

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.05.0595

· 论 著 ·

## 核苷(酸)类似物对慢性 HBV 感染肝移植术后患者估算肾小球滤过率的影响

吴志勤<sup>1</sup>, 辛海光<sup>1</sup>, 杭小锋<sup>1</sup>, 丁国善<sup>2\*</sup>, 倪武<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学长征医院感染科, 上海 200003

2. 第二军医大学长征医院器官移植科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 观察不同核苷(酸)类似物(NAs)的长期应用对慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染肝移植术后患者估算肾小球滤过率(eGFR)的影响。**方法** 采用回顾性临床队列研究方法,分析2008年8月至2014年10月我院收治的177例服用恩替卡韦(ETV)、替比夫定(LDT)、拉米夫定(LAM)或阿德福韦酯(ADV)治疗的肝移植术后患者的临床资料,分别采用经肾病膳食改良试验(MDRD)公式和慢性肾脏病流行病学协作组(CKD-EPI)公式计算基线时(术后3个月)及术后9、15、21和27个月时各治疗组患者的eGFR。用logistic回归法分析肝移植术后27个月时患者eGFR较基线值变化 $\geq 20\%$ 的影响因素。**结果** 纳入研究的177例患者中,ETV治疗组66例、LDT治疗组21例、LAM治疗组61例、ADV治疗组29例。与患者的基线eGFR相比,LAM治疗组和ADV治疗组患者的eGFR在术后9个月时降低( $P < 0.05$ ),且在术后27个月内呈进行性降低趋势( $P < 0.001$ );而LDT治疗组患者的eGFR在术后9个月时升高( $P < 0.05$ ),且在术后27个月内呈进行性升高趋势( $P < 0.001$ );ETV治疗组患者的eGFR在随访期内无显著变化。多因素回归分析显示,LAM或ADV治疗是术后27个月时eGFR较基线值降低 $\geq 20\%$ 的独立危险因素( $P < 0.01$ ),而基线血清尿素氮水平和LDT治疗是eGFR较基线值升高 $\geq 20\%$ 的独立预测因素( $P < 0.01$ )。**结论** 肝移植术后患者长期服用LAM或ADV具有潜在的肾脏毒性,而LDT治疗则能改善患者的eGFR,ETV对患者的eGFR无显著影响。

**[关键词]** 核苷(酸)类似物;估算肾小球滤过率;肝移植;乙型肝炎病毒

**[中图分类号]** R 512.62; R 657.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2017)05-0595-07

## Impact of nucleos(t)ide analogues on estimated glomerular filtration rate in post-liver transplantation patients with chronic hepatitis B infection

WU Zhi-qin<sup>1</sup>, XIN Hai-guang<sup>1</sup>, HANG Xiao-feng<sup>1</sup>, DING Guo-shan<sup>2\*</sup>, NI Wu<sup>1\*</sup>

1. Department of Infectious Disease, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Organ Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the impact of long-term administration of different nucleos(t)ide analogues on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in post-liver transplantation patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** In this retrospective clinical cohort study, we included 177 post-liver transplantation patients treated with entecavir (ETV; ETV group), telbivudine (LDT; LDT group), lamivudine (LAM; LAM group) or adefovir dipivoxil (ADV; ADV group) between Aug. 2008 and Oct. 2014 in our hospital, and clinical data of all patients were analyzed. The eGFR levels in post-operation of 3 (baseline), 9, 15, 21 and 27 months were analyzed by modification of diet in renal disease (MDRD) formula and chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula. Logistic regression method was used to analyze risk factors for  $\geq 20\%$  mean change of baseline eGFR level at 27 months after operation. **Results** Sixty-six of 177 patients received treatment with ETV, 21 with LDT, 61 with LAM and 29 with ADV. Compared with baseline, the eGFR levels of the patients in LAM group and ADV group were significantly decreased at 9 months after liver transplantation ( $P < 0.05$ ), and there was a decreasing tendency during the 27-month follow-up ( $P < 0.001$ ). However, the eGFR level of the patients in LDT group showed a significant increase at 9 months after post-operation ( $P < 0.05$ ), and there was an increasing tendency during the 27-month follow-up ( $P < 0.001$ ). There was no significant change in eGFR level during the follow-up period in ETV group. Multivariate logistic regression

**[收稿日期]** 2017-03-28 **[接受日期]** 2017-04-25

**[作者简介]** 吴志勤, 硕士生, 主治医师. E-mail: wzqlzw@126.com

\* 通信作者 (Corresponding authors). Tel: 021-81885743, E-mail: dingguoshanmail@163.com; Tel: 021-81886318, E-mail: niwu@medinfect.com

analysis showed that LAM or ADV treatment were independent risk factors for  $\geq 20\%$  decrease in the eGFR level at 27 months after operation compared with baseline ( $P < 0.01$ ), and baseline blood urea nitrogen level and LDT treatment were independent predictive factors for  $\geq 20\%$  increase in the eGFR level ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** In post-liver transplantation patients, long-course treatment with LAM or ADV may be a potential cause of nephrotoxicity, while LDT treatment can increase the patient's eGFR level, and ETV has no significant influence on the eGFR.

[Key words] nucleos(t)ide analogue; estimated glomerular filtration rate; liver transplantation; hepatitis B virus

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(5): 595-601]

肝移植术是目前国内外治疗各类危重终末期肝病的重要治疗手段。在我国,与慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关的各类终末期肝脏疾病(如肝硬化、肝衰竭和肝癌等)是患者接受肝移植治疗的首要病因。肝移植术前存在慢性 HBV 感染的患者均需要在术后长期服用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]联合人乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)治疗,以预防术后移植肝的 HBV 再感染<sup>[1]</sup>。关于肝移植术后患者长期口服 NAs 的安全性问题受到越来越广泛的关注。

众所周知,肝移植术后患者是出现肾功能损害的高危人群。以往有关肝移植术后肾功能损害危险因素的研究主要集中在患者的自身因素、伴随疾病以及抗排异药物等方面<sup>[2-5]</sup>。近年来已有研究证实,不同的 NAs 对患者的肾功能可能存在不同的影响。如长期口服阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)或替诺福韦酯(tenofovir disoproxil, TDF)对慢性 HBV 感染者(非移植患者)具有潜在的肾脏毒性<sup>[6-7]</sup>;而替比夫定(telbivudine, LDT)则可能对患者的肾功能具有一定的保护作用<sup>[8-9]</sup>。但目前有关中长期应用 NAs 对肝移植术后患者肾功能影响的研究仍然甚少<sup>[10]</sup>,尤其是缺乏大样本、严格设计的临床研究。本研究拟通过回顾性临床真实队列研究,观察不同 NAs 对慢性 HBV 感染者肝移植术后估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的影响。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性临床真实队列研究。研究对象为 2008 年 8 月 1 日至 2014 年 10 月 31 日在我院肝移植科行肝移植手术的患者,所有病

例均在中国肝移植注册中心(CLTR)注册登记。肝脏移植术式为经典原位或改良背驮式异体全肝移植。本研究获我院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:中国大陆人群;年龄 18~70 岁;慢性 HBV 感染相关疾病(肝功能衰竭、肝硬化或肝癌)行肝移植术;肝移植术前或术后即刻使用 NAs 单药抗 HBV 治疗,无病毒学突破或耐药史;术后随访期 $\geq 27$  个月。排除标准:合并人免疫缺陷病毒(HIV)或甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒感染;接受多器官移植;移植术后 27 个月内出现更换抗病毒治疗方案或停药、肝癌复发或死亡、随访数据不全或失访情况之一者。

## 1.3 研究方法

1.3.1 研究基线 接受肝脏移植手术的终末期肝病(尤其是肝功能衰竭和失代偿肝硬化)或肝癌患者术前常伴不同程度的肾功能损害,如肝肾综合征和 HBV 相关性肾炎等;此外,肝移植术后急性肾功能损伤定义为不超过 3 个月的肾脏功能或结构方面的异常,包括血、尿、组织检测或影像学方面异常<sup>[11]</sup>。鉴于以上原因,为尽量减少基线 eGFR 的波动对研究的影响,本研究将研究基线时间定义为术后 3 个月。

1.3.2 数据采集 检索 CLTR 数据库,回顾性收集患者以下信息:国籍、性别、出生年月、肝移植的病因、手术日期、术前及术后并发症(糖尿病、高血压等)、肝癌是否复发及复发时间、抗 HBV 治疗方案及其变化、抗排异药物治疗方案、死亡时间及原因、行二次肝移植的原因及时间等。以肝移植术后 3 个月为基线,每间隔 6 个月收集 1 次患者的下列动态随访资料:血清肌酐(SCr)、血清尿素氮(BUN)、HBV DNA 定量、乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(抗-HBs)及乙肝 e 抗原(HBeAg)等。如果患者接受了第 2 次肝移植手术,则数据收集截止至

第2次移植术前。对于 CLTR 数据库中随访数据欠完整的病例,通过电话随访或门诊复诊时补充随访等方式完善患者的资料。病例随访截止日期为2017年1月31日。

1.3.3 肝移植术后用药方案 NAs 用药方案:本研究为回顾性临床真实队列研究,对 NAs 治疗方案的选择未进行干预,患者肝移植术后采用何种 NAs 抗病毒由医师根据治疗经验、患者既往抗病毒治疗史以及患者的意愿综合判定。各药物口服给药方案:拉米夫定(LAM)100 mg,1次/d;ADV 10 mg,1次/d;恩替卡韦(ETV)0.5 mg,1次/d;LDT 600 mg,1次/d。其中 ETV 在服药前、后 2 h 内不得进食,其他药物不限。

HBIG 的应用:所有患者除术中无肝期给予大剂量 HBIG 冲击治疗外,术后均与 NAs 联合使用预防 HBV 再感染。患者术后不同时期血清抗-HBs 滴度分别维持在以下水平:术后 3 个月内,300~500 mIU/mL;术后 3~6 个月,300 mIU/mL;术后 7~12 个月,200 mIU/mL;术后 12 个月以上,维持在 100 mIU/mL 以上。

术后抗排异治疗方案:所有患者移植术后均常规给予他克莫司(FK506)、霉酚酸酯和泼尼松联合抗排异治疗。FK506 在术后不同时期的血药谷浓度维持在以下治疗窗水平:术后 3 个月内,10~15 ng/mL;术后 3~6 个月,8~10 ng/mL;7~9 个月,6~8 ng/mL;术后 9 个月以上,维持在 5~6 ng/mL。

1.4 实验室检查 HBV DNA 定量采用 qPCR 法检测,PCR 扩增采用美国 ABI 7500 型 PCR 仪,试剂为上海科华生物工程股份有限公司生产的试剂盒。HBsAg、抗-HBs 及抗-HBe 定量检测采用化学发光法,试剂为美国雅培医疗器械(上海)有限公司生产的试剂盒;HBeAg 定量检测采用化学发光法,试剂为意大利索灵诊断医疗设备(上海)有限公司生产的试剂盒。肝功能及肾功能检测采用美国贝克曼公司 AU5400 型全自动生化分析仪。

1.5 eGFR 的计算 根据患者的临床资料,计算基线时(术后 3 个月)及术后 9、15、21 和 27 个月时各治疗组患者的 eGFR。目前国内外普遍采用的 eGFR 计算方法主要是 CKD-EPI 公式和 MDRD 公

式。CKD-EPI 公式由慢性肾脏病流行病学协作组(CKD-EPI)制定,依据患者 SCr 水平及性别不同,分别采用以下计算公式:(1)女性  $SCr \leq 0.7$  者,  $eGFR = 144 \times (SCr/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{年龄}}$ ; (2)女性  $SCr > 0.7$  者,  $eGFR = 144 \times (SCr/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}}$ ; (3)男性  $SCr \leq 0.9$  者,  $eGFR = 141 \times (SCr/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{年龄}}$ ; (4)男性  $SCr > 0.9$  者,  $eGFR = 141 \times (SCr/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}}$ 。

MDRD 公式是经肾病膳食改良试验的公式。近年美国肾脏基金会的《慢性肾脏疾病预后质量指南》<sup>[12]</sup> 推荐将 MDRD 公式用于成人肾小球滤过率的估算。本研究采用 Stevens 等<sup>[13]</sup> 报道的 MDRD 简化公式,即  $eGFR = 175 \times SCr^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1.212(\text{黑人}) \times 0.742(\text{女性})$ 。

上述两种计算公式的 eGFR 单位为  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ , SCr 单位为  $\text{mg/dL}$  ( $1 \text{ mg/dL} = 88.4 \mu\text{mol/L}$ ), 年龄单位为岁。

1.6 肾功能损伤程度分级 根据 eGFR 变化水平,将患者肾功能损伤程度分为 3 级<sup>[14]</sup>: (1)轻度损伤, eGFR 较基线值下降 20%~30%; (2)中度损伤, eGFR 较基线值下降 30%~50%; (3)重度损伤, eGFR 较基线值下降 >50%。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用随机区组资料方差分析(F 检验),两两比较采用 SNK *q* 检验。因 HBV DNA 定量数据不符合正态分布,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验。采用 logistic 回归法分析肝移植术后 27 个月时患者 eGFR 较基线值变化  $\geq 20\%$  的影响因素,单因素分析变量筛选采用 enter 法,多因素分析变量筛选采用 forward:conditional 法。研究中所有检验均为双侧检验,检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 队列人群的一般临床资料和基线特征 共 177 例患者纳入本队列研究,其中 ETV 治疗组 66 例、LDT 治疗组 21 例、LAM 治疗组 61 例、ADV 治疗组 29 例。各组患者基线时的性别和年龄分布、糖尿病和高血压等合并症发生率、血清 BUN 及 eGFR 水平等资料见表 1。基线时,不同 NAs 治疗组间分

别以 MDRD 公式和 CKD-EPI 公式计算的 eGFR 水平差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 而各组间患者的性别和年龄分布、糖尿病或高血压等合并症发生率以及血清 BUN 水平等差异均无统计学意义。自基线开始, ETV 组、LDT 组、LAM 组及 ADV 组的中位随访时间分别为 2.0(2.0, 3.3)年、2.0(2.0,

2.3)年、2.9(2.0, 4.9)年及 2.0(2.0, 2.6)年。随访期间, ETV 组、LDT 组、LAM 组及 ADV 组中出现轻度肾功能损伤(含一过性 eGFR 降低 20%~30%者)的累计发生率分别为 2.20/100 人年、0/100 人年、5.67/100 人年和 14.65/100 人年; 未见中度及重度肾功能损伤者。

表 1 队列人群的基线特征

Tab 1 Baseline characteristics of cohort population

Characteristic	ETV N=66	LDT N=21	LAM N=61	ADV N=29	$F/\chi^2$ value	P value
Age (year), $\bar{x} \pm s$	47.88 ± 6.85	48.43 ± 9.81	49.07 ± 8.40	48.24 ± 6.60	0.253	0.859
Gender (male) n(%)	58(87.9)	18(85.7)	55(90.2)	25(86.2)	0.465	0.926
Diabetes (no) n(%)	60(90.9)	19(90.5)	47(77.0)	24(82.8)	5.357	0.147
Hypertension (no) n(%)	61(92.4)	21(100.0)	51(83.6)	25(86.2)	5.431	0.143
BUN <sub>CB</sub> /(mmol · L <sup>-1</sup> ), $\bar{x} \pm s$	6.24 ± 2.30	6.16 ± 0.85	5.49 ± 1.39	6.26 ± 1.95	2.200	0.090
eGFR (MDRD) (mL · min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>-2</sup> ), $\bar{x} \pm s$	83.05 ± 23.75	76.48 ± 12.77	100.48 ± 25.82	100.77 ± 23.24	10.215	<0.001
eGFR (CKD-EPI) (mL · min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>-2</sup> ), $\bar{x} \pm s$	87.77 ± 21.34	84.44 ± 14.93	99.62 ± 16.58	100.41 ± 14.81	7.692	<0.001

ETV; Entecavir; LDT; Telbivudine; LAM; Lamivudine; ADV; Adefovir dipivoxil; BUN; Blood urea nitrogen; eGFR; Estimated glomerular filtration rate; MDRD; Modification of diet in renal disease; CKD-EPI; Chronic kidney disease epidemiology collaboration

2.2 肝移植术后 27 个月内患者 eGFR 的变化  
 2.2.1 肝移植术后 27 个月内患者 eGFR(MDRD 公式)的变化 以按 MDRD 公式计算的 eGFR 为准, ETV 治疗组患者基线时和术后 9、15、21 及 27 个月时的 eGFR 差异均无统计学意义 ( $P = 0.351$ ); LAM 治疗组和 ADV 治疗组患者的 eGFR 自术后 9 个月起较基线时降低 ( $P < 0.05$ ), 并在术后 27 个月内呈进行性

降低趋势 ( $P < 0.001$ ); 而 LDT 治疗组的 eGFR 自术后 9 个月起较基线时升高 ( $P < 0.05$ ), 并在术后 27 个月内呈进行性升高趋势 ( $P < 0.001$ )。见表 2。  
 以患者各随访时间点的 eGFR(MDRD 公式)与其基线数据的差值 ( $\Delta$ eGFR) 均数作描述, 结果可见各组患者的  $\Delta$ eGFR 在术后 27 个月内呈现与 eGFR 相同的变化趋势。见表 3。

表 2 肝移植术后 27 个月内患者 eGFR 的变化

Tab 2 Change of eGFR during 27 months after liver transplantation

Group	n	Baseline	mL · min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>-2</sup> , $\bar{x} \pm s$				P value (F test)
			9 months	15 months	21 months	27 months	
MDRD							
ETV	66	83.05 ± 23.75	84.74 ± 23.01	83.94 ± 21.44	82.49 ± 21.41	82.35 ± 21.27	0.351
LDT	21	76.48 ± 12.77	85.72 ± 12.96*	92.08 ± 11.38*	100.75 ± 15.58*	105.54 ± 18.52*	<0.001
LAM	61	100.48 ± 25.82	95.39 ± 23.21*	90.15 ± 20.02*	86.06 ± 20.23*	80.57 ± 19.15*	<0.001
ADV	29	100.77 ± 23.24	90.90 ± 20.19*	86.15 ± 19.00*	81.40 ± 15.96*	72.98 ± 14.93*	<0.001
CKD-EPI							
ETV	66	87.77 ± 21.34	89.64 ± 20.00	89.13 ± 19.05	87.59 ± 18.81	87.64 ± 19.14	0.138
LDT	21	84.44 ± 14.93	94.05 ± 13.42*	99.72 ± 11.80*	102.89 ± 11.06*	104.61 ± 11.43*	<0.001
LAM	61	99.62 ± 16.58	97.36 ± 16.17*	93.86 ± 16.40*	90.57 ± 17.42*	86.17 ± 18.20*	<0.001
ADV	29	100.41 ± 14.81	94.65 ± 15.70*	91.34 ± 16.26*	87.79 ± 15.92*	79.54 ± 16.28*	<0.001

eGFR; Estimated glomerular filtration rate; MDRD; Modification of diet in renal disease; CKD-EPI; Chronic kidney disease epidemiology collaboration; ETV; Entecavir; LDT; Telbivudine; LAM; Lamivudine; ADV; Adefovir dipivoxil. \*  $P < 0.05$  vs baseline (3 months after liver transplantation)

表 3 肝移植术后 27 个月内患者  $\Delta eGFR$  均数的变化

Tab 3 Changes of  $\Delta eGFR$  mean at 27 months after liver transplantation

Group	mL · min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>-2</sup>				
	Baseline	9 months	15 months	21 months	27 months
MDRD					
ETV	0	1.69	0.89	-0.56	-0.71
LDT	0	9.24	15.61	24.27	29.06
LAM	0	-5.08	-10.33	-14.42	-19.91
ADV	0	-9.87	-14.62	-19.37	-27.79
CKD-EPI					
ETV	0	0.11	1.36	-0.18	-0.13
LDT	0	9.60	14.71	18.44	20.17
LAM	0	-2.26	-5.76	-9.06	-13.46
ADV	0	-5.76	-9.07	-12.42	-20.87

$\Delta eGFR$ : eGFR difference between each time point and baseline (3 months after liver transplantation); eGFR: Estimated glomerular filtration; MDRD: Modification of diet in renal disease; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; ETV: Entecavir; LDT: Telbivudine; LAM: Lamivudine; ADV: Adefovir dipivoxil

2.2.2 肝移植术后 27 个月内患者 eGFR(CKD-EPI 公式)的变化 以按 CKD-EPI 公式计算的 eGFR 为准, ETV 治疗组患者基线时和术后 9、15、21 及 27 个月时的 eGFR 差异均无统计学意义( $P=0.138$ ); LAM 治疗组和 ADV 治疗组患者的 eGFR 自术后 9 个月起较基线时降低( $P<0.05$ ), 并在术后 27 个月内呈进行性降低趋势( $P<0.001$ ); 而 LDT 治疗组的 eGFR 自术后 9 个月起较基线时升高( $P<0.05$ ), 并在术后 27 个月内呈进行性升高趋势( $P<0.001$ )。见表 2。

以患者各随访时间点的 eGFR(CKD-EPI 公式)与其基线数据的差值( $\Delta eGFR$ )均数作描述, 结果可见各组患者的  $\Delta eGFR$  在术后 27 个月内呈现与 eGFR 相同的变化趋势。见表 3。

2.3 肝移植术后 27 个月时患者 eGFR 较基线值下降 $\geq 20\%$ 的影响因素分析 肝移植术后 27 个月时, 各治疗组中出现 eGFR 较其自身基线值下降 $\geq 20\%$ 的患者数分别为 ETV 组 3 例、LDT 组 0 例、LAM 组 12 例、ADV 组 11 例。单因素分析结果表明, 基线 SCr 水平、服用 LAM 或 ADV 治疗是患者 eGFR 较基线值降低 $\geq 20\%$ 的影响因素( $P<0.001$ ); 多因素 logistic 回归分析显示, 服用 LAM 或 ADV 治疗相比 ETV 治疗更易导致肝移植患者术后发生肾功能损伤, 是导致 eGFR 较基线值下降 $\geq 20\%$ 的独立危险因素( $P<0.01$ , 表 4)。

2.4 肝移植术后 27 个月时患者 eGFR 较基线值升高 $\geq 20\%$ 的影响因素分析 肝移植术后 27 个月时, 各治疗组中出现 eGFR 较其自身基线值升高 $\geq 20\%$ 的患者数分别为 ETV 组 4 例、LDT 组 9 例、LAM 组 0 例、ADV 组 0 例。如表 5 所示, 单因素分析结果表明, 基线 BUN 水平、SCr 水平及服用 LDT 治疗是患者 eGFR 较基线值升高 $\geq 20\%$ 的影响因素( $P<0.01$ ), 而年龄、性别、基线时是否合并高血压或糖尿病、LAM 和 ETV 治疗等均与患者 eGFR 较基线值升高 $\geq 20\%$ 无关。多因素 logistic 回归分析显示, 基线 BUN 水平和服用 LDT 治疗是导致 eGFR 较基线值升高 $\geq 20\%$ 的独立预测因素( $P<0.01$ , 表 5)。

表 4 肝移植术后 27 个月时患者 eGFR 较基线值下降 $\geq 20\%$ 的影响因素分析

Tab 4 Logistic regression analysis of risk factors of  $\geq 20\%$  decrease of eGFR baseline 27 months after liver transplantation

Item	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	b	OR (95%CI)	P value	b	OR (95%CI)	P value
Age	-0.002	0.998(0.957, 1.042)	0.937			
Gender	0.744	2.104(0.826, 5.358)	0.119			
Diabetes	-0.079	0.924(0.376, 2.271)	0.863			
Hypertension	-0.532	0.588(0.214, 1.614)	0.302			
BUN baseline	-0.208	0.812(0.657, 1.005)	0.056			
SCr baseline	-0.064	0.938(0.914, 0.963)	<0.001	-0.054	0.948(0.917, 0.979)	0.001
LDT vs ETV	-18.158	0.000(0.000, +∞)	0.998	-17.647	0.000(0.000, +∞)	0.998
LAM vs ETV	2.680	14.583(4.113, 51.703)	<0.001	2.322	10.201(2.786, 37.344)	<0.001
ADV vs ETV	4.190	66.000(15.685, 277.720)	<0.001	4.094	59.958(12.773, 281.446)	0.003

eGFR: Estimated glomerular filtration; BUN: Blood urea nitrogen; SCr: Serum creatinine; LDT: Telbivudine; ETV: Entecavir; LAM: Lamivudine; ADV: Adefovir dipivoxil; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

表5 肝移植术后27个月时患者eGFR较基线值升高 $\geq 20\%$ 的影响因素分析Tab 5 Logistic regression analysis of risk factors of  $\geq 20\%$  increase of eGFR baseline 27 months after liver transplantation

Item	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	<i>b</i>	OR (95%CI)	<i>P</i> value	<i>b</i>	OR (95%CI)	<i>P</i> value
Age	0.016	1.016(0.959,1.076)	0.596			
Gender	0.184	1.202(0.323,4.468)	0.784			
Diabetes	0.654	1.923(0.423,8.751)	0.398			
Hypertension	0.958	2.606(0.329,20.618)	0.364			
BUN baseline	0.317	1.373(1.089,1.730)	0.007	0.796	2.216(1.215,4.042)	0.009
SCr baseline	0.048	1.049(1.023,1.075)	<0.001			
LDT vs ETV	4.533	93.000(19.036,454.347)	<0.001	5.945	381.674(32.855,4433.925)	<0.001
LAM vs ETV	-18.462	0.000(0.000,+∞)	0.997	-17.187	0.000(0.000,+∞)	0.997
ADV vs ETV	-18.462	0.000(0.000,+∞)	0.998	-18.227	0.000(0.000,+∞)	0.998

eGFR: Estimated glomerular filtration; BUN: Blood urea nitrogen; SCr: Serum creatinine; LDT: Telbivudine; ETV: Entecavir; LAM: Lamivudine; ADV: Adefovir dipivoxil; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

### 3 讨论

肾功能损伤是肝移植术后患者的常见并发症,其发生是多因素导致的。有报道称,术前合并有高血压或糖尿病的患者肝移植术后更易出现肾功能损伤<sup>[2-3]</sup>;年龄 $>50$ 岁的患者不仅术后发生肾功能损伤的概率升高,而且肾功能继续恶化的危险性更高<sup>[4]</sup>;术后服用环孢素 A(CsA)、FK506 等钙神经蛋白抑制剂也是肾功能损伤的危险因素<sup>[5]</sup>。

我国绝大部分接受肝脏移植手术的患者术前均合并慢性 HBV 感染。在此类患者中,为预防术后移植肝的 HBV 再感染(HBV 感染复发),患者一般均常规接受口服 NAs 联合注射 HBIG 的预防性治疗方案。有关慢性乙型肝炎、肝硬化等非移植术后患者的临床研究发现,不同的 NAs 可能对患者的肾功能具有不同的影响。ADV 和 TDF 具有潜在的肾脏毒性,尤其是在乙型肝炎肝硬化患者中,其风险更高<sup>[6-7]</sup>。Kim 等<sup>[14]</sup>回顾性分析了 687 例接受 ADV 治疗的慢性乙型肝炎及代偿期肝硬化患者的临床资料,发现随访 1、3 和 5 年时的累积肾功能损伤发生率分别为 2.6%、14.8%和 34.7%。与上述情况相反,近年来一些临床研究提示 LDT 能够改善患者的 eGFR<sup>[8-9,15]</sup>。但截至目前,关于 NAs 在肝移植术后患者中长期应用后的肾脏安全性的研究甚少<sup>[10]</sup>,尤其是缺乏大样本、高质量的临床研究。Cholongitas 等<sup>[10]</sup>将肝移植术后采用其他 NAs 治疗的 17 例患者更换为 LDT 治疗,随访 24 个月后发现患者的 eGFR 比未换用 LDT 治疗的对照组患者显著升高。

本研究采用回顾性临床真实队列的研究方法,观察了 ETV、LDT、LAM 和 ADV 治疗对肝移植术后患者 eGFR 的影响,以往尚未见类似报道。研究发现,在肝移植术后 27 个月内,LAM 或 ADV 治疗组患者的 eGFR 呈进行性降低趋势,与 Lee 等<sup>[16]</sup>的

报道一致;而采用 LDT 治疗的患者 eGFR 则呈进行性升高趋势;治疗期间 ETV 对患者的 eGFR 水平未见有显著影响。根据以往的研究报道<sup>[14]</sup>,本研究以 eGFR 改变 $\geq 20\%$ 作为评价患者肾功能改变的指标,多因素 logistic 回归分析显示,肝移植术后 27 个月时 LAM 或 ADV 治疗是患者 eGFR 较基线值降低 $\geq 20\%$ 的独立危险因素,而 LDT 治疗则是患者 eGFR 较基线值升高 $\geq 20\%$ 的独立预测因素。以上结果提示在肝移植术后人群中,为预防 HBV 感染复发而使用 LAM 或 ADV 预防性治疗时,应密切随访并关注其对患者肾功能的不良影响。目前关于 LAM 和 ADV 引起肾功能损伤的机制尚未完全明了,尤其是 LAM 在肾脏毒性方面的研究尚未见报道。有研究发现 ADV 的肾毒性可能与其对肾脏近曲小管的直接毒性有关,近曲小管通过基底膜上的人体器官阴离子转运体 1(human organic anion transporter 1, hOAT-1)摄取 ADV,进而通过顶端多耐药蛋白 4(multidrug resistant-associated protein 4, MDRP-4)分泌;hOAT-1 的过度表达或 MDRP4 的低表达均可导致 ADV 对近曲小管细胞的毒性增加<sup>[17-18]</sup>。而从保护或改善肝移植术后患者的肾功能角度考虑,使用 LDT 治疗具有一定的优势。有关 LDT 对肾功能保护作用的机制目前尚未明了。有研究显示,长期服用 LDT 患者的血清血管紧张素水平显著降低,且与 eGFR 水平的升高明显相关<sup>[19]</sup>,推测 LDT 可能通过血管紧张素途径改善肾功能。本研究还发现,患者的基线 BUN 水平也是肝移植术后 27 个月时 eGFR 较基线值升高 $\geq 20\%$ 的独立预测因素,但血清 BUN 水平受饮食、药物等因素影响较大,其预测价值尚需要进一步研究验证。

本研究存在以下不足之处:(1)由于是临床真实队列研究,经严格筛选后最终纳入队列研究的病例

数相对较少,随访时间亦相对较短;(2)数据库中未登记患者的肌酸激酶及血磷、血钙等资料,无法更全面地评价相关药物的安全性。

综上所述,肝移植术后患者长期服用 LAM 或 ADV 治疗具有潜在的肾脏毒性,而 LDT 治疗则能够改善患者的 eGFR,ETV 治疗对患者的 eGFR 未见有显著影响。

## [参考文献]

- [1] 中华医学会器官移植学分会,中华医学会肝病学会. 中国肝移植乙型肝炎防治指南(2016 版)[J]. 中华肝脏病杂志,2016,24:885-889.
- [2] GARCES G, CONTRERAS G, CARVALHO D, JARABA I M, CARVALHO C, TZAKIS A, et al. Chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation in recipients receiving tacrolimus[J]. *Clinical Nephrology*, 2011, 75: 150-157.
- [3] SCHMITZ V, LAUDI S, MOECKEL F, PUHL G, STOCKMANN M, TRAN Z V, et al. Chronic renal dysfunction following liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2008, 22: 333-340.
- [4] BRAUN N, DETTE S, VIEBAHN R. Impairment of renal function following liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35: 1458-1460.
- [5] MORARD I, MENTHA G, SPAHR L, MAJNO P, HADENGUE A, HUBER O, et al. Long-term renal function after liver transplantation is related to calcineurin inhibitors blood levels[J]. *Clin Transplant*, 2006, 20: 96-101.
- [6] LUO Q, DENG Y, CAI F F, KANG J, ZHONG S, ZHANG D Z, et al. Relationship between nephrotoxicity and long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B: a meta-analysis [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e5578. doi: 10.1097/MD.0000000000005578.
- [7] GUPTA S K, ANDERSON A M, EBRAHIMI R, FRALICH T, GRAHAM H, SCHAREN-GUIVEL V, et al. Fanconi syndrome accompanied by renal function decline with tenofovir disoproxil fumarate; a prospective, case-control study of predictors and resolution in HIV-infected patients [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e92717. doi: 10.1371/journal.pone.0092717. eCollection 2014.
- [8] GANE E J, DERAY G, LIAW Y F, LIM S G, LAI C L, RASENACK J, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146: 138-146.
- [9] CHAN H L, CHEN Y C, GANE E J, SARIN S K, SUH D J, PIRATVISUTH T, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment naive patients with HBV-related decompensated cirrhosis [J]. *Viral Hepat*, 2012, 19: 732-743.
- [10] CHOLONGITAS E, VASILADIS T, GOULIS I, FOUZAS I, ANTONIADIS N, PAPANIKOLAOU V, et al. Telbivudine is associated with improvement of renal function in patients transplanted for HBV liver disease[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22: 574-580.
- [11] 中华医学会外科学分会器官移植学组. 肝移植受者肾功能损伤诊疗指南[J/CD]. 中华移植杂志(电子版), 2011,5:254-256.
- [12] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: S1-S266.
- [13] STEVENS L A, CORESH J, GREENE T, LEVEY A S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2473-2483.
- [14] KIM Y J, CHO H C, SINN D H, GWAK G Y, CHOI M S, KOH K C, et al. 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.
- [15] QI X, WANG J Y, MAO R C, ZHANG J M. Impact of nucleos(t)ide analogues on the estimated glomerular filtration rate in patients with chronic hepatitis B: a prospective cohort study in China[J]. *Viral Hepatitis*, 2015, 22: 46-54.
- [16] LEE J G, LEE J, LEE J J, SONG S H, JU M K, CHOI G H, et al. Adefovir or lamivudine induced renal tubular dysfunction after liver transplantation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e1569. doi: 10.1097/MD.0000000000001569.
- [17] CIHLAR T, HO E S, LIN D C, MULATO A S. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2001, 20: 641-648.
- [18] IMAOKA T, KUSUHARA H, ADACHI M, SCHUETZ J D, TAKEUCHI K, SUGIYAMA Y, et al. Functional involvement of multidrug resistance associated protein 4 in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71: 619-627.
- [19] LIANG K H, CHEN Y C, HSU C W, CHANG M L, YEH C T. Decrease of serum angiotensin converting enzyme levels upon telbivudine treatment for chronic hepatitis B virus infection and negative correlations between the enzyme levels and estimated glomerular filtration rates[J/OL]. *Hepatitis Monthly*, 2014, 14: e15074. doi: 10.5812/hepatmon.15074.