

恩替卡韦联合胸腺肽 α 1 治疗慢性乙型肝炎疗效研究

宁 鹏^{1,2} 徐 璐^{1△}

(1 青岛大学医学院 病理生理教研室 山东 青岛 266021 2 青岛传染病医院 山东 青岛 266033)

摘要 目的 :观察和比较恩替卡韦联合胸腺肽 α1 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效。方法 :选取我院 58 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者分成联合组和对照组。联合组 28 例 ,初始同时使用恩替卡韦及胸腺肽 α1 24 周 ,之后停胸腺肽 α1 继续用恩替卡韦至 48 周。对照组 30 例 ,单用恩替卡韦 0.5mg / d 48 周。定期检测 ALT 复常率 ,HBV DNA 转阴率 ,HBeAg / 抗 HBe 血清转换率 ,肝纤维化组合 Fibroscan 评分两组在治疗结束时进行疗效评价。结果 :24 周时两组 ALT 复常率无差异显著性(P>0.05) ,联合组和对照组 HBV DNA 阴转率在 24 周、48 周时均差异有显著性 (P<0.05)。联合组与单用组 HBeAg 血清转换率在第 24 周、48 周时 ,两组比较差异均有显著性(P<0.05)。肝纤维化组合各指标(HA ,LN ,PIIP , 型胶原) Fibroscan 评分两组治疗 48 周后比较差异均有显著性(P<0.05) ,且两组治疗前后差异联合组更显著。治疗过程中 ,未发现明显副作用。结论 :恩替卡韦联合胸腺肽 α1 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 ,安全性与耐受性良好 ,联合组在 ALT 复常率 ,HBeAg 血清转换率和 HBV DNA 转阴率 ,抗肝纤维化的疗效上显著优于单用恩替卡韦组。

关键词 :慢性乙型肝炎 ;恩替卡韦 ;胸腺素 α1 ;临床效果

中图分类号 :R512.62 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)10-1931-03

Curative Effect of Entecavir plus Thymosin α 1 for Patients with Chronic Hepatitis B

NING Peng^{1,2}, XU Luo^{1△}

(1 Dept. of Pathophysiology,qingdao university medical college, 266021, Qingdao China;

2 qingdao infection diseases,266033, Qingdao China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of entecavir and thymosin α1 treatment HBeAg positive chronic patitis B patients. **Methods:** 58 HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B were divided into combination group(n=28) and control group(n=30). The combination group was treated with entecavir and thymosinα 1 for 24 weeks ,and then stopping using thymosinα1 and continuing entecavir until 48 weeks;the control group was given entecavir (0.5mg daily) for 48 weeks, regularly testing the recovery rate ofALT, HBV DNA negative conversion rate, HBeAg/anti-HBe seroconversion rate, combination of hepatic fibrosis. **Results:** At 24 weeks there were no difference in the recovery rate of ALT between the two groups (P >0.05), There were respectively significant differences between the two group patients both HBeAg seroconversion rates and HBV DNA negative rate at 24 weeks, 48 weeks (P <0.05). The levels of liver fibrosis indexes(HA, LN, PIIP, -collagen)and fibroscan score decreased significantly after treatment for 48 weeks of two treatment groups , The differences were statistically significant (P <0.05). No adverse reaction was reported during the treatment. **Conclusions:** Entecavir and thymosin α1 for HBeAg positive chronic hepatitis B have a good safety and tolerability , the combination group in the rate of ALT normalization, HBeAg seroconversion and HBV DNA negative rate, the efficacy of hepatic fibrosis is significantly superior to the entecavir group alone.

Key words: Chronic hepatitis B; entecavir; thymosin α1; clinical therapy
Chinese Library Classification(CLC): R512.62 **Document code:** A
Article ID:1673-6273(2011)10-1931-03

前言

HBV 感染呈世界流行 ,据 WHO 报道全球约 20 亿人曾经感染过 HBV ,其中 3.5 亿人为慢性感染者 ,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭 ,肝硬化和原发性肝细胞癌 (HCC)。慢性乙型肝炎的总体治疗目标是 :最大限度的长期抑

制 HBV ,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化 ,延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生 ,从而改善生活质量和延长存活时间 [1-3]。慢性乙型肝炎主要治疗包括抗病毒治疗、调节免疫、抗炎和抗氧化、抗纤维化和对症治疗[4]。笔者着重研究了抗病毒和免疫调节联合治疗的疗效。在抗病毒方面存在干扰素和核苷(酸)类似物两种药物。相对于干扰素 ,口服核苷(酸)类似物具有方便、有效、副作用较少的特点 ,已经获得临床的广泛认同。然而要达到上述治疗目标 ,需要长期甚至终生服药 ,如何通过优化治疗方案达到最大的疗效需要我们不断的实践。胸腺素 α1 是一种治疗慢性乙型肝炎常用的免疫调节剂胸腺肽

作者简介 宁鹏(1977-) ,女 ,在职硕士研究生 ,主治医师 ,主要研究方向 :病理生理学
△通讯作者 徐璐 ,电话 :0532-82991713 ,E-mail: xu.luo@163.com。
(收稿日期 2011-02-19 接受日期 2011-03-14)

作为一种免疫调节剂与许多不同作用机制的药物联合已广泛应用于慢性乙型肝炎的治疗^[5-6]。例如,与干扰素、替比夫定、阿德福韦酯的联合。干扰素和免疫调节剂联合治疗的研究比较多,核苷(酸)类似物和免疫调节剂的联合研究较少,因此笔者对其进行了探讨。观察核苷(酸)类似物中的恩替卡韦和胸腺素α1此种免疫调节剂的临床疗效,探索新的治疗模式,从而优化治疗。

1 资料与方法

1.1 病例的选择、排除及停药标准

1.1.1 病例选择 均为 HBeAg 阳性,HBV DNA>105 copies/mL 慢性乙型肝炎患者。符合 2005 年中华医学会肝病学分会《慢性乙型肝炎防治指南》所规定的符合核苷(酸)类抗病毒指征。同时 ALT 超过正常上限 3 倍以上,血清总胆红素<34μmol/L,未合并失代偿肝硬化,半年内未曾使用其他抗病毒药物及免疫调节剂。

1.1.2 排除标准 合并其他肝炎病毒感染,合并 HIV 感染,酒精性及药物性肝病,妊娠、哺乳期,有明显心、脑、神经、精神系统疾病和不稳定糖尿病、肾功能不全者。

1.1.3 停药标准 (1)原发性治疗失败者(依从性良好的情况下,用核苷(酸)类似物治疗 3 个月时 HBV DNA 载量下降小于 1 个 log10/ml,或 6 个月时下降小于 2 个 log10/ml。)(2)治疗期间发生严重不良反应者;(3)治疗期间合并妊娠者;(4)患者依从性差,不能坚持服药者;(5)自动终止治疗或失去联系者。

1.2 试验分组

58 例为 2009 年 1 月至 2010 年 1 月住院和门诊患者,治疗药物:恩替卡韦(博路定,施贵宝公司),胸腺素α1 1.6mg 注射剂(成都地奥制药,迈普新)分为恩替卡韦组(以下称对照组)和联合治疗组(以下称联合组)。对照组 28 例,男 13 例,女 15 例,年龄 40~65 岁,平均 47 岁;联合组 30 例,男 17 例,女 13 例,年龄 42~67 岁,平均 49 岁。两组在性别、年龄及病情等方面均具有可比性(P>0.05)。

1.3 实验方法

(1)对照组:恩替卡韦片 0.5mg/d,疗程 48 周;(2)联合组:前 26 周在对照组的基础上加用胸腺素α1 1.6mg 皮下注射,每周 2 次,其余 22 周继续服用恩替卡韦片 0.5mg/d。

1.4 观察指标

24、48 周后两组的 ALT 复常率、HBV DNA 定量;(HBV DNA 检测采用荧光定量 PCR 法)、乙肝五项定量采用 ELISA 法,以及联合治疗组治疗前后肝纤维化组合指标包括 HA、LN、PIIIP, 型胶原(-C),Fibroscan 值的变化。

在治疗过程中按照规定对药物不良反应进行登记,出现严重药物不良反应及时反馈信息,并作出相应处理。在治疗过程中未发现药物的不良反应事件。

1.5 统计学处理

计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,疗效比较采用 χ^2 检验。所有资料采用 SPSS11.5 软件分析。

2 结果

表 1 联合组和对照组 24 周 ALT 复常率、HbeAg 血清转换率、HBV DNA PCR 测不到率

Table 1 Rates of ALT recovery,HBV DNA negativeconversion,HBeAg/anti-HBe seroconversion for 24 weeks

Group	N	ALT Recovery rate	HbeAg Seroconversion rate	HBV DNA Negativeconversion rate
ETV+Tα1	28	64.2%	17.8%	64.3%
ETV	30	60%**	10%*	53.3%*

Note : ** P>0.05; * P<0.05.

表 2 联合组和对照组 48 周 ALT 复常率、HbeAg 血清转换率、HBV DNA PCR 测不到率

Table 2 Rates of ALT recovery,HBV DNA negativeconversion,HBeAg/anti-HBe seroconversion for 48weeks

Group	HA	PIIIP	LN	-C	FS
Base line	227.9± 35.3	126.0± 37.4	173.8± 20.2	160.5± 18.3	15.6± 2.4
After therapy	109.5± 23.8 [▲]	78.5± 19.1 [▲]	73.1± 13.7 [▲]	97.3± 24.5 [▲]	10.2± 2.7 [▲]

Note : [▲]P<0.05

表 3 48 周联合组纤维化各指标变化

Table 3 HA,LN,PIIIP,(-C)and FS changes after treatment for 48 weeks of combination group

Group	HA	PIIIP	LN	-C	FS
Base line	209.6± 27.1	131.4± 29.9	182.5± 35.6	152.7± 20.6	16.2± 3.0
After therapy	185.4± 29.6 [△]	97.6± 28.7 [△]	115.4± 23.8 [△]	123± 27.4 [△]	13.8± 3.5 [△]

Note : [△]P<0.05.

表 4 48 周对照组纤维化各指标变化

Table 4 HA,LN,PIIIP,(-C)and FS changes after treatment for 48 weeks of single-use group

Group	N	ALT Recovery rate	HbeAg Seroconversion rate	HBV DNA Negativeconversion rate
ETV+Tα1	28	86%	28.5%	85%
ETV	30	73.3% [#]	20% [#]	70% [#]

Note : [#]P<0.05

3 讨论

慢性乙型肝炎(CHB)是我国常见的慢性传染病之一。慢性乙型肝炎、代偿期和失代偿期肝硬化患者的5年病死率分别为0%—2%、14%—20%和70%—86%。发生肝硬化的高危因素包括病毒载量高、HBeAg持续阳性、ALT水平高或反复波动等。上述危险因素在本课题中均有研究。肝纤维化是肝硬化的基础,延缓和阻止肝纤维化的发生是慢性乙型肝炎的治疗目标之一。肝纤维化是由病毒、乙醇、寄生虫及铜、铁沉积等引起的慢性肝损伤所共有的病理改变,其特征是以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix,ECM)各成分因合成增多、降解相对不足而在肝内过量沉积。肝纤维化为动态、可逆性病变过程。阻断或逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的重要目标。慢性乙型肝炎病毒性肝炎肝纤维化的进展与炎症活动及病毒因素有关^[7]。换句话说控制了炎症活动和病毒就一定程度上控制了肝纤维化的进展。

恩替卡韦是一种脱氧鸟嘌呤核苷类似物^[8-9]。2005年FDA批准用于对慢性乙肝治疗。在体内通过聚合酶的引导、从前基因到负链的转录和DNA正链的合成等3个环节对HBV的复制起抑制作用。从理论上讲,在常用的核苷类似物中,拉米夫定、阿德福韦仅抑制1种酶,恩替卡韦抑制的是2种酶,作用应更强^[10-11]。具有快速病应答,显著改善临床症状,耐药率低的特点。胸腺素 $\alpha 1$ 是Goldstein等首先从小牛的胸腺组织胸腺素F5中提取并纯化的具有生物活性的酸性多肽,其含有28个氨基酸。它具有复杂的生物学特性。T1能够增加抗原或致有丝分裂原激活的T细胞分泌IFN、IL22和IL23等多种细胞因子及T细胞表面细胞因子受体的表达,影响前体NK细胞的募集,使其在暴露于细胞因子后变得更有细胞毒性。T1作为免疫调节剂已广泛用于各种疾病的诊断和治疗^[12]。在慢性乙型肝炎的治疗中也体现了良好的治疗效果。

本研究可以看出24周时两组ALT复常率无差异显著性($P>0.05$),联合组和对照组HBV DNA阴转率在24周、48周时均差异有显著性($P<0.05$)。联合组与对照组HBeAg血清转换率在第24周、48周时,两组比较差异均有显著性($P<0.05$)。肝纤维化组合各指标(HA、LN、PIIP、型胶原) Fibroscan评分两组治疗48周后比较差异均有显著性($P<0.05$)且两组治疗前后差异联合组更显著。联合治疗组获得更高的ALT复常率,HBV DNA转阴率,HBeAg/抗HBe血清转换率,而且是随疗程的延长优势更加突显。经48周的治疗联合治疗组肝纤维化指标较治疗前改善更为显著($P<0.05$) Fibroscan评分的改变较对照治疗组的改变也更显著($P<0.05$)。研究表明,血清纤维化标志物HA、LN、PC、IV-C的水平与肝组织纤维化程度及炎症的活动度有良好的相关性,与肝脏损伤程度及肝纤维化发展密切相关^[13-15]。瞬时弹性扫描(FibroScan)是一种快速、无创、通过检测肝脏硬度值来诊断肝纤维化程度的方法^[16-18]。其基本原理是将一维脉冲超声切割波在肝内运行的速度换算成弹力数值。有研究证明FibroScan是一种无创、可靠的诊断肝纤维化的手段。FibroScan诊断肝纤维化有较好的准确性目前肝穿刺病理组织学检查是判断肝脏炎症和纤维化程度的金标准,但由于其有创伤性患者难以接受多次穿刺而不利于动态观察,又因取材部位及取样量存在局限性。因此联合检测血清肝纤维化指标对慢性肝病纤维化的早期诊断、观察病情演变、指导治疗及

判断疗效具有重要的临床意义。

此研究显示恩替卡韦联合胸腺素 $\alpha 1$ 治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎比恩替卡韦单药治疗更能提高ALT复常率,HBV DNA转阴率,HBeAg/抗HBe血清转换率,显著改善慢性肝纤维化。取得更好的疗效。胸腺素作为一种免疫增强剂,可以促进CHB细胞免疫和抗原呈递作用,从而抑制HBV复制或清除HBV^[19]。在联合核苷类似物的过程中二者可能存在协同作用。无明显不良反应,疗效优于单一治疗。二者联合治疗是一种安全有效的方案。肝细胞的炎性损伤是肝纤维化的启动因素。乙型肝炎肝纤维化是由于病毒持续存在,引起肝内慢性活动性炎症反应,而造成慢性肝损伤,肝细胞变性、坏死,细胞外基质(ECM)的过度增多和异常沉积,形成肝纤维化^[20]。慢性乙肝的治疗就是为了延缓肝纤维化的进展,降低肝癌发生率。病毒性肝炎的发病机制较为复杂,目前尚未完全阐明,由于缺乏特效药物的治疗,使得CHB至今不能完全治愈。如何选择更优化的治疗方案有待于更大样本的研究的出现,笔者由于时间有限只是报道了一个较小的临床实践,希望能给今后的治疗思路带来一丝火花。如果观察足够长的时间,研究一下联合治疗知否能降低核苷类似物的耐药也是一个不错的选择,有待于今后去论证。

参考文献(References)

- [1] Keffe E B, Dieterich D T, Han S H, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(12): 1315-1341
- [2] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2007, 45(2): 507-539
- [3] Tziomalos K. Effect of antiviral treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. World J Hepatol. 2010 Mar 27, 2(3): 91-93
- [4] Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. Hepatology. 2009 May;49(5 Suppl):S174-184
- [5] Ciancio A, Rizzetto M. Thymalfasin in the treatment of hepatitis B and C. 2010 Apr;1194:141-146
- [6] Zhang YY, Chen EQ, Yang J, Duan YR, Tang H. Treatment with lamivudine versus lamivudine and thymosin alpha-1 for e antigen-positive chronic hepatitis B patients: a meta-analysis. 2009 May 25, 6: 63
- [7] Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease [J]. Hepatology, 2003, 37: 19-26
- [8] Brost S, Schnitzler P, Stremmel W, et al. Entecavir as treatment for reactivation of hepatitis B in immunosuppressed patients [J]. World J Gastroenterol. 2010 Nov 21, 16(43): 5447-5451
- [9] Kim BU, Goo JC, Park BC, et al. Genotypic resistance to entecavir in chronic hepatitis B patients Korean J Hepatol. 2010 Jun;16(2):147-157
- [10] Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, et al. Nucleoside analogue therapy following one-year course of hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B virus reactivation after living donor liver transplantation. Tohoku J Exp Med. 2010, 222(4):275-279
- [11] Bae SH, Baek YH, Lee SW, et al. Treatment efficacy of clevudine, entecavir and lamivudine in treatment-naive patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B Korean J Gastroenterol [J]. 2010 Dec;56(6):365-372

(下转第1946页)

生化检查及头核磁检查(尤其加冠状位扫描)在诊断中的重要作用。此外应重视病史的完整性与真实性,包括输血史、冶游史、性伴感染史及吸毒史等也很重要。

1 例患者 MRA:基底动脉信号中断,双侧大脑前动脉水平段信号局限性丢失。印象:基底动脉信号缺失中断,考虑为基底动脉闭塞可能;双侧大脑前动脉水平段信号局限性丢失,狭窄不排除。Kato H 等人^[16]报道 1 例 MRA 正常的神经梅毒患者,故在无明显的脑血管病危险因素,出现卒中症状,发病年龄相对较早,无论血管是否有改变都要警惕是否存在神经梅毒,要详细询问病史,完善血清及脑脊液 RPR 及 TPHA 检查最终确定诊断。

神经梅毒的诊断目前尚无统一的金标准。美国 CDC 制定了神经梅毒诊断实验室标准。现在认为血清学仍然是梅毒诊断的重要支柱^[17], Farhi D 等人提出血清学检测最优组合仍未定义^[18]。本研究病人血液 RPR、TPHA、AntiTP 均为阳性。神经梅毒诊断需要进一步完善脑脊液检查,本研究 5 例患者 CSF-RPR、TPHA、FTA-ABS IgA(+)均阳性,De Almeida SM 等人^[19]检测 AIDS 病人合并神经梅毒(RPR 阳性)病人多,故在临床工作中应重视对疑似神经梅毒患者尽早行血液、脑脊液 RPR、TPHA 等检查,其中 RPR 检查敏感度高,为筛查试验,梅毒螺旋体血凝试验(TPHA)^[20]阳性特异度高,为确诊试验。

可见患者临床症状及体征缺乏性,易误诊漏诊,临床工作中应重视对危险人群进行血清学及脑脊液梅毒相关检查,重视影像学检查结果(尤其冠状位扫描)。提高诊断率。

参考文献 (references)

- [1] Kent ME, Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management [J]. *Ann Pharmacother*, 2008, 42 (2): 226-236
- [2] 刘运生, 欧阳珊. 神经系统疾病诊断治疗学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002, 426-428
Liu Yun-Sheng, Ou Yang-Shan. *Neurological diseases diagnosis and treatment for learning* [M]. Beijing: people's military medical university press, 2002, 426-428
- [3] Bourazza A, Kerouache A, Reda R, et al. Meningovascular syphilis: Study of five cases [J]. *Rev Neurol*, 2008, 164(4): 369-373
- [4] Vaitkus A, Krasauskaite E, Urbonaviciū te I. Meningovascular neurosyphilis: a report of stroke in a young adult [J]. *Medicina*, 2010, 46 (4): 282-285
- [5] Hajjaj I, Kissani N. Status epilepticus revealing syphilitic meningoencephalitis [J]. *Acta Neurol Belg*, 2010, 110(3): 263-267
- [6] Kararizou E, Naoumis D, Gkikas K, et al. An unusual presentation of

neurosyphilis as a probable migraine [J]. *Headache Pain*, 2010, 11 (6): 543-545

- [7] Nord J, Elemam A, Mandell W. Myositis as an unusual presentation of secondary syphilis [J]. *South Med*, 2010, 103(8): 807-808
- [8] Bandettini di Poggio M, Primavera A, Capello E, et al. A case of secondary syphilis presenting as optic neuritis [J]. *Neurol Sci*, 2010, 31 (3): 365-367
- [9] Iwamoto K, Aoyagi J, Kiyozuka T, et al. Neurosyphilis with unilateral optic tract lesion causing homonymous hemianopia [J]. *Neurologist*, 2009, 15(6): 345-346
- [10] 王芷沅. 神经梅毒(二) [J]. 临床和实验医学杂志. 2002, 1(3): 256
Wang Zhi-Yuan. *Nervesyphilis (2)* [J]. *Journal of clinical and laboratory medicine*, 2002, 1 (3): 256
- [11] Syouzaki T, Arahata S, et al. A case of Lissauer form of parietic neurosyphilis with drop attacks and dementia [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2010, 50(7): 478-481
- [12] Good CD, Jager HR. Contrast enhancement of the cerebrospinal fluid on MRI in two cases of spirochaetal meningitis [J]. *Neuroradiology*, 2000, 42(6): 448-450
- [13] Vieira Santos A, Matias S, Saraiva P, et al. Differential diagnosis of mesiotemporal lesions: case report of neurosyphilis [J]. *Neuroradiology*, 2005, 47(9): 664-666
- [14] Kearney H, Mallon P, Kavanagh E, et al. Amnesic syndrome due to meningovascular neurosyphilis [J]. *Neurology*, 2010, 257(4): 669-671
- [15] Vogl T, Dresel S, Lochmuller H, et al. Third cranial nerve palsy caused by gummatous neurosyphilis: MR findings [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993, 14(6): 1329-1331
- [16] Kato H, Yoshida M, Ando T, et al. Autopsy case of Lissauer's general paresis with rapidly progressive left hemiparesis [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2009, 49(6): 348-353
- [17] Serwin AB, Chodyncka B. Serological diagnosis of syphilis--current problems and controversies [J]. *Przegl Epidemiol*, 2009, 63(4): 519-523
- [18] Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: facts and controversies [J]. *Clin Dermatol*, 2010, 28 (5): 533-538
- [19] De Almeida SM, Bhatt A, Riggs PK, et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis [J]. *J Neurovirol*, 2010, 6(1): 6-12
- [20] Tholance Y, Laroche S, Bertrand A, et al. CSF: diagnosis of neurosyphilis in a patient hospitalized for an acute brain stroke [J]. *Ann Biol Clin*, 2008, 66(5): 561-565

(上接第 1933 页)

- [12] Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2006, 43(2Suppl1): 113
- [13] 许爱民, 纪民, 耿平梅. 血清肝纤维化标志物水平与肝组织炎症活动度、纤维化程度的相关性分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2005, 21(3): 175-176
Xu Ai-min, Ji Min, Geng Ping-mei. Correlation of Serum markers of liver fibrosis and liver inflammation [J]. *Chinese Journal of Clinical Hepatology*, 2005, 21(3): 175-176
- [14] 张占卿, 杨宏伟, 黄琴, 等. 血清透明质酸对慢性肝炎病理分级与分期的诊断价值 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2003, 3: 212-214
Zhang Zhan-qing, Yang Hong-wei, Huang Qin, etc. Diagnostic Value of Serum Hyaluronic Acid for Hepatic Pathologic Grading and Staging in Patients with Chronic Hepatitis [J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2003, 3: 212-214
- [15] 张占卿. 血清生化指标对肝纤维化程度的预测价值, *中国现代医学杂志* [J]. 2007, 17(3): 291-293
Zhang Zhan-qing. Practical value of serum biochemical indexes for predicting liver fibrosis, *China Journal of Modern Medicine* [J]. 2007,

17(3): 291-293

- [16] De Lé dinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with FibroTest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 45(4): 443-450
- [17] Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2005, 41(1): 48-54
- [18] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B [J]. *Liver Int*, 2009, 29(2): 242-247
- [19] 赵志强. 胸腺肽联合促肝细胞生长素及甘利欣治疗慢性乙型肝炎疗效观察, *井冈山医学专学报* 2001, 8(2): 49
Zhao Zhi-qiang. Curative effect adervation of btype hepatitis of thoracic gland peptide cornbined hepatocellular homone and ganlixin [J]. *Journal of jing gang shan medical college*, 2001, 8(2): 49
- [20] Ancell CD, Phipps J, Young L. Thymosin alpha21 [J]. *Am J Health2 Syst Pharm*, 2001, 58 (10): 879-888