

恩替卡韦治疗 HBV DNA 低水平 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎可抑制病毒复制及改善肝组织学病变

田贤江¹ 赵立夫¹ 沈跃飞¹ 黄贞霞¹ 吴菲¹ 盛吉芳²

¹杭州市萧山区第一人民医院感染科 311209; ²浙江大学医学院附属第一医院感染科, 杭州 310003

通信作者: 盛吉芳, Email: shengjifang@163.com

【摘要】 目的 评估 HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 (CHB) 患者抗病毒治疗的必要性。方法 收集 2013 年 1 月至 2016 年 6 月杭州市萧山区第一人民医院收治的 HBV DNA 处于低水平复制状态的 HBeAg 阳性 CHB 患者 80 例, 分为恩替卡韦 (ETV) 组 ($n=42$) 和对照组 ($n=38$)。ETV 组接受 ETV 治疗, 对照组不接受治疗。观察两组患者 96 周血清病毒学、生化学和肝脏组织学指标。结果 48 周内, ETV 组中 2 例患者失访; 96 周内, 对照组中 1 例患者失访, 2 例患者因 HBV DNA $> 20\ 000$ IU/mL, 血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 持续 > 2 倍正常值上限, 接受抗病毒治疗。ETV 组 96 周内血清 HBV DNA 转阴 (≤ 20 IU/mL)、HBeAg 转阴、HBeAg 转换、ALT 复常例数分别为 37 例 (92.5%)、22 例 (55.0%)、20 例 (50.0%) 和 38 例 (95.0%), 对照组分别为 2 例 (5.7%)、2 例 (5.7%)、0 例和 2 例 (5.7%), 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。ETV 组患者 96 周 Knodell 炎症坏死评分和 Ishak 纤维化评分均低于对照组 ($P < 0.05$ 和 < 0.01)。结论 HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性 CHB 患者肝组织炎症和纤维化处于进展状态, 有抗病毒治疗的必要性。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 低水平 HBV DNA; 抗病毒治疗; 恩替卡韦

基金项目: 医疗卫生及重点专科专病科研攻关专项 (20140733Q52)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.005

Entecavir can inhibit the virus and improve liver histology in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with low HBV DNA level

Tian Xianjiang¹, Zhao Lifu¹, Shen Yuefei¹, Huang Zhenxia¹, Wu Fei¹, Sheng Jifang²

¹Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311209, China; ²Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Sheng Jifang, Email: shengjifang@163.com

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Low level HBV DNA; Antiviral therapy; Entecavir

Fund program: Hangzhou Municipal Science and Technology Commission Project (20140733Q52)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.005

据 2013 年中国疾病预防控制中心统计, 我国 1 至 59 岁人群 HBsAg 携带者约为全国总人口的 7.2%^[1]。慢性乙型肝炎 (CHB) 是导致肝硬化和肝癌的主要原因之一^[2]。近年国内外研究显示, 仅血清 HBV DNA 可被检测到但血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 无显著升高的 CHB 患者, 肝脏组织学检查可存在较显著的炎症和纤维化, 从而进展为肝硬化和

肝细胞癌等终末期肝病, 导致不良预后^[3-7]。刘启材等^[8]的研究进一步发现, 血清 HBV DNA 低水平 ($< 2\ 000$ IU/mL) 的 HBeAg 阴性 CHB 患者仍有 72% 肝组织存在显著的纤维化, 且与血清 ALT 水平无显著相关性, 但该研究缺少后续的抗病毒治疗评估。目前临床工作中对于 HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性 CHB 患者抗病毒治疗的必要性缺乏相关研究。目前, 我国市场上主流的国产 HBV DNA 定量试剂多采用煮沸法提取核酸, 检测下限一般为 500 ~ 1 000 IU/mL, 对广大 HBV DNA $< 1\ 000$ IU/mL 的患者无法检测, 导致此类患者处于肝炎隐匿状态

引用格式: 田贤江, 赵立夫, 沈跃飞, 等. 恩替卡韦治疗 HBV DNA 低水平 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎可抑制病毒复制及改善肝组织学病变 [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12 (2): 107-110, 141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.005.

进展,甚至进展到肝硬化等终末期肝病,为患者带来了严重的精神负担和经济负担,并造成了社会医疗资源的浪费。该研究采用磁珠法 HBV DNA 定量技术对乙型肝炎病毒(HBV)低水平复制状态的患者进行检测^[9],并进行抗病毒治疗,以评估抗病毒治疗对 HBV 低水平复制状态患者的作用,为临床治疗提供指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2013 年 1 月至 2016 年 6 月杭州市萧山区第一人民医院门诊和住院部 HBV DNA 处于低水平复制状态的 HBeAg 阳性 CHB 患者 80 例。其中男性 61 例,女性 19 例,年龄(42.26 ± 12.07)岁。分为治疗组($n=42$)和对照组($n=38$)。入选患者均符合中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》中慢性乙型肝炎诊断标准^[10]。纳入标准:(1)年龄为 18 ~ 65 岁;(2)HBeAg 阳性,且 HBV DNA 处于低水平复制状态($<1\ 000$ IU/mL);(3)ALT 水平高于 2 倍正常值上限(ULN)。排除标准:(1)合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒等重叠感染及其他原因(代谢性疾病、药物、乙醇、肿瘤等)引起的肝功能损害患者;(2)存在肝硬化征象患者;(3)自身免疫性疾病及其他严重全身性疾病患者。所有患者均签署知情同意书,该研究遵守《赫尔辛基宣言》研究要求。

1.2 治疗方法及观察指标 治疗组给予恩替卡韦(ETV,中美上海施贵宝制药有限公司)0.5 mg,1 次/d,口服,对照组未接受抗病毒治疗,观察 96 周。所有患者分别在第 0、24、48 和 96 周时留取血清,-80℃保存,接受肝穿刺者第 0 周及 96 周留取肝脏组织标本。检测以下相关指标:(1)血常规;(2)ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、

肾小球滤过率估计值(eGFR)、血钙、血磷;(3)采用化学发光法定量检测 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc;(4)实时荧光定量 PCR 检测 HBV DNA,检测下限为 20 IU/mL;(5)肝组织 Ishak 评分及 Knodell 炎症坏死评分:肝组织活检。

1.3 检测仪器和试剂 肝肾功能等生化指标检测采用 HITACHI7600020 全自动生化分析仪(日本日立公司),检测试剂购自宁波赛克生物技术有限公司。荧光定量 PCR 检测仪检测采用美国雅培 i2000(美国雅培公司),磁珠法 HBV DNA 定量试剂购自湖南圣湘生物科技有限公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料采用例(百分数)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者的基线情况 两组患者在性别、年龄、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、TBil、ALT 及 AST 方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者病毒学及生化学指标变化情况比较 观察两组患者第 24、48、96 周的 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率、HBsAg 转阴率、HBsAg 转换率和 ALT 复常率。96 周内,ETV 组中 2 例患者失访,96 周内,对照组中 1 例患者失访,2 例患者因 HBV DNA $>20\ 000$ IU/mL,血清 ALT 持续 $>2 \times$ ULN,接受抗病毒治疗。24 周内,ETV 组有 25 例患者 HBV DNA 转阴(HBV DNA ≤ 20 IU/mL),对照组无 HBV DNA 转阴病例,差异具有统计学意义($\chi^2 = 32.900, P < 0.01$);48 周内,ETV 组有 34 例患者 HBV DNA 转阴,对照组仍无 HBV DNA 转阴病例,差异具有统计学意义($\chi^2 = 57.259, P < 0.01$);96 周内,ETV 组中 37 例 HBV DNA 转阴,对照组中

表 1 两组 HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的基线指标($\bar{x} \pm s$)

基线指标	恩替卡韦组($n=42$)	对照组($n=38$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]				
男性	31(73.81)	30(78.95)	0.291	>0.05
女性	11(26.19)	8(22.05)		
年龄(岁)	41.03 ± 11.79	43.62 ± 12.38	0.958	>0.05
HBV DNA (IU/mL)	209.60 ± 216.96	299.44 ± 270.50	1.646	>0.05
HBsAg (IU/mL)	909.97 ± 384.30	963.80 ± 564.92	0.494	>0.05
HBeAg (IU/mL)	19.90 ± 9.46	16.80 ± 9.36	1.452	>0.05
总胆红素(μ mol/L)	17.00 ± 7.69	18.60 ± 6.84	0.981	>0.05
丙氨酸转氨酶(U/L)	94.21 ± 21.36	91.15 ± 17.66	0.696	>0.05
天冬氨酸转氨酶(U/L)	59.38 ± 15.83	65.00 ± 16.20	1.568	>0.05

2 例 HBV DNA 转阴, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 56.327, P < 0.01$)。24 周内, ETV 组有 5 例患者 HBeAg 转阴, 对照组无 HBeAg 转阴病例, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.825, P < 0.05$); 48 周时, ETV 组有 13 例患者 HBeAg 转阴, 而对照组仅 1 例 HBeAg 转阴 ($\chi^2 = 11.805, P < 0.01$); 96 周时, ETV 组有 22 例患者 HBeAg 转阴, 对照组 2 例 HBeAg 转阴 ($\chi^2 = 20.838, P < 0.01$)。

ETV 组在 24、48、96 周内, 分别有 1、10、20 例患者出现 HBeAg 血清转换, 而对照组 96 周内无 HBeAg 血清转换病例。48 和 96 周内两组 HBeAg 血清转换率比较, 差异均具有统计学意义 ($\chi^2 = 10.897$ 和 $23.864, P < 0.01$)。48 周内, ETV 组 2 例患者发生 HBsAg 转阴, 治疗组无患者出现 HBsAg 转阴; 96 周内, ETV 组 3 例发生 HBsAg 转阴, 对照组无 HBsAg 转阴病例。96 周内, ETV 组仅 1 例出现 HBsAg 血清转换, 对照组无 HBsAg 血清转换病例。

在 24、48、96 周内, ETV 组分别有 30、35、38 例患者血清 ALT 复常, 对照组分别有 1、2、2 例患者血清 ALT 复常。两组 24、48、96 周患者血清 ALT 复常率比较, 差异均具有统计学意义 ($\chi^2 = 39.784$ 、 52.855 和 $59.790, P$ 值均 < 0.01), 见表 2。

2.3 两组患者 Knodell 评分和 Ishak 评分比较 入组前及随访 96 周后, 对所有接受肝脏穿刺术的患者进行肝脏病理学检查, 其中 ETV 组和对照组分别有 15 例和 12 例。两组患者治疗前 Knodell 炎症坏死

评分和 Ishak 纤维化评分比较, 差异均无统计学意义 ($t = 0.571$ 和 $0.136, P > 0.05$)。经 96 周抗病毒治疗后, ETV 组患者的 Knodell 炎症坏死评分和 Ishak 纤维化评分均比治疗前降低 ($t = 5.292$ 和 $3.055, P < 0.01$)。经 96 周观察, 对照组患者的 Knodell 炎症坏死评分和 Ishak 纤维化评分均比治疗前升高 ($t = 2.345$ 和 $3.317, P < 0.01$)。96 周后, ETV 组患者 Knodell 炎症坏死评分和 Ishak 纤维化评分均低于对照组 ($t = 2.366$ 和 $3.761, P < 0.05$ 和 < 0.01), 见表 3。

3 讨论

2015 年中国《慢性乙型肝炎防治指南》和 2017 年欧洲肝脏研究学会 (EASL) 指南肯定了抗病毒治疗在改善患者预后方面的重要意义^[10-11]。然而, HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性 CHB 患者是否存在抗病毒治疗的必要性尚无权威指南支持。尽管有研究显示, 相对于 HBV DNA 高水平的 HBV 感染者, HBV DNA 低水平者肝硬化和肝癌的发生风险较低^[4-6]。Chen 等^[12]的一项队列研究显示, 经过 13.1 年观察, HBV DNA $< 10\ 000$ 拷贝/mL (约 $2\ 000$ IU/mL) 的 HBV 感染者 ($n = 1\ 932$) 肝癌发生率和与肝病相关的病死率均高于无 HBV 或 HCV 感染者 ($n = 18\ 137$)。刘启材等^[8]对 HBeAg 阴性 CHB 患者的研究显示, HBV DNA $< 2\ 000$ IU/mL 者 ($n = 99$) 与 HBV DNA 为 $2\ 000 \sim 20\ 000$ IU/mL 者 ($n = 95$) 显著性肝纤维化的

表 2 两组 HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者不同治疗时间病毒学及生化学指标变化情况比较 [例 (%)]

指标	24 周		48 周		96 周	
	ETV 组 ($n = 42$)	对照组 ($n = 38$)	ETV 组 ($n = 40$)	对照组 ($n = 38$)	ETV 组 ($n = 40$)	对照组 ($n = 35$)
HBV DNA 转阴率	25 (59.5)	0	34 (85.0)	0	37 (92.5)	2 (5.7)
HBeAg 转阴率	5 (11.9)	0	13 (32.5)	1 (2.6)	22 (55.0)	2 (5.7)
HBeAg 转换率	1 (2.4)	0	10 (25.0)	0	20 (50.0)	0
HBsAg 转阴率	0	0	2 (5.0)	0	3 (7.5)	1 (2.8)
HBsAg 转换率	0	0	0	0	1 (2.5)	0
ALT 复常率	30 (71.4)	1 (2.6)	35 (87.5)	2 (5.3)	38 (95.0)	2 (5.7)

注: ETV. 恩替卡韦; ALT. 丙氨酸转氨酶; 96 周期间治疗组 2 例因个体因素和环境因素失访; 对照组 1 例失访, 2 例随访 48 周时 HBV DNA $> 20\ 000$ IU/mL, 血清 ALT 持续 > 2 倍正常上限值, 接受抗病毒治疗

表 3 治疗前后两组 HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 Knodell 炎症坏死评分和 Ishak 纤维化评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Knodell 炎症坏死评分 (分)		Ishak 纤维化评分 (分)	
		0 周	96 周	0 周	96 周
ETV 组	15	2.93 ± 0.88	2.27 ± 1.03	1.80 ± 0.68	1.40 ± 0.63
对照组	12	2.75 ± 0.75	3.08 ± 0.67	1.83 ± 0.58	2.33 ± 0.65
t 值	-	0.571	2.366	0.136	3.761
P 值	-	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.01

注: ETV. 恩替卡韦

发生率无显著差异。可见,HBV DNA低水平的 CHB 患者可能存在肝组织纤维化进展,罹患肝癌等终末期肝病的风险也不能忽视。

各研究对 HBV DNA 低水平的判定差别较大,单位也不统一,低者为 $<1\ 000$ 拷贝/mL (约 $200\ \text{IU/mL}$)^[5],高者为 $<10\ 000$ 拷贝/mL (约 $2\ 000\ \text{IU/mL}$)^[4,6,8,11-12]。鉴于目前对低病毒载量缺乏公认的标准,萧山地区和国内大部分县市级医院曾长期以 $1\ 000\ \text{IU/mL}$ 作为检测下限,故该研究选取 HBV DNA $<1\ 000\ \text{IU/mL}$ 为低水平,对 HBeAg 阳性 CHB 患者进行抗病毒治疗的必要性进行研究。

该研究纳入的 HBeAg 阳性 CHB 患者基线血清 HBV DNA $<1\ 000\ \text{IU/mL}$,血清 ALT 均数略高于 $2 \times \text{ULN}$,Knodell 炎症坏死评分均数 <3 分,Ishak 纤维化评分均数接近 2。与 Chang 等^[13] 的研究相比,该研究的血清 HBV DNA 水平约为其 $1/10^6$,肝组织 Knodell 炎症坏死评分相差接近 5 分,血清 ALT 水平相差约 $1 \times \text{ULN}$,肝组织 Ishak 纤维化评分仅相差约 0.5 分。可见,HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性 CHB 患者肝组织纤维化评分相对于 HBV DNA 高水平者并不低,且基线血清 ALT 水平可能不能准确反映肝组织损伤程度,与刘启材等^[8] 的研究结论相似。不过,确定 HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性 CHB 患者是否具备抗病毒治疗必要性,还需要明确此类患者肝损伤是否处于进展状态。

研究认为,HBV DNA 低水平 ($<2\ 000\ \text{IU/mL}$) 者并不处于肝炎活动状态,若无肝硬化表现,不急于干预^[6]。2017 年 EASL 指南也持相似观点^[11]。该研究的对照组中 12 例接受肝活检患者未经抗病毒治疗,96 周后 Knodell 炎症坏死评分和 Ishak 纤维化评分均比治疗前升高。2 例患者 48 周时 HBV DNA $>20\ 000\ \text{IU/mL}$,血清 ALT $>2 \times \text{ULN}$ 而接受抗病毒治疗。96 周内,仅 1 例出现 HBsAg 转阴,2 例血清 HBV DNA 转阴 (HBV DNA $\leq 20\ \text{IU/mL}$) 和血清 ALT 复常。可见,对此类患者,HBV 的自然清除只是小概率事件,与其等待出现肝损伤进展的明确征象后再行干预,早期抗病毒治疗似乎更加合理,Zoulim 和 Mason^[14] 的研究结果也支持此观点。

ETV 是国内外权威指南推荐的一线抗病毒药物,其疗效已得到证实^[13,15]。

该研究中,ETV 组患者 24、48、96 周内的 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率和 ALT 复常率均显著高于对照组;96 周后,ETV 组患者 Knodell 炎症坏死评分和 Ishak 纤维化评分均低于于对照组。与

Chang 等^[13] 和 Gish 等^[15] 针对 HBV DNA 高水平的 HBeAg 阳性 CHB 患者的抗病毒研究相比,该研究在病毒学和生化学方面的疗效也不低。

综上所述,HBV DNA 低水平的 HBeAg 阳性 CHB 患者肝组织炎症和纤维化处于进展状态,有进行抗病毒治疗的必要性。ETV 用于治疗此类患者在病毒学、生化学和肝脏组织学方面均有疗效,有助于改善患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 田贤江、赵立夫:实验操作、论文撰写;赵立夫、黄贞霞、吴菲:数据整理、统计学分析;盛吉芳、沈跃飞:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Reprint of: Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2013, 31 Suppl 9: J21-J28. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.012.
- [2] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. *Hepatology*, 2014, 60 (6): 2099-2108. DOI: 10.1002/hep.27406.
- [3] Wang H, Yan R, Zhou Y, et al. A scoring system for predicting significant fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49 (1): 69-75. DOI: 10.1097/MCG.000000000000090.
- [4] Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (4): 1240-1248, e1-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.036.
- [5] Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130 (3): 678-686. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.016.
- [6] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. *JAMA*, 2006, 295 (1): 65-73. DOI: 10.1001/jama.295.1.65.
- [7] Liao B, Wang Z, Lin S, et al. Significant fibrosis is not rare in Chinese chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e78672. DOI: 10.1371/journal.pone.0078672.
- [8] 刘启材, 林思炜, 何浩岚, 等. 低病毒载量 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者肝纤维化特征分析 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9 (2): 33-37. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.008.
- [9] Liu QC, Lin SW, He HL, et al. Analysis on liver fibrosis features of HBeAg negative CHB patients with low viremia [J]. *Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition)*, 2015, 9 (2): 33-37. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.008. (in Chinese)

- [28] Sánchez A, López-Herce J, Cueto E, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients [J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 44 (3): 407-409. DOI: 10.1093/jac/44.3.407.
- [29] Hagihara M, Umemura T, Kimura M, et al. Exploration of optimal teicoplanin dosage based on pharmacokinetic parameters for the treatment of intensive care unit patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Infect Chemother, 2012, 18 (1): 10-16. DOI: 10.1007/S10156-011-0272-8.
- [30] Ramos-Martín V, Johnson A, McEntee L, et al. Pharmacodynamics of teicoplanin against MRSA [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72 (12): 3382-3389. DOI: 10.1093/JAC/DKX289.
- [31] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [S]. Version 1.3. Munich and Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017.
- [32] Ehl S, Gering B, Bartmann P, et al. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection [J]. Pediatric, 1997, 99 (2): 216-221. DOI: 10.1542/peds.99.2.216.
- [33] Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, et al. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19 (6): 531-535. DOI: 10.1097/00006454-200006000-00008.
- [34] Patil S, Dutta S, Attri SV, et al. Serial C-reactive protein values predict sensitivity of organisms to empirical antibiotics in neonates; a nested case-control study [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016, 101 (6): 557-560. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309158.
- [35] Huurneman LJ, Neely M, Veringa A, et al. Pharmacodynamics of voriconazole in children; further steps along the path to true individualized therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60 (4): 2336-2342. DOI: 10.1128/AAC.03023-15.
- [36] Ramos-Martín V, Neely MN, McGowan P, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of teicoplanin in neonates: making better use of C-reactive protein to deliver individualized therapy [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71 (11): 3168-3178. DOI: 10.1093/jac/dkw295.
- [37] Knudsen JD, Fuursted K, Raber S, et al. Pharmacodynamics of glycopeptides in the mouse peritonitis model of *Streptococcus pneumoniae* or *Staphylococcus aureus* infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44 (5): 1247-1254. DOI: 10.1128/aac.44.5.1247-1254.2000.
- [38] Yamada T, Kubota T, Nakamura M, et al. Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates [J]. In J Antimicrob Agents, 2014, 44 (5): 458-462. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.005.
- [39] Yamada T, Kubota T, Yonezawa M, et al. Evaluation of teicoplanin trough values after the recommended loading dose in children with associated safety analysis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36 (4): 398-400. DOI: 10.1097/inf.0000000000001456.
- [40] Dufort G, Ventura C, Olive T, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients [J]. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15 (6): 494-498. DOI: 10.1097/00006454-199606000-00005.

(收稿日期: 2018-12-25)

(本文编辑: 彭芳)

(上接第 110 页)

- [9] 查瑶, 王小灵, 朱诗艳, 等. 煮沸裂解法与磁珠法在 HBV DNA 荧光定量检测中的核酸提取效果 [J]. 浙江预防医学, 2015, 27 (12): 1292-1296. DOI: 10.19485/j.cnki.issn1007-0931.2015.12.035.
- Zha Y, Wang XL, Zhu SY, et al. Nucleic acid extraction by boiling cracking method and magnetic bead method in HBV DNA fluorescence quantitative detection [J]. Zhejiang Prev Med, 2015, 27 (12): 1292-1296. DOI: 10.19485/j.cnki.issn1007-0931.2015.12.035. (in Chinese)
- [10] 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 (2015 年版) [J]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2015, 9 (5): 570-589. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.001.
- Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition), 2015, 9 (5): 570-589. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.001. (in Chinese)
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2017, 67 (2): 370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [12] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death [J]. Gastroenterology, 2010, 138 (5): 1747-1754. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [13] 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): 1001-1010. DOI: 10.1056/NEJMoa051285.
- [14] Zoulim F, Mason WS. Reasons to consider earlier treatment of chronic HBV infections [J]. Gut, 2012, 61 (3): 333-336. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300937.
- [15] Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2007, 133 (5): 1437-1444. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.025.

(收稿日期: 2018-09-18)

(本文编辑: 金建华)