

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.29.023

长期拉米夫定治疗乙肝后肝硬化患者血清肝纤维化指标、血小板以及超声影像学指标的变化*

王庆强 王立蓉 王立玮 左凌云 殷艳天

(东南大学附属第二医院消化科 江苏 南京 210003)

摘要 目的:探讨长期拉米夫定治疗乙肝后肝硬化患者血清肝纤维化指标、血小板参数以及超声影像学相关指标的变化。**方法:**选取符合标准的 108 例乙肝肝硬化患者作为研究对象,依据随机数据表法将其分为对照组和观察组(均 54 例);对照组患者常规降酶、护肝利胆等治疗,观察组在对照组的基础上给予口服拉米夫定治疗,观察 3 年。比较两组患者治疗前后血清肝纤维化指标(IVC、HA、PIIIP 和 LN)、血小板参数(PLT、PCT、MPV 和 PDW)以及超声影像学相关指标(肝左外叶体积/全肝体积,肝体积/脾体积、PVP 和 DMPV)。**结果:**治疗前,两组患者的上述指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组的 IVC、HA、PIIIP、LN、MPV、PDW、肝左外叶体积/全肝体积和 DMPV 水平,与组内治疗前相比,均显著下降,且观察组明显低于对照组,比较均有统计学差异($P<0.05$);两组的 PLT、PCT、肝体积/脾体积和 PVP 水平较组内治疗前均显著升高,且观察组明显高于对照组($P<0.05$)。**结论:**拉米夫定长期治疗乙肝后肝硬化可改善患者的血清肝纤维化指标、血小板参数以及超声影像学指标水平。

关键词: 乙型肝炎肝硬化;拉米夫定;肝纤维化指标;血小板参数;超声影像学

中图分类号: R575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)29-5701-04

Changes of Serum Liver Fibrosis Markers, Platelet Parameters and Ultrasound Imaging in Patients with Hepatitis B Cirrhosis after Long-term Lamivudine Therapy*

WANG Qing-qiang, WANG Li-rong, WANG Li-wei, ZUO Ling-yun, YIN Yan-tian

(Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Southeast University, Nanjing, Jiangsu, 210003, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of serum hepatic fibrosis index, platelet parameters and related indexes in patients with hepatitis B cirrhosis after long-term lamivudine therapy. **Methods:** 108 patients with hepatitis B cirrhosis were selected as the research object, and were randomly divided into control group ($n=54$) and observation group ($n=54$); The control group was given conventional treatment such as reducing enzyme, liver and gallbladder, on the basis of control group, the observation group was given oral lamivudine treatment, observation of 3 years. Comparison of serum liver fibrosis indexes (IVC, HA, PIIIP and LN), platelet parameters (PLT, PCT, MPV and PDW) and ultrasound imaging index (left lateral liver volume / total liver volume, Liver volume / spleen volume, PVP and DMPV). **Results:** Before treatment, Comparison of the two groups of the above indicators, there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$); After treatment, the two group IVC, HA, PIIIP, LN, MPV, PDW, left lateral liver volume / total liver volume and the level of DMPV, compared with the group before treatment were significantly decreased, and the observation group was significantly lower than the control group, there were statistically significant differences($P<0.05$); Two groups of PLT, PCT, liver volume / spleen volume and PVP levels were significantly higher than those before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Long term lamivudine therapy can improve the patient's serum liver fibrosis index, platelet parameters and the level of ultrasound imaging.

Key words: Hepatitis B cirrhosis; Lamivudine; Hepatic fibrosis index; Platelet parameters; Ultrasonic imaging

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)29-5701-04

前言

乙肝后肝硬化是临床上较为常见的一种肝脏疾病,主要是由乙型肝炎病毒(HBV)感染所致。该病多发生于中青年群体,

具有较强的传染性,极易引发各种严重并发症,如腹膜炎,肝脏综合征,甚至肝癌,严重威胁患者的健康及生活质量^[1-3]。最大限度的抑制 HBV-DNA 的复制是治疗该病的主要手段。目前临床上应用较多的药物是核苷酸类似物和干扰素。拉米夫定是一种

* 基金项目:江苏省科技计划项目(JS2015126)

作者简介:王庆强(1979-),硕士,主治医师,主要从事胃肠道、肝胆疾病临床诊疗工作,

电话:15850515820, E-mail: wangqingqiang97@163.com

(收稿日期:2017-03-06 接受日期:2017-03-30)

公认的可有效抑制 HBV 复制的药物,属于脱氧嘧啶核苷类似物,具有显著抑制 HBV-DNA 的复制,快速降低机体内的 HBV-DNA 水平,长期使用有望改善肝脏炎症性坏死以及阻止肝脏纤维化进程^[4]。本研究旨在观察长期使用拉米夫定治疗后,乙肝肝硬化患者的血清肝纤维化指标、血小板参数以及超声影像学相关指标水平变化,以期明确长期拉米夫定治疗对乙肝后肝硬化的临床效果。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 3 月至 2013 年 9 月于我院诊治的 108 例乙肝肝硬化患者作为研究对象,所有患者均符合本研究制订的纳入及排除标准。依据随机数据表法将其分为对照组及观察组(均 54 例)。对照组中,女性 21 例,男性 33 例;年龄 33~51 岁;病程 1~5 年,平均病程(3.3±1.9)年;观察组中,男性 30 例,女性 24 例;年龄 34~50 岁;病程 1~5 年,平均病程(3.4±2.2)年。本研究符合医院伦理委员会标准,两组患者的一般资料无较大差异(P>0.05)。

1.2 入选标准

纳入标准:① 入选患者符合 2010 年制定的《中国慢性乙型肝炎防治指南的诊断标准》^[5]; ② 血清 ALT 高于正常值上限,HBV-DNA≥10³ copies/mL; ③ 病理学表现为肝纤维化弥散性并形成结节^[6]。

排除标准:① 其他型肝炎病毒感染;② 属于自身免疫性、乙醇性以及药物性肝硬化者;③ 患有其他严重脏器疾病,自身免疫性疾病者;④ 临床资料不全者。

1.3 治疗方法

给予对照组患者常规降酶、护肝利胆等基础治疗。在此基础上,给予观察组患者拉米夫定片(葛兰素史克制药苏州有限公司)口服治疗,0.1 g/次,每日 1 次,6 个月为 1 疗程,两组均

连续治疗 6 个疗程。

1.4 检测指标

分别于治疗前及治疗 3 年后检测患者的血清肝纤维化指标,血小板参数以及超声影像学指标。所有患者均于空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL,进行分离血清处理,置于 -70℃ 冰箱保存待用,以检测患者的血清层粘连蛋白(IVC),透明质酸(HA),Ⅲ型前胶原肽(PIIIP)和Ⅳ型胶原(LN)水平,检测方法采用 ELISA 法;另采用真空抗凝管抽取外周静脉血 5 mL,立即采用全自动生化分析仪检测血小板数量(PLT)、血小板压积(PCT)、平均血小板体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)等指标,检测试剂选用仪器配套试剂;同时采用 CT 灌注成像技术记录患者的肝脏左外叶体积、肝、脾体积,并计算肝左外叶体积与肝体积的比值,肝脾体积比值,并计算门静脉灌注量(PVP),在投影图像上测定肝门静脉主干血管直径(DMPV)。

1.5 统计学分析

研究所得原始数据采用 SPSS 21.0 软件进行处理分析,其中计量资料采用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内及组间的样本均数比较采用 t 检验,经 P<0.05 为结果具统计学差异。

2 治疗结果

2.1 对比治疗前后两组血清肝纤维化指标

治疗前后两组患者的血清纤维化指标变化结果详见表 1。治疗前。观察组及对照组患者的 IVC、HA、PIIIP 和 LN 水平比较,差异不显著无统计学意义(P>0.05)。治疗后,两组的 IVC、HA、PIIIP 和 LN 水平与组内治疗前相比,均显著下降,差异显著具统计学意义(P<0.05),观察组治疗后患者的 IVC、HA、PIIIP 和 LN 水平分别为 (57.75±8.22)ng/mL, (144.59±20.58)ng/mL, (118.61±40.82)ng/mL 和 (90.85±22.39)ng/mL,均显著低于治疗后的对照组水平,比较有显著性差异(P<0.05)。

表 1 对比治疗前后两组血清肝纤维化指标($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum fibrosis indexes between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time of therapy	IVC(ng/mL)	HA(ng/mL)	PIIIP(ng/mL)	LN(ng/mL)
Control group	54	Before treatment	139.92±14.63	353.31±87.96	321.33±78.23	152.82±42.33
		After treatment	89.19±10.27*	204.41±67.68*	173.92±65.02*	111.31±34.18*
Observation group	54	Before treatment	138.78±13.32	346.52±71.27	318.59±75.67	148.22±37.22
		After treatment	57.75±8.22**	144.59±20.58**	118.61±40.82**	90.85±22.39**

Note: Compared with before treatment, *P<0.05; Compared with the control group, **P<0.05.

2.2 对比治疗前后两组血小板参数水平

治疗前后两组患者的血小板参数 PLT、PCT、MPV 和 PDW 水平变化结果详见表 2。治疗前,两组的 PLT、PCT、MPV 和 PDW 水平比较,无较大差异(P>0.05)。与组内治疗前相比,两组治疗后的 PCT、PLT 水平均显著升高,且观察组治疗后的 PCT、PLT 水平均显著高于治疗后的对照组,差异有统计学意义(P<0.05);两组患者的 PDW、MPV 水平较同组治疗前均明显降低(P<0.05),且观察组治疗后 MPV、PDW 水平显著低于对照组治疗后(P<0.05)。

2.3 对比治疗前后两组超声影像学相关指标

治疗前后两组患者的肝左外叶体积/全肝体积,肝体积/

脾体积、PVP 和 DMPV 水平变化如表 3 所示。治疗前两组的肝左外叶体积/全肝体积,肝体积/脾体积、PVP 和 DMPV 水平比较无较大差异(P>0.05)。两组的肝左外叶体积/全肝体积和 DMPV 治疗后水平较组内治疗前,均显著降低,差异显著具统计学意义(P<0.05),且观察组的肝左外叶体积/全肝体积和 DMPV 水平要显著低于对照组治疗后,差异显著具统计学意义(P<0.05);两组治疗后肝体积/脾体积及 PVP 水平较组内治疗前均显著升高,差异显著具统计学意义(P<0.05),与治疗后的对照组水平相比,观察组水平显著升高,比较有统计学差异(P<0.05)。

表 2 对比治疗前后两组血小板参数水平($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of platelet parameters in the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time of therapy	PLT($\times 10^9/L$)	PCT(%)	MPV(fL)	PDW(%)
Control group	54	Before treatment	65.93 $\pm$ 9.66	0.08 $\pm$ 0.06	12.61 $\pm$ 1.44	15.98 $\pm$ 2.31
		After treatment	98.27 $\pm$ 16.34*	0.12 $\pm$ 0.07*	11.08 $\pm$ 0.56*	14.92 $\pm$ 1.07*
Observation group	54	Before treatment	64.88 $\pm$ 9.57	0.09 $\pm$ 0.02	12.59 $\pm$ 1.32	16.07 $\pm$ 2.14
		After treatment	131.52 $\pm$ 20.83**	0.17 $\pm$ 0.05**	9.37 $\pm$ 0.61**	13.86 $\pm$ 1.22**

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$; Compared with the control group, ** $P < 0.05$.

表 3 对比治疗前后两组超声影像学相关指标($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of ultrasound imaging related indicators in the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time of therapy	Left hepatic lobe volume/Total liver volume(%)	Liver volume /Spleen volume	PVP($mL \cdot 100 mL^{-1} \cdot min^{-1}$)	DMPV (cm)
Control group	54	Before treatment	22.95 $\pm$ 3.83	1.07 $\pm$ 0.17	72.73 $\pm$ 14.67	1.57 $\pm$ 0.16
		After treatment	21.44 $\pm$ 3.39*	1.14 $\pm$ 0.19*	94.25 $\pm$ 17.34*	1.42 $\pm$ 0.28*
Observation group	54	Before treatment	23.17 $\pm$ 3.92	1.06 $\pm$ 0.12	72.69 $\pm$ 15.06	1.55 $\pm$ 0.19
		After treatment	18.29 $\pm$ 2.64**	1.21 $\pm$ 0.15**	112.46 $\pm$ 15.98**	1.31 $\pm$ 0.17**

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$; Compared with the control group, ** $P < 0.05$.

3 讨论

据不完全统计,全球的 HBV 携带者约有 20 亿,其中近 4 亿的患者为慢性感染者,我国是乙肝肝硬化的高发区,其发病率及病死率均最高,其发病人群主要以中青年的男性为主^[7,8]。发病后若不及时采取有效的治疗,病情极易发展为失代偿期肝硬化,在此期间常伴有上消化道出血、肝性脑病、自发性腹膜炎、功能性肾衰竭和原发性肝癌等严重并发症的发生,严重威胁患者的生命安全。研究发现,慢性肝炎、乙肝肝硬化以及肝细胞癌发生的重要危险因素之一是 HBV-DNA 的持续复制^[9]。因此,对于该病的治疗主要是通过抑制 HBV-DNA 的复制,以达到提高患者生存质量,延缓生存期的目的。近年来,核苷类药物以及干扰素等成为临床治疗慢性乙型肝炎的有效以及主要手段^[10,11]。干扰素主要是通过抑制病毒蛋白的合成,来控制病情的发展,其长期用药临床疗效不是很理想,停药后病情易反复发作,而且考虑到干扰素治疗会引起部分患者出现病情加重或引发肝炎等不良反应,所以,对于该类疾病的治疗一般不建议采用干扰素,抗病毒治疗以核苷类药物为主。拉米夫定是临床上较为常见的一类核苷类抗病毒药物,可有效抑制 HBV-DNA 链的合成,对 HBV 具有很强的抑制作用,长期治疗可减少机体内病毒数量,从而达到控制病情发展的目的,该药剂对机体的正常细胞的 DNA 的合成无显著影响,其安全性较高^[12,13]。

乙型肝炎的发病机制较为复杂,HBV 的反复感染以及机体代谢功能的紊乱等,均可引发肝功能异常,肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经阶段^[14,15]。血清肝纤维化指标作为辅助指标被广泛用于肝纤维化病情的诊断^[16]。相关研究发现,在肝硬化发生后,患者除消化道出血、内分泌障碍以及内脉高压等症状外,肝细也表现为受损状态,出现纤维化增生,形成纤维隔,最终导致作为纤维化重要指标的 HA、LN、IVC 和 PIII P 水平会呈现异常升高,其中 LN、IVC 和 PIII P 均是纤维化过程中基底膜合成的主要成分^[17,18]。此外,肝硬化发展到一定程度

时,患者的肝脏功能严重受损,机体自身修复功能减弱甚至完全丧失,且普遍存在凝血功能异常(是上消化道出血的重要诱因之一),临床表现为 PLT 数量的骤减,MPV 增大等^[19,20]。肝硬化患者的 PLT 水平较正常水平显著降低,肝纤维化指标水平异常升高,揭示患者具有较为明显的出血倾向及纤维化增生。故对于该病的治疗,实时监测患者的血小板参数及肝纤维化指标水平,对评估病情的严重程度及预后等均具有重要的临床价值。近年来的相关研究已证实,肝硬化病情的发展,患者的肝脏左外叶体积以及脾脏体积均增大,肝脏门静脉宽度和血流灌注量减少^[21,22]。因此本研究从乙肝后肝硬化患者的血清肝纤维化指标、血小板参数以及超声影像学指标三方面进行分析,以期明确长期的拉米夫定治疗乙肝后肝硬化的临床疗效。

本研究结果表明,拉米夫定治疗 3 年后,乙肝后肝硬化患者的肝纤维化指标、血小板参数以及超声影像学指标较治疗前均得到显著改善,且其改善程度显著优于对照组治疗,差异有统计学意义。研究结果与先前关于拉米夫定可延缓乙型肝炎纤维化进程的报道内容相符^[23],研究结果揭示,长期的拉米夫定可有效改善乙肝后肝硬化的病情,延缓乙型肝炎纤维化进程。

综上所述,随着肝硬化病情的发展,乙肝后肝硬化患者除常规的血清肝纤维化指标异常外,患者的血小板参数、超声影像学指标也异常变化,因此,联合检测肝纤维化指标、血小板参数及超声影像学指标水平,对肝硬化患者的病情的诊断、治疗以及预后判断等具有重要价值。长期的拉米夫定治疗后,乙肝后肝硬化患者的血清肝纤维化指标、血小板参数及超声影像学指标均得到显著的改善,进一步证实,拉米夫定可通过抑制 HBV-DNA 复制,来改善乙肝肝硬化的病情。

参考文献(References)

- [1] Dong H Y, Gao B, Wang J, et al. Analysis on correlative factors causing nosocomial infections among patients with hepatitis B liver cirrhosis and gastrointestinal haemorrhage [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014, 24(8): 1955-1957

- [2] Wong G L H, Chan H L Y, Mak C W H, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1537-1547
- [3] Nho K W, Kim Y H, Han D J, et al. Kidney transplantation alone in end-stage renal disease patients with hepatitis B liver cirrhosis: a single-center experience[J]. *Transplantation*, 2015, 99(1): 133-138
- [4] Xu B, Lin L, Xu G, et al. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B [J]. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2015, 30(2): 372-378
- [5] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 传染病信息, 2011, 16(1): 1-12
Hepatology branch of Chinese Medical Association. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B (2010 Edition)[J]. *Infectious Diseases Information*, 2011, 16(1): 1-12
- [6] 邱冰峰, 徐骥, 徐汤舟, 等. 拉米夫定对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化状态与血小板参数的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8): 1700-1702
Qiu Bing-feng, Xu Qi, Xu Tang-zhou, et al. Journal of infection, influence of lamivudine on hepatitis B cirrhosis patients with liver fibrosis and platelet parameters of the hospital [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2016, 26(8): 1700-1702
- [7] 陈典颜, 林丹, 刘宇. 替比夫定联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝硬化 40 例临床分析[J]. 贵州医药, 2015, 39(4): 338-339
Chen Dian-yan, Lin Dan, Liu Yu. Telbivudine combined with Anluohuaxian pill in the treatment of hepatitis B cirrhosis: clinical analysis of 40 cases[J]. *Guizhou Medical Journal*, 2015, 39(4): 338-339
- [8] McMahon B J, Bulkow L, Simons B, et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B [J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 12(4): 701-706. e3
- [9] 张影, 童霞, 许晓梅. 血清 Hs-CRP 联合肝硬度检查在老年肝硬化合并肝癌患者中的诊断价值[J]. 实用老年医学, 2016, 30(6): 472-474
Zhang Ying, Tong Xia, Xu Xiao-mei. Diagnostic value of serum Hs-CRP combined with liver cirrhosis in elderly patients with liver cirrhosis and liver cancer [J]. *Practical Geriatrics*, 2016, 30(6): 472-474
- [10] 王传敏, 孟忠吉, 柯昌征, 等. GSH 联合复方鳖甲软肝片治疗代偿期乙型肝炎后肝硬化的疗效分析及对肝纤维化指标和炎症因子水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 651-653
Wang Chuan-min, Meng Zhong-ji, Ke Chang-zheng, et al. GSH combined with Fufangbiejiarugan in treatment of decompensated cirrhosis after hepatitis b curative effect analysis and effect on liver fibrosis and inflammatory factor levels [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2015, 21(5): 651-653
- [11] 金燕, 邱婷, 吕颐菲, 等. 拉米夫定和 α -干扰素序贯治疗对慢性乙肝患者细胞免疫功能以及血清中 PD-1 和 Tin-3 含量的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(14): 1515-1517
Jin Yan, Qiu Ting, Lv Yi-fei, et al. Lamivudine and alpha-interferon sequential therapy on cellular immune function in chronic hepatitis B and the effect of PD-1 and Tin-3 in serum[J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2016, 22(14): 1515-1517
- [12] Lim Y S, Han S, Heo N Y, et al. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(1): 152-161
- [13] Chen C H, Lin C L, Hu T H, et al. Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation[J]. *Journal of hepatology*, 2014, 60(6): 1127-1134
- [14] Kim B K, Kim H S, Yoo E J, et al. Risk assessment of clinical outcomes in Asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 1911-1919
- [15] Venkatesh S K, Wang G, Lim S G, et al. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *European radiology*, 2014, 24(1): 70-78
- [16] Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: A systemic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 292-302
- [17] Deng Y Q, Zhao H, Ma A L, et al. Selected Cytokines Serve as Potential Biomarkers for Predicting Liver Inflammation and Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients With Normal to Mildly Elevated Aminotransferases[J]. *Medicine*, 2015, 94(45): e2003
- [18] Kayadibi H, Yasar B, Ozkara S, et al. The diagnostic accuracy of the Forns index, platelet count and AST to Platelet Ratio Index derived fibrosis index for the prediction of Hepatitis C virus-related significant liver fibrosis and cirrhosis [J]. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 2014, 74(3): 240-247
- [19] Karagoz E, Ulcay A, Tanoglu A, et al. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients[J]. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2014, 26(12): 1320-1324
- [20] Alkozai E M, Porte R J, Adelmeijer J, et al. Levels of angiogenic proteins in plasma and platelets are not different between patients with hepatitis B/C-related cirrhosis and patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Platelets*, 2015, 26(6): 577-582
- [21] Li H, Chen T W, Li Z L, et al. Albumin and magnetic resonance imaging-liver volume to identify hepatitis B-related cirrhosis and esophageal varices [J]. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2015, 21(3): 988-996
- [22] 魏占芳, 武永萍, 马莉莎, 等. 实时组织超声弹性成像技术对慢性乙型肝炎肝纤维化患者的评估 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16): 1898-1900
Wei Zhan-fang, Wu Yong-ping, Ma Li-sa, et al. Evaluation of real time tissue elastography in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2016, 22(16): 1898-1900
- [23] 陶霞, 范裕兵, 储建锋, 等. 拉米夫定联合干扰素治疗对慢性乙型肝炎纤维化指标的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(25): 7-8
Tao Xia, Fan Yu-bing, Chu Jian-feng, et al. Effect of lamivudine combined with interferon on the indexes of fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2012, 5(25): 7-8