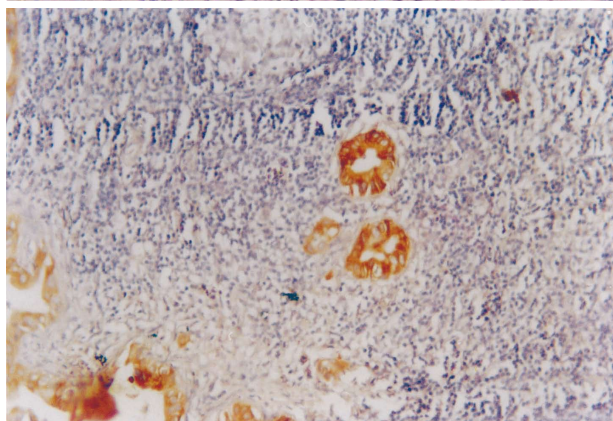
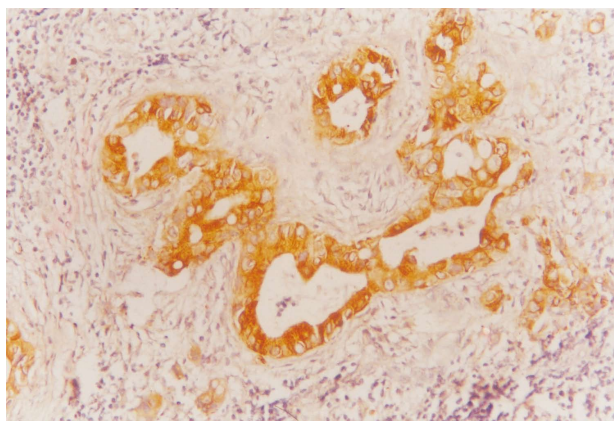
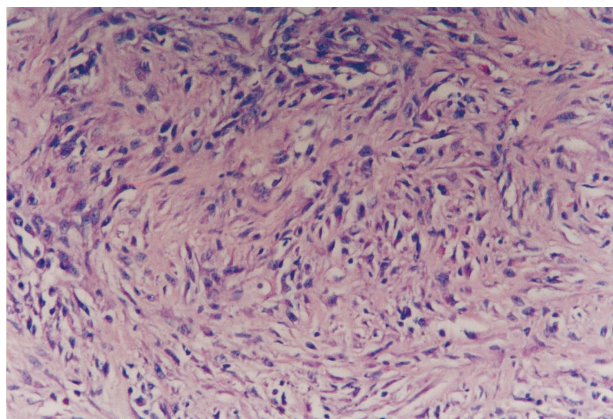
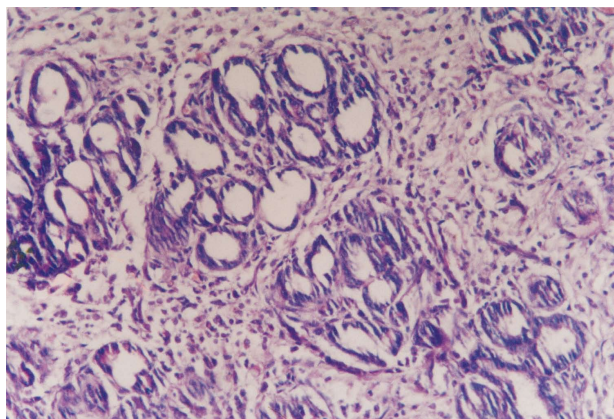


# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 9 月 28 日 第 13 卷 第 18 期 (Volume 13 Number 18)



**18/2005**

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 9 月 28 日

第 13 卷

第 18 期

(总第146期)

## 述 评

- 2173 临床试验刍议 谭学瑞, 张学中  
2179 RNA 干扰在肝病治疗中的研究进展 韩苏夏, 马瑾璐

## 基 础 研 究

- 2183 甘草甜素下调基质金属蛋白酶组织抑制因子-1基因的表达  
王巧侠, 成军, 郭江, 李文凡, 魏红山  
2188 改良聚合酶链反应检测 HBV 共价闭合环状 DNA 汤勃, 王宇明, 刘俊, 张瑞  
2193 肝癌细胞 BEL7402 中神经元特异性烯醇化酶的表达  
朱爱萍, 张青云, 王雅明, 徐建军, 孙丽  
2197 肝移植前受体亚低温对急性肝衰大鼠移植肝脏的保护作用  
王志东, 韩德恩, 崔云甫, 姜明山, 张新宇, 曾兆林  
2201 慢性丙型肝炎患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞表达增加 杨江华, 张永祥, 苏川, 孙南雄  
2205 草苈蓉乙醇提取物对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的治疗作用 朴熙绪, 黄红果, 朴东明  
2210 树突状细胞在黏膜免疫模型鼠体内的分布及趋化因子的表达  
谢遵江, 贺业春, 贾立敏, 刘颖, 刘丽  
2213 塞来昔布对胃癌细胞生长及 ERK2 表达的影响  
张勇, 蒋明德, 曾维政, 徐辉, 熊碧君, 翁敏  
2217 益气活血软坚解毒含药血清诱导人肝癌细胞系 Bel-7402 细胞的凋亡  
李东涛, 孙桂芝, 裴迎霞, 祁鑫, 李杰, 林洪生  
2222 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1与扑热息痛肝损害  
田丰, 王颖, 吴作艳, 王学清, 李岩  
2227 SD 大鼠胰腺癌模型组神经生长因子 mRNA 表达  
杨竹林, 邓星辉, 杨乐平, 李清龙, 范文涛, 梁珊, 苗雄鹰

## 文 献 综 述

- 2231 乳酸杆菌作为一种新型活疫苗抗原递送载体 庾庆华, 杨倩  
2235 一氧化氮和一氧化氮合酶与肿瘤放疗敏感性的关系 江春平, 丁义涛  
2238 Id 基因家族对消化系统实体瘤作用的研究进展  
杨海彦, 刘连新, 曲志博, 刘改云, 陈炜, 郭化鑫, 陈曦  
2243 影响拉米夫定相关乙型肝炎病毒 YMDD 变异的因素 陆德云, 王甦, 赵连三  
2246 成人间活体肝移植中小肝综合征的预防策略 马跃峰, 李相成  
2251 肝细胞癌生物标志物的研究进展 王嘉信, 刘连新  
2257 肠黏膜免疫调节紊乱介导炎症性肠病的发生 王旭丹, 袁学勤

## 研 究 快 报

- 2263 sp600125 对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞凋亡及 Caspase-3 蛋白表达的影响 唐文, 蒋明德, 李小安  
2266 血小板活化因子对幼鼠肠道免疫屏障功能的影响 王丽杰, 刘冬妍, 孙梅, 赵恂

## 临 床 经 验

- 2269 肝硬化患者食管静脉曲张的相关因素分析 501 例  
崔春吉, 金永日, 朴熙绪, 裴风郁  
2272 中晚期肝门部胆管癌诊治15例  
张宗明, 邢海林, 李刚, 刘凯, 朱建平, 宿砚明, 钟华, 郭金星  
2275 肝病患者 IgA 和 sIgA 含量变化的临床意义 刘冬妍, 刘沛  
2278 全直肠系膜切除术切缘血管内皮生长因子检测的临床意义 战学雷, 田素礼  
2281 善宁对急性胰腺炎患者血小板参数变化的影响 黄坚, 陆士奇, 陈建荣

## 病 例 报 告

- 2284 肝肾联合移植术治疗移植肾慢性失功伴肝硬化 1 例  
朱建平, 张宗明, 管德林, 李刚, 黄庆荣, 宿砚明, 陈以安, 刘辉  
2287 丙型肝炎肝硬化患者骨髓和血液同时分离出鼠伤寒沙门菌 1 例  
郭微媛, 齐桂云, 多丽波, 闫立昕, 孙琪, 张和光

致 谢	2288 致谢世界华人消化杂志编委
消 息	2187 2006年第5届全国肝脏疾病学术研讨会议征文通知 2200 国际肝胆胰协会中国分会第二届全国学术研讨会暨第三届全国普通外科主任论坛第一轮通知 2209 首届北京地坛感染病学术会议 2221 《世界华人消化杂志》欢迎投稿 2226 2006年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行 2234 WJG和世界华人消化杂志全文网站免费开通 2237 世界华人消化杂志入编《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊 2250 欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》 2256 2006年即将召开的国际会议 2262 消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛征文通知 2286 中国生物医学基金论文摘要注册方法
封面故事	2227 SD 大鼠胰腺癌模型组神经生长因子 mRNA 表达 杨竹林, 邓星辉, 杨乐平, 李清龙, 范文涛, 梁珊, 苗雄鹰 世界华人消化杂志 2005;13(18):2227-2230 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2227.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2227.asp</a>
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

# 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  
(半月刊)

创 刊 1993-01-15  
改 刊 1998-01-25  
出 版 2005-09-28  
原刊名 新消化病学杂志

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

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: wcjd @ 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

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.

## 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.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证

1401004000050

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)



# World Chinese Journal of Digestology

September 2005 Contents in Brief Volume 13 Number 18

## EDITORIAL

Meager opinions on clinical experimentation

Tan XR, Zhang XZ 2173

Advancement of RNA intervention in the treatment of hepatic diseases

Han SX, Ma JL 2179

## BASIC RESEARCH

Glycyrrhizin down-regulates expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1

Wang QX, Cheng J, Guo J, Li WF, Wei HS 2183

Detection of hepatitis B virus cccDNA with modified polymerase chain reaction

Tang B, Wang YM, Liu J, Zhang R 2188

Expression of human neuron-specific enolase gene in human hepatocellular cancer cells BEL7402

Zhu AP, Zhang QY, Wang YM, Xu JJ, Sun L 2193

Moderate hypothermia therapy for acute liver failure in rats before liver transplantation

Wang ZD, Han DE, Cui YF, Jiang MS, Zhang XY, Zeng ZL 2197

Increase of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in peripheral blood of patients with chronic hepatitis C

Yang JH, Zhang YX, Su CH, Sun NX 2201

Therapeutic role of ethanolic extract of *Boschniakia Rossica* in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats

Piao XX, Huang HG, Piao DM 2205

Distribution of dendritic cells and expression of chemokines in mouse models of mucosal immune *in vivo*

Xie ZJ, He YC, Jiao LM, Liu Y, Liu L 2210

Effects of celecoxib on cell proliferation and ERK2 expression of ERK2 in gastric cancer cells

Zhang Y, Jiang MD, Zeng WZ, Xu H, Xiong BJ, Weng M 2213

Growth inhibitory and apoptosis inducing effect on hepatocellular carcinoma Bel-7402 cell line by serum from rabbit fed with *Yiqi Huoxue Ruanjian Jiedu* decoction

Li DT, Shun GZ, Pei YX, Qi X, Li J, Ling HS 2217

Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and intercellular adhesion molecule-1 with acetaminophen-induced liver damages

Tian F, Wang Y, Wu ZY, Wang XQ, Li Y 2222

Expression of nerve growth factor messenger RNA in pancreatic cancer tissues in Sprague Dawley rats

Yang ZL, Deng XH, Yang LP, Li QL, Fan WT, Liang S, Miao XY 2227

## REVIEW

*Lactobacillus* as a new living vaccine carrier in delivery of antigen

Yu QH, Yang Q 2231

Influence of nitric oxide and nitric oxide synthase on tumor radiotherapy sensitivity

Jiang CP, Ding YT 2235

Advance in effect of Id family gene on solid tumor in digestive system

Yang HY, Liu LX, Qu ZB, Liu GY, Chen W, Guo HX, Chen X 2238

Influential factors of Lamivudine associated YMDD variations of hepatic B virus

Lu DY, Wang S, Zhao LS 2243

Preventive methods for small-for-size liver syndrome in adult-to-adult living-donor liver transplantation

Ma YF, Li XC 2246

Advance in research of biological markers of hepato-cellular carcinoma

Wang JB, Liu LX 2251

Occurrence of inflammatory intestinal disease mediated by intestinal mucosal immunoregulation disturbance

Wang XD, Yuan XQ 2257

## BRIEF REPORT

Effects of sp600125 on acetaldehyde-induced apoptosis of hepatic stellate cells and expression of Caspase-3 protein in rats

Tang W, Jiang MD, Li XA 2263

Effect of platelet activating factor on intestinal immunological barrier in young rat

Wang LJ, Liu DY, Sun M, Zhao X 2266

## CLINICAL PRACTICE

Correlative factors of esophageal varices in patients with hepatocirrhosis: an analysis of 501 cases

Cui CJ, Jin YR, Piao XX, Pei FY 2269

Diagnosis and treatment for advanced hilar cholangiocarcinoma: an analysis of 15 cases

Zhang ZM, Xing HL, Li G, Liu K, Li G, Zhu JP, Su YM, Zhong H, Guo JX 2272

Changes of IgA and sIgA and its clinical significant in hepatic diseases

Liu DY, Liu P 2275

Clinical significance of detection for vascular endothelial growth factor in resection margin following total mesorectal excision

Zhan XL, Tian SL 2278

Effects of octreotide on platelet parameters in patients with acute pancreatitis

Huang J, Lu SQ, Chen JR 2281

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi  
World Chinese Journal of Digestology Monthly

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 28, 2005

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

Edited by Editorial Board of

World Chinese Journal of Digestology

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Overseas Distributor

China International Book Trading Corporation

PO Box 399, Beijing 100044, China

Code No.M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381901

Fax: +86-10-85381893

Email: wjcd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

Copyright © 2005 by The WJG Press

# 影响拉米夫定相关乙肝病毒YMDD变异的因素

陆德云, 王 甦, 赵连三

陆德云, 王甦, 赵连三, 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: 赵连三, 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.

电话: 028-85422650 传真: 028-85422113

收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-17

## 摘要

拉米夫定是抗乙肝病毒的主要药物之一, 因其抗病毒作用确切而被广泛用于治疗慢性乙型肝炎. 随着拉米夫定的广泛应用, 由拉米夫定导致的耐药问题逐渐成为人们关注的焦点. 诱发乙肝病毒YMDD变异是引起拉米夫定耐药的主要机制. 当YMDD变异病毒株成为优势株时就会影响拉米夫定的抗病毒疗效, 出现耐药, 导致病毒重新活跃, 甚至病情的加重或死亡. 目前研究认为影响拉米夫定相关YMDD变异的因素有: (1)拉米夫定用药时间. 用药时间越长, 发生YMDD变异的几率越大; (2)用药前病毒荷量、ALT水平及HBeAg状态. 基线HBV DNA滴度高、ALT水平低或HBeAg阳性者较易发生YMDD变异; (3)前C区变异; (4)乙肝病毒基因型; (5)联合用药.

陆德云, 王甦, 赵连三. 影响拉米夫定相关乙肝病毒YMDD变异的因素. 世界华人消化杂志 2005;13(18):2243-2245

http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2243.asp

## 0 引言

拉米夫定是第一个批准用于治疗慢性HBV感染的胞嘧啶核苷类似物, 其作用机制是抑制具有逆转录活性的HBV DNA聚合酶, 中止HBV 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. 但是, 长期使用拉米夫定可发生耐药. 耐药的主要是由YMDD(酪氨酸、蛋氨酸、天门冬氨酸和天门冬氨酸)区域及其上游调节序列发生变异所引起. HBV DNA聚合酶C区第522位密码子蛋氨酸(M)被缬氨酸(V)取代(M522V)成为YVDD, 被异亮氨酸(I)取代(M522I)成为YIDD<sup>[1,2]</sup>. 乙肝病毒发生YMDD变异后, 改变了HBV DNA聚合酶的亚结构, 减少了拉米夫定与该酶的结合, 造成HBV对拉米夫定的耐药. 当变异株成为优势株时就会影响拉米夫定的抗病毒效果, 出现耐药, 导致病毒重新活跃, 甚至病情的加重或死亡<sup>[3-6]</sup>. 研究影响拉米夫定相关乙肝病毒YMDD变异的因素, 有助于减少YMDD变异的发生. 我们就影响拉米夫定相关乙肝病毒YMDD变异的因素作一简述.

## 1 拉米夫定用药时间与YMDD变异

拉米夫定用药时间与YMDD变异率呈正相关, 随着用药时间的延长, YMDD变异率逐渐增加. 来自亚洲的资料显示, 拉米夫定治疗1-4 a时YMDD变异发生率分别为14%、38%、49%和67%<sup>[7-10]</sup>. YMDD变异多在使用拉米夫定9 mo后被检测出, 少数病例也可在更短的时间内检出. 近期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. 临床上对于需要拉米夫定长期治疗的患者, 应注意监测YMDD变异, 特别是那些出现病情反跳的患者, 以便及时采取相应补救措施.

## 2 用药前病毒荷量、ALT水平及HBeAg状态与YMDD变异

初始治疗时的HBV DNA荷量、ALT水平以及HBeAg状态与YMDD变异有一定关系. 基线HBV DNA水平高, 或基线ALT低者较易发生YMDD变异. 此外, HBeAg阳性较HBeAg阴性患者变异发生率高.

台湾学者Chang *et al*<sup>[11]</sup>对56例无肝硬化和58例有肝硬化的乙肝患者进行追踪, 他们接受拉米夫定治疗的平均时间为34 mo(12-60 mo). 结果观察到, 37例无肝硬化患者和36例肝硬化患者发生了YMDD变异. 通过逐步Logistic回归分析显示: 用药前HBeAg阳性, HBV-DNA滴度和ALT水平为诱发YMDD变异的独立因素. 进一步分层分析和相关性检验显示: HBeAg阳性, HBV DNA大于500 ng/L和ALT小于5 ULN(正常值上限)者, YMDD变异率更高.

王磊 *et al*<sup>[12]</sup>采用错配聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析的方法, 对拉米夫定治疗的249例慢乙肝和64例乙型肝炎肝硬化患者进行了YMDD变异检测. 结果显示: 于12、24、36、48 mo时, 慢乙肝和乙肝肝硬化患者YMDD变异率分别达8.84%和17.19%、20.91%和32.40%、26.92%和39.56%、26.92%和58.79%. 提示随着治疗时间的延长, YMDD变异的累计发生率逐渐升高; 而且, 合并肝硬化者的YMDD变异率始终高于无肝硬化者. 时序检验及Cox回归分析的结果均表明: 未联合干扰素治疗、ALT水平较低、HBV DNA水平较高和治疗前诊断为肝硬化者均与YMDD变异的较早出现有关( $P < 0.05$ ). 据此我们认为, 使用拉米夫定发生YMDD变异的预测因子包括: 未联合干扰素治疗、治疗前基线ALT水平较低、HBV DNA滴度较高和肝硬化.

因此, 在拉米夫定治疗时, 需要严格掌握其适应证, 避免任意扩大适应证, 以免诱发YMDD变异的发生, 进而导致治疗失败.

### 3 前C区变异与YMDD变异

对于HBV前C区变异是否与YMDD变异相关,各家报道不一致.Tassopoulos *et al*<sup>[13]</sup>发现,前C区变异株感染的患者发生YMDD变异的频率较高.60例HBeAg阴性伴前C区变异的患者予拉米夫定治疗1 a, YMDD变异率为27%.张凯宇*et al*<sup>[14]</sup>报告,前C区G1896A和基本C区启动子区A1762T、G1764A双突变对拉米夫定治疗后出现的病毒学反弹没有影响;而在前C区G1896A突变株, YMDD变异减少.Tacke *et al*<sup>[15]</sup>研究表明,基本C区启动子区A1762T、G1764A双突变和前C区G1896A突变对药物的敏感性将不会产生影响;但是,基本C区启动子区A1762T、G1764A突变可以增加拉米夫定耐药突变株的复制水平,甚至可以超过野生株的基线复制水平,前C区G1896A突变也可以代偿拉米夫定耐药突变株的复制效率低下的不足.

### 4 基因型与YMDD变异

根据HBV核苷酸全序列异源性 $\geq 8\%$ 或S基因核苷酸序列差异 $\geq 4.1\%$ 基因型的判断标准,可将HBV分为A、B、C、D、E、F、G和H型8个基因型.对于HBV基因型对YMDD变异的影响,各家报道不一<sup>[16,17]</sup>.

周建良*et al*<sup>[18]</sup>在回顾调查235例拉米夫定治疗组和对照组患者的临床资料时发现, YMDD变异发生率治疗组中B和C基因型患者分别为3.6%和16.5% ( $\chi^2 = 5.508$ ,  $P < 0.01$ ).该研究提示, B基因型较C基因型有更低的YMDD诱变率,基因型是影响变异的重要因素之一.

日本学者Akuta *et al*<sup>[19]</sup>研究显示拉米夫定的YMDD变异与HBV基因型无关,而与基因型亚型有关.疗程超过1 a的213例日本慢性HBV感染者,检测YMDD变异的发生率时发现基因型A、B及C基因型病人中YMDD变异的发生率无差异,而YMDD变异发生率在HBV/Ba明显高于HBV/Bj ( $P < 0.05$ ),该研究显示YMDD变异的发生率与B基因型的亚型有关.

宋淑静*et al*<sup>[20]</sup>在研究拉米夫定早期疗效与乙型肝炎病毒(HBV)基因型的关系时发现,595例慢性乙型肝炎患者拉米夫定治疗12 mo时,69例发生了YMDD变异,其中C型46例(15.38%),B型9例(16.98%),BC混合型14例(13.86%),YMDD变异在各基因型组差异无统计学意义,基因型与YMDD变异未见直接关系.Moskovitz *et al*<sup>[21]</sup>回顾性调查71例长达5 a的拉米夫定治疗的患者的YMDD变异时,并没有发现YMDD变异与基因型有关.

### 5 联合用药与YMDD变异

目前研究证实拉米夫定与其他抗病毒药物联合应用可以延缓或减少YMDD变异的发生.Jang *et al*<sup>[22]</sup>研究证实联合用药能够减少YMDD变异的发生.83例被肝组织病理学证实为慢性乙型肝炎患者随机分为联合用药组(拉米夫定加 $\alpha$ -干扰素组,41例)和拉米夫定组(42例),疗程大

于12 mo.两组HBV DNA累积阴转率在24 mo时没有统计学差异(100% *vs* 100%, 24 mo,  $P = 0.13$ ).12、24、36 mo HBeAg累积消失率在两组间没有统计学差异(49% *vs* 31%, 12 mo; 61% *vs* 39%, 24 mo; 67% *vs* 42%, 36 mo;  $P = 0.07$ ).联合用药组病毒反跳发生率在12、24及36 mo分别低于单用拉米夫定组(5% *vs* 10%, 12 mo; 20% *vs* 55%, 24 mo; 30% *vs* 58%, 36 mo;  $P = 0.006$ ).联合用药组发生YMDD变异为5例,单用拉米夫定组则为18例.该研究显示,长期应用拉米夫定治疗,加用 $\alpha$ -干扰素可减少病毒的反跳和YMDD变异的发生.

宋家武 *et al*<sup>[23]</sup>在研究拉米夫定联合干扰素的疗效时发现,联合用药较单用拉米夫定疗效好,且YMDD变异率也较单用拉米夫定低.150例患者分为5组, A组前3个月用拉米夫定100 mg/d,第4个月加用干扰素,第10个月拉米夫定改为100 mg.隔日一次,疗程12 mo; B组拉米夫定, 100 mg/d, C组干扰素, 3 MU, 每周3次, D组拉米夫定100 mg/d,加用干扰素, 3 MU, 每周3次, F组为阴性对照组,结果治疗结束时, A组发生YMDD变异3例, B组10例, D组5例, A组及D组的YMDD变异明显低于B组,有统计学意义,说明联合用药能够降低YMDD变异的发生率.

拉米夫定联合泛昔洛韦等核苷类似物也可以减少YMDD变异的发生率<sup>[24,25]</sup>,还有联合苦参素、膦甲酸钠、胸腺肽以及中药均能减少YMDD变异的发生率的报道<sup>[26-31]</sup>.虽然多数研究证实了拉米夫定联合用药能够减少YMDD变异的发生率,但是联合用药并没有相应提高疗效,相反还有可能带来多重耐药以及增加经济负担等负面影响,所以联合用药应当慎重.上面宋家武的研究给我们以启示,从卫生经济学角度考虑,用拉米夫定治疗一段时间后,改为隔日一次,既可以减少YMDD变异的发生,又可以节约费用,是值得探索的一种治疗方法,目前没有剂量与YMDD变异发生呈正相关的证据.Lai *et al*<sup>[7]</sup>报道,两组分别接受拉米夫定25 mg/d与100 mg/d治疗1 a的患者,其YMDD变异的发生率无差异.

拉米夫定已获得广泛应用,然而临床上拉米夫定的不恰当使用,带来了拉米夫定耐药的新难题,影响了其抗病毒作用的发挥.如何减少拉米夫定的耐药,成为广大医生需要解决的现实问题.临床上应用拉米夫定时,应严格掌握其适应证,切忌任意扩大其使用范围,以免诱发耐药.对于需要长期用药者,应严密监视拉米夫定耐药情况,以便及时处理.

### 6 参考文献

- 1 Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, Condearey LD. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670-1677
- 2 Gutfreund KS, Williams M, George R, Bain VG, Ma



- MM, Yoshida EM, Villeneuve JP, Fischer KP, Tyrrel DL. Genotypic succession of mutations of the hepatitis B virus polymerase associated with lamivudine resistance. *J Hepatol* 2000;33:469-475
- 3 Wang JH, Lu SN, Lee CM, Lee JF, Chou YP. Fatal hepatic failure after emergence of the hepatitis B virus mutant during lamivudine therapy in a patient with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:366-369
- 4 Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722
- 5 Kagawa T, Watanabe N, Kanouda H, Takayama I, Shiba T, Kanai T, Kawazoe K, Takashimizu S, Kumaki N, Shimamura K, Matsuzaki S, Mine T. Fatal liver failure due to reactivation of lamivudine-resistant HBV mutant. *World J Gastroenterol* 2004;10:1686-1687
- 6 Natsuizaka M, Hige S, Ono Y, Ogawa K, Nakanishi M, Chuma M, Yoshida S, Asaka M. Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutations in the hepatitis B virus polymerase region. *J Viral Hepat* 2005;12:154-159
- 7 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
- 8 Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-180
- 9 Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532
- 10 Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, Ng KY, Nicholls GJ, Dent JC, Leung NW. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-1282
- 11 Chang ML, Chien RN, Yeh CT, Liaw YF. Virus and transaminase levels determine the emergence of drug resistance during long-term lamivudine therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;43:72-77
- 12 王磊, 闫杰, 张照华, 王晶波, 杜以真, 李晓迎, 王耀宗. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者YMDD变异及影响因素的研究. 中华肝脏病杂志 2004;12:585-588
- 13 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
- 14 张凯宇, 牛俊奇, 王玥, 丁艳华, 李玉香, 王峰. 乙型肝炎病毒前-C区1896和基本C区启动子区1762、1764双突变及YMDD变异对拉米夫定治疗的影响. 吉林大学学报(医学版) 2005;31:176-178
- 15 Tacke F, Gehrke C, Luedde T, Heim A, Manns MP, Trautwein C. Basal core promoter and precore mutations in the hepatitis B virus genome enhance replication efficacy of Lamivudine-resistant mutants. *J Virol* 2004;78:8524-8535
- 16 许正锯, 杨红, 张启华, 陈先礼, 李树清, 王崇国. 乙型肝炎病毒基因型与拉米夫定疗效关系的研究. 临床肝胆病杂志 2005;21:157-159
- 17 徐蓓, 姚光弼, 程建新, 朱玫. 乙型肝炎病毒基因型对拉米夫定长期疗效影响的评估. 肝脏 2005;10:76-78
- 18 周建良, 吴诗品. 拉米夫定治疗乙型肝炎病毒B、C基因型疗效比较. 中华肝脏病杂志 2004;12:489-490
- 19 Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 2003;38:315-321
- 20 宋淑静, 庄辉, 闫杰, 魏红山, 何忠平, 宋川, 董庆鸣, 肖元朴. 拉米夫定早期疗效与乙型肝炎病毒基因型的关系. 中华预防医学杂志 2005;39:203-205
- 21 Moskovitz DN, Osioy C, Giles E, Tomlinson G, Heathcote EJ. Response to long-term lamivudine treatment (up to 5 years) in patients with severe chronic hepatitis B, role of genotype and drug resistance. *J Viral Hepat* 2005;12:398-404
- 22 Jang MK, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Ryu SH, Shin JW, Kim IS, Park NH, Lee HC, Lee YS, Suh DJ. Combination of alpha-interferon with lamivudine reduces viral breakthrough during long-term therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1363-1368
- 23 宋家武, 张国, 林建国, 唐望先, 林菊生. 一种新的拉米夫定及干扰素联合疗法抗乙型肝炎病毒的临床研究. 中华肝脏病杂志 2004;12:593-596
- 24 丁虹, 曹立森, 裴浩, 沙安莉. 拉米夫定泛昔洛韦联合治疗慢性乙肝对临床疗效的影响. 临床肝胆病杂志 2002;18:332-333
- 25 Shen H, Alsatie M, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:330-336
- 26 申悦平, 张圆海, 王晨红, 张莉莉. 苦参素联合拉米夫定对YMDD变异的临床研究. 中国临床医学 2004;11:500-501
- 27 吴勤, 李莉, 韩萍, 白文林, 李梵, 臧红, 许桂林, 张敏娜, 刘泽. 膦甲酸钠联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效. 临床内科杂志 2004;21:713-714
- 28 凌乔, 张长, 毛文忠. 胸腺肽、拉米夫定序贯治疗慢性乙型肝炎的初步评价. 临床荟萃 2004;19:338-339
- 29 谷强业, 陈合民. 拉米夫定加肝络欣治疗慢性乙型肝炎疗效及对YMDD变异的影响. 临床肝胆病杂志 2005;21:79-80
- 30 陈泽雄, 张诗军, 胡洪涛. 中药预防慢性乙型肝炎YMDD变异的临床研究. 中西医结合肝病杂志 2005;15:168-170
- 31 Shen WS, Yang HZ, Hong Q, Zhang YQ, Xie HP, Bian Z. Two-year observation of the clinical efficacy in treating chronic hepatitis B Patients with Ganxian recipe and lamivudine. *Chin J Integr Med* 2005;11:5-10