

HBV相关性肝衰竭的抗病毒治疗

汪茂荣, 李平

■背景资料

肝衰竭(LF)发病凶险、进展迅速,若不进行必要的干预,生存率很低。在我国,引起LF的病因主要是乙型肝炎病毒(HBV),占80%以上。既往关于HBV相关性LF的治疗,主要强调对症和支持治疗,鲜有抗病毒对因治疗的循证医学证据。

汪茂荣, 李平, 中国人民解放军第八一医院全军肝病中心 江苏省南京市 210002

汪茂荣, 主任医师, 教授, 主要从事病毒性肝炎、重症肝病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文由汪茂荣、李平共同完成, 汪茂荣审校。

通讯作者: 汪茂荣, 教授, 210002, 江苏省南京市杨公井34标34号, 中国人民解放军第八一医院全军肝病中心。

maorongwang@gmail.com

电话: 025-80864021

收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-05-17

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-05-28

Value of antiviral therapy in patients with hepatitis B virus-related liver failure

Mao-Rong Wang, Ping Li

Mao-Rong Wang, Ping Li, Center for Liver Diseases, the 81st Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Mao-Rong Wang, Center for Liver Diseases, the 81st Hospital of Chinese PLA, No.34, Biao 34, Yanggongjing Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. maorongwang@gmail.com

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

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

Abstract

Hepatitis B virus (HBV)-induced liver failure is a severe disease that is difficult to treat and has a high mortality. Oral nucleos/tide analogues (NAs) are a useful therapy for HBV-related liver failure. Numerous studies have shown that oral NAs can efficiently improve liver function, prolong survival duration and delay or obviate the need for liver transplantation in some patients. Antiviral treatment may play an important role in the management of patients with HBV-related liver failure. This article will focus on currently used antiviral agents for the treatment of HBV-related liver failure.

Key Words: Hepatitis B virus; Liver failure; Antiviral treatment; Nucleos/tide analogues

Wang MR, Li P. Value of antiviral therapy in patients with hepatitis B virus-related liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(15): 1598-1603

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关性

肝衰竭(liver failure, LF)是临床常见的严重肝病症候群,其治疗难度大、病死率高、预后差。核苷(酸)类似物(nucleos/tide analogues, NAs)抗病毒在慢性乙型肝炎中的显著疗效,使其在HBV相关性LF患者中的应用价值越来越受到重视。2000年以来,有学者将NAs用于LF的治疗,通过抗病毒,可有效抑制HBV DNA的复制,改善LF患者的肝功能,延长生存期,延缓或减少肝移植的需求。因此NAs抗病毒治疗对于HBV相关性LF可能具有重要的临床意义。本文重点对NAs在HBV相关性LF患者中抗病毒治疗的研究进行综述。

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝衰竭; 抗病毒治疗; 核苷类药物

汪茂荣, 李平. HBV相关性肝衰竭的抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2011; 19(15): 1598-1603

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1598.asp>

0 引言

肝衰竭(Liver failure, LF)发病凶险、进展迅速,若不进行必要的干预,生存率很低。在我国,引起LF的病因主要是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),占80%以上。既往关于HBV相关性LF的治疗,主要强调对症和支持治疗,鲜有抗病毒对因治疗的循证医学证据。2006年我国制定了《肝衰竭诊疗指南》,其中对HBV DNA阳性的LF患者,推荐尽早酌情使用核苷(酸)类似物(nucleos/tide analogues, NAs)治疗。然而,当时循证医学依据主要来源于专家、权威的经验和建议。随着新NAs上市品种的增加和治疗范围的拓宽,越来越多的研究证据表明, NAs抗病毒在HBV相关性LF治疗中有着重要作用。

1 LF定义和分类^[1]

LF是多种因素引起严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。根据病理组织学特征和病情发展速度, LF可分为急性、亚急性、慢加急性(亚急性)和慢性四

■同行评议者

张占卿, 主任医师, 上海市公共卫生中心

类. 急性LF的特征是起病急, 发病2 wk内出现以Ⅱ度以上肝性脑病为特征的LF症候群; 亚急性LF起病较急, 发病15 d-26 wk内出现LF症候群; 慢加急性(亚急性) LF是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿; 慢性LF是在肝硬化基础上, 肝功能进行性减退, 导致以腹水或门静脉高压、凝血功能障碍和肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿. 国外LF主要由药物或酒精性肝损害引起, 多表现为急性或亚急性, 而我国主要是HBV感染, 大部分LF则表现为慢加急性或慢性LF.

2 HBV相关性LF抗病毒治疗

目前临床上常用的NAs主要有拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、恩替卡韦和替诺福韦等. 这些抗病毒药物机理相同, 均通过作用于HBV逆转录酶, 抑制HBV的复制, 从而减轻肝脏免疫损伤, 有利于肝脏功能恢复. 但由于NAs抑制病毒需要一个时效过程, 故文献关于NAs治疗急性和亚急性LF疗效的报道较少, 大部分文献报道慢性和慢加急性LF患者疗效. 本文亦重点总结这5种NAs在这两类LF患者中的治疗效果.

2.1 拉米夫定 拉米夫定作为第一个获批的口服抗HBV药物, 其问世大大推动了慢性乙型肝炎治疗的进程. 国内外已有多项研究^[2-11]对其在LF患者中的应用进行了报道. 多数研究认为拉米夫定能抑制LF患者的HBV DNA水平, 改善Child-Turcotte-Pugh(CTP) 评分, 提高疾病的好转率、改善临床症状, 并且证实拉米夫定治疗LF是安全的.

在慢性LF患者中, 最早一项研究显示^[2]: 18例患者接受150 mg/d拉米夫定治疗, 在治疗8 wk后所有患者HBV DNA均转阴, 治疗至6 mo时有3例患者出现HBeAg血清学转换. 和治疗前比较, 这些患者的转氨酶水平和CTP评分明显改善, 且自发性腹膜炎、肝性脑病等并发症也是较治疗前明显减少. 研究者认为, 拉米夫定抗病毒治疗能促使e抗原转换, 并能明显改善肝脏的临床和生化功能. 一项随机双盲对照研究显示^[3]: 46例CTP \geq 10分的慢性LF患者随机分两组, 接受拉米夫定治疗的23例患者CTP评分由11下降为8分, 其中有14例(60.9%)CTP改善 \geq 3分; 而未接受拉米夫定治疗对照组CTP平均由11分上升为12分, 两组比较有明显差异($P = 0.016$). 在相同基础病情条件下, 拉米夫定治疗组只有34.8%最终接受了原位肝移植(OLT), 平均等待时间

为3.5(1-32) mo; 而对照组有73.9%接受了肝移植, 平均等待时间为3(1-14) mo. 拉米夫定治疗组的存活期和等待肝移植时间显著优于对照组($P < 0.001$). 因此, 对于慢性LF患者来说, 拉米夫定治疗可以稳定或者改善肝脏的功能, 可以减少或者延迟肝移植手术治疗的需要^[4,5], 还可以预防手术后HBV的再感染.

在急性LF患者中, 拉米夫定同样有效. Schmilovitz-Weiss等^[6]报道15例急性LF患者接受拉米夫定100 mg/d治疗后, 13例(86.6%)患者出现病情改善. 他们在3 d内肝性脑病减轻、1 wk内凝血功能好转, 4 wk内HBV DNA转阴, 8 wk内转氨酶正常. Tillmann等^[7]观察17例急性LF患者接受拉米夫定100 mg/d或150 mg/d治疗, 同时设20例未接受拉米夫定治疗者为对照组. 结果显示治疗组患者均未出现LF相关并发症, 其中14例(82.4%)病情好转, 而对照组只有4例(20%)好转, 两组有明显差异($P < 0.001$). 日本学者^[8]回顾性分析33例B基因型的急性LF患者, 拉米夫定治疗组死亡率为30%, 而对照组死亡率为74%, 两组亦具有明显差异($P = 0.029$).

但是尚有少部分学者认为拉米夫定治疗效果欠佳. Fontana等^[12]对等待肝移植的LF患者进行研究, 对162例服用拉米夫定和147例未服用拉米夫定的患者进行比较, 发现拉米夫定并没有显著改善患者的症状和提高生存率, 只是推迟了需要肝移植的时间. Chan等^[13]对慢性乙型肝炎急性发作时使用拉米夫定预防LF发生进行了研究, 通过对治疗组28例和对照组18例的观察表明, 治疗组6例(21.4%)和对照组5例(27.8%)分别发生了LF($P = 0.62$), 这部分患者最终死亡或进行了肝移植. 因此作者认为, 拉米夫定对于慢性乙型肝炎急性发作的患者并不能有效预防LF的发生.

拉米夫定治疗LF有效, 但存有潜在的风险, 即长期用药后出现的病毒耐药. 报道显示拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的第1年变异率为15%-30%, 5年变异率更高达70%^[14,15]. 尽管较治疗前患者血清中HBV DNA载量下降、肝功能好转, 但是由于病毒的变异, 体内变异病毒大量复制, 将导致肝脏炎症^[16]. 而病毒变异后出现的肝脏炎症往往更为严重, 对于LF患者来说, 更需要小心和谨慎^[17]. 同样肝移植术后的患者如果出现拉米夫定耐药, 由于病毒大量复制, 将大大增加移植后病毒复制的危险^[18,19]. 因此, 所有接受拉米夫定治疗的LF患者需要密切监测体内HBV

■研发前沿

在LF患者中如何长期稳定的使用抗病毒药物, 则是目前所面临的亟待解决的问题.

■应用要点

在具体的实际工作中,应根据抗病毒药物的种类和特点,患者的病情状况、经济能力、依从性等进行全面评估后,选择合适的LF抗病毒治疗药物。

DNA的水平,在出现病毒载量上升时,应及时调整治疗。

2.2 阿德福韦酯 国内外将阿德福韦酯作为LF患者初始治疗的研究较少,2003年Schiff等^[20]报道了128例慢性LF患者在出现拉米夫定耐药(LAM-R)后接受阿德福韦酯治疗的研究。这些患者在接受阿德福韦酯治疗的同时,大部分继续了拉米夫定的治疗。尽管患者体内优势株病毒是LAM-R病毒,但阿德福韦酯治疗仍表现出较好的疗效。治疗24 wk时,92%的患者CTP评分得到稳定或者改善;48 wk时,HBV DNA平均下降了 $4.1\log_{10}$ copies/mL,其中81%患者的血清HBV DNA不可检测,血清ALT、白蛋白、胆红素及凝血酶原时间复常率分别为76%、81%、50%、83%;治疗48 wk未发现阿德福韦酯耐药变异。2007年Schiff等^[21]增加了患者数量,再次报道LAM-R的慢性LF患者接受阿德福韦酯治疗的效果。226例患者在治疗48 wk时,HBV DNA较基线平均下降了 $3.5\log_{10}$ copies/mL。治疗48 wk和96 wk后,分别有59%和65%的患者血清HBV DNA转阴。48 wk后ALT、白蛋白、胆红素、PT的好转率分别为77%、76%、60%、84%。他们认为,阿德福韦酯治疗LAM-R突变的慢性LF患者可获得显著病毒学、生化学和临床参数的改善。国内亦有1篇文献^[22]报道在慢性LF患者拉米夫定耐药变异后联合阿德福韦酯治疗的效果。联合治疗24 wk后,患者ALT、AST、胆红素、白蛋白、PTa水平较联合治疗前明显改善,ALT、AST、胆红素复常率分别为57.1%、42.8%、50.0%;HBV DNA $<10^5$ copies/L、HBeAg转阴、抗-HBe出现的比例分别为50.0%、28.4%和7.1%;腹水全部消退,且对肾功能无明显影响,治疗期间亦未观察到阿德福韦酯相关变异。他们同样认为阿德福韦酯联合拉米夫定治疗LMV-R的慢性LF患者的疗效肯定、安全性好。

阿德福韦酯治疗LF也存在一些不足,Thabut等^[23]报道了1例慢性LF患者服用拉米夫定出现YMDD变异后换用阿德福韦酯,虽然控制了HBV DNA的复制,但是并没有成功挽救患者的生命。他们认为在LF患者抗病毒治疗过程中,只要出现HBV DNA突破,就应立即给予其他抗病毒药物,而不应该等待到转氨酶异常后再换用其他抗病毒药。阿德福韦酯的耐药变异较低,且即使阿德福韦酯出现耐药变异后,加用拉米夫定也是有效的^[24]。但是在拉米夫定优先耐药的情况下,附加的拉米夫定治疗究竟能维持多久

仍是不确定的。阿德福韦酯治疗还存在一个问题便是潜在的肾毒性。由于LF患者的肝脏功能恶化、腹水、感染、利尿剂的使用等因素影响,阿德福韦酯治疗的LF患者中,肾毒性的发生率高达28%/年^[25]。这使得阿德福韦酯作为LF患者的初始治疗受到一定程度的限制。

2.3 替比夫定 国外尚未见关于替比夫定治疗LF的报道。国内张弘等^[26]将40例慢性LF患者随机分为替比夫定治疗组和护肝降酶一般治疗对照组,每组各20例。治疗4 wk时,治疗组与对照组ALT复常率和HBV DNA转阴率分别为20.5%和5.0%;12 wk时,两组ALT复常率和HBV DNA转阴率分别为60.0%和15.0%;24 wk时,两组ALT复常率和HBV DNA转阴率分别为100.0%和10.0%;治疗组与对照组HBeAg转阴例数分别为9例和1例。治疗12 wk时治疗组与对照组CPT评分分别下降至 (6.5 ± 0.9) 分和 (7.84 ± 0.9) 分;24 wk时分别下降至 (5.24 ± 0.9) 分和 (7.14 ± 0.9) 分,具有显著差异($P<0.05$)。2组治疗24 wk时,均未发现明显的不良反应。这些结果初步提示替比夫定治疗LF的有效性。梁静等^[27]报道了替比夫定治疗肝硬化患者的研究,40例患者接受替比夫定治疗,另40例患者接受拉米夫定治疗作为对照,在替比夫定治疗48 wk时,ALT、AST明显下降,白蛋白、胆红素、PTa及CTP评分等指标均有所改善;92.5% (37/40)的患者HBV DNA转阴,35.0% (7/20)的患者出现了HBeAg血清学转换,明显高于拉米夫定治疗组($P<0.05$),同时治疗48 wk时替比夫定组YMDD变异率仅为5.0%。他们认为替比夫定能快速有效抑制乙型肝炎肝硬化患者的病毒复制,使HBV DNA水平下降,同时可以改善肝功能,且耐药率较低。

2.4 恩替卡韦 恩替卡韦能够快速抑制病毒,包括LAM-R病毒^[28],对HBV相关LF也同样有效。Shim等^[29]利用恩替卡韦作为慢性LF患者初治的抗病毒药物,55例患者接受了12 mo的恩替卡韦治疗后,49%的患者CTP评分改善 ≥ 2 分,92.3%的患者HBV DNA转阴,54%的患者出现HBeAg消失。结果提示恩替卡韦能明显改善慢性LF患者的病情。国内肖光明等^[30]对78例慢性LF病例进行对照研究,根据肝功能、PTa及HBV DNA变化情况,他们发现在慢性LF早期治疗组中,恩替卡韦治疗有效率明显高于对照组($P=0.0275$),而在中、晚期治疗组中无明显差异($P=0.4687$)。由此他们认为:恩替卡韦在慢性LF早期应用可以提高疗效,但对中期和晚期的LF疗效可能没

有影响。

在慢加急性LF患者中, 舒欣等^[31]分析了59例HBeAg阴性患者短期使用恩替卡韦的疗效。与73例常规治疗者相比, 抗病毒组存活32例(54.2%), 常规治疗组存活26例(35.6%), 抗病毒治疗组存活率明显高于常规治疗组($P = 0.032$)。随后他们分别对早、中、晚期的慢加急性LF患者进行恩替卡韦抗病毒治疗研究^[32], 结果显示: 早期治疗组的存活率为63.3%(31/49), 明显高于对照组39.7%(23/58)($P = 0.015$); 中期治疗组的存活率为63.0%(17/27), 亦明显高于对照组35.1%(13/37)($P = 0.028$); 而在晚期患者中两组生存率差异无统计学意义。因此他们认为: 在HBV相关性LF患者中使用恩替卡韦抗病毒治疗能有效提高生存率, 在乙型肝炎慢加急性早期及中期LF患者中, 采用恩替卡韦抗病毒治疗能明显提高生存率。

恩替卡韦能够快速抑制HBV DNA, 改善LF患者的肝功能。但是关于恩替卡韦在LF患者中长期应用的疗效和安全, 尚有待进一步的研究和观察。Fontana^[33]撰文对常见几种抗病毒药物在晚期肝病患者的疗效进行比较, 认为恩替卡韦最合适作为该类患者初治的一线用药。同时也指出, 对于晚期肝病患者长期用药的选择还需进一步的研究。

2.5 替诺福韦 替诺福韦目前已在海外上市, 前期研究已表明, 替诺福韦具有比恩替卡韦还强的抑制HBV DNA作用, 对LAM-R病毒依然敏感。最新Liaw等^[34]对112例慢性LF患者进行研究, 其中45例患者给予替诺福韦治疗, 45例患者给予恩曲他滨(FTC)/替诺福韦联合治疗, 22例给予恩替卡韦治疗。治疗48 wk, 在不良事件和肾脏损害方面, 替诺福韦和恩替卡韦表现出相近的结果($P > 0.05$); 3组(替诺福韦、FTC/替诺福韦、恩替卡韦)的HBV DNA阴转率分别为70.5%、87.8%和72.7%, 转氨酶复常率分别为57%、76%和55%, HBeAg消失率/血清转换率分别为21%/21%、27%/13%和0%/0%。由此认为替诺福韦在HBV相关慢性LF患者中应用是安全的, 并且能够有效的抑制病毒复制、改善患者肝功以及临床相关指标。

3 结论

HBV相关性LF的内科治疗目前尚缺乏特效药物和手段。针对病因进行抗病毒治疗, 通过抑制HBV DNA复制可以延缓疾病进展, 虽然不能改

变终末期肝病的最终结局, 但可改善肝功能、延长生存期、延缓或减少肝移植的需求。在LF患者中如何长期稳定的使用抗病毒药物, 则是目前所面临的亟待解决的问题。针对现有的抗病毒药物特点, 结合临床实践和经验, 我们认为: HBV相关LF患者只要HBV DNA阳性, 即应尽早进行抗病毒治疗。抗病毒治疗理想的终点是HBsAg的消失, 故对于多数患者来说是疗程是长期的甚至是终生的。抗病毒治疗虽然能降低肝细胞癌的发生率, 但在治疗过程中仍然需要定期进行血清学、生化学、AFP和影像学的检查, 以免疏忽而耽误治疗。

在选用抗病毒药物时首先选用NAs, 因为干扰素可诱发肝细胞坏死和凋亡而可能加重LF, 在LF或晚期肝病中属禁忌, 而其他药物如膦甲酸钠、苦参素等尚无确切证据表面其对LF患者有效。而在选择NAs药物时, 应优先选用抗病毒能力强、耐药率低的药物。恩替卡韦抗病毒作用强、耐药基因屏障高, 若患者经济许可, 宜作为优先选用。替诺福韦作为一种新型NAs, 临床研究显示其具有良好的抗病毒作用, 但是目前其在LF患者中的疗效及安全性尚需进一步研究证实。若患者HBV DNA水平较低($\leq 10^4$ copies/mL), 且肾功能良好, 也可尝试阿德福韦酯治疗, 但需注意到阿德福韦酯在LF患者治疗中出现肾功能损害几率较高, 应密切监测肾功能的变化。拉米夫定是目前治疗HBV相关LF患者循证医学证据和安全性资料最为充分的药物, 但耐药是拉米夫定治疗所面临的主要问题, 而耐药后的疗效及治疗费用也应是要考虑的重要因素。替比夫定通常可以和阿德福韦酯联合使用, 是联合治疗方案的一种, 理论上可提高抗病毒治疗的效果并能减少耐药, 但其远期疗效及药物经济学价值有待进一步研究。总之, 在具体的实际工作中, 应根据抗病毒药物的种类和特点, 患者的病情状况、经济能力、依从性等进行全面评估后, 选择合适的LF抗病毒治疗药物。

4 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 643-646
- 2 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
- 3 Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively rep-

■同行评价

本文选题较好, 文献引用合理, 有一定的可读性。

- licating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001; 34: 411-416
- 4 Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, Martin P, Dienstag J, Adams P, Dickson R, Anschuetz G, Bell S, Condeay L, Brown N. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424-432
- 5 Andreone P, Biselli M, Gramenzi A, Cursaro C, Morelli MC, Sama C, Lorenzini S, Spinucci G, Porzio F, Felling F, Di Giammarino L, Bernardi M. Efficacy of lamivudine therapy for advanced liver disease in patients with precore mutant hepatitis B virus infection awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1119-1124
- 6 Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E, Zuckerman E, Sbeit W, Ackerman Z, Safadi R, Lurie Y, Rosner G, Tur-Kaspa R, Reshef R. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int* 2004; 24: 547-551
- 7 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, Graziadei I, Encke J, Schmidt H, Vogel W, Schneider A, Spengler U, Gerken G, Dalekos GN, Wedemeyer H, Manns MP. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; 13: 256-263
- 8 Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Fujioka S, Takaguchi K, Ikeda H, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008; 47: 1293-1299
- 9 袁静, 周伯平, 胡毅文, 敖飞健, 杨桂林, 文彬, 刘智, 马为民. 拉米夫定治疗慢性重型乙型肝炎疗效观察. *中华传染病杂志* 2001; 19: 372-374
- 10 徐君, 张园海. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎近期疗效观察. *实用肝脏病杂志* 2004; 7: 214-216
- 11 张耀, 郑莎, 周吉军, 王宇明. 拉米夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭疗效的Meta分析. *第三军医大学学报* 2008; 30: 848-850
- 12 Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, Soldevila-Pico C, McClure LA, Lok AS. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2002; 8: 433-439
- 13 Chan HL, Tsang SW, Hui Y, Leung NW, Chan FK, Sung JJ. The role of lamivudine and predictors of mortality in severe flare-up of chronic hepatitis B with jaundice. *J Viral Hepat* 2002; 9: 424-428
- 14 Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condeay 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
- 15 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
- 16 Ogata N, Fujii K, Takigawa S, Nomoto M, Ichida T, Asakura H. Novel patterns of amino acid mutations in the hepatitis B virus polymerase in association with resistance to lamivudine therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1999; 59: 270-276
- 17 de Man RA, Bartholomeusz AI, Niesters HG, Zondervan PE, Locarnini SA. The sequential occurrence of viral mutations in a liver transplant recipient re-infected with hepatitis B: hepatitis B immune globulin escape, famciclovir non-response, followed by lamivudine resistance resulting in graft loss. *J Hepatol* 1998; 29: 669-675
- 18 Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL, Trautwein C, Klemmner J, Manns MP, Böker KHW. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 2001; 34: 895-902
- 19 Seehofer D, Rayes N, Steinmüller T, Müller AR, Settmacher U, Neuhaus R, Radke C, Berg T, Hopf U, Neuhaus P. Occurrence and clinical outcome of lamivudine-resistant hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 976-982
- 20 Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfssohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419-1427
- 21 Schiff ER, 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
- 22 王方, 张俊, 张小岗, 张静, 李德明. 阿德福韦酯联合拉米夫丁治疗拉米夫丁耐药失代偿期肝硬化患者14例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1468-1470
- 23 Thabut D, Ratzu V, Bernard-Chabert B, Poynard T, Benhamou Y, Thibault V. Unsuccessful rescue therapy with adefovir dipivoxil for lamivudine resistant HBV in a patient with liver failure. *Gut* 2003; 52: 614
- 24 Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, Brosgart C, Colledge D, Edwards R, Ayres A, Bartholomeusz A, Locarnini S. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292-297
- 25 Fung SK, Lok AS. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S54-S64
- 26 张弘, 宓余强, 徐亮. 替比夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察. *传染病信息* 2009; 22: 160-162
- 27 梁静, 韩涛, 肖时湘, 李岩, 阙志超, 刘磊. 替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察. *中华肝病杂志* 2009; 17: 24-27
- 28 Yurdaydin C, Sollano J, Hadziyannis S, Kaymakoglu S, Sherman M, Brett-Smith H, Vaughan J, Hinds RG. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026). *J Hepatol* 2006; 44: S36
- 29 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 decompen-

- sated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 176-182
- 30 肖光明, 何凯茵, 贾卫东, 雷春亮, 杨湛. 恩替卡韦治疗慢性重型乙型肝炎的病例对照研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2009; 23: 56-58
- 31 舒欣, 徐启桓, 陈旒, 张卡, 李刚. HBeAg阴性乙型肝炎ACLF患者的临床特征及抗病毒治疗短期疗效. *中华实验和临床病毒学杂志* 2008; 22: 481-483
- 32 舒欣, 徐启桓, 陈旒, 张卡, 李刚. 恩替卡韦在乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭中的应用. *中华传染病杂志* 2009; 27: 281-286
- 33 Fontana RJ. Entecavir in decompensated HBV cirrhosis: the future is looking brighter. *J Hepatol* 2010; 52: 147-149
- 34 Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, Chang TT, Horban A, Wang C, Kwan P, Buti M, Prieto M, Berg T, Kitrinos K, Peschell K, Mondou E, Frederick D, Rousseau F, Schiff ER. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2010 Sep 1. [Epub ahead of print]

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 •

招聘生物医学编辑部主任

本刊讯 百世登出版集团(Baishideng Publishing Group Co., Limited, BPG)已经为各位编辑部主任搭建好整体架构, 希望培养出对编辑与出版行业真正感兴趣甚至愿意将其作为终身事业的专业人才, 成为BPG的核心人物. 欢迎应届毕业生加盟BPG团队, 请将您的简历E-mail发至: j.l.li@wjgnet.com

■ 工作职责

- 1 贯彻执行员工手册、编辑手册、编委手册和作者手册.
- 2 根据作者指南及学科发展动向和读者的需求, 制订期刊的总体发展规划, 负责编辑、出版、发行和经营管理.
- 3 策划年度编委会成员的社论和专题亮点等栏目约稿, 并按照计划负责监督落实.
- 4 负责期刊同行评议和定稿会, 按期编排、加工, 发排稿件, 发排后参与校对或审核校样、核红、签字付印.
- 5 组织期刊印刷版或网络版出版后审读, 发现问题及时修改.

■ 职位要求

硕士及以上学历, 具有生物医学专业学科背景及丰富的写作和发表生物医学文章者优先录用.

■ 薪资待遇面议

■ 培训流程

第一步学习手册; 第二步编务; 第三步排版制作; 第四步编辑; 第五步投稿办公系统操作; 第六步期刊网络系统学习; 第七步期刊管理培训; 第八步BPG管理委员会考核; 第九步考核通过后正式签订劳动合同, 并颁发编辑部主任聘任书.