

慢性乙型病毒性肝炎初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答相关因素Logistic回归分析

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖, 南方医科大学珠江医院感染疾病科 广东省广州市 510282

尹雪如, 在读硕士, 主要从事乙型肝炎核苷(酸)类似物抗病毒治疗的研究。

广东省科技计划基金资助项目, No. 2013B021800155

作者贡献分布: 此课题由钟晓祝与尹雪如设计; 研究过程由钟晓祝、尹雪如、廖慧华、何建军及陈春晖操作完成; 数据分析由钟晓祝与尹雪如完成; 本论文写作由钟晓祝、尹雪如及廖慧华完成。

通讯作者: 钟晓祝, 副教授, 510282, 广东省广州市工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院感染疾病科。
569418126@qq.com
电话: 020-61643599

收稿日期: 2015-09-02
修回日期: 2015-10-15
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Logistic regression analysis of factors influencing virological response to nucleos(t)ide analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients

Xue-Ru Yin, Xiao-Zhu Zhong, Hui-Hua Liao, Jian-Jun He, Chun-Hui Chen

Xue-Ru Yin, Xiao-Zhu Zhong, Hui-Hua Liao, Jian-Jun He, Chun-Hui Chen, Department of Infectious Diseases, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Supported by: Science & Technology Foundation of Guangdong Province, No. 2013B021800155

Correspondence to: Xiao-Zhu Zhong, Associate

Professor, Department of Infectious Diseases, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, 253 Gongye Middle Avenue, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. 569418126@qq.com

Received: 2015-09-02
Revised: 2015-10-15
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To investigate the factors influencing virological response to nucleoside analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients.

METHODS: Two hundred and twelve previously untreated patients with chronic hepatitis B who received nucleos(t)ide analogue monotherapy were enrolled in this study. According to HBV DNA load after 24 wk of treatment, the patients were divided into three groups: patients with complete virological response, those with partial virologic response, and those with primary treatment failure. Logistic regression method was used to analyze the relationship between baseline indicators and virological response.

RESULTS: The choice of nucleos(t)ide analogue ($P = 0.008$) and sex ($P = 0.023$) were factors affecting primary treatment failure; ADV was associated a higher rate of primary treatment failure than other three antiviral drugs, and male gender was also associated a higher rate of primary treatment failure. HBeAg status ($P = 0.028$)

■背景资料

核苷(酸)类似物因其抑制病毒复制活性强, 能快速改善病情且具有应用方便, 不良反应以及禁忌症少等优点已广泛应用于治疗慢性乙型病毒性肝炎, 但在应用过程中可能出现应答不佳及耐药等情况, 因而疗效各异。

■同行评议者

阴赓宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学科

■ 研究前沿

早期病毒学应答是优化治疗方案的核心, 为使患者取得更好疗效及早调整治疗方案, 研究新预测指标是当前热点。

and AST/ALT ratio ($P = 0.018$) were factors affecting partial virological response. HBeAg positivity and higher AST/ALT ratio were associated with a higher rate of partial virological response.

CONCLUSION: The choice of ADV and male gender are associated with a higher rate of primary treatment failure. HBeAg positivity and higher AST/ALT ratio are associated with a higher rate of partial virological response.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nucleos(t)ide analog; Chronic hepatitis B; Virological response; Logistic regression analysis

Yin XR, Zhong XZ, Liao HH, He JJ, Chen CH. Logistic regression analysis of factors influencing virological response to nucleos(t)ide analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5039-5044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5039.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5039>

摘要

目的: 分析影响慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答的相关因素。

方法: 南方医科大学珠江医院单用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的CHB初治患者, 共212例, 根据治疗24 wk时乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA载量下降情况, 分为完全病毒学应答组、不完全病毒学应答组和原发性治疗失败组。应用二分类Logistic回归法分析基线指标与病毒学应答的关系。

结果: 核苷(酸)类似物品种的选择($P = 0.008$)和性别($P = 0.023$)分别是治疗24 wk时抗病毒原发治疗失败的相关因素; 发生原发性治疗失败的比率, 阿德福韦酯较其他三种抗病毒药物高, 男性较女性高。乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性/阳性($P = 0.028$)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)/谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)值($P = 0.018$)是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素; 发生不完全病毒学应答的比率, HBeAg阳性较阴性高, 高AST/ALT值较低AST/ALT值的患者高。

结论: 男性以及选择阿德福韦酯抗病毒治疗24 wk时发生原发性治疗失败的比率较高。HBeAg阳性和AST/ALT值高的患者治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的比率较高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 核苷(酸)类似物; 慢性乙型病毒性肝炎; 病毒学应答; Logistic回归分析

核心提示: 本文应用二分类Logistic回归法分析发现核苷(酸)类似物品种的选择和性别分别是治疗24 wk时抗病毒原发治疗失败的相关因素, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen)阴性/阳性和谷草转氨酶(aspartate transaminase)/谷丙转氨酶(alanine transaminase)值是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素, 为早期预测疗效优化治疗方案提供依据。

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖. 慢性乙型病毒性肝炎初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答相关因素Logistic回归分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5039-5044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5039.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5039>

0 引言

核苷(酸)类似物因其抑制病毒复制活性强, 能快速改善病情且具有应用方便, 不良反应以及禁忌症少等优点, 是目前临床上治疗慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)应用最广泛的抗病毒药物^[1]。国内上市的有拉米夫定, 阿德福韦酯, 替比夫定, 恩替卡韦和替诺福韦。但在应用核苷(酸)类似物治疗过程中可能出现应答不佳及耐药等情况^[2,3]。《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》给出了抗病毒治疗的一般适应证, 但在临床应用过程中依然面临着疗效的差异^[4,5]。本文旨在探究影响抗病毒治疗效果的相关因素, 为早期预测疗效优化治疗方案提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析南方医科大学珠江医院2013-01/2014-12单用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的CHB初治患者, 共212例。诊断及用药指征均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》要求^[4]。纳入观察的患者需满足以下条件: 初治且无联合应用抗病毒药及依从性好无间断停药情况; 排除合并其他病毒性肝

炎、药物性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝豆状核变性,原发性肝癌,合并失代偿性心肺疾病、原发性肾脏疾病、糖尿病等系统性疾病以及抗病毒经治患者;有24 wk以上的门诊随访并记录完整的相关实验室检测资料。治疗措施和随访在患者签署知情同意后,进行治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗:在医生指导下,根据病情及经济情况,患者选择采用单种核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗,即恩替卡韦(Entecavir, ETV)0.5 mg/d,替比夫定(Telbivudine, LdT)600 mg/d,阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil, ADV)10 mg/d,拉米夫定(Lamivudine, LAM)100 mg/d任一种(因替诺福韦上市较晚病例数少故未纳入研究)。

1.2.2 观察项目:观察患者各项基线指标,包括:年龄、性别、抗病毒药物品种的选择、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA载量、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、AST/ALT值、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否发生改变等以及在治疗过程中上述相关检测指标的动态变化。

1.2.3 分组:根据治疗24 wk时患者HBV DNA载量较基线时的变化情况,分为发生病毒学应答组(HBV DNA下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL)和原发性治疗失败组(HBV DNA下降 $< 2 \log_{10}$ IU/mL)。病毒学应答组又分为完全病毒学应答组(HBV DNA检测不到)和不完全病毒学应答组(HBV DNA下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL但仍可检测出)。

统计学处理 调查资料经核对后使用Excel软件录入数据,采用SPSS19.0软件进行统计分析。对HBV DNA载量进行对数换算后纳入分析。符合正态分布资料的平均值以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。年龄、HBV DNA载量、ALT、AST、TBil、AST/ALT值为连续变量,性别、抗病毒药物品种的选择、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否发生改变为分类变量。应用二分类Logistic回归分析上述观察项目与病毒学应答的关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共纳入212例患者,其中83例患

者采用ETV治疗,30例患者采用ADV治疗,56例患者采用LAM治疗,43例患者采用LdT治疗。其中男性173例,女性39例。HBeAg阳性患者151例,发生肝脾影像学改变的患者29例。基线情况详如表1。

2.2 病毒学应答组和原发性治疗失败组Logistic回归分析结果 以是否发生病毒学应答为因变量(0 = 病毒学应答, 1 = 原发性治疗失败),核苷(酸)类似物品种的选择(0 = ETV, 1 = LdT, 2 = LAM, 3 = ADV)($P = 0.008$)和性别(0 = 男性, 1 = 女性)($P = 0.023$)分别是治疗24 wk时抗病毒原发性治疗失败的相关因素;其中,ADV发生抗病毒原发性治疗失败的危险性均高于ETV($B = 1.785$, $OR = 5.960$),LdT($B = 1.785$, $OR = 5.960$),LAM($B = 1.785$, $OR = 5.960$);男性发生抗病毒原发性治疗失败的危险性高于女性($B = -1.405$, $OR = 0.245$)。年龄、ALT、AST、TBil、AST/ALT值、HBV DNA载量、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否有改变虽然进入模型,但其对是否发生病毒学应答的影响不显著($P > 0.05$)(表2)。

2.3 完全病毒学应答组和不完全病毒学应答组Logistic回归分析结果 以是否发生完全病毒学应答为因变量(0 = 不完全病毒学应答, 1 = 完全病毒学应答),HBeAg阴性/阳性(0 = 阴性, 1 = 阳性)($P = 0.028$)和AST/ALT值($P = 0.018$)是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素;其中HBeAg阳性的患者发生不完全病毒学应答的危险性高于HBeAg阴性的患者($B = 1.258$, $OR = 3.519$)。AST/ALT值高的患者发生不完全病毒学应答的危险性高于AST/ALT值低的患者($B = 1.372$, $OR = 3.943$)。年龄、性别、ALT、AST、TBil、HBV DNA载量、抗病毒药物品种的选择、肝脾影像学检查是否有改变虽然进入模型,但其对病毒学应答的程度影响不显著($P > 0.05$)(表3)。

3 讨论

在临床治疗中,根据治疗24 wk时HBV DNA下降幅度,CHB初治患者的抗病毒治疗可以出现完全病毒学应答、部分病毒学应答以及原发性治疗失败3种结局^[4,6-8],不同的结局会影响下一步抗病毒治疗方案的决策。抗病毒治疗结局受多种因素影响,主要包括:病毒因素、宿主因素以及药物因素^[9,10]。

■ 相关报道

雌激素可增强体液免疫,孕激素则促进细胞免疫向体液免疫转化,因而女性比男性具有更强细胞和体液免疫反应;谷草转氨酶/谷丙转氨酶值被认为是辅助判断慢性乙型病毒性肝炎的严重程度以及病程的指标之一。

同行评价

本文临床资料齐全, 应用二分类Logistic回归法分析基线指标与病毒学应答的关系, 对乙型肝炎病毒感染者选择药物治疗具有参考价值.

表 1 3组患者一般资料情况

项目	完全病毒学应答组(n = 25)	不完全病毒学应答组(n = 140)	原发性治疗失败组(n = 47)
抗病毒药物			
ETV	14	55	14
ADV	2	15	13
LAM	3	39	14
LdT	6	31	7
性别(男/女)	20/5	110/30	43/4
HBeAg(+/-)	12/13	102/38	37/10
肝脾影像学改变	3	18	8
年龄(岁)	37.60 ± 12.91	35.64 ± 10.77	36.21 ± 12.21
ALT(IU/L)	118.08 ± 125.96	136.23 ± 150.91	117.87 ± 117.98
AST(IU/L)	113.40 ± 109.78	115.81 ± 156.92	77.06 ± 74.40
TbIL(IU/L)	33.24 ± 68.18	22.57 ± 30.52	15.85 ± 5.92
AST/ALT	1.15 ± 0.57	0.94 ± 0.51	0.75 ± 0.35
HBV DNA(log10 IU/mL)	5.52 ± 1.229	5.96 ± 1.112	5.87 ± 1.035

ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TbIL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

表 2 以24 wk是否发生病毒学应答为因变量进行Logistic回归分析结果

影响因素	B	S.E.	Wald值	OR	95%置信区间	P值 ¹
性别	-1.405	0.617	5.177	0.245	0.073-0.823	0.023
年龄	-0.014	0.018	0.603	0.986	0.952-1.021	0.437
ALT	-0.001	0.005	0.022	0.999	0.990-1.009	0.883
AST	0.002	0.007	0.042	1.002	0.987-1.016	0.837
TbIL	0.041	0.026	2.402	1.042	0.989-1.097	0.121
AST/ALT	1.139	0.824	1.913	3.125	0.622-15.703	0.167
HBV DNA	-0.071	0.185	0.148	0.931	0.648-1.339	0.701
HBeAg阴性/阳性	0.561	0.465	1.457	1.753	0.705-4.361	0.227
肝脾影像学检查	0.912	0.584	2.441	2.490	0.793-7.823	0.118
药物(ADV)			11.934			0.008
药物(ETV)	1.785	0.546	10.687	5.960	2.044-17.381	0.001
药物(LAM)	1.190	0.555	4.592	3.286	1.107-9.756	0.032
药物(LdT)	1.678	0.634	7.008	5.353	1.546-18.536	0.008
常量	-0.533	1.628	0.107	0.587		0.743

¹P<0.05的情况下, B<0, OR<1, 说明该因素是保护因子; B>0, OR>1, 说明该因素是危险因子. ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TbIL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

本研究结果表明, 核苷(酸)类似物品种的选择和性别是影响CHB患者抗病毒原发性治疗失败的相关因素. 提示药物品种的选择将直接影响抗病毒治疗效果, 因而临床医生对CHB初治患者选择合适的核苷(酸)类似物至关重要. 亚变量分析结果可以看出, 阿德福韦酯在抑制病毒复制的活性方面表现较弱, 较其他3种抗病毒药物治疗第24周时其发生原发性治疗失败的比率高, 临床单用阿德福韦酯抗病毒治疗应慎重. 除此之外, 男性较女性发生原发性治疗失败的比率更高, 有研究提示可能与机体的免疫反应存在性别差异相关, 雄激素对细胞和体液免疫均产生抑制作用, 而雌激素抑制细胞免疫但增强体液免疫, 孕激素则促进细胞

表 3 以24 wk发生完全或不完全病毒学应答为因变量进行logistic回归分析结果

影响因素	B	S.E.	Wald值	OR	95%置信区间	P值 ¹
性别	0.228	0.625	0.133	1.256	0.369–4.279	0.716
年龄	0.003	0.026	0.014	1.003	0.954–1.055	0.907
ALT	0.002	0.003	0.229	1.002	0.995–1.008	0.633
AST	−0.004	0.003	1.457	0.996	0.989–1.003	0.227
TBiL	0.010	0.006	2.882	1.010	0.998–1.022	0.090
AST/ALT	1.372	0.580	5.589	3.943	1.264–12.298	0.018
HBV DNA	−0.396	0.233	2.879	0.673	0.426–1.063	0.090
HBeAg阴性/阳性	1.258	0.572	4.839	3.519	1.147–10.797	0.028
肝脾影像学检查	0.971	0.790	0.219	2.642	0.561–12.435	0.219
药物(ADV)			4.994			0.172
药物(ETV)	1.297	0.905	2.054	3.657	0.621–21.549	0.152
药物(LAM)	−0.173	1.040	0.028	0.841	0.110–6.454	0.868
药物(LdT)	0.916	0.981	0.873	2.500	0.366–17.092	0.350
常量	−0.873	1.817	0.231	0.418		0.631

¹P<0.05的情况下, B<0, OR<1, 说明该因素是保护因子; B>0, OR>1, 说明该因素是危险因子。ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBiL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒。

免疫向体液免疫转化, 因而女性比男性具有更强细胞和体液免疫反应^[11]。同时男性患者中发生吸烟、饮酒、熬夜等不良生活习惯的概率较高, 依从性相对女性也较差等因素可能影响治疗效果。目前已有多项研究^[11-13]结果提示性别是影响核苷(酸)类似物抗病毒治疗效果的独立危险因素, 其中一项针对恩替卡韦治疗HBeAg阳性的CHB患者发生完全病毒学应答影响因素的研究^[11]结果表明, 女性患者完全病毒学应答发生率更高。

对治疗24 wk发生病毒学应答的患者, HBeAg阴性/阳性和AST/ALT值是影响其是否发生不完全病毒学应答的相关因素。其中HBeAg阳性的患者发生不完全病毒学应答的比率较高, 提示HBeAg阳性患者不容易获得良好的抑制病毒治疗效果。ALT存在于肝细胞质中, 细胞膜轻微损伤即有明显升高, 可以灵敏反应炎症活性。而AST有4/5存在于肝细胞线粒体中, 1/5于肝细胞质中, 线粒体损伤时AST才会明显升高, 反应肝细胞病变的严重程度。有研究表明^[14,15], 在肝细胞炎症早期, 细胞膜肿胀导致膜渗透性增高, 游离于肝细胞胞浆中的ALT大量渗出, 但此时肝细胞损伤程度还较轻, AST/ALT值一般<1.0, 但随着病情演变加重, 细胞内线粒体受到破坏, AST大量游离出来,

出现AST/ALT值逐渐增大的趋势, 当AST/ALT值>1.2时, 提示患者可能已处于慢性肝病晚期, 预后较差。因此AST/ALT值被认为是辅助判断慢性CHB的严重程度以及病程的指标之一。AST/ALT值高的患者相较于AST/ALT值低的患者, 肝细胞损伤程度重, 其发生不完全病毒学应答的比率也高。

总之, 核苷(酸)类似物品种的选择和性别分别是治疗24 wk时抗病毒原发性治疗失败的相关因素, HBeAg阴性/阳性和AST/ALT值是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素。其中, 男性以及选择阿德福韦酯抗病毒治疗24 wk时发生原发性治疗失败的比率更高。HBeAg阳性和AST/ALT值高的患者治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的比率高。

4 参考文献

- 1 Chen EQ, Tang H. Optimization therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5730-5736 [PMID: 24914334 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5730]
- 2 Moon JC, Kim SH, Kim IH, Lee CH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, Kim DG. Disease Progression in Chronic Hepatitis B Patients under Long-Term Antiviral Therapy. *Gut Liver* 2015; 9: 395-404 [PMID: 25473072 DOI: 10.5009/gnl14170]
- 3 Sun YT, Zhang YX, Tang H, Mao Q, Wang XZ, Zhang LY, Chen H, Zhong YN, Lin SM, Zhang DZ. Clinical characteristics and current

- management of hepatitis B and C in China. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13582-13590 [PMID: 25309089 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13582]
- 4 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 5 樊蓉, 孙剑, 侯金林. 慢性乙型肝炎的疗效预测和优化治疗策略. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1239-1243
- 6 Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015 Apr 1. [Epub ahead of print] [PMID: 25833942 DOI: 10.1101/cshperspect.a021501]
- 7 俞萍, 周颖, 潘秀芳, 董伟毅. 核苷类似物治疗慢性乙型肝炎快速应答和早期病毒学应答的研究. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 3364-3365
- 8 Lok AS, Ward JW, Perrillo RP, McMahon BJ, Liang TJ. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann Intern Med* 2012; 156: 743-745 [PMID: 22586011 DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00013]
- 9 隋洪华, 徐永红, 刘涵云, 边城. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎过程中应答不佳相关因素分析. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 323-328
- 10 Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitou S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012; 57: 508-514 [PMID: 22659518 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.037]
- 11 刘友德, 刘薇, 刘锦屏, 王春娟, 华正中, 刘玉翠, 郭砚梅. 性别是恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者完全病毒学应答的影响因素. 中华临床感染病学杂志 2015; 8: 9-13
- 12 温焕连, 杨海红, 曾文铤. 恩替卡韦对不同性别慢性乙型肝炎患者的疗效比较. 广东医学 2015; 36: 457-459
- 13 Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1738-1748 [PMID: 25684938 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1738]
- 14 刘海霞, 金萍, 胡想安. 肝病患者血清中AST与ALT比值的临床意义. 中国保健营养 2013; 11: 6252-6253
- 15 易敏付, 元元. 血清TBA、AST/ALT比值的测定在肝病诊断中的临床意义. 实用预防医学 2011; 18: 1337-1338

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

