

儿童慢性乙型肝炎特征及抗病毒治疗

赵卫峰, 陈良云

■背景资料

2010-12, 中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会联合制订了《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》, 为临床医师正确处理慢性乙型肝炎提供了更新的参考依据。本文结合该指南相关内容, 对儿童慢性乙型肝炎特征及抗病毒治疗进行系统阐述, 方便广大医师对儿童慢性乙型肝炎做出正确的治疗选择。

赵卫峰, 苏州大学附属第一医院感染科 江苏省苏州市 215006

陈良云, 常熟市第二人民医院传染科 江苏省常熟市 215500
赵卫峰, 主任医师, 副教授, 研究生导师, 主要从事HBV抗病毒治疗和HBV的分子生物学研究。

作者贡献分布: 课题设计由赵卫峰完成, 写作由赵卫峰和陈良云共同完成。

通讯作者: 赵卫峰, 副教授, 215006, 江苏省苏州市十梓街188号, 苏州大学附属第一医院感染病科。

szzhaoweifeng@yahoo.com.cn

电话: 0512-67780393

收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-05-16

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-05-28

Viral hepatitis B in children: clinical characteristics and antiviral treatment

Wei-Feng Zhao, Liang-Yun Chen

Wei-Feng Zhao, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Liang-Yun Chen, Department of Infectious Diseases, the Second People's Hospital of Changshu City, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Associated Professor Wei-Feng Zhao, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. szzhaoweifeng@yahoo.com.cn

Received: 2011-01-17 Revised: 2011-05-16

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

Abstract

Chronic hepatitis B is a common and frequent disease occurring in children in China. Chronic hepatitis B virus infection during childhood may cause serious clinical consequences. Reasonable treatment is extremely important for children with therapeutic indications. However, there are many challenges in the treatment of chronic hepatitis B in children, such as treatment indications and the choice of antiviral therapy. This paper describes the natural history of HBV infection in children, indications for antiviral therapy, goals of antiviral treatment, and choice of antiviral drugs.

Key Words: Chronic hepatitis B; Child; Antiviral treatment

Zhao WF, Chen LY. Viral hepatitis B in children: clinical

characteristics and antiviral treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(15): 1624-1628

摘要

在我国儿童中, 慢性乙型肝炎是常见病、多发病。儿童时期感染乙型肝炎病毒可致严重临床后果, 因此, 对有治疗指征患者及时采取合理治疗方案极为重要。而当前国内外对儿童慢性乙型肝炎的治疗尚存诸多问题及争论, 如: 儿童慢性乙型肝炎患者的治疗指征; 选择何种抗病毒药物进行治疗等。为方便广大医师对儿童慢性乙型肝炎做出正确的治疗选择, 本文对儿童乙型肝炎病毒感染的自然史、抗病毒治疗指征、抗病毒治疗目标以及抗病毒药物的选择进行系统阐述。

关键词: 慢性乙型肝炎; 儿童; 抗病毒治疗

赵卫峰, 陈良云. 儿童慢性乙型肝炎特征及抗病毒治疗. *世界华人消化杂志* 2011; 19(15): 1624-1628

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1624.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是一个全球性公共卫生问题, 严重威胁人类健康。我国是CHB的高流行区, 2006年全国乙型肝炎流行病学调查表明, 我国1-59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%, 5岁以下儿童的HBsAg携带率为0.96%^[1]。儿童时期感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性化发生率高, 且可发生严重的肝脏损害, 包括肝硬化、肝衰竭, 甚至肝癌。当前对于儿童CHB的治疗目的主要是抑制病毒复制以阻止活动性肝细胞损害并增加HBeAg血清学转换率。但是, 对于儿童CHB患者抗病毒治疗的指征尚有争议, 尤其是对于血清HBV DNA水平较高而丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常的患儿是否需要抗病毒治疗争议较大。近年来, 各种抗病毒药物的应用使得儿童CHB治疗取得重大进展, 同时, 由抗病毒药物所致的不良反应及抗病毒耐药问题也为临床医生带来了更大挑战。本文就儿童CHB的特征、抗病毒治疗指征及药物选

■同行评议者

金瑞, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院消化科

择作一简要概述.

1 儿童HBV感染的特征

儿童CHB与成人相比, 既有其相似性, 又具特殊性. 与成人相似, 儿童HBV感染的自然史一般可分为HBeAg阳性期(免疫耐受期)、HBeAg血清学转换期(免疫清除期)、HBeAg阴性期(低/非复制期)以及再活动期4个时期^[2].

1.1 免疫耐受期 第一时期即免疫耐受期, 主要特征为HBV复制活跃, 血清HBsAg、HBeAg阳性, HBV DNA水平较高($\geq 10^6$ IU/mL, 或者 10^7 copies/mL). 处于这一时期的儿童多无临床症状, 转氨酶水平处于正常值高限或轻度异常, 肝脏组织学检查提示轻微炎症或正常^[3]. 由于生命早期的HBV感染有更强的免疫耐受性, 感染HBV的年龄越早免疫耐受性越强. 围产期感染HBV, 如不阻断, 慢性化发生率在90%以上, 幼儿期感染HBV, 慢性化发生率为30%左右, 而成人期感染HBV, 慢性化发生率仅为5%-10%^[4].

1.2 免疫清除期 免疫清除期表现为血清HBV DNA滴度 $>10^4$ copies/mL, 但一般低于免疫耐受期, ALT/AST持续或间歇升高, 肝组织学有坏死炎症等表现. 自发HBeAg血清学转换多发生于青春期及成年早期, 而在3岁以前儿童较少见. 一项对415名儿童HBsAg携带者的随访研究发现, 平均年HBeAg血清学转换率在3岁以上儿童中为4%-5%, 而在<3岁患儿中, 这一比例仅为2%^[5].

1.3 低/非复制期 此时HBeAg消失, 而HBeAb出现, 转氨酶水平持续正常, 血清HBV DNA水平较低或是低于检测值下限($<2.0 \times 10^3$ IU/mL, 或者 10^4 copies/mL), ALT/AST水平正常. 这一时期的儿童可有非特异性的或是极轻微的肝脏纤维化^[6]. HBsAg的自发清除在儿童CHB患者中极少见($<1\%$ /年), 尤其是围生期感染并有轻微肝组织学改变的患儿更为罕见^[7].

1.4 再活动期 部分处于非活动期的患者可能出现一次或数次的肝炎发作, 多数表现为HBeAg阴性、抗-HBe阳性(部分是由于前C区与/或BCP变异所导致HBeAg表达水平低下或不表达), 但仍有HBV DNA活动性复制、ALT持续或反复异常, 成为HBeAg阴性慢性乙型肝炎^[8], 这些患者可进展为肝纤维化、肝硬化、失代偿肝硬化和原发性肝癌; 也有部分患者可出现自发性HBsAg消失(伴或不伴抗-HBs)和HBV DNA降低或检测不到, 因而预后常良好. 少部分此期患者可

回复到HBeAg阳性的状态(特别是在免疫抑制状态如接受化疗时).

2 抗病毒治疗指征

儿童及青少年血清HBsAg阳性超过6 mo以上, 伴有转氨酶水平升高及HBV DNA阳性的患者, 均应考虑抗病毒治疗. 对于血清HBV DNA $>10^5$ copies/mL, 转氨酶水平 >2 倍正常值上限者, 鉴于其HBeAg血清学转换率较高, 推荐及时采取合适抗病毒治疗方案^[9]. 与对照组相比, 采取抗病毒治疗的儿童CHB患者的HBeAg血清学转换率在转氨酶正常组、1-2倍正常值上限组以及大于5倍正常值上限组分别为 $<5\%$ 、 $5\%-10\%$ 以及 25% ^[10]. 然而, 尽管转氨酶水平可作为肝脏损伤的一个有用指标, 但是关于其正常值范围仍有争议. 既往曾建议男性与女性的转氨酶正常值上限分别为30和19 IU/L^[11]. 但儿童转氨酶正常值上限尚未确立. 对于青少年人群, 尚可适用于成人这一标准, 但对于年幼儿童, 转氨酶正常值上限可因实验室检查及年龄有较大差异. 当前专家建议只要儿童转氨酶水平 >40 IU/L, 或是大于该实验室检查正常值上限, 就认为转氨酶水平有升高^[12].

尽管血清ALT水平对肝损害极为敏感, 但ALT作为评价有无肝脏活动性病变及是否需要抗病毒治疗以及预后判断的指标, 尚存在一定的缺陷. 其升高的幅度与肝组织病变的严重程度并不呈一致关系. 研究表明, 约20% ALT正常的病例有汇管区炎和界面性炎; 10% ALT正常的病例有重度肝纤维化或肝硬化^[13]. 因此, 不宜片面将ALT水平升高作为IFN抗病毒治疗的必备条件, 建议对有条件者做肝脏组织学检查, 以免延误治疗时机.

除考虑转氨酶及HBV DNA两方面因素外, 一些特殊类型患者亦需综合考虑抗病毒治疗. 这些特殊患者包括: 代偿期或失代偿期肝硬化, 乙肝相关性肾炎, 肝移植, 合并有HCV/HIV/HDV感染, 有肝癌家族史等^[14]. 如对于代偿期肝硬化, 2007年AASLD指南中^[15]指出, 无论患者ALT $>2 \times$ ULN还是ALT正常或轻微升高, 若血清HBV DNA水平 >2000 IU/mL, 都应当考虑抗病毒治疗. 一旦有肝功能失代偿的倾向或明显的肝功能失代偿的肝炎患者应尽早治疗. 在接受免疫抑制剂或化疗前, 患者应检测HBsAg, 如果HBsAg阳性, 推荐在开始免疫抑制剂治疗或化疗前就预防性应用抗病毒药物, 直至结束后至

■ 研发前沿

当前对于儿童CHB的治疗目的主要是抑制病毒复制以阻止活动性肝细胞损害并增加HBeAg血清学转换率. 但是, 对于儿童CHB患者抗病毒治疗的指征尚有争议, 尤其是对于血清HBV DNA水平较高而丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常的患儿是否需要抗病毒治疗争议较大.

■相关报道

研究显示, 延长拉米夫定治疗至24 mo, 对在治疗第1年末实现病毒学应答和ALT正常儿童无益处。

少12 wk^[16]。据报道, 20%-50%患者在接受激素等免疫抑制治疗或化疗后可导致HBV再活动^[17]。而在接受化疗的成人HBsAg阳性患者, 应用拉米夫定可使肝炎复发风险下降50%^[18]。

3 抗病毒治疗目标

儿童CHB抗病毒治疗总体目标与成人相似, 即最大限度地长期抑制HBV, 减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化, 延缓和阻止疾病进展, 减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞癌及其并发症的发生, 从而改善患者生活质量和延长存活时间^[19]。同时, 由于儿童CHB的漏诊及漏治是造成大量成人终末期肝病的重要因素之一, 更应加强对儿童CHB的关注, 对有适应证的患者及时采取合适抗病毒治疗方案, 从而阻止肝脏疾病的活动性进展, 降低成人活动进展型肝病和晚期重症肝病的发病率。

4 抗病毒药物选择

当前批准可用于治疗CHB的药物有两大类。一类是干扰素(IFN), 包括普通IFN和聚乙二醇干扰素(Peg IFN); 另一类是核苷(酸)类似物, 包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦等。其中已有四种药物被批准可用于儿童(<18周岁)。拉米夫定可用于3岁以上患儿; 普通IFN和阿德福韦酯被批准用于12岁及以上患儿; 恩替卡韦可用于16岁及以上患儿^[14]。在治疗开始前必须对患儿的年龄、疾病严重程度、取得疗效的可能性以及潜在的药物不良反应、合并症和治疗费用、患者的意愿等综合考虑, 进行个体化的治疗。

4.1 干扰素类

4.1.1 普通干扰素: 普通干扰素(IFN- α)是最早批准的抗HBV治疗药物之一。其优点是疗程确定、疗效持久、很少出现耐药突变株。很多学者已将普通IFN作为儿童代偿期肝病的首选药物。目前公认的IFN- α 疗程至少1年才能获得较好的疗效, 延长疗程可提高HBeAg和HBsAg清除率。目前IFN- α 推荐剂量为300-500 MU/m², 隔日1次。但IFN治疗的个体差异性较大, 应根据患者的年龄、体质量、耐受性、基础肝脏疾病、血中性粒细胞绝对值、血小板等调节用量, 强调个体化用药治疗。临床试验已证实IFN- α 治疗儿童CHB有效, 荟萃分析显示, 儿童HBV感染后应用IFN- α 治疗, 有20%-40%的患儿出现HBeAg血清学转换和ALT复常^[20]。IFN- α 抗病毒治疗应

答的主要预测因素是治疗前ALT水平高, HBV DNA水平低, 获得感染的时间晚, 有肝脏活动性病变等。在一项IFN- α 治疗儿童CHB的大型的、多中心的随机对照试验中, 到治疗结束时, 治疗组有26%的患儿HBeAg和HBV DNA转阴, 而对照组仅11%。其中在基线时ALT水平>2倍正常值上线者, 这一比例高达35%, 并有10%的患儿出现HBsAg血清学转换, 在对照组仅1%^[11]。儿童与成人相比, IFN- α 治疗不良反应相对轻且较少见。其近期不良反应主要表现为流感样症状、发热、轻度食欲减退, 经或不经对症处理可缓解, 不影响治疗。个别患儿有一过性耳鸣、皮疹、一过性(2-3 wk)白细胞减少, 多可自行缓解。随访观察, 未见其影响生长发育。但对婴幼儿及有高热惊厥者的治疗初期应严密观察体温, 及时合理处置。出现中性粒细胞和血小板持续下降时, 酌情减量或停药严密观察, 及时对症治疗。极少数患儿在疗程中出现黄疸或精神症状, 应立即停药并进行相应处理。

4.1.2 聚乙二醇干扰素: 聚乙二醇干扰素(Peg IFN)是将IFN和聚乙二醇结合, 以减慢IFN吸收和排泄的速度, 主要包括两种, 分别为Peg IFN- α 2a和Peg IFN- α 2b, 推荐剂量分别为104 μ g/m², 1次/wk及1.5 μ g/m², 1次/wk。Peg IFN最初被批准用于治疗慢性丙型肝炎, 现已批准用于治疗成人CHB。虽然目前尚未批准治疗儿童CHB, 但推测有望替代普通IFN治疗CHB患儿。Zhu等^[21]研究Peg IFN在对儿童CHB患者的治疗中, 疗效、依从性优于IFN- α , 且不良反应少。

4.2 核苷(酸)类似物

4.2.1 拉米夫定: 拉米夫定的优点是口服用药, 耐受性好, 尤其适用于失代偿性肝硬化或有肝功能失代偿危险的患儿。拉米夫定治疗2-17岁患儿的推荐剂量为3 mg/(kg·d), 最大剂量100 mg/d。Jonas等^[22]研究在拉米夫定治疗52 wk后病毒学应答率(HBV DNA阴转和HBeAg消失)为23%, 对照组为13%。其中, 治疗前患儿ALT水平>2倍正常值上限者其病毒学应答率达35%。研究显示, 延长拉米夫定治疗至24 mo, 对在治疗第1年末实现病毒学应答和ALT正常儿童无益处。如果治疗第1年有HBeAg的血清学转换则在随访期间患者的病毒学应答可持续, 1年治疗结束后随访24 mo, 71%的患者ALT持续正常, 87%的患者有病毒学应答^[23]。治疗前ALT水平高、肝脏炎症重和病毒量低提示更好的治疗应答^[24]。然而, 拉米夫定作为一种中效抗病毒药物, 不能完全抑

制部分患者体内HBV DNA复制, 且其耐药基因屏障低, 长期治疗CHB耐药率逐年升高, 5年可达70%^[25]. 有资料表明, 拉米夫定治疗儿童CHB 1年的耐药突变发生率为19%, 治疗2年为64%^[24]. 产生耐药突变株的患儿治疗效果明显低于无变异株患儿. 部分病例在发生病毒耐药变异后会出现病情加重, 少数甚至发生肝功能失代偿.

4.1.2 阿德福韦酯: Jonas等^[26]在美国和欧洲进行了一项阿德福韦酯用于儿童CHB抗病毒治疗的大型多中心临床研究. 将患儿分为2-6岁, 7-11岁和12岁以上3组. 治疗48 wk后, 所有患儿HBV DNA载量均明显下降. 其中, 12-17岁组阿德福韦酯的病毒学和生化学应答率(HBV DNA阴转, ALT水平正常)较高, 治疗组达23%, 而安慰剂对照组为0%. 在<12岁的患儿中, 治疗组和安慰剂组比较无统计学差异. HBeAg血清学转换率在治疗组为15.9%, 对照组仅5.3%. 该研究中所有病例未发生病毒耐药, 阿德福韦酯在2-18岁患儿中总体耐受性良好, 仅有轻至中度的不良反应, 且和治疗无关. 关于ADV疗效的持久性、长期用药的变异发生率还需进行更多的临床试验.

4.1.3 其他抗病毒药物: 目前关于恩替卡韦用于2岁以上儿童CHB患者抗病毒治疗的II期临床试验及替诺福韦用于青少年CHB患者的临床试验正在进行. 由于儿童CHB患者抗病毒耐药风险大, 且耐药导致的后果可能大于抗病毒治疗带来的益处, 对具有严重肝病的患者开始临床试验前需谨慎选药^[14].

5 联合治疗

鉴于单药治疗CHB疗效可能欠佳及耐药性的产生, 许多研究转向联合治疗. 如果IFN治疗期间患儿没有产生病毒学应答, 则可以考虑应用IFN- α 联合核苷(酸)类似物治疗. 联合治疗较单一治疗可有更高的应答率和病毒清除率, D'Antiga等^[27]研究表明先用拉米夫定治疗8 wk, 然后IFN联合拉米夫定治疗10 mo用于免疫耐受期慢性HBV感染患儿取得较好效果, 但病例数少, 尚待进一步验证. 在儿童患者中, 联合治疗的疗效尚需进一步随机对照研究的证实. 但应避免替比夫定和Peg IFN联合应用, 因为可导致外周神经肌肉疾病. 另有报道^[28]75例儿童CHB采用IFN- α 和IFN- α 与拉米夫定联合抗病毒治疗的研究显示, 联合抗病毒治疗组治疗结束时HBeAg转换率和HBV DNA阴转率分别为60%和90%, 优于单一应用IFN- α 组(治疗结束时HBeAg

转换率为38%, HBV DNA阴转率为40%).

6 结论

由于儿童CHB最终可发生严重的肝脏损害, 包括肝硬化、肝衰竭, 甚至肝癌等, 而抗病毒治疗可以阻止肝脏疾病的活动性进展, 因此, 对有抗病毒治疗适应证的患者及时采取合理抗病毒方案尤为重要. 然而, 当前有关儿童CHB抗病毒治疗尚有诸多争议, 循证医学依据尚不足, 亟须积极开展抗病毒药物治疗儿童CHB的相关研究, 为临床医生对儿童CHB做出正确的治疗选择提供依据.

7 参考文献

- 1 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 6550-6557
- 2 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. 中国医学前沿杂志(电子版) 2011; 3: 66-82
- 3 Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, Cheung SK, Wong WM, Lau GK. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46: 395-401
- 4 Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-1853
- 5 Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995; 22: 1387-1392
- 6 Ni YH, Chang MH, Chen PJ, Tsai KS, Hsu HY, Chen HL, Tsuei DJ, Chen DS. Viremia profiles in children with chronic hepatitis B virus infection and spontaneous e antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2007; 132: 2340-2345
- 7 Boxall EH, Sira J, Standish RA, Davies P, Sleight E, Dhillon AP, Scheuer PJ, Kelly DA. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F456-F460
- 8 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55
- 9 ACT-HBV Asia Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: treatment alert. *Liver Int* 2006; 26: 47-58
- 10 Chang MH. Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatol Int* 2008; 2: 28-36
- 11 Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10
- 12 Haber BA, Block JM, Jonas MM, Karpen SJ, London WT, McMahon BJ, Murray KF, Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB. Recommendations for

同行评价

本文在指南解读基础上, 增加了一些儿童慢性乙型肝炎治疗的有关资料, 对临床医生具有一定的指导意义.

- screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics* 2009; 124: e1007-e1013
- 13 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第3版. 人民卫生出版社, 2006: 224-226
- 14 Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, McMahon BJ. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-2205
- 15 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- 16 Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283
- 17 Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007; 37: 705-712
- 18 Katz LH, Fraser A, Gaftner-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15: 89-102
- 19 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662
- 20 Elisofon SA, Jonas MM. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 133-148, vii
- 21 Zhu SS, Zhang HF, Dong Y. Evaluation of the effect of extended peginterferon- α -2a therapy on physical and psychological development in children with HBeAg positive chronic hepatitis B. The 20th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Beijing 2010: 161
- 22 Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706-1713
- 23 Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Vegnente A, Little NR, Gardener SD, Jonas MM. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 43: 225-232
- 24 Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008; 15: 20-27
- 25 Haché C, Villeneuve JP. Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1835-1843
- 26 Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, Mondou E, Rousseau F, Sokal E. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to < 18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 1863-1871
- 27 D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined lamivudine/interferon- α treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2006; 148: 228-233
- 28 Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Davutoglu M, Yagci RV, Haspolat K. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002; 44: 517-521

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

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 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.625

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果11月26日由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2009年《世界华人消化杂志》总被引频次3 009次, 影响因子0.625, 综合评价总分49.4分, 分别位居内科学类48种期刊的第6位、第9位、第6位, 分别位居1 946种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第87位、第378位、第351位; 其他指标: 即年指标0.112, 他引率0.79, 引用刊数473种, 扩散因子15.72, 权威因子1 170.03, 被引半衰期4.0, 来源文献量752, 文献选出率0.93, 地区分布数30, 机构分布数30, 基金论文比0.39, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐, 《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。(编辑部主任: 李军亮 2010-11-28)