

中药降肝隆联合抗病毒药长期治疗活动性肝炎肝硬变对其预后的影响

文睿, 王坚, 陈敏, 严明

■背景资料

活动性肝炎肝硬变(ALC)的临床特点是在病毒持续复制的基础上, 肝脏炎症的持续存在, 导致肝纤维的持续增生, 以致由代偿性ALC发展为失代偿性ALC。中药治疗ALC有较好的保护肝脏、抗纤维化作用, 也有一定的抗病毒作用。

文睿, 王坚, 陈敏, 东南大学附属南京市第二医院中西医结合科 江苏省南京市 210003

严明, 江苏省中医院中医内科 江苏省南京市 210003

文睿, 副主任中医师, 中华中医药学会感染病专业委员会常委, 江苏省中医药感染病专业委员会委员, 从事中西医结合感染病临床医疗工作24年, 目前主要从事各类肝病的临床治疗。

通讯作者: 文睿, 210003, 江苏省南京市, 东南大学附属南京市第二医院中西医结合科. wenrui_51@qq.com

电话: 025-83607891

收稿日期: 2006-07-20

接受日期: 2006-08-10

Chinese medicine Jiangganlong combined with anti-virus medicine in long-term treatment of active liver cirrhosis and its effect on prognosis of patients

Rui Wen, Jian Wang, Min Chen, Ming Yan

Rui Wen, Jian Wang, Min Chen, Department of Integrated Chinese Medicine and Western Medicine, the Affiliated Nanjing Second Hospital of Southeast University, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Ming Yan, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rui Wen, Department of Integrated Chinese Medicine and Western Medicine, the Affiliated Nanjing Second Hospital of Southeast University, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China. wenrui_51@qq.com

Received: 2006-07-20 Accepted: 2006-08-10

Abstract

AIM: To study the efficacy of Chinese medicine Jiangganlong combined with anti-virus medicine in the treatment of active liver cirrhosis (ALC).

METHODS: A total of 114 ALC patients were divided into treatment group and control group, named A and B, respectively. The patients in group A were treated with Jiangganlong and lamivudine (LAM). Jiangganlong decoction or pills were given a dose every three days, or 4.0 g (tid). LAM was administered 0.1 g per day. After the emergence of YMDD variations, adefovir (ADV) was added. LAM was stopped when HBV DNA YMDD variation became negative. The patients in group B received general and

symptomatic treatment. The mean treatment therapeutic time was 36 months.

RESULTS: The rates of negative conversion for the serum HBV DNA were 75.4% (43/57) and 3.5% (2/57) in group A and B, respectively, and there was significant difference between them ($P < 0.01$). The cumulative rate of YMDD variations among patients of group A was 40.4% (23/57). After the emergence of YMDD variations, 20 patients received ADV treatment, 90% (18/20) of which were found YMDD variation-negative; there were 3 patients who did not receive ADV treatment, and they died of liver failure. The negative conversion rates of HBeAg were 44.4% (16/36), 16.7% (5/30) in group A, B, respectively, and there was marked difference between them ($P < 0.05$). The total bilirubin (TBIL) and alanine aminotransferase (ALT) returned to the normal level, and the albumin level, Child-Pugh score, and decompensation status were improved in group A. The rate of complications was dramatically lower in group A than that in group B [14.0% (8/57) vs 50.8% (29/57), $P < 0.01$]. The mortality rate was also decreased in group A as compared with that in group B [7.0% (4/57) vs 29.8% (17/57), $P < 0.01$], while the survival time was notably prolonged (3.3 ± 2.1 a vs 1.1 ± 1.0 a, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Chinese medicine Jiangganlong combined with anti-virus medicine can inhibit the replication of HBV DNA, ameliorate liver function, decrease the rate of complications, reduce the mortality rate, and prolong the survival time as well as improve the prognosis of ALC patients.

Key Words: Jiangganlong; Lamivudine; Adefovir; Active Liver Cirrhosis; Hepatitis B; YMDD variation; Mortality rate; Survival time

Wen R, Wang J, Chen M, Yan M. Chinese medicine Jiangganlong combined with anti-virus medicine in long-term treatment of active liver cirrhosis and its effect on prognosis of patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(29):2860-2864

摘要

目的: 观察降肝隆联合抗病毒治疗活动性肝炎肝硬变(ALC) 114例的长期疗效及对预后的影响。

方法: 随机选择ALC 114例, 分为治疗组和对照组。治疗组: 降肝隆煎剂1付/3 d或丸剂4.0 g, 3次/d, LAM 0.1 g/d, YMDD变异后加用ADV联合中药的治疗, 待HBV DNA阴转后停用LAM, ADV联合中药继续治疗; 对照组: 中成药如复方鳖甲软肝片、或大黄蛰虫丸等抗纤维化治疗、降酶, 对症治疗。两组均可予以支持、感染、出血、肝性脑病等合并症的对症处理相同。平均疗程36.0 mo。

结果: 治疗组与对照组HBV DNA总阴转率分别为75.4%(43/57)、3.5%(2/57), 两组相比有显著差异($P<0.01$)。治疗组YMDD变异率为40.4%(23/57), YMDD变异后, 3例未加用ADV, 肝功能衰竭而死亡; 加用ADV治疗20例, HBV DNA变异病毒阴转率90%(18/20)。治疗组的HBeAg(+)阴转率为44.4%(16/36), 和对照组16.7%(5/30)相比差异显著($P<0.05$)。治疗组患者的TBIL、ALT的复常率均明显优于对照组, 治疗后白蛋白明显升高, Child-Pugh积分下降, 肝功能失代偿例数明显减少, 合并症的发生率14.0%(8/57)和对照组50.8%(29/57)相比有明显差异($P<0.01$)。治疗组的死亡率为7.0%(4/57), 对照组为29.8%(17/57), 两组相比差异显著($P<0.01$)。治疗组中失代偿肝硬变的生存时间显著长于对照组(3.3 ± 2.1 a vs 1.1 ± 1.0 a, $P<0.01$)。

结论: 中药降肝隆联合LAM抗病毒药治疗ALC, 病毒复制受到抑制, 患者的肝功能持续改善, 减少了合并症的发生, 降低了ALC的病死率, 延长了患者的生存时间, 改善了ALC患者的预后, 且未见肾功能损伤。

关键词: 降肝隆; 拉米夫定; 阿德福韦酯; 活动性肝硬变; 乙型肝炎; YMDD变异; 病死率; 生存时间

文睿, 王坚, 陈敏, 严明. 中药降肝隆联合抗病毒药长期治疗活动性肝炎肝硬变对其预后的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(29):2860-2864

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2860.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎相关性活动性肝炎肝硬变(ALC)预后极差。ALC的临床特点是在病毒持续复制的基础上, 肝脏炎症的持续存在, 导致肝纤维的

持续增生, 以致由代偿性ALC发展为失代偿性ALC。中药治疗ALC有较好的保护肝脏、抗纤维化作用, 也有一定的抗病毒作用^[1], 但是对于HBV DNA高复制、TBIL, ALT顽固难降, 很快由代偿性肝硬变发展为代偿性肝硬变的患者, 单一中草药难以控制病情。LAM和ADV抗乙肝病毒的治疗效果是肯定的, 单一抗病毒能否改善和逆转其病程? 在本实验初, 部分患者曾一度采用LAM单一治疗, 虽然病毒复制指标阴转, 但是肝功能反复异常, 脾脏增大, 表明单一抗病毒治疗并不能改善所有ALC患者的肝纤维化进程。要想改善ALC的预后, 就必须在抗病毒的同时, 予以保肝、抗肝纤维化治疗。因此我们将临床治疗ALC有效中药方剂降肝隆及抗病毒药LAM和ADV设为治疗组, 中药复方鳖甲软肝片或大黄蛰虫丸作为对照组, 并进行了较长时间的临床观察, 分析了其对ALC预后的影响, 将有关情况报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择1999-08/2006-06我院住院、门诊及江苏省中医院门诊的114例ALC患者, 用分层随机抽样平均分为治疗组和对照组。入选病例标准: 年龄18岁以上、男或女ALC患者, HBeAg, HBV DNA均阳性或HBeAg阴性、HBV DNA阳性、肝功能异常、B超提示肝硬化者。排除病例: 临床诊断肝癌或可疑肝癌患者; 病原学提示有其他病毒感染者; 有严重合并症者; 酒精性肝硬变者; 代谢性肝硬变者。治疗组: 57例, 其中男48例, 女9例; 年龄19-71(中位数41.0)岁; 病程0.5-34(中位数为10.7)a; 代偿性肝硬变34例, 失代偿性肝硬变23例; Child-Pugh分级, A级34例, B级12例, C级11例。对照组: 57例, 其中男48例, 女9例; 年龄18-66(中位数39.8)岁; 病程0.5-34(中位数10.6)a; 代偿性肝硬变33例, 失代偿性肝硬变24例; Child-Pugh分级, A级40例, B级8例, C级9例。ALC的临床诊断依照西安会议《病毒性肝炎防治方案》制定的ALC临床诊断标准。Child-Pugh分级按陈灏珠主编的《实用内科学》第11版标准: A级5-6分, B级7-9分, C级 ≥ 10 分。治疗组及对照组在年龄、性别、病程、诊断及Child-Pugh分级等诸方面均有可比性。肌酐(Cr)试剂由英国Randox公司提供; 凝血酶原时间(PT)试剂由上海太阳生物技术有限公司提供; ELISA试剂由美国Abbott公司提供; HBV DNA提取试剂为QIAamp DNA Blood Mini Kit, 由美

■同行评价

作者采用中药降肝隆联合西药拉米夫定及阿的氟韦抗病毒药物对114例活动性肝硬变进行了长期的治疗和预后观察, 应当说积累了一定的经验, 而且在探索中药治疗肝病方面做了不少工作, 值得肯定。

表 1 治疗前后的血清HBeAg、HBV DNA、YMDD变异、TB、A、Child-Pugh积分的变化 ($n = 57$)

分组	HBeAg (+)(n)	HBeAg (-)(n)	HBV DNA (+)(n)	YMDD (+)(n)	加用ADV后 HBV DNA(-)(n)	TBil正常 (n)	ALT正常 (n)	A (g/L)	Child-Pugh 积分
治疗组									
治疗前	36	21	57			27	5	40.31 ± 6.27	7.06 ± 2.38
治疗后	20 ^a	37	14 ^b	23	18	45 ^b	43 ^b	43.14 ± 7.51 ^b	5.13 ± 2.46 ^b
对照组									
治疗前	30	27	57			17	9	39.48 ± 7.43	7.00 ± 2.37
治疗后	25	32	55			17	12	38.05 ± 8.52	7.75 ± 3.05

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组.

国QIAGEN公司提供; PCR试剂由大连宝生物有限公司提供; YMDD测序试剂盒由美国USB公司提供. TBIL试剂由瑞士得克公司提供; ALT、血清白蛋白(A)试剂由上海长征康仁医学有限公司提供; 测序仪(美国DNA Sequencer).

1.2 方法 治疗组的治疗方法: 告之患者病情及用药之利弊, 经患者同意签字后, 方可选入治疗组. 治疗组用中药煎剂降肝隆(基本方: 巴戟天、叶下珠、白术、杏仁、鸡血藤等. 阳虚者加温阳药; 阴虚者加用生、熟地、女贞子), 1剂/3 d, 或丸剂, 4.0 g, 3次/d, 拉米夫定0.1 g/d, YMDD变异后, LAM加ADV联合中药治疗, 待HBV DNA阴转后, ADV联合中药继续治疗; 对照组: 中成药如复方鳖甲软肝片、或大黄蛰虫丸等抗纤维化治疗及降酶, 保肝, 对症治疗. 两组均可予以支持治疗, 感染、出血、肝性脑病等合并症的对症处理相同. 两组疗程最短12 mo, 最长79 mo, 疗程的中位数36.0 mo(治疗组包括ADV治疗时间). 在治疗期间两组患者每月查肝功能及血常规、肾功能, 生化仪检测血清TBIL, ALT, A, Cr; 每3 mo作HBV-M检测, 用ELISA法检测; HBV DNA定量检测用PCR法, $< 5.0 \times 10^5$ copies/L为阴性, HBeAg定量 < 280 PEIU/L为阴性, HBeAb ≤ 1.0 S/CO为阳性; 对患者血清中的HBV DNA进行提取、扩增(PCR)、测序作YMDD检测, 每6 mo查PT1次, B超检查肝脾大小及门静脉的变化; 凝固法检测PT, 检测时质控同时进行. 同时认真观察症状及合并症的变化, 患者的病死率等.

统计学处理 计数数据用 χ^2 检验, 计量资料mean ± SD, 用 t 检验.

2 结果

2.1 治疗前后的血清HBeAg, HBV DNA, YMDD

变异变化 治疗组的HBeAg(+)治疗前36例, 治疗后20例, 阴转16例, 阴转率44.4%(16/36), 和对照组16.7%(5/30)相比, $P < 0.05$; 治疗组57例患者使用LAM, YMDD变异率为40.4%(23/57). YMDD变异后, 3例未加用ADV而死亡, 加用 ADV治疗20例, HBV DNA变异病毒阴转率90%(18/20), HBV DNA总阴转率为75.4%(43/57)与对照组3.5%(2/57)相比, $P < 0.01$ (表1).

2.2 治疗前后TBIL, A, ALT, Child-Pugh积分变化 治疗组、对照组TBIL的复常率分别为31.6%(18/57), 0%(0/57), 两组比较差异显著($P < 0.01$); 治疗组、对照组的ALT复常率分别为66.7%(38/57), 5.2%(3/57), 两组比较差异显著($P < 0.01$); 治疗组、对照组治疗前后白蛋白分别为40.31 ± 6.27, 43.14 ± 7.51, 39.48 ± 7.43, 38.05 ± 8.52 g/L, 两组比较差异显著($P < 0.01$); 治疗组、对照组治疗前后Child-Pugh积分分别为7.06 ± 2.38, 5.13 ± 2.46, 7.00 ± 2.37, 7.75 ± 3.05, 两组比较差异显著($P < 0.01$); 治疗组和对照组治疗前肝功能失代偿例数分别为23, 24; 治疗后肝功能失代偿例数分别为3, 27, 两组比较差异显著($P < 0.01$, 表1).

治疗组和对照组脾脏回缩率分别为47.4%(27/57), 10.5%(6/57), 两组相比 $P < 0.01$; 脾脏无变化率分别为29.8%(17/57), 12.3%(7/57), 两组相比 $P < 0.05$; 脾脏增大率分别为12.3%(7/57), 68.4%(39/57), 两组相比 $P < 0.01$ (表2).

2.3 两组合并症与死亡率比较(表3) 治疗组合并症(包括: 感染、出血、肝性脑病、肝肾综合征)的发生率14.0%(8/57), 和对照组50.8%(29/57)相比, $P < 0.01$; 慢性重型肝炎的发生率7.0%(4/57), 和对照组14.0%(8/57)相比, $P > 0.05$; 肝癌的发生率治疗组与对照组分别为7.0%(4/57), 12.3%(7/57), 两组相比, $P > 0.05$; 治疗组的死亡率

表 2 两组治疗前后脾脏的变化 ($n = 57, n$)

分组	治前切脾	治疗后		
		脾脏回缩	无变化	增大
治疗组	6	27 ^a	17 ^a	7 ^b
对照组	5	6	7	39

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组治疗后.

7.0%(4/57), 对照组为29.8%(17/57), 两组相比差异显著($P < 0.01$).

生存时间: 治疗组和对照组中失代偿肝硬化患者的生存时间分别是 3.3 ± 2.1 , 1.1 ± 1.0 a, 两组相比差异显著($P < 0.01$).

治疗组病例用药后未见肾功能损伤及血小板进一步减少.

3 讨论

LAM治疗HBV相关的失代偿性肝硬化, 短期内有良好的相关性^[4-5]. 中药降肝隆联合LAM治疗ALC, 能抑制病毒复制, 推迟YMDD变异的发生^[2-3], YMDD变异部分患者可能引起致命性的肝炎活动^[6], 及时加用ADV^[7-9], YMDD变异病毒再次受到抑制, 肝功能中TBIL, ALT, A, Child-Pugh积分仍持续改善, 脾脏回缩, 合并症减少, 死亡率下降, 失代偿性肝硬变的生存时间延长, 生活质量提高, 明显改善患者的预后.

中药联合抗病毒药治疗ALC, 可明显改善其预后, 首要因素是病毒复制的持续抑制, 降低了由YMDD变异而致的慢性重型肝炎的死亡率. LAM能抑制病毒复制, HBeAg, HBV DNA阴转后, 患者病情改善. 随着LAM治疗时间的延长, YMDD变异可能引起致命性的肝炎活动^[10], 治疗组4例患者均因YMDD变异发生了慢性重型肝炎, 前2例患者未能加用ADV, 发生暴发性肝功能衰竭而死亡; 后2例及时加用了ADV, 变异病毒的复制受到了持续的抑制^[11-12], 肝功能持续改善, 和国内有关报道相一致^[13]; 治疗组57例患者使用LAM, YMDD变异率为40.4%(23/57). YMDD变异后加用ADV, YMDD变异病毒HBV DNA阴转率90.0%(18/20), 表明ADV对YMDD变异病毒有明显的抑制作用; 治疗组总的HBV DNA阴转率为75.4%(43/57)与对照组3.5%(2/57)相比 $P < 0.01$. 治疗组HBeAg阴转率为44.4%(16/36), 和对照组16.7%(5/30)相比, $P < 0.05$; 抗病毒药物的序贯使用, 使病毒复制持续抑制, 因而减少了ALC由于变异病毒的复制

表 3 两组合并症与死亡率比较 ($n = 57, n$)

分组	合并症					重型肝死亡			死亡率
	感染	出血	肝脑	肝肾	合计	肝炎	癌	人数	
治疗组	3	3	2	0	8 ^b	4	4	4 ^b	7.0% ^b
对照组	13	6	6	4	29	8	7	17	29.8%

^b $P < 0.01$ 治疗组 vs 对照组.

而引起致命性的肝炎活动造成肝功能衰竭. 对照组有8例患者发生了慢性重型肝炎, 死亡8例, 病死率100.0%(8/8); 治疗组慢性重型肝炎病死率50%(2/4), 与对照组100.0%(8/8)相比, 差异显著(但需临床更多病例的证实). 中药联合抗病毒药治疗ALC, 使其在治疗中合并肝癌患者死亡率下降, 生存时间延长. 在肝炎肝硬化变的基础上合并肝癌患者的预后极差, 肝功能衰竭及合并症的发生是其重要的死因. 抗病毒治疗后, 由于病毒复制的持续抑制, 肝功能的改善, 使患者对肝癌的治疗有更多的选择^[14-15]. 对照组中ALC合并肝癌的患者死亡率为100.0%(7/7), 治疗组为25%(1/4), 治疗组除一例在治疗服用LAM第27月发生肝癌, 外院行肝移植术4 mo后, YMDD变异, 未加用ADV, 发生暴发性肝功能衰竭死亡外, 另外3例均在抗病毒的基础上, 加用放射性介入疗法及中药治疗, 现均健在, 最长存活期已达3 a. 中药联合抗病毒药治疗ALC合并症的减少是死亡率下降、生存时间延长的第三个原因. ALC合并症的发生, 是死亡的重要原因. 在抗病毒药物使用, 病毒复制持续受到抑制的同时, 中药降肝隆温补肾阳、清热解毒外, 加用了益气养血、化瘀通络之白术、鸡血藤等, 改善了患者的肝功能, 表现为胆红素、ALT的复常率比对照组明显升高, A的升高, Child-Pugh积分下降, 肝功能持续好转, 脾脏的回缩, 肝组织持续改善^[16], 肝功能失代偿例数明显减少, 治疗组患者的病情相对稳定, 治疗组合并症的发生率14.0%(8/57), 和对照组50.8%(29/57)相比, 差异显著; 合并症的减少, 使死亡率下降, 治疗组的死亡率7.0%(4/57), 对照组为29.8%(17/57), 两组相比差异显著; 死亡率下降使患者的生存期延长, 治疗组和对照组中失代偿肝硬变的生存时间治疗组和对照组分别是 3.3 ± 2.1 , 1.1 ± 1.0 a, 与肝功能失代偿1 a生存率为55%-70%, 5 a生存率为14%-28%^[17-18]的有关报道资料相比, 治疗组肝功能失代偿1 a生存率为100.0%, 平均生存时间已超过3 a. 且未见肾功能损伤^[19]及血小板进

一步减少。

总之, 中药降肝隆联合LAM治疗ALC, 有较好的疗效, 部分患者发生了YMDD变异, 加用了ADV治疗后, HBV DNA复制再次受到抑制, 肝功能指标改善, Child-Pugh积分下降, 脾脏回缩, 失代偿肝硬变例数减少, 合并症减少, 肝炎肝硬变患者的慢性重型肝炎、肝癌的死亡率下降, 从而降低了肝炎肝硬变患者的死亡率, 延长了患者的生存时间, 提高了患者的生存质量, 改善了ALC患者的预后, 且未见肾功能损伤及血小板进一步减少。

4 参考文献

- 1 杨婉凤, 王灵台, 陈建杰. 补肾冲剂抗鸭乙型肝炎病毒的实验研究. *肝脏* 2002; 7: 110-111
- 2 文睿, 王坚, 严明. 中药降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎90例. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2509-2513
- 3 文睿, 王坚, 严明. 中药降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎肝硬变的长期疗效观察. *中华实用中西医杂志* 2004; 4: 2444-2446
- 4 Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Agarwal SR, Raisuddin S, Hasnain SE, Sarin SK. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 308-312
- 5 Hiraoka A, Michitaka K, Kumagi T, Kurose K, Uehara T, Hirooka M, Yamashita Y, Kubo Y, Miyaoka H, Iuchi H, Okada S, Ohmoto M, Yamamoto K, Horiike N, Onji M. Efficacy of lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B virus with or without hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2005; 13: 1159-1163
- 6 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
- 7 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
- 8 Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Calvez V, Marcelin AG, Fievet MH, Currie G, Chang CG, Biao L, Xiong S, Brosgart C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *J Hepatol* 2006; 44: 62-67
- 9 Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir *in vitro*. *Hepatology* 1998; 28: 1669-1673
- 10 Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, Kougioumtzan A, Economou M, Triantos C, Tzourmakliotis D, Avgerinos A. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 57-63
- 11 Liaw YF, Lee CM, Chien RN, Yeh CT. Switching to adefovir monotherapy after emergence of lamivudine-resistant mutations in patients with liver cirrhosis. *J Viral Hepat* 2006; 13: 250-255
- 12 Kim KM, Choi WB, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Adefovir dipivoxil alone or in combination with ongoing lamivudine in patients with decompensated liver disease and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 821-828
- 13 Su GG, Zhao NF, Zhou Y, Ying MF. Adefovir dipivoxil in treatment of decompensated liver cirrhosis patients with YMDD mutation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 34: 470-472
- 14 Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, Chan AT, Mok TS, Lee JJ, Leung TW, Zhong S, Johnson PJ. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 927-934
- 15 Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, Cheung M, Zhang HY, Lie A, Ngan R, Liang R. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742-1749
- 16 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
- 17 Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2886-2895
- 18 Hui AY, Chan HL, Leung NW, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 569-572
- 19 Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, Marcellini P, Hadziyannis SJ, Currie G, Brosgart CL, Westland C, Arterbrun S, Deray G. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int* 2004; 66: 1153-1158

电编 张敏 编辑 张焕兰