

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.018

替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者 3 年的临床观察

刘小琴, 张大志, 郭树华

(重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆 400010)

【摘要】目的:观察替比夫定治疗慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)患者 3 年的临床疗效及安全性。方法:随机选择重庆医科大学附属第二医院感染科门诊单一接受替比夫定治疗的 CHB 患者,给予口服替比夫定 600 mg, 1 次/d, 连续治疗 156 周, 观察患者治疗前、后病毒学、血清学及生化学指标的变化。其中有 62 例患者达到 3 年疗程, 根据 24 周时的乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)DNA 水平将患者分为 $<lg3$ 拷贝/ml 和 $\geq lg3$ 拷贝/ml 2 组, 比较其治疗 156 周时的抗病毒疗效, 观察其安全性。疗效比较采用卡方检验或校正卡方检验。结果:替比夫定治疗 156 周时, HBV DNA 不可测($<lg3$ 拷贝/ml)率为 79.0%, 丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)复常($\leq 1.0 \times ULN$)率为 72.6%, HBeAg 血清转换率为 39.7%, 耐药率为 11.3%。24 周时 HBV DNA $<lg3$ 拷贝/ml 的 HBeAg 阳性患者, 156 周时的 HBV DNA 不可测率显著高于 HBV DNA $\geq lg3$ 拷贝/ml 的患者($\chi^2=13.98, P<0.005$), HBeAg 血清学转换率亦较高($P>0.05$), 而耐药发生率较低($\chi^2=4.17, P<0.05$); 因 HBeAg 阴性患者数量少($n=4$), 无法分组进行统计比较。治疗 156 周过程中, 37.1% 患者曾出现肌酸激酶(Creatine kinase, CK)升高, 无 1 例发生严重不良事件而停药。结论:3 年的临床试验表明替比夫定是强效的抗 HBV 药物, 具有抑制 HBV 复制强, HBeAg 血清转换率较高的优点, 3 年耐药率较低, 是一种安全有效的抗病毒药物。替比夫定治疗 24 周时 HBV DNA 水平可较好的预测 156 周疗效。

【关键词】乙型肝炎; 慢性; 疗效; 不良反应; 耐药; 替比夫定**【中国图书分类法分类号】**R512.6+2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-01-09

Three years clinical observation on Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B

LIU Xiaoqin, ZHANG Dazhi, GUO Shuhua

(Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and safety of applying Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) for consecutive 3 years. **Methods:** Totally 62 patients with CHB who received monotherapy of Telbivudine in the department of infectious diseases in the second affiliated hospital of Chongqing medical university took Telbivudine 600 mg orally once per day. The virology, serology and biochemical indicators of 62 patients were detected and analyzed before and at the 156th week after the treatment. The 62 patients who received the treatment for 3 years were divided into two groups according to the hepatitis B virus (HBV) DNA level ($<lg3$ copy/ml and $\geq lg3$ copy/ml) and comparison was made at the 156th week during the treatment in order to know the efficacy and safety of the treatment. Chi-square test or calibration chi-square test was applied to do the efficacy comparison. **Results:** After 156 weeks of treatment, HBV DNA negative rate was 79.0%, Alanine aminotransferase (ALT) normalization rate was 72.6%, HBeAg seroconversion rate was 39.7% and drug resistant rate was 11.3%. In HBeAg-positive patients (with HBV DNA $<lg3$ copy/ml at the 24th week), the HBV DNA negative rate at the 156th week was significantly higher than that of HBeAg-positive patients (with HBV DNA $\geq lg3$ copy/ml at the 24th week) ($\chi^2=13.98, P<0.005$), the HBeAg seroconversion rate was higher ($P>0.05$) and the drug resistant rate was lower ($\chi^2=4.17, P<0.05$) between these patients. During the treatment, 37.1% of patients had creatine kinase (CK) elevation, but there was no case stopping treatment for severe adverse effect. **Conclusions:** Three years of clinical research indicates that Telbivudine, with the advantages of high HBeAg seroconversion and low drug resistance rate, can inhibit HBV DNA replication rapidly and normalize ALT. It is a safe and effective antiviral drug. HBV DNA levels at the 24th week of Telbivudine treatment is a good predictor of the efficacy at the 156th week.

【Key words】hepatitis B; chronic; efficacy; adverse effect; drug resistance; Telbivudine**作者介绍:**刘小琴(1981-), 女, 主治医师, 硕士,

研究方向:慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗及其停药方案。

通信作者:张大志, 男, 教授, Email: dzhzhang@yahoo.com。

替比夫定(Telbivudine)是 2007 年在我国批准上市的用于治疗慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)的新型左旋核苷类药物。替比夫定上市前的Ⅲ期临床研究结果显示^[1,2],无论 HBeAg 阳性还是阴性患者,治疗 1 年和 2 年的疗效均明显优于拉米夫定组。在 2303 研究中^[3],继续替比夫定治疗第 3 年,替比夫定仍继续保持强病毒抑制率,HBeAg 阳性的 CHB 患者治疗 3 年时乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)DNA 不可测率 76.6%,HBeAg 血清学转换率 37.1%,累积 HBeAg 血清学转换率高达 45.5%,耐药率 11.3%,HBeAg 阴性患者 HBV DNA 不可测率达 85.0%,丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)复常率 82.8%,耐药率 6.5%;24 周时 HBV DNA <lg3 拷贝/ml 的患者中,HBV DNA 不可测率及 HBeAg 血清学转换率更高,而耐药率更低。其中中国 HBeAg 阳性患者^[4](n=80)HBeAg 抗原转阴率为 62%,HBeAg 血清学转换率为 42%,HBV DNA PCR 检测不到率为 70%,ALT 复常率为 89%,1 例患者出现 HBsAg 转阴。HBeAg 阴性患者(n=24)中 HBV DNA PCR 阴性率为 83%,ALT 复常率为 90%。

在国内,王江滨^[5]亦做了有关替比夫定治疗 108 周临床疗效的观察,但对于替比夫定在中国人群中长期应用(2 年以上)的疗效及安全性仍缺乏循证医学证据。本研究通过观察替比夫定治疗 CHB 治疗 62 例患者 3 年的临床疗效及安全性,从不同方面评价长期使用替比夫定治疗 CHB 的意义,并为验证替比夫定路线图提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 入选标准

选择 2007 年 4 月-2008 年 12 月重庆医科大学附属第二医院感染科门诊单一接受替比夫定治疗的 CHB 患者。所有入选病例均符合《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[6],且符合以下条件:①年龄≥16 岁;② $2\times\text{ULN}<\text{ALT}<10\times\text{ULN}$,HBV DNA $>10^4$ 拷贝/ml;③入选前 12 个月内未接受过其他抗病毒治疗。排除标准:①合并其他肝炎病毒感染,包括 HAV、HCV、HDV、HEV;②合并 HIV 感染;③合并其他肝病,如酒精性肝病、自身免疫性肝病等。所有患者均被告知长期服药、病毒耐药可能出现的不良反应及病情变化,有能力理解和签署知情同意书,遵守研究要求。

1.2 治疗与检测方法

所有入选患者均给予替比夫定 600 mg,1 次/d 口服治

疗。治疗前及治疗过程中定期(前 3 个月每月 1 次,之后每 3 月 1 次)检测 HBV DNA、HBeAg 定量及肝功能,观察替比夫定治疗对肝组织炎症活动指标 ALT 及病毒复制指标 HBV DNA、HBeAg 等的影响。治疗过程中每 3~6 个月检测 1 次肌酸激酶(Creatine kinase, CK),观察不良反应的发生情况。抗病毒治疗 48 周尚未出现 HBV DNA 阴转或治疗过程中出现病情变化的患者(下降的 HBV DNA 再次明显上升、ALT 异常等)每 12~24 周进行 1 次 HBV DNA 耐药变异检测,若患者发生耐药(HBV DNA $>\lg 4$ 拷贝/ml 且 HBV DNA 耐药变异检测证实有耐药发生,伴或不伴 ALT $>2\text{ULN}$),采取联合阿德福韦酯 10 mg,1 次/d 口服的治疗方案。肝功能检测采用日本 Hitach 公司生产的 7600-020 日立全自动生物化学分析仪,ALT 的参考范围 0~40 U/L。HBV 血清标志物检测采用 Roche Cobas E601 电化学发光分析法。HBV DNA 定量采用 Roche 实时荧光定量 PCR 仪,HBV DNA 检测下限为 1.0×10^3 拷贝/ml;HBV DNA 基因型耐药检测采用 PCR 产物直接测序技术(TrugeneTM HBV Genotyping Kit, version 1.0; Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA)。

1.3 观察项目

治疗前评估患者的性别、年龄、身高、体重及血清 HBV-DNA 水平、生化学指标、HBV 血清学标志、CK。治疗至第 4 周、8 周及 12 周生化学指标、血清 HBV-DNA 水平及 HBV 血清学标志,以后每 12 周检测 1 次生化学指标、血清 HBV DNA 水平、HBV 血清学标志及 CK。抗病毒治疗 48 周尚未出现 HBV DNA 阴转的患者,每 12~24 周检测 1 次耐药变异情况,同时检测抗病毒治疗期间出现病毒学反弹患者的耐药变异情况。

1.4 统计学处理

数据分析采用 SPSS 13.0 版统计软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,率的比较采用卡方检验或校正卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

62 例 CHB 患者年龄 16~57 岁,平均(34.1 ± 11.2)岁,男 45 例,女 17 例;HBeAg 阳性患者 58 例。基线血清 HBV DNA 水平(7.04 ± 1.62)拷贝/ml,ALT 水平(136.2 ± 43.7) IU/L。总体上,有 93.5%的患者为 HBeAg 阳性。11.3%的患者以前接受过干扰素 α 治疗。14.5%的患者以前接受过拉米夫定或阿德福韦治疗。

2.2 替比夫定治疗 CHB 患者 4~156 周临床疗效(表 1、图 1)

替比夫定治疗 CHB 患者(n=62)24 周时 HBV DNA 不可测率和 ALT 复常率分别为 80.6%和 54.8%,其中 HBeAg 阳性患者(n=58)24 周时 HBeAg 消失率及 HBeAg 血清学转换率分别为 34.5%和 25.9%;48 周时的 HBV DNA 不可测率和

表 1 替比夫定治疗 CHB 患者 4~156 周临床疗效[n (%)]

Tab.1 Clinical efficacy of Telbivudine therapy at the 4th–156th week during the treatment [n (%)]								
疗效指标	例数(n)	24周	48周	72周	96周	108周	132周	156周
HBV DNA 不可测	62	50 (80.6)	53 (85.5)	53 (85.5)	54 (87.1)	54 (87.1)	51 (82.3)	49 (79.0)
ALT 复常	62	34 (54.8)	42 (67.7)	45 (72.6)	46 (74.2)	46 (74.2)	45 (72.6)	45 (72.6)
HBeAg 消失	58	20 (34.5)	24 (41.4)	28 (48.3)	31 (53.4)	34 (58.6)	33 (56.9)	33 (56.9)
HBeAg 血清学转换	58	15 (25.9)	18 (31.0)	20 (34.5)	21 (36.2)	21 (36.2)	22 (37.9)	23 (39.7)
HBsAg 消失	62	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
耐药	62	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	5 (8.1)	7 (11.3)

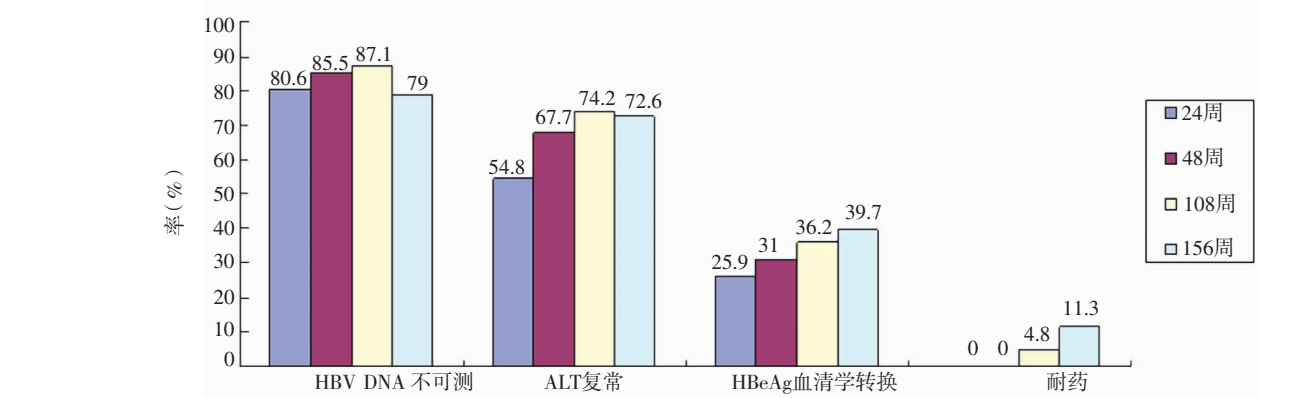


图 1 替比夫定治疗 24、48、108 周及 156 周患者 HBV DNA 不可测率、ALT 复常率、HBeAg 血清学转换率及耐药率比较
Fig.1 Comparison on the rates of HBV DNA negative, ALT normalization, HBeAg seroconversion and drug resistance at the 24th, 48th, 108th and 156th weeks during the treatment

表 2 替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者 156 周疗效(%)

Tab.2 Clinical efficacy of Telbivudine therapy at the 156th week during the treatment (%)						
观察指标	全部入组患者		24周时 HBV DNA < 1.0 × 10 ³		24周时 HBV DNA ≥ 1.0 × 10 ³	
			拷贝/ml 的患者		拷贝/ml 的患者	
	HBeAg+ (n=58)	HBeAg- (n=4)	HBeAg+ (n=46)	HBeAg- (n=4)	HBeAg+ (n=12)	HBeAg- (n=0)
HBV DNA 不可测	77.6 (45/58)	100 (4/4)	89.1 (41/46)	(100) 4/4	(33.3) 4/12	NA
ALT 复常	72.4 (42/58)	75 (3/4)	76.1 (35/46)	(75) 3/4	(58.3) 7/12	NA
HBeAg 转阴	56.9 (33/58)	NA	63.0 (29/46)	NA	(33.3) 4/12	NA
HBeAg 转换	39.7 (23/58)	NA	45.7 (21/46)	NA	(16.7) 2/12	NA
HBsAg 转阴	1.7 (1/58)	0 (0/4)	2.2 (1/46)	(0) 0/4	(0) 0/12	NA
HBsAg 转换	0 (0/58)	0 (0/4)	0 (0/46)	(0) 0/4	(0) 0/12	NA
耐药	12.1 (7/58)	0 (0/4)	6.5 (3/46)	(0) 0/4	(33.3) 4/12	NA

ALT复常率分别为 85.5%和 67.7%,HBeAg 血清学转换率为 31%;96 周时的 HBV DNA 不可测率和 ALT 复常率分别为 87.1%和 74.2%,HBeAg 血清学转换率为 36.2%,耐药率为 1.6%;108 周时的 HBV DNA 不可测率和 ALT 复常率分别为 87.1%和 74.2%,HBeAg 血清学转换率为 36.2%,耐药率为 4.8%;156 周时 HBV DNA 不可测率和 ALT 复常率分别为 79.0%和 72.6%,HBeAg 血清学转换率为 39.7%。1 例患者于抗病毒治疗 108 周时 HBsAg 消失,但未发生 HBsAg 血清学转换。

2.3 替比夫定治疗 CHB 患者 156 周的临床疗效(表 2)

2.3.1 病毒学应答 治疗 156 周 HBV DNA 不可测率为 79.0 % (49/62),其中 HBeAg 阳性患者 HBV DNA 不可测率为 77.6% (45/58),HBeAg 阴性患者 HBV DNA 不可测率为

100%(4/4)。

2.3.2 生物化学应答 治疗 156 周 ALT 复常率为 72.6% (45/62),其中 HBeAg 阳性患者 ALT 复常率为 72.4%(42/58),HBeAg 阴性患者 ALT 复常率为 75%(3/4)。

2.3.3 血清学应答 HBeAg 阳性患者中,替比夫定治疗 156 周时 HBeAg 血清学转阴率为 56.9%(33/58),HBeAg 血清学转换率为 39.7%(23/58)。1 例患者出现 HBsAg 转阴,无 HBsAg 血清学转换患者。

2.4 治疗 24 周 HBV DNA 水平对 156 周疗效的预测意义(表 3)

根据治疗 24 周血清 HBV DNA 水平将患者分为 2 组:HBV DNA<lg3 拷贝/ml 和 HBV DNA≥lg3 拷贝/ml 组。结果显示,治疗 24 周 HBV DNA<lg3 拷贝/ml 的 HBeAg 阳性患者

在治疗 156 周时 HBV DNA 不可测率显著高于 HBV DNA $\geq$ lg3 拷贝/ml 的患者 (89.1% 与 33.3%, $\chi^2=13.98$, $P<0.005$), 差异有统计学意义, HBeAg 血清学转换率亦较高, 但未达到统计学差异 (45.7% 与 16.7%, $P>0.05$), 耐药率低于 HBV DNA $\geq$ lg3 拷贝/ml 的患者, 差异有统计学意义 (6.5% 与 33.3%, $\chi^2=4.17$, $P<0.05$)。因 HBeAg 阴性患者数量过少 ($n=4$), 无法分组进行统计学分析。

表 3 替比夫定治疗 HBeAg 阳性患者 24 周时 HBV DNA 水平与 156 周疗效的关系 (%)

Tab.3 Correlation of serum HBV DNA levels at the 24th week with outcomes at the 156th week in HBeAg-positive patients (%)

治疗 24 周时 HBV DNA 水平	HBV DNA 不可测率	HBeAg 血清学转换率	耐药率
< lg3 拷贝/ml	89.1 (41/46)	45.7 (21/46)	6.5 (3/46)
$\geq$ lg3 拷贝/ml	33.3 (4/12)	16.7 (2/12)	33.3 (4/12)
χ^2 值	13.98*	2.24*	4.17*
P 值	< 0.005	> 0.05	< 0.05

注:*, 采用校正卡方检验

2.5 耐药情况 (表 1~3)

62 例 CHB 患者接受替比夫定治疗 24、48、72、108、132、156 周时的耐药率分别为 0、0、1.6% (1/62)、4.8% (3/62)、8.1% (5/62)、11.3 % (7/62)。其中 HBeAg 阳性患者 156 周时的耐药率为 12.1% (7/58), HBeAg 阴性患者 0。本研究结果分析显示: 24 周时 HBV DNA 不可测的 HBeAg 阳性患者 3 年耐药率明显低于 HBV DNA $\geq$ lg3 拷贝/ml 的患者 (6.5% 与 33.3%, $P<0.05$), 差异具有统计学意义。本研究中 HBeAg 阳性患者 156 周时耐药率与 2303 研究^[9]结果相当。在替比夫定治疗 72、108、132、156 周分别出现 1、2、2、2 例耐药患者 (共 7 例), 其中 3 例患者在替比夫定治疗过程中曾出现 HBV DNA 低于检测下限。经 HBV P 基因区耐药变异检测 (检测位点包括 M204I/V、A180V、S202I、M250V、V173L、A184G、N236T、A181V 等), 7 例患者均存在 M204I 变异。从以上结果可见, 接受单一替比夫定治疗 108 周后耐药率呈上升趋势。对于耐药患者, 采取联合阿德福韦酯 10 mg, 1 次/d 口服的治疗方案, 密切随访, 观察疗效。

2.6 安全性

用药期间定期检测 CK, 发现有 23 例 (37.1%) 患者曾出现 CK 升高, 其中 21 例无临床症状, 2 例伴有双小腿肌肉酸痛等临床症状, 其中 1 例给予维生素 B1、维生素 C、维生素 B12 和酶 Q10 治疗后, 症状缓解, 另 1 例未予治疗, 观察 1 周后症状自行消失, 两者 CK 均在 1~2 周后恢复正常。无严重不良事件导致停药发生。

3 讨论

乙肝病毒持续复制而导致肝脏炎症坏死是

CHB 发生发展的关键因素, 因此抗病毒治疗是阻断疾病进展、提高患者生存质量的最重要的手段。替比夫定是人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类抗 HBV 药物, 它在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物—腺苷, 替比夫定 5'-腺苷通过竞争性抑制 HBV DNA 多聚酶的活性, 整合到 HBV DNA 中造成 HBV DNA 链延长终止, 从而抑制 HBV 复制。

本研究通过观察替比夫定治疗 62 例 CHB 患者 3 年的临床疗效及安全性, 显示替比夫定单药治疗 156 周时 HBV DNA 不可测率 79.0%, ALT 复常率 72.6%, HBeAg 血清转换率 39.7%, 耐药率 11.3%, 随着替比夫定抗病毒治疗时间的延长, HBeAg 消失率及血清学转换率均逐渐升高, 而 96~108 周后耐药率亦呈上升趋势。GLOBE、015、018 等研究数据表明, 无论 HBeAg 表达状况如何, 替比夫定在临床上对 CHB 患者均表现出较好的疗效。但因本研究中 HBeAg 阴性患者数量过少 ($n=4$), 无法进行统计学分析, 有待进一步扩大病例数以观察替比夫定在 HBeAg 阴性患者中的疗效。国内徐严等^[9]对替比夫定治疗 CHB 患者 108 周临床疗效观察的结论与 GLOBE 及 015 等研究基本一致。有研究者认为替比夫定抗病毒治疗实现高 HBeAg 血清学转换的原因可能与替比夫定在抗病毒治疗同时具有一定的免疫调节有关。

既往的研究表明, 24 周时血清 HBV DNA 水平越低的患者 52 周和 104 周时的疗效越好^[2,7,8]。根据路线图, 24 周是最理想的预测点。国外研究显示, 24 周血清 HBV DNA 水平同样可预测 3 年疗效^[9]。但因替比夫定在中国上市时间较短, 目前大多数数据都来源于国外研究, 因此本研究分析了替比夫定治疗 24 周时 HBV DNA 应答与 156 周疗效的关系, 结果显示替比夫定治疗 24 周 HBV DNA 不可测的患者 156 周时 HBV DNA 转阴、ALT 复常和 HBeAg 血清转换的比例都明显升高, 证实 24 周 HBV DNA 水平不仅可较好的预测 1 年及 2 年疗效, 对 3 年的疗效同样有很好的预测作用。因此, 在临床上可根据 24 周时患者的 HBV DNA 水平来预测远期疗效和调整治疗方案。如患者治疗至 24 周出现完全病毒学应答, 则继续原治疗方案, 且适当延长治疗时间可提高抗病毒疗效, 减少复发; 如出现部分或不充分病毒学应答则可根据患者具体情况选择继续观察、加药或换药^[9]。

虽然近年来时有替比夫定相关 CK 升高和肌病的报道,对横纹肌溶解也有报道^[10-12],015 研究 2 年及 3 年结果显示替比夫定具有良好的安全性^[3,13]。替比夫定治疗 3 年累计不良事件分析报告:CK 升高(3~4 级)12.4%,肌痛 2%,肌无力 0.7%;无周围神经病变、横纹肌溶解及乳酸性酸中毒报告。本研究亦监测了患者的 CK 水平,结果显示 37.1%的患者出现一过性 CK 升高,无严重不良事件导致停药发生,未发现横纹肌溶解病例。综上所述,替比夫定单药治疗期间引起 CK 水平升高绝大多数是安全的良性过程,可以自行恢复,CK 升高低于正常值上 5 倍时可以继续坚持用药,但需加强监测,并关注肌肉症状;横纹肌溶解等严重不良事件是可以预防的。

总之,替比夫定是一种具有较强的抗 HBV 作用的核苷类似物,其 HBeAg 血清学转换率高、发生早,且耐药性良好。中国患者坚持替比夫定治疗 3 年可获得高 HBeAg 血清学转换率和强病毒抑制。医生通过了解影响药物疗效的可能因素,选择合适的病例进行治疗,在治疗过程中及时监测,根据治疗 24 周时患者的 HBV DNA 水平来指导后期的治疗,有助于达到长期抑制 HBV 的目的。使用替比夫定长期治疗能维持良好的安全性。

参 考 文 献

- [1] Liaw Y F, 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(2): 486-495.
- [2] Hou J, Yin Y K, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: results at 1 year of a randomized, double-blind trial[J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 447-454.
- [3] Gane E J, Wang Y, Liaw Y F, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2011, 31(5): 676-684.
- [4] 任红, 贾继东, 侯金林, 等. 替比夫定治疗中国慢性乙型肝炎患者第 3 年疗效和安全性[D]. 中华医学会第十四次全国病毒性肝炎及肝病学术会议, 2009: 125-126.
- Ren H, Jia J D, Hou J L, et al. Efficacy and safty of Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B at the third year[D]. Fourteenth Viral Hepatitis and Liver Disease Academic Meeting of Chinese Medical Association, 2009: 125-126.
- [5] 徐严, 王江滨, 季尚玮, 等. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎 108 周的临床疗效[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(4): 259-262.
- Xu Y, Wang J B, Ji S W, et al. Clinical antiviral effects of telbivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2010, 18(4): 259-262.
- [6] 中华医学会肝病学会、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(1): 13-24.
- Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases in Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2011, 19(1): 13-24.
- [7] Zeuzem S, Gane E, Liaw Y F, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(1): 11-20.
- [8] Tillmann H L, McHutchison J G. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1517.
- [9] Keffe E B, Zeuzem S, Koff R S, 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(8): 890-897.
- [10] 刘春玉, 谢志毅, 秦龙. 替比夫定少见不良反应: 横纹肌溶解症[J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11(3): 201-202.
- Liu C Y, Xie Z Y, Qin L. An unusual reaction to telbivudine: rhabdomyolysis[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2009, 11(3): 201-202.
- [11] 谢蓉, 林丹, 李楠, 等. 替比夫定所致肌酸激酶升高及肌病的临床观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2010, 21(2): 86-87.
- Xie R, Lin D, Li N, et al. Clinical cases observation of telbivudine-related myopathy and creatine kinase elevation[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases*, 2010, 21(2): 86-87.
- [12] 朱瑞银, 吕世文, 滕云龙. 替比夫定致横纹肌溶解死亡 1 例[J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(5): 309-310.
- Zhu R Y, Lv S W, Teng Y L, et al. Telbivudine-related rhabdomyolysis death in one case[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2010, 7(5): 309-310.
- [13] McKeage K, Keam S J. Telbivudine: a review of its use in compensated chronic hepatitis B[J]. *Drugs*, 2010, 70(14): 1857-1883.

(责任编辑: 冉明会)