论著

恩替卡韦在伴有轻度丙氨酸氨基转移酶升高及肝脏病理组织损伤的慢性乙型肝炎患者中的疗效评估

Efficacy of Entecavir in Chronic Hepatitis B Patients with Mildly Elevated Alanine Aminotransferase and Biopsy-Proven Histological Damage

I-Chin Wu,[1,2] Ching-Lung Lai,[3] Steven-Huy Bui Han,[4] Kwang-Hyup Han,[5] Stuart C. Gordon,[6] You-Chen Chao,[7] Chee-Kiat Tan,[8] William Sievert,[9] Tawesak Tanwandee,[10] Dong Xu,[11] Boon-Leong Neo,[12] and Ting-Tsung Chang[1,2]

张敏 译　高志良 审校

目前的慢性乙型肝炎治疗指南建议，当患者乙型肝炎病毒 (HBV)DNA 上升，且伴有丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 大于正常上限 (ULN) 的 2 倍或有明确的肝组织病理损伤证据时，须接受抗病毒治疗。回顾性研究表明，相当一部分 ALT 处于 1-2 倍 ULN 之间的患者，常伴有明显的肝脏炎症坏死及纤维化。为评价这些慢性乙型肝炎 (CHB) 患者临床反应初期即参与治疗的效果，我们回顾性分析了参与恩替卡韦 3 期临床试验首次接受核苷类药物治疗的患者，选取血清 ALT 水平筛查时及基线值均处于 1.3-2 × ULN 的患者作为研究对象。共有 1347 例患者随机接受恩替卡韦或拉米夫定治疗，336 位患者经筛查其 ALT 基线值处于 1.3-2 × ULN，占参加试验患者总数的 25%。临床炎症坏死 (Knodell 炎症坏死分数≥ 7 分) 在乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 阳性患者中占 60%，在 HBeAg 阴性患者中占 72%。而肝纤维化 (Ishak 纤维化评分≥ 4 分) 在 HBeAg 阳性患者中占 8%，在 HBeAg 阴性患者中占 15%。在恩替卡韦治疗的 HBeAg 阴性患者中，ALT 轻度升高的患者与 ALT>2 × ULN 的患者相比，其获得肝组织学改善、HBV DNA<300 拷贝 /mL 及 ALT 恢复正常的比例相似。而在恩替卡韦治疗的 HBeAg 阳性患者中，ALT 轻度升高的患者其肝组织学改善、HBV DNA<300 拷贝 /mL、ALT 恢复正常及 HBeAg 血清转换的比例均低于 ALT>2 × ULN 的患者。结论: 此回顾性分析表明，HBeAg 阴性的 CHB 患者接受恩替卡韦治疗时，其应答效果与 ALT 基线水平无关。而 HBeAg 阳性的 CHB 患者，ALT>2 × ULN 时接受恩替卡韦治疗的应答效果要强于 ALT 轻度升高时接受治疗的效果。(HEPATOLOGY 2010;51:1185-1189.)

目前，慢性乙型肝炎 (CHB) 治疗指南建议，HBeAg 阳性患者的乙型肝炎病毒 (HBV)DNA 至少大于 10^5 拷贝 /mL(HBeAg 阴性患者 HBV DNA ≥ 10^4 拷贝 /mL)，且丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平大于 2× 正常上限 (ULN)，可考虑开始抗病毒治疗 [1-3]。根据美国肝脏病学会及亚太肝脏病学会指南的意见，对于年龄大于 40 岁，血清 ALT 水平位于 1-2×ULN 之间的患者，肝脏病理组织学变化是其开始治疗的关键 [1,2,4]。美国治疗标准主张，对于 HBV DNA 水平升高且 ALT 大于 1×ULN 的患者，无论肝脏病理组织情况如何，都应开始治疗 [3]。有报道表明，ALT 水平位于 0.5-1×ULN 的肝病患者同 ALT 水平小于 0.5×ULN 的患者相比，具有更高的死亡率及更多的并发症 [5,6]。因此，有指南建议应当修订 CHB 患者的 ULN 水平 [3,7-9]。然而临床上评估 CHB 患者时，降低 ALT 正常标准的建议并未得到广泛实施。

血清 ALT 水平与 CHB 患者肝脏病变程度的相关性较差，我们不能通过 ALT 的检测来明确患者肝脏

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; CHB, chronic hepatitis B; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; ULN, upper limit of normal.

From the [1]National Cheng Kung University Hospital and the [2]Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan; the [3]Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, China; the [4]UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA; [5]Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea; [6]Henry Ford Hospital, Detroit, MI; [7]Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan; the [8]Singapore General Hospital, Singapore; the [9]Monash University Department of Medicine, Monash Medical Centre, Melbourne, Australia; [10]Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand; 11Research and Development, Bristol-Myers Squibb Company, Wallingford, CT; and 12Bristol-Myers Squibb Company, Research and Development, Singapore.

Received January 7, 2009; accepted October 30, 2009.

Address reprint requests to: Professor Ting-Tsung Chang, Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, 138 Sheng-Li Rd, Tainan City 704, Taiwan, Republic of China. E-mail: ttchang@mail.ncku.edu.tw; fax: +886-6-2743166

Copyright © 2010 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.23424

Potential conflict of interest: Dr. Lai is a consultant for, advises, and is on the speakers' bureau of Bristol-Myers Squibb. Dr. S. Han is on the speakers' bureau of and received grants from Bristol-Myers Squibb. Dr. K. Han advises Bristol-Myers Squibb. Dr. Sievert is on the speakers' bureau of Bristol-Myers Squibb. Drs. Xu and Neo own stock in Bristol-Myers Squibb. Dr. Chang received grants from Bristol-Myers Squibb.

炎症坏死或纤维化程度 [3,10-12]。HBV 感染患者，尤其对于年龄大于 35-40 岁的患者，ALT 水平处于正常值边界或轻度升高 (1-2×ULN) 时，更易于出现肝脏组织坏死和纤维化 [12-14]，其肝脏疾病相关死亡风险亦升高 [1,6]。ALT 水平轻度升高 (1-2×ULN) 的 HBV 感染者同更高水平的 ALT(2-6×ULN) 患者相比，其合并症的发生率相似 [6]。

有回顾性分析表明，HBeAg 阳性 CHB 患者应用拉米夫定 (LVD) 或干扰素治疗时，ALT 水平轻度升高的患者同 ALT 水平大于 2×ULN 的患者相比，治疗效果差 [15,16]。作为核苷类似物之一的恩替卡韦 (ETV)，有很好的抗病毒能力，且具有很强的基因屏障来应对病毒耐药性的发生 [17]。其 3 期临床试验表明，在改善 CHB 患者病毒学、组织学及生化学终点指标方面，恩替卡韦效果要优于拉米夫定 [18-20]。我们的研究意在分析在 3 期临床试验中，恩替卡韦对 ALT 水平轻度升高 (1.3-2×ULN) 患者的治疗效果。这些患者均首次接受核苷类似物抗病毒治疗。

患者与方法

恩替卡韦 3 期临床试验是针对最先应用核苷类药物治疗的 CHB 患者的随机、双盲试验 [18,19]。我们选取 ETV-022(HBeAg 阳性) 和 ETV-027(HBeAg 阴性) 患者作为研究对象，来对比恩替卡韦 (每日 0.5 mg) 和拉米夫定 (每日 100 mg) 的 48 周治疗效果、耐药性及安全性。要求实验组及对照组患者 HBV DNA 基线水平 (支链 DNA 试剂盒检测) 至少大于 3 MEq/mL(HBeAg 阳性) 或大于 0.7 MEq/mL(HBeAg 阴性)，血清 ALT 水平 1.3-2×ULN，肝脏组织学证明为慢性炎症，并且肝功能处于代偿期。主要应答终点为部分患者出现肝脏组织学改善，即在治疗 48 周时，同基线水平相比 Knodell 炎症坏死评分至少改善 2 分，Knodell 纤维化评分未有恶化。通过标准的肝穿组织学标本 (标本长度≥ 2 cm，包含至少 5 个汇管区) 来评估肝脏的炎症坏死及纤维化程度。治疗 48 周的次要应答终点为部分患者出现以下情况：(1)HBV DNA<300 拷贝 /mL(罗氏乙肝病毒核酸定量 PCR 检测试剂盒，2.0 版)；(2) 血清 ALT 水平趋于正常 (≤ 1×ULN)；(3)HBeAg 血清转换 (HBeAg 消失，出现 HBeAb[只针对 ETV-022 研究组])。我们对血清 ALT 基线水平及筛查时均处于 1.3-2×ULN 患者的肝脏组织学、病毒学、生化学指标及 HBeAg 血清转换时间点进行回顾性分析。根据研究入选标准，两组患者在进行筛查的前 12 周内，至少有 1 次 ALT 水平处于 1.3-2×ULN 的记录。在 CHB 感染过程中，ALT 水平往往处于波动状态，因此，入选标准要求患者治疗前 (基线水平) 及筛查时 ALT 均处于 1.3-2×ULN，从而最大限度的保证研究对象均为 ALT 水平持续轻度升高的患者。所有研究结果均为描述性研究，未进行显著性检验分析。

结果

共有 1347 例患者随机接受恩替卡韦 (n=679) 或拉米夫定 (n=668) 治疗。336 例患者 (190 例 HBeAg 阳性，146 例 HBeAg 阴性) 筛查及基线 ALT 水平均为 1.3-2×ULN(见表 1)，占总人数的 25%(其中 HBeAg 阳性及 HBeAg 阴性患者分别占 27% 和 23%)。ALT 轻度升高 (1.3-2×ULN) 的 HBeAg 阳性患者 (n=190) 中，男性占大多数 (70%)，平均年龄 35 岁，平均 HBV DNA 水平 9.6 $\log_{10}$ 拷贝 /mL。ALT 轻度升高 (1.3-2×ULN) 的 HBeAg 阴性患者 (n=146) 中，男性亦占大多数 (72%)，平均年龄 46 岁，平均 HBV DNA 水平 6.9 $\log_{10}$ 拷贝 /mL。ALT 轻度升高的 HBeAg 阳性患者和 HBeAg 阴性患者中分别有 60% 和 72% 的患者有明显临床意义的炎症坏死 (Knodell 炎症坏死分数≥ 7 分)。ALT 基线水平轻度升高的 8% 的 HBeAg 阳性患者和 15% 的 HBeAg 阴性患者有明显的纤维化 (Ishak 纤维化评分≥ 4 分)(见表 1)。

无论 HBeAg 状态如何，血清 ALT<2×ULN 的患者在接受恩替卡韦治疗过程中，都有相当一部分患者获得了肝脏病理学改善、ALT 水平转至正常和 HBV DNA<300 拷贝 /mL(见表 2；图 1)。HBeAg 阴性的血清 ALT<2×ULN 的患者接受恩替卡韦治疗过程中，获得的应答率较高，66% 的患者获得肝组织学改善，86% 的患者 HBV DNA<300 拷贝 /mL，76% 的患者 ALT 水平降至正常。恩替卡韦治疗组和同等条件下的拉米夫定治疗组相比，其 HBV DNA 应答率较高。HBeAg 阳性的血清 ALT<2×ULN 的患者接受恩替卡韦治疗过程中，同样具有较好的应答率，62% 的患者获得肝组织学改善，48% 的患者 HBV DNA<300 拷贝 /mL，55% 的患者 ALT 水平降至正常。同样，在治疗血清 ALT<2×ULN 的患者过程中，和同等条件下的拉米夫定治疗组相比，恩替卡韦治疗组 HBV DNA 应答率较高。正如我们所预期的那样，从整体来看，ALT<2×ULN 的患者在接受抗病毒治疗过程中，血清转换率较低。

表 1. 参加恩替卡韦 3 期临床试验的首次接受核苷类药物治疗的 ALT 水平处于 1.3-2 × ULN 的 CHB 患者的基线特点和临床炎症坏死及纤维化率

	ETV-022 研究		ETV-027 研究	
	HBeAg 阳性患者		HBeAg 阴性患者	
	血清 ALT 1.3-2 × ULN* 患者 (n=190)	所有患者 (n=709)	血清 ALT 1.3-2 × ULN* 患者 (n=146)	所有患者 (n=638)
平均年龄，岁	35	35	46	44
性别	70%	75%	72%	76%
HBV DNA(log_{10} 拷贝 /mL)	9.6	9.7	6.9	7.6
ALT(IU/L)	65	143	62	142
平均 Knodell 炎症坏死分数 †	6	8	7	8
平均 Ishak 纤维化评分 †	2	2	2	2
病毒类型				
A	25%	27%	14%	10%
B	16%	20%	18%	17%
C	29%	28%	16%	17%
D	18%	12%	40%	46%
F	4%	5%	1%	0
其他 / 类型不明	6%	6%	5%	6%
基线 Knodell 炎症坏死分数≥ 7†	60%	78%	72%	80%
基线 Ishak 纤维化评分≥ 4†	8	14	15	18

* 基线和筛查时 ALT 水平均位于 1.3-2 × ULN。

† 基线有明确病理变化的患者。在 ETV-022 研究中，n=659，其中 166 位患者 ALT 为 1.3-2 × ULN；在 ETV-027 研究中，n=596，其中 133 位患者 ALT 为 1.3-2 × ULN。

讨论

对于病毒载量较高的非肝硬化 CHB 患者，目前的治疗指南建议，当 ALT>2×ULN 或有明确的肝病理组织损伤证据时，可开始抗病毒治疗。这一观点是基于 ALT 水平的升高及肝病理组织损伤是公认的疾病进展的预测因素 [1-3,21]。对于 ALT 水平位于 1-2×ULN 的患者，指南建议，有明确的肝脏病理组织损伤的患者可开始抗病毒治疗 [1,2]。由于肝脏病理活检并不为每一位患者所接受，所以严格按照 ALT 为 2×ULN 这一阈值水平来开始抗病毒治疗将会漏掉一部分潜在的肝病进展患者 [12-14]。

而过早的对 ALT 水平轻度升高的患者开始治疗又会带来一系列的问题，如长期抗病毒治疗带来的药物副作用及病毒耐药性问题，且临床上治疗应答

表 2. 首次接受核苷类药物治疗的 ALT 为 1.3-2 × ULN 和≥ 2 × ULN 的 CHB 患者的终点疗效

	ETV-022 研究：HBeAg 阳性患者					
	ALT1.3-2 × ULN		ALT ≥ 2 × ULN		患者总数	
	ETV	LVD	ETV	LVD	ETV	LVD
肝病理组织学改善 *	47/76(62%)	43/78(55%)	179/238(75%)	152/236(64%)	226/314(72%)	195/314(62%)
HBV DNA <300 拷贝 /mL，PCR 方法	46/95(48%)	20/95(21%)	190/259(73%)	109/260(42%)	236/354(67%)	129/355(36%)
ALT<1 × ULN	52/95(55%)	60/95(63%)	190/259(73%)	153/260(59%)	242/354(68%)	213/355(60%)
HBeAg 血清转换	8/95(8%)	5/95(5%)	66/259(26%)	59/260(23%)	74/354(21%)	64/355(18%)
	ETV-027 研究：HBeAg 阴性患者					
	ALT1.3-2 × ULN		ALT ≥ 2 × ULN		患者总数	
	ETV	LVD	ETV	LVD	ETV	LVD
肝病理组织学改善 †	46/70(66%)	38/58(66%)	162/226(72%)	136/229(59%)	208/296(70%)	174/287(61%)
HBV DNA <300 拷贝 /mL，PCR 方法	69/80(86%)	47/66(71%)	224/245(91%)	178/247(72%)	293/325(90%)	225/313(72%)
ALT<1 × ULN	61/80(76%)	45/66(68%)	192/245(78%)	177/247(72%)	253/325(78%)	222/313(71%)

* 病理组织明确患者：n=628(ETV:314, LVD:314); 其中 154 例患者在筛查时和基线水平 ALT 为 1.3-2 × ULN。

† 病理组织明确患者：n=583(ETV: 296, LVD:287); 其中 128 例患者在筛查时和基线水平 ALT 为 1.3-2 × ULN。

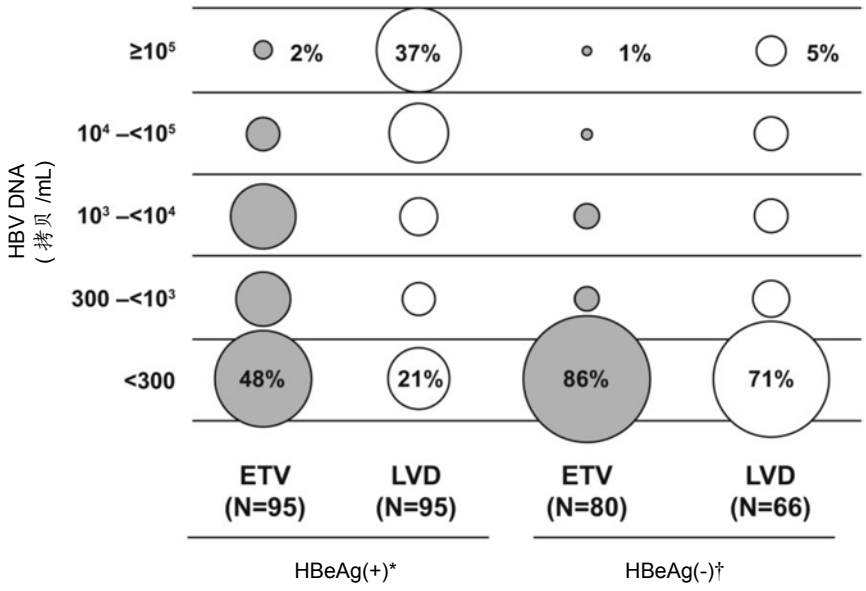

图 1.　ALT 水平位于 1.3-2 × ULN 患者治疗 48 周时的 HBV DNA 分布。圆圈的直径代表在特定 HBV DNA 水平患者所占的比例。* 在治疗 48 周时，HBeAg 阳性患者中，恩替卡韦治疗组的 95 例患者中有 5 例 HBV DNA 标本丢失，拉米夫定治疗组的 95 例患者中有 6 例 HBV DNA 标本丢失。† 在治疗 48 周时，HBeAg 阴性患者中，恩替卡韦治疗组的 80 例患者中有 3 例 HBV DNA 标本丢失，拉米夫定治疗组的 66 例患者中有 3 例 HBV DNA 标本丢失。

效果较低。过去，临床医生倾向使用血清学转换来衡量 CHB 患者的治疗效果。由于将血清学转换作为治疗的终点指标，ALT 水平较低的 CHB 患者抗病毒治疗的疗效注定要低于 ALT 水平较高的 CHB 患者。我们对于 ETV-022 和 ETV-027 临床研究的回顾性分析展示了 ALT 轻度升高 (1.3-2×ULN) 患者及 ALT>2×ULN 患者在抗病毒治疗 48 周时的治疗效果。此项研究中的所有患者均有明确的基线水平的肝病理损伤证据 [18,19]。

在 HBeAg 阴性的患者中，我们发现 ALT 水平轻度升高的患者和 ALT>2×ULN 的患者相比其治疗应答率相似。其 HBV DNA<300 拷贝 /mL 的几率较高，这和患者基线 HBV DNA 水平较低有关，因为基线 HBV DNA 水平较低往往预示着核苷类药物治疗过程中具有较高的病毒应答率。而两组患者具有相似的病理组织学改善和生化指标应答。这意味着，对于 ALT 水平异常的 HBeAg 阴性的患者，根据 ALT 水平决定开始抗病毒治疗的意义不大，而应当以病毒学和组织学指标为基础选择抗病毒治疗的时机。

ALT 水平轻度升高的 HBeAg 阳性患者接受恩替卡韦治疗后，肝组织学改善率为 62%，HBV DNA<300 拷贝 /mL 率为 48%，HBeAg 血清转换率为 8%。HBeAg 阳性患者在接受恩替卡韦或拉米夫定抗病毒治疗过程中，ALT 水平轻度升高患者的治疗效果要差于 ALT>2×ULN 的患者。这一现象和之前的拉米夫定治疗患者分析结果一致 [15,16]。对于 ALT 水平位于 1.3-2×ULN 和有明确肝病理组织学损伤的 HBeAg 阳性患者，虽然本次研究的入选标准已经排除了其处于免疫耐受期的可能性 [22-24]，但有些患者在治疗开始阶段可能正处于免疫清除早期。由于低水平的血清转换率往往需要长期抗病毒治疗，因此，当 ALT 水平轻度升高的 HBeAg 阳性患者开始抗病毒治疗时，应选择抗病毒效果好、耐药率低的药物，同时应当定期监测 HBV DNA 水平 [1,3,25]。

此项研究的缺陷是，我们的研究数据均来自 ALT 水平处于 1.3-10×ULN 和有明确肝病理组织损伤的人群。并且，此项回顾性分析的患者，不仅要求筛查和基线水平 ALT 均为 1.3-2×ULN，而且要求筛查的前 12 周内至少有一次 ALT 水平处于 1.3-10×ULN 的记录。因此，我们对这组人群的研究分析结果，不能完全代表临床上 ALT 水平轻度升高的人群情况。

综上所述，对于 ALT 水平轻度升高的 HBeAg 阴性患者，其对于恩替卡韦的治疗应答效果与 ALT>2×ULN 的 HBeAg 阴性患者相似。而对于恩替卡韦治疗的 HBeAg 阳性患者来说，ALT 水平轻度升高的患者的疗效要低于 ALT>2×ULN 的患者。此项关于 ALT 水平轻度升高和有明确肝病理组织损伤的 CHB 患者的分析结果表明：临床医生根据目前的治疗指南开始恩替卡韦治疗能够获得预期的治疗应答效果。对于 ALT 水平反复波动和持续轻度升高的患者，需要前瞻性研究来进一步充分评价和指导其治疗。

参考文献

1. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2007;45:507-539.
2. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al.Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int 2008;2:263-283.
3. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1315-1341.
4. ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: a treatment alert. Liver Int 2006;26(Suppl. 2):47-58.
5. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver disease: prospective cohort study. BMJ 2004;328:983-989.
6. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DKH, Yuen JCH, Wong WM, Chan AOO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. Gut 2005;54:1610-1614.
7. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. J Hepatol 2008;48(Suppl 1):S2-S19.
8. Lai CL, Yuen MF. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. Ann Intern Med 2007;147:58-61.
9. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, et al. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. Can J Gastroenterol 2007;21 (Suppl C):5C–24C.
10. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000;342:1266-1271.
11. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. Gastroenterology 2008;134:1376-1384.
12. Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:569-574.
13. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2007;47:760-767.
14. Yang LM, Xu KC, Zhao YL, Wu ZR, Chen TF, Qin ZY, et al. Clinical significance of liver biopsy in chronic hepatitis B patients with persistently normal transaminase. Chin J Dig Dis 2002;3:150-153.
15. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2002;36:186-194.
16. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 1999;30:770-774.
17. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. HEPATOLOGY 2006;44:1656-1665.
18. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1001-1010.
19. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1011-1020.
20. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2006;130:2039-2049.
21. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM, et al. Longterm outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:383-388.
22. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. HEPATOLOGY 2006; 43:S173-S181.
23. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. HEPATOLOGY 2007;46:395-401.
24. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:636-641.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242