

# 富马酸丙酚替诺福韦初始治疗慢性乙型肝炎患者的早期疗效

鲁俊锋, 侯维, 马丽娜, 陈新月, 胡中杰 (首都医科大学附属北京佑安医院 肝病中心一科, 北京 100069)

**摘要:** 目的 探讨富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF) 初始治疗慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者的早期疗效。方法 回顾性收集2019年6月至2020年1月于首都医科大学附属北京佑安医院就诊并使用TAF初始抗病毒治疗的32例CHB患者的临床资料, 比较治疗4周、12周和24周患者丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、HBV DNA、乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 和乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 水平变化。结果 32例患者TAF抗病毒治疗24周, ALT复常率为87.5% (28/32), 与12周和基线相比, HBV DNA [(1.79 ± 0.87) lgIU/ml vs (2.53 ± 0.73) lgIU/ml vs (7.38 ± 0.98) lgIU/ml] 显著降低 ( $F = 415.238$ ,  $P < 0.001$ ), 完全病毒学应答 (HBV DNA < 10 IU/ml) 率为25.0% (8/32)。其中20例患者具有基线、4周、12周和24周HBV DNA检测数据, 结果表明抗病毒治疗4周时HBV DNA较基线降幅最大 [(3.79 ± 0.98) lgIU/ml vs (7.47 ± 0.71) lgIU/ml], 平均下降3.68 lgIU/ml。共19例患者具有基线和治疗12周时HBeAg和HBsAg的数据, 12周HBeAg [(1.29 ± 1.47) lgCOI vs (2.27 ± 1.18) lgCOI] 和HBsAg [(3.60 ± 0.50) lgIU/ml vs (3.83 ± 0.68) lgIU/ml] 较基线显著降低 ( $t = 3.912$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 2.403$ ,  $P = 0.027$ ), HBeAg清除率为26.3% (5/19)。与基线相比, CHB患者治疗24周时血Cr [(63.86 ± 18.66) μmol/L vs (63.14 ± 19.97) μmol/L]、eGFR [(112.87 ± 17.08) ml/min vs (113.63 ± 18.40) ml/min] 无显著变化, TC [(4.90 ± 0.75) mmol/L vs (4.78 ± 0.75) mmol/L] 和LDL-C [(2.96 ± 0.86) mmol/L vs (2.68 ± 0.79) mmol/L] 有升高趋势, TG [(0.96 ± 0.30) mmol/L vs (1.27 ± 0.81) mmol/L] 有下降趋势, 但差异均无统计学意义 ( $P$ 均 > 0.05)。结论 TAF初治治疗CHB早期疗效显著, 总体安全性良好。

**关键词:** 富马酸丙酚替诺福韦; 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒; 疗效

## Early antiviral efficacy of tenofovir alafenamide fumarate in initial treatment of patients with chronic hepatitis B

Lu Junfeng, Hou Wei, Ma Lina, Chen Xinyue, Hu Zhongjie (*The First Department of Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China*)

**Abstract: Objective** To investigate the early efficacy of tenofovir alafenamide fumarate (TAF) in initial treatment of chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The clinical data of 32 CHB patients who received TAF as initial antiviral therapy in Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University from June 2019 to January 2020 were retrospectively collected. The changes of ALT, HBV DNA, HBeAg and HBsAg in 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks after antiviral treatment were analyzed. **Results** After 24 weeks of TAF antiviral treatment, the normalization rate of ALT of all 32 patients was 87.5% (28/32). HBV DNA [(1.79 ± 0.87) lgIU/ml vs (2.53 ± 0.73) lgIU/ml vs (7.38 ± 0.98) lgIU/ml] of patients with CHB was significantly lower than those at 12 weeks and baseline ( $F = 415.238$ ,  $P < 0.001$ ), the complete virological response (HBV DNA < 10 IU/ml) rate was 25.0% (8/32). Among them, 20 patients had HBV DNA testing results at baseline, 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks. Further analysis showed that HBV DNA at 4 weeks decreased the most compared with the baseline [(3.8 ± 0.98) lgIU/ml vs (7.5 ± 0.71) lgIU/ml], with an average decrease of 3.68 lg IU/ml. Among the 19 patients with complete data of HBeAg and HBsAg at baseline and 12 weeks after TAF antiviral treatment, HBeAg [(1.29 ± 1.47) lgCOI vs (2.27 ± 1.18) lgCOI] and HBsAg [(3.60 ± 0.50) lgIU/ml vs (3.83 ± 0.68) lgIU/ml] at 12 weeks decreased significantly compared with the baseline ( $t = 3.912$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 2.403$ ,  $P = 0.027$ ), and the HBeAg clearance rate was 26.3% (5/19). Compared with baseline, serum Cr [(63.86 ± 18.66) μmol/L vs (63.14 ± 19.97) μmol/L] and eGFR [(112.87 ±

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.03.006

基金项目: 青海省重点研发与转化计划 (No.2017-SF-159); “十三五” 国家科技重大专项课题 (2017ZX10202201、2017ZX10201021-001-008、2017ZX10302201-004-003)

通讯作者: 胡中杰 Email: dr\_huzhongjie@163.com

17.08) ml/min vs (113.63 ± 18.40) ml/min] had no significant changes, TC [(4.90 ± 0.75) mmol/L vs (4.78 ± 0.75) mmol/L] and LDL-C [(2.96 ± 0.86) mmol/L vs (2.68 ± 0.79) mmol/L] showed an increasing trend and TG [(0.96 ± 0.30) mmol/L vs (1.27 ± 0.81) mmol/L] showed a descending trend at 24 weeks after treatment, however, the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** TAF is effective and safe in the initial treatment of CHB.

**Key words:** Tenofovir alafenamide; Hepatitis B, chronic; Antiviral; Efficacy

据估算,我国一般人群的乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)流行率约为6%<sup>[1,2]</sup>,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者有2000万~3000万<sup>[3]</sup>。抗病毒是CHB患者治疗的关键。目前我国抗病毒的主流药物为恩替卡韦(entecavir, ETV)和富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)。然而,TDF长期抗病毒治疗会使骨骼及肾损伤风险增加<sup>[4-6]</sup>,ETV抗病毒治疗患者中低病毒血症问题日益突出<sup>[7-9]</sup>。作为新一代替诺福韦前药,富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)于2018年11月被我国国家药品监督管理局批准用于慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的成人和青少年<sup>[10]</sup>,同时也已被国内外多个指南推荐为CHB初始抗病毒治疗的一线药物选择<sup>[2,11,12]</sup>。然而,TAF上市较晚,缺少真实世界的临床研究数据。本研究回顾性分析TAF初始治疗CHB患者的早期抗病毒疗效,为后续CHB抗病毒治疗的选择提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择2019年6月至2020年1月首都医科大学附属北京佑安医院门诊或住院的CHB患者为研究对象,回顾性分析其临床资料。纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[2]</sup>CHB诊断标准并具有抗病毒治疗指征;②治疗方案为TAF单药治疗,且治疗前6个月内未使用其他抗病毒药物;③临床资料相对完整,疗程至少24周。排除标准:①代偿期及失代偿期肝炎肝硬化患者;②原发性肝癌患者;③合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染;④合并酒精性肝病或药物性肝病等其他原因引起的肝病。

**1.2 研究方法** 回顾性分析患者的基本信息,包括基线及治疗过程中丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、HBV DNA、HBsAg、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)、肌酐(creatinine, Cr)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇

(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

**1.3 检测方法** HBV DNA用实时荧光定量聚合酶链式反应系统检测(雅培试剂),检测下限为10 IU/ml,以HBV DNA < 10 IU/ml为获得完全病毒学应答;HBV血清学标记物采用HBsAg quantitative Elecsys(罗氏诊断,德国)检测,HBsAg检测下限为0.05 IU/ml, HBeAg > 1.0 COI为阳性;肝脏生物化学指标的检测采用OLYMPUS-AU5400生化仪(奥林巴斯,日本),其中ALT的正常值上限(upper limit of normal, ULN)为40 U/L。

**1.4 统计学处理** 使用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料(年龄、HBsAg、HBV DNA、Cr、eGFR、TG、TC及LDL-C等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两个时间点的比较采用配对 $t$ 检验,3个及以上时间点的比较采用重复测量方差分析,组内两两比较采用LSD- $t$ 检验;非正态分布的计量资料(ALT、HBeAg等)以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,不同时间点的比较采用K个相关样本检验(Friedman检验)。计数资料以例数和百分数表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 纳入的32例CHB患者中男性24例,女性8例,年龄(40.7 ± 10.1)岁(21~61岁)。HBeAg阳性CHB患者26例,HBeAg阴性CHB患者6例。ALT 162 U/L(80.5 U/L~392.0 U/L), HBsAg (3.91 ± 0.70) lg IU/ml (2.16~4.72 lg IU/ml), HBeAg 1069 COI (317.6~1373.2 COI), HBV DNA (7.38 ± 0.98) lg IU/ml (5.22~9.00 lg IU/ml)。

**2.2 抗病毒治疗过程中ALT变化** 抗病毒治疗12周时中位ALT为26.5 U/L (13.0 U/L~429.0 U/L), 24周时中位ALT为20.0 U/L (11.0 U/L~69.0 U/L), 基线、12周和24周ALT水平差异有统计学意义( $H_c = 48.562, P < 0.001$ )。其中12周ALT水平较基线显著降低( $Z = 4.619, P < 0.001$ ), 24周ALT水平较12周显著降低( $Z = 3.446, P = 0.001$ )。治疗12周时, ALT < ULN者占81.3% (26/32); 治疗24周时, ALT < ULN者占87.5% (28/32)。

**2.3 抗病毒治疗过程中HBV DNA变化** 基线、12周和24周HBV DNA差异有统计学意义( $F = 415.238$ ,

$P < 0.001$ ), 其中12周时HBV DNA较基线显著降低, 24周时HBV DNA较12周显著降低, 差异均有统计学意义 ( $t = 4.855$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 0.751$ ,  $P = 0.001$ ), 见图1A。32例患者中共20例有完整的基线、4周、12周和24周HBV DNA检查结果, 各时间点HBV DNA差异有统计学意义 ( $F = 237.655$ ,  $P < 0.001$ ), 进一步分析显示抗病毒治疗4周时HBV DNA下降最显著, 平均降幅3.68 lg IU/ml, 4周后HBV DNA下降相对平缓, 见图1B。抗病毒治疗24周时, 25.0% (8/32) 患者获得完全病毒学应答。

2.4 抗病毒治疗过程中HBeAg和HBsAg水平的变化 26例HBeAg阳性CHB患者, 基线中位HBeAg

为1069 COI (1.06~1574 COI), 对其中19例基线和12周HBsAg及HBeAg数据完整的患者进行分析, 结果表明, 12周时HBeAg较基线显著降低 ( $t = 3.912$ ,  $P = 0.001$ ) (图2A), 其中26.3% (5/19例) 获得HBeAg清除, 5.3% (1/19例) 获得HBeAg血清学转换。12周时HBsAg水平显著低于基线 ( $t = 2.403$ ,  $P = 0.027$ ), 大多数患者HBsAg呈下降趋势, 部分患者HBsAg升高, 未见HBsAg清除病例 (图2B)。

2.5 抗病毒治疗中肾功能和血脂的变化 与基线相比, CHB患者治疗24周时血Cr、eGFR无显著变化, TC和LDL有升高趋势, TG有下降趋势, 但差异均无统计学意义, 见表1。

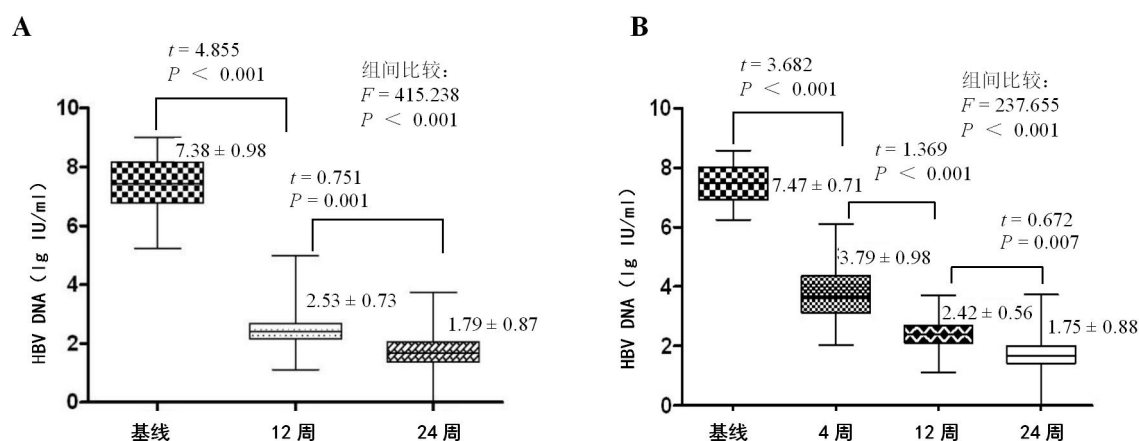


图1 CHB患者使用TAF抗病毒治疗过程中HBV DNA变化

注: A为32例CHB患者使用TAF抗病毒治疗基线、12周及24周HBV DNA变化, B为20例CHB患者使用TAF抗病毒治疗基线、4周、12周及24周HBV DNA变化

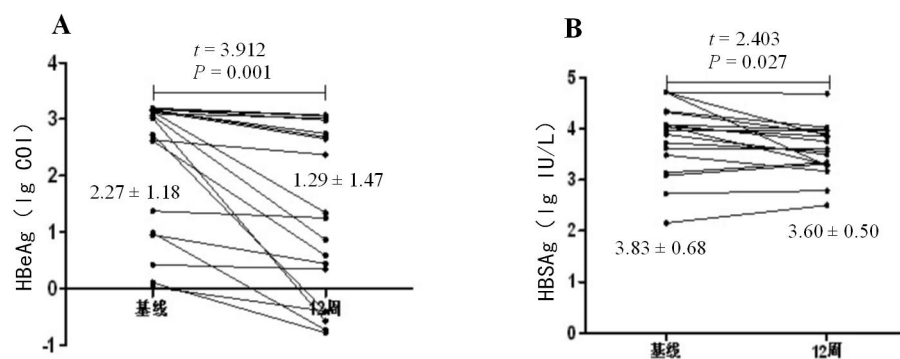


图2 19例CHB患者基线及TAF抗病毒治疗12周时HBeAg和HBsAg变化

注: A为HBeAg水平变化情况, B为HBsAg水平变化情况

表1 32例CHB患者基线及TAF抗病毒治疗24周时肾功能和血脂指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )	eGFR (ml/min)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
基线	63.14 ± 19.97	113.63 ± 18.40	4.78 ± 0.75	1.27 ± 0.81	2.68 ± 0.79
24周	63.86 ± 18.66	112.87 ± 17.08	4.90 ± 0.75	0.96 ± 0.30	2.96 ± 0.86
$t$ 值	-0.603	0.700	-0.851	1.980	-1.999
$P$ 值	0.551	0.490	0.408	0.066	0.064

### 3 讨论

TAF是在替诺福韦的结构上加了酰胺键,使其不能在血液中水解,而是通过被动扩散及肝脏主动摄取进入原代肝细胞,继而被羧酸酯酶1(carboxylesterase 1, CES1)水解为替诺福韦,发挥抗病毒作用<sup>[13,14]</sup>。CES 1主要表达于被HBV感染的肝细胞,因此,TAF具有一定靶向性。与TDF相比,TAF给药后替诺福韦在全身血浆中的暴露量降低达89%<sup>[15]</sup>,进入肾小管的量也大幅降低,改善了TAF的肾脏安全性,也大幅降低了因肾小管损伤而发生骨密度降低的风险<sup>[16,17]</sup>。这些是TAF能够以较小剂量达到良好抗病毒疗效并降低骨骼和肾脏不良反应风险的结构基础<sup>[18]</sup>。

在TAF的III期临床试验中,HBeAg阳性CHB和HBeAg阴性CHB患者抗病毒治疗48周,病毒学应答率分别为64%和94%(HBV DNA < 29 IU/ml)<sup>[15,19]</sup>。Xu等<sup>[20]</sup>研究表明,CHB患者(HBeAg阳性CHB占53.1%)使用TAF治疗24周,HBV DNA应答率为36.4%,与TDF组和ETV组病毒学抑制率相似。在本研究中(HBeAg阳性CHB占81.3%),TAF抗病毒治疗24周,25.0%患者获得完全病毒学应答(HBV DNA < 10 IU/ml)。本研究的病毒学应答率似乎低于上述研究结果。考虑其原因,一方面是研究人群的基线情况不同,另一方面HBV DNA检测试剂的灵敏度不同(本研究中采用更高敏的HBV DNA检测方法),这些均可引起病毒学应答率的差异。本研究进一步对抗病毒治疗4周的HBV DNA水平进行分析,结果提示TAF在抗病毒治疗早期降低HBV DNA速度最快,平均降幅达3.68 lg IU/ml,与既往ETV、TDF降低HBV DNA幅度类似<sup>[15,21,22]</sup>。这些结果均提示TAF具有较强、较快的抗病毒作用。在ALT复常率方面,TAF III期临床试验表明,48周ALT复常率为45%~50%<sup>[15,19]</sup>,本研究中24周ALT复常率达87.5%,与Xu等<sup>[20]</sup>研究类似(24周ALT复常率为81.8%)。推测真实世界研究中,更高的ALT复常率可能与抗病毒治疗的同时使用保肝药物有关。

既往研究表明,核苷(酸)类抗病毒药物治疗HBeAg阳性CHB患者,HBeAg 1年清除(转换)率约为20%<sup>[22-24]</sup>。本研究中TAF抗病毒治疗12周时,HBeAg整体水平较基线显著降低,HBeAg清除率达26.3%,显著高于TAF III期临床试验48周时的HBeAg清除率(14.0%)。分析其原因,该回顾性研究中可供分析的病例较少,更重要的是部分病例基线时HBeAg处于低水平状态,此时经抗病毒治疗

获得的HBeAg清除,更多地与HBV前C和(或)基本核心启动子突变相关,并不代表真正意义上的免疫控制<sup>[25,26]</sup>。类似地,12周HBsAg水平总体较基线亦有下降趋势,但未见HBsAg清除病例。初治患者基线ALT均显著升高,HBsAg水平降低考虑可能与机体对HBV的免疫应答有关。TAF本身是否具有潜在的降低HBsAg水平的免疫学调节功能需进一步研究。

在安全性方面,基线和24周时患者Cr及eGFR差异无统计学意义。既往TAF III期临床研究144周数据显示,与TDF治疗组相比,TAF治疗组LDL升高的比例达7%。本研究中,与基线相比,TC和LDL有升高趋势,TG有下降趋势,但差异无统计学意义,可能与抗病毒治疗时间较短有关。TAF抗病毒治疗过程中血脂升高是与基础血脂异常有关,还是与TAF治疗相关,目前尚未明确。提示在TAF治疗过程中需关注血脂水平的变化。

综上,在真实世界研究中,TAF具有强效的抗病毒作用、较高的ALT复常率和HBeAg血清学应答率,总体安全性良好。本研究不足之处是病例数较少,观察时间较短,后续需进一步扩大样本、延长疗程以获得更多的研究数据。

### 参考文献

- [1] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2018,3(6):383-403.
- [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(2019年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(4):5-27.
- [3] LIU J, LIANG W, JING W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*,2019,97(3):230-238.
- [4] 王素娜, 连建奇, 贾战生, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的研究现状[J]. *临床肝胆病杂志*,2019,35(8):1828-1833.
- [5] PETERSEN J, HEYNE R, MAUSS S, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year prospective field practice study in Germany[J]. *Dig Dis Sci*,2016,61(10):3061-3071.
- [6] MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. *Lancet*,2013,381(9865):468-475.
- [7] SUN Y, WU X, ZHOU J, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2020,S1542-3565(20)30272-X.
- [8] KIM J H, SINN D H, KANG W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. *Hepatology*,2017,66(2):335-343.
- [9] OGAWA E, NOMURA H, NAKAMUTA M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2020,40(7):1578-1589.

- [10] 王素娜, 连建奇, 贾战生, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1828-1833.
- [11] TERRAULT N A, LOK A S F, MCMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [12] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [13] MURAKAMI E, WANG T, PARK Y, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(6): 3563-3569.
- [14] BABUSIS D, PHAN T K, LEE W A, et al. Mechanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340[J]. Mol Pharm, 2013, 10(2): 459-466.
- [15] CHAN H L, FUNG S, SETO W K, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3): 185-195.
- [16] AGARWAL K, FUNG S K, NGUYEN T T, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol, 2015, 62(3): 533-540.
- [17] RUANE P J, DEJESUS E, BERGER D, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2013, 63(4): 449-455.
- [18] 任天棋, 杨倩倩, 马鹤铭, 等. TAF治疗慢性乙型肝炎的研究进展[J]. 肝脏, 2019, 24(11): 1319-1322.
- [19] BUTI M, GANE E, SETO W K, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3): 196-206.
- [20] XU V X, ZHANG Y Q, ZHEN L M, et al. 24 weeks safety and efficacy of tenofovir alafenamide compared to tenofovir disoproxil fumarate and entecavir in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in China[C]. Hepatol Int, 2020 APASL Abstract (Poster): 213.
- [21] LEUNG N, PENG C Y, HANN, H W, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir[J]. Hepatology, 49(1): 72-79.
- [22] CHANG T T, GISH R G, 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.
- [23] MARCELLIN P, HEATHCOTE E J, BUTI M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2008, 359(23): 2442-2455.
- [24] LIAW Y F, 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.
- [25] ZOUTENDIJK R, SONNEVELD M J, REIJNDERS J G, et al. Precore and core promoter mutants are associated with higher HBeAg seroconversion but low disease remission rates in HBV patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(5): 322-327.
- [26] LU J, LI J, LIU Y, et al. Study on post-treatment relapse in HBeAg positive CHB patients[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0141072.

收稿日期: 2020-07-28

鲁俊锋, 侯维, 马丽娜, 等. 富马酸丙酚替诺福韦初始治疗慢性乙型肝炎患者的早期疗效[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(3): 29-33.