

## 替诺福韦酯初始单药治疗慢性乙型肝炎患者5年疗效分析

周昌静<sup>1</sup>, 罗杰<sup>2</sup>, 崇雨田<sup>3</sup>, 李向永<sup>3</sup>

(1. 广西省百色市人民医院传染科, 广西 百色 533000; 2. 广东省深圳市罗湖区人民医院肝病科, 广东 深圳 518020; 3. 中山大学附属第三医院感染科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】分析慢性乙型肝炎患者(尤其是高病毒载量患者)服用替诺福韦酯(TDF)长达5年的治疗疗效与安全性。【方法】回顾性分析144名慢性乙型肝炎患者接受TDF初始治疗(服用TDF $\geq$ 3个月)的疗效及安全性,其中HBeAg阳性106例(73.6%),HBeAg阴性38例(26.4%),102名患者基线HBV DNA(U/mL)的对数 $\geq$ 6。主要终点指标是获得病毒学应答率(VR);次要终点为ALT正常率(ALT水平低于正常上限)、HBeAg/HBeAb血清学转换率和安全性。【结果】平均随访时间为120(12~264)周,患者的平均年龄为34(27~41)岁。随访至24、48、96、144、192和240周时,VR率呈递增的趋势,分别为71%、91.3%、98.1%、100%、100%和100%,而且100%的患者在240周获得VR。102名基线HBV DNA(U/mL)的对数 $\geq$ 6的患者在随访期间均出现了VR。ALT复常率分别为72.1%、78.6%、91.2%、95%、96%和100%。第240周HBeAg率达35.8%。在第120周,1名患者发生HBsAg转阴,但没有获得HBsAg/HBeAb血清学转换。随访至24周时,有35名患者可检测到HBV DNA,即出现部分病毒学应答。这35名患者中有30名(85.7%)继续TDF单药治疗至144周时获得了VR。无一例患者出现严重不良事件。【结论】无论基线水平是否为高病毒载量,慢性乙型肝炎患者长期TDF初始单药治疗是安全有效的。24周时发生部分病毒学应答继续TDF单药治疗,没有必要进行优化治疗。

**关键词:**替诺福韦酯;慢性乙型肝炎;抗病毒治疗;长期疗效

中图分类号:R51 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2018)05-0710-07

## Efficacy of Tenofovir Treatment for up to 5 Years in Chinese Nucleos(t)ide-Naïve Chronic Hepatitis B Patients

ZHOU Chang-jing<sup>1</sup>, LUO Jie<sup>2</sup>, CHONG Yu-tian<sup>3</sup>, LI Xiang-yong<sup>3</sup>

(1. Infectious Department, People's Hospital of Baise, Baise 533000, China; 2. Department of Hepatology, Shenzhen Luohu people's Hospital, Shenzhen 518020, China; 3. Infectious Department, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: LI Xiang-yong; E-mail: Lxy2005123@126.com

**Abstract:** 【Objective】 To analyze the efficacy and safety of tenofovir (TDF) treatment for up to 5 years in nucleos (t)ide-naïve chronic hepatitis B patients, especially those with a high viral load in real life. 【Methods】 We retrospectively analyzed 144 nucleos (t)ide-naïve chronic hepatitis B patients who received TDF monotherapy for at least 3 months, of whom 106 (73.6%) were HBeAg-positive and 38 (26.4%) were HBeAg-negative. 102 patients had lg HBV DNA levels (U/mL) higher than 6. The primary endpoint measure was the probability of achieving a virological response (VR; undetectable serum HBV DNA, < 100 U/mL). The secondary endpoints were ALT normalization (ALT < upper limit of normal), HBeAg seroconversion, and safety. 【Results】 The median follow-up period was 120 (12~264) weeks, and the mean patient age was 34 (27~41) years. When followed up for 24, 48, 96, 144, 196, and 240 weeks, an incremental trend was observed in the rate of VR: 71%, 91.3%, 98.1%, 100%, 100% and 100%, respectively. 102 patients with lg HBV DNA levels (U/mL) $\geq$  6 at baseline achieved VR during the follow-up period. The ALT normalization rates were 72.1%,

收稿日期:2018-03-19

基金项目:“十二五”重大科技专项(2012ZX10004-902);广东省医学科学基金(2018366);天河区科技计划项目(201504KW032)

作者简介:周昌静, 学士, 副主任医师, 研究方向:病毒性肝炎, E-mail: zcjt999@163.com; 李向永, 通信作者, 医学博士, E-mail:

Lxy2005123@126.com

78.6%, 91.2%, 95%, 96%, and 100%, respectively. The rate of HBeAg loss reached 35.8% at week 240. One patient achieved HBsAg seroclearance at 120 weeks, and did not show HBsAg/HBsAb seroconversion. HBV DNA was still detectable (partial VR: PVR) in 35 patients at 24 weeks of follow-up, and 30 of the 35 (85.7%) patients needed more than 144 weeks of continuous TDF therapy to achieve VR. No serious adverse event was reported. 【Conclusions】 Long-term TDF treatment of nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients regardless of high viral load at baseline was effective and safe in real life. Adjustment of TDF monotherapy may be unnecessary in nucleos(t)ide-naïve patients with PVR at 24 weeks.

**Key word:** chronic hepatitis B; tenofovir disoproxil fumarate; antiviral therapy; long-term efficacy

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(5): 710-716]

核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NU]通过抑制HBV复制,降低慢性HBV感染者发生肝硬化、肝癌的发生率而广泛用于抗HBV治疗。替诺福韦酯(Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)因具有强效、高耐药基因屏障的特点而成为NU抗病毒药物中的一线选择。国外基于随机、对照、前瞻性TDF III期临床研究队列,继续TDF治疗至8年的数据显示,HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的病毒学应答率(virological response, VR,检测值下限 < 400 copies/mL)率为98%,HBeAg血清转换率为31%,HBsAg阴转率为13%;HBeAg阴性<sup>[1-2]</sup>患者的VR(检测值下限 < 400 copies/mL)率为99.6%,HBsAg阴转率为0.3%。随访8年期间未检测到TDF相关耐药<sup>[1]</sup>。然而在现实的临床实践中,治疗对象与III期临床研究队列入组的患者在人口学、家族史、依从性、基线资料等方面存在一定程度上的差异,TDF能否还像随机、双盲、对照、前瞻性的临床研究实验那样,显示出良好的治疗效果和安全性,需要进一步探讨。因此,我们进行此项研究,为后续TDF的临床实际治疗过程中提供客观真实的数据。本研究的目的是:①在实际临床实践过程中,评价初始TDF单药治疗CHB患者长期(5年)的疗效及安全性,特别是对基线HBV DNA病毒载量高水平的患者的疗效;②探讨初始TDF单药治疗部分病毒学应答率(Partial virological response, PVR)及后续的优化治疗措施。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例选择

本研究以2012年2月至2017年7月中山大学附属第三医院传染病科长期随访病例为研究对

象。所有慢性乙型肝炎患者依据慢性乙型肝炎防治指南<sup>[2-3]</sup>进行诊断,并进行TDF 300 mg/d初始单药治疗。在186例接受TDF 300 mg/d初始单药治疗的CHB患者中,有42例出于以下原因被排除:TDF单药治疗持续时间少于12周( $n = 14$ ),基线数据不完整( $n = 3$ ),因预防母婴传播而服用TDF( $n = 25$ )。共有144名患者进入研究。病人登记过程的流程图如图1所示。所有患者每3~6个月至少随访一次并收集血清样本。在每次随访中对患者进行仔细检查,并要求报告任何不良事件。在研究中登记的每个病人都签署了核苷(酸)类似物知情同意书且获得医院伦理委员会批准。

### 1.2 病例入选和排除标准

纳入标准为:①年龄在18~65岁之间;血清可检测到HBsAg超过6个月,符合慢性乙型肝炎患者的诊断;②符合我国慢性乙型肝炎防治指南抗HBV治疗指征;③初次使用核苷(酸)类似物TDF抗HBV治疗;④根据组织学或超声检查的结果诊断肝硬化;⑤TDF单药治疗至少12周的时间。排除标准:①重叠HIV或其他肝炎病毒感染或酒精性肝炎、自身免疫性肝炎和药物性肝病;②孕妇和哺乳期妇女。

### 1.3 实验室检测方法

在基线和每隔3~6个月分别进行检测血常规、肝功能、肌酸激酶、尿素氮、肌酐、HBV DNA、HBsAg、抗HBs、HBeAg、抗HBe、抗HB以及肝脏影像学检查(包括彩超或磁共振等)。每位随访对象抽取2 mL血液样本留存医院血清库以备复核。本研究涉及的所有实验室检查均在医院中心实验室进行。生化学检测血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT,正常值上限为40 U/L)、总胆红素(total bilirubin, TBIL,正常值上限为23.9 mmol/L)及其他生化学指标均使用全自动生化仪

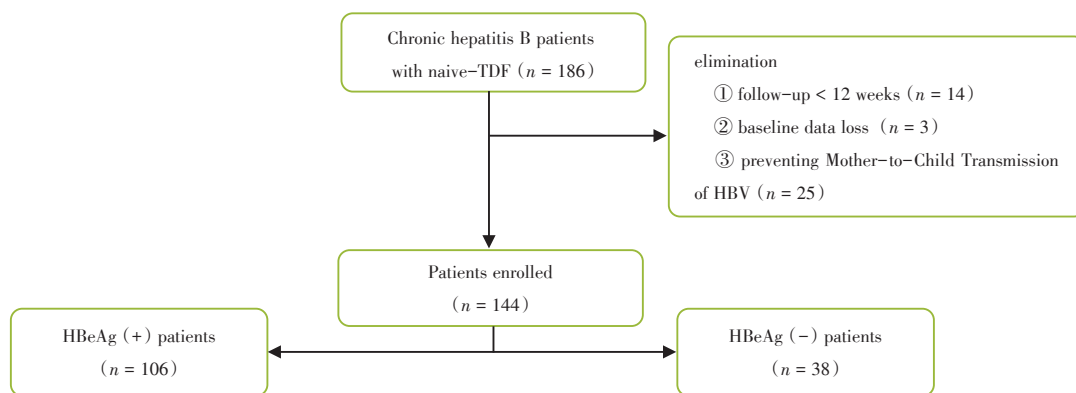


图1 病例入组流程图

Fig.1 Flow chart of the enrolled patients

检测(Hitachi 7600, Hitachi Co.Ltd., Tokoy, Japan); 病毒学检测 血清 HBV DNA 定量检测采用实时 PCR 法(检测下限: 100 U/mL, 广州达安基因有限公司); 血清学检查 HBV 血清学标志物, 即 HBsAg (检测范围: 0.05 ~ 52 000 /mL)、抗 HBs、HBeAg、抗 HBe、抗 HBc (hepatitis B core antibody, 抗 HBc) 采用 CMIA (Abbott I 2000, USA) 或者 ECL kits (Roche Laboratories, Germany)。

#### 1.4 定义

病毒学应答 (virological response, VR) 的定义: 治疗过程中, 血清 HBV DNA 低于检测值下限 ( $< 100$  U/mL)<sup>[3]</sup>。部分病毒学应答 (partial virological response, PVR) 定义: NU 治疗中依从性良好的患者, 治疗 24 周时 HBV DNA (U/mL) 的对数较基线下降大于 2, 但仍可检测到 (检测值下限为 100 U /mL)<sup>[3]</sup>。

#### 1.5 临床终点

主要的终点: 第 12 周、第 24 周、48 周、96 周、144 周、192 周、240 周 VR 率。次要终点: 血清 HBeAg 转阴率、转换率和 ALT 复常率。

#### 1.6 统计分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理。血清 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 先经过对数转换后在进行统计。计量资料以表示, 采用  $t$  检验, 非正态分布计量资料采用中位数表示, 采取秩和检验; 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验; 理论频数较小的  $R \times C$  列联表采用 Fisher 精确概率法或蒙特卡罗法检验; Cox 回归分析用以确定 TDF 单药治疗发生 VR、PVR 的相关因素; 用 Kaplan Meier 法分析 VR 的累积率。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的基线特征

本研究共纳入 144 例患者, 平均年龄为 34 (27 ~ 41) 岁, 80 例 (55.6%) 男性, 106 例 (73.6%) HBeAg 阳性, 38 例 (26.4%) HBeAg 阴性, 25 例 (17.4%) 患有肝硬化。整个研究人群的中位随访时间为 120 (12 ~ 264) 周 (表 1)。

### 2.2 病毒学应答情况

为了分析对 HBV DNA 的抑制作用, 采用 K-M 曲线来描述在每个治疗时间点上实现 VR 的累积概率 (图 2)。在 24、48、96、144、192 和 240 周内达到 VR 的累积概率分别为 71%、91.3%、98.1%、100%、100% 和 100%。基线时 HBeAg 阴性的患者和 HBeAg 阳性患者相比, 前者在治疗 144 周时 VR 率较高 (图 2)。同时, 我们还将患者分为基线 HBV DNA (U/mL) 的对数  $\geq 6$  与  $< 6$  两组进行比较, VR 率两组没有统计学差异 ( $P = 0.49$ ), 两组 VR 率非常接近 (图 3)。

### 2.3 24 周时发生部分病毒学应答情况

TDF 初始单药治疗至 24 周时 35 例患者出现 PVR, 35 例患者的一般情况见表 2。Cox 回归分析显示, 基线 HBV DNA 水平高低和 12 周是否获得 VR 是 PVR 的独立影响因素 (表 3)。35 例 (26.9%) 24 周时出现 PVR 的患者, 不更改方案, 继续予 TDF 单药治疗至 48 周、96 周、144 周时分别有 21 例 (60%)、28 例 (80%)、30 例 (85.7%) PVR 患者获得 VR; 其余 5 例患者未到预约的检查时间, 仍处于随访期。

表1 144例入组患者基线情况  
Table 1 Characteristics of 144 patients at baseline

	Total (n = 144)	HBeAg(+) (n = 106)	HBeAg(-) (n = 38)	F value	P value
Male/%	80 (55.6)	52 (49.1)	28 (73.7)	6.871	0.032
Age / (years, mean)	34 ± 7	33 ± 6	38 ± 9	5.43	0.005
Follow-up/weeks (median)	120 (12-264)	144 (12-264)	90 (12-240)	0.231	0.363
Presence of cirrhosis/%	25 (17.4)	7 (6.6)	18 (47.4)	32.399	< 0.001
Interferon experience	5 (3.5)	3 (2.8)	2 (5.3)	0.494	0.781
ALT / (U/L)	173 ± 277	169 ± 175	183 ± 457	0.034	0.955
IgHBV DNA (U/mL)	6.7 ± 1.5	7.1 ± 1.3	5.6 ± 1.5	15.183	< 0.001

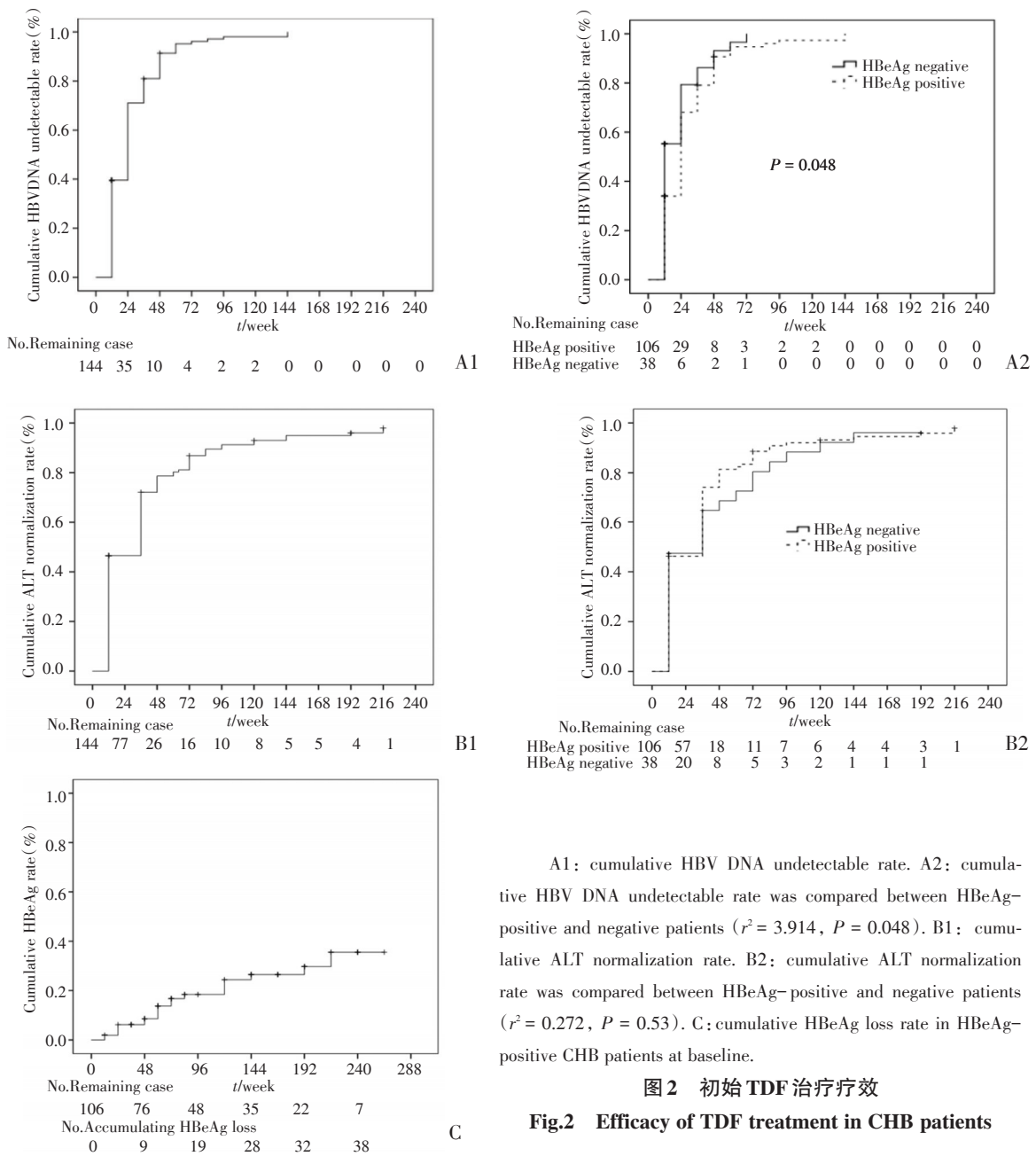


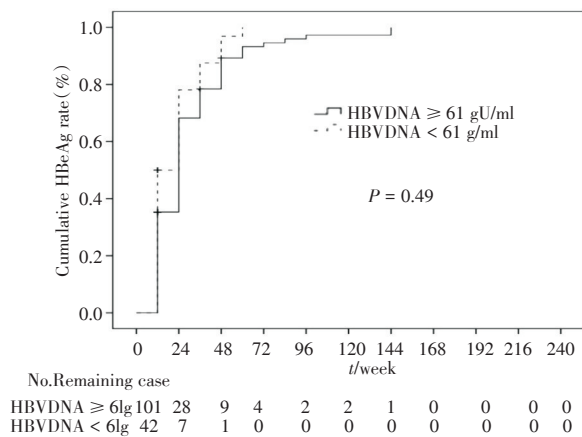
图2 初始 TDF 治疗疗效  
Fig.2 Efficacy of TDF treatment in CHB patients

A1: cumulative HBV DNA undetectable rate. A2: cumulative HBV DNA undetectable rate was compared between HBeAg-positive and negative patients ( $r^2 = 3.914$ ,  $P = 0.048$ ). B1: cumulative ALT normalization rate. B2: cumulative ALT normalization rate was compared between HBeAg-positive and negative patients ( $r^2 = 0.272$ ,  $P = 0.53$ ). C: cumulative HBeAg loss rate in HBeAg-positive CHB patients at baseline.

表2 24周时发生部分病毒学应答患者的基线情况

Table 2 Baseline demographics of patients who gained partial virological response at 24 weeks

	Total (n = 130)	CVR (n = 95)	PVR (n = 35)	F/r <sup>2</sup>	P value
Male/%	72 (55.4%)	53 (55.8%)	19 (54.3%)	0.023	0.878
Age/(years, mean)	34.1 ± 6.7	34.1 ± 6.8	34.0 ± 6.6	0.085	0.771
Presence of cirrhosis/%	20 (15.4%)	14 (14.7%)	6 (17.1%)	0.114	0.736
Interferon experienced	4 (3.1%)	4 (4.2%)	0	1.52	0.574
HBeAg-positive	98 (75.4%)	68 (71.6%)	30 (85.7%)	2.754	0.097
ALT (U/L, median)	175.9 ± 287.6	202.7 ± 325.5	103.4 ± 116.5	3.837	0.052
Lg HBV DNA (U/mL)	6.7 ± 1.4	6.5 ± 1.4	7.3 ± 1.4	0.205	0.652



Cumulative HBV DNA undetectable rate of TDF-treated CHB patients at baseline lg HBV DNA (U/mL)  $\geq 6$  was higher than that among those with baseline lg HBV DNA (U/mL)  $< 6$  ( $r^2 = 3.874$ ,  $P = 0.49$ ).

图3 两组(基线HBV DNA的对数 $\geq 6$ 和 $< 6$ 组)接受初始TDF治疗的CHB患者累积HBV DNA不可测率  
Figure 3 Cumulative HBV DNA undetectable rate in TDF-treated CHB patients at different baseline HBV DNA level

#### 2.4 生化学应答情况

ALT正常化的患者在24、48、96、144、192和240周的比例分别为72.1%、78.6%、91.2%、95%、96%和100%。基线HBeAg阳性者和HBeAg阴性者患者之间ALT复常率没有统计学差异( $P = 0.53$ ;图2)。

#### 2.5 血清学学应答情况

在服用TDF 24周、48周、96周、144周、192周和240周时,基线HBeAg阳性的患者HBeAg转阴率分别为6.6% ( $n = 7$ )、8.5% ( $n = 9$ )、18.0% ( $n = 19$ )、26.4% ( $n = 28$ )、30.2% ( $n = 32$ )、35.8% ( $n = 38$ ,

表3 24周时发生部分病毒学应答的影响因素分析

Table 3 Cox analyses of host and viral factors associated with undetectable levels of HBV DNA at 24 weeks

Covariate	Multivariable	
	Hazard ratio (95% CI)	P value
Sex	0.936 (0.624-1.404)	0.750
Age/Years	1.002 (0.974-1.031)	0.888
Presence of cirrhosis	0.913 (0.518-1.610)	0.754
Interferon experience	0.715 (0.457-1.118)	0.141
HBeAg state at baseline	1.532 (0.562-4.172)	0.404
ALT/ (U/L)	1.000 (1.000-1.001)	0.112
Lg HBV DNA (U/mL)	0.853 (0.747-0.975)	0.02
Virological response at week 12	105.9 (10.45-1075.9)	< 0.001

图2)。38例获得HBeAg转阴患者中仅有两名患者在第48周和第60周获得HBeAg/HBeAb血清学转换。一例患者在120周时获得HBsAg转阴,此例患者基线HBsAg滴度较低,仅为160.5 U/ mL。

#### 2.6 药物安全性

本研究未发现严重不良事件。42例患者肌酸激酶水平出现短暂升高,所有患者均无临床症状,随访期间,经过休息等干预后,肌酸激酶水平均可恢复到正常水平。同时,我们还对141例基线肌酐水平正常患者的肌酐动态变化水平进行了分析。在12周时观察到一个病人出现轻微的肌酐水平升高(153  $\mu\text{mol/L}$ ),继续TDF治疗至36周时,此例患者肌酐恢复到正常范围(31.6~116  $\mu\text{mol/L}$ )。在研究期间,所有患者的血钙水平均正常。3例患者血清磷水平略有下降,继续予TDF治疗12周后,3例患者血磷均恢复至正常范围

(0.74 ~ 1.52 mmol/L)。

### 3 讨论

TDF是一种强效、选择性聚合酶/逆转录酶抑制剂。初始选择TDF的患者,在长达5年的治疗期间,累积病毒学应答率逐渐增高,超过95%的患者在96周时检测不到HBV DNA水平,所有患者在144周时均检测不到HBV DNA水平,甚至13名患者在240周时获得完全病毒学应答<sup>[4]</sup>(定义:服用NU期间,同时获得ALT复常、血清HBV DNA检测不出、HBeAg/HBeAb血清学转换、HBsAg转阴<sup>[5]</sup>)。

对基线HBV DNA高载量的CHB患者,TDF初始单药治疗仍可强效抑制HBV复制。国外有报道显示,初始TDF治疗基线高病毒载量[HBV DNA(U/mL)的对数 $\geq 6$ ]的HBeAg阳性和阴性CHB患者24个月时,累积病毒学应答率分别高达92.8%与98.2%<sup>[6]</sup>。目前,高病毒载量没有明确定义,一些研究认为HBV DNA(U/mL)的对数 $\geq 6$ 为高病毒载量<sup>[7]</sup>。按照此种定义,我们把患者分为基线HBV DNA(U/mL)的对数 $\geq 6$ 和 $< 6$ 两组进行比较,发现两组病毒学应答率在各个时间点都比较接近,无明显差异。这一结果进一步表明,对于病毒载量较高的慢性乙型肝炎患者,TDF是相当有效的药物。我们课题组前期研究也得到类似的结果,对于HBeAg阳性基线高病毒载量的CHB患者,TDF和恩替卡韦(Entecavir, ETV)均可迅速抑制HBV DNA复制<sup>[8]</sup>。然而,国外另一项研究则表明,对于HBeAg阳性基线高病毒载量的CHB患者,TDF较ETV在抑制HBV DNA复制方面更优,而对于HBeAg阴性的CHB患者,两种药物在抑制HBV DNA复制方面无差异<sup>[7]</sup>。这些研究结果可为具有基线高病毒载量的CHB患者如何选择初始抗病毒药物提供参考。

部分病毒学应答的出现,特别是与低耐药基因屏障药物(拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯)相关的部分病毒学应答,长期抗病毒治疗过程中极易发生耐药<sup>[9]</sup>。国外有报道发现7%至24%的CHB患者在接受TDF单药治疗48周时获得部分病毒学应答<sup>[10]</sup>。本研究中,有35例(26.9%)患者在TDF单药治疗24周时出现部分病毒学应答。本研究PVR发生率较国外同类研究高的原因,可

能与我国评价PVR选取的时间点(24周<sup>[3]</sup>)与国外(48周)不同有关。但对于具有高耐药基因屏障的NU,如ETV和TDF,即使发生部分病毒学应答也很少发生耐药。我们以往的研究表明,如果未检测到ETV耐药,ETV单药治疗48周时出现部分病毒学应答不需要调整治疗方案进行优化治疗<sup>[11]</sup>。本研究中,有35例出现部分病毒学应答的患者,在不更改治疗方案的情况下,继续TDF单药治疗,21例(60%)部分病毒学应答的患者在48周时获得VR;同时,我们还观察到,超过80%(30例)的患者在144周时获得病毒学应答,而且,在治疗过程中,没有观察到一例患者发生病毒学突破。韩国的一项研究也发现,177例服用TDF单药治疗发生部分病毒学应答的患者中,不更改方案,延长TDF治疗,有127例(71.8%)部分病毒学应答的患者获得病毒学应答<sup>[12]</sup>。这些结果均表明,如果未检测到TDF耐药,TDF单药治疗过程中出现部分病毒学应答的患者,不需要即刻调整治疗方案进行优化治疗,继续延长TDF单药治疗,绝大部分患者仍可获得病毒学应答。

38例基线HBeAg阳性的患者获得HBeAg转阴,其中2例患者分别在48周、60周获得HBeAg/HBeAb转换。与Marcellin等的研究相比,本研究中HBeAg转阴率略低(35.8% vs 45%)<sup>[13]</sup>。慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物抗病毒的理想治疗终点是,HBeAg阳性与HBeAg阴性患者,停药后获得持久的血清HBsAg消失,伴或不伴HBsAg/HBsAb转换<sup>[3]</sup>。本研究中,只有一例患者获得血清HBsAg转阴,但未获得HBsAg/HBsAb转换。从本研究长期TDF现实临床治疗的数据来看,为了实现理想的治疗终点,任重而道远。

本研究过程中未出现严重不良事件。3例患者血清磷水平略有下降,无需停止治疗,后可恢复正常。Centeno等人报道,CHB患者接受ETV和TDF治疗,两组之间在肾脏安全性上并无显著差异性<sup>[14]</sup>。ETV和TDF治疗96周时,代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者肾小球滤过率差异无统计学意义<sup>[15]</sup>。但是,已有报道,一些不良事件,如范可尼综合征、乏力、低磷血症等,和TDF相关<sup>[16]</sup>。因此,定期进行随访检查是非常必要的,而且,应先对每个CHB病人进行个体化评估后再选择适合的NU治疗。

总之,在实际临床实践中,无论慢性乙型肝炎

患者基线是否为高病毒载量,长达5年的替诺福韦酯治疗显著抑制了患者的HBV DNA水平。替诺福韦酯初治治疗过程中发生部分病毒学应答的

慢性乙型肝炎患者,没有必要在第24周就调整抗病毒方案进行优化治疗,延长TDF单药治疗,绝大部分患者仍能够获得病毒学应答。

#### 参考文献

- [1] Marcellin P, GE, Flisiak R, Trinh H, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials [J]. *Hepatology*, 2014, 60: 313A-314A.
- [2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中国预防医学杂志,2011,12(1):1-15.  
Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Disease of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2010 version [J]. *China Prev Med*, 2011, 12(1): 1-15.
- [3] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版).[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.  
Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Disease of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2015 version [J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 888-905.
- [4] Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load [J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 505-513.
- [5] Lok AS, McMahon BJ. The American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2007, 45: 507-539.
- [6] Wu IT, Hu TH, Hung CH, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(7): 464-469.
- [7] Gao L, Trinh HN, Li J, et al. Tenofovir is superior to entecavir for achieving complete viral suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(6): 629-637.
- [8] Shi H, Huang MX, Lin GL, et al. Efficacy comparison of tenofovir and entecavir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA [J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016: 6725073. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6725073>
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2009, 50: 227-242.
- [10] Lampertico P. Partial virological response to nucleos(t)ide analogues in naïve patients with chronic hepatitis B: From guidelines to field practice [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(4): 644-647.
- [11] Luo J, Li XY, Wu YK, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(4): 427-433.
- [12] Du Jeong I, Jung SW, Park BR, et al. Clinical course of partial virologic response with prolonged tenofovir therapy in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(10): 2908-2914.
- [13] Marcellin P, Zoulim F, Hezode C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A 3-year, prospective, real-world study in France [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(10): 3072-3083.
- [14] López Centeno B, Collado Borrell R, Pérez Encinas M, et al. Comparison of the effectiveness and renal safety of tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis B [J]. *Farm Hosp*, 2016, 40(4): 279-286.
- [15] Park J, Jung KS, Lee HW, et al. Effects of entecavir and tenofovir on renal function in patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(6): 828-834.
- [16] Lovett GC, Nguyen T, Iser DM, et al. Efficacy and safety of tenofovir in chronic hepatitis B: Australian real world experience [J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(1): 48-56.

(编辑 孙慧兰)