

乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗研究进展

黄英男 吴昊(综述) 沈锡中[△](审校)
(复旦大学附属中山医院消化科 上海 200032)

【摘要】 慢性乙肝病毒感染是全世界主要的公共卫生问题之一,每年有约3%的慢性乙型肝炎患者发展为肝硬化。若无有效的抗病毒治疗手段,这些乙肝患者会发展为失代偿期肝硬化或肝细胞癌。对于肝硬化患者,干扰素(interferon,IFN)和核苷类似物[nucleos(t)ide analogues,NUCs]是重要的抗病毒药物。IFN能抑制乙肝病毒复制并调节免疫功能,但不良反应较大,仅可用于情况较好的代偿期肝硬化患者;NUCs包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定及替诺福韦酯,能够抑制病毒复制,减少肝硬化患者远期并发症的发生,不良反应小但容易发生病毒耐药。本文对乙肝肝硬化的抗病毒治疗新进展作一综述。

【关键词】 干扰素(IFN); 核苷类似物(NUCs); 乙型肝炎病毒; 肝硬化

【中图分类号】 R 512.6⁺2 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2013.02.020

Progress in the antiviral treatment of HBV-related cirrhosis

HUANG Ying-nan, WU Hao, SHEN Xi-zhong[△]

(Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is one of the major global public health problems. Every year, about 3% of the chronic hepatitis B patients develop cirrhosis. Without efficient anti-viral treatment, these patients may develop decompensated cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC). Antiviral treatment, including interferon (IFN) and nucleos(t)ide analogues (NUCs) is important in the cirrhotic patients. IFN can suppress HBV replication and mediate the immunologic function with considerable side effects. It can only be used in well-compensated cirrhosis. NUCs include lamivudine (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (TEB) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF). They can suppress HBV replication and reduce the long-term complications. They have fewer side effects, but are easy to develop drug resistance. This review focused on the recent progress in the antiviral treatment of HBV-related cirrhosis.

【Key words】 interferon (IFN); nucleos(t)ide analogues (NUCs); hepatitis B virus; liver cirrhosis

* This work was supported by Shanghai Science and Technology Commission (10410709400, 10411950100), the National Natural Science Foundation of China (81000968, 81101540, 81101637, 81172273), and the National Clinical Key Special Subject of China.

慢性乙型肝炎是全世界主要的公共卫生问题之一。目前全世界约有3.5亿人感染慢性乙肝病毒。

上海市科学技术委员会基金项目(10410709400,10411950100);国家自然科学基金项目(81000968,81101540,81101637,81172273);国家临床重点专项项目

[△]Corresponding author E-mail: shen.xizhong@zs-hospital.sh.cn

在亚洲国家,慢性乙型肝炎是肝硬化的主要病因,发生肝硬化后患者5年生存率约为55%~84%^[1]。肝硬化患者的死亡率可能与患者的病毒载量相关,一项针对2763位乙肝表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性患者的前瞻性研究^[2]显示,慢性肝病和肝癌的死亡率随患者病毒载量升高而升高。故而抗病毒治疗对于慢性乙肝患者的预后具有重要意义。

干扰素(interferon, IFN)和核苷类似物[nucleos(t)ide analogues, NUCs]都是临床常用的抗病毒药物。IFN通过与细胞表面受体作用,诱导出能阻断信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)翻译的蛋白从而抑制病毒复制,耐药率低但不良反应较大;NUCs能终止DNA链的延长和合成,抑制病毒的脱氧核糖核酸多聚酶(deoxyribonucleic acid polymerase, DNA polymerase)和逆转录酶的活性,从而抑制病毒复制。其不良反应较IFN少,使用方便,但易发生耐药。近年来,针对这两种药物治疗乙肝肝硬化的研究新进展屡见报道,本文对此做一综述。

干扰素(IFN) IFN是一种广谱抗病毒剂,它主要通过细胞表面受体作用使细胞产生抗病毒蛋白,从而抑制乙肝病毒的复制;同时还可增强自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)、巨噬细胞和T淋巴细胞的活力,从而起到免疫调节作用。患者停药后,原来的乙肝病毒DNA(hepatitis B virus DNA, HBV DNA)阴性率仍可继续保持,而HBsAg清除率甚至可继续增高^[3]。但IFN不良反应较大且需皮下注射,使用不方便。目前用于慢性乙肝及肝硬化的IFN主要有IFN α -2a、2b和1b以及聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN) α -2a和2b。PEG-IFN分子较普通IFN大,半衰期较长,故而给药间隔较长,可1周给药1次;两者不良反应相似,但PEG-IFN α -2a、PEG-IFN α -2b的疗效均比相应的普通IFN更好^[4-5]。

相比于NUCs,IFN治疗慢乙肝患者时e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)血清转换率较高(30% vs. 20%),且HBsAg转阴率也较高(3%~4% vs. 0,除替诺福韦约为3%)^[6]。因其可导致肝衰竭^[7],IFN禁用于失代偿肝硬化,但可用于情况较好的代偿期肝硬化患者,从小剂量开始,根据患者的耐受情况逐渐增加至预定的治疗剂量^[8]。

有研究表明,PEG-IFN α -2b在HBeAg阳性的

严重肝纤维化及代偿期肝硬化患者中安全有效。Buster等^[9]纳入了176例代偿期肝病患者,其中7名患者肝纤维化者较重(Ishak评分4~6)。78周后,这7名患者的HBV-DNA转阴率及HBeAg转阴率显著高于其他人;肝硬化者的病毒学反应率也远高于无肝硬化者,而不良反应在各组的发生率相似。提示严重肝纤维化及肝硬化患者可受益于IFN治疗。

有临床研究观察IFN- γ 对肝硬化患者的效果。研究纳入了包括9名代偿期肝硬化患者在内的数位HBV慢性感染者,经过9个月的IFN- γ 治疗,除一人无明显变化外,8名患者的炎症评分(Knodell评分)和肝纤维化评分(Chevallier评分)均较治疗前显著改善。但在后续4~6年的长期随访中有3人死亡,另有3人肝穿刺显示肝纤维化情况明显进展(Chevallier评分,随访开始时为 16.5 ± 4.8 ,随访结束时为 21.5 ± 8.4 , $P < 0.05$),其中1人有改善,另2人明显进展^[10]。提示IFN- γ 对肝硬化的远期效果尚需进一步临床试验验证。

IFN的常见不良反应有流感样症状,头痛、乏力、肌痛和注射部位反应,通常无需停药即可好转^[11-13]。较少见的不良反应有中性粒细胞减少及神经系统症状^[13]等。IFN的不良反应是治疗中断的重要原因。

核苷类似物(NUCs) NUCs在人体内磷酸化成为有活性的核苷类似物,与核苷酸竞争性掺入病毒的DNA链,终止HBV DNA链的延长和合成,并抑制病毒DNA多聚酶和逆转录酶的活性,从而抑制病毒复制。2009年欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)发布的慢性乙型肝炎临床实践指南^[6]建议肝硬化患者长期服用NUCs,而无论其HBeAg状态或治疗过程中是否发生HBeAg血清转换。目前用于HBV感染者的NUCs主要有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦酯。

NUCs在抑制HBV聚合酶活性、降低血清HBV DNA水平的同时,对线粒体DNA(mitochondrial DNA, mt DNA)聚合酶 γ 也有弱抑制作用,当其强度或时间到达一定阈值,mt DNA合成受阻,呼吸链中的蛋白缺失,线粒体氧化磷酸化功能失调,氧自由基等活性氧(reactive oxygen species, ROS)堆积,导致肌病、神经系统疾病、肝脂肪变性、高乳酸血症甚至乳酸性酸中毒等^[14]。

拉米夫定 拉米夫定(lamivudine, LAM)于

1998年被美国FDA批准用于治疗慢性乙型肝炎,是FDA批准的第1个抗乙肝病毒的药物。拉米夫定化学名为L-2',3'-双脱氧-3-硫胞嘧啶核苷,是一种胞苷类似物。拉米夫定在细胞内经磷酸化为活性形式三磷酸拉米夫定,与三磷酸脱氧胞苷竞争进入病毒合成中的DNA链,使其不能继续延长而终止,从而抑制病毒复制。肾功能正常且无HIV合并感染者推荐剂量为100 mg/d。

拉米夫定可以将90%的代偿期慢性肝病患者HBV DNA抑制至检测水平以下,且使用安全、耐受性好^[15-16],故常应用于临床。但拉米夫定容易发生耐药,其耐药多发生于治疗6个月以后;经过连续5年的治疗,约70%的患者会出现耐药^[17]。2009年EASL指南^[6]建议,由于种种原因必须使用拉米夫定的肝硬化患者,需要同时联用阿德福韦,最好联用替诺福韦酯。

有研究显示拉米夫定可以改善代偿期肝硬化患者的临床结局。Lee等^[18]在一项历史对照研究中,比较拉米夫定对慢性乙肝肝硬化患者HCC发生率的影响,Cox回归分析发现,拉米夫定治疗组HCC患病率显著低于对照组。Eun等^[19]用Meta分析方法分析慢性乙肝患者中拉米夫定治疗组和历史对照组的肝癌患病率,结果显示:在代偿期肝硬化患者中,持续性病毒抑制的患者HCC年发病率显著低于对照组患者(0.95% vs. 4.10%, $P=0.005$);而在无肝硬化的慢性乙肝患者及失代偿期肝硬化的患者中并未观察到拉米夫定对肝癌的预防作用。

阿德福韦酯 阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)于2002年被美国FDA批准用于抗HBV的治疗。阿德福韦酯是阿德福韦的前体形式。阿德福韦化学名为9-[2-(磷酰甲氧基)乙基]腺嘌呤,是一种腺苷类似物,其在体内磷酸化为活性物质二磷酸阿德福韦,通过与脱氧腺苷酸竞争,终止病毒DNA链延长,抑制HBV DNA多聚酶,从而抑制病毒复制。肾功能正常者推荐剂量为10 mg/d。阿德福韦耐药基因屏障较拉米夫定高,常常用于拉米夫定耐药者的治疗。但由于阿德福韦抑制病毒效率较低,且有肾毒性的报道,2009年EASL指南已不推荐阿德福韦作为肝硬化患者的一线治疗药物。

Chen等^[20]对近200名慢乙肝患者进行了长达4年的阿德福韦治疗,患者中一半患有肝硬化。他们发现在拉米夫定耐药的患者中,阿德福韦耐药的发生率很高。经过48周的治疗,将近一半的患者发

生阿德福韦耐药;肝硬化是这些患者发生阿德福韦耐药的唯一独立危险因素(HR:2.18,95% CI:1.10~4.31, $P=0.025$),而年龄、性别、病毒载量和HBeAg状态等均不是。无论患者有无拉米夫定耐药,治疗24周和48周时较高的HBV DNA载量都强烈预警阿德福韦耐药的发生。

Kim等^[21]开展了迄今为止最大规模的阿德福韦肾毒性的研究。研究纳入了近700名慢性乙肝患者(包括半数的代偿期肝硬化患者),经过1~7年的随访,发现肾损发生较普遍(约1/10),但其中大部分为轻度,仅有1人为重度且停药后即恢复;1、3及5年的累积肾损发生率分别为2.6%、14.8%和34.7%。在多变量分析中发现肝硬化并非肾损的显著危险因素($P=0.899$),在众多变量中只有年龄增加是显著危险因素。提示阿德福韦对于包括肝硬化在内的慢乙肝患者是安全的,定期监测肾功能(尤其是老年人)可以指导更为安全的治疗。

恩替卡韦 恩替卡韦(entecavir, ETV)于2005年被美国FDA批准用于治疗HBV感染。恩替卡韦是一种环戊酰鸟苷类似物,它通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐,通过与三磷酸脱氧鸟苷竞争,抑制HBV多聚酶的所有3种活性:HBV多聚酶的启动、前基因组RNA逆转录负链的形成和HBV DNA正链的合成。对于NUCs初治者,其推荐剂量为0.5 mg/d,对于拉米夫定难治或耐药者为1.0 mg/d。2009年EASL指南建议肝硬化患者长期服用NUCs,并且推荐恩替卡韦、替诺福韦酯等不易引起耐药的NUCs作为一线的单药治疗。但由于上市时间较短,恩替卡韦长期效果、安全性及耐受性仍需进一步临床研究。

恩替卡韦能够强效抑制乙肝病毒,且耐药罕见^[22-23]。徐严等^[24]对104例肝硬化患者使用恩替卡韦治疗,治疗96周时98.1%的患者HBV DNA转阴,80%的患者丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)复常;其中32位代偿期患者均无Child-Pugh评分升高。

近年来有研究发现,长期服用恩替卡韦可以逆转肝纤维化及肝硬化。Chang等^[25]对慢性乙肝患者进行了至少3年的恩替卡韦治疗。每隔一年活检1次,并由不知治疗方案和标本采集顺序的病理学家评价活检标本,结果发现经过48周的恩替卡韦治疗后,约1/3的患者Ishak纤维化评分至少下降了1分,治疗3~7年后,比例达到88%;其中治疗前即

有肝硬化的患者在治疗后均有 Ishak 评分的下降,下降 1~4 分不等。提示长期的恩替卡韦治疗可以逆转核苷类似物初治的患者的肝纤维化程度,包括那些治疗前就已存在肝硬化的患者。

在肝硬化患者的治疗中,有报道恩替卡韦治疗终末期肝病患者(model for end stage liver disease, MELD)积分 ≥ 20 会发生乳酸性酸中毒,而肝功能低于 18 分的患者则不发生^[26]。该研究中有 5 例发生了乳酸酸中毒,其中 3 例重症者发生恶心、呼吸困难、气促、软弱无力、神志障碍,甚至肝脂肪变性——典型的线粒体毒性的表现,其中 1 例死亡。另 4 例停药后 3~5 天病情好转,血 pH 和乳酸水平恢复正常,临床症状改善,并且无病毒学反跳。1 例继续恩替卡韦抗病毒治疗,3 例换用拉米夫定或替诺福韦。值得注意的是,CPT 分级不能预示酸中毒风险——即使是 CPT 分级同级的患者,发生或不发生酸中毒仅与 MELD 评分有关。

替比夫定 替比夫定(telbivudin, TEB)于 2006 年被 FDA 批准治疗 HBV 感染。替比夫定为天然胸腺嘧啶脱氧核苷的自然左旋对映体。替比夫定在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物三磷酸替比夫定,通过与 HBV 中自然底物脱氧腺苷酸竞争终止 DNA 链,抑制 HBV DNA 多聚酶的活性,从而抑制乙肝病毒的复制。替比夫定对于肾功能正常者的推荐剂量为 600 mg/d。慢性乙肝患者使用替比夫定 3 年后,80.5% 的患者血 HBV DNA 转阴,81% 的患者 ALT 复常,37.1% 的患者发生 HBeAg 血清学转换,HBeAg 阳性及阴性患者分别有 3.6 和 6.2% 发生耐药^[27],应用 5 年后可发生明显的肝纤维化逆转^[28]。替比夫定应避免与 PEG-IFN 联用,因其可致周围神经肌肉疾病^[29]。

在一项回顾性研究中,Chamroonkul 等^[29]调查了为期 2 年的替比夫定治疗的 32 例肝硬化患者(其中 28 例为代偿期肝硬化),治疗 24 周时,69% 的患者(包括 HBeAg 阳性患者中的半数和所有的 HBeAg 阴性患者)的 HBV DNA 转阴,62% 的患者 ALT 复常。HBV DNA 未转阴的患者中,部分加用阿德福韦或替诺福韦,或改用恩替卡韦,52 周时,89% 的患者 HBV DNA 转阴。提示替比夫定有益于肝硬化患者病毒学和血清学的改善,尤其是对 HBeAg 阴性患者有良好的抑制病毒的作用;推荐 24 周 HBV DNA 未转阴的患者及时改变治疗方案,可能有助于提高病毒转阴率。

随着替比夫定的推广和临床试验的广泛开展,相关不良反应报道越来越完善。横纹肌溶解症是替比夫定最严重的不良反应。国内目前为止有 4 例报道^[30-32],其中 2 例予阿德福韦^[30]或恩替卡韦^[31]替代替比夫定,及保肝对症治疗后好转,另 2 例^[32-33]停药及对症治疗后死亡。

替诺福韦酯 替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)于 2008 年被 FDA 批准用于抗 HBV 的治疗,此前主要用于治疗艾滋病。替诺福韦酯是替诺福韦的前体形式。替诺福韦有与阿德福韦相似的无环核苷结构,经磷酸化后形成活性成分替诺福韦双磷酸盐,可与天然脱氧腺苷酸竞争终止 DNA 链,抑制病毒聚合酶。替诺福韦酯肾毒性较阿德福韦酯小,故可较大量应用,推荐剂量为 300 mg/d。

替诺福韦抗病毒效率较高,且有高耐药基因屏障:在一个持续 192 周的临床研究中,共 198 位 HBeAg 阳性慢乙肝患者完成 3 或 4 年替诺福韦治疗,无一例患者出现替诺福韦酯耐药^[35]。鉴于 2 个随机双盲的临床试验证实 48 周的替诺福韦比阿德福韦有更好的病毒学及血清学表现^[36],2009 年美国肝病研究学会年会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)推荐替诺福韦代替阿德福韦作为慢性乙肝的一线治疗^[17]药物。替诺福韦酯也被 2009 年 EASL 指南推荐为肝硬化患者长期 NUCs 治疗的一线用药。但其长期效果、安全性以及耐受性仍需进一步临床研究。

靶向药物可以促进肝细胞对药物的吸收,并且减少药物毒性,目前已有靶向替诺福韦的研究:姚彦斌等^[36]使用脂质体包封替诺福韦,在人肝癌细胞 SMMC 7721 细胞株模型中发现脂质体较游离药物进入肝细胞的浓度明显提高,且摄取时间延长,说明替诺福韦脂质体具有一定的长循环性和靶向性;以人肝癌细胞 HepG2. 2. 15 细胞株为模型考察替诺福韦脂质体抑制 HBV 的作用,发现替诺福韦脂质体能较好抑制 HBsAg 表达,与拉米夫定对照组比较,效果优于或相当于对照组。

替诺福韦酯在我国已作为抗艾滋病药物上市,其用于乙肝治疗的 3 期注册临床试验正在进行中。高效的抗病毒效率、高耐药基因屏障及我国庞大的拉米夫定耐药人群提示其有良好的应用前景。

联合治疗 联合治疗主要是防止耐药株的产生。2010 中华医学会慢性乙型肝炎防治指南^[8]指出:对合并肝硬化者宜选用强效低耐药的药物,或尽

早采用无交叉耐药位点的 NUCs 联合治疗。尽量避免单药序贯治疗,因对某一 NUCs 发生耐药而先后改用其他 NUCs 治疗者,可能筛选出对多种 NUCs 耐药的变异株。2009 年 EASL 也建议,对于肝硬化患者,NUCs 单药治疗 48 周后,即使 HBV DNA 仍在检测线以下,仍需加用一种与已用药无交叉耐药的药物^[21]。常用的联合治疗有:拉米夫定联合阿德福韦或替诺福韦酯、阿德福韦联合恩替卡韦,替比夫定联合阿德福韦或恩替卡韦等。

有一项跨国多中心队列研究^[37]对多耐药的肝硬化患者联用恩替卡韦和替诺福韦酯——2 种耐药发生最少的药物——作为补救治疗,长期使用发现,患者在病毒学和血清学方面均反应良好,与同期无肝纤维化的患者疗效可比;安全性、耐受性良好,无新发肾脏损害或乳酸性酸中毒发生。

结语 IFN 可使代偿期肝硬化患者获得较高的 HBeAg 血清转换率和 HBsAg 清除率,且停药后病毒学反应仍可持续,但它不可用于失代偿期肝硬化患者。NUCs 长期应用可以显著改善肝硬化患者病毒学和血清学状况,有效降低肝硬化患者远期并发症如失代偿期肝硬化、肝细胞癌的发生率^[38]。但由于共价闭合环状 DNA 不能彻底清除等原因,NUCs 停药后极易复发,且易产生耐药株,故需长期服药。开发靶向药物以增加疗效、降低毒性,以及针对不同的耐药靶点和机制进行治疗及联合治疗是未来发展的重要课题。通过科学研究的创新与发展,有希望使慢性乙型肝炎的抗病毒治疗达到新的水平。

参 考 文 献

- [1] Tseng PL, Lu SN, Tung HD, *et al.* Determinants of early mortality and benefits of lamivudine therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis[J]. *J Viral Hepat*, 2005, 12(4): 386 - 392.
- [2] Chen G, Lin W, Shen F, *et al.* Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8): 1797 - 1803.
- [3] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, *et al.* Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49(4): 1141 - 1150.
- [4] Yu HB, Liu EQ, Lu SM, *et al.* Treatment with peginterferon versus interferon in Chinese patients with hepatitis B[J]. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64(8): 559 - 564.
- [5] 赵鸿,斯崇文,魏来,等.聚乙二醇化干扰素 α -2b 与干扰素 α -2b 治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效和安全性的随机对照多中心研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(5): 323 - 326.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227 - 242
- [7] Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, *et al.* Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus[J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(3): 908 - 916.
- [8] 中华医学会肝病学会,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(1): 13 - 24.
- [9] Buster EHCJ, Hansen BE, Buti M, *et al.* Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis [J]. *Hepatology*, 2007, 46(2): 388 - 394.
- [10] Wu YJ, Cai WM, Li Q, *et al.* Long-term antifibrotic action of interferon-gamma treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011, 10(2): 151 - 157.
- [11] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, *et al.* Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B; a randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 365(9454): 123 - 129.
- [12] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, *et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(26): 2682 - 2695.
- [13] van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, *et al.* The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(9): 1163 - 1171.
- [14] Fontana RJ, Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 49 (5 Suppl): S185 - S195.
- [15] Lai CL, Chien RN, Leung NW, *et al.* A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (2): 61 - 68.
- [16] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, *et al.* Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(17): 1256 - 1263.
- [17] Lok AS and McMahon BJ, Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661 - 662.
- [18] Lee HJ, Eun R, Jang BI, *et al.* Prevention by Lamivudine of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis B virus[J]. *Gut Liver*, 2007, 1(2): 151 - 158.
- [19] Eun JR, Lee HJ, Kim TN, *et al.* Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma; according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1): 118 - 125.
- [20] Chen CH, Wang JH, Lu SN, *et al.* Characteristics of

- adefovir resistance in patients with or without lamivudine-resistant hepatitis B virus treated with adefovir: A 4-year experience[J]. *Liver Int*, 2011, 31(2): 206 - 214.
- [21] Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, *et al.* Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(2): 306 - 312.
- [22] Leung N, Peng CY, Hann HW, *et al.* Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir [J]. *Hepatology*, 2009, 49(1): 72 - 79.
- [23] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, *et al.* Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1503 - 1514.
- [24] 徐严, 王江滨, 徐杰, 等. 恩替夫韦治疗 104 例乙型肝炎肝硬化患者 96 周的疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(2): 109 - 112.
- [25] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, *et al.* Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 886 - 893.
- [26] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, *et al.* Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function [J]. *Hepatology*, 2009, 50(6): 2001 - 2006.
- [27] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, *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.
- [28] Hou J, Xu D, Shi G, *et al.* Five-year telbivudine treatment with effective viral suppression results in resolution of liver inflammation and fibrosis regression in patients with chronic hepatitis b [J]. *J Hepatol*, 2011, 54 (Suppl 1): S287.
- [29] Chamroonkul N, Attasaranya S, Khaw-Ean U, *et al.* Safety and efficacy of telbivudine in patients with CHB-related cirrhosis: A single-center experience [J]. *Hepatol Int*, 2011, 5(1): 129.
- [30] 曾俊涛, 陈静, 郭峰. 替比夫定致横纹肌溶解症 1 例 [J]. *海南医学*, 2010, 21(23): 133.
- [31] 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 - 203.
- [32] 吕飞娟, 杨燕玲, 阳代春. 低钾周期性麻痹患者服用替比夫定出现横纹肌溶解症 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(2): 129 - 130.
- [33] Dang S, Gao N, Zhang X, *et al.* Rhabdomyolysis in a 48-year-old man with hepatitis B-induced cirrhosis [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(1): 73 - 75.
- [34] Heathcote J, Gane EJ, DeMan RA, *et al.* Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAG-positive patients (HBeAG+) with chronic hepatitis B (study 103): Preliminary analysis e [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (4 Suppl): 556A - 557A.
- [35] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (23): 2442 - 2455.
- [36] 姚彦斌. 替诺福韦阳离子脂质体的制备和细胞摄取研究 [D]. 上海交通大学, 2007: 33 - 44.
- [37] Petersen J, Ratziu V, Buti M, *et al.* Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: An international multicenter cohort study [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 520 - 526.
- [38] Zhang QQ, An X, Liu YH, *et al.* Long-term nucleos(t)ide analogues therapy for adults with chronic hepatitis B reduces the risk of long-term complications: a meta-analysis [J]. *Virol J*, 2011, 8(72): 1743 - 422X.

(收稿日期: 2012-02-19; 编辑: 张秀峰)

(上接第 232 页)

- [44] Wu X, Ding BY, Gao J, *et al.* Second-generation aptamer-conjugated PSMA-targeted delivery system for prostate cancer therapy [J]. *Int J Nanomed*, 2011, 6: 1747 - 1756.
- [45] Dhar S, Kolishetti N, Lippard SJ, *et al.* Targeted delivery of a cisplatin prodrug for safer and more effective prostate cancer therapy *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(5): 1850 - 1855.
- [46] Hu YDJ, Zhan Q, Wang F, *et al.* Novel MUC1 aptamer selectively delivers cytotoxic agent to cancer cells *in vitro*. [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31970.
- [47] Savla R, Taratula O, Garbuzenko O, *et al.* Tumor targeted quantum dot-mucin 1 aptamer-doxorubicin conjugate for imaging and treatment of cancer [J]. *J Control Release*, 2011, 153(1): 16 - 22.
- [48] Huang YF, Shangguan DH, Liu HP, *et al.* Molecular assembly of an aptamer-drug conjugate for targeted drug delivery to tumor cells [J]. *ChemBiochem*, 2009, 10(5): 862 - 868.
- [49] Wu YR, Sefah K, Liu HP, *et al.* DNA aptamer-micelle as an efficient detection/delivery vehicle toward cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1): 5 - 10.
- [50] Kang HZ, O' donoghue MB, Liu HP, *et al.* A liposome-based nanostructure for aptamer directed delivery [J]. *Chem Commun*, 2010, 46(2): 249 - 251.
- [51] Melancon MP, Zhou M, Li C. Cancer theranostics with near-Infrared light-activatable multimodal nanoparticles [J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 947 - 956.
- [52] Huang YF, Sefah K, Bamrungsap S, *et al.* Selective photothermal therapy for mixed cancer cells using aptamer-conjugated nanorods [J]. *Langmuir*, 2008, 24(20): 11860 - 11865.

(收稿日期: 2012-04-11; 编辑: 王蔚)