

# 一线核苷（酸）类药物对慢性乙型肝炎患者脂质代谢的影响

蒋晓萍, 赵红 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病一科, 北京 100015)

**摘要:** 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是我国重要的公共卫生问题。目前, 核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogs, NAs] 是抗病毒治疗的一线用药, 其长期服用的安全性问题也引起了临床医师的广泛关注。有研究表明, NAs抗病毒治疗可能影响脂质代谢, 不同药物对脂质代谢的影响不同, 脂质代谢又与CHB的疾病进展密切相关。因此谨慎评价NAs对脂质代谢的影响及其临床相关性具有重要意义。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 核苷 (酸) 类似物; 脂质代谢

## Effects of nucleos(t)ide analogs on lipid metabolism of patients with chronic hepatitis B

Jiang Xiaoping, Zhao Hong (Department of Hepatology Division 1, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Chronic hepatitis B (CHB) is an important public health problem in China. At present, nucleos(t)ide analogs (NAs) are the first line drugs for antiviral treatment, the safety of long-term use has also attracted wide attention from clinicians. Studies showed that NAs could affect lipid metabolism, and the effects of different drugs on lipid metabolism may be different. Dyslipidemia is closely related to the progress of CHB. Therefore, it is of great significance to carefully evaluate the effects of NAs on lipid metabolism and its clinical correlation.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Nucleos(t)ide analogs; Lipid metabolism

全球约有2.57亿人感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV), 2015年全球每年肝炎相关死亡人数达134万, 我国慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患病率为6.1%, 患病人数达8600万, 占全球CHB患者总数的29.5%, 据世界卫生组织报道, 病毒性肝炎的病死亡率呈上升趋势, 到2030年实现将病死率降低65%的目标仍是巨大挑战<sup>[1]</sup>。目前, 因核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogs, NAs] 的有效性、安全性和高耐药屏障, 是HBV感染者最常用的抗病毒治疗方法之一, 但需长期服用, 定期监测<sup>[2]</sup>。部分研究表明, NAs可能影响CHB患者的脂质代谢, 现通过回顾抗病毒治疗在CHB患者中对脂质代谢影响的相关研究探讨其研究现状及临床意义。

## 1 NAs的安全性问题

NAs抗病毒治疗可有效减少病毒复制, 但其对肝细胞中的HBV贮存库几乎无影响, 多数患者在停药后会出现病毒学反弹, 甚至发生暴发性肝炎, 因此患者在接受NAs治疗后往往会长期服药。恩替卡韦 (entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 及富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide, TAF) 可有效抑制HBV DNA, ETV对拉米夫定耐药患者的效果可能较差, TDF主要与肾功能受损 (包括急性肾功能衰竭、近端肾小管病变及罕见的范科尼综合征) 和骨密度降低有关。TAF是一种新的替诺福韦 (tenofovir, TFV) 前药, 其在血浆中更稳定, 主要经过羧酸酯酶1在肝细胞内水解成TFV, 然后胞内的细胞激酶将TFV磷酸化, 转化为替诺福韦二磷酸酯发挥药理活性, 较低剂量的TAF即可使细胞内达到较高水平的TFV, 从而降低对肾脏和骨密度的影响, TAF最常见的不良反应是头痛、恶心和疲劳, 但与其他NAs相比, TAF应

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.01.001

基金项目: 北京市科技计划项目 (D171100003117005); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心重点项目 (XXZ0401、XXZ0402)

通讯作者: 赵红 Email: sally2004@126.com

用时间相对较短,其长期治疗的安全性问题尚需继续观察<sup>[3-5]</sup>。近期研究表明,ETV、TDF或TAF治疗的CHB患者血脂水平可能发生变化,脂质代谢与CHB的疾病进展相关,因此NAs对脂质代谢的影响引起了研究者的广泛关注。

## 2 脂质代谢的调节通路及NAs作用的潜在位点

2.1 脂质代谢的调节通路 生理条件下,肝脏的脂质代谢可维持平衡状态。脂质代谢的过程一般包括脂质吸收、合成、分解及代谢,该过程受多种代谢通路的调控,其中cAMP依赖的蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)信号转导通路和单磷酸腺苷激活蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)信号转导通路是最重要的2条信号转导通路,也是目前研究最成熟的信号转导通路。

2.1.1 cAMP依赖的PKA信号转导通路 固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)和肝X受体 $\alpha$ (liver X receptor  $\alpha$ , LXRA)被活化的PKA磷酸化激活,从而抑制脂质合成相关酶的转录。活化的PKA磷酸化脂滴包被蛋白5和比较基因识别58(comparative gene identification-58, CGI-58),从而将CGI-58从脂滴包被蛋白5上解离,活化脂肪甘油三酯脂酶(adipose triglyceride lipase, ATGL),进而启动脂质分解。在脂质氧化方面,AMPK通过活化的PKA的磷酸化激活肉碱酯酰转移酶1 $\alpha$ (carnitine palmitoyl transferase-1 $\alpha$ , CPT1 $\alpha$ )或SIRT1,促进过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅激活因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC1 $\alpha$ )及过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )的活化,从而促进脂肪酸氧化<sup>[6,7]</sup>。

2.1.2 AMPK信号转导通路 AMPK是一个异源三聚体复合物,由 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$  3个亚基组成,在维持能量平衡方面发挥重要作用。AMPK的激活可抑制能量消耗途径(如脂质合成)并影响能量生成途径(如糖酵解和糖原分解)<sup>[8]</sup>。AMPK磷酸化可抑制脂肪酸、胆固醇和TG的合成,同时促进细胞摄取脂肪酸并激活脂质氧化途径。乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)可催化乙酰辅酶A转化为丙二酰辅酶A,是脂肪酸合成中的限速酶,激活的AMPK可使ACC磷酸化,抑制其活性,从而抑制脂肪酸的合成。3-羟基-3-甲基戊二酰单酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶是催化胆固醇合成的关键酶之一,HMG-CoA还原酶活性可被AMPK抑制,从而

使胆固醇合成受阻。AMPK还可抑制甘油-3-磷酸酰基转移酶,从而抑制甘油三酯的合成。PPAR家族包括PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$ 和PPAR $\gamma$  3种亚型,其生理功能主要包括调节糖代谢,脂质代谢及细胞的生长、分化甚至凋亡等。PPAR水平受AMPK的调控,脂肪酸作为配体结合PPAR,激活跨膜蛋白CD36,促进CD36通过细胞膜摄取脂肪酸到胞浆中并进入线粒体进行 $\beta$ 氧化,AMPK通过激活肉碱酯酰转移酶I(CPT-1/CAT-1)的表达来促进 $\beta$ 氧化<sup>[8-11]</sup>。

2.1.3 其他 对脂质合成的调控还可通过抑制硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearyl coenzyme A dehydrogenase-1, SCD1)、低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)以及激活法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)(主要调节胆汁酸稳态、胆固醇代谢、脂肪酸和TG代谢及调控组织炎症反应)进而抑制SREBP-1c及其靶酶的表达等实现<sup>[12-14]</sup>。

2.2 NAs作用于脂质代谢通路的潜在位点 目前关于NAs影响脂质代谢潜在机制的研究较少。Suzuki等<sup>[15]</sup>分析了ETV或TDF治疗后HepG2细胞中LDLR和清道夫受体CD36的表达水平,体外分析表明TDF而非ETV处理可降低上清液胆固醇,激活PPAR $\alpha$ 介导的信号转导,并上调PPAR $\alpha$ 靶基因的表达,使细胞CD36蛋白表达水平上调,而PPAR $\alpha$ 的沉默则逆转了TDF诱导的CD36上调;此外,在HepG2细胞中,CD36的沉默增加了上清液总胆固醇(total cholesterol, TC)和LDL-C水平,提示肝脏CD36的上调主要与TDF的降胆固醇作用有关<sup>[15]</sup>。另有研究表明,TDF对空腹血脂的影响可能与血浆TFV水平升高相关,在稳定状态下,使用8 mg、25 mg、40 mg和120 mg TAF与300 mg TDF观察到的平均TFV血浆浓度-时间曲线下面积分别降低97%、92%、81%和33%,这些差异或许能解释TAF使血脂升高的原因<sup>[16]</sup>。

## 3 NAs对CHB患者脂质代谢的影响

3.1 ETV对CHB患者脂质代谢影响的研究尚不充足 目前关于ETV影响脂质代谢的研究较少,缺乏更多的循证医学证据,现有的研究大多是回顾性研究,且缺乏长期随访观察数据。2017年Shaheen等<sup>[17]</sup>最早开始探究TDF和ETV抗病毒治疗对CHB患者血脂水平的影响,结果表明48周后,ETV治疗组治疗前后血清脂蛋白、TC、LDL-C、HDL-C和TG水平无显著差异。其他类似的研究表明ETV治疗24~48周后,无患者出现血脂水平的显著升高或降低<sup>[15]</sup>。虽

然中国的一项前瞻性研究表明ETV治疗24周后无患者出现LDL-C > 7.7 mmol/L, 但未提及血脂水平较基线有无显著变化(表1)<sup>[18]</sup>。

3.2 TDF对CHB患者脂质代谢的影响尚存争议 TDF可降低CHB患者脂质水平仍存争议, 部分研究支持该观点。前期研究表明TDF能够显著降低人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者血清脂蛋白水平, 且TC、LDL-C及HDL-C水平均有所下降<sup>[19,20]</sup>。随后Shaheen等<sup>[17]</sup>探讨了TDF抗病毒治疗对CHB患者血脂水平的影响, 结果表明

48周后, TDF治疗组TC、LDL-C和HDL-C水平均显著低于治疗前。通过对年龄、性别、降脂药物使用情况、血脂异常和糖尿病进行倾向性评分匹配后发现, 与ETV治疗组相比, TDF治疗组患者TC、LDL-C和HDL水平下降20%的可能性分别增加了14%、13%和20%, 提示TDF治疗能够显著降低血清脂蛋白水平, 且TDF治疗患者的TC、LDL-C和HDL-C水平更有可能较基线降低20%<sup>[17]</sup>。在其他相关研究中也观察到TDF可降低血脂, Agarwal等<sup>[21]</sup>研究纳入了1298例CHB患者, 在随访48周和96周

表1 NAs对CHB患者脂质代谢影响的研究

项目	国家	研究类型	研究人群	分组及样本量	随访时间(周)	治疗前后血脂指标变化情况			
						TC	LDL-C	HDL-C	TG
Suzuki等, 2020 <sup>[15]</sup>	日本	回顾性研究	CHB初治患者	ETV组36例 TDF组36例	48	①ETV组较基线无显著变化 ②TDF组较基线显著降低	两组均较基线无显著变化	①ETV组较基线无显著变化 ②TDF组较基线显著降低	未报道
Shaheen等, 2017 <sup>[17]</sup>	加拿大	回顾性研究	CHB初治患者	ETV组96例 TDF组252例	48	①ETV组无显著变化 ②TDF组较基线降低0.44 mmol/L且有显著差异	①ETV组无显著变化 ②TDF组较基线降低0.24 mmol/L且有显著差异	①ETV组无显著变化 ②TDF组较基线降低0.19 mmol/L且有显著差异	两组均较基线无显著变化
Li等, 2020 <sup>[18]</sup>	中国	前瞻性研究	ETV经治CHB患者	继续ETV治疗75例 转为TAF治疗75例	24	> 7.77 mmol/L: ①ETV组1例 ②TAF组1例	> 4.92 mmol/L: ①ETV组0例 ②TAF组3例	未报道	未报道
Agarwal等, 2017 <sup>[21]</sup>	英国	随机双盲多中心研究	CHB初治和经治患者	转为TDF治疗432例 转为TAF治疗866例	96	> 7.77 mmol/L: ①TDF组0例 ②TAF组10例	> 4.92 mmol/L: ①TDF组3例 ②TAF组50例	①TAF组较基线降低0.13 mmol/L ②TDF组较基线降低0.29 mmol/L ③两组有显著差异	①TAF组较基线升高0.09 mmol/L ②TDF组较基线降低0.08 mmol/L ③两组有显著差异
Lampertico等, 2020 <sup>[22]</sup>	意大利	随机多中心非劣效性研究	TDF经治CHB患者	继续TDF治疗245例 转为TAF治疗243例	48	①TAF组较基线升高0.49 mmol/L ②TDF组较基线降低0.1 mmol/L ③两组有显著差异	> 4.92 mmol/L: ①TDF组4例 ②TAF组9例	①TAF组较基线升高0.08 mmol/L ②TDF组较基线降低0.03 mmol/L ③两组有显著差异	①TAF组较基线升高0.18 mmol/L ②TDF组较基线降低0.02 mmol/L ③两组有显著差异
陈丽文等, 2021 <sup>[23]</sup>	中国	回顾性研究	TDF经治CHB患者	继续TDF治疗66例 转为TAF66例	48	两组均较基线无显著变化	①TDF组较基线无显著变化 ②TAF组较基线显著升高	两组均较基线无显著变化	两组均较基线无显著变化
Byun等, 2021 <sup>[24]</sup>	韩国	随机多中心非劣效性研究	TDF经治CHB患者	继续TDF治疗87例 转为TAF87例	48	①TAF组较基线升高0.45 mmol/L ②TDF组较基线升高0.01 mmol/L ③两组有显著差异	①TAF组较基线升高0.34 mmol/L ②TDF组较基线升高0.03 mmol/L ③两组有显著差异	①TAF组较基线升高0.18 mmol/L ②TDF组较基线升高0.03 mmol/L ③两组有显著差异	①TAF组较基线降低0.01 mmol/L ②TDF组较基线降低0.28 mmol/L ③两组有显著差异
Hou等, 2021 <sup>[25]</sup>	中国	随机双盲对照研究	CHB初治和经治患者	转为TAF治疗227例 转为TDF治疗107例	144	①TAF组较基线降低0.21 mmol/L ②TDF组较基线降低0.7 mmol/L ③两组有显著差异	①TAF组较基线升高0.29 mmol/L/ ②TDF组较基线降低0.13 mmol/L ③两组有显著差异	①TAF组较基线降低0.21 mmol/L ②TDF组较基线降低0.31 mmol/L ③两组有显著差异	①TAF组较基线升高0.12 mmol/L ②TDF组较基线降低0.07 mmol/L ③两组有显著差异
Farag等, 2021 <sup>[29]</sup>	加拿大	回顾性研究	CHB初治和经治患者	转为TAF治疗176例	160	TAF组较基线无显著变化	TAF组较基线无显著变化	未报道	未报道
Chen等, 2021 <sup>[30]</sup>	中国	回顾性研究	CHB初治患者	TAF组42例	48	TAF组较基线无显著变化	TAF组较基线无显著变化	TAF组较基线无显著变化	未报道

后, TDF治疗组中HBeAg阳性和HBeAg阴性患者的TC、LDL-C、HDL-C和TG水平均下降。

但最近几项研究与上述结论不一致。既往接受TDF治疗48周或以上达到病毒学应答的CHB患者继续使用TDF治疗48周后, 继续服用TDF治疗组患者血脂指标(TC、LDL-C、HDL-C、TG)变化较小或几乎无变化<sup>[22,23]</sup>。同样, 多耐药[拉米夫定、ETV和(或)阿德福韦酯耐药]的CHB患者接受TDF单药治疗96周并继续TDF治疗48周后, 各项血脂指标(TC、TG、LDL-C)较基线均无显著变化<sup>[24]</sup>。这些研究与既往报道不一致是否与该研究队列既往接受过TDF治疗有关呢? 一项长达144周的研究表明, 患者在144周时的血脂水平与48周时无显著差异, 提示TDF可能无持续降脂作用, 血脂的早期改变在3年的治疗中无进一步进展(表1)<sup>[25]</sup>。

**3.3 TAF对CHB患者脂质代谢的影响也尚存争议** 有研究表明TAF抗病毒治疗可使CHB患者血脂水平升高。在抗病毒治疗24周和48周后, 转换为TAF治疗的患者空腹血脂指标(TC、LDL-C、HDL-C、TG)的中位数增高<sup>[18,22,23,25]</sup>。另外, Li等<sup>[18]</sup>发现TAF治疗的75例患者中有3例(4%)出现空腹LDL-C  $\geq 4.92$  mmol/L, 这些患者大多有血脂异常病史、基线时LDL-C升高或两者兼有。另外, 在HIV感染者中也观察到TDF转换为TAF后血脂异常现象<sup>[26]</sup>。在临床中, 开具TAF处方时可能会更偏向年龄较大及高血压患者, 而更高的TC和LDL-C也是老年患者心血管事件发生的高危因素, 因此需在TAF应用过程中监测血脂变化。

但也有研究表明TAF对CHB患者的血脂水平无显著影响。一项由17个国家进行的多中心研究表明, 随访48周和96周后, TAF治疗组CHB患者空腹血脂指标(TC、LDL-C、HDL-C、TG/HDL-C、TG)的中位数无明显变化<sup>[21,27,28]</sup>, 甚至在160周的随访中, 患者血脂水平也未见明显变化(表1)<sup>[29]</sup>。在其他类似研究中也观察到TAF初治的42例患者治疗48周后血脂指标较基线轻微下降但无统计学差异, 但该研究样本量较少, 随访时间短, 无法完全客观评价TAF疗效<sup>[30]</sup>。TAF组随访48周后, LDL-C  $\geq 4.92$  mmol/L的发生率为4%, 96周后, TAF组LDL-C  $\geq 4.92$  mmol/L的发生率为6%, 提示TAF抗病毒治疗2年后对血脂水平无显著影响。虽然TAF治疗组和TDF治疗组患者TC、LDL-C、HDL-C和TG水平差异显著, 但这可能是由于TAF治疗组用药期间血脂水平较基线轻度升高, TDF治疗组血脂水平较基线降低所致; 尽管先前的研究表明TC和

HDL-C有升高趋势, 但TC与HDL-C的比值(一种常用的评估血脂变化相关性的指标)较基线变化较小, 提示这种差异可能不具有临床相关性<sup>[21]</sup>。因此TAF抗病毒治疗是否会导致血脂异常有待更多的研究加以验证。

#### 4 小结与展望

ETV、TDF和TAF作为一线NAs广泛应用于CHB的抗病毒治疗, 目前关于ETV对脂质代谢影响的研究有限, TDF和TAF对脂质代谢的影响目前尚有争议; NAs影响脂质代谢的相关机制尚缺乏深入探究, 未来仍需多中心、大规模的前瞻性研究来探索抗病毒治疗对脂质代谢的影响、相关机制及临床意义。

#### 参考文献

- [1] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6):383-403.
- [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/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(3):1-18.
- [3] ROADE L, RIVEIRO-BARCIELA M, ESTEBAN R, et al. Long-term efficacy and safety of nucleos(t)ides analogues in patients with chronic hepatitis B[J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8:2049936120985954.
- [4] 张洪, 朱晓雪, 买佳佳, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒新药的临床研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(5):1006-1010.
- [5] DE FRAGA R S, VAN VAISBERG V, MENDES L C A, et al. Adverse events of nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: a systematic review[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(5):496-514.
- [6] 徐海燕, 林翠, 秦虹. 蛋白激酶A在常见慢性病理过程中调控作用的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(1):166-172.
- [7] ZHANG Z, YANG D, XIANG J, et al. Non-shivering thermogenesis signalling regulation and potential therapeutic applications of brown adipose tissue[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(11):2853-2870.
- [8] SZEWCZUK M, BOGUSZEWSKA K, KAŻMIERCZAK-BARAŃSKA J, et al. The role of AMPK in metabolism and its influence on DNA damage repair[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(11):9075-9086.
- [9] RODRÍGUEZ C, MUÑOZ M, CONTRERAS C, et al. AMPK, metabolism, and vascular function[J]. *FEBS J*, 2021, 288(12):3746-3771.
- [10] VAN DER VAART J I, BOON M R, HOUTKOOPE R H. The role of AMPK signaling in brown adipose tissue activation[J]. *Cells*, 2021, 10(5):1122.
- [11] YANG X, LIU Q, LI Y, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1 $\alpha$  signalling pathway[J]. *Adipocyte*, 2020, 9(1):484-494.
- [12] LUO J, YANG H, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):225-245.
- [13] LINDEN A G, LI S, CHOI H Y, et al. Interplay between ChREBP and SREBP-1c coordinates postprandial glycolysis and lipogenesis in livers of mice[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(3):475-487.

- [14] 黄倩, 李京涛, 魏海梁, 等. 法尼醇受体对非酒精性脂肪性肝病作用研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(3): 21-25.
- [15] SUZUKI K, SUDA G, YAMAMOTO Y, et al. Tenofovir-disoproxil-fumarate modulates lipid metabolism via hepatic CD36/PPAR- $\alpha$  activation in hepatitis B virus infection[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(2): 168-180.
- [16] AGARWAL K, FUNG S K, NGUYEN T T, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol, 2015, 62(3): 533-540.
- [17] SHAHEEN A A, ALMATTOOQ M, YAZDANFAR S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(6): 599-604.
- [18] LI Z B, LI L, NIU X X, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with low-level viraemia[J]. Liver Int, 2021, 41(6): 1254-1264.
- [19] BEHRENS G, MASERATI R, RIEGER A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles[J]. Antivir Ther, 2012, 17(6): 1011-1020.
- [20] SANTOS J R, SAUMOY M, CURRAN A, et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(3): 403-408.
- [21] AGARWAL K, BRUNETTO M, SETO W K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2018, 68(4): 672-681.
- [22] LAMPERTICO P, BUTI M, FUNG S, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(5): 441-453.
- [23] 陈丽文, 高文军, 祝达, 等. TDF转换为TAF治疗病毒学应答后CHB的疗效和安全性研究[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(3): 384-387.
- [24] BYUN K S, CHOI J, KIM J H, et al. Tenofovir alafenamide for drug-resistant hepatitis B: a randomized trial for switching from tenofovir disoproxil fumarate[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(2): 427-437.
- [25] HOU J, NING Q, DUAN Z, et al. 3-year treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for chronic HBV infection in China[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(3): 324-334.
- [26] KAUPPINEN K J, KIVELÄ P, SUTINEN J. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide significantly worsens the lipid profile in a real-world setting[J]. AIDS Patient Care STDS, 2019, 33(12): 500-506.
- [27] CHAN H L, FUNG S, SETO W K, et al. 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[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3): 185-195.
- [28] BUTI M, GANE E, SETO W K, et al. 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[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3): 196-206.
- [29] FARAG M S, FUNG S, TAM E, et al. Effectiveness and renal safety of tenofovir alafenamide fumarate among chronic hepatitis B patients: real-world study[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(6): 942-950.
- [30] CHEN P, WEI W, JIN L, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate in nucleoside analogue treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 1325.

收稿日期: 2021-10-28

蒋晓萍, 赵红. 一线核苷(酸)类药物对慢性乙型肝炎患者脂质代谢的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(1): 1-