

慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效的相关性

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚, 武警浙江省总队医院嘉兴分院传染科 浙江省嘉兴市 314000

蔡建刚, 主治医师, 主要从事传染病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由黄志刚设计; 研究过程及数据分析由蔡建刚、刘芙蓉及朱婷婷共同实施完成; 本论文写作由蔡建刚完成。

通讯作者: 蔡建刚, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江省总队医院嘉兴分院传染科。
3056127164@qq.com
电话: 0573-82852851-34550

收稿日期: 2016-04-08
修回日期: 2016-04-18
接受日期: 2016-04-25
在线出版日期: 2016-05-28

Correlation between serum levels of Golgi protein 73 and antiviral efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B

Jian-Gang Cai, Ting-Ting Zhu, Fu-Rong Liu, Zhi-Gang Huang

Jian-Gang Cai, Ting-Ting Zhu, Fu-Rong Liu, Zhi-Gang Huang, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Armed Police Hospital Jiaying Branch, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Gang Cai, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Armed Police Hospital Jiaying Branch, 16 Nanhu Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. 3056127164@qq.com

Received: 2016-04-08
Revised: 2016-04-18
Accepted: 2016-04-25
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To investigate the correlation between serum levels of Golgi protein 73 (GP73) and antiviral efficacy of entecavir (ETV) in patients with chronic hepatitis B (CHB) to evaluate the value of GP73 in monitoring the progression and outcome of CHB.

METHODS: A total of 483 CHB patients were included, and 63 healthy persons were used as controls. Serum levels of GP73 were detected by ELISA, and liver tissues were collected from 51 CHB patients for detecting GP73 expression by immunohistochemical staining. The correlation between serum GP73 concentrations and GP73 expression in liver tissues was examined. One hundred and eighty-three CHB patients received ETV antiviral treatment for more than 1 year, and serum GP73 concentrations were determined before treatment and 1, 3, 6, 9, and 12 after treatment.

RESULTS: In patients with chronic HBV infection, serum GP73 level was significantly higher than that of the healthy control group ($F = 191.60$, $P = 0.000$). With the progression of the disease, serum GP73 concentration continued to significantly rise ($P = 0.000$). Serum GP73 levels were positively correlated with severity of chronic HBV infection ($r = 0.576$, $P = 0.000$). With the increase of GP73 expression in liver tissue, serum GP73 concentrations also increased simultaneously ($F = 7.285$, $P = 0.01$). Serum GP73 concentration was positively correlated with the expression of GP73 in liver tissues ($r = 0.592$, $P = 0.00$). In 186 CHB

背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染作为引起慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis B, CHB)、乙型肝炎肝硬化 (liver cirrhosis, LC) 及原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的起始因素, 已成为世界性健康问题。

同行评议者

丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科

■ 研究前沿

高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)是一种II型高尔基体跨膜糖蛋白, 近年来研究发现, 发生HCC时血清GP73蛋白显著升高。

patients treated with ETV for more than 1 years, with the recovery of the disease, serum GP73 concentrations significantly decreased, and there was a significant difference between before and after treatment ($P = 0.005$).

CONCLUSION: Serum GP73 levels are closely related to the disease progression of chronic HBV infection. The decrease of serum GP73 concentration in the course of ETV antiviral therapy suggests that the liver inflammatory injury is relieved. Serum GP73 can be used to monitor the prognosis of patients with chronic liver disease.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis virus B; Chronic hepatitis; Golgi protein 73; Entecavir

Cai JG, Zhu TT, Liu FR, Huang ZG. Correlation between serum levels of Golgi protein 73 and antiviral efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2379-2383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2379.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2379>

摘要

目的: 通过对慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效相关性研究, 探讨血清GP73对慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者病情变化的临床价值。

方法: 选取2013-01/2015-06在武警浙江省总队医院嘉兴分院就诊的CHB患者483例。选择同期健康体检者63例作为对照。采用ELISA法检测血清GP73浓度, 同时对483例CHB患者行肝组织免疫组织化学染色检查。183例CHB患者接受恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗1年以上, 观察治疗前及治疗后1、3、6、9、12 mo的血清GP73浓度变化。

结果: 慢性CHB患者血清GP73水平明显高于健康对照组($F = 191.60, P = 0.000$), 且随着患者病情进展, 血清GP73水平亦显著升高, 组间对比差异有统计学意义; 在慢性CHB患者中, 随着肝组织GP73表达的增强, 血清中GP73浓度亦同步升高, 组间对比差异有统计学意义($P = 0.01$); CHB患者中, 经ETV抗病毒治疗组患者血清GP73浓度显著低于未接受治疗组, 高于健康对照组, 组间对比差异有统计学意义($P = 0.01$); 相关性分析结果

显示: CHB患者血清中GP73浓度与肝组织GP73表达水平呈正相关; 与ETV抗病毒治疗疗效呈负相关($P < 0.05$)。

结论: 血清GP73水平与慢性CHB感染者疾病进展密切相关, 可作为慢性CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢性肝炎; 高尔基体蛋白73; 恩替卡韦

核心提示: 通过对慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者血清中高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效相关性研究, 探讨血清GP73对CHB患者病情变化的临床价值。

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚. 慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2379-2383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2379.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2379>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染作为引起慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)、乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)及原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的起始因素, 已成为世界性健康问题。高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)是一种II型高尔基体跨膜糖蛋白, 近年来研究^[1]发现, 发生HCC时血清GP73蛋白显著升高, GP73被认为是一种潜在的新的HCC血清标志物, GP73蛋白在各种急性和慢性肝脏疾病中过度表达, 其血清GP73浓度与慢性肝病的病情进展相关。本研究采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清GP73浓度, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-06在武警浙江省总队医院嘉兴分院接诊的CHB 483例, 健康体检者63例作为对照组。纳入标准^[2]: (1)所有患者血清乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)均为阳性, 且HBsAg阳性超过

6 mo; (2)血清HBV DNA $>1.0 \times 10^4$ copies/mL; (3)失代偿期LC患者Child-Pugh评分为B或C级, 代偿期LC患者Child-Pugh评分为A级; (4)HCC患者同时具备慢性HBV感染背景以及血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)升高等三大因素. HBV-C、CHB和LC的诊断符合CHB诊断标准, 而HCC的诊断符合原发性肝癌诊断标准^[3]. 排除标准: (1)有妊娠、先天性心血管疾病及精神障碍疾病; (2)年龄18岁以下; (3)筛选前6 mo内有服用过核苷(酸)类似物、干扰素或其他免疫调节剂; (4)合并有其他肝炎及感染者; (5)肝损伤患者. 选择同期健康体检者63例作为对照组, 其中男性36例, 女性27例, 年龄 32.45 ± 10.87 岁, 所有研究对象签署知情同意书. 恩替卡韦(entecavir, ETV)药物购自中美上海施贵宝制药有限公司; 第一抗体(GP73鼠单克隆抗体)购自北京热景生物科技有限公司; 第二抗体(GP73 HRP标记的羊抗鼠抗体)购自福州迈新生物技术有限公司; DAB购自北京中杉金桥生物技术有限公司; Elivision Plus免疫组织化学试剂盒由福州迈新生物技术公司提供. 血清GP73检测试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供, 伯乐860酶标仪购自美国.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 符合抗病毒治疗适应症的CHB患者, 根据患者知情同意后选择ETV抗病毒治疗, 0.5 mg, 1次/d, 空腹服用(用餐前后应间隔至少2 h).

1.2.2 检测: 血清GP73含量的检测^[4]: 所有研究对象均在治疗前和治疗后1、3、6、9和12 mo空腹抽血5 mL, 分离血清, -80°C 保存. 血清GP73含量采用ELISA法检测. 简要步骤如下: 每孔加入20 μL 血清标本和50 μL 稀释液, 轻轻振荡混匀, 封板后置 37°C 温育60 min, 每孔加入酶标试剂100 μL , 封板后置 37°C 温育30 min, 甩干并充分洗涤5遍后扣干. 每孔加入显色剂A、B液各50 μL , 37°C 避光显色15 min, 每孔加50 μL 终止液, 10 min内上酶标仪检测. 肝组织免疫组织化学染色^[5]: 肝组织切片的免疫组织化学法采用Elivision Plus二步法进行. 具体步骤: 制备3 μm 的肝组织切片, 常规二甲苯脱蜡, 通过分级醇系列水化; 采用高压加热法EDTA修复抗原, 在Tris-NaCl缓冲液(pH值7.6)冲洗后, 切片浸在3%过 H_2O_2 溶液中以阻断内源性过氧化物酶的活性; PBS冲洗后, 在切片上滴加第一抗体, 室温下孵育60 min. PBS冲洗后,

在切片上滴加第二抗体, 室温下孵育30 min. PBS冲洗后, 在切片上滴加新鲜配制的DAB显色剂显色. 自来水冲洗终止显色, 苏木素复染. PBS替代第一抗体作为空白对照.

1.2.3 评价指标: 免疫组织化学染色的评价^[6]: 肝组织GP73表达阳性细胞: 细胞质内出现棕褐色颗粒. 根据免疫组织化学染色强度, 肝组织GP73表达的半定量评价分为4级: 0(阴性)、+(弱阳性)、++(中度阳性)、+++ (强阳性). 弱阳性: 棕褐色细颗粒; 中度阳性: 棕褐色粗颗粒; 强阳性: 深棕褐色粗块状颗粒. 以GP73表达浓度来判断其阳性程度. 诊断弱阳性的最佳临界值为57.00 ng/mL, 中度阳性为73.00 ng/mL, 强阳性为94.00 ng/mL^[7].

统计学处理 采用GraphPad Prism5.0进行统计分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用方差分析法和 t 检验进行处理, 采用SNK- q 检验进行组间差异的比较; 用秩和转换的方差分析进行组间差异的比较; 变量间的相关性分析采用Pearson相关系数 r 及线性回归分析来评价, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 血清GP73浓度在慢性HBV感染者中的变化 研究结果表明, 慢性CHB感染者血清GP73浓度显著高于健康体检对照组($F = 191.60, P = 0.000$), 且随着CHB病情进展, 血清GP73浓度亦持续升高. 疾病的进展, 血清GP73浓度在HBV-C($46.88 \text{ ng/mL} \pm 16.84 \text{ ng/mL}$)、CHB($100.77 \text{ ng/mL} \pm 65.93 \text{ ng/mL}$)、HCC($193.016 \text{ ng/mL} \pm 103.55 \text{ ng/mL}$)、LC($224.87 \text{ ng/mL} \pm 98.93 \text{ ng/mL}$)患者中持续升高, 各组间比较, 血清GP73含量差异具有统计学意义($P = 0.000$)(图1). 经过相关性分析, 血清GP73含量与慢性HBV感染者病情的严重程度呈正相关($r = 0.576, P = 0.000$). 失代偿期LC患者血清GP73浓度为($236.78 \text{ ng/mL} \pm 97.15 \text{ ng/mL}$), 显著高于代偿期LC患者的($166.075 \text{ ng/mL} \pm 93.38 \text{ ng/mL}$)($P = 0.006$).

2.2 血清GP73水平与肝细胞GP73表达的相关性 GP73主要在肝细胞浆内表达, 在肝组织内浸润的炎症细胞和纤维隔中无表达. 51例CHB肝组织标本中, 肝组织GP73表达呈弱阳性、中度阳性和强阳性的分别为11例(21.57%)、27例(52.94%)和13例(25.49%), 其血清GP73浓度分别为($67.03 \text{ ng/mL} \pm 22.97 \text{ ng/mL}$)、(103.02

■ 相关报道

GP73被认为是一种潜在的新的HCC血清标志物, GP73蛋白在各种急性和慢性肝脏疾病中过度表达, 其血清GP73浓度与慢性肝病的病情进展相关.

同行评价

本文对483例CHB患者行肝组织免疫组织化学染色检查和血清检测, 同时观察了183例接受ETV抗病毒治疗1年以上CHB患者治疗前及治疗后1、3、6、9、12 mo的血清GP73浓度变化, 获得了血清GP73水平与慢性CHB感染者疾病进展密切相关, 可作为慢性CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标的结论, 有一定的临床应用价值。

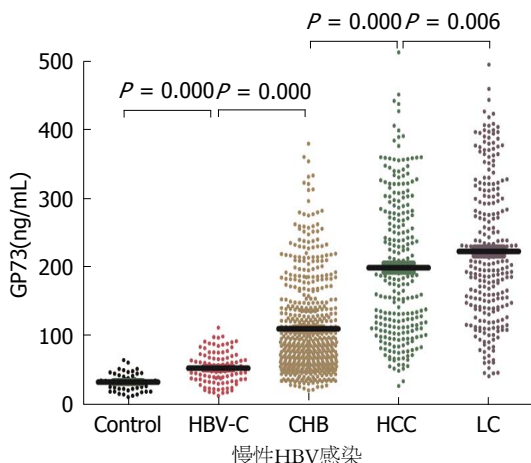


图1 血清GP73水平在慢性HBV感染者中的变化. Control: 对照组; HBV-C: 慢性HBV携带者; CHB: 慢性乙型肝炎; HCC: 原发性肝癌; LC: 肝硬化. GP73: 高尔基体蛋白73.

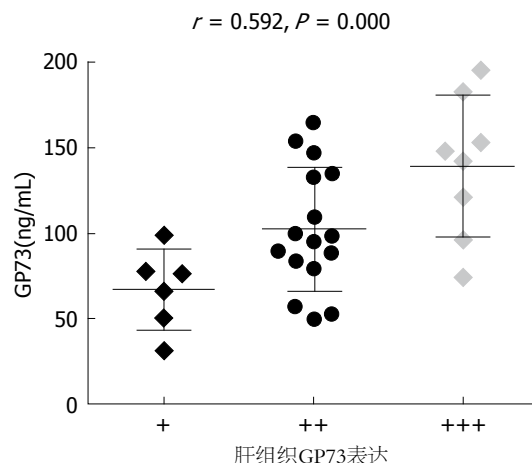


图2 血清GP73浓度与肝组织GP73表达的相关性. 肝组织GP73表达程度: +: 弱阳性; ++: 中度阳性; +++: 强阳性. GP73: 高尔基体蛋白73.

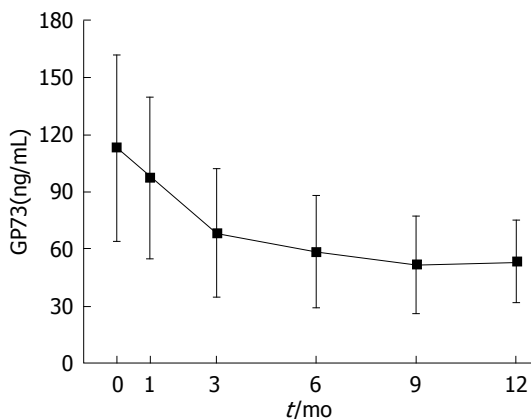


图3 慢性乙型肝炎患者恩替卡韦抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化. GP73: 高尔基体蛋白73.

ng/mL \pm 36.01 ng/mL) 和 (138.99 ng/mL \pm 41.16 ng/mL). 随着肝组织GP73表达由弱阳性、中度阳性到强阳性的加重, 其血清GP73浓度亦同步升高 ($F = 7.285$, $P = 0.005$). 经过相关性分析, 血清GP73浓度与肝组织GP73表达的程度呈正相关 ($r = 0.592$, $P = 0.000$) (图2).

2.3 ETV抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化 将483例CHB患者随机分为ETV抗病毒治疗+传统保肝治疗组、传统保肝治疗组, 与健康对照组三组间行GP73水平的组间比较, 我们观察ETV治疗前、治疗后(1、3、6、9和12 mo)血清GP73浓度的变化. 研究结果发现, 随着CHB病情的恢复, 血清GP73浓度在ETV抗病毒治疗1、3、6、9和12 mo后逐渐下降, 分别为 (96.98 ng/mL \pm 41.82 ng/mL)、(67.89 ng/mL \pm 32.95 ng/mL)、(58.63 ng/mL \pm 29.49 ng/mL)、

(51.83 ng/mL \pm 25.50 ng/mL) 和 (53.53 ng/mL \pm 21.77 ng/mL), 与治疗前血清GP73浓度 (113.09 ng/mL \pm 48.91 ng/mL) 比较, 均具有显著性差异 ($P < 0.01$). 血清GP73浓度以ETV抗病毒治疗3 mo后下降幅度最大, 与病情缓解及丙氨酸氨基转移酶的正常化相符合, 之后血清GP73浓度维持在较小的区间内波动(图3).

3 讨论

GP73在正常人体很多组织中表达, 通过免疫组织化学方法测定发现GP73蛋白在人体的结肠、胰腺、胃、前列腺等上皮细胞中高表达. 在正常肝脏组织, GP73主要表达于胆管上皮细胞, 在肝细胞中表达甚微, 而在肝脏疾病的肝细胞中表达明显上调. 近年来研究^[7,8]发现, GP73在HCC患者的肝细胞中表达明显上调, 血清GP73浓度显著升高的患者HCC发生的危险性显著高于血清GP73较低的患者. 因此, GP73被视为有潜力的HCC血清标志物^[9]. 近年来研究^[10]还发现, GP73蛋白不仅与HCC密切相关, 而且与良性肝脏疾病密切相关. GP73在各种急性和慢性肝脏疾病中均有一定程度的表达, 血清GP73的浓度与慢性肝脏疾病的进展相关^[11].

此外, 本文研究观察慢性CHB感染者疾病不同阶段血清GP73变化, 结果表明, 随着慢性CHB感染者的疾病进展, 血清GP73浓度逐渐升高. 能够较好地反映慢性HBV感染者的疾病进展情况.

众所周知, 肝活检是评价肝脏炎症坏死及纤维化程度的“金标准”, 它能够准确反映肝

脏炎症损伤和肝纤维化的程度^[12]。然而, 肝活检是一种有创伤性侵入性检查, 以及伴随着不可忽视的潜在并发症的风险, 患者依从性差, 肝活检受到限制, 肝组织GP73表达的检测并不能作为常规检查^[13]。本研究通过CHB患者肝组织免疫组织化学染色发现, 肝组织GP73的表达程度与血清GP73浓度呈正相关的关系, 血清GP73水平能够准确反映肝组织GP73的表达程度。血清GP73有可能成为评估肝脏炎症损伤的一个重要指标^[14,15]。临床上慢性HBV感染者开展血清GP73水平检测, 有助于简便地判定肝脏损害的状态和严重程度^[16]。

此外, 本研究通过观察CHB患者ETV抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化及抗病毒治疗1年的随访观察发现, CHB患者ETV抗病毒治疗3 mo内血清GP73浓度显著下降, 病毒性肝炎、自身免疫性肝炎患者分别经抗病毒或免疫抑制治疗后, 其血清GP73水平显著下降, 表明GP73在一定程度上可作为CHB患者抗病毒治疗疗效评估的一个参考指标。

总之, 血清GP73水平与慢性HBV感染者疾病进展密切相关, 接受ETV抗病毒治疗后血清GP73浓度下降, 在一定程度上或可作为CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标之一。

4 参考文献

- 1 许正锯, 潘兴南, 魏开鹏, 魏梅娟, 刘立飞, 杨环文, 刘钊. 血清高尔基体蛋白73与慢性乙型肝炎病毒感染患者肝脏炎症损伤的相关性. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2014; 8: 598-604
- 2 Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J, Canós AP. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013; 12: 205-212 [PMID: 23396731]
- 3 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- 4 Wei H, Li B, Zhang R, Hao X, Huang Y, Qiao Y, Hou J, Li X, Li X. Serum GP73, a marker for evaluating progression in patients with chronic HBV infections. *PLoS One* 2013; 8: e53862 [PMID: 23418424 DOI: 10.1371/journal.pone.0053862]
- 5 费迎明, 许文芳, 周建康, 吴新娟, 王建忠, 陈雪芳. 高尔基体蛋白73与乙型肝炎病毒感染后肝病转归的相关性. 国际流行病学传染病学杂志 2014; 41: 183-185
- 6 王少扬, 刘海周, 马卫闻, 王贤, 谢丽平, 谢志红. 恩替卡韦联合细胞因子诱导的杀伤细胞序贯治疗慢性乙型肝炎患者树突状细胞相关功能观察. 现代免疫学 2015; 35: 285-288
- 7 程海军, 成军, 王兰舟, 唐晓勇. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者血清IL-4和IL-10水平变化. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 114-115
- 8 Huang LH, Qiu YW, Hua HY, Niu XH, Wu PF, Wu HY, Zhu HY, Yang XJ, Yao SZ, Li YG. The efficacy and safety of entecavir in patients with advanced schistosomiasis co-infected with hepatitis B virus. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e606-e609 [PMID: 23490092 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.01.023]
- 9 韩海英, 叶迎宾, 安西全. 恩替卡韦联合康艾注射液治疗HNV相关性中晚期肝癌的疗效分析. 安徽医学 2013; 34: 212-213
- 10 Coffin CS, Osiowy C, Gao S, Nishikawa S, van der Meer F, van Marle G. Hepatitis B virus (HBV) variants fluctuate in paired plasma and peripheral blood mononuclear cells among patient cohorts during different chronic hepatitis B (CHB) disease phases. *J Viral Hepat* 2015; 22: 416-426 [PMID: 25203736 DOI: 10.1111/jvh.12308]
- 11 Sundquist K, Sundquist J, Ji J. Risk of hepatocellular carcinoma and cancers at other sites among patients diagnosed with chronic hepatitis B virus infection in Sweden. *J Med Virol* 2014; 86: 18-22 [PMID: 24038002 DOI: 10.1002/jmv.23754]
- 12 Tunccan OG, Tufan A, Telli G, Akyürek N, Pamukçuoğlu M, Yılmaz G, Hızal K. Visceral leishmaniasis mimicking autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and systemic lupus erythematosus overlap. *Korean J Parasitol* 2012; 50: 133-136 [PMID: 22711924 DOI: 10.3347/kjp.2012.50.2.133]
- 13 罗杰, 李向永, 吴元凯, 林国莉, 庞毅华, 张潇, 崇雨田. 恩替卡韦初治及核苷酸类似物经治慢性乙型肝炎患者5年的疗效分析. 中华实验和临床感染病杂志 2013; 7: 19-26
- 14 Geng X, Harry BL, Zhou Q, Skeen-Gaar RR, Ge X, Lee ES, Mitani S, Xue D. Hepatitis B virus X protein targets the Bcl-2 protein CED-9 to induce intracellular Ca²⁺ increase and cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 18465-18470 [PMID: 23091037 DOI: 10.1073/pnas.1204652109]
- 15 Chen J, Wang J, Yang J, Zhang W, Song X, Chen L. Concurrent infection of hepatitis B virus negatively affects the clinical outcome and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy. *PLoS One* 2013; 8: e69400 [PMID: 23861969 DOI: 10.1371/journal.pone.0069400]
- 16 张超, 沈艾, 吴忠均. 恩替卡韦联合苦参片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效分析. 重庆医科大学学报 2013; 38: 294-296

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



9 771009 307056