

核苷类似物治疗乙型肝炎病毒感染相关肝衰竭患者的临床研究进展

刘江福, 张琳, 冯国和

■背景资料

乙型肝炎病毒感染是引起肝功能衰竭的最常见原因, 在核苷类似物用于乙型肝炎抗病毒治疗以前, 没有安全有效的药物可以用于乙型肝炎病毒感染相关肝衰竭的抗病毒治疗。近年来, 随着核苷类药物的相继问世和临床广泛应用, 对乙型肝炎患者应用核苷类似物进行抗病毒治疗的研究报道越来越多, 但能否在短期内改善肝脏功能, 降低患者病死率尚有争议。

刘江福, 张琳, 冯国和, 中国医科大学附属盛京医院感染科
辽宁省沈阳市 110004

辽宁省科技计划基金资助项目, No. 2006225001-1

作者贡献分布: 本综述写作由刘江福完成; 张琳与冯国和审核。

通讯作者: 张琳, 副教授, 110004, 辽宁省沈阳市三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科. zhangl@sj-hospital.org
电话: 024-96615-62115

收稿日期: 2010-12-28 修回日期: 2011-02-28

接受日期: 2011-03-08 在线出版日期: 2011-03-28

Advances in treatment of HBV-related liver failure with nucleoside analogues

Jiang-Fu Liu, Lin Zhang, Guo-He Feng

Jiang-Fu Liu, Lin Zhang, Guo-He Feng, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Supported by: the Technology Program Fund of Liaoning Province, No. 2006225001-1

Correspondence to: Associate Professor Lin Zhang, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Avenue, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. zhangl@sj-hospital.org
Received: 2010-12-28 Revised: 2011-02-28
Accepted: 2011-03-08 Published online: 2011-03-28

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is a common cause of liver failure in China. The mortality of fulminant hepatitis B is more than 70%. Adoption of antiviral therapy or not on the basis of comprehensive treatment has become a hot topic of recent research of treatment of fulminant hepatitis B, which causes liver failure in a way different from other reasons. HBV replication plays a critical role in initiating the development of fulminant hepatitis B. Reducing viral load to alleviate excessive immune response by antiviral therapy represents a new idea for the treatment of fulminant hepatitis B. The advent of nucleoside analogues makes it possible to conduct antiviral therapy against fulminant hepatitis B. This article summarizes recent advances in treatment of HBV-related liver failure with nucleoside analogues.

Key Words: Fulminant hepatitis B; Nucleoside ana-

logues; Antiviral therapy

Liu JF, Zhang L, Feng GH. Advances in treatment of HBV-related liver failure with nucleoside analogues. *Shi-jie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(9): 930-935

摘要

乙型肝炎病毒感染是我国肝功能衰竭的常见原因, 乙型重型肝炎病死率高达70%以上。与其他原因所致肝功能衰竭不同, 在治疗上除综合治疗外, 是否进行抗病毒治疗是近年研究的热点。由于乙型肝炎病毒的复制在乙型重型肝炎的发生发展中起着始动或主导作用, 因此, 通过抗病毒治疗降低病毒载量, 缓解过强的免疫反应, 从而缓解病情, 是乙型重型肝炎治疗的新思路。核苷类抗病毒药物的问世, 使乙型重型肝炎抗病毒治疗成为可能。本文就该领域的研究现状作一综述。

关键词: 乙型重型肝炎; 核苷类似物; 抗病毒治疗

刘江福, 张琳, 冯国和. 核苷类似物治疗乙型肝炎病毒感染相关肝衰竭患者的临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(9): 930-935

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/930.asp>

0 引言

重型肝炎是由肝炎病毒引起肝细胞大量坏死或严重变性致肝功能衰竭的一类综合征。该病发展迅速、病情凶险、症状复杂, 常出现多器官功能衰竭, 病死率极高^[1,2]。各型病毒性肝炎均可发展成重型肝炎。在我国, 由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染所致重型肝炎居各型肝炎病毒之首^[3]。由于肝脏是人体最大的代谢器官, 参与糖、脂肪、蛋白质代谢和多种酶及生物活性物质的合成及分解, 因此肝功能衰竭患者常存在多种代谢紊乱, 导致机体内环境严重紊乱和各种严重并发症的发生^[4,5], 内科常规治疗效果差, 如何降低病死率迄今仍是医学领域中亟待解决的难题。

■同行评议者

谭德明, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科

重型肝炎目前仍无特效治疗, 治疗原则包括以支持和对症治疗为基础的内科综合性治疗、人工肝支持系统治疗和肝脏移植。病因治疗在内科综合治疗中占十分重要的地位。在核苷类似物用于乙型肝炎抗病毒治疗前, 没有其他有效的抗病毒药物用于重型乙型肝炎的治疗。因干扰素能增加肝细胞表面人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)表达, 加重细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)对肝细胞的损伤, 使用后的病情恶化者多见, 故不主张用于重型肝炎患者抗病毒治疗。除干扰素外, 20世纪80年代末至90年代初的研究曾评估过几种核苷类似物, 包括阿糖腺苷、无环鸟苷、病毒唑等抗HBV的作用, 研究结果提示在安全剂量范围内这些药物并不能产生有效的抗HBV功效。泛昔洛韦可以在体内代谢产生喷昔洛韦三磷酸盐发挥抑制病毒复制作用, 降低血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平, 改善肝组织炎症反应, 且药物不良反应少, 但抑制HBV DNA复制作用较弱, 而且停药后HBV DNA容易恢复到治疗前水平, 效果不甚理想。近年来, 随着核苷类药物的相继问世和临床广泛应用, 有研究发现, 对乙型重型肝炎患者在传统综合治疗措施的基础之上, 选择合适的时机应用核苷类药物进行抗病毒治疗, 能提高患者生存率。但是目前还有许多问题存在争议, 如药物种类和治疗时机的选择, 治疗的安全性等等。本文将近年来核苷类似物抗病毒治疗在乙型重型肝炎中的应用进行综述。

1 乙型重型肝炎抗病毒治疗的理论依据

急性乙型重型肝炎的发病机制十分复杂, 至今尚未完全阐明。目前认为肝组织在HBV相关性肝衰竭/重型肝炎发生过程中依次经受免疫损伤、缺血缺氧和内毒素血症等三重致死性打击^[6]。其中, HBV的复制在该病的发生中起着始动或主导作用^[7-9]。HBV的高度复制及其蛋白抗原在肝细胞表面的表达, 诱发机体产生的抗乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)的抗体过早过多, 与HBsAg形成过多的免疫复合物, 导致局部过敏坏死反应, 肝细胞大块或亚大块坏死; 过多的抗原抗体复合物在肝窦淤积, 造成微循环障碍, 可致肝细胞缺血坏死。除强烈的体液免疫反应外, T淋巴细胞介导的细胞免疫反应也在急性肝细胞坏死中起十分重要的作用。对于慢性乙型重型肝炎而言, HBV在机体

内持续复制而诱发亢进的免疫应答是主要致病因素, CTL介导的细胞免疫应答起主要作用。赵振刚等^[10]对289例慢加急性肝功能衰竭患者的诱因、转归等进行回顾性分析, 认为HBV活动复制和变异是乙型重型肝炎最主要诱因(占50.52%)。因此, 通过抗病毒药物降低机体病毒载量, 缓解过强的免疫反应, 从而缓解病情, 成为治疗乙型重型肝炎的一种可行性思路。

2 核苷类似物抗病毒治疗在乙型重型肝炎中的应用现状

2.1 拉米夫定 拉米夫定(lamivudine, LMV)是第一个用于乙型肝炎抗病毒治疗的核苷类药物, 为嘧啶核苷类似物, 能抑制DNA合成和HBV逆转录酶的活性, 使HBV复制迅速受到抑制, 减少肝脏和血液中病毒的载量, 同时使肝细胞膜上的靶抗原表达减少, 降低CTL对感染肝细胞的攻击。

对于急性乙型重型肝炎, 一般认为急性HBV感染绝大多数为自限性过程, 不必进行抗病毒治疗。Kumar等^[11]应用LMV对急性乙型重型肝炎进行治疗, 结果显示: 在病程第4周时, 治疗组和对照组在病毒载量、乙型肝炎e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)的消失或血清学转换、生化指标及临床症状的改善均无显著性差异。治疗48及96 wk时, 两组在HBsAg消失或血清学转换方面亦无显著性差异。然而, 与之截然不同的观点却认为, 尽早使用核苷类似物治疗有助于遏制病毒复制所致免疫应答, 阻断肝坏死的发生, 并且能减少或避免肝移植后HBV再感染。Miyake等^[12]对37例基因型B型的HBV感染所致急性重型肝炎患者的回顾性队列研究表明, 10例应用LMV进行抗病毒治疗组患者的生存率显著高于对照组(70% vs 26%), 且治疗组的全身炎症反应综合征的发生率显著低于对照组。Schmilovitz-Weiss等^[13]应用LMV治疗15例急性乙型重型肝炎患者, 有13例患者(86.6%)的临床症状和凝血指标均得到明显改善, HBV DNA载量明显下降。11例HBeAg阳性患者治疗12 wk后均出现HBsAg消失, 其中9例出现表面抗体。Tillmann等^[14]对17例急性乙型重型肝炎患者应用LMV进行抗病毒治疗进行观察, 结果显示, 12例患者的凝血酶原时间在1 wk内恢复正常, 14例患者完全恢复而避免了肝移植治疗。Delić等^[15]对10例急性乙型重型肝炎患者应用LMV治疗后, 所有患者于4 mo时均出现HBsAg消失的现象, 继续治疗2 mo后停药, 随访6 mo, 所有患者均无复

■研发前沿
HBV相关肝衰竭的治疗热点主要是治疗药物和时机的选择、药物的安全性, 能否降低患者近期病死率等。目前尚缺乏严格的大样本随机对照研究。

■相关报道

Delic等对10例急性乙型重型肝炎患者应用LMV治疗后,所有患者于4 mo时均出现HBsAg消失的现象,继续治疗2 mo后停药,随访6 mo,所有患者均无复发。

发。上述3组研究结果提示,LMV治疗不但能提高急性乙型重型肝炎患者的生存率,同时还可能促进乙型肝炎病毒表面抗原的清除及血清学转换。Roznovsky等^[16]还报道,单独应用LMV或联合糖皮质激素将有效降低急性重型肝炎病情进展的风险。

对于慢性乙型重型肝炎,有研究报道,在疾病病程的早期或者在胆红素上升至20 mg/dL前应用LMV,可以改善预后,降低患者的病死率,但在病程晚期或胆红素水平超过此数值时,则并不能明显改善患者的临床症状和病死率^[17-22],提示对慢性乙型重型肝炎早期抗病毒治疗是关键,可降低病死率。尤其对有明确的肝炎病毒复制是引起肝损伤的主要原因的患者,为保护未受感染的肝细胞免于病毒感染,控制病情发展,抗病毒治疗是必要的。Sun等^[23]对130例应用LMV治疗的慢性乙型重型肝炎患者进行配对的回顾性队列研究,所有患者均随访观察3 mo,结果发现,治疗组的生存率高于对照组($P = 0.0021$),治疗前高病毒载量的患者病死率高于低病毒载量患者($P = 0.019$)。对预后影响因素应用COX比例风险回归模型进行分析发现,终末期肝病评分模型(the model for End-Stage liver disease, MELD)分值20-30的患者,早期应用LMV抗病毒治疗可以显著降低患者的病死率,而对于对MELD分值>30的患者,并不能改善患者的预后。Yu等^[24]也报道, MELD分值30-40的患者应用LAM治疗, HBV DNA水平的快速下降是预测预后较好的指标之一。且所有患者耐受性良好,提示LMV是慢性乙型重型肝炎抗病毒治疗的安全有效的药物。

然而也有不同报道认为,以LMV为主的抗病毒治疗对慢性乙型重型肝炎的疗效不理想。Yuen等^[25]认为,即使早期应用LMV抗病毒治疗,也不能改善慢性乙型重型肝炎患者的预后。Tsubota等^[26]对25例慢性乙型重型肝炎患者在常规治疗基础上加用LMV抗病毒治疗,并设立了25例对照病例,结果治疗组和对照组分别有6例(24%)和7例(28%)的患者很快发生肝衰竭,在这些患者中,治疗组有3例(50%)、对照组有2例(29%)存活下来,但差异无统计学意义($P > 0.15$),认为LMV并不能阻止病情恶化。Cui等^[27]将104例慢性乙型重型肝炎患者分为LMV治疗组、恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗组及常规内科治疗组,随访观察3 mo时生存率分别为48.49%、50.00%、40.54%,无显著性差异($P = 0.72$),且在

肝功能、肾功能、MELD分值的改变上均无显著性差异。但常规内科治疗组中,有5例患者再次进展为重型肝炎,因此认为应用LMV或ETV进行抗病毒治疗并不能改善患者的短期预后,但能显著降低慢性乙型重型肝炎患者的复发率,患者将因此而长期受益。还有学者认为随着LMV治疗时间的延长,病毒发生变异导致耐药的风险性增加,一旦发生酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(tyrosine-methionine-aspartate-aspartate, YMDD)变异,将使已获得的疗效趋于消失,甚至出现病情加重。Wong等^[28]对45例应用LMV治疗的E抗原阳性的慢性乙型重型肝炎患者的观察结果显示, LMV治疗组e抗原血清转换率明显高于对照组(73% vs 52%),但有33%的患者在5年内出现了耐药和病毒学反弹, 73%的患者出现病情恶化。

2.2 阿德福韦 阿德福韦(Adefovir, ADV)为腺嘌呤核苷类似物,是通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物,终止病毒DNA链延长而抑制病毒复制。由于临床上该药起效相对缓慢而不作为慢性乙型重型肝炎抗病毒治疗的首选药物。

近年有学者认为,鉴于ADV能有效抑制HBV野生株及YMDD变异株,因此可以联合应用LAM和ADV对慢性乙型重型肝炎进行抗病毒治疗,不但能起到协同抗病毒作用,同时可以减少LAM的耐药率^[29]。Lo等^[30]和Hosaka等^[31]观察发现, LAM治疗后出现YMDD变异的慢加急性肝衰竭患者,联合ADV治疗能减缓或终止病情进展,降低病死率,并能有效地防止肝脏移植后的病毒学反弹。Wiegand等^[32]报道了1例失代偿期肝硬化患者在出现了LMV耐药后,病情迅速恶化出现肝衰竭,经加用ADV治疗后,病情得到缓解。然而也有ADV治疗LMV耐药所致肝衰竭失败的报道^[33]。因此加用ADV的时机至关重要,应在患者出现病毒学反弹而未出现生化学异常时及时加用,可以防止病情进一步恶化^[34]。

2.3 ETV ETV是一种环戊基鸟苷类似物,可抑制DNA多聚酶启动,从前基因组到HBV DNA负链的逆转录过程以及HBV DNA正链的合成过程。不但可以迅速降低肝脏及血液中病毒载量,还可以降低肝组织中共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)含量,对LMV耐药株仍有效。由于其强效且低耐药的特点,目前临床应用广泛。

Jochum等^[35]对6例急性重型肝炎患者研究显示,应用ETV抗病毒治疗后患者HBV DNA明

显下降, 病理显示肝细胞变性坏死明显减轻, 其中有5例患者获得HBsAg的血清学转换, 且患者耐受性好, 无不良反应. 舒欣等^[36]分析了132例HBeAg阴性和51例HBeAg阳性的慢性乙型重型肝炎患者应用ETV抗病毒治疗的短期疗效, 结果显示, 不论HBeAg阳性还是阴性患者, 抗病毒治疗组患者生存率明显高于未抗病毒治疗组; 未抗病毒组HBeAg阳性患者和HBeAg阴性患者生存率无显著性差异; 应用ETV组HBeAg阳性患者生存率高于HBeAg阴性患者. 提示ETV治疗能提高HBeAg阴性及阳性肝衰竭患者的生存率. Hu等^[37]采用前瞻性、随机、平行对照临床试验, 观察HBV所致慢加急性肝衰竭早、中期患者接受核苷类似物治疗的疗效. 治疗4 wk时, LMV组好转率为58.9%, ETV组为59.2%, 均显著高于基础治疗组(34.8%), 两个抗病毒治疗组之间无显著性差异. 肖光明等^[38]应用COX比例风险模型对219例应用核苷类似物抗病毒治疗的慢性乙型重型肝炎患者预后进行了分析, 结果显示, 在疾病早、中期开始抗病毒治疗可以改善患者预后, 而晚期抗病毒治疗并不能提高患者的生存率. LMV和ETV两种药物对患者预后的影响无显著性差异.

但Chen等^[39]研究却得出不同的结论, 认为虽然ETV能强效快速抑制病毒复制, 但治疗组和对照组在短期内的生存率并没有差别, 患者的肝脏功能情况(转氨酶、白蛋白、胆红素、凝血酶原时间)和MELD分值与抗病毒治疗后病毒载量的下降无关, 提示慢性乙型重型肝炎患者抗病毒治疗虽能短期内抑制HBV DNA复制, 但并不能改善患者的预后.

2.4 替比夫定 替比夫定(telbivudine, LdT)是一种合成的胸腺嘧啶核苷类似物, 也是唯一的FDA批准的妊娠B级核苷类似物. LdT 5'-腺苷通过与HBV天然底物胸腺嘧啶的5'-腺苷竞争, 从而抑制HBV DNA多聚酶的活性; 通过整合到HBV DNA中造成HBV DNA链延长的终止, 从而抑制HBV的复制. 其抑制病毒迅速强劲, 能有效改善肝脏组织学, 使患者获得较高的HBeAg转阴率和HBeAg血清转换率. 同时, LdT在体外具有促进Th1细胞因子生成, 抑制Th2细胞因子产生的作用, 提示该药可能具有调节机体免疫功能的作用^[40], 但其与LMV存在交叉耐药位点, 且部分患者用药后会导致肌酸激酶(creatinine kinase, CK)升高. 国内有报道, 慢性乙型重型肝炎患者应用LdT可使患者HBV DNA载量下降、MELD

评分下降、凝血酶原活动度好转, 但部分患者出现肝功能波动. 由于病例数较少, 缺少对照组, 尚无法说明病情好转与抗病毒治疗的相关性^[41]. 目前, LdT用于乙型重型肝炎抗病毒治疗的临床研究较少, 其疗效及安全性有待于进一步评价.

2.5 替诺福韦 替诺福韦(tenofovir, TNV)是一种新型的无环核苷(酸)类似物, 其活性成分TNV双磷酸盐可直接竞争性的与天然脱氧核糖底物相结合而抑制病毒聚合酶, 通过插入DNA链中终止DNA合成. TNV最早被美国FDA批准用于HIV感染患者的治疗, 并在HIV和HBV重叠感染的患者中显示出对HBV野生株和LAM耐药株均有很强的抑制作用^[42]. Van Bömmel等^[43]报道1例慢性乙型肝炎患者因LAM耐药导致严重的肝功能损害, 使用TNV治疗获得成功. Taltavull等^[44]报道1例患者在肝移植前因出现YMDD变异接受ADV联合LMV治疗8 mo, 仅部分应答, 加用TNV后第4周时, HBV DNA水平明显下降, 且无不良反应. 患者术后继续接受TNV治疗, 随访21 mo, HBV DNA一直处于检测线以下. 提示TNV是治疗LAM治疗失败HBV感染的很有希望的药物. 但以上仅仅是个案报道, 其结论尚需进一步大规模临床研究证实. 另外, TNV治疗肝衰竭患者的安全性也需进一步研究证实.

3 结论

目前大量研究表明, 乙型重型肝炎抗病毒治疗, 能迅速降低病毒载量, 改善肝脏功能, 降低病死率. 然而很多问题仍有待于深入研究, 如药物种类和用药时机的选择, 耐药的发生及处理、安全性等. 因目前有关乙型重型肝炎抗病毒治疗的研究多为临床回顾性分析, 没有严格的随机对照研究, 加上样本量小、随访时间短, 缺乏循证医学的证据, 因此很难准确评价某一药物的确切疗效. 进一步大样本前瞻性研究将对乙型重型肝炎抗病毒治疗具有重要指导意义.

4 参考文献

- 1 Mudawi HM, Yousif BA. Fulminant hepatic failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3266-3269
- 2 Heo NY, Lim YS, Kang JM, Oh SI, Park CS, Jung SW, Lee YS, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. [Clinical features of fulminant hepatic failure in a tertiary hospital with a liver transplant center in Korea]. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 82-92
- 3 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

■创新盘点

本文系统地阐述了核苷类似物抗病毒治疗的理论依据及目前上市的5中核苷(酸)类似物抗病毒的作用机制、在乙型重型肝炎中的应用情况及对乙型重型肝炎预后的影响等热点问题.

■应用要点

在HBV相关肝衰竭的早期进行抗病毒治疗能迅速降低病毒载量,改善肝脏功能,降低病死率。

- 4 Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008; 9: 97-102
- 5 Munoz SJ. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am* 2008; 92: 813-837, viii-ix
- 6 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击. *中华肝病杂志* 2009; 17: 638-640
- 7 Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984; 86: 230-235
- 8 Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 562-568
- 9 Levy P, Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Degott C, Nataf J, Benhamou JP. Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1990; 12: 570-574
- 10 赵振刚, 韩涛, 高英堂, 高艳颖, 张晔, 吴珍萍. 乙型肝炎患者并发慢加急性肝衰竭诱因及转归分析289例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3269-3272
- 11 Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, Sharma BC, Sarin SK. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 97-101
- 12 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
- 13 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
- 14 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
- 15 Delić D, Nesić Z, Prostran M, Borčić I, Svrtlih N. Treatment of subacute hepatitis B with lamivudine: a pilot study in Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66: 199-202
- 16 Roznovský L, Orságová I, Kloudová A, Mrázek J. [Lamivudine therapy in patients with severe acute hepatitis B]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2007; 13: 59-65
- 17 Tsang SW, Chan HL, Leung NW, Chau TN, Lai ST, Chan FK, Sung JJ. Lamivudine treatment for fulminant hepatic failure due to acute exacerbation of chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1737-1744
- 18 Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: 322-327
- 19 Wang YM, Tang YZ. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 17-24
- 20 张萍. 拉米夫定治疗慢性乙型重型肝炎的探讨. *临床肝胆杂志* 2008; 24: 291-292
- 21 张南, 夏杰, 邓国宏, 王宇明. 拉米夫定对慢性乙型肝炎患者生存率的提高. *第三军医大学学报* 2008; 30: 75-77
- 22 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
- 23 Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, Kang P, Li SC. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 583-590
- 24 Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Li SC. Prediction value of model for end-stage liver disease scoring system on prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure after plasma exchange and lamivudine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1242-1249
- 25 Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Li TM, Yuan HJ, Wong DK, Doutreloigne J, Bogaerts V, Wong BC, Fan ST, Lai CL. Prognostic factors in severe exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 979-984
- 26 Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 426-432
- 27 Cui YL, Yan F, Wang YB, Song XQ, Liu L, Lei XZ, Zheng MH, Tang H, Feng P. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2373-2380
- 28 Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Hui AY, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Long-term follow-up of lamivudine treatment in patients with severe acute exacerbation of hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2008; 13: 571-579
- 29 Liu KZ, Hou W, Zumbika E, Ni Q. Clinical features of chronic hepatitis B patients with YMDD mutation after lamivudine therapy. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6: 1182-1187
- 30 Lo CM, Liu CL, Lau GK, Chan SC, Ng IO, Fan ST. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine. *Liver Transpl* 2005; 11: 807-813
- 31 Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Sezaki H, Akuta N, Tsubota A, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Adefovir dipivoxil for treatment of breakthrough hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Intervirology* 2004; 47: 362-369
- 32 Wiegand J, Tischendorf JJ, Nashan B, Klempnauer J, Flemming P, Niemann P, Rohde P, Manns MP, Trautwein C, Tillmann HL. Severe exacerbation of chronic hepatitis B after emergence of lamivudine resistance in a cirrhotic patient: immediate switch to adefovir dipivoxil appears to be indicated. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 15-18
- 33 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
- 34 Kuwahara R, Kumashiro R, Ide T, Koga Y, Hino T, Hisamochi A, Tanaka K, Ogata K, Koga H, Takao Y, Sata M. Predictive factors associated with the progression to hepatic failure caused by lamivudine-resistant HBV. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2999-3006
- 35 Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, Roggendorf M, Gerken G, Canbay A. Hepatitis B-associated acute liver failure: im-

- diate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion* 2009; 80: 235-240
- 36 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
- 37 Hu JH, Wang HF, He WP, Liu XY, Du N, Huang K, Ding JB, Duan XZ, Chen J, Chen JM. [Lamivudine and entecavir significantly improved the prognosis of early-to-mid stage hepatitis B related acute on chronic liver failure]. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2010; 24: 205-208
- 38 肖光明, 贾卫东, 何凯茵, 谭行华, 雷春亮, 杨湛. 应用 COX比例风险模型分析抗病毒治疗对慢性乙型重型肝炎预后的影响. 实用肝脏病杂志 2009; 12: 190-192
- 39 Chen J, Han JH, Liu C, Yu RH, Li FZ, Li QF, Gong GZ. Short-term entecavir therapy of chronic severe hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 261-266
- 40 宁琴, 武泽光, 韩梅芳. 宿主免疫应答与乙型肝炎重症化. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 246-251
- 41 刘国旺, 唐克诚, 李谦, 袁桂玉, 李海. 替比夫定治疗慢性乙型重型肝炎疗效观察. 胃肠病学和肝病杂志 2008; 17: 662-664
- 42 Ying C, De Clercq E, Nicholson W, Furman P, Neyts J. Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir. *J Viral Hepat* 2000; 7: 161-165
- 43 Van Bömmel F, Schernick A, Hopf U, Berg T. Tenofovir disoproxil fumarate exhibits strong antiviral effect in a patient with lamivudine-resistant severe hepatitis B reactivation. *Gastroenterology* 2003; 124: 586-587
- 44 Taltavull TC, Chahri N, Verdura B, Gornals J, Lopez C, Casanova A, Cañas C, Figueras J, Casais LA. Successful treatment with tenofovir in a child C cirrhotic patient with lamivudine-resistant hepatitis B virus awaiting liver transplantation. Post-transplant results. *Transpl Int* 2005; 18: 879-883

■同行评价

本文学术性较好, 比较全面地综述了核苷类抗乙型肝炎病毒药物在乙型重型肝炎中的治疗作用, 为读者提供理论依据。

编辑 李军亮 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 •

WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR 6 本期刊 被 PMC 收录

本刊讯 我们于2010-08-17收到PubMed Central(PMC)的通知, 经过美国国立医学图书馆机构咨询委员会The Literature Selection Technical Review Committee评定, 决定WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR 6本期刊被PMC收录. PMC是一个提供生命科学期刊文献的全文数据库, 他是由隶属美国国立医学图书馆(National Library of Medicine)的国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)所创建与管理的. (常务副总编辑: 张海宁 2010-08-17)