

替比夫定和恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 144 周的疗效比较

黄明星 吴元凯 时红 揭育胜 李向永 林国莉 崇雨田

【摘要】 目的 替比夫定 (LdT) 和恩替卡韦 (ETV) 是我国常用的强效抗病毒药物, 探讨其在慢性乙型肝炎 (CHB) 中实际临床应用的疗效特点及安全性。方法 前瞻性随访观察 LdT 组 50 例、ETV 组 52 例的慢性乙型肝炎初治患者 144 周, 比较两组患者治疗 12、24、36、48、72、96 和 144 周时 HBV DNA 定量水平及低于检测下限的比率、HBV DNA 低于检测下限的中位时间及观察终点时 ALT 复常率、HBeAg 血清学转换率、完全病毒学应答率 (CVR)、病毒学突破率 (VBT) 指标及不良事件的发生率。结果 第 12、24、36 周 HBV DNA 定量水平 LdT 组患者均高于 ETV 组, HBV DNA 低于检测下限的比率 ETV 组高于 LdT 组, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$) ; 而第 48、72、96、144 周则两组差异均无统计学意义。HBV DNA 低于检测下限的中位时间: LdT 组为 24.0 (12.0 ~ 92.0) 周, 大于 ETV 组的 12.0 (4.0 ~ 52.0) 周, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。LdT 组中有 9 例 (18.0%) CK 曾大于 3 倍正常值上限 ($3 \times \text{ULN}$) 以上, 而 ETV 组则仅有 2 例 (3.9%) CK 大于 $3 \times \text{ULN}$, 差异具有统计学意义 ($P = 0.003$)。观察终点比较 ALT 复常率、HBeAg 血清学转换率、CVR 和 VBT, 两组差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。结论 ETV 初始单药治疗 CHB 患者比 LdT 能更快、更强抑制 HBV 复制且 CK 升高率较低, 但 ETV 与 LdT 抑制 HBV 的远期疗效 (大于 36 周) 及 ALT 复常率、HBeAg 血清学转换率、CVR 和 VBT 比较差异无统计学意义。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 替比夫定; 恩替卡韦

Comparison of the efficacy of telbivudine and entecavir for treating 144 weeks of patients with chronic hepatitis B HUANG Mingxing, WU Yuankai, SHI Hong, JIE Yusheng, LI Xiangyong, LIN Guoli, CHONG Yutian. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China.

Corresponding author: CHONG Yutian, Email: ytchong2005@126.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy and safety of telbivudine (LdT) and entecavir (ETV) for nucleos(t)ide analogues (NAs) naive patients with chronic HBV infection. **Methods** LdT group (50 cases) and ETV group (52 cases) were investigated for 144 weeks, prospectively. Quantitative HBV DNA (qHBV DNA), the rate of undetectable HBV DNA (uHBV DNA%) and the median time of HBV DNA negative conversion (mHBV DNA) were determined at 12, 24, 36, 48, 72, 96 and 144 weeks. Serum ALT normalization rate, HBeAg seroconversion rate, viral breakthrough (VBT), the rates of complete viral response (CVR) and the incidences of adverse events of the two groups were determined at the end of follow-up, respectively. **Results** qHBV DNA and uHBV DNA% were significantly difference at 12, 24 and 36 weeks (all $P < 0.05$), but without significantly difference at 48, 72, 96 and 144 weeks (all $P > 0.05$). The mHBV DNA in LdT treatment group was 24.0 (12.0-92.0) weeks, significantly longer than that of 12.0 (4.0-52.0) weeks of the ETV treatment group ($P < 0.001$). Creatine kinase (CK) in 9 (18.0%) cases of LdT treatment

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.007

基金项目: 广东艾滋病、病毒性肝炎社区综合防治研究 (No. 2012ZX10004-902)

作者单位: 510630 广州市, 中山大学附属第三医院 (黄明星、吴元凯、时红、揭育胜、李向永、林国莉、崇雨田); 中山大学附属第五医院 (黄明星)

通讯作者: 崇雨田, Email: ytchong2005@126.com.

group was more than 3 times upper limit normal ($3 \times \text{ULN}$), while only 2 (3.9%) cases in ETV treatment group more than $3 \times \text{ULN}$ ($P = 0.003$). There were no significant difference in serum ALT normalization rate, HBeAg seroconversion rate, VBT and CVR between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** ETV monotherapy was faster and more potent in HBV DNA suppression in the early stage (no more than 36 weeks) and showed lower incidences of CK elevated in NAs naive patents when compared to telbivudine, while there is no significant difference in the ALT normalization, HBeAg conversion rate, CVR and VBT.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Telbivudine; Entecavir

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, 其中 15% ~ 40% 可以转变为肝硬化及肝细胞癌。抗 HBV 治疗已公认是治疗 CHB 的关键^[1]。目前抗 HBV 药物中替比夫定 (telbivudine, LdT) 和恩替卡韦 (entecavir, ETV) 是我国常用的强效抗病毒药物, 两者治疗后患者的应答各有特点, 为探讨在实际临床应用中 LdT 和 ETV 对成人 CHB 的疗效特点, 本课题组通过前瞻性观察并比较 102 例 CHB 初治患者使用 LdT 或 ETV 后二者的疗效特点。

资料和方法

一、病例选择

所有病例均来自中山大学附属第三医院前瞻性随访研究队列, 随访时间为 2009 年 1 月至 2012 年 12 月。本次随访研究中, 进入随访研究的替比夫定 63 例, 恩替卡韦 112 例, 各组均间隔 3 个月随访 1 次, 并留取血清做相关检测。前瞻性研究 6 个月以上的患者共 102 例, 其中 LdT 组 50 例和 ETV 组 52 例。所有患者均符合 2005 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^[2]。两组基线情况见表 1。

二、选和排除标准

1. 乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性 6 月以上, 乙型肝炎病毒定量 (HBV DNA) $\geq 5 \log_{10} \text{IU/ml}$ 。

2. 肝功能中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 大于 2 倍正常值上限 ($2 \times \text{ULN}$)。

3. 排除其他肝炎病毒重叠感染者及合并酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病和妊娠或哺乳期妇女; 超声或肝组织穿刺检查达到肝硬化诊断标准; 既往使用核苷 (酸) 类似物抗病毒药。

三、治疗方法

在签定知情同意书的情况下, ETV 组 52 例患者给予 ETV 0.5 mg/次, 1 次/d, 口服; LdT 组 50 例患者给予 LdT 600 mg/次, 1 次/d, 口服。两组患者均不联合使用其他抗病毒药物和免疫调节剂。

四、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 正常范围为 5 ~ 35 U/L。血清 HBV DNA 检测下限值为 500 IU/ml (广州达安基因公司试剂盒)。观察指标: 各组患者均在服药前及服药后 12、24、36、48、72、96 和 144 周生物化学指标和病毒学指标等。如在治疗过程中发生病毒学突破或药物不良反应, 根据具体情况更改治疗方案, 更改指标方案时为该例随访观察终点。如患者在前瞻性观察过程中治疗效果良好, 则继续治疗观察至 144 周。

五、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。每位患者均签署书面的知情同意书。

表 1 LdT 组和 ETV 组患者的基线特点

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例 (%)]	HBeAg 阳性 [例 (%)]
LdT 组	50	41.4 ± 7.4	33 (63.5)	26 (50.0)
ETV 组	52	43.4 ± 12.7	42 (80.8)	23 (44.2)
合计	102	42.4 ± 10.4	75 (73.5)	49 (48.0)
统计量		$t = 0.969$	$\chi^2 = 2.857$	$\chi^2 = 0.616$
P		0.335	0.091	0.432

组别	例数	HBV DNA ($\log_{10} \text{IU/ml}$, $\bar{x} \pm s$)	ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)
LdT 组	50	6.13 ± 1.31	152.3 ± 106.9
ETV 组	52	6.58 ± 1.09	176.4 ± 132.6
合计	102	6.36 ± 1.22	164.8 ± 120.7
统计量		$t = 1.893$	$t = 0.995$
P		0.061	0.320

六、统计学处理

数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析处理, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。HBV DNA 低于检测下限的比率图采用生存分析的 Kaplan-Meier 方法。

结 果

一、两组患者平均抗病毒疗程的中位时间

本研究最终进入前瞻性随访研究的 LdT 组共 50 例, ETV 组共 52 例, 平均抗病毒疗程中位时间分别为 LdT 组为 22.4 (10.20 ~ 35.7) 个月, ETV 组为 22.8 (11.7 ~ 36.0) 个月, 其中 LdT 组有 9 例 (9/50,) 更改抗病毒治疗方案 (4 例因 CK 升高, 5 例因病毒学突破), 而 ETV 组有 3 例 (3/52) 更改抗病毒治疗方案 (3 例均为病毒学突破)。LdT 组更改抗病毒治疗中位时间为 13.0 (7.0 ~ 28.0) 个月, ETV 组更改抗病毒治疗的中位时间为 12.0 (12.0 ~ 13.0) 个月。

二、HBV DNA 定量随时间的波动特点

LdT 组和 ETV 组患者均出现 HBV DNA 水平显著下降。HBV DNA 定量在基线水平时 LdT 组与 ETV 组分别为 $(6.13 \pm 1.31) \log_{10}$ IU/ml 和 $(6.58 \pm 1.09) \log_{10}$ IU/ml, 且两组差异无统计学意义 ($P = 0.061$)。从第 12、24 和 36 周 HBV DNA 定量结果看, LdT 组显著高于 ETV 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而从第 48 周开始, LdT 组与 ETV 组的 HBV DNA 定量水平无统计学意义 ($P =$

0.168)。在观察终点 144 周时, 尽管两组患者均继续 HBV DNA 定量下降, 但差异仍无统计学意义 ($P = 0.207$)。此外, 两组治疗前后两两比较中, 第 12 周与基线时相比, 两组均显著下降, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。而其他时间两两比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 2。

三、HBV DNA 低于检测下限的比率

随抗病毒疗程的延长, 两组均出现 HBV DNA 低于检测下限的比率的升高。其中第 12、24 和 36 周时 LdT 组和 ETV 组的 HBV DNA 低于检测下限的比率分别为 56.0% vs 82.7% ($P = 0.005$); 62.0% vs 84.6% ($P = 0.013$); 62.4% vs 88.0% ($P = 0.005$)。而第 48 周开始, LdT 组和 ETV 组的 HBV DNA 低于检测下限的比率尽管仍上升, 但两组差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 且两组在第 144 周时, HBV DNA 低于检测下限的比率均达 100.0%。生存分析的 Kaplan-Meier 统计结果如图 1, 截失值为观察终点 (或更改治疗方案) 时该例患者的 HBV DNA 定量仍在检测下限以上, 其中 ETV 组截失值 3 个 (其中 2 个时间点重叠), LdT 组截失值 9 个 (其中 3 个时间点重叠), 两组均随治疗时间延长 HBV DNA 低于检测下限的比率逐渐上升, 且在第 12、24 和 36 周时 ETV 组均显著高于 LdT 组, 差异具有统计学意义 (Log Rank = 11.932, $P = 0.001$), 48 周时 ETV 组和 LdT 组的 HBV DNA 低于检测下限的比率分别达 91.1% 和 84.4%, 差异无统计学意义 ($P = 0.192$), 见表 3。

表 2 48 周内 LdT 组和 ETV 组患者的 HBV DNA 载量 ($\bar{x} \pm s$)

HBV DNA 载量 (\log_{10} IU/ml)	LdT 组 (50 例)	ETV 组 (52 例)	合计 (102 例)	t	P
基线	6.13 ± 1.31	6.58 ± 1.09	6.36 ± 1.22	1.893	0.061
12 周	3.07 ± 1.22	2.45 ± 0.53	2.75 ± 0.97	3.320	0.001
24 周	2.89 ± 1.07	2.38 ± 0.47	2.44 ± 0.85	2.979	0.004
36 周	2.68 ± 0.99	2.21 ± 0.47	2.44 ± 0.80	2.870	0.006
48 周	2.30 ± 0.76	2.10 ± 0.47	2.20 ± 0.64	1.388	0.168
72 周	2.27 ± 1.28	2.07 ± 0.48	2.17 ± 0.95	0.685	0.497
96 周	1.96 ± 0.39	1.98 ± 0.47	1.97 ± 0.43	0.116	0.908
144 周	1.93 ± 0.38	1.78 ± 0.23	1.840 ± 0.31	1.307	0.207

注: LdT 组患者治疗前后两两比较, 第 12 周 vs 基线 ($t = 12.081$, $P < 0.001$), 其余均 $P > 0.05$; ETV 组患者治疗前后两两比较, 第 12 周 vs 基线 ($t = 24.605$, $P < 0.001$), 其余均 $P > 0.05$

表 3 LdT 组和 ETV 组患者 HBV DNA 低于检测下限的比率 [例 (%)]

治疗时间	LdT 组	ETV 组	合计	χ^2	P
12 周	28/50 (56.0)	43/52 (82.7)	71/102 (69.6)	8.585	0.005
24 周	31/50 (62.0)	44/52 (84.6)	75/102 (73.5)	6.698	0.013
36 周	30/48 (62.5)	44/50 (88.0)	74/98 (75.5)	8.611	0.005
48 周	38/45 (84.4)	41/45 (91.1)	79/89 (88.7)	0.932	0.192
72 周	19/22 (86.4)	22/23 (95.7)	41/45 (91.1)	—	0.346 ^a
96 周	18/20 (90.0)	20/21 (95.2)	38/41 (92.7)	—	0.606 ^a
144 周	13/13 (100.0)	17/17 (100.0)	30/30 (100.0)	—	1.000 ^a

注: ^aFisher 确切概率法

四、HBV DNA 低于检测下限的中位时间

HBV DNA 低于检测下限的时间即患者达到 HBV DNA 低于检测限所需的中位抗病毒时间。LdT 和 ETV 组患者的 HBV DNA 阴转中位时间计算结果分别为 24.0 (12.0 ~ 92.0) 周和 12.0 (4.0 ~ 52.0) 周，两组差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。

五、随访终点时两组患者病毒学突破率等指标的比较

LdT 组患者病毒学突破率 (virologic breakthrough rate, VBT) 虽然高于 ETV 组 (16.0% vs 7.7%)，但差异无统计学意义 ($P = 0.096$)。而完全病毒学应答 (complete virological response, CVR) 则 ETV 组高于 LdT 组 (82.0% vs 94.2%)，但差异亦无统计学意义 ($P = 0.055$)。LdT 组和 ETV 组患者的 HBeAg 血清学转换率分别为 23.1% 和 21.7%，两组差异无统计学意义 ($P = 0.911$)。LdT 组和 ETV 组的 ALT 复常率分别为 92.0% 和 91.2%，两组差异亦无统计学意义 ($P = 1.000$)，见表 4。

六、不良事件发生率。

两组中患者耐受性好且在随访治疗中均无病情加重或死亡。LdT 组因病毒学突破或 CK 异常更改治疗方案为共有 12 例 (12/50, 24.0%)，而 ETV 组因病毒学突破更改治疗方案有 3 例 (3/52, 5.77%)，差异具有统计学意义 ($P = 0.012$)。CK 异常方面，LdT 组共有 9 例曾有 CK 升高到 3 倍正常值上限以上 (18.0%，最高达 1685 U/L)，ETV 组共有 2 例曾有 CK 升高到 3 倍正常值上限以上 (3.8%，最高为 566 U/L)，差异有统计学意义 ($P = 0.003$)。LdT 组 4 例。LdT 组因 CK 升高异常更改治疗方案后的患者，更改后 CK 均恢复正常，其余均予对症治疗或休息后 CK 恢复正常。ETV 组均于加强休息后 CK 恢复正常。两组患者均未出现 CK 相关的不良事件，包括肌溶解，乳酸酸中毒等。两组患者均未观察到肌酐异常升高及其他不良反应。

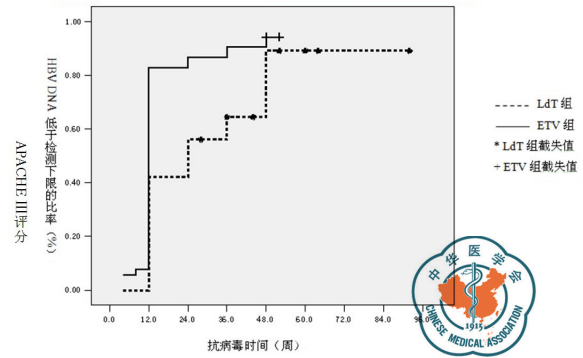


图 1 LdT 组和 ETV 组患者 HBV DNA 低于检测下限的比率变化图

讨 论

LdT 和 ETV 是目前抗病毒治疗中的强效核苷类似物，关于两种核苷类似物的临床回顾性研究较多 [3-5]，而 2010 年 Zheng 等 [6] 研究认为 24 周随机双盲临床对照研究的 LdT 和 ETV 的疗效和不良事件发生率均无差异。而 2011 年关于 LdT 和 ETV 的 52 周随机双盲临床对照研究则认为，HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 52 周，LdT 较 ETV 有更高的 HBeAg 转换率，但 ETV 组有更低的耐药率 [7]。本研究通过前瞻性研究分析两种核苷类似物抗 HBV 治疗 144 周的疗效。血清 HBV DNA 定量水平及下降幅度，HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 血清学转换率、血清 ALT 复常率和肝脏组织学改善等指标均作为抗 HBV 治疗的重要参考指标 [8]，这些指标的改善可延缓和阻止疾病进展，减少并防止肝脏失代偿、肝硬化、原发性肝癌及其并发症的发生。

本课题组研究显示，LdT 组和 ETV 组患者均出现 HBV DNA 定量水平显著下降，且在第 12、24、36 周时 LdT 组的 HBV DNA 定量水平显著高于 ETV 组，差异具有统计学意义。而第 48 周后，两组 HBV DNA 定量水平相似，差异无统计学意义。由此可见，ETV 较 LdT 能更强的抑制 HBV 作用，特别是在 36 周以前效果更为显著，而第 48 周后，则 ETV 与 LdT 抑制病毒效果类似。本课题组研究

表 4 两组患者随访终点时 VBT 等指标的比较 [例 (%)]

组别	例数	病毒学突破 (VBT)	完全病毒学应答 (CVR)	HBeAg 血清学转换	ALT 复常率
LdT 组	50	8/50 (16.0)	41/50 (82.0)	6/26 (23.1)	46/50 (92.0)
ETV 组	52	3/52 (7.7)	49/52 (94.2)	5/23 (21.7)	47/52 (90.4)
合计	102	11/102 (10.8)	90/102 (88.2)	11/49 (22.4)	93/102 (91.2)
χ^2		2.773	3.673	0.013	—
P		0.096	0.055	0.911	1.000 ^a

注：^aFisher's 确切概率法

还显示, LdT组和ETV组的HBV DNA低于检测下限的比率随着时间的延长而增加, 第12、24、36周时ETV组均显著高于LdT组, 且差异均具有统计学意义, 但第48周开始至随访终点时(144周), ETV组和LdT组的HBV DNA低于检测下限的比率差异均无统计学意义, 与采用生存分析统计分析结果一致。由此可见, ETV较LdT能在早期更快地抑制病毒性复制, 而36周以后, ETV和LdT抑制病毒速度相似。国内有报道认为e抗原阳性CHB患者中, ETV组与LdT组HBV DNA低于检测限以下的比率在24周^[10]、52周^[7]和72周^[9]内差异均无统计学意义, 可能本研究中HBeAg阳性病例仅为49%有关。

ETV和LdT治疗过程中检测HBV DNA载量低于检测限的中位时间, 用于反映抗病毒治疗速度。本研究分析显示, LdT组和ETV组的HBV DNA阴转中位时间分别24.0(12.0~92.0)周和12.0(4.0~52.0)周, 且两者差异具有统计学意义($P < 0.001$), 进一步证实了ETV比LdT能更快实现抑制HBV DNA水平降至检测水平以下, 故ETV能更快的抑制HBV复制的作用。

HBeAg血清学转换过程是免疫学清除病毒过程, 也是病情缓解的重要参考指标, 很多研究表明, LdT有较高的HBeAg血清学转换率^[11-12], 且其HBeAg血清转换率在大于1年的疗程后往往高于ETV^[13], 但本研究发现LdT组和ETV组144周的疗程中, HBeAg血清转换率并无差异, 这可能本研究HBeAg阳性样本总病例数较少(共49例)有关。此外, 其他常用反映核苷(酸)类似物疗效的指标CVR、VBT和ALT复常率中LdT组合ETV组均未见显著性差异, 这与Su等^[14]关于LdT和ETV治疗72周的Meta分析结果一致。由此可知, 144周前瞻性观察终点时LdT组和ETV组的生化学应答率及病毒学应答率基本一致。

不良事件发生率方面, 尽管两组中患者耐受性好且在随访治疗中均无病情加重或死亡, 但CK上升 $3 \times \text{ULN}$ 的比例中, LdT组显著高于ETV组患者, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$), 由此可见, LdT在抗病毒过程中CK上升发生率较ETV高。Wang等^[15]最近4年随机多中心双盲对照研究, 提示LdT的CK3~4级的升高率为15.9%, 而Köklü等^[16]大于1年的多中心研究则提示77例ETV中仅2例(2.59%)发生CK上升。因此, 本研究与上述研究结果类似, 在CK上升发生率方面, LdT

显著高于ETV。

ETV初始单药治疗CHB患者较LdT能更快更强抑制HBV复制且CK升高率较低, 但ETV与LdT抑制HBV的远期疗效(大于36周)及ALT复常率、HBeAg血清学转换率、CVR和VBT差异均无统计学意义。

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): 167-185.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝脏病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(12): 881-891.
- 3 蔡伟, 谢青, 安宝燕, 等. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎疗效及其影响因素[J]. *肝脏*, 2009, 14(1): 17-19.
- 4 安勇, 张立新, 于进红, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎48周疗效观察[J]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2009, 3(4): 20-22.
- 5 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨[J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(5): 342-345.
- 6 Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, et al. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(4): 649-658.
- 7 黄晶, 陈小苹, 陈学福, 等. 替比夫定和恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效及HBeAg血清学转换的预测因素[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(3): 178-181.
- 8 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(1): 3-4.
- 9 张健珍, 杨葆业, 陈铿, 等. 替比夫定与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的对比研究[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(14): 2609-2611.
- 10 施可庆, 张大志, 郭树华, 等. 替比夫定与恩替卡韦治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的近期疗效比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16(9): 641-645.
- 11 Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: results at 1 year of a randomized, double-blind trial[J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 447-454.
- 12 Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 486-495.
- 13 俞萍, 黄利华, 王娟华. 替比夫定与恩替卡韦用于慢性乙型肝炎初治者的疗效观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2010, 20(2): 117-118.
- 14 Su QM, Ye XG. Effects of telbivudine and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43): 6290-6301.
- 15 Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4): e37-e46.
- 16 Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(1): 88-94.

(收稿日期: 2013-05-24)

(本文编辑: 孙荣华)