

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展

张莉, 张福奎

张莉, 张福奎, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 副主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊治和消化内镜下治疗等研究。

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成。

通讯作者: 张莉, 副主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院, 北京市石景山医院消化内科. www.hhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2016-06-14

修回日期: 2016-06-29

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2017-01-08

Recent advances in treatment of chronic hepatitis B with entecavir

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Physician, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, 24 Shijingshan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. www.hhh9688@163.com

Received: 2016-06-14

Revised: 2016-06-29

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2017-01-08

Abstract

Entecavir (ETV) is a potent hepatitis B virus inhibitor with a high barrier to resistance,

and it has been recommended as one of the first-line drugs for treating chronic hepatitis B (CHB) by guidelines from several international and national societies. This paper reviews the recent advances in the treatment of CHB with ETV, in terms of treatment adherence, efficacy in the treatment of various kinds of patients with CHB, management of patients with partial virological response, viral resistance or treatment failure to ETV, treatment cessation, sequential or combination therapy with ETV and pegylated interferon, as well as the surveillance of hepatocellular carcinoma.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Entecavir; Tenofovir; Nucleos(t)ide analogues; Pegylated interferon

Zhang L, Zhang FK. Recent advances in treatment of chronic hepatitis B with entecavir. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 7-16 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/7.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.7>

摘要

恩替卡韦(entecavir, ETV)可快速强效抑制乙型肝炎病毒复制并且具有高耐药基因屏障, 被美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物。本文对ETV治疗CHB的研究进展, 包括ETV的治疗依从性、ETV对各种类型CHB患者的疗效、对ETV部分应答、治疗失败或耐药的管理、ETV的停药时机、ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案以及对ETV治疗

背景资料

恩替卡韦(entecavir, ETV)可快速强效抑制乙型肝炎病毒复制, 并且具有高耐药基因屏障, 被美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物。

同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病科; 卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

■ 研发前沿

许多临床研究对应用ETV治疗CHB提供了新的证据, 诸如ETV治疗各种类型CHB患者的效果, 对ETV部分应答、治疗失败或耐药者的管理, 如何确定ETV的停药时机以及ETV和聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合/序贯方案的应用前景等。

患者肝细胞癌的监测进行综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 恩替卡韦; 替诺福韦; 核苷(酸)类似物; 聚乙二醇干扰素

核心提要: 对恩替卡韦(entecavir, ETV)部分应答、治疗失败或耐药者应该加用或换用替诺福韦治疗, ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案可能具有一定前景, 乙型肝炎表面抗原定量检测可望用于协助判断ETV的停药时机。

张莉, 张福奎. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 7-16 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/7.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.7>

0 引言

美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南均推荐, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗目的为持久抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制和阻止疾病进展, 应用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NA]治疗时, 应首选可快速强效抑制HBV复制并且具有高耐药基因屏障的恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦(tenofovir, TDF)作为一线药物。现对ETV治疗CHB的研究进展综述报告如下。

1 CHB患者对ETV治疗的依从性良好

我国台湾一项研究^[1]表明, CHB初治患者应用ETV治疗3年时, 与应用替比夫定(telbivudine, LdT)或拉米夫定(lamivudine, LAM)相比, 较少需要治疗调整, 治疗依从性良好(>90%)的患者比例更高(90.8%)。荷兰一项研究^[2]也证实, CHB患者对ETV治疗的依从性良好, 16 wk期间的ETV治疗依从率为85%±17%。美国一项回顾性研究^[3]纳入557例CHB初治患者, 应用ETV或TDF治疗第12个月时, 依从性良好的患者比例分别为95.4%和92.2%, 累积病毒学突破率分别为1.0%和4.8%($P = 0.26$), 第24个月时, ETV组治疗依从性良好的患者比例显著高于TDF组, 分别为91.1%和83.1%, 累积病毒学突破率分别为3.7%和9.8%($P = 0.04$), 所有病毒学突破均与治疗依从性差有关。

2 ETV适用于治疗各种类型的CHB患者

Nguyen等^[4]研究纳入既往应用阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)的患者, 包括40例对ADV完全应答者和80例ADV部分应答者, 转变至ETV治疗24 mo时, 对ADV完全应答者和部分应答者的病毒学应答率分别为100%和84%, 对ADV耐药的8例患者中, 有7例获得病毒学应答。

Ahn等^[5]研究纳入73例应用LAM获得病毒学应答, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)仍然为阳性的CHB患者, 继续应用LAM或者转换至ETV治疗, 第48周和第96周时, 转换至ETV治疗组的病毒学应答率显著高于继续应用LAM治疗组(100.0% vs 62.8%和97.4% vs 57.1%, 均 $P < 0.001$), 病毒学突破和LAM基因型耐药发生率均显著低于继续应用LAM治疗组(第96周时的累计发生率分别为2.6% vs 42.9%和0.0% vs 28.6%, 均 $P < 0.001$)。因此, 对于应用LAM治疗获得病毒学应答的患者, 转换至ETV治疗, 有助于维持病毒学应答。

我国香港一项研究中, 33例对LdT不完全应答的CHB患者换用ETV治疗25 mo(4-46) mo后, 26例(79%)获得维持病毒学应答。转换治疗时的HBV DNA水平是病毒学应答的独立相关因素($P = 0.01$), HBV DNA<2000 IU/mL者的病毒学应答率高达96%(24/25)。因此, 对于LdT治疗6-12 mo时不完全应答的患者, 如果HBV DNA<2000 IU/mL, 换用ETV治疗, 可获得满意的病毒学应答率^[6]。

Tseng等^[7]研究纳入应用ETV(0.5 mg/d)治疗的HBeAg阳性CHB患者, 经治和初治患者在任何时间点的病毒学应答率和HBeAg清除率均相似, 中位数时间27.3 mo时, 初治和经治患者的HBeAg清除率分别为41.9%和45.8%, 然而, 病毒学突破率分别为1.6%和8.3%, LAM经治患者的病毒学突破率显著较高。

Ceylan等^[8]研究表明, 慢性HBV感染患者合并非酒精性脂肪性肝病, 对应用ETV或TDF治疗6 mo和12 mo时的病毒学应答并无影响。

Zhang等^[9]研究纳入65例应用ETV和54例应用LAM治疗的HBV相关性慢加急性肝衰竭患者, ETV治疗可以更加快速地抑制HBV DNA, 患者的病毒学应答率更高, 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)和Child-Pugh评分改善更加显著, 52 wk时的生

存率更高(64.6% vs 48.1%, $P = 0.038$). 一项荟萃分析^[10]纳入10项研究, 涉及1254例HBV相关性ACLF患者, 对应用ETV和LAM治疗的效果和安全性进行对比, 结果表明, 1、3和12 mo时, ETV治疗组患者的病毒学应答率更高, 1、2、3或6 mo时的生存率无显著性差异, 然而, 治疗12 mo后, ETV治疗组患者的生存率显著高于LAM治疗组患者($P = 0.008$). Hung等^[11]研究纳入189例重症急性加重的CHB初治患者, 应用ETV或TDF治疗24 wk时, 两组患者的死亡或肝移植率、肝脏并发症发生率以及生化和病毒学应答率均相似。

Shin等^[12]研究表明, HBV肝硬化患者应用ETV治疗2年时, 通过MELD和Child-Pugh评分评估的肝功能以及无创性肝纤维化评分系统评估的肝纤维化程度均得到显著改善. Xu等^[13]研究纳入204例NA初治的HBV肝硬化患者, 应用ETV治疗240 wk时, 代偿期和失代偿期肝硬化患者的病毒学应答率分别为87.5%和92.6%, 患者的Child-Pugh评分显著改善, 在接受配对肝活检的患者中, Knodell炎症坏死评分自基线平均下降3.58分 \pm 1.03分, Ishak纤维化评分自基线平均下降1.26分 \pm 0.64分(均 $P < 0.01$). Kim等^[14]研究通过瞬时弹性成像检测的肝脏硬度(liver stiffness, LS)值对肝纤维化进行评估, 121例CHB患者应用ETV治疗3年后, 中位数LS值由基线时的14.3 kPa降至7.3 kPa($P < 0.001$), 基线LS值较高是LS值显著下降的唯一独立预测因素。

Watanabe等^[15]研究表明, 249例CHB患者应用ETV治疗60 mo后, 凝血酶原活动度($85.9\% \pm 17.4\%$)至($97.0\% \pm 16.9\%$)($P < 0.001$)和白蛋白水平等肝功能储备指标均显著改善($40 \text{ g/L} \pm 5 \text{ g/L}$)至($43 \text{ g/L} \pm 3 \text{ g/L}$)($P < 0.001$). 随着治疗时间延长, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的年发生率降低, 治疗第5年时, HCC的发生率仅为1.8%。

Jonas等^[16]完成的应用ETV治疗CHB儿童患者的一项III期研究结果表明, 患者48 wk时的病毒学应答、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平复常和HBeAg血清学转换率分别为49.2%、67.5%和24.2%, 96 wk时, 病毒学应答率增加至64%, 1年和2年时的累积耐药发生率分别为0.6%和2.6%. 患者耐受性良好, 未观察到不良事件或生长发育异常。

Wang等^[17]研究纳入42例经活检证实为膜

性肾病的HBV相关性肾小球肾炎成人患者, 其中23例应用他克莫司0.05 mg/(kg·d)+ETV联合治疗者12 wk和24 wk时的蛋白尿缓解率分别为69%和87%, 无HBV再激活的证据, 而19例单用ETV治疗者相应的蛋白尿缓解率分别仅为26%和42%, 2组患者至蛋白尿部分或完全缓解的平均时间分别为18.6 wk和34.3 wk($P < 0.001$).

Shang等^[18]研究纳入216例接受异基因造血干细胞移植的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性患者, 应用LAM或ETV预防性抗病毒治疗, 移植后6、12和24 mo时, LAM治疗组HBV再激活的累积发生率分别为3.0%、7.0%和24.0%, ETV治疗组相应的HBV再激活累积发生率分别为0.0%、0.0%和2.0%, 此外, ETV组患者HBV再激活所致重症肝炎的累积发生率以及耐药突变的风险也显著较低. Chen等^[19]研究表明, 基线HBV DNA水平 $\geq 2000 \text{ IU/mL}$ 是实体肿瘤患者接受全身细胞毒性药物化疗期间发生HBV再激活的风险因素, 对于这些高风险患者, ETV治疗对于预防HBV再激活的效果显著优于LAM. Li等^[20]研究表明, 接受肝动脉导管化疗栓塞的HBV相关性HCC患者应用ETV预防性治疗, 可显著降低HBV再激活的风险。

Cholongitas等^[21]一项小样本研究纳入乙肝肝硬化肝移植受者, 应用小剂量乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)加ETV或TDF预防性治疗, 6 mo后停用HBIG, 继续单用ETV或TDF治疗, 随访中位数时间21 mo, 所有患者均保持HBsAg和HBV DNA阴性。

我国香港一项研究^[22]表明, ETV可安全有效地用于治疗CHB肾移植受者, 12、24和36 mo时, 10例初治患者的累积病毒学应答率分别为60%、100%和100%, 无耐药发生。

Cho等^[23]研究纳入既往NA治疗失败的CHB患者, 应用ETV+ADV联合治疗, ETV剂量为0.5 mg/d组与1.0 mg/d组相比, 累积病毒学应答率和ETV耐药变异发生率均相似(P 值分别为0.094和0.953)。

Park等^[24]对64例多重耐药(对核苷和核苷酸类似物均发生基因型耐药)的CHB患者应用ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗的效果进行研究, 患者4、12、24和48 wk时的病毒学应答率分别为23.4%、56.3%、67.2%和85.9%, 所有患者未检出TDF耐药突变或新发突变。

■创新盘点

对ETV部分应答、治疗失败或耐药者应该加用或换用TDF治疗, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平可协助判断ETV的停药时机, ETV和PEG-IFN联合/序贯方案在乙型肝炎e抗原血清学转换及HBsAg下降方面可能具有一定优势。

应用要点

ETV是初治CHB患者的一线治疗药物, 患者的治疗依从性良好, 各种类型的CHB患者尤其是初治患者, 应用ETV治疗均可获得满意的病毒学应答, 然而, 仍然应该定期监测肝细胞癌的发生风险。

3 对ETV部分应答的管理策略

Chi等^[25]研究从欧洲11家中心纳入729例CHB患者, 应用ETV治疗3.5年期间, 30例患者发生ALT波动(定义为ALT水平升高3倍以上, 并且>3倍正常值上限), 由宿主、病毒和不确定因素所致者分别为12例(40%)、7例(23%)和11例(37%)。对于宿主因素所致的ALT波动, 继续应用ETV治疗安全有效, 对于病毒因素所致的ALT波动, 必须对患者的治疗依从性和耐药情况进行评估。

Chen等^[26]研究表明, NA初治患者应用ETV治疗48 wk时HBV DNA水平>2000 copies/mL以及既往对LAM耐药突变的患者, 对ETV延长治疗的应答较差。Lee等^[27]研究纳入364例应用ETV治疗≥48 wk的CHB初治患者, 42例(14.3%)患者获得部分病毒学应答(partial virological response, PVR)(治疗48 wk时, HBV DNA水平自基线下降>2 log₁₀IU/mL, 但是应用PCR方法仍可检出), 其中41例患者继续应用ETV单药治疗96、144和192 wk时, 累积病毒学应答率分别为78.0%、92.7%和95.1%, 无一例患者发生ETV基因型耐药。Choi等^[28]研究纳入应用ETV治疗获得PVR的HBeAg阳性CHB初治患者, 继续应用ETV治疗达7年时, 累积病毒学应答率从第1年时的54.9%升高至98.2%, HBeAg血清学转换率显著升高, 然而, 治疗1年时HBV DNA≥5000 copies/mL者无一例发生HBeAg血清学转换, 因此, 对于ETV治疗1年时获得部分病毒学应答的HBeAg阳性患者, 特别是HBV DNA≥5000 copies/mL者, 需要调整治疗方案。Park等^[29]研究纳入130例对ETV治疗获得PVR的CHB患者, 包括102例NA初治患者和28例LAM经治患者, 继续应用ETV治疗至24、36和48 mo时, NA初治患者的累积病毒学应答率分别为54.1%、70.8%和83.7%, LAM经治患者的累积病毒学应答率分别仅为37.0%、42.8%和42.8%($P = 0.008$)。NA初治患者应用ETV治疗12 mo时的HBV DNA水平<95 IU/mL, 对于预测36 mo时获得病毒学应答的灵敏度和特异性分别为92.9%和78.3%[受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic, AUROC): 0.909, $P < 0.001$], 无ETV耐药发生。然而, 对于所有LAM经治患者或者ETV治疗12 mo时HBV DNA水平≥95 IU/mL的NA初治患者, 继续应用ETV治疗的病毒学

应答率较低, 应该加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗。

数项研究^[30-32]表明, 对ETV获得PVR的CHB患者可加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗。

Kim等^[30]研究纳入对ETV治疗获得PVR, 加用TDF联合治疗后获得病毒学应答的57例CHB患者, 16例转换至ETV单药治疗, 18例转换至TDF单药治疗, 23例继续应用ETV+TDF联合治疗, 6 mo后, 转换至ETV单药治疗者的病毒学突破率显著高于TDF单药治疗者(88% vs 39%, $P = 0.004$), 转换至ETV单药治疗以及应用ETV+TDF联合治疗后获得病毒学应答的持续时间<12 mo, 是发生病毒学突破的独立预测因素(均 $P < 0.05$)。Chaung等^[31]研究纳入86例对ETV治疗获得PVR的CHB初治患者, 加用TDF联合治疗6、12和18 mo时的病毒学应答率分别为77.3%、86.4%和100%, ALT复常率分别为73.0%、79.7%和100%, 均显著优于继续维持原治疗或加量ETV(1.0 mg/d)组。Lu等^[32]对ETV治疗PVR的患者转换至TDF单药治疗或ETV+TDF联合治疗, 6 mo和12 mo时, TDF单药治疗组的病毒学应答率分别为71%和86%, 联合治疗组的病毒学应答率分别为83%和84%, 两组患者的病毒学应答率相似(均 $P > 0.05$), 转换治疗时HBV DNA水平较高(>1000 IU/mL)患者的病毒学应答率也无显著差异。

4 对ETV治疗失败或耐药的管理策略

对ETV治疗失败或耐药的CHB患者, 可加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗。Zoulim等^[33]研究纳入92例对NA原发无应答、部分应答或发生病毒学突破的CHB患者, 53%既往应用ETV单药治疗, 58%存在单药或多药耐药突变的证据, 转换至ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗, 48 wk和96 wk时的病毒学应答率分别为76%和85%, 其中, 既往ETV治疗失败者的病毒学应答率为88%。没有观察到治疗诱发的ETV或TDF耐药。

Lim等^[34]研究纳入90例对ETV耐药、血清HBV DNA水平>60 IU/mL的CHB患者, 应用TDF单药治疗或TDF+ETV(1.0 mg/d)联合治疗, 第48周时, 两组患者达到HBV DNA<15 IU/mL的比例无显著性差异(71% vs 73%, $P = 0.81$), 自基线的平均HBV DNA水平下降也无显著性

差异($3.65 \log_{10} \text{ IU/mL}$ vs $3.77 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $P = 0.69$), 无一例患者发生额外的耐药变异。

如果无法应用TDF, ETV耐药患者可考虑应用ADV+ETV联合治疗。韩国一项研究^[35]纳入50例对ETV发生基因型耐药的CHB患者, 应用ADV+ETV($n = 23$)或ADV+LAM($n = 27$)挽救治疗, 6、12、24和36 mo时, ADV+ETV联合治疗组患者的累积病毒学应答率分别为35%、43%、65%和76%, 显著高于ADV+LAM联合治疗组(分别为18%、30%、30%和62%, $P = 0.048$), 基线HBV DNA水平较低($<5.2 \log_{10} \text{ IU/mL}$)和治疗3 mo时HBV DNA水平 $<3.3 \log_{10} \text{ IU/mL}$, 是获得病毒学应答的独立预测因素。

5 ETV治疗的停药时机

CHB患者停用NA后的复发率较高。Fong等^[36]研究发现, 54例HBeAg阳性CHB患者应用ETV或TDF治疗获得HBeAg血清学转换, 巩固治疗后停药随访, 病毒学复发率高达69%。

Seto等^[37]研究纳入184例应用ETV治疗后达到亚太肝脏研究学会(Asia-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)指南停药标准而停药的HBeAg阴性CHB患者, 24 wk和48 wk时的累积病毒学复发率分别高达74.2%和91.4%, 开始应用和停用ETV时的HBsAg水平以及停药后的HBsAg下降均与病毒学复发率无关(均 $P > 0.05$)。

Chi等^[38]研究纳入94例HBeAg阳性或阴性患者, 应用NA ≥ 1 年停药时, 均为HBeAg阴性, HBV DNA检测不出。停药后第3年时, 基线HBeAg阳性和HBeAg阴性患者的病毒学复发率分别为49%和53%。巩固治疗 ≥ 3 年与持续病毒学复发率较低有关, 并且可提高HBsAg清除的可能性。

数项研究表明, 基线或停用ETV治疗时的HBsAg水平, 可用于预测CHB患者停药后的复发风险。Chen等^[39]研究纳入252例CHB患者, 应用ETV治疗达到APASL指南停药标准而停药, 与HBeAg阳性患者病毒学复发独立相关的因素包括高龄、感染C基因型HBV和基线时HBsAg水平较高, 与HBeAg阴性患者病毒学复发独立相关的因素包括高龄和停止治疗时的HBsAg水平较高。Yao等^[40]研究纳入157例应用NA, 包括78例应用LAM、68例应用ETV

和11例应用LdT治疗引起HBeAg清除/血清学转换的CHB患者, 停药5年时的累积病毒学复发率为57.1%, 患者年龄和基线HBsAg水平可以独立预测病毒学复发率, 年龄 >40 岁和基线HBsAg水平 $\geq 2000 \text{ IU/mL}$ 者的复发风险显著增加。Qiu等^[41]研究纳入112例应用ETV治疗的HBeAg阳性CHB患者, 达到APASL指南停药标准停用ETV, 52 wk时的病毒学复发率为48.2%, 然而, 年龄 <50 岁且发生HBeAg血清学转换时HBsAg水平 $\leq 2.5 \log_{10} \text{ IU/mL}$ 者的病毒学复发率仅为5%。Wang等^[42]研究表明, CHB患者停用ETV治疗时的血清HBsAg定量水平, 与停药1年时的持续病毒学应答率显著相关($P = 0.009$)。Hsu等^[43]研究表明, HBeAg阴性CHB患者停用ETV后2年时的病毒学复发率为77.4%, ETV治疗结束时的血清HBsAg水平与复发风险显著相关, HBsAg水平每增加1 $\log_{10} \text{ IU/mL}$, 发生病毒学复发的风险比为1.80(95%CI: 1.33-2.45), HBsAg $<10 \text{ IU/mL}$ 的患者均未发生复发。

Jung等^[44]研究表明, 应用ETV或LAM治疗的HBeAg阳性和阴性CHB患者停药后1年内的病毒学复发率分别为57.8%和54.4%, 年龄 >40 岁和治疗前HBV DNA水平 $>2000000 \text{ IU/mL}$ 为HBeAg阳性患者发生病毒学复发的独立风险因素; 年龄 >40 岁和治疗结束时HBV核心抗原相关抗原水平 $>3.7 \log_{10} \text{ IU/mL}$ 为HBeAg阴性患者发生病毒学复发的独立风险因素。

6 ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案

应用NA治疗CHB的疗程相对不固定, HBeAg阳性患者的HBeAg血清学转换率较低, 停药后的疗效不够持久。研究表明, 应用NA治疗降低病毒载量后, 联合或序贯聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)- α 的方案, 在HBeAg血清学转换及HBsAg下降方面有一定的优势。

Li等^[45]研究纳入应用ETV长期治疗未获得HBeAg血清学转换的197例HBeAg阳性CHB患者, 继续ETV单药治疗或加用PEG-IFN- α -2a联合治疗, 继续治疗48 wk, 联合治疗组患者可获得更高的HBeAg血清学转换率(44% vs 6%, $P < 0.0001$), 并且更可能获得HBsAg清除, 基线HBsAg、HBeAg水平以及治疗期间的HBsAg下降幅度, 可用于预测联合治疗的效果。

Brouwer等^[46]研究表明, 应用ETV治疗的

同行评价

本文叙述了ETV用于治疗CHB患者的进展, 文献新颖, 内容详实, 语言流畅, 具有一定的临床参考价值。

HBeAg阳性CHB患者加用PEG-IFN- α -2a联合治疗24 wk, 可显著提高HBeAg血清学转换率. 该项研究纳入应用ETV治疗(0.5 mg/d)的HBeAg阳性CHB患者, 随机分组至加用PEG-IFN- α -2a联合治疗(180 μ g/wk, 24-48 wk)($n = 85$)或继续ETV单药治疗($n = 90$), 48 wk时, 两组患者的HBeAg血清学转换率分别为19%和10%($P = 0.095$), 96 wk时, 两组患者的HBeAg血清学转换率分别为26%和13%($P = 0.036$), 对分组之前的HBV DNA水平进行校正后, 联合治疗与HBeAg血清学转换显著相关比(OR: 4.8, 95%CI: 1.6-14.0, $P = 0.004$).

我国OSST研究对已经应用ETV治疗9-36 wk, HBeAg<100 PEIU/mL且HBV DNA ≤ 1000 copies/mL的HBeAg阳性CHB患者随机分组, 转换至PEG-IFN- α -2a(180 μ g/wk, $n = 94$)或ETV(0.5 mg/d, $n = 98$)治疗48 wk, 转换至PEG-IFN- α -2a治疗组患者的HBeAg血清学转换率显著高于继续ETV治疗组(14.9% vs 6.1%, $P = 0.0467$), HBsAg清除率为8.5%^[47]. 对62例完成48 wk PEG-IFN- α -2a治疗的患者继续随访48 wk, HBeAg血清学转换率由17.7%升高至38.7%, 7例HBsAg清除患者中的6例保持HBsAg清除^[48].

Boglione等^[49]研究表明, CHB患者应用ETV和PEG-IFN- α -2a序贯治疗, 可获得满意的抗病毒效果. 该项前瞻性研究纳入39例HBeAg阳性或阴性CHB患者, 应用ETV(0.5 mg/d)单药治疗12 wk后, 加用PEG-IFN- α -2a(180 μ g/wk)联合治疗12 wk, 然后, 停用ETV, 继续应用PEG-IFN- α -2a单药治疗36 wk, 患者的HBeAg血清学转换率、HBsAg清除率和持续病毒学应答率分别为68.2%、33.3%和64.1%.

一项荟萃分析纳入11项随机对照试验, 涉及1010例CHB患者, 对ETV+IFN联合治疗的效果进行评估, 在病毒学应答和HBeAg血清学转换方面, ETV+IFN联合治疗12 wk和 ≥ 96 wk的效果并未显著优于ETV单药治疗, 但是, 联合治疗48 wk以及随访2年时的效果优于ETV单药治疗; 在病毒学应答和ALT复常方面, ETV+IFN联合治疗24 wk和48 wk的效果优于IFN单药治疗, 在HBeAg血清学转换方面, 联合治疗48 wk的效果显著优于IFN单药治疗^[50].

7 长期应用ETV治疗的安全性良好

多数CHB患者需要长期应用NA治疗, 所以, 其

安全性至关重要. 随着ETV“真实世界”临床应用经验的不断增加, 一些研究报告了ETV相关的乳酸性酸中毒, 然而, 报告的病例数很少, 均为失代偿期肝硬化患者, 来自队列研究的证据并不一致. 长期应用ETV治疗患者的估算肾小球滤过率无显著变化^[51]. ETV用于妊娠患者的病例数较少, 目前尚无法评价ETV对于新生儿出生缺陷率的影响, 考虑到ETV为美国食品药品监督管理局妊娠C级药物, 不推荐用于HBV母婴传播的阻断. 此外, 目前暂无证据表明男性患者服用ETV期间供精致配偶妊娠对胎儿发育产生异常影响, 对于男性CHB患者服用ETV期间供精致配偶妊娠者, 可在充分知情同意下考虑继续妊娠^[52].

8 HCC监测

Lim等^[53]对2000例应用ETV治疗和3374例应用LAM治疗CHB患者的数据进行回顾性分析, 与LAM治疗相比, ETV治疗与死亡或肝移植风险显著降低有关, 但是, 发生HCC的风险相似.

Papatheodoridis等^[54]研究纳入应用ETV或LAM治疗的HBeAg阴性CHB患者, 多变量Cox回归分析表明, HCC风险与高龄、男性和肝硬化独立相关, 但是与最初应用ETV或LAM无关.

一项多中心回顾性队列研究^[55]纳入1666例应用ETV或TDF治疗39 mo的白人CHB患者, 无肝硬化、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化的患者比例分别为67%、39%和3%, 开始ETV或TDF治疗1、3和5年时的累积HCC发生率分别为1.3%、3.4%和8.7%, 高龄和血小板减少是HCC发生风险的独立预测因素, 对利用亚洲患者数据建立的GAG(年龄、性别、HBV DNA、核心启动子突变和肝硬化)-HCC、CU(中文大学)-HCC和REACH-B(CHB患者的HCC风险评估)风险评分用于预测HCC发生风险的准确性进行评估, 只是在单变量分析中与HCC发生风险有关, 在多变量分析中, 与HCC发生风险并无相关. Arends等^[56]研究纳入744例应用ETV治疗的CHB患者, 无肝硬化和肝硬化患者5年时的累积HCC发生率分别为2.1%和10.9%($P < 0.001$), 高龄和基线时血小板减少的患者HCC发生率较高, 然而, 在基线时和ETV治疗期间, 特别是对于白人患者, 上述HCC风险评分的鉴别性能有限.

Kim等^[57]研究纳入306例应用ETV治疗≥12 mo的HBV肝硬化患者, 代偿期和失代偿期肝硬化的患者比例分别为68.3%和31.7%, 5年时的累积HCC发生率为26.8%。多变量Cox回归分析表明, 发生HCC的独立风险因素包括: 年龄>50岁、男性、12 mo时血清III型前胶原氨基端肽水平升高和12 mo时未发生病毒学应答。Lee等^[58]对获得病毒学应答的CHB患者进行随访表明, 患者年龄和获得病毒学应答时的LS值是将来发生肝硬化并发症、HCC或肝脏相关死亡等肝脏相关事件的独立预测因素, 将LS值代替HBV DNA水平, 并入REACH-B评分模型时, 可提高模型的预测价值。

甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)是筛查HCC最常用的生物标志物。Wong等^[59]研究纳入1531例应用ETV治疗的CHB患者, 通过AFP和超声检查对HCC进行定期监测, 平均随访51 mo \pm 13 mo时, 57例(2.9%)患者发生HCC, 在诊断HCC之前6 mo时, AFP开始升高, 在诊断HCC时的AUROC最高(0.85, 95%CI: 0.73-0.98), 在诊断前3 mo和6 mo时的AUROC也较高, AFP常规切点值(20 μ g/L)用于诊断HCC的灵敏度和特异度分别为38.6%和98.9%, 较低切点值(6 μ g/L), 用于诊断HCC的灵敏度和特异度分别为80.7%和80.4%。

Yang等^[60]研究纳入244例应用ETV治疗的CHB初治患者, 其中66例患者的基线AFP水平升高, ETV治疗12 mo期间, 大约3/4患者的AFP水平恢复正常, 基线AFP水平与HCC发生无关, 然而, HCC只发生于应用ETV治疗6 mo以上, AFP仍然持续升高的亚组患者, ETV治疗后AFP恢复延迟者发生HCC的风险增加。

Yamada等^[61]研究纳入496例应用ETV治疗的CHB患者, 治疗24 wk时, 平均血清AFP水平从(29.0 μ g/L \pm 137.1 μ g/L)显著下降至(5.7 μ g/L \pm 27.9 μ g/L)($P<0.001$), 3、5和7年时的累积HCC发生率分别为6.0%、9.6%和17.2%, 多变量分析表明, 高龄、肝硬化和治疗24 wk时AFP水平较高(≥ 10 μ g/L)为发生HCC的独立风险因素。

总之, CHB的治疗目的为持久抑制HBV复制和阻止疾病进展, 应用NA治疗时, 应首选高耐药基因屏障的ETV或TDF作为一线药物, 其中, ETV抗病毒作用强, 起效快, 耐药率低, 尤其对于初治患者是抗病毒治疗的首选用药, 值

得临床进一步观察研究。

9 参考文献

- Chien RN, Peng CY, Kao JH, Hu TH, Lin CC, Hu CT, Chen CY, Hsieh TY, Lin HC, Chuang WL. Higher adherence with 3-year entecavir treatment than lamivudine or telbivudine in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 185-192 [PMID: 24354995 DOI: 10.1111/jgh.12416]
- van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, Arends JE, Brouwer WP, Siersema PD, Janssen HL, van Erpecum KJ. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 577-583 [PMID: 25936691 DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.024]
- Ha NB, Trinh HN, Rosenblatt L, Nghiem D, Nguyen MH. Treatment Outcomes With First-line Therapies With Entecavir and Tenofovir in Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B Patients in a Routine Clinical Practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 169-174 [PMID: 26018133 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000345]
- Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen TT, Do ST, Tran P, Nguyen HA, Nguyen KK, Garcia RT, Lutchman GA, Nguyen MH. Safety and efficacy of entecavir in adefovir-experienced patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 43-50 [PMID: 25168842 DOI: 10.1111/jgh.12728]
- Ahn SH, Heo J, Park JY, Woo HY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Yoon KT, Park SY, Kim CW, Kim HH, Han KH, Cho M. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in patients who achieved virological suppression on lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 865-871 [PMID: 26572068 DOI: 10.1111/jgh.13231]
- Lo AO, Wong VW, Wong GL, Chan HY, Cheung CM, Chan HL. Efficacy of entecavir switch therapy in chronic hepatitis B patients with incomplete virological response to telbivudine. *Antivir Ther* 2013; 18: 671-679 [PMID: 23462214 DOI: 10.3851/IMP2526]
- Tseng KC, Tseng CW, Hsieh TY, Peng CY, Lin CL, Su TH, Tseng TC, Lin HH, Wang CC, Kao JH. Efficacy of entecavir therapy for hepatitis B e-antigen positive chronic hepatitis B patients with prior exposure to interferon or nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatol Res* 2016; 46: 642-649 [PMID: 26422680 DOI: 10.1111/hepr.12600]
- Ceylan B, Arslan F, Batirel A, Fincancı M, Yardımcı C, Fersan E, Paşaoğlu E, Yılmaz M, Mert A. Impact of fatty liver on hepatitis B virus replication and virologic response to tenofovir and entecavir. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 42-46 [PMID: 26674977 DOI: 10.5152/tjg.2015.150348]
- Zhang Y, Hu XY, Zhong S, Yang F, Zhou TY, Chen G, Wang YY, Luo JX. Entecavir vs lamivudine therapy for naïve patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4745-4752 [PMID: 24782628 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4745]
- Yang J, Sun H, Liu Q. The Comparative Efficacy and Safety of Entecavir and Lamivudine in Patients with HBV-Associated Acute-on-

- Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5802674 [PMID: 27148364 DOI: 10.1155/2016/5802674]
- 11 Hung CH, Hu TH, Lu SN, Lee CM, Chen CH, Kee KM, Wang JH, Tsai MC, Kuo YH, Chang KC, Chiu YC, Chen CH. Tenofovir versus entecavir in treatment of chronic hepatitis B virus with severe acute exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3168-3173 [PMID: 25779569 DOI: 10.1128/AAC.00261-15]
 - 12 Shin SK, Kim JH, Park H, Kwon OS, Lee HJ, Yeon JE, Byun KS, Suh SJ, Yim HJ, Kim YS, Kim JH. Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1775-1781 [PMID: 26095700 DOI: 10.1111/jgh.13020]
 - 13 Xu Y, Zhang YG, Wang X, Qi WQ, Qin SY, Liu ZH, Jiao J, Wang JB. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7869-7876 [PMID: 26167087 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7869]
 - 14 Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH. Long-term changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Liver Int* 2014; 34: 1216-1223 [PMID: 24267737 DOI: 10.1111/liv.12377]
 - 15 Watanabe T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Mashiba T, Hiraoka A, Ochi H, Koizumi Y, Tada F, Hirooka M, Yoshida O, Imai Y, Abe M, Hiasa Y. Effects of long-term entecavir treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2016; 10: 320-327 [PMID: 26198757 DOI: 10.1007/s12072-015-9647-8]
 - 16 Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, Ling SC, Rosenthal P, Oraseanu D, Reynolds L, Thiry A, Ackerman P. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 377-387 [PMID: 26223345 DOI: 10.1002/hep.28015]
 - 17 Wang L, Ye Z, Liang H, Zhang B, Xu L, Feng Z, Liu S, Shi W. The combination of tacrolimus and entecavir improves the remission of HBV-associated glomerulonephritis without enhancing viral replication. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1593-1600 [PMID: 27186284]
 - 18 Shang J, Wang H, Sun J, Fan Z, Huang F, Zhang Y, Jiang Q, Dai M, Xu N, Lin R, Liu Q. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 581-586 [PMID: 26752138 DOI: 10.1038/bmt.2015.328]
 - 19 Chen WC, Cheng JS, Chiang PH, Tsay FW, Chan HH, Chang HW, Yu HC, Tsai WL, Lai KH, Hsu PI. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for the Prophylaxis of Hepatitis B Virus Reactivation in Solid Tumor Patients Undergoing Systemic Cytotoxic Chemotherapy. *PLoS One* 2015; 10: e0131545 [PMID: 26121480 DOI: 10.1371/journal.pone.0131545]
 - 20 Li X, Zhong X, Chen ZH, Wang TT, Ma XK, Xing YF, Wu DH, Dong M, Chen J, Ruan DY, Lin ZX, Wen JY, Wei L, Wu XY, Lin Q. Efficacy of Prophylactic Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Receiving Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 8665-8670 [PMID: 26745134]
 - 21 Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Papanikolaou V, Akriviadis E. New nucleos(t)ide analogue monophylaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int* 2014; 27: 1022-1028 [PMID: 24909714 DOI: 10.1111/tri.12370]
 - 22 Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, Kwan LP, Chan GC, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant* 2014; 28: 1010-1015 [PMID: 24974788 DOI: 10.1111/ctr.12410]
 - 23 Cho Y, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Comparison of the efficacies of entecavir 0.5 and 1.0mg combined with adefovir in patients with chronic hepatitis B who had failed on prior nucleos(t)ide analogue treatments. *J Med Virol* 2015; 87: 999-1007 [PMID: 25711201 DOI: 10.1002/jmv.24150]
 - 24 Park JY, Kim CW, Bae SH, Jung KS, Kim HY, Yoon SK, Han KH, Ahn SH. Entecavir Plus Tenofovir Combination Therapy in Patients with Multi-drug Resistant Chronic Hepatitis B: Results of A Multicenter, Prospective Study. *Liver Int* 2016 Jan 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26781724 DOI: 10.1111/liv.13059]
 - 25 Chi H, Arends P, Reijnders JG, Carey I, Brown A, Fasano M, Mutimer D, Deterding K, Oo YH, Petersen J, van Bommel F, de Knecht RJ, Santantonio TA, Berg T, Welzel TM, Wedemeyer H, Buti M, Pradat P, Zoulim F, Hansen B, Janssen HL; VIRGIL Surveillance Study Group (European surveillance network for vigilance against viral resistance). Flares during long-term entecavir therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar 24. [Epub ahead of print] [PMID: 27008918 DOI: 10.1111/jgh.13377]
 - 26 Chen CH, Hu TH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, Lee CM. Antiviral effect of entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve and nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients without virological response at week 24 or 48 of therapy. *J Viral Hepat* 2014; 21: e55-e64 [PMID: 24766327 DOI: 10.1111/jvh.12239]
 - 27 Lee HW, Kwon JC, Oh IS, Chang HY, Cha YJ, Choi IS, Kim HJ. Prolonged entecavir therapy is not effective for HBeAg seroconversion in treatment-naïve chronic hepatitis B patients with a partial virological response. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5348-5356 [PMID: 26100697 DOI: 10.1128/AAC.01017-15]
 - 28 Choi HN, Song JE, Lee HC, Jo HH, Lee CH, Kim BS. Efficacy of prolonged entecavir monotherapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients exhibiting a partial virologic response to entecavir. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 24-31 [PMID: 25711201 DOI: 10.1371/journal.pone.0131545]

- 25834799 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.1.24]
- 29 Park JH, Ahn SJ, Cho HJ, Kim SS, Cheong JY, Cho SW. Clinical course of partial virological responders under prolonged entecavir monotherapy in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016; 88: 252-259 [PMID: 26178822 DOI: 10.1002/jmv.24330]
 - 30 Kim LH, Chaung KT, Ha NB, Kin KC, Vu VD, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen MH. Tenofovir monotherapy after achieving complete viral suppression on entecavir plus tenofovir combination therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 871-876 [PMID: 25919771 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000368]
 - 31 Chaung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative Therapies for Chronic Hepatitis B Patients With Partial Virological Response to Standard Entecavir Monotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 338-344 [PMID: 26646801 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000455]
 - 32 Lu L, Yip B, Trinh H, Pan CQ, Han SH, Wong CC, Li J, Chan S, Krishnan G, Wong CC, Nguyen MH. Tenofovir-based alternate therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir. *J Viral Hepat* 2015; 22: 675-681 [PMID: 25417914 DOI: 10.1111/jvh.12368]
 - 33 Zoulim F, Białkowska-Warzech J, Diculescu MM, Goldis AE, Heyne R, Mach T, Marcellin P, Petersen J, Simon K, Bendahmane S, Klauck I, Wasiaik W, Janssen HL. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016 May 20. [Epub ahead of print] [PMID: 27206517]
 - 34 Lim YS, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 852-860 [PMID: 25596179 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308353]
 - 35 Kim HS, Yim HJ, Jang MK, Park JW, Suh SJ, Seo YS, Kim JH, Kim BH, Park SJ, Lee SH, Kim SG, Kim YS, Lee JI, Lee JW, Kim IH, Kim TY, Kim JW, Jeong SH, Jung YK, Park H, Hwang SG. Management of entecavir-resistant chronic hepatitis B with adefovir-based combination therapies. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10874-10882 [PMID: 26478678 DOI: 10.3748/wjg.v21.i38.10874]
 - 36 Fong TL, Tien A, Jo KJ, Chu D, Cheung E, Mena EA, Phan QQ, Yu AS, Mohammed W, Velasco A, LeDuc VH, Nguyen N, Han SB, Chang M, Bae HS, Cho YW, Tong MJ, Cooper SL. Durability of Hepatitis B e Antigen Seroconversion in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir or Tenofovir. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3465-3472 [PMID: 26138653 DOI: 10.1007/s10620-015-3775-9]
 - 37 Seto WK, Hui AJ, Wong VW, Wong GL, Liu KS, Lai CL, Yuen MF, Chan HL. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut* 2015; 64: 667-672 [PMID: 24833635 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307237]
 - 38 Chi H, Hansen BE, Yim C, Arends P, Abu-Amara M, van der Eijk AA, Feld JJ, de Knecht RJ, Wong DK, Janssen HL. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 867-876 [PMID: 25752878 DOI: 10.1111/apt.13150]
 - 39 Chen CH, Hung CH, Hu TH, Wang JH, Lu SN, Su PF, Lee CM. Association Between Level of Hepatitis B Surface Antigen and Relapse After Entecavir Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1984-1992.e1 [PMID: 26073492 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.002]
 - 40 Yao CC, Lee CM, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Lu SN, Changchien CS, Hsu MC, Chen CH. Combining age and HBsAg level predicts post-treatment durability of nucleos(t)ide analogue-induced HBeAg seroconversion. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 918-924 [PMID: 25532588 DOI: 10.1111/jgh.12874]
 - 41 Qiu YW, Huang LH, Yang WL, Wang Z, Zhang B, Li YG, Su TT, Zhou HY, Xu W, Wang XD, Dai YP, Gan JH. Hepatitis B surface antigen quantification at hepatitis B e antigen seroconversion predicts virological relapse after the cessation of entecavir treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Int J Infect Dis* 2016; 43: 43-48 [PMID: 26523639 DOI: 10.1016/j.ijid.2015.10.019]
 - 42 Wang CC, Tseng KC, Hsieh TY, Tseng TC, Lin HH, Kao JH. Assessing the Durability of Entecavir-Treated Hepatitis B Using Quantitative HBsAg. *Am J Gastroenterol* 2016 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 27045923 DOI: 10.1038/ajg.2016.109]
 - 43 Hsu YC, Mo LR, Chang CY, Wu MS, Kao JH, Wang WL, Yang TH, Wang CS, Chiang MF, Chen CC, Fang YJ, Hung HW, Wu CY, Lin JT. Association Between Serum Level of Hepatitis B Surface Antigen at End of Entecavir Therapy and Risk of Relapse in E Antigen-Negative Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar 24. [Epub ahead of print] [PMID: 27018299 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.024]
 - 44 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2015 Dec 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26687058]
 - 45 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
 - 46 Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter

- randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]
- 47 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
 - 48 Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
 - 49 Boglione L, Cariti G, Di Perri G, D'Avolio A. Sequential therapy with entecavir and pegylated interferon in a cohort of young patients affected by chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016 Mar 27. [Epub ahead of print] [PMID: 27017932 DOI: 10.1002/jmv.24534]
 - 50 Xie QL, Zhu Y, Wu LH, Fu LL, Xiang Y. The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132219 [PMID: 26226455 DOI: 10.1371/journal.pone.0132219]
 - 51 Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 16-34 [PMID: 27198929 DOI: 10.1111/apt.13659]
 - 52 恩替卡韦临床应用专家委员会. 恩替卡韦临床应用专家共识: 2015年更新. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 32-39
 - 53 Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014; 147: 152-161 [PMID: 24583062 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.033]
 - 54 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Nikolopoulou G, Raptopoulou-Gigi M, Gogos C, Vafiadis-Zouboulis I, Karamanolis D, Chouta A, Ilias A, Drakoulis C, Mimidis K, Ketikoglou I, Manesis E, Mela M, Hatzis G, Dalekos GN. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet.Greece cohort. *J Viral Hepat* 2015; 22: 120-127 [PMID: 25040685 DOI: 10.1111/jvh.12283]
 - 55 Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, Sypsa V, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskin O, Savvidou S, Hansen BE, Papaioannou C, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62: 363-370 [PMID: 25195548 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.045]
 - 56 Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, Mutimer D, Deterding K, Reijnders JG, Oo Y, Petersen J, van Bömmel F, de Kneegt RJ, Santantonio T, Berg T, Welzel TM, Wedemeyer H, Buti M, Pradat P, Zoulim F, Hansen B, Janssen HL. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015; 64: 1289-1295 [PMID: 25011935 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307023]
 - 57 Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1223-1233 [PMID: 24890440 DOI: 10.1038/ajg.2014.145]
 - 58 Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1241-1249 [PMID: 24957159 DOI: 10.1038/ajg.2014.157]
 - 59 Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AO, Wong VW. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology* 2014; 59: 986-995 [PMID: 24123097 DOI: 10.1002/hep.26739]
 - 60 Yang SW, Kim GH, Chung JW, Sohn HR, Lee SS, Hong S, Chung SM, Jang ES, Jeong SH, Kim JW. Prediction of risk for hepatocellular carcinoma by response of serum α -fetoprotein to entecavir therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1175-1182 [PMID: 25707935 DOI: 10.1111/jgh.12921]
 - 61 Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2015; 50: 785-794 [PMID: 25384794 DOI: 10.1007/s00535-014-1010-7]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

