

维肝福泰片联合恩替卡韦治疗活动性代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效观察

庞雪花

成都市双流区第一人民医院 消化内科, 四川 成都 610200

摘要: **目的** 探讨维肝福泰片联合恩替卡韦分散片治疗活动性代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选择 2015 年 1 月—2016 年 7 月成都市双流区第一人民医院收治的活动性代偿期乙型肝炎肝硬化患者 122 例作为研究对象, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 61 例。对照组口服恩替卡韦分散片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服维肝福泰片, 3 片/次, 3 次/d。观察两组的临床疗效, 比较两组的乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 水平、血清肝功能指标、肝脾影像学指标和肝纤维化指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 72.1%、93.4%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 HBV-DNA 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 HBV-DNA 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 24、48 周后, 两组血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平均明显降低, 白蛋白 (ALB) 均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些肝功能指标的同期改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 24、48 周后, 两组门静脉内径 (Dpv)、脾厚度、脾静脉内径 (Dsv) 均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些肝脾影像学指标同期明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 24、48 周后, 两组透明质酸 (HA)、III型前胶原 (PC-III)、层粘蛋白 (LN)、IV型胶原 (IV-C) 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些肝纤维化指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 维肝福泰片联合恩替卡韦分散片治疗活动性代偿期乙型肝炎肝硬化具有较好的临床疗效, 可有效抑制 HBV 的复制, 改善肝功能和肝纤维化, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 维肝福泰片; 恩替卡韦分散片; 活动性代偿期乙型肝炎肝硬化; 乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸; 肝功能指标; 肝脾影像学指标; 肝纤维化指标

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-0871-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.033

Clinical observation of Weigan Futai Tablets combined with entecavir in treatment of hepatitis B cirrhosis in active compensatory period

PANG Xue-hua

Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu 610200, China

Abstract: Objective To study the clinical effects of Weigan Futai Tablets combined with Entecavir Dispersible Tablets in treatment of hepatitis B cirrhosis in active compensatory period. **Methods** Patients (122 cases) with hepatitis B cirrhosis in active compensatory period in the First People's Hospital of Shuangliu District from January 2015 to July 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 61 cases. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Dispersible Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Weigan Futai Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/ time, three times daily. Patients in two groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and HBV-DNA levels, liver function indexes, liver and spleen imaging indexes, and liver fibrosis indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 72.1% and 93.4%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the HBV-DNA levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the HBV-DNA levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, the levels of ALT, TBIL, and AST in two groups were significantly decreased, but the levels of

收稿日期: 2017-11-17

作者简介: 庞雪花(1982—), 女, 四川仁寿人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为炎症性肠病。Tel: 13880384929 E-mail: zhangwangj112@163.com

ALB in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group at the same time, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, Dpv, splenic thickness, and Dsv in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver and spleen imaging indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group at the same time, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, the levels of HA, PC-III, LN, and IV-C in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver fibrosis indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group at the same time, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Weigan Futai Tablets combined with Entecavir Dispersible Tablets has clinical curative effect in treatment of hepatitis B cirrhosis in active compensatory period, can effectively inhibit HBV replication, improve liver function and liver fibrosis, which has a certain clinical application value.

Key words: Weigan Futai Tablets; Entecavir Dispersible Tablets; hepatitis B cirrhosis in active compensatory period; HBV-DNA levels; liver function index; liver and spleen imaging index; liver fibrosis index

活动性代偿期乙型肝炎肝硬化是临床最常见的肝胆系统疾病之一, 主要由乙型肝炎发展而来, 具有危害大、治疗难度高、患者预后不佳等特点, 严重威胁广大患者生命健康^[1-2]。目前, 临床尚无活动性代偿期乙型肝炎肝硬化的标准治疗方案, 但多数临床医师认为采用抗病毒治疗的同时给予抗肝纤维化治疗能够有效延缓肝硬化进程, 改善患者生存质量^[3-4]。恩替卡韦是目前抗乙型肝炎病毒(HBV)的临床一线药物, 可对HBV的反转录酶产生较强的选择性抑制作用, 具有服用方便、耐药率低、安全等优点^[5]。维肝福泰片具有益气养阴、滋肝补肾的功效, 常用于治疗各种类型肝硬化、乙型肝炎、化学性肝损伤^[6]。为此, 本研究考察了维肝福泰片联合恩替卡韦分散片用于活动性代偿期乙型肝炎肝硬化的治疗, 期望为该疾病的优化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月—2016年7月成都市双流区第一人民医院收治的活动性代偿期乙型肝炎肝硬化患者122例作为研究对象, 其中男64例, 女58例; 年龄45~67岁, 平均 (54.22 ± 5.84) 岁; 病程2~17年, 平均 (5.95 ± 0.57) 年; Child-Pugh评分为 (8.91 ± 0.83) 分; 丙氨酸氨基转移酶(ALT)含量 (91.34 ± 9.27) U/L; 白蛋白(ALB)水平 (27.86 ± 2.41) g/L; 总胆红素(TBIL)水平 (61.36 ± 6.13) $\mu\text{mol/L}$ 。本研究由医院伦理委员会批准。

诊断标准: 根据《病毒性肝炎防治方案》^[7]中相关标准, 对患者进行肝活检病理学检查, 并结合肝功能检测、血液常规、HBV基因检测和影像学检查结果对患者进行诊断。

纳入标准: 根据上述诊断标准, 确诊为活动性代偿期乙型肝炎肝硬化且e抗原阳性的患者; 年龄为30~70岁; HBV基因检测结果 $>1 \times 10^4$ 拷贝/mL的患者; 患者本人同意并签订知情同意书的患者。

排除标准: 同时患有免疫性肝炎等其他肝脏疾病的患者; 同时患有晚期癌症、严重心血管疾病、精神病等严重疾病的患者; 参与本研究3个月内曾接受过其他药物治疗的患者。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各61例。其中对照组男33例, 女28例; 年龄45~67岁, 平均 (55.01 ± 5.98) 岁; 病程2~17年, 平均 (5.99 ± 0.58) 年; Child-Pugh评分 (9.03 ± 0.87) 分; ALT含量 (93.41 ± 9.76) U/L; ALB水平 (28.13 ± 2.67) g/L; TBIL水平 (62.45 ± 6.41) $\mu\text{mol/L}$ 。治疗组男31例, 女30例; 年龄46~65岁, 平均 (53.97 ± 5.76) 岁; 病程3~16年, 平均病程 (5.67 ± 0.54) 年; Child-Pugh评分 (8.86 ± 0.80) 分; ALT含量 (90.15 ± 9.16) U/L; ALB水平 (26.71 ± 2.28) g/L; TBIL水平 (60.13 ± 6.09) $\mu\text{mol/L}$ 。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均进行常规保肝、对症治疗。对照组口服恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格0.5 mg/片, 产品批号2016010853、2016061163), 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服维肝福泰片(吉林恒金药业股份有限公司生产, 规格0.4 g/片, 产品批号2016021316、2016050235), 3片/次, 3次/d。两组患者的治疗时间均为48周。

1.3 临床疗效判定标准^[8]

显效：患者肝功能指标均恢复正常，临床症状均基本消失，且乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸（HBV-DNA）转阴；有效：患者肝功能指标均得到改善或部分恢复正常，临床症状均得到改善或部分消失且 HBV-DNA 降低大于 2 个对数级或转阴；无效：患者肝功能指标、临床症状均未得到改善甚至加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 HBV-DNA 水平检测 治疗前后，分别抽取患者静脉血，采用 PCR 法检测 HBV-DNA 水平。

1.4.2 血清肝功能指标检测 治疗前以及治疗 24、48 周后，分别抽取患者静脉血，采用酶联免疫法检测 ALT、ALB、TBIL 和天门冬氨酸氨基转移酶（AST）水平。

1.4.3 肝脾影像学指标检测 治疗前以及治疗 24、48 周后，分别利用探头频率为 315 Hz 的 GE Vivid7 型彩色多普勒超声检测患者门静脉内径（Dpv）、脾厚度和脾静脉内径（Dsv）。

1.4.4 血清肝纤维化指标检测 治疗前以及治疗

24、48 周后，分别抽取患者静脉血，采用全自动血液分析仪检测透明质酸（HA）、III 型前胶原（PC-III）、层粘蛋白（LN）和 IV 型胶原（IV-C）水平。

1.5 不良反应观察

治疗期间，对患者不良反应进行观察，包括粪常规、血常规、肝肾功能 and 心电图等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据，计数资料用率表示，采用秩和检验进行等级资料比较，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 25 例，有效 19 例，总有效率为 72.1%；治疗组显效 32 例，有效 25 例，总有效率为 93.4%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组 HBV-DNA 水平比较

治疗后，两组 HBV-DNA 水平均显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组 HBV-DNA 水平明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	61	25	19	17	72.1
治疗	61	32	25	4	93.4*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HBV-DNA 水平比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 61$ ）

Table 2 Comparison on HBV-DNA levels between two groups（ $\bar{x} \pm s$, $n = 61$ ）

组别	n/例	HBV-DNA 水平/(IU·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	61	$(6.01 \pm 0.54) \times 10^5$	$(9.64 \pm 1.12) \times 10^{2*}$
治疗	61	$(6.02 \pm 0.57) \times 10^5$	$(4.45 \pm 0.43) \times 10^{2*\Delta}$

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组血清肝功能指标比较

治疗 24、48 周后，两组血清中 ALT、TBIL、AST 水平均明显降低，ALB 明显升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组这些肝功能指标的同期改善程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组肝脾影像学指标比较

治疗 24、48 周后，两组 Dpv、脾厚度、Dsv 均明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组这些肝脾影像学指标同期明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组血清肝纤维化指标比较

治疗 24、48 周后, 两组 HA、PC-III、LN 和 IV-C 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些肝纤维化指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 61$)Table 3 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 61$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	ALB/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	198.34 ± 19.16	27.41 ± 2.56	22.41 ± 2.56	281.61 ± 28.25
	治疗 24 周	151.45 ± 15.71*	33.45 ± 3.17*	20.56 ± 2.35*	151.57 ± 16.71*
	治疗 48 周	78.41 ± 7.73*	42.51 ± 4.56*	18.12 ± 1.67*	87.34 ± 8.31*
治疗	治疗前	197.23 ± 19.16	26.78 ± 2.45	21.34 ± 2.51	274.56 ± 27.35
	治疗 24 周	112.45 ± 12.51* [▲]	41.56 ± 4.67* [▲]	18.51 ± 1.82* [▲]	115.78 ± 11.56* [▲]
	治疗 48 周	46.24 ± 4.51* [▲]	51.51 ± 5.61* [▲]	14.56 ± 1.43* [▲]	45.21 ± 4.56* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at the same time

表4 两组肝脾影像学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 61$)Table 4 Comparison on liver and spleen imaging indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 61$)

组别	观察时间	Dpv/mm	脾厚度/mm	Dsv/mm
对照	治疗前	13.76 ± 1.37	42.56 ± 4.28	11.56 ± 1.21
	治疗 24 周	13.01 ± 1.27*	40.51 ± 4.10*	10.56 ± 1.18*
	治疗 48 周	12.28 ± 1.24*	38.45 ± 3.61*	9.89 ± 1.09*
治疗	治疗前	13.97 ± 1.35	43.45 ± 4.56	11.34 ± 1.16
	治疗 24 周	11.41 ± 1.25* [▲]	38.78 ± 4.15* [▲]	9.14 ± 1.05* [▲]
	治疗 48 周	10.15 ± 1.02* [▲]	35.61 ± 3.36* [▲]	8.51 ± 1.01* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at the same time

表5 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 61$)Table 5 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 61$)

组别	观察时间	HA/(μg·L ⁻¹)	PC-III/(μg·L ⁻¹)	LN/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	433.35 ± 46.21	554.56 ± 56.61	361.45 ± 36.67	398.45 ± 39.15
	治疗 24 周	299.46 ± 29.41*	287.46 ± 29.45*	226.47 ± 22.45*	211.45 ± 21.90*
	治疗 48 周	156.81 ± 15.61*	215.15 ± 20.31*	184.56 ± 18.34*	156.15 ± 15.61*
治疗	治疗前	421.45 ± 45.24	561.34 ± 57.62	351.35 ± 35.61	401.45 ± 41.56
	治疗 24 周	241.71 ± 24.56* [▲]	226.78 ± 25.61* [▲]	186.41 ± 19.14* [▲]	251.56 ± 26.91* [▲]
	治疗 48 周	76.52 ± 7.81* [▲]	124.71 ± 12.61* [▲]	67.13 ± 6.34* [▲]	78.24 ± 7.78* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at the same time

2.6 两组不良反应比较

对照组出现 1 例轻度肌酸激酶升高、2 例腹痛腹泻; 治疗组出现 1 例皮疹、2 例轻度肌酸激酶升高、1 例腹痛腹泻。上述患者均未停药, 对症处理后自行得到恢复。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是乙型肝炎的严重后果之一, 主要是由于 HBV 感染并进入肝脏后, 诱导肝脏出现一系列炎症反应, 诱导肝细胞持续坏死与再生修复, 最终造成肝小叶等处肝脏正常结构出现不可逆转

性的病理变化,并伴有明显的血管通透性异常^[9-10]。活动性代偿期乙型肝炎肝硬化处于乙型肝炎肝硬化的早期阶段,若治疗不当极易造成失代偿期肝硬化,导致患者出现门静脉高压、肝性脑病等症状^[11-12]。由此可见,对活动性代偿期乙型肝炎肝硬化进行合理治疗,防止其进一步恶化是临床亟需解决的问题。

恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物,口服进入人体后能够产生磷酸化,并形成具有较强抗病毒作用的三磷酸盐,后者可与 HBV 多聚酶的底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷进行一系列竞争性作用,最终通过对病毒多聚酶的合成作用产生较强的抑制作用而产生较强的抗 HBV 活性,故欧美国家多采用恩替卡韦作为乙型肝炎抗病毒治疗的首选药物^[13-14]。维肝福泰片由乌鸡浸膏、人参茎叶皂苷、五味子浸膏、树舌多糖等组分组成,具有较强的滋肝补肾、益气养阴的功效,用于治疗肝硬化、乙型肝炎和各类型化学性肝损伤。因此,本研究采用维肝福泰片联合恩替卡韦治疗活动性代偿期乙型肝炎肝硬化,期望为其临床优化治疗提供依据。

研究表明,HBV-DNA 水平是评价各类型乙型肝炎相关性肝脏疾病治疗中抗病毒治疗效果的最权威指标之一^[15]。本研究中,治疗组总有效率明显高于对照组,而 HBV-DNA 水平则明显低于对照组,提示维肝福泰片可有效提高活动性代偿期乙型肝炎肝硬化临床疗效,降低 HBV 的复制。另有研究表明,ALT、ALB、TBIL、AST 是评价肝脏功能的重要指标,对于考察多种类型肝脏疾病的疗效具有重要意义,而 HA、PC-III、LN、IV-C 则是反映肝脏纤维化程度的主要指标,用于评价肝硬化程度^[16]。本研究结果表明,治疗 24、48 周后,治疗组 ALT、ALB、TBIL、AST 水平改善程度均明显优于对照组,且 HA、PC-III、LN、IV-C 水平均明显低于对照组,提示维肝福泰片能够有效提高活动性代偿期乙型肝炎肝硬化患者肝功能,延缓肝硬化的进展。

综上所述,维肝福泰片联合恩替卡韦分散片治疗活动性代偿期乙型肝炎肝硬化具有较好的临床疗效,可有效抑制 HBV 的复制,改善肝功能和肝纤维化,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 鞠连合,王秀华,付景洲,等. 400 例肝炎后肝硬化患

者的流行病学和临床特点分析 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(31): 36-37.

- [2] Maschmeier M, Hüsing A, Schmidt H, *et al.* Critically ill patients with decompensated liver cirrhosis- New aspects and intensive care management [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2015, 140(20): 1514-1516.
- [3] European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185.
- [4] 黄英男, 吴昊, 沈锡中, 等. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗研究进展 [J]. 复旦学报: 医学版, 2013, 40(2): 233-238.
- [5] 陈秀清. 丹参注射液联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 878-881.
- [6] 吴英梅, 雷卫平. 维肝福泰片治疗慢性乙型肝炎 30 例 [J]. 中华现代临床医学杂志, 2005, 12(1): 9-10.
- [7] 中华医学会传染病与寄生虫学分会, 中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-327.
- [8] 张育轩, 危北海. 肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案) [J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 237-238.
- [9] 于乐成, 何长伦, 汪茂荣. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(4): 245-248.
- [10] 李梦培, 李静. 乙型肝炎硬化的治疗进展 [J]. 辽宁医学院学报, 2016, 37(3): 100-102.
- [11] 谷雷雷, 张欣欣. 乙型肝炎肝硬化患者的抗病毒治疗 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2015, 35(11): 1717-1721.
- [12] 冯因克, 刘亚敏, 陈启龙. 慢性乙型肝炎后肝硬化中西医结合治疗研究进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(29): 28-31.
- [13] 孟琰, 孙晓平, 白长川. 恩替卡韦结合益气软肝方对乙型肝炎病毒感染相关性肝硬化的治疗作用探讨 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(6): 107-109.
- [14] 高亚维. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎对 HBV-DNA 阴转率的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(16): 122-123.
- [15] Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum M R, *et al.* Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature [J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1309-1319.
- [16] 黄唯, 龚飞跃. 血清生化指标对乙型肝炎肝硬化的诊断价值 [J]. 南方医科大学学报, 2002, 22(11): 1034-1036.