

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.08.003

文章编号: 1005-8982 (2024) 08-0015-06

肝疾病专题·论著

恩替卡韦治疗后慢性乙型肝炎低病毒血症患者 序贯联合艾米替诺福韦治疗的效果研究*

向文耀, 李仕雄, 吕日英

(贵港市人民医院 感染科, 广西 贵港 537100)

摘要: 目的 探讨在恩替卡韦(ETV)治疗后出现低病毒血症(LLV)的慢性乙型肝炎(CHB)患者, 采取序贯联合艾米替诺福韦(TMf)治疗的临床效果。**方法** 选取2021年7月—2023年1月在贵港市人民医院感染科经ETV抗病毒治疗的CHB患者200例。根据治疗期间HBV DNA水平, 将患者分为完全病毒学应答组(64例)和LLV组(136例), 分析两组临床资料。根据LLV组抗病毒治疗方案, 分为3组: 续用ETV为对照组(40例)、换用TMf为序贯组(45例)、ETV联合TMf为联合组(51例), 持续治疗48周。比较3组治疗48周时HBV DNA转阴率、乙肝表面抗原(HBsAg)、E抗原(HBeAg)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)和肝硬度测定值(LSM)及不良反应发生率。**结果** 完全病毒学应答组HBeAg阳性率、HBV DNA、PLT、LSM、ALT、AST均低于LLV组($P < 0.05$)。治疗24周后, 完全病毒学应答组Cr、AST、HBeAg阳性率、HBV DNA、PLT均低于LLV组($P < 0.05$)。治疗48周后, 联合组Cr低于对照组和序贯组($P < 0.05$), HBeAg高于对照组和序贯组($P < 0.05$); 序贯组ALT、AST均低于对照组($P < 0.05$); 序贯组和联合组HBeAg转阴率、HBV DNA转阴率、PLT均高于对照组($P < 0.05$), LSM低于对照组($P < 0.05$)。对照组、序贯组、联合组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 序贯或联合TMf治疗能更有效地提高ETV治疗后LLV患者完全病毒学应答率, 并改善患者肝肾功能, 减轻肝纤维化程度。

关键词: 慢性乙型肝炎; 低病毒血症; 恩替卡韦; 艾米替诺福韦; 肝功能

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

Clinical efficacy of sequential tenofovir amibufenamide therapy in chronic hepatitis B patients with low-level viremia after entecavir treatment*

Xiang Wen-yao, Li Shi-xiong, Lü Ri-ying

(Department of Infectious Diseases, Guigang People's Hospital, Guigang, Guangxi 537100, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of sequential tenofovir amibufenamide (TMf) therapy in chronic hepatitis B (CHB) patients with low-level viremia (LLV) after treatment with entecavir (ETV). **Methods** A total of 200 CHB patients undergoing antiviral therapy with ETV in the Department of Infectious Diseases of Guigang People's Hospital from July 2021 to January 2023 were selected. According to the HBV DNA levels during treatment, patients were divided into a complete virological response group (64 cases) and an LLV group (136 cases), and the clinical data of both groups were analyzed. Based on the antiviral treatment regimen of patients in the LLV group, they were subdivided into the control group (40 cases treated with ETV), the sequential group (45 cases treated with TMf), and the combination group (51 cases treated with ETV and TMf). All patients received

收稿日期: 2023-08-24

*基金项目: 广西自然科学基金(No.: 2022GXNSFDA035063); 2022年度广西卫生健康委西医类自筹经费科研课题(No.: Z-R20221954)

[通信作者] 吕日英, E-mail: lvriying2020@163.com; Tel: 15977047726

continuous treatment for 48 weeks. The negative conversion rate of HBV DNA, positivity of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and e antigen (HBeAg), levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and creatinine (Cr), liver stiffness measurement (LSM) and the incidence of adverse reactions were compared among the three groups at 48 weeks. **Results** The positivity rate of HBeAg, the levels of HBV DNA, PLT, ALT and AST, and LSM in the complete virological response group were lower than those in the LLV group ($P < 0.05$). After 24 weeks of treatment, the levels of Cr, AST, HBV DNA and PLT, and the positivity rate of HBeAg in the complete virological response group were lower than those in the LLV group ($P < 0.05$). After 48 weeks of treatment, the level of Cr was lower and the level of HbsAg was higher in the combination group than in the control group and the sequential group ($P < 0.05$). The levels of ALT and AST in the sequential group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The negative conversion rates of HBeAg and HBV DNA and the level of PLT in the sequential group and the combination group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the LSM in the sequential group and the combination group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Sequential or combined TMF therapy more effectively increases the complete virological response rate in patients with LLV after ETV treatment. Besides, it improves the liver and kidney function and reduces the degree of liver fibrosis in these patients.

Keywords: chronic hepatitis B; low-level viremia; entecavir; tenofovir amibufenamide; liver function

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)仍是全球范围内主要的公共卫生问题,特别是在东亚和非洲地区^[1-2]。根据世界卫生组织的数据,全球约2.5亿人携带乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)^[3-4]。CHB可能导致肝硬化、肝癌等严重并发症^[5],因此对此类患者的治疗显得尤为重要。恩替卡韦(Entecavir, ETV)作为一种核苷类似物,广泛应用于CHB的治疗,并获得了良好疗效。然而,部分患者在接受ETV治疗后出现低病毒血症(low-level viremia, LLV)^[6],这意味着虽然HBV DNA水平下降,但没有完全清除,患者仍然面临肝病进展的风险。艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)是新一代的抗HBV药物,具有较好的耐药性和更低的肾毒性^[7]。近年来有研究提出,ETV治疗后仍存在LLV的CHB患者可以尝试联合使用TMF,以期获得更好的病毒学应答^[8]。本研究旨在探讨CHB患者在经ETV治疗后出现LLV时,采取序贯联合TMF的治疗策略的临床效果。希望通过本研究为这一特定患者群体提供更为合理和有效的治疗建议。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月—2023年1月在贵港市人民医院感染科经ETV抗病毒治疗的CHB患者200例。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知

情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①确诊为CHB;②经ETV治疗后出现LLV,即HBV DNA水平虽有下降但仍可检测,采用高灵敏的HBV DNA检测方法(定量下限为10 IU/mL)^[9];③研究期间能够严格按照医嘱用药,治疗合规性良好。

1.2.2 排除标准 ①妊娠或哺乳期女性;②合并其他严重肝疾病,如酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、肝硬化、肝癌等或其他系统性疾病;③对本研究使用的药物(ETV、TMF)有过敏史;④接受除ETV外的其他抗病毒药物治疗;⑤研究者认为不适合参与研究的其他原因,包括但不限于严重的心理障碍、药物或酒精成瘾等。

1.3 分组及治疗方法

1.3.1 基本分组 ①完全病毒学应答组(64例):患者接受ETV治疗后,HBV DNA水平完全不可检测(最低检测下限10 IU/mL),表示达到完全的病毒学应答。②LLV组(136例):根据《慢性乙型肝炎防治指南》(2022版)^[10],低病毒血症定义为血液中HBV DNA水平可检测,但 $< 2\ 000$ IU/mL。LLV组患者接受ETV治疗后,HBV DNA水平虽有下降但仍可检测,表示未达到完全的病毒学应答。

1.3.2 LLV组的亚组及治疗方法 ①对照组(40例):患者继续口服恩替卡韦胶囊(福建广生堂药业股份

有限公司,国药准字H20110172)0.5 mg/d,1次/d,应空腹服用(餐前或餐后 ≥ 2 h)。**②序贯组(45例):**患者停止使用ETV,改为口服艾米替诺福韦片(常州恒邦药业有限公司,国药准字H20210029)25 mg/d,1次/d,需随食物服用。**③联合组(51例):**患者同时使用ETV、TMF治疗,药物服用方式与对照组、序贯组一致。

1.4 评价指标

1.4.1 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测HBV DNA转阴率 采集患者血液样本,提取血清或血浆中的病毒DNA,使用特异性的引物和探针,每个引物最终浓度为0.2~0.5 $\mu\text{mol/L}$,每个dNTP最终浓度约为200 $\mu\text{mol/L}$,针对HBV的特定区域进行PCR扩增。在PCR过程中,利用荧光探针实时监测DNA扩增。qRT-PCR反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性2~5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性15~30 s,50~60 $^{\circ}\text{C}$ 退火20~40 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s~1 min,共计30~40个循环,根据荧光增加程度,计算HBV DNA拷贝数^[11]。qRT-PCR仪购自西安天隆科技有限公司。HBV-F正向引物:5'-ATCCTGCTGCTATGCCTCAT-3',反向引物:5'-GAGGCGAGGGAGTTCTTCT-3',长度均为150 bp。当HBV DNA(采用高灵敏检测方法)不再检测出或降低到一定阈值以下时,称为HBV DNA转阴。

1.4.2 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、E抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)、E抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)及核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)水平 采集患者血液样本,提取血清或血浆,将血清样本加入到预先包被有特异抗原的孔板中,如果样本中含有目标抗体或抗原,其会与孔板上的抗原或抗体结合,通过洗涤去除未结合物,加入与目标抗体或抗原结合的酶标记抗体,再次洗涤去除未结合的酶标记抗体,加入底物,酶会催化其产生颜色或发光反应,使用酶标仪读取反应结果^[12]。HBV相关抗原、抗体测定试剂盒(化学发光免疫分析法)购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

1.4.3 比色法检测丙氨酸转氨酶(alanine

aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和肌酐(Creatinine, Cr)水平 采集患者血液样本,提取血清,将血清样本与特定底物混合,在特定条件下孵育,使ALT或AST催化底物转化,通过比色法检测产物浓度,计算活性。ALT、AST检测试剂盒及肌酐检测试剂盒购自德国罗氏诊断公司。

1.4.4 瞬时弹性成像检测肝硬度测定值(liver stiffness measurement, LSM) 使用FibroTouch检测仪(无锡海斯凯尔医学技术有限公司生产)动态宽频探头,频率25 MHz。患者平躺,露出右侧腹部,将探头放置在肝脏的测量区域,设备发出脉冲,同时测量脉冲在肝脏组织中的传播速度,根据传播速度,设备计算并显示LSM,LSM表示肝脏的硬度或纤维化程度^[13]。

1.4.5 不良反应 记录患者在治疗过程中头痛、恶心、肾功能异常及腹泻等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较用 t 检验或方差分析或秩和检验,两两比较用LSD- t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前临床资料比较

完全病毒学应答组与LLV组治疗前年龄、性别构成、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、Cr比较,经 t 或 χ^2 或秩和检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组HBeAg阳性率、HBV DNA、PLT、LSM、ALT、AST比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);完全病毒学应答组HBeAg阳性率、HBV DNA、PLT、LSM、ALT、AST均低于LLV组。见表1。

2.2 两组治疗24周临床资料比较

治疗24周后,完全病毒学应答组与LLV组Cr、AST、HBeAg阳性率、HBV DNA、PLT比较,经 t 或 χ^2 或秩和检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);完全病毒学应答组Cr、AST、HBeAg阳性率、HBV DNA、PLT均低于LLV组。两组HBsAg、ALT、LSM比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表 1 完全病毒学应答组与 LLV 组治疗前临床资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\bar{x} \pm s$)	Cr/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	HBeAg 阳性 例(%)
完全病毒学应答组	64	38.53 \pm 7.32	41/23	3.05 \pm 0.60	23.61 \pm 1.24	65.22(54.79, 74.88)	27(42.19)
LLV 组	136	39.17 \pm 7.28	85/51	3.06 \pm 0.43	23.53 \pm 1.30	66.72(56.77, 76.12)	130(95.59)
t/ χ^2 /Z 值		0.578	0.170	0.134	0.412	0.922	73.532
P 值		0.563	0.680	0.893	0.681	0.357	0.000

组别	HBV DNA/(IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	PLT/($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	LSM/(kPa, $\bar{x} \pm s$)	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$)
完全病毒学应答组	0.00 \pm 0.00	174.69 \pm 58.32	7.27(6.04, 8.38)	39.88(28.33, 49.22)	59.12(47.58, 69.33)
LLV 组	1 324.54 \pm 132.65	193.56 \pm 51.62	8.51(6.39, 11.2)	47.28(34.46, 59.28)	63.74(51.90, 75.33)
t/ χ^2 /Z 值	210.260	2.312	3.668	8.504	5.120
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 两组治疗 24 周临床资料比较

组别	n	Cr/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	HBsAg/(IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$)
完全病毒学应答组	64	70.18(59.26, 78.27)	11 334.54 \pm 476.54	23.17(17.71, 29.80)	25.28(20.28, 30.22)
LLV 组	136	72.84(67.82, 78.79)	11 786.65 \pm 578.94	23.63(18.33, 30.28)	27.47(22.94, 33.15)
Z/t/ χ^2 值		2.531	5.438	0.512	2.893
P 值		0.011	0.055	0.609	0.000

组别	HBeAg 阳性 例(%)	HBV DNA/(IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	PLT/($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	LSM/(kPa, $\bar{x} \pm s$)
完全病毒学应答组	21(32.81)	0.00 \pm 0.00	178.33 \pm 47.16	7.30(6.31, 8.53)
LLV 组	129(94.85)	976.54 \pm 87.54	205.12 \pm 40.33	7.69(6.48, 9.22)
Z/t/ χ^2 值	89.338	50.976	4.147	1.691
P 值	0.000	0.000	0.000	0.091

2.3 3 组治疗 48 周临床资料

治疗 48 周后, 对照组、序贯组、联合组 Cr、HBsAg、ALT、AST、HBeAg 转阴率、HBV DNA 转阴率、PLT、LSM 比较, 经秩和检验或方差分析或 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组 Cr 低于对

照组和序贯组 ($P < 0.05$), HBsAg 高于对照组和序贯组 ($P < 0.05$); 序贯组 ALT、AST 均低于对照组 ($P < 0.05$); 序贯组和联合组 HBeAg 转阴率、HBV DNA 转阴率、PLT 均高于对照组 ($P < 0.05$), LSM 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组治疗 48 周临床资料比较

组别	n	Cr/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	HBsAg/(IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	40	82.27(73.18, 87.31)	9 345.76 \pm 501.65	28.17(22.18, 33.63)	23.13(19.11, 27.23)
序贯组	45	69.13(55.77, 77.19)	10 494.43 \pm 529.87	19.88(16.73, 26.18)	21.18(18.44, 24.55)
联合组	51	68.91(66.76, 72.91)	12 562.43 \pm 601.54	22.02(20.13, 22.48)	18.50(16.34, 20.44)
Z/F/ χ^2 值		35.778	404.406	26.695	28.861
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

组别	HBeAg 转阴 例(%)	HBV DNA 转阴 例(%)	PLT/($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	LSM/(kPa, $\bar{x} \pm s$)
对照组	9(22.50)	20(50.00)	184.12 \pm 49.38	8.03(7.29, 9.61)
序贯组	18(40.00)	36(80.00)	196.33 \pm 44.12	7.28(5.43, 9.27)
联合组	27(52.94)	44(86.27)	215.34 \pm 42.84	7.21(6.18, 7.49)
Z/F/ χ^2 值	8.680	16.602	5.537	18.640
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 3组不良反应发生率比较

对照组、序贯组、联合组不良反应总发生率分别为 22.50%、24.44% 和 23.53%, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.044, P=0.977$)。见表 4。

表 4 3组不良反应发生率比较 例(%)

组别	n	头痛	恶心	肾功能异常	腹泻	合计
对照组	40	2(5.00)	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	9(22.50)
序贯组	45	3(6.67)	2(4.44)	3(6.67)	3(6.67)	11(24.44)
联合组	51	4(7.84)	2(3.92)	2(3.92)	4(7.84)	12(23.53)

3 讨论

CHB是由HBV引起的慢性肝脏疾病,长期HBV感染可导致肝炎、肝硬化甚至肝癌。其传播途径包括母婴传播、性传播和血液传播^[14-16]。ETV是一种核苷酸类似物,是治疗乙型肝炎的抗病毒药物^[17-19]。其能抑制HBV DNA聚合酶,从而减少病毒的复制。低病毒血症是指经抗病毒治疗后,患者血液中HBV DNA水平显著降低,但仍可被检测到的状态^[20]。这种情况可能与病毒耐药、治疗依从性降低或其他因素有关。TMF是另一种抗HBV药物,也是一种核苷酸类似物^[21]。TMF是第二代替诺福韦前体药,具有更好的药代动力学特性和较低的肾脏和骨骼相关的副作用。由于长期HBV感染可能导致严重并发症,因此持续抗病毒治疗至关重要^[22]。然而,某些患者在接受ETV治疗后仍然存在低病毒血症,这可能降低治疗的长期效果,增加耐药风险^[23]。在这种情况下,考虑使用另一种抗病毒药物或联合使用多种药物可能是一个有效的策略。

本研究结果发现,ETV治疗后的LLV患者中,序贯组及联合组在48周时HBV DNA转阴率显著高于对照组,提示TMF能够提高病毒学应答率。本研究结果显示,与对照组比较,序贯组和联合组ALT、AST改善更明显,表明肝功能得到了更好的保护。序贯组和联合组HBsAg、HBeAg明显降低,表明TMF的引入或与ETV的联合使用有助于降低HBV抗原表达。陈贺等^[24]发现长期使用ETV治疗的CHB患者中,基线高载量HBV DNA、高HBsAg定量和HBeAg阳性患者存在较高的低水平病毒复制风险,应重视动态监测。WANG等^[25]对143例只有部分病毒反应的患者进行富马酸替诺福韦二吡啶酯

(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)单独和TDF与ETV联合治疗的研究,结果显示使用TDF与ETV联合治疗的CHB患者48周内CVR率超过了仅使用TDF治疗的患者。在治疗过程中,序贯组和联合组的不良反应较少,表明TMF治疗的安全性。SU等^[26]研究提出,TMF相比TDF具有良好的病毒抑制效果和更少的副作用,具体表现在从TDF转为TMF治疗具有良好的抗病毒效果并稳定了肾功能,TDF治疗期间体重和BMI降低,改用TMF后恢复。CHIU等^[27]比较停用ETV或TDF患者在HBV复发后使用ETV、TDF和MF 1年再治疗疗效和肾脏安全性,发现TMF可能是ETV或TDF停用后HBV复发再治疗的再治疗选择之一。本研究中LSM检测结果显示,与对照组相比,序贯组和联合组肝纤维化程度得到了更好的控制,说明TMF治疗对延缓肝硬化进程有积极作用。本研究中Cr检测结果表明,TMF治疗没有对肾功能产生显著不良影响。中华医学会肝病学会^[28]提议扩大HBsAg筛查,采用高灵敏HBV DNA检测,调整治疗阈值,积极治疗高风险患者,并优化抗病毒药物策略;对于那些仍然存在病毒复制活动的患者,建议更换、增加或联合使用不同的抗病毒药物,以提高治疗效果,强调对CHB患者进行更为积极和精确的诊断和治疗的重要性。

综上所述,对ETV治疗后仍存在LLV的CHB患者,引入或与ETV联合使用TMF是一个有效且安全的治疗策略,可以提高病毒学应答率,改善肝功能,降低HBV抗原表达,延缓肝纤维化进程。

参 考 文 献 :

- [1] YANG Z Y, CHEUNG R C, CHITNIS A S, et al. On-treatment risks of cirrhosis and hepatocellular carcinoma among a large cohort of predominantly non-Asian patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B[J]. JHEP Rep, 2023, 5(10): 100852.
- [2] 曾湛, 高媛娇, 毕潇月, 等. HBsAg水平对ALT正常的HBeAg阳性慢性HBV感染者肝脏炎症发生的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1030-1034.
- [3] XU X L, JIANG L S, ZENG Y F, et al. HCC prediction models in chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir: a systematic review and meta-analysis[J]. Virol J, 2023, 20(1): 180.
- [4] 冯芷倩, 鲍春梅, 汪海燕, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者中性粒细胞活性氧的生成特点及临床意义[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(8): 936-943.
- [5] CHO H, LEE Y B, HA Y, et al. Changes in liver stiffness values assessed using transient elastography in chronic hepatitis B

- patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: a prospective observational study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 210.
- [6] ZHANG Q, PENG H, LIU X Q, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(6): 850-859.
- [7] REDDY R, CURRY M, BAE H, et al. Longer-term experience with tenofovir alafenamide (TAF) in HBV-infected patients; changes in EGFR, FIB4, ALT, and DNA suppression[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(S1): S881-S882.
- [8] 李彤, 孔银, 刘元元, 等. 经治慢性乙型肝炎低病毒血症患者人群特征及其相关影响因素: 一项单中心横断面回顾性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(1): 42-48.
- [9] 封波, 郑佳睿, 王资隆. 高灵敏乙型肝炎病毒表面抗原和DNA检测的临床应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(1): 7-11.
- [10] 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(2022年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 23-28.
- [11] 朱莹, 罗园香, 郭凤霞, 等. 血清HBV RNA预测恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效的价值[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(8): 1250-1255.
- [12] 符鑫, 刘悦, 彭鑫, 等. 采用高敏检测技术检测血清HBV DNA载量筛选低病毒血症的无偿献血人群隐匿性乙型肝炎病毒感染研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(2): 169-172.
- [13] 严洪军, 梁修振, 李烽, 等. Gd-EOB-DTPA增强MRI联合剪切波弹性成像对肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂出血风险的预测价值[J]. *医学影像学杂志*, 2023, 33(4): 595-599.
- [14] FELD J J, LOK A S, ZOULIM F. New perspectives on development of curative strategies for chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2040-2050.
- [15] 梁尘格, 王茜, 刘书宏, 等. 高灵敏检测HBV DNA水平评价富马酸替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病的疗效[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(2): 113-117.
- [16] 李小鹏, 李雷, 袁松松, 等. 高灵敏乙型肝炎病毒DNA阴性慢性乙型肝炎患者70例血清乙型肝炎病毒前基因组RNA水平的分析[J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(9): 558-561.
- [17] 刘若琪, 杨永裕, 肖旺, 等. 恩替卡韦通过微小RNA-199a-5p抑制乙型肝炎病毒复制的机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(24): 2969-2973.
- [18] 彭文婷, 顾慧敏, 蒋川, 等. 富马酸丙酚替诺福韦与恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的效果对比[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(2): 194-201.
- [19] HUANG Y H, HU T H, YU M L, et al. Effect of Tenofovir and Entecavir on occurrence of hepatocellular carcinoma depends on duration of antiviral treatment and hierarchical PAGE-B risk score[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(S1): S1083-S1084.
- [20] VILLALOBOS C, CEBALLOS M E, FERRÉS M, et al. Drug resistance mutations in proviral DNA of HIV-infected patients with low level of viremia[J]. *J Clin Virol*, 2020, 132: 104657.
- [21] 盛秋菊, 韩超, 李艳伟, 等. 艾米替诺福韦治疗HBeAg阳性高病毒血症慢性乙型肝炎口服一线核苷(酸)类似物经治不完全应答患者的临床疗效分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(3): 252-257.
- [22] 王德扬, 江军, 赵克开. HBV感染: 有病毒复制就抗病毒治疗[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(3): 316-318.
- [23] 徐京杭. Journal of Viral Hepatitis | 马来酸恩替卡韦治疗以B或C型为主的中国慢性乙型肝炎患者240周的疗效[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(11): 2662.
- [24] 陈贺, 傅涓涓, 李丽, 等. 长期恩替卡韦经治慢性乙型肝炎患者低病毒血症的相关影响因素[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3): 556-559.
- [25] WANG Y H, LIAO J, ZHANG D M, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus entecavir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis patients with partial virological response to entecavir[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(3): 302-308.
- [26] SU P Y, SU W W, HSU Y C, et al. Real-world experience of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B: a retrospective study[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e12527.
- [27] CHIU S M, CHANG K C, HU T H, et al. Retreatment efficacy and renal safety of tenofovir alafenamide, entecavir, and tenofovir disoproxil fumarate after entecavir or tenofovir cessation[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(2): 665-675.
- [28] 中华医学会肝病学会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2): 131-136.
- (童颖丹 编辑)
- 本文引用格式:** 向文耀, 李仕雄, 吕日英. 恩替卡韦治疗后慢性乙型肝炎低病毒血症患者序贯联合艾米替诺福韦治疗的效果研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(8): 15-20.
- Cite this article as:** XIANG W Y, LI S X, LÜ R Y. Clinical efficacy of sequential tenofovir amibufenamide therapy in chronic hepatitis B patients with low-level viremia after entecavir treatment [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(8): 15-20.