

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, 林进江, 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 乙型肝炎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, 张荣珍, 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 分流联合断流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 胰性胸膈 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣
1855 胃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
袁法强
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 中国图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮局

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)》

中国生物医学文献数据库

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

乙型肝炎病毒e抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗

董菁, 成军

董菁, 成军, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
项目负责人: 成军, 100039, 北京市丰台区西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-6380-1283
收稿日期: 2003-03-08 接受日期: 2003-06-19

摘要

乙型肝炎病毒(HBV)e抗原(HBeAg)阴性HBV感染是相当常见一个问题, 是慢性乙型肝炎(CHB)的第二状态, 是与HBeAg阳性的CHB同等重要的一种HBV感染形式. 前C区A83位点的替换突变和CP双替换突变是导致HBeAg阴性的两种形式, 而准种漂变是形成HBeAg阴性HBV的主要原因. HBeAg阴性CHB是一个推断性诊断, 不具有特征性表现. 目前拉米夫定是较为理想的治疗HBeAg阴性CHB患者的抗病毒药物, IFN α 治疗的远期疗效相对较差, 但治疗是改变患者预后的一项重要手段.

董菁, 成军. 乙型肝炎病毒e抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1743-1748
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1743.asp>

0 引言

1995年, Hadziyannis et al^[1]总结了慢性乙型肝炎(CHB)的发病机制, 认为乙型肝炎病毒(HBV)e抗原(HBeAg)合成/分泌障碍的病毒变异株是CHB的重要原因, 尤其在东亚和地中海地区, 病毒变异的现象较为严重, 其中又以A83(G1896→A)位点替换突变^[2, 3]和/或C区启动子(CP)变异^[4-7]为主, 这两种变异可能导致患者体内HBV持续活动, 但血清中无法检测出HBeAg, 有学者将此种感染状态命名为HBeAg阴性CHB^[8]. 这种感染状态的病理后果较为严重, 该型肝炎表现为ALT反复波动或持续异常, 对干扰素 α (IFN α)治疗的疗效差, 病情呈持续发展, 易进展成为肝硬化和/或原发性肝癌, 因此针对这部分患者的治疗态度应当是积极的.

1 CHB的病程分期

依据HBeAg/抗-HBe之间转换的差异, 慢性HBV感染可被人为的分为四期^[1, 9]. 第一期为免疫耐受期, 表现为血清HBeAg和HBV DNA同时阳性, 该期为HBV的高复制期. 流行病学证据表明: 95%的新生儿、30%的年龄1-5岁的儿童和小于5%的成人^[10]在感染HBV后, 会发展成慢性肝炎, 因此初次感染的年龄段是决定CHB预后的重要因素. Lok et al^[11]观察到新生儿感染

HBV后, 免疫耐受期的跨度为10-30 a, 而成人最短的免疫耐受期为数周. 在该期内, HBV核心抗原(HBcAg)存在于细胞核内, 由于HBcAg是患者的免疫系统所攻击的主要抗原, 因此该期内的患者不表现出免疫损害的特征. 在感染的前3 a, HBeAg清除率小于2%, 感染20 a内HBeAg的自然清除率小于15%.

CHB患者对HBV产生免疫耐受的发病机制并不明了, 有学者^[12]认为循环池中HBeAg在此过程中起重要作用, HBeAg可以诱导患者相应的细胞产生Th-2细胞因子^[13], 并通过诱导Th-1细胞凋亡的办法减少Th-1细胞因子的产生, 因而造成相对的细胞免疫能力低下, 导致感染的持续化. 学者们观察到有部分患者HBeAg持续保持阳性, 并伴有HBV DNA的高水平复制. 上述过程的重要影响因素包括: 男性、同时感染其他病毒和应用免疫抑制剂等.

HBV感染自然史的第二期又称免疫清除期或HBeAg/抗-HBe血清转换期^[9]. 在该期时, 患者摆脱了免疫耐受的状态, 表现出对感染了HBV的肝细胞具有较强的免疫攻击能力. 该期的特征性表现是血清中HBV DNA水平和丙氨酸转氨酶(ALT)水平波动下降. 该期感染细胞内的一项重要变化是HBcAg不仅仅存在于胞核内, 而且出现在细胞质中, 可能成为患者被激活的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的攻击靶位^[1, 14]. 患者针对HBeAg的体液免疫反应是首先产生高滴度的抗-HBe IgM, 之后HBeAg在血清中的水平不断下降, 抗-HBe IgG逐步产生, 形成了HBeAg到抗-HBe的血清学转换. 有学者认为慢性HBV感染的HBeAg血清转换率为10-20%/a. 目前认为发生血清学转换之后, HBV被局限于少数感染了病毒的肝细胞内, 复制水平大大降低. 当抗-HBe阳转后, 只有应用多聚酶链反应(PCR)等高灵敏度方法才可能检测出肝内外组织中的HBV DNA.

然而, 在HBV感染患者时, 即以准种的形式存在^[1, 15, 16], 准种群中存在不能编码HBeAg的病毒株^[17, 18], 这些病毒株在准种群中不占主要地位. 这些病毒株往往缺失了HBeAg的一个或更多的抗原表位, 因此不能诱导患者产生抗-HBe. 由于患者产生的免疫选择作用, 编码HBeAg的病毒株被清除, 而不能编码HBeAg的病毒株存活下来^[19], 但病毒复制的能力大大降低.

第三期, 即抗-HBe阳性时期, 大多数患者血清中无法检测出HBV复制的证据, 肝脏活检提示炎症活动有所减轻或静止. HBV基因组整合入肝细胞基因组中, 随后HBsAg在肝细胞内表达, 充满细胞质, 形成光

镜下的“毛玻璃”表现^[1]。

抗-HBe可在患者体内持续数年甚至终生,但有学者经过严格的血清中DNA、ALT和抗-HBc IgM监测,发现相当部分的患者体内的HBV经过一定时间的静默期后,出现再活动(reactivation),即HBV感染的第四期。近来,有学者认为10-30%的CHB患者是HBeAg阴性^[20, 21],实际上该数值可能更高。有学者认为在HBV再活动过程中,患者的免疫攻击集中于CP/前-C区中未发生变异的病毒株,使得该类病毒株被清除,而CP/前-C区发生了变异的病毒株从最初的极少数状态演进为主要流行株。

以变异株感染为主的HBeAg阴性的CHB患者疾病的发生与发展与下列因素有关:(1)病毒的复制率,以及在HBeAg/抗-HBe转换时期变异株出现的几率;(2)炎症的活动程度,随着病毒感染细胞的坏死,新生的未被HBV感染的肝细胞可能被变异株所感染^[22];(3)患者的遗传背景,即人类白细胞抗原(HLA)^[23, 24]、细胞因子的产出量^[25]等;(4)病毒因素,包括HBV分型、前-C区、CP的突变等。Hunt et al^[26]的研究结果提示除A型以外的HBV基因型均易发生前-C区A83替换突变的比率较高,其他学者研究也初步揭示HBV基因型与HBeAg阴性CHB的发生具有一定关系^[27, 28]。

总之,目前的研究倾向于将HBeAg阴性的CHB定义为CHB的第二状态,是与HBeAg阳性的CHB同等重要的一种HBV感染形式,临床医师往往对这种类型的HBV感染缺乏足够的重视。

2 HBeAg阴性CHB的发病机制

Diepolder et al^[29]关于病毒蛋白提呈的研究表明,不同的CD4⁺T细胞分别识别HBcAg和HBeAg,可将不同的病毒蛋白提呈给免疫细胞,而CP/前-C区发生变异的病毒株合成的蛋白与CD4⁺T细胞接触后,CD4⁺T细胞无法将HBeAg的抗原决定表位提供给下游的T细胞,是导致免疫耐受的一个原因。其他研究结果^[30, 31]证明CD4⁺T细胞也可作为效应细胞攻击感染了HBV的肝细胞,HBV变异株感染的肝细胞胞质内只含有HBcAg,可能逃脱识别HBeAg的特异性CD4⁺T细胞的识别和攻击;而野毒株感染的肝细胞内既有HBcAg,又有HBeAg,因而遭到效应细胞的攻击,患者的免疫压力以上述方式筛选出不表达HBeAg的HBV病毒株。

HBeAg阴性的CHB的病理损伤机制是患者被诱导出的体液或细胞免疫反应对含有HBcAg肝细胞的攻击。HBcAg在被感染的肝细胞胞质内积聚,同时可能增加了肝细胞HLA II型分子的表达^[32],抗-HBc识别感染了HBV的肝细胞,并通过抗体依赖细胞毒性反应(ADCC)介导杀伤效应^[1]。另一方面,HBeAg是感染患者免疫系统一个重要的识别和攻击目标,感染的肝细胞表达HBeAg,在炎症活动期,这些肝细胞遭到患者免疫系统的攻击。而HBeAg合成障碍的HBV变异株感染的肝细胞不能表达

HBeAg,因此逃脱了患者免疫系统的攻击,因而长期在患者体内存活。

Lindh et al^[33]研究发现HBeAg阴性的CHB患者血清中HBV DNA水平与肝脏炎症的活动程度成正相关。有学者们认为HBeAg阴性CHB不是一个单独的疾病,而是慢性HBV感染的一个阶段,但也有很少部分患者一开始即被CP/前-C区发生变异的病毒株所感染。病毒变异出现的时间随患者免疫状态或其他环境因素的不同而不同,有证据认为患者即使血清中HBeAg检测阳性时仍可发现编码HBeAg提前终止表达的变异株的存在,这符合HBV准种假说^[34, 35],近年来董菁 et al^[36]、皇甫竞坤 et al^[37]的研究证明CP区内的变异形成了准种群。HBV病毒在特定患者体内以准种群的形式存在,编码HBeAg提前终止表达的变异株在开始阶段处于劣势地位,患者血清中表现出HBeAg检测阳性;随着患者免疫系统对表达HBeAg的感染了HBV的肝细胞的攻击加强,编码HBeAg的病毒株逐渐被清除,而变异株逐步从劣势种群漂变为优势种群,而编码HBeAg的病毒株漂变为劣势种群,患者的病情演变成HBeAg阴性的CHB,这是HBeAg阴性的CHB的主要病理变化机制。

3 HBeAg阴性CHB的分子机制

多种变异均可导致变异后的HBV不表达HBeAg,按变异位置大致可分为:CP区^[4-7]和/或前-C区编码区^[2, 3]变异。

前-C区变异导致的HBeAg表达终止的情况可分为2种:(1)前-C区的编码213个氨基酸残基,由于有2个蛋氨酸(甲硫氨酸)编码子,二者之间相隔23个氨基酸残基。前-C区A83位点的G→A的突变直接导致该密码子自TGG变化为TAG,TAG作为终止密码子,使得前-C区在第28位氨基酸残基处发生终止突变,HBeAg表达被终止。(2)前-C区内部发生其他点替换突变、C区内部缺失突变(CID)^[17, 18]、插入突变均可能导致HBeAg表达提前终止,这种变异大约占10%的HBeAg基因编码表型。

CP变异也可导致HBeAg表达被终止。最常见的变异是A1762→T和G1764→A的双替换突变。相当一部分血清HBeAg阴性患者存在CP突变,而不存在A83位点的变异,说明CP的变异可独自导致HBeAg表达的障碍。

2002年Chan et al^[38]报告了台湾地区HBeAg阴性CHB与HBV基因型之间的关系,他们的资料认为:55例HBeAg阴性CHB患者中,37例(67%)为PCR阳性;经过PCR-限制酶切长度多态性(RFLP)研究进行HBV基因分型研究,同时进行肝组织活检。结果有11例患者为基因B型,31例为C型;C型HBV感染的患者肝组织中的坏死指数和纤维化指数均高于B型患者。但该组患者例数较少,HBV基因型与病情严重程度之间的关系需要进一步研究。

4 HBeAg 阴性 CHB 的临床特征

HBeAg 阴性 CHB 的临床特征主要表现为患者血清中 HBsAg、HBV DNA 检测阳性, HBeAg 阴性, 抗-HBe 在多数 HBeAg 阴性 CHB 患者群中表现为阳性。除血清学检测结果外, 患者生化指标表现为 ALT 反复波动。HBeAg 阴性 CHB 是一个推断性诊断, 仅仅有少数实验室可进行病毒变异的检测, 才可以最终界定突变的类型。HBeAg 阴性 CHB 确切的定义为: 感染患者发生 HBeAg 血清学转换后出现的活动性肝炎, 除血清 ALT 升高之外, 还表现出肝脏组织的炎症。HBeAg 阴性 CHB 具有较高的向肝硬化、原发性肝癌方向发展的倾向^[39-41], 有学者认为 CHB 的这种状态使生存率大大降低^[42]。

HBeAg 阴性 CHB 在临床上有 2 种表现形式: (1)持续性的 ALT 中等程度的升高, 无自动缓解趋向; (2)患者的病情表现为炎症的波动, 部分时间为病情平静, 但相当时间表现为肝炎活动, 甚至表现为类似急性肝炎的症状。由于 HBeAg 阴性 CHB 不具有特征性临床表现, 因此对 CHB 患者的长期追踪的检测是十分必要的。

5 HBeAg 阴性 CHB 的治疗现状

HBeAg 阴性 CHB 的流行率: Funk et al^[43]总结了世界各地报告的数据, 认为较为可靠的 HBsAg 阳性的 HBeAg 阴性 CHB 的流行率为: 美国、北欧为 13 %, 亚太地区 15 %, 地中海地区为 33 %。亚洲^[44]的一份研究表明在香港, HBeAg 阴性 CHB 的流行率为 11 %, 在中国大陆和日本其流行率为 20 %, 因此针对这部分患者的治疗是一个不容忽视的问题。

5.1 IFN α IFN α 是已证明有效的抗 HBV 复制的一类药物^[45], 这类药物可通过直接或间接的方法上调患者的细胞免疫作用, 从而清除外来病原, 但该作用不具有抗原特异性。在相当部分的 HBeAg 阳性患者, 经过 IFN α 短期治疗后, 患者的 ALT 下降至正常范围, 血清中 HBV DNA 被清除, 约 33 % 的患者发生 HBeAg 血清转换, 但停药后多数患者会复发^[46-48]。IFN α 治疗 HBeAg 阴性 CHB 患者的疗效各家学者的报告结果并不一致^[49-55], 报道 HBV DNA 清除率和 ALT 复常率自 38 % - 59 % 不等。较为乐观的报道认为 63 % - 90 % 的 HBeAg 阴性 CHB 患者经过 4 - 6 mo IFN α 治疗后 HBV DNA 被清除, 而另有报道认为仅有 21 % - 42 % 的患者经过治疗后可获得上述结果。关于治疗期间患者组织学改善的比例更是自 0 % - 53 % 不等^[45, 50, 53], 因此学者们对 IFN α 的疗效有不同观点。

对于 IFN α 的远期疗效, 1990 年代初的研究较为乐观, 在停用 IFN α 8 mo 和 12 mo 后, HBV DNA 清除和 ALT 正常的患者分别占 65 % 和 53 %^[56, 57], 但近期研究结果却提示停用 IFN α 8 - 21 mo 后的观察中仅有 4 % - 33 % 的患者持续表现为 ALT 正常和 HBV DNA 阴性。但关于治疗后的复发率各家学者的研究数据相对较为一致, 大约在停药后 3 - 24 mo 内, 复发率为 54 % - 87 %^[58, 59]。由于

与 HBeAg 阳性 CHB 患者比较而言, 在 HBeAg 阴性 CHB 患者群中应用 IFN α 治疗, 表现出的治疗中的低反应率、停药后的低远期反应率和高复发率提示 IFN α 治疗效果不理想。Hadziyannis et al^[60]总结了 1990 年代的严格设计的随机对照研究(RCT), 认为约 2/3 的患者在治疗前期会有短暂的缓解, 但持续缓解(SR)患者仅占 10 % - 30 %, 他们同时认为由于地域关系, 西方国家 HBeAg 阴性 CHB 患者较少, 相应的治疗研究也少, 得出的结论需要进一步推敲。

近期, Brunetto et al^[61]研究了长期、大剂量应用 IFN α 的疗效。研究人员观察了 164 例抗-HBe 阳性的 CHB 患者, 其中 103 例进行了 IFN α 治疗, 61 例(追踪了 54 例)未进行治疗, 追踪观察 21 mo - 12 a。103 例治疗患者中, 71 例(68.9 %)在治疗期末表现出治疗有效, 之后 56 例复发, 6 例复发后经过治疗获得了长期的缓解。治疗组中 3 例(2.9 %)出现终末性肝病, 未治疗组中 4 例(7.4 %)出现终末性肝病, 二者之间差异显著。入组时经过肝组织活检无肝硬化表现者共 102 例, 经过观察 8 例获得好转, 其中 7 例是属于 IFN α 治疗组; 入组时经过肝组织活检证明为肝硬化共 62 例, 其中 8 例病情明显恶化, 这些患者均属于 IFN α 治疗组。多因素分析结果认为 14.6 % 的治疗组患者病情好转, 仅 1.6 % 的未治疗组患者出现病情好转, 二者之间差异显著。该研究的重要观点是: 持续的 HBV DNA 阳性导致患者出现终末性肝病的几率远远高于血清 HBV DNA 阴性的患者, IFN α 治疗可使这种几率下降 2.5 倍。

5.2 拉米夫定 1992 年, 经过一系列治疗, 拉米夫定被认为具有良好的抗-HIV 和抗-HBV 能力^[62-64]。拉米夫定进入肝细胞后被患者的激酶磷酸化^[65], 其三磷酸化部分具有较为强烈的抗病毒作用, 目前认为抗病毒的作用机制是: (1)作为核苷类似物, 拉米夫定终止了病毒 DNA 链的复制, 但不影响患者 DNA 的复制^[61, 66]; (2)拉米夫定可抑制 HBV 多聚酶的作用^[67]。早年的研究证实针对 HBeAg 阳性 CHB 患者群治疗效果而言, 拉米夫定可以获得快速而持续的 HBV DNA 抑制率、较高的 ALT 复常率和较好的肝脏组织学改善。

大多数关于 HBeAg 阴性 CHB 患者应用拉米夫定治疗效果的研究并不是遵循严格的随机对照研究, 因此结果的可信度不高。1999 年 Tassopoulos et al^[68]报道的针对 HBeAg 阴性 CHB 患者进行拉米夫定的随机对照研究是目前较为可信的数据。研究小组选择 HBeAg 阴性/HBV DNA 阳性患者, 随机分为 2 组, 治疗组 60 例患者, 服用拉米夫定 52 wk; 对照组 65 例患者, 服用安慰剂 26 wk。经过 24 wk 的治疗, 63 % 的患者血清中 HBV DNA 的水平下降到检测水平以下(<2.5 pg/mL), 而对照组仅有 6 % 的患者无法检测出 HBV DNA; 52 wk 时跟踪调查结果提示 65 % 的治疗有效患者仍保持 HBV DNA 阴性。治疗组有较高的 ALT 复常率。42 例患者进行了在治疗前和 52 wk 后组织学研究, 证实 25 例患者有组织学好转表

现(Knodell 坏死炎症分级数值下降 2 分以上), 12 例无明显变化(Knodell 坏死炎症分级数值波动在 1 分以内), 5 例患者出现组织学的恶化(Knodell 坏死炎症分级数值增加 1 分以上)。另外, 11 % 的患者在肝纤维化方面有进步, 86 % 的患者无变化, 2 % 的患者在此方面进一步恶化。这提示经过拉米夫定治疗, HBeAg 阴性 CHB 患者组织学有明显进步。

HBeAg 阴性 CHB 患者经过治疗后也容易出现 HBV DNA 多聚酶逆转录酶区 YMDD 位点的替换突变。Tassopoulos et al^[68] 报告 27 % 的患者在开始治疗 12 mo 后出现 YMDD 位点变异, 其他学者报告的数值更高, 病毒变异的发生率与 HBeAg 阳性 CHB 患者组无明显差异。Tassopoulos et al^[68] 认为出现 YMDD 变异并不影响治疗效果, 携带 YMDD 变异株的患者的生化、病毒学反应与不携带此类病毒株的患者无异。

2002 年 Rizzetto et al^[69] 总结了治疗 HBeAg 阴性 HBV 感染的文献报道, 包括 1 200 例患者, 大部分试验是开放、无对照的^[70-73]。总结认为拉米夫定在安全性和有效性方面较 IFN α 有明显优势, 长于 2 a 的拉米夫定治疗是一个值得推荐的选择, 但停药指征需要进一步确定, 并且需要处理 YMDD 变异后出现的耐药问题。Santantonio et al^[74] 认为联合应用 IFN α 和拉米夫定将大大减少 YMDD 变异株的发生率。

总之, 目前的文献认为 HBeAg 阴性的 HBV 感染是相当常见, 但又容易被忽视的一个问题。应当明确血清 HBV DNA 阳性是患者发展成为终末性肝病的一个重要因素, 临床工作中一定要重视 HBV DNA 的检测。拉米夫定是较为理想的治疗 HBeAg 阴性 CHB 患者的抗病毒药物, IFN α 治疗的远期疗效相对较差, 但治疗是改变患者预后的一项重要手段。目前关于超长期应用 IFN α 或拉米夫定的研究正在进行之中, 临床医师也可以应用 IFN α 与拉米夫定联合治疗来提高远期的反应率。

6 参考文献

- Hadziyannis SJ. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepat* 1995;20:8-14
- Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, Thomas HC. Mutation preventing formation of hepatitis Be antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;2:588-591
- Hamasaki K, Nakata K, Nagayama Y, Ohtsuru A, Daikoku M, Taniguchi K, Tsutsumi T, Sato Y, Kato Y, Nagataki S. Changes in the prevalence of HBeAg-negative mutant hepatitis B virus during the course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 1):8-14
- Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B virus with mutation in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-8110
- Kidd-Ljunggren K, Oberg M, Kidd AH. Hepatitis B virus X gene 1751 to 1764 mutations: implications for HBeAg status and disease. *J Gen Virol* 1997;78:1469-1478
- Gerner P, Lausch E, Friedt M, Tratzmuller R, Spangenberg C, Wirth S. Hepatitis B virus core promoter mutations in children with multiple anti-HBe/HBeAg reactivations result in enhanced promoter activity. *J Med Virol* 1999;59:415-423
- Kramvis A, Kew MC. The core promoter of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1999;6:415-427
- Schahm SW, Thomas HB, Hadziyannis SJ. Chronic hepatitis B. *Prog Liver Dis* 1990;9:443-462
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-1745
- Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20:992-1000
- Lok AS. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):89-97
- Milich DR, Chen MK, Hughes JL, Jones JE. The secreted hepatitis B precore antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence. *J Immunol* 1998;160:2013-2021
- Milich DR, Schodel F, Hughes JL, Jones JE, Peterson DL. The hepatitis B virus core and e antigens elicit different Th cell subsets: antigen structure can affect Th cell phenotype. *J Virol* 1997;71:2192-2201
- Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. Hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. *Gastroenterology* 1987;92:220-225
- 成军, 董菁, 刘妍, 李莉, 斯崇文, 王勤环, 张玲霞, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒准种研究的临床意义. *世界华人消化杂志* 2002;10:209-211
- 董菁, 成军, 王勤环, 皇甫竞坤, 施双双, 张国庆, 洪源, 李莉, 斯崇文. 慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒 DNA 序列异质性及准种特点的研究. *中华医学杂志* 2002;82:81-85
- 董菁, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 王刚, 洪源, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒前 C/C 基因准种与变异特点的研究. *解放军医学杂志* 2002;27:122-123
- 董菁, 李进, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 洪源, 李莉. 乙型肝炎病毒基因组准种与变异特点的研究. *解放军医学杂志* 2002;27:116-118
- Maruyama T, Kuwata S, Koike K, Iino S, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Maekawa H, Yamada H, Shibata Y, Milich DR. Precore wild-type DNA and immune complexes persist in chronic hepatitis B after seroconversion: no association between genome conversion and seroconversion. *Hepatology* 1998;27:245-253
- Chan HL, Leung NM, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology* 2000;31:763-768
- Knoll A, Rohrhofer A, Kochanowski B, Wurm EM, Jilg W. Prevalence of precore mutants in anti-HBe-positive hepatitis B virus carriers in Germany. *J Med Virol* 1999;59:14-18
- Zhang YY, Summers J. Low dynamic state of viral competition in a chronic avian hepadnavirus infection. *J Virol* 2000;74:5257-5265
- Ahn SH, Han KH, Park JY, Lee CK, Kang SW, Chon CY, Kim YS, Park K, Kim DK, Moon YM. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. *Hepatology* 2000;31:1371-1373
- Thio CL, Carrington M, Marti D, O'Brien SJ, Vlahov D, Nelson KE, Astemborski J, Thomas DL. Class II HLA alleles and hepatitis B virus persistence in African Americans. *J Infect Dis* 1999;179:1004-1006
- Hohler T, Kruger A, Gerken G, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Ritter C. A tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promoter polymorphism is associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Exp Immunol* 1998;111:579-582
- Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condreay LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000;31:1037-1044
- Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis e antigen

- seroconversion. *Hepatology* 1999;29:976-984
- 28 Lok AS, Akarea U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4077-4081
 - 29 Diepolder HM, Ries G, Jung MC, Schlicht HJ, Gerlach JT, Graner N, Caselmann WH, Pape GR. Differential antigen-processing pathways of the hepatitis B virus e and core proteins. *Gastroenterology* 1999;116:650-657
 - 30 Milich DR. Do T cells 'see' the hepatitis B core and e antigens differently? *Gastroenterology* 1999;116:765-768
 - 31 Franco A, Guidotti LG, Hobbs MV, Pasquetto V, Chisari FV. Pathogenetic effector function of CD4-positive T helper 1 cells in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1997;159:2001-2008
 - 32 Lau JY, Bird GL, Naoumov NV, Williams R. Hepatic HLA antigen display in chronic hepatitis B virus infection. Relation to hepatic expression of HBV genome/gene products and liver histology. *Dig Dis Sci* 1993;38:888-895
 - 33 Lindh M, Horal P, Dhillon AP, Norkran G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2000;7:258-267
 - 34 Dong J, Cheng J, Wang QH, Liu Y, Wang G, Shi SS, Xia XB, Shao Q, Si CW. The preliminary study on hepatitis B virus (HBV) quasiespecies in patients with chronic HBV infection. *Chin J Infect Dis* 2001;19:199-203
 - 35 董菁, 刘妍, 皇甫竞坤, 施双双, 王刚, 洪源, 陈国凤, 李莉, 陈菊梅, 成军. 乙型肝炎病毒表面抗原一级结构多态性的初步研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2002;11:130-135
 - 36 董菁, 施双双, 张国庆, 皇甫竞坤, 洪源, 成军, 王勤环, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒C基因启动子区异质性检测初步研究. *临床检验杂志* 2002;20:72-74
 - 37 皇甫竞坤, 董菁, 邓红, 成军, 施双双, 洪源, 任喜民, 李莉. 乙型肝炎病毒核心基因启动子序列突变及准种. *世界华人消化杂志* 2001;9:1323-1325
 - 38 Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, Leung NW, Tam JS, Sung JJ. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-Negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:406-412
 - 39 Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri R, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, Serra A, Saracco G, Verme G, Will H, Bonino F. Wild-type and e antigen-minus hepatitis Bviruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4186-4190
 - 40 Santantonio T, Jung MC, Miska S, Pastore GR, Pape GR, Will H. Prevalence and type of pre-C HBV mutants in anti-HBe positive carriers with chronic liver disease in a highly endemic area. *Virology* 1991;183:840-844
 - 41 Naoumov NV, Schneider R, Grotzinger T, Jung MC, Miska S, Pape GR, Will H. Precore mutant hepatitis B virus-infection and liver disease. *Gastroenterology* 1992;102:533-543
 - 42 Angus PW, Locarnini S, McCaughan GW, Jones RM, McMillan JS, Bowden DS. Hepatitis B virus precore mutant infection is associated with severe recurrent disease after liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:14-18
 - 43 Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61
 - 44 Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. Epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B in the ASIA pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:I135
 - 45 Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, Criscuolo D, Chiaberge E, Capalbo M, David E, Verme G, Bonino F. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis Be antigen. *Hepatology* 1989;10:198-202
 - 46 Camma C, Giunta M, Almasio P. Interferon for chronic hepatitis B: a meta-analysis of randomised controlled trails. *J Hepatol* 1999;30:118
 - 47 Wong DK, Cheung AM, O' Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323
 - 48 Mutimer D, Naoumov N, Honkoop P, Marinos G, Ahmed M, de Man R, McPhillips P, Johnson M, Williams R, Elias E, Schalm S. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. *J Hepatol* 1998;28:923-929
 - 49 Hadziyannis SJ, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannou C. Interferon alpha-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic hepatitis type B. *J Hepatol* 1990;1:S133-S136
 - 50 Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi G, Morabito A, Clementi M, Colombo M. A randomized, controlled trial of a 24 month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997;26:1261-1265
 - 51 Oliveri F, Santantonio T, Bellati G, Colombatto P, Mels GC, Carriero L, Dastoli G, Pastore G, Ideo G, Bonino F, Brunetto MR. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1366-1372
 - 52 Zhang X, Zoulim F, Habersetzer F, Xiong S, Trepo C. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1996;48:8-16
 - 53 Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P, Giustina G, Lai ME, Belussi F, Busatto G. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15:584-589
 - 54 Pastore G, Santantonio T, Milella N, Monno L, Mariano N, Moschetta R, Pollice L. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum: response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992;14:221-225
 - 55 Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl Med* 1997;336:347-353
 - 56 Di Marco V, Lo Lacono O, Camma C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, Pollice L, Craxi A. The long term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:257-264
 - 57 Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306-313
 - 58 Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, Oliveri F, Calvo P, Capra G, Randone A, Abate ML, Manzini P, Capalbo M. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;105:845-850
 - 59 Guptan RC, Thakur V, Malhotra V, Sarin SK. Low-dose recombinant interferon therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:675-679
 - 60 Hadziyannis SJ. Interferon alpha therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy. *J Hepatol* 2002;36:280-282
 - 61 Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270
 - 62 Chang CN, Skalski V, Zhou H, Cheng YC. Biochemical pharmacology of (+) and (-)-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine as anti-hepatitis B virus agents. *J Biol Chem* 1992;267:22414-22420
 - 63 Coates JA, Cammack N, Jenkinson HJ, Mutton IM, Pearson BA, Storer R, Cameron JM, Penn CR. The separated enantiomers of 2-deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189) both inhibit human immunodeficiency virus replication *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:202-205

- 64 Furman PA, Davis M, Liotta DC, Paff M, Frick LW, Nelson DJ, Dornsife RE, Wurster JA, Wilson LJ, Fyfe JA. The anti-hepatitis B virus activities, cytotoxicities, and anabolic profile of the (-) and (+) enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-hydroxymethyl-1, 3-oxathiolan-5-yl] cytosine. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2686-2692
- 65 Cammack N, Rouse P, Marr CL, Reid PJ, Boehme RE, Coates JA, Penn CR, Cameron JM. Cellular metabolism of (-) enantiomers of 2-deoxy-3'-thiacytidine. *Biochem Pharmacol* 1992; 43:2059-2064
- 66 Severini A, Liu XY, Wilson JS, Tyrrell DL. Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-)-beta-L-2'-3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1430-1435
- 67 Davis MG, Wilson JE, Vandraanen NA, Miller WH, Freeman GA, Daluge SM, Boyd FL, Aulabaugh AE, Painter GR, Boone LR. DNA polymerase activity of hepatitis B virus particles: differential inhibition by L-enantiomers of nucleotide analogs. *Antiviral Res* 1996;30:133-145
- 68 Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condeay L, Gray DF. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (pre-core mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine precore mutant study group. *Hepatology* 1999;29:889-896
- 69 Rizzetto M. Efficacy of lamivudine in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002;66:435-451
- 70 Akarca US, Yilmaz M, Ersoz G, Karasu Z, Gunsar F, Batur Y. Interferon plus lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B with and without HBeAg who relapsed after interferon treatment. *J Hepatol* 1999;30:135
- 71 Andreone P, Lok AS, Arbor A, Fiorino S, Cursaro C, Gramenzi A, Hussain M, Margotti M, Di Giammarino L, Felling F, Biselli M, Bernardi M. One year treatment of chronic hepatitis B (CHB) with lamivudine: biochemical, virological, and histological results. *Hepatology* 1999;30:647A
- 72 Rizzetto M, Santantonio T, Buti M, Heathcote J, Woessner M, Daly S, Stephenson S, Dent J, Tassopoulos N. Benefits of extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative HBV DNA-positive (pre-core mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:459A
- 73 Scotto G, Fazio V, Campanozzi F, D'Adduzio A. Efficacy of treatment with lamivudine in patients with chronic active E-minus variant hepatitis B virus infection: a non-randomized open label study. *Curr Ther Res* 2000;61:321-330
- 74 Santantonio T, Niro G, Sinisi E, Gravinese E, Facciorusso D, Andriulli A, Dastore G. Twelve months of lamivudine/interferon combination therapy prevents the appearance of YMDD mutants in patients with anti-HBe positive chronic hepatitis B: a controlled pilot study. *Hepatology* 2000;32:464A



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

