

替诺福韦酯治疗乙型肝炎的临床研究

邢卉春, 成军 (首都医科大学北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

核苷(酸)类似物在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的应用使许多患者得到益处,但在长期治疗过程中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)耐药变异的发生,使临床效果明显受限。■此,新的抗病毒药物不断出现。替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)是一种与阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)相似的单磷酸腺苷类似物,于2001年10月被美国FDA批准用于HIV感染的治疗。但近来TDF在HIV合并HBV感染或HBV单独感染的慢性乙型肝炎患者中的研究显示其有很强的抑制HBV作用,本文就相关临床研究进展作一综述。

1 替诺福韦酯的药学特性及其抗病毒作用

替诺福韦酯是替诺福韦双异丙酰氧基甲酯延胡索酸盐,是替诺福韦的酯类前体。替诺福韦是一种无环的5'-单磷酸腺苷类似物,■服吸收较差,酯化的替诺福韦■服吸收率明显提高,并能提高细胞对其摄取能力。TDF■服后很快水解为替诺福韦,被细胞激酶磷酸化生成具有药理活性的产物替诺福韦二磷酸,然后与5'-三磷酸脱氧腺苷酸竞争参入到病毒DNA链中,由于缺乏3'-OH导致DNA链延长受阻而抑制病毒复制。药代动力学研究显示,TDF■服300 mg/d的生物利用度为25%,标准脂肪餐可使其增加至39%。在HIV感染者的研究显示TDF血清清除半衰期为14.4小时,主要经肾脏排泄。轻度肾功能不全(肌酐清除率> 50 ml/min)对其■服吸收率和清除率均无明显影响;中度~重度肾功能不全(肌酐清除率< 50 ml/min)者的肾脏清除率明显下降^[1],但替诺福韦可经血液透析而有效清除。HepG2及原代肝细胞研究^[2]显示,TDF的细胞内半衰期为95小时。体

外实验显示TDF对逆转录病毒及嗜肝DNA病毒均有较强的抗病毒活性。TDF可剂量依赖性的抑制HBV DNA聚合酶的活性,在2.2.15细胞中,替诺福韦与阿德福韦有相似的抗病毒活性,但当分子酯化后其抗病毒活性分别增加50倍及10倍。存在rtN236T的ADV耐药株对TDF敏感性仅降低3~4.2倍。长期应用TDF的HIV/HBV感染者,HBV常出现rtA194T变异,TDF抑制rtA194T变异株的EC₅₀仅增加了1.5倍,对拉米夫定(lamivudine, LAM)变异株的EC₅₀也仅增加了2.1倍。提示TDF对野生型HBV、ADV耐药株、LAM耐药株均有很好的抗病毒作用。

2 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究

2.1 替诺福韦酯治疗HIV/HBV合并感染的慢性乙型肝炎的临床研究 早在2001年,TDF就被美国FDA批准用于HIV感染者的抗病毒治疗,■此,TDF治疗慢性乙型肝炎的临床研究最初均来自于HIV/HBV共感染者。Stephan等^[3]对接受含TDF的抗逆转录病毒治疗的31例HIV/HBV共感染者的分析发现,基线时高病毒载量(HBV DNA > 6 log₁₀拷贝/ml)的20例患者经过48周治疗,HBV DNA降低了5.37 log₁₀拷贝/ml,其中HBV DNA < 200拷贝/ml及< 400拷贝/ml者分别为11例和3例,在(3.36~4.32) log₁₀拷贝/ml的有6例。对HBV DNA > 400 拷贝/ml的4例患者进行了HBV基■序列测定,未发现相关的耐药变异,亦未发现病毒学反弹;低病毒载量(HBV DNA < 6 log₁₀拷贝/ml)的11例患者经48周治疗后,HBV DNA均检测不到,其中2例HBeAg低于检测下限,1例HBsAg低于检测下限。这提示TDF能有效抑制HIV/HBV共感染者的HBV复制。Van等^[4]对5例经LAM治疗2~3年

通讯作者:成军 Email: cj@genetherapy.com.cn

后失败(4例基线测定有L528M和M552V变异,1例有M552I/V/L/M551I变异)的HBV/HIV混合感染者加用TDF治疗,经24~30周治疗后,患者血清HBV DNA载量平均降低了 $(4.5 \pm 0.9) \log_{10}$ 拷贝/ml;在基线时ALT升高的1例患者经治疗后复常。整个治疗期间无TDF相关的严重不良反应,提示TDF可抑制LAM耐药性HBV的复制。Peters等^[5]报道了一项前瞻性多中心随机双盲对照试验——ACTG A5127,比较分析了ADV与TDF对HIV/HBV共感染者抗HBV的效果,52例患者随机分入ADV治疗组(25例)及TDF治疗组(27例),所有患者基线HBV DNA均 $> 10^3$ 拷贝/ml, HIV-1 RNA $< 10^4$ 拷贝/ml,入组前所有患者均至少进行了12周的常规抗逆转录病毒治疗并在整个研究中继续进行,其中94%(47例)存在YMDD变异(平均接受LAM治疗1554天)、86%为HBeAg阳性、ALT平均为52 U/L。在完成48周治疗的35例患者中,ADV组及TDF组HBV DNA分别下降了 $4.03 \log_{10}$ 拷贝/ml及 $5.74 \log_{10}$ 拷贝/ml;ALT复常率分别为25%及36%;分别有5例和6例患者治疗中出现ALT升高。不良反应主要有血磷酸盐减少,未见到肌酐较基线升高 ≥ 0.5 mg/dl者。提示两药在HIV/HBV共感染者均为安全有效的抗HBV药。另一项在泰国进行的随机临床对照研究^[6],36例未曾用过抗逆转录病毒治疗的HIV/HBV共感染者分别接受包括LAM单药、TDF单药或LAM/TDF联合的HAART治疗,48周后HBV DNA从基线分别降低了 $4.07 \log_{10}$ 拷贝/ml、 $4.57 \log_{10}$ 拷贝/ml及 $4.73 \log_{10}$ 拷贝/ml;HBV DNA $< 3 \log_{10}$ 拷贝/ml的比率分别为46%、92%及91%;各组间HBeAg消失及血清转换、HBsAg消失的比率均无明显差异。LAM治疗组中有2例分别出现rtL180M + rtM204V及rtM204I变异。最近Quiros等^[7]报道对10例LAM治疗失败的HIV/HBV共感染者用TDF长期治疗(111~189周)可获得持续的治疗应答,对1例含有rtL180M + rtM204V变异而对恩替卡韦耐药者以TDF抗病毒治疗获得成功。提示在HIV/HBV共感染者,TDF能有效抑制核苷(酸)初治患者或已接受治疗者的HBV DNA复制,是有前途的新型

抗HBV治疗药物。

2.2 TDF治疗未合并HIV感染的慢性乙型肝炎的临床研究 基于TDF在HIV/HBV共感染者中显示较好的抗HBV复制作用,大量研究转向用TDF治疗HBV单一感染的慢性乙型肝炎。规模较大的是2个应用TDF或ADV治疗HBeAg阳性初治和HBeAg阴性的代偿性慢性乙型肝炎的随机、双盲、多中心的III期注册临床试验,该研究48周的研究结果已在2007年11月美国召开的第58届美国肝病年会(AASLD)公布,之后又报道了72周研究结果。

TDF与ADV对照的HBeAg阳性慢性乙型肝炎的随机、双盲、多中心的III期临床试验^[8]入组标准为:18~69岁、单一HBV感染的HBeAg阳性的代偿性慢性乙型肝炎患者、HBV DNA $> 10^6$ 拷贝/ml, ALT $> 2 \times$ 正常值上限(ULN),Knodell炎症坏死积分 ≥ 3 分。入组病例266例,平均年龄34岁,69%为男性,52%为白种人,36%来自亚洲,基线HBV DNA为 $8.7 \log_{10}$ 拷贝/ml,均未曾接受核苷(酸)类药物治疗。按2:1比例随机双盲分组,分别给予TDF(300 mg/d)($n = 176$)和ADV(10 mg/d)($n = 90$)。治疗48周时开盲,此后两组均给予TDF治疗至5年。于治疗前、治疗48周和治疗5年结束时,分别行肝脏活检;采用罗氏COBAS TaqMan法(最低检测限为169拷贝/ml)检测HBV DNA。主要疗效指标为完全应答,即HBV DNA < 400 拷贝/ml、组织学Knodell积分降低 ≥ 2 分和无纤维化进展。治疗48周时TDF和ADV组完全应答率分别为67%和12%($P < 0.001$),组织学改善率分别为74%和68%($P > 0.05$),HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率分别为74%和12%($P < 0.001$),ALT复常率分别为69%和54%($P = 0.018$),HBeAg血清转换率分别为21%和18%($P > 0.05$),HBsAg消失率分别为3%和0($P = 0.018$)。治疗至72周,TDF组HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率提高到79%(ITT评价法),ALT复常率提高到77%;64周的HBeAg血清转换率提高到26%,HBsAg消失率提高到5%。由ADV转为TDF治疗24周时,HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率

■12%提高到76% (ITT评价法); ALT复常率■54%提高到61%。

TDF与ADV对照的HBeAg阴性慢性乙型肝炎的随机、双盲、多中心的III期临床试验^[9]入组标准: HBV DNA $> 10^5$ 拷贝/ml, ALT $> \text{ULN}$ 的代偿期慢性乙型肝炎; 余入组标准、治疗方案、检测指标和主要疗效指标均与GS-174-103试验相同。共375例患者入组, 平均年龄44岁, 77%为男性, 65%为■种人, 25%来■亚洲; 其中18%曾用过LAM, 基线HBV DNA为7.8 \log_{10} 拷贝/ml, 64%患者ALT $> 2 \times \text{ULN}$ 。治疗至48周时, TDF和ADV组取得的完全应答率分别为71%和49% ($P < 0.001$), 组织学改善率分别为72%和69% ($P > 0.05$), HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率分别为92%和59% ($P < 0.001$), ALT复常率分别为77%和78% ($P > 0.05$)。治疗至72周时, TDF组HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率为91% (ITT评价法), ALT复常率提高到79%。■ADV转为TDF治疗24周时, HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率■59%提高到88% (ITT评价法); ALT复常率为77%。提示对于核苷初治的HBeAg阴性或曾用过核苷类似物治疗的HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者, TDF抗病毒疗效均明显优于ADV, ■随着疗程延长抗病毒疗效有所提高。上述两项研究中未见到患者发生血清肌酐升高达0.5 mg/dl或肌酐清除率 < 50 ml/min的情况, ALT升高的比率很低 (TDF组为1.2%, ADV组为0.8%), 未见耐药变异的发生。患者对72周TDF治疗亦有良好的耐受性。

在上述2个试验中, 入组时就存在代偿期肝硬化的病例有123例 (19%), 其中HBeAg阳性者72例、HBeAg阴性者51例, 81例接受TDF治疗, 42例接受ADV治疗。治疗48周结果显示TDF组HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率为85%, 组织学应答率为79%, ALT复常率为69%, 而ADV组HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率仅为48%, 组织学应答率及ALT复常率与TDF组相当, 提示在代偿期肝硬化患者, TDF能更有效地抑制HBV DNA复制, 患者对TDF及ADV的耐受性及安全性与非肝硬化患者无

明显差别^[10]。

基于上述两项III期临床试验结果, 欧盟委员会及美国FDA分别于2008年4月及2008年8月批准TDF在其所属地区用于乙型肝炎的抗病毒治疗。此外, TDF在土耳其及新西兰也已获准用于乙型肝炎的治疗。

2.3 替诺福韦酯治疗曾服核苷(酸)类似物治疗的慢性乙型肝炎的临床研究 Manns等^[11]对TDF的III期注册临床试验的资料进行分层分析, 对曾用过LAM治疗的70例慢性乙型肝炎与未曾用过LAM的571例患者比较, 基线时两组患者HBV DNA水平及ALT水平均相当, 治疗48周后, HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率分别为88%和86%, 组织学改善率分别为80%和72%, ALT复常率分别为78%和74%, TDF在两组间的安全性及耐受性亦相当。提示是否曾接受过LAM治疗对TDF疗效影响不大。德国学者Van等^[12]在2007美国肝病年会上报道了一项在德国、荷兰的13个中心进行的TDF单药治疗曾服核苷(酸)类似物的慢性乙型肝炎的多中心■前瞻性研究, 121例慢性乙型肝炎患者的基线HBV DNA $> 10^5$ 拷贝/ml, 其中105例曾接受过LAM治疗, 75例■于LAM耐药而换用ADV, 除14例■于ADV基■型耐药而另行分析及6例依从性差的病例, 101例患者均接受TDF 300 mg/d治疗, 平均治疗时间(14.8 ± 12)个月。治疗24周和48周时, HBV DNA从基线的(6.7 ± 1.3) \log_{10} 拷贝/ml分别降低了3.8 \log_{10} 拷贝/ml和4.1 \log_{10} 拷贝/ml, 分别有72%和91%患者的HBV DNA < 400 拷贝/ml; 治疗基线时ALT升高的85例患者中, 治疗48周时复常率为78%。治疗基线时的年龄、性别、是否合并肝硬化、HBeAg状态和LAM耐药均未影响TDF的治疗应答。整个治疗过程中未见HBV DNA $> 1 \log_{10}$ 拷贝/ml的病毒学反弹和TDF耐药出现。在2008欧洲肝病年会上又报道一项■15个中心参加的多中心■前瞻性研究^[13], 127例慢性乙型肝炎患者除6例为初治患者外其余均接受过不同疗程及不同类型的核苷(酸)类似物抗病毒治疗■应答不佳, 其中单独用LAM或ADV的分别为16例、9例; 用

LAM后换用ADV或LAM + ADV的分别为72例及21例, 用LAM后换用恩替卡韦(entecavir, ETV)或单用ETV的分别为1例及2例。在接受TDF 300 mg/d治疗12个月后, 剩余103例患者中HBV DNA平均降低了4.1 \log_{10} 拷贝/ml、85%患者HBV DNA检测不到、16%获得HBeAg转换、70%ALT复常。未发现病毒学反弹及相关耐药变异。Leemans等^[14]对LAM耐药者加用TDF 300 mg/d可使病毒载量下降(6.8~2.3) \log_{10} 拷贝/ml, 其中10例患者中换用ADV后有6例患者HBV DNA上升(2.8~4.5) \log_{10} 拷贝/ml, 3例患者再次换用TDF后病毒迅速下降, 提示在曾用LAM治疗的单一HBV感染的慢性乙型肝炎患者, TDF治疗可有效地抑制病毒复制, 改善肝脏炎症且无耐药发生; 其疗效与核苷(酸)类初治患者相当; 在经过LAM治疗的患者加用TDF较ADV能更有效地抑制病毒复制。

由于TDF与ADV结构相似, TDF对曾用过ADV并发生相关基■耐药变异的情况则有所不同。Ratziu等^[15]报道曾用LAM(出现rtL180M/rtM204V变异)后换用ADV应答不佳的肝硬化患者出现肝脏炎症恶化及肝功能失代偿, HBV DNA > 7 \log_{10} 拷贝/ml, 并检测到rtA181T/rtN236T变异。换用TDF 300 mg/d(与ADV重叠1个月)两个月后HBV DNA低于检测线, 肝脏炎症明显改善, 腹水消失。Schilgen等^[16]报道3例对ADV耐药的肝硬化患者出现罕见的基■变异(rtI233V), 换用TDF后有效地抑制了病毒复制。Tan等^[17]对ADV治疗失败者进行研究, 其中6例直接测序或克隆分析表明存在rtA181V、rtA181T、rtI233V或rtN236T变异; 10例接受TDF治疗患者中, 8例获得了病毒学应答; 1例基线时存在ADV耐药和1例治疗过程出现ADV耐药者, 再加用恩■他宾(emtricitabine, FTC)治疗3~12个月后HBV DNA均低于检测线。Van等对10例曾接受LAM治疗, 出现耐药后换用ADV并进一步发生ADV基■耐药(rtA181T/V合并rtN236T位点耐药变异)的HBV单一感染的慢性乙型肝炎患者, 用TDF 300 mg/d单药治疗24周及48周时, HBV DNA分别下降(3.6 ± 1.0) \log_{10} 拷贝/ml

和(4.3 ± 1.2) \log_{10} 拷贝/ml, 分别有8例及9例患者仍能检测到HBV DNA, 8例ALT仍高于正常上限。整个治疗期间均能检测到ADV耐药变异, 2例患者在12个月后加用LAM治疗2个月, HBV DNA低于检测下限且ALT复常。最近, Choe等^[18]对6例在LAM治疗中发生病毒学突破换用ADV治疗无应答的HBV相关肝硬化患者用TDF + LAM进行治疗, 其中5例检测到rtI181和rt236变异, 治疗6个月后有4例HBV DNA低于检测下限(400拷贝/ml), 12个月时所有患者HBV DNA均低于检测下限且4例ALT复常, 2例Child-Pugh评分得到改善, 治疗过程中血清肌酐水平无明显变化。提示TDF对ADV应答不好者或病毒学突破者有较好的抗病毒活性, 其作用明显强于ADV。尽管TDF对ADV基■耐药患者有明显的抗病毒效果, 但要获得HBV DNA完全抑制, 最好用TDF或ADV联合LAM或ETV进行抗病毒治疗; 包括TDF的联合治疗是肝硬化患者或ADV耐药患者有前景的挽救治疗方案。

2.4 小剂量TDF治疗乙型肝炎的临床研究 体外实验显示TDF与ADV抗病毒活性相当, 由于TDF较少引起肾毒性, 所以在体内用量可以到达ADV的30倍, 这也是TDF在临床试验中能够有效抑制ADV耐药株的机理之一^[19]。最近有学者对小剂量TDF的抗病毒活性进行研究^[20]。在11例曾接受LAM抗病毒治疗(44~188周)的HBV相关慢性肝病患者(其中9例为肝硬化, 5例出现YMDD变异, 4例HBV DNA在1000~2000拷贝/ml, 1例HBV DNA > 10⁶拷贝/ml, 6例HBV DNA < 10³拷贝/ml)。换用TDF 75 mg/d平均治疗80周(24~144周), 4例基线时存在YMDD变异者的HBV DNA也低于检测下限(< 10³拷贝/ml); 6例基线时HBV DNA < 10³拷贝/ml者HBV DNA仍保持在可检测到的水平。但当这些患者再换用ADV 10 mg/d治疗后, 7例中有3例出现了病毒学突破(HBV DNA在2700~130 000拷贝/ml), 再次加用LAM后HBV DNA被抑制。提示小剂量TDF在延长疗程的抗病毒治疗中, 能有效保持病毒学的抑制状态, 作用优于ADV。这在经济欠发达地区可降低治疗成

本,但尚需进行大规模的研究来验证。

TDF是近年来研究较热的新型抗HBV的核苷酸类似物,在HIV合并HBV感染及单一HBV感染的相关慢性肝病中显示很强抗HBV效果及较少的不良反应。是目前现有核苷(酸)类似物治疗过程中出现耐药变异者较理想的挽救用药,随着TDF不断推向临床,将使更多患者获益。但目前所获得的TDF抗HBV的系统研究资料仅有72周,失代偿期肝病患者的应用资料很少,与其他核苷(酸)类抗病毒药如克星夫定(clevudine)联合抗病毒效果的研究于2008年7月刚刚启动。与其他核苷(酸)类抗病毒药相似,TDF在长期应用后是否会出现相关的耐药变异?其毒副作用如何?是否可常规应用于失代偿期肝病患者还有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 崔岚,安富荣,王晓燕.核苷酸逆转录酶抑制剂替诺福韦DF[J].中国新药杂志,2004,13:1054-1058.
- [2] Delaney WE, Ray AS, Yang H, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus[J]. Antimicrob Agents Chemother,2006,50:2471-2477.
- [3] Stephan C, Berger A, Carlebach A, et al. Impact of tenofovir-containing antiretroviral therapy on chronic hepatitis B in a cohort co-infected with human immunodeficiency virus[J]. J Antimicrob Chemother,2005,56:1087-1093.
- [4] Van BF, Wünsche T, Schürmann D, et al. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication[J]. Hepatology,2002,36:507-508.
- [5] Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127[J]. Hepatology,2006,44:1110-1116.
- [6] Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al. A Randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naïve individuals in Thailand[J]. Hepatology,2008,48:1062-1069.
- [7] Quiros RE, Calabresi A, Lapadula G, et al. Evidence of long-term suppression of hepatitis B virus DNA by tenofovir as rescue treatment in patients coinfecting by HIV[J]. Antivir Ther,2008,13:341-348.
- [8] Heathcote J, Gane E, DeMan R, et al. A randomized, double-blind, comparison of Tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0103[R]. AASLD,2007,Abstract LB6.
- [9] Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. A randomized, double-blind, comparison of Tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102[R]. 58th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2007). Boston November 2-6, 2007, Abstract LB2.
- [10] Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis[R]. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008). Milan, Italy, April, 23-27, 2008.
- [11] Manns M, Jeffers L, Dalekos G, et al. The antiviral response to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is comparable in lamivudine (LAM)-Naïve and LAM-experienced subjects treated for chronic hepatitis B (CHB) [R]. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008). Milan, Italy, April, 23-27, 2008.
- [12] Van BF, DeMan RA, Erhardt A, et al. First multicenter evaluation of the efficacy of tenofovir in nucleos(t)ide analog experienced patients with HBV monoinfection[R]. AASLD, 2007, Abstract 83.
- [13] Van BF, DeMan RA, Stein K, et al. A multicenter analysis of antiviral response after one year of tenofovir monotherapy in HBV-monoinfected patients with prior nucleos(t)ide analog experience[R]. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008). Milan, Italy, April 23-27, 2008.
- [14] Lccmans WF, Janssen HL, Nicsters HG, et al. Switching patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B virus from tenofovir to adefovir results in less potent HBV-DNA suppression[J]. J Viral Hepat, 2008, 15:108-114.
- [15] Ratzia V, Thibault V, Benhamou Y, et al. Successful rescue therapy with tenofovir in a patient with hepatic decompensation and adefovir resistant HBV mutant[J]. Comparative Hepatology, 2006, 5:1-4.
- [16] Schildgen O, Sirma H, Funk A, et al. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir[J]. N Engl J Med, 2008, 354:1807-1812.
- [17] Tan J, Degertekin B, Wong SN, et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations[J]. J Hepatol, 2008, 48:391-398.
- [18] Choe WH, Kwon SY, Kim BK, et al. Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-positive patients with liver cirrhosis[J]. Liver Int, 2008, 28:814-820.
- [19] 张久聪, 裴青. 治疗慢性乙型肝炎新药-替诺福韦酯[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16:2679-2688.
- [20] Lampertico P, Viganò 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, 133:1445-1451.

收稿日期: 2009-12-10