平扫肝右叶见小圆形无强化灶;增强扫描门脉期及延迟期肝实质内见斑片影;肝内外门静脉显影良好,门静脉主干直径约12 mm;肝静脉充盈缺损。



注:a,门脉期;b,延迟期。门脉期及延迟期肝实质内见斑片影,形成特征性的“地图样”改变。CT,计算机体层成像。

图1 上腹部增强CT结果

Figure 1 Abdominal contrast-enhanced CT

结合患者病史、查体及辅助检查,诊断“HSOS可能性大”。使用药物性肝损伤因果关系评估量表^[6]对患者进行评估,评分结果为6分,即“很可能”是“土三七”导致的药物性肝损伤。为明确病情,经患者及家属知情同意后,于2024年1月15日行肝穿刺活检,1月22日病理结果显示,中央静脉周围肝窦明显扩张,淤血性肝细胞萎缩,部分肝细胞脱落,提示静脉回流障碍,符合HSOS,明确诊断“PA-HSOS”。住院期间予保肝、退黄和利尿等支持性治疗,复查肝功能好转,但腹水消退不佳。因患者存在低分子肝素过敏,需寻找替代治疗方案。在充分告知患者及家属上述病情及去纤苷治疗的获益、风险等相关事项后,患者及家属表示知情、理解,商议后同意使用去纤苷治疗。2024年2月5日患者开始使用低剂量去纤苷(200 mg/次,每12 h静脉输注1次)治疗,同时继续给予上述支持性治疗,治疗期间患者腹胀逐渐缓解,在治疗的第10天复查超声提示腹水消退(未行腹水引流)。去纤苷治疗前后肝功能及其他指标的变化见表1。然而,在治疗的第20天(2024年2月24日),患者出现右侧眼结膜出血,考虑与去纤苷相关,予停药。因眼结膜出血行眼科会诊,未予特殊处理,约3 d淤血完全消退。

2024年4月3日复查肝穿刺活检,病理结果显示,Ⅲ带肝细胞再生性增生,窦细胞增生,局灶肝窦轻度扩张淤血;与上次肝穿刺(2024年1月15日)比较,中央区肝

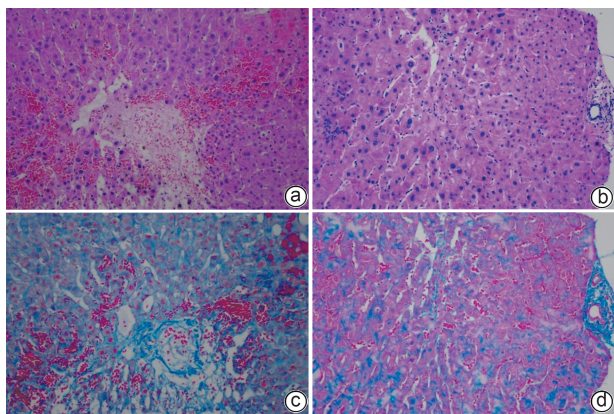
表1 去纤苷治疗前后肝功能及其他指标的变化

Table 1 Changes in liver function and other clinical indicators before and after defibrotide treatment

检查时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μ mol/L)	TBA(μ mol/L)	GGT(U/L)	Alb(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)	PT(s)	INR
2024/1/12	24.1	40.2	46.9	46.9	239.3	43.5	106	10.0	1.13
2024/1/26	30.2	35.1	26.9	40.0	117.3	40.1	109	9.9	1.13
2024/2/10	16.2	23.4	10.2	7.3	98.1	36.1	143	9.5	1.08
2024/2/18	16.3	23.3	10.2	5.0	128.1	37.3	143	8.8	1.00
2024/2/29	21.3	27.3	8.9	4.9	76.2	36.6	144	9.8	1.12

注:ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天门冬氨酸氨基转移酶;TBil,总胆红素;TBA,总胆汁酸;GGT, γ -谷氨酰转氨酶;Alb,白蛋白;PLT,血小板计数;PT,凝血酶原时间;INR,国际标准化比值。

窦淤血明显减轻,坏死区肝细胞大部分再生,符合急性HSOS修复期改变(图2)。患者病情显著改善,治疗1个月及半年后2次随访,肝功能持续稳定,腹水无复发。



注:a,b,苏木精-伊红染色;c,d,马松染色。初次肝脏病理学显示(a,c),中央静脉周围肝窦明显扩张,淤血性肝细胞萎缩,部分肝细胞脱落,提示静脉回流障碍,符合HSOS。第2次肝脏病理学显示(b,d),Ⅲ带肝细胞再生性增生,窦细胞增生,局灶肝窦轻度扩张淤血;与初次肝穿刺比较,中央区肝窦淤血明显减轻,坏死区肝细胞大部分再生,符合急性HSOS修复期改变。HSOS,肝窦阻塞综合征。

图2 去纤苷治疗前后肝脏病理学变化($\times 200$)Figure 2 Pathological comparison of liver biopsy before and after use of defibrotide ($\times 200$)

2 讨论

草药性肝损伤是中国药物性肝损伤的主要原因,年发病率约为6.38/10万,显著高于西方国家^[7]。PA在自然界的分布极为广泛,常存在于草药制剂中,也可作为污染物存在于食品和饮用水中^[7-8]。虽然饱和型PA通常无毒或毒性很低,但不饱和型PA可通过代谢氧化生成高活性的吡咯衍生物,具有肝毒性,导致肝损伤。在欧洲、北美和中国等地区均有PA中毒的相关报道^[9-11]。HSOS也称为肝小静脉闭塞病,是一种肝脏血管性疾病,其特征是肝窦内皮细胞损伤、血栓形成以及继发肝窦扩张和淤血,导致肝功能受损和门静脉高压。HSOS可由多种原因引起,其最常见的病因是造血干细胞移植前的

骨髓性预处理。在我国,最常见的非移植病因是摄入含PA的植物,如“土三七”,导致PA-HSOS。在本病例中,药物性肝损伤因果关系评估量表显示评分结果为6分,判定为“很可能”为药物性肝损伤。根据“南京标准”^[12],若患者有明确的PA暴露史,并排除其他肝损伤原因,若符合HSOS的影像学特征,且满足腹水、肝区疼痛和/或肝肿大、黄疸这三项临床表现中的任意2项,即可诊断为PA-HSOS。虽然肝活检并非诊断PA-HSOS所必需,但其仍是评估肝损伤的金标准^[13]。临床中,大多数PA-HSOS患者因存在腹水或凝血功能障碍等并发症而未进行肝穿刺活检。然而,肝脏病理学结果对鉴别诊断、判断疾病严重程度及评估治疗效果具有不可替代的作用^[14]。如不能进行超声引导下肝穿刺活检,可考虑行经颈静脉肝穿刺活检作为替代方案。

目前PA尚无特效解毒剂,标准的PA-HSOS治疗包括停止PA暴露并给予保肝、退黄和利尿等支持性治疗^[15]。轻型患者经支持性治疗以后,其预后通常良好,而重型患者,尤其是合并多器官功能衰竭的患者,病死率高。国内指南推荐,将低分子肝素作为伴有腹水和黄疸的急性或亚急性期患者的一线抗凝治疗方案^[16],或可提高早期缓解率^[17]。既往研究报道,使用低分子肝素治疗的PA-HSOS患者治愈率为70.7%~88.9%^[18-19]。然而,低分子肝素对于小血管阻塞的治疗效果可能有限,考虑与HSOS的发病机制是肝窦内皮细胞损伤,而非单纯的血栓形成有关^[20]。当抗凝治疗失败时,TIPS可能有利于控制难治性腹水和门静脉高压,而肝衰竭患者则需考虑肝移植治疗^[1]。但TIPS或肝移植治疗均会显著增加患者的治疗风险及经济负担。去纤苷是一种从猪肠黏膜中提取的多聚脱氧核糖核苷酸钠盐,通过多靶点协同效应,发挥保护与修复内皮细胞、抗血栓形成、促进纤维蛋白溶解和抗炎的作用^[21-22],已在美国和欧洲获批用于治疗重症HSCT-HSOS^[2-3]。多项研究已证实,其用于HSCT-HSOS治疗具有良好的安全性和有效性^[4-5]。

动物模型研究表明,去纤苷能够提高PA-HSOS的存活率,可能较低分子肝素具有更优疗效^[23]。然而,去纤苷能否为PA-HSOS患者提供临床获益,以及与HSCT-HSOS相比应采用何种治疗剂量尚未明确。HSCT-HSOS推荐剂量为每次6.25 mg/kg,6 h/次,疗程至少21 d。已有研究探索了低剂量方案(200 mg/次,12 h/次),仍显示出良好的疗效和安全性^[24]。在本病例中,低剂量方案治疗带来显著临床改善,包括肝功能化验指标恢复正常和腹水完全消退。治疗前后肝脏病理学对比结果显示,治疗后肝窦淤血显著减轻,坏死区肝细胞明显再生,提示肝脏组织病理学显著改善。治疗末期虽出现右侧眼结膜出血,但症状很快得到控制,未观察到其他不良反应。

本文描述了1例60岁男性在服用含有PA的“土三七”后诊断为“PA-HSOS”,并使用低剂量去纤苷治疗后获得临床缓解的病例。尽管本病例显示了去纤苷的安全性和有效性,但根据《吡咯里西啶生物碱致肝窦阻塞综合征临床管理专家共识(中国)》^[25],去纤苷尚未被批准用于PA-HSOS的治疗,且目前未在中国上市,限制了其在临床的广泛应用。因此,迫切需要更多的临床数据以评估去纤苷治疗PA-HSOS的疗效。本病例为低剂量去纤苷治疗PA-HSOS的有效性提供了初步临床证据,且不良反应轻微,当标准化抗凝治疗存在禁忌证或无效时,该药有可能提供了一种可行的替代治疗方案。

伦理学声明: 本病例报道已获得患者本人知情同意。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郭海清负责资料分析,撰写论文;孙海青参与收集数据;张晶参与修改论文;仇丽霞负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] WANG CY, WANG YL, ZHAO JB, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by pyrrolizidine alkaloids: A multicenter retrospective study[J]. *Heliyon*, 2023, 10(1): e23455. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23455.
- [2] NASSEREDDINE S, ALSUBAIT S, TABBARA I. Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) following hematopoietic stem cell transplant: Insights and therapeutic advances[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(5): 2597-2605. DOI: 10.21873/anticancer.12501.
- [3] DIGNAN FL, WYNN RF, HADZIC N, et al. BCSH/BSBMT guideline: Diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4): 444-457. DOI: 10.1111/bjh.12558.
- [4] CORBACIOGLU S, CARRERAS E, MOHTY M, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: Final results from the international compassionate-use program[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(10): 1874-1882. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.001.
- [5] KERNAN NA, GRUPP S, SMITH AR, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(6): 816-827. DOI: 10.1111/bjh.15267.
- [6] DANAN G, TESCHKE R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1): 14. DOI: 10.3390/ijms17010014.
- [7] SHEN T, LIU YX, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241. e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- [8] NEUMAN MG, COHEN L, OPRIS M, et al. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloids[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(4): 825-843. DOI: 10.18433/j3bg7j.
- [9] ROEDER E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids[J]. *Pharmazie*, 1995, 50(2): 83-98.
- [10] ROEDER E, WIEDENFELD H, EDGAR JA. Pyrrolizidine alkaloids in medicinal plants from North America[J]. *Pharmazie*, 2015, 70(6): 357-367.
- [11] ROEDER E. Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids[J]. *Pharmazie*, 2000, 55(10): 711-726.
- [12] Cooperative Group for Hepatic and Gall Diseases, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of pyrrolizidine alkaloids-related sinusoidal obstruction syndrome (2017, Nanjing) [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(9): 1627-1637. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.003.
中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见(2017年,南京) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(9): 1627-1637. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.003.
- [13] LI RQ, LI L, CAI ZH, et al. Histological evaluation of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Correlation with Drum Tower Severity Scoring[J]. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(7): 1220-1228. DOI: 10.1016/j.dld.2023.12.008.
- [14] WANG JY, GAO H. Tusanqi and hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(3): 105-107. DOI: 10.1111/1751-2980.12112.
- [15] PENG CY, ZHANG XF, ZHANG F, et al. Clinical efficacy and safety of anticoagulation therapy for pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: A retrospective multicenter cohort study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(9): 1168-1178. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001630.
- [16] YANG XQ, YE J, LI X, et al. Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and outcomes[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(28): 3753-3763. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3753.
- [17] JIANG MJ, WANG LY, DU XD, et al. Low molecular weight heparin in the treatment of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Five case reports[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 0300060520961916. DOI: 10.1177/0300060520961916.
- [18] SONG Y, FAN YH. Clinical features of hepatic veno-occlusive disease induced by Gynura root: Analysis of 102 cases[J]. *J Clin Hepatol*, 2011, 27(5): 496-499. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2011.05.014.
宋宇, 樊艳华. 土三七所致肝小静脉闭塞病102例临床分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(5): 496-499. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2011.05.014.
- [19] ZHU WL, CHEN SH, CHEN WX, et al. Clinical analysis of 50 cases of hepatic veno-occlusive disease[J]. *Chin J Dig*, 2012, 32(9): 620-624. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.09.013.
朱晚林, 陈韶华, 陈卫星, 等. 肝小静脉闭塞病50例临床分析[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(9): 620-624. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.09.013.
- [20] LI S, LI Y, ZHOU CH, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt benefits for hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of Gynura segetum: A propensity score-

- matched analysis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2023, 46(7): 931-942. DOI: 10.1007/s00270-023-03451-9.
- [21] RICHARDSON PG, TRIPLETT BM, HO VT, et al. Defibrotide sodium for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(2): 113-124. DOI: 10.1080/17512433.2018.1421943.
- [22] KERNAN NA, RICHARDSON PG, SMITH AR, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome following nontransplant-associated chemotherapy: Final results from a post hoc analysis of data from an expanded-access program[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(10): e27269. DOI: 10.1002/pbc.27269.
- [23] LIU ZL, LIANG S, WEI XH, et al. Defibrotide improved the outcome of monocrotaline induced rat hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 525. DOI: 10.1186/s12876-022-02523-3.
- [24] BAGAL B, CHANDRASEKHARAN A, CHOUGLE A, et al. Low, fixed dose defibrotide in management of hepatic veno-occlusive disease post stem cell transplantation[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2018, 11(1): 47-51. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.02.005.
- [25] ZHUGE YZ, LIU YL, XIE WF, et al. Expert consensus on the clinical management of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(4): 634-642. DOI: 10.1111/jgh.14612.

收稿日期: 2025-11-16; 录用日期: 2025-12-19

本文编辑: 刘晓红

引证本文: GUO HQ, SUN HQ, ZHANG J, et al. Low-dose defibrotide in the treatment of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: A case report[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 918-922.
郭海清, 孙海青, 张晶, 等. 低剂量去纤苷治疗吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 918-922.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Hepatology | 甲磺酸普雷福韦对照富马酸替诺福韦酯治疗中国慢性乙型肝炎患者的随机、双盲、Ⅲ期非劣效性临床试验

甲磺酸普雷福韦(PDF)是一种新型肝靶向阿德福韦前药,采用HepDirect™前药技术开发。HepDirect技术通过使前药在肝细胞内激活来实现靶向递送,早期研究证实了这种特异性肝靶向前药策略的有效性。肝脏靶向作用使得生物活性成分在肝脏中的浓度更高,而在毒性敏感器官中的浓度更低。动物实验表明,与阿德福韦酯相比,PDF能将阿德福韦前药及其代谢产物向肝脏的递送效率提高12倍(肝/肾比值)。

2026年4月,吉林大学第一医院高沿航教授团队在Hepatology在线发表PDF对照富马酸替诺福韦酯(TDF)治疗中国慢性乙型肝炎(CHB)患者的随机、双盲、Ⅲ期非劣效性临床试验结果,该项试验在中国58家中心开展,比较了PDF与TDF在CHB患者中的疗效和安全性。

CHB患者按2:1随机分配至接受45 mg/d PDF或300 mg/d TDF(联用匹配安慰剂)。主要疗效终点为第48周时HBV DNA <29 IU/mL的患者比例。所有接受至少一剂研究药物的受试者均纳入疗效和安全性分析(包括预先设定的第96周肾脏与骨骼终点指标)。研究期间共筛查1 170例患者,908例接受药物治疗。第48周时,PDF在HBeAg阳性[-1.8%(95%CI: -9.7%~ 6.1%)]和HBeAg阴性[2.6%(95%CI: -5.1%~ 10.3%)]患者中的病毒抑制率(HBV DNA <29 IU/mL)均达到非劣效于TDF的标准(非劣效界值为-12%)。至第96周,HBeAg阳性患者中PDF组的HBsAg降幅($\geq 1 \log_{10}$ IU/mL)更为显著(39.3% vs 29.9%)。PDF展现出更优的安全性特征:药物相关不良事件发生率更低(58.6% vs 71.9%)、骨/肾安全性改善、肌酸磷酸激酶升高的发生率更低。

除达到主要和次要疗效终点外,在第96周时,HBeAg阳性患者使用PDF的HBsAg水平下降幅度大于TDF,且该差异具有统计学意义,且在后续144周时得以进一步明确,这一探索性发现将在真实世界队列研究中进一步验证。现有数据表明PDF凭借其肝脏靶向机制,可能带来具有临床意义的额外获益——HBsAg降低,这对追求功能性治愈的患者尤为重要。PDF已于2024年10月作为一类创新药在中国获批上市,成为成人CHB患者的推荐治疗方案。

摘译自 GAO Y, WANG X, WANG Z, et al. A randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial of pradeфовir mesylate versus tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2026. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001754. [Epub ahead of print]

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 王昕睿 高沿航 报道)