

· 临床论著 ·

# 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者随机对照试验的 Meta 分析

甄秀梅 罗光汉 吴泰相 卢向鹏 张阳 陈涛 于君

**【摘要】 目的** 评价阿德福韦酯(ADV)联合拉米夫定(LAM)治疗对拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者的疗效及安全性。**方法** 纳入阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者的随机对照试验(RCT)研究结果,对照组均为 ADV 单药治疗。由两名评价员独立筛查文献,进行质量评价和资料提取。使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** Meta 分析结果显示,经过 48 周或 48 个月治疗,治疗组丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率均优于对照组,其  $OR(95\% CI, P)$  分别为 1.84(1.12 ~ 3.00, 0.02)和 80.29(4.18 ~ 1541.64, 0.004);治疗组 HBV DNA 低于检测下限的比率优于对照组,  $RR(95\% CI, P)$  分别为 1.22(1.06 ~ 1.39, 0.004)或 1.90(1.10 ~ 3.30, 0.02);两组 HBeAg 转阴率无显著性差异,  $OR(95\% CI, P)$  为 1.02(0.40 ~ 2.58, 0.97);HBeAg 血清学转换率无统计学差异,  $RR(95\% CI, P)$  为 1.30(0.63 ~ 2.68, 0.47)。ADV 相关耐药发生率,治疗组显著低于对照组,  $OR(95\% CI, P)$  分别为 0.13(0.03 ~ 0.58, 0.008)和 0.07(0.01 ~ 0.40, 0.003)。**结论** 与 ADV 单用治疗方案相比,ADV 联合 LAM 治疗 LAM 耐药的慢性乙型肝炎患者,能显著提高 ALT 复常率、HBV DNA 低于检测下限的比率,降低 ADV 相关耐药发生率;HBeAg 阴转率或 HBeAg 血清学转换率相似。ADV 10 mg/d 长期治疗慢性乙型肝炎未出现严重不良事件,相对较为安全。

**【关键词】** 阿德福韦酯;拉米夫定;抗药性;肝炎,乙型,慢性;随机对照试验;Meta 分析

**Adefovir dipivoxil in combination with lamivudine on treatment of lamivudine-resistant patients with hepatitis B: meta analysis** ZHEN Xiu-mei, LUO Guang-han, WU Tai-xiang, LU Xiang-peng, ZHANG Yang, CHEN Tao, YU Jun. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China  
Corresponding author: LUO Guang-han, Email: luoguanghan@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of combination

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.04.009

基金项目:广西科委自然科学基金资助项目(桂科基 0448055)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院(罗光汉、甄秀梅、于君、卢向鹏、张阳、陈涛);四川大学华西医院中国临床试验注册中心(吴泰相)

通讯作者:罗光汉,Email:luoguanghan@163.com

therapy of lamivudine (LAM) and adefovir dipivoxil (ADV) compared with ADV monotherapy for LAM-resistant patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** RCTs studies of combination therapy of ADV and LAM for LAM-resistant patients with CHB were searched, in which the control group was ADV monotherapy. Two reviewers assessed the documents' quality separately and completed data extraction. The statistical analysis was dealt with Revman 5.0 software. **Results** After treatment for 48 weeks or 48 months, the biochemical response ratio in ADV + LAM combination group was higher than that in ADV monotherapy group, with  $OR$  (95% CI,  $P$ ): 1.84 (1.12-3.00, 0.02) and 80.29 (4.18-1541.64, 0.004), respectively; higher virological response rates were observed in ADV + LAM combination group compared with ADV monotherapy group, and the difference in response rate between two groups were statistically significant, with  $RR$  (95% CI,  $P$ ): 1.22 (1.06-1.39, 0.004) and 1.90 (1.10-3.30, 0.02), respectively; the ratios of HBeAg clearance and HBeAg seroconversion between two groups were similar, with  $OR$  (95% CI,  $P$ ) in ADV monotherapy and ADV + LAM combination therapy 1.02 (0.40-2.5, 0.97) and 1.30 (0.63-2.68, 0.47), respectively. Greater emergence ratio of ADV-resistant mutants (95% CI,  $P$ ) were observed: 0.13 (0.03-0.58, 0.008) and 0.07 (0.01-0.40, 0.003). **Conclusions** Current studies on LAM-resistant patients with CHB indicated that combination therapy of ADV and LAM was superior on HBV replication inhibition, biochemical response and ADV drug resistance prevention compared with LAM monotherapy; effects on HBeAg clearance and seroconversion between combination therapy and monotherapy were similar. Long-term application of ADV with 10 mg/d was generally well tolerated, and no patient had to cease therapy because of renal toxicity.

**【Key words】** Adefovir dipivoxil; Lamivudine; Drug resistance; Hepatitis B, chronic; Randomized controlled trial; Meta analysis

慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球公共的卫生问题。当今世界上约 3.5 亿人为 HBV 携带者, 慢性乙型肝炎患者中每年约 100 万人死于肝病末期的并发症, 包括肝硬化、肝衰竭或肝癌<sup>[1]</sup>。资料显示世界上约 80% 肝癌患者与 HBV 相关<sup>[2]</sup>。经研究表明持续高水平 HBV DNA 是乙型肝炎进展的主要根源<sup>[3]</sup>。我国为 HBV 感染高发区, 一般人群 HBsAg 阳性率为 7.18%<sup>[4]</sup>, 核苷(酸)类药物已经成为抗病毒治疗的常用药物, 其中拉米夫定 (lamivudine, LAM) 使用时间最长, 临床资料最多。由于 LAM 通过抑制 HBV 复制而达到抗病毒作用, 而非直接清除病毒, 因此需要较长的疗程, 但长期应用又会引起 HBV 变异, 导致耐药, 其中以 YMDD 区域变异最常见。目前大量临床资料显示, 服用拉米夫定第 1、2、3 和 4 年的耐药率分别为 14%、38%、49% 和 66%<sup>[5]</sup>。HBV 对拉米夫定

耐药后可导致肝病进展甚至肝衰竭。

HBV 耐药后的处理方案成为临床医务工作者面临的问题之一。对于经 LAM 治疗出现 YMDD 变异患者的进一步抗病毒治疗措施,临床上有多种治疗方案,阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)的上市,使拉米夫定耐药患者受益颇多,ADV 对 YMDD 变异的 HBV 有较强的抑制作用<sup>[6]</sup>,且与 LAM 无交叉耐药位点,因而成为 LAM 耐药后的首选药物,EASL、AASLD 指南明确提出对于 LAM 耐药的患者,建议加用 TDF 或 ADV,但临床应用中常采用 ADV 单用、序贯或联合 LAM 治疗等措施,因此联合治疗效果是否更好,是一个需要迫切关注的问题。

## 资料和方法

### 一、检索策略

计算机检索 Medline、Embase、PubMed、Cochrane 临床对照试验资料库及中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国知识资源总库(CNKI),搜索临床试验注册库(WHO ICTRP)的相关在研文献,通过 ISI、CNKI 检索会议摘要,并追查了纳入文献的参考文献。检索年限均从建库到 2009 年 12 月。检索词包括:lamivudine、adeфовir dipivoxil、genetic variation、resistance \*、YMDD、mutant \*、hepatitis B、chronic、randomized controlled trial、randomized、慢性乙型肝炎、拉米夫定、阿德福韦酯、耐药、变异、随机对照等。

### 二、纳入与排除标准

纳入的研究类型是随机对照试验(RCT)。研究对象是 LAM 耐药的慢性乙型肝炎患者。排除标准:研究失访率 > 20%,合并其他病毒如巨细胞病毒、EB 病毒、HCV、HDV、HIV 重叠感染;代偿期及失代偿期肝硬化;肝癌及肝移植手术者;酒精性或自身免疫性肝病;妊娠或哺乳期妇女;半年内应用过干扰素或免疫调节剂治疗者。治疗方法:试验组为 ADV + LAM,对照组为单用 ADV。

### 三、疗效判定指标

本研究以丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 转阴或血清学转换率为主要指标。以不良事件发生情况(包括肾毒性、肝硬化及肝癌发生率等)、阿德福韦酯相关耐药发生率为次要指标。

### 四、质量评价和资料提取

由两名评价员对符合纳入标准的试验进行质量评价和资料提取,然后交叉核对,如有分歧通过讨论解决。

评价文献质量的方法主要采用由 Cochrane 协作网的方法学专家、编辑、系统评价员共同制定的新“偏倚风险评估”工具来评估纳入研究的偏倚风险性。主要从随机分配方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料偏倚的评估、其他偏倚评估、选择性报告结果偏倚的评估 6 个方面进行偏倚风险评估。

资料提取包括:纳入研究一般信息、样本量、干预特征(措施、剂量、疗程、随访时间)、患者的一般信息(种族、平均年龄、ALT 水平、血清抗原和病毒载量)及试验结果。



## 五、统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件包进行分析。研究进行异质性检验( $\chi^2$  test, *Chi-square* test)。根据异质性检验结果,决定是否合并效应量以及采用何种模型进行估计,研究间存在异质性时采用随机效应模型,无异质性时采用固定效应模型,结果以森林图(forest plot)表示。按试验设计的疗程不同进行亚组分析,必要时用敏感性分析判断结果的稳定性。

## 结 果

### 一、基本情况

共检索医学文献 668 篇,初筛符合文献共 225 篇,二次筛出符合标准的文献 18 篇(11 篇英文、7 篇中文),经阅读全文后排除 12 篇:5 篇英文文献为灰色文献,无全文,无法提出数据故排除;1 篇英文文献为队列研究;1 篇英文文献纳入人群为肝硬化患者;5 篇中文文献中标有随机,但经过电话或邮件得知均以患者的意愿入组。最后纳入随机对照试验文献 6 篇,其中英文文献 3 篇<sup>[7-9]</sup>,中文文献 3 篇<sup>[10-12]</sup>,见表 1。

表 1 纳入研究文献的一般特征

文献	国别	随访时间	性别(男/女)	年龄(岁)	样本量(T/C)
程全红等 <sup>[7]</sup>	中国	48 周	58/22	36.4 ± 10.1	80(40/40)
Peters 等 <sup>[11]</sup>	美国,英国,法国,加拿大	48 周	32/7	16 ~ 65	39(20/19)
邱源旺等 <sup>[8]</sup>	中国	48 周	90/30	21 ~ 52(39.6 ± 8.2)	59(30/29)
杨璞叶等 <sup>[9]</sup>	中国	48 周	115/31	16 ~ 62	146(73/73)
Rapti 等 <sup>[10]</sup>	希腊	48 周、96 周	39/3	39 ~ 76	42(28/14)
Vassiliadis 等 <sup>[12]</sup>	希腊	36 个月、48 个月	54/6	55 ± 13	60(45/15)

文献	HBeAg(+) / HBeAg(-)	治疗策略	监测指标
程全红等 <sup>[7]</sup>	80/0	ADV 10 mg/d vs ADV 10 mg/d + LAM 100 mg/d	BR, VR, eAg-c, eAg-sc
Peters 等 <sup>[11]</sup>	37/2	ADV 10 mg/d vs ADV 10 mg/d + LAM 100 mg/d	BR, VR, eAg-c, ADV-R, AE, eAg-sc
邱源旺等 <sup>[8]</sup>	33/26	ADV 10 mg/d vs ADV 10 mg/d + LAM 100 mg/d	BR, VR, eAg-sc, ADV-R
杨璞叶等 <sup>[9]</sup>	84/62	ADV 10 mg/d vs ADV 10 mg/d + LAM 100 mg/d	BR, VR, eAg-c, ADV-R, AE, eAg-sc
Rapti <sup>[10]</sup>	0/42	ADV 10 mg/d vs ADV 10 mg/d + LAM 100 mg/d	BR, VR, ADV-R, AE
Vassiliadis 等 <sup>[12]</sup>	0/60	ADV 10 mg/d vs ADV 10 mg/d + LAM 100 mg/d	BR, VR, ADV-R, AE

注:BR:生物化学应答(biochemical response);VR:病毒学应答(virologic response);eAg-c:HBeAg 清除(HBeAg clearance);eAg-sc:HBeAg 血清学转换(HBeAg seroconversion);ADV-R:ADV 耐药(ADV resistance);AE:不良事件(adverse event)

### 二、文献质量评价

采用由 Cochrane 协作网的方法学专家、编辑、系统评价员共同制定的新“偏倚风险评估”工具来评估纳入研究的偏倚风险性,通过 RevMan 5.0 软件处理结果(如图 1),可以看出纳入的 6 篇文献中 3 篇存在高度风险偏倚<sup>[7,9,10]</sup>,1 篇为低度风险偏倚<sup>[11]</sup>(见表 2),表明本系统评价的纳入文献质量不高,影响本研究的证据强度。

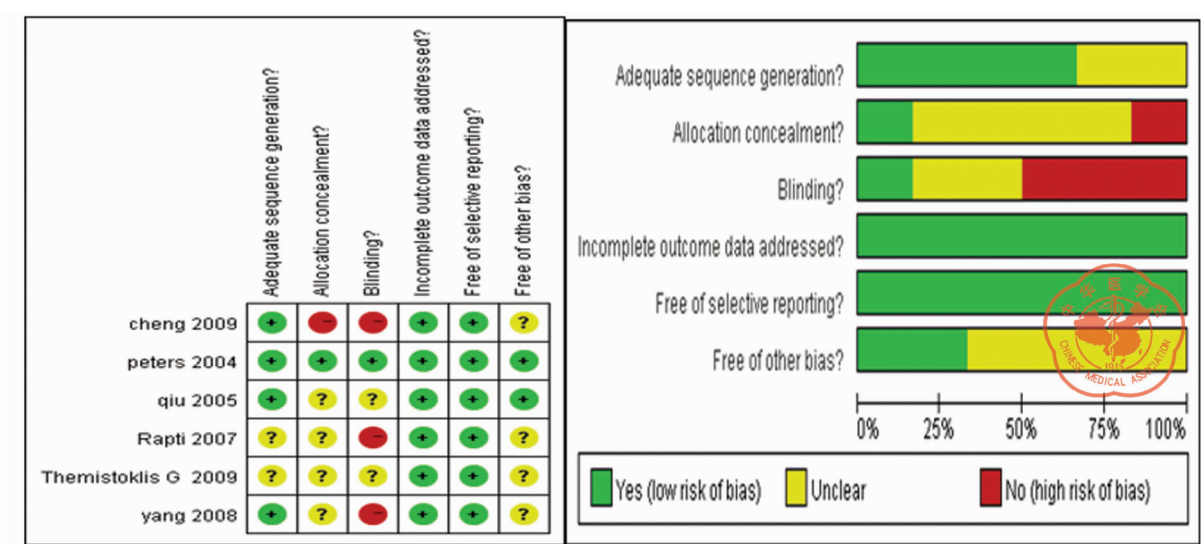


图 1 质量评价结果图

表 2 文献质量表

纳入研究	随机分配 是否正确	分配方案 隐藏	盲法	结果数据是否 完整性	无选择性报 告研究结果	无其他	风险偏倚度
程全红等 <sup>[7]</sup>	是	否	否	是	是	不清楚	高度
Peters 等 <sup>[11]</sup>	是	不清楚	不清楚	是	是	是	中度
邱源旺等 <sup>[8]</sup>	是	不清楚	否	是	是	不清楚	高度
杨璞叶等 <sup>[9]</sup>	不清楚	不清楚	否	是	是	不清楚	高度
Rapti 等 <sup>[10]</sup>	是	是	是	是	是	是	低度
Vassiliadis 等 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	不清楚	中度

三、研究结果

1. ALT 复常率:6 项 RCT 研究报道了 ALT 复常率,按试验设计的疗程不同进行亚组分析。Vassiliadis 等<sup>[12]</sup>研究观测 48 个月,其余 5 项研究均为 48 周。5 项 RCT 异质性检验结果( $Chi^2 = 4.42, P = 0.35, I^2 = 9\%$ )表明研究间不存在统计学异质性,采用固定效应模型计算  $OR = 1.84(95\% CI:1.12 \sim 3.00, P = 0.02)$ , Vassiliadis 等<sup>[12]</sup>研究  $OR = 80.29(95\% CI:4.18 \sim 1541.64, P = 0.004)$ ,均具有统计学意义。研究结果显示试验组 ALT 复常率高于对照组( $P < 0.05$ ),见图 2。

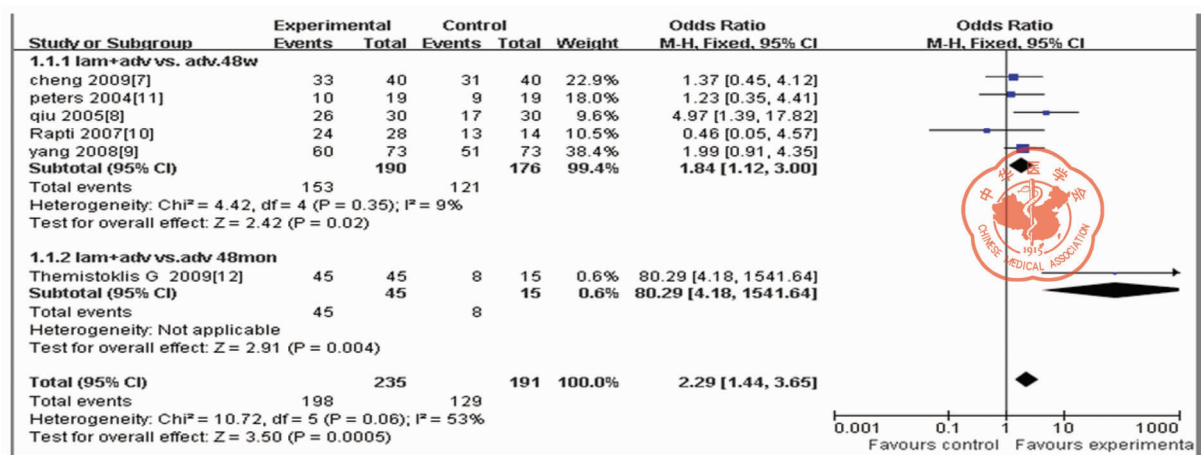


图 2 ALT 复常率

2. HBV DNA 低于检测下限的比率: 6 项 RCT 研究均报道了该指标, 各研究间无统计学异质性 ( $\chi^2 = 5.84, P = 0.32, I^2 = 14\%$ )。研究结果显示: 试验组 HBV DNA 低于检测下限的比率高于对照组 ( $RR = 1.27, 95\% CI: 1.12 \sim 1.46, P = 0.0004$ ), 见图 3。

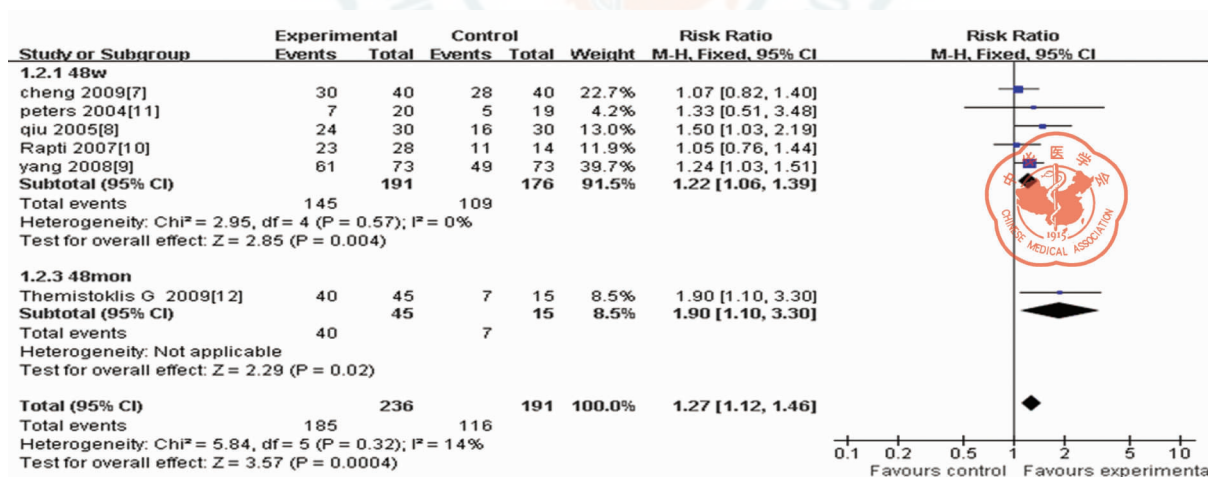
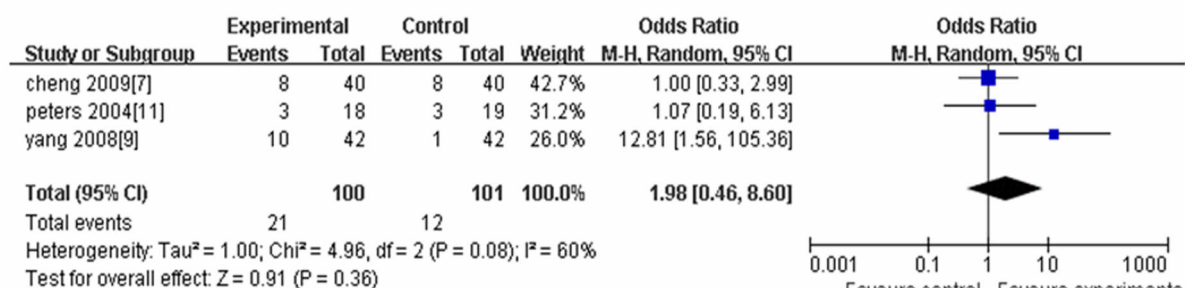


图 3 HBV DNA 低于检测下限的比率

3. HBeAg 阴转率: 3 项研究报道了该指标, 共纳入病例 201 个, 其中 ADV + LAM 组 100 例, 发生 HBeAg 转阴 21 例; ADV 组 101 例, 有 12 例出现 HBeAg 转阴, 3 项研究异质性检验结果 ( $\chi^2 = 4.96, P = 0.08, I^2 = 60\%$ ) 说明存在异质性, 不能合并处理。进一步行敏感性分析, 将统计学异质性较大的杨璞叶等<sup>[9]</sup>研究剔除后, 异质性消除 ( $\chi^2 = 0.00, P = 0.95, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型计算  $OR = 1.02, (95\% CI: 0.40 \sim 2.58), P = 0.97$ , 结果无统计学意义。说明单用

ADV 与 ADV + LAM 联合治疗者的 HBeAg 转阴率无统计学差异,见图 4。

A



B

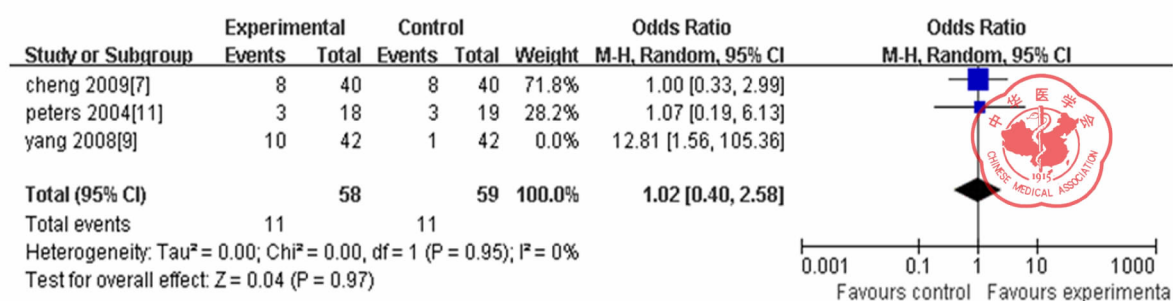


图 4 HBeAg 转阴率

4. HBeAg 血清学转换率:4 项 RCT 研究报道了该指标,各研究间无统计学异质性( $\chi^2 = 4.40$ ,  $P = 0.22$ ,  $I^2 = 32\%$ ),采用固定效应模型,结果显示两种治疗方法的 HBeAg 血清学转换率比较差异无统计学意义,  $RR = 1.30$  (95% CI: 0.63 ~ 2.68,  $P = 0.47$ ),见图 5。

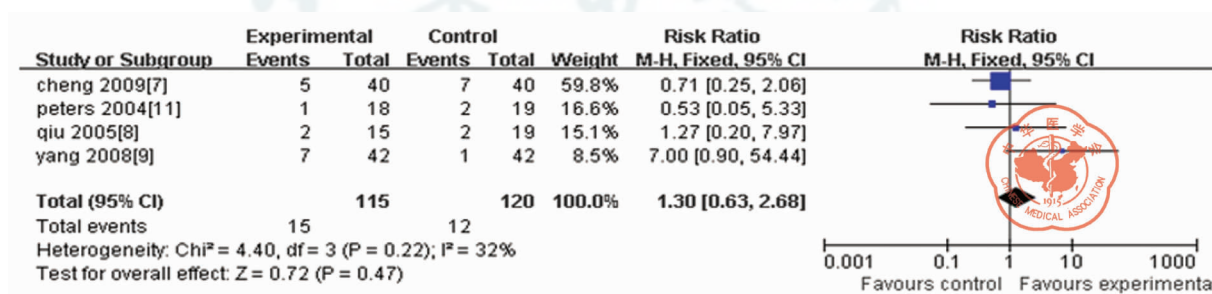


图 5 HBeAg 转阴率



5. ADV 相关耐药发生率:5 项 RCT 研究对该指标进行了报道,4 项研究异质性检验结果( $Chi^2 = 0.35, P = 0.84, I^2 = 0\%$ ),无统计学异质性,采用固定效应模型,结果显示  $OR = 0.13(95\% CI: 0.03 \sim 0.58), P = 0.008$ ,结果具有统计学意义。说明试验组 ADV 耐药发生率显著低于对照组。Vassiliadis 等<sup>[12]</sup>研究结果亦有统计学意义, $OR = 0.07(95\% CI: 0.01 \sim 0.40), P = 0.003$ ,说明随着治疗时间的延长,其效果更明显,见图 6。

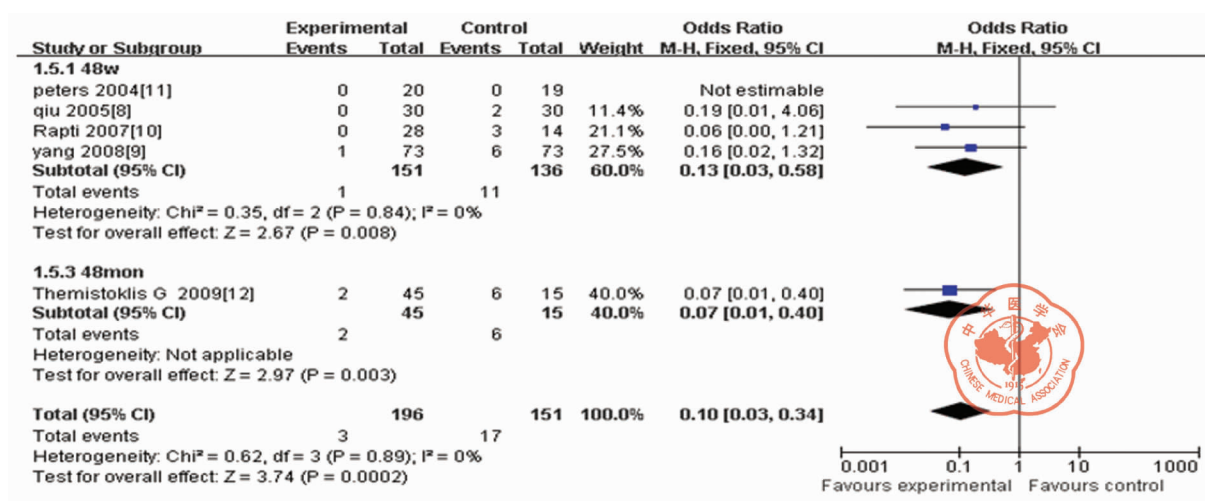


图 6 ADV 相关耐药发生率

6. 不良事件发生:6 项研究均报道了不良事件的发生。Peter 等<sup>[11]</sup>研究报道了 4 例严重不良事件,均为对照组病例,其中 2 例出现 HIV 感染;1 例出现肾绞痛住院治疗 1 d,好转后继续接受抗病毒治疗;1 例在 48 周后开盲治疗期间患憩室炎。研究明确指出所有不良事件发生与研究用药无关。治疗过程中无明显肾功能的异常改变,无一患者的血肌酐超过 0.5 mg/ml,血磷低于 1.5 mg/ml。2 项研究报道了肝癌的发生,Vassiliadis 等<sup>[12]</sup>研究中有 10 例患者发生肝癌,其中 7 例在治疗基线已为肝硬化,3 例在治疗过程中发展为肝硬化。治疗期间均出现了病毒学应答,癌变前存在 L180M 或 M204I/V/M 位点的变异,未见 ADV 耐药位点出现。Rapti 等<sup>[10]</sup>研究试验组 16 例肝硬化者中有 3 例发展成肝癌,但与对照组间差异无统计学意义( $P = 0.545$ )。在继续治疗观察期间,试验组中有 2 例肝硬化患者在治疗 40 个月时由于血肌酐清除率下降而将 ADV 减量为 10 mg,隔日一次。邱源旺等<sup>[8]</sup>研究 ADV 单药治疗 12 周时,1 例患者出现重症肝炎倾向,经加用 LAM 和人工肝治疗后好转。3 项研究报道了不良反应的发生,有乏力、恶心、腹痛、腹泻、脱发、食欲减低、关节痛、便秘等<sup>[7,9,11]</sup>。

## 讨 论

2009 年欧洲肝脏病协会临床治疗指南中明确提出,LAM 耐药后在无替诺福



韦酯应用时,可进行联合治疗<sup>[13]</sup>。有研究表明 LAM 联合 ADV 在抑制病毒能力强,低耐药发生方面效果明显优于单用 ADV 治疗<sup>[14,15]</sup>。本研究结果也表明,与 ADV 单药治疗相比,ADV 联合 LAM 治疗对于 LAM 耐药的慢性乙型肝炎患者的 ALT 复常率、HBV DNA 低于检测下限的比率高,ADV 耐药发生率低,HBsAg 阴转率和血清学转换率类似。应用期间无明显不良反应发生。在纳入研究的随访时间内(最长为 48 个月)难以实现血清学改变,但长期治疗效果如何值得研究。

秦艳丽等<sup>[16]</sup>研究显示,出现 HBV YMDD 变异后单用 ADV 治疗 48 周和 96 周的耐药率分别为 4.3% 和 10.5%。其 HBV 耐药株进化分析结果显示,ADV 单药治疗后,虽然 YMDD 变异株比例逐渐下降,但 rtA181S 变异株出现并逐渐增多,随着治疗时间的延长,又出现了 rtA181S + N236T 联合变异株,出现病情反跳及肝功能失代偿的危险。其原因可能是停用 LAM 后 HBV 野生株大量复制,而 ADV 对野生株的作用相对较弱,不能有效抑制病毒复制,从而诱发和加重免疫性肝损伤。研究显示,在治疗 12 个月时 HBV DNA 低于检测下限的效果与 ADV 联合 LAM 或单用 ADV 治疗方案无关,主要由 HBV DNA 基线水平决定<sup>[17]</sup>。研究表明对于 HBsAg 阴性、HBV DNA  $< 10^7$  拷贝/ml 的慢性乙型肝炎患者,ADV 治疗效果更优越。所以对于初始 LAM 单药治疗的患者,应密切监测变异情况以便及时调整治疗方案,为患者争取良好的治疗时机。最近研究发现治疗 12 个月后若 HBV DNA 仍可检测到,可以预测 ADV 耐药发生,但亦有资料显示联合治疗组患者虽检测到 HBV DNA 阳性,但无一发生 ADV 耐药,HBV DNA 持续阳性表明存在 LAM 耐药变异株,很可能为 ADV(10 mg/d) 药量不足所致。因为实际工作中 ADV 10 mg/d 的用量是从安全性出发,而非该药发挥最大作用的剂量。对于 HBV DNA 持续阳性超过 3 年以上的患者,将 ADV 改为 20 mg/d,HBV DNA 可明显下降至低于检测下限水平,且无不良反应发生<sup>[18]</sup>。乙型肝炎的自然进程复杂多变,难以预测,治疗的确切效果尚需进行更多的临床随机对照试验来证实。

在纳入的 6 项研究中,纳入样本例数在 39 ~ 146,有 4 项研究<sup>[8,10-12]</sup> 为小样本 ( $n < 30$ ) 研究,有可能影响本研究的结果。经过偏倚风险评估得出:3 项研究存在高度风险偏倚,2 项研究为中度风险偏倚,仅有 1 项研究偏倚风险低。本试验的 2 项研究<sup>[10,12]</sup> 随机方法不清楚;5 项研究<sup>[7-10,12]</sup> 未对隐蔽分组进行描述,1 项研究 Rapti 等<sup>[10]</sup> 为开放性试验,两项研究分别采用 2:1 或 3:1 比例纳入患者<sup>[10,12]</sup>,组间的可比性差,均影响了研究质量和结论的证据等级。

临床试验应实行公开透明的报告,并在设计上予以更高的要求以提高研究质量,将研究偏倚的危险性降到最低。今后开展的临床研究应充分考虑到现有研究的局限性,尤其是在设计方案上要进一步改进,最好能结合经济学、生活质量评价以及肝组织学的改变以使其更加完善。

## 参 考 文 献

- 1 Maddrey WC. Hepatitis B: An important public health issue. Medical Virology, 2000, 3(61):362-366.

- 2 Liu S, Zhang H, Gu C, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Natl Cancer Inst*, 2009, 101(15):1066-1082.
- 3 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006, 295(1):65-73.
- 4 卫生部与中国疾病预防控制中心. 全国人群乙型肝炎血清流行病学调查结果. 2008.
- 5 Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2004, 126(1):91-101.
- 6 Baker DE. Adefovir dipivoxil: focus on its use in the treatment of chronic hepatitis B. *Rev Gastroenterol Disord*, 2005, 5(2):89-100.
- 7 程全红, 陈川英, 陈芳, 等. 阿德福韦酯治疗 YMDD 变异慢性乙型肝炎的临床观察. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12(3):212-213.
- 8 邱源旺, 蒋祥虎, 黄利华, 等. 乙型肝炎病毒 YMDD 变异的治疗对策. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(3):171-174.
- 9 杨璞叶, 刘山红, 冯彪. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药患者疗效观察. *第四军医大学学报*, 2008, 29(2):155-157.
- 10 Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(2):307-313.
- 11 Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2004, 126(1):91-101.
- 12 Vassiliadis TG, Gioulema O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg-chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1):54-60.
- 13 European Association for the study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(2):227-242.
- 14 Gaia S, Barbon V, Smedile A, et al. Lamivudine-resistant chronic hepatitis B: an observational study on adefovir in monotherapy or in combination with lamivudine. *J Hepatol*, 2008, 48(4):540-547.
- 15 Kwon HC, Cheong JY, Cho SW, et al. Emergence of adefovir-resistant mutants after reversion to YMDD wild-type in lamivudine-resistant patients receiving adefovir monotherapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(1):49-54.
- 16 秦艳丽, 张继明, 黄玉仙, 等. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的耐药率及耐药株进化情况. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(1):4-7.
- 17 Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatol*, 2005, 42(Suppl 2):17.
- 18 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, 348(9):808-816.

(收稿日期:2011-03-15)

(本文编辑:孙荣华)

甄秀梅, 罗光汉, 吴泰相, 等. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者随机对照试验的 Meta 分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(4):449-458.