

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0036-06

慢性乙型肝炎防治指南

十三、核苷(酸)类似物治疗

(一) 拉米夫定 (lamivudine)

国内外随机对照临床试验表明, 每日口服 100 mg 可明显抑制 HBV DNA 水平, HBeAg 血清学转换率随治疗时间延长而提高, 治疗 1、2、3、4 和 5 年后 HBeAg 血清转换率分别为 16%、17%、23%、28% 和 35%^[55]; 治疗前 ALT 水平较高者, 一般 HBeAg 血清学转换率也较高^[56-60]。长期治疗可以减轻炎症, 降低肝纤维化和肝硬化的发生率^[1,2]。随机对照临床试验表明, 本药可降低肝功能失代偿和 HCC 发生率^[21]。在失代偿期肝硬化患者也能改善肝功能, 延长生存期^[61-63]。国外研究结果显示, 拉米夫定治疗儿童慢性乙型肝炎的疗效与成人相似, 安全性良好^[64,65]。

对乙型肝炎肝移植患者, 移植前用拉米夫定; 移植后, 拉米夫定与 HBIG 联用, 可明显降低肝移植后 HBV 再感染, 并可减少 HBIG 剂量。

随用药时间的延长患者发生病毒耐药变异的比例增高(第 1、2、3、4 年分别为 14%、38%、49% 和 66%)^[55,66,67], 从而限制其长期应用。部分病例在发生病毒耐药变异后会出现病情加重, 少数甚至发生肝功能失代偿^[68]。另外, 部分患者在停用本药后, 会出现 HBV DNA 和 ALT 水平升高^[69], 个别患者甚至可发生肝功能失代偿。我国 SFDA 已批准拉米夫定用于肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。

(二) 阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil)

目前临床应用的阿德福韦酯是阿德福韦的前体, 在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用。阿德福韦酯是 5'-单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物。随机双盲安慰剂对照的临床试验表明, 在 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 口服阿德福韦酯

可明显抑制 HBV DNA 复制^[70], 应用 1、2、3 年时的 HBV DNA 转阴率 (<1000 拷贝/mL) 分别为 28%、45% 和 56%, HBeAg 血清学转换率分别为 12%、29% 和 43%; 其耐药发生率分别为 0%、1.6% 和 3.1%^[71]; 治疗 HBeAg 阴性者 1、2、3 年的耐药发生率分别为 0%、3.0% 和 5.9%~11%^[72-74]。本药对拉米夫定耐药变异的代偿期和失代偿期肝硬化患者均有效^[75,76]。在较大剂量时有一定肾毒性, 主要表现为血清肌酐的升高和血磷的下降, 但每日 10mg 剂量对肾功能影响较小^[77], 每日 10mg, 治疗 48~96 周, 有 2%~3% 患者血清肌酐较基线值上升 > 0.5mg/dL [44.2 (mol/L)]。因此, 对应用阿德福韦酯治疗者, 应定期监测血清肌酐和血磷。

阿德福韦酯已获我国 SFDA 批准用于治疗慢性乙型肝炎, 其适应证为肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。本药尤其适合于需长期用药或已发生拉米夫定耐药者。

(三) 恩替卡韦 (entecavir)

恩替卡韦是环戊酰鸟苷类似物。Ⅱ/Ⅲ期临床研究表明, 成人每日口服 0.5mg 能有效抑制 HBV DNA 复制, 疗效优于拉米夫定^[78,79]; Ⅲ期临床研究表明, 对发生 YMDD 变异者将剂量提高至每日 1mg 能有效抑制 HBV DNA 复制^[80]。对初治患者治疗 1 年时的耐药发生率为 0, 但对已发生 YMDD 变异患者治疗 1 年时的耐药发生率为 5.8%^[81]。我国 SFDA 已批准恩替卡韦用于治疗慢性乙型肝炎患者。

(四) 应用核苷(酸)类似物治疗时的监测和随访

治疗前检查: (1) 生化学指标包括 ALT、AST、胆红素、白蛋白等; (2) 病毒学标志包括 HBeAg、抗-HBe 和 HBV DNA 的基线状态或水平; (3) 根据病情需要, 检测血常规、磷酸肌酸激酶和血清肌酐等。另外, 有条件的单位治疗前后可行肝

组织学检查。

治疗过程中应对相关指标定期监测和随访,以评价疗效和提高依从性:(1)生化学指标治疗开始后每月1次,连续3次,以后随病情改善可每3个月1次;(2)病毒学标志治疗开始后每3个月检测1次HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA;(3)根据病情需要,检测血常规、血清磷酸肌酸激酶和肌酐等指标。

无论治疗前HBeAg阳性或阴性患者,于治疗1年时仍可检测到HBV DNA,或HBV DNA下降 $<2 \log_{10}$ 者,应改用其他抗病毒药物治疗(可先重叠用药1~3个月)。但对肝硬化或肝功能失代偿患者,不可轻易停药。

十四、免疫调节治疗

免疫调节治疗是慢性乙型肝炎治疗的重要手段之一,但目前尚缺乏乙型肝炎特异性免疫治疗方法。胸腺肽 $\alpha 1$ 可增强非特异性免疫功能,不良反应小,使用安全,对于有抗病毒适应证,但不能耐受或不愿接受干扰素和核苷(酸)类似物治疗的患者,有条件可用胸腺肽 $\alpha 1$ 1.6mg,每周2次,皮下注射,疗程6个月(II-3)。

十五、其他抗病毒药物及中药治疗

苦参素(氧化苦参碱)系我国学者从中药苦豆子中提取,已制成静脉内和肌肉内注射剂及口服制剂。我国的临床研究表明,该药具有改善肝脏生化学指标及一定的抗HBV作用^[82-84]。但其抗HBV的确切疗效尚需进一步扩大病例数,进行严格的多中心随机对照临床试验加以验证。

中医中药治疗慢性乙型肝炎在我国应用广泛,但多数药物缺乏严格随机对照研究,其抗病毒疗效尚需进一步验证。

十六、关于联合治疗

1. 不推荐干扰素联合拉米夫定治疗HBeAg阳性或阴性慢性乙型肝炎(I)。对IFN- α 、拉米夫定序贯治疗的效果尚需进一步研究(II-2)。

2. 不推荐拉米夫定联合阿德福韦酯用于初治或未发现拉米夫定耐药突变的慢性乙型肝炎患者

(I)。

3. 有研究报道,拉米夫定和胸腺肽 $\alpha 1$ 的联合治疗可提高持久应答率,但尚需进一步证实。

4. 干扰素或拉米夫定与其他药物(包括中草药)联合治疗慢性乙型肝炎的疗效也需进一步证实。

十七、抗病毒治疗的推荐意见

(一)慢性HBV携带者和非活动性HBsAg携带者

对慢性HBV携带者,应动员其做肝组织学检查,如肝组织学显示Knodell HAI ≥ 4 ,或 $\geq G2$ 炎症坏死者,需进行抗病毒治疗。如肝炎病变不明显或未做肝组织学检查者,建议暂不进行治疗。非活动性HBsAg携带者一般不需治疗。上述两类携带者均应每3~6个月进行生化学、病毒学、甲胎蛋白和影像学检查,一旦出现ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$,且同时HBV DNA阳性,可用IFN- α 或核苷(酸)类似物治疗(II-2)。

(二)HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者

对于HBV DNA定量 $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/mL,ALT水平 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 者,或ALT $< 2 \times \text{ULN}$,但肝组织学显示Knodell HAI ≥ 4 ,或 $\geq G2$ 炎症坏死者,应进行抗病毒治疗。可根据具体情况和患者的意愿,选用IFN- α (ALT水平应 $< 10 \times \text{ULN}$)或核苷(酸)类似物治疗。对HBV DNA阳性但低于 1×10^5 拷贝/mL者,经监测病情3个月,HBV DNA仍未转阴,且ALT异常,则应抗病毒治疗(III)。

1. 普通IFN- α 5 MU(可根据患者的耐受情况适当调整剂量),每周3次或隔日1次,皮下或肌肉内注射,一般疗程为6个月(I)。如有应答,为提高疗效亦可延长疗程至1年或更长^[52](II)。应注意剂量及疗程的个体化。如治疗6个月无应答者,可改用其他抗病毒药物。

2. PegIFN- $\alpha 2a$ 180 μg ,每周1次,皮下注射,疗程1年(I)。剂量应根据患者耐受性等因素决定。

3. 拉米夫定 100mg,每日1次口服。治疗1年时,如HBV DNA检测不到(PCR法)或低于检

测下限, ALT 复常, HBeAg 转阴但未出现抗-HBe 者, 建议继续用药, 直至 HBeAg 血清学转换, 经监测 2 次 (每次至少间隔 6 个月), 仍保持不变者可以停药^[85] (II), 但停药后需密切监测肝脏生化学和病毒学指标。

4. 阿德福韦酯 10mg, 每日 1 次口服。疗程可参照拉米夫定^[85] (II)。

5. 恩替卡韦 0.5mg (对拉米夫定耐药患者为 1mg), 每日 1 次口服。疗程可参照拉米夫定。

(三) HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者

HBV DNA 定量 $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/mL, ALT 水平 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 者, 或 ALT $< 2 \text{ULN}$, 但肝组织学检查显示 Knodell HAI ≥ 4 , 或 G2 炎症坏死者, 应进行抗病毒治疗。由于难以确定治疗终点, 因此, 应治疗至检测不到 HBV DNA (PCR 法), ALT 复常。此类患者复发率高, 疗程宜长, 至少为 1 年 (I)。因需要较长期治疗, 最好选用 IFN- α (ALT 水平应 $< 10 \times \text{ULN}$) 或阿德福韦酯或恩替卡韦等耐药发生率低的核苷 (酸) 类似物治疗。对达不到上述推荐治疗标准者, 则应监测病情变化, 如持续 HBV DNA 阳性, 且 ALT 异常, 也应考虑抗病毒治疗 (III)。

1. 普通 IFN- α 5MU, 每周 3 次或隔日 1 次, 皮下或肌肉内注射, 疗程至少 1 年 (I)。

2. PegIFN- $\alpha 2a$ 180 μ g, 每周 1 次, 皮下注射, 疗程至少 1 年 (I)。

3. 阿德福韦酯 10 mg, 每日 1 次口服, 疗程至少 1 年。当监测 3 次 (每次至少间隔 6 个月) HBV DNA 检测不到 (PCR 法) 或低于检测下限和 ALT 正常时可以停药^[87] (II)。

4. 拉米夫定 100mg, 每日 1 次口服, 疗程至少 1 年。治疗终点同阿德福韦酯^[87] (II)。

5. 恩替卡韦 0.5mg (对拉米夫定耐药患者为 1mg), 每日 1 次口服。疗程可参照阿德福韦酯。

(四) 代偿期乙型肝炎肝硬化患者

HBeAg 阳性者的治疗指征为 HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL, HBeAg 阴性者为 HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL, ALT 正常或升高。治疗目标是延缓和降低肝功能失

代偿和 HCC 的发生。

1. 拉米夫定 100mg, 每日 1 次口服。无固定疗程, 需长期应用。

2. 阿德福韦酯 10mg, 每日 1 次口服。无固定疗程, 需长期应用。

3. 干扰素 因其有导致肝功能失代偿等并发症的可能, 应十分慎重。如认为有必要, 宜从小剂量开始, 根据患者的耐受情况逐渐增加到预定的治疗剂量 (III)。

(五) 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者

治疗指征为 HBV DNA 阳性, ALT 正常或升高。治疗目标是通过抑制病毒复制, 改善肝功能, 以延缓或减少肝移植的需求, 抗病毒治疗只能延缓疾病进展, 但本身不能改变终末期肝硬化的最终结局。干扰素治疗可导致肝衰竭, 因此, 属禁忌证 (II)。

对于病毒复制活跃和炎症活动的失代偿期肝硬化患者, 在其知情同意的基础上, 可给予拉米夫定治疗, 以改善肝功能, 但不可随意停药。一旦发生耐药变异, 应及时加用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷 (酸) 类似物 (II-2)。

(六) 应用化疗和免疫抑制剂治疗的患者

对于因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂 (特别是肾上腺糖皮质激素) 治疗的 HBsAg 阳性者, 即使 HBV DNA 阴性和 ALT 正常, 也应在治疗前 1 周开始服用拉米夫定, 每日 100mg, 化疗和免疫抑制剂治疗停止后, 应根据患者病情决定拉米夫定停药时间 (II-1, II-3)。对拉米夫定耐药者, 可改用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷 (酸) 类似物。核苷 (酸) 类似物停用后可出现复发, 甚至病情恶化, 应十分注意。

(七) 肝移植患者

对于拟接受肝移植手术的 HBV 感染相关疾病患者, 应于肝移植术前 1~3 个月开始服用拉米夫定, 每日 100mg 口服, 术中无肝期加用 HBIG, 术后长期使用拉米夫定和小剂量 HBIG (第 1 周每日 800IU, 以后每周 800IU), 并根据抗-HBs 水平调整

HBIG 剂量和用药间隔 (一般抗-HBs 谷值浓度至少大于 100~150mIU/mL, 术后半年内最好大于 500mIU/mL), 但理想的疗程有待进一步确定 (II-1)。对于发生拉米夫定耐药者可选用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷 (酸) 类似物。

(八) 其他特殊情况的处理

1. 普通 IFN- α 治疗无应答患者 经过规范的普通 IFN- α 治疗无应答患者, 再次应用普通 IFN- α 治疗的疗效很低 (II)。可试用 PegIFN- α 2a 或核苷 (酸) 类似物治疗 (III)。

2. 强化治疗 指在治疗初始阶段每日应用普通 IFN- α , 连续 2~3 周后改为隔日或每周 3 次的治疗。目前对此疗法意见不一, 因此不予推荐 (III)。

3. 应用核苷 (酸) 类似物发生耐药突变后的治疗 拉米夫定治疗期间可发生耐药突变, 出现“反弹”, 建议加用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷 (酸) 类似物 (I), 并重叠 1~3 个月或根据 HBV DNA 检测阴性后撤换拉米夫定; 也可使用 IFN- α (建议重叠用药 1~3 个月)。

4. 停用核苷 (酸) 类似物后复发者的治疗 如停药前无拉米夫定耐药, 可再用拉米夫定治疗, 或其他核苷 (酸) 类似物治疗。如无禁忌证, 亦可用 IFN- α 治疗 (III)。

(九) 儿童患者

12 岁以上慢性乙型肝炎患儿, 其普通 IFN- α 治疗的适应证、疗效及安全性与成人相似^[53], 剂量为 3~6MU/m², 最大剂量不超过 10MU/m² (II)。在知情同意的基础上, 也可按成人的剂量和疗程用拉米夫定治疗 (I)。

十八、抗炎保肝治疗

肝脏炎症坏死及其所致的肝纤维化是疾病进展的主要病理学基础, 因而如能有效抑制肝组织炎症, 有可能减少肝细胞破坏和延缓肝纤维化的发展。甘草酸制剂、水飞蓟素类等制剂活性成分比较明确, 有不同程度的抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用, 临床应用这些制剂可改善肝脏生化指标 (II-2, II-3)。联苯双酯和双环醇等也

可降低血清氨基转移酶特别是 ALT 水平。

抗炎保肝治疗只是综合治疗的一部分, 并不能取代抗病毒治疗。对于 ALT 明显升高者或肝组织学明显炎症坏死者, 在抗病毒治疗的基础上可适当选用抗炎保肝药物。不宜同时应用多种抗炎保肝药物, 以免加重肝脏负担及因药物间相互作用而引起不良效应。

十九、抗纤维化治疗

有研究表明, 经 IFN- α 或核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗后, 肝组织病理学可见纤维化甚至肝硬化有所减轻, 因此, 抗病毒治疗是抗纤维化治疗的基础。

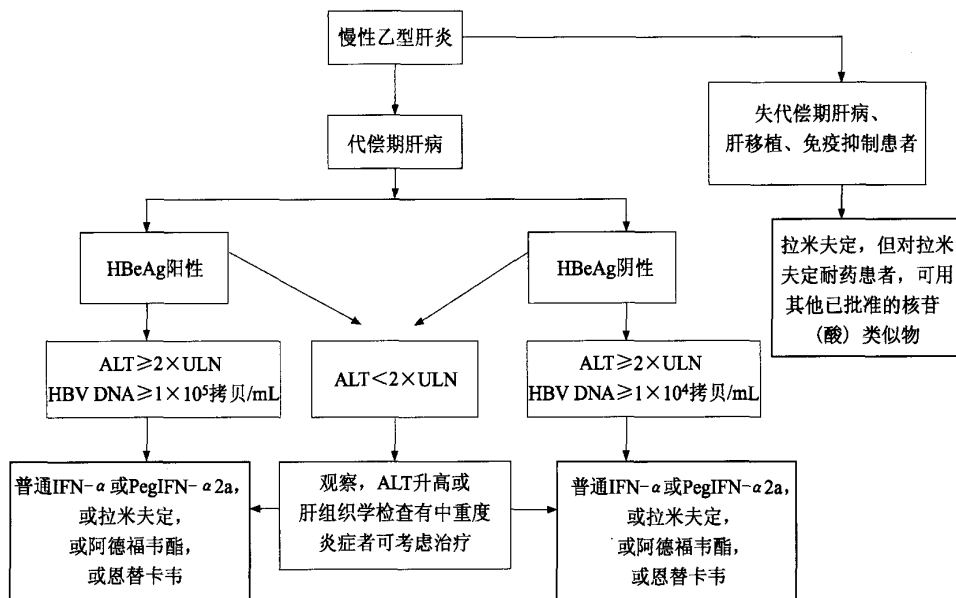
根据中医学理论和临床经验, 肝纤维化和肝硬化属正虚血瘀证范畴, 因此, 对慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的治疗, 多以益气养阴、活血化瘀为主, 兼以养血柔肝或滋补肝肾。据报道, 国内多家单位所拟定的多个抗肝纤维化中药方剂均有一定疗效。今后应根据循证医学原理, 按照新药临床研究管理规范 (GCP) 进行大样本、随机、双盲临床试验, 并重视肝组织学检查结果, 以进一步验证各种中药方剂的抗肝纤维化疗效。

二十、抗病毒治疗的药物选择和流程

目前国内外公认有效的抗 HBV 药物主要包括干扰素类和核苷 (酸) 类似物, 并各有其优缺点。前者的优点是疗程相对固定, HBeAg 血清学转换率较高, 疗效相对持久, 耐药变异较少, 其缺点是需要注射给药, 不良反应较明显, 不适于肝功能失代偿者。后者的优点是口服给药, 抑制病毒作用强, 不良反应少而轻微, 可用于肝功能失代偿者, 其缺点是疗程相对不固定, HBeAg 血清学转换率低, 疗效不够持久, 长期应用可产生耐药变异, 停药后可出现病情恶化等。临床医生应根据自己的专业知识和临床经验, 在综合考虑患者具体病情及其个人意愿的基础上, 在本《指南》的原则框架下确定个体化的治疗方案 (见流程图)。

二十一、患者随访

治疗结束后, 不论有无治疗应答, 停药后半年



慢性乙型肝炎的抗病毒治疗流程图

内至少每2个月检测1次ALT、AST、血清胆红素（必要时）、HBV血清学标志和HBV DNA，以后每3~6个月检测1次，至少随访12个月。随访中如有病情变化，应缩短随访间隔。

对于持续ALT正常且HBV DNA阴性者，建议每6个月进行HBV DNA、ALT、AFP和B超检查。对于ALT正常但HBV DNA阳性者，建议每3个月检测1次HBV DNA和ALT，每6个月进行AFP和B超检查；如有可能，应作肝组织学检查。

对于慢性乙型肝炎、肝硬化患者，特别是HCC高危患者（>40岁，男性、嗜酒、肝功能不全或已有AFP增高），应每3~6个月检测AFP和腹部B超（必要时作CT或MRI），以早期发现HCC。对肝硬化患者还应每1~2年进行胃镜检查或上消化道X线造影，以观察有无食管胃底静脉曲张及其进展情况。（全文完）

（中华医学会肝病学会，中华医学会感染病学分会联合制订，2005年12月10日）

【参考文献】

[54] Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-inter-

feron therapy? *Hepatology*, 1989, 10: 761-763

- [55] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2003, 125: 1714-1722
- [56] Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*, 1998, 339: 61-68
- [57] Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*, 2000, 119: 172-180
- [58] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1256-1263
- [59] Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis Be antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology*, 1999, 30: 770-774
- [60] Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*, 2003, 124: 105-117
- [61] Villeneuve JP, Condeay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2000, 31: 207-210

- [62] Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 33: 424-432
- [63] Hann HW, Fontana RJ, Wright T, et al. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Transpl*, 2003, 9: 49-56
- [64] Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1706-1713
- [65] Figlerowicz M, Kowala-Piaskowska A, Filipowicz M, et al. Efficacy of lamivudine in the treatment of children with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*, 2005, 31: 217-222
- [66] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察. *中华内科杂志*, 2003, 42: 382-387
- [67] 姚光弼, 崔振宇, 姚集鲁, 等. 国产拉米夫定治疗 2200 例慢性乙型肝炎的 IV 期临床试验. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11: 103-108
- [68] Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology*, 1999, 30: 567-572
- [69] Liu CJ, Huang WL, Chen PJ, et al. End-of-treatment virologic response does not predict relapse after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 3574-3578
- [70] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, 348: 808-816
- [71] Macellin P, Chang TT, Lim S, et al. Long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil 10 mg in HBeAg+chronic hepatitis B patients: increasing serologic, virologic and biochemical response over time. *Hepatology*, 2004, 40 (4, suppl.): S655A
- [72] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, 348: 800-807
- [73] Locarnini S, Shaw T, Sozzi T, et al. HBV mutants associated with clinical resistance to adefovir dipivoxil display only small decreases in antiviral sensitivity in vitro. *Hepatology*, 2004, 40 (4, suppl.): S244A
- [74] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2673-2681
- [75] Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2004, 126: 91-101
- [76] Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2004, 126: 81-90
- [77] 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. *Kidney Int*, 2004, 66: 1153-1158
- [78] Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*, 2002, 123: 1831-1838
- [79] 姚光弼, 张定凤, 王宝恩, 等. 恩替卡韦抗乙型肝炎病毒剂量和疗效的研究. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13: 484-487
- [80] 姚光弼, 任红, 王宝恩, 等. 恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者多中心随机双盲对照临床研究. *肝脏*, 2005, 10: 2-4
- [81] Colonno RJ, Rose R, Levine SM, et al. Emergence of entecavir resistant hepatitis B virus after one year of therapy in phase II & III studies is only observed in lamivudine refractory patients. *Hepatology*, 2004, 40 (4, suppl.): S661A
- [82] 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 等. 氧化苦参碱胶囊治疗慢性乙型肝炎的随机双盲、安慰剂对照多中心临床研究. *肝脏*, 2002, 7: 218-221
- [83] 于岩岩, 王勤环, 朱理珉, 等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10: 280-282
- [84] 于岩岩, 斯崇文, 曾争, 等. 苦参素制剂治疗慢性乙型肝炎的临床试验. *中华内科杂志*, 2001, 40: 843-846
- [85] Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver International*, 2005, 25: 472-489