

· 论 著 ·

拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦单药对慢性乙型肝炎初治患者疗效比较的 Meta 分析*

黄 睿¹,郝迎迎²,张 俊¹,吴 超^{2△}

(1. 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床学院,南京 210008;2. 南京大学医学院附属鼓楼医院感染科,南京 210008)

摘 要:目的 评价拉米夫定(LAM)联合阿德福韦酯(ADV)与恩替卡韦(ETV)单药对慢性乙型肝炎初治患者的疗效。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、MEDLINE、Web of Science、CNKI 全文数据库、万方中文期刊全文数据库、维普数据库,并追查了所有纳入文献的参考文献。检索年限均从建库到 2012 年 3 月 6 日。纳入 LAM 联合 ADV 与 ETV 单药对慢性乙型肝炎初治患者疗效比较。用 Cochrane 协作网专用软件 Rev Man 5.1 进行统计分析。结果 共有 4 项符合纳入标准的研究被纳入。Meta 分析显示,在 ALT 复常率方面,12、24 周时 ETV 单药组略高于联合组[OR=0.52,95%CI(0.28,0.97),Z=2.04,P=0.04]、[OR=0.45,95%CI(0.22,0.95),Z=2.11,P=0.04],但 36、48 周后两组无明显差异[OR=0.96,95%CI(0.24,3.94),Z=0.05,P=0.96]、[OR=0.66,95%CI(0.28,1.59),Z=0.93,P=0.35]。HBV DNA 阴转率方面 12、24、36、48 周、18、24、30 个月两组间均无明显差异(P=0.22、P=0.30、P=0.86、P=0.31、P=0.93、P=0.84、P=0.83)。48 周的 HBeAg 阴转率两组无差异[OR=0.93,95%CI(0.29,2.95),Z=0.13,P=0.90]。结论 LAM 联合 ADV 对慢性乙型肝炎初治患者其抗病毒疗效与 ETV 相似,但其长期疗效和安全性仍然有待研究。

关键词:慢性乙型肝炎;拉米夫定;阿德福韦酯;恩替卡韦;联合治疗;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.003 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)01-0009-03

Comparison of the efficacy of lamivudine combined adefovir dipivoxil and entecavir monotherapy in the treatment of naive patients with chronic hepatitis B: a Meta analysis*

Huang Rui¹, Hao Yingying², Zhang Jun¹, Wu Chao^{2△}

(1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 2. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical College, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Objective To analyse the efficacy of lamivudine(LAM) combined adefovir dipivoxil(ADV) and entecavir(ETV) in the treatment of naive patients with chronic hepatitis B(CHB). **Methods** Cochrane Library, MEDLINE, Web of Science, CNKI (China National Knowledge Infrastructure), WANFANG database and VIP database were searched and the references of eligible studies were screened. All relevant literatures published before March 6th, 2012 were reviewed. Comparison of the efficacy of lamivudine combined adefovir dipivoxil and entecavir in the treatment of naive patients with chronic hepatitis B was included and Rev Man 5.1 software was used for Meta analysis. **Results** Four eligible studies (587 patients in all) were included for the analysis. In the entecavir monotherapy group, the serum ALT normalization rate was a little higher at the 12 weeks and 24 weeks of the treatment compared to the combination group[OR=0.52,95%CI(0.28,0.97),Z=2.04,P=0.04],[OR=0.45,95%CI(0.22,0.95),Z=2.11,P=0.04], respectively. But after 36 weeks there was no significance between the two groups. For HBV DNA undetectable rate, there were no significant differences between the two groups at the 12 weeks, 24 weeks, 36 weeks, 48 weeks, 18 months, 24 months and 30 months of the treatment (P=0.22, P=0.30, P=0.86, P=0.31, P=0.93, P=0.84 and P=0.83 respectively). At the 48 weeks, HBeAg negative rate has no significant difference between the two groups[OR=0.93,95%CI(0.29,2.95),Z=0.13,P=0.90]. **Conclusion** Both LAM+ADV combination therapy and ETV monotherapy are effective in the treatment of naive patients with CHB, but further studies are still needed to obtain long term results and safety by high quality, large scale randomized controlled trials.

Key words: chronic hepatitis B; lamivudine; adefovir dipivoxil; entecavir; combination treatment; Meta analysis

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是严重的公共卫生问题。慢性 HBV 感染者发生肝硬化、肝癌的风险明显增高。HBV 的持续复制是导致肝脏损伤和疾病进展的最关键因素,也是肝硬化和肝细胞癌发生的独立危险因素^[1-3]。因此,持续抑制病毒复制是目前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)治疗的重要手段。核苷(酸)类似物和干扰素是各国

* 基金项目:江苏省医学领军人才与创新团队资助项目(LJ201154);南京市医学重点科技发展项目(ZKX09032)。 作者简介:黄睿(1988—),博士,主要从事慢性乙型肝炎的基础和临床研究。 △ 通讯作者, E-mail: wuchao62@yahoo.com.cn。

指南推荐的两大类抗病毒药物。干扰素,特别是聚乙二醇干扰素有着抗病毒和免疫调节的双重作用,有限疗程和相对较高 e 抗原血清转换率是其优势所在,但是其价格昂贵,且具有一些不良反应^[4]。相对而言,核苷(酸)类似物具有较好的耐受性、安全性,且服用方便。但长期使用后的病毒耐药是影响疗效的最主要因素。预防病毒耐药的发生是耐药管理的重要策略。2009 年美国^[5]和欧洲^[6]的指南均推荐高基因屏障和低耐药的恩替卡韦(entecavir,ETV)和替诺福韦作为一线的单药抗病毒核苷(酸)类似物。而我国大陆替诺福韦尚未被批准上市。目前,一些研究采用初始联合两种无交叉耐药的核苷(酸)类似物拉米夫定(lamivudine,LAM)和阿德福韦酯(adefovir,ADV)进行治疗来防止耐药的发生,且其治疗费用略低于 ETV。但其疗效和安全性与 ETV 单药相比如何?本研究采用循证医学方法对 LAM 和 ADV 初始联合与 ETV 单药治疗 CHB 进行比较,为初始联合的治疗方案提供循证医学的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验或半随机对照试验,无论是否采用盲法;(2)受试者为 16 岁以上、HBeAg 阴性或阳性的 CHB 患者,既往未接受过抗病毒药物核苷(酸)类或干扰素治疗;(3)干预措施为 LAM(100 mg/d)联合 ADV(10 mg/d)与 ETV(0.5 mg/d)的比较。排除标准:(1)失代偿肝病;(2)合并丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)或人类免疫缺陷病病毒(HIV)感染;(3)合并其他慢性肝脏疾病如酒精性肝病、自身免疫性肝病等。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 Cochrane 图书馆、MEDLINE、Web of Science、CNKI 全文数据库、万方中文期刊全文数据库、维普数据库,并追查了所有纳入文献的参考文献。检索年限均从建库到 2012 年 3 月 6 日。检索词包括:乙型肝炎、拉米夫定、阿德福韦、chronic hepatitis B、lamivudine、adefovir、entecavir。

1.2.2 疗效判定指标 本研究以 HBeAg 阴转率、HBV DNA 阴转率为主要指标,以 ALT 复常率为次要指标。并评价其不

良反应,病毒学突破发生情况。

1.2.3 质量评价和资料提取 由两名评价员对纳入试验独立进行质量评价和资料提取,并交叉核对,有分歧则通过讨论解决。文献质量评价按照 Jadad 评分标准,主要按随机分组情况、是否实施盲法、是否进行分配隐藏、是否描述脱落或失访人数及原因来进行质量评价。资料提取包括研究的基本情况、样本量、治疗措施、观察时间、疗效判断。病毒学及生化检验的结果均用随访终点有效人数和受试对象总人数表示。

1.3 统计学处理 计数资料采用比数比(odds ratio,OR)表示,并以 95%可信区间(confidence intervals,CI)表示。异质性采用 χ^2 检验。以 $P>0.1, I^2<50\%$ 为研究间无统计学异质性。本研究按不同随访时间进行亚组分析,分析不同随访时间点对患者病毒学和血清学的影响,再根据异质性检验的结果采取相应的固定或随机效应模型,各效应均采用 95%CI 表示。统计学分析采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.1 软件。采用“漏斗图”(funnel plot)判断是否存在潜在的发表性偏倚。

2 结 果

2.1 基本情况和质量分析 共检索到 1 646 篇文献(其中 MEDLINE 386 篇,Web of Science 488 篇,CNKI 220 篇,VIP 274 篇,万方 270 篇,Cochrane 8 篇),经阅读文题筛选排除相同和无关的文献后,初步纳入 45 篇,进一步阅读摘要和全文后,排除试验组或对照组不符合纳入标准,综述,同一研究重复发表等,及 1 篇^[7]明确为非随机的病例对照研究,最终纳入 4 篇^[8-11]符合纳入标准的文献。2 篇^[8-9]为中文,2 篇^[10-11]为英文,其中 1 篇^[11]为摘要。共计 587 例慢性乙型肝炎患者被纳入研究(其中联合治疗组 309 例,ETV 单药组 278 例)。纳入文献的基本特征见表 1。1 篇^[8]描述了随机分组的方法及失访人数,1 篇^[10]为前瞻性的半随机病例对照研究,2 篇^[9,11]未标明随机分组。4 篇^[8-11]均未报告是否使用盲法,且均未描述是否采用分配隐藏。所有文献 Jadad 评分均小于 3 分,文献质量均不高。

2.2 研究结果

表 1 各纳入研究的基本特征									
发表 时间	第一作者	n(男/女)		平均年龄		干预措施		随访 时间	检测指标
		LAM+ADV	ETV	LAM+ADV	ETV	LAM+ADV	ETV		
2011	王世其 ^[8]	26(16/10)	24(15/9)	38±12	41±10	LAM 100 mg/d ADV 10 mg/d	ETV 0.5 mg/d	48 周	①肝、肾功能 ②HBV 病毒标志物 ③HBV DNA(检测下限 10 ³ copies/mL)
2011	Wang LC ^[10]	31(28/3)	40(34/6)	31±6.78	29.83±6.01	LAM 100 mg/d ADV 10 mg/d	ETV 0.5 mg/d	48 周	①肝、肾功能 ②HBV 病毒标志物 ③HBV DNA(检测下限 10 ³ copies/mL) ④LAM,ADV,ETV 耐药位点
2011	Carey I ^[11]	192(150/42)	154(122/32)	40	42	LAM 100 mg/d ADV 10 mg/d	ETV 0.5 mg/d	30 个月	①HBV DNA(检测下限 12 IU/mL) ②血肌酐、磷酸盐、肾小球滤过率 ③HBV 耐药基因
2010	姚仲彩 ^[9]	60	60	48.57±10.54		LAM 100 mg/d ADV 10 mg/d	ETV 0.5 mg/d	24 个月	①肝功能 ②HBV 病毒标志物 ③HBV DNA(检测下限 10 ³ copies/mL)

2.2.1 ALT 复常率 纳入的 4 项^[8-11]研究中,除 1 项研究^[11]外,均观察了治疗后的 ALT 复常情况。按照治疗时间进行亚组分析后,无明显异质性,采用固定效应模型分析,12、24 周时 ETV 单药组 ALT 复常率略高于联合组,12 周为 50/100 *vs.* 35/91 $[OR=0.52,95\%CI(0.28,0.97),Z=2.04,P=0.04]$,24 周为 85/100 *vs.* 67/91 $[OR=0.45,95\%CI(0.22,0.95),Z=2.11,P=0.04]$ 。但 36、48 周时两组无明显差异 $[OR=0.96,95\%CI(0.24,3.94),Z=0.05,P=0.96]$ 、 $[OR=0.66,95\%CI(0.28,1.59),Z=0.93,P=0.35]$,其中 1 项^[10]报道治疗 18 个月和 24 个月时两组所有患者 ALT 均复常。

2.2.2 HBV DNA 阴转率 4 项^[8-11]研究均报告了两组治疗后 HBV DNA 的阴转情况。对其按照不同检测时间点进行亚组分析后,均未见明显异质性,采用固定效应模型分析,12、24、36、48 周、18、24、30 个月两组间 HBV DNA 的阴转率均无明显差异。且漏斗图基本对称,潜在发表偏移可能性较小。

2.2.3 HBeAg 阴转率 2 项^[8-9]研究对两组治疗 48 周时 HBeAg 阴转进行观察,共纳入 170 例患者(联合组 86 例,ETV 单药组 84 例),异质性检验后发现,二者无明显的异质性($P=0.55,I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,合并统计量后, $OR=0.93,95\%CI(0.29,2.95),Z=0.13,P=0.90$,表明两组间 HBeAg 阴转率无明显差异。

2.2.4 不良反应 除 1 项^[9]研究外,其余均报道了两组不良事件的发生情况。1 项^[8]研究报道在两组治疗 48 周过程中,联合治疗组 26 例中有 5 例,而 ETV 单药组 24 例有 4 例发生不良反应,不良反应包括上腹部不适、头痛、咳嗽、皮疹等,但均不影响治疗。另 1 项^[10]研究中联合组有 1 例在治疗 24 周时 BUN 轻度升高,未经干预到治疗 36 周后自行恢复正常。ETV 单药组有 1 例血小板轻度降低,后逐渐恢复。1 项^[11]研究观察了两组治疗过程中血清肌酐、肾小球滤过率估计值、磷酸盐的变化情况,发现联合用药组治疗 18 个月时肾小球滤过率估计值较基线下降明显,但两组间无统计学差异,而血磷酸盐也从治疗 12 个月时开始下降,ETV 单药组无明显下降。

2.2.5 耐药情况 3 项^[8,10-11]研究报告了用药过程中病毒学突破或耐药情况,在各项研究的观察过程中两组均未见病毒学突破。

3 讨 论

现有的治疗均不能完全根除 HBV,但能有效地抑制病毒复制,从而减缓疾病的进展,改善预后。目前抗病毒的两大类药物中,核苷(酸)类似物以其服用方便,耐受性良好等特点,被广泛用于 CHB 的治疗,但病毒耐药是 CHB 长期治疗过程中所面临的重要问题。而核苷(酸)类似物随着治疗时间的延长,耐药发生风险也逐年增高。LAM 是第一个被批准用于 CHB 治疗的核苷类似物,其耐受性好,但病毒耐药发生风险很高,5 年病毒耐药发生率高达 70%^[12],故已不推荐其单药作为临床的一线用药。替比夫定的抗病毒能力略强于 LAM,但其耐药发生风险仍然很高,HBeAg 阳性的 CHB 患者,2 年的耐药发生率约为 25%^[13]。ADV 对野生型和 LAM 突变型 HBV 都有明显的抑制作用,与 LAM 无交叉耐药位点。且其单药耐药发生风险也相对较低,Ⅲ期临床显示其治疗 HBeAg 阳性的 CHB 5 年累积耐药发生率约为 20%^[14],而治疗 HBeAg 阴性的 CHB 5 年累积耐药发生率为 29%^[15]。但由于其潜在的肾毒

性,其用于临床的治疗剂量较小,故其仅显示为中等的抗病毒活性。ETV 是临床推荐的一线单药抗病毒药物,能强效抑制病毒复制,且有着高耐药基因屏障。用于初治的 CHB 患者 5 年耐药的发生率也仅为 1.2%^[16]。

病毒耐药一旦发生,患者长期治疗的获益将部分甚至完全丧失,患者将不得不接受挽救治疗。而挽救治疗时不仅治疗难度增大,花费增高、治疗时间长,疗效也明显下降。因此,预防耐药的发生显得尤为重要。对于需要长期治疗的患者,选择初始联合使用两种以上没有交叉耐药的药物,或选择高耐药基因屏障和(或)低耐药发生率药物单药治疗是目前预防耐药的两大策略^[17]。

LAM 初始联合 ADV 是较为可行的联合治疗方案,且二者联用的治疗费用也低于 ETV,在我国具有更重要的现实意义。本研究采用循证医学方法,对二者的疗效和安全性进行了比较。结果发现,在治疗早期 ETV 单药治疗组在 ALT 复常率方面略优于联合组,但随着治疗时间的延长两组间无明显差异。在 HBV DNA 阴转率方面,两组在各个观察时间点均无差异。而在 HBeAg 阴转率方面,两组也相仿。同时两组也均无病毒耐药突破发生。提示两种治疗方案在抗病毒疗效方面有着相似的作用。但在安全性方面 2 项^[8,10]研究结果表明二者间不良事件发生无明显差异,而另 1 项^[11]研究提示联合治疗组肾小球滤过率和血磷酸盐水平有所降低。然而国内另 1 项^[8]LAM 和 ADV 初始联合与 ETV 单药治疗 CHB 的前瞻性、单中心、非随机、开放性研究表明,在治疗 96 周期间,两组患者血肌酐水平以及治疗前后血肌酐升高水平差异无统计学意义,提示 LAM+ADV 初始联合治疗 96 周并不增加肾脏毒性。

本研究结果提示,LAM 初始联合 ADV 治疗 CHB 与 ETV 单药的疗效相似,但两者治疗的长期安全性还需要进一步研究证实。虽然本次系统评价不分语种,但由于本研究纳入的文献数量较少,质量均不高,且研究的样本量均较小、观察时间均不长,因此本研究得出的结论仅供临床参考,LAM 初始联合 ADV 治疗 CHB 的疗效及安全性,特别是长期疗效、安全性及诱发多药耐药的可能性等方面的研究,还需要更多设计严谨的、前瞻性、大样本、双盲随机对照多中心的临床研究和更长期的研究来证明。

参考文献:

- [1] Liaw YF. Hepatitis B virus replication and liver disease progression;the impact of antiviral therapy[J]. Antivir Ther,2006,11(6):669-679.
- [2] Illoeje UH,Yang HI,Su J,et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load[J]. Gastroenterology,2006,130(3):678-686.
- [3] Chen CJ,Yang HI,Su J,et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. JAMA,2006,295(1):65-73.
- [4] Liaw YF,Chu CM. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet,2009,373(9663):582-592.
- [5] Lok AS,McMahon BJ. Chronic hepatitis B;update 2009 [J]. Hepatology,2009,50(3):1-36. (下转第 15 页)

参考文献:

[1] Clifford GM,Smith JS,Plummer M,et al. Human papillo-
mavirus type2 sin invasive cervical cancer worldwide: a
meta2 analysis[J]. Br J Cancer,2003,88(1):63-73.

[2] Sytse J. Piersma Immunosuppressive tumor microenviron-
ment in cervical cancer patients[J]. Cancer Microenviron,
2011,4(3):361-375.

[3] Fraser C, Tomassini JE, Xi L, et al. Modeling the long-
term antibody response of a human papillomavirus(HPV)
virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine
[J]. Vaccine,2007,25(21):4324-4333.

[4] Stanley M. Immune responses human papillomavirus[J].
Vaccine,2006,24(Suppl 1):S16-S22.

[5] Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12 :Prophylactic
HPV vaccines: Under- lying mechanisms [J]. Vaccine,
2006,24(S3):106-113.

[6] Noad R, Roy P. Virus-like particles as immunogens[J].
Trends Microbiol,2003,11(9):115-119.

[7] Fraser C, Tomassini JE, Xi L, et al. Modeling the long-
term antibody response of a human papillomavirus(HPV)
virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine
[J]. Vaccine,2007,25(21):4324-4333.

[8] Christophe FA, Joanne E, Tomassini B, et al. Modeling
the long-term antibody response of a human papillomavir-
us(HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic
vaccine[J]. Vaccine,2007,19(25):4324-4333.

[9] Zwaveling S, Ferreim Mota SC, Nouta J, et al. Established
human papillomavirus type 16 expressing tumors are efec-
tively eradicated following vaccination with long peptides
[J]. J Inununol,2002,169(1):350-358.

[10] 姜波玲,肖长义,叶红. HPV L1 共同表位多肽多价性的
临床标本检测[J]. 肿瘤,2008,28(10):864-868.

[11] 姜波玲,肖长义,叶红,等. 一种多价的 HPV L1 短肽抗血
清用于多型 HPV 阳性临床标本筛查的初步探讨[J]. 中
国卫生检验杂志,2009,19(4):746-748,794.

[12] 薛冰,肖长义,叶红. 毒多肽疫苗临床研究现状[J]. 中国
免疫学杂志,2009,25(11):1050-1053.

[13] Malejczyk J, Majewski S, Jablonska S, et al. Cellular im-
munity in cutaneous and genital HPV infections[J]. Clin
Dermatol,1997,15(2):261-274.

[14] Oh K, Sohn T, Park JS, et al. Enhanced mucosal and sys-
temic immunogenicity of human papillomavirus-like parti-
cle encapsidating interleukin-2gene adjuvant [J]. Virolo-
gy,2004,328(2):266-273.

[15] 刘方. HPV6b 亚型 L1 重组质粒的构建及免疫原性的分
析[J]. 临床皮肤科杂志,2004,33(2):69-72.

[16] 曹伟. 基于 HPV6、11 之 L1 蛋白表位多肽疫苗的设计及
其免疫学效应研究[D]. 重庆:第三军医大学,2004.

(收稿日期:2013-08-14 修回日期:2013-09-09)

(上接第 11 页)

[6] European Association for the Study of the Liver. EASL
clinical practice guidelines:management of chronic hepati-
tis B[J]. J Hepatol,2012,57(1):167-185.

[7] 喻剑华,施军平,武进,等. 拉米夫定和阿德福韦酯初始联
合与恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性比
较[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(2):88-92.

[8] 王世其. 拉米夫定联合阿德福韦与恩替卡韦单药对慢性
乙型肝炎初治患者的疗效比较[J]. 山东医药,2011,51
(20):100-101.

[9] 姚仲彩. 拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦治疗慢性
乙型肝炎疗效比较[J]. 国际流行病学传染病学杂志,
2010,37(5):309-311.

[10] Wang LC, Chen EQ, Cao J, et al. De novo combination of
lamivudine and adefovir versus entecavir monotherapy for
the treatment of naive HBeAg-negative chronic hepatitis
B patients[J]. Hepatol Int,2011,5(2):671-676.

[11] Carey I, Mendes A, Joshi D, et al. Long-term de-novo
lamivudine plus adefovir combination therapy in chronic
hepatitis B is efficient, but has negative impact on renal/
bone safety in comparison to entecavir monotherapy[J]. J
Hepatol,2011,54:s284.

[12] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of
lamivudine treat-ment in patients with chronic hepatitis B
[J]. Gastroenterology,2003,125(6):1714-1722.

[13] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial re-
sults: telbivudine Is superior to lamivudine in patients
with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2009,136
(2):486-495.

[14] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy
and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepa-
titis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatolo-
gy,2008,48(3):750-758.

[15] Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote E, et al. Long-
term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative
chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. Gastroenterolo-
gy,2006,131(6):1743-1751.

[16] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term moni-
toring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in
nucleoside-naive patients is rare through 5 years of thera-
py[J]. Hepatology,2009,49(5):1503-1514.

[17] Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral
therapy of chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol T-
her,2008,28(2):167-177.

(收稿日期:2013-08-23 修回日期:2013-09-21)