

· 综述 ·

慢性乙型肝炎合并高脂血症患者的抗病毒治疗管理

童可欣 黄文祥

重庆医科大学附属第一医院老年科, 重庆 400010

通信作者: 黄文祥, Email: wenxiang_huang@163.com

【摘要】 我国 60 岁以上人群 HBV 感染率最高, 该人群也是动脉粥样硬化性心血管疾病的高发人群, 需注意血脂管理。研究发现, 抗病毒治疗对 HBV 感染者的血脂水平可能有影响。本文通过对已有的相关文献进行综述, 探讨血脂异常和降脂药物对于 HBV 感染者预后的影响, 以及抗病毒治疗对于血脂和动脉粥样硬化性心血管疾病的影响, 以期能为 CHB 合并血脂异常患者的临床管理提供思路。

【关键词】 乙型肝炎, 慢性; 核苷(酸)类似物; 心血管疾病; 血脂; 抗病毒治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231219-00116

Management of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B combined with hyperlipidemia

Tong Kexin, Huang Wenxiang

Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Huang Wenxiang, Email: wenxiang_huang@163.com

【Abstract】 The prevalence of HBV infection is the highest among individuals over 60 years old in China, who are also at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease, requiring careful lipid management. Studies have shown that antiviral therapy in HBV-infected patients may affect blood lipids. In this article, available literature are reviewed to investigate the effects of dyslipidemia and lipid-lowering drugs on the prognosis of HBV-infected patients, as well as the effects of antiviral therapy on lipids and atherosclerotic cardiovascular disease. The aim is to provide insights for the clinical management of patients with chronic hepatitis B combined with dyslipidemia.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Nucleos(t)ide analogues; Cardiovascular diseases; Lipids; Antiviral therapy

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231219-00116

据 WHO 报道, 2019 年全球约有 150 万例新发 HBV 感染者, 2.96 亿例慢性感染者, 82 万例死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化或 HCC^[1]。HBV 感染引起的疾病负担大部分集中在东亚、北非以及东欧^[2]。随着乙型肝炎疫苗的普及, 我国新发 HBV 感染率降低, 5 岁以下和 5~18 岁人群的 HBsAg 血清阳性率明显下降(年度百分比变化分别为-7.72 和-7.58); ≥60 岁人群 HBsAg 阳性率最高(5.6%, 95%CI: 4.7%~6.5%)^[3], 这部分人群动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的发病率较高, 需强调血脂管理。而最近研究发现 HBV 感染者接受抗病毒治疗后血脂可能恶化, CHB 合并血脂异常患者的抗病毒治疗管理逐渐受到重视。本文通过对已有相关文献进行综述, 探讨 CHB 合并血脂异常患者的临床管理。

一、HBV 感染与血脂的关系

1. HBV 感染者的脂蛋白代谢

血脂是血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和类脂等的总称。临床上常用的血脂谱包括 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 其中 LDL-C 是 ASCVD 的致病性危险因素和首要干预靶点, HDL-C 是 ASCVD 的保护因素^[4-5]。

目前大多数流行病学研究发现 HBV 感染者的 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 会更低^[6-9]。但也有研究得到不同结论, 他们认为 HBV 感染与血脂无明显相关性, 甚至是呈正相关^[7]。Jiang 等^[8]发现 HBV 感染与血脂水平呈负相关, 而脂肪肝与血

脂水平呈正相关,合并脂肪肝时 HBV 感染与血脂的相关性会被中和,呈现无相关性或者正相关。或许其他因素对于 HBV 感染者的这种“中和作用”可以解释真实世界中的 HBV 感染与血脂的相关性研究结论不同的原因。

总之,CHB 患者的脂代谢受多因素影响,大部分研究认为 HBV 感染与血脂呈负相关,但合并脂肪肝后与这种相关性将被“中和”,从而导致合并脂肪肝时 HBV 感染与血脂水平可能无明显相关性,甚至呈现正相关。

2. HBV 感染和 ASCVD 的流行病学

慢性感染可能通过炎症反应和免疫介导导致动脉粥样硬化作用,动脉粥样硬化与慢性感染性疾病存在流行病学相关性^[10-11],但关于 HBV 感染与动脉粥样硬化的联系目前尚无统一结论。部分研究发现,HBV 感染不会增加冠心病、脑血管疾病和动脉粥样硬化的风险^[12],甚至有研究发现 HBV 感染者不良心血管事件(心肌梗死和缺血性卒中)发生风险降低^[13]。但也有研究发现,HBV 是独立于代谢综合征和其他代谢相关危险因素(年龄、性别、BMI、吸烟等)的早期动脉粥样硬化危险因素,CHB 患者颈动脉粥样硬化斑块检出率(32.7%)明显高于非活动携带者(17.2%)和健康人(18.4%)^[14]。

二、血脂异常对 HBV 预后的影响

1. 血脂异常对肝纤维化进展及 HCC 发生的影响

代谢因素对 HBV 感染者预后的潜在影响尚不明确。大多数研究认为,血脂水平降低与 HCC 的风险升高相关。来自韩国的大样本前瞻性研究发现,HCC 发病率随着 TC 和 LDL-C 水平升高而降低^[15]。Li 等^[16]提出 TG>1.48 mmol/L 和 HDL-C>1.01 mmol/L 的患者发生 HCC 的风险明显更低。Cao 等^[17]在东亚人群中通过孟德尔随机化方法发现较高的 LDL-C 水平与较低的 HCC 发病风险存在因果关系,并通过中介分析证明冠状动脉粥样硬化性心脏病起中介作用,中介效应占比为 58.52%。但也有研究发现血脂异常是肝纤维化和 HCC 发生的危险因素。Lam 等^[18]发现血脂异常可以促进显著肝纤维化患者发生 HCC。血脂异常也与脂肪性肝炎的发生发展相关,而后者会增加 CHB 患者肝纤维化进展的风险,故血脂异常也可能通过脂肪性肝炎间接促进肝纤维化进展^[19-21]。综上所述,血脂过低和血脂异常对于 HBV 感染者的预后均可能有不利影响。

2. 血脂异常对抗病毒疗效的影响

目前,关于血脂异常对于抗病毒疗效影响的研究较少。Xia 等^[22]发现合并血脂异常会降低 CHB 患者接受核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]治疗后的 HBeAg 血清转换率,但不影响持续病毒学应答率(sustained virological response, SVR)。目前已知血脂异常与脂肪肝发生相关。Liu

等^[23]进行的前瞻性研究发现 CHB 合并脂肪肝患者的恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗病毒反应率低于单纯 CHB 患者(75% vs 90%)。另一例回顾性研究发现合并脂肪肝不影响 ETV 治疗的 CHB 患者 96 周 SVR 和 HBeAg 血清转换率,但可降低远期生化应答率,并且与脂肪肝严重程度呈正相关^[24]。总之,血脂异常可能对于 HBV 感染者的 SVR、HBeAg 血清转换率和 ALT 正常化率有影响,脂肪肝或许在其中发挥中介作用。

3. 他汀类药物对于 HBV 感染者预后的影响

他汀类药物是降胆固醇治疗的基础药物^[25]。现有研究发现他汀类药物能降低慢性肝病患者(尤其是 CHB 和丙型肝炎患者)HCC 的风险。Goh 等^[26]进行的回顾性队列研究发现,他汀类药物的使用与 HBV 相关 HCC 发生风险呈负相关(校正风险比为 0.36, 95%CI: 0.19~0.68),随访 7.2 年期间仅 9.1% CHB 患者新发 HCC,并且他汀类药物降低 HCC 风险的获益是剂量依赖性的。Kim 等^[27]通过 Meta 分析发现,他汀类药物可能与慢性肝病患者较低的肝功能失代偿率和死亡率相关,并可能降低慢性肝病患者的门静脉高压。然而,另一项针对观察性研究的 Meta 分析结果显示,他汀类药物与 HCC 发病率的关联没有统计学意义,该项研究未针对 HCC 患者的基础疾病(CHB、丙型肝炎和脂肪肝等)进行亚组分析^[28]。这种结论上的不一致性,可能是因为观察性研究中使用他汀类药物的患者基线胆固醇水平较高,而后者与 HCC 风险较低相关^[15],导致他汀类药物与 HCC 的相关性被高估。

4. CHB 合并 ASCVD 患者的血脂管理

目前指南并未单独指出 CHB 合并 ASCVD 患者的血脂控制标准。《中国血脂管理指南(2023 年)》中提出 LDL-C<1.8 mmol/L 有利于 ASCVD 患者的二级预防^[25]。HBV 感染者的血脂水平对于预后有多重影响:一方面,过低的 TG、TC、LDL-C 水平与 CHB 患者 HCC 风险增高相关;另一方面,血脂异常可能影响抗病毒治疗疗效,同时也会促进 CHB 患者的肝纤维化和 HCC 的发生和进展。根据现有研究及指南,对血脂的管理有两点建议:(1) 建议 CHB 患者保持 HDL-C>1.01 mmol/L^[16];(2) 在满足 ASCVD 预防的基础上^[25],不必追求过低的 TG、TC、LDL-C,有利于降低 HBV 患者 HCC 风险。未来研究可进一步探索不同血脂水平及降脂药物使用对于 CHB 患者的预后和 ASVCD 风险的影响,从而明确 CHB 合并 ASCVD 患者更合适的血脂控制标准。

三、CHB 合并血脂异常患者的抗病毒治疗

1. 抗病毒治疗对于血脂和心血管风险的影响

现有研究发现不同的 NAs 对于血脂的影响不同,ETV、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)和丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)是临床

上最常用的 NAs, 分别对这 3 种药物对血脂和 ASCVD 风险的影响进行总结阐述如下。

(1) ETV 对于血脂没有明显影响

目前关于 ETV 对血脂影响的研究结论基本一致, 即 ETV 对于脂代谢无明显影响。Shaheen 等^[29]和 Suzuki 等^[30]先后证明 CHB 患者接受 ETV 治疗后 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和 oxLDL 等无明显变化。另外, 土耳其的一项研究发现, TDF 经治患者转换为 ETV 治疗后, TG、TC、LDL-C 升高, HDL-C 降低, 但是差异无统计学意义^[31]。目前尚未发现 ETV 有增加 ASCVD 风险的作用。

(2) TDF 可能有降脂和降低心血管风险作用

TDF 的降脂作用首先在患有高脂血症的 HIV 感染者中被发现。随着 TAF 作为新的替诺福韦前药被使用, Milinkovic 等^[32]和 Squillace 等^[33]先后发现将逆转录治疗方案中的 TDF 调整为 TAF 后, HIV 感染者体重、LDL-C、TG 和血糖等指标都增加; 如果再将 TAF 换回 TDF, 升高的血脂可以恢复。Shaheen 等^[29]则研究 TDF 对 CHB 患者血脂影响, 在对 252 例接受 TDF 抗病毒治疗的 HIV 阴性 CHB 患者进行随访后发现: TDF 治疗 1 年后 TC、LDL-C 和 HDL-C 均较基线时明显降低, 进一步发现 TDF 对 CHB 患者的降脂作用。也有研究发现 TDF 对血脂没有明显影响。陈丽文等^[34]发现, TDF 治疗 96 周以上, 患者血脂 TC、TG 和 LDL-C 等指标较基线均无明显差异性。而 Byun 等^[35]则发现, TDF 治疗 48 周后, TC、LDL-C 和 HDL-C 均增加。值得一提的是, 这两项研究的受试者在纳入前已接受超过 48 周的 TDF 治疗, 并且这两项研究的受试者在基线时血脂平均水平在正常范围。另外两项研究对 TDF 治疗的 CHB 患者随访 168 周后发现, 血脂水平在前 24 周明显下降, 在 24~168 周保持相对稳定、波动于正常范围内^[36-37]。TDF 治疗的持续时间和基线血脂的不同或许可以解释不同研究结论的差异, 可通过对 CHB 患者进行长期随访并根据血脂情况分层分析进一步明确 TDF 对于血脂的作用机制。

Gagliardini 等^[38]研究使用 10 年 Framingham 风险评分 (Framingham risk score, FRS) 评估心血管风险, 发现中高危 FRS 的 HIV 感染者在接受 TDF 为主的治疗方案后的 TC、LDL-C 和 FRS 降低, 即 TDF 对血脂的作用可以降低心血管风险, 并且这种作用在心血管风险较高的患者中更明显。

(3) TAF 对血脂异常者有恶化血脂作用, 但不影响心血管风险

与其他两种一线 NAs 相比, TAF 对血脂的影响没有统一的结论。大多 TDF-TAF 序贯治疗的研究发现, 从 TDF 转为 TAF 治疗后血脂水平升高, 但只有不到 5% 的 CHB 患者需要启动降脂治疗, 大部分患者血脂波动在正常范围内^[33-35, 39]。对

于初治 CHB 患者, TAF 治疗 48 周后血脂无明显变化^[40-41]。一项随机双盲临床试验发现, 部分患者在接受 TAF 治疗后 LDL-C 升高, 他们大多数在基线时即有血脂异常, 而对于已使用降脂药物治疗的血脂异常患者, TDF 和 TAF 治疗后的血脂差异无统计学意义^[42]。通过纳入现有的研究数据, 一项网状 Meta 分析 (总共纳入 2 614 名受试者) 进一步发现, 与未抗病毒治疗患者对比, TDF 治疗者血脂更低, 而 TAF 和 ETV 对血脂无明显影响^[43]。故推测, 接受 TDF-TAF 序贯治疗的 CHB 患者血脂升高的原因与 TAF 本身无关, 而是源于 TDF 降脂作用的暂停, 分析原因: TDF 转化为 TAF 和 ETV 都会导致血脂升高, 且两者间无明显差异^[44], 此外 CHB 患者从其他 NAs 转换到 TAF 治疗后血脂不会明显升高^[39]。最后, TDF-TAF 序贯治疗和 TAF 单药治疗的 CHB 患者心血管风险评分均不会明显增加^[38, 44], 进一步说明 TAF 不会增加心血管疾病风险。

综上所述, TDF 转换为其他抗病毒药物 (如 TAF 和 ETV), 可导致血脂相对升高, 尤其是对于本身具有高脂血症的患者, 需警惕 TAF 对血脂潜在的恶化作用。但是目前并没有 TAF 导致心血管疾病的风险升高的依据。

2. CHB 合并血脂异常患者的抗病毒药物选择

TDF 和 TAF 均为替诺福韦 (tenofovir, TFV) 的前药, 与 TDF 相比, TAF 具有更大的血浆稳定性, 在穿透病毒感染细胞时基本保持完整, 这种稳定性使其能够在细胞内实现高水平的 TFV 二磷酸, 故而 TAF 的使用剂量 (25 mg/d) 远低于 TDF (300 mg/d)^[45]。由于全身高暴露剂量, TDF 使用过程中存在肾脏和骨骼不良反应 (如范可尼综合征、尿崩症和骨脱矿等)^[46-47]。Agarwal 等^[48]和 Buti 等^[42]进行的随机双盲非劣效临床试验均发现 TAF 和 TDF 治疗后病毒抑制率差异无统计学意义, 而 TAF 组骨质减少病例更少、血清肌酐平均增幅更小。即 TAF 在发挥同等抗病毒作用的情况下, 肾脏及骨的不良反发生率降低, 因此具有肾脏损害、骨质疏松等疾病的患者往往选用 TAF 治疗。

现有研究监测到 TDF 可降低 TG、TC、LDL-C^[29, 32-33] 和心血管疾病风险^[38], 故有代谢相关疾病的患者可选用 TDF。但目前研究未提示 TDF 可替代降脂治疗, 因此在评估患者血脂达到启动降脂治疗指征后应及时加用降脂药物 (如他汀类)。TDF 治疗患者若因为不良反应改用 TAF 或 ETV, 在调整抗病毒药物之后血脂可能会相对升高, 根据目前研究, 这种血脂变化可能是在正常范围内, 不会增加 ASCVD 风险, 建议先进行生活方式干预 (合理膳食、增加体力活动、减轻体重、戒酒等), 随访 3~6 个月后若血脂持续升高, 可加用降脂药物^[25]。

四、结语及展望

HBV 感染与血脂代谢以及 ASCVD 风险的关系目前尚不

明确,可能存在其他代谢相关因素的中介效应和其他合并症(如脂肪肝)“中和作用”的多重影响。探讨 CHB 合并 ASCVD 患者的血脂管理时需要综合考虑多方面因素:(1) 低血脂水平与 CHB 患者 HCC 风险增高相关;(2) 血脂异常对于 CHB 患者预后有不利影响;(3) 他汀类药物可能降低患者的 HCC 发生风险。NAs 可能影响血脂水平,TDF 可降低血脂及 ASCVD 风险,可用于 ASCVD 风险较高患者;TDF 治疗后转换为 ETV、TAF 治疗的患者血脂可能会相对升高,但目前尚无研究发现 ETV 和 TAF 会增加 ASCVD 风险。

在 CHB 合并 ASCVD 患者临床管理方面,仍然可以进一步探索:(1)探索不同血脂水平及降脂药物使用对于 CHB 患者发生 HCC 和 ASVCD 风险的影响,从而明确 CHB 患者适合的血脂范围;(2)探索不同抗病毒药物对于血脂、ASCVD 风险的影响,以进一步为临床选择抗病毒方案提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization (WHO). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: Actions for impact [EB/OL].<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341412>.
- [2] Ward JW, Hinman AR. What is needed to eliminate hepatitis B virus and hepatitis C virus as global health threats[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 297-310. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.048.
- [3] Liu Z, Lin C, Mao X, et al. Changing prevalence of chronic hepatitis B virus infection in China between 1973 and 2021: A systematic literature review and meta-analysis of 3740 studies and 231 million people[J]. *Gut*, 2023, 72 (12): 2354-2363. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330691.
- [4] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [5] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- [6] Jiang W, Liu CH, Wu D, et al. Abnormal transaminase and lipid profiles in coexisting diseases in patients with fatty liver: A population study in Sichuan[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(12): BSR20211769. DOI: 10.1042/BSR20211769.
- [7] Razi B, Alizadeh S, Omidkhoda A, et al. Association of chronic hepatitis B infection with metabolic syndrome and its components: Meta-analysis of observational studies[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11 Suppl 2: S939-S947. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.07.020.
- [8] Jabeen S, Rasheed A, Jabeen N, et al. Prevalence and association of HBV and HCV infection with cardiovascular disease risk factors in a peri-urban population[J]. *J Pak Med Assoc*, 2020, 70(1): 58-63. DOI: 10.5455/JPMA.1542.
- [9] Arain SQ, Talpur FN, Channa NA, et al. Serum lipids as an indicator for the alteration of liver function in patients with hepatitis B[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):36. DOI: 10.1186/s12944-018-0683-y.
- [10] Lee KK, Stelzle D, Bing R, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: A systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(10): 794-804. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30227-4.
- [11] Shah A, Stelzle D, Lee KK, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: Systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2018, 138(11): 1100-1112. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369.
- [12] Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: Chronic viral hepatitis and metabolic derangement[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(2): 216-230. DOI: 10.1111/apt.15575.
- [13] Kuo CS, Chen YT, Hsu CY, et al. The impact of chronic hepatitis B infection on major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with diabetes: A nationwide population-based study from Taiwan[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(8):e016179. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016179.
- [14] Riveiro-Barciela M, Marcos-Fosch C, Martinez-Valle F, et al. Naïve hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients are at risk of carotid atherosclerosis: A prospective study [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (30): 5112-5125. DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.5112.
- [15] Cho Y, Cho EJ, Yoo JJ, et al. Association between lipid profiles and the incidence of hepatocellular carcinoma: A nationwide population-based study[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1599. DOI: 10.3390/cancers13071599.
- [16] Li M, Sun J, Wang Y, et al. Construction of a hepatocellular carcinoma high-risk population rating scale and independent predictors' assessment[J]. *Am J Med Sci*, 2024, 367(3): 181-189. DOI: 10.1016/j.amjms.2023.11.016.
- [17] Cao J, Wang Z, Zhu M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of hepatocellular carcinoma: A Mendelian randomization and mediation analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 110. DOI: 10.1186/s12944-023-01877-1.
- [18] Lam L, Fontaine H, Bourliere M, et al. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B using structural equation modeling: A prospective cohort study[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(5): 101713. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101713.
- [19] Mak LY, Hui RW, Fung J, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 800-806. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.040.

- [20] Hui R, Seto WK, Cheung KS, et al. Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: Results of a large case-control study[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(1): 97-104. DOI: 10.1111/jvh.12766.
- [21] Seto WK, Hui R, Mak LY, et al. Association between hepatic steatosis, measured by controlled attenuation parameter, and fibrosis burden in chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(4): 575-583.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.044.
- [22] Xia Z, Zheng J, Zheng L, et al. Effects of dyslipidemia on E antigen seroconversion of patients with chronic hepatitis B treated by nucleoside (acid) analogs[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 148. DOI: 10.1186/s12944-021-01582-x.
- [23] Liu X, Shen Z, Zhang H, et al. Interleukin-21 is associated with early antiviral response in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis b and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36(6):367-373. DOI: 10.1089/jir.2015.0129.
- [24] Zhu LY, Wang YG, Wei LQ, et al. The effects of the insulin resistance index on the virologic response to entecavir in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 2739-2744. DOI: 10.2147/DDDT.S114761.
- [25] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- [26] Goh MJ, Sinn DH, Kim S, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2020, 71(6): 2023-2032. DOI: 10.1002/hep.30973.
- [27] Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, et al. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(10): 1521-1530.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.039.
- [28] Jeong GH, Lee KH, Kim JY, et al. Effect of statin on cancer incidence: An umbrella systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 819. DOI: 10.3390/jcm8060819.
- [29] Shaheen AA, 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. DOI: 10.1111/apt.14218.
- [30] 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. DOI: 10.1007/s00535-020-01750-3.
- [31] Karasahin O, Kalkan IA, Dal T, et al. First year real life experience with tenofovir alafenamide fumarate: The pythagorean cohort [J]. *Hepatol Forum*, 2023, 4(2): 61-68. DOI: 10.14744/hf.2022.2022.0043.
- [32] Milinkovic A, Berger F, Arenas-Pinto A, et al. Reversible effect on lipids by switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide and back[J]. *AIDS*, 2019, 33(15): 2387-2391. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002350.
- [33] Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, et al. The effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF) on liver enzymes, glucose, and lipid profile[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5515-5520. DOI: 10.2147/DDDT.S274307.
- [34] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2021.03.031.
- [35] Byun KS, Choi J, Kim JH, 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.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.045.
- [36] Lim J, Choi WM, Shim JH, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2022, 42(7): 1517-1527. DOI: 10.1111/liv.15261.
- [37] Zhang Q, Liang J, Yin J, et al. Real-life impact of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir therapy on lipid profile, glucose, and uric acid in chronic hepatitis B patients [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(11): 5465-5474. DOI: 10.1002/jmv.27977.
- [38] Gagliardini R, Fabbiani M, Colafigli M, et al. Lipid-lowering effect and changes in estimated cardiovascular risk after switching to a tenofovir-containing regimen for the treatment of HIV-infected patients[J]. *J Chemother*, 2017, 29(5): 299-307. DOI: 10.1080/1120009X.2016.1269040.
- [39] Ogawa E, Nakamura M, Koyanagi T, et al. 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[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(4): 713-722. DOI: 10.1111/apt.17107.
- [40] Chen P, Wei W, Jin L, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate in nucleoside analogue treatment-naive patients with chronic hepatitis B[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1325. DOI: 10.3892/etm.2021.10760.
- [41] Wan Z, Su J, Zhu X, et al. Distinct lipidomic profiles between people living with HIV treated with E/C/F/TAF or B/F/TAF: An open-label prospective cohort study[J]. *Infect Dis Ther*, 2024. DOI: 10.1007/s40121-024-00943-0.
- [42] Buti M, Gane E, Seto WK, 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8.
- [43] Tong K, Chen M, Wang D, et al. Effects of first-line nucleot(s)ide analogues on lipid profiles in patients with chronic hepatitis B: A network meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(3): 335-354. DOI: 10.1007/s00228-023-03616-y.
- [44] Akdemir Kalkan I, Karasahin O, Sarigul F, et al. Comparison of tenofovir alafenamide and entecavir therapy in patients with

chronic hepatitis b initially treated with tenofovir disoproxil: A retrospective observational survey[J]. *Hepat Mon*, 2022, 21 (10): e118721.DOI:10.5812/hepatmon.118721.

[45] Fung SK, Pan CQ, Wong GL, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk profile of patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate for 96 weeks[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59(2): 217-229. DOI: 10.1111/apt.17764.

[46] De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 119:1-7. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.04.015.

[47] 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30421-2.

[48] Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.

(收稿日期:2023-12-19)

本刊可直接使用的缩略语

下列缩略语为本刊常用词汇,第一次出现时,可以不标注中文,它们是:

甲胎蛋白(AFP)	乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)	脉冲场凝胶电泳(PFGE)
艾滋病(AIDS)	血红蛋白(Hb)	血小板(PLT)
碱性磷酸酶(ALP)	肝细胞癌(HCC)	精制结核菌素试验(PPD)
丙氨酸转氨酶(ALT)	丙型肝炎病毒(HCV)	凝血酶原时间(PT)
抗原提呈细胞(APC)	丁型肝炎病毒(HDV)	相对危险度(RR)
天冬氨酸转氨酶(AST)	戊型肝炎病毒(HEV)	逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
体质量指数(BMI)	人类免疫缺陷病毒(HIV)	严重急性呼吸道综合征(SARS)
共价闭合环状脱氧核糖核酸(cccDNA)	风险比(HR)	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)
四氯化碳(CCl ₄)	辣根过氧化物酶(HRP)	性传播疾病(STD)
疾病预防控制中心(CDC)	人乳头状瘤病毒(HPV)	结核(TB)
慢性乙型肝炎(CHB)	重症监护病房(ICU)	总胆红素(TBil)
慢性丙型肝炎(CHC)	干扰素(IFN)	总胆固醇(TC)
肌酸激酶同工酶(CK-MB)	白细胞介素(IL)	甘油三酯(TG)
巨细胞病毒(CMV)	国际标准化比值(INR)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
新型冠状病毒感染(COVID-19)	异丙基-β-D-硫代半乳糖苷(IPTG)	Toll 样受体(TLR)
C 反应蛋白(CRP)	主要组织相容性复合体(MHC)	肿瘤坏死因子(TNF)
计算机断层成像(CT)	微小 RNA(miRNA)	调节性 T 淋巴细胞(Treg)
细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)	磁共振成像(MRI)	结核感染 T 淋巴细胞斑点试验(T-SPOT.TB)
直接胆红素(DBil)	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	白细胞(WBC)
树突细胞(DC)	男男性行为者(MSM)	世界卫生组织(WHO)
弥漫性血管内凝血(DIC)	核苷(酸)类似物(NAs)	γ谷氨酰转肽酶(γ-GT)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	核因子-κB(NF-κB)	乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)
高效抗逆转录病毒治疗(HAART)	自然杀伤细胞(NK 细胞)	乙型肝炎病毒 e 抗体(抗-HBe)
甲型肝炎病毒(HAV)	比值比(OR)	乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)
乙型肝炎病毒(HBV)	外周血单核细胞(PBMC)	95%可信区间(95%CI)
乙型肝炎核心抗原(HBcAg)	磷酸盐缓冲液(PBS)	
乙型肝炎表面抗原(HBsAg)	聚合酶链反应(PCR)	
	正电子发射计算机断层成像(PET-CT)	