

# 抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的重要性

白 菡, 赵桂珍

白菡, 赵桂珍, 中国医科大学附属盛京医院感染科 辽宁省沈阳市 110004

赵桂珍, 教授, 博士生导师, 主要从事病毒性肝炎防治的研究。

通讯作者: 赵桂珍, 110004, 沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科. baihan910@163.com

电话: 024-83956961 传真: 024-83955089

收稿日期: 2007-05-18 修回日期: 2007-11-28

## Importance of antiviral therapy for chronic hepatitis B

Han Bai, Gui-Zhen Zhao

Han Bai, Gui-Zhen Zhao, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Gui-Zhen Zhao, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. baihan910@163.com

Received: 2007-05-18 Revised: 2007-11-28

### Abstract

The persistent replication of HBV is closely related to the progression of chronic hepatitis B and the occurrence of liver cirrhosis and hepatoma. HBV load is associated with a serious degree of liver disease. Therefore, inhibiting virus replication and repressing virus load are most important in blocking the progress of liver disease and improving the quality of life of patients. Here, we summarize the consensus and progress in antiviral therapy of hepatitis B. We investigated some hot questions and analyzed problems concerning antiviral therapy in China.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Gene therapy

Bai H, Zhao GZ. Importance of antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(1): 5-9

### 摘要

慢性乙型肝炎患者肝脏炎症的持续发展, 肝硬化和肝癌的发生与乙型肝炎病毒的持续性复制密切相关. 患者体内的乙型肝炎病毒载量与肝脏疾病的严重程度成正相关. 所以在慢性乙型肝炎的治疗中, 抑制病毒复制, 降低病毒载

量, 是阻断患者病情发展, 提高患者生存质量的关键. 本文总结了近年来国内外学者在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中取得的共识和进展, 对抗病毒治疗中的几个热点问题探讨, 并分析目前在我国慢性乙型肝炎抗病毒治疗中存在的一些问题.

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 基因治疗

白菡, 赵桂珍. 抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的重要性. *世界华人消化杂志* 2008; 16(1): 5-9

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/5.asp>

### 0 引言

慢性乙型肝炎是一种世界性流行的传染病. 全世界约有20亿人感染过乙肝病毒(HBV), 其中3.5亿人成为慢性HBV携带者, 全球每年约100万人死于与HBV感染相关的肝脏疾病<sup>[1-4]</sup>. 我国是HBV感染的高流行区, 根据2002年全国HBV感染者血清流行病学调查, HBsAg的流行率为9.09%<sup>[5]</sup>, 约有1.2亿人携带HBV. 其中慢性乙型肝炎患者3000多万. 慢性乙肝患者中, 肝硬化失代偿的年发生率约3%, 5年累计发生率约16%<sup>[6]</sup>, 其中6%-15%可发展为肝细胞癌(HCC)<sup>[7]</sup>. 慢性乙肝、代偿期和失代偿期肝硬化的5年病死率分别为0%-2%、14%-20%和70%-86%. 我国每年有30万人以上死于乙肝相关性并发症. 此外, HBV可通过母婴传播的途径由携带HBV的母亲传播给婴儿. 婴儿时期感染HBV者, 90%以上成为慢性HBV携带者, 并且随着年龄的增长演变为慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌. HBV的持续复制是造成慢性乙肝患者肝脏炎症持续发展, 并导致肝硬化和肝癌发生的重要因素, 国内外学者研究证实, 患者体内HBV DNA的载量与肝脏病变的严重程度成正相关, 因此提出抗病毒治疗是慢性乙型肝炎患者治疗的关键, 其目的是长期抑制HBV复制, 阻断病情发展, 从而提高患者的生存质量.

### 1 HBV感染的自然史

决定乙肝感染自然史的因素主要是病毒和宿主

### 背景资料

近年来, 慢性乙型肝炎的治疗取得很大的进展, 特别是抗病毒治疗, 大大改善乙型肝炎的预后, 为人类控制与治愈乙型肝炎带来希望. 但是目前大家对抗病毒治疗的效果仍认识不一, 抗病毒治疗中还存在像病毒耐药, 治疗后复发等很多需要解决的问题. 国内外学者对乙型肝炎抗病毒治疗进行了大量的研究, 制定临床指南, 帮助临床医生进行疾病的诊治.

研发前沿  
国内外学者对抗病毒治疗的认识不断深入,在抗病毒治疗中不断的总结经验,并对临床指南不断地进行修改和提出新的方案。

两方面。慢性HBV感染可以分为3个连续性阶段:即免疫耐受期,免疫清除期和非活动性携带状态及再活动期<sup>[8]</sup>。典型的慢性乙肝患者表现为持续存在HBsAg,但病毒DNA的滴度却趋向于随着时间而逐渐下降。在持续性感染的患者中,每年都以5%-10%的比例在进行着这一过程。常常HBeAg的消失发生在丙氨酸转氨酶(ALT)水平有短暂上升之前或与之同时发生,显而易见,这说明此过程反映了免疫介导对受感染肝细胞的破坏作用。HBV持续状态(持续感染)的自然史表明,在肝脏中存在对受感染肝细胞的不间断的免疫进攻,这种进攻通常并不足以完全根除感染,但却可以减少受感染肝细胞的数量,从而减少循环病毒的载量。在慢性乙肝的自然史中,出现急性发作很常见,也预示患者进入免疫清除期,处于较活跃的免疫应答状态。HBV DNA水平在ALT升高之前往往先出现升高,随后下降。在HBeAg阳性患者中,甚至可出现HBeAg阴转与HBeAg血清转换。在慢性乙肝急性发作的患者中,肝脏活检常提示发生小叶性坏死炎症改变,在肝内成不均一分布,严重者可见桥样坏死。由于乙肝病毒的复制,机体免疫反应破坏受感染的肝细胞,引起肝细胞反复的炎症反应,最终导致肝脏疾病的进展和肝纤维化的发生。所以免疫清除期的抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的关键<sup>[9]</sup>。

## 2 肝细胞炎症和肝脏病理改变与HBV DNA病毒载量的关系

慢性HBV感染者的自然病程与患者体内HBV DNA的复制水平密切相关。长期前瞻性研究表明,基线水平的HBV DNA与肝硬化的发生密切相关。与肝细胞癌的发生表现为明显的剂量-效应关系。长期持续的高病毒负荷与肝硬化、肝癌发生的危险性关系更为密切,并增加了肝硬化、肝癌患者死亡的危险性<sup>[10]</sup>。通过对26个前瞻性研究荟萃分析显示,血清HBV DNA水平与肝组织病变严重程度及活动性呈正相关。持续高HBV载量是慢性乙肝病情进展的主要病因。经抗病毒治疗后,随着HBV DNA水平下降,肝病活动指数(HAI)也下降,因此,慢性乙型肝炎患者病毒载量可以衡量其组织病变的严重程度<sup>[11]</sup>。台湾学者证明,持续高HBV DNA水平,发生肝硬化和肝细胞癌的患者明显增加<sup>[12]</sup>。因此HBV DNA水平是对乙肝病毒感染患者进行评价的一项重要指标<sup>[13-14]</sup>。对HBV DNA持续高水平的患者应抓住治疗时机,及时进行抗病毒治疗,以最大限度地持久抑制病毒或清除病毒防止肝病进展为肝硬

化和导致肝衰竭及肝细胞癌的发生。

## 3 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的目标

目前的治疗药物尚不能清除肝细胞内的共价闭合环状DNA(cccDNA),因而不能彻底清除HBV,所以慢性乙型肝炎抗病毒治疗的关键是持续抑制病毒,减轻或防止肝细胞损伤和疾病进展。治疗的根本目标是清除或永久性抑制HBV,从而减低病毒的致病性和感染性,减轻或抑制肝脏的坏死性炎症。临床治疗的短期目标是保持HBV DNA持续抑制,ALT水平正常和阻断失代偿期肝硬化的发生(最初的应答),在治疗期间和治疗后减轻肝脏的坏死性炎症和纤维化。治疗的长期和最终目标是阻止肝功能失代偿,减轻或阻止进展至肝硬化或HCC,延长生存期(持续应答)。目前国内和国际的肝病专家对慢性乙型肝炎的抗病毒治疗目标已经达成共识:最大限度地长期持续抑制或清除HBV,减轻肝细胞炎症坏死及其所致的肝纤维化,延缓疾病进展,减少肝硬化、原发性肝细胞癌及其并发症的发生,从而延长存活时间及改善生活质量<sup>[15-16]</sup>。

## 4 慢性乙型肝炎抗病毒治疗策略

4.1 抗HBV治疗药物 目前全世界被批准用于抗HBV治疗的药物主要有干扰素包括普通干扰素 $\alpha$ -2b,聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN) $\alpha$ -2a和核苷类药物包括拉米夫定,阿德福韦酯和恩替卡韦。

4.1.1 干扰素: 干扰素 $\alpha$ 抗乙型肝炎病毒疗效确切,持久应答率可达到20%-40%,且用药疗程较为固定,病毒变异率低,并有抗肝纤维化的作用,所以目前仍然是乙型肝炎抗病毒治疗的首选药物。特别是聚乙二醇化干扰素改变了普通干扰素的药代动力学,明显提高了干扰素的生物学活性<sup>[17-18]</sup>,延长了注射间隔,同时使血药浓度更加稳定,PegIFN治疗的应答率为常规干扰素治疗的2倍。但是干扰素治疗副反应较多,使干扰素治疗存在禁忌症,给药途径为注射给药,患者不宜接受,以及治疗费用昂贵等限制了干扰素的应用。

4.1.2 核苷类药物: 是直接的抗HBV药物,已经批准上市的有:拉米夫定、阿德福韦和恩替卡韦。他们共同的特点均为DNA四个碱基之一的衍生类似物,在肝细胞内转变为三磷酸化合物,抑制HBV反转录酶和聚合酶,阻止病毒DNA链的延伸,从而起到抑制病毒复制的作用。核苷类药物的优点是口服方便,抗病毒作用较强,不良反应少,安全性好,有良好的耐受性,应用过程中严

重不良事件很少, 适用范围广, 对有HBV活动性复制的慢性乙型肝炎, 失代偿肝病, 器官移植, 化疗或免疫抑制剂治疗的患者均有显著的抑制病毒复制的作用<sup>[19]</sup>. 其缺点是e抗原血清转换率相对较低<sup>[20]</sup>, 停药后容易复发, 而且长期应用又可发生耐药, 所以在治疗过程中会面临许多难题: 如疗程难以确定, 停药难, 可能出现停药后病情复发<sup>[21]</sup>, 不停药也难, 继续治疗部分患者可出现耐药, 以及发生耐药后的下一步治疗方案的选择都是核苷类药物在慢性乙型肝炎治疗中不可回避的问题.

**4.2 抗病毒治疗方案的选择<sup>[22]</sup>** 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的关键是通过有效、长期抗HBV药物治疗抑制HBV的外源性感染和内源性复制, 持续减少和阻断HBV cccDNA库的补充, 最后达到使其耗竭的目的. 因此, 必须强调长期、有效的抗HBV治疗. 目前可供选择的抗HBV药物不断增多, 为有效治疗慢性乙型肝炎创造条件. 干扰素类药物和核苷类药物是两类抗HBV治疗的有效药物, 但是尚不能达到完全清除HBV, 达到治愈慢性乙型肝炎的目标. 为进一步提高抗病毒治疗的疗效, 近年来, 国内外学者采用以下治疗方法: (1)联合治疗: 联合抗HBV不同作用靶位和机制的药物, 可能会产生抗HBV的协同作用. 但选用何种药物联合, 如何联合, 其耐药性和不良反应以及联合治疗药费较贵, 是否符合药物经济学原则等, 尚需进一步研究<sup>[23]</sup>. (2)序贯治疗: 是把有效的抗HBV药连续、交替和顺序使用, 可以长期、有效地抗HBV, 防止病毒耐药突变和减少药物不良反应. 尤其是新的有效抗HBV药不断研制和临床应用, 为序贯治疗创造更多可供选择的有效药物和良好的治疗条件. 符合长期有效抗HBV治疗的原则. 但应选择哪些有效的抗HBV药物, 如何进行有效的序贯治疗等, 还需进一步研究<sup>[24-26]</sup>. (3)个体治疗: 根据病毒的特点(如HBV的基因型, 病毒变异情况等)和患者的个体因素(如年龄、肥胖和免疫状态等)对抗HBV治疗的应答及耐受性等. 个体化治疗是针对不同疾病发展情况和病毒学特征, 合理制定不同模式的治疗方案, 可提高抗HBV的持续应答率, 但需要积累更多的临床经验.

## 5 目前慢性乙型肝炎抗病毒治疗中存在的问题

**5.1 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的疗程和治疗终点** 慢性乙型肝炎需要长期治疗, 这是因为目前的抗病毒治疗方法只是控制疾病进展, 尚不能

达到治愈标准. 但临床上抗病毒治疗终点的选择是临床工作中必须回答的问题. 对于HBeAg阳性的慢性乙型肝炎, 干扰素和核苷类药物均可用于一线抗病毒治疗, 但核苷类药物在停药后常复发, 所以疗程尚不能确定. 其治疗终点是HBeAg阴转, HBV DNA监测不到, 再巩固6-12 mo. 对于HBeAg阴性患者最大的问题是停药后的高复发率, 核苷类药物治疗1年的复发率为90%, 干扰素治疗1年的复发率也高达80%, 目前尚无法确定HBeAg阴性慢性乙型肝炎的治疗时间, 采用核苷类药物治疗, 疗程应在3-5年以上. 是否应将HBsAg阴转作为治疗目标需要进一步探讨.

**5.2 乙型肝炎抗病毒治疗的误区** 不重视抗病毒治疗, 由于许多HBV携带者可终生不发病, 这使得一些医生误认为抗病毒治疗无关紧要, 肝功能异常时服用一些降酶药物就行. 而病情严重时, 往往已经发展为重型肝炎或肝硬化晚期. 虽然有些HBV携带者可终生不发病, 但其对人体的损害常常是在体内逐步地进行, 大约70%的HBV携带者肝脏均有不同程度的炎症, 多数慢性肝炎患者在转氨酶轻度升高时并无明显症状. 因此, 我们常说HBV是体内潜伏的“不定时炸弹”, 应该随时保持警惕, 对HBV携带者若条件允许, 应进行肝活检以明确肝脏的炎症程度, 一旦符合抗病毒治疗的指征, 应尽可能进行抗病毒治疗. 尤其是40岁以上的男性携带者, 若肝活检炎症程度大于2级, 应立即进行抗病毒治疗.

不告知疗程及副作用, 有些医生在用药时不明确告知患者疗程, 导致一些患者在治疗刚刚达到初步疗效就自行停药. 这样不仅起不到对HBV的抑制作用, 还可能加速耐药的发生, 甚至使病毒的复制反弹, 导致肝病加重.

盲目使用多种抗病毒药, 有些医生为了达到清除乙肝病毒的目的, 盲目联合多种抗乙肝病毒的药物. 多数专家认为, 乙肝的抗病毒治疗药物不应盲目联合应用, 而应采用不同作用机制的联合用药或一种抗病毒药物使用一段时间后再更换另一种药物的序贯治疗方法.

## 5.3 乙型肝炎抗病毒治疗的新策略

**5.3.1 免疫调节治疗:** 治疗性乙肝疫苗(包括乙肝抗原-抗体复合物疫苗、治疗性多肽疫苗和蛋白疫苗)已经获得国家食品药品监督管理局批准进入II期临床, 目前正处于用药后的临床观察随访阶段. 临床研究报告显示, 治疗性乙肝疫苗有望打破慢性HBV感染患者最主要的免疫学反应

**创新盘点**  
本文较全面的总结了慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的几个问题, 引用最新的国内外资料, 强调抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的重要性.

应用要点  
通过强调抗病毒  
治疗在慢性乙型  
肝炎治疗中的重  
要性,总结慢性乙  
型肝炎抗病毒治  
疗中存在的问题。

紊乱,即对HBV及其抗原不产生免疫应答的免疫耐受状态,开辟乙肝特异性免疫治疗新途径<sup>[27]</sup>。

5.3.2 基因治疗:慢性乙型肝炎的基因治疗通过将外源基因导入细胞内而发挥抗病毒作用,是极具潜力的抗HBV治疗方法。包括RNA干扰技术<sup>[28-29]</sup>,反义寡脱氧核苷酸技术<sup>[30-31]</sup>,核酶技术<sup>[32]</sup>和DNA疫苗技术<sup>[33-35]</sup>。基因治疗是一种前景十分看好的针对慢性HBV感染的治疗方式。实际应用于临床还需要进一步提高治疗效果,寻找到有效的特异性基因进入被病毒感染肝细胞的方法和降低潜在的毒副作用等。

我国慢性乙型肝炎的治疗极不规范。本来感染性疾病的根本治疗是清除病原体,即抗病毒特异性治疗,但在慢性乙型肝炎患者的治疗中却往往被忽视,我国仅有18%左右的慢性乙型肝炎患者接受正规的抗病毒治疗。由此可见,我国慢性乙型肝炎的治疗任重而道远,正确认识慢性乙型肝炎抗病毒治疗的重要性十分必要。

## 6 参考文献

- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-861
- Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 249-267
- Kew MC. Geographical determinants of hepatitis disease burden. 11th International Symposium on Viral Hepatitis & Liver Disease Proceedings Book, 2004: 216-221
- Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61: 362-366
- 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 贺雄, 陈丽娟, 王骏, 林长缨, 白呼群, 严俊, 崔钢, 于竞进. 中国3岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究. *中华流行病学杂志* 2005; 26: 655-658
- de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodés J, Rosenberg W, Valla D; EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1: S3-S25
- Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-174
- Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 255-266
- 翁心华. 乙型肝炎的自然史: 对病毒治疗的启示. *中华传染病杂志* 2005; 23: 16-18
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73
- Mommeja-Marín H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003; 37: 1309-1319
- Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis* 2006; 193: 1258-1265
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-686
- Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-962
- Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Gane E, Kao JH, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-489
- 中华医学会肝病学分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 881-891
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129
- Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung JJ. Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 41: 1357-1364
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Arterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-2681
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfssohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-816
- Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- Perrillo RP. Current treatment of chronic hepatitis B: benefits and limitations. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1: 20-28
- Chun S, Zucker SD. Combination therapy for chronic hepatitis B: a one-two knockout punch, or a swing and a miss? *Gastroenterology* 2006; 130: 613-614; discussion 514-515
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695
- 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 alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-1217
- 27 Hui CK, Lau GK. Advances in immunomodulating therapy of HBV infection. *Int J Med Sci* 2005; 2: 24-29
- 28 Shlomai A, Shaul Y. Inhibition of hepatitis B virus expression and replication by RNA interference. *Hepatology* 2003; 37: 764-770
- 29 McCaffrey AP, Nakai H, Pandey K, Huang Z, Salazar FH, Xu H, Wieland SF, Marion PL, Kay MA. Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 639-644
- 30 Korba BE, Gerin JL. Antisense oligonucleotides are effective inhibitors of hepatitis B virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1995; 28: 225-242
- 31 Bartholomew RM, Carmichael EP, Findeis MA, Wu CH, Wu GY. Targeted delivery of antisense DNA in woodchuck hepatitis virus-infected woodchucks. *J Viral Hepat* 1995; 2: 273-278
- 32 Weinberg M, Passman M, Kew M, Arbuthnot P. Hammerhead ribozyme-mediated inhibition of hepatitis B virus X gene expression in cultured cells. *J Hepatol* 2000; 33: 142-151
- 33 Davis HL, Michel ML, Whalen RG. DNA-based immunization induces continuous secretion of hepatitis B surface antigen and high levels of circulating antibody. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1847-1851
- 34 Tacket CO, Roy MJ, Widera G, Swain WF, Broome S, Edelman R. Phase 1 safety and immune response studies of a DNA vaccine encoding hepatitis B surface antigen delivered by a gene delivery device. *Vaccine* 1999; 17: 2826-2829
- 35 Yang SH, Lee CG, Park SH, Im SJ, Kim YM, Son JM, Wang JS, Yoon SK, Song MK, Ambrozaitis A, Kharchenko N, Yun YD, Kim CM, Kim CY, Lee SH, Kim BM, Kim WB, Sung YC. Correlation of antiviral T-cell responses with suppression of viral rebound in chronic hepatitis B carriers: a proof-of-concept study. *Gene Ther* 2006; 13: 1110-1117

同行评价  
本文内容充实, 文笔流畅, 实用性  
强, 有一定的参考  
意义。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 欢迎订阅 2008 年《世界华人消化杂志》

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》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》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

《世界华人消化杂志》报道消化疾病的评论及临床和基础研究, 包括消化肿瘤学、消化感染病学、消化内科学、消化外科学、消化内镜学、消化影像学、消化介入治疗学、消化中医药、中西医结合学、消化基础研究、消化病理学、消化循证医学等内容。

《世界华人消化杂志》2008年由北京报刊发行局发行, 国际标准刊号 ISSN 1009-3079, 国内统一刊号 CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期每月8, 18, 28日, 月价72.00, 年价864元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址: 100023, 北京市2345信箱。联系电话: 010-85381901-638; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; <http://www.wjgnet.com>。