

# 乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗

朱传武, 王海燕, 方 焕

## ■背景资料

抗病毒治疗可阻止或减少乙型肝炎肝硬化的发生, 但对于已经形成肝硬化的患者如何控制病变进一步发展是肝病治疗领域的重要课题。研究表明, 干扰素和核苷(酸)类似物用于乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗同样是有有效的, 患者可获得显著的临床疗效。

朱传武, 王海燕, 方焕, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215007

朱传武, 教授, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事慢性乙型肝炎的临床与免疫学研究。

作者贡献分布: 本文由朱传武选题和审校, 王海燕与方焕参与文献检索和论文写作。

通讯作者: 朱传武, 医学博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 215007, 江苏省苏州市南门外西二路2号, 苏州市第五人民医院肝病科。zhuchw@126.com

电话: 0512-65180193

收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-05-07

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-05-28

## Antiviral therapy in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis

Chuan-Wu Zhu, Hai-Yan Wang, Huan Fang

Chuan-Wu Zhu, Hai-Yan Wang, Huan Fang, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, 2 Xier Road, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2011-01-17 Revised: 2011-05-07

Accepted: 2011-05-24 Published online: 2011-05-28

## Abstract

Antiviral therapy can lead to biochemical remission, histological improvement, and even complete reversibility of liver cirrhosis in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis, thereby significantly reducing the incidence of hepatic decompensation, hepatocellular carcinoma and liver disease-related death. Interferon alpha is not contraindicated in compensated cirrhosis and can be used in finite treatment for 6 or 12 months. Long-term treatment with nucleoside/nucleotide analogues is recommended for both compensated and decompensated cirrhosis. Biochemical and virological changes should be carefully monitored during antiviral treatment to promptly find viral breakthrough and prevent hepatitis B recurrence and liver failure. In addition, hepatocellular carcinoma is required to be screened in all cirrhotic patients.

Key Words: Liver cirrhosis; Hepatitis B virus; Antiviral therapy

Zhu CW, Wang HY, Fang H. Antiviral therapy in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(15): 1592-1597

## 摘要

乙型肝炎肝硬化患者接受抗病毒治疗可以获得生化学缓解和组织学改善, 部分患者甚至获得了肝硬化的完全逆转, 显著降低了肝脏失代偿、肝癌以及肝病相关死亡的发生。干扰素可用于代偿期肝硬化有限疗程的抗病毒治疗, 核苷(酸)类似物可用于代偿期和失代偿期肝硬化的长期抗病毒治疗。治疗期间需密切监测生化学和病毒学变化, 及早发现病毒学突破, 阻止肝炎复发和肝衰竭发生, 同时要加强对原发性肝癌的监测。

关键词: 肝硬化; 乙型肝炎病毒; 抗病毒治疗

朱传武, 王海燕, 方焕. 乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗. *世界华人消化杂志* 2011; 19(15): 1592-1597

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1592.asp>

## 0 引言

乙型肝炎肝硬化是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续感染和肝脏炎症长期发作的结果, 预后较差, 代偿期肝硬化5年生存率为80%-86%, 而失代偿期肝硬化仅为14%-35%<sup>[1-4]</sup>. 在肝硬化基础上, 原发性肝癌的年发病率为2%-3.7%, 5年累积发病率为10%-17%<sup>[2,4]</sup>. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的目标是控制肝脏病变进展, 减少肝衰竭、肝硬化及原发性肝癌的发生。在干扰素和核苷(酸)类似物相继被批准用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗以来, 大量的循证医学证据表明, 长期抑制或清除HBV可有效控制疾病的进展, 因此, 实现慢性乙型肝炎的治疗目标不仅是可能的而且是现实的。对于已经发展为乙型肝炎肝硬化或晚期肝纤维化患者, 研究证实抗病毒治疗也是非常重要的, 病毒的持续抑制可以减轻肝脏炎症和组织学损害, 减少并发症产生, 终末期肝病和肝癌的发病率显著下降<sup>[5]</sup>. 本文就乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗作一综述。

## ■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学第二医院感染科

## 1 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的必要性

既往认为, 乙型肝炎肝硬化一旦形成则不可逆转, 治疗主要采用支持、对症、预防和控制并发症等方法, 如条件许可, 肝脏移植是治疗晚期肝病的最佳方案, 但器官来源不足, 医疗费用昂贵极大地限制了移植技术带来的成效。在多因素回归分析中, 发现HBV是乙型肝炎肝硬化患者死亡的独立危险因素, HBeAg阳性的代偿期肝硬化患者发生e抗原血清转换后, 5年生存率为97%, 而HBeAg持续阳性者仅为72%<sup>[6]</sup>。干扰素抗病毒治疗显著改善了晚期肝纤维化患者的疾病进展<sup>[7]</sup>。特别是核苷(酸)类似物上市以来, 越来越多的证据显示, 乙型肝炎肝硬化采用抗病毒治疗可显著改善肝脏纤维化, 发生肝脏失代偿或肝癌的风险显著降低<sup>[8-10]</sup>。因此, 乙型肝炎肝硬化不可逆转的论断正在被颠覆, 国内外的慢性乙型肝炎防治指南均特别强调需对乙型肝炎肝硬化患者实施抗病毒治疗<sup>[11-14]</sup>。对于代偿期肝硬化抗病毒治疗的适应证, 不同的指南在建议上略有差异, 主要涉及到血清HBeAg的状态, HBV DNA的水平, 以及ALT有无异常等; 但对于失代偿期肝硬化, 各个指南在抗病毒治疗的建议上均是一致的, 只要能够检测出HBV DNA, 无论其水平高低, 以及ALT是否正常均需治疗。

## 2 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的药物

目前, 已经获准用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物有普通干扰素、聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦, 其中替诺福韦尚未在我国上市。在乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗中, 这些药物均已被采用, 并取得了较好的临床疗效。

**2.1 干扰素** 干扰素是正向免疫调节剂, 通过上调宿主免疫功能发挥抗病毒效应, 并有直接抑制病毒复制的作用。同时, 干扰素还具有内在的抗纤维化活性和直接抑制肝星状细胞激活的作用<sup>[15]</sup>。在肝硬化动物模型中, 干扰素可以降低胶原基因的转录并逆转肝硬化<sup>[16,17]</sup>。目前, 关于干扰素治疗乙型肝炎肝硬化国际上的治疗指南尚存在不同的观点, 有推荐应用的也有主张避免应用的<sup>[12-14]</sup>。一项早期的研究发现, 干扰素治疗18例失代偿期肝硬化患者, 6例获得持续HBV DNA阴转和HBeAg消失, 并伴随ALT复常和肝病缓解, 但5例出现严重细菌感染, 9例出现病情恶化<sup>[18]</sup>。另一项低剂量干扰素治疗48 wk的失代

偿期肝硬化患者, 66%获得了病毒的持续抑制和HBeAg消失, 但细菌感染、肝炎发作和食管静脉曲张破裂出血等也较常见<sup>[19]</sup>。因此, 对于失代偿期肝硬化, 由于肝脏储备功能差, 应用干扰素后激活的免疫功能在清除病毒的同时, 可能会导致大量肝细胞的破坏而直接引起肝衰竭, 故干扰素已被列为治疗失代偿期肝硬化的禁忌证。在代偿期肝硬化患者中, 发现干扰素抗病毒疗效甚至优于无肝硬化患者<sup>[1]</sup>。Fattovich等<sup>[20]</sup>研究了40例干扰素治疗的HBeAg阳性肝硬化患者, 随访7年后, 67%的患者出现了e抗原消失, 并与ALT复常、HBsAg消失和肝病相关死亡的减少密切相关。干扰素也显著降低了肝硬化患者肝癌发生的风险<sup>[21]</sup>。1例接受干扰素治疗的患者, 5年后肝硬化完全消失<sup>[22]</sup>。Buster等<sup>[23]</sup>进一步研究了干扰素治疗晚期肝纤维化的疗效和安全性, 70例Ishak纤维化积分为4-6分的代偿期患者为研究组, 以169例无晚期肝纤维化患者作为对照, PEG-IFN  $\alpha$ -2b的剂量为100  $\mu$ g, 每周1次, 疗程52 wk, 在停药24 wk后晚期肝纤维化组发生e抗原血清转换、病毒载量低于 $10^7$  copies/L及肝脏纤维化的改善均显著优于无纤维化组; 24例肝硬化患者病毒学应答率也显著优于无肝硬化组。严重不良反应的发生率两组间无差别, 但乏力、食欲不振和血小板减少症在晚期肝纤维化组更常见。研究结果提示, 干扰素治疗代偿期肝硬化是有效而安全的。

**2.2 拉米夫定** 拉米夫定是第一个获准使用的口服核苷类抗乙型肝炎病毒药物, 具有良好的安全性, 因此, 拉米夫定较早用于乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗。无论是代偿期或是失代偿期肝硬化, 无论HBeAg是阳性或是阴性, 较多的研究表明, 拉米夫定100 mg每天1次能够有效抑制乙型肝炎病毒的复制, 显著提高了患者的生存率, 降低了肝移植的需求。Villeneuve等<sup>[24]</sup>报道了35例肝硬化患者接受拉米夫定治疗, 大多数患者肝功能获得缓慢而持续的改善, 治疗9 mo以后改善最为明显。多数患者在连续治疗6 mo后即获得了显著的生化指标和Child-Pugh评分的改善, 其中2例等候肝移植的患者因为临床病情稳定而退出移植候选名单。一组23例Child-Pugh评分为10分以上的患者, 在接受拉米夫定治疗后, 14例Child-Pugh评分下降超过3分, 而对照组中无1例能够获得这样的临床应答<sup>[25]</sup>。对于接受拉米夫定2-3年较长疗程治疗的患者, 肝活检证实部分患者肝硬化完全缓解<sup>[26,27]</sup>。Liaw等<sup>[5]</sup>进行

### ■ 研发前沿

目前用于慢性乙肝抗病毒治疗的两大类药物均可用于乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗, 但如何选择合理的抗病毒疗法, 临床医师需考虑患者、病毒、药物、甚至经济的因素, 以使患者获得安全而有效的治疗。

## ■相关报道

中国、亚太、美国、欧洲慢性乙肝防治指南均强调了乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的重要性,并对治疗措施提出了一些具体的建议,但各个指南在推荐的治疗方法上还存在一些差别,这主要是由于目前肝硬化的抗病毒临床资料尚有限,并且各国在可获得的药物、治疗经费等方面也略有不同。

的一项拉米夫定国际多中心、随机双盲、安慰剂对照研究,旨在探讨拉米夫定治疗对肝硬化或晚期肝纤维化患者出现肝性脑病、肝癌、自发性细菌性腹膜炎、食管静脉曲张破裂出血及肝病相关死亡等病情进展的影响。结果表明,平均治疗32.4 mo,拉米夫定治疗组7.8%的患者出现病情进展,3.4%的患者Child-Pugh评分增加,3.9%的患者发生肝癌,而安慰剂对照组则分别为17.7%、8.8%和7.4%,两组间存在显著的统计学差异。49%的拉米夫定治疗患者出现了YMDD基因型耐药,发生耐药变异后易于导致Child-Pugh评分的增加。拉米夫定治疗组和安慰剂对照组在不良事件发生率上没有差异。结果提示,拉米夫定治疗肝硬化或晚期肝纤维化疗效确切而安全,显著延缓了疾病的进展。另一项前瞻性研究比较了拉米夫定治疗慢性乙型肝炎和肝硬化4年的疗效和耐药率,发现拉米夫定对各治疗组HBV DNA的抑制和ALT的降低具有同等疗效,各组血清白蛋白和血小板计数均上升,其中白蛋白增加的幅度以失代偿期肝硬化最为显著,代偿期肝硬化次之,慢性乙型肝炎最低;大多数失代偿期肝硬化患者腹水、肝性脑病和黄疸改善;4年的累积病毒学突破率为53%,失代偿期肝硬化患者发生病毒学突破后更易出现肝脏衰竭<sup>[28]</sup>。在拉米夫定治疗对肝硬化门静脉高压影响的研究中,发现19例HBeAg阴性的肝硬化患者在拉米夫定治疗12 mo时,除1例以外,18例患者肝静脉压力梯度(HVPG)均显著下降;13例HVPG基线值为12 mmHg以上的患者中有10例HVPG下降超过20%或低于12 mmHg的阈值,出现病毒学突破的患者HVPG增加<sup>[29]</sup>。由于拉米夫定耐药变异率较高,出现病毒学突破后即使采用挽救性治疗,也会发生较高的肝脏失代偿<sup>[30]</sup>。因此,拉米夫定的低耐药基因屏障使其在肝硬化抗病毒治疗中的疗效受限。

**2.3 阿德福韦酯** HBeAg阳性或阴性慢性乙型肝炎患者口服阿德福韦酯10 mg,每日1次,疗程1年,HBV DNA的PCR不可检测率分别为21%和51%<sup>[6,31]</sup>,病毒抑制率低于其他的核苷(酸)类似物<sup>[14]</sup>,因此,阿德福韦酯较少单药用于乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗。Kim等<sup>[32]</sup>报道了18例失代偿期肝硬化患者接受阿德福韦酯单药治疗24 wk,HBV DNA的不可检测率为83%,ALT复常率为78%,Child-Pugh、MELD评分分别下降3分、5分。1组32例失代偿期肝硬化患者接受阿德福韦酯治疗48 wk,肝功能的恢复、HBV DNA和

HBeAg的阴转率随治疗时间的延长而增加,血清肝纤维化指标比治疗前显著下降,未发现药物相关的肾脏损害<sup>[33]</sup>。在Hadziyannis等<sup>[34]</sup>的一项阿德福韦酯5年临床研究中,发现治疗前12例具有桥型纤维化或肝硬化患者,7例Ishak纤维化评分至少改善2分以上,4例肝硬化患者中有3例评分改善达到4分,显示阿德福韦酯的长期治疗可以逆转肝纤维化。当发生阿德福韦酯临床耐药以后,Ishak纤维化评分会恶化<sup>[34]</sup>。Schiff等<sup>[35]</sup>报道了阿德福韦酯治疗226例拉米夫定耐药等待肝移植的患者,经过阿德福韦酯治疗后,病毒复制被显著抑制,部分患者出现HBeAg消失和e抗原血清转换;大多数患者肝功能指标包括白蛋白、总胆红素和凝血酶原时间恢复正常;MELD评分改善。治疗48 wk时,91%的患者Child-Pugh评分减少1分以上,使患者能够存活到有机会接受肝脏移植,也有患者因为临床改善而退出移植候选名单。阿德福韦酯因为具有潜在的肾脏毒性,因此,在治疗中必须密切监测肾功能。Lee等<sup>[36]</sup>报道了1例肝硬化患者接受阿德福韦酯治疗1.5年后,出现严重低磷血症,表现为全身骨痛,碱性磷酸酶升高,骨密度降低等症状,在纠正低磷后症状缓解。

**2.4 恩替卡韦** 因为能够快速抑制HBV复制,且耐药基因屏障较高,因此,2009年欧洲肝病治疗指南推荐恩替卡韦作为乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的一线药物,但其安全性资料尚不足<sup>[14]</sup>。恩替卡韦治疗晚期肝纤维化或肝硬化,1年后Ishak评分改善的患者接近60%,但用于治疗拉米夫定耐药的患者的改善率为43%<sup>[37]</sup>。Pozzi等<sup>[38]</sup>报道1例肝硬化患者因干扰素疗效不佳接受恩替卡韦治疗,治疗前HBV DNA载量为 $4 \times 10^9$  IU/L, HVPG为29 mmHg。恩替卡韦治疗3 mo以后,HBV DNA阴转,9 mo以后, HVPG下降到24 mmHg,提示恩替卡韦持续抑制病毒复制可以使门静脉压力下降。一组70例失代偿期肝硬化患者应用恩替卡韦0.5 mg,每日1次,治疗12 mo时HBV DNA阴转率为92.3%,HBeAg消失率为54%,Child-Pugh和MELD评分均改善,66%的患者Child-Pugh评分为A级,49%的患者获得Child-Pugh 2分以上的改善,1年累积非移植存活率为87.1%<sup>[9]</sup>。在另一研究中,104例肝硬化患者接受恩替卡韦初始抗病毒治疗,96 wk时98.1%的患者HBV DNA低于检测下限,ALT复常率为80.7%,在HBeAg阳性患者中,e抗原血清转换率为13.9%;HBV基因型与恩替卡韦疗效无关<sup>[39]</sup>。结果同样表明,恩替卡韦治

疗乙型肝炎肝硬化具有确切的疗效。

**2.5 替比夫定** 三期临床研究证实替比夫定具有良好的抗病毒和改善肝纤维化作用<sup>[40]</sup>。对治疗前具有桥型纤维化或肝硬化(Ishak评为4-6分)患者, 在治疗后Ishak评分降为0-3分的患者中, HBeAg阳性患者占68%, 阴性患者占56%; 而基线Ishak评分为0-3分的患者, 治疗1年后仅1%的患者进展到3分以上<sup>[40]</sup>。Gane等<sup>[41]</sup>进行了一项国际多中心、随机、双盲、对照研究, 比较了替比夫定和拉米夫定治疗失代偿期肝硬化2年的结果, 发现替比夫定治疗组ALT复常率为58%, HBV DNA不可检测率为47%, 病毒学突破率为29%, 拉米夫定治疗组分别为50%, 36%和39%; 24 wk和2年生生存率替比夫定组分别为96%和83%, 拉米夫定组分别为91%和75%; 替比夫定组病死率为16%, 拉米夫定组为22%; 替比夫定组严重不良事件发生率为55%, 拉米夫定组为61%, 两组均无横纹肌溶解或乳酸酸中毒发生。结果提示, 替比夫定治疗失代偿期肝硬化在安全性上与拉米夫定相似, 在疗效上似乎优于拉米夫定, 这也是迄今为止国际上治疗乙型肝炎肝硬化一项设计良好的头对头研究。

**2.6 替诺福韦** 替诺福韦具有强力的抗病毒活性、良好的安全性和很低的耐药性, 因此, 替诺福韦也被美国和欧洲肝病指南推荐作为乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的一线药物<sup>[13,14]</sup>。由于替诺福韦获得批准用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的时间不长, 所以, 目前在乙型肝炎肝硬化治疗中其临床报道则更少。Ratziu等<sup>[42]</sup>报道1例肝硬化患者用拉米夫定抗病毒治疗, 出现YMDD变异后改为阿德福韦酯治疗, 2年后又出现rtN236T和rtA181T变异, 导致病毒学突破, 肝炎再发, 肝脏失代偿, 服用替诺福韦后获得了持续的病毒抑制, 逆转了肝功能衰竭。另1例病理证实为乙型肝炎肝硬化混合HIV感染的患者接受替诺福韦治疗后, 发生了肝硬化的逆转, 血小板计数、血清纤维化指标、腹部超声和胃肠内镜检查均恢复正常<sup>[43]</sup>。Matthews等<sup>[44]</sup>用替诺福韦治疗了7例HBV/HIV混合感染的肝硬化患者, 基线时HBV DNA均值为 $6.23 \times 10^7$  copies/mL, 此前患者均接受过拉米夫定治疗, 在替诺福韦治疗28 mo以后, 患者所有实验室指标均改善, 其中白蛋白和凝血酶原时间显著改善; 3例Child-Pugh B或C级患者变为A级, 其中1例退出了肝移植候选名单; 4例HBeAg阳性患者中, 3例HBeAg阴转, 其中2例发生e抗原血清转换; 平均HBV DNA水平低于35

copies/mL, 提示在此类患者的抗病毒治疗中, 替诺福韦具有改善肝功能, 逆转肝纤维化的作用。

### 3 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的疗程

代偿期肝硬化患者接受干扰素治疗时, 2005年更新的亚太肝病共识建议其疗程可以参考慢性乙型肝炎的方案, 即HBeAg阳性患者治疗4-6 mo, HBeAg阴性患者治疗12 mo<sup>[45]</sup>。对于接受核苷(酸)类似物治疗的代偿期肝硬化患者, 应该考虑长期治疗, 如果是HBeAg阳性患者发生了e抗原血清转换, 那么再巩固治疗6 mo后可以停药, 而对HBeAg阴性患者需在HBsAg阴转后才能停药, 但停药后均需密切监测病毒学复发和肝炎再发。对于失代偿期肝硬化患者则不能停药, 需要接受长期的核苷(酸)类似物抗病毒治疗<sup>[13]</sup>。

### 4 结论

乙型肝炎肝硬化在HBV复制的情况下, 更易出现病情进展, 导致肝脏失代偿、肝癌及肝病相关死亡的增加, 抗病毒治疗有利于控制肝病进展, 减少终末期肝病产生, 甚至完全逆转肝脏纤维化。干扰素不能治疗失代偿期肝硬化, 但代偿期肝硬化可用干扰素治疗, 最好从小剂量开始, 根据患者的耐受情况逐步增加到预定的治疗剂量, 并在治疗中密切监测疗效及安全性。核苷(酸)类似物因其具有良好的安全性而成为目前乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的主要药物, 由于各个药物之间在抗病毒活性和耐药基因屏障方面存在差别, 因此, 最好选择抗病毒活性强, 耐药基因屏障高的药物作为一线治疗药物。但因各地医保政策的差异及患者经济承受能力的不同, 在选择耐药性较低的药物时最好加上另一个无交叉耐药的核苷(酸)类似物联合治疗。无论是代偿期或失代偿期肝硬化, 在接受核苷(酸)类似物治疗期间均需加强与患者沟通, 保持良好的依从性, 密切监测病毒学突破, 以便适时加以处置, 防止肝脏失代偿。同时, 所有接受抗病毒治疗的患者需定期检测甲胎蛋白, 以及做肝脏影像学检查。

### 5 参考文献

- 1 Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142-152
- 2 Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-352
- 3 Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M,

### ■创新盘点

本文重点综述了乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的进展, 较为系统地介绍了目前抗病毒药物在肝硬化治疗中的疗效与安全性, 为临床医师对肝硬化患者进行合理的抗病毒治疗提供一定的参考。

## ■同行评价

本文文献复习较全面,对于当前乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗具有较好参考价值。

- Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57: 84-90
- 4 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50
- 5 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531
- 6 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-807
- 7 Poynard T, Massard J, Rudler M, Varaud A, Lebray P, Moussalli J, Munteanu M, Ngo Y, Thabut D, Benhamou Y, Ratzu V. Impact of interferon-alpha treatment on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: an overview of published trials. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 916-922
- 8 Lim CY, Kowdley KV. Optimal duration of therapy in HBV-related cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 2-6
- 9 Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 176-182
- 10 杨清, 龚作炯, 胡丹凤. 阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者96周的临床观察. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 515-519
- 11 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 881-891
- 12 Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283
- 13 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- 14 EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242
- 15 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- 16 Inagaki Y, Nemoto T, Kushida M, Sheng Y, Higashi K, Ikeda K, Kawada N, Shirasaki F, Takehara K, Sugiyama K, Fujii M, Yamauchi H, Nakao A, de Crombrughe B, Watanabe T, Okazaki I. Interferon alfa down-regulates collagen gene transcription and suppresses experimental hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2003; 38: 890-899
- 17 Mathew TC, Abdeen S, Dashti H, Mathew E, Al-Bader A. Effect of alpha-interferon and alpha-tocopherol in reversing hepatic cirrhosis in rats. *Anat Histol Embryol* 2007; 36: 88-93
- 18 Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104: 1116-1121
- 19 Marcellin P, Giuily N, Lioriot MA, Durand F, Samuel D, Bettan L, Degott C, Bernuau J, Benhamou JP, Erlinger S. Prolonged interferon-alpha therapy of hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 1: 21-26
- 20 Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997; 26: 1338-1342
- 21 Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46: 45-52
- 22 Malekzadeh R, Mohammadnejad M, Rakhshani N, Nasser-Moghaddam S, Merat S, Tavangar SM, Sohrabpour AA. Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 344-347
- 23 Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, Flisiak R, Zondervan PE, Schalm SW, Janssen HL. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007; 46: 388-394
- 24 Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, Leduc R, Peltekian K, Wong F, Margulies M, Heathcote EJ. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-210
- 25 Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001; 34: 411-416
- 26 Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, Lagget M, Taak NK, Woessner MA, Gardner SD. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 42: 173-179
- 27 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
- 28 Nishida T, Kobashi H, Fujioka S, Fujio K, Takaguchi K, Ikeda H, Kawaguchi M, Ando M, Araki Y, Higashi T, Shoji B, Takaki A, Iwasaki Y, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K. A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 794-803
- 29 Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougiumtzan A, Papatheodoridis G, Tzourmakliotis D, Karamanolis D, Burroughs AK, Archimandritis A, Raptis S, Avgerinos A. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009; 51: 468-474
- 30 Joo MK, Yeon JE, Kim JH, Jung YK, Lee SJ, Kim JH, Yim HJ, Byun KS, Park JJ, Kim JS, Bak YT. Chronic cirrhotic hepatitis B patients with a high incidence of hepatic decompensation after viral breakthrough with lamivudine-resistant mutants and during rescue treatment. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1514-1521
- 31 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 for the treatment of hepatitis B e antigen-positive

- chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-816
- 32 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
- 33 杨清, 龚作炯, 胡丹凤. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床观察. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 821-824
- 34 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borroto-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-1751
- 35 Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann H, Samuel D, Zeuzem S, Villeneuve JP, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Brosgart C, Chuck S. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007; 13: 349-360
- 36 Lee HJ, Choi JW, Kim TN, Eun JR. [A case of severe hypophosphatemia related to adefovir dipivoxil treatment in a patient with liver cirrhosis related to hepatitis B virus]. *Korean J Hepatol* 2008; 14: 381-386
- 37 Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette H, Janssen HL, Han SH, Goodman Z, Yang J, Brett-Smith H, Tamez R. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2776-2783
- 38 Pozzi M, Pizzala DP, Maldini FF, Doretto A, Ratti L. Portal pressure reduction after entecavir treatment in compensated HBV cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 231-235
- 39 徐严, 王江滨, 徐杰, 焦健, 张永贵, 季尚玮, 赵平, 郭宏华, 李岩, 周长玉. 恩替卡韦治疗104例乙型肝炎肝硬化患者96周的疗效观察. *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 109-112
- 40 Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-2588
- 41 Gane EJ, Gane E, Chan HL, Choudhuri G, Suh DJ, Chutaputti A, Safadi R, Tanwandee T, Thonsawat S, Assy N, Sarin SK, Bao W, Trylesinski A, Avila C. Treatment of decompensated HBV-cirrhosis: results from 2-year randomized trial with telbivudine or lamivudine, Chan HL, Choudhuri G, Suh DJ, Chutaputti A, Safadi R, Tanwandee T, Thonsawat S, Assy N, Sarin SK, Bao W, Trylesinski A, Avila C. Treatment of decompensated HBV-cirrhosis: results from 2-year randomized trial with telbivudine or lamivudine. *J Hepatol* 2010; 52 (suppl No 1): S4
- 42 Ratzu V, Thibault V, Benhamou Y, Poynard T. Successful rescue therapy with tenofovir in a patient with hepatic decompensation and adefovir resistant HBV mutant. *Comp Hepatol* 2006; 5: 1
- 43 Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas JM, Chaix ML, Viard JP, Pol S. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007; 12: 279-283
- 44 Matthews GV, Cooper DA, Dore GJ. Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2007; 12: 119-122
- 45 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

编辑 李军亮 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 汤姆森-路透公布 2009 年 WJG 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology* (WJG)(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, WJG在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)