

· 临床论著 ·

恩替卡韦长期治疗慢性乙型肝炎的
疗效及安全性观察

董庆华 马秀云 徐道振 田敬华 蔡皓东

【摘要】 目的 对使用恩替卡韦长期治疗的慢性乙型肝炎患者进行有效性、安全性和耐药情况的观察。**方法** 纳入3项前瞻性恩替卡韦临床试验(ETV-012、ETV-023和ETV-056)及其后续临床试验(ETV-050)共63例患者,对以上患者进行长达4~8年的观察。**结果** 63例患者中有3例在治疗2年后失访,1例治疗2.5年时转其他中心治疗;其余59例患者接受长期治疗或随访4~8年,平均(6.16 ± 1.39)年(中位数7.0年),68.3%(43例/63例)的患者用药7~8年。治疗7~8年后,ETV初治组有85.7%的患者保持病毒学应答,LAM经治组有54.5%的患者保持病毒学应答;在7~8年保持HBV DNA持续应答的36例患者中,HBeAg阴转率为36.1%,HBeAg血清学转换率为22.2%;6例患者达到HBeAg血清学转换和(或)HBV DNA完全应答,1例患者达到HBsAg血清学转换;这些患者停药后无1例复发。所有患者未发生与药物相关或可能相关的不良事件,无患者发生肿瘤。有13例(20.6%)患者临床耐药,多为LAM经治患者。**结论** ETV长期治疗疗效佳,耐药发生率低,安全性好,尚无导致人类肿瘤发生率增加的证据。

【关键词】 肝炎,乙型;恩替卡韦;疗效;安全性

Efficacy and safety of entecavir long-term treatment for patients with chronic hepatitis B DONG Qing-hua, MA Xiu-yun, XU Dao-zhen, TIAN Jing-hua, CAI Hao-dong. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China.

Corresponding author: CAI Hao-dong, Email: chddt@163.com

【Abstract】 Objective To observe the efficacy, safety and tolerability of long-term entecavir (ETV) treatment in patients with chronic hepatitis B. **Methods** Total of 63 patients were enrolled in three prospective ETV clinical trials (ETV-012, ETV-023 and ETV-056) and subsequent clinical trial (ETV-050). Efficacy and safety in these patients for up to 4 to 8 years were observed, respectively. **Results** Among the 63 cases, three patients lost to follow-up after 2 years, one patient turned to another center for treatment after 2.5 years; the other 59 patients received long-term treatment or follow-up of 4 to 8 years (mean 6.16 ± 1.39 years, median 7 years), 68.3% patients (43/63) were treated for 7-8 years. After treatment for 7-8 years, 85.7% LAM naïve patients and 54.5% LAM-treated patients maintained virological response. The rate of HBeAg negative and serological conversion were 36.1% and 22.2% in 36 patients with HBV DNA sustained response for 7-8 years, respectively. There were 6 patients who achieved the HBeAg seroconversion and/or completed HBV DNA suppression, 1 patient achieved the HBsAg seroconversion; and there was no recurrence after withdrawal of ETV therapy. There were no drug-attributed adverse events or hepatocellular carcinoma in all patients. The emergence of drug resistance occurred in 13 (20.6%) patients, mostly in patients treated with LAM. **Conclusions** Long-term ETV treatment was effective, with a low resistance rate and was well tolerated; there were no evidence for the occurrence of cancers in those patients.

【Key words】 Hepatitis B; Entecavir; Efficacy; Safety

乙型肝炎是危害全球健康的严重问题。尽管近十多年来已经相继研发出普通干扰素、聚乙二醇化干扰素及几种抗乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）核苷（酸）类药物，但干扰素的疗效有限，而核苷（酸）类药物需要长期应用。由于核苷（酸）类药物上市时间较短，对这些药物长期治疗的疗效及安全性观察尚少。恩替卡韦（entecavir, ETV）是我国目前上市的4种治疗慢性乙型肝炎的核苷（酸）类药物中疗效较高而耐药发生率最低的药物，但对该药长期治疗的有效性和安全性研究较少。本研究对ETV治疗的患者进行了4~8年的随访观察，现总结报道如下。

资料和方法

一、病例来源

本研究的病例来源于3项ETV临床试验（ETV-012、ETV-023和ETV-056）及其后续临床试验（ETV-050）（图1），共63例慢性乙型肝炎患者。ETV-012研究是ETV剂量和疗效的随机双盲Ⅱ期临床试验^[1-2]，治疗48周后试验结束。有3例患者停药后ALT及HBV DNA水平反弹，加入后续的ETV-050研究，服用ETV 0.5 mg/d治疗，纳入本研究观察，为ETV初治组。ETV-023研究为ETV与拉米夫定（lamivudine, LAM）治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲对照Ⅲ期临床试验^[3-4]，选择核苷（酸）类药初治患者共33例，其中15例随机加入ETV治疗组，给

予ETV 0.5 mg/d治疗，并纳入本研究观察，为ETV初治组；治疗96周后，其中10例加入后续的ETV-050研究，给予ETV 1.0 mg/d治疗；18例患者随机加入LAM治疗组，其中17例分别于48~96周加入后续的ETV-050研究，给予ETV 1.0 mg/d治疗，纳入本研究观察，为LAM经治组。ETV-056研究为ETV治疗LAM经治的慢性乙型肝炎Ⅲ期临床试验^[5]，共28例患者加入研究，给予ETV 1.0 mg/d，纳入本研究观察，为LAM经治组；治疗48周试验结束，所有患者均加入后续的ETV-050研究，继续给予ETV 1.0 mg/d治疗。3项临床试验均为国际或国内多中心临床试验，经我国药监部门和伦理委员会批准，所有患者在参加试验前均签署知情同意书。

二、研究方法及观察项目

纳入研究的所有患者每3~6个月到门诊随访1次，进行肝功能、血液生化学、HBV血清学、HBV DNA、甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）检测和超声检查，观察药物的疗效，对患者的依从性进行问诊随访，对其中依从性差的患者进行依从性教育后继续服药治疗；与患者保持电话及电子邮件联系，记录可能与药物相关的不良事件及所有严重不良事件，监测肝细胞癌、其他肿瘤和新生物的发生。在第3.5~4年和第7~8年时，分别对临床耐药的患者进行HBV逆转录酶区（reverse transcriptase, RT）序列耐药性突变的检测。自动停药的患者在停药后尽可能进行长期随访，直到失访。达到完全应

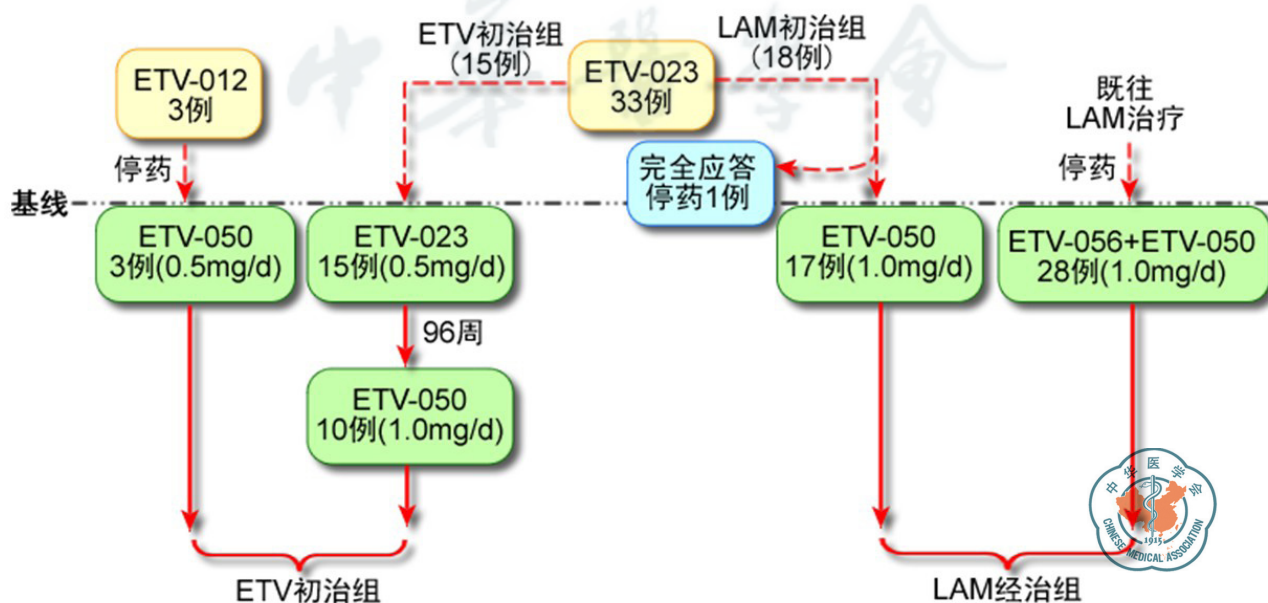


图1 本研究病例来源与病例分组

答并保持应答状况6~12个月的患者,可由医生或患者决定停药。停药后继续随访6个月~3年。

本研究临床耐药的定义:持续3个月以上HBV DNA较治疗后的最低检测下限值反弹 $> 2 \log_{10}$ 拷贝/ml,且排除依从性差(服药率 $< 90\%$)、停药等原因。完全应答的定义^[6]:HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者,治疗后ALT恢复正常,HBV DNA低于检测下限(PCR法)和HBeAg血清学转换;HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者,治疗后ALT恢复正常,HBV DNA低于检测下限(PCR法)。

三、实验室检查

ETV-012、ETV-023、ETV-056和ETV-050研究中,血清HBV DNA和ALT检测均由北京美迪生药业研究有限公司(MDS)的中心实验室完成。血清HBV DNA检测采用PCR法,检测试剂由罗氏诊断实验室提供,最低检测值为300 拷贝/ml。在后续的ETV-050试验结束后(治疗3.5~4年),所有检查均由首都医科大学附属北京地坛医院实验室完成。HBV DNA采用实时荧光定量PCR法,第3.5~5年使用深圳匹基生物有限公司的HBV DNA实时荧光定量PCR扩增试剂检测,第5年以后使用上海科华生物有限公司的HBV DNA实时荧光定量PCR扩增试剂检测,最低检测值均 < 500 拷贝/ml。病毒耐药性突变的检测使用PCR产物直接测序法^[7]。

四、统计学处理

采用STATA 10.0软件进行数据统计分析,率的比较采用Fisher精确概率法,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者的基本资料及随访情况

本研究共收集慢性乙型肝炎患者63例,年龄17~50岁,平均年龄(30.2 ± 7.1)岁(中位数44岁);其中男性58例(92.1%),女性5例(7.9%);17例(26.9%)患者有明确的HBV感染家族史。治疗前HBeAg阳性者56例(88.9%),HBeAg阴性7例(11.1%);所有患者的ALT水平均 > 1.3 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN),ALT平均水平为(212.8 ± 130.3) U/L;除ETV-023研究中LAM治疗组患者外,其他患者在开始ETV治疗前HBV DNA均 $> 6 \log_{10}$ 拷贝/ml,平均(9.01 ± 8.34) \log_{10} 拷贝/ml。

随访时间:3例患者在治疗2年后失访,1例患

者治疗2.5年时转其他中心治疗;其余59例患者接受长期治疗或随访4~8年(平均 6.16 ± 1.39 年,中位数7.0年),68.3%(43/63)的患者用药7~8年。

根据患者首选治疗药物分为两组,即ETV初治组和LAM经治组,其随访情况如下。

ETV初治组患者共18例(28.6%)(图2):分别来自ETV-012研究(3例)和ETV-023研究(15例),服用ETV 0.5 mg/d治疗。第1~2年,有2例患者失访,1例转中心治疗。15例患者随访时间为3年以上。3例患者在治疗第3~4年达到停药标准停药,随访6个月~3年未复发。2例患者服用ETV 0.5 mg/d治疗持续治疗7年;10例在治疗96周后ETV剂量增加至1.0 mg/d,9例均一直服用ETV 1.0 mg/d治疗7.5~8年,1例在治疗5.5年因耐药而停药,停药后疾病复发,改用阿德福韦酯(adeфовир, ADV) 10 mg/d治疗后失访。

LAM经治组共45例(71.4%):分别来自ETV-023研究(17例)和ETV-056研究(28例),服用ETV 1.0 mg/d治疗。第1~2年,1例患者失访。44例患者随访时间在3年以上。第3~4年,3例患者达到完全应答,停药随访1.5~2年均未复发;4例患者自动停药,停药后均出现HBV DNA和ALT反弹,分别服用ADV或ADV+LAM治疗,随访4年;2例患者因耐药而停药,停药后随访6个月均复发,以后失访。5~6年,1例患者失访;1例患者耐药而停药,停药后肝功能基本正常;1例患者因应答不佳而自动脱落,改用ADV治疗后失访。32例患者持续服用ETV 1.0 mg/d治疗7~8年。

二、长期治疗的病毒学和血清学应答

63例患者中有59例随访时间达4年以上,这些患者在第3.5~4年及最后1次随访时(4.5~8年,平均 6.74 ± 0.95 年)其HBV DNA应答状况见表1。结果显示,ETV初治组患者的病毒学应答(HBV DNA < 300 拷贝/ml)显著优于LAM经治组的患者(P 分别为0.008和0.036)。

56例治疗前HBeAg阳性患者中有52例随访时间达4年以上,这些患者治疗期间HBeAg阴转率和HBeAg血清学转换率逐年升高(图3)。治疗7~8年后,有13例(25.0%)患者HBeAg转阴,其中3例为ETV初治组;8例(15.4%)患者发生HBeAg血清学转换,其中2例为ETV初治组。在7~8年保持HBV DNA持续应答的36例患者中,HBeAg阴转率为36.1%,HBeAg血清学转换率为22.2%。

6例患者达到HBeAg血清学转换和(或)HBV

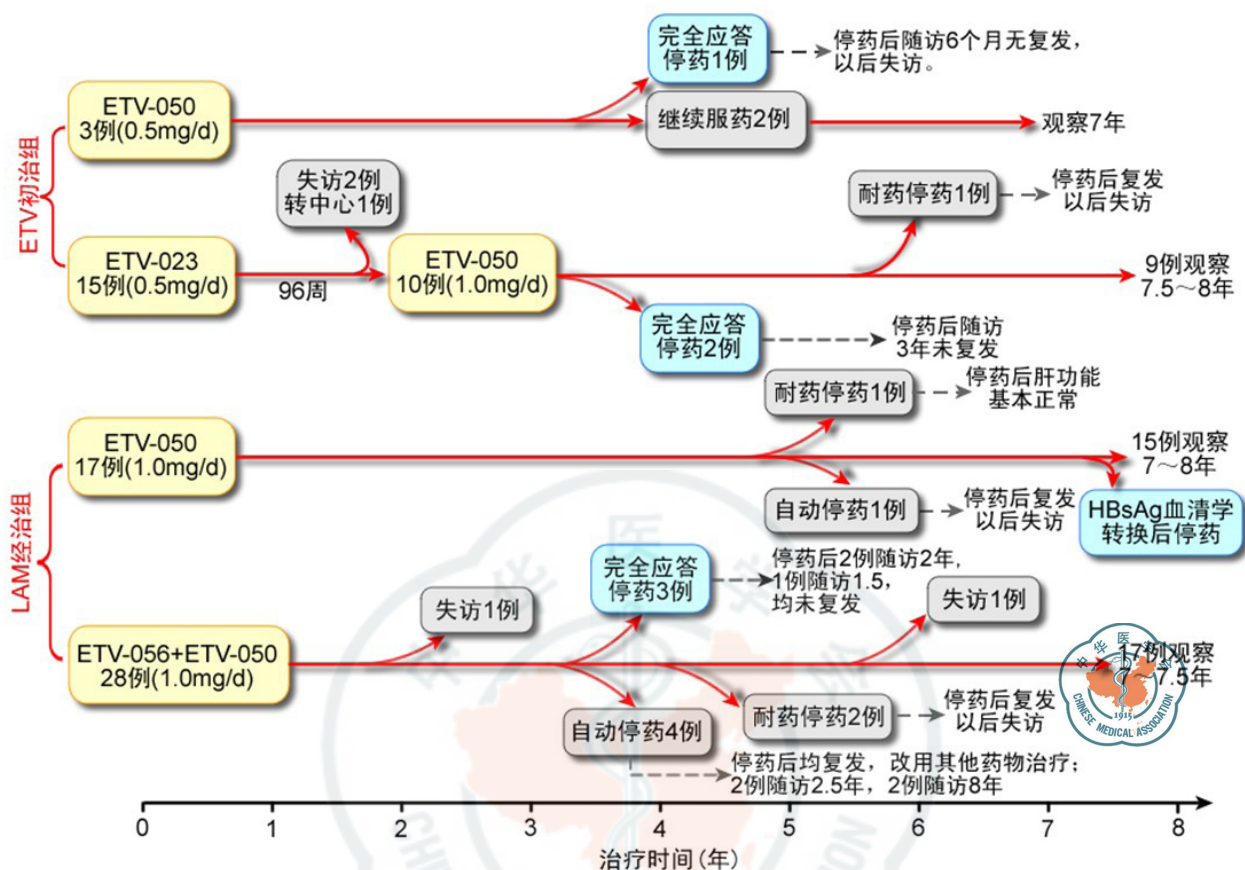


图2 本研究患者的随访时间与随访结果

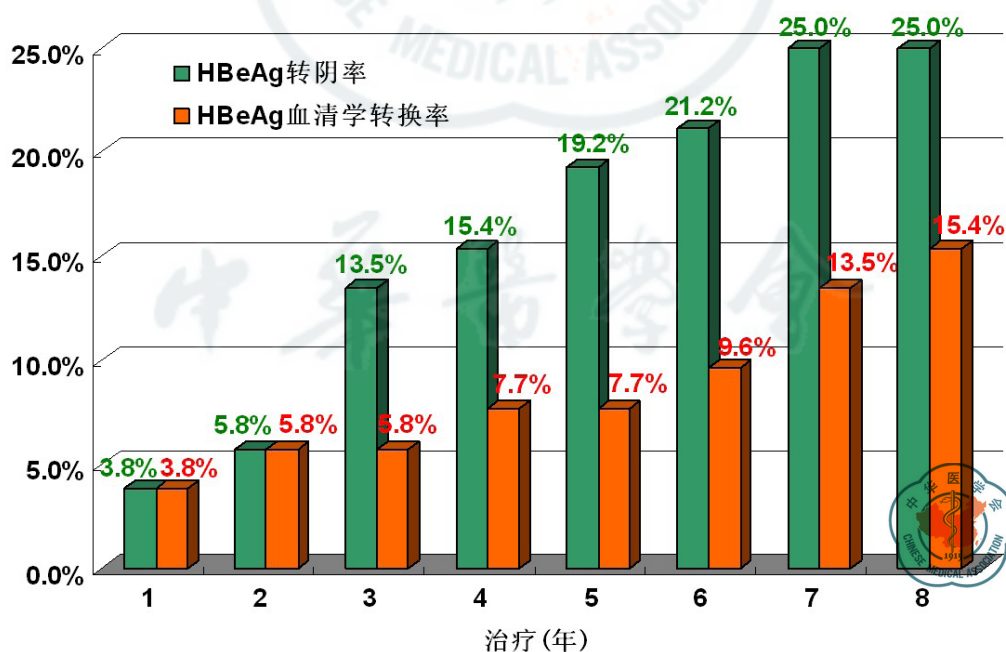


图3 52例HBeAg阳性患者治疗期间HBeAg转阴率和HBeAg血清学转换率

DNA完全应答后, 巩固治疗12个月以上停药, 随访0.5~3年, 无1例复发。5例自动停药的患者和4例因耐药自动停药的患者随访长达5~8年, 均发生

HBV DNA反弹, 除1例ALT轻度反弹, 经保肝治疗后保持基本正常外, 其他8例患者均发生ALT明显反弹, 保肝药物治疗无效, 其中7例改用其他抗病

毒治疗方案, 2例不详。

1例(1.7%)治疗前HBeAg阴性患者初选LAM耐药后, 换用ETV 1.0 mg/d治疗, 6年后达到HBsAg转阴, 治疗第8年发生HBsAg血清学转换并停药(图2)。目前停药随访3个月, 无复发。

三、治疗期间安全性观察

所有患者在治疗期ETV-012、ETV-023、ETV-056和ETV-050研究期间, 定期进行淀粉酶、肾功能和血尿常规检查, 未发现与药物相关的指标改变; 但未进行肌酸激酶、乳酸检测。ETV-050研究结束后, 在每3~6个月的随访期间, 不定期检测肾功能、CK、血尿常规, 未发现与药物相关的指标改变。所有患者在治疗期间, 每6个月进行AFP检测和(或)超声检查, 均未发生肝或其他部位肿瘤。每次随访问诊, 均未获得与药物相关或可能相关的不良反应信息。用药7~8年的43例患者中39例为男性, 其中16例患者在治疗期间生育, 共生育18名后代(其中2例患者先后生育2名后代), 无1例出生后发现先天性发育异常, 且后天发育及智力均正常。

四、治疗期间的耐药性观察

治疗期间共有13例(20.6%)患者临床耐药。治疗3.5~4年发生6例, 其中4例进行了病毒耐药性突变的检测(表2中病例1~4), 另2例患者未进行耐药检测, 自动停药。治疗7~8年, 又新增7例

耐药患者, 5例患者及1例治疗3.5年已检测LAM耐药的患者进行了病毒耐药性突变的检测(表2中病例4~9); 1例患者已联合ADV治疗12个月, HBV DNA低于检测下限, 未进行病毒耐药性突变的检测; 1例患者未进行检测而自动停药。

从表2中可以看出, 9例患者(10例次)进行RT序列变异检测, 其中有5例患者检测出LAM耐药位点L180和M204位点的变异, 同时存在1~2个ETV耐药位点变异, 符合ETV耐药特点。3例患者仅检测出LAM耐药位点变异, 而未检测出ETV耐药位点变异。其中例4, LAM治疗36周后耐药, 52周改用ETV 1.0 mg/d治疗; 治疗4年无应答, HBV DNA持续在 10^6 拷贝/ml以上, 患者依从性好; 治疗第5.5年, 改用ETV 0.5 mg/d + ADV 10 mg/d联合治疗。联合治疗6个月, HBV DNA仍无应答, 改用ETV 1.0 mg/d + ADV 10 mg/d联合治疗, 1年后HBV DNA降至 10^4 拷贝/ml。但两次耐药检测均未检测出ETV耐药变异。另外, 1例为初选ETV的患者检测出ADV耐药位点(A181T) + ETV耐药位点(T184S和S202H/I)变异(病例1), 但本例患者未曾服用ADV。

9例发生耐药的患者中有8例初选治疗药物为LAM, 仅病例1初选治疗药物为ETV, 但患者治疗依从性差, 治疗3年后患者经常漏服药物, 按时服

表1 治疗3.5~4年及最后1次随访时患者HBV DNA应答状况[例(%)]

分组	< 300 拷贝/ml (治疗第3.5~4年)	< 500 拷贝/ml (第7.5~8年或最后1次随访)
ETV初治组	13/15 (86.7)	12/15 (85.7)
LAM经治组	21/44 (47.7)	24/44 (54.5)
<i>P</i>	0.008	0.036

表2 9例患者RT序列变异的检测

病例	性别	年龄(岁)	←ETV耐药位点→						←ADV耐药位点→	
			←LAM耐药位点→							
			L180	M204	V173	I169	T184	S202	M250	A181 N236
1	男	17					S	H/I		T
2	女	23	M	V			L			
3	男	23	M	I						
4 ^a	男	31	M	V	L					
			M	V	L					
5	男	25	M	V		T			V	
6	男	29	M	V				G		
7	男	32	M	V			I	G		
8	男	28	M	V				G		
9	男	21		I						

注: ^a此患者在治疗第4年和第7年时进行了两次RT序列检测; 空格表示未检测到耐药的位点

药率仅为80%，HBV DNA开始反弹，治疗第4年HBV DNA反弹至 6.55×10^7 拷贝/ml，检测RT序列为A181T、T184S和S202H/I变异。

讨 论

ETV是近几年来上市的新抗HBV核苷类药物，为鸟嘌呤核苷类似物，对HBV有强大的抑制作用^[8]。自2006年在中国正式上市以来，因其抗病毒活性强且耐药发生率低，逐渐在临床上广泛应用。但其长达5年以上治疗的疗效、安全性及耐药状况尚无报道。

本研究证实对核苷（酸）类药物初治患者，ETV 0.5 mg/d或1.0 mg/d长期治疗7~8年，85.7%可以保持HBV DNA完全应答（< 500 拷贝/ml）；对LAM经治或耐药的患者ETV 1.0 mg/d长期治疗7~8年，有54.5%的患者可以保持HBV DNA完全应答。提示对核苷（酸）类药物初治患者，选择ETV初治疗效佳，耐药发生率低；而LAM经治患者换用ETV治疗，病毒应答率明显降低；与以往研究结果相似^[9-11]，提示首选ETV治疗可快速抑制HBV复制，减少耐药的发生^[12]。治疗前HBeAg阳性的患者随着治疗时间延长，HBeAg阴转和血清学转换的发生率逐年升高，25%患者治疗7~8年后HBeAg消失，13.5%~15.4%患者发生HBeAg血清学转换。7~8年保持HBV DNA持续应答的36例患者中，HBeAg阴转率为36.1%（13/36），HBeAg血清学转换率为22.2%（8/36）。有1例LAM耐药的患者在换用ETV 1.0 mg/d治疗8年后达到HBsAg血清学转换。提示大多数患者需要长期治疗，保持病毒学应答的患者随着治疗时间延长，HBeAg转阴和血清学转换的发生率逐年升高。达到完全应答的患者在巩固治疗12个月以后停药，可保持长期且疗效不复发，这与以往LAM的研究结果一致^[13]。自动停药的患者均未自发性免疫清除或疾病自愈，而坚持治疗的患者无论其是否发生耐药，无1例进展为肝硬化，与Zhang等^[14]的研究结果一致，提示慢性乙型肝炎抗病毒治疗十分关键^[15]，未达到完全应答的患者坚持治疗，发生耐药的患者应改变治疗方案，选择其他有效的抗病毒药物继续治疗^[14]。

本研究结果显示，ETV 0.5 mg/d或1.0 mg/d长期治疗7~8年患者耐受性好，无明显不良反应，提示ETV长期治疗是安全的。ETV在致癌性动物试验中发现，药物暴露量大约分别是人类最高推荐剂量（1.0 mg/d）的42倍（大鼠）和35倍（小鼠）时，

出现致癌性，导致小鼠肺部肿瘤、肝细胞肿瘤等发生率增加^[16]。但本研究对ETV治疗的患者观察长达7~8年，均无肿瘤发生，提示尚无ETV导致人类肿瘤发生增加的证据。

以往研究认为，HBV的RT序列至少发生了3个位点的碱基置换：即M204V和L180M再加上至少1个ETV耐药位点[T184、S202和（或）M250]，才能构成有临床意义的ETV耐药^[17-19]。但本研究中，符合这一定义的耐药患者仅有5例（55.6%），有3例患者仅有LAM耐药相关的YMDD位点变异，未检测出T184、S202和（或）M250的碱基置换，同样出现病毒学反弹，ETV治疗失败。这种情况也发生在其他研究中^[7,17,20]。可能与PCR产物直接测序法对耐药病毒检测的敏感性较低有关。有1例患者检测出ADV耐药常见的变异位点（A181T）+ ETV耐药位点（T184S和S202H/I）变异，但该患者未曾服用过ADV。目前有研究表明，A181T/V位点的碱基置换为耐药的“共享途径”^[18]，左旋核苷类似物和无环核苷酸盐均可筛选出HBV该位点的变异，40%的ADV耐药和5% LAM耐药患者发生rtA181T/V变异。因此，这种突变也有可能发生在ETV耐药患者中。ETV耐药多发生在LAM耐药或经治患者中，与以往研究一致^[10-11]。治疗依从性差可能是ETV耐药的危险因素^[21]。

总之，抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的关键。ETV长期治疗的疗效佳，安全性好，尚无导致人类肿瘤发生增加的证据。但初选药物为LAM的患者无论其是否发生耐药，换用ETV治疗疗效降低，易发生耐药。

参 考 文 献

- 1 马秀云, 蔡皓东, 徐艳丽, 等. 恩替卡韦抗乙型肝炎病毒感染量效关系及安全性的研究. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 81-84.
- 2 姚光弼, 张定凤, 王宝恩, 等. 恩替卡韦抗乙型肝炎病毒剂量和疗效的研究. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(7): 484-487.
- 3 蔡皓东, 马秀云, 曹传梅, 等. 恩替卡韦与拉米夫定对慢性乙型肝炎抗病毒作用与安全性的对照研究. 药物不良反应杂志, 2007, 9(1): 7-10.
- 4 姚光弼, 朱玫, 王宇明, 等. 恩替卡韦与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎随机、双盲、双模拟对照研究. 中华内科杂志, 2006, 45(11): 891-895.
- 5 姚光弼, 任红, 王宝恩, 等. 恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者多中心随机双盲对照临床研究. 肝脏, 2005, 10(1): 2-4.
- 6 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(1): 40-56.

- 7 薛瑞霞, 张缙云, 杨松, 等. 恩替卡韦治疗后出现病毒学突破的慢性乙型肝炎患者的耐药分析. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(2): 9-12.
- 8 Honkoop P, De Man RA. Entecavir: a potent new antiviral drug for hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4): 683-688.
- 9 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.
- 10 Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2006, 130(7): 2039-2049.
- 11 Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*, 2008, 48(1): 99-108.
- 12 Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1656-1665.
- 13 Wang L, Liu F, Liu YD, et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*, 2010, 17(4): 298-304.
- 14 Zhang NP, Reijnders JG, Perquin M, et al. Frequency and clinical outcomes of flares related to nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7): e252-e257.
- 15 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(1): 82-91.
- 16 Entecavir: new drug. *Chronic hepatitis B: a last resort*. *Prescrire Int*, 2007, 16(91): 183-185.
- 17 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3): 902-911.
- 18 Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int*, 2008, 2(2): 147-151.
- 19 Mukaide M, Tanaka Y, Shin-I T, et al. Mechanism of entecavir resistance of hepatitis B virus with viral breakthrough as determined by long-term clinical assessment and molecular docking simulation. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2): 882-889.
- 20 薛瑞霞, 张缙云, 杨松, 等. 恩替卡韦治疗失败的慢性乙型肝炎患者耐药分析20例. 世界华人消化杂志, 2009, 17(12): 1260-1263.
- 21 Sethi AK. Adherence and HIV drug resistance. *HIV Clin Trials*, 2004, 5(2): 112-115.

(收稿日期: 2012-07-09)

(本文编辑: 孙荣华)

董庆华, 马秀云, 徐道振, 等. 恩替卡韦长期治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 223-229.

中华医学会