

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒感染的疗效观察及其影响因素

吴取梅, 赵久法

[摘要] **目的:**探讨恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)病毒感染的疗效及其影响因素,为临床合理选择抗病毒药物提供依据。**方法:**选择符合乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的病人共79例,予以ETV口服0.5 mg/d,每3个月随访病人肝功能、HBV-DNA、乙肝两对半。**结果:**HBV感染病人在治疗12周、24周、48周时HBV-DNA低于检测下限率分别为45.6%、60.8%、81.0%,丙氨酸氨基转移酶复常率分别为67.24%、86.20%、96.55%,HBV-DNA低于检测下限率和丙氨酸氨基转移酶复常率均随着治疗时间的增加而升高($P < 0.01$)。治疗史、肝硬化、乙型肝炎E抗原(HBeAg)状态和HBV-DNA基线水平与HBV-DNA低于检测下限率有关($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。在治疗12周时,初治组HBV-DNA低于检测下限率为52.3%,高于经治组的14.3%($P < 0.01$),24周和48周时,2组间检测下限率差异均无统计学意义($P > 0.05$);无肝硬化和HBV-DNA基线水平 $\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL组在治疗12周、24周、48周时HBV-DNA低于检测下限率均高于有肝硬化组和HBV-DNA基线水平 $\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL组($P < 0.05 \sim P < 0.01$);HBeAg(-)组在治疗12周和24周时HBV-DNA低于检测下限率均高于HBeAg(+)组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),48周时2组低于检测下限率差异无统计学意义($P > 0.05$)。79例病人在随访期间未见明显不良反应,无病毒突破及反弹病例出现。**结论:**ETV治疗HBV感染疗效显著,不良反应少见,初治及HBeAg状态对ETV治疗HBV感染者早期疗效有影响,但对远期疗效无明显影响;无肝硬化、HBV-DNA $\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL对ETV治疗HBV感染者远期疗效有影响,可为病人使用本药物提供预判依据。

[关键词] 乙型肝炎;病毒感染;恩替卡韦

[中图分类号] R 512.62

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.12.010

Effect of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B virus infection and its influencing factors

WU Qu-mei, ZHAO Jiu-fa

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of entecavir (ETV) in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) virus infection, and its influencing factors for providing the basis in rational selection of antiviral drugs. **Methods:** A total of 79 patients with CHB virus infection were treated with 0.5 mg/d ETV by oral from August 2014 to February 2015. The liver function, HBV-DNA and hepatitis B two and half test were detected every three months. **Results:** After 12, 24 and 48 weeks of treatment, the HBV-DNA negative percentage (< 500 copies/mL) in patients was 45.6%, 60.8% and 81.0%, respectively, the alanine aminotransferase (ALT) normalization rate were 67.24%, 86.20% and 96.55%, respectively, and the HBV-DNA negative percentage and ALT normalization rate increased with the time increasing ($P < 0.01$). The treatment history, cirrhosis, HBeAg level and baseline level of HBV-DNA were related to the HBV-DNA negative percentage ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). After 12 weeks of treatment, the HBV-DNA negative percentage at initial treatment group and treated group was 52.3% and 14.3%, respectively ($P < 0.05$), and the differences of which in two groups at 24 weeks and 48 weeks of treatment were not statistically significant ($P > 0.05$). At 12, 24 and 48 weeks of treatment, the HBV-DNA negative percentage in noncirrhosis patients with HBV-DNA $\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL were higher than that in cirrhosis patients with HBV-DNA $> 7.00 \log_{10}$ copies/mL ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). At 12 weeks and 24 weeks of treatment, the HBV-DNA negative percentage in patients with HBeAg(-) was higher than that in patients with HBeAg(+), and the difference of which in two groups at 48 weeks of treatment was not statistically significant ($P > 0.05$). No obvious adverse reaction, viral breakthrough and rebound were found in 79 patients during the following up period. **Conclusions:** The effect of ETV in the treatment of CHB virus infection is significant and with rare adverse reactions. Initial treatment and HBeAg status have significant effect on the early efficacy of ETV in treating HBV infection, but which has not significant effect on the long-term outcome. Noncirrhosis and HBV-DNA $\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL have some effects on long-term therapy, which can provide the evidence of predicting prognosis.

[Key words] chronic hepatitis B; virus infection; entecavir

[收稿日期] 2016-03-10

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 感染病科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 吴取梅(1990-), 女, 住院医师。

慢性乙型肝炎^[1] (chronic hepatitis B, CHB) 病毒感染在全世界范围是非常普遍的, 全球约有 20 亿

人曾经感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),其中约 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者。我国现有 HBV 感染者约 9 300 万人,其中 CHB 病人约 2 000 万例。HBV 感染存在许多潜在危险,持续高载量 HBV 复制最终导致肝功能失代偿、肝衰竭、肝硬化和肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。病人体内持续高载量 HBV 复制,是病情不易控制甚至进行性加重的原因,因此抗病毒治疗是 HBV 感染治疗的关键。恩替卡韦(entecavir, ETV)自从 2005 年在中国上市后,在治疗 HBV 感染方面取得不错疗效,且其长期应用不良反应少见。与其他核苷酸类药物(NAs)相比,ETV 治疗 CHB 病人出现非常低的耐药率^[2]。本研究通过观察 ETV 治疗慢性 HBV 感染的疗效并分析影响其疗效影响因素,为临床医生合理选择抗病毒药物提供依据。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入从 2014 年 8 月至 2015 年 12 月我院感染科住院部和门诊诊治符合 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[3] 诊断标准的病人作为研究对象,并定期随访 1 年。

1.2 研究方法 纳入初治病人 65 例,经治病人 14 例(既往予以拉米夫定、阿德福韦酯抗病毒治疗),均给予 ETV 治疗,每次 0.5 mg,口服,1 天/次,随访至 48 周为本研究的终点。

1.3 观察指标 所有研究对象自纳入本研究开始为起点,自起点 12 周、24 周及 48 周随访。随访内容包括生化学指标[丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、门冬氨酸氨基转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)]、血清 HBV-DNA 载量、乙肝两对半[主要包括乙型肝炎病毒 E 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、抗-HBe]。

1.4 治疗效果评价及相关定义 评价指标包括:病毒学应答率、血清 ALT 复常率、HBeAg(+)病人 HBeAg 阴转率或血清学转换率。病毒学应答^[4]是指治疗过程中,病人血清 HBV-DNA 水平低于敏感 PCR 检测下限(HBV-DNA < 500 copies/mL 或检测不出),通常每 3~6 个月检测 1 次,这取决于病人肝脏疾病的严重程度及所选择的 NAs 种类;血清 ALT 正常的定义为血清 ALT 水平 < 60 IU/L。

1.5 统计学方法 采用单因素方差分析、 q 检验、 χ^2 检验和趋势性。

2 结果

2.1 研究对象基线特征 本研究纳入研究对象 79

例,男 61 例,女 18 例,年龄 21~71 岁。家族中有乙型肝炎感染病史者 32 例(40.5%),首次接受 ETV 抗病毒治疗者 65 例(82.3%),肝硬化者 34 例(43.0%),HBeAg(+)病人 51 例(64.6%),HBV-DNA 基线水平平均值为 $(6.33 \pm 1.50) \log_{10}$ copies/mL。

2.2 ETV 抗病毒治疗临床疗效

2.2.1 HBV-DNA 低于检测下限率 在治疗 12 周、24 周、48 周病人 HBV-DNA 低于检测下限率分别为 45.6%、60.8%、81.0%,随着治疗时间的增加,HBV-DNA 低于检测下限率逐渐升高(趋势性 $\chi^2 = 21.07, P < 0.01$)(见表 1)。

2.2.2 血清学生化反应 ALT 基线水平及随访 12 周、24 周、48 周时 ALT 水平分别为 (265.57 ± 339.95) U/L、 (50.51 ± 36.28) U/L、 (36.04 ± 22.05) U/L 和 (31.95 ± 11.76) U/L。随着治疗时间的延长 ALT 逐渐下降,差异有统计学意义($F = 34.53, P < 0.01, MS_{\text{组内}} = 646.913$);治疗 12 周、24 周、48 周时 ALT 复常率分别为 67.2%、86.2%、96.6%,随着治疗时间的增加 ALT 复常率升高(趋势性 $\chi^2 = 23.77, P < 0.01$)。

AST 基线水平及随访 12 周、24 周、48 周时 AST 水平分别为 (173.28 ± 197.56) U/L、 (47.16 ± 30.54) U/L、 (33.48 ± 17.81) U/L、 (28.97 ± 11.15) U/L。随着治疗时间的延长 AST 逐渐下降($F = 37.03, P < 0.01, MS_{\text{组内}} = 10 101.041$);随访 12 周、24 周、48 周时 AST 复常率分别为 59.6%、85.1%、95.7%,随着治疗时间的增加 AST 复常率升高(趋势性 $\chi^2 = 33.34, P < 0.01$)。

TBIL 基线水平及随访 12 周、24 周、48 周时 TBIL 水平分别为 (55.59 ± 80.35) $\mu\text{mol/L}$ 、 (14.73 ± 7.29) $\mu\text{mol/L}$ 、 (13.09 ± 5.28) $\mu\text{mol/L}$ 、 (11.51 ± 3.78) $\mu\text{mol/L}$ 。治疗过程中 TBIL 逐渐下降($F = 21.84, P < 0.01, MS_{\text{组内}} = 1 637.858$);随访 12 周、24 周、48 周时 TBIL 复常率分别为 67.4%、88.4%、97.7%,随着治疗时间的增加 TBIL 复常率升高(趋势性 $\chi^2 = 27.56, P < 0.01$)。

2.2.3 HBeAg 阴转率和血清学转换率 本研究纳入 HBeAg 阳性病人 51 例,在治疗的 12 周、24 周、48 周 HBeAg 阴转率和血清学转换率分别为 3.9%、23.5%、31.4% 和 0%、5.9%、15.7%,HBeAg 阴转率和血清学转换率均随着治疗时间的增加而升高(趋势性 $\chi^2 = 12.11$ 和 $9.34, P < 0.01$)。

2.3 不同因素对病毒应答的影响 治疗 12 周、24

周、48周时,不同性别、不同年龄、是否有HBV家族史和不同基线ALT、AST、TBIL水平下HBV-DNA低于检测下限率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗史、肝硬化、HBeAg状态和HBV-DNA基线水平与HBV-DNA低于检测下限率有关($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。在治疗12周时,初治组HBV-DNA低于检测下限率52.3%高于经治组的14.3%($P < 0.01$),24周和48周时,2组间检测下限率差异均无统计学意义($P > 0.05$);无肝硬化和HBV-DNA基线水平 $\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL组在治疗12周、24周、48周时HBV-DNA低于检测下限率均高于有肝硬化组和HBV-DNA基线水平 $\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL组($P < 0.05 \sim P < 0.01$);HBeAg(-)组在治疗12周和24周时HBV-DNA低于检测下限率均高于HBeAg(+)组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),48周时2组低于检测下限率差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表2)。

表2 不同因素对HBV-DNA低于检测下限率的影响[n;百分率(%)]

分组	n	治疗12周	治疗24周	治疗48周
性别				
男	61	29(47.5)	40(65.6)	51(83.6)
女	18	7(38.9)	8(44.4)	13(72.2)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	0.42	2.6	0.55
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
年龄/岁				
≤ 40	36	16(44.4)	22(61.1)	31(86.1)
>40	43	20(46.5)	26(60.5)	33(76.7)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	0.03	0.00	1.12
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
家族史				
有	32	15(46.9)	19(59.4)	26(81.3)
无	47	21(44.7)	29(61.7)	38(80.9)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	0.04	0.04	0.00
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
治疗史				
初治	65	34(52.3)	42(64.6)	53(81.5)
经治	14	2(14.3)	6(42.9)	11(78.6)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	6.71	2.29	0.01
P	—	<0.01	>0.05	>0.05
基线ALT水平				
<2×ULN	44	18(40.9)	26(59.1)	35(79.5)
$\geq 2 \times$ ULN	35	18(51.4)	22(62.9)	29(82.9)

续表2

合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	0.87	0.12	0.14
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
基线AST水平				
<2×ULN	39	17(43.6)	21(53.8)	32(82.1)
$\geq 2 \times$ ULN	40	19(47.5)	27(67.5)	32(80.0)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	0.12	1.54	0.05
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
基线TBIL水平/(μ mol/L)				
≤ 22.0	36	15(41.7)	20(55.6)	29(80.6)
>22.0	43	21(48.8)	28(65.1)	35(81.4)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	0.41	0.75	0.01
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
肝硬化				
无	45	25(55.6)	33(73.3)	43(95.6)
有	34	11(32.4)	15(44.1)	21(61.8)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	4.2	6.93	14.38
P	—	<0.05	<0.01	<0.01
HBeAg状态				
HBeAg(+)	51	19(37.3)	25(49.0)	39(76.5)
HBeAg(-)	28	17(60.7)	23(82.1)	25(89.3)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	4.01	8.32	1.93
P	—	<0.05	<0.01	>0.05
HBV-DNA基线水平				
$\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL	49	30(61.2)	36(73.5)	44(89.8)
>7.00log ₁₀ copies/mL	30	6(20.0)	12(40.0)	20(66.7)
合计	79	36(45.6)	48(60.8)	64(81.0)
χ^2	—	12.75	8.74	6.47
P	—	<0.01	<0.01	<0.05

2.4 不良反应 病人对ETV的耐受性较好,ETV安全性高,随访48周病人均未发生不良反应。

3 讨论

HBV持续存在和不断复制是导致CHB病情进展为肝硬化和HCC的根本原因,在我国肝硬化和HCC病人中,由HBV感染引起的比例分别为60%和80%^[5],因此抗病毒治疗是HBV感染治疗的重点。国外相关文献报告^[6]ETV治疗HBV感染者24周、48周时HBV-DNA阴转率分别为59.6%和78.3%,HBeAg转阴率和血清学转换率在24周、48周时分别为16.5%和13.0%、28.1%和19.9%,

ALT 复常率分别 68.6%、86.2%。国内于高平等^[7]研究表明 ETV 治疗 CHB 病人 12 周、24 周、48 周时 HBV-DNA 阴转率分别为 57.19%、76.31%、90.56%，ALT 复常率分别为 64.72%、83.59%、92.30%。这些研究结果显示 ETV 能高效抑制 HBV 复制，快速降低病人体内 HBV 含量水平，并且随着治疗时间的延长，抑制 HBV 复制的效果越明显，本研究结果与之基本相同。ALT、AST、TBIL 等生化学指标予以 ETV 治疗后快速下降，随着治疗时间延长，其复常率逐渐升高，且治疗前后有统计学意义。

对于 ETV 治疗 HBV 感染者 48 周时 HBeAg 阴转率和血清学转换率的报道差异较大，陈邦银等^[8]报道的 48 周时 HBeAg 转阴率和血清学转换率分别为 39.66% 和 27.59%，也有报道 48 周时其 HBeAg 转阴率和血清学转换率低至 5.0%、2.5%^[9]。导致这种差异的结果可能是不同研究中研究对象入选时存在偏移，样本量的大小以及地域不同，ETV 生产厂家不同，随访时间偏短等因素有关。目前 NAs 获得 HBeAg 阴转率和血清学转换率仍较低，常表现出 HBV-DNA 低于检测下限或检测不出，而 HBeAg 却持续呈现阳性。本文通过对 79 例 HBV 感染者的研究提示 ALT、AST、TBIL 复常率、HBV-DNA 低于检测下限率、HBeAg 阴转率和血清学转换率均令人满意。

HBV-DNA 载量水平是评价 HBV 感染者预后及抗病毒疗效的主要指标之一，本研究主要对 ETV 抗病毒治疗 12 周、24 周、48 周时 HBV-DNA 低于检测下限值相关影响因素进行分析，尽可能早的了解影响 ETV 疗效的因素，从而提高病人的依从性，预测其远期疗效，必要时即时调整治疗方案；且可为临床医生合理选择 ETV 作为抗病毒药物提供依据。本研究对象以男性病人为主，占 77.2%，男性较女性更容易感染 HBV，这可能与男性相对女性社会接触面较广，人际活动较频繁，暴露机会较多，感染的概率也会增多有关；此外，男性基因、吸烟、饮酒、肥胖等因素在男性发病中起着重要作用。相关研究^[10]表明性别对病毒应答无影响与本研究结果一致，但有报道^[11]表明，应用拉米夫定抗病毒治疗年龄 ≥ 40 岁组较 < 40 岁组更易发生病毒学应答，病毒学应答与年龄存在相关性，这可能是因为 HBV 感染者随着年龄的增长，免疫功能逐渐成熟，对 HBV 的识别能力增强，且感染者逐渐出现对 HBV 的免疫清除，病毒学应答率高有关。本文对有无家族史对病毒应答做了研究，结果表明有无家族史对病毒应答无影响。

应用 ETV 初治组在治疗 12 周、24 周、48 周时 HBV-DNA 低于检测下限率较经治组高，在治疗 12 周时这种差异有统计学意义，但在 24 周、48 周时差异无统计学意义，说明 ETV 对初治病人早期疗效好，但对远期疗效影响不大，与国外研究^[10]先前经拉米夫定治疗是 ETV 病毒应答的阴性预测因素相一致，但先前予以干扰素治疗是病毒应答的一个阳性预测因素。ALT、AST、TBIL 基线水平高者较 ALT、AST、TBIL 基线水平低者 HBV-DNA 更容易达到检测下限，但在治疗 12 周、24 周、48 周时差异无统计学意义。

本研究 CHB 和肝硬化 2 组随着治疗时间的延长，HBV-DNA 阴转率逐渐升高，但 CHB 组阴转率在 12 周、24 周、48 周时均高于肝硬化组，且有统计学意义。柳雅等^[12]研究表明 CHB 组在治疗期间 HBV 阴转率均高于肝硬化组，与本研究结果一致。CHB 与肝硬化病人相比，前者肝纤维化程度低，国外研究^[10]报道低分数纤维化是病毒应答的阳性预测因素。

有研究^[13]表明 HBeAg 阳性的 HBV 感染者病毒复制活跃，体现出高 HBV-DNA 水平，病人 HBV-DNA 低于检测下限率偏低。在慢性感染时 HBeAg 是重要的免疫耐受因子，大部分情况下其存在表示病人处于高感染低应答期。ETV 治疗 HBV 感染者，HBeAg 阳性和阴性病人在 48 周时 HBV-DNA < 300 copies/mL 比率分别为 67% 和 90%^[14]。本文 ETV 治疗 HBV 感染者 48 周时 HBV-DNA 低于检测下限率在 HBeAg 阳性和阴性病人分别为 76.5% 和 89.3%。HBeAg 阴性病人远期病毒应答率高于 HBeAg 阳性病人，且 HBeAg(-) 状态是远期病毒学应答的一个阳性预测因素^[10]。隋红华等^[15]研究表明 HBeAg(+) 病人应答不佳率为 77.4%，HBeAg(-) 病人应答不佳率为 38.6%，抗-HBe 阳性容易引起应答不佳，HBeAg(+) 为引起抗病毒治疗过程中应答不佳的危险因素。YUEN 等^[16]一项研究结果显示 ETV 治疗 HBV 感染者 3 年 HBeAg(-) 者比 HBeAg(+) 者 (82.9%) 有较高的病毒学应答率 (98.3%)。但在本研究中 HBeAg 状态在 12 周、24 周对病毒应答率有相关影响，但对远期疗效影响不明显，这可能与本文研究纳入 HBeAg 阴性病人偏少和随访时间较短有关，如果需更加明确 HBeAg 状态对 ETV 远期疗效影响可增大样本量和延长随访时间。

一项 ETV 治疗 CHB 病人 3 年的研究^[16]中，

90.2%的HBV-DNA基线水平 $<5.9 \log_{10}$ copies/mL的CHB病人在52周已经获得了病毒学应答,而在高病毒载量者($\geq 8 \log_{10}$ copies/mL)病毒学应答率仅为66.2%。相关文献报道^[17]抗病毒药物治疗CHB病人48周时低病毒载量组比高病毒载量组更容易获得病毒学应答。本研究HBV-DNA基线水平 $\leq 7.00 \log_{10}$ copies/mL组HBV-DNA低于检测下限率在随访的过程中均较HBV-DNA基线水平 $> 7.00 \log_{10}$ copies/mL组高,具有统计学意义($P < 0.05$),提示基线HBV-DNA水平对病毒应答有重要影响。低水平HBV-DNA对远期病毒应答是一个阳性预测因素^[10]。HBV感染的预后取决于宿主的免疫状态,相关文献^[18]表明病人体内高HBV-DNA水平导致了持续的T淋巴细胞反应,特异性免疫功能低下,抗病毒治疗效果较低病毒载量水平疗效差。

本研究中尚未出现ETV耐药病人,ETV自从2005年上市后,国内外对ETV长期治疗CHB病人耐药率做了许多研究,表明ETV耐药率极低。据统计^[19]ETV治疗CHB初治病人1~5年累计基因型耐药率分别为0.2%、0.5%、1.2%、1.2%和1.2%。ETV治疗CHB初治病人随访3年国外文献^[16]表明耐药率为1.2%。对于ETV耐药后解救措施,2015年亚太肝病学会乙肝指南^[4]指出ETV耐药病人建议加用/改用替诺福韦酯抗病毒治疗,如果替诺福韦酯效果不佳,也可考虑加用阿德福韦酯联合进行挽救治疗。

综上所述,ETV能快速抑制HBV复制,HBV-DNA阴转率高,其中HBeAg(-)病人比HBeAg(+)病人病毒应答率高。病人性别、年龄、家族史、基线ALT、AST、TBIL水平对病毒学应答无明显影响。HBeAg状态对早期病毒应答率有相关影响,但对远期疗效影响不明显,HBV感染者肝纤维化程度、HBV-DNA基线水平对病毒应答有重要影响,可作为HBV感染者ETV抗病毒治疗远期疗效的预测因素。ETV是一种高效耐基因屏障抗病毒药物,长期治疗过程中不良反应少见,病人耐受性较好,因此临床作为一线抗病毒药物。

[参 考 文 献]

[1] MOHD HANAFIAH K, GROEGER J, FLAXMAN AD, *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1333.

[2] WANG Y, LIU S, CHEN YU, *et al.* Evolution of entecavir-resistant hepatitis B virus during entecavir and adefovir dipivoxil combination therapy[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 117.

[3] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(5): 570.

[4] ORGANIZATION WH. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[J]. *World Health Org*, 2015, 23(7): 485.

[5] WANG FS, FAN JG, ZHANG Z, *et al.* The global burden of liver disease; the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099.

[6] ZHAO SH, LIU EQ, CHENG DX, *et al.* Comparison of entecavir and adefovir for the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Brazilian J Infect Dis*, 2012, 16(4): 366.

[7] 于高平, 宋春霞, 刁力, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床疗效评价[J]. *肝脏*, 2014, 19(5): 384.

[8] 陈邦银, 黄津. 恩替卡韦治疗48周后血清HBeAg、HBsAg定量与HBV-DNA变化的相关性[J]. *实用中西医结合临床*, 2015, 15(4): 4.

[9] ROMERO DV, SANCHEZ CM, RODRIGUEZ SAGRADO MA, *et al.* Adherence to entecavir for chronic hepatitis B and correlation with effectiveness[J]. *Farm Hosp*, 2015, 39(6): 378.

[10] PREDA CM, BAICUS C, NEGREANU L, *et al.* Effectiveness of entecavir treatment and predictive factors for virologic response[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2014, 106(5): 305.

[11] 吴娜. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎病人的疗效及其预测因素分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2010, 13(1): 29.

[12] 柳雅, 吴金明, 陈梅琴. 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化与慢性乙型肝炎96周的疗效[J]. *临床荟萃*, 2014, 29(6): 672.

[13] LEE JM, AHN SH, KIM HS, *et al.* Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir[J]. *Hepatology*, 2011, 53(5): 1486.

[14] CHANG TT, GISH RG, 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.

[15] 隋洪华, 徐永红, 刘涵云, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎过程中应答不佳相关因素分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(3): 323.

[16] YUEN MF, SETO WK, FUNG J, *et al.* Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1264.

[17] CAI S, YU T, JIANG Y, *et al.* Comparison of entecavir monotherapy and de novo lamivudine and adefovir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B with high viral load: 48-week result[J]. *Clin Exp Med*, 2015, 23(7): 1.

[18] BECKBAUM S, CICINNATI VR, ZHANG X, *et al.* Hepatitis B virus induced-defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired Thelper type 1 response in vitro, mechanisms for viral immuneescape[J]. *Immunology*, 2003, 10(9): 487.

[19] GINES P, ANGELI P, LENZ K, *et al.* European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2010, 53(3): 397.