

拉米夫定联合阿德福韦酯对比恩替卡韦单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效与安全性的Meta分析

蔡敏*,周慧,刘娜,赵红[#](南京市第二医院国家药物临床试验机构,南京 210003)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3814-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.24

摘要 目的:系统评价拉米夫定(LAM)联合阿德福韦酯(ADV)对比恩替卡韦(ETV)单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,纳入LAM联合ADV(联合组)对比ETV(对照组)单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Stata 11.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,合计972例患者。Meta分析结果显示,两组患者血清丙氨酸转氨酶(ALT)[SMD=0.079, 95%CI(-0.086, 0.244), $P=0.348$]、总胆红素(TBIL)[SMD=0.056, 95%CI(-0.118, 0.230), $P=0.529$]、白蛋白(ALB)[SMD=-0.020, 95%CI(-0.494, 0.454), $P=0.935$]、HBV-DNA阴转率[RR=1.012, 95%CI(0.950, 1.079), $P=0.710$]、乙型肝炎e抗原(HBeAg)血清转换率[RR=1.181, 95%CI(0.969, 1.439), $P=0.099$]、HBeAg阴转率[RR=1.011, 95%CI(0.860, 1.189), $P=0.893$]、随访96周肝功能Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分[SMD=-0.063, 95%CI(-0.299, 0.173), $P=0.601$]、病毒学突破率[RR=1.562, 95%CI(0.471, 5.178), $P=0.466$]、死亡率[RR=1.198, 95%CI(0.624, 2.300), $P=0.587$]、不良反应发生率[RR=1.552, 95%CI(0.618, 3.900), $P=0.349$]比较差异均无统计学意义;联合组随访48周肝功能CTP评分显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.352, 95%CI(0.031, 0.672), $P=0.031$]。结论:LAM联合ADV与ETV单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的疗效和安全性相似,但ETV在短期内(48周)更容易抑制失代偿期乙型肝炎患者肝纤维化发展,甚至逆转肝纤维化和肝硬化。

关键词 拉米夫定;阿德福韦酯;恩替卡韦;慢性乙型肝炎;失代偿期;肝硬化;Meta分析

Efficacy and Safety of Lamivudine Combined with Adefovir Dipivoxil versus Entecavir Alone in the Treatment of Decompensated HBV-associated Cirrhosis: A Meta-analysis

CAI Min, ZHOU Hui, LIU Na, ZHAO Hong (Clinical Trial Institution for National Medicine, the Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of lamivudine (LAM) combined with adefovir dipivoxil (ADV) versus entecavir (ETV) alone in the treatment of decompensated HBV-associated cirrhosis. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WangFang Database, randomized controlled trials (RCT) about LAM combined with ADV (combination group) versus ETV (control group) in the treatment of decompensated HBV-associated cirrhosis were collected. Meta-analysis was performed by using Stata 11.0 software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: Totally 13 RCTs were included, involving 972 patients. Results of Meta-analysis showed, there were no significant differences in the serum alanine transaminase (ALT) [SMD=0.079, 95%CI(-0.086, 0.244), $P=0.348$], total bilirubin (TBIL) [SMD=0.056, 95%CI(-0.118, 0.230), $P=0.529$], ALB[SMD=-0.020, 95%CI(-0.494, 0.454), $P=0.935$], HBV-DNA negative conversion rate [RR=1.012, 95%CI(0.950, 1.079), $P=0.710$], HBV e antigen (HBeAg) seroconversion rate [RR=1.181, 95%CI(0.969, 1.439), $P=0.099$], HBeAg negative conversion rate [RR=1.011, 95%CI(0.860, 1.189), $P=0.893$], follow-up 96 week liver function Child-Turcotte-Pugh score [SMD=-0.063, 95%CI(-0.299, 0.173), $P=0.601$], virological breakthrough rate [RR=1.562, 95%CI(0.471, 5.178), $P=0.466$], mortality rate [RR=1.198, 95%CI(0.624, 2.300), $P=0.587$] and the incidence of adverse reactions [RR=1.552, 95%CI(0.618, 3.900), $P=0.349$] in 2 groups; follow-up 48 week liver function CTP score in combination group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant [SMD=0.352, 95%CI(0.031, 0.672), $P=0.031$]. CONCLUSIONS: LAM combined with ADV shows similar efficacy and safety to ETV in the treatment of decompensated HBV-associated cirrhosis, but within short term (48 weeks), ETV is more likely to inhibit the development of liver fibrosis of the chronic HBV patients, and even can reverse liver fibrosis and cirrhosis.

KEYWORDS Lamivudine; Adefovir dipivoxil; Entecavir; Chronic hepatitis B; Decompensated; Cirrhosis; Meta-analysis

[23] 徐伟龙.补肾活血复方对早中期膝骨性关节炎疗效观察

* 医师。研究方向:肝病专业药物临床试验。电话:025-83626226。
E-mail: yutu1987@126.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:肝病专业药物临床试验、肝病及传染病的临床及管理。E-mail: zhaohong6401@sina.com

及机理研究[D].广州:广州中医药大学, 2014.

[24] 徐逸生.补肾活血复方对骨关节炎疗效观察和滑液MSCs的影响[D].广州:广州中医药大学, 2013.

(收稿日期:2015-11-24 修回日期:2016-07-30)

(编辑:申琳琳)

慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是肝硬化、原发性肝癌发生的重要原因。我国肝硬化和肝癌患者中,由HBV感染引起的比例分别为60%和80%。而HBV确诊后,肝脏发生失代偿期肝硬化的5年累积发生率约为20%,一旦进展为失代偿期肝硬化,患者常会出现门静脉高压导致的食管胃静脉曲张出血、腹水、肝性脑病、肝肾综合征等并发症,预后较差,5年生存率仅为14~35%^[1]。对失代偿期肝硬化患者积极开展抗病毒治疗,最大限度地抑制和清除病毒,阻止病情发展维持稳定状态是目前临床治疗达成的共识^[2]。

临床上应用的核苷(酸)类似物抗病毒药包括拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)、替比夫定和富马酸替诺福韦酯。而我国约有六、七成乙型肝炎患者仍在服用LAM、ADV或替比夫定等高耐药率的抗病毒药物,尤其是二、三线城市及农村地区的乙型肝炎患者。从长期抗病毒、迅速控制病情发展及防止耐药角度考虑,失代偿期乙型肝炎肝硬化患者应选择ETV、替诺福韦或联合抗病毒治疗^[3-4]。研究表明,慢性乙型肝炎患者主要为社会、经济地位比较低的群体,ETV或替诺福韦价格比较昂贵,部分患者负担不起治疗费用^[5]。因此,一些研究采用治疗费用略低的LAM和ADV联合治疗方案来防止耐药的发生,但其疗效和安全性与ETV单药治疗相比是否更有优势尚未确定。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价LAM联合ADV对比ETV单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效和安全性,以期为临床应用提供更可靠的循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:国内外公开发表的随机对照试验(RCT),每组样本量>20;语种限定为中文和英文。(2)研究对象:HBV-DNA阳性的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,年龄与性别不限。两组患者在年龄、性别、病情等方面均具有可比性。(3)干预措施:联合组患者给予LAM 100 mg, qd+ADV 10 mg, qd;对照组患者给予ETV 0.5 mg, qd。两组疗程至少48周。(4)结局指标:疗效指标为①实验室指标,包括血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)和白蛋白(ALB)水平;②血清HBV-DNA阴转率;③血清HBeAg转换率;④血清HBeAg阴转率;⑤Child-Turcotte-Pugh评分(CTP评分);⑥病毒学突破率;⑦死亡率。安全性指标为⑧不良反应发生率。其中,②⑤为主要指标,其余为次要指标。

1.1.2 排除标准 (1)重复报道的文献;(2)合并其他肝炎病毒,如甲型、丙型、丁型或戊型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒感染;(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;(4)有肝细胞癌;(5)自身对照试验以及无法获得充分统计数据的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库,并追查所有纳入文献的参考文献,检索时限均为各数据库建库起至2015年10月。英文检索词包括“Chronic hepatitis B”“Lamivudine”“Adefovir”“Entecavir”“Cirrhosis”;中文检索词包括“慢性乙型肝炎”“拉米夫定”“阿德福韦酯”“恩替卡韦”“肝硬化”。以CJFD为例,具体检索策略:#1 乙型肝炎OR慢性乙型肝炎;#2 拉米夫定OR阿德福韦酯OR恩替卡韦OR肝硬化;#3 #1 AND #2。

1.3 质量评价和资料提取

由两位研究者独立检索并纳入文献,进行质量评价和资

料提取,交叉核对后,如果有分歧则通过讨论解决。按改良的Jadad质量评分法进行质量评价,主要包括是否采用随机分组、分配隐藏、实施盲法、退出和失访4个方面;总分为7分,1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。资料提取内容包括研究的基本情况(文献标题、第一作者、文献发表时间)、样本量、治疗措施、疗程、疗效判断标准、不良反应等。

1.4 统计学方法

采用Stata 11.0统计软件进行数据分析。计量资料采用标准化均数差(SMD)及其95%置信区间(CI)表示;二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%CI表示。研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准设为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 定量判断异质性的程度。如果各研究结果间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。同时,采用倒漏斗图定性或者采用Begg检验及Egger检验定量分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献3 014篇(PubMed 476篇、Cochrane图书馆97篇、CJFD 865篇、CBM 794篇、VIP 397篇、WanFang 385篇),剔除重复文献后剩余1 747篇,阅读文题和摘要初筛后剩余192篇,阅读全文复筛后剩余50篇,进一步按照纳入与排除标准筛选后,剔除综述、同一研究重复发表等文献,最终纳入13篇(项)研究(12篇为中文,1篇为英文),共计972例患者(联合组489例,对照组483例)^[6-18]。纳入研究均来自中国,例数为42~135例,年龄约为40~70岁,疗程为48周或者96周,HBV-DNA检测限为500 copies/ml或者1 000 copies/ml。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的13项研究均为RCT,所有研究都提到采用随机分组,但除了2项研究报道了具体的随机分组方法外^[8,11],其余研究均未详细描述随机方法;所有研究均未说明是否采用分配隐藏和盲法;5项研究报道了失访或退出^[6,10,15,17-18]。所有研究得分均为1~2分,属低质量研究。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 血清HBV-DNA阴转率 13项研究报道了血清HBV-DNA阴转率^[6-18],各研究间有统计学异质性($P=0.024, I^2=48.9%$),采用随机效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者HBV-DNA阴转率比较差异无统计学意义[RR=1.012, 95%CI(0.950, 1.079), $P=0.710$]。

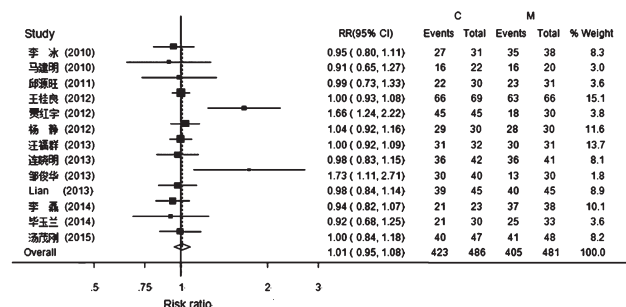


图1 两组患者血清HBV-DNA阴转率的Meta分析森林图
Fig 1 Meta-analysis results of serum HBV-DNA negative conversion rate in 2 groups

2.3.2 CTP评分 8项研究报道了随访48周的CTP评分^[6-7,9-13,17],各研究间有统计学异质性($P=0.001, I^2=72.5%$),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,联合组患者48周

CTP评分显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.352, 95% CI(0.031, 0.672), $P=0.031$]。4项研究报道了随访96周的CTP评分^[8, 14-16],各研究间无统计学异质性 $[P=0.904, I^2=0]$,采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者96周CTP评分比较差异无统计学意义[SMD=-0.063, 95% CI(-0.299, 0.173), $P=0.601$]。

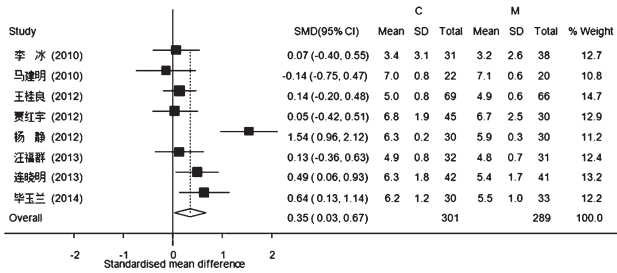


图2 两组患者随访48周的CTP评分的Meta分析森林图
Fig 2 Meta-analysis results of follow-up 48 week CTP scores in 2 groups

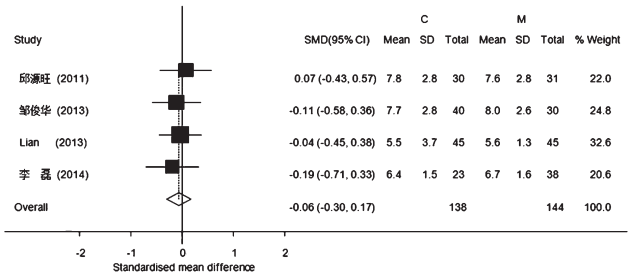


图3 两组患者随访96周的CTP评分的Meta分析森林图
Fig 3 Meta-analysis results of follow-up 96 week CTP scores in 2 groups

2.3.3 次要指标。次要指标的Meta分析结果见表1。

2.4 发表偏倚分析

选择血清HBV-DNA阴转率、CTP评分为指标进行倒漏斗图分析,详见图4、图5。由图4、图5可知,倒漏斗图基本对称,仅有少数点在倒漏斗图中稍有偏离(血清HBV-DNA阴转率有2个点,CTP评分有1个点),提示本研究所得结果存在发表偏

表1 次要指标的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis results of secondary indicators

指标	纳入研究个数	异质性结果	统计效应模型	Meta分析结果	P
ALT	8 ^[7-8,11,13-15,17-18]	$P=0.376, I^2=7.0\%$	固定效应模型	SMD=0.079, 95% CI(-0.086, 0.244)	0.348
TBIL	7 ^[7,10-11,13,15,17-18]	$P=0.772, I^2=0$	固定效应模型	SMD=0.056, 95% CI(-0.118, 0.230)	0.529
ALB	7 ^[7,10-11,13,15,17-18]	$P=0.000, I^2=85.7\%$	随机效应模型	SMD=-0.020, 95% CI(-0.494, 0.454)	0.935
HbeAg血清转率	8 ^[6,7,9-10,15-18]	$P=0.250, I^2=22.5\%$	固定效应模型	RR=1.181, 95% CI(0.969, 1.439)	0.099
HbeAg阴转率	4 ^[7,16-18]	$P=0.861, I^2=0$	固定效应模型	RR=1.011, 95% CI(0.860, 1.189)	0.893
病毒学突破率	3 ^[10,15,17]	$P=0.954, I^2=0$	固定效应模型	RR=1.562, 95% CI(0.471, 5.178)	0.466
死亡率	6 ^[7,10-11,15-17]	$P=0.982, I^2=0$	固定效应模型	RR=1.198, 95% CI(0.624, 2.300)	0.587
不良反应发生率	4 ^[6,8,16,18]	$P=0.328, I^2=12.9\%$	固定效应模型	RR=1.552, 95% CI(0.618, 3.900)	0.349

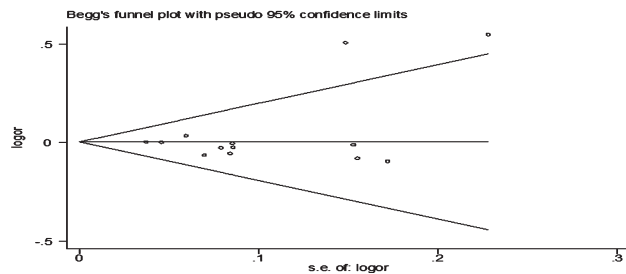


图4 血清HBV-DNA阴转率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of the serum HBV-DNA negative conversion rate

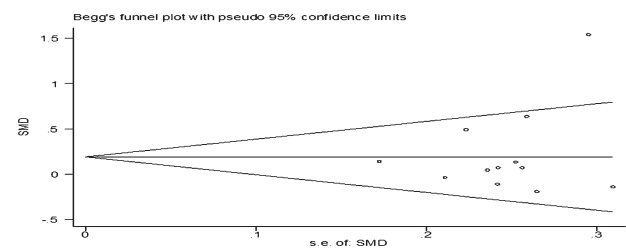


图5 CTP评分的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the bias of risk of CTP scores
倚的可能性较小。此外,分别采用Begg法和Egger法对各指标的发表偏倚进行定量分析,结果详见表2。

3 讨论

失代偿期肝硬化作为慢性乙型肝炎终末期表现,预后情况较差,并发症较多,病情严重,临床治疗效果不明显。目前,对于失代偿期肝硬化患者,《慢性乙型肝炎防治指南》^[19]中建

表2 各指标发表偏倚的定量分析结果

Tab 2 Quantitative analysis results of the publication bias of various indicators

指标	Begg法检验结果		Egger法检验结果	
	Z	Pr Z	t	P
血清HBV-DNA阴转率	0.18	0.855	1.18	0.218
CTP评分	0.34	0.732	0.77	0.457
ALT	0.12	0.902	0.23	0.823
TBIL	0.15	0.881	0.68	0.529
ALB	1.5	0.133	-2.00	0.102
HBeAg血清转率	0.12	0.902	0.88	0.414
HBeAg阴转率	0.34	0.734	0.51	0.658
病毒学突破率	-0.52	0.602	0.44	0.739
死亡率	1.5	0.133	2.35	0.079
不良反应发生率	1.7	0.089	1.28	0.33

议:对于持续HBV-DNA阳性的患者,无论ALT和HBeAg情况,均应积极抗病毒治疗。目前公认的抗HBV药物主要有两类:干扰素和核苷(酸)类似物,干扰素对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者可能导致致命的肝炎活动及感染等并发症,当属禁忌,因此核苷(酸)类似物成了抗病毒治疗的唯一选择。LAM是第一个被批准用于慢性乙型肝炎(CHB)治疗的核苷(酸)类似物,能快速抑制病毒的复制且耐受性较好,但是长期应用耐药率比较高,5年病毒耐药发生率高达70%^[20];ADV的耐药率虽然低于LAM,但起效较慢,抗病毒能力相对较弱。因此,两药均不是治疗失代偿期肝硬化的最佳治疗方案。ETV是临床推荐的一线单药抗病毒药物,能强效抑制病毒的复制,且有着高耐药基因屏障,用于初治的CHB患者5年耐药的发生率仅为1.2%^[21]。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,两药联用可相互弥补不足,其优点已在HBV的治疗中得到证实^[2]。《慢性乙型肝炎防治指南》^[19]中提出首选高基因耐药屏障的药物;如果应用低基因耐药屏障的药物,应该进行优化治疗或联合治疗。因此,LAM和ADV单药已不推荐作为失代偿期肝硬化治疗的一线药物。

LAM联合ADV是比较可行的失代偿期肝硬化联合治疗方案,且联合应用的治疗费用也低于ETV单药治疗,在我国具有重要的现实意义。因此,本研究采用Meta分析的方法,对二者的疗效和安全性进行了比较。结果发现,联合组与对照组在血清ALT、TBIL、ALB、血清HBV-DNA阴转率、HBeAg血清转换率和HBeAg阴转率方面,均无显著性差异,同时在病毒学突破率、死亡率和不良反应发生率方面比较差异亦无统计学意义。

1项研究报道联合组患者出现肾功能损害(血肌酐升高)^[8],1项研究报道联合组患者肌酸激酶升高^[6],但其发生率与对照组比较差异均无统计学意义。所有纳入Meta分析的文献均未报道患者出现乳酸酸中毒、横纹肌溶解和周围神经损害等严重不良事件。

CTP评分是目前临床上用于评估肝硬化患者肝功能储备功能及预后判断最常用的评估系统。在CTP评分比较中,将随访48周的8项研究进行Meta分析,发现对照组在CTP评分方面优于联合组($P=0.031$);而将随访96周的4项研究进行Meta分析,两组之间无显著性差异($P>0.05$)。可见,ETV在短期内更容易抑制慢性乙型肝炎患者肝纤维化发展,甚至逆转肝纤维化和肝硬化,而其长期效果则与联合组相似。本研究结果提示,LAM联合ADV与ETV单药治疗失代偿期肝硬化的疗效及安全性相似,在临床上都可以作为备选的治疗方案。

本文纳入的研究均来自中国,因此研究结果同样适用于亚洲人群。本研究的局限性是纳入的研究质量较低,仅个别研究描述了随机化的方法^[6,9],所有研究均未描述分配是否隐藏、均为非双盲试验,部分研究描述了退出与失访,存在发表偏倚的可能。

综上所述,LAM联合ADV与ETV单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的疗效和安全性相似,但ETV在短期内(48周)更容易抑制慢性乙型肝炎患者肝纤维化发展,甚至逆转肝纤维化和肝硬化。受纳入研究质量和数量的限制,此结论有待设计严谨、大样本的多中心RCT进一步验证。

参考文献

[1] European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167.

[2] 刘石柱,孙殿兴.新型抗乙型肝炎病毒药物的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(9): 712.

[3] 王俊杰,杨兆辉,范钟麟,等.核苷(酸)类似物治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(18): 2992.

[4] 李云静.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效及安全性评价[J]. *实用药物与临床*, 2012, 15(12): 822.

[5] Terrault NA. Benefits and risks of combination therapy for

hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S122.

[6] 李冰,李梵,纪冬,等.乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗安全性与疗效观察[J]. *肝脏*, 2010, 15(1): 8.

[7] 马建明,许掌法.拉米夫定联合阿德福韦酯与单用恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化42例疗效观察[J]. *抗感染药学*, 2010, 7(4): 292.

[8] 邱源旺,黄利华,周红燕,等.乙型肝炎肝硬化失代偿期患者抗病毒治疗的临床研究[C]//第二十二届全国中西医结合消化系统疾病学术会议.南京:中国中西医结合学会, 2011: 131.

[9] 王桂良,文剑波,文萍,等.4种抗病毒方案治疗乙型肝炎后肝硬化失代偿期的成本-效果分析[J]. *中国药房*, 2012, 23(34): 3169.

[10] 贾红宇,马葵芬,吕国才,等.初始拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦单药治疗乙型肝炎肝硬化疗效比较[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(18): 1453.

[11] 杨静,范惠珍.多种核苷(酸)类似物单药和联合用药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的对比研究[J]. *中国医学创新*, 2012, 9(3): 1.

[12] 汪福群.四种抗病毒方案治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的疗效及经济学效益分析[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(5): 184.

[13] 连晓明,覃舒扬,莫金荣.阿德福韦酯联合拉米夫定与恩替卡韦单药治疗乙型肝炎肝硬化疗效比较[J]. *海南医学*, 2013, 24(22): 3303.

[14] 邹俊华.失代偿期肝硬化患者并发症治疗后的抗病毒治疗分析[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(29): 97.

[15] Lian JS, Zeng LY, Chen JY, et al. De novo combined lamivudine and adefovir dipivoxil therapy vs entecavir monotherapy for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(37): 6278.

[16] 李磊,刘伟,陈玉涵,等.不同核苷(酸)类似物抗病毒治疗方案治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床研究[J]. *北京医学*, 2014, 36(12): 1017.

[17] 毕玉兰.观察初始联合拉米夫定和阿德福韦酯与单用恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效[D].大连,大连医科大学, 2014.

[18] 汤茂刚.核苷酸类似物治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(3): 301.

[19] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.《慢性乙型肝炎防治指南》: 2015更新版[J]. *传染病信息*, 2015, 28(6): 321.

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

[21] 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[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1503.

[22] 刘敏,徐瀚峰.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. *中国药房*, 2011, 22(48): 4563.

(收稿日期:2016-01-25 修回日期:2016-07-15)

(编辑:申琳琳)