

慢性乙型肝炎患者ETV/TDF应答不佳研究进展

李海福, 黄泽炳, 黄燕 (中南大学湘雅医院 感染病科, 长沙 410008)

摘要: 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染严重危害人类健康, 一线核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 抗病毒治疗是目前临床广泛使用的有效治疗措施之一, 但恩替卡韦 (entecavir, ETV) /替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 应答不佳降低了抗病毒治疗有效率。目前应答不佳评估标准尚未形成统一共识, 亦缺乏明确的流行病学资料, 对于应答不佳的原因、危害有待进一步研究, 治疗策略仍有待验证。本文主要就ETV/TDF应答不佳的评估标准、原因、危害及NAs治疗方案进行综述。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 恩替卡韦; 替诺福韦酯; 应答不佳

Progress on suboptimal response to ETV/TDF of chronic hepatitis B

Li Haifu, Huang Zebing, Huang Yan (*Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China*)

Abstract: Hepatitis B virus (HBV) infection is severely threatening human health. Antiviral therapy with first-line nucleos(t)ide analogues (NAs) is one of the effective treatments, but suboptimal responses to entecavir (ETV) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) reduce the effective rate of antiviral therapy. There is no consensus on evaluation criteria for suboptimal response, and epidemiological data is scarce at present. The causes and harms of suboptimal response need to be furtherly investigated and treatment strategies still need to be verified. This review aimed to introduce the evaluation criteria, causes, harms and therapeutic regimen of NAs for suboptimal response to ETV and TDF.

Key words: Hepatitis B virus; Entecavir; Tenofovir disoproxil fumarate; Suboptimal response

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染在世界范围内广泛流行, 2019年全球估计有2.96亿慢性HBV感染者, 约82万人死于肝衰竭、肝硬化及肝癌等HBV感染相关疾病, 严重危害人类健康^[1,2]。使用核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 抑制HBV复制是目前治疗慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者的有效措施之一, 最新国内外指南均推荐恩替卡韦 (entecavir, ETV)、替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 和富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide, TAF) 为一线NAs药物, 临床实践证实它能够高效抑制HBV复制并具有良好的

安全性, 但相关数据显示长期使用ETV/TDF仍不能及时实现完全的病毒学应答, 即有一定的应答不佳发生率^[2-5]。

应答不佳指CHB患者使用NAs治疗一定时间后未能实现HBV有效抑制, CHB患者NAs抗病毒治疗有效率下降。目前应答不佳的评估标准尚未形成共识, 流行病学资料缺乏。对于ETV/TDF应答不佳患者的治疗, 各国指南治疗原则不一致, 临床研究也未形成统一结论, 且TDF应答不佳患者相关研究较少。此外TAF作为替诺福韦的一种亚磷酰胺药物前体, 对于肝细胞有更高选择性, 理论上在应答不佳患者中可能具有较好的疗效及安全性, 但相关研究尚在进行^[6-8]。本文就ETV/TDF应答不佳的评估标准、流行病学资料、发生机制、危害及NAs治疗策略进行总结, 为临床治疗提供参考。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.01.006

基金项目: 国家自然科学基金 (81970550); 湖南省自然科学基金 (2021JJ31067)

通讯作者: 黄燕 Email: drhyan@163.com

1 应答不佳的评估标准及发生率

1.1 应答不佳的评估标准 目前对于应答不佳的评估标准,国内外学者缺乏统一共识,各国指南对于应答不佳评估时间点和检测值均不一致。2019版中国指南^[9]提出应答不佳为ETV、TDF和TAF治疗CHB患者48周后HBV DNA $> 2 \times 10^3$ IU/ml或治疗乙型肝炎肝硬化患者24周后HBV DNA $> 2 \times 10^3$ IU/ml;欧洲肝病学会2017年指南^[5]提出应答不佳为CHB患者治疗12个月HBV DNA下降 $> 1 \times \log_{10}$ IU/ml但仍可检测到;APASL亚太2015版指南^[4]提出应答不佳为CHB患者治疗24周后HBV DNA下降 $> 1 \times \log_{10}$ IU/ml但仍可检测到,上述指南均要求排除患者依从性不佳和检验误差。AASLD 2018版指南^[3]未明确应答不佳相关概念,仅提出ETV和TDF治疗96周HBV DNA仍在10 IU/ml~2000 IU/ml为CHB低病毒血症患者。

临床研究中关于应答不佳的标准也不统一。Choi等^[10]认为ETV单药治疗24周时HBV DNA下降 $2 \times \log_{10}$ IU/ml以上但仍高于20 IU/ml评估为应答不佳,Yim等^[11]则认为ETV单药治疗12个月后HBV DNA仍高于20 IU/ml评估为应答不佳,Lu等^[12]、Yip等^[13]认为ETV单药治疗12个月后HBV DNA仍高于60 IU/ml为应答不佳,Wang等^[14]认为ETV单药治疗12个月后HBV DNA下降 $1 \times \log_{10}$ IU/ml以上但仍高于100 IU/ml为应答不佳;Aljumah等^[15]认为ETV治疗12个月后HBV DNA仍在15~200 IU/ml为应答不佳;对于TDF应答不佳,Du^[16]定义为TDF治疗24周后HBV DNA下降 $1 \times \log_{10}$ IU/ml以上但仍高于12 IU/ml,Song等^[17]定义为抗病毒治疗48周后HBV DNA下降 $2 \times \log_{10}$ IU/ml以上但仍高于20 IU/ml。

1.2 应答不佳的发生率 因评估标准不同,目前尚缺乏明确的应答不佳发生率流行病学数据。Koike等^[18]、Cai^[19]等随机对照研究显示,ETV和TDF抗病毒治疗48周后完全病毒学应答(complete virus response, CVR)率分别为66.08%~71.09%和77.07%~80.65%;前瞻性队列研究显示^[20-22],ETV和TDF在CHB初治患者抗病毒治疗48周后CVR率分别为72.4%~78.7%和81.0%~85.2%。各指南及相关临床研究表明,未实现CVR的患者主要包括应答不佳、病毒学突破、原发无应答3种类型,因不同地区不同时间对三者评估标准不一,缺乏准确的流行病学资料,Liu等^[23]研究显示ETV治疗者病毒学突破第1年为0%,第2年约为4.5%,Huang等^[24]随访3年发现TDF病毒学突破发生率仅为3.9%;ETV和TDF原发性无应答的概率较小^[25],可见应答不佳是CHB患者NAs抗病毒治疗失败的主要

部分,其发生率为1/10~1/5。从直接方面评估,Choi等^[10]回顾性研究分析显示ETV应答不佳发生率为14.3%,Aljumah等^[15]回顾性分析显示ETV初治及经治者应答不佳发生率分别为17%和9%,但研究提出治疗12个月无应答(HBV DNA ≥ 200 IU/ml)发生率分别为32%和75%。

2 应答不佳发生的原因

在评估应答不佳时,首先要评估患者依从性。Tao等^[26]回顾性分析了213例ETV或TDF单药治疗24周应答不佳的患者,改善用药依从性(包括正确ETV和TDF给药时间及每月少于3次漏服药物)6个月后CVR率为78.9%,而76例未改变用药习惯患者的CVR率为31.6%($P < 0.001$),提示用药依从性差是应答不佳的高危因素($OR = 77.511$)。Abreu等^[27]回顾性调查显示不规律服用NAs患者应答不佳发生率达到了67%,显著高于规律服药人群。Truon等^[28]研究显示依从性好的CHB患者抗病毒治疗96周后约90%可实现完全病毒学抑制,而依从性差的患者只有50%。因此指南也提出应答不佳评估需排除用药依从性差的情况。

在排除依从性因素后,耐药突变可能是CHB患者应答不佳的主要原因。Chen等^[29]对75例LAM耐药和98例无LAM耐药患者应用ETV治疗48周,应答不佳发生率分别为45.33%和7.14%($P = 0.001$);Wang等^[30]对131例初治和41例有LAM或LdT或ADV耐药的CHB患者应用TDF治疗48周后应答不佳率分别为19.8%和29.27%($P < 0.05$);Yap等^[31]研究也得出相同结论。上述研究均提示耐药突变可增加应答不佳发生率。

既往非一线NAs治疗史也可能增加应答不佳发生率。Wang等^[30]对131例NAs初治和105例有ADV、LAM、LdT治疗史CHB患者应用TDF治疗48周后应答不佳率分别为19.8%和29.4%($P < 0.05$);Liu等^[23]对33例初治和56例有ADV、LAM、LdT治疗史的CHB患者应用ETV单药治疗48周,应答不佳发生率分别为15.0%和39.0%;Kim等^[32]回顾分析也支持这一观点。上述研究均提示非一线NAs治疗可增加应答不佳发生率。

3 应答不佳的危害

应答不佳与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生密切相关,Nam等^[33]随访325例ETV或TDF治疗4年以上的CHB患者,研究显示未能在1年内实现CVR患者较1年内实现CVR患者具有更高的肝纤维化发生率($HR = 1.95$)和HCC发生率($HR = 4.54$);Shin等^[34]研究发现应答不佳是HCC发生的

主要危险因素($HR = 2.536, P = 0.002$); REVEL研究显示HBV DNA < 300 拷贝/ml和HBV DNA $> 10^6$ 拷贝/ml者的HCC累计发生率分别为1.3%和14.9%^[35]; Kim等^[36]研究显示5年内HBV DNA < 2000 IU/ml和HBV DNA < 12 IU/ml者的HCC发生率分别为14.3%和7.5%。上述研究提示尽快实现CVR,降低肝脏炎症和组织学进展,能够降低肝纤维化、肝硬化和HCC的发生风险,并最终降低HBV相关疾病病死率^[4,37-40]。

CHB患者如未能尽快实现CVR,持续病毒复制将导致丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)持续升高,促进肝纤维化、肝硬化和肝功能失代偿甚至HCC的发生,增加患者死亡风险^[34,36]。Mahababi等^[41]回顾性分析了86例NAs应答不佳和100例未治疗的CHB患者,显示NAs应答不佳患者耐药突变发生率更高(1.7%~2.28% vs 0.38%),在常见rtM204I/V突变者更为突出(23.10%~68.75% vs 4%),同时应答不佳患者中还发现了L72I、I187L、D263E、I266R/M新突变类型,提示应答不佳可能带来更多的耐药突变。可见应答不佳不仅可促进HBV相关肝病进展,且可能增加患者耐药突变,因此需重视此类患者的识别及治疗。

4 应答不佳的治疗

目前各指南对于一线NAs应答不佳患者的治疗推荐不同,我国2019版指南^[2]推荐在核苷类似物(ETV)和核苷酸类似物(TDF、TAF)间换用或者联用;APASL指南将评估时间提前至24周,考虑应答不佳和基线高病毒载量相关,推荐继续原方案治疗^[4];EASL 2017指南同样考虑应答不佳与高病毒载量相关,如HBV DNA持续降低时建议继续原方案单药治疗,HBV DNA水平稳定后可考虑联合治疗方案^[5];AASLD 2016版指南未明确应答不佳的概念,但提出ETV或TDF治疗发生低病毒血症或持续病毒血症CHB患者继续原单药治疗,尚无证据支持换新药或联合其他药物治疗^[3]。

4.1 ETV应答不佳CHB患者的治疗

4.1.1 继续ETV治疗对比换用TDF治疗 ETV应答不佳可能需及时更换治疗方案,Choi等^[10]回顾性分析发现41例ETV治疗48周以上应答不佳患者继续ETV治疗,在第96周、144周、192周的累计病毒学应答率分别为78.0%、92.1%和95.1%,提示ETV应答不佳患者继续ETV治疗也能达到较高的病毒学应答率,但该研究为观察性且未换用TDF作为对照;而Yim等^[11]对45例ETV治疗应答不佳患者的多中心随

机对照试验显示,延长ETV治疗和换用TDF治疗48周后CVR率按意向性分析分别为17.4%和50.0%($P = 0.02$),按实际方案分析分别为20.0%和55.0%($P = 0.022$),而不良反应无统计学差异。因此,目前研究表明ETV应答不佳患者应及时换用TDF治疗,而不应延长ETV治疗时间。

4.1.2 TDF治疗与ETV + TDF治疗疗效 ETV应答不佳患者联合TDF疗效并不优于换用TDF治疗,Lu等^[12]对68例ETV应答不佳患者换用TDF单药(25例)和ETV + TDF(43例)治疗,第24周、48周的CVR率分别为71%和83%($P = 0.23$)、86%和84%($P = 0.85$);Yip等^[13]对42例ETV应答不佳患者换用TDF单药或ETV + TDF治疗,CVR率在第24周、48周分别为83%和83%、100%和97%($P > 0.05$)。Chen等^[6]对5项ETV应答不佳患者换用TDF和TDF + ETV治疗的Meta分析显示,TDF(组212例)和ETV + TDF组(196例)在第24周和48周的病毒学应答率无显著差异,上述研究提示ETV应答不佳患者换用TDF单药或ETV + TDF联合治疗具有相似的疗效及安全性。但Wang等^[14]回顾性分析了143例ETV应答不佳患者换用TDF(63例)和ETV + TDF(80例)治疗,第48周病毒学应答分别为71.4%和88.8%($P = 0.009$),提示ETV应答不佳患者加用TDF疗效优于换用TDF。

4.1.3 TAF治疗 TAF可能为CHB应答不佳患者更优的治疗选择,多项临床III期双盲随机试验显示TAF疗效及安全性不劣于TDF,且有长达3年研究也未发现药物治疗相关严重不良反应发生,欧洲指南推荐60岁以上、有骨密度减低风险或肾功能改变的CHB患者TAF疗效优于TDF;且肾功能受损成人CHB患者如肌酐清除率 > 15 ml/min则无需调整TAF剂量^[5,7,42-46]。

Li等^[47]研究显示TAF在低病毒血症(LLV,抗病毒治疗48周后 20 IU/ml $< \text{HBV DNA} \leq 2000$ IU/ml)患者中具有较好的疗效及安全性,其对211例ETV-LLV患者换用TAF或继续ETV治疗24周的CVR率分别为54.9%和8.3%($P < 0.001$),倾向性匹配分析75例TAF治疗组和75例ETV治疗组患者24周后CVR率分别为62.7%和9.3%($P < 0.001$),而不良反应无统计学差异;Ji等^[48]纳入247例ETV治疗LLV的CHB患者进行倾向性评分匹配分组,换用TAF治疗组与继续ETV治疗组的第24周和第48周CVR率分别为56.7% vs 7.3%和76.1% vs 13.6%;胡璇等^[8]研究24例应答不佳(治疗48周HBV DNA > 2000 IU/ml)和67例LLV的CHB患者,其中既往使用TDF 13例、ETV 65例,换用TAF

治疗第24周的CVR率分别为29.2%和76.1%、第48周的CVR率分别为75.0%和88.1%，同时第48周血清肌酐和eGFR较基线相比有显著改善，分别为66 $\mu\text{mol/L}$ vs 72.5 $\mu\text{mol/L}$ ，108.9 ml/(min·1.73 m^2) vs 105.6 ml/(min·1.73 m^2) (P 均 < 0.001)，提示TAF在ETV应答不佳或LLV患者中具有较好疗效与安全性。Zeng等^[49]研究也显示TAF对于CHB应答不佳或LLV患者具有良好疗效及肝功能获益，Yamashige等^[50]研究也支持这一结论。

4.2 TDF应答不佳CHB者的治疗 现有研究支持TDF应答不佳患者继续TDF单药治疗，Du等^[16]回顾性分析了391例TDF单药初治且无NAs耐药的CHB患者的资料，对24周时177例TDF应答不佳患者继续原方案治疗随访36个月，127例(71.8%)患者实现CVR，实现CVR平均时间为14个月，同时累积CVR率在第1年、2年、3年分别为42.4%、79.7%和90.2%，且分析发现HBeAg阳性、治疗前HBV DNA高水平及肝纤维化的CHB患者应答不佳发生率更高；Song等^[17]回顾性分析了232例TDF初治患者的资料，其中42例患者在48周时被评估为应答不佳，继续TDF治疗有39例(92.9%)实现CVR，实现CVR平均时间为18个月，第12个月、24个月和36个月的累积CVR率分别为79.8%、88.2%和95.6%，未实现CVR的患者有1例失访，2例随访结束时HBV DNA仍呈下降趋势，HBeAg阳性、基线及第12周和24周HBV DNA水平高是发生应答不佳的高危因素。同时许多研究显示CHB患者TDF疗效优于ETV，且在ETV应答不佳患者中TDF单药挽救治疗和ETV + TDF疗效无统计学差异^[12,13,26,51-53]。因此，TDF应答不佳患者换用ETV单药需谨慎，建议继续TDF治疗，但尚无TDF应答不佳患者换用ETV和继续TDF治疗疗效对比研究，亦缺乏继续TDF和TDF + ETV治疗对比研究。同时目前TAF的出现或许会带来更多治疗选择。

5 总结

ETV/TDF抗病毒治疗是近年解决HBV感染这一公共卫生安全问题的重要手段，但应答不佳的出现对此提出了新的挑战，正确评估应答不佳和选择恰当的治疗方案是临床实践中的难点。目前认为用药依从性差、耐药突变、既往非一线NAs治疗史是发生应答不佳的重要原因。ETV应答不佳患者应及时换用TDF或TAF，也可考虑加用TDF或TAF；TDF应答不佳患者可考虑继续TDF治疗或加用ETV。

目前应答不佳存在的主要问题，一方面是其评估标准和治疗策略仍缺乏统一共识，各国的标准

和建议不同且其临床证据等级低，另一方面是关于ETV和TDF应答不佳患者的治疗最优策略尚不明确，尤其是TAF相关方案的临床应用还有待进一步研究。

参考文献

- [1] WHO. Hepatitis B[EB/OL]. [2022-04-18]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [2] 蒋晓萍, 赵红. 一线核苷(酸)类药物对慢性乙型肝炎患者脂质代谢的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(1): 1-5.
- [3] 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.
- [4] SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 1-98.
- [5] 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.
- [6] CHEN J, ZHAO S S, LIU X X, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir versus tenofovir plus entecavir in the treatment of chronic hepatitis b in patients with poor efficacy of entecavir: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(9): 1870-1880.
- [7] AGARWAL K, BRUNETTO M, SETO W K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 672-681.
- [8] 胡璇. 丙酚替诺福韦对慢性乙型肝炎经治患者疗效和安全性初探[D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [9] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12): 938-961.
- [10] CHOI H N, SONG J E, LEE H C, et al. Efficacy of prolonged entecavir monotherapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients exhibiting a partial virologic response to entecavir[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2015, 21(1): 24-31.
- [11] YIM H J, KIM I H, SUH S J, et al. Switching to tenofovir vs continuing entecavir for hepatitis B virus with partial virologic response to entecavir: a randomized controlled trial[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(11): 1321-1330.
- [12] LU L, YIP B, TRINH H, et al. Tenofovir-based alternate therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(8): 675-681.
- [13] YIP B, CHAUNG K, WONG C R, et al. Tenofovir monotherapy and tenofovir plus entecavir combination as rescue therapy for entecavir partial responders[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(11): 3011-3016.
- [14] WANG Y H, LIAO J, ZHANG D M, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus entecavir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis patients with partial virological response to entecavir[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(3): 302-308.
- [15] ALJUMAH A A, BIN SELAYEM N A, AL-HOWTI S Y, et al. Clinical and virological outcomes of entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B: A real life experience[J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(1): 12-16.
- [16] DU JEONG I, JUNG S W, PARK B R, et al. Clinical course of partial virologic response with prolonged tenofovir therapy in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis b[J]. *Dig Dis*

- Sci,2017,62(10):2908-2914.
- [17] SONG J E, LEE C H, KIM B S. Efficacy of long-term tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with partial virologic response in real practice[J]. Korean J Intern Med,2019,34(4):802-810.
 - [18] KOIKE K, SUYAMA K, ITO H, et al. Randomized prospective study showing the non-inferiority of tenofovir to entecavir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. Hepatol Res,2018,48(1): 59-68.
 - [19] CAI D, PAN C, YU W, et al. Comparison of the long-term efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: a large, multicentre, randomized controlled trials[J]. Medicine(Baltimore),2019,98(1):e13983.
 - [20] CHOI J, KIM H J, LEE J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis b: a Korean nationwide cohort study[J]. JAMA Oncol,2019,5(1):30-36.
 - [21] LEE S W, KWON J H, LEE H L, et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis[J]. Gut,2020,69(7):1301-1308.
 - [22] PARK J W, KWAK K M, KIM S E, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. BMC Gastroenterol,2017,17(1):39.
 - [23] LIU K, XIANG X, BAO R, et al. A five years study of antiviral effect of entecavir in Chinese chronic hepatitis B patients[J]. Sci Rep,2016,6:28779.
 - [24] HUANG M, LIN G, SHI H, et al. TDF monotherapy is effective regardless of prior nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis b patients in china[J]. Biomed Res Int,2017,2017:2463197.
 - [25] 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]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(5):527-533.
 - [26] TAO Y C, WANG M L, ZHANG D M, et al. Optimal drug administration manner would rescue partial virological response in chronic hepatitis B patients with entecavir or tenofovir treatment[J]. J Viral Hepat,2020,27(7):731-738.
 - [27] ABREU R M, BASSIT L C, TAO S, et al. Long-term virological and adherence outcomes to antiviral treatment in a 4-year cohort chronic HBV study[J]. Antivir Ther,2019,24(8):567-579.
 - [28] TRUONG J, SHADBOLT B, OOI M, et al. Week 4 viral load predicts long-term suppression of hepatitis B virus DNA during antiviral therapy: improving hepatitis B treatment in the real world[J]. Intern Med J,2017,47(1):50-56.
 - [29] CHEN C H, HU T H, HUNG C H, et al. Antiviral effect of entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve and nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients without virological response at week 24 or 48 of therapy[J]. J Viral Hepat,2014,21(8):e55-e64.
 - [30] WANG H M, HUNG C H, LEE C M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide analog-naïve and nucleos(t)ide analog-experienced chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol,2016,31(7):1307-1314.
 - [31] YAP D Y H, TANG C, FUNG J Y Y, et al. Long-term data on entecavir treatment for treatment-naïve or lamivudine-resistant chronic hepatitis B infection in kidney transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis,2019,21(5):e13143.
 - [32] KIM Y M, SHIN H P, LEE J I, et al. Real-world single-center experience with entecavir and tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve and experienced patients with chronic hepatitis B[J]. Saudi J Gastroenterol,2018,24(6):326-335.
 - [33] NAM J Y, CHANG Y, CHO H, et al. Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HBeAg-positive high viral load chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat,2018,25(5):552-560.
 - [34] SHIN S K, YIM H J, KIM J H, et al. Partial virological response after 2 years of entecavir therapy increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis b virus-associated cirrhosis[J]. Gut Liver,2021,15(3):430-439.
 - [35] CHEN C J, YANG H I, 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.
 - [36] 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.
 - [37] TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2016,63(1):261-283.
 - [38] WU C Y, CHEN Y J, HO H J, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. JAMA,2012,308(18):1906-1914.
 - [39] LIN C L, KAO J H. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol,2013,28(1):10-17.
 - [40] WONG G L, CHAN H L, MAK C W, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis[J]. Hepatology,2013,58(5):1537-1547.
 - [41] MAHABADI M, ALAVIAN S M, NOROUZI M, et al. Mutational analysis of reverse transcriptase and surface proteins of patients with partial virological response during mono and combination antiviral therapies in genotype D chronic hepatitis B[J]. Electron Physician,2016,8(6):2466-2474.
 - [42] 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.
 - [43] BYRNE R, CAREY I, AGARWAL K. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence[J]. Therap Adv Gastroenterol,2018,11:1-12.
 - [44] CHILDS-KEAN L M, EGELUND E F, JOURJY J. Tenofovir Alafenamide for the Treatment of Chronic Hepatitis B Monoinfection[J]. Pharmacotherapy, 2018,38(10):1051-1057.
 - [45] FONG T L, LEE B T, TIEN A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide[J]. J Viral Hepat,2019,26(5):561-567.
 - [46] LAMPERTICO P, BUTI M, FUNG S, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2020,5(5):441-453.
 - [47] LI Z B, LI L, NIU X X, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with low-level viraemia[J].

- Liver Int,2021,41(6):1254-1264.
- [48] JI D, LI Z B, WANG C Y, et al. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis b patients with low-level viremia: A prospective real-world study[J]. Hepatology,2021,74(SUPPL 1):499A.
- [49] ZENG A J, LI L, DING H. Efficacy and safety of switching to tenofovir alafenamide for decompensated hepatitis B cirrhotic patients with poor response to nucleos(t) ide analogs therapy/low-level viremia[J]. Hepatology,2021,74(SUPPL 1):506A.
- [50] YAMASHIGE D, HOSAKA T, SUZUKI F, et al. Effectiveness of tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with a poor response to the previously used nucleos(t)ide analogs[J]. J Gastroenterol,2021,56(11):1008-1021.
- [51] CHEN M B, WANG H, ZHENG Q H, et al. Comparative efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2019,14(11):e0224773.
- [52] LEE S H, CHEON G J, KIM H S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy is superior to entecavir-adeфовir combination therapy in patients with suboptimal response to lamivudine-adeфовir therapy for nucleoside-resistant HBV: a 96-week prospective multicentre trial[J]. Antivir Ther,2018,23(3):219-227.
- [53] LI X, LUO J, ZHU C, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate switch therapy in chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir-based combination therapy[J]. Exp Ther Med,2019,17(2):1196-1205.

收稿日期: 2022-04-22

李海福, 黄泽炳, 黄燕. 慢性乙型肝炎患者ETV/TDF应答不佳研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(1): 34-39.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿医学名词和文字的要求

来稿中医学名词要求: 应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中医名词术语按 GB/T 16751.1/2/3-1997《中医临床诊疗术语疾病部分/证候部分/治法部分》和 GB/T 20348-2006《中医基础理论术语》执行, 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008《耳穴名称与定位》执行。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。确需使用商品名时应先注明其通用名称。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。

来稿中文字要求: 严格执行《中华人民共和国国家通用语言文字法(2000-10-31)》和新闻出版总署 2010 年 12 月 24 日发布的《关于进一步规范出版物文字使用的通知》, 以及 1992 年新闻出版总署、国家语言文字工作委员会发布的《出版物汉字使用管理规定》, 以 1986 年 10 月国家语言文字工作委员会重新发布的《简化字总表》和 1988 年 3 月国家语言文字工作委员会和新闻出版总署发布的《现代汉语通用字表》为准。

本刊编辑部