

# 富马酸丙酚替诺福韦在慢乙肝患者中的应用

刘雪<sup>1</sup>, 蒋雪梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山东大学医学融合与实践中心, 山东 济南

<sup>2</sup>山东省公共卫生临床中心, 山东 济南

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月26日

## 摘要

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)的慢性持续感染是慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)、肝硬化和肝癌发生发展的重要原因, 是世界范围内的一个主要公共卫生问题。目前尚缺乏有效清除病毒的药物, 用于一线治疗的药物为核苷(核苷酸)类似物(NUC)及干扰素(IFN)。其中富马酸丙酚替诺福韦片(tenofovir alafenamide tablets, TAF, 商品名: Vemlidy), 是2018年年底在我国上市的慢乙肝治疗药物, 其三期临床研究显示与富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)相比具有同等的抗病毒效应, 更高的肾脏及骨骼安全性更好的肝脏靶向性等优势。本文介绍了该药在真实世界中应用的疗效及安全性。得出了该药无论是对于初治患者还是经治患者, 与TDF具有相当的病毒抑制作用, 且具有更好的ALT复常率、更好的骨肾安全性, 并且对于低病毒血症的患者, 换用TAF也能获得更好的完全病毒学应答率。

## 关键词

慢性乙型病毒性肝炎, 富马酸丙酚替诺福韦, 富马酸替诺福韦二吡呋酯

# Application of Tenofovir Alafenamide Fumarate in Patients with Chronic Hepatitis B

Xue Liu<sup>1</sup>, Xuemei Jiang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Center for the Integration and Practice, Shandong University, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Shandong Provincial Public Health Clinical Center, Jinan Shandong

Received: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Chronic persistent infection with Hepatitis B virus (HBV) is an important cause of the develop-

\*通讯作者。

文章引用: 刘雪, 蒋雪梅. 富马酸丙酚替诺福韦在慢乙肝患者中的应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3550-3559.

DOI: 10.12677/acm.2024.142497

ment of chronic hepatitis B (CHB), cirrhosis, and liver cancer, and it is a major public health problem worldwide. At present, there is no effective drug to clear the virus, and the drugs used for first-line treatment are nucleos(t)ide analogues (NUC) and interferon (IFN). Among them tenofovir alafenamide tablets (TAF, trade name: Vemlidy) is launched in China at the end of 2018, and its phase 3 clinical study showed that it has the same antiviral effect as tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Higher kidney and bone safety, better liver targeting and other advantages. This article introduces the efficacy and safety of this drug in the real world. It is concluded that the drug has comparable viral inhibition with TDF in both initial and treated patients, and has better ALT normalization rate, better bone-kidney safety, and better complete virological response rate for patients with low viremia.

## Keywords

Chronic Hepatitis B, Tenofovir Alafenamide Fumarate, Tenofovir Disoproxil Fumarate

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着乙肝疫苗的普遍接种, 我国乙肝病毒新发感染率明显下降[1], 但是估算全国慢性 HBV 感染者仍高达 7000~8400 万, 慢乙肝患者 2000~3000 万[2]。2019 年全球约有 3.16 亿感染者, 约 50 万人死于 HBV 相关疾病[3]。因此慢性 HBV 感染仍然是全球范围内的重大公共卫生问题, 而目前 HBV 尚不能彻底清除, 用于临床治疗的一线核苷类药物(NAs)只有富马酸替诺福韦、恩替卡韦和富马酸丙酚替诺福韦[2]。尽管三期临床研究的结果已经证明富马酸丙酚替诺福韦的临床疗效不劣于富马酸替诺福韦, 并有更好地骨肾安全性[4] [5], 但在真实世界中的疗效和安全性尚未很好的总结, 本文综述了富马酸丙酚替诺福韦在真实世界的疗效和安全性。

## 2. TAF 的疗效

### 2.1. 对 HBVDNA 的抑制作用

#### 2.1.1. 初治患者

Shun Kaneko 等人[6]对 59 例初治患者进行随访观察(TDF: 45 例, TAF: 14 例)。基线时, 两组患者基线 HBV DNA 水平相似(两组约  $6 \log \text{ IU/mL}$ ); 第 48 周两组患者 HBV DNA 水平均显著下降(TDF 组和 TAF 组分别为  $-5.6 \pm 1.8 \log \text{ IU/mL}$  和  $-5.0 \pm 1.7 \log \text{ IU/mL}$ ;  $P = 0.34$ ), 两组之间 HBV DNA 下降水平无统计学差异。因此, 该研究认为 TAF 与 TDF 对于 CHB 初治患者具有相当的抗病毒疗效。

Jihye Lim 等人[7]对 2747 名初治慢乙肝患者(TAF 组:  $n = 502$ , TDF 组:  $n = 2245$ )进行回顾性研究, 比较两种药物在治疗 6 个月、12 个月、24 个月、36 个月的完全病毒学应答率(HBV DNA  $< 15 \text{ IU/mL}$ ), 结果发现 TAF 组在 6 个月时达到完全病毒学应答的患者优于 TDF 组(47.8% vs 42.4%,  $P = 0.04$ ), 但在其它研究节点, 两组之间的病毒学应答率没有统计学差异; 提示 TAF 与 TDF 在病毒抑制方面疗效相当。

Sara Jeong 等人[8]对 363 例 CHB 患者进行回顾性研究(ETV 组:  $n = 163$ ; TDF 组:  $n = 154$ ; TAF 组:  $n = 46$ ), 结果发现 3 组患者在治疗 48W 后实现完全病毒学应答的患者比例分别为: 78.5%、82.5%和 76.1% ( $P = 0.538$ ), 差异没有统计学意义, 提示 3 种药物治疗 48 周完全病毒学应答率相当。武媿等人[9]的研究

同样提示提示恩替卡韦、TDF 和 TAF 三种药物治疗 48 周病毒抑制率相当。

### 2.1.2. 经治患者

Kwan Soo Byun 等人[10]进行了一项多中心随机非劣势研究, 174 名多药耐药(拉米夫定、恩替卡韦或阿德福韦)的 HBV 患者接受 TDF 单药治疗 $\geq 96$  周后, 随机 1:1 切换到 TAF 治疗( $n = 87$ )或继续 TDF 治疗( $n = 87$ ) 48 周。基线时, TAF 组和 TDF 组分别有 84 名(96.6%)和 80 名(92.0%)患者血清 HBV DNA  $< 60$  IU/mL。治疗 48 周后, TAF 组和 TDF 组分别有 86 名(98.9%)和 85 名(97.7%)患者血清 HBV DNA  $< 60$  IU/mL。HBV DNA 检测不到(HBV DNA  $< 15$  IU/mL)的患者比例两组之间无统计学差异(TAF 组: 92.0%, TDF 组: 88.5%,  $P = 0.52$ )。提示从 TDF 切换到 TAF 治疗与继续 TDF 治疗疗效相当。

Hidenori Toyoda 等人[11]对 TDF 单药治疗( $\geq 12$  个月)转为 TAF 治疗的 CHB 患者进行了回顾队列研究, 结果显示换用 TAF 治疗 48 周 HBV DNA 抑制(HBV DNA  $< 20$  IU/mL)的患者比例从转换时的 88.19% 增加到 91.64% ( $P = 0.032$ )和 96 周时的 94.89% ( $P < 0.01$ ), 差异均有统计学意义。该研究认为, TDF 切换到 TAF 治疗可以获得病毒学应答的持续改善。

Mindie H. Nguye 等人[12]比较了 425 例从 ETV 切换到 TAF 治疗患者的完全病毒学应答率(HBV DNA  $< 20$  IU/mL), 结果发现 TAF 切换前 24 周和切换时的完全病毒学应答率相似[90.5% vs 91.9% ( $P = 0.50$ )]。在切换后 24 周、72 周、96 周时, 完全病毒学应答率分别上升至 95.3% ( $P = 0.05$ )、97.0% ( $P = 0.01$ )、97.2% ( $P = 0.02$ ), 提示 TAF 的抗病毒疗效优于 ETV。该研究认为应用 ETV 治疗的 CHB 患者, 改用 TAF 似乎是一种更有效的治疗选择。

Eiichi Ogawa [13]对核苷经治患者进行回顾性研究, 共纳入 391 例患者(分别为 ETV-TAF:  $n = 174$ 、TDF-TAF:  $n = 116$ 、NA 联合-TAF:  $n = 101$ )。各组在更换为 TAF 时 HBV DNA  $< 10$  IU/ml 的患者比例分别为: 77.6%、95.7%、93.1%。更换为 TAF 治疗 144 周后 HBV DNA  $< 10$  IU/ml 的患者比例分别为: 98.9% vs 99.1% vs 99.0%。三组只有 TDF-TAF 组与基线时相比无统计学差异( $P = 0.10$ ), ETV-TAF 组( $P < 0.01$ )与 NA 联合-TAF 组提示核苷经治患者更换为 TAF 治疗后能进一步提高完全病毒学应答率。

## 2.2. 降低 HBsAg 水平

Shun Kaneko 等人[6]的研究比较了 TAF 与 TDF 对 HBsAg 水平的影响。基线时, 两组之间的 HBsAg 水平相似(TDF 组: 4000 IU/mL, TAF 组: 1595 IU/mL,  $P = 0.63$ )。治疗 48 周后, 两组患者 HBsAg 均下降(TDF 组:  $-0.29 \pm 0.64$  log IU/mL, TAF 组:  $-0.15 \pm 0.42$  log IU/mL,  $P = 0.71$ ), 差异无统计学意义。该研究提示应用 TDF 与 TAF 治疗 48 周在降低 HBsAg 水平方面无差异。

武媿等人[9]对 96 例初治 CHB 患者进行的回顾性研究中, 也对恩替卡韦、TDF 和 TAF 治疗患者的 HBsAg 水平下降程度进行了比较, 治疗 48 周后, 3 组患者 HBsAg 水平均较基线下降, 且具有显著差异, 分别为: ETV 组:  $-2.03$  logIU/mL ( $P = 0.003$ ), TDF 组:  $-2.73$  logIU/mL ( $P = 0.001$ ), TAF 组:  $-2.69$  logIU/mL ( $P = 0.001$ ), 但三组之间 HBsAg 下降水平无显著差异( $P > 0.05$ )。该研究提示经 TAF、TDF、ETV 三种药物分别治疗 48 周后, HBsAg 的水平较基线均有显著下降, 但三种药物之间无差异。

与此不同的是 Kumada 等人[14]进行的回顾性队列研究共纳入 286 例患者(ETV 组 168 例, ETV-TAF 组 108 例), 并且应用 Cox 比例风险模型分析与 HBsAg 水平降低 90% 相关的因素。经分析, ETV-TAF 组 ( $P = 0.0038$ )以及 BMI  $\leq 25.0$  kg/m<sup>2</sup> ( $P = 0.0139$ )与 HBsAg 水平降低相关。ETV-TAF 组 TAF 期患者 HBsAg 水平的降幅大于 ETV 组和 ETV-TAF 组 ETV 治疗期( $P = 0.0361$ ,  $P = 0.0022$ )。因此, 该研究认为: 与 ETV 相比, 应用 TAF 治疗, HBsAg 水平下降更显著。

Yoshihito Uchida 等人[15]的研究也提示血清 HBsAg 水平在 TAF 治疗期间下降富都大于 ETV 治疗期间, 血清 HBsAg 水平在 TAF 和 ETV 治疗期间下降中位数分别 0.261 vs 0.046 log IU/mL/144 周( $P < 0.01$ )。

秦建增等人[16]将 8 例核苷经治患者进行了一项随机对照研究, TAF 组与 TDF 组各 34 例。治疗 6 个月后, TAF 组 13 例患者实现表面抗原阴转(38.24%), TDF 组 5 例患者实现表面抗原阴转(14.71%,  $P = 0.027$ ), 该研究认为 TAF 治疗 6 个月较 TDF 能获得更高的 HBsAg 阴转率。

### 2.3. HBeAg 的阴转率或血清转换率

William W. L. Wong 等人[17]对 42 篇关于初治 CHB 患者的文献进行了一项系统回顾和网络荟萃分析(NMA), 其中 23 篇文献仅评价 HBeAg 阳性患者, 6 篇文献包含了 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者。对于 HBeAg 阳性患者, 进行 HBeAg 血清学转换的比较, 发现 TAF 组明显优于 ETV、TDF 联合应用组( $OR = 0.3$ )。并且综合比较, TAF 组的 HBeAg 血清转换率(21%)仅次于 LAM、ADV 联合应用组(69%), 其次对于 HBeAg 水平的降低, TAF 组也明显优于 ETV、TDF 联合应用组( $OR = 3.03$ )。最终, 该荟萃分析得出应用 TAF 治疗具有更高的 HBeAg 血清学转换率和更低的 HBeAg 水平。

Eiichi Ogawa 等人[13]的回顾性研究中, 发现换用 TAF 治疗 144 周时的 HBeAg 阳性患者发生 HBeAg 阴转的比例与 ETV、TDF 及核苷联合治疗组无差异(23.4% vs 27.8% vs 27.3% vs 16.7%,  $P$  均  $> 0.05$ )。王发达等人[18]对 38 例 HBeAg 阳性 CHB 初治患者(TAF 组 22 例, TDF 组 16 例)的回顾性研究也发现, 治疗 1 年后, TAF 组与 TDF 组 HBeAg 血清转化率(18.2% vs 6.3%,  $P = 0.374$ )没有显著差异。

Sara Jeong 等人[8]进行的 363 例 HBeAg 阳性 CHB 患者回顾性研究(ETV 组:  $n = 163$ ; TDF 组:  $n = 154$ ; TAF 组:  $n = 46$ ), 提示应用 ETV、TDF 和 TAF 治疗 48 周在 HBeAg 血清学转换方面疗效相当。

程海林等人[19]对 160 例 ETV 经治患者的研究也提示更换为 TAF 治疗较单一 ETV 治疗能更有效提高 HBeAg 阳性 CHB 患者的 HBeAg 阴转率。

赵智蓉等人[20]对 180 例 TDF 经治患者的研究认为在短期的抗病毒治疗中, TAF 与 TDF 的 HBeAg 的血清转化率可能没有显著差异, 但长期抗病毒治疗 TAF 治疗组的 HBeAg 的血清转化率可能会优于 TDF。

### 2.4. ALT 复常率

Jihye Lim 等人[7]对 2747 名慢乙肝初治患者的回顾性研究中(TAF 组 502 人, TDF 组 2245 人), 对 TAF 和 TDF 治疗 6 个月、12 个月、24 个月、36 个月的 ALT 复常率进行了比较, ALT 复常率按当地实验室标准( $< 40$  U/L)评估, TAF 组与 TDF 组无明显统计学差异, 提示 TAF 与 TDF 在 ALT 复常率方面疗效相当。同样 Hye Yeon Chon 等人[21]的回顾性研究发现治疗 1 年时 TDF 组患者 ALT 复常率明显低于 ETV 治疗组和 TAF 治疗组(分别为 70.7% vs 78.9% vs 81.9%,  $P = 0.003$ ), 而治疗 2 年时三组患者 ALT 复常率在统计学上无差异(81.4% vs 84.2% vs 84.8%,  $P = 0.752$ )。因此, 该研究认为, 长期治疗 TAF 与 TDF、ETV 的生化疗效相当。

Pimsiri Sripongpun 等人[22]的研究, 表明换用 TAF 治疗 48 周后, 中位 ALT 水平从 33 U/L 降至 28 U/L, ALT 复常率从 42% 上升至 63%。在换用 TAF 时 ALT 正常的患者中, 88% 的患者 ALT 继续保持正常, 而 55% 的 ALT 升高患者在换用 TAF 48 周后 ALT 恢复正常。Lilian Yan Liang 等人[23]的研究发现换用 TAF 治疗 12 个月的中位 ALT 水平较基线显著降低(21.0 U/L vs 25.0 U/L;  $P < 0.01$ ), ALT 复常率高于基线(89.9% vs 83.7%;  $P = 0.037$ ), 差异均具有统计学意义。Eiichi Ogawa 等人[13]的回顾性研究中也发现核苷经治患者尤其是 TDF 经治患者, 换用 TAF 治疗可以获得更高的 ALT 复常率。以上研究提示核苷经治患者换用 TAF 治疗能持续改善患者的 ALT 水平, 进一步提高 ALT 的复常率。

Hidenori Toyoda 等人[11]的研究提示 TAF 具有较好的长期生化应答。

### 2.5. 对低水平病毒血症患者的疗效

部分患者即使长期抗病毒治疗仍未达到完全病毒学应答, HBVDNA 低于 2000 IU/ml, 但仍高于检测



线, 这部分患者定义为低病毒血症[12]。我国《慢性乙型肝炎防治指南》2022年版[3]指出:“抗病毒治疗后低病毒血症与 CHB 肝纤维化进展、发生失代偿期肝硬化及 HCC 风险, 以及长期生存率降低密切相关”。因此尽快实现完全病毒学应答是延缓疾病进展、降低肝病相关并发症, 延长患者生存的关键。

Zhongbin Li 等人[24]的前瞻性研究, 提示对于应用 ETV 治疗后低水平病毒血症的患者, 与继续 ETV 单药治疗相比换用 TAF 治疗能获得更高的病毒学应答率和 ALT 复常率。

程海林等人[19]对的研究同样发现对 ETV 经治后低水平病毒血症的 CHB 患者, 应用 TAF 抗病毒治疗与继续 ETV 治疗相比能更获得更高的 HBV DNA 阴转率及 HBeAg 阴转率。

综上 TAF 在真实世界中初治患者的疗效与三期临床试验的结果一致。对于 TDF、ETV 及其他 NAs 药物经治患者, 更换为 TAF 治疗能获得病毒学和生化学的持续改善, 能获得更高的 ALT 复常率、完全病毒学应答率及 HBeAg 阴转率。

### 3. TAF 的安全性

虽然核苷类药物能有效抑制 HBV 复制并降低疾病进展的风险, 但它们不能清除共价闭合环 DNA 的复制模板, HBsAg 血清清除也很少发生[25]。为了延缓疾病的进展, 大多数患者需要长期规律的口服核苷类药物。因此, 核苷类药物的长期安全性值得关注。

#### 3.1. TAF 的肾安全性

一些临床研究观察到部分长期接受 NAs 治疗的患者可能会出现肾脏功能和骨骼的损伤[25] [26] [27] [28]。肾功能损害是 NAs 治疗相关的主要不良事件之一[29]。一项关于 HIV 患者的回顾性研究表明, 长期应用 TDF 可能会增加肾脏疾病的风险, 即使对于无肾脏危险因素的患者也是如此[30]。在两项 III 期临床试验中, TAF 较 TDF 具有更好的肾脏安全性已经得到证实[4] [5]。欧洲肝脏研究协会指南(EASL) [31] 中推荐 ETV 和 TAF 作为肾毒性易感因素患者的首选药物。

最近, Chan-Young Jung 等人[32]对接受 ETV 或 TAF 治疗的初治患者进行了回顾性纵向队列研究, 经过倾向评分 1:1 匹配, 在 Kaplan-Meier 分析中, ETV 组 CKD  $\geq 1$  期的累积进展发生率显著高于 TAF 组( $P < 0.01$ )。因此, 对于初治患者, TAF 与 ETV 相比具有更高的肾脏安全性, 更推荐 TAF 用于肾损伤风险患者的治疗。

Mina S. Farag 等人[33]对肾功正常和肾功受损的 CHB 患者进行了长达 160 周的随访研究, 观察到 76% 的  $\text{Egfr} < 60 \text{ mL/min}$  且应用 TDF 期间肾脏恶化的患者, 在改用 TAF 一年后逆转为  $\text{eGFR}$  升高( $P = 0.009$ ), 并且在随访中这些  $\text{eGFR}$  的改善持续了三年以上; 该研究还观察到在 2 期慢性肾脏疾病(CKD)患者( $\text{eGFR} 60\sim 89 \text{ mL/min}$ )中, 应用 TDF 期间  $\text{eGFR}$  持续下降, 改用 TAF 一年后  $\text{eGFR}$  下降趋势停止( $P = 0.09$ ), 该研究得出 CHB 患者应用 TAF 治疗可改善肾功能的结论。

Lilian Yan Liang 等人[23]对 393 例 CHB 患者进行的一项回顾性研究也得出相同的结论, 该研究将 TDF 或 ETV 切换到 TAF 的时间定义为基线, 发现在 TDF 或 ETV 治疗期间,  $\text{eGFR}$  从第 12 个月开始下降, 在 TAF 治疗期间,  $\text{eGFR}$  从基线到第 12 个月有明显升高[ $68.5 \pm 21.5$  (基线) vs  $69.2 \pm 21.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (TAF 治疗后第 12 月),  $P = 0.004$ ], 提示 TAF 与 TDF 或 ETV 相比, 具有更好的肾脏安全性。此外, Shun Kaneko 等人[6]进行的由 TDF 治疗更换为 TAF 治疗的研究也表明, 从 TDF 治疗更换为 TAF 治疗后可以显著改善 TDF 治疗期间下降的肾小球滤过率。

Tetsuya Hosaka 等人[34]为研究 TAF 的长期安全性, 对 306 例 TDF 或 ADV 转换为 TAF 治疗的 CHB 患者进行了一项前瞻性观察队列研究。其中 190 例(65.3%)为慢性肾脏疾病(CKD) 1~2 期, 106 例(34.7%)为慢性肾脏疾病(CKD) 3a~4 期。该研究通过分析  $\text{eGFR}$  斜率, 发现 TDF 或 ADV 转换为 TAF 可改善基线

CKD 3a~4 期患者的肾功能。相比之下, 基线 CKD 1~2 期的肾功能未见明显变化。因此, 更推荐 CKD 3a~4 期患者长期应用 TAF 治疗。

Tse-Ling Fong 等人[35]为研究 TAF 的肾脏安全性, 进行了一项前瞻性研究, 该研究共纳入 75 名 CHB 患者, 既往接受 TDF 治疗至少 12 个月, 转换为 TAF 治疗随访 24 周。TAF 治疗第 12 周时尿  $\beta$ -2 微球蛋白/肌酐比值较基线时显著改善, 并且这种改善持续到第 24 周(基线、第 12 周和第 24 周的中位数变化: 1.5、1.0 和 1.1 mcg/g,  $P < 0.01$ ), 视黄醇结合蛋白/肌酐比值从基线到第 12 周和第 24 周观察到类似的变化(基线、第 12 周和第 24 周的中位数变化: 1.8、1.4 和 1.4 mcg/g,  $P < 0.01$ )。因此, 对于既往接受 TDF 治疗的患者切换为 TAF 治疗后的 12 周内, 肾小管功能标志物均有显著改善。

Brian T. Lee 等人[36]对 61 名 TDF(至少 1 年)更换为 TAF 治疗的 CHB 患者进行了长达 72 周的随访研究观察到, 与基线相比, TAF 治疗 24 周时尿  $\beta$ -2-微球蛋白(1.5 vs 1.2 $\mu$ g/g,  $P < 0.01$ )和尿视黄醇结合蛋白(1.7 vs 1.5 $\mu$ g/g,  $P < 0.01$ )均有显著改善。

上述真实世界的研究, 与三期临床试验结论一致, TAF 对于肾小球和肾小管均具有更好的安全性。

### 3.2. TAF 的骨安全性

有研究[37]认为, TDF 导致近端小管损伤引起的磷酸盐消耗, 进而导致骨转化率增加是引起骨损害的机制之一。还有研究[38]认为, 应用 TDF 治疗会导致成骨细胞基因表达谱的变化, 从而影响成骨细胞在骨形成过程中的功能。因此, 临床上不少学者对于“应用 TAF 治疗是否具有更好的骨安全性”这一问题进行探索。

Tse-Ling Fong 等人[35]对 176 名接受 TDF 治疗至少 1 年的 CHB 患者进行了一项前瞻性研究, 该研究将患者更换 TAF 治疗时测量的骨密度定为基线, 发现从基线到第 12 周, 髌关节和脊柱骨密度的平均变化百分比显著增加(分别为+12.9%和+2.4%,  $P < 0.01$ ), 在第 12 周至 24 周期间, BMD 未见明显变化。因此, 该研究发现先前接受 TDF 治疗的 CHB 患者在改用 TAF 后的 12 周内骨密度有显著改善。Brian T. Lee 等人[36]对 61 名 TDF 更换为 TAF 治疗的 CHB 患者进行了 72 周的随访研究观察到, 由 TDF 转换为 TAF 后, 通过测量髌关节和腰椎密度, 发现在第 24 周时 BMD 有所改善, 这种改善在 72 周的髌关节测量中持续存在, 然而与第 24 周相比, 腰椎测量值在第 72 周下降, 与基线相比不再有差异。

Wai-Kay Seto 等人[39]进行了一项双盲研究, 1298 例患者被随机(2:1)分为 TAF 组(25 mg,  $n = 866$ )和 TDF 组(300mg,  $n = 432$ )。该研究应用髌关节和脊柱 BMD、骨转换血清标志物[1 型胶原蛋白 c 端交联末端肽(CTX)]和骨形成标志物[(1 型胶原蛋白 n 端前肽(P1NP)、骨钙素(OC)和骨特异性碱性磷酸酶(bsAP)]、骨代谢的标志[血清甲状旁腺激素(PTH)]来评估 TAF 和 TDF 的骨安全性。在第 96 周时, 应用 TAF 治疗的患者髌关节和脊柱骨密度下降幅度(-0.33%)明显小于接受 TDF 的患者(-2.51%) ( $P < 0.01$ , -0.75% vs -2.57%,  $P < 0.01$ )。基线时, 5 种骨生物标志物的中位值在两个治疗组之间相似。在 96 周的治疗过程中, 与应用 TAF 治疗的患者相比, 应用 TDF 治疗的患者 CTX、P1NP、OC 和 bsAP 较基线有较大的中位数增长, 均有显著性差异( $P < 0.001$ )。因此, TAF 与 TDF 相比, 对于骨密度和骨生物标志物的影响较小, 骨安全性高。

以上研究均提示与 TDF 相比, TAF 具有更好的骨骼安全性。

### 3.3. TAF 对于血脂及体重的影响

有研究发现, TAF 长期应用对血脂有一定的影响, 而低密度脂蛋白(LDL)与动脉粥样硬化的关系密切[40], 因此, 需密切关注 TAF 对血脂的影响。Kazuharu Suzuki 等人[41]通过临床试验观察到 TDF 与 ETV

相比, TDF可以降低总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-c)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-c)水平, 调节脂质代谢。

Kazuharu Suzuki 等人[42]进行了一项回顾性研究, 评估了 69 例 CHB 患者从 TDF 切换到 TAF 治疗 6~12 月后的血脂浓度的变化, 发现从 TDF 切换到 TAF 不仅增加了慢性乙型肝炎患者的 TC ( $180 \pm 28$  mmol/L vs  $199 \pm 32$  mmol/L,  $P < 0.01$ )、LDL-c ( $99 \pm 24$  vs  $112 \pm 30$  mmol/L,  $P < 0.01$ )和 HDL-c ( $55 \pm 15$  vs  $58$  mmol/L  $\pm 16$ ,  $P < 0.01$ )水平, 而且还增加了氧化的 LDL-c ( $106 \pm 42$  vs  $116 \pm 33$  mmol/L,  $P < 0.01$ )和非 HDL-c ( $125 \pm 26$  vs  $141 \pm 31$  mmol/L,  $P < 0.01$ )水平。此外, 从 TDF 改用 TAF 后, 基于任何血脂异常的比率从 33%增加到 39%。因此, 应用 TAF 治疗期间应监测患者的血脂水平。

近期, Joonho Jeong 等人[43]采用倾向评分匹配(PSM)方法, 对 237 例接受 TAF 治疗的 CHB 患者分别与接受 TDF 治疗、非活动期慢乙肝和健康对照组进行比较, 评估 TAF 对于 CHB 患者血脂的影响, 根据 PSM, 各队列匹配量分别为 70:140 (TAF:TDF)、140:560 (TAF:健康对照)、89:89 (TAF:非活动期 CHB)和 368:1472 (TDF:健康对照), TAF 组和 TDF 组基线时 TC 水平在两组间无显著性差异( $172.8 \pm 31.5$  vs  $168.8 \pm 30.8$  mmol/L,  $P = 0.193$ ), 但 48 周时 TAF 组 TC 水平明显升高, 两组间差异有统计学意义( $176.3 \pm 32.9$  vs  $156.7 \pm 27.7$  mmol/L,  $P < 0.001$ ), 48 周时 TAF 组与健康对照组、非活动期 CHB 的空腹血脂水平(包括 TC, LDL, HDL, TG)以及 TC/HDL、LDL/HDL 均无显著差异( $P > 0.05$ ), 但 TDF 组与健康对照组 48 周时 TC 水平具有显著差异( $156.2 \pm 28.3$  vs  $175.0 \pm 29.5$  mmol/L,  $P < 0.01$ ), 该研究提示 TAF 可能不会对 CHB 患者的血脂造成显著影响, 但是 TDF 或许具有一定的降脂作用。

Yeqiong Zhang 等人[44]为评价 TAF 对 CHB 患者血脂水平的影响, 比较了 TAF 组( $n = 121$ )和对照组( $n = 30$ , 应用 ETV 或 TDF 治疗)治疗前后的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及甘油三酯(TG)水平。该研究发现 TAF 治疗 48 周后, TAF 组 TC、TG 水平明显高于基线, 差异具有统计学意义, 但 LDL-C 水平与基线相比差异不显著(LDL-C:  $3.17$  vs  $3.31$  mmol/L,  $P = 0.750$ )。TAF 组 TC、TG、LDL-C 水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义。该研究认为 TAF 主要影响血脂中的 TC 和 TG, 对 LDL-c 影响不大, 因此, 对于存在血脂异常或者有危险因素的患者, 更推荐应用 ETV 或 TDF。

Ming-Lun Yeh 等人[45]对 121 名 CHB 患者改用 TAF 后的体重变化进行了回顾性研究, 发现由其他 NAs 治疗更换为 TAF 治疗后 12 个月, 体重从  $66.4 \pm 11.8$  kg 显著增加到  $67.8 \pm 12.3$  kg ( $P < 0.01$ ), 21.1% 的受试者体重增加  $\geq 5\%$ 。因此, 体重指数较大的患者, 应用 TAF 治疗时应考虑其对于体重的影响。

基于上述研究, 对于存在脂质代谢异常、体重指数较大、存在心血管疾病风险的 CHB 患者, 推荐应用 TDF 或 ETV 治疗, 但以上研究样本量较小, 未来仍需开展前瞻性大样本临床研究来获得更多的循证医学证据。

目前慢乙肝患者均需长期口服抗病毒药物治疗, 因此, 其长期安全性不容忽视。不少研究表明, 应用 TAF 抗病毒治疗的相关不良反应较少[46] [47] [48], 安全性较高, 作为长期口服抗病毒治疗药物, 其安全性有较大优势。

总之, TAF 作为慢乙肝治疗的一线药物推荐, 在真实世界的研究中具有与 TDF 相当的病毒抑制作用, 更好的 ALT 复常率, 相比 TDF 具有更好的骨肾安全性。对于 TDF、ETV 及其他 NAs 经治患者, 更换为 TAF 治疗能获得病毒学和生化学的持续改善, 甚至在 HBsAg 水平及 ALT 水平疗效更佳; 对于恩替卡韦治疗出现低病毒血症的患者, 换用 TAF 治疗也能获得更好的完全病毒学应答率。对于存在脂质代谢异常体重指数较大、存在心血管疾病风险的 CHB 患者更推荐应用 TDF。应用 TAF 治疗过程中应注意监测患者的血脂水平变化。TAF 能否导致低密度脂蛋白等血脂水平升高, 还需更多大样本的临床研究明确。并且 TAF 相关不良反应较少, 其安全性方面也存在较大优势。

## 作者贡献声明

刘雪负责设计论文框架, 起草论文, 拟定写作思路; 蒋雪梅负责论文修改, 指导撰写文章并最后定稿。

## 利益冲突声明

本文不存在任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] Luo, Z., Li, L. and Ruan, B. (2012) Impact of the Implementation of a Vaccination Strategy on Hepatitis B Virus Infections in China over a 20-Year Period. *International Journal of Infectious Diseases*, **16**, E82-E88. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.009>
- [2] 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. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007>
- [3] 中华医学会肝病学会, 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050>
- [4] Buti, M., Gane, E., Seto, W.K., et al. (2016) Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Treatment of Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomised, Double-Blind, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **1**, 196-206. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30107-8)
- [5] Chan, H.L., Fung, S., Seto, W.K., et al. (2016) Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Treatment of HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomised, Double-Blind, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **1**, 185-195. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30024-3)
- [6] Kaneko, S., Kurosaki, M., Tamaki, N., et al. (2019) Tenofovir Alafenamide for Hepatitis B Virus Infection Including Switching Therapy from Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **34**, 2004-2010. <https://doi.org/10.1111/jgh.14686>
- [7] Lim, J., Choi, W.M., Shim, J.H., et al. (2022) Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B. *Liver International*, **42**, 1517-1527. <https://doi.org/10.1111/liv.15261>
- [8] Jeong, S., Shin, H.P. and Kim, H.I. (2022) Real-World Single-Center Comparison of the Safety and Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B. *Intervirology*, **65**, 94-103. <https://doi.org/10.1159/000519440>
- [9] 武媿, 黄康, 赵智蓉, 等. ALT 升高、低病毒载量慢性乙型肝炎患者不定期采用不同抗病毒治疗方案的疗效及安全性[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(1): 97-103.
- [10] Byun, K.S., Choi, J., Kim, J.H., et al. (2022) Tenofovir Alafenamide for Drug-Resistant Hepatitis B: A Randomized Trial for Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 427-437.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.045>
- [11] Toyoda, H., Leong, J., Landis, C., et al. (2021) Treatment and Renal Outcomes up to 96 Weeks after Tenofovir Alafenamide Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate in Routine Practice. *Hepatology*, **74**, 656-666. <https://doi.org/10.1002/hep.31793>
- [12] Nguyen, M.H., Atsukawa, M., Ishikawa, T., et al. (2021) Outcomes of Sequential Therapy with Tenofovir Alafenamide after Long-Term Entecavir. *American Journal of Gastroenterology*, **116**, 1264-1273. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001157>
- [13] Ogawa, E., Nakamuta, M., Koyanagi, T., et al. (2022) Switching to Tenofovir Alafenamide for Nucleos(T)Ide Analogue-Experienced Patients with Chronic Hepatitis B: Week 144 Results from a Real-World, Multi-Centre Cohort Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **56**, 713-722. <https://doi.org/10.1111/apt.17107>
- [14] Kumada, T., Toyoda, H., Tada, T., et al. (2021) Comparison of the Impact of Tenofovir Alafenamide and Entecavir on Declines of Hepatitis B Surface Antigen Levels. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **32**, 255-260. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001733>
- [15] Uchida, Y., Nakao, M., Tsuji, S., et al. (2020) Significance of Switching of the Nucleos(T)Ide Analog Used to Treat Japanese Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection from Entecavir to Tenofovir Alafenamide Fumarate. *Jour-*



- nal of Medical Virology*, **92**, 329-338. <https://doi.org/10.1002/jmv.25644>
- [16] 秦建增, 张玉华, 杜世奇. 慢性乙型肝炎实施富马酸丙酚替诺福韦治疗的效果与安全性分析[J]. 临床研究, 2021, 29(7): 85-87.
- [17] Wong, W.W.L., Pechivanoglou, P., Wong, J., *et al.* (2019) Antiviral Treatment for Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Systematic Reviews*, **8**, Article No. 207. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1126-1>
- [18] Wang, F.D., Zhou, J., Zhang, D.M., *et al.* (2022) A Study of the Effectiveness of Nucleos(T)ide Analogues in the Treatment of HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B with Normal Alanine Aminotransferase and High Level of HBV DNA. *Chinese Journal of Hepatology*, **30**, 389-394.
- [19] 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. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.009>
- [20] 赵智蓉, 李海雯, 陆霓虹, 等. 丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(1): 89-93. <https://doi.org/10.12259/j.issn.2095-610X.S20210141>
- [21] Chon, H.Y., Ahn, S.H., Kim, Y.J., *et al.* (2021) Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Hepatitis B Patients. *Hepatology International*, **15**, 1328-1336. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10262-y>
- [22] Sripongpun, P., Kim, W.R., Mannalithara, A., *et al.* (2022) Tenofovir Alafenamide Attenuates Effects of Diabetes and Body Mass on Serum Alanine Aminotransferase Activities in Patients with Chronic Hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 230-232. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.047>
- [23] Liang, L.Y., Yip, T.C., Lai, J.C., *et al.* (2022) Tenofovir Alafenamide Is Associated with Improved Alanine Aminotransferase and Renal Safety Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Journal of Medical Virology*, **94**, 4440-4448. <https://doi.org/10.1002/jmv.27863>
- [24] Li, Z.B., Li, L., Niu, X.X., *et al.* (2021) Switching from Entecavir to Tenofovir Alafenamide for Chronic Hepatitis B Patients with Low-Level Viraemia. *Liver International*, **41**, 1254-1264. <https://doi.org/10.1111/liv.14786>
- [25] Wong, G.L., Tse, Y.K., Wong, V.W., *et al.* (2015) Long-Term Safety of Oral Nucleos(T)ide Analogs for Patients with Chronic Hepatitis B: A Cohort Study of 53,500 Subjects. *Hepatology*, **62**, 684-693. <https://doi.org/10.1002/hep.27894>
- [26] Tien, C., Xu, J.J., Chan, L.S., *et al.* (2015) Long-Term Treatment with Tenofovir in Asian-American Chronic Hepatitis B Patients Is Associated with Abnormal Renal Phosphate Handling. *Digestive Diseases and Sciences*, **60**, 566-572. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3363-4>
- [27] Kahraman, R., Şahin, A., Öztürk, O., *et al.* (2022) Effects of Long-Term Tenofovir and Entecavir Treatment on Bone Mineral Density in Patients with Chronic Hepatitis B. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **33**, 35-43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.18024>
- [28] Wong, G.L., Chan, H.L., Tse, Y.K., *et al.* (2018) Chronic Kidney Disease Progression in Patients with Chronic Hepatitis B on Tenofovir, Entecavir, or No Treatment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **48**, 984-992. <https://doi.org/10.1111/apt.14945>
- [29] Scaglione, S.J. and Lok, A.S. (2012) Effectiveness of Hepatitis B Treatment in Clinical Practice. *Gastroenterology*, **142**, 1360-1368.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.044>
- [30] Scherzer, R., Estrella, M., Li, Y., *et al.* (2012) Association of Tenofovir Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection. *Aids*, **26**, 867-875. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328351f68f>
- [31] EASL (2017) 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **67**, 370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- [32] Jung, C.Y., Kim, H.W., Ahn, S.H., *et al.* (2022) Higher Risk of Kidney Function Decline with Entecavir than Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B. *Liver International*, **42**, 1017-1026. <https://doi.org/10.1111/liv.15208>
- [33] Farag, M.S., Fung, S., Tam, E., *et al.* (2021) Effectiveness and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide Fumarate among Chronic Hepatitis B Patients: Real-World Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **28**, 942-950. <https://doi.org/10.1111/jvh.13500>
- [34] Hosaka, T., Suzuki, F., Kobayashi, M., *et al.* (2022) Renal Safety and Biochemical Changes for 2 Years after Switching to Tenofovir Alafenamide from Long-Term Other Nucleotide Analog Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology Research*, **52**, 153-164. <https://doi.org/10.1111/hepr.13726>
- [35] Fong, T.L., Lee, B.T., Tien, A., *et al.* (2019) Improvement of Bone Mineral Density and Markers of Proximal Renal Tubular Function in Chronic Hepatitis B Patients Switched from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide. *Journal of Viral Hepatitis*, **26**, 561-567. <https://doi.org/10.1111/jvh.13053>
- [36] Lee, B.T., Chang, M., Lim, C., *et al.* (2021) Bone and Renal Safety Profile at 72 Weeks after Switching to Tenofovir

- Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients. *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **5**, 258-263. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12481>
- [37] Haskelberg, H., Hoy, J.F., Amin, J., *et al.* (2012) Changes in Bone Turnover and Bone Loss in HIV-Infected Patients Changing Treatment to Tenofovir-Emtricitabine or Abacavir-Lamivudine. *PLOS ONE*, **7**, e38377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038377>
- [38] Grigsby, I.F., Pham, L., Mansky, L.M., *et al.* (2010) Tenofovir Treatment of Primary Osteoblasts Alters Gene Expression Profiles: Implications for Bone Mineral Density Loss. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **394**, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.080>
- [39] Seto, W.K., Asahina, Y., Brown, T.T., *et al.* (2018) Improved Bone Safety of Tenofovir Alafenamide Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate over 2 Years in Patients with Chronic HBV Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.06.023>
- [40] Que, X., Hung, M.Y., Yeang, C., *et al.* (2018) Oxidized Phospholipids Are Proinflammatory and Proatherogenic in Hypercholesterolaemic Mice. *Nature*, **558**, 301-306. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0198-8>
- [41] Suzuki, K., Suda, G., Yamamoto, Y., *et al.* (2021) Tenofovir-Disoproxil-Fumarate Modulates Lipid Metabolism via Hepatic CD36/PPAR-Alpha Activation in Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Gastroenterology*, **56**, 168-180. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01750-3>
- [42] Suzuki, K., Suda, G., Yamamoto, Y., *et al.* (2022) Effect of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide on Lipid Profiles in Patients with Hepatitis B. *PLOS ONE*, **17**, e0261760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261760>
- [43] Jeong, J., Shin, J.W., Jung, S.W., *et al.* (2022) Tenofovir Alafenamide Treatment May Not Worsen the Lipid Profile of Chronic Hepatitis B Patients: A Propensity Score-Matched Analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **28**, 254-264. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0314>
- [44] Zhang, Y.Q., Li, Z.P., Luo, Q.M., *et al.* (2022) Changes in Blood Lipids in Patients with Chronic Hepatitis B after 48 Weeks of Tenofovir Alafenamide Treatment: A Prospective Real-World Clinical Study. *Antiviral Therapy*, **27**. <https://doi.org/10.1177/13596535221082399>
- [45] Yeh, M.L., Liang, P.C., Trinh, S., *et al.* (2022) Body Weight Changes in Treated Hepatitis B Patients Switching to Tenofovir Alafenamide. *Journal of the Formosan Medical Association*, **121**, 1273-1282. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.09.009>
- [46] Hige, S., Aoki, K., Nakamoto, D., *et al.* (2024) Real-World Safety and Effectiveness of Tenofovir Alafenamide for 144 Weeks in Japanese Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. <https://doi.org/10.1111/jvh.13912>
- [47] Liu, Z., Zhao, Z., Ma, X., Liu, S. and Xin, Y. (2023) Renal and Bone Side Effects of Long-Term Use of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide Fumarate in Patients with Hepatitis B: A Network Meta-Analysis. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 384. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03027-4>
- [48] Ogawa, E., Jun, D.W., Toyoda, H., *et al.* (2024) Increased Spine Bone Density in Patients with Chronic Hepatitis B Switched to Tenofovir Alafenamide: A Prospective, Multinational Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **59**, 239-248. <https://doi.org/10.1111/apt.17785>