

抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物 不良反应管理专家共识

抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家委员会

摘要: 核苷(酸)类似物(NAs)是当前慢性乙型肝炎抗病毒治疗的主要药物, NAs具有迅速抑制HBV复制和安全性良好的特点, 但随着NAs的应用推广, NAs相关的肾脏、骨骼、肌肉及神经系统等不良反应的报道逐渐增加, 这些不良反应的总体发生率并不高, 但如不及时发现与处理有可能引起较为严重的临床后果。为优化NAs相关不良反应的临床管理, 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家委员会结合最新的循证医学证据形成本共识。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 肝炎, 乙型, 慢性; 核苷(酸)类似物; 不良反应

Consensus on management of side effects of nucleos(t)ide analogues for hepatitis B virus

Experts committee of management of side effects of nucleos(t)ide analogues for hepatitis B virus

Abstract: Nucleos(t)ide analogues (NAs) are the main agents in anti-HBV therapy. NAs are potent in inhibiting HBV replication and have good safety profiles. With more and more patients are taking NAs, case reports about the side effects on kidney, bone, muscle and neurological are also increasing. The incidences of these side effects are very low, but they may cause severe consequences. To optimize the management of NAs related side effects, we drafted the experts' consensus on management of side effects of nucleos(t)ide analogues for hepatitis B virus.

Key words: Hepatitis B virus; Hepatitis B, chronic; Nucleos(t)ide analogues; Side effect

核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]是当前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗的主要药物。目前用于CHB患者抗病毒治疗的NAs包括恩替卡韦(entecavir, ETV)、替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)、替比夫定(telbivudine, LdT)等[克里夫定(clevudine, CLV)和恩曲他滨(emtricitabine, FTC)在部分国家和地区被批准使用]。NAs具有迅速抑制HBV复制、口服方便和安全性良好等特点, 但随着NAs的广泛应用, 其相关的肾脏、骨骼、肌肉及神经系统不良反应的报道逐渐增加; 虽然这些不良反应的总体发生率并不高, 但如不及时发现与处理, 有可能引起较为严重的临床后果。为优化NAs相关不良反应的临床管理, 《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部与《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部邀请国内相关专家, 对抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) NAs不良反应相关数据进行汇总讨论, 形成《抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家共识》, 供临床医生参考。

研讨会的数据来源包括: ①Pubmed截止至2016年7月

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.03.003

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No.2015-3-108); 北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(No.ZY201402); 北京市医院管理局扬帆计划项目(肝病专业)(ZYLX201402); 登峰计划项目(肝病专业)(DFL20151701)

通讯作者: 成军 Email: chengj0817@sina.cn; 杨松 Email: sdnyangsong@163.com

关于抗HBV的NAs不良反应的文献; ②中文数据库截止至2016年7月关于抗HBV的NAs不良反应的文献; ③AASLD、EASL和APASL截止至2016年7月年会关于抗HBV的NAs不良反应的会议摘要; ④专家的个人经验与意见。相应证据等级见表1。

迄今为止, 已报道的NAs相关不良反应主要包括肾功能损伤、低磷性骨病、肌损伤、乳酸酸中毒与周围神经病等, Yuen等报道这些不良反应在不同的NAs发生率存在差别(表2)^[1]。本共识拟就这些不良反应分别阐述如下。

1 肾功能损伤

现有NAs相关肾功能损伤报道主要见于ADV与TDF。ADV与TDF相关肾功能损伤主要累及近端肾小管, 表现为低磷血症、蛋白尿、血肌酐升高(一般指较基线升高>0.5 mg/dl)以及范可尼综合征(Fanconi syndrome)^[4]。

实际上ADV与TDF在应用于抗HBV治疗前已有在HIV感染者中导致肾功能损伤的研究报道^[5]。ADV注册临床研究第1年肾功能损伤发生率与安慰剂无显著性差异, 但治疗5年后HBeAg阳性患者肾功能损伤发生率为8%, 而HBeAg阴性患者发生率为3%^[3]。Gara等^[6]报道51例ADV或TDF治疗的CHB患者随访2~9年, 肾小管功能损伤发生率为15%。ADV相关肾功能损伤存在量效关系, ADV 10 mg/d治疗48周血肌酐升高发生率<1%, 与安慰剂相当, 但当ADV剂量升高至30 mg/d后血肌酐升高发生率高达10%; 同样10 mg/d组低磷血症发生率为6.5%, 而30 mg/d组发生率可高达24%;

因此, ADV抗HBV治疗不得随意增加剂量^[7]。另有研究表明, ADV相关肾功能损伤的高危因素包括估算的肾小球滤过率 (estimating glomerular filtration rate, eGFR) < 76.1 ml/(min·1.73m²)、肝硬化患者以及ADV合并应用其他NAs; ADV相关肾功能损伤患者在换用其他NAs后肾功能损伤多可缓解^[4,8]。另有一项比较LAM、ETV与TDF的肾功能损伤的研究共纳入302例LAM治疗患者、282例ETV治疗患者与273例TDF治疗患者, 结果表明TDF导致eGFR较基线下降比率高于ETV与LAM, TDF组低磷血症发生率高于LAM组^[9]。Gish等^[10]研究表明TDF相关肾功能损伤的危险因素包括HIV共感染、合并糖尿病以及器官移植患者。

NAs相关范可尼综合征主要见于ADV治疗患者^[11-14], 在TDF治疗患者中也有少量个案报道^[15-18]。就发生时间而言, 范可尼综合征多发生于ADV或TDF治疗> 4年以上的患者。大部分患者在将抗病毒治疗药物由ADV或TDF换用ETV等后病情可缓解^[11-18]。

随着LdT对eGFR的改善作用逐渐得到越来越多的临床研究证实^[19], 近年来不断有研究报道采用ADV或TDF与LdT联合治疗的方式以改善ADV或TDF对肾脏的损伤^[20,21]。如Lee等^[20]报道一项评价LdT能否改善ADV相关肾功能损伤的研究, 共纳入831例患者, 分为ADV单药治疗、ETV单药治疗、ADV + LdT、ADV + LAM与ADV + ETV 5个治疗组, 治疗96周表明, 仅ADV + LdT组患者eGFR较基线显著升高。因此, 与会部分专家建议TDF治疗患者出现轻度肾功能损伤, 如因病情需要仍需继续应用TDF抗病毒治疗, 可酌情考虑联合LdT以改善eGFR, 但这种联合治疗能否改善患者

肾功能损伤的临床结局还有待进一步验证。

低磷血症患者, 尤其是血磷< 0.65 mmol/L患者应酌情补充磷酸盐制剂。就磷酸盐制剂而言, 建议患者补充中性磷酸盐 (即磷酸氢二钠及磷酸二氢钾混合制剂) 1~3 g/d, 可分5次服用, 如有腹泻或腹部不适酌情减量, 为避免补磷加重低血钙应同时补充维生素D 5000 U/d, 或1, 25二羟基维生素D₃ 0.25~0.5 μg/d。

推荐意见1: 应用NAs治疗的CHB患者, 尤其是应用ADV或TDF治疗患者应在初始治疗时评价患者肾脏功能及肾功能损伤的高危因素。对于存在基础肾脏疾病与肾功能损伤高危因素 (如糖尿病等) 的患者应慎重选择ADV或TDF抗病毒治疗 (B2)。在NAs, 尤其是ADV或TDF治疗过程中应定期检测血磷、血钙、尿微量白蛋白、β₂微球蛋白、肾功能与尿常规等指标 (A1); TDF治疗患者如需同时应用其他致肾功能损伤药物, 应加强肾功能监测 (C2)。

应用ADV或TDF治疗出现明确肾功能损伤或原有肾脏疾病加重的患者应考虑换用ETV等抗病毒治疗 (A1); 如因病情需要仍需继续应用TDF治疗, 应根据患者肌酐清除率酌情减量 (表3) (C1); 建议低磷血症患者酌情补充磷酸盐制剂, 为避免补磷加重低血钙应同时补充维生素D 5000 U/d, 或1, 25二羟基维生素D₃ 0.25~0.5 μg/d (C2)。

2 骨软化症与骨质疏松

在HIV感染者中, TDF被认为与患者骨量减少相关^[22]。在CHB患者中关于TDF与患者骨量减少的相关性还需进一步验证^[23,24]。最近中国香港特别行政区的一项包含了53500例患者的大样本回顾性研究表明, 与ETV、LAM和LdT治

表 1 循证医学证据等级^[1-2]

分级	等级说明
证据等级	
A 级	证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析
B 级	证据来源于单项随机研究, 或多项非随机研究
C 级	证据来源于专家共识观点, 病例报道或诊疗规范性文件
推荐等级	
强烈推荐 (1)	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
慎重推荐 (2)	证据价值参差不齐, 推荐意见存在不确定性, 或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等, 更倾向于较低等级的推荐

表 2 5 种常用 NAs 不良反应发生情况^[3]

不良反应类型	LdT	LAM	TDF	ADV	ETV
肾损伤	-	-	++ (2.6%)	++ (3% ~ 12%)	-
骨质疏松与骨软化症	-	-	+	+	-
肌损伤	++ (9% ~ 12.9%)	++ (4.1%)	-	-	-
周围神经病	++ (1.9% ~ 7.3%)	+	-	-	+
乳酸酸中毒	+	-	-	-	+

注: LdT: 替比夫定; LAM: 拉米夫定; TDF: 替诺福韦酯; ADV: 阿德福韦酯; ETV: 恩替卡韦; +: 有个案报道; ++: 安慰剂对照研究中有该不良反应发生率的报道, 括号内为相关研究报道的不良反应发生率; “-”为暂无相关数据

表 3 TDF 根据肌酐清除率调整给药间隔标准

	肌酐清除率 (ml/min)			透析患者
	≥ 50	30 ~ 49	10 ~ 29	
TDF 300 mg/ 次的推荐给药间隔	24 h	48 h	72 ~ 96 h	每 7 天给药 1 次或累计透析时间达 12 小时后给药 1 次

疗患者相比, TDF和ADV可显著增加患者髌骨骨折的风险^[24]。一般认为NAs导致的骨量减少与NAs肾脏损伤导致的低磷血症有关。磷可促进骨基质合成和骨矿物质的沉积, 促进骨形成并调节骨代谢; 低磷血症可导致骨软化和骨质疏松。患者可有骨痛及步态蹒跚等表现。应用ADV治疗的患者应注意血磷、血钙和碱性磷酸酶监测, 必要时行骨密度等检查。如应用ADV或TDF治疗患者出现相关表现, 应立即换用ETV等其他NAs, 并参照推荐意见1方案适当补充磷酸盐制剂与维生素D₃制剂。

推荐意见2: 应用ADV或TDF治疗患者应警惕出现骨质疏松和骨软化症的风险, 应注意血磷、血钙、碱性磷酸酶监测; 对于存在慢性肾脏病、绝经期女性等骨质疏松高危人群建议定期进行骨密度检测。一旦患者出现骨痛等相关表现, 应系统评价病情后酌情换用ETV等其他NAs治疗(A1), 并适当补充磷酸盐制剂与维生素D₃制剂(C2)。

3 肌损伤

与NAs相关线粒体损伤有关的肌损伤表现包括无症状的血清肌酸激酶(creatinine kinase, CK)升高、肌痛、肌病、肌炎和横纹肌溶解等。NAs治疗过程中肌损伤相关报道以LdT更为多见。Matthew等^[25]对LdT所做的Cochrane系统评价表明, LdT治疗52周, 9%患者出现无症状CK升高, 约0.5%患者出现肌病。LdT全球注册临床研究(GLOBE研究)中, LdT和LAM治疗组分别有12.9%和4.1%患者出现血清CK显著升高($> 7 \times \text{ULN}$), 但CK升高与临床肌痛及肌无力的症状无显著相关; 该研究报道患者CK升高多为一过性, 无需停用LdT或LAM, 可自行缓解, 仅有0.29%(2/680)患者因肌病停药。患者自服药至出现CK升高的平均时间在LdT与LAM分别为56.9周和42.1周^[26]。另外Wang等^[27]报道了一项655例CHB患者应用LdT的开放性研究, 治疗过程中10.1%患者出现CK升高, 但绝大部分患者(93.2%)无需停药可自行缓解。据Matthew等^[25]报道, 约0.5%的LdT治疗患者出现肌病。肌病患者可表现为肌无力与肌痛等, 肌肉活检可有肌炎等表现, 换用ETV等其他NAs, 病情可缓解^[28]。国内偶有LdT治疗出现横纹肌溶解病例报道^[29]。对于应用LdT治疗患者, 现有研究表明患者出现CK升高的危险因素包括男性、青年、HBsAg阴性、有肌肉疾病基础、合并使用其他NAs、甘草酸制剂以及排钾利尿剂等^[30,31]。

因此, 出现CK升高患者应首先排除运动、合并应用他汀类药物以及合并原发性肌病等因素对于CK的影响; 对于CK升高且伴有肌无力和肌痛等症状的患者, 建议调整抗病毒药物并酌情至相关科室就诊; 对于CK升高但无肌无力和肌痛等伴随症状的患者建议排除其他引起CK升高因素后适当休息1~2周并密切监测CK变化, 绝大部分患者CK会逐渐恢复正常^[40], 如患者排除CK升高因素且休息1~2周后CK仍显著升高($> 7 \times \text{ULN}$)者, 部分专家建议酌情调整抗病毒治疗方案。

推荐意见3: 应用NAs治疗, 尤其是LdT治疗患者在初

始抗病毒治疗前应进行CK监测, 在治疗过程中应注意CK与肌痛和肌无力等情况监测(A1)。对于初始抗病毒治疗时合并肌肉疾病的患者应谨慎选择LdT抗病毒治疗(B1); 出现CK升高患者应首先排除运动、合并应用他汀类药物以及合并原发性肌病等因素对CK的影响(B1); 对于CK持续升高或伴有持续肌无力和肌痛等症状患者, 建议调整抗病毒药物并酌情至相关科室就诊(C2)。

4 周围神经病

2009年起, 不断有关于LdT相关周围神经病病例报道, 相关研究提示在LdT单药治疗患者中 $< 1\%$ 患者出现周围神经病表现, 而在LdT + pegIFN联合治疗患者中有15.7%患者出现相关表现^[32]。患者表现为肌肉疼痛、肢端麻木, 肌电图可有周围神经受损表现。Marcellin等研究表明, LdT + pegIFN治疗显著增加患者周围神经病发病率^[33,34]。此外, LAM也有导致患者周围神经病的报道^[35]。Xu等^[36]对6例LAM或LdT相关周围神经病患者进行神经与肌肉活检发现, 6例患者肌活检提示线粒体DNA含量下降; 3例患者神经活检(2例应用LAM, 1例应用LdT)提示有髓神经纤维减少和轴突变性。其他NAs如ADV、ETV与TDF相关周围神经病仅有个案报道, 且NAs与周围神经病的关联尚不明确。

推荐意见4: 应避免使用LdT与IFN制剂的联合治疗方案进行抗HBV治疗(A1)。LdT与LAM治疗期间出现肌肉酸痛和肢端感觉障碍等周围神经病表现时应完善肌电图等检查, 酌情建议患者至相关专科就诊, 如不能排除LdT或LAM与患者周围神经病的相关性, 应考虑停用LdT或LAM抗病毒治疗而改为ETV、TDF等抗病毒治疗(C2)。

5 乳酸酸中毒

在HIV感染者中, NAs相关乳酸酸中毒已有明确致死性病例报道, 并引起广泛重视。相关机制研究表明, NAs相关乳酸酸中毒的根本原因是NAs相关线粒体损伤, 截止目前抗HBV的NAs相关乳酸酸中毒报道仅见ETV或LdT单药治疗的个案报道或NAs联合治疗个案报道, 总体发生率极低; 但NAs相关乳酸酸中毒多发生于MELD评分较高患者, 这些患者本身肝脏病情偏重, 一旦发生乳酸酸中毒预后多较差, 因此应引起临床医生的重视。2009年Lange等^[37]报道了16例HBV相关肝硬化患者中5例患者出现乳酸酸中毒并导致1例患者死亡, 而这5例患者均为MELD评分 > 20 分患者。5例患者在应用ETV 4~240天后出现乳酸酸中毒表现, 其中4例存活患者在停用ETV后3~5天病情缓解。Cohen等^[38]报道了1例白血病患者应用NAs联合治疗预防HBV再激活过程中出现致死性乳酸酸中毒。Jin等^[39]报道1例LdT治疗患者出现血乳酸显著升高(10.7 mmol/L), 患者最终应用血液透析清除乳酸。基于现有文献, MELD评分 > 20 分的肝硬化患者应用ETV、LdT或NAs联合治疗时应加强血乳酸水平监测, 对于出现肌肉酸痛的患者, 尤其是合并HIV感染患者应考虑到乳酸酸中毒的可能性。考虑NAs相关乳酸酸中毒患者应首先停用可疑的NAs, 并适当水化、纠酸及必要时血液透析或

持续床旁血液滤过治疗。

推荐意见5: MELD评分>20分的终末期肝病患者应用ETV、LdT或NAs联合治疗时应加强血乳酸水平监测(A1)。考虑NAs相关乳酸酸中毒患者应首先停用可疑的NAs,并适当水化、纠酸及必要时行血液净化治疗(C2)。

6 NAs的其他不良反应

实际上,现有抗HBV的NAs除上述不良反应外,还存在服药后出现头痛、腹泻、恶心等不适以及耐药、停药后乙型肝炎病情加重等情况,考虑到头痛、腹泻及恶心等不良反应具有非特异性,一般建议对症处理,病情严重且考虑与NAs治疗明确相关的患者可考虑换用药物;针对NAs停药后乙型肝炎病情加重以及耐药问题已有相应指南共识,临床医师可参照执行^[41,42]。

7 需进一步解决或说明的问题

自1998年LAM应用于临床抗HBV治疗以来,NAs相关不良反应不断被发现并报道。但这些研究多为病例报告或小样本临床病例回顾。受样本量所限,目前对于NAs相关不良反应的危险因素、预后情况以及诊疗规范都需积累进一步证据;另NAs相关不良反应的机制研究还需进一步深入。本共识会根据新的临床与基础研究内容实时更新。

专家委员会名单(按姓氏拼音排序):陈国凤、陈永平、成军、龚国忠、关玉娟、贺永文、胡鹏、江建宁、李军、李成忠、李树臣、李用国、李智伟、连建奇、林锋、林炳亮、林明华、刘娅、陆荫英、毛青、宁琴、石荔、孙水林、王磊、韦嘉、魏少峰、邬小萍、谢雯、辛绍杰、邢卉春、徐龙、徐小元、闫杰、颜学兵、杨松、杨永峰、尹华发、于岩岩、余祖江、喻艳林、袁宏、臧国庆、张权、张占卿、张专才、赵彩彦、周新民

参考文献

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*,2008,336(7650):924-926.
- [2] Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization[J]. *Ann Intern Med*,2003,139(6):493-498.
- [3] Mak LY, Seto WK, Lai CL, et al. DNA polymerase inhibitors for treating hepatitis B: a safety evaluation[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2016,15(3):383-392.
- [4] 曲云东,叶茜,王磊,等. 39例阿德福韦酯相关肾性低磷血症及骨软化症临床分析和初步转归[J]. *中华传染病杂志*,2015,33(11):678-681.
- [5] Fisher EJ, Chaloner K, Cohn DL, et al. The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *AIDS*,2001,15(13):1695-1700.
- [6] Gara N, Zhao X, Collins MT, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,35(11):1317-1325.
- [7] Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies[J]. *Kidney Int*,2004,66(3):1153-1158.
- [8] Mallet V, Schwarzing M, Vallet-Pichard A, et al. Effect of nucleoside and nucleotide analogues on renal function in patients with chronic hepatitis B virus mono-infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2015,13(6):1181-1188. e1.
- [9] Koklu S, Gulsen MT, Tuna Y, et al. Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2015,41(3):310-319.
- [10] Gish R, Mangahas M, Baqai S, et al. Risk of renal toxicity with tenofovir DF for chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2010,52:S388-S389.
- [11] 朱菡,袁欣,唐琳,等. 阿德福韦酯致范可尼综合征2例分析[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(4):302-303.
- [12] Law ST, Li KK, Ho YY. Acquired fanconi syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a chronic hepatitis B patient[J]. *Am J Ther*,2013,20(6):e713-e716.
- [13] 王艳艳,程虹,王国勤,等. 阿德福韦酯致范可尼综合征一例[J]. *中华肾脏病杂志*,2012,28(7):578.
- [14] 杜培洁,邵明玮,黄婷,等. 阿德福韦酯致获得性范可尼综合征一例[J]. *中华肾脏病杂志*,2012,28(8):665.
- [15] Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, et al. Tenofovir-associated fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B mono-infection[J]. *Antivir Ther*,2013,18(7):945-948.
- [16] Samarkos M, Theofanis V, Eliadi I, et al. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B[J]. *J Gastrointest Liver Dis*,2014;23(3):342.
- [17] Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B mono-infection[J]. *Hepatology*,2015,62(4):1318-1320.
- [18] Vigano M, Brocchieri A, Spinetti A, et al. Tenofovir-induced fanconi syndrome in chronic hepatitis B mono-infected patients that reverted after tenofovir withdrawal[J]. *J Clin Virol*,2014,61(4):600-603.
- [19] Gane E, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2014,146(1):138-146.
- [20] Lee M, Oh S, Lee HJ, et al. Telbivudine protects renal function in patients with chronic hepatitis B infection in conjunction with adefovir-based combination therapy[J]. *J Viral Hepat*,2014,21(12):873-881.
- [21] QI X, WANG J, ZHANG J, et al. Impact of nucleos(t)ide analogue combination therapy on the estimated glomerular filtration rate in patients with chronic hepatitis B[J]. *Medicine (Baltimore)*,2015,94(15):e646-e646.
- [22] Bedimo R, Maalouf N, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents[J]. *AIDS*,2012,26(7):825-831.
- [23] Gill US, Al-Shamma S, Burke K, et al. Factors determining bone mineral density loss in chronic hepatitis B patients: is tenofovir disoproxil fumarate the main culprit?[J]. *Gut*,2011,60:A230.
- [24] Wong GL, Tse YK, Wong VW, et al. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53 500 subjects[J]. *Hepatology*,2015,62(3):684-693.
- [25] Matthew SJ. Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Clin Ther*,2007;29(12):2635-2653.

- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] WANG M, DA Y, CAI H, et al. Telbivudine myopathy in a patient with chronic hepatitis B[J]. Inter J Clin Pharm, 2012, 34(3): 422-425.
- [29] 曾俊涛, 陈静, 郭峰. 替比夫定致横纹肌溶解症一例[J]. 海南医学, 2010, 21(23): 133.
- [30] ZOU XJ, JIANG XQ, TIAN DY, et al. Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine[J]. J Viral Hep, 2011, 18(12): 892-896.
- [31] Finsterer J, Ay L. Myotoxicity of telbivudine in pre-existing muscle damage[J]. Virol J, 2010, 7: 323.
- [32] Goncalves J, Laeuffle R, Avila C. Increased risk with combination of telbivudine and pegylated-interferon alfa-2a in study CLDT600A2406, compared to uncommon rate with telbivudine monotherapy from the Novartis global database[J]. J Hepatol, 2009, 50: S329-S330.
- [33] Marcellin P, Avila C, Wursthorn K, et al. Telbivudine plus peg-interferon in HBsAg-positive chronic hepatitis B-very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy[J]. J Hepatol, 2010, 52: S6-S7.
- [34] Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy[J]. J Hepatol, 2015, 62(1): 41-47.
- [35] Fodale V, Mazzeo A, Pratico C, et al. Fatal exacerbation of peripheral neuropathy during lamivudine therapy: evidence for iatrogenic mitochondrial damage[J]. Anaesthesia, 2005, 60(8): 806-810.
- [36] XU H, WANG Z, ZHENG L, et al. Lamivudine/telbivudine associated neuromyopathy: neurogenic damage, mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA depletion[J]. J Clin Pathol, 2014, 67(11): 999-1005.
- [37] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. J Hepatol, 2009, 50(6): 2001-2006.
- [38] Cohen SM, Levy RM, Jovanovich JF, et al. Fatal lactic acidosis associated with the use of combination oral medications to treat reactivation of hepatitis B[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(10): 1008-1010.
- [39] JIN JL, HU P, LU JH, et al. Lactic acidosis during telbivudine treatment for HBV: a case report and literature review[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(33): 5575-5580.
- [40] 任江波, 王宇, 李红艺, 等. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎期间肌酸激酶升高的观察与分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(9): 641-643.
- [41] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 8(3): 1-18.
- [42] 参加乙型肝炎病毒耐药讨论专家委员会. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(6): 643-650.

收稿日期: 2016-08-27

抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家委员会. 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家共识[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(3): 10-14.

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肝脏病杂志(电子版)》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单, 仅少数几个统计数字, 用简洁文字可表达清楚的, 可删去表格, 选用文字描述; 若文字叙述冗长繁琐, 而用表格表达便于理解, 则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了, 主谓分明、层次清楚, 结构完整、有自明性。自明性即只看表, 不阅读正文, 即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表, 即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题, 居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时, 表序号为“表1”。表题说明表的内容, 应简明扼要, 突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成, 表明表格内的项目。所谓主语、谓语, 是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志, 或者说是分组标志, 一般作为主语; 而各类统计指标, 一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧, 谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置, 影响表格的表达效果。

本刊编辑部