

• 论 著 •

恩替卡韦联合替诺福韦与恩替卡韦联合阿德福韦治疗 拉米夫定耐药性慢性乙型肝炎患者疗效比较

徐建明¹, 李 兵¹, 游红勇¹, 宿冬远², 张 玲², 李富宇³, 周荣幸³

(1. 四川省崇州市人民医院普外科 611230; 2. 四川省崇州市人民医院消化内科 611230;

3. 四川大学华西医院胆道外科, 成都 610041)

摘要:目的 探讨恩替卡韦(ETV)联合替诺福韦(TDF)与 ETV 联合阿德福韦(ADV)治疗拉米夫定(LMD)耐药性慢性乙型肝炎患者疗效,并对主要预后影响因素进行分析。方法 选取在本院治疗的拉米夫定耐药的成年慢性乙型肝炎患者 103 例作为研究对象,其中 ETV 联合 ADV 组 51 例,ETV 联合 TDF 组 52 例。回顾性分析患者的病历资料,包括年龄、性别、身高、体重、体重指数(BMI)、血小板、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素、清蛋白、国际标准化比值 INR(IQR)、Child-Pugh 评分、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性数、乙肝病毒(HBV)的 DNA 水平、HBV 的 ADV 耐药突变数、rtA181V/T 变异、rtA181V/T+rtN236T 变异、HBV 的 ETV 耐药突变数、rtS202G 变异、rtT184I/L/S 变异、rtM250V/L 变异及 HBV 的 LAM、ADV 及 ETV 耐药突变数、3~12 个月患者 HBV 的 DNA 减少量及病毒学反应等信息,并进行统计分析。结果 ETV 联合 TDF 组患者 9 个月 HBV 的 DNA 减少量(3.14 ± 1.58)log₁₀ IU/mL 高于 ETV 联合 ADV 组(2.31 ± 1.84)log₁₀ IU/mL,差异具有统计学意义($P < 0.05$);ETV 联合 TDF 组患者 12 个月 HBV 的 DNA 减少量(3.28 ± 1.62)log₁₀ IU/mL 高于 ETV 联合 ADV 组(2.85 ± 1.73)log₁₀ IU/mL,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ETV 联合 TDF 组患者 6 个月、9 个月及 12 个月病毒学反应正常数均高于 ETV 联合 ADV 组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ETV 联合 TDF 患者 HBV 的 ADV 耐药突变及 rtA181V/T 变异均低于 ETV 联合 ADV 组患者,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);而 ETV 联合 TDF 患者 HBV 的 ETV 耐药突变及 rtS202G 变异均高于 ETV 联合 ADV 组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ETV 联合 TDF 组男性 12 个月 HBV 的 DNA 减少量高于女性($P < 0.05$);男性患者 6 个月及 9 个月病毒学反应高于女性($P < 0.05$)。根据多因素 Logistic 回归分析结果,HBV 的 DNA 水平($OR = 0.26, 95\% CI: 0.03 \sim 0.64, P = 0.015$)是拉米夫定耐药性慢性乙型肝炎患者预后的危险因素,ETV 联合 TDF 治疗($OR = 98.54, 95\% CI: 75.77 \sim 323.55, P = 0.001$)是拉米夫定耐药性慢性乙型肝炎患者预后的保护性因素。结论 在慢性乙肝患者抗病毒疗效方面,TDF 较 ADV 具有更强的抑制病毒活性。在对 LAM 和 ADV 应答下降的 HBV 感染者,TDF 可能是高度有效的替代治疗药物。

关键词:慢性乙型肝炎; 阿德福韦; 恩替卡韦; 替诺福韦; 拉米夫定

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.017 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)13-1788-04

Comparative study of the combination of entecavir and tenofovir with the combination of entecavir and adefovir in treatment of patients with chronic hepatitis B and lamivudine resistance

XU Jianming¹, LI Bing¹, YOU Hongyong¹, SU Dongyuan², ZHANG Ling², LI Fuyu³, ZHOU Rongxing³

(1. Department of General Surgery, People's Hospital of Chongzhou, Chengdu, Sichuan 611230, China;

2. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Chongzhou, Chengdu, Sichuan 611230, China;

3. Department of Biliary Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To compare the effect of the combination of entecavir (ETV) and tenofovir (TDF) with the combination of ETV and adefovir (ADV) in treatment of patients with chronic hepatitis B and lamivudine (LMD) resistance and to analyze the major prognostic influencing factors. **Methods** A total of 103 patients with chronic hepatitis B combined with LMD resistance in the hospital from May 2010 to November 2013 were selected as the subjects, among which, ETV combined with ADV were 51 cases and ETV combined with TDF were 52 cases. Age, gender, height, weight, body mass index (BMI), platelet, alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, albumin, international normalized ratio (INR) (IQR), Child-Pugh score, positive cases of HBeAg, DNA level of HBV, cases of ADV resistant mutation in HBV, cases of rtA181V/T variation, cases of rtA181V/T and rtN236T mutation, cases of ETV resistance mutation in HBV, cases of rtS202G variation, rtT184I/L/S variation, rtM250V/L mutation, cases of LAM, ADV and ETV resistance mutation, DNA reduction of patients with HBV from 3 to 12 months and virological response were analyzed. **Results** DNA reduction in the group of ETV combined with TDF (3.14 ± 1.58)log₁₀ IU/mL was significantly higher than that in group of ETV combined with ADV (2.31 ± 1.84)log₁₀ IU/mL ($P < 0.05$). DNA reduction in the 12th month of ETV combined with TDF (3.28 ± 1.62)log₁₀ IU/mL was significantly higher than that of group of ETV combined with ADV (2.85 ± 1.73)log₁₀ IU/mL ($P < 0.05$). The rates of virological response normally in the 6th, 9th and 12th month of the ETV combined with TDF group was significantly higher than of the ETV combined with ADV group ($P < 0.05$). Rates of ADV resistance mutation and rtA181V/T variation in the group of ETV combined with TDF were significantly higher than that of ETV combined with ADV ($P < 0.05$). While the rate of ETV resistance mutation in group of ETV combined with TDF was significantly higher than that of ETV combined with ADV ($P < 0.05$). DNA reduction of male patients was significantly higher than that of female patients in ETV combined with TDF group in the 12th month ($P < 0.05$), and the rates of virological response of the male patients in the 6th and 9th month were significantly higher than that of female patients ($P < 0.05$). Levels of DNA of HBV was the risk factor for the

prognosis of patients with with chronic hepatitis B and lamivudine resistance($OR=0.26,95\%CI:0.03-0.64,P=0.015$) and the treatment of ETV combined with TDF was the protective factor($OR=98.54,95\%CI:75.77-323.55,P=0.001$). **Conclusion** TDF could inhibit the activity of the HBV better than ADV in the treatment of patients with chronic hepatitis B. For the patients with the decreased response for LAM and ADV, TDF may be the effective alternative drug.

Key words: chronic hepatitis B; adefovir; entecavir; tenofovir; lamivudine

中国作为世界人口第一大国,其乙型肝炎病毒(HBV)感染人数也是世界最多,据统计,我国有大约 3 000 万乙型肝炎患者,每年平均有 30 万人死于与乙型肝炎相关的肝硬化、终末期肝病甚至肝癌^[1-2]。拉米夫定(LAM)、恩替卡韦(ETV)、替诺福韦酯(TDF)和阿德福韦酯(ADV)都是能够有效抑制病毒复制的并被广泛使用的一线药物,属于核苷/核苷酸类似物药物。LAM 作为临床最早应用的治疗药物,和其他抗病毒药物一样,其长期应用后 HBV 易出现变异及发生耐药。此外,患者对 ETV、TDF 和 ADV 的耐药情况也越发严重。对于慢性 HBV 患者 LAM 和 ADV 联合治疗后的反应不佳。在 TDF 获批前,ETV 和 ADV 联合治疗 LAM 和 ADV 联合治疗后的效果不佳的慢性 HBV 患者是最有效的方案^[3]。TDF 问世后,在临床实践中逐步成为了重要的核苷/核苷酸类似物抗病毒药物^[4]。因此,本研究选取 2010 年 5 月至 2013 年 11 月在本院治疗的 LAM 耐药的成年慢性乙型肝炎患者 103 例作为研究对象,对 ETV 联合 TDF 与 ETV 联合 ADV 治疗 LAM 耐药性慢性乙型肝炎患者疗效及主要预后影响影响因素进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 5 月至 2013 年 11 月在本院治疗的 LAM 耐药的成年慢性乙型肝炎患者 103 例作为研究对象,诊断依据 2005 年 12 月中华医学会肝病学分会、感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》中乙型肝炎诊断标准^[5]。患者中男 71 例,女 32 例;年龄 26~89 岁,平均(62.98±20.34)岁。采用随机数字表法将入组患者分为两组,ETV 联合 ADV 组 51 例,ETV 联合 TDF 组 52 例。排除甲、丙、丁、戊型肝炎病毒,及合并丙型肝炎等其他肝炎病毒感染,排除存在严重心、肾疾病、自身免疫性疾病、长期嗜酒等情况。研究方案经过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 ETV 联合 ADV 组患者口服 ETV(中美上海施贵宝制药有限公司)0.5 mg/d,联合 ADV(葛兰素史克中国公司)10 mg/d 口服;ETV 联合 TDF 组患者口服 ETV(中美上海施贵宝制药有限公司)0.5 mg/d,联合 TDF(美国生物制药公司)300 mg/d 口服。两组患者的疗程均至少 48 周。

1.3 观察指标 回顾性分析患者的病历资料,包括年龄、性别、身高、体质量、体质量指数(BMI)、血小板、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素、清蛋白、国际标准化比值 INR (IQR)、Child-Pugh 评分、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性数、HBV 的 DNA 水平、HBV ADV 耐药突变、rtA181V/T 变异、rtA181V/T+rtN236T 变异、HBV ETV 耐药突变、rtS202G 变异、rtT184I/L/S 变异、rtM250V/L 变异及 HBV LAM,ADV 及 ETV 耐药突变、3~12 个月患者 HBV DNA 减少量及病毒学反应等信息。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS15.0 数据包进行分析,计量资料组间比较采用 *t* 检验分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验分析,将 *t* 检验和 χ^2 检验分析中有统计学意义的变量进行 Logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后病毒学、生化检查和血清学反应比较 结果显示,ETV 联合 ADV 组和 ETV 联合 TDF 组患者 9 个月及

12 个月 HBV 的 DNA 减少量比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);ETV 联合 ADV 组和 ETV 联合 TDF 组患者 6 个月、9 个月及 12 个月病毒学反应比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。而 ETV 联合 ADV 组和 ETV 联合 TDF 组患者 3 个月及 6 个月 HBV DNA 减少量、3 个月病毒学反应、12 个月内 ALT 恢复正常例数及 12 个月内 HBeAg 转阴例数两组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 联合治疗后病毒学、生化检查和血清学反应				
观察指标	总计 (<i>n</i> =103)	ETV 联合 ADV (<i>n</i> =51)	ETV 联合 TDF 组 (<i>n</i> =52)	<i>P</i>
HBV DNA 减少量(log ₁₀ IU/mL, $\bar{x}\pm s$)				
3 个月	2.07±1.35	2.05±1.27	2.08±1.14	0.462
6 个月	2.15±1.72	2.14±1.05	2.16±1.21	0.661
9 个月	2.61±22.77	2.31±1.84	3.14±1.58	0.044
12 个月	3.05±1.96	2.85±1.73	3.28±1.62	0.017
病毒学反应正常(<i>n</i>)				
3 个月		8	16	0.070
6 个月		12	30	0.000
9 个月		15	41	0.000
12 个月		32	44	0.012
12 个月内 ALT 恢复正常(<i>n</i>)		30	31	0.935
12 个月内 HBeAg 转阴(<i>n</i>)		0	0	—

2.2 ETV 联合 TDF 组男性与女性患者治疗后病毒学、生化检查和血清学反应比较 鉴于上述结果中 ETV 联合 TDF 组患者效果更佳,进一步对本组中男性与女性患者治疗后病毒学、生化检查和血清学反应进行比较。结果显示,男性患者 12 个月 HBV DNA 减少量低于女性,差异具有统计学意义($P<0.05$);男性与女性患者 6 个月及 9 个月病毒学反应正常数比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 ETV 联合 TDF 组男性与女性患者治疗后病毒学、生化检查和血清学反应比较			
观察指标	男性(<i>n</i> =36)	女性(<i>n</i> =16)	<i>P</i>
HBV DNA 减少量(log ₁₀ IU/mL, $\bar{x}\pm s$)			
3 个月	2.36±1.22	2.01±1.64	0.183
6 个月	2.01±1.91	2.20±1.53	0.503
9 个月	3.19±2.03	3.12±1.66	0.211
12 个月	2.93±1.88	3.35±2.04	0.033
病毒学反应正常(<i>n</i>)			
3 个月	11	5	0.960
6 个月	17	13	0.022
9 个月	25	16	0.034
12 个月	29	15	0.423
12 个月内 ALT 恢复正常(<i>n</i>)	19	124	0.132

2.3 两组治疗后相关指标比较 统计结果表明,ETV 联合 ADV 组和 ETV 联合 TDF 组患者 HBV ADV 耐药突变、rtA181V/T 变异、HBV ETV 耐药突变、rtS202G 变异两组比

较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。而 ETV 联合 ADV 组和 ETV 联合 TDF 组患者年龄、性别、身高、体质量、BMI、血小板、ALT、总胆红素、清蛋白、INR (IQR)、Child-Pugh 评分、HBeAg 阳性例数、HBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)、rtA181V/T +

rtN236T 变异、rtT184I/L/S 变异、rtM250V/L 变异及 HBV 的 LAM,ADV 及 ETV 耐药突变数两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 联合治疗后相关指标统计分析

观察指标	ETV 联合 ADV 组($n=51$)	ETV 联合 TDF 组($n=52$)	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	62.21 $\pm$ 22.77	63.88 $\pm$ 24.14	0.184
性别(n)			0.760
男	35	36	
女	16	16	
身高(cm, $\bar{x}\pm s$)	169.82 $\pm$ 28.22	169.10 $\pm$ 38.32	0.737
体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	65.94 $\pm$ 19.84	66.23 $\pm$ 28.75	0.382
BMI(n)			0.276
≤ 20 kg/m ²	22	25	
>20 kg/m ²	29	27	
血小板($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	204.66 $\pm$ 84.26	216.53 $\pm$ 79.42	0.462
ALT(IU/L, $\bar{x}\pm s$)	30.99 $\pm$ 16.53	29.88 $\pm$ 15.86	0.136
总胆红素(mg/dL, $\bar{x}\pm s$)	0.97 $\pm$ 0.53	0.93 $\pm$ 0.66	0.847
清蛋白(mg/dL, $\bar{x}\pm s$)	4.57 $\pm$ 2.53	4.19 $\pm$ 2.72	0.107
INR(IQR, $\bar{x}\pm s$)	1.10 $\pm$ 0.22	1.07 $\pm$ 0.42	0.068
Child-Pugh 评分($\bar{x}\pm s$)	0.99 $\pm$ 0.47	0.94 $\pm$ 0.58	0.228
HBeAg 阳性(n)	43	46	0.539
HBV DNA($\log_{10}$ IU/mL, $\bar{x}\pm s$)	4.89 $\pm$ 2.63	4.68 $\pm$ 3.04	0.078
HBV ADV 耐药突变(n)	31	21	0.038
rtA181V/T 变异(n)	31	20	0.023
rtA181V/T+rtN236T 变异(n)	15	10	0.228
HBV ETV 耐药突变(n)	5	21	0.000
rtS202G 变异(n)	1	14	0.000
rtT184I/L/S 变异(n)	6	7	0.795
rtM250V/L 变异(n)	2	2	0.984
HBV LAM,ADV 及 ETV 耐药突变(n)	4	2	0.387

2.4 影响 LAM 耐药性慢性乙型肝炎患者预后的危险因素分析 将表 2 中差异有统计学意义($P<0.05$)的变量进行 Logistic 回归分析,根据多因素 Logistic 回归分析结果,HBV 的 DNA 水平($OR=0.26,95\%CI:0.03\sim 0.64,P=0.015$)是影响拉米夫定耐药性慢性乙型肝炎患者预后的危险因素,ETV 联合 TDF 治疗($OR=98.54,95\%CI:75.77\sim 323.55,P=0.001$)是影响拉米夫定耐药性慢性乙型肝炎患者预后的保护性因素,见表 4。

表 4 影响 LAM 耐药性慢性乙型肝炎患者预后的危险因素分析的多因素 Logistic 回归分析

观察指标	OR	95% CI	P
年龄	0.97	0.49~1.07	0.275
BHDW 性别	0.45	0.04~14.54	0.637
HBV LAM+ADV 耐药突变	2.77	0.44~8.21	0.622
rtA181V/T	1.88	0.38~3.84	0.107
HBV LAM+ETV 耐药突变	3.57	0.85~27.40	0.069
rtS202G	1.42	0.19~4.68	0.638
Child-Pugh 评分	2.51	0.15~12.37	0.278
HBV DNA 水平	0.26	0.03~0.64	0.015
ETV+TDF 治疗	98.54	75.77~323.55	0.001

3 讨 论

HBV 感染导致肝脏慢性炎症是肝损伤和疾病进展的主要驱动因素,对于乙肝患者,抑制病毒复制可阻止病情进一步发展甚至逆转肝功能失代偿^[6]。由于乙肝患者需长期使用核苷/核苷酸类药物,一旦出现耐药,病情容易出现反复并加重,目前 LAM 的广泛应用带来了严重的耐药问题。LAM 治疗 1 年后有 16%~32% 的患者因发生基因变异而对 LAM 产生耐药,随着治疗时间的延长,耐药率显著增加,治疗 5 年后 HBV 对 LAM 的耐药率可高达 69%^[7]。因此,治疗上必须选择低耐药率的核苷/核苷酸类药物似物,但具体选择何种药物仍无定论。

本研究结果显示,ETV 联合 TDF 组患者 9 个月及 12 个月 HBV DNA 减少量明显优于 ETV 联合 ADV 组;ETV 联合 TDF 组患者 6 个月、9 个月及 12 个月病毒学反应正常数显著高于 ETV 联合 ADV 组。本研究进一步探讨了 ETV 联合 TDF 组中男性与女性患者治疗后病毒学、生化检查和血清学反应情况,ETV 联合 TDF 组男性 12 个月 HBV DNA 减少量显著高于女性;男性患者 6 个月及 9 个月病毒学反应正常数显著高于女性。本结果受限于样本量的影响,有待于进一步大样本量的证实。而 ETV 联合 ADV 组和 ETV 联合 TDF 组患者 3 个月及 6 个月 HBV DNA 减少量、3 个月病毒学反应、12 个月内 ALT 恢复正常例数及 12 个月内 HBeAg 转阴例数比较无明显差异。从这两方面看,本研究结果提示 ETV 联合 TDF

效果明显优于 ETV 联合 ADV。TDF 是一种与 ADV 相似的单磷酸腺苷类似物。它作为广谱核苷/核苷酸类似物抗病毒药物,继研究其抗艾滋病作用之后,发现该药在人免疫缺陷病毒(HIV)合并 HBV 感染或 HBV 单独感染的慢性乙型肝炎患者中的研究显示其有很强的抑制 HBV 作用,同时发现其对于其他核苷类药物诱生的 HBV 变异株同样有很强的抗病毒活性^[8]。在以往的研究中,ETV 与 ADV 联合被证明显著抑制 HBV 的复制,然而,ETV 与 ADV 联合治疗病毒学应答的比例仅为 28.9%^[9]。这与本研究研究结果类似。Stephan 等^[10]对接受含 TDF 的抗反转录病毒治疗的 31 例 HIV/HBV 共感染者的分析发现,基线时高病毒载量(HBV 的 DNA> 6 log10copies/mL)的 20 例患者经过 48 周治疗,HBV DNA 降低了 5.37 log10copies/mL。同时,进一步分析表明 ETV 联合 ADV 组和 ETV 联合 TDF 组患者 HBV 的 ADV 耐药突变、rtA181V/T、HBV 的 ETV 耐药突变、rtS202G 两组比较存在差异。根据多因素 Logistic 回归分析结果,HBV DNA 水平是影响 LAM 耐药性慢性乙型肝炎患者预后的危险因素,ETV+TDF 治疗是影响 LAM 耐药性慢性乙型肝炎患者预后的保护性因素。多项研究报道证实,ADV 对于 LAM 耐药病毒株有显著的抑制作用^[11-12]。如 Ke 等^[13]观察了 ADV 治疗合并 HIV-1 感染和 LAM 耐药的 HBV 感染者的有效性和安全性。Lee 等^[11]的分析结果也表明,未检出与 TDF 临床耐药可能相关的 A194T 突变,提示目前我国慢性乙型肝炎患者自然发生或应用 LAM、ADV、ETV 和替比夫定后,由病毒基因突变引起 TDF 原发耐药的可能性很小,预测 TDF 在我国对治疗目前四种抗 HBV 核苷/核苷酸类似物耐药的患者应具有较好疗效,同时提示应当关注 V214A 和 A181V+N236T 突变可能对 TDF 临床疗效产生的负面影响。

综上所述,在慢性乙肝患者抗病毒疗效方面,TDF 较 ADV 具有更强的抑制病毒活性。在对 LAM 和 ADV 应答下降的 HBV 感染者,TDF 可能是高度有效的替代治疗药物。

参考文献

[1] 徐有青,何强.慢性乙型病毒性肝炎抗病毒治疗研究进展[J].北京医学,2014,36(3):209-210.

[2] 崔凤梅,苏晓霞,谢延香,等.乙型肝炎与非乙型肝炎患者家属对乙肝疫苗复种认知状况的调查[J].广东医学,2011,32(3):375-376.

[3] Lim YS, Lee TH, Heo NY, et al. Entecavir plus adefovir combination treatment for chronic hepatitis B patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues[J]. Antivir

Ther, 2012, 17(1): 53-60.

[4] Petersen J, Ratzliff V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pretreated chronic hepatitis B patients; an international multicenter cohort study[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 520-526

[5] 中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J].中华肝脏病杂志:电子版,2011,16(1):113-128.

[6] Lok AS. Hepatitis B: Long-term therapy of chronic hepatitis B reverses cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(4): 199-200.

[7] Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B [J]. Gut, 2011, 60(2): 247-254.

[8] 王蕾,王立新.替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床研究[J].中国药理学杂志,2012,47(18):1449-1452.

[9] Lim YS, Lee JY, Lee D, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis b who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 2941-2917.

[10] Stephan C, Berger A, Carlebach A, et al. Impact of tenofovir containing antiretroviral therapy on chronic hepatitis B in a cohort co-infected with human immunodeficiency virus[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(6): 1087-1093.

[11] Lee YB, Lee JH, Choi WM, et al. Efficacy of adefovir based combination therapy for patients with lamivudine and entecavir-resistant chronic hepatitis B virus infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6325-6332.

[12] Zeng T, Xu H, Liu JY, et al. Entecavir plus adefovir combination therapy versus lamivudine add on adefovir for lamivudine resistant chronic hepatitis B; a meta analysis [J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(9): 959-967.

[13] Ke W, Liu L, Zhang C, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(6): 98476.

(收稿日期:2016-02-08 修回日期:2016-04-12)

(上接第 1787 页)

[5] 罗新名,高玉松,张亚东,等.外伤性急性薄层硬膜下血肿伴弥漫性脑肿胀的早期手术疗效[J].实用医药杂志,2013,8(30):698-699.

[6] 单宝昌,成立峰,荆日松,等.外伤性急性硬膜下血肿的穿刺清除治疗[J].中华创伤杂志,2012,10(28):901-904.

[7] 唐礼搜.外伤性硬膜下积液 25 例临床观察[J].临床合理用药,2012,5(5):48.

[8] 张俊峰.探讨老年患者开颅手术治疗急性外伤性硬膜下

血肿的疗效[J].河北医药,2012,12(18):1707-1709.

[9] Tien HC, Jung V, Pinto R, et al. Reducing time-to-treatment decreases mortality of trauma patients with acute sub-dural hematoma[J]. Ann Surg, 2011, 253(6): 1178-1183.

[10] 初志刚,张可帅.急性外伤性硬膜下血肿的外科治疗分析[J].中国现代药物应用,2012,20(6):24-25.

(收稿日期:2016-02-15 修回日期:2016-04-18)