

# 拉米夫定与 IFN $\alpha$ -1b 序贯治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝患者临床疗效观察

田 群<sup>1</sup> 左维泽<sup>1</sup> 曹玉文<sup>2</sup> 朱庆峰<sup>1</sup> 季 榕<sup>1</sup> 詹爱琴<sup>1</sup>

(1 石河子大学医学院第一附属医院感染科 2 石河子大学医学院 新疆 石河子 832008)

**摘要** 目的 观察比较拉米夫定联合 IFN $\alpha$  -1b 的序贯疗法与拉米夫定、IFN $\alpha$  -1b 的单药疗法在治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎方面的疗效差异。方法 将 98 例 HBeAg 阳性慢性乙肝患者随机分为序贯治疗组、拉米夫定治疗组和 IFN $\alpha$  -1b 治疗组。序贯治疗组 33 例,年龄 37.85 $\pm$  7.70 岁,男/女:18/15,首先使用拉米夫定(100mg 一日一次口服 疗程 24 周),序贯使用 IFN $\alpha$  -1b(60ug 隔日一次皮下注射 疗程 28 周),在第 20 周至 24 周同时使用拉米夫定和 IFN $\alpha$  -1b,总疗程 48 周。拉米夫定治疗组 34 例,年龄 39.42 $\pm$  6.88 岁,男/女:20/14,仅口服拉米夫定,100mg 一日一次口服,疗程 48 周。IFN $\alpha$  -1b 治疗组 31 例,年龄 35.71 $\pm$  6.14 岁,男/女:14/17,仅皮下注射 IFN $\alpha$  -1b,60ug 隔日一次,疗程 48 周。治疗 12 周、24 周、48 周时检测肝功能、乙肝两对半、HBV-DNA 等指标变化。结果:在治疗 12 周、24 周时三组间肝功复常率、HBeAg 阴转率无差异,序贯治疗组、拉米夫定组 HBV-DNA 阴转率优于 IFN $\alpha$  -1b 治疗组。实验疗程结束时序贯治疗组 HBeAg 阴转率、抗-HBe 转换率及 HBV-DNA 阴转率显著高于其他两组, $P<0.05$ ,但在 HBV-DNA 阴转率方面序贯治疗组与拉米夫定治疗组差异不显著。结论 拉米夫定和 IFN $\alpha$  -1b 序贯疗法在 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 阴转率和抗 HBe 转换率三方面的疗效优于拉米夫定、IFN $\alpha$  -1b 单一用药。

**关键词** 慢性乙肝 序贯治疗 拉米夫定 干扰素  $\alpha$  -1b HBV-DNA

**中图分类号** R512.6 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 19-3694-03

## Clinic Efficacy of Sequential Therapy with Lamivudine and Recombinant Human Interferon $\alpha$ -1b Combination Compared to Lamivudine or Recombinant Human Interferon $\alpha$ -1b Monotherapy in HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Patients

TIAN Qun<sup>1</sup>, ZUO Wei-ze<sup>1</sup>, CAO Yu-wen<sup>2</sup>, ZHU Qing-feng<sup>1</sup>, JI Rong<sup>1</sup>, ZHAN Ai-qin<sup>1</sup>

(1 Department of infectious disease, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University;

2 Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832008, China)

**ABSTRACT Objective:** To compare the efficacy of sequential lamivudine and IFN $\alpha$  -1b therapy versus lamivudine or IFN $\alpha$  -1b monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. **Methods:** 98 CHB with HBeAg positive patients were randomly divided into three groups: observation group was treated with combined lamivudine and IFN $\alpha$  -1b, (n=33, age: 37.85  $\pm$  7.70 years old, Male/Female: 18/15) received lamivudine (100 mg qd po) monotherapy from 1st day to 24th weeks, then added IFN $\alpha$  -1b (6 MIU qod ih) from 20th weeks to 48 weeks; lamivudine group (n=34, age: 39.42  $\pm$  6.88 years old, Male/Female: 20/14) was treated with lamivudine for 48 weeks; IFN $\alpha$  -1b group (n=31, age: 35.71  $\pm$  6.14 years old, Male/Female: 14/17) was treated with IFN $\alpha$  -1b (6 MIU qod ih) for 48 weeks. Exam the liver function, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb and HBV-DNA at 12th weeks, 24th weeks and 48th weeks. **Results:** The rates of liver function normalization and HBeAg loss were not statistically significant among three groups at 12th and 24th weeks, but rate of HBV-DNA suppression (<1000 copies / ml) in observation group and lamivudine group were higher significant than IFN $\alpha$  -1b group,  $P<0.05$ ; Rates of HBeAg loss and anti-HBe appearance in sequential therapy group were higher significant than other groups at end of experiment,  $P<0.05$ ; but the rate of HBV-DNA suppression (<1000 copies / ml) wasn't statistically significant between observation group and lamivudine group. **Conclusions:** The results demonstrate that sequential therapy is superior to lamivudine or IFN $\alpha$  -1b monotherapy in rates of HBV-DNA suppression, HBeAg loss and anti-HBe appearance.

**Key words:** Chronic hepatitis B; Sequential therapy; Lamivudine; Interferon- $\alpha$  1b; HBV-DNA

**Chinese Library Classification(CLC):** R512.6 **Document code:** A

**Article ID** 1673-6273 (2011) 19-3694-03

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B virus) 感染与肝硬化 (hepatocirrhosis)、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma) 密切相关<sup>[1]</sup>, 目前全球每年因 HBV 感染相关的终末期肝病而死亡的人数多

达 100 万<sup>[2]</sup>, 是一个严重的公共卫生问题。慢性乙型肝炎的治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎和抗氧化、抗纤维化及对症治疗, 其中抗病毒治疗是关键, 持续有效的抑制病毒能延缓甚至阻滞肝病进程, 改善慢性 HBV 感染者生活质量<sup>[3]</sup>。拉米夫定 (lamivudine) 和干扰素  $\alpha$  (interferon- $\alpha$ ) 是目前全球公认有效的抗乙型肝炎病毒药物<sup>[4]</sup>, 但临床观察发现, 二者在使用过程中存在

**作者简介** 田群 (1970) 女, 副主任医师, 从事传染病的研究,

**联系电话** 13579755583, **E-mail** tianqun0518@126.com

**(收稿日期** 2011-06-21 **接受日期** 2011-07-17)

着无明确疗程、应答率有限、停药后易反复等诸多问题,为改善疗效,许多学者进行了联合用药抗乙肝病毒的探索,可在最终疗效的评定上出现了较多争议<sup>[5-6]</sup>。2009年1月至2010年6月,我们选取了98例慢乙肝患者,采用病例对照的方法对拉米夫定联合IFN $\alpha$ -1b序贯疗法的抗病毒效果进行了临床观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料及入选标准

98例研究对象为我院门诊及住院的慢性乙肝患者,其中男52例,女46例,年龄22岁-55岁。所有病例均符合2000年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》慢性乙肝诊断标准<sup>[7]</sup>。所有研究对象HBsAg、HBeAg、HBV-DNA均阳性,丙氨酸氨基转移酶在正常参考值上限2倍以上、10倍以下;总胆红素在正常参考值上限2倍以下。排除标准:①治疗前6个月内接受抗病毒治疗或者免疫调节治疗者;②有未控制平稳的心肺疾病、内分泌疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、及慢性感染性疾病;③治疗观察期间病情加重不能继续参与临床试验的④对治疗和观察不能依从和耐受者。所有研究对象均知情同意。

1.2 病例分组及治疗方法

按患者就诊顺序采用随机数字表进行分组,将98例患者分为拉米夫定联合IFN $\alpha$ -1b序贯治疗组、拉米夫定治疗组、IFN $\alpha$ -1b治疗组。拉米夫定(100mg,葛兰素史克公司,商品名:贺普丁)。IFN $\alpha$ -1b(60ug,深圳科兴公司,商品名:赛若金),疗程48周,疗程结束后据疗效调整抗病毒治疗方案。

序贯治疗组33例,男性18例,女性15例,平均年龄37.85 $\pm$ 7.70岁,首先使用拉米夫定(100mg 每日一次口服 疗程24周),在第20周至24周同时使用拉米夫定和IFN $\alpha$ -1b(60ug 隔日一次皮下注射),24周后单独使用IFN $\alpha$ -1b至第48周。

拉米夫定组34例,男性20例,女性14例,平均年龄39.42 $\pm$ 6.88岁,贺普丁100mg,每日1次口服,疗程48周。

IFN $\alpha$ -1b组31例,男性14例,女性17例,平均年龄35.71 $\pm$ 6.14岁,赛若金60ug,每日一次皮下注射,2周后调整为60ug,隔日一次皮下注射。

三组患者在年龄、性别等一般资料上具有可比性,治疗过程中,三组均酌情应用甘利欣、维生素等无抗病毒、免疫调节作用药物保肝治疗和对症处理。停药后不再使用保肝药物。

1.3 观察指标及评价标准

检测标本均为空腹静脉血血清。肝功包括ALT、AST、TBIL等常规项目,采用日本日立全自动生化检测仪及其配套试剂检测;乙肝两对半检测采用中国上海艾研公司的酶免乙肝五项试剂盒进行检测;HBV-DNA采用广州中山大学达安基因有限公司试剂,应用实时荧光定量PCR法检测,检测下限为1 $\times$ 10<sup>3</sup>拷贝/ml。同时监测血球分析、肾功、甲状腺功能。具体检验工作由我院检验科、中心实验室专业检验医师完成。

显效:肝功指标ALT $\leq$ 正常值上限,HBV-DNA<1 $\times$ 10<sup>3</sup>拷贝/ml,HBeAg转阴或HBeAb转阳。

有效:肝功指标ALT $\leq$ 正常值上限,HBV-DNA<1 $\times$ 10<sup>3</sup>拷贝/ml。

无效:肝功指标ALT>正常值上限,HBV-DNA>1 $\times$ 10<sup>3</sup>拷贝/ml。

1.4 统计学分析

用SPSS13.0统计软件作统计分析,计量资料实验结果用,组间率的比较采用 $\chi^2$ 检验,检验标准 $\alpha=0.05$ ,以P<0.05为差异具有显著统计学意义。

2 结果

表1 98例HBeAg阳性的慢乙肝患者治疗前后血清生化指标

Chart 1 Chang of serum chemical indexes from 98 chronic hepatitis B patients with HBeAg positive at pretherapy and post-treatment.

| 组别<br>Groups                              | 治疗前 pretherapy     |                   |                  | 治疗后<br>post-treatment |                   |                  |
|-------------------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
|                                           | ALT                | AST               | TBIL             | ALT                   | AST               | TBIL             |
| 序贯治疗组<br>Seq ther group                   | 117.16 $\pm$ 45.71 | 79.28 $\pm$ 53.82 | 18.45 $\pm$ 7.55 | 36.59 $\pm$ 13.42     | 32.25 $\pm$ 11.77 | 15.62 $\pm$ 7.28 |
| 拉米夫定组<br>Lam group                        | 102.55 $\pm$ 63.28 | 82.28 $\pm$ 41.76 | 13.86 $\pm$ 9.47 | 34.89 $\pm$ 9.75      | 30.55 $\pm$ 16.29 | 18.25 $\pm$ 9.72 |
| IFN- $\alpha$ -1b组<br>IFN- $\alpha$ group | 110.34 $\pm$ 56.45 | 72.28 $\pm$ 60.35 | 15.45 $\pm$ 6.48 | 39.25 $\pm$ 10.18     | 38.25 $\pm$ 21.58 | 17.25 $\pm$ 7.56 |

\* P>0.05,组间比较差异无显著性  
Serum chemical indexes comparison among three groups weren't statistically significant.

3 讨论

HBV-DNA高载量、HBeAg阳性与肝硬化、肝癌的风险呈正相关<sup>[8-9]</sup>,其中HBV-DNA高载量是最强的肝硬化发生的预测因子,因此,积极有效的抗病毒治疗,能减轻肝损伤并有效降低肝硬化、肝癌的发生风险。拉米夫定通过抑制HBVDNA多聚

酶,干扰HBV-DNA的逆转录过程,能有效抑制HBV-DNA复制,但无法清除cccDNA<sup>[10]</sup>,长期使用会出现HBVDNA多聚酶基因酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸(YMDD)位点耐药突变,以致血清HBV-DNA载量反跳,甚至导致重型肝炎<sup>[11]</sup>,需加用或换用阿德福韦酯或其他抗病毒药物,增加了治疗成本,由于其HBeAg血清转换率低,一旦停药,病情很快反复。干

扰素具有抗病毒和免疫调节作用,对 HBV-DNA 低水平的患者疗效较好,但对 HBV-DNA 高水平的患者转阴率较低<sup>[12]</sup>,且长期使用副反应较多,临床耐受性差。拉米夫定的耐药和疗程相关<sup>[13]</sup>,HBV 变异多发生在应用拉米夫定治疗 6 个月之后,序贯使用拉米夫定和 IFN-α 既可以利用拉米夫定快速抑制 HBV DNA 的优点,又可以充分利用 IFN-α 对 HBV-DNA 低水平患者疗效好的长处,同时还降低了长期使用拉米夫定导致耐药的风险,切实做到了取长补短。在本课题中,序贯治疗组患者 HBeAg 阴转率、抗 HBe 血清转换率及 HBV-DNA 阴转率显著

高于单药治疗组,与已有的联合治疗临床实践的结论类似,但在 HBeAg 阴转率、抗 HBe 血清转换率方面存在一些出入<sup>[14-15]</sup>,考虑与实验结果都来自小样本课题,且观察、随访周期较短有关。目前抗乙肝病毒治疗的目标是尽可能长期的抑制 HBV,为保护患者权益,本研究在实验疗程终止后将对各组患者进行优化抗病毒治疗,因此,缺乏持续病毒学应答的资料。但现有的结果已可以证实拉米夫定联合 IFN-α 1b 序贯治疗能够取得优于单药治疗的抗病毒效果,并在保证抗病毒治疗连续性的基础上,帮助一部分无法长期抗病毒治疗的患者获得了安全停药的

表 2 治疗各个时间段疗效比较

Chart 2 The curative effect comparison between sequential therapy group and control groups at different segment times

| 组别 (病例数)         |      | 肝功复常                         |       | Cases rate |        | HBeAg 转阴            |        | Cases rate          |        | 抗 -HBe 转阳 |  | Cases rate | HBV-DNA 转阴               |
|------------------|------|------------------------------|-------|------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|-----------|--|------------|--------------------------|
| Groups (cases)   |      | liver function normalization |       | HBsAg loss |        | anti-HBe appearance |        | HBV-DNA suppression |        | rate      |  | Cases rate | HBV-DNA suppression rate |
| 序贯治疗组 (33)       | 12 周 | 22                           | 66.6% | 0          | 0%     | 0                   | 0%     | 23                  | 69.7%* |           |  |            |                          |
|                  | 24 周 | 25                           | 75.8% | 2          | 6%     | 0                   | 0%     | 29                  | 87.8%* |           |  |            |                          |
|                  | 48 周 | 29                           | 87.8% | 14         | 42.4%* | 6                   | 18.2%* | 32                  | 97.0%* |           |  |            |                          |
| 拉米夫定组(34)        | 12 周 | 23                           | 67.6% | 0          | 0%     | 0                   | 0%     | 24                  | 70.6%  |           |  |            |                          |
|                  | 24 周 | 28                           | 82.4% | 3          | 8.8%   | 0                   | 0%     | 30                  | 88.2%  |           |  |            |                          |
|                  | 48 周 | 28                           | 82.4% | 6          | 17.6%  | 1                   | 2.9%   | 31                  | 91.2%  |           |  |            |                          |
| IFN-α -1b 组 (31) | 12 周 | 16                           | 51.6% | 0          | 0%     | 0                   | 0%     | 5                   | 16.1%  |           |  |            |                          |
|                  | 24 周 | 21                           | 67.7% | 5          | 16.1%  | 3                   | 9.6%   | 8                   | 25.8%  |           |  |            |                          |
|                  | 48 周 | 24                           | 77.4% | 9          | 29.0%  | 5                   | 16.1%  | 14                  | 45.2%  |           |  |            |                          |

\* P<0.05,与对照组比较差异有显著性

The rates of HBV-DNA suppression, HBeAg loss and anti-HBe appearance,sequential therapy group significantly higher than control group.

机会。

参考文献(References)

[1] Chien RN, Liaw YF. Thymalfasin for the treatment of chronic hepatitis B. [J].Expert Review of Anti-infective Therapy,2004, 2(1):9-16

[2] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences [J]. New England Journal of Medicine, 2004,350(11):1118-1129

[3] HU Ke-qin. Update on Chronic Hepatitis B (CHB) Treatment. [J]. North American journal of medicine & science, 2009;2(3):84-87

[4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B [J]. Journal of Hepatology,2009,50:227-242

[5] Janssen HL,van Zonneveld M,Senturk H.et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B:8 randomised trial [J]. Lancet,2005,365:123-129

[6] Erik H.C.J. Buster, Martijn J. ter Borg, Harry L.A. Janssen. Pegylated interferon alpha for chronic hepatitis B-alone or in combination with lamivudine[J]. Hot Topics in Viral Hepatitis 2007;4:21-28

[7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19 (1) :56-62

[8] Iloeje UH, YANG Hwai-I, SU Jun,et al. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load [J]. Gastroenterology,2006,130(3):678-686

[9] Wursthorn K, Manns MP, Wedemeyer H. Natural history: The importance of viral load, liver damage and HCC.[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology,2008,22(6):1063-1079

[10] Kock J , Baumert TF , Delaney Wet , et al. Inhibitory effect of adefovir and lamivudine on the initiation of hepatitis B virus infection in primary tupaia hepatocytes[J]. Hepatology,2003,38 (6) :1410-1418

[11] Lok AS, Zoulum F, Locarnini S,et al.Antiviral Drug-Resistant HBV: Standardization of Nomenclature and Assays and Recommendations for Management[J]. Hepatology, 2007;46: 254-265

[12] Mohamadzadeh M, Luftig R. Dendritic cells: In the forefront of immunopathogenesis and vaccine development-A review [J].J Immune Based Ther Vaccines,2004,2:221-231

[13] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. [J].Hepatology, 2007,45: 507-539

(下转第 3699 页)

- Lin Yuanhao, Xu Shanshui, Li Zhenqiu, et al. Clinical analysis of cerebral schistosomiasis in 8 cases [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 1995, 11: 301-302
- [2] 上海第一医学院《实用内科学》编写组. 实用内科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 1978. 265-268  
Composers of Practical Internal Medicine of Shanghai First Medical College [M]. Sixth edition. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1978. 265-268
- [3] 祝新. 开颅手术治疗脑型血吸虫病 [J]. 中华医学杂志, 2003, 2 (4): 52  
Zhu Xin. Chirurgical therapy of cerebral schistosomiasis [J]. Chinese Journal of medicine, 2003, 2(4): 52
- [4] Ferrari TC. Involvement of central nervous system in the schistosomiasis [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004, 99 (5 Suppl 1): 59-62
- [5] 张作洪, 刘建雄, 陈世洁, 等. 脑型血吸虫病 87 例临床分析[J]. 中华神经外科杂志, 2002, 18 (6): 387-389  
Zhang Zuohong, Liu Jianxiong, Chen Shijie, et al. Clinical analysis of cerebral schistosomiasis in 87 cases. Chinese Journal of Neurosurgery, 2002, 18 (6): 387-389
- [6] Silva LM, Oliveira CN, Andrade ZA. Experimental Neuroschistosomiasis in adequacy of the Murine Model [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2002, 97: 599-600
- [7] 侯熙德. 主编. 神经病学[M]. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 1997, 150-159  
Hou Xide. Neurology[M]. Third edition. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1997, 150-159
- [8] 任伯绪, 吴明灿. 脑血吸虫的临床、病理及 MRI 表现分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2006, 17(5): 288-289  
Ren Boxu, Wu Mingcan. Analyses on pathology, clinical symptomatology and MRI findings of cerebral schistosomiasis [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2006, 17(5): 288-289
- [9] 周文辉, 杨智云, 刘四斌, 等. 脑血吸虫病的 CT 和 MRI 诊断[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2004, 2(2): 8-11  
Zhou Wenhui, Yang Zhiyun, Liu Sibin, et al. CT and MRI diagnosis of the cerebral schistosomiasis [J]. Journal of Diagnostic Imaging & Interventional Radiology, 2004, 2(2): 8-11
- [10] Raso P, Tafuri A, Lopes Nda F, et al. The tumoral form of cerebellar schistosomiasis: case report and measure of granulomas [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2006, 39: 283-286
- [11] 秦卫和, 龙宇辉, 付飞先. 脑血吸虫病的 MRI 诊断 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2006, 4: 12-13  
Qin Weihe, Fu Feixian, Long Yufei. Diagnosis of schistosomiasis in brain using MRI. Chinese Journal of CT and MRI, 2006, 4: 12-13
- [12] Kaw GJ, Sitoh YY. Chronic cerebral paragonimiasis: clinics in diagnostic imaging[J]. Singapore Med J, 2001, 42 (2): 89-91
- [13] 宋朝政, 戴义琼. 小儿脑型肺吸虫病 31 例临床分析 [J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1999, 1(12): 44  
Song Chaozheng, Dai Yiqiong. Clinical analysis of Cerebral Paragonimiasis in 31 children cases [J]. Journal of Chinese Parasite Prevention and Cure, 1999, 1(12): 44
- [14] 谭光喜, 鲁际, 张晓磷, 等. 脑型肺吸虫病的 CT 诊断(附 7 例报告) [J]. 中国医学影像学杂志, 2001, 9 (1): 34-35  
Tan Guangxi, Lu Ji, Zhang Xiaolin, Yu Chengxing, et al. CT diagnosis of cerebral paragonimiasis (An analysis of 7 cases)[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2001, 9 (1): 34-35
- [15] 江勇, 谭春晖. 脑血吸虫病 58 例 CT 影像分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 12(6): 2357  
Jiang Yong, Tan Chunhui. CT analysis of cerebral schistosomiasis in 58 cases[J]. Journal of Chinese Diagnostic Errors, 2006, 12(6): 2357

(上接第 3696 页)

- [14] 丁宁玲, 朱翔, 王勇平. 拉米夫定联合干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31 (30): 5272-5273  
Ding Ning-ling, Zhu Xiang, Wang Yong-ping. Observation of combination of lamivudine and interferon in the treatment of patients with chronic hepatitis B [J]. Jilin Medical Journal, 2010, 31(30): 5272-5273
- [15] 游选旺, 唐毕华, 黄健, 等. 拉米夫定和  $\alpha$  干扰素序贯治疗对慢乙肝

患者拉米夫定耐药突变的抑制作用 [J]. 山东医药, 2011, 51(9): 48-49

You Xuan-wang, Tang Bi-bi, Huang Jian, et al. The inhibition effect of sequential therapy with lamivudine and interferon- $\alpha$  combination to chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistance [J]. Shandong Medical Journal, 2011, 51(9): 48-49