

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (Volume 11 Number 11)



11/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532。世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评	<p>1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇</p> <p>1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊</p> <p>1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛</p>
肝 癌	<p>1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 马继林</p> <p>1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖</p> <p>1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波</p> <p>1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云</p>
基础研究	<p>1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清</p> <p>1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 $[Ca^{2+}]_i$ 对 p38MAPK 激活的影响 王丽, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋</p> <p>1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕</p> <p>1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉</p> <p>1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅</p> <p>1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱</p>
临床研究	<p>1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐虹卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽</p> <p>1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰</p> <p>1723 α-2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜</p>
焦点论坛	<p>1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛</p> <p>1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛</p> <p>1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛</p> <p>1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍</p> <p>1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山</p> <p>1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛</p>
文献综述	<p>1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军</p> <p>1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤</p> <p>1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤</p> <p>1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华</p> <p>1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华</p> <p>1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈</p> <p>1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工</p> <p>1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇</p> <p>1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华</p> <p>1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林</p> <p>1787 蛋白酶激活受体-2 与胃癌疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申</p>
研究快报	<p>1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建春, 姚英民</p> <p>1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬</p> <p>1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉</p> <p>1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟</p> <p>1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷</p> <p>1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊</p>

研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进广, 林琛, 潘金水, 罗金燕
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容
1816 上消化道流行病学研究 黄中平
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣玲, 吴伟岗, 黄贵毅
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

病例报告

- 1851 分体联合手术治疗小儿原发性门静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林
1853 胰性胸内 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣
1855 肾移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

读者来信

- 1698 徐新保
1705 Ferenc SZALAY

封面故事

- 1664 复方健脾胃散 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

- 吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-11-15
原刊名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀
黄家骝
黄志强
廖介寿
刘耕陶
袁法祖
汤树敏
王宝恩
危北海
关益超
关成中

- 社长兼编辑 马进荣
中文编辑 潘柏松
王理晖
英文编辑 朱丽红
排版 廖少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 010185381892

传真 010185381893

印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话 010185381892

传真 010185381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

- 美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息资源网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊登的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000

www.wjgnet.com

α -2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究

熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公忍, 刘勇, 闻炜

熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公忍, 刘勇, 闻炜, 北京军区总医院肝病研究所 北京市 100700

熊锦华, 女, 1966-04-27 生, 湖北省竹山县人, 满族, 1990 年第四军医大学
本科毕业, 主治医师, 主要从事肝病临床研究。

项目负责人: 胡大荣, 100700, 北京市, 北京军区总医院肝病研究所。

hdlg@sohu.com

电话: 010-66721181 传真: 010-66721181

收稿日期: 2002-11-19 接受日期: 2002-11-29

Prospective study of response to interferon α -2b in chronic hepatitis B

Jin-Hua Xiong, Da-Rong Hu, Cheng-Ping Zhang, Gong-Ren Fan,
Yong Liu, Wei Wen

Jin-Hua Xiong, Da-Rong Hu, Cheng-Ping Zhang, Gong-Ren Fan, Yong Liu,
Wei Wen, Institute of Liver Diseases, General Hospital of Beijing Military
Command, Beijing 100700, China

Jin-Hua Xiong, Institute of Liver, Diseases, General Hospital of Beijing
Military Command, Beijing 100700, China

Correspondence to: Da-Rong Hu, Institute of Liver Diseases, General
Hospital of Beijing Military Region, Beijing 100700, China. hdlg@sohu.com

Received: 2002-11-19 Accepted: 2002-11-29

Abstract

AIM: To prospectively evaluate the response to interferon α -2b (IFN) in chronic hepatitis B.

METHODS: We enrolled a total number of 32 patients with CHB for the study. The patients received 6 million units of IFN α -2b subcutaneously thrice a week for 3 months and also a follow-up for 6 months. Liver biopsies were obtained in 16 patients with CHB before and after treatment.

RESULTS: The complete response rate, partial response rate and non-response rate were 3.1 %, 37.5 % and 59.4 %, respectively. The overall response rate was 40.6 % (13/32) at the end of treatment. The overall response rate was 50.0 % (16/32) at the end of follow-up.

CONCLUSION: Interferon- α had lasting antiviral effects in chronic hepatitis B. Some of the patients non-responsive to antiviral therapy acquired benefits from interferon- α treatment.

Xiong JH, Hu DR, Zhang CP, Fan GR, Liu Y, Wen W. Prospective study of response to interferon α -2b in chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(11):1723-1726

摘要

目的: 前瞻性评价国产 α -2b 干扰素治疗 CHB 的疗效。

方法: 32 例 CHB 患者, 每次 α -2b 干扰素 6 MU、皮下注射、3 次/wk, 疗程为 3 mo, 停药后随访 6 mo。16 例患者于治疗前后进行了肝活检。

结果: 治疗结束时, 完全应答 1 例(3.1 %), 部分应答 12 例(37.5 %), 无应答 19 例(59.4 %), 总应答率为 40.6 % (13/32)。随访结束时, 总应答率为 50.0 % (16/32)。

结论: α - 干扰素具有后续抗 HBV 作用。部分抗病毒无效的患者仍可从 α - 干扰素的治疗中获益。

熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公忍, 刘勇, 闻炜. α -2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1723-1726

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1123.asp>

0 引言

α - 干扰素治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)疗效的评价, 国内多限于临床观察, 且以回顾性分析资料居多。本研究旨在通过治疗前后患者肝活检组织学变化和 HBV 血清学标志的改变, 前瞻性地评价国产 α -2b 干扰素治疗 CHB 的疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 32 例均为 2000 年期间在我院就医的 CHB 患者, 男性 21 例, 女性 11 例, 年龄 29 ± 6 岁。临床诊断符合 2000 年西安会议修订的标准, 并排除了 HIV、HCV、HDV、EBV 和 CMV 的混合感染。患者入组前均有 6 mo 以上 HBeAg 和 HBV-DNA 阳性病史, 入组前半年内均未接受过干扰素和拉米夫定治疗, 治疗前血清 ALT 水平为 118 ± 72 U/L。注射用重组人 α -2b 干扰素(批号: 000301)为江苏新宝制药厂生产; 鼠抗人 HBsAg 单克隆抗体、兔抗人 HBcAg 多克隆抗体和免疫组织化学染色试剂盒, 分别购自美国 Santa Cruz 公司和 Ezyme Lab 公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 注射用重组人 α -2b 干扰素每次 6 MU、皮下注射、3 次/wk, 疗程为 3 mo, 治疗结束后随访 6 mo。

1.2.2 观察指标 (1) HBV 血清学指标: 患者治疗前、后及随访结束时 HBsAg、anti-HBs、HBeAg、anti-HBe、anti-HBc(ELISA 法)和 HBV-DNA(PCR 法)均采用商品试剂盒检测。(2) 肝组织病理学检查: 16 例患者于治疗前和治疗结束时进行了肝活检, 在 B 型超声引导下使用自动组织活检枪(16G)进行, 获得的肝组织长度均在 10 mm 以上, 组织以 4 % 中性甲醛固定、石蜡包埋, 片厚 5 μ m。切片除进行 HE 染色外, 还进行了网纤和胶原组织染色。(3) 免疫组织化学染色: 操作严格按照说明书进行。(4) PCR 法检测石蜡切片肝组织 HBV-DNA

方法学另文发表, 主要步骤包括石蜡切片二甲苯脱蜡、组织消化、裂解HBV颗粒、抽提DNA和HBV-DNA检测. (5)抗HBV应答评价: (a)完全应答: HBV-DNA和HBeAg转阴, 并实现E系统转换; (b)部分应答: HBV-DNA和HBeAg转阴, 但未实现E系统转换或HBeAg未转阴, 但HBV-DNA由阳性转为弱阳性; (c)无应答: 未发生上述变化. (6)肝组织学评价所有切片均经二名病理科医师诊断. 肝脏炎症分级(G)和肝纤维化分期(S)按2000年西安会议修订的标准执行.

统计学处理 各组数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 统计分析采用均数t检验.

2 结果

2.1 抗HBV应答 32例患者全部完成治疗和6 mo的随访. 治疗结束时完全应答1例(3.1%), 部分应答12例(37.5%), 其中5例HBV-DNA和HBeAg转阴, 但未实现E系统转换, 7例HBeAg未转阴, HBV-DNA由阳性(或强阳性)转为弱阳性. 无应答19例(59.4%), 总应答率为40.6%(13/32). 随访结束时, 完全应答者(1例)无变化; 部分应答者(12例)10例维持为部分应答, 1例转为完全应答, 1例转为无应答; 无应答者(19例)15例维持, 1例转为完全应答, 3例转为部分应答. 总应答率为50.0%(16/32), 较治疗结束时(40.6%)提高了9.4个百分点. 整个观察期间无1例血清HBsAg转阴.

2.2 HBV-DNA及免疫组化结果 结果见表1.

由上表可见, 治疗前后患者血清和肝组织中HBV-DNA的检出情况并不完全一致, 但多数患者随着血清中HBV-DNA的清除, 肝组织中HBV-DNA也随之转阴. 血清和肝组织中HBV-DNA清除与否, 与肝组织中HBsAg和HBcAg的表达缺乏规律性变化, 但部分病例随着HBV-DNA的转阴, HBsAg和HbcAg的表达消失或减弱, 见图1、2.

2.3 病理学改变 16例患者治疗前后的肝组织切片比较结果显示, 多数患者有不同程度的好转, 分级分期结果见表2.

表2 α -2b干扰素治疗前后肝组织病理学统计结果

患者	炎症分级(G)		纤维化程度(S)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1	2	1	2	2
2	3	2	2	1
3	1	2	2	2
4	2	2	3	3
5	3	2	3	2
6	3	2	2	1
7	3	3	2	2
8	2	3	2	2
9	2	1	2	2
10	2	2	2	2
11	3	2	2	1
12	2	1	3	2
13	2	2	3	3
14	1	1	1	1
15	3	3	2	2
16	2	3	3	3

治疗后炎症活动度3例由G2降为G1, 4例由G3降为G2, 其余9例镜下虽可见炎性细胞浸润减少、肝细胞坏死程度减轻, 但不足以达到降1级的标准. 纤维化程度3例由S2降为S1, 2例由S3降为S2, 其余11例虽然镜下可见纤维隔减少、变薄、变短, 但不足以达到降1期的标准. 患者治疗前后肝组织学的改变与其血清和肝组织的HBV感染标志检测结果并无明显一致性. 在治疗无应答的8例患者中, 有3例G达到降1

表1 HBV-DNA及免疫组化检查结果

患者	血清 HBV-DNA		肝组织 HBV-DNA		HBsAg		免疫组化 HBcAg	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1	+	+	-	-	+	-	-	-
2	+	+	+	+	+	-	+	++
3	+	-	+	-	++	+	-	-
4	+	-	+	-	+	-	-	-
5	+	+	+	+	++	-	++	+++
6	+	+	-	-	+	+	-	+
7	+	+	+	+	+++	+	+++	++
8	+	+	+	+	+++	-	++	++
9	+	-	+	-	+++	+	+	-
10	+	-	+	-	+	-	+	-
11	+	+	+	+	+	+	+	+

有5例患者因肝组织不够, 资料不全未纳入统计.

级标准, 其中 1 例 S 还同时达到降 1 期标准.

2.4 ALT 变化 治疗前血清 ALT 水平为 118 ± 72 U/L(其中正常 2 例, 升高 2 倍以内 8 例, 2-4 倍 16 例, 大于 4 倍 6 例), 治疗结束时 ALT 水平明显降低(65 ± 39 U/L) $P < 0.05$.

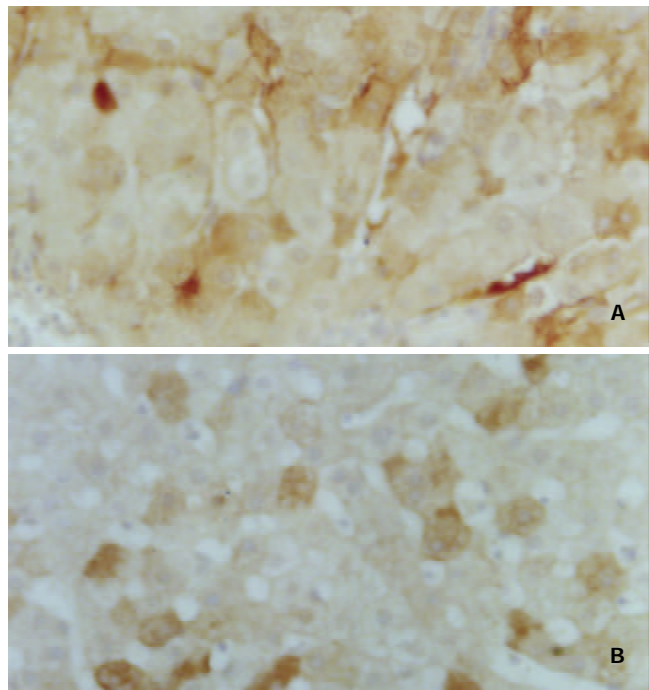


图 1 A: 治疗前 HBsAg 呈弥漫性胞质型强表达; B: 治疗后 HBsAg 呈胞膜型弱表达 $\times 200$.

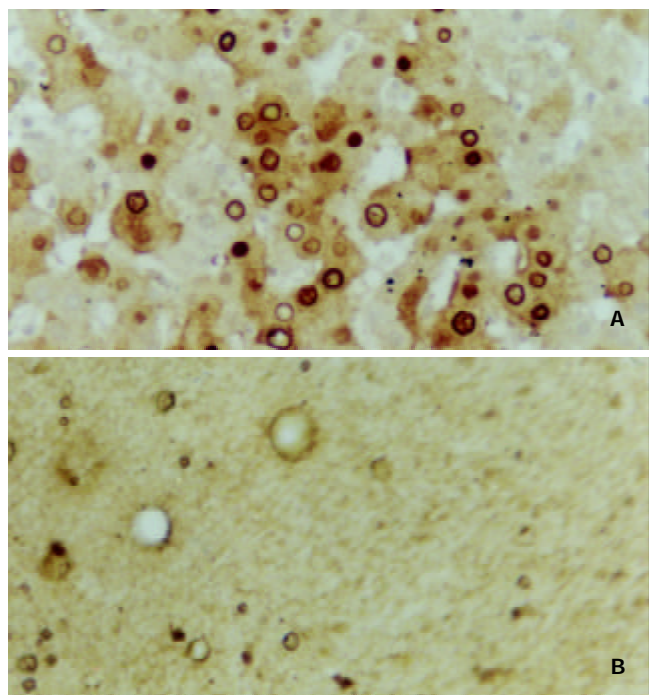


图 2 A: 治疗前 HBcAg 呈胞核和胞质型强表达; B: HBcAg 在个别肝细胞呈胞质型弱表达 $\times 200$.

3 讨论

虽然 α - 干扰素抗 HBV 的疗效远不尽人意, 但迄今仍被认为是惟一具有后续治疗作用(lasting beneficial

effect)、而列入抗 HBV 的首选药物^[1-6]. 在慢性乙型肝炎, α - 干扰素持续应答率为 25-40 %, 其作用与其抗病毒蛋白产生和激活 CTL 细胞功能有关^[7-9]. 本研究的前瞻性观察结果显示, α -2b 干扰素每次 600 万单位、皮下注射、3 次 /wk, 治疗 3 mo 结束时, 32 例患者中, 完全应答 1 例(3.1 %), 部分应答 12 例(37.5 %), 无应答 19 例(59.4 %), 总应答率为 40.6 % (13/32), 与文献报道的结果相近. 随访期间, 新增完全应答 2 例、部分应答 3 例, 总应答率为 50.0 % (16/32), 较治疗结束时提高了 9.4 个百分点, 提示 α - 干扰素的确具有后续抗 HBV 作用, 若疗程延长至 6 mo, 应答率可能还会有所提高.

一般认为, α - 干扰素治疗有效的病例, 血循环中 HBV-DNA 的清除先于肝细胞中的清除^[10-14]. 本系列中 4 例肝组织 HBV-DNA 随着血清 HBV-DNA 转阴而清除. 血清和肝组织中 HBV-DNA 清除与否, 与肝组织中 HBsAg 和 HBcAg 的表达缺乏规律性, 这可能与个体是否发生病毒基因整合于宿主基因组有关^[15-18].

α - 干扰素的抗肝纤维化作用与其抑制星状细胞活化、减少细胞外基质产生有关^[19-21]. 本系列中 3 例由 S2 降为 S1, 2 例由 S3 降为 S2. 值得指出的是, 在治疗无应答的 8 例患者中, 有 3 例 G 达到降 1 级标准, 其中 1 例还同时达到 S 降 1 期的标准, 提示部分抗病毒无效的患者仍可从 α - 干扰素的使用中获益.

HBV-DNA 转阴已不再是治疗的惟一终极目标, 而应追求 E 系统的血清转换、肝功能和肝组织学的全面改善. 为进一步提高疗效, 在无更理想抗病毒药物推向临床之前, 联合治疗已开始受到重视^[22-27]. α - 干扰素与拉米呋定联合应用可能是目前最常见的选择^[28-30], 但也不乏应谨慎推荐和客观评价联合治疗效果的报道.

4 参考文献

- 1 Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2001;1:232-241
- 2 Merle P, Trepo C, Zoulim F. Current management strategies for hepatitis B in the elderly. *Drugs Aging* 2001;18:725-735
- 3 Terrault NA. Chronic hepatitis B. *Current Treat Options Gastroenterol* 2001;4:493-502
- 4 Treatment of chronic hepatitis B: interferon alfa first. *Prescrire Int* 2001;10:17-21
- 5 Delaney WE 4th, Locarnini S, Shaw T. Resistance of hepatitis B virus to antiviral drugs: current aspects and directions for future investigation. *Antivir Chem Chemother* 2001;12:1-35
- 6 Gervais A, Boyer N, Marcellin P. Tolerability of treatments for viral hepatitis. *Drug Saf* 2001;24:375-384
- 7 Martin-Vivaldi R, Noguera F, Vignote ML, Salmeron J, Aguilar J, Romero M, Andrade R, De la Mata M, Moreno JM, Perez J, Garcia G, Lopez de Hierro M, Gomez F, Palacios A, Otero S, Suarez E, Poyatos A, Quintero D. Multicenter retrospective study of response to interferon in chronic hepatitis B. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:561-572
- 8 Di Bisceglie IS. Combination therapy for hepatitis B. *Gut* 2002; 50:443-445
- 9 Sprengers D, Janssen HL, Kweekboom J, Niesters HG, de Man RA, Schalam SW. In vivo immunization following virus suppression: a novel approach for inducing immune control in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10:7-9

- 10 Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36: 1425-1430
- 11 Wai CT, Lok AS. Treatment of hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002;37: 771-778
- 12 Davis GL. Update on the management of chronic hepatitis B. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2:106-115
- 13 Berraondo P, Garcia-Navarro R, Gonzalez-Aseguinolaza G, Vales A, Blanco-Vrgoiti B, Larrea E, Riezu-Boj II, Prieto J, Ruiz J. The woodchuck interferon-alpha system: Cloning, family description, and biologic activity. *J Med Virol* 2002;68:424-432
- 14 Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:81-88
- 15 Heathcote J. Treatment of HBe antigen-positive chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:69-80
- 16 van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H, Heathcote J, Song BC, Janssen HL, de Man RA, Schalm SW. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420-424
- 17 Liaw YF. Therapy of chronic hepatitis B: current challenges and opportunities. *J Viral Hepat* 2002;9:393-399
- 18 Ninomiya T, Yoon S, Nagano H, Kumon Y, Seo Y, Kasuga M, Yano Y, Nakaji M, Hayashi Y. Significance of serum matrix metalloproteinases and their inhibitors on the antifibrogenetic effect of interferon-alfa in chronic hepatitis C patients. *Intervirology* 2001;44:227-231
- 19 Alri L, Duffaut M, Selves J, Sandre K, Mularczyk M, Izopet J, Desmorat H, Bureau C, Chaouche N, Dalbergue B, Vinel JP. Maintenance therapy with gradual reduction of the interferon dose over one year improves histological response in patients with chronic hepatitis C with biochemical response: results of a randomized trial. *J Hepatol* 2001;35:272-278
- 20 Boucher E, Guyader D, Jacquelinet S, Andre P, Mendler MH, Turlin B, Canva V, Noursbaum JB, Bernard PH, Nouel O, Raabe JJ, Dao T, Gasser P, Verger P, Boutin J, Bergerault P, Joram F, Colmar P, Messner M, Brissot P, Deugnier Y. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in chronic viral C hepatitis: controlled randomized trial in 203 patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:29-33
- 21 Schalm S, De Man R, Janssen H. Combination and newer therapies for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 (Suppl 3):S338-S341
- 22 Lewin S, Walters T, Locarnini S. Hepatitis B treatment: rational combination chemotherapy based on viral kinetic and animal model studies. *Antiviral Res* 2002;55:381-396
- 23 Sangfelt P, Uhnöo I, Hollander A, Lindh G, Weiland O. Lamivudine and famciclovir combination therapy with or without addition of interferon-alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a pilot study. *Scand J Infect Dis* 2002;34:505-511
- 24 Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;(17 Suppl):S125-145
- 25 Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:409-414
- 26 Liaw YF. Management of patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:406-408
- 27 Bisceglie AM. Combination therapy for hepatitis B. *Gut* 2002; 51:443-445
- 28 Mutimer D, Dowling D, Cane P, Ratcliffe D, Tang H, O'Donnell K, Shaw J, Elias E, Pillay D. Additive antiviral effects of lamivudine and alpha-interferon in chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2000;5:273-277
- 29 van Nunen AB, Janssen HL, Wolters LM, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW. Is combination therapy with lamivudine and interferon-alpha superior to monotherapy with either drug? *Antiviral Res* 2001;52:139-146
- 30 Farrell G. Hepatitis Be antigen seroconversion: effects of lamivudine alone or in combination with interferon alpha. *J Med Virol* 2000;61:374-379



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

