

慢性乙型肝炎抗病毒药物的合理应用

【作者】 郑建铭 施光峰

复旦大学附属华山医院感染病科 (上海 200040)

【摘要】 我国有大量 HBV 感染者,因此在合适的时机下合理地选择抗病毒药物,以及在抗病毒治疗无效或耐药时选择合理的优化治疗方案,具有重大意义。慢性乙型肝炎抗病毒药物的合理应用应根据循证医学证据制定的治疗指南来指导。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 抗病毒药物; 耐药性; 核苷(酸)类似物; 干扰素

【中图分类号】 R512.62; R978.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0007-05

根据我国新版慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)资料,我国 1~59 岁普通人群乙肝表面抗原(HBsAg)携带率为 7.18%。据此推算,我国现有的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者约 9300 万人,合理应用抗病毒药物意义重大^[1]。近 10 多年来,抗 HBV 药物的研究也有了很大的进展,涌现出不少新药。总体而言,分为两类:干扰素和核苷(酸)类似物。干扰素品种有普通干扰素 α (IFN- α) 和聚乙二醇干扰素 α (pegIFN- α),后者只需要每周皮下注射 1 次,使用方便。已应用于临床的抗 HBV 核苷(酸)类似物有 5 种,拉米夫定(lamivudine, LAM),

恩替卡韦(entecavir, ETV)和替比夫定(telbivudine, LDT)属核苷类似物;阿德福韦(adefovir, ADV)和替诺福韦(tenofovir, TDF)属核苷酸类似物,其中替诺福韦尚未在我国批准上市用于抗 HBV 治疗。与目前细菌出现严重耐药情况类似,随着抗病毒药物的广泛应用,HBV 对抗病毒药物的耐药问题也日趋严重。临床应重视 HBV 抗病毒药物的合理应用。

1 合理选择抗病毒治疗时机

虽然 3% 的使用 pegIFN- α 治疗患者会出现 HBsAg 的血清转换^[2],但是目前仍没有较好的根治 HBV 感染的方法。有研究表明,在血清丙氨酸转

[5] Oghara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks; candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial [J]. Hypertension, 2008, 51: 393-398.

[6] Wang JG, Kario K, Lau T, et al. Use of dihydropyridine calcium channel blockers in the management of hypertension in Eastern Asians; A scientific statement from the Asian Pacific Heart Association [J]. Hypertens Res, 2011, 34: 423-430.

[7] Wang JG, Li Y, Franklin SS, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview [J]. Hypertension, 2007, 50: 181-188.

[8] 苯磺酸氨氯地平临床应用中国专家组. 苯磺酸氨氯地平临床应用中国专家建议 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48: 974-979.

[9] Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension [J]. J Hypertens, 1998, 16: 1823-1829.

[10] Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic

hypertension in the elderly [J]. Arch Intern Med, 2000, 160: 211-220.

[11] Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The Felodipine Event Reduction (FELDER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients [J]. J Hypertens, 2005, 23: 2157-2172.

[12] Zhou BF, Stamler J, Dennis B, et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s; the INTERMAP study [J]. J Hum Hypertens, 2003, 17: 623-630.

[13] Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE) [J]. J Hypertens, 1996, 14: 1237-1245.

[14] Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction [J]. Circulation, 2000, 101: 1102-1108.

[15] Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Did the widespread use of long-acting calcium antagonists decrease the occurrence of variant angina? [J]. Chest, 2003, 124: 2074-2078.

氨酶 (ALT) 正常的患者中使用干扰素治疗, 乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg) 血清转换率 < 10%, 远低于在符合抗病毒治疗指征人群中 30% 左右的 HBeAg 血清转换率^[2]。因此, 选择合适的治疗时机十分重要, 既可以提高治疗效果, 又避免因不必要的治疗而造成患者经济损失和药物不良反应。

HBV 感染的自然史一般可分为 3 个期, 即免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低复制期。免疫耐受期的特点是 HBV 复制活跃、血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性、HBV DNA 滴度较高 ($> 10^5 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$)、ALT 水平正常和肝组织学无明显异常。免疫清除期表现为血清 HBV DNA 滴度 $> 10^5 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$, 但一般低于免疫耐受期, 并且伴有 ALT 持续或间歇升高, 肝组织学有炎症坏死表现。非活动或低复制期表现为 HBeAg 阴性、抗 HBe 阳性、PCR 法检测不到或低于 HBV DNA 检测下限、ALT 水平正常、肝组织学无明显炎症。在免疫清除期给予抗病毒药物治疗疗效更佳, 是抗病毒治疗的合适时机。因此, 中国、欧洲、美国以及亚太肝病协会制定的指南均将 ALT 水平升高和 (或) 肝组织炎症坏死作为慢性乙型肝炎患者开始抗病毒治疗的关键因素, 具体情况如表 1 所示。

非活动性 HBsAg 携带者或慢性 HBV 携带者暂时不需要抗病毒治疗, 但是如果患者为失代偿期肝硬化且血清 HBV DNA 可以被检测到, 就应该给予抗病毒治疗^[1]。而美国肝病协会的指南要求更为宽松, 只要患者存在肝硬化且血清 HBV DNA 可以被检测到, 就应该给予抗病毒治疗^[2]。若合并其

他疾病如肿瘤和风湿性结缔组织疾病需化疗或长期用糖皮质激素、抗 TNF 抗体等免疫抑制药, 则不管患者血清 HBV DNA 水平如何均需抗病毒治疗, 以防止 HBV 激活引起肝损伤和暴发性肝衰竭^[1-4]。值得一提的是, 急性乙型肝炎呈自限过程, 大多不需要抗病毒治疗, 对于重症迁延的患者, 可以抗病毒治疗^[1-2]。

2 合理选择和使用抗病毒药物

2.1 合理选择治疗策略

目前, 抗病毒治疗策略主要有两种: 一是短程治疗以获得持续应答和长期缓解, 这类药物以 IFN- α 为代表; 另一种是长期维持治疗, 以核苷 (酸) 类药物为代表。

干扰素具有抗病毒、抗纤维化和免疫调节作用, 能有效抑制病毒复制并使肝病缓解, 但仅对少数高度选择的患者有效。HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者, 治疗前转氨酶水平升高 (> 2 倍正常值上限) 和血清 HBV DNA 水平较低是 IFN- α 应答的最重要预测因素^[2]。pegIFN- α 疗效优于普通 IFN- α ^[2]。HBV 基因型 A 和 B 对 pegIFN- α 应答效果优于基因型 C 和 D^[5]。虽然尚无临床试验数据直接对比 pegIFN- $\alpha 2a$ (派罗欣) 和 pegIFN- $\alpha 2b$ (佩乐能) 在 HBV 治疗上何者更优, 但在《新英格兰医学杂志》上已发表的研究证实两者在 HCV 治疗上的安全性和疗效没有差异^[6]。妊娠、精神病史 (如严重抑郁症)、未能控制的癫痫、未戒断的酗酒/吸毒者、未经控制的自身免疫性疾病、失代偿期肝硬化、有症状的心脏病、治疗前中性粒细胞计数

表 1 不同国家和地区指南中抗病毒治疗的一般指征

开始治疗的标准	中国 2010 ^[1]	EASL ^a 2009 ^[3]	AASLD ^b 2009 ^[2]	APASL ^c 2008 ^[4]
HBV DNA ^d (IU · mL ⁻¹)				
HBeAg 阳性	≥ 20 000	≥ 2 000	≥ 20 000	≥ 20 000
HBeAg 阴性	≥ 2 000	≥ 2 000	≥ 2 000	≥ 2 000
ALT	≥ 2 × ULN ^e	≥ ULN	≥ 2 × ULN	≥ 2 × ULN
肝活检	Knodell HAI ≥ 4, 或炎症坏死 ≥ G2, 或纤维化 ≥ S2	炎症坏死 ≥ A2, 和 (或) 纤维化 ≥ F2 ^f	炎症坏死 ≥ G2, 和 (或) S4	炎症坏死 ≥ G2, 和 (或) 纤维化 ≥ S2

注: a) 欧洲肝病学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL); b) 美国肝病学会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD); c) 亚太地区肝病学会 (Asia-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL); d) HBV DNA 2 000 IU · mL⁻¹ = 10⁴ copies · mL⁻¹, 20 000 IU · mL⁻¹ = 10⁵ copies · mL⁻¹; e) 正常值上限 (upper limit of normal, ULN); f) 根据 METAVIR 评分系统评价

$<1.0 \times 10^9 L^{-1}$ 和治疗前血小板计数 $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 是干扰素治疗的绝对禁忌^[1-4]。如果干扰素治疗存在禁忌或无应答,可选择核苷(酸)类似物治疗。

核苷(酸)类似物治疗较干扰素治疗更方便,不良反应少,在抑制 HBV DNA 水平方面也优于干扰素,但需长期维持治疗。随着治疗时间的延长,HBV 耐药是一个突出的问题。不同核苷(酸)类似物治疗中出现基因型耐药率情况如表 2 所示^[2]。一般来说,对病情轻微的年轻患者(<30 岁)不推荐使用核苷(酸)类似物治疗,应首选干扰素治疗;干扰素治疗无应答者,应选择耐药发生率低的核苷(酸)类似物治疗^[2]。

表 2 不同核苷(酸)类似物治疗中的基因型耐药率(%)

药物	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
LAM ^[7]	23.0	46.0	55.0	71.0	65.0
ADV(HBeAg 阳性) ^[8]	NA*	NA	NA	NA	20.0
ADV(HBeAg 阴性) ^[9]	0.0	3.0	11.0	18.0	29.0
ETV(初治) ^[10]	0.2	0.5	1.2	1.2	1.2
ETV(ADV 耐药) ^[10-11]	6.0	15.0	36.0	47.0	51.0
LDT(HBeAg 阳性) ^[12-13]	5.0	25.1	NA	NA	NA
LDT(HBeAg 阴性) ^[12-13]	2.3	10.8	NA	NA	NA
TDF ^[14]	0.0	0.0	0.0	NA	NA

注: * 指尚未获得数据

不同指南推荐的抗病毒治疗首选方案也不同,可能与不同国家和地区经济水平差异有关。中国 2010 版指南在 HBeAg 阳性慢乙肝患者推荐 IFN- α 、pegIFN- α 、LAM、ADV、ETV 或 LDT 治疗;在 HBeAg 阴性慢乙肝患者推荐干扰素或耐药率低的核苷(酸)类似物治疗^[1]。美国肝病学会和欧洲肝病学会的指南均推荐 pegIFN- α 、ETV 或 TDF 作为首选治疗药物^[2-3]。亚太地区肝病学会的指南推荐 IFN- α 、pegIFN- α 、ETV、LAM、ADV 或 LDT 均可作为首选药物,但是如果患者的 ALT 水平 $\geq 5 \times$ ULN 推荐 ETV、LDT 或 LAM 治疗^[4]。已有研究表明,在某些耐药性较高的核苷(酸)类似物

使用中,通过路线图(Roadmap)概念,可以优化治疗,提高疗效^[15]。

2.2 联合用药方案

已有报道,核苷(酸)类似物序贯治疗会增加多重耐药,故应避免核苷(酸)类似物序贯治疗^[1-2]。抗病毒药物联合治疗已在 HIV 和 HCV 感染中被证实是更为有效的治疗方法,哪在 HBV 感染中是否也是如此呢? 现已有临床试验尝试过多种联合治疗方案,包括干扰素联合核苷类似物、核苷类似物联合核苷类似物、核苷类似物联合核苷酸类似物。结果发现,pegIFN- α 联合 LAM 治疗并未增加持续应答率;pegIFN- α 联合 LDT 治疗因会出现严重的外周神经肌病,故禁止联合使用^[1];LAM 联合 LDT 治疗也被证实并不优于 LDT 单药治疗^[16];LAM 联合 ADV 治疗不会增加抗病毒治疗效果,虽然可以降低 LAM 耐药率,但不能预防 LAM 耐药,该联合治疗的耐药率仍不会低于 ETV 或 TDF 单药治疗。因此,对初治患者暂不推荐抗病毒药物联合治疗^[1-4]。

2.3 特殊人群的药物治疗

在口服抗病毒药物治疗过程中发生妊娠的患者,若应用的是拉米夫定或其他妊娠 B 级药物(替比夫定或替诺福韦酯),在充分告知风险、权衡利弊,患者签署知情同意书的情况下,可继续治疗^[1]。不推荐用核苷(酸)类似物阻断 HBV 母婴传播。因为新生儿接种乙肝疫苗及注射抗乙肝高效价丙种球蛋白可阻断 95% 的母婴传播^[17]。

肾功能不全患者应根据肌酐清除率调整核苷(酸)类似物的使用剂量。ADV 和 TDF 有潜在的肾毒性,需注意随访肾功能。有基础肾病患者,应避免选择 ADV 和 TDF。

肝硬化失代偿患者,如 HBV DNA 检测得到,应考虑抗病毒治疗,但是抗病毒治疗只是延缓疾病进展,如不进行肝移植,可能获益较小。LAM 作为第一个上市的核苷类似物,临床应用已有 10 多年,其在肝硬化失代偿患者使用的安全性方面的循证医学依据较多。已有研究报道在肝硬化失代偿患

者中,ETV 可以作为一线单药抗病毒治疗方案^[18]。但是,另有报道在重症慢性乙肝患者中,ETV 治疗组短期的死亡率高于 LAM 治疗组,而一般重症患者 HBV DNA 载量不高,参考路线图治疗的概念,在重症患者抗病毒治疗方案可能选择安全性依据较多的 LAM 较为恰当^[19]。

在应用 LDT 治疗的部分患者有肌酸激酶(CK)升高,亦需要随访监测 CK、血清肌酐和肌红蛋白^[12-13]。CK 升高并非使用禁忌,但是如果患者出现肌病,甚至出现横纹肌溶解和肾功能不全等严重并发症,出于对慢乙肝病情的控制,以及 ADV 起效慢和 TDF 潜在的肾毒性方面的考虑,可改用 LAM 或 ETV,但需进一步循证医学证据。

3 随访

在抗病毒治疗过程中,随访是十分重要的。定期检测 HBV DNA 载量不仅可根据治疗早期病毒学应答情况预测其长期疗效和耐药发生率,还有助于及时发现病毒学突破,并根据是否出现病毒对药物耐药,及时给予合理治疗^[20]。一般认为抗病毒治疗的患者应该每 3 个月检测 HBV DNA 载量^[1]。

治疗结束后,不论有无治疗应答,停药后半年内至少每 2 个月检测 1 次肝功能,HBV 血清学标志物和 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,建议至少每 6 个月进行 AFP 和超声显像检查^[1]。

4 耐药患者的合理治疗

耐药是指在长期的核苷(酸)类似物治疗中选择出对抗病毒药物耐药的突变株。干扰素治疗无效称为无应答,其中没有耐药的概念。核苷(酸)类似物存在交叉耐药现象,对某一药物耐药也可能降低对其他抗病毒药物的敏感性,具体耐药位点如表 3 所示^[21-22]。出现耐药时应避免选择有交叉耐药性的药物治疗。rtM204V/I 变异的 LAM 耐药株对其他左旋核苷类似物如恩曲他滨(emtricitabine)和 LDT 存在交叉耐药现象,故在对

LAM 耐药处理中应避免使用上述药物^[22]。恩曲他滨对 HIV 和 HBV 均有抑制作用,但目前仅被批准用于 HIV 治疗^[2]。

表 3 HBV 变异位点与核苷(酸)类似物药物敏感性关系

变异位点	药物敏感性				
	LAM	LDT	ETV	ADV	TDF
rtM204I ^a	R	R	I	S	S
rtM204V + rtL180M	R	R	I	S	S
rtA181T/V	I	S	S	R	S
rtN236T	S	S	S	R	I
rtM204V/I + rtL180M ± rtI169T ± rtV173L ± rtM250V	R	R	R	S	S
rtM204V/I + rtL180M ± rtT184G ± rtS202I/G	R	R	R	S	S
rtA194T ^b	S	S	S	L/R?	R?

注:R:耐药;I:中介或敏感性下降;S:敏感。a)在 LDT 治疗中,仅发现 rtM204I 变异,未发现 rtM204V 变异,但在细胞培养中证实 LDT 对 rtM204V + rtL180M 变异的 HBV 无抗病毒活性,而 rtM204V 变异极少单独出现,常伴有 rtL180M 变异,故 LDT 不用于对 LAM 耐药 HBV 的治疗。b)目前还没有 TDF 单药治疗出现耐药的资料。在 TDF 和 LAM 联合治疗的 HIV/HBV 共同感染患者中发现 2 例患者血清 HBV DNA 能被持续检测到,并有 rtM204V + rtL180M + rtA194T 变异,因此推测 rtA194T 可能是 TDF 的耐药变异位点。对 ADV 耐药的变异株与 TDF 有部分交叉耐药性

避免核苷(酸)类似物耐药的问题,关键是做好预防、监测和发生耐药时的合理治疗^[2]。耐药的预防可以从以下 3 点出发:①避免不需要的治疗;②初始治疗选择耐药率低的药物或联合治疗;③初始治疗无效换用其他治疗方法^[2]。

患者随访需监测:①每 3~6 个月用 PCR 法检测血清 HBV DNA 载量;②对病毒学反弹患者进行依从性检查;③基因型检测确定病毒耐药^[2]。发生耐药时的合理治疗应避免选择有交叉耐药性的药物治疗,对于抗病毒作用弱的药物,应考虑加药联合治疗,而非换药治疗^[2]。如 LAM、LDT 或 ETV 耐药,应考虑加用 ADV 联合治疗;如 ADV 耐药,应考虑加用 LAM 或 LDT 治疗,也可加用或换用 ETV 治疗^[1]。对核苷(酸)类似物治疗无效或耐药者,如无干扰素使用禁忌或无干扰素治疗无应答的病史,也可以考虑换用或加用干扰素治疗。

综上所述,慢性乙型肝炎抗病毒药物的合理应用应根据循证医学证据制定的治疗指南来指导。我国有大量的 HBV 感染者,因此在合适的时机合理地选择抗病毒药物,以及在抗病毒治疗无效或耐药时选择合理的优化治疗方案,有重大意义。

(施光峰简介:医学博士,留美博士后,现任复旦大学上海医学院附属华山医院传染科主任医师,教授,硕士研究生导师。从事病毒性肝炎、肝纤维化的诊治研究)

【参考文献】

- [1] 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(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19:13-24.
- [2] Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50: 2-35.
- [3] European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines Panel. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009, 50: 227-242.
- [4] Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. Hepatol Int, 2008, 2: 263-283.
- [5] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial[J]. Lancet, 2005, 365: 123-129.
- [6] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 580-593.
- [7] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2003, 125: 1714-1722.
- [8] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 48: 750-758.
- [9] Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote E, et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years[J]. Gastroenterology, 2006, 131: 1743-1751.
- [10] Tenney DJ, Rose RE BC, Pokornowski KA, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology, 2009, 49: 1503-1514.
- [11] Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2006, 130: 2039-2049.
- [12] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2007, 357: 2576-2588.
- [13] Liaw YF, 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: 486-495.
- [14] Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus[J]. Hepatology, 2011, 53: 763-773.
- [15] 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: 890-897.
- [16] Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2005, 129: 528-536.
- [17] Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents[J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-16): 1-31.
- [18] Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 52: 176-182.
- [19] Wong VW, Wong GL, Yiu KK, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2011, 54: 236-242.
- [20] Yuen MF, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response[J]. Hepatology, 2007, 46: 1695-1703.
- [21] Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance[J]. Clin Liver Dis, 2007, 11: 869-892.
- [22] Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral Drug-Resistant HBV: Standardization of Nomenclature and Assays and Recommendations for Management[J]. Hepatology, 2007, 46: 254-265.