

慢性乙型肝炎核苷（酸）类似物经治患者 抗病毒治疗专家共识：2016年更新

慢性乙型肝炎核苷（酸）类似物经治患者抗病毒治疗专家委员会

摘要：多数慢性乙型肝炎患者经过核苷（酸）类似物抗病毒治疗后，远期预后可获得显著改善，但仍有部分患者在治疗后发生原发无应答、应答不佳以及复发。为规范慢性乙型肝炎经治患者的再治疗，2013年我们组织国内部分专家讨论并形成了《慢性乙型肝炎核苷（酸）类似物经治患者抗病毒治疗专家共识》。近3年来，符合循证医学原则的研究数据不断增加，对慢性乙型肝炎核苷（酸）类似物（NAs）经治患者抗病毒治疗的认识亦有提高。因此，我们再次组织专家对相关最新资料进行分析整理，形成本共识的2016年更新。

关键词：肝炎，乙型，慢性；核苷（酸）类似物；原发无应答；应答不佳；复发

Expert consensus on antiviral therapy in nucleos(t)ide analogues experienced chronic hepatitis B patients: 2016 update

Committee of experts on antiviral therapy in nucleos(t)ide analogues experienced chronic hepatitis B patients

Abstract: Nucleos(t)ide analogues (NAs) are potent in inhibiting hepatitis B virus replication and improving prognosis in most patients with chronic hepatitis B. But primary non-response, suboptimal response, and relapse may occur in some patients. To optimize the management of NAs experienced patients, the committee for antiviral therapy in nucleos(t)ide analogues experienced chronic hepatitis B patients published the consensus on antiviral therapy in nucleos(t)ide analogues experienced chronic hepatitis B patients in 2013. With more and more evidence in management of these patients in the late 3 years, the committee of antiviral therapy in nucleos(t)ide analogues experienced chronic hepatitis B patients updated the consensus to provide the updated recommendation for management NAs experienced patients.

Key words: Hepatitis B, chronic; Nucleos(t)ide analogues; Primary non-response; Suboptimal response; Relapse

抗病毒治疗是阻止慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）疾病进展的根本策略之一。抗病毒治疗后，多数CHB患者的远期预后可获得显著改善；但仍有部分患者经治疗后发生原发无应答、应答不佳，甚至出现耐药及复发，该部分患者的治疗成为目前研究的热点和难点问题。鉴于此，2013年《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》、《中国肝脏病杂志（电子版）》、《Infection International (Electronic Edition)》编辑部组织国内部分专家讨论并形成了《慢性乙型肝炎核苷（酸）类似物经治患者抗病毒治疗专家共识》。近3年来，符合循证医学原则的研究数据不断增加，对CHB核苷（酸）类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]经治患者抗病毒治疗的认识亦有提高。因此，编辑部再次组织专家，对相关最新资料进行分析整理，形成《慢性乙型肝炎核苷（酸）类似物经治患者抗病毒治疗专家共识：2016年更新》（以下简称共识）。

本文仅对NAs经治CHB患者的原发无应答、应答不佳及复发的抗病毒治疗策略进行总结。此外，经治CHB患者耐药相关内容请参见《乙型肝炎病毒耐药专家共识：2009年更新》^[1]及《核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理》^[2]。本《共识》是基于目前该领域的最新成果，遵照循证医学原则编写，循证医学证据及推荐等级见表1。《共识》经专家委员会讨论，可作为当前NAs经治CHB患者抗病毒治疗的指导。但此类患者治疗受多种因素影响，应在规范化基础上行个体化治疗以达到最佳治疗效果。随着相关临床证据的不断积累，专家委员会将对《共识》内容进行持续更新。

1 原发无应答患者的治疗

1.1 原发无应答的定义 目前，对于NAs治疗CHB的抗病毒治疗无应答的表述主要有两种：原发治疗失败（primary treatment failure）和原发无应答（primary nonresponse），不同CHB患者管理指南中的定义也存在显著差异（表2），给临床应用带来了较大的困扰。实际上“原发无应答”和

“原发治疗失败”的含义并无本质差别，只是表述不一致，为避免混乱，建议对两者加以统一。本文遵从中华医学会（Chinese Medical Association, CMA）《慢性乙型肝炎防治指南（2015年版）》^[5]意见，将原发无应答定义为：NAs治疗依从性良好的患者，治疗12周时HBV DNA较基线下降幅度 $< 1 \log_{10}$ IU/ml或24周时HBV DNA较基线下降幅度 $< 2 \log_{10}$ IU/ml。

实现CHB治疗目标的关键在于最大限度地长期抑制HBV，而原发无应答提示抗病毒治疗无效，不及时处理可能导致患者疾病进展。因此，在CHB的治疗过程中应密切关注原发无应答的发生，一旦出现应及时调整治疗。

1.2 原发无应答患者的评估 原发无应答患者需从以下三个方面进行评估：

1.2.1 宿主因素 首先强调CHB患者抗病毒治疗时需严格掌握适应证；治疗过程中密切关注患者治疗依从性问题，包括用药剂量、使用方法、是否漏服或自行停药等情况，确保患者已经了解随意停药可能导致的风险，提高患者依从性。

1.2.2 药物因素 多项研究表明，高病毒载量的CHB患者应用阿德福韦酯（ADV）、拉米夫定（LAM）或替比夫定（LdT）等单药治疗时HBV DNA低于检测下限的比率较低且耐药变异发生率较高^[9]，其中ADV治疗产生原发无应答的概率较大（10%~20%），而恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）治疗发生原发无应答的概率较小。

1.2.3 病毒因素 原发无应答可能与HBV准种的动态变化和患者存在未被检测到预存的耐药变异有关^[10]。多数研究者认为，病毒准种异质性越大，组成准种的病毒株越复杂，其适应环境变化的能力就越强，抗病毒治疗的难度也就越大^[11-15]。

1.3 原发无应答患者的治疗 在CHB患者抗病毒治疗时严格掌握治疗适应证，谨慎选择NAs，如条件允许，开始治疗时宜选用抗病毒作用强和耐药发生率低的药物。因其他原因

选择LAM、ADV或LdT等单药治疗的患者需密切监测HBV DNA水平，出现原发无应答时及时调整治疗方案。CHB治疗路线图策略^[16-18]在提高NAs单药治疗无应答患者的抗病毒疗效和降低耐药变异发生率方面具有一定作用^[19-21]。目前治疗现状如下：

1.3.1 LAM/LdT原发无应答患者 临床研究表明，LAM/LdT治疗无应答时换用TDF治疗可提高病毒学应答率^[22-24]。因此，对于LAM/LdT治疗无应答的患者可考虑换用TDF治疗。不推荐换用存在交叉耐药位点的ETV继续治疗^[25]。

1.3.2 ADV原发无应答患者 临床研究表明，ADV治疗无应答时换用ETV、TDF治疗也可获得病毒学应答^[21,24,26,27]。因此，对于ADV治疗原发无应答患者可考虑换用ETV或TDF治疗。

1.3.3 ETV/TDF原发无应答患者 对于ETV、TDF这类强效、低耐药的NAs，原发无应答的发生率极低，一旦出现，可使用ETV、TDF联合治疗。

推荐意见1：原发无应答是指符合抗病毒治疗适应证的初治患者在依从性良好的情况下，治疗12周时血清HBV DNA下降 $< 1 \log_{10}$ IU/ml或24周时HBV DNA较基线下降幅度 $< 2 \log_{10}$ IU/ml。原发无应答提示疗效欠佳，在治疗过程中应密切关注，一旦出现，及时调整治疗。

推荐意见2：对于LAM/LdT治疗原发无应答的患者可换用或加用TDF治疗，不推荐换用存在交叉耐药位点的ETV继续治疗（B1）。

推荐意见3：对于ADV治疗原发无应答患者可换用ETV或TDF治疗（B1）。

推荐意见4：对于ETV、TDF这类强效、低耐药的NAs，原发无应答的发生率极低，一旦出现，可使用ETV、TDF联合治疗（C2）。

推荐意见5：NAs单药治疗原发无应答的CHB患者可考虑加用或换用IFN- α 治疗（B1），治疗12周后再进行评估，根据患者的HBV DNA、HBeAg及HBsAg水平的动态变化情

表1 循证医学证据等级^[3,4]

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 CHB 抗病毒治疗原发无应答的定义

参考指南	定义
AASLD 指南（2009） ^[6]	原发无应答：口服 NAs 抗病毒治疗至少 24 周时血清 HBV DNA 较基线下降 $< 2 \log_{10}$ IU/ml，只适用于口服 NAs。
APASL 指南（2015） ^[7]	原发治疗失败：口服抗病毒药物治疗 12 周时血清 HBV DNA 下降 $< 1 \log_{10}$ IU/ml。
EASL 指南（2015） ^[8]	原发无应答：抗病毒治疗 12 周时血清 HBV DNA 较基线下降 $< 1 \log_{10}$ IU/ml，既适用于 NAs 治疗，也适用于 IFN- α 。
CMA 指南（2015） ^[5]	NAs 治疗依从性良好的患者，治疗 12 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $< 1 \log_{10}$ IU/ml 或 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $< 2 \log_{10}$ IU/ml。

况，决定下一步治疗策略；但应注意避免LdT和IFN- α 联合应用。

2 应答不佳患者的治疗

2.1 应答不佳的定义 既往国内外不同的CHB指南对NAs抗病毒治疗的应答不佳（suboptimal response）采用了不同的定义（表3）。综合考虑NAs治疗早期病毒学下降对于远期病毒学应答的影响等因素，共识专家委员会建议将病毒学应答不佳定义为：依从性良好且无NAs耐药的初治CHB患者，经24周规范NAs治疗后HBV DNA下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml，但应用敏感方法检测HBV DNA仍可检出。

2.2 应答不佳患者的评估 应用NAs治疗24周而HBV DNA仍可检出可由多种原因造成。对于这类患者应评估：

2.2.1 初始抗病毒指征 对于初始为HBsAg携带者而应用抗病毒治疗患者，可考虑根据患者个体情况，于密切监测下停用抗HBV治疗。

2.2.2 既往抗病毒治疗情况 对此类患者，应再次详细追问既往NAs抗病毒治疗情况。如患者既往曾应用过NAs抗病毒治疗，应根据患者既往抗病毒药物种类、疗程及病毒学应答情况相应调整治疗，具体可参照本共识经治患者抗病毒治疗部分。

2.2.3 抗病毒治疗依从性 应评价患者抗病毒治疗依从情况，对于既往治疗依从性欠佳患者应督促规范用药，必要时进行HBV耐药检测，及时调整抗病毒治疗。

2.2.4 HBV耐药评估 对于NAs治疗24周HBV DNA仍未转阴，尤其是治疗期间出现病毒学反跳患者，可考虑进行HBV耐药检测。对于明确的HBV耐药患者，应根据患者耐药情况调整治疗，具体可参照HBV耐药管理相关共识^[1,2]。排除以上因素而确定为病毒学应答不佳患者，应根据患者所用NAs种类及治疗期间HBV DNA动态变化等情况相应调整抗病毒治疗方案。

2.3 应答不佳患者的抗病毒治疗

2.3.1 LAM/LdT应答不佳患者 LAM/LdT治疗24周应答不佳患者远期发生HBV耐药风险显著增加。既往多项前瞻性、随机、对照研究表明LAM/LdT应答不佳患者加用ADV治疗可改善患者病毒学应答并降低耐药风险^[28]。另欧洲一项多中心队列随访研究表明，LdT应答不佳患者加用TDF治疗可提高病毒学应答率^[29]。也有研究显示，TDF单药治疗与LAM联合TDF治疗，对于LAM和（或）ADV治疗失败患者的疗效一致^[24]。基于以上研究，本共识对于LAM/LdT应答不佳

患者，建议加用ADV或TDF抗病毒治疗；也可考虑换用TDF抗病毒治疗；也可考虑ETV + ADV或ETV + TDF方案进行治疗。

2.3.2 ADV应答不佳患者 ADV抑制HBV DNA作用相对较弱，单药长期应用仍有一定几率发生NAs耐药。因此，对于ADV治疗24周应答不佳的患者应考虑调整抗病毒治疗。中国Chen等^[30]进行的一项前瞻性、对照、非随机研究表明，ADV病毒学应答欠佳患者加用LAM或LdT治疗12个月可提高病毒学应答率，加用LAM组与加用LdT组患者病毒学应答相似，但加用LdT组患者HBeAg血清学转换率高于加用LAM组。Nguyen等^[26]观察120例ADV应答不佳患者换用ETV治疗24个月后，病毒学应答率为84%。另Levrero等^[31]报道ADV应答不佳患者换用TDF治疗可提高患者病毒学应答率。基于以上研究，对于ADV应答不佳患者，建议加用ETV、LdT和LAM抗病毒治疗；也可考虑换用ETV或TDF治疗。

2.3.3 ETV/TDF应答不佳患者 ETV/TDF为抑制HBV DNA作用强且高耐药基因屏障药物。ETV/TDF注册临床研究^[32,33]表明，治疗24周HBV DNA未低于检测下限患者继续应用抗病毒治疗后绝大部分患者可获得病毒学应答。Lok等^[34]研究表明，对于基线HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^8$ IU/ml的HBeAg阳性患者，ETV/TDF联合治疗疗效优于单用ETV患者；这提示对于基线HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^8$ IU/ml的患者存在早期干预的必要。另Lok等^[34]回顾性分析针对ETV应答不佳者的3种治疗策略，发现ETV/TDF联合治疗组的病毒学应答率远高于ETV 0.5 mg/d组和ETV 1.0 mg/d组[治疗6个月时（77.3% vs 13.8% vs 9.4%）、12个月时（86.4% vs 40.5% vs 25.0%）、18个月时（100% vs 70.2% vs 33.3%）]。基于以上研究，对于ETV/TDF治疗24周应答不佳患者，可根据基线HBV DNA载量进行分层，如基线HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^8$ IU/ml，推荐加用无交叉耐药的NAs联合抗病毒治疗；如患者基线HBV DNA $< 1.0 \times 10^8$ IU/ml，推荐原方案治疗至48周再次评估。

2.3.4 NAs应答不佳患者换用/加用IFN治疗 对于NAs应答不佳患者，根据患者情况也可考虑加用或换用普通IFN或pegIFN进行抗病毒治疗。对于IFN与NAs联合治疗患者，应注意观察不良反应；但应避免LdT与IFN联合治疗。

推荐意见6：病毒学应答不佳是指依从性良好且无NAs耐药的初治CHB患者，经24周规范NAs抗HBV治疗后HBV DNA下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml，但应用敏感方法仍可检出HBV DNA。

表 3 CHB 相关指南中应答不佳的类似定义

参考指南	定义
Keffee 教授路线图（2007） ^[17]	部分病毒学应答：患者治疗 24 周后 HBV DNA 仍可检出，但载量低于 2000 IU/ml
中国《核苷（酸）类药物联合治疗慢性乙型肝炎专家建议》（2011） ^[28]	应答不佳：通过一定时间抗病毒治疗（LAM、LdT 和 ETV 治疗 24 周，ADV 治疗 48 周）HBV DNA 下降大于 $2 \log_{10}$ 拷贝/ml，但仍高于国产试剂检测最低值（1000 拷贝/ml）
APASL 指南（2015） ^[7]	应答不佳：应用 NAs 治疗依从性良好的患者，经过 24 周治疗，HBV DNA 仍可检出
EASL 指南（2012） ^[8]	部分病毒学应答：应用核苷（酸）类似物治疗依从性良好的患者，经过至少 6 个月的治疗，HBV DNA 载量下降大于 $1 \log_{10}$ IU/ml，但 HBV DNA 仍可检出
CMA 指南（2015） ^[5]	应答不佳或部分病毒学应答（suboptimal or partial virological response）：NAs 抗病毒治疗中依从性良好的患者，治疗 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度大于 $2 \log_{10}$ IU/ml，但仍然可以检测到。

推荐意见7: 对于NAs抗病毒治疗24周HBV DNA仍可检出患者, 应注意追问既往抗病毒治疗经过, 并排除治疗依从性不良与NAs耐药等因素(C2)。

推荐意见8: 对于LAM/LdT应答不佳患者, 推荐换用TDF抗病毒治疗; 也可酌情考虑ETV + TDF或ETV + ADV方案进行治疗(B1)。

推荐意见9: 对于ADV应答不佳患者推荐换用ETV或TDF治疗(B1)。

推荐意见10: 对于ETV/TDF应答不佳患者, 如基线HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^8$ IU/ml, 推荐加用无交叉耐药的NAs联合抗病毒治疗; 如患者基线HBV DNA $< 1.0 \times 10^8$ IU/ml, 推荐原方案治疗至48周再评估(B1)。

推荐意见11: NAs应答不佳患者根据患者个体情况, 可考虑换用/联合IFN治疗。但应注意观察不良反应, 避免LdT与IFN联合治疗(C2)。

3 经治复发CHB患者的处理

3.1 经治复发定义 对于CHB经治复发的定义, 不同肝病相关指南的描述有所不同, 见表4。

本文在综合考虑各指南意见及实际可操作性后采用以下定义, 即治疗结束时出现病毒学应答, 但停药后至少间隔4周以上2次检测, HBV DNA水平平均 > 2000 IU/ml, 伴或不伴ALT升高, 但应排除其他因素引起的ALT升高。

3.2 经治复发的原因及类型 由于HBV复制模板cccDNA半衰期较长, 现有的抗病毒药物难以将其从体内彻底清除, 故导致停药后复发率较高。众多研究表明, HBV感染家族史、HBeAg血清学转换时间晚以及停药时HBsAg高水平是停药复发的高危因素^[35-37]。

CHB经治复发患者包括治疗有效达到停药标准复发的患者, 即治疗有效规范停药患者; 治疗有效未达到停药标准复发的患者, 即治疗有效不规范停药患者两大类。

中国CHB防治指南(2015)中指出, 对于HBeAg阳性患者治疗停药标准为: NAs的总疗程建议至少4年, 在达到HBV DNA低于检测下限、ALT复常、HBeAg血清学转换后, 再巩固治疗至少3年(每隔6个月复查1次)仍保持不变者, 可考虑停药, 但延长疗程可减少复发(B1)。而对于HBeAg阴性患者, NAs治疗建议达到HBsAg消失且HBV DNA检测不到, 再巩固治疗1年半(经过至少3次复查, 每次间隔6个月)仍保持不变时, 可考虑停药(B1)。

3.3 经治复发患者的治疗现状

3.3.1 初治时治疗有效且达到停药标准的复发患者 ①一般建议继续选用初治药物治疗。但因为国内外多项研究^[38-42]提示, 已经严格执行停药标准仍然出现复发的患者再治疗

疗程较长, 考虑到长期治疗耐药风险, 推荐首选强效低耐药药物(ETV和TDF)长期治疗。一项研究^[43]显示, 192例LAM初治的HBeAg阳性CHB患者, 在停药复发后再次给予LAM治疗, 仍可较快获得HBeAg血清学转换, 但这种转换并不持久。另有研究^[44]提示ETV治疗后获得病毒学应答患者, 序贯以LAM治疗, 之前的疗效难以维持。提示对于停药复发CHB患者应当继续或改为强效低耐药的药物(ETV和TDF)长期治疗。②对于NAs初治时达到停药标准的复发患者, 也可采取NAs联合治疗。有研究^[45]显示53例HBeAg阳性CHB患者, 在LAM初治停药复发后, 分别给予LAM单药治疗及LAM联合ADV治疗, 联合组在ALT复常率、HBeAg血清转换率及耐药发生方面均优于单药组, 说明对于单药初治停药复发患者, 联合治疗也是较好选择。联合药物应当选择无交叉耐药位点两种药物联合使用。

改为强效单药治疗或直接给予NAs联合治疗, 目前仍无统一意见。对于复发时病毒载量较高(HBV DNA $> 1.0 \times 10^7$ IU/ml)患者, 推荐首选联合治疗, 病毒载量 $< 1.0 \times 10^7$ IU/ml患者, 可以采用先换为强效低耐药NAs单药治疗, 24周时观察病毒水平, 若应答不佳(较治疗初HBV DNA水平下降 $< 2 \log_{10}$ IU/ml), 可以考虑优化联合治疗^[46]。

3.3.2 治疗有效未达到停药标准复发的患者 建议继续治疗, 治疗方案选择可参考治疗有效达到停药标准的复发患者。但有证据显示^[46]LAM经治未发生耐药的复发患者, 改用ETV治疗后的远期耐药显著增高; 对此类患者, 建议尽早联合TDF或ADV治疗。

推荐意见12: 经治复发的定义为: 治疗结束时出现病毒学应答, 但停药后至少间隔4周以上2次检测, HBV DNA水平平均 > 2000 IU/ml, 伴或不伴ALT升高, 但应排除其他因素引起的ALT升高。

推荐意见13: 初治有效且已达到停药标准的复发患者, 一般建议继续选用初治药物治疗。但考虑到长期治疗耐药风险, 推荐首选强效低耐药药物(ETV和TDF)长期治疗(B1)。

推荐意见14: 初治有效但未达到停药标准的复发患者, 要求积极给予再次治疗, 治疗原则同达停药标准停药复发患者(B1)。

推荐意见15: 拉米夫定经治但未发生耐药的复发患者, 改用恩替卡韦治疗后的远期耐药显著增高, 因此对此类患者, 建议换用替诺福韦酯治疗(C2)。

推荐意见16: NAs初治有效(包括达到与未达到停药标准停药)的复发患者, 也可使用干扰素单独或联合除LdT

表4 CHB 经治复发的定义

参考指南	定义
AASLD (2009) ^[6]	经治复发: 为至少间隔4周以上2次检测HBV DNA比初次治疗终点最低点升高 $> 1 \log_{10}$ IU/ml
APASL 指南 (2015) ^[7]	病毒学复发: 获得病毒学应答患者停止治疗后血清HBV DNA > 2000 IU/ml; 临床复发: 获得病毒学应答患者停止治疗后血清HBV DNA > 2000 IU/ml且ALT $> 2 \times$ ULN
CMA 指南 (2015) ^[5]	病毒学复发: 获得病毒学应答的患者停药后, 间隔1个月两次检测HBV DNA均 > 2000 IU/ml。 临床复发: 病毒学复发并且ALT $> 2 \times$ ULN, 但应排除其他因素引起的ALT增高

外的NAs治疗(C2)。

4 问题与展望

研讨会上,专家们就CHB患者经治疗后仍发生原发无应答、应答不佳或复发充分交流了各自的经验,并就相应的处理策略达成共识。但仍存在部分问题尚待解决:①NAs和IFN- α 联合/序贯方案的疗效确认及成本效果分析,②寻找预测NAs停药临床标准及生物学标志,③患者服药依从性的有效监管,④患者用药过程中所遇到特殊问题的及时处理。

专家委员会名单(按姓氏拼音排序):陈国风、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、郭小萍、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] 乙型肝炎病毒耐药专家委员会. 乙型肝炎病毒耐药专家共识: 2009年更新[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2009, 3(1): 72-79.
- [2] 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): 116-123.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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, 7(3): 1-18.
- [6] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661-662.
- [7] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
- [8] EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association For The Study Of The Liver[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [9] Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy[J]. J Hepatol, 2008, 48 (Suppl 1): S2-S19.
- [10] Chevaliez S, Rodriguez C, Pawlotsky JM. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C[J]. Gastroenterology, 2012, 142(6): 1303-1313.
- [11] WANG F, WANG H, SHEN H, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase mutations in a patient with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus treated with sequential monotherapy and add-on nucleoside/nucleotide analogues[J]. Clin Ther, 2009, 31(2): 360-366.
- [12] 吴珍萍, 韩涛, 高英堂, 等. 拉米夫定耐药后序贯治疗中HBV准种的演变[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(8): 779-785.
- [13] 刘霖, 汤影子, 李俊刚, 等. 拉米夫定与恩替卡韦序贯治疗中的乙型肝炎病毒准种动力学[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(6): 423-427.
- [14] CHEN L, ZHANG Q, YU DM, et al. Early changes of hepatitis B virus quasispecies during lamivudine treatment and the correlation with antiviral efficacy[J]. J Hepatol, 2009, 50(5): 895-905.
- [15] LIU F, CHEN L, YU DM. Evolutionary patterns of hepatitis B virus quasispecies under different selective pressures: correlation with antiviral efficacy[J]. Gut, 2011, 60(9): 1269-1277.
- [16] Lampertico P, Vignani M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients[J]. Gastroenterology, 2007, 133(5): 1445-1451.
- [17] Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(8): 890-897.
- [18] 替比夫定中国路线图专家讨论组. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(5): 323-325.
- [19] Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future[J]. Antivir Ther, 2009, 14(1): 13-22.
- [20] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2007, 357(25): 2576-2588.
- [21] Chae HB, Kim MJ, Seo EG. High efficacy of adefovir and entecavir combination therapy in patients with nucleoside-refractory hepatitis B[J]. Korean J Hepatol, 2012, 18(1): 75-83.
- [22] LIANG LB, CHEN LL, CHEN EQ, et al. Genotypic resistance profiles in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection and the efficacy of nucleoside analog rescue therapy[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 417-423.
- [23] Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, et al. Efficacy of tenofovir in patients with lamivudine failure is not different from that in nucleoside/nucleotide analogue-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1790-1796.
- [24] Park JH, Jung SW, Park NH, et al. Efficacy of tenofovir-based rescue therapy in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients with failure of lamivudine and adefovir combination[J]. Clin Ther, 2015, 37(7): 1433-1442.
- [25] 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): 1503-1514.
- [26] Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen TT, et al. Safety and efficacy of entecavir in adefovir-experienced patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 43-50.
- [27] 李兰娟, 侯金林. 核苷(酸)类药物联合治疗慢性乙型肝炎专家建议[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(2): 65-68.
- [28] Hou J, Sun J, Xie Q, et al. Virological breakthrough and genotypic resistance in a randomized, controlled, study on telbivudine treatment applying roadmap concept in CHB: W76 interim analysis of effort study[J]. J Hepatol, 2012, 56(Suppl 2): S203-S204.
- [29] Piratvisuth T, Komolmit P, Tanwandee T, et al. 1-year results of telbivudine roadmap study demonstrated maximizing antiviral efficacy and minimizing resistance in HBeAg positive chronic hepatitis B patients[J]. EASL, 2011.
- [30] CHEN EQ, ZHOU TY, BAI L, et al. Lamivudine plus adefovir

- or telbivudine plus adefovir for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir[J]. *Antivir Ther*,2012,17(6):973-979.
- [31] Levrero M, Cimino L, Lampertico P, et al. OptiB-a multicenter prospective open label study on tenofovir for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir or ADV/LAM treatment[J]. *EASL*,2011.
- [32] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2006,354(10):1001-1010.
- [33] 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.
- [34] Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir[J]. *J Clin Gastroenterol*,2016,50(4):338-344.
- [35] PENG J, CAO J, YU T, et al. Predictors of sustained virologic response after discontinuation of nucleos(t)ide analog treatment for chronic hepatitis B[J]. *Saudi J Gastroenterol*,2015,21(4):245-253.
- [36] LU J, LI J, LIU Y, et al. Study on Post-treatment relapse in HBeAg positive CHB patients[J]. *PLoS One*,10(11):e0141072.
- [37] 胡伯斌, 江建宁, 付嘉鑫, 等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者经核苷和核苷酸类药物治达标停药后复发的相关因素[J]. *临床肝胆病杂志*,2016,32(5):885-889.
- [38] Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, et al. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2010,139(2):491-498.
- [39] van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase[J]. *Gut*,2003,52(3):420-424.
- [40] Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea[J]. *Hepatology*,2000,32(4 Pt 1):803-806.
- [41] Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2003,37(4):748-755.
- [42] Yoon SK, Jang JW, Kim CW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion[J]. *Intervirology*,2005,48(6):341-349.
- [43] Shin JW, Park NH, Park JH, et al. Efficacy of lamivudine re-treatment for relapsed patients after an initial lamivudine therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*,2005,12(4):393-397.
- [44] Fung J, Lai CL, Yuen J, et al. Randomized trial of lamivudine versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus DNA: outcome at 2 years[J]. *Hepatology*,2011,53(4):1148-1153.
- [45] WANG Z, WU XL, ZENG WZ, et al. Lamivudine plus adefovir is a good option for chronic hepatitis B patients with viral relapse after cessation of lamivudine treatment[J]. *Virology*,2011,53(8):388.
- [46] 万谟彬, 翁心华. 拉米夫定优化治疗慢性乙型肝炎专家共识[J]. *中华传染病杂志*,2012,30(7):387-390.

收稿日期: 2016-08-30

慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家共识: 2016年更新[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2016,8(3):15-20.