

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.03.019

❖ 论著 ❖

# 国产恩替卡韦对 HBeAg 阳性代偿期乙肝肝硬化患者 HBV 复制的抑制效果、血清球蛋白及补体 C3、C4 的影响研究

袁媛, 陈洁, 杨雪梅, 邓兰

(成都医学院第一附属医院感染科, 四川 成都 610500)

**【摘要】目的:** 探讨国产恩替卡韦 (ETV) 对乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 阳性代偿期乙肝肝硬化患者乙型肝炎病毒 (HBV) 复制的抑制效果、血清球蛋白和补体 C3、C4 的影响。**方法:** 按数表法将 80 例血清 HBeAg 阳性代偿期乙肝肝硬化患者随机分为 EVT 组和阿德福韦酯 (ADV) 组, 每组各 40 例。常规对症治疗基础上, EVT 组给予恩替卡韦治疗, ADV 组给予阿德福韦酯治疗, 两组均持续治疗 48 周。观察两组患者治疗后外周血中乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 载量、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率情况, 并检测血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 和补体 C3、C4 水平, 记录两组药物副反应发生率。**结果:** 治疗 48 周后, 两组患者 HBV-DNA 载量均较治疗前显著下降 ( $P < 0.05$ ), EVT 组 HBV-DNA 载量 ( $2.20 \pm 0.64$ ) LgIU/mL 低于 ADV 组的 ( $2.92 \pm 0.86$ ) LgIU/mL, EVT 组 HBV-DNA 载量降低值 ( $3.46 \pm 0.98$ ) LgIU/mL 高于 ADV 组的 ( $2.95 \pm 1.01$ ) LgIU/mL, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), EVT 组 HBV-DNA 转阴率 95%、HBeAg 转阴率 67.5% 均高于 ADV 组的 77.5%、40%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 48 周后, 两组血清 IgG、IgA、IgM 水平均明显下降, 补体 C3、C4 水平均明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), EVT 组血清 IgG ( $13.22 \pm 2.91$ ) g/L、IgA ( $3.39 \pm 1.01$ ) g/L、IgM ( $1.56 \pm 0.28$ ) g/L 低于 ADV 组的 ( $15.34 \pm 2.95$ ) g/L、( $4.00 \pm 1.07$ ) g/L、( $1.75 \pm 0.31$ ) g/L, EVT 组补体 C3 ( $1.19 \pm 0.33$ ) mg/L、C4 ( $0.28 \pm 0.08$ ) mg/L 高于 ADV 组的 ( $0.95 \pm 0.18$ ) mg/L、( $0.24 \pm 0.07$ ) mg/L, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。两组药副反应主要包括胃肠道反应、疲乏、肝区不适、失眠和谷丙转氨酶 (ALT) 异常升高, 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** HBeAg 阳性代偿期乙肝肝硬化患者给予 EVT 抗病毒治疗能显著抑制 HBV 复制, 降低血清 IgG、IgA、IgM 和提高补体 C3、C4 水平, 对促进体液免疫功能恢复和改善预后具有重要作用。

**【关键词】** 恩替卡韦; 乙肝肝硬化; 代偿期; HBeAg 阳性; 复制; 血清球蛋白; 补体

**【中图分类号】** R512.62 **【文献标志码】** A

## Effects of domestic entecavir on HBV replication, serum globulin, C3 and C4 in patients with HBeAg positive compensatory hepatitis B cirrhosis

YUAN Yuan, CHEN Jie, YANG Xue-mei, DENG Lan

(Department of Infection, First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the inhibitory effect of domestic entecavir (ETV) on hepatitis B virus (HBV) replication and the effect of serum globulin and complement C3 and C4 in patients with compensatory hepatitis B cirrhosis with positive HBeAg. **Methods:** A total of 80 patients with HBeAg positive compensatory hepatitis B cirrhosis were selected as the study objects. They were divided into EVT group ( $n = 40$ ) and ADV group ( $n = 40$ ). On the basis of routine symptomatic treatment, EVT group was treated with entecavir dispersible tablets orally, ADV group was treated with adefovir dipivoxil dispersible tablets orally, both groups were treated continuously for 48 weeks. The HBV-DNA load, HBV-DNA negative rate and HBeAg negative rate in the peripheral blood of the two groups were observed after treatment, and the serum immunoglobulin IgG, IgA, IgM and complement C3, C4 levels were detected, and the incidence of side effects of the two groups were recorded. **Results:** After 48 weeks of treatment, HBV-DNA load decreased significantly ( $P < 0.05$ ). After 48 weeks of treatment, HBV-DNA load ( $2.20 \pm 0.64$ ) IgIU / mL in EVT group was lower than those in ADV group ( $2.92 \pm 0.86$ ) IgIU / mL and HBV-DNA load decreased ( $3.46 \pm 0.98$ ) IgIU / mL in EVT group was higher than those in ADV group ( $2.95 \pm 1.01$ ) IgIU / mL, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The negative rates of HBV-DNA and HBeAg in EVT group were 95.00% and 67.50% respectively, which were higher than those in ADV group (77.5%, 40%), the difference was

基金项目: 四川省医学会感染性肝病 (深圳健安) 专项科研课题 (2017SZJA09)

作者简介: 袁媛 (1985 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: y20030272@163.com

statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 48 weeks of treatment, the levels of serum IgG, IgA, IgM were significantly lower, the levels of complement C3 and C4 were significantly higher in two groups, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 48 weeks of treatment in EVT group, the levels of IgG ( $13.22 \pm 2.91$ ) g/L, IgA ( $3.39 \pm 1.01$ ) g/L and IgM ( $1.56 \pm 0.28$ ) g/L were significantly lower than that of ADV group ( $15.34 \pm 2.95$ ) g/L, ( $4.00 \pm 1.07$ ) g/L, ( $1.75 \pm 0.31$ ) g/L. Complement C3 ( $1.19 \pm 0.33$ ) mg/L, C4 ( $0.28 \pm 0.08$ ) mg/L in EVT group were higher than ADV group ( $0.95 \pm 0.18$ ) mg/L, ( $0.24 \pm 0.07$ ) mg/L, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The side effects of EVT group and ADV group mainly included gastrointestinal reaction, fatigue, liver discomfort, insomnia and abnormal elevation of ALT, there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Domestic EVT can significantly inhibit HBV replication, reduce serum IgG, IgA, IgM and improve complement C3 and C4 levels in patients with HBeAg positive compensatory hepatitis B cirrhosis, which plays an important role in promoting the recovery of humoral immune function and improving prognosis.

**【Key words】** Entecavir; Hepatitis B cirrhosis; Compensatory period; HBeAg positive; Replication; Serum globulin; Complement

乙型肝炎肝硬化主要是由于乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染后的长期作用引起的弥漫性肝损害所致, 组织病理改变是广泛的肝细胞坏死、残存肝细胞结节性再生、结缔组织增生与纤维隔形成等, 临床以肝功能损害和门脉高压症为主要表现, 伴有多系统受累, 晚期可出现消化道出血、肝性脑病和继发性感染等严重并发症。肝硬化是慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者的自然进展结局, 致死率较高。肝硬化失代偿期处于亚临床的病理变化阶段, 绝大多数患者可无任何特异性症状或体征, 肝功能检查正常或仅有轻度异常, 临床表现与 CHB 十分相似, 但患者肝脏组织已有明显的病理改变, 体内 HBV 持续复制, 加剧机体免疫病理损伤和病情进展<sup>[1]</sup>。HBV 复制是肝硬化进展失代偿期、严重并发症发生的重要因素, 尤其是乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 阳性代偿期肝硬化患者, HBV 病毒复制活跃, 血清乙肝病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 载量大, 传染性强, 因此积极抗病毒治疗是抑制 HBV 复制、减轻肝纤维化程度、保护肝功能和延缓肝硬化进展的关键, 对改善患者预后尤为重要<sup>[2-3]</sup>。恩替卡韦 (ETV) 是近些年抑制 HBV 复制的常用核苷类药物, 对缓解 CHB 病情有积极作用, 但其对于 HBeAg 阳性代偿期乙型肝炎肝硬化病情尤其是体液免疫功能的影响报道较少, 尚需大量临床研究论证。本研究重点探讨 EVT 对 HBeAg 阳性代偿期乙型肝炎肝硬化患者 HBV 复制的抑制效果及体液免疫功能的影响, 为临床抗病毒药物治疗提供参考依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 对象资料

选取成都医学院第一附属医院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 80 例血清 HBeAg 阳性代偿期乙型肝炎肝硬化患者为研究对象。纳入标准: (1) 综合患者慢性乙肝病史、非特异性临床症状表现、血生化检测、B 超检查或组织病理学等结果明确肝硬化, 肝功能正常或轻度异常, 可有门脉高压, 但无腹水、肝

性脑病、肝肾综合征或上消化道出血等, 均符合代偿期乙型肝炎肝硬化的诊断标准; (2) 酶联免疫吸附实验 (ELISA) P/N  $\geq 2.1$ , 乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg) 呈阳性; (3) 患者年龄 40 ~ 75 岁, 具备基本的交流沟通能力, 知晓本研究方法、试验流程及目的, 签署研究知情同意书; (4) 初次确诊为代偿期乙型肝炎肝硬化, 入组前未接受过相关抗病毒治疗。排除标准: (1) 合并心肺肝肾等恶性肿瘤病变、严重心脑血管疾病、血液系统疾病、人类免疫缺陷病毒感染 (HIV) 或重叠其他肝炎病毒感染; (2) 酒精肝、脂肪肝、Wilson 代谢性肝病、药物性肝损伤、遗传性肝病等; (3) 对本研究所用药物严重过敏禁忌者; (4) 中途主动退出研究、失访或未遵医嘱服药者。

按数表法将 80 例患者随机分为 EVT 组和 ADV 组, 每组各 40 例。EVT 组中, 男性 37 例, 女性 23 例; 年龄 42 ~ 73 岁, 平均 ( $56.89 \pm 9.25$ ) 岁; 慢性乙肝病程 6 ~ 24 年, 平均 ( $13.25 \pm 3.58$ ) 年。ADV 组中, 男性 38 例, 女性 22 例; 年龄 41 ~ 74 岁, 平均 ( $55.78 \pm 9.30$ ) 岁; 慢性乙肝病程 7 ~ 25 年, 平均 ( $13.34 \pm 3.60$ ) 年。两组乙型肝炎肝硬化患者的上述资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会审核通过。

### 1.2 方法

两组患者均给予常规保肝治疗, 指导科学饮食和均衡营养, 戒烟、戒酒等。EVT 组给予恩替卡韦分散片 (正大天晴药业集团股份有限公司; 规格: 0.5 mg/片) 治疗, 口服, 0.5 mg/d; ADV 组给予阿德福韦酯分散片 (湖南方盛制药股份有限公司; 规格: 10 mg/片;) 治疗, 口服, 10 mg/d。两组患者均谨遵医嘱持续治疗 48 周, 治疗期间通过电话、微信和门诊复查等形式进行随访和跟踪指导, 所有患者均至少每 3 个月门诊复查, 检查乙肝 5 项、血常规、肝肾功能、乙肝病毒载量 (HBV-DNA) 和心肌酶谱等项目, 至少每 6 个月彩超复查和甲胎蛋白 (AFP) 水平检测, 治疗期间出现药副反应及时与医师沟通并处理, 切勿私自停药、减量/加量或联用其他药物, 若患

者发生乳酸酸中毒、横纹肌溶解或尿毒症等危险并发病时,立即停药并对症处理。

### 1.3 研究指标

比较两组治疗前和治疗 48 周后 HBV-DNA 载量变化,观察 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率情况,其中 HBV-DNA 水平采用实时荧光定量 PCR 法检测,仪器为美国 ABI 公司 5700 实时定量 PCR 分析仪,最低检测下限为 300 copies/mL。HBV-DNA 转阴标准:患者血清 HBV-DNA 载量低于最低检测下限,HBeAg 转阴或乙型肝炎 E 抗体(HBeAb)阳性。分别于治疗前和治疗 48 周后采用免疫透射比浊法检测血清 IgG、IgA、IgM 和补体 C3、C4 水平,仪器采用美国 BACKMAN 公司 IMAGE 800 特种蛋白分析仪及配套试剂,均由检验科专业人员严格按照说明书操作。记录两组治疗期间药副反应发生情况。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析,计数资料 [n(%)]表示,组间比较行  $\chi^2$  检验;计量资料经 levene 法和 Kolmogorov-Smirnov 法检验符合方差齐性和正态分布,用 ( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立  $t$  检验,组内治疗前后比较行配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者抑制 HBV 复制效果比较

表 2 两组血清 IgG、IgA、IgM 和补体 C3、C4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时点          | 免疫球蛋白(g/L)    |                |               | 补体(mg/L)      |               |
|-------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
|             | IgA           | IgG            | IgM           | C3            | C4            |
| 治疗前         |               |                |               |               |               |
| EVT 组(n=40) | 4.57 ± 1.25   | 17.80 ± 4.18   | 2.01 ± 0.40   | 0.84 ± 0.21   | 0.15 ± 0.02   |
| ADV 组(n=40) | 4.61 ± 1.10   | 19.17 ± 3.69   | 1.93 ± 0.39   | 0.83 ± 0.16   | 0.15 ± 0.03   |
| $t$ 值       | 0.151         | 1.553          | 0.838         | 0.472         | 0.268         |
| $P$ 值       | 0.880         | 0.125          | 0.405         | 0.638         | 0.789         |
| 治疗 48 周后    |               |                |               |               |               |
| EVT 组(n=40) | 3.39 ± 1.01 * | 13.22 ± 2.91 * | 1.56 ± 0.28 * | 1.19 ± 0.33 * | 0.28 ± 0.08 * |
| ADV 组(n=40) | 4.00 ± 1.07 * | 15.34 ± 2.95 * | 1.75 ± 0.31 * | 0.95 ± 0.18 * | 0.24 ± 0.07 * |
| $t$ 值       | 2.584         | 4.240          | 2.720         | 4.026         | 2.533         |
| $P$ 值       | 0.012         | 0.002          | 0.008         | <0.001        | 0.013         |

\*  $P < 0.05$ ,与治疗前比较。

### 2.2 两组患者治疗药副反应发生率比较

EVT 组和 ADV 组均出现胃肠道反应(包括恶心、胃部不适、腹泻等)、疲乏、肝区不适、失眠和谷丙转氨酶(ALT)异常升高等,上述药副反应发生程度较轻,不影响患者持续治疗,均未出肾功能损伤和严重毒性反应。两组组药副反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

治疗前,EVT 组 HBV-DNA 载量与 ADV 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 48 周后,EVT 组 HBV-DNA 载量、HBV-DNA 载量降低值均低于 ADV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),EVT 组 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均高于 ADV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者 HBV-DNA 载量、HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率情况比较 [ $\bar{x} \pm s$ ], n(%) ]

| 组别           | HBV-DNA 载量(Lg IU/mL) |               |             | HBV-DNA 转阴 | HBeAg 转阴  |
|--------------|----------------------|---------------|-------------|------------|-----------|
|              | 治疗前                  | 治疗 48 周       | 降低值         |            |           |
| EVT 组(n=40)  | 5.66 ± 0.99          | 2.20 ± 0.64 * | 3.46 ± 0.98 | 38(95.00)  | 27(67.50) |
| ADV 组(n=40)  | 5.88 ± 0.81          | 2.92 ± 0.86 * | 2.95 ± 1.01 | 31(77.50)  | 16(40.00) |
| $\chi^2/t$ 值 | 1.070                | 4.255         | 2.264       | 5.165      | 6.084     |
| $P$ 值        | 0.288                | <0.001        | 0.026       | 0.023      | 0.014     |

\*  $P < 0.05$ ,与治疗前比较。

### 2.2 两组患者血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 和补体 C3、C4 比较

治疗前,EVT 组血清 IgG、IgA、IgM 和补体 C3、C4 水平与 ADV 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 48 周后,两组血清 IgG、IgA、IgM 水平均明显下降,补体 C3、C4 水平均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗 48 周后,EVT 组血清 IgG、IgA、IgM 水平低于 ADV 组,补体 C3、C4 水平高于 ADV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 3 两组药副反应发生率比较 [n(%)]

| 组别          | 胃肠道反应    | 疲乏       | 肝区不适    | 失眠      | ALT 升高   |
|-------------|----------|----------|---------|---------|----------|
| EVT 组(n=40) | 2(5.00)  | 4(10.00) | 2(5.00) | 1(2.50) | 4(10.00) |
| ADV 组(n=40) | 4(10.00) | 5(12.50) | 1(2.50) | 3(7.50) | 2(5.00)  |
| $\chi^2$ 值  | 0.721    | 0.125    | 0.346   | 1.053   | 0.721    |
| $P$ 值       | 0.396    | 0.723    | 0.556   | 0.305   | 0.396    |

### 3 讨论

HBeAg 是 HBV 在肝细胞复制期间释放到血液中的病毒蛋白质, HBeAg 本身并不直接参与 HBV 病毒组装和复制, HBV 的核衣壳和病毒外壳均未发现 HBeAg 成分, 但 HBeAg 却通过帮助 HBV 逃避机体免疫攻击的途径进而明显提高 HBV 复制效率<sup>[4]</sup>。已有研究<sup>[5-6]</sup>证实, HBV 感染肝细胞后产生大量核心抗原(HBcAg)和乙肝表面抗原(HBsAg), 肝细胞内和表面 HBcAg 和 HBsAg 会激活人体免疫功能, 攻击并清除被 HBV 感染的肝细胞, 导致肝细胞损伤。HBcAg 的作用主要是组装 HBV 病毒的内衣壳和包装 HBV DNA, 而 HBeAg 与 HBcAg 的氨基酸序列几乎相同, 区别仅在于 HBeAg 氨基酸略多于 HBcAg, 但 HBeAg 作为 HBV 感染患者重要的免疫耐受因子, 可抑制机体 T 淋巴细胞对 HBV 的免疫清除应答, 使机体特异性免疫反应难以充分清除体内 HBV, HBV 复制效率和 HBV DNA 载量提高, 加剧机体免疫病理损伤<sup>[7]</sup>。因此, HBV 感染者血清 HBeAg 水平与机体清除 HBV 的免疫反应高低紧密相关, 血清 HBeAg 阳性提示 HBV 复制活跃, 和 HBeAg 阴性肝硬化患者相比, 病情进展更加迅速, 及时抗病毒治疗是延缓病情进展和改善预后状况的关键。

HBeAg 阳性肝硬化患者 HBV 持续感染和复制过程中, 会导致抑制性 T 淋巴细胞数量减少、Th1/Th2 失衡和 B 淋巴细胞生理功能亢进, Kupffer 细胞功能障碍而无法有效清除体内抗原物质, 导致产生过多的针对自身和外源性抗原的抗体, 表现为血清 IgG、IgA、IgM 水平显著升高, 且随着 HBV 复制活跃度提高和病情进展, 血清 IgG、IgA、IgM 水平亦逐渐升高, HBeAg 阳性肝硬化患者多存在体液免疫功能亢进<sup>[8-9]</sup>。补体 C3、C4 主要是由肝细胞和巨噬细胞合成的球蛋白, 积极参与机体抗感染防御和免疫调节。健康人血清补体 C3、C4 水平相对稳定, 当发生肝脏病变时 C3、C4 合成减少和消耗增多, 导致血清补体 C3、C4 水平逐渐下降<sup>[10-11]</sup>。有报道<sup>[12]</sup>发现, 与 HBeAg 阴性乙型肝炎肝硬化患者比较, HBeAg 阳性乙型肝炎肝硬化患者血清 IgG、IgA、IgM 水平明显升高, 补体 C3、C4 水平下降更为显著, 因此血清 C3、C4 水平和补体 C3、C4 水平检测能较好反映肝硬化患者体液免疫功能状态和评估病情程度。

核苷类药物是抑制 HBV 复制的指南推荐药物, 具有服用方便、见效快和不良反应少等优点, 能抑制肝纤维化进展和延缓失代偿发生, 对促进肝硬化患

者病情转归和减少不良预后具有重要意义<sup>[13]</sup>。EVT 和 ADV 均是临床常用的抗 HBV 药物, 其中 EVT 为鸟嘌呤核苷类似物, 通过与 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争, 抑制 HBV 多聚酶(逆转录酶)的多种活性, 抗病毒疗效显著<sup>[14]</sup>。虽然 EVT 作为多个乙肝防治指南推荐的一线抗病毒药物, 但以往国内多从国外进口 EVT, 价格相对昂贵, 而我国是个肝病大国, 肝硬化患者基数大, 长期服用 EVT 造成沉重的经济和心理负担。随着国产 EVT 研发和投入使用, 大大降低了肝硬化患者的治疗成本, 依从性提高, 但国产 EVT 的抗病毒疗效以及对体液免疫功能的影响也引起临床研究重视。

本研究显示, 与 ADV 组比较, EVT 治疗 48 周后 HBV-DNA 载量显著下降, HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率明显较高, 与文献<sup>[15]</sup>结论相同, 提示 EVT 对抑制 HBeAg 阳性代偿期肝硬化患者 HBV 复制效果更具优势。有报道<sup>[16]</sup>指出, EVT 能显著降低代偿期肝硬化患者血清 III 型胶原(PC-III)、IV 型胶原(IV-C)、透明质酸酶(HA)和层粘连蛋白(LN)水平, 抑制肝纤维化进程和降低病毒活性的效果优于 ADV, 也印证了本研究结论。本研究显示, 与 ADV 组比较, EVT 组治疗 48 周后血清 IgG、IgA、IgM 水平均明显下降, 补体 C3、C4 水平显著升高, 提示 EVT 促进 HBeAg 阳性代偿期肝硬化患者体液免疫功能恢复优于 ADV, 分析认为, EVT 相比 ADV 具有更高的持续病毒学应答是造成上述差异的主要原因。本研究显示 EVT 组和 ADV 组药物反应率接近, 且程度均较轻, 说明国产 EVT 的安全性也较好。

本研究不足之处, 一是纳入样本量偏少, 二是缺乏远期随访观察, EVT 对 HBeAg 阳性代偿期肝硬化患者的远期预后影响尚需深入探讨。但总的来说, HBeAg 阳性代偿期肝硬化患者给予国产 EVT 治疗能显著抑制 HBV 复制和促进体液免疫功能恢复, 对稳定病情和改善预后状况具有显著价值。

#### 参考文献

- [1] Joseph-Talreja M, Nguyen P, Zhao C, et al. Mol1384-HCV HBV Co-Infection Disproportionately Worsens Cirrhosis, Hepatic Decompensation, and Hepatocellular Carcinoma Incidence in Non-Asians as Compared to Asians [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S1163 - S1164.
- [2] 赵海燕, 杨东, 洪伟, 等. 慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化患者中 HBV-DNA 水平、HBV-M 淋巴细胞亚型特点分析 [J]. *广东医学*, 2019, 40(3): 432 - 435.

(下转第 449 页)