

# 恩替卡韦初治及核苷酸类似物经治慢性乙型肝炎患者5年的疗效分析

罗杰 李向永 吴元凯 林国莉 庞毅华 张潇 崇雨田

**【摘要】 目的** 观察恩替卡韦(ETV)初治及核苷酸类似物(NAs)经治慢性乙型肝炎患者5年的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析本院门诊随访的226例慢性乙型肝炎患者使用ETV单药治疗5年的疗效,其中ETV初治患者165例,NAs经治患者61例,其中LAM经治患者55例,根据LAM-ETV治疗经历的不同将入组患者分为连续治疗组、不连续治疗组和复杂经历组。观察随访5年ETV初治及NAs经治患者HBV DNA低于检测下限的比率、ALT复常率、HBeAg血清学转换率、耐药情况及安全性。**结果** 患者的中位随访时间为24.5个月(3~68个月)。ETV初治患者3个月、6个月、1年、2年、3年、4年和5年HBV DNA低于检测下限的比率分别为61.2%、78.9%、86.2%、90.3%、97.4%、93.3%和100%;ALT复常率分别为68.5%、78.3%、79.7%、85.9%、85.4%、94.4%和83%。HBeAg阳性患者血清学转换率3年时为25%;NAs经治患者HBV DNA低于检测下限的比率治疗1年时达80.7%,但继续治疗后HBV DNA低于检测下限的比率呈下降趋势。LAM经历患者中,1年后不连续治疗组HBV DNA低于检测下限的比率显著高于连续治疗组和复杂经历组(100% vs 66.7%和50%)。25例ETV初治患者未检测到ETV耐药的发生。14例NAs经治患者的耐药位点检测结果发现,发生LAM耐药者9例,发生ADV耐药1例,发生ETV耐药2例,发生LdT耐药变异7例。未观察到严重不良事件。**结论** 临床实践中,ETV治疗安全、有效,ETV初治1年发生部分病毒学应答的患者继续治疗,大部分患者仍可取得病毒学应答。NAs经治患者中,接受LAM-ETV序贯治疗或有复杂治疗经历的患者,继续ETV单药治疗疗效差,尤其是发生LAM耐药的患者,不推荐直接改用ETV单药治疗。

**【关键词】** 肝炎,乙型,慢性;恩替卡韦;核苷(酸)类似物;耐药

**Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in entecavir-naïve and nucleoside analogues-experienced patients with chronic hepatitis B** LUO Jie, LI Xiang-yong, WU Yuan-kai, LIN Guo-li, PANG Yi-hua, ZHANG Xiao, CHONG Yu-tian. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: CHONG Yu-tian, Email: yitchong2005@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the efficacy and safety of entecavir (ETV) treatment for up to 5 years in ETV-naïve and nucleos(t)ide analogues (NAs) experienced patients with chronic hepatitis B. **Methods** Total of 226 patients who received ETV 0.5 mg/d monotherapy for at least 3 months were analyzed, retrospectively, 165 cases of whom were ETV-naïve and 61 cases were NAs-experienced. Fifty-five lamivudine (LAM) experienced patients were divided into consecutive treatment group, inconsecutive treatment group, and complex experienced treatment group. The rates of HBV DNA undetectable, ALT normalization, HBeAg seroconversion, resistance and safety were evaluated, respectively. **Results** The median follow-up duration was 24.5 months (3-68 months). For ETV-naïve chronic hepatitis B patients, the cumulate rates of HBV DNA undetectable reached 61.2%, 78.9%, 86.2%, 90.3%, 97.4%, 93.3% and 100% at 3 months, 6 months, 1 year, 2 years, 3 years, 4 years and 5 years, respectively. While the ALT normalization rates reached 68.5%, 78.3%, 79.7%, 85.9%, 85.4%, 94.4% and 83%, respectively. The rate of HBeAg seroconversion reached 25% at 3 years. Whereas the cumulative rates of HBV DNA undetectable reached 80.7% for NAs-experienced patients with chronic hepatitis B and declined

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.01.005

基金项目:国家“十一五”科技重大专项(No. 2009ZX10001-018);中美上海施贵宝制药有限公司横向基金

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染科

通讯作者:崇雨田,Email:yitchong2005@126.com

gradually with therapy going on. In LAM-experienced patients, the rate of HBV DNA undetectable in inconsecutive treatment group was significantly higher than those in the other two groups. At baseline, no ETV-resistance was detected in 25 ETV-naïve patients. Among 14 NAs-experienced patients, there were 9 cases with LAM-resistance, 1 case with ADV-resistance, 2 cases with ETV-resistance and 7 cases with LdT-resistance. No serious adverse event was reported. **Conclusions** Long-term ETV treatment of ETV-naïve was effective and safe. Adjustment of ETV monotherapy in NAs-naïve patients with a partial virological response at 1 year may be unnecessary. For patients with prior history of lamivudine-resistance, it's not recommended to switch directly to ETV monotherapy.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Entecavir; Nucleos(t)ide analogues; Drug resistance

目前乙型肝炎抗病毒治疗药物主要有两大类,即干扰素和核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]。恩替卡韦(entecavir, ETV)为环戊基鸟嘌呤核苷类似物,在随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究中证实其抗 HBV 疗效十分肯定。然而,临床中 ETV 初治患者 1 年仍未取得完全病毒学应答者,或之前进行过 NAs 治疗,或因不规范治疗、依从性差、经济欠佳等多种原因导致停药、中断治疗或随意更改治疗方案者,继续 ETV 单药治疗疗效,尚少见报道。本研究旨在观察 ETV 初治及 NAs 经治患者的长期疗效,为临床治疗方案的选择提供更多依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

回顾性分析 2006 年 6 月~2011 年 11 月中山大学附属第三医院感染科门诊共 226 例随访患者的临床资料,均符合《慢性乙型肝炎防治指南 2010 版》的诊断标准,均给予恩替卡韦单药抗病毒治疗。入选标准:年龄 18~65 岁,治疗前 HBsAg 阳性持续时间 >6 个月,HBV DNA >  $1 \times 10^4$  拷贝/ml,ALT > 2 倍正常值上限,ETV 治疗 3 个月以上。

排除标准:合并其他肝炎病毒感染,合并 HIV 感染,合并酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病等可导致肝功能异常的情况,排除孕妇及哺乳期妇女以及其他可能影响研究进行的情况。均详细告知患者治疗过程中长期服药、病毒耐药可能引起的不良反应及病情变化,并签署知情同意书。ETV 治疗患者共 298 例,其中 72 例患者不满足入组条件:12 例患者 ETV 治疗不足 3 个月,49 例失访,5 例治疗前 HBV DNA <  $1 \times 10^4$  拷贝/ml,6 例基线资料不全,故最终 226 例患者纳入分析。

### 二、研究设计及方案

1. 研究对象均口服恩替卡韦(0.5 mg/d,中美上海施贵宝制药有限公司产品),每 3~6 个月进行 1 次 HBV DNA 定量、HBV 血清学标志物、肝功能、AFP 及肝脏彩色超声。每次随访时留取 2 ml 血清

标本,冻存于  $-80^{\circ}\text{C}$ ,备用。对部分患者进行耐药基因型检测。患者每次回访均详细询问病情及有无不良事件发生。

2. 研究终点:主要研究终点:ETV 初治及 NAs 经治患者在 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年和 5 年的 HBV DNA < 100 IU/ml 或  $1 \times 10^3$  拷贝/ml (国产达安基因试剂检测)患者的比例。

次要研究终点:ETV 初治及 NAs 经治患者在 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年和 5 年达到 ALT 复常率、HBeAg 血清学转换率。

3. 相关概念:部分病毒学应答<sup>[1]</sup>:ETV 治疗 48 周,HBV DNA 下降 >  $2.0 \log_{10}$  拷贝/ml,但仍高于国产试剂检测限最低值( $1 \times 10^3$  拷贝/ml 或 100 IU/ml)。

完全病毒学应答:指血清 HBV DNA 检测不到(PCR 法)或低于检测下限。

4. 检测方法:生物化学指标采用全自动生化仪及其配套试剂检测;HBV DNA 载量采用 PCR 定量方法进行检测,检测下限为  $1 \times 10^3$  拷贝/ml 或 100 IU/ml,试剂均购自达安基因公司;HBsAg、HBeAg 和 HBeAb 采用罗氏化学发光法检测。

### 三、统计学处理

采用统计学软件 SPSS 19.0 对数据进行分析。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,HBV DNA 取对数后再进行计算;非正态分布数据采用中位数表示,计量资料行  $t$  检验,计数资料( $n < 40$ )采用 Fisher 精确概率法进行检验,率的比较采用卡方检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组病例的一般资料

病例基线情况如表 1 所示:226 例 ETV 治疗患者中 ETV 初治者 165 例, NAs 经治者 61 例,其中男性 198 例(87.6%),乙型肝炎家族史 137 例(60.6%),HBeAg 阳性者 105 例(46.5%),肝硬化患者 74 例(32.7%),基线 HBV DNA 为  $(6.05 \pm 1.39) \log_{10}$  拷贝/ml,中位随访月数为 24.5(3~68)个月。

表 1 入组病例的基线情况

分组	例数	男性[例(%)]	平均年龄 (岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ )	随访时间 (月,中位数)	LAM 经治 [例(%)]	LdT 经治 [例(%)]
ETV 初治	165	143(86.7)	41.45	23.17 $\pm$ 3.17	23.0(3~66)	0(0)	0(0)
NAs 经治	161	55(90.1)	41.90	22.54 $\pm$ 3.53	30.0(3~68)	50(82.0)	6(9.84)
合计	226	198(87.6)	41.57	22.99 $\pm$ 3.28	24.5(3~68)	50(22.1)	6(2.65)
分组	例数	ADV 经治 [例(%)]	肝硬化 [例(%)]	基线 ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$ )	基线 HBV DNA ( $10_{10}$ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$ )	HBeAg 阳性 [例(%)]	乙型肝炎家族史 [例(%)]
ETV 初治	165	0(0)	57(34.5)	140.67 $\pm$ 284.27	6.05 $\pm$ 1.35	78(47.3)	102(61.8)
NAs 经治	161	20(32.8)	17(27.9)	109.91 $\pm$ 134.83	6.03 $\pm$ 1.52	27(44.3)	35(57.4)
合计	226	20(8.85)	74(32.7)	132.37 $\pm$ 252.86	6.05 $\pm$ 1.39	105(46.5)	137(60.6)

## 二、ETV 初治患者的疗效

ETV 初治患者基线情况如表 1, ETV 治疗 3 个月以上者 165 例, 其中男性 143 例(86.7%), 随访中位月数 23(3~66)个月, 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年和 5 年的随访人数分布情况如图 1 所示。ETV 初治患者随访 1 年、3 年和 5 年的 HBV DNA 低于检测下限的比率分别为 86.2%、97.4% 和 100% (图 2); ALT 复常率分别为 79.7%、85.4% 和 83% (图 3); HBeAg 阳性患者血清学转换率治疗 1 年、2 年和 3 年分别为 13.2%、22.5% 和 25% (图 4)。其中 25 例 ETV 初治患者基线耐药位点检测结果发现 1 例患者存在 ADV 耐药位点 (rtN236T), 未发现 LAM 耐药变异位点及 ETV 耐药位点。

## 三、初治患者部分病毒学应答情况

治疗 1 年后部分病毒学应答患者基线及继续 ETV 单药治疗疗效情况见表 2。其中 1 年内发生部分病毒学应答的患者有 19 例(19/165, 11.5%), 继续治疗至 2 年, 8 例(8/12, 66.7%) 患者取得病毒学应答, 4 例患者治疗 3 年时全部取得病毒学应答。

## 四、NAs 经治患者疗效

61 例 NAs 经治患者, 基线情况如表 1, NAs 经治情况如图 5 所示。NAs 经治患者在 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年和 5 年的 HBV DNA 低于检测下限的比率分别为 55.7%、66.7%、80.7%、85%、92%、83.3% 和 66.7% (图 2), 随着治疗时间的延长, HBV DNA 低于检测下限的比率升高, 但是仍低于 ETV 初治患者, ALT 复常率在 1 年前稍高于 ETV 初治患者 (图 3), 随后在 2 年后呈现下降趋势, HBeAg 血清学转换率在治疗 2 年、3 年时均为 30%, 虽稍高于 ETV 初治患者, 但两者差异无统计学意义 (图 4)。

LAM 经治患者共 55 例, 根据 LAM 使用经历分为 LAM 单药组和复杂经历组 (LAM/ADV/LdT 序贯、联合或多种经历)。LAM 单药组根据 LAM-ETV 治疗是否中断, 分为连续治疗组和不连续治疗组。不连续治疗组指既往使用 LAM 至使用 ETV 期间停

药半年以上, 而半年以下者纳入连续治疗组。其基线情况见表 3, 各时间点 HBV DNA 低于检测下限的比率见图 6。其中不连续治疗组有 1 例患者在 2 年半后发生病毒学突破, 最终采用 ETV + ADV 挽救治疗; 连续治疗组有 3 例患者最终采用 ETV + ADV 挽救治疗, 复杂经历组中 6 例患者最终采用 ETV + ADV 挽救治疗, 2 例患者采用 LAM + ADV 治疗。

## 五、耐药情况

25 例 ETV 初治患者基线进行预存耐药位点检测, 其中检测到 ADV (rtN236T) 位点变异 1 例, 未发现 LAM 和 ETV 耐药变异位点。

对 14 例 NAs 经治患者耐药位点检测发现, 发生 LAM 耐药 9 例, 发生 ADV 耐药 1 例, 发生 LdT 耐药 7 例, 发生 ETV 耐药 2 例 (rtL180M + rtT184A + rtM204V, rtL180M + rtT184A + rtS202G + rtM204V), 此 2 例患者均为 LAM-ETV 序贯治疗组, 之前均检测到有 LAM 耐药, 使用 ETV 治疗后分别在 1 年和 2 年时出现耐药, 随后改用 ETV + ADV 联合治疗, 此 2 例患者治疗后 HBV DNA 变化情况如图 7 所示。

## 六、安全性

入组患者均未观察到不良事件的发生。

## 讨 论

我国慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)提出治疗总体目标是最大限度地长期抑制或清除 HBV, 以减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化, 延缓和阻止疾病进展, 减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞癌及其并发症的发生, 从而改善患者生活质量和延长存活时间。最大限度地长期抑制或清除 HBV, 抗病毒治疗是关键<sup>[2]</sup>。ETV 作为一种强效、安全的核苷类似物, 已成为临床一线抗 HBV 药物。但随着 NAs 的广泛应用, 临床上观察到部分患者由于出现应答不佳、治疗不规范、依从性差或经济条件等多种原因而随意停药或更改治疗方案, 这为初始及经治患者药物的选择带来诸多困扰。本研究旨在观察 ETV 初治及经治患者的长期疗效, 为临床治疗提供参考。



表 2 部分病毒学应答患者基线资料和继续 ETV 治疗的疗效

治疗时间	例数	男性(例, %)	平均年龄 (岁)	BMI( $\bar{x} \pm s$ )	基线 HBV DNA ( $\log_{10}$ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$ )	HBV DNA ( $\log_{10}$ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$ )
48 周	19	16(84.2)	40.10	21.68 $\pm$ 2.93	6.66 $\pm$ 1.51	3.24 $\pm$ 0.99
72 周	17	15(88.2)	40.05	21.60 $\pm$ 2.99	6.94 $\pm$ 0.99	2.32 $\pm$ 1.40
96 周	12	11(91.7)	40.58	21.36 $\pm$ 2.74	6.93 $\pm$ 1.03	2.22 $\pm$ 0.79
120 周	9	8(88.7)	40.66	20.26 $\pm$ 2.15	6.75 $\pm$ 1.17	2.23 $\pm$ 0.84
144 周	4	3(75.0)	40.75	20.52 $\pm$ 2.30	6.59 $\pm$ 1.24	1.70 $\pm$ 0

治疗时间	例数	HBeAg 阳性 [例(%)]	血清学转换率 [例(%)]	HBV DNA 低于检测下限 [例(%)]	ALT 复常率(%)
48 周	19	9(47.4)	-	-	-
72 周	17	8(47.1)	0(0)	11(64.7)	14(82.3)
96 周	12	6(50.0)	0(0)	8(66.7)	11(91.7)
120 周	9	5(55.6)	1(11.1)	7(77.8)	7(77.8)
144 周	4	3(75.0)	0(0)	4(100)	4(100)

注:“-”未进行统计

表 3 LAM 经治患者分组及基线特征

组别	例数	男性 (例, %)	年龄(岁, 中位数)	基线 HBV DNA ( $\log_{10}$ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\bar{x} \pm s$ )
LAM-ETV 连续治疗组	13	10(76.9)	46(28~61)	5.28 $\pm$ 1.55	23.32 $\pm$ 2.70
LAM-ETV 不连续治疗组	26	25(96.1)	40(23~51)	6.41 $\pm$ 1.46	22.48 $\pm$ 3.86
复杂经历组	16	14(87.5)	35.5(18~54)	5.50 $\pm$ 1.59	22.49 $\pm$ 3.21

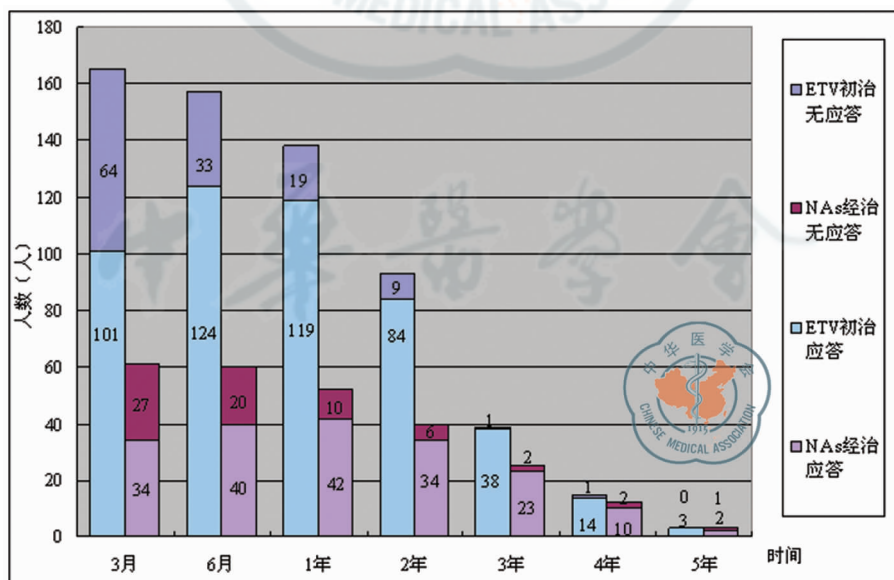
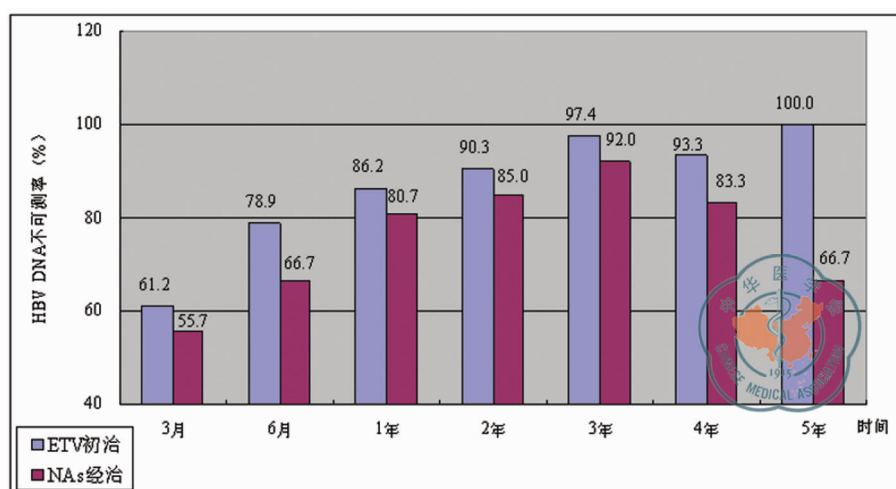
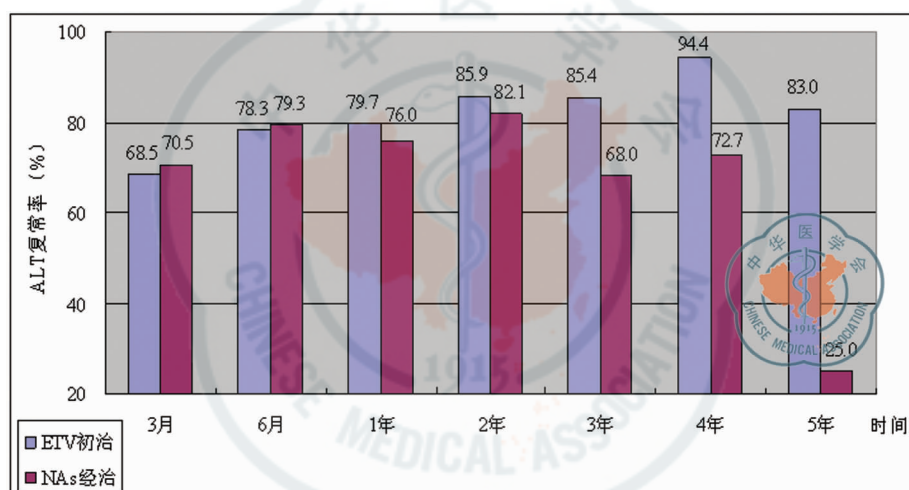
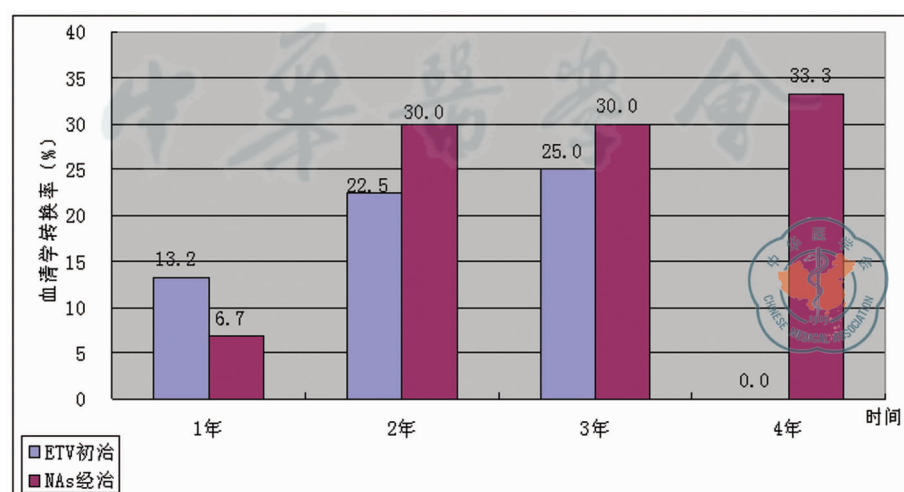


图 1 ETV 初治及 NAs 经治患者人数分布图

图 2 ETV 初治及 NA<sub>s</sub> 经治患者病毒学应答情况图 3 ETV 初治及 NA<sub>s</sub> 经治患者 ALT 复常率

注:由于 ETV 初治及 NA<sub>s</sub> 经治患者观察到 5 年的人数相对较少,故血清学转换率 5 年数据未列出

图 4 ETV 初治及 NA<sub>s</sub> 经治患者血清学转换率

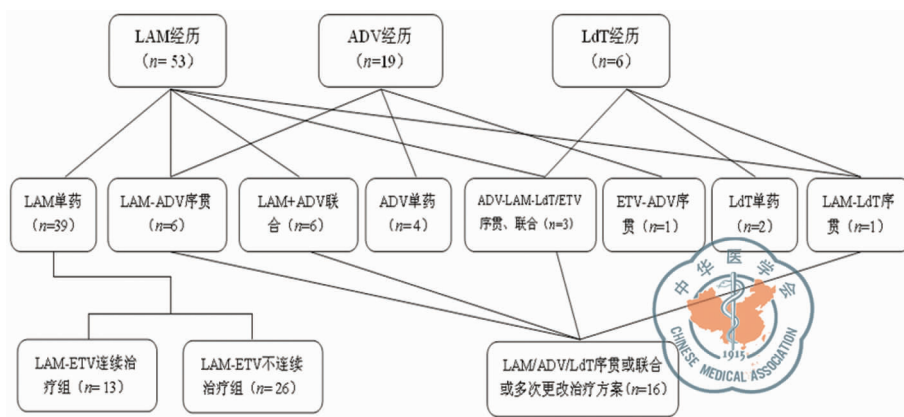
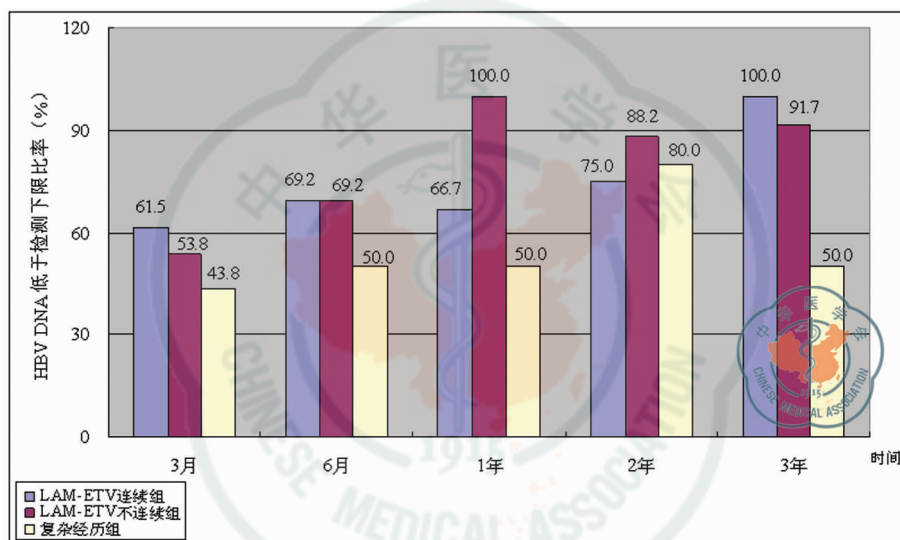
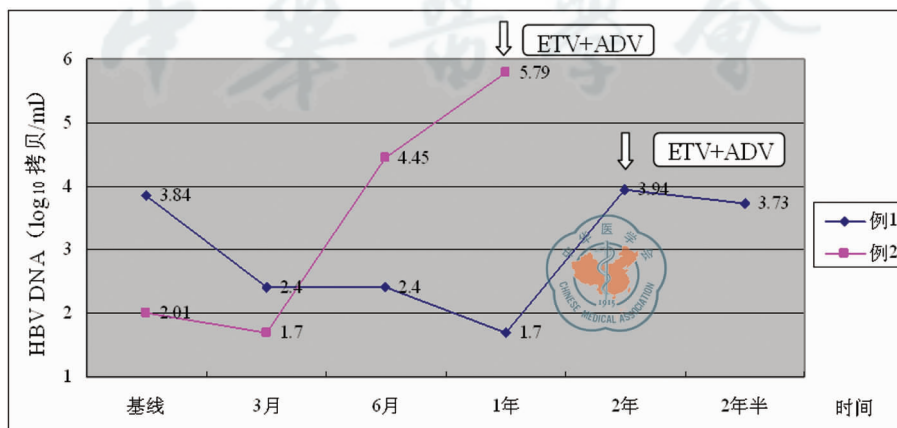


图 5 核苷酸类似物治疗经历图



注:2 年半随访 7 例患者,2 例未取得病毒学应答,这两例患者未随访到 3 年,所以 3 年时 LAM-ETV 连续组 5 例全部取得病毒学应答。另外,4 年以上有 LAM 经历的患者人数少于 5 人,故 4 年以上患者未纳入分析

图 6 LAM 经历患者 HBV DNA 低于检测下限比率比较



注:1 例患者随访到 1 年,1 例患者随访到 2 年半时间,目前这 2 例患者仍在继续随访中

图 7 2 例 ETV 耐药患者 HBV DNA 变化情况

临床试验已证实 ETV 抗 HBV 的疗效佳,其在病毒学、组织学和生物化学改善方面均优于 LAM、ADV<sup>[3-4]</sup>。进一步研究也证实了 ETV 能长期有效的抑制 HBV DNA,且耐药率极低<sup>[5-7]</sup>。本研究表明,随着治疗时间的延长,ETV 初治患者在不同时间点的 HBV DNA 低于检测下限的比率呈上升趋势,2 年时 HBV DNA 低于检测下限的比率达 90% 以上,治疗 12 周、24 周 HBV DNA 下降幅度高,低于检测下限的比率显著增加,这也证实了 ETV 强效抑制 HBV 复制。ALT 复常率随着治疗时间的延长逐渐增加,HBeAg 血清学转换率在治疗 1 年时为 13.2%,2 年时为 22.5%,与国内报道一致<sup>[8]</sup>。

本研究观察到 ETV 初治患者在治疗 1 年后,仍有部分患者(19/138)未能取得完全病毒学应答,与文献<sup>[9]</sup>报道(10%~30%)相似。根据 Keeffe 等<sup>[10-11]</sup>提出的路线图概念,建议此部分患者更改治疗方案,然而,Zoutendijk 等<sup>[12]</sup>研究显示,ETV 初治 48 周时发生部分病毒学应答的患者中,尤其是 HBV DNA 定量 <1000 IU/ml 的患者,81% 在延长疗程后仍可达到完全病毒学应答,因此,认为大多数 ETV 治疗 48 周发生部分病毒学应答的初治患者不需要改变治疗方案。本研究提示,ETV 初治 1 年发生部分病毒学应答的患者 18 例,继续治疗到 2 年有 66.7% (8/12) 患者取得病毒学应答,治疗到 2 年半有 80% (8/10) 的患者取得病毒学应答,随访至 3 年,有 4 例取得完全病毒学应答,提示对于 ETV 初治患者,ETV 抑制病毒作用强,即使在 1 年内未能达到完全病毒学应答,如果继续坚持长期治疗,较多患者仍能取得较好的疗效,在密切监测的情况下,不必急于更改治疗方案。

对于有 NAs 经历的患者,ETV 治疗疗效是否受先前抗病毒治疗经历的影响呢? 有研究表明,ETV 抗病毒疗效不会受到先前 ADV 经治、甚至 ADV 耐药的影响<sup>[13]</sup>,但是发生 LAM 耐药后,使用 ETV 治疗疗效明显下降,耐药率会显著升高<sup>[14]</sup>。本研究结果提示,NAs 经治患者,HBV DNA 低于检测下限的比率随着治疗时间的延长逐渐增加,治疗到 1 年,HBV DNA 低于检测下限的比率达到 80%,3 年以后 HBV DNA 低于检测下限的比率呈下降趋势。与 ETV 初治患者相比,HBV DNA 低于检测下限比率低于初治患者,但两组差异无统计学意义。这可能与 3 年之前 NAs 经治患者中发生 LAM 耐药的患者数量较少有关。然而,LAM 经治患者中,连续或不连续使用 LAM-ETV,是否对 ETV 的疗效有影响? 本研究结果显示,不连续治疗组在 ETV 治疗 1 年后,HBV DNA 低于检测下限的比率较其他两组显著升高,与李蔚

莉等<sup>[15]</sup>研究结果一致。究其原因,可能与不连续治疗组在使用 ETV 前均停用 LAM 超过半年时间,中断 LAM 治疗后,耐药株会逐渐消失,野毒株会重新出现<sup>[16]</sup>。但连续治疗组与不连续治疗组间比较,HBV DNA 低于检测下限的比率差异无统计学意义,可能与病例数相对较少有关,有待于进一步扩大样本量继续观察。同时,复杂经历组 HBV DNA 低于检测下限的比率明显低于其他两组,可能因多次更改治疗方案而更易诱发耐药突变产生。最终复杂经历组有 6 例患者均采用了 ETV + ADV,2 例患者因经济原因采用 LAM + ADV 进行挽救治疗,目前这些患者仍在随访中。

25 例 ETV 初治患者中并未检测到 ETV 预存耐药,提示 ETV 初治患者中发生预存耐药者较少。多次更改治疗方案,特别是先前有 LAM 耐药的患者,极易发生 ETV 耐药。本研究中发生 ETV 耐药患者 2 例,之前均产生了 LAM 耐药,且都为 LAM-ETV 序贯治疗患者,提示检测到 LAM 耐药的患者,继续使用 ETV 治疗易导致 ETV 耐药发生,进而影响后续疗效。也有研究探讨了 ADV 疗效欠佳的患者使用 ETV 继续治疗,发现改用 ETV 后疗效并不满意。Reijnders 等<sup>[17]</sup>的研究结果表明,无论先前是否有 LAM 经历,ADV 治疗过程中 HBV DNA 仍持续高载量的患者使用 ETV 挽救治疗时,HBV DNA 下降不明显。Park 等<sup>[18]</sup>研究发现先前发生 LAM 耐药的患者换用 ADV 治疗失败后更换 ETV 继续治疗,随着治疗时间的延长,ETV 耐药风险显著增加。本研究中单独使用 ADV 后换用 ETV 的患者数量较少,其疗效有待于进一步扩大样本进行观察。

总之,ETV 在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中疗效肯定、安全性高,可作为慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线选择药物,尤其是对于初治患者,ETV 治疗能够取得较好的病毒学应答,即使在治疗 1 年内未能取得完全病毒学应答的患者,继续 ETV 治疗后仍有大部分患者能够取得完全病毒学应答,对于有 LAM 经历的患者,应在使用 ETV 前检测其是否存在 LAM 耐药,若存在 LAM 耐药,则不建议直接换用 ETV 单药治疗。

## 参 考 文 献

- 1 侯金林,崇雨田,李兰娟,等. 核苷(酸)类药物联合治疗慢性乙型肝炎专家建议. 中华临床感染病杂志,2011,4(2):65-68.
- 2 中华医学会感染病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版,2011,5(1):79-100.
- 3 Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J



- Med, 2006, 354(10):1001-1010.
- 4 Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, 354(10):1011-1020.
- 5 Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV, et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2009, 16(11):784-789.
- 6 Chang TT, Lai CL, Seung KY, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51(2):422-430.
- 7 Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*, 2010, 52(6):791-799.
- 8 姚光弼, 任红, 徐道振, 等. 慢性乙型肝炎患者持续应用恩替卡韦治疗 3 年的疗效. *中华肝脏病杂志*, 2009, 12(17):881-886.
- 9 Lampertico P. Partial virological response to nucleos(t)ide analogues in naïve patients with chronic hepatitis B: from guidelines to field practice. *J Hepatol*, 2009, 50(4):644-647.
- 10 Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(8):890-897.
- 11 Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(12):1315-1341.
- 12 Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology*, 2011, 54(2):443-451.
- 13 Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol*, 2010, 52(4):493-500.
- 14 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 2009, 49(5):1503-1514.
- 15 李蔚莉, 马秀云, 吴璐, 等. 恩替卡韦治疗拉米夫定经治患者的临床观察. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2011, 5(2):175-181.
- 16 Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology*, 1998, 27(6):1711-1716.
- 17 Reijnders JG, Pas SD, Schutten M, et al. Entecavir shows limited efficacy in HBeAg-positive hepatitis B patients with a partial virologic response to adefovir therapy. *J Hepatol*, 2009, 50(4):674-683.
- 18 Park JW, Kim HS, Seo DD, et al. Long-term efficacy of entecavir in adefovir-refractory chronic hepatitis B patients with prior lamivudine resistance. *J Viral Hepat*, 2011, 18(10):e475-e481.

(收稿日期:2012-06-25)

(本文编辑:孙荣华)

罗杰, 李向永, 吴元凯, 等. 恩替卡韦初治及核苷酸类似物经治慢性乙型肝炎患者 5 年的疗效分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2013, 7(1):19-26.