

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (Volume 13 Number 14)



14/2005

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2005 年 7 月 28 日

第 13 卷

第 14 期

(总第142期)

述 评

- 1645 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究 姚希贤, 崔东来
1650 胃肠道生理功能的再认识与肠衰竭 丁连安, 黎介寿

胃 癌

- 1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响
黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众

肝 癌

- 1658 Maxizyme对肝癌突变抑癌基因p53的抑制作用 李岩, 林菊生, 孔心涓
1663 肝癌组织中TGF- β 1、TGF- β 1R II和NF- κ B的表达
缪林, 张锁林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春
1667 肝细胞癌组织和外周血中肿瘤/睾丸抗原SSX-2和SSX-5的表达
吴力群, 王新建, 张斌, 卢云, 杨金镛
1673 肝细胞肝癌患者肿瘤/睾丸抗原SSX-1及NY-ESO-1mRNA的表达意义
吴力群, 王新建, 卢云, 张斌, 杨金镛
1679 重组人内皮抑素真核表达载体pCD-sEndo的构建和表达 邵俊伟, 刘然义, 易继林, 卢绮萍, 黄文林
1684 蛋白质芯片飞行质谱技术检测体外培养的肝癌细胞株与转染HBV的肝癌细胞株蛋白质的差异表达
丁守怡, 钱冬萌, 闫志勇, 宋旭霞, 牟文凤, 王斌

病毒性肝炎

- 1688 酵母双杂交技术筛选白细胞cDNA文库中新基因NS2TP蛋白结合蛋白基因
张黎颖, 成军, 邓红, 郭江, 郭风劲, 王巧侠
1692 抗HBV多聚酶TP区VH抗体体外可抑制HBV复制 于俊岩, 兰林, 王宇明, 丁世涛
1696 黑龙江地区乙型肝炎病毒耐药变异与基因型 李迪, 张淑云, 谷鸿喜, 程险峰, 王晓燕
1700 丙型肝炎病毒非结构蛋白2反式调节基因NS2TP的克隆化 张黎颖, 成军, 邓红, 刘妍, 王琳

基础研究

- 1705 苷脱氨酶基因对小鼠大剂量化疗的保护作用
路平, 王永来, 金锋, 陈波, 姚凡, 王舒宝, 陈峻青, 徐惠绵, 赵实诚
1713 三氧化二砷注射液对胰腺癌细胞系PC-3的体外作用 刘静冰, 秦叔逵, 李进
1717 消炎痛和阿斯匹林对C57BL/6和Balb/c小鼠胃酸分泌的效应 王昌成
1721 ^{103}Pd 诱导犬胆管增殖平滑肌细胞凋亡及对相关基因的影响
何贵金, 吴荣, 高沁怡, 许书河, 高红, 姜维国, 蒋涛, 戴显伟, 马凯

文献综述

- 1725 热休克蛋白家族与肝癌的关系 吴顺华, 成军, 郑玉建
1731 HCV的基因型及其变异与肝细胞癌的关系 韩苏夏, 刘正稳, 马瑾璐
1734 移植肝细胞基因调控研究 林勇, 曾欣
1737 三氧化二砷治疗肝癌的分子机制 吴顺华, 成军, 郑玉建
1744 丁酸钠抗肿瘤作用的新进展 崔路佳, 高善玲, 裴风华
1747 聚乙二醇 α -干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展 周平, 谢仁江
1750 人类免疫缺陷病毒与黏膜免疫 杨贵波, 邵一鸣

研究快报

- 1760 胰腺外分泌功能研究大鼠模型的建立 陈小燕, 李兆申, 屠振兴, 曹晓鹏
1762 乳杆菌细胞壁表面黏附相关蛋白的提取和鉴定 王斌, 魏泓
1766 幽门螺杆菌和促胃液素在胃癌前病变中的作用 郑宗茂, 吴灵飞, 冯家琳, 李国平, 王炳周
1768 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永锋
1770 巢式PCR-RFLP法对湖南省乙型肝炎病毒Bj和Ba基因亚型的初步鉴定
温志立, 谭德明, 杨铁一, 徐铿
1773 阿霉素对胃癌细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的影响 邢承忠, 路平, 郭晓临, 刘瑾, 徐惠绵, 袁媛
1776 BALB/C小鼠炎症性肠病动物模型建立方法探讨 刘敬军, 郑长青, 潘丽丽, 闻英, 胡刚正

临床经验	1779 社会因素对老年人群幽门螺杆菌感染的影响 张玫, 汤哲, 汤欣, 蔡玲, 牛小羽, 孙书春 1781 口服药物致食管溃疡22例 王孟春, 张丽瑶, 钟琳琳 1782 经内镜乳头括约肌预切开术在困难ERCP中的应用 王庆, 秦明放, 勾承月, 李宁, 王震宇, 邹富胜 1785 肠镜检查肠道准备无效率的影响因素 蔡文智, 智发朝, 李凤伶, 陈秀云, 姜泊 1787 中国人与非洲黑人 <i>H. pylori</i> 相关胃十二指肠疾病发生情况比较及分析 廖常奎, Geojanna GA 1790 大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究 张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华 1792 幽默疗法辅助治疗慢性萎缩性胃炎53例 阮鹏, 阮浩然 1794 肝炎肝硬化患者血清IL-10、IL-18水平及意义 谭永港, 刘俊, 丁世华, 刘新民 1797 暴发性胰腺炎时腹腔室隔综合征的联合治疗40例 孙早喜, 孙诚谊
致 谢	1800 致谢世界华人消化杂志编委
封面故事	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众 世界华人消化杂志 2005;13(14):1652-1657 http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005 American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005 ISGCON 2005 November 11-15, 2005 isgcon2005@yahoo.co.in isgcon2005.com Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 www.asge.org/education II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 gec@stradini.lv www.gastroenterologs.lv 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 c.chase@imedex.com www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 isde@sapmea.asn.au www.isde.net

<div>世界华人消化杂志</div> <div>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</div> <div>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (半月刊) 创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2005-07-28 原刊名 新消化病学杂志</div> <div>名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生 编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁 英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪</div>	<div>编辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 出版 世界胃肠病学杂志社 100023, 北京市2345信箱 E-mail: wjgd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893 印刷 北京科信印刷厂 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, 北京市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: 010-85381901 传真: 010-85381893</div>	<div>世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.</div> <div>特别声明 本刊刊出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. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</div> <div>2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有</div>
--	---	---

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期24.00元 全年576.00元	1401004000050

www.wjgnet.com

进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究

姚希贤, 崔东来

姚希贤, 崔东来, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000
姚希贤, 男, 汉族, 1955年河北医学院本科毕业, 现任河北省消化病研究所所长(省重点实验室主任), 博士生导师, 中西医结合高徒导师, 主任医师, 教授, 省管优秀专家, 享受国务院津贴, 主要从事慢性肝病、慢性胃病研究, 发表论文170篇, 主要编著、主编书6部。

河北省自然科学基金项目, No. 300358.

河北省中医药局资助项目, No. 200335

通讯作者: 姚希贤, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院内科.
yaoxi-xian@163.com

电话: 0311-7814356

收稿日期: 2005-04-07 接受日期: 2005-04-09

摘要

抗病毒、抗肝纤维化治疗是近年来慢性病毒性肝炎治疗的关键。单一应用抗病毒药物干扰素对HBV的完全应答约为30-40%, 长效干扰素使疗效及耐受性均有提高;LMV虽系应用广泛的核苷类抗病毒药物, 但最大的问题是需要长期治疗, 而较长时间用药容易产生病毒YMDD变异与耐药;阿德福韦、恩替卡韦能有效抑制LMV的YMDD变异株复制, 用于LMV治疗出现YMDD变异耐药者。新的抗病毒治疗策略如联合治疗、序贯治疗以及免疫调节治疗等能否进一步提高疗效有待深入研究。中医药肝纤维化治疗虽然取得了良好效果, 但迫切需要根据循证医学原理, 深入开展和加强肝纤维化的临床病理研究工作。

关键词: 慢性肝炎; 肝纤维化; 抗病毒

姚希贤, 崔东来. 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究. 世界华人消化杂志 2005;13(14):1645-1649

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1645.asp>

0 引言

常见的嗜肝病毒有甲、乙、丙、丁、戊五型, 导致慢性化者主为乙型和丙型。我国乙肝病毒(HBV)人群感染率57.6%, 乙肝表面抗原(HBsAg)阳性者9.75%^[1], 全国现症慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)约3 000-4 000万, 全球慢性HBV感染者达3.5亿^[2]。成年慢乙肝中40-70%有病毒复制^[3-4]和活动性肝炎^[5-6], 其中15-20%进展为肝硬化^[7-8]。丙肝病毒(HCV)感染率为3.2%, 慢性化率高达50-85%, 10-30%发展为肝硬化, 3-10%可演变为肝癌^[9-11]。

对慢乙肝主要采用抗病毒、免疫调节、改善肝功能等, 抗病毒是治疗的关键影响疗效的主要因素是机体对HBV的免疫耐受、共价闭环状DNA(cccDNA)难以清除^[12-13]以及HBV不断发生变异, 逃逸免疫攻击有

关。随着慢性肝炎病变的发展, 肝脏纤维组织增生益重。因此, 慢乙肝的治疗仍然是复杂而长期的难题。为此, 加强慢性肝炎、肝纤维化合理治疗是摆在面前的重要问题。

1 抗病毒治疗

抗病毒治疗是慢性病毒性肝炎治疗的关键, 目前国内外公认的抗病毒药物有干扰素、拉米夫定(lamivudine, LMV)以及阿德福韦(adeфовir, ADV)等, 但尚乏满意疗效。为此, 应探讨抗病毒治疗新策略。

1.1 抗病毒药物治疗

1.1.1 干扰素(interferon, IFN)是目前抗病毒有效药物。对HBV的完全应答为30-40%, 对丙肝病毒(HCV)约为HBV的一半, IFN主要用于病程在半年以上, 有活动性病毒复制和活动性肝病, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高患者, 剂量宜较大(一般3-5 kU), 疗程不能太短(4-6 mo), 对HBeAg阴性者可能需1 a^[14-15]。IFN对HBV-DNA有报道转阴率为37%, HBsAg转阴率7.8%, 长期治疗可增加患者的生存率, 降低肝癌的发生率^[16-21]。IFN与LMV相比, 对减少HBV-DNA和ALT复常率方面不及LMV, 但HBeAg血清转换高于LMV, 停药后可继续增加, 很少出现耐药为另一优点。本药不良反应较多, 肝硬化患者不宜应用。长效干扰素-聚乙二醇(PEG), 使IFN在血中浓度维持时间延长, 每周给药一次, 副作用减少, 疗效及耐受性提高。PEG-IFN-2 α 、2 β 单用于治疗慢性丙型肝炎(简称慢丙肝)完全应答率分别达36-39%和23-25%, 对IFN- α 治疗无效或复发患者取得较好疗效^[15]。目前上市的有佩乐能(Peg-intron)和派罗欣(Pegasys), 治疗慢乙肝随机、对照初步结果显示HBV-DNA滴度下降较快, HBeAg血清转换率提高, 伴随着生化及组织学病变改善, 其具体疗效有待进一步评价^[22-25]。

1.1.2 LMV能有效地抑制乙型肝炎病毒复制, 减少血液和肝脏病毒载量, 从而减轻肝脏炎症、坏死和纤维化, 清除HBeAg和促进HBAeg/抗-HBe的血清转换。连续用药1 a, HBV-DNA转阴率可达80%, 而HBAeg/抗-HBe的血清转换率仅16-21%, 但对cccDNA无效, 故停药后HBV-DNA很快恢复阳性。亚洲一项多中心实验研究表明, 治疗24 mo后HBAeg/抗-HBe转换率高

至27%, 36 mo后达40%^[26-31]. 治疗前ALT水平是血清转换的重要预测因素. ALT基线水平大于5倍正常值上限的患者, 经LMV治疗12 mo后HBeAg/抗-HBe的血清转换率为38-80%, ALT基线水平在2-5倍正常值上限时, 转换率为5-12%, ALT正常者, 无一例出现血清HBeAg转阴. 因此, 治疗适应证的选择至关重要. 治疗前1 mo至少1-2次, ALT $>2 \times$ ULN或于既往3-6 mo内ALT反复波动, 至少有1-2次 $>2 \times$ ULN, 可推荐抗病毒治疗; 慢乙肝患者, ALT在1-2 \times ULN之间是否需治疗, 应做肝活检决定, 如组织学有明显坏死性炎症, 可进行抗病毒治疗, 一般疗效较好. 但对ALT正常的HBV感染者暂不考虑抗病毒治疗^[32-34], 此种患者并非不需要治疗, 而是治疗乏效, 罔受可能发生的不良反应所累. 但面对当前众多此类患者, 迫切需要治疗. 有关联用抗病毒、增强免疫功能研究值得引起更多重视.

LMV虽系应用广泛的核苷类抗病毒药物, 但最大的问题是需要长期治疗, 而较长时间用药容易产生病毒YMDD变异与耐药^[36], 而使治疗乏效或疗效降低. 研究显示长期治疗未发生YMDD变异者, 组织学改善率为77%, 恶化率很低, 为5%. 一旦发生耐药, 组织学改善率仅45%, 恶化率高达14%, 出现病毒学指标反弹. YMDD变异通常发生在LMV治疗6 mo后, 随治疗时间延长发生率逐渐增高. LMV治疗1、2、3 a和4 a YMDD变异发生率分别为14%、38%、49%和66%^[37]. 因此, 如何减少、延缓LMV耐药也是当前研究的热点问题.

HBV是高变异病毒, 当机体免疫系统对已感染的野生株产生强烈特异性免疫应答后, 野株型HBV复制即被抑制, 变异株的产生可逃逸已形成的抗病毒免疫力攻击并对抗病毒药物产生耐药. HBV前C或/和基本核心启动子(BCP)变异最为常见^[38]. 我国HBeAg阴性慢乙肝中38%存在前C终止密码子, 42%有BCP变异, 12%二者共存. 特点是HBsAg持续阳性, HBeAg阴性, 抗HBe阳性, 以PCR法测定HBV-DNA水平高于 10^8 - 10^9 copies/L, 具有活动性肝病, 易于慢性化或者发生重症肝炎, 对干扰素往往耐药, 治疗难度增大, 亚洲和我国的慢乙肝中约1/5为此类患者. 干扰素治疗此类患者最大的问题是停药后复发, 平均复发率60%. 疗程4-6 mo, 持续应答率10-15%; 疗程增至12-24 mo者持续应答率22-30%^[39-41].

对有前C区突变的慢乙肝患者, LMV可产生明显治疗反应, 但很难确定其治疗终点, 长期服用可望提高疗效, 但随着LMV治疗时间延长, 耐药变异率也随之增高, 造成治疗困难^[42-44]. ADV能有效抑制LMV的YMDD变异株复制, 随着血清HBV-DNA的下降, cccDNA也有显著下降, 对LMV治疗出现YMDD变异耐药患者, 应用ADV有良好疗效^[45-46]. 恩替卡韦(entecavir)等临床药物的应用将

给LMV耐药、治疗失效者带来希望^[47-48], 值得重视.

1.2 联合或序贯治疗 不同药物同时应用的治疗的策略为联合治疗(combination therapy); 先后应用的治疗策略称为序贯治疗(sequential therapy).

1.2.1 联合治疗 现有的抗乙肝病毒药物如干扰素、LMV主要作用于cccDNA以下的复制阶段, 单一用于慢乙肝抗病毒治疗, 疗效皆有限. 长疗程应用单一抗病毒药物不仅会增加药物毒性, 而且可能发生病毒变异, 引起耐药. 应用作用于不同病毒复制靶位的抗HBV药的联合治疗可望提高疗效, 但迄今对联合用药优势尚无肯定结论, 持慎重态度者认为联合治疗可能增加药物毒性和治疗费用. 联合治疗方案有: (1) LMV与IFN联用: 二者抗病毒作用环节与机制不同, LMV可控制HBV-DNA迅速降低其水平, IFN治疗创造条件, 一般将之联合用于慢乙肝. 最近欧洲完成了一项多中心随机、双盲、对照IFN联合LMV治疗慢乙肝的临床研究. 治疗52 wk HBeAg/抗HBe血清转换率联合治疗组为29%, 比单用IFN组(19%)和LMV组(18%)为高^[48-49]. PEG-IFN与LMV联用的临床试验正在进行中, 初步结果令人鼓舞, 治疗52 wk时, PEG-IFN与LMV联合治疗组持续病毒学应答率显著高于单用LMV组(36% vs 14%), HBV-DNA含量显著降低, YMDD变异显著减少(21% vs 40%)^[50-51]. (2) LMV与泛昔洛韦(famciclovir, FCV)以及LMV、百塞诺或苦参素联合治疗等; (3) IFN与利巴韦林(ribavirin, RBV)联合: 可清除HCV感染效果, 对单用IFN无应答、停药后复发者, 本联合治疗往往有效. 同时推荐方案为IFN- α 3-5 kU, 3次/wk, RBV 800-1 200 mg/d, 6 mo以上. (4) LMV、ADV联合用于LMV长期治疗发生耐药者, 疗效较停用LMV, 单一用药为好^[52]. 对此, 今后对联合用药应根据循证医学原则, 采用双盲、随机对照临床研究进一步验证.

1.2.2 序贯治疗 是应用不同有效抗HBV药, 连续、轮换、顺序治疗, 可以维持较长疗程, 防止病毒变异, 减少药物毒性. 新的有效抗HBV药不断开发和应用, 为序贯治疗创造了更好的、可供选择的药物, 是今后值得研究的途径. IFN与核苷类药物的序贯治疗以及LMV与ADV几种核苷类药物的序贯治疗等, 已被证明比单用任何一种药物具有更好疗效. 目前已有不少应用IFN、LMV序贯治疗慢乙肝可以提高疗效, 减少YMDD变异和严重不良反应减少的报道. 当前多用的序贯治疗方案是首用LMV, 如未发生耐药突变, 则继续用药, 如发生了, 则更换为ADV, 从而完成长达数年的长期治疗^[53-54]. Entecavir能明显抑制HBV复制, 且能改善肝功能和肝组织病变, 国内已完成I、II期临床试验, 准备启动III期临床试验, 有望成为新的有效抗病毒药物^[55].

2 免疫调节治疗

慢乙肝患者多有机体免疫调节障碍, 多表现为 CD4⁺ 减少, CD8⁺ 升高, 二者比值降低, 尤其免疫耐受问题使 HBV 不易被清除. 研究表明 ALT 水平高低是反应机体免疫状态的重要指标. 抗病毒治疗出现应答者多伴有 ALT 升高伴有免疫功能的恢复和增强, 反之, 免疫功能不够强, ALT 水平不高, 抗病毒疗效差^[56-57]. 因此, 免疫调节治疗有可能在抗病毒治疗中起着举足轻重的作用. 不少研究表明 IFN 或核苷类药物联用免疫调节剂胸腺肽 α1 取得了较为良好疗效^[41]. 但目前对免疫调节剂的应用还存在不少问题. 首先, 目前虽然免疫调节剂如胸腺肽、胸腺肽 α1、胸腺五肽、免疫核糖核酸、胎盘转移因子、左旋咪唑、卡介苗以及中草药制剂甘草酸、苦参素(氧化苦参碱)、猪苓多糖、云芝多糖等, 有一定提高免疫作用, 但除胸腺肽 α1、胸腺五肽外, 疗效均有限; 其次, 特异性免疫调节剂如各种治疗性疫苗, 如 S 和前 S2 蛋白疫苗、特异性细胞毒性 T 淋巴细胞多肽疫苗、HBsAg 抗 HBs 免疫复合物疫苗、HBV 特异性核酸疫苗等是较为有希望的免疫调节剂, 亟待深入研究.

3 加强肝纤维化临床治疗研究

肝纤维化是肝脏对慢性损伤的一种修复反应, 是慢性肝病共有的病理改变, 其特征性改变是肝内细胞外基质 (ECM) 的过多沉积. 研究表明慢性肝炎早期即有纤维组织增生, 随着肝病加重, 肝纤维化程度逐渐加重. 美国著名肝病学家 Hans Popper 教授提出“谁能阻止或延缓肝纤维化的发生, 谁将治愈大多数慢性肝病”. 近 10 多年来, 随肝纤维化发生机制的逐渐阐明, 本病治疗成为可能^[58-59], 但当前现代医学对之尚乏良好治疗药物. 近年来, 中西医结合对基因调控、细胞凋亡、信号转导等研究的开展, 极大地拓宽了肝纤维化的治疗途径. 新出现的技术如反义寡核苷酸、核酶、基因导入等显示出令人鼓舞的前景, 但由于其靶向性和可调控性缺陷, 用于体内还有较长一段时间摸索. 中药 861 合剂(含丹参、桃仁、冬虫夏草、当归), 一方面抑制肝星状细胞 (HSC) 合成 ECM, 又增加 HSC 表达基质金属蛋白酶 (MMPs), 提高其降解活性, 并能促进细胞凋亡. 我们以“瘀血”立论重用丹参为主联用一组活血化瘀药组成的“益肝冲剂”及其新一代中药益肝康以及拆方小复方具有良好地抗肝纤维化作用, 而且早期用药较晚期具有更好疗效^[14, 60-67]. 但目前抗肝纤维化中药多为体外或动物实验研究, 尚乏基于肝活检的病理组织学随机对照、盲法、多中心、足够病例的临床研究. 因之, 面对本病中医药初步取得良好抗肝纤维化效果, 迫切需要中西医结合根据循证医学原理, 深入开展和加强肝纤维化的临床病理研究工作.

4 参考文献

- 1 斯崇文. 乙型肝炎抗病毒治疗策略的探讨. 中华内科杂志 2003; 42:363-364
- 2 Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990;8(Suppl):S18-20
- 3 Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2:1099-1102
- 4 Alberti A, Pontisso P, Fattovich G, Schiavon E, Chemello L, Bortolotti F, Tremolada F, Realdi G. Changes in serum hepatitis B virus (HBV) DNA positivity in chronic HBV infection: Results of a long-term follow-up study of 138 patients. *J Infect Dis* 1986;154:562-569
- 5 Bonino F, Hoyer B, Nelson J, Engle R, Verme G, Gerin J. Hepatitis B virus DNA in the sera of HBsAg carriers: A marker of active hepatitis B virus replication in the liver. *Hepatology* 1981;1:386-391
- 6 Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983; 3:656-662
- 7 Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-496
- 8 Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, Realdi G, Ruol A. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-298
- 9 Wands JR. Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:1567-1570
- 10 Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562
- 11 Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-675
- 12 Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: can we clear the virus and prevent drug resistance? *Antivir Chem Chemother* 2004;15:299-305
- 13 Karayiannis P. Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:761-785
- 14 Yao XX, Jiang SL, Yao DM. Current research of hepatic cirrhosis in china. *World J Gastroenterol* 2005;11:617-622
- 15 姚希贤, 南月敏. 干扰素治疗病毒性肝炎进展. 中国处方药 2003; 6:52-56
- 16 Alexander GJ, Brahm J, Fagan EA, Smith HM, Daniels HM, Eddleston AL, Williams R. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987;2:66-69
- 17 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
- 18 Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427
- 19 Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-975
- 20 Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: the effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001;34:139-145

- 21 van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804-810
- 22 Amarapurkar DN, Patel ND. Combination of peginterferon alpha-2b(12 kDa) and lamivudine in difficult-to-treat chronic hepatitis B-an indian experience. *Ann Hepatol* 2005;4:56-59
- 23 Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217
- 24 Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. Peginterferon α -2a (40 KDa): an advance in the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305
- 25 Liaw YF. Management of patients with chronic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:406-408
- 26 Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-68
- 27 Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263
- 28 Liaw YF, Leung NW, Chang TT. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-180
- 29 Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117
- 30 Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN; On behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532
- 31 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. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology* 1999;30:770-774
- 32 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
- 33 Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology* 1999;30:770-774
- 34 Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I; Asian-Pacific Consensus Working Parties on Hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:239-245
- 35 Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Kobayashi M, Tsubota A, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Murashima N, Ikeda K, Kumada H. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of the therapy. *Hepatology* 1998;27:1711-1716
- 36 Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-572
- 37 Liaw YF. Impact of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Chem Chemother* 2001;12(Suppl 1):67-71
- 38 Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon α treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101-109
- 39 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;36:280-282
- 40 Wu GX, Zha YS, Zheng J, Wang YZ, Zhou GP. Effect of interferon combined with lamivudine in treatment of chronic hepatitis B patients infected with HBV with mutation of YMDD. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2003;11:752-753
- 41 Saruc M, Ozden N, Turkel N, Ayhan S, Hock LM, Tuzcuoglu I, Yuceyar H. Long-Term outcome of thymosin-alpha 1 and interferon alpha-2b combination therapy in patients with hepatitis B e antigen (HBeAg) negative chronic hepatitis B. *J Pharm Sci* 2003;92:1386-1395
- 42 Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-306
- 43 Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray DF. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999;29:889-896
- 44 Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-851
- 45 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfssohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807
- 46 Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90
- 47 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
- 48 Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-568
- 49 Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, Bruno M, Babudieri S, Annese M, Matarazzo F, Di Stefano G, Barbarini G; Lamivudine Italian Study Group Investigators. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B: an Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 2001;35:406-411
- 50 Santantonio T, Niro GA, Sinisi E, Leandro G, Insalata M, Guastadisegni A, Facciorusso D, Gravinese E, Andriulli A, Pastore G. Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B patients: a controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;36:799-804
- 51 Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Hung LC, Lee YT, Tam JS, Lam CW, Sung JJ. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- α 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240-250

- 52 Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, Gutfreund K, Lamy P, Murray A. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129-134
- 53 Ying C, De Clercq E, Nicholson W, Furman P, Neyts J. Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir. *J Viral Hepat* 2000;7:161-165
- 54 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816
- 55 Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, Dehertogh D. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;123:1831-1838
- 56 Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S, Scognamiglio P, Boehme R, Panebianco R, Fiaccadori F, Ferrari C. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998;102:968-975
- 57 Marinos G, Naoumov NV, Williams R. Impact of complete inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1996;24:991-995
- 58 Friedma SL. Liver fibrosis, from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S38-53
- 59 姚希贤, 徐克成. 肝纤维化的基础与临床. 上海: 上海科技教育出版社, 2003:85-98
- 60 Yao XX, Cui DL, Sun YF, Feng LY, Sun ZM, Song M. Study on the anti-liver fibrosis effect of benefit liver granule and its mechanism in rats. *Chin J Integr Med* 2002;8:118-121
- 61 姚希贤, 姚欣, 修贺明, 孙泽明, 宋梅, 冯丽英. “益肝浓缩煎剂”等活血化淤药抗大鼠肝纤维化作用实验研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2001;10:217-222
- 62 蒋树林, 李校天, 姚希贤. 益肝康对大鼠肝纤维化的防治作用. 中国全科医学 2002;5:525-527
- 63 姚希贤, 唐有为, 姚冬梅, 修贺明. 益肝煎剂对实验性肝纤维化大鼠 I、III型胶原蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2001;9:263-267
- 64 姚欣, 姚希贤, 冯丽英, 修贺明, 唐有为. 益肝浓缩煎剂与强肝胶囊抗大鼠肝纤维化作用实验研究. 中西医结合肝病杂志 2002;12:246-248
- 65 房红梅, 姚东梅, 姚希贤, 王天轶. 益肝康的药物血清对大鼠 HSCs 增殖及 PDGF 基因表达的影响. 第三军医大学学报 2004;26:611-613
- 66 Yao XX, Tang YW, Yao DM, Xiu HM. Effects of Yigan decoction on proliferation and apoptosis of liver stellate cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:511-514
- 67 蒋树林, 姚希贤, 孙泽明, 宋梅, 杨林, 杨川杰, 姚冬梅, 吕涛. 活血化淤中药对大鼠肝纤维化肝间质胶原的抑制作用. 中华实用医学 2002;4:10-13

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

• 消息 •

《世界胃肠病学杂志(英文版)》第二次荣获 我国期刊界的最高政府奖项—国家期刊奖百种重点期刊

本刊讯 由中华人民共和国新闻出版总署举办的第三届国家期刊奖评选结果已经揭晓, 由世界胃肠病学杂志社出版的《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获第二届全国期刊奖百种重点期刊之后, 第二次获得此项殊荣。

第三届国家期刊奖颁奖大会于2005-02-28在北京举行. 中共中央宣传部、国家新闻出版总署和国家科技部有关方面负责同志出席了颁奖大会. 新闻出版总署署长暨第三届国家期刊奖评委会主任石宗源同志在颁奖大会上做了“坚持正确导向, 促进期刊繁荣”的重要讲话. 国家期刊奖是经中共中央宣传部批准, 由国家新闻出版总署于1999年开始主办的我国期刊界的最高政府奖项, 每两年评选一次, 至今已举办了三届。

第三届国家期刊奖评选活动于2004-08开始. 所有参评期刊经过评选工作办公室的参评资格、学术质量、出版规范、编校质量和广告内容审查后, 由专家组和评选工作委员会进行了认真、严格的评选, 于2004-12-21产生初评入围期刊名单, 并在《中国新闻出版报》等新闻媒体上进行了为期一个月的公示, 接受全社会的监督, 最终从推荐参评的976种期刊中评出获本届国家期刊奖百种重点期刊科技类期刊100种。

获第三届国家期刊奖百种重点期刊的期刊是我国9000余种期刊的优秀代表, 反映了我国期刊业近年来坚持正确舆论导向、促进期刊事业繁荣发展所取得的最新成果。(世界胃肠病学杂志社 2005-03-10)