DOI:10.16016/j.1000-5404.201605006

扶正化瘀胶囊联合替诺福韦治疗乙肝肝纤维化的疗效观察

张瑞凤[1],毕东敏[1],游忠岚[2],田展飞[3],王宇明[2],周智宏[1],张国顺[1],余亮科[1],宋敬华[1],袁 强[1] (063007 河北唐山,华北理工大学附属医院感染科[1];400038 重庆,第三军医大学西南医院感染科,感染病研究重庆市重点实验室[2];430010 武汉,解放军161医院感染科[3])

[**摘要**] **目的** 观察扶正化瘀胶囊联合替诺福韦治疗乙肝肝纤维化的疗效。**方法** 对116例慢乙肝肝纤维化患者的临床资料进行回顾性分析,根据用药的不同,分为单药组和联合组。单药组(56例)服用替诺福韦300 mg/次,1次/d,疗程72周;联合组(60例)服用替诺福韦(剂量及其疗程同单药组)加扶正化瘀胶囊1.5 g/次,3次/d,疗程72周;观察比较其治疗前后肝功能指标、乙肝病毒(HBV)DNA定量、HBV血清学标志物、肝纤维化4项、腹部超声及Fibrosean测量指标肝脏硬度值(LSM)肝纤维化无创指标的变化。**结果** 两组患者肝功能均恢复正常;HBV DNA<500拷贝/mL的比例分别为82.14%(46/56)、86.67%(52/60),差异无统计学意义($P>0.05$);HBeAg血清学转换率为21.43%(12/56)、23.33%(14/60),差异无统计学意义($P>0.05$);联合组肝纤维化4项指标较单药组显著下降($P<0.05$);治疗后腹部超声检测指标门静脉直径、门静脉血流速度、脾脏厚度和门脉血流量组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);LSM值治疗后均降低,且联合组与单药组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 采用扶正化瘀胶囊与替诺福韦联合治疗乙肝肝纤维化较单纯西药疗效显著,是值得临床推广的新方法。

[**关键词**] 扶正化瘀胶囊;替诺福韦;慢性乙型肝炎;肝纤维化;疗效
[**中图法分类号**] R286;R575.2;R978.7 [**文献标志码**] A

Efficiency of Fuzheng Huayu Capsule combined with tenofovir in treatment of hepatitis B liver fibrosis

Zhang Ruifeng[1], Bi Dongmin[1], You Zhonglan[2], Tian Zhanfei[3], Wang Yuming[2], Zhou Zhihong[1], Zhang Guoshun[1], Yu Liangke[1], Song Jinghua[1], Yuan Qiang[1] ([1]Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei Province, 063007; [2]Department of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory for Infectious Disease Research, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, [3]Department of Infectious Diseases, No. 161 Hospital of PLA, Wuhan, Hubei Province, 430010, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the curative effect of Fuzheng Huayu Capsule (a prescription of traditional Chinese medicine based on anti-viral herbs) combined with tenofovir in treatment of hepatitis B liver fibrosis. **Methods** Clinical data of 116 patients with chronic hepatitis B liver fibrosis who admitted in the Southwest Hospital and the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from July 2014 to January 2016 were collected and retrospectively analyzed. According to their treatment, the patients were divided into the single drug group ($n=56$, 300 mg/d tenofovir, once per day, for 72 weeks) and the combined group ($n=60$, tenofovir at the same dose and course as the single drug group combined

[**基金项目**] 河北省中医药类科研计划课题(2016198)
[**通信作者**] 游忠岚,E-mail:you_zhonglan@163.com
田展飞,E-mail:15827601275@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160612.0901.007.html(2016-06-12)

with 1.5 g Fuzheng Huayu Capsule, 3 times per day, for 72 weeks). The liver function, HBV DNA copy number, HBV serological indicators, liver fibrosis indicators were measured, and abdomen ultrasonography and Fibroscan testing was carried out before and after the treatment. The above indicators and results were compared between the 2 groups. **Results** The liver function were returned to normal in the both groups of patients. The proportion of the patients with HBV DNA <500 copy/mL was 82.14% (46/56) in the single drug group and 86.67% (52/60) in the combined group, without significant difference ($P>0.05$). The rate of HBeAg sero-conversion was 21.43% (12/56) in the former and 23.33% (14/60) in the latter group, and no statistical significance was found ($P>0.05$). The 4 indicators of liver fibrosis were significantly lower in the combined group than the single drug group ($P<0.05$). After treatment, abdominal ultrasound examination showed that obvious differences were seen in portal vein diameter and blood flow velocity, spleen length and portal blood flow between the 2 groups ($P<0.05$). The liver stiffness measure (LSM) values were decreased after treatment, and statistical significance was observed between the 2 groups ($P<0.05$). **Conclusion** Combination of Fuzheng Huayu Capsule and tenofovir is more effective in the treatment of hepatitis B liver fibrosis, and it is worthy of clinical promotion.

[**Key words**] Fuzheng Huayu Capsule; tenofovir; chronic hepatitis B; hepatic fibrosis; curative effect

Supported by the Project of Scientific Research of Traditional Chinese Medicine of Hebei Province (2016198). Corresponding author: You Zhonglan, E-mail: you_zhonglan@163.com; Tian Zhanfei, E-mail:15827601275@163.com

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B ,CHB)肝纤维化(hepatic fibrosis,HF)的形成是由于乙肝病毒(hepatitis b virus,HBV)引起的反复肝细胞炎症及过量的胶原在肝内沉积。因此抑制 HBV 病毒复制是抗纤维化的首要措施,但它不等于也不能替代针对肝星状细胞活化与细胞外基质代谢的狭义抗纤维化治疗[1]。所以抗 HF 是一个综合治疗的过程,包括针对病因的抗病毒治疗和抗纤维化治疗。有诸多临床研究[2-5]采用了核苷类似物中(恩替卡韦、替比夫定、阿德福韦、拉米夫定)之一抗病毒联合活血化瘀类中药(扶正化瘀、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸等)抗纤维化治疗,都取得了显著的效果。肝纤维化的中药治疗是我国肝纤维化研究的特色,肝纤维化的病因病机属“虚损生积”、“正虚血瘀”是其本质[6],治则治法为扶正祛瘀[7],扶正化瘀的组方正是根据这一理论创立的,也是我国《肝纤维化中西医结合诊疗指南》[1]推荐的一线中成药复方,相关研究显示[2-5,8]除具有活血化瘀类中药的活血祛瘀之外,还具有扶正补虚,益精养肝之功效,能调节免疫,阻断、逆转肝纤维化。替诺福韦(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)是新一代核苷类抗病毒药物,具有强效、快速抑制 HBV 复制,长期使用耐药率低(7 年未检测到耐药[9])且耐受性良好[10]等优点,是我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》[11]专家推荐的抗 HBV 一线药物。因此,本研究选用了扶正化瘀胶囊联合 TDF 治疗 CHB 肝纤维化,疗效满意,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 7 月至 2016 年 1 月第三军医大学西南医院感染科及华北理工大学附属医院感染科门诊诊治的 CHB 患者 116 例,其中男性 67 例,女性 49 例,年龄 28~69(39.1±4.7)岁;病程 8~27 年,平均 12.6 年。纳入标准:①CHB 抗病毒条件符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》的要求标准;②肝纤维化血清学指标:血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型胶原前胶原氨基端肽原(P-Ⅲ-P)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)其中任何两项指标≥正常均值的 +2SD 或 4 项中有 3~4 项均异常即可;③肝组织病理学符合慢性肝炎诊断标准,纤维化按病理分期(S1~S4),炎症损伤程度按分级(G1~G4)。符合上述标准中①、②两项或者①、③两项即可诊断为 HF。排除标准:①肝炎后肝硬化失代偿期及合并肝脏肿瘤;②慢性乙型肝炎重型;③合并其他肝炎病毒重叠感染;④哺乳期妇女。患者均签署书面知情同意书,本研究经过医院伦理委员会备案批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均采用替诺福韦(韦瑞德

Gilead Sciences 生产,300 mg/粒,28 粒/盒)300 mg/次,1 次/d,口服,持续抗病毒治疗。联合治疗组加服扶正化瘀胶囊(上海现代中医药股份有限公司生产,国药准字:Z20020073,0.3 g/粒,60 粒/盒),1.5 g/次,3 次/d;疗程为 72 周。

1.2.2　检测方法　　采用西门子(ACUSON-ASPEN)彩色多普勒超声仪检查腹部超声。采用法国 Echosens 公司生产的瞬时弹性成像(transient elastography,TE)系统(FS)无创超声诊断仪测量肝脏硬度值(Liver stiffness measurement,LSM)。HBV DNA 用罗氏(Lightcycie 480)PCR 分析仪检测,灵敏度 500 拷贝/mL,试剂由上海科华生物技术有限公司提供。肝功能用贝克曼 AU-5800 全自动生化分析仪检测,乙肝病毒血清学标志物(HBV-M)采用 ELISA 法,结果采用 BIO-1575 型酶标仪分析,试剂均由贝克曼公司提供。肝纤维化血清学指标采用上转发光法免疫分析仪检测,北京热景生物技术公司提供试剂。

1.3　观察指标及时间

肝功能和 LSM 于治疗前和治疗后 12、24、72 周检测,HBV-M、HBV DNA 于治疗前和治疗后 72 周检测,肝纤维化 4 项(HA、Ⅳ-C、P-Ⅲ-P、LN)、腹部超声检测指标与治疗前和治疗后 24、72 周检测。

1.4　统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件,肝纤维化指标、腹部超声检测指标等数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,行配对 t 检验,计数资料行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$。

2　结果

2.1　单药组和联合组基线资料比较

共筛选出 60 例服用替诺福韦联合扶正化瘀胶囊患者的临床资料为联合组;再筛选出与之相匹配的单用替诺福韦(单药组)的 56 例做对照。单药组和联合组的基线资料差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1　单药组和联合组基线资料比较

组别	n	男/女	年龄(岁)	病程(年)
单药组	56	33/23	38.6±4.5	12.5±3.4
联合组	60	34/26	39.2±4.6	13.1±3.8

2.2　血清肝纤维化 4 项的变化

治疗后 24、72 周与同组治疗前相比,肝纤维化 4 项均降低($P<0.05$,$P<0.01$);24 周组间比较,HA、Ⅳ-C、P-Ⅲ-P 3 项指标差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 72 周后联合组 4 项指标均低于单药组($P<0.05$,表 2)。

表 2　单药组和联合组治疗前后肝纤维化 4 项的变化

(ng/mL,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	HA	Ⅳ-C	LN	P-Ⅲ-P
单药组	56				
治疗前		343.91±162.43	195.35±76.80	271.36±68.49	251.72±158.86
治疗 24 周		262.83±90.69[a]	163.87±64.59[a]	167.96±31.08[b]	189.01±108.91[a]
治疗 72 周		217.25±74.36[b]	131.07±48.75[a]	145.17±27.83[b]	179.16±98.19[b]
联合组	60				
治疗前		364.18±120.11	194.61±75.83	264.45±65.25	242.83±160.13
治疗 24 周		232.53±87.38[bc]	128.92±54.87[ac]	142.64±29.13[b]	144.37±101.66[bc]
治疗 72 周		165.89±59.04[bc]	99.55±51.21[bc]	110.21±25.93[bc]	133.52±97.48[bc]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与治疗前比较;c:$P<0.05$,与单药组比较

2.3　腹部彩色多普勒超声检测指标的变化

治疗后 24 周,联合组 3 项指标(门静脉直径、门脉血流量、门脉血流速度)、单药组 2 项指标(门脉血流量、门脉血流速度)与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);联合组 3 项指标(脾脏厚度、门脉血流量、门脉血流速度)与单药组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 72 周,联合组和单药组的腹部超声检测 5 项指标与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);除脾脏长径外($P>0.05$),联合组其余 4 项指标与单药组比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

表 3　单药组和联合组治疗前后腹部超声检测指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	门静脉直径(cm)	门静脉血流速度(cm/s)	脾脏长径(cm)	脾脏厚度(cm)	门静脉血流量(mL/min)
单药组	56					
治疗前		1.47±0.11	13.07±2.18	12.51±0.20	5.13±0.19	1 341.62±171.21
治疗 24 周		1.43±0.14	13.69±1.98[a]	12.31±0.16	5.07±0.16	1 285.15±141.37[a]
治疗 72 周		1.38±0.13[a]	14.05±2.21[a]	11.35±0.13[a]	4.71±0.10[a]	1 263.26±187.47[a]
联合组	60					
治疗前		1.48±0.22	13.14±2.16	12.48±0.18	5.05±0.19	1 346.89±186.30
治疗 24 周		1.38±0.19[a]	13.98±2.09[ab]	12.10±0.17	4.76±0.05[b]	1 282.67±146.93[ab]
治疗 72 周		1.28±0.25[ab]	15.38±1.43[ab]	11.59±0.13[a]	4.07±0.03[ab]	1 221.53±150.29[ab]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与单药组比较

2.4 FS 测量指标 LSM 的变化

治疗后 24、48、72 周,与同组治疗前相比,FS 测量指标 LSM 值均显著降低($P<0.05$,$P<0.01$);24、48 周组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 72 周后,联合组数值与单药组比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表 4)。

表 4 单药组和联合组治疗前后患者 LSM 值的变化

(kPa, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 24 周	治疗 48 周	治疗 72 周
单药组	56	17.3±3.1	15.1±2.7[a]	9.8±2.1[a]	9.1±1.9[a]
联合组	60	17.5±2.9	14.9±2.2[a]	8.6±2.0[a]	7.6±1.8[bc]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与治疗前比较;c:$P<0.05$,与单药组比较

2.5 肝功能、HBV DNA 及 HBV-M 指标的变化

患者治疗后肝功能各项指标均恢复正常,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),与同组治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$,表 5)。

表 5 单药组和联合组治疗前后 ALT、AST、TBIL、ALB 的变化

($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(g/L)
单药组	56				
治疗前		115.6±73.7	98.3±61.4	26.9±8.7	37.9±3.8
治疗 12 周		52.3±42.8[b]	53.2±45.7[b]	19.8±7.9[a]	38.6±4.1
治疗 24 周		33.9±31.9[b]	40.6±36.5[b]	18.2±7.5[a]	39.1±3.9
治疗 72 周		31.5±20.3[b]	33.9±22.8[b]	17.0±6.3[a]	41.8±4.2[a]
联合组	60				
治疗前		117.3±71.4	97.2±67.6	27.4±9.8	38.3±3.6
治疗 12 周		48.9±32.1[b]	49.1±41.9[b]	18.5±8.5[a]	39.2±4.3
治疗 24 周		35.1±31.6[b]	36.7±29.4[b]	15.4±4.7[b]	41.5±4.0[a]
治疗 72 周		30.8±21.7[b]	32.8±23.3[b]	15.5±3.6[b]	42.9±4.7[b]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与治疗前比较

联合组和单药组 HBV DNA<500 拷贝/mL 的比例分别为 86.67%(52/60)和 82.14%(46/56),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);无表面抗原(HBsAg)阴转;联合组 HBeAg 血清学转换率为 23.33%(14/60),单药组为 21.43%(12/56),差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 单药组和联合组对药物的不良反应

两组患者有 10 例(单药组 6 例,联合组 4 例)开始服用 TDF 后出现腹泻、乏力,对症治疗后好转。联合组有 7 例服用扶正化瘀胶囊后有轻度恶心、胃部饱胀等不适感,嘱其餐后服用,逐渐缓解。无其他不良反应。

3 讨论

肝纤维化是 CHB 进展为肝硬化的必经阶段和共同病理途径,始动因素是 HBV 复制,HBV 靶向损害肝细胞的同时释放纤维性介质,并以此诱导肝细胞炎症,引起肝星状细胞的活化,激活后的肝星状细胞能大量合成细胞外基质沉积在肝组织后破坏了其正常结构,最终形成了 HF。现代研究表明,肝星状细胞活化分为旁分泌与自分泌两种机制[8]。抗 HBV 治疗能减少肝细胞破坏,主要针对肝星状细胞旁分泌激活,阻止 HF 的进展,甚至逆转肝纤维化,但却不能完全阻断肝星状细胞活化的自分泌激活,国外学者研究显示:长期抗病毒治疗仍有 1/3 左右的患者 HF 程度未得到改善[12],部分患者还是不可避免地向肝硬化或者肝癌发展[13]。中医学[14]认为:CHB 肝纤维化属“瘀血阻络,肝肾不足,气阴两虚”,主要治法为“益气养阴,活血化瘀”。活血化瘀类中药具有多成分的特点,是通过多途径、多层次、多环节和多靶点发挥作用的,因而针对病机复杂的肝纤维化有综合作用的优势。扶正化瘀胶囊是活血化瘀类中成药,主要成分为五味子、发酵虫草菌粉、桃仁、绞股蓝、松花粉、丹参等中药。国内研究[8,15]表明可能通过以下途径:①减轻肝细胞损伤:抗氧化应激与肝脂质过氧化,调节死亡受体(TNF-R1)与线粒体;②抑制星状细胞活化:抑制枯否细胞的 TGF-β1 与 PDGF 旁分泌刺激、抑制 TGF-β1/Smads 的信号转导途径与自分泌刺激、调整 FN 整合素信号途径与基质损伤刺激;③重塑肝脏基质结构:抑制 MMP-2/9 活性,防止肝组织基膜与支架破坏、促进间质性胶原活性与病理沉积胶原降解、保护肝窦内皮细胞损伤与去分化的作用;达到多途径阻断肝纤维化形成及促进其逆转产生抗肝纤维化效果[8],同时,还具有调节免疫,促进肝脏内 HBV 清除的功效[15]。本研究结果显示:两组患者治疗后使肝功能恢复、多数 HBV DNA 转阴、部分 HBeAg 血清学转换、血清肝纤维化指标及腹部超声和 LSM 值等均得到明显改善,证明 TDF 能强效快速抑制 HBV 复制,逆转肝纤维化,耐受性好,且不良反应小,和文献[9-10,12,16]报道一致。但联合组在减少门静脉血流量、缩小门静脉直径和脾脏的长径及厚度、增加门静脉血流速度、降低血清肝纤维化指标及 LSM 值等方面,较单药组疗效更加显著,与文献[2-5]报道相同。采用扶正化瘀与 TDF 联合治疗 CHB,明显改善了肝纤维化的无创指标,弥补了单纯西药的不足,疗效显著,无毒副作用,尤其是扶正化瘀较复方鳖甲软肝片更加

经济,而 TDF 能挽救其他核苷类抗病毒药物的失败及耐药[11,17-18],适用范围更加广泛,是一种新的用药方法,值得临床选择推广。

参考文献:

[1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西结合诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2010, 2(4): 54-59.

[2] 田玉玲, 朱晓云, 殷卫卫, 等. 扶正化瘀胶囊序贯联合核苷(酸)类似物对慢性乙型肝炎纤维化指标的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(7): 514-518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.010

[3] 郑仁源, 黄涛, 蒲玲玲, 等. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦抗纤维化治疗的系统评价[J]. 内蒙古中医药, 2014, (16): 55-57.

[4] 李国焕, 舒盼, 张均倡, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(6): 616-619. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.04.09

[5] 徐长春, 韦明, 程红波, 等. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦分散片治疗乙型肝炎肝硬化代偿期疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 293-294. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.04.030

[6] 幕永平, 刘成海, 张华, 等. 肝硬化虚损生积论-刘平教授学术思想浅析[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(2): 1-4.

[7] 徐列明. 扶正化瘀片美国Ⅱ期临床试验结束后的思考[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1168-1170.

[8] 雷娜, 郑仕中, 陆茵. 活血化瘀类中药防治肝纤维化的机制及研究进展[J]. 中国中医药杂志, 2010, 25(2): 265-268.

[9] Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, *et al*. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection[J]. Dig Dis Sci, 2015,60(5):1457-1464. DOI:10.1007/s10620-014-3486-7

[10] Berg T, Zoulim F, Moeiier B, *et al*. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir- experiencedchronic hepatitis B patients[J]. J hepatology 2014, 60(4): 715-22. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.024. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24295873

[11] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5): 570-589. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7308.2015.03.001

[12] Marcellin P, Gane E, Buti M, *et al*. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. Lancet, 2013, 381(9865): 468-475. DOI: 10.1016/SO140-6736(12)61425-1. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23234725.

[13] 姚光弼, 任红. 慢性乙型肝炎患者持续应用恩替卡韦治疗 3 年的疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 174(12): 881-886.

[14] 刘小芳, 马建. 慢性乙型肝炎中医辩证分型与肝功能指标关系思考[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(9): 1016-1018.

[15] 王清兰, 陶艳艳, 沈丽. 扶正化瘀方影响转化生长影子β1/Smad 信号通路的抗肝纤维化作用机制[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(5): 561-569.

[16] 张悦, 吕洋, 李旭, 等. 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的最新进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 599-602. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.04.030

[17] 张瑞凤. 姚云洁. 游忠岚, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙肝纤维化的观察[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(18): 1961-1963.

[18] 朱冬梅, 叶春艳, 钱梅云, 等. 替诺福韦挽救治疗耐药复发的慢性乙型肝炎患者 48 周疗效初探[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(1): 37-40. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.01.010

(**收稿**:2016-05-02;**修回**:2016-05-25)

(编辑 王小寒)