

值范围内或仅脾门留有正常一小块脾组织. 患者经脾部分栓塞后上消化道出血次数明显减少, 经术后观察1 a以上者24例, 发生上消化道出血的次数( $0.14 \pm 0.07$ )例, 经统计学配对  $t$  检验处理有非常显著性差异( $P < 0.001$ ). 栓塞后门脉血流量明显下降, 较栓塞前有非常显著性差异( $P < 0.001$ ). 钡餐检查食管胃底静脉曲张的变化: 行脾栓塞前33例中16例重度曲张, 9例中度曲张, 8例轻度曲张. 栓塞后11例静脉曲张消失, 22例较前明显减轻. 术后合并症: 脾部分栓塞后33例患者均有脾栓塞后综合征. 左上腹部疼痛感一般在14-25 d明显减轻, 持续发热7-28 d, 一般 $38^{\circ}\text{C}$ 以下, 部分患者高达 $39.5^{\circ}\text{C}$ 以上, 有4例 $40^{\circ}\text{C}$ 以上. 出现少量腹水4例, 胸腔少量积液2例. 无脾脓肿及脾破裂发生.

### 3 讨论

肝硬化是我国常见的疾病和主要的死亡原因之一<sup>[1]</sup>. 肝硬化门脉高压的主要合并症为上消化道出血及脾功能亢进<sup>[2]</sup>. 脾脏是人体重要的储血器官, 具有调节全身20%血流和20-40%门静脉血流的作用<sup>[3]</sup>. 近十几年来, 应用介入方法治疗肝硬化门脉高压消化道出血及脾功能亢进, 取得了一定效果. 脾部分栓塞术是栓塞脾脏的末梢血管, 使脾脏的血管床明显减少, 脾的外周发生梗塞, 也就破坏血细胞的骨髓所在地, 削弱了脾脏巨噬细胞的吞噬作用, 使脾功能亢进得以改善, 脾栓塞梗塞后随之发生纤维化, 脾实质收缩, 脾脏明显缩小, 从而使外周血常规得到改善. 脾部分栓塞术, 仍保留部分脾组织, 产生淋巴细胞, 合成各种抗体, 保留人体的免疫机制, 避免了外科脾切除术后无脾状态引起的免疫功能失调或缺乏. 我们应用脾部分栓塞术治疗肝硬化合并脾功能亢进和预防上消化道出血, 临床观察和相关文献<sup>[4]</sup>报道一致. 脾部分栓塞后外周血红细胞、白细胞、血小板于栓塞后1、3、6 mo较前有明显提高, 经统计学配对  $t$  检验处理有非常显著性差异. 脾功能亢进时, 由于肿大的脾脏血管增

多, 大量的血液在脾脏中滞留, 经脾静脉进入门静脉的血流量明显增多, 是导致脾功能亢进、门静脉高压、食管下段胃底静脉曲张的重要原因. 陈石伟 *et al* 报道26例脾部分栓塞术后门静脉血流量较术前明显减少, 降低门脉压力的近期疗效显著<sup>[5]</sup>. 脾脏栓塞后3 wk脾脏逐渐缩小. 24例经观察1 a以上, 上消化道出血次数明显减少, 门脉血流量显著下降, 食管静脉曲张减轻, 小部分消失, 可能与脾部分栓塞后有效的脾实质缩小, 使脾脏及流入门脉的血流减少, 降低了门脉压力有关. 脾部分栓塞能预防上消化道出血, 缓解脾功能亢进的症状, 使全血细胞恢复, 同时还部分保留脾功能<sup>[3]</sup>. 证实脾部分栓塞术为治疗肝硬化门脉高压脾功能亢进及预防上消化道出血的有效方法. 本组患者均有一定合并症, 但较轻微, 经适当处理后短期内恢复. 脾切除术容易发生某些并发症. 天津天和医院因肝硬化脾功能亢进而行脾切除术者共427例, 死亡15例, 术后腹腔残余感染35例, 脾后热多达193例<sup>[6]</sup>. 脾部分栓塞术治疗肝硬化脾功能亢进及预防上消化道出血的远期效果尚在继续观察中. 总之, 脾部分栓塞术能够缩小脾脏体积、纠正脾功能亢进、降低门脉压力, 并保留脾脏的免疫功能, 具有疗效肯定、创伤小、患者容易接受等优点, 只要掌握好栓塞剂的剂量, 并发症相对较少, 为代替外科脾切除术的治疗方法.

### 4 参考文献

- 1 王月香, 梁萍, 董宝玮. 肝硬化脾功能亢进的发病机制与治疗进展. 中国医师杂志 2003;(增刊):306-308
- 2 杨镇, 吴在德. 门静脉高压症的介入放射学治疗. 腹部外科杂志 1995;8:56-58
- 3 肖幼华, 蓝小林, 方远明, 蔡联明, 袁福建. 部分脾栓塞术治疗脾肿大、脾功能亢进的临床观察(附6例报告). 赣南医学院学报 2004;24:63-64
- 4 刘国实, 邢克英, 金东辉. 肝硬变的介入治疗. 世界华人消化杂志 2000;8:908-909
- 5 陈石伟, 乔德林, 章佩钊. 部分脾动脉栓塞对门脉血流动力学影响的初步观察. 介入放射学杂志 2002;11:377-378
- 6 史君恺, 陈维佩, 史炼钢. 第四届全国脾功能研究与脾外科专题研讨会纪要. 临床外科杂志 1995;3:156-158

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 拉米夫定耐药的乙肝患者继续使用拉米夫定治疗的临床疗效

陆德云, 赵连三, 王 甦

陆德云, 赵连三, 王甦, 四川大学华西医院感染性疾病中心, 生物治疗国家重点实验室(四川大学)感染病分子生物学研究室 四川省成都市 610041  
通讯作者: 陆德云, 610041, 四川省成都市外南国学巷37号, 四川大学华西医院感染性疾病中心, 生物治疗国家重点实验室(四川大学)感染病分子生物学研究室.

电话: 028-85422650 传真: 028-85422113

收稿日期: 2005-04-11 接受日期: 2005-04-27

### 摘要

目的: 观察拉米夫定(lamivudine, LAM)耐药的慢性乙型肝炎患者继续使用拉米夫定治疗的临床疗效.

方法: 定期观察89例出现拉米夫定耐药继续使用拉米夫定治疗

或停用拉米夫定的慢性乙型肝炎患者临床结局,观察项目包括临床症状、ALT、乙型肝炎病毒血清学标志、HBV DNA.

**结果:** 43例继续用药患者, 24 wk和48 wk病毒学应答为16例(37.2%,  $P<0.05$ )和15例(34.9%,  $P<0.05$ );生化学应答为17例(39.5%,  $P<0.05$ )和14例(32.6%,  $P<0.05$ );HBeAg转阴分别为8例(18.6%,  $P>0.05$ )和5例(11.6%,  $P>0.05$ );HBeAg血清转换分别为5例(11.6%,  $P>0.05$ )和5例(11.6%,  $P>0.05$ ). 46例停用拉米夫定患者, 24wk和48wk病毒学应答分别为8例(17.4%)和7例(15.2%);生化学应答为28例(60.9%)和32例(69.6%);HBeAg转阴分别为4例(8.7%)和5例(10.9%);HBeAg血清转换分别为3例(6.5%)和4例(8.7%).

**结论:** 拉米夫定对发生拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者仍有部分疗效, 可以继续使用;发生拉米夫定耐药后继续或停用拉米夫定, 都是相对安全的.

陆德云, 赵连三, 王甦. 拉米夫定耐药的乙肝患者继续使用拉米夫定治疗的临床疗效. 世界华人消化杂志 2005;13(12):1475-1478  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1475.asp>

## 0 引言

拉米夫定(lamivudine, LAM)是一种新的脱氧核苷类似物, 1998-12作为I类新药被国家药品监督管理局批准应用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗. 随着其在临床的广泛应用, 耐药变异越来越成为广大学者关注的焦点. 对于发生耐药后是否继续服药及其疗效如何的问题, 目前尚无一致意见. 本文对两组89例患者进行了对比观察.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2002-06/2004-10间在我院肝炎门诊接受拉米夫定治疗的HBeAg阳性慢性乙肝患者, 89例接受拉米夫定(英国葛兰素史克公司生产, 商品名“贺普丁”)治疗, 每天100 mg顿服. 入选标准: (1)所有病例诊断均符合2000-09月西安会议制定病毒性肝炎防治方案标准; (2)开始接受拉米夫定治疗后, 血清中HBV DNA拷贝数一度下降, 然后在服药过程中, 又上升两个对数级; ALT测定超过正常值上限2倍, 但低于10倍; (4)HBeAg阳性, 抗-HBe阴性; (5)排除其他肝炎病毒合并感染和诱发肝炎活动的其他病因.

**1.2 方法** 本研究分为A组(治疗组)和B组(对照组). A组继续拉米夫定治疗48 wk, B组停用拉米夫定治疗, 改服保肝药观察48 wk. 进入本研究前检测肝功能、乙肝病毒标志物(ELISA法)和HBV DNA(荧光定量PCR法)等作为基线值, 进入研究后前12 wk每4 wk复查肝功能, 以后每12 wk复查肝功能, 第24、48 wk检测乙肝病毒标志物和HBV DNA, 同时观察临床症状及体征. 在整个观察过程中, 上述所有的检测均在四川大学华西医院实验医学科进行. 疗效判定标准: HBV DNA  $<10^3$  拷贝/mL(阴性)或HBV DNA下降两个对数级为有效病毒学应答. “HBeAg阴转”指血清HBeAg以所采用的ELISA法已不

能被测出, “HBeAg血清转换”指HBeAg阴转, 而且抗-HBe阳转.

**统计学处理** 计数资料进行 $\chi^2$ 检验.

## 2 结果

**2.1 一般资料** A组43例, 男40例, 女3例, 拉米夫定平均服药时间60 wk, B组46例, 男42例, 女4例, 拉米夫定平均服药时间57 wk. 全部病例完成48 wk观察, 无病例退出.

### 2.1 病毒学疗效比较(表1)

表1 两组病毒学应答比较

时间	组别	HBV DNA有效应答n(%)	无效应答n(%)
24 wk	治疗组	16(37.2) <sup>a</sup>	27(62.8)
	对照组	8(17.4)	38(82.6)
48 wk	治疗组	15(34.9) <sup>a</sup>	28(65.1)
	对照组	7(15.2)	39(84.8)

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组.

### 2.2 血清学应答比较(表2)

表2 两组血清学应答比较

时间	组别	HBeAg			
		转阴n(%)	未转阴n(%)	血清转换n(%)	未转换n(%)
24 wk	治疗组	8(18.6) <sup>a</sup>	35(81.4)	5(11.6) <sup>a</sup>	38(88.4)
	对照组	4(8.7)	42(91.3)	3(6.5)	43(93.5)
48 wk	治疗组	5(11.6)	38(88.4)	5(11.6)	38(88.4)
	对照组	5(10.9)	41(89.1)	4(8.7)	42(91.3)

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组.

**2.3 ALT恢复正常比较(表3)** 在治疗24 wk时治疗组16例病毒学有效应答的病例中有11例患者ALT复常, 在治疗48 wk时治疗组15例病毒学有效应答的病例中有11例患者ALT复常.

表3 两组ALT恢复正常比较

时间	组别	ALT恢复正常	
		恢复正常n(%)	未恢复正常n(%)
24 wk	治疗组	17(39.5) <sup>a</sup>	26(60.5)
	对照组	28(60.9)	18(39.1)
48 wk	治疗组	14(32.6) <sup>a</sup>	29(67.4)
	对照组	32(69.6)	14(84.8)

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组.

## 3 讨论

拉米夫定是第一个批准用于治疗慢性HBV感染的核苷类似物, 其化学名为2', 3' 二脱氧硫代胞嘧啶(3TC). 其

作用靶位是抑制具有逆转录活性的HBV DNA聚合酶,可干扰HBV DNA的合成,中止DNA链的延长,有效抑制HBV的复制.拉米夫定具有口服吸收完全、半衰期长、毒副作用小和抑制HBV复制迅速等优点.我国429例患者参加的多中心、随机、双盲、对照治疗结果显示:拉米夫定治疗用药12 wk HBV DNA累计阴转率为92.2%,ALT复常率60.3%.1 a的HBV DNA持久阴转率为79.6%,ALT复常率为70.9%.拉米夫定的主要缺点是长期应用会导致YMDD(酪氨酸、蛋氨酸、天门冬氨酸、天门冬氨酸)变异和停药后反跳.

在长期接受拉米夫定治疗的慢性乙型肝炎患者中,拉米夫定耐药的发生率随用药时间的增加而升高,主要是HBV P区发生变异,临床研究证实主要为YMDD变异,初次拉米夫定治疗1 a时YMDD变异发生率为14-32%,2 a、3 a、4 a发生率分别为38%、49%、66%.拉米夫定变异多发生于用药9 mo后,近已观察到有些拉米夫定再治疗患者发生耐药突变的时间相对提前.

临床判定拉米夫定耐药的标准是:在拉米夫定治疗的过程中,出现HBV DNA的阴转或下降,然后又上升2个对数级,不论ALT是否异常.根据现有资料,对于拉米夫定耐药患者的处理措施有:(1)继续服用拉米夫定;(2)停用拉米夫定,改用其他药物抗病毒治疗,如干扰素和阿德福韦酯等;(3)停用拉米夫定,改用保肝治疗.继续服用拉米夫定的理论依据是变异病毒的复制能力及与DNA多聚酶的结合能力均低于野生型HBV,继续拉米夫定的治疗,仍然能够持续抑制野生病毒株,能使大部分患者获益,仍然能够获得组织学、生化甚至病毒学好转或稳定.如果出现耐药后立即停药,野生株HBV的复制又会占优势,导致病情反复甚至病情恶化.由于目前尚无更好的治疗药物,因此不少医生在患者出现拉米夫定耐药的临床征象后,仍让其在严密监测下继续应用拉米夫定.有学者<sup>[1]</sup>证实了拉米夫定耐药后继续使用拉米夫定治疗患者能够获得组织学、生化甚至病毒学好转或稳定.然而也有学者在研究中发现,拉米夫定耐药后继续用药与不用药临床结局没有明显区别.台湾学者Liaw *et al*<sup>[2]</sup>在对134例出现乙肝病毒rt M204I/V变异的患者进行为期1 a的观察后发现:继续拉米夫定治疗的66例患者肝炎复发和失代偿率分别为54%和7%,68例中断拉米夫定治疗的患者肝炎复发和失代偿率分别为67%和11%,两组间均无统计学意义.HBeAg血清转换率治疗组为19%,而对照组35%,两组间无统计学意义.结论:当发生rt M204I/V变异后继续拉米夫定治疗并无益处.应用拉米夫定治疗中出现耐药变异是否继续用药,其结果如何,目前尚未能达成共识.本研究的目的是观察拉米夫定耐药后继续拉米夫定治疗与中断治疗的临床结果.

本研究的纳入病例虽然未进行HBV的YMDD变异检测,但均出现了上述的拉米夫定耐药现象.作者观察的结果表明拉米夫定耐药后继续治疗24 wk有37.2%的患者出现

病毒学应答,而对照组(即停用拉米夫定)只有17.4%的患者出现病毒学应答,有统计学意义;继续治疗48 wk有34.9%的患者出现病毒学应答,而对照组只有15.2%的患者出现病毒学应答,有统计学意义.治疗组病毒学应答疗效好于对照组.这说明拉米夫定耐药后继续应用拉米夫定仍然可以使部分患者的HBV DNA受到抑制,但与对野生病毒株作用相比,拉米夫定对变异株的抑制作用明显减弱.体外研究证实拉米夫定对变异株的抑制常数增加了8-25倍.本研究还显示随着治疗时间的延长,治疗组的病毒学应答率并没有随之上升,提示拉米夫定耐药的出现对其抗病毒疗效产生了较大影响,临床上出现拉米夫定耐药后,如有其他抗病毒药物选择,建议选用其他抗病毒药物或者联合其他药物治疗.临床资料证明,发生拉米夫定耐药后改用阿德福韦酯或者加用阿德福韦酯能够取得较好疗效<sup>[3-4]</sup>.最近有资料报道替诺福韦也对拉米夫定耐药株有较强的抑制作用<sup>[5]</sup>.如果无其他抗病毒药物可选择,仍然可以继续服用拉米夫定,部分患者仍可从中受益.

治疗组与对照组HBeAg转阴和血清转换率在24 wk和48 wk均未能显示出统计学意义的差异来.换言之,发生拉米夫定耐药后,继续拉米夫定治疗在血清学应答方面并不优于保肝治疗.拉米夫定的优势在于快速抑制HBV DNA的复制,对于HBeAg血清转换作用较弱,当病毒变异后更影响其疗效.

本研究显示拉米夫定耐药后治疗24 wk仅有39.5%的患者出现ALT复常,而对照组却有60.9%的患者出现ALT复常,两组比较有统计学意义.治疗48 wk仅有32.6%的患者出现ALT复常,而对照组却有69.6%的患者出现ALT恢复正常,有统计学意义差异,对照组优于治疗组.本研究显示拉米夫定耐药后继续拉米夫定治疗可以使1/3左右的患者保持肝功能正常,其中治疗组ALT恢复正常主要发生于出现病毒学应答的患者中,而停用拉米夫定改用保肝药却可以使2/3的患者肝功能保持正常,同时两组均没有患者出现病情恶化.本研究显示,发生拉米夫定耐药后保肝治疗恢复肝功能方面疗效优于继续拉米夫定治疗.如果患者出现拉米夫定耐药,继续服用拉米夫定且未能出现病毒学应答,那么ALT复常的可能性较小,对于这一部分患者建议改用其他药物治疗.本研究还显示,发生拉米夫定耐药后,停用拉米夫定是相对安全的,并不会出现病情恶化,但应注意密切观察病情变化.对于目前由于各种原因不适于再行抗病毒治疗的患者,改为保守治疗(保肝治疗)也是可行的.

总之,慢性乙肝患者在使用拉米夫定过程中出现耐药现象后,拉米夫定的疗效将会降低.继续坚持用药在血清学应答和ALT复常方面并不能使患者获益;不过,继续使用拉米夫定24wk,仍然可使超过1/3的患者获得病毒学应答的效果(而停药组则不到1/5);然而,继续延长用药直至48 wk,并不能进一步提高病毒学应答率.这就启示我们,从临床及卫生经济学评估的角度来考虑,当

患者出现拉米夫定耐药现象后,继续长期使用(超过24 wk)拉米夫定的意义可能不大;此时,倘若有其他抗病毒药物可供选择,建议改用其他抗病毒药物.本研究结果还显示,发生拉米夫定耐药后,无论继续使用或停用拉米夫定(改用保肝药物)都是相对安全的,并没有出现病情恶化的病例,国外也有类似报道<sup>[6]</sup>.但是,仍应注意加强对患者病情的随访观察.

#### 4 参考文献

- 1 Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Miyakawa Y, Kumada H. Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop. *Intervirology* 2003;46:164-170
- 2 Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir Ther* 2004;9:257-262
- 3 Wai CT, Prabhakaran K, Wee A, Lee YM, Dan YY, Sutedja DS, Mak K, Isaac J, Lee KH, Lee HL, Da Costa M, Lim SG. Adefovir dipivoxil as the rescue therapy for lamivudine-resistant hepatitis B post liver transplant. *Transplant Proc* 2004;36:2313-2314
- 4 Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray DF, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101
- 5 van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, Wiedenmann B, Berg T. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-1425
- 6 Wong VW, Chan HL, Wong ML, Tam JS, Leung NW. Clinical course after stopping lamivudine in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant mutants. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:323-329

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 原发性胆汁性肝硬化患者中多核点型抗核抗体的检测

邵杰,魏来,王豪,孙炎

邵杰,魏来,王豪,孙炎,北京大学人民医院肝病研究所 北京市 100044  
通讯作者:魏来,100044,北京市西直门南大街11号,北京大学人民医院肝病研究所. weelai@163.com  
电话:010-68314422-5726 传真:010-68322662  
收稿日期:2005-03-25 接受日期:2005-04-08

### 摘要

**目的:**研究多核点型抗核抗体对原发性胆汁性肝硬化患者的临床意义.

**方法:**原发性胆汁性肝硬化患者35例,对照组选择慢性乙型肝炎患者8例,慢性丙型肝炎患者5例,干燥综合征患者10例,自身免疫性肝炎患者5例,5例正常人.采用间接免疫荧光法和免疫印迹法检测多核点抗核抗体(MND-ANA).

**结果:**间接免疫荧光法检测结果,MND-ANA出现在12例PBC患者中,阳性率为34%,对照组仅2例阳性.MND-ANA出现在57%抗线粒体抗体阴性PBC患者中,抗线粒体抗体阳性PBC患者MND-ANA阳性率仅为28%,统计学无显著性差异( $P=1.958$ ).免疫印迹法检测结果35例PBC患者中抗-Sp100阳性10例(10/35,28.5%),对照组仅干燥综合征患者出现1例抗-Sp100阳性.另外观察到8例PBC患者存在针对M<sub>r</sub>20 ku细胞核蛋白的自身抗体,并且此抗体常常和抗-Sp100同时出现.抗-Sp20阳性为8例(8/35,22%),

抗-Sp100和抗-Sp20同时阳性为6例(6/35,17%),仅抗-Sp100阳性为4例(4/35,11%)和仅抗-Sp20阳性2例(2/35,5%).抗-Sp100阳性与阴性患者在年龄、生化指标及病理分期上差异无显著性,抗-Sp100阳性患者免疫球蛋白IgG的水平高于抗-Sp100阴性的患者, $P$ 值为0.008.

**结论:**MND-ANA有助于线粒体阴性PBC患者的诊断.

邵杰,魏来,王豪,孙炎.原发性胆汁性肝硬化患者中多核点型抗核抗体的检测. 世界华人消化杂志 2005;13(12):1478-1481  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1478.asp>

### 0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种病因不清的慢性进行性胆汁淤积性自身免疫性肝病,组织病理学出现肝内小胆管的非化脓性炎症病变.超过90%的PBC患者血清中可出现抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA),所以AMA是PBC的血清学诊断标志<sup>[1]</sup>.利用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IF),PBC患者出现两种不同的抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)荧光染色:多核点型(multiple nuclear dots, MND)抗核抗体和核膜