替诺福韦与恩替卡韦初始治疗慢性乙型肝炎患者长期疗效比较

黄明星[1, 2]，时　红[1]，林国莉[1]，陈淑如[1]，揭育胜[1]，李新华[1]，吴元凯[1]，崇雨田[1*]
(中山大学 1. 附属第三医院感染科，广东 广州 510630；2. 附属第五医院感染科，广东 珠海 519000)

摘　要：【目的】比较一线抗乙肝病毒药物替诺福韦(TDF)与恩替卡韦(ETV)初始治疗慢性乙型肝炎(CHB)患者中疗效及安全性。【方法】回顾性比较 TDF 组 33 例及 ETV 组 65 例的 CHB 初治患者，具体为两组治疗前后第 4、12、24、36、48、60 周 HBV DNA 水平、不可检测率和累积不可检测率，ALT 水平和累积复常率，不良事件发生率等。【结果】两组患者 HBV DNA 的对数水平(IU/mL)在第 4 周时 ETV 组明显低于 TDF 组(TDF：4.26 ± 1.37 VS ETV：3.47 ± 1.06，$P = 0.005$)，其余时间点差异无统计学意义。HBV DNA 累积不可检测率、ALT 累积复常率比较差异均无统计学意义(P 分别为：0.114；0.656)。两组中各时间点 CK 超过 2 倍正常上限的比例差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。而两组内前后比较显示，HBV DNA 水平进行性下降、HBV DNA 不可检测率进行性上升，且在 24 周之前差异有统计学意义(P 均 < 0.05)，两组内 ALT 复常率也在 12 周之前差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。【结论】中国大陆 NA 初治的 CHB，TDF 或 ETV 治疗均能快速抑制 HBV DNA 复制，且 ALT 复常率高，不良事件发生率低，为指导抗病毒治疗方案选择有良好的参考价值。

关键词：肝炎，乙型；肝炎病毒，慢性；替诺福韦；恩替卡韦
中图分类号：R512.6+2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-3554(2015)05-0693-06

Efficacy Comparison of Tenofovir and Entecavir for Nucleoside-analogues Naive Chronic Hepatitis B Patients for 60 Weeks

HUANG Ming-xing[1,2], SHI Hong[1], LIN Guo-li[1], CHEN Shu-ru[1], JIE Yu-sheng[1], LI Xing-hua[1], WU Yuan-kai[1], CHONG Yu-tian[1*]
(1.Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510630, China;
2.Department of Infectious Diseases, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai, 510090, China)
Corresponding author: CHONG Yu-tian, E-mail: ytchong2005@126.com

Abstract:【Objective】 To compare the clinical efficacy and safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Entecavir (ETV) in the Nucleoside-Analogues (NA) for NA naïve chronic hepatitis B patients(CHB).【Methods】33 NA-naived CHB patients treated with TDF(TDF group) and 65 with ETV (ETV group) in our follow-up clinic were retrospectively investigated. HBV DNA levels, the cumulative rate of undetectable HBV DNA and ALT normalization, incidences of adverse events were evaluated at week 0, 4, 12, 24, 36, 48, 60.【Results】At 4th week, HBV DNA level was significantly lower in ETV group than in TDF group (TDF: 4.26 ± 1.37 vs ETV: 3.47 ± 1.06 log10 IU/mL, $P = 0.005$), while no difference was found in other time. The differences between the two groups in the cumulative rate of undetectable HBV DNA, ALT normalization rate were not statistically significant ($P = 0.114$, $P = 0.656$). HBV DNA levels persistent declined and the rate of undetectable HBV DNA continued rise in each group and the differences were statistically significant before in the first 24 weeks (all $P < 0.05$), the same as ALT normalization rate in the first 12 weeks treatment (all $P < 0.05$). There was no significant differences in the incidences of CK more than 2ULN in TDF and ETV.【Conclusions】 For NA naive CHB patients in Mailand China, both TDF and ETV can suppress HBV DNA replication very quickly, with a high rate of ALT normalization and lower rate of adverse events.

Key words: chronic hepatitis; hepatitis B virus; tenofovir; entecavir
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(5): 693-698]

收稿日期：2015-01-30
基金项目：“十一·五”国家科技重大专项(2012ZX10004-902)
作者简介：黄明星，博士，主治医师，研究方向：病毒性肝炎；E-mail：kindentstar@126.com；＊通信作者：崇雨田，教授，E-mail：ytchong2005@126.com

慢性乙型肝炎（Chronic Hepatitis B，CHB)由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus，HBV)感染引起的全球性公共卫生问题，且乙肝病毒载量(HBV DNA)越高而发生乙肝相关肝硬化及肝癌的危险性越高[1]。全球每年约 100 万患者因 HBV 感染而死亡[2]。目前治疗 CHB 的关键是最大限度抑制HBV 复制[3]。目前抗 HBV 药物中替诺福韦(Tenofovir disoproxil fumarate，TDF）和恩替卡韦(Entecavir，ETV)是最近美国肝病年会(AASLD)和欧洲肝病年会(EASL)推荐的一线强效抗病毒药物[3]。TDF 去年已在我国正式上市，为探讨替诺福韦在我国实际临床应用中初治患者的疗效特点，本课题组通过回顾性观察 CHB 初治患者使用 TDF 与 ETV 疗效特点比较。

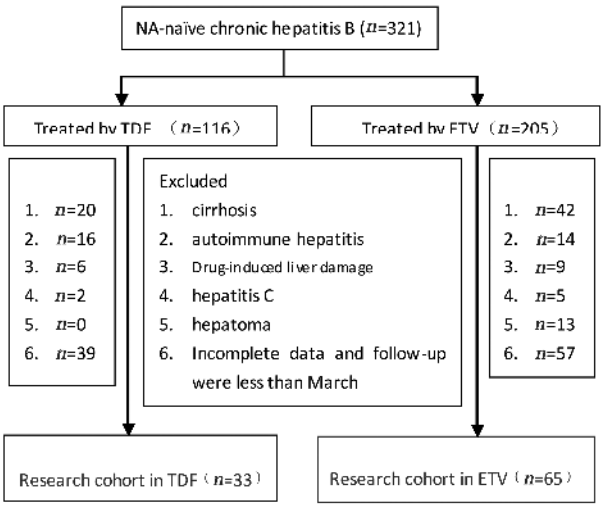


图 1 两组患者的研究入组流程图

Fig.1 Flow chart of patients in TDF and ETV group

1 材料与方法

1.1 病例选择

所有病例均来自中山大学附属第三医院随访研究队列，随访时间由 2012 年 7 月至 2014 年 7 月。本次随访研究中，最终进入随访研究的核苷类似物经治患者共 98 例，其中 TDF 初始治疗组 33 例，ETV 初治治疗组 65 例。所有患者间隔 3 个月至少随访 1 次，并留取血清做相关检测。所有患者均符合 2010 年中华医学会肝病学分会与感染病学分会联合制订的中国慢性乙型肝炎防治指南的诊治标准[4]。

1.2 病例入选标准和排除标准

入选标准：①诊断为慢性乙型肝炎患者，既往未使用任何核苷或核苷酸类似物抗病毒药；②符合 2010 年中华医学会肝病学分会与感染病学分会联合制订的中国慢性乙型肝炎防治指南的抗病毒指征[4]。排除标准：①其他肝炎病毒重叠感染者及合并酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病；②妊娠或哺乳期妇女。本研究中回顾性分析中山大学附属第三医院自 2012 年所有使用替诺福韦和恩替卡韦的初治患者共 321 例(图 1)，其中进入我科随访门诊资料齐全且符合入选标准及排除标准的初始治疗患者且随访时间大于半年的共 98 例，未进入随访的大部分是由于资料不齐全或门诊仅随访 1 次而不符合随访要求。因此最终进入本研究 TDF 初始治疗组患者 33 例，ETV 初始治疗患者 65 例。

1.3 治疗方法

TDF 组患者用法 “替诺福韦酯片（韦瑞德，Gilead Science 公司生产生产)300 mg 每天 1 次；ETV 组患者用法：恩替卡韦片(博路定 施贵宝公司生产)，0.5 mg 每天 1 次。

1.4 检测方法及观察指标

肝肾功能检测采用日本的 Hitachi 7180 和 Olympus 64，ALT 正常范围 5 ~ 35 U/L。血清 HBV DNA(广州达安基因公司)，检测下限值为 2 倍对数值(IU/mL)。观察指标：各组患者均在服药前及服药后 4、12、24、36、48 周测定生化指标，病毒学指标等。

1.5 法规和伦理学

所有患者资料(包括方案和知情同意书)均符合中山大学附属第三医院伦理委员会要求。每个患者均签署书面的知情同意书。

1.6 统计学方法

临床数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析处理，计量资料中符合正态分布的采用 t 检验，非正态分布采用 Mann-Whitney 检验，两组不同时间点的前后比较采用重复测量方差分析；计数资料采用 χ^2 检验，HBV-DNA 累积不可检测率和 ALT 累积复常率采用生存分析Kaplan-Meier 方法计算。双侧检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1　TDF 与 ETV 初治 CHB 患者的基线情况

Table 1　The baselines of TDF and ETV therapy of CHB patients　[$\bar{x} \pm s$ or %(n/N) or M(range)]

Factors	Group		Patients included	Patients excluded
	TDF(n = 33)	ETV(n = 65)	(n = 98)	(n = 223)
Age/years	35(26–61)	39(20–67)	37(20–67)	39(18–72)
Sex(male,%)	69.7(23/33)	81.5(53/65)	79.6(78/98)	75.3(168/223)
Body mass index/(kg/m^2)	22.63 ± 2.73	22.85 ± 2.86	22.60 ± 2.69	22.55 ± 2.68
Follow-up/months	8.4(6.2–15.0)	9.6(6.0–15.0)	8.8(6.0–15.0)	5.5(0.5–15.0)[1)]
The proportion of alcohol history/%	18.2(6/33)	24.6(16/65)	22.4(22/98)	29.6(66/223)
The proportion of smoking history/%	42.4(14/33)	35.4(23/65)	37.8(37/98)	35.0(78/223)
Family history of hepatitis B/%	33.3(11/33)	30.8(20/65)	31.6(31/98)	29.6(66/223)
ALT baseline(U/L)	136(56–597)	130(41–878)	132.5(41–878)	132(53–911)
lg (HBV DNA baseline) / (10 U/mL)	6.50 ± 0.69	6.15 ± 1.36	6.27 ± 1.19	6.26 ± 1.16
Rate of Hepatitis B E antigen positive/%	60.6(20/33)	55.4(36/65)	63.9(56/98)	72.6(162/223)

1) $P < 0.001$ vs patients included.

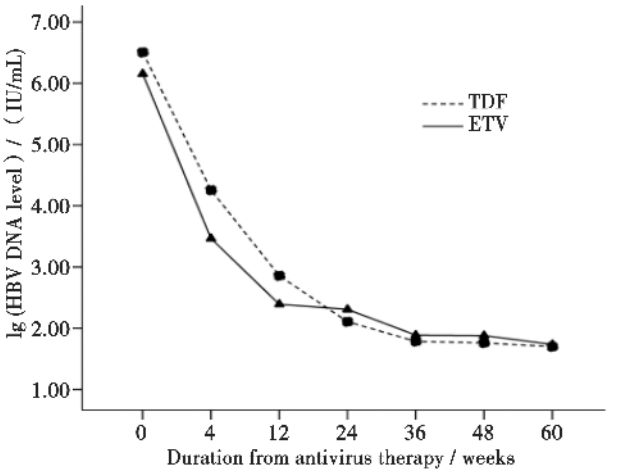
2　结　果

2.1　总体结果

TDF 组与 ETV 组的患者中位年龄分别为 35(26 ~ 61)岁, 39(20 ~ 67)岁;中位随访时间分别为 8.4(6.2 ~ 15.0)月, 9.6(6.0 ~ 15.0)月;HBeAg(+)患者分别为 60.6%(20/33)和 55.4%(36/65);HBV DNA 基线水平对数值(U/mL)分别为 6.50 ± 0.69,6.15 ± 1.36, 随访终点时 HBeAg 血清转换率分别为:TDF 6.1%(2/33) 和 ETV 9.1%(5/65),病毒学突破率两组均为 0。以上各项指标以及两组中 ALT 基线水平,乙肝家族史,吸烟、饮酒史等差异均无统计学意义 (表 1)。另外为了排除入组的选择偏移, 对入组患者和未入组患者也行相应的统计比较(表 1),除随访时间不同外($P < 0.001$),其余各项指标差异均无统计学意义。

2.2　HBV DNA 水平随抗病毒时间的下降特点

从重复资料测量方差分析结果中(图 2),两组患者治疗后均出现 HBV DNA 进行性下降 ($P < 0.001$),不同观察时间点 HBV DNA 水平与抗病毒药物处理之间的交互效应有统计学意义 ($P < 0.001$)。TDF 组和 ETV 组比较,其差异是无统计学意义的($P = 0.089$)。另外,从各时间点两组比较显示,第 4 周时两组患者在治疗 HBV DNA 水平差异有统计学意义($P = 0.005$),但第 12、24、36、48、60 周, 两组患者 HBV DNA 水平差异无统计学意义。而各组内前后各时间点比较显示,TDF 组第 0 周与第 4 周及以后各时间点相比差异有统计学意义($P < 0.001$);而第 4 周与第 12 周、第 12 周与第 24 周差异有统计学意义($P < 0.05$),而第 24 周与第 36、48、60 周比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。从 ETV 组的前后各时间点比较看,结果类似,但第 12 周与以后各时间点差异均无统计学意义。



HBV DNA levels were decreased in both TDF and ETV Group(F = 220.375,P < 0.001), lg (HBV DNA levels) in ETV Group significantly lower than in TDF Group at 4 weeks (TDF:4.26 ± 1.37 VS ETV: 3.47 ± 1.06 U/mL, P = 0.005)

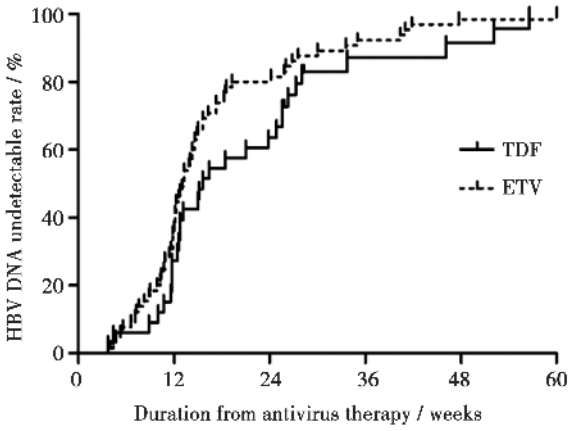
图 2　TDF 组与 ETV 组的 HBV DNA 水平比较

Fig.2　Comparisons of HBV DNA levels between TDF and ETV group

2.3　HBV DNA 累积不可检测率

TDF 组与 ETV 组的患者均随抗病毒疗程的延

长出现各观察时间点累积 HBV DNA 不可检测率的增加。采用生存分析 Kaplan-Meier 两组患者的 HBV DNA 累积不可检测率两组比较差异无统计学意义($P = 0.114$)。生存分析结果显示 TDF 组达到 HBV DNA 阴转（达到 HBV DNA 低于检测下限)中位时间为 15.57(3.71 ~ 56.57)周,ETV 组的 HBV DNA 阴转中位时间为 13.29（4.00 ~ 60.00）周。两组内前后各观察时间点比较,TDF 组中第 4 周与第 12 周比较差异无统计学意义($P = 0.289$),而第 4 周与第 24 周比较比较差异有统计学意义($P = 0.001$)。第 12 周与第 24 周比较差异有统计学意义($P = 0.012$)。第 24 周与第 36、48、60 周比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。从 ETV 组的前后各观察时间点相比较看,第 4 周与第 12 周比较差异无统计学意义($P < 0.001$),第 12 周与第 24、36、48、60 周比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05;图 3)。



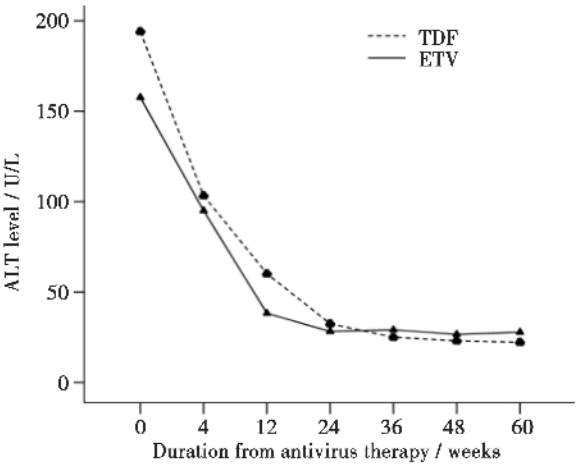
There were no significant differences in cumulative HBV DNA undetectable rates in ETV and TDF groups by Survival analysis with Kaplan-Meier(Log Rank $\chi^2 = 2.501$, $P = 0.114$)

图 3 TDF 组与 ETV 组的 HBV DNA 不可检测率比较

Fig.3 Comparisons of HBV DNA undetectable rates between TDF and ETV

2.4 ALT 水平随抗病毒时间下降特点

从重复测量方差分析结果(图 4)中,两组患者治疗后均出现 ALT 水平进行性下降（$P < 0.001$),不同观察时间点的 ALT 水平与抗病毒药物处理之间的交互效应无统计学意义($P = 0.507$)。TDF 组和 ETV 组比较,其 ALT 水平差异是无统计学意义的($P = 0.201$)。各时间点两组患者 ALT 水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。而各组内前后各时间点比较看,TDF 组第 24 周以内相邻两点差异有统计学意义($P < 0.05$),而第 24 周与以后的各点两两比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。ETV 组结果一致。



ALT level was decreased in the two groups after treatment from the results of repeated measures ANOVA ($F = 91.0$, $P < 0.001$).There was significant difference between 0 week and 4th week, 4th and 12th week, 12th and 24th week in both two groups.

图 4 TDF 组与 ETV 组的 ALT 水平比较

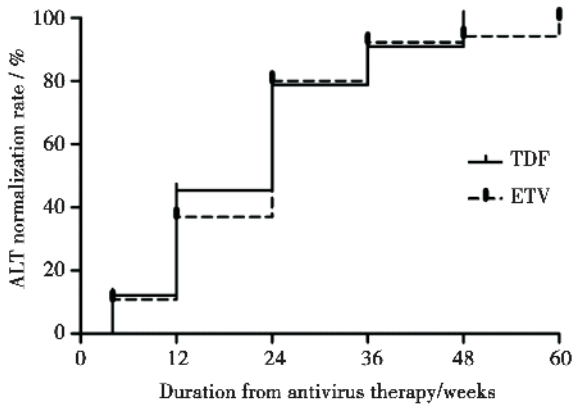
Fig.4 Comparisons of ALT levels between TDF and ETV group

2.5 ALT 复常率

随抗病毒时间延长，两组患者 ALT 累积复常率逐渐升高(图 5)。通过生存分析的 Kaplan-Meier 统计分析两组 ALT 累积复常率差异无统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 0.200$, $P = 0.656$)。各组内前后比较来显示,TDF 组第 4 周与第 12 周比较差异有统计学意义($P = 0.022$),第 12 与第 24 比较差异无统计学意义($P = 0.084$)。而 ETV 组的前后比较看,第 4 周与第 12 周比较差异有统计学意义（$P < 0.001$);第 12 周与第 24 周比较差异有统计学意义($P = 0.009$)。

2.6 不良事件发生率

两组患者在抗病毒治疗过程中耐受性好且在随访治疗中均无病情加重或死亡。TDF 组肌酸激酶(CK)超过正常值上限 2 倍(2 ULN)仅有 1 例,在第 36 周时最高达 308 U/L。仅在休息(避免激烈运动或重体力劳动等）后在第 48 周恢复正常,其余患者经未出现 CK 超过正常 2 ULN。ETV 组患者 CK 上升大于 2 ULN 的平均 2.3%,第 0、4、12、24、



There were no significant differences in cumulative ALT normalization rates in ETV and TDF groups by Survival analysis with Kaplan-Meier (Log Rank $\chi^2 = 2.501$, $P = 0.114$). The difference between 4th week and 12th week (12.1 % vs 36.4%, $P = 0.022$) was significant but in 12th and in 24th week (36.4% vs 57.6%, $\chi^2 = 2.981$, $P = 0.084$) was not. In ETV group, there was significant difference between 4th week and 12th week (10.8% vs 55.4%, $P < 0.001$), and in 12th and 24th week (55.4% vs 76.9% $\chi^2 = 6.734$, $P = 0.009$)

图 5　TDF 组与 ETV 组的 ALT 累积复常率的比较

Fig.5　Comparisons of ALT cumulative normalization rates between TDF and ETV

36、48、60 周分别为：3.1%(2/65),1.5%(1/65),1.5%(1/65)、1.5%(1/65)、3.4 %(2/59)、1.7 %(1/58),4.2%(2/48) 各时间点差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.827$, $P = 0.969$)。其中 CK 最高的在第 12 周时 CK 上升达到 474 U/L。所有患者休息 2~4 周后均可恢复正常。所有患者均未出现 CK 相关的不良事件,包括肌溶解、乳酸酸中毒等。而所两组患者在治疗过程中均未监测到血清肌酐(CR)上升值超过正常参考值的上限(ULN = 180 mmol/L),另外也未检测到血磷下降低于检测下限(LLN = 0.74 mmol/L)的患者。

3　讨　论

TDF 是目前世界上与 ETV 并列为一线抗乙肝病毒的核苷类似物。我国已上市使用。近年来国外关于 TDF 临床研究较多[5],不仅提示对于核苷类似物经治的患者效果良好，且提示有强效的抑制 HBV 复制作用及改善肝纤维化或肝硬化的能力，但以上研究主要针对欧美人群的 HBV 感染,而我国的临床相关研究报道非常有限。目前我国 TDF 主要用于核苷类似物经治 CHB 患者，多为换用 TDF 单独治疗,或者联合 TDF 治疗。本课题组前期研究显示对于核苷类似物经治的患者,TDF 单药治疗与联合治疗差异无统计学意义[6]。对于初治的 CHB,TDF 与 ETV 直接比较的临床研究在国外报道非常有限。本研究回顾性比较了我国大陆地区 33 例 TDF 组与 65 例 ETV 组初始治疗 CHB 的临床特点，结果初步显示两种方案均能使我国大陆人群强效快速抑制 HBV 复制,达到较高的 ALT 复常率，为我国临床医师提供更多的询证医学证据。

本研究显示，在核苷类似物初治的 CHB 中，在 24 周之前，两组患者 HBV DNA 水平均能快速下降,而 24 周后趋于平缓,因此两组 HBV DNA 的下降均呈现二相下降特点。但由于 ETV 组的 HBV DNA 水平在第 4 周明显低于 TDF 组,且差异有统计学意义,由此可知,在抗病毒早期,TDF 抑制 HBV DNA 能力可能弱于 ETV，但从 12~24 周开始,两组的抑制(HBV DNA)能力相似。且 24 周后大部分患者 lg HBV DNA 均已接近检测下限 2 IU/mL 水平。因此，对于核苷类似物初治的 CHB,TDF 早期抑制 HBV 能力可能弱于 ETV,但 12 周后无论 TDF 或 ETV 治疗 CHB 均具有强效抗病毒作用，且能持续抑制病毒在检测限之下。Marcellin 等[7]研究曾提示在第 48 周时 HBeAg 阳性 CHB 初始患者 lg（HBV DNA）水平降至 2.46 IU/mL，而 HBeAg 阴性 CHB 患者 lg HBV DNA 同样降至 2.31 IU/mL(其检测限为 2.6 IU/mL)。而本研究在第 24 周时就达到类似疗效,可能是前者的 lg(HBV DNA)基线水平较高缘故(基线水平大于 8 IU/mL)，而本研究的 HBV DNA 基线平均水平为 6.0 IU/mL。

另一个更常用于反映 HBV 复制能力的指标就是 HBV DNA 累积不可检测率，它不受 HBV DNA 水平的影响,其准确性更高。本研究显示,两组患者 HBV DNA 累积不可检测率均随抗病毒时间延长而升高,但两组差异无统计学意义。另外从各时间点的不可检测率前后比较来看，也表现为 HBV 的不可检测率进行性上升，从而可以推测 TDF 初治与 ETV 初始 CHB 患者的 HBV DNA 不可检测是随抗病毒时间逐渐上升的，但两组并无差异。这与 Doğan 等[8]研究结果类似,后者 48 周随访观察提示 TDF 与 ETV 组在初始的 CHB 的 HBV

DNA抑制率相似。此外,本研究各时间点的前后比较提示两组均在24~36周的HBV DNA不可检测率明显升高,其后上升不明显。由此可见,对于核苷类似物初治的患者,TDF和ETV均能快速抑制HBV DNA复制的能力。

TDF和ETV对于初治CHB患者,两组患者的ALT水平进行性下降,即ALT逐渐恢复正常水平。从图4看出,尽管两组各时间点ALT水平无明显差异,但两组患者均在24~36周左右实现ALT平均水平降至正常。同时两组患者的ALT复常率随治疗时间的延长而升高,也在24~36周左右达到高峰,均能实现快速高效的生化学应答。但从整个观察疗程的两组比较看,TDF与ETV的生化学应答差异无统计学意义。Lampertico等[9]研究提示TDF初治CHB患者24~36周达到ALT复常率的高峰,与本研究TDF组的ALT复常率高峰时间基本类似,略早于ETV组的ALT复常率高峰。Gao等[10]研究也显示,无论HBeAg阳性还是阴性,TDF和ETV单药初治72周比较时,ALT复常率差异是无统计学意义的(均$P>0.05$)。

TDF组或ETV组治疗均有良好的耐受性和安全性好,不良事件发生率低。本研究也未出现由于严重不良反应而停药的患者。大部分CK升高的患者仅为轻度至中度升高,与基线CK上升水平差异无统计学意义。本研究两组患者均未发现CR超过ULN和血磷低于LLN等情况,这与Heathcote等[11]报道的TDF的3年治疗观察均有良好的安全性研究类似。

综上所述,本研究提示对于中国大陆NA初治的CHB,TDF或ETV治疗均能快速抑制HBV DNA复制,且ALT复常率高,不良事件发生率低,为指导抗病毒治疗方案选择有良好的参考价值。

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[J]. JAMA, 2006, 295(1): 65-73.

[2] Lee WM. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 1997, 337(24): 1733-1745.

[3] 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): 167-185

[4] 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]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)[J]. Chin J Hepatol, 2011, 19(1): 13-24.

[5] Keskin O, Ormeci AC, Baran B. Efficacy of tenofovir in adefovir-experienced patients compared to treatment-naive patients with chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2014, 19(6): 543-550.

[6] 黄明星, 李新华, 吴元凯, 等. 替诺福韦单独与联合其他核苷类似物治疗慢性乙型肝炎患者72周疗效分析[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2014, 35(4): 520-524.
Huang MX, Li XH, Wu YK, et al. Comparison of efficacy of tenofovir monotherapy and in combination with other nucleoside analogue for nucleoside-analogues experienced chronic hepatitis B patients for 72 weeks [J]. J Sun Yat-sen Univ: Med Sci, 2014, 35(4): 520-524.

[7] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2008, 359(23): 2442-2455.

[8] Doğan ÜB, Kara B, Gümürdülü Y. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t)ide-naive patients with chronic hepatitis B [J]. Turk J Gastroenterol, 2012, 23(3): 247-252.

[9] Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, et al. 2 year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice [J]. Hepatology, 2011, 54(Suppl 1): Abstract 1433.

[10] 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.

[11] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 132-143.

(编辑 刘清海)