

# 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎耐药性的基础与临床研究

聂青和, 张久聪

聂青和, 张久聪, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院传染科, 全军感染病诊疗中心 陕西省西安市 710038  
聂青和, 1983年青海医学院医学系五年制本科毕业。1990年军医进修学院传染病中心、解放军传染病研究所(北京解放军302医院)硕士毕业, 获医学硕士学位。1995年第三军医大学西南医院全军传染病专科中心博士毕业, 获医学博士学位。随后到第四军医大学临床医学博士后流动站从事博士后研究, 出站后留校工作。现为第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心、传染科副主任, 第四军医大学传染病学教研室副主任、研究生导师。主要学术研究方向为传染病学临床与实验研究, 以第一作者发表论文及综述150余篇, 获军队科技进步二等奖1项, 三等奖2项, 主编学术专著3部、副主编专著1部; 主编多媒体光盘《SARS影像学图谱》; 参加23部学术专著编写。以第一申请者获国家自然科学基金、中国博士后科学基金和陕西省科技攻关项目资助各1项。现任《中国实用内科杂志》、《肝脏》、《胃肠病学和肝病杂志》、《中国感染控制杂志》、《继续医学教育》、《寄生虫病与感染性疾病》编委、《世界华人消化杂志》常务编委、《实用肝脏病杂志》副主编、《中华传染病杂志》、《中华消化杂志》特邀审稿人。国家自然科学基金委员会评审专家、总后全军医疗成果奖评审专家。陕西省康复医学会肝病专业委员会副主任委员, 中华医学会陕西省医学会传染病学分会常委。

通讯作者: 聂青和, 710038, 陕西省西安市新寺路1号, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院传染科, 全军感染病诊疗中心。nieqinghe@hotmail.com  
电话: 029-84777852 传真: 029-83537377  
收稿日期: 2006-04-20 接受日期: 2006-06-16

## 摘要

拉米夫定(lamivudine)是核苷类似物, 对乙型肝炎病毒(HBV)的复制有很好的抑制作用。其主要抗病毒机制是抑制HBV多聚酶的逆转录酶活性, 有效阻止病毒核酸的复制合成。拉米夫定因其具有迅速抑制HBV复制, 降低病毒载量, 促进HBeAg血清转换, 改善肝组织炎症坏死病变, 延缓肝纤维化进程作用, 以及良好的耐受性、安全性和服用方便等特点, 已广泛应用于临床。虽然总体上不良反应发生率较低, 但是在临床继续应用的几年后遇到了越来越多的治疗问题, 尤其是拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的耐药性问题。现对拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的作用机制、耐药性产生及发生机制、HBV产生耐药性的分子病毒学基础、YMDD变异株的生物学特性及YMDD变异对病情的影响等作了系统全面的阐述, 并就预防和处理耐药性问题提出了应对策略, 对拉米夫定联合用药等问题作了回顾与展望。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 拉米夫定; 耐药性; YMDD/YIDD变异; 对策

聂青和, 张久聪. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎耐药性的基础与临

床研究. 世界华人消化杂志 2006;14(19):1853-1858  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1853.asp>

## 0 引言

1995年Dienstag *et al*<sup>[1]</sup>发现, 拉米夫定(lamivudine)对HBV DNA的抑制作用以来, 世界各地先后进行了拉米夫定治疗乙型肝炎的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验。拉米夫定作为第一个获美国食品药品监督管理局(FDA)批准的口服抗乙型肝炎病毒(HBV)药物, 其问世推动了慢性乙型病毒性肝炎(CHB)治疗的进程<sup>[2]</sup>。拉米夫定因其具有迅速抑制HBV复制, 降低病毒载量, 促进HBeAg血清转换, 改善肝组织炎症坏死病变, 延缓肝纤维化进程作用, 以及良好的耐受性、安全性和服用方便等特点, 已广泛应用于临床<sup>[3]</sup>。虽然总体上不良反应发生率较低, 但是在临床继续应用的几年后遇到了越来越多的治疗问题, 尤其是拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的耐药性问题<sup>[4]</sup>。拉米夫定(lamivudine, 化学名称: 2', 3'-二脱氧-3'-硫代胞嘧啶, 简称LAM, 3TC)为双脱氧核苷类似物, 口服吸收快(平均吸收时间1.32 h), 绝对生物利用度达86%-88%, 平均半衰期8.41-9.11 h, 药物清除率22.61/h。拉米夫定在体内转化为三磷酸拉米夫定后对HBV有更强的抑制作用。拉米夫定最后大部分以原形由肾脏排泄, 可通过胎盘及血脑屏障。拉米夫定是逆转录酶抑制剂, 最初用于治疗HIV感染, 以后发现对于HBV复制具有抑制作用。HBV侵入肝细胞后, 在HBV DNA多聚酶(DNAP)作用下, 先形成共价闭合环状DNA(cccDNA), 然后以cccDNA为模板转录病毒前基因组, 再借助HBV DNAP以前基因组为模板合成负链, 继而合成正链。cccDNA存在于感染细胞核内, 是HBV DNA复制的模板, 不受药物的影响。拉米夫定的作用靶点是HBV的RNA指导的DNA聚合酶(RDDP)。该药可与DNA合成所需的底物三磷酸脱氧核苷酸(dNTP)竞争RT上的结合位点, 结合到DNA链上起到链终止作用, 在体内选择性抑制HBV DNAP活性, 竞争性抑制病毒

## ■背景资料

拉米夫定是在全球被批准的第一个治疗慢性乙型肝炎的口服药。1996年该药在我国启动Ⅰ至Ⅲ期临床试验, 1998-12被我国国家药品监督管理局批准为一类新药, 1999年投放市场。拉米夫定可有效抑制HBV多聚酶的逆转录活性, 使血清HBV DNA水平明显降低, 提高血清HBeAg/HBeAb转换率, 改善肝功能, 具有较强的抗HBV作用。但近年发现长期应用可诱导HBV发生YMDD变异, 发生变异后常可导致HBV耐药及病情的加重、复发。因此, 寻找拉米夫定耐药性产生的机制, 做出相应防治措施, 对于提高慢性乙型肝炎患者的临床疗效, 改善预后等具有重要的意义, 因而成为近年来国内外学者们关注的重要课题。

## ■创新盘点

本文与其他相关文章的不同之处在于客观地从拉米夫定的作用机制、耐药性的发生机制、HBV产生耐药性的分子病毒学基础、YMDD变异株的生物学特性及变异对病情的影响等多方面综合、全面地介绍了应用拉米夫定治疗CHB产生耐药突变的情况,并且提出了相应的防治策略,具有较强的临床指导意义。

的逆转录过程,从而抑制病毒复制<sup>[5]</sup>。但是由于他不能清除肝细胞内病毒的cccDNA,未达到血清转换,停药后HBV DNA又可再度复制。

## 1 拉米夫定耐药性及发生机制

**1.1 耐药性发生率** 目前的研究证实,HBV拉米夫定耐药变异常发生在治疗0.5 a以后,并且随着时间的延长不断增多<sup>[6]</sup>。临床研究数据显示,拉米夫定治疗1, 2, 4 a时,变异发生率分别为15%<sup>[7]</sup>, 38%<sup>[8]</sup>和67%<sup>[9]</sup>。随着治疗时间的延长,耐药率明显增加。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。因变异株复制能力明显低于原型株,变异时HBV DNA水平仍低于治疗前,但可伴暂时性ALT升高,临床上有轻度乏力、恶心等表现。Atkins *et al*<sup>[10]</sup>用拉米夫定治疗时16%-32%有YMDD变异,变异最早可发生于治疗36 wk时,但80%可消失。变异者的HBV DNA可持续阳性,其中24%的患者ALT升高达3倍以上,但组织学仍有改善,表明继续治疗仍有效。当停止治疗3-4 mo后变异株可被原株取代,从而出现HBV DNA“阳转”现象。治疗前HBV DNA水平高,HBsAg阳性者易有“阳转”的趋势,HBV DNA“阳转”时可伴ALT升高。再次用拉米夫定治疗仍可有效,但变异会再次更快地产生<sup>[11]</sup>。

**1.2 发生机制** 拉米夫定单用治疗CHB可以诱导体内病毒学和生化反应血清的复常,肝组织学的改善,但同时也导致了拉米夫定耐药突变的产生,超过50%的患者治疗3 a内会出现拉米夫定耐药突变。早期研究认为耐药的HBV突变引起的是病毒复制的减弱,从而致病性也随之减弱,但随后的研究表明不完全受抑制的HBV复制否定了原先的假设。耐药突变的病毒通过适应选择出逐步复制活跃的致病性较强的病毒种类,并且赋予了HBV以复杂的免疫应答反应,而临床发现这样的突变确实带来较强的致病性:拉米夫定的耐药性导致了HBsAg阳性患者体内产生低血清转换率,低度的病毒学和生化反应,不显著的组织学改变等,突变株对拉米夫定敏感性降低,病情出现反复,甚至失效<sup>[12]</sup>。目前认为,HBV对核苷类似物耐药性的产生与HBV P基因变异有关,并且HBV P基因变异是多位点的,以C区YMDD基序的变异最为重要。拉米夫定耐药突变定位于HBV DNA多聚酶逆转录酶结构域上酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(YMDD)模序上的突变<sup>[13]</sup>。YMDD位于C区第

549-552aa (即Y549M550D551D552), YMDD中蛋氨酸(M)被缬氨酸(V)或异亮氨酸(I)替代,变成YVDD或YIDD<sup>[14]</sup>。使用新的命名法,拉米夫定相关的HBV耐药株的变异位置和类型为rtM204I/V (C区)±rtL180M (B区)。最近,还发现一种新的变异类型,即YSDD变异或rtM204S变异(以往报告的基本是YVDD或YIDD变异),这种变异株是从1例接受拉米夫定治疗18 mo的患者的血清中发现的,体外转染研究也证实了这种YSDD变异株对拉米夫定耐药。HBV YMDD基序变异引起对拉米夫定耐药的机制:YMDD变异可引起HBV DNAP空间构象发生改变,进而引起其与拉米夫定之间的作用发生改变,与dNTP或拉米夫定的结合力下降。根据HBV野毒株和YMDD变异株聚合酶的酶学分析和模拟的HBV聚合酶晶体结构特点,发现YMDD是HBV DNAP的催化位点,当M变为I或V时可导致氨基酸侧链的柔性减低,并在HBV DNAP和拉米夫定三磷酸盐之间形成空间位阻,与拉米夫定三磷酸盐的结合力下降<sup>[15]</sup>。拉米夫定治疗表现出机体CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T细胞针对HBV抗原的反应的加强。Lin *et al*<sup>[16]</sup>认为一个CD8<sup>+</sup> T细胞针对拉米夫定耐药多聚酶抗原表位的反应影响了机体对拉米夫定的反应。他们解释了特异性T细胞的功能和表现型并表明功能性的抗-YMDD细胞毒性T淋巴细胞(CTL)与之反应和结果相关,并强调了HBV DNAP催化部位非多肽YMDDVVLGA(氨基酸序列203-211)中逆转录酶结构域中的YMDD模序是一个限制性的CTL抗原表位。

**1.3 分子病毒学基础** 大多数生物能够通过复杂的机制来维持其遗传信息的稳定性,而病毒却相反,他们处于快速和持续的基因变异之中。HBV在复制过程中尽管产生大量的子病毒,但并不直接杀伤被其感染的肝细胞。由于HBV的复制所需的HBV DNA多聚酶是一种逆转录酶,缺乏校正的功能,因此HBV变异率高于其他DNA病毒10倍左右,变异的频率约为 $(1.4-3.2) \times 10^{-5}$ 核苷酸替换/位点/a。从理论上讲,对于任何核苷类HBV药物,HBV均有耐药株的可能性,所不同的是出现时间早晚的差异。变异病毒的复制必须有可用的复制空间,变异株是通过占据原来野毒株的位置而获得复制空间的,此过程的前提是原来野毒株的消失,而原来野毒株能否消失又受其本身的复制适应性、肝细胞的更新、增殖等影响。所以只有在拥有新的复制空间的前提下,HBV耐药株在肝内的数量才会增加。在所施加的药物选

择压力撤销后(如停用拉米夫定), 原来的野毒株是否重新出现、出现的时间以及能否成为优势株, 同样取决于是否还存在野生株及其所占复制空间的大小<sup>[17]</sup>. 同时HBV存在若干个血清型, 根据表面抗原具有两对相互排斥的抗原决定簇d, y, w, r, 以及表面抗原的共同抗原决定簇a, 可将HBV分出9个基本血清型, 常见的有adw, adr, ayw和ayr. 但研究表明, 血清型的划分不能完全反映其核酸变异程度. 根据HBV全基因核苷酸序列异源性 $\geq 8\%$ 或者S基因区核苷酸序列异源性 $\geq 4\%$ , 将不同病毒株分为不同的基因型<sup>[18]</sup>. 迄今为止HBV可以分为8个基因型<sup>[19-20]</sup>, 即A, B, C, D, E, F, G和H. B基因型和C基因型之间还可能发生重组<sup>[21]</sup>. 但HBV基因型与拉米夫定疗效间的关系目前尚未有明确结论, Kao *et al*<sup>[22]</sup>发现, B基因型的HBeAg血清转换率高于C基因型, Zollner *et al*<sup>[23]</sup>研究了26例CHB患者对LAM的应答, 发现在adw亚型(主要为基因型B)的患者中, LAM耐药的发生率是其他亚型的20倍, Chien *et al*<sup>[24]</sup>发现, 基因型C的HBeAg复发率显著高于基因型B. 而Chan *et al*<sup>[25]</sup>却认为, CHB患者接受拉米夫定治疗后HBeAg的血清转换率与HBV基因型无关.

## 2 YMDD变异株

**2.1 生物学特性** 过去认为和野毒株相比, YMDD变异株的复制能力显著降低. 体外YMDD变异株不能像野生型HBV那样有效复制, 复制能力明显下降. 临床上也发现, 发生YMDD变异者在停用拉米夫定之后, 患者体内的变异株常常很快被野毒株所取代, 提示YMDD变异株存在复制缺陷<sup>[26]</sup>. Liu *et al*<sup>[17]</sup>认为, 拉米夫定治疗后, HBV DNA载量显著下降, 能容纳新的HBV cccDNA的肝细胞增加, 当与野生株密切相关的YMDD变异株出现(自然存在或拉米夫定治疗后出现的少量变异株)由于不存在药物的选择压力而在肝细胞中迅速复制, 从而引起HBV DNA突变. 近年来, 随着对YMDD变异株研究的进一步深入, 发现并不是所有YMDD变异株均存在复制缺陷, HBV YMDD变异株的复制能力并非均减弱<sup>[27]</sup>. 最近发现YMDD变异伴“a”决定簇内变异时, 患者可出现病情恶化, 体外研究结果显示, 这种联合变异可使病毒的复制能力明显增强, 与以往的研究结果不一致. 还有研究也提示, HBV DNA多聚酶rtL180M (B区)变异可补偿HBV YMDD变异株的复制缺陷, 使HBV的复制增强. 其他学者的研究也证实, YMDD基序之外的变异

可补偿YMDD变异株的复制缺陷. 临床研究也发现某些YMDD变异株可能具有较强的复制能力. 有人报道, 在临床上已发现YMDD变异株引起的急性HBV感染. 并且对YMDD变异株的消长状态进行监测发现, 停用拉米夫定之后, 体内的YMDD变异株可存在数月之久. YMDD变异株借助YMDD基序之外的变异补偿HBV复制缺陷的假设, 可以解释临床上有些患者出现变异后高于治疗前水平的HBV DNA滴度. 这也可能是某些YMDD变异者病情加重的原因之一.

**2.2 对病情的影响** YMDD突变后患者的临床表现形式多样, 最初表现为血清HBV DNA水平下降或阴转后继续治疗时阳转或明显上升, 部分患者可无临床症状、ALT正常, 类似免疫耐受; 也有部分患者出现肝炎发作, ALT水平升高. 对临床表现轻微的患者继续拉米夫定治疗, 大多数仍可获益. 但也有少数患者, 特别是肝脏储备下降的患者如肝硬化及肝功能失代偿者, 在继续拉米夫定治疗后病情急性加重<sup>[28-29]</sup>, 应引起临床重视. 拉米夫定相关变异株引起病情急性加重的机制尚不清楚, 肝脏病变基础和肝功能的代偿能力可能是重要的影响因素, 应进一步加强对临床表现及治疗的研究<sup>[30]</sup>. 关于突变株出现后患者肝功能的改变, 目前的结论不尽相同. 有学者认为, 出现YMDD基序的变异, 伴有对拉米夫定耐药, 表现为HBV DNA滴度升高, 伴有肝酶升高, 但升高的水平低于治疗前的水平, 肝组织病理结果与变异株出现前没有恶化, 与没有抗药性的患者的组织学表现相似<sup>[31]</sup>. 目前认为, 发生YMDD变异患者继续使用拉米夫定治疗, 其肝组织学的改善优于安慰剂组. 所以, 变异株出现后仍可继续治疗. 因为停止治疗后, 野毒株将重新成为优势株, 而变异株的DNA复制水平低于野毒株, 肝功能的损害也较野毒株轻<sup>[32-33]</sup>. 体外研究指出, YMDD变异株并不像野毒株那样有效地进行复制.

## 3 预防和处理

**3.1 严格拉米夫定治疗的适应证** 拉米夫定不能滥用, 必须选择适应证. 基础病毒水平过高或免疫耐受的患者常需长期应用拉米夫定, 耐药变异的发生率很高<sup>[34]</sup>. 选用拉米夫定治疗6 mo后, 需密切观察, 定期检测YMDD和病毒定量. 目前认可的拉米夫定治疗的适应证为: (1)ALT $\geq 2 \times$ 正常值上限(ULN), 并持续增高至少1 mo, 或6 mo以内反复增高, 建议实施治疗; (2)ALT水平

## ■同行评价

本文从拉米夫定的作用机制、耐药性的发生机制、HBV产生耐药性的分子病毒学基础、YMDD变异株的生物学特性及变异对病情的影响等多方面进行了全面述评, 讨论了拉米夫定治疗慢性乙型肝炎产生耐药突变的情况, 并且提出了相应的防治策略, 具有较强的理论和临床指导意义. 文章行文流畅, 重点突出, 层次分明.

在1-2×ULN之间, 建议根据患者具体情况(如肝活检结果等), 权衡利弊, 决定是否实施治疗; (3) 可以应用于失代偿期肝硬化合并HBV DNA阳性或/和HBeAg阳性的患者; (4) 有抗病毒指征的慢性乙型肝炎患者, 疗程至少1 a; (5) 针对不同的患者应该采用个体化疗法. YMDD发生变异后仍继续用拉米夫定治疗的患者, 如发现血清病毒水平明显增高和/或血清转氨酶增高, 应停药改用其他治疗. 发现YMDD后停药的患者, 需密切观察, 警惕停药后病情急性加重. 出现耐药突变后伴有病情加重时, 建议在加强综合治疗措施同时, 采取积极有效的方法, 如改用或联合阿德福韦治疗<sup>[35]</sup>. 3 mo后开始检测, 如野毒株转换, 可再用拉米夫定治疗, 但可能再次变异, 且发生较早. 一般发现耐药变异后需换用其他抗病毒药物. 野毒株转换后重新用拉米夫定, 最好与其他药物联合治疗<sup>[36]</sup>.

**3.2 拉米夫定联合用药的问题** 由于目前抗HBV的药物疗效有限, 联合治疗和个体化治疗一直是大家关注的问题, 很多学者都认为今后的发展方向为联合治疗, 但目前美国、欧洲、亚太肝病专家3个国际会议的共识建议中均未提到联合治疗的方案, 主要由于目前临床研究资料还不够充分. 目前较多报道为干扰素和拉米夫定联合应用, 尚未获得肯定结论. 尽管现有资料尚不能反映联合治疗的优势, 但不同作用机制的药物联合治疗仍是今后研究的方向. 为何抗HBV的药物联合治疗不像其他疾病那样获得良好疗效? 也是日后研究的重点<sup>[37]</sup>. 个体化治疗将是决定治疗效果的关键, 包括不同基因型对于干扰素治疗应答有差异, 免疫状态和治疗的关系等. 拉米夫定联合其他作用位点不同的核苷类似物<sup>[38]</sup>、免疫调节剂<sup>[39]</sup>、干扰素<sup>[40]</sup>等的治疗方案尚在探索之中. 理论上联合用药能降低耐药性产生, 有更高的反应率, 能使体内病毒量下降更多, 但实际作用还有待广泛的临床研究证实. Leung *et al*<sup>[41]</sup>联合拉米夫定、泛昔洛韦、胸腺素治疗CHB, 1 a内64%的患者HBeAg阴转, ALT复常率100%, 治疗后所有患者血清HBV DNA均阴转. 值得指出的是, 体外实验中, 2', 3'-二脱氧胞苷、脱氧胞苷以及2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧胸苷可明显抑制拉米夫定的磷酸化过程<sup>[42]</sup>, 故联合应用核苷类似物时应考虑到药物间的相互作用. Rigopoulou *et al*<sup>[43]</sup>应用拉米夫定联合IL-12治疗, 观察患者体内病毒学反应和免疫应答也收到了良好的效果. 我们在相关的研究中发现免疫调

节剂胸腺素 $\alpha 1$ 能够改善患者的免疫功能, 其与拉米夫定、干扰素或其他抗病毒药物的联合使用都表现出良好的治疗效果<sup>[44]</sup>.

总之, 遗传和变异是生物界普遍现象, 病毒结构简单和增殖速度较快使其更易变异, 这种变异可自发或诱导, 对外界压力干预产生反抗, 结果是耐药生存. 因此, 拉米夫定治疗CHB出现耐药性是符合客观规律的. 最近有研究表明, 在15%-25%未曾用过拉米夫定治疗的CHB患者的血液中存在YMDD变异株, 实际上YMDD变异出现并非应用拉米夫定所特有<sup>[45]</sup>. 拉米夫定自上市以来虽然其耐药性成为其继续推广应用的一个问题, 但这个问题正在不断地得到解决. 拉米夫定治疗CHB的疗效和HBV变异株的出现是目前临床关注的热点<sup>[46]</sup>. 拉米夫定长期治疗耐药毒株产生几率增加和短期治疗大多数患者回复到治疗前状态, 是难以解决的矛盾. YMDD变异对病毒复制、ALT反跳和临床症状的影响, 报道结果不尽相同, 其原因可能与人体免疫功能状态及病毒复制水平相关. 而停药后出现的病情急性加重也提示, 应加强对拉米夫定治疗的审慎选择. 总之, 拉米夫定是CHB的重要治疗措施, 但也存在YMDD变异致耐药性的产生. 治疗中采用其他药物替代或联合其他药物治疗, 可避免耐药突变的产生, 但迄今尚无确切有效的HBV耐药性变异株的治疗方法<sup>[47-48]</sup>. 有关拉米夫定耐药性的分子生物学研究和应用拉米夫定的联合治疗方案及疗效尚待进一步探索.

#### 4 参考文献

- 1 Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1657-1661
- 2 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
- 3 聂青和. 拉米夫定应用中的问题及处理. *中国实用内科杂志* 2004; 24: 457-459
- 4 Leung N. Lamivudine for chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 173-180
- 5 Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Condreay LD, Gauthier J, Kuhns MC, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32: 828-834
- 6 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 seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001; 33: 1527-1532
- 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. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 172-180
- 9 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
- 10 Atkins M, Hunt CM, Brown N, Gray F, Sanathanan L, Woessner M, Lai CL, Dushenko G, Dienstag J, Wright T, Barnard J, Bourne E, Condreav L. Clinic significance of YMDD mutant hepatitis B virus(HBV) in a large cohort of lamivudine-treated hepatitis B patients. *Hepatology* 1998; 28: 319A
- 11 Liaw YF. The current management of HBV drug resistance. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S143-146
- 12 Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Matsuda M, Sato J, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan: comparison with breakthrough hepatitis during long-term treatment. *Intervirology* 2005; 48: 174-182
- 13 Ling R, Mutimer D, Ahmed M, Boxall EH, Elias E, Dusheiko GM, Harrison TJ. Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 1996; 24: 711-713
- 14 Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, Condreay LD. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27: 1670-1677
- 15 Shin YM, Heo J, Kim GH, Kang DH, Song GA, Cho M, Yang US, Kim CM, Park HK, Jang HJ. Natural YMDD motif mutations of HBV polymerase in the chronic hepatitis B virus infected patients. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003; 9: 1-9
- 16 Lin CL, Tsai SL, Lee TH, Chien RN, Liao SK, Liaw YF. High frequency of functional anti-YMDD and -mutant cytotoxic T lymphocytes after *in vitro* expansion correlates with successful response to lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *Gut* 2005; 54: 152-161
- 17 Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B virus variants in patients receiving lamivudine treatment with breakthrough hepatitis evaluated by serial viral loads and full-length viral sequences. *Hepatology* 2001; 34: 583-589
- 18 Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003; 46: 329-338
- 19 Akuta N, Kumada H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 139-142
- 20 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
- 21 Idrees M, Khan S, Riazuddin S. Common genotypes of hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 344-347
- 22 Kao JH, Liu CJ, Chen DS. Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance. *J Hepatol* 2002; 36: 303-304
- 23 Zollner B, Petersen J, Schroter M, Laufs R, Schoder V, Feucht HH. 20-fold increase in risk of lamivudine resistance in hepatitis B virus subtype adw. *Lancet* 2001; 357: 934-935
- 24 Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003; 38: 1267-1273
- 25 Chan HL, Wong ML, Hui AY, Chim AM, Tse AM, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2695-2697
- 26 Liaw YF. Impact of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12 Suppl 1: 67-71
- 27 Paik YH, Chung HY, Ryu WS, Lee KS, Lee JS, Kim JH, Lee CK, Chon CY, Moon YM, Han KH. Emergence of YMDD motif mutant of hepatitis B virus during short-term lamivudine therapy in South Korea. *J Hepatol* 2001; 35: 92-98
- 28 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
- 29 Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 32: 635-639
- 30 Akuta N, Tsubota A, Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Long-term prognosis by lamivudine monotherapy for severe acute exacerbation in chronic hepatitis B infection: emergence of YMDD motif mutant and risk of breakthrough hepatitis - an open-cohort study. *J Hepatol* 2003; 38: 91-97
- 31 Yuen MF, Chow DH, Tsui K, Wong BC, Yuen JC, Wong DK, Lai CL. Liver histology of Asian patients with chronic hepatitis B on prolonged lamivudine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 841-849
- 32 Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, Woessner M, Gardner S, Schiff E. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 748-755
- 33 Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687-696
- 34 Owens DK, Black M. Assessing the benefits and costs of new therapies for hepatitis B virus infection. *Ann Intern Med* 2005; 142: 863-864
- 35 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
- 36 Shaw T, Bowden S, Locarnini S. Rescue therapy for drug resistant hepatitis B: another argument for combination chemotherapy? *Gastroenterology* 2004; 126: 343-347
- 37 聂青和. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗进展回顾. 实用肝脏病杂志 2005; 8: 148-150
- 38 Colledge D, Locarnini S, Shaw T. Synergistic inhibition of hepadnaviral replication by lamivudine in combination with penciclovir *in vitro*. *Hepatology* 1997; 26: 216-225
- 39 聂青和, 张久聪. 胸腺肽 $\alpha$ 1单用治疗慢性乙型肝炎的临床荟萃分析. 中国实用内科杂志 2006; 26: 382-386
- 40 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
- 41 Leung N. Chronic hepatitis B-treatment with nucleoside analogues. *Med J Malaysia* 2005; 60 Suppl B: 22-27
- 42 Kewn S, Veal GJ, Hoggard PG, Barry MG, Back DJ. Lamivudine (3TC) phosphorylation and drug interactions *in vitro*. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 589-595
- 43 Rigopoulou EI, Suri D, Chokshi S, Mullerova I, Rice S, Tedder RS, Williams R, Naoumov NV. Lamivudine plus interleukin-12 combination therapy in chronic hepatitis B: antiviral and immunological activity. *Hepatology* 2005; 42: 1028-1036
- 44 段国荣, 聂青和, 周永兴, 王全楚, 田长印, 刘拉羊, 薛红安. 胸腺肽 $\alpha$ 1对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响. 世界华人消化杂志 2003; 11: 701-704
- 45 Kobayashi S, Ide T, Sata M. Detection of YMDD motif mutations in some lamivudine-untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers. *J Hepatol* 2001; 34: 584-586
- 46 Feld J, Lee JY, Locarnini S. New targets and possible new therapeutic approaches in the chemotherapy of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 38: 545-553
- 47 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
- 48 Lo GH, Lai KH. Is it meaningful to pursue the safety of long-term lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B? *Gastroenterology* 2004; 126: 1932-1933

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 技法与经验

本刊讯 《世界华人消化杂志》2006年设置“技法与经验”专栏, 及时报道微创、内镜下治疗消化病新的技术和方法及成熟的经验. 我们热烈欢迎各位作者踊跃投稿, 免费刊登照片. 写作格式如下:

结肠镜下黏膜剥离切除术

0 引言

1 技术方法: 1.1 原理; 1.2 适应证; 1.3 器材准备; 1.4 步骤; 1.5 实例

2 结果

3 讨论: 3.1 并发症; 3.2 优点和缺点; 3.3 经验与技巧

4 参考文献