

国际研讨会报告:慢性乙型肝炎患者接受口服药物治疗的路线图

蔡皓东

近25年来,尽管有了高效和安全的疫苗,但是,乙型肝炎病毒感染仍是全球最常见的肝病致死原因。每年大约有50~90万人死于肝硬化、肝脏失代偿和肝细胞癌。慢性感染者自然病史的研究显示,肝硬化和肝细胞癌的危险与病毒持续复制相关^[1-3]。许多已经上市的治疗慢性乙型肝炎的药物仅能减少或抑制病毒的复制,降低肝脏和血清中的HBV DNA水平和/或增强宿主的免疫,以控制疾病进展。血清HBV DNA降低到可检测下限或 $<20\,000\text{ IU/ml}$ ($5\log_{10}$ 拷贝/ml)以下可以改善慢性乙型肝炎患者的预后^[4]。然而,随着检测敏感性的提高和临床经验不断丰富,人们已经认识到疾病的恶化也可能发生于血清HBV DNA $<2000\text{ IU/ml}$ ($4\log_{10}$ 拷贝/ml)时^[5,6]。

因此,治疗期间所达到的病毒抑制程度是决定预后最重要的指标^[4]。慢性乙型肝炎治疗的总体目标是延缓肝硬化、肝脏失代偿的进程,减少肝细胞癌的危险与肝移植的需要。然而,目前药物有限的疗效和病毒耐药的出现影响了这些目标的实现。患者可能被耐药病毒感染或因药物治疗导致耐药。根据病毒对药物的基因屏障,当前上市的口服抗病毒药物可分为高耐药性和低耐药性。基因屏障是病毒变异或逃逸药物选择造成病毒耐药的阈概率。这一术语的意思是,有高耐药基因屏障的药物病毒耐药的危险性较低,而低耐药基因屏障的药物病毒耐药的危险性较高。耐药后,病毒学反弹,ALT升高,肝病突发性加重,肝脏失代偿和死亡的危险性增加^[6-8]。由于HBV野毒株和耐药变异株等准种的存在,一种抗病毒药物治疗时HBV的持续复制就可能导致耐药。病毒学反弹的定义为:血清HBV DNA水平比最低点增加 $>1\log_{10}$,ALT可能随着病毒载量增加而升高,疾病进展^[9]。因而,耐药的出现依赖于病毒复制率、病毒变异频率、抗病毒药物作用靶位的易变性和其他病毒与宿主的因素^[10]。

一、现行慢性乙型肝炎治疗指南的局限性

主要的肝病研究非政府组织和其他团体已经发布了一些慢性乙型肝炎治疗指南^[11-14]。这些指南为患者选择治疗药物、治疗目标、治疗的利弊制定了一定的标准。这些指南依据循证医学和专家的经验,认为基线参数和治疗结果有一定关系。然而指南除了耐药管理以外,有关治疗中应答对预后影响的信息提供得很少。治疗期间的管理仍有大量重要问题没有解决,例如何时、如何监测患者,哪种

作者单位:100011 北京市,北京地坛医院

通讯作者:蔡皓东 Email:chddt@163.com

检测指标最有用,以用来优化治疗方案等。一些治疗慢性乙型肝炎有丰富经验的肝病学家和病毒学家于2006年9月2日在英国伦敦召开会议,对治疗期间的监测数据进行评估。专家们提出路线图(即监测程序),定义临床疗效,以加强患者治疗中的管理。专家们还提出了以后评估这一路线图的研究计划。

二、血清 HBV DNA 与预后的关系

1. 乙型肝炎自然病史的研究:近年来,自从台湾 Beasley 等^[15]的重要研究发表以来,人们已经认识到慢性 HBV 感染(HBsAg 持续阳性)与肝硬化、肝细胞癌之间的关系。乙型肝炎表面抗原阳性者中,肝细胞癌的危险因素包括:男性、老年、e 抗原阳性、ALT 升高、肝硬化的存在、吸烟、酒精摄入。早有研究证实,HBV 感染者中 HBV 复制和肝病进展、肝癌发生的关系,但缺乏灵敏的数据作为依据^[16,17]。乙型肝炎表面抗原阳性者中,e 抗原阳性与肝癌的发生有关^[18]。从此,血清 HBV DNA 水平和肝病的进展被认为可能是肝癌发生的相关因素,但是,直到最近才有了未经治疗患者自然病史的大样本研究结果^[13,19]。7 个台湾城镇 30~65 岁丙型肝炎病毒抗体阴性的 HBsAg 阳性者发生肿瘤的长期、前瞻性大样本监测计划,评估了慢性 HBV 感染的自然病史^[1,2]。这项研究从 1991~1992 年开始,到 2004 年结束,入组了大约 3600 例 HBsAg 阳性者。90% 以上的患者 ALT 水平 <45 U/L,85% 的患者 e 抗原阴性,98% 的患者经超声波检查无肝硬化。入组时,检测 HBV DNA、HBeAg、ALT 和 AFP 水平。随访这些患者血清 HBV DNA 的变化与预后的关系。通过定期随访和与国家肿瘤登记处联接发现肝癌病例。肝细胞癌的诊断标准包括:病史、两种不同的影像学技术、或一种影像学技术和 AFP 水平 >400 ng/ml。3600 例患者中,385 例发生肝硬化,164 例发展成肝癌。肝硬化和肝癌的发生率随着入组时 HBV DNA 水平增高而增加。肝细胞癌的多变量修正相关危险度在 HBV DNA >5 log₁₀ 拷贝/ml 时达峰值(表 1)。然而,HBV DNA ≥4 log₁₀ 拷贝/ml 也与肝硬化和肝癌明显相关,在随访期间 HBV DNA 水平持续增加的患者肝癌发生率最高。反之,HBV DNA 从高水平逐渐下降至 <4 log₁₀ 拷贝/ml 的患者肝癌危险性也下降。研究者认为,慢性 HBV 感染者应监测 HBV DNA 水平^[1,2]。同时,中国海门市也进行了一项相似的前瞻性研究,为期 11 年,2800 例 HBsAg 阳性者入组,研究肝脏相关疾病的发生率和病死率^[3]。入组时根据患者的病毒载量分为 <1.5 × 10³ 拷贝/ml、<10⁵ 拷贝/ml 和 ≥10⁵ 拷贝/ml。和台湾的研究一样,入组时病毒载量越高的患者肝病相关疾病病死率和肝癌发生率升高,病毒载量与肝病相关疾病的病死率和肝癌发生率从低到高呈线性相关,提示病毒载量 ≥10⁴ 拷贝/ml 是一个阈值。在最高的病毒载量组,大约 20% 的患者死于肝硬化或肝癌。11 年后,存活者疾病的严重性与入组时的病毒载量明显相关,接近 30% 的高病毒载量患者有严重的肝病或肝癌。在亚洲两个相似的关于慢性乙型肝炎患者的研究中也得到同样的结果^[5,6]:HBV DNA <10⁴ 拷贝/ml 的患者疾病进展的比率较小,提示病毒载量为 10⁴ 拷贝/ml 可能是一个可供参考的阈值。因此,血清 HBV DNA ≥10⁴ 拷贝/ml 时疾病进展和肝癌的危险增加,不取决

于 e 抗原状况和血清 ALT 水平。尽管所研究的人群很可能是年幼时感染 HBV, 几乎没有先验理由认为成人感染持续几十年的自然病史有明显不同。

表 1 台湾 HBV 感染者血清 HBV DNA 水平与肝硬化和肝癌的多变量修正相关危险性的前瞻性研究

基线 HBV DNA(拷贝/ml)	肝硬化的相关危险(n = 3582)	肝癌的相关危险(n = 3653)
<300	1.0	1.0
300 ~ 9.9 × 10 ³	1.4(0.9 ~ 2.2)	1.1(0.5 ~ 2.3)
1.0 ~ 9.9 × 10 ⁴	2.5(1.6 ~ 3.8)	2.3(1.1 ~ 4.9)
1.0 ~ 9.9 × 10 ⁵	5.6(3.7 ~ 8.5)	6.6(3.3 ~ 13.1)
≥1.0 × 10 ⁶	6.5(4.1 ~ 10.2)	6.1(2.9 ~ 2.7)

注: 括号中为 95% 的可信限, 数据来源于 Chen 等^[1]和 Iloeje 等^[2]

2. 药物所致的病毒抑制对预后的影响: 非口服途径的干扰素或口服的抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎已经证明能够明显降低 HBV DNA 水平, 改善临床预后^[4,20-25]。对拉米夫定耐药的失代偿肝硬化患者, 使用阿德福韦酯治疗后可改善 Child-Turcotte-Pugh 评分^[26], 肝纤维化或肝硬化患者长期使用拉米夫定治疗后可延缓临床进展, 肝脏失代偿、肝癌、自发性细菌性腹膜炎、食道静脉破裂出血的发生率减少, 降低了肝病相关的病死率^[27]。已有报道认为无症状非肝硬化的乙型肝炎患者经治疗预后明显改善^[28], 但这类报道较少。

三、现行指南中的治疗管理

随着临床应用经验不断增加, 已经发布了许多指南。最新的美国肝病研究学会的临床指南^[12]提供有关治疗管理方面的讨论是很有限的。推荐拉米夫定治疗的 e 抗原阳性患者应当每 3 ~ 6 个月检测一次 HBV DNA 水平, 在治疗 1 年后检测 e 抗原和 e 抗体, 以后每 3 ~ 6 个月检测一次。没有规定 e 抗原阳性或阴性的患者 HBV DNA 水平在什么情况下应该改变治疗。同样, 指南也没有提到使用阿德福韦酯、恩替卡韦或替比夫定治疗患者 HBV DNA 的应答标准。指南推荐, 治疗 6 个月以后, 患者 HBV DNA 比基线降低 < 2 log₁₀ IU/ml 时应当改换一另种 FDA 批准的药物治疗。其他指南, 包括 2002 年欧洲肝病研究学会慢性乙型肝炎研讨会共识^[12]、2005 年亚太地区肝病研究学会慢性乙型肝炎治疗共识^[13]、最新的 2006 年美国慢性乙型肝炎治疗特别关注的治疗规则, 所有指南都认识到抗病毒治疗时患者监测的重要性。然而, 没有一个指南详细描写应当如何利用 HBV DNA 水平的监测, 这些指南也没有描述在治疗 12 周时检测 HBV DNA 水平确定原发性无效的标准。

四、治疗中的管理 – 支持 HBV DNA 关键作用的证据

现行指南中传统的治疗管理最常推荐以 ALT、e 抗原/e 抗体和 HBV DNA 水平为监测指标。

1. 血清 ALT 水平正常化: 通常认为, 治疗前 ALT 水平异常的患者 ALT 水平正常化是预测肝脏炎症坏死改善的指标。在病毒耐药导致肝病突发性加重或病

毒学反弹时监测 ALT 水平是有较大意义;治疗前 ALT 水平正常(包括肝硬化)的患者,以 ALT 水平评估疗效就可能没有意义了。有人建议降低 ALT 的正常值上限^[29](男性在 30 U/L,女性在 19 U/L)有助于指导治疗,但这个建议未被普遍采纳^[11]。

2. e 抗原状况:治疗期间 e 抗原消失,尤其是 e 抗原/e 抗体血清学转换,作为治疗应答的指标已经被普遍接受。有人建议使用干扰素或拉米夫定治疗期间连续监测 e 抗原水平有助于预测预后^[30,31]。然而, e 抗原定量检测未被广泛应用,未得到美国 FDA 批准且价格昂贵,因此其预测预后的价值仍是有限的。血清 HBV DNA $>10^4$ 拷贝/ml 时常常无 e 抗原/e 抗体血清学转换;相反,约 1/3 血清 HBV 低水平患者有可能发生血清学转换^[32]。HBV DNA 的抑制程度与血清学转换的发生关系密切。e 抗原阴性的初治患者,其 HBV DNA 和 ALT 水平的监测是评价疗效唯一的指标。

3. 血清 HBV DNA 水平:治疗时,血清 HBV DNA 的抑制程度为长期疗效的最佳预测因子。大量文献得到的证据均支持监测 HBV DNA 水平可预测疗效。使用不灵敏的杂交法检测 HBV DNA 阴性与干扰素治疗时 e 抗原血清转换密切相关,并可提高生存率、减少肝移植及降低肝硬化的严重并发症^[4]。一项对 26 个前瞻性临床试验(涉及 3400 多例患者)的回顾性分析显示,治疗时血清 HBV DNA 水平变化与肝脏组织学、生物化学和血清学应答之间的关系有明显的统计学意义^[33]。这些数据均支持药物导致病毒抑制程度能被用于评估疗效。e 抗原阴性患者中断阿德福韦酯治疗,HBV DNA 水平增加,ALT 复常率下降,肝组织活体组织检查炎症活动度逆转和肝纤维化评分还原^[34]。接受拉米夫定治疗 1 年以上并出现 YMDD 变异的患者中,约 2/3 患者的血清 HBV DNA 和 ALT 水平升高,治疗所获得的肝脏组织学炎症坏死程度改善耐药后再次加重^[7]。拉米夫定治疗后,HBV DNA 水平较低的肝病晚期患者临床进展减少,但当他们出现拉米夫定耐药后这种好的作用衰减^[27]。HBV DNA 突破,60% 以上的 YMDD 变异患者使用支链杂交法再次检测到 HBV DNA,只有 5% 的患者没有发生变异。e 抗原阳性非晚期肝病患者接受长期的拉米夫定治疗,未发生 YMDD 变异的患者比发生变异的患者或对照组患者 HBV DNA 水平减少最明显,降低了肝硬化和肝癌的危险^[28]。e 抗原阴性的希腊患者长期使用核苷(酸)类药物治疗,达到病毒学应答(血清 HBV DNA $<10^3$ 拷贝/ml)的患者比拉米夫定耐药或出现病毒学反弹的患者肝病并发症的发生率明显降低,患者生存率提高^[25]。以往所有数据都支持慢性乙型肝炎治疗的关键目标是使 HBV DNA 降低到检测不到的水平。而且,要想临床长期获益必需使病毒保持持续抑制。

五、治疗期间 HBV DNA 抑制的时间表

接受口服抗病毒药物治疗时,病毒耐药和病毒学反弹大多与病毒复制水平相关。面对病毒变异,药物是否能保持疗效,能反应药物的抗病毒能力和药物的耐药基因屏障。因此可以这样认为,病毒复制越持久,抗病毒药物使用的时间越短,

病毒反弹的风险越高,疗效也越差。提出路线图概念的关键是通过血清 HBV DNA 水平的检测找出预测疗效的时间点。概括以下数据,找出不同药物治疗期间监测血清 HBV DNA 最佳的时间。

1. 聚乙二醇化干扰素 α -2a: 治疗 12 周时血清 HBV DNA < 400 拷贝/ml 的患者,停药 24 周时血清 HBV DNA $< 20\,000$ 拷贝/ml 或血清 ALT 正常的患者明显多于治疗 12 周时血清 HBV DNA ≥ 400 拷贝/ml 的患者^[35]。治疗 72 周患者的应答状况达到预计疗效的患者 12 周时 64% 血清 HBV DNA $< 2.5 \log_{10}$ 拷贝/ml,未达到预计疗效者 70% 血清 HBV DNA $< 2.5 \log_{10}$ 拷贝/ml。因此,12 周、18 周或 24 周的血清 HBV DNA 水平对停药没有明显的预测价值,这与丙型肝炎的治疗相似^[36]。

2. 聚乙二醇化干扰素 α -2b(联合或不联合拉米夫定): 治疗 32 周时血清 HBV DNA 水平下降 $1 \log_{10}$ 拷贝/ml 仅对基因型 A 的患者 e 抗原消失有预测作用^[37]。

3. 拉米夫定: 与干扰素相反,现有的数据提示,使用核苷(酸)类药物治疗的患者早期和有效的 HBV DNA 抑制可以预测耐药发生和预后。亚洲 159 例使用拉米夫定治疗的 e 抗原阳性患者随访中位数 30 个月,治疗 24 周时 HBV DNA $> 10^3$ 拷贝/ml 的患者有 63% 发生 YMDD 变异,而 HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml 的患者仅有 21% 发生变异^[3]。一项相似的以非亚裔患者为主的研究显示,在拉米夫定治疗期间,HBV DNA 水平持续在可检测值以上(10^2 拷贝/ml,PCR 法)的患者耐药的发生率高^[39]。e 抗原消失仅发生在治疗 24 周时 HBV DNA 检测不出的患者。

4. 替比夫定与拉米夫定: 包括 104 例患者的替比夫定、拉米夫定单药或替比夫定 + 拉米夫定联合治疗的二期 B 研究显示,治疗 24 周时病毒抑制程度与 52 周的临床与病毒学疗效明显相关^[40]。24 周时所有 HBV DNA 在检测下限(< 200 拷贝/ml)的患者在治疗 52 周时 HBV DNA 仍然保持阴性。在三期全球多中心临床试验中,921 例 e 抗原阳性患者被随机分配到替比夫定或拉米夫定组治疗 2 年。不考虑血清 e 抗原状况,24 周时 HBV DNA 水平越低,52 周时临床与病毒学的效果越好^[41]。24 周时用 PCR 法检测 HBV DNA 阴性的患者,在 52 周时 90% HBV DNA 仍保持阴性(< 300 拷贝/ml),耐药的发生率仅 1%^[42]。而且 24 周时的 HBV DNA 水平也是预测治疗 2 年预后的较好指标^[43]。

5. 替比夫定或阿德福韦酯: 一项替比夫定或阿德福韦酯治疗 e 抗原阳性患者 52 周的临床试验表明,治疗 24 周时替比夫定组约 38.6% 患者达到 HBV DNA 阴性水平(< 300 拷贝/ml),明显高于阿德福韦酯组(12.4%)。治疗 24 周 HBV DNA 的抑制程度可以预测治疗 52 周时的疗效^[44]。此外,治疗 52 周时 HBV DNA 水平最高的患者在 24 周时病毒载量也最高。

6. 阿德福韦酯: 阿德福韦酯是唯一被 FDA 批准用于治疗乙型肝炎的核苷酸类药物,与拉米夫定和替比夫定相比,治疗时 HBV DNA 下降速度较慢。e 抗原阴性的患者阿德福韦酯治疗 4 周和 12 周的 HBV DNA 抑制情况不能预测治疗 144

周出现的阿德福韦酯耐药^[45]。然而,多变量分析显示,48周时的HBV DNA水平可以预测阿德福韦酯耐药。治疗48周时,HBV DNA水平 $<3 \log_{10}$ 拷贝/ml的患者仅有4%在144周后发生耐药,而HBV DNA水平为 $3 \log_{10} \sim 6 \log_{10}$ 拷贝/ml的患者有26%发生耐药,HBV DNA水平 $>6 \log_{10}$ 拷贝/ml的患者有67%耐药。因此,以治疗24周时的HBV DNA水平早期预测疗效的策略可能不适用于阿德福韦酯。e抗原阴性的患者治疗5年后阿德福韦酯的耐药率是29%^[46],病毒学反弹率为16%;e抗原阳性患者治疗5年后的基因耐药率为42%。

7. 恩替卡韦:恩替卡韦是一种具有高耐药基因屏障的核苷类似物,拉米夫定耐药的患者使用恩替卡韦治疗24周时的HBV DNA水平也能预测其远期疗效和耐药^[47]。

六、慢性乙型肝炎治疗中监测和管理的路线图概念

治疗期间患者监测的目的是评估药物的安全性、治疗的依从性和有效性。尤其是早期病毒学的应答状况对发现原发性治疗失败(定义如下)和预测长期疗效非常有价值,可以预测长期治疗过程中可能发生的组织学改善、减少肝病进展和/或耐药。回顾已发表的数据,无论是e抗原阳性或e抗原阴性的患者,治疗时血清残留HBV DNA定量是最有效的长期疗效预测因子。尽管HBV DNA水平比基线减少的程度经常被用于治疗慢性乙型肝炎的抗病毒药物临床试验,专家们一致同意血清残留HBV DNA水平能更好的预测疗效和耐药发生。因此,基线HBV DNA水平是治疗前预测疗效的指标,但治疗后的参考意义不大。图1描述了慢性乙型肝炎治疗路线图的概念。专家们一致认为,原发性治疗失败的定义是治疗12周时血清HBV DNA下降小于 $1 \log_{10}$ IU/ml,在治疗管理中确定原发性治疗失败非常重要^[10]。但原发性治疗失败较为罕见^[10]。如非患者依从性问题,对于原发性治疗失败的患者应当改变治疗方案。第二个监测时间点是治疗24周时患者的血清HBV DNA水平。此时的监测主要用于e抗原阳性或阴性患者的治疗管理。治疗24周时的疗效分为完全应答、部分应答或不充分应答。完全应答的定义为:HBV DNA <60 IU/ml或 <300 拷贝/ml(PCR法);因为大部分数据的检测下限是 <300 拷贝/ml,专家们建议以 <300 拷贝/ml的HBV DNA水平分类。完全应答的患者继续服药,延长到每6个月随访并检测一次(图1)。部分应答定义为:治疗24周时残留HBV DNA水平 <2000 IU/ml($<4 \log_{10}$ 拷贝/ml)。这部分患者如果使用耐药基因屏障较低的药物(如拉米夫定),应考虑增加第二种无交叉耐药性的药物,防止病毒耐药后反弹(图1);如果使用耐药基因屏障较高药物(如恩替卡韦),则应继续每3个月监测一次直到48周以后;如果使用耐药基因屏障较高但抗病毒作用较慢的药物(如阿德福韦酯),应当继续每3个月监测一次;治疗48周时,如果仍为部分应答或转为不充分应答,应当改变治疗药物,除非HBV DNA接近可检测的下限;如果治疗48周时达到完全应答,应继续治疗。不充分应答被定义为:治疗24周时,残留HBV DNA ≥ 2000 IU/ml($\geq 4 \log_{10}$ 拷贝/ml)。HBV DNA为 2000 IU/ml($4 \log_{10}$ 拷贝/ml)的水平是病毒学应答的一个阈

值,以往文献报道,HBV DNA 水平持续大于这个阈值很可能发生耐药,并有发生疾病进展的证据。不充分应答的患者需要改变更有效的药物或加上第二种没有交叉耐药性的药物治疗(图 1)。一旦改变治疗药物,应继续每 3 个月监测一次。治疗 48 周后如果血清 HBV DNA 水平降低至可检测下限,监测和随访的时间可根据检测结果适当延长 3~6 个月一次。如果疾病进展,不能仅根据病毒学应答情况,仍应每 3 个月监测一次。

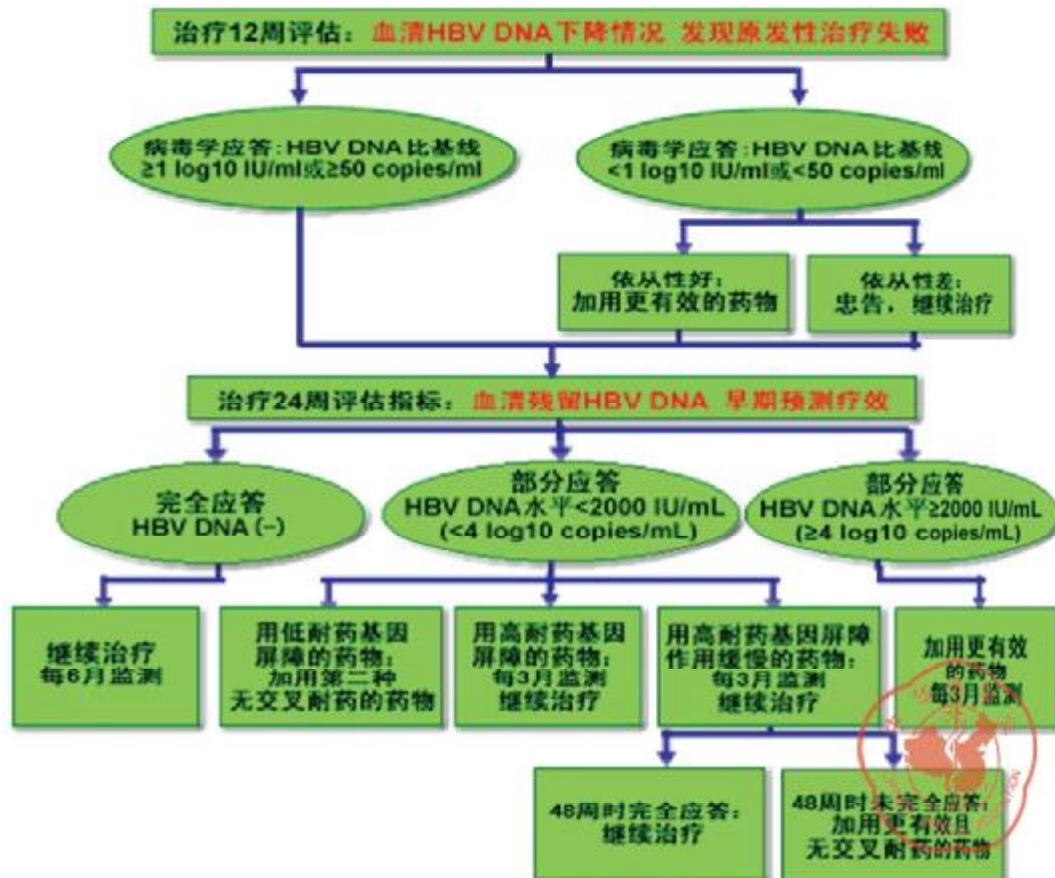


图 1 慢性乙型肝炎治疗路线图

七、关于路线图概念的几点说明

鉴定参与这一路线图概念讨论的国际专家人数有限,因此做出以下说明:

(1)使用聚乙二醇化干扰素或普通干扰素的患者不应参考该路线图治疗,治疗中对核苷(酸)类药物的早期病毒动力学是专家们考虑的焦点;(2)由于数据太少,路线图是否适用于干扰素治疗失败的患者尚不能确定;(3)未见到关于初治患者联合使用两种或两种以上药物的监测策略文献;(4)专家小组推测,路线图概念可能适用于疾病的不同阶段(轻症或晚期肝病);(5)专家小组不能确定基线 HBV DNA 检测的其他因素可能有更好的预测策略;(6)专家小组没有考虑 HBV 基因型对治疗的影响,这是将来应该考虑的重要因素。因为 HBV DNA 检测方法逐渐敏感,可以检测到更低的检测下限,单位为 IU/ml 比拷贝/ml 更佳(1 IU ≈ 5.6拷贝);(7)专家小组没有考虑患者长期持续抑制治疗的监测策略;(8)专家小

组没有考虑短期治疗患者的监测。专家小组推荐治疗中监测的价值应在今后的前瞻性研究和新药研究中得到评估,临床实践中应当鼓励实行每3~6个月进行监测,使这些数据更有可行性。通过对路线图概念提议的研究,补充新的信息,并对路线图理念做出修订和精炼。

八、结论

专家小组同意慢性乙型肝炎自然病史主要决定于HBV的复制水平,HBV DNA反映了血循环中病毒的水平。因此,对病毒复制有效和持久的抑制是最重要的治疗目标,这一目标的实现将减少疾病进展和病毒耐药的出现。总之,使用口服核苷(酸)类药物治疗的慢性乙型肝炎患者,治疗12周病毒学应答的早期监测主要用于发现原发性治疗失败者;治疗24周的第二阶段实行监测优化治疗管理。这种前瞻性监测策略是很必要的,如果其应用能被证实,这个路线图应更有助于将来更强的抗病毒作用和高耐药基因屏障药物的研究。这个路线图的应用应当允许改进个体化抗病毒治疗的管理,以提高患者的远期预后。

参 考 文 献

- 1 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: 65-73.
- 2 Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006, 130: 678-686.
- 3 Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as a predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1797-1803.
- 4 Liaw YF. Hepatitis B virus replication and liver disease progression: the impact of antiviral therapy. *Antivir Ther*, 2006, 11: 669-679.
- 5 Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*, 2005, 54: 1610-1614.
- 6 Yuan HJ, Yuen MF, Wong DK, et al. The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2005, 12: 373-379.
- 7 Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*, 2003, 124: 105-117.
- 8 Lok ASF, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2003, 125: 1714-1722.
- 9 Fung SK, Andreone P, Han SH, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol*, 2005, 43: 937-943.
- 10 Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antiviral Ther*, 2004, 9: 679-693.
- 11 Keeffe E, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4: 936-962.
- 12 Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45: 507-539.
- 13 EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol*, 2003, 39: S3-S25.
- 14 Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int*, 2005, 25: 472-489.
- 15 Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*, 1981, 2: 1129-1133.

- 16 Fattovich G, Rugge M, Brollo L, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*, 1986,6:167-172.
- 17 Hoofnagle J, Shafritz D, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology*, 1987,7:758-763.
- 18 McMahon BJ, Holec P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med*, 2001,135:759-768.
- 19 Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2002,347:168-174.
- 20 Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of interferon therapy in HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 1996,334:1422-1427.
- 21 Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2001,34:306-313.
- 22 Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2007,46:45-52.
- 23 van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2004,39:804-810.
- 24 Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virologic response to lamivudine. *Hepatology*, 2004,40:883-891.
- 25 Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos F, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*, 2005,42:121-129.
- 26 Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-transplantation patients. *Hepatology*, 2003,38:1419-1427.
- 27 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*, 2004,351:1521-1531.
- 28 Yuen MF, Seto W, Chow D, et al. Long-term beneficial outcome of Chinese asymptomatic patients with HBeAg-positive chronic hep (abstr). *Hepatology*, 2005,42:583A.
- 29 Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 2002,137:1-9.
- 30 Heijtkink RA, Kruining J, Honkoop P, et al. Serum HBeAg quantitation during antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol*, 1997,53:282-287.
- 31 Park NH, Shin SH, Park JH, et al. Monitoring of HBeAg levels may help to predict the outcomes of lamivudine therapy for HBeAg positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2005,12:216-221.
- 32 Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis*, 1999,180:1757-1762.
- 33 Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, et al. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology*, 2003,37:1309-1319.
- 34 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005,352:2673-2681.
- 35 Farci P, Marcellin P, Lu ZM, et al. On-treatment predictors of sustained biochemical and virological response in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) (abstr). *J Hepatol*, 2005,42 (Suppl 2):175.
- 36 Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*, 2006,355:2444-2451.
- 37 ter Borg MJ, van Zonneveld M, Zeuzem S, et al. Patterns of viral decline during peg-interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response. *Hepatology*, 2006,44:721-727.
- 38 Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*, 2001,34:785-791.
- 39 Zollner B, Schafer P, Feucht HH, et al. Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy. *J Med Virol*, 2001,65:659-663.
- 40 Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2005,129:528-536.
- 41 Gane E, Lai CL, Liaw YF, et al. Phase III comparison of telbivudine vs lamivudine in HBeAg-positive patients with chronic hep-

- atitis B: efficacy, safety, and predictors of response at 1 year (abstr). J Hepatol, 2006, 44(Suppl 2): S183-S184.
- 42 Zeuzem S, Lai CL, Gane E, et al. Optimal virologic and clinical efficacy at one year is associated with maximal early HBV suppression in nucleoside-treated hepatitis B patients (abstr). J Hepatol, 2006, 44(Suppl 2): S24.
 - 43 DiBisceglie A, Lai CL, Gane E, et al. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B (abstr). Hepatology, 2006, 44(Suppl 1): 230A-231A.
 - 44 Bzowej N, Chan H, Lai CL, et al. A randomized trial of telbivudine (LdT) vs. adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: final week 52 results (abstr). Hepatology, 2006, 44(Suppl 1): 563A.
 - 45 Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during 4 years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB) (abstr). J Hepatol, 2005, 42(Suppl 2): 17.
 - 46 Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang T, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy (abstr). Hepatology, 2005, 42(Suppl 1): 754A.
 - 47 Colonno RR, Levine S, Baldick J, et al. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naive patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients (abstr). Hepatology, 2005, 42(Suppl 1): 573A.

(收稿日期: 2008-01-10)

(本文编辑: 王丹静)

蔡皓东. 国际研讨会报告: 慢性乙型肝炎接受口服药物治疗的路线图[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008, 2(2): 98-107.