

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.038

核苷(酸)类似物治疗代偿性乙型肝炎肝硬化疗效预测模型*

许晓梅¹ 杨阎峙² 童霞¹ 张影¹ 王建祥^{1Δ} 姜孝新^{3Δ}

(1 成都市第五人民医院消化内科 四川 成都 611130;

2 成都市第一人民医院内分泌代谢科 四川 成都 610041; 3 南华大学附属第一医院 湖南 衡阳 421001)

摘要 目的:建立影响核苷(酸)类似物治疗代偿性乙型肝炎肝硬化疗效的预测模型。**方法:**204例代偿性乙型肝炎肝硬化患者给予核苷(酸)类似物治疗,治疗48周后随机选取136例作为建模组,68例作为验证组,根据治疗效果将建模组又分为代偿组87例,失代偿组49例,对影响代偿组与失代偿组预后的相关因素进行单因素及Cox回归分析,建立预测方程。**结果:**多因素Cox比例风险回归分析得出实际较优模型: $h(t, x) = h_0(t) \exp(0.5502_{X_{16}} + 0.3247_{X_{19}} - 0.0149_{X_{18}} - 0.0130_{X_{11}} - 0.0125_{X_{14}})$,由模型可知ALT(X₈)、胆红素(X₁₁)、PT(X₁₄)、透明质酸(X₁₆)、肝硬度值(X₁₉)对核苷(酸)类似物治疗代偿性乙型肝炎肝硬化的预后影响较大;代偿性乙型肝炎肝硬化发展成为失代偿性乙型肝炎肝硬化的概率模型 $(P) = 1/[1 + e^{-h(t, x)}]$,受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为0.8519,回归模型预测能力良好。验证组中失代偿性乙型肝炎肝硬化组ALT、胆红素、PT阳性,透明质酸>200 μg/L,肝硬度值>25kPa比例均高于代偿性乙型肝炎肝硬化组,差异比较有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**核苷(酸)类似物可有效抑制代偿性乙型肝炎肝硬化患者HBV-DNA病毒复制,并促进HBeAg转阴,但其治疗效果受ALT、胆红素、PT、透明质酸、肝硬度值等的影响。

关键词:代偿性;失代偿性;乙型肝炎肝硬化;核苷(酸)类似物

中图分类号:R575.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)14-2751-06

Clinical Prediction Model of Nucleoside (acid) Analogue in Treatment of Decompensated Liver Cirrhosis*

XU Xiao-mei¹, YANG Yan-shi², TONG Xia¹, ZHANG Ying¹, WANG Jian-xiang^{1Δ}, JIANG Xiao-xin³

(1 The digestive internal medicine department, the Fifth People's Hospital of Chengdu City, Chengdu, Sichuan, 611130, China;

2 The endocrine metabolism department, The First People's Hospital of Chengdu City, Chengdu, Sichuan, 610041, China;

3 The first affiliated hospital of University of South China Hengyang, Hunan, 421001, China)

ABSTRACT Objective: To establish predictive models on nucleoside (acid) analogue treatment efficacy decompensated liver cirrhosis. **Methods:** 204 cases of hepatitis B patients with decompensated cirrhosis were given nucleoside (acid) analogue treatment. After 48 weeks of treatment, 136 cases were randomly selected as a modeling group, and the other 68 cases as a verification group. According to the therapeutic effects, patients in modeling group were divided into compensated group (87 cases) and decompensated group (49 cases). The factors affecting prognosis of compensation group and decompensated group were analyzed by univariate and Cox regression to get prediction equation. **Results:** Multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed the actual optimum model as $h(t, x) = h_0(t) \exp(0.5502_{X_{16}} + 0.3247_{X_{19}} - 0.0149_{X_{18}} - 0.0130_{X_{11}} - 0.0125_{X_{14}})$. The model showed that ALT (X₈), bilirubin (X₁₁), PT (X₁₄), hyaluronic acid (X₁₆), liver stiffness values (X₁₉) had greater prognostic impact on nucleoside (acid) analogue treated compensation hepatitis B cirrhosis. Compensated cirrhosis developed into decompensated cirrhosis probability model $(P) = 1/[1 + e^{-h(t, x)}]$. The receiver operating characteristic area under the curve (ROC) (AUC) was 0.8519, and the regression model showed good predictive ability. In the decompensated cirrhosis group, the positive rate of ALT, bilirubin and PT, the proportion of hyaluronic > 200 μg/L and liver stiffness values > 25 kPa were higher than in the compensated liver cirrhosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Nucleoside (acid) analogues can effectively inhibit HBV-DNA viral replication in compensated cirrhosis patients, and promote HBeAg negative, but its therapeutic effect was impacted by ALT, bilirubin, PT, hyaluronic acid and liver stiffness value.

Key words: Compensated; Decompensated; Hepatitis B cirrhosis; Nucleoside (acid) analogues

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)14-2751-06

* 基金项目: 卫生部医药卫生科技发展项目(W2013GJ09); 成都市卫计委科技项目(2015029); 湖南省自然科学基金项目(14JJ2092)

作者简介: 许晓梅(1984-), 女, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事肝脏疾病研究工作, 电话: 15928678593, E-mail: 543762354@qq.com

Δ 通讯作者: 王建祥(1967-), 男, 副主任医师, 从事慢性肝病的诊治及管理, 电话: 13980961956, E-mail: 1624840273@qq.com

姜孝新(1971-), 男, 博士, 副教授, 主任技师, 从事肝病诊断、预防及发病机制研究

(收稿日期: 2016-08-18 接受日期: 2016-09-10)

前言

我国半数以上的肝硬化病因为病毒性肝炎,其中又以乙肝为主^[1]。据统计,约有 15%~20%的未经治疗的乙肝患者进展为肝硬化^[2],而 16%~20%的代偿性肝硬化患者发展为失代偿性肝硬化^[3]。核苷(酸)类似物是临床常用的抗病毒药物,其能有效抑制乙肝病毒的复制;但病毒复制并不是导致乙肝发展为纤维化,进而进展为肝硬化的唯一因素,提示其疗效受其他因素影响,但具体是哪些因素影响尚不清楚。目前临床对于失代偿性乙肝肝硬化预后及死亡率亦有较多的预测模型,但代偿性乙肝肝硬化抗病毒治疗的疗效预测模型尚未建立。本研究采用 Cox 比例风险模型建立核苷(酸)类似物治疗代偿性乙肝肝硬化疗效的预测模型。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 1 月到 2016 年 3 月在成都第五人民医院消化科就诊的代偿性乙肝肝硬化患者 204 例作为研究对象。纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》中代偿性乙肝肝硬化诊断标准^[4];②年龄 18~60 岁;③临床资料详细者;④签署知情同意书。排除标准:①合并甲、丙、戊型肝炎病毒感染;②合并自身免疫性、遗传代谢性、药物性、心源性等因素所致的肝硬化者或肝移植术后肝硬化者;③肝癌者;④有长期大量饮酒史;⑤合并艾滋病毒感染者;⑥乙肝病毒相关性肾炎、肾功能不全者;⑦对本研究所使用药物过敏者;⑧妊娠或哺乳期妇女。将 204 例患者按随机数字表法随机选取 136 例作为建模组,68 例作为验证组,再根据治疗效果将建模组分为代偿组 87 例,失代偿组 49 例。

1.2 治疗方法

204 例患者均给予核苷(酸)类似物单药治疗,其中 71 例

给予拉米夫定 100 mg/次,1 次/d;55 例给予阿德福韦酯 10 mg/次,1 次/d;43 例给予恩替卡韦 0.5 mg/次,1 次/d,35 例给予替比夫定 600 mg/次,1 次/d。204 例患者均持续治疗 48 周。

1.3 观察指标

收集 204 例患者详细资料,包括(1)一般情况:性别、年龄、体重指数、病程、乙肝家族史、吸烟史、喝酒史等。(2)病毒学指标:检测乙肝病毒脱氧核苷酸(HBV-DNA),表面抗原(HBsAg)、表面抗体(HBsAb)、e 抗原(HBeAg)、e 抗体(HBeAb)、核心抗体(HBcAb)等 5 项乙肝病毒血清标志物。(3)肝功能指标:检测天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、胆碱酯酶(CHE)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、胆红素、白蛋白、胆汁酸、胆碱酯酶、肌酐、尿素氮、凝血酶原时间(PT)、白细胞、红细胞、血小板等肝功能指标。(4)肝纤维化指标:检测透明质酸、层粘连蛋白。(5)肝功能分级:进行 Child-Turcotte-Pugh(CTP)肝功能评分。(6)肝硬度值:测量肝硬度值。

1.4 统计学方法

计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,单因素分析比较用 X^2 检验,多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型,确定对患者预后有价值的危险因素,并建立预测模型,用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)判定模型的预测能力,再将验证组资料反代入构建的模型验证其效能。

2 结果

2.1 单因素分析

对影响代偿组与失代偿组预后的相关因素进行单因素分析,结果显示年龄、病程、喝酒史、HBV-DNA、HBeAg、HBsAb、AST、ALT、CHE、GGT、胆红素、胆汁酸、胆碱酯酶、PT、白细胞、透明质酸、层粘连蛋白、CTP 评级、肝硬度值与代偿性乙肝肝硬化预后有关,差异比较有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 影响代偿性乙肝肝硬化预后的单因素分析 [n(%)]

Table 1 Single factor analysis on the factors affecting prognosis of compensated hepatitis B cirrhosis [n(%)]

Factors affecting	Classification	Investigation of cases	Compensated group(n=87)	Decompensated group(n=49)	χ^2	P
Sex	Male	96	60(68.96)	36(73.47)	1.03	>0.05
	Female	40	27(31.03)	13(26.53)		
Age (years)	<45	58	46(52.87)	12(24.49)	4.37	<0.05
	≥ 45	78	41(47.13)	37(75.51)		
	<18.5	46	28(32.18)	18(36.73)		
Body mass index(kg/m ²)	18.5~24.9	56	38(43.68)	18(36.73)	1.14	>0.05
	≥ 25.0	34	21(24.14)	13(26.53)		
	<3	29	19(21.84)	10(20.41)		
Duration (years)	3~6	75	58(66.67)	17(34.69)	5.23	<0.05
	>6	32	10(11.49)	22(44.90)		
Family history of hepatitis b	Yes	32	20(22.99)	12(24.49)	1.36	>0.05
	No	104	67(77.01)	37(75.51)		
Smoking history	Yes	92	56(64.37)	36(73.47)	0.57	>0.05
	No	44	31(35.63)	13(26.53)		

History of drinking	Yes	65	33(37.93)	32(65.31)	4.02	<0.05
	No	71	54(62.07)	17(34.69)		
HBV-DNA(copies/mL)	<10 ⁷	69	60(68.97)	9(18.37)	6.47	<0.05
	≥10 ⁷	67	27(31.03)	40(81.63)		
HBeAg	Positive	99	52(59.77)	47(95.92)	4.57	<0.05
	Negative	37	35(40.23)	2(4.08)		
HBeAb	Positive	87	63(72.41)	24(48.98)	4.69	<0.05
	Negative	49	24(27.59)	25(51.02)		
AST	Positive	100	53(60.92)	47(95.92)	5.79	<0.05
	Negative	36	34(39.08)	2(4.08)		
ALT	Positive	94	48(55.17)	46(93.88)	6.21	<0.05
	Negative	42	39(44.83)	3(6.12)		
CHE	Positive	82	43(49.43)	39(79.59)	4.32	<0.05
	Negative	54	44(50.57)	10(20.41)		
GGT	Positive	91	49(56.32)	42(85.71)	3.97	<0.05
	Negative	45	38(43.68)	7(14.29)		
Bilirubin	Positive	84	45(51.72)	39(79.59)	6.10	<0.05
	Negative	52	42(48.28)	10(20.41)		
Albumin	Positive	76	45(51.72)	31(35.63)	2.03	>0.05
	Negative	60	42(48.28)	18(36.73)		
Bile acid	Positive	82	48(55.17)	34(69.38)	4.56	<0.05
	Negative	54	39(44.83)	15(30.61)		
Cholinesterase	Positive	87	47(54.02)	40(81.63)	4.23	<0.05
	Negative	49	40(45.98)	9(18.37)		
Creatinine	Positive	92	54(60.07)	38(77.55)	1.45	>0.05
	Negative	44	33(37.93)	11(22.45)		
Urea nitrogen	Positive	62	37(42.53)	25(51.02)	1.04	>0.05
	Negative	74	50(57.47)	24(48.98)		
PT	Positive	90	50(57.47)	40(81.63)	6.48	<0.05
	Negative	46	37(42.53)	9(18.37)		
Leukocyte	Positive	59	30(34.48)	29(59.18)	4.16	<0.05
	Negative	77	57(65.51)	20(40.82)		
Erythrocyte	Positive	58	34(39.08)	24(48.98)	0.79	>0.05
	Negative	78	53(60.92)	25(51.02)		
Platelet	Positive	64	37(42.53)	27(55.10)	2.45	>0.05
	Negative	72	50(57.47)	22(44.90)		
Hyaluronic acid(μg/L)	<150	48	43(49.43)	5(10.20)	10.47	<0.05
	150~200	61	41(47.23)	20(40.82)		
	>200	27	3(3.45)	24(48.98)		
Laminin(μg/L)	<60	47	38(43.68)	9(18.37)	5.27	<0.05
	60~100	69	47(54.02)	22(44.90)		
	>100	20	2(2.30)	18(36.73)		

CTP	A	109	86(98.85)	23(46.94)	4.59	<0.05
	B	22	1(1.15)	21(42.86)		
	C	5	0(0)	5(10.20)		
Liver stiffness value(kPa)	<20	103	85(97.70)	18(36.73)	5.03	<0.05
	20~25	27	2(2.30)	25(51.02)		
	>25	6	0(0)	6(12.24)		
	No	94	67(77.01)	27(55.10)		

2.2 多因素 Cox 比例风险回归分析

以上述单因素分析中与预后相关的 19 大因素作为自变量,自变量赋值见表 2,以是否发展成为失代偿性乙型肝炎肝硬化作为因变量进行多因素 Cox 比例风险回归分析,应用逐步上升法筛选个显著因素,得出实际较优模型: $h(t,x)=h_0(t)\exp(0.5502X_{16}+0.3247_{X_{19}}-0.0149_{X_8}-0.0130_{X_{11}}-0.0125_{X_{14}})$ 。由模型可知 ALT(X8)、胆红素(X11)、PT(X14)、透明质酸(X16)、肝

硬度值(X19)对核苷(酸)类似物治疗代偿性乙型肝炎硬化的预后影响较大。代偿性乙型肝炎肝硬化发展成为失代偿性乙型肝炎硬化的概率模型($P=1/[1+e^{-h(t,x)}]$)。回归模型对代偿性乙型肝炎肝硬化发展成为失代偿性乙型肝炎硬化的预测敏感度为 91.24%、特异度为 93.37%,受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.8519,预测能力良好。

表 2 影响代偿性乙型肝炎肝硬化预后的相关因素赋值

Table 2 The related factors influencing the prognosis of compensated hepatitis B cirrhosis

Variable	Factors	valuation
X1	Age	0=<45, 1= $\geq$ 45
X2	Duration (years)	0=<3, 1=3~6, 2= $\geq$ 6
X3	The history of drinking	0=yes, 1=no
X4	HBV-DNA	0=<107copies/mL, 1= $\geq$ 107copies/mL
X5	HBeAg	0=positive, 1=negative
X6	HBeAb	0=positive, 1=negative
X7	AST	0=positive, 1=negative
X8	ALT	0=positive, 1=negative
X9	CHE	0=positive, 1=negative
X10	GGT	0=positive, 1=negative
X11	Bilirubin	0=positive, 1=negative
X12	Bile acid	0=positive, 1=negative
X13	Cholinesterase	0=positive, 1=negative
X14	PT	0=positive, 1=negative
X15	Leukocyte	0=positive, 1=negative
X16	Hyaluronic acid	0=<150 μ g/L, 1=150~200 μ g/L, 2= $\geq$ 200 μ g/L
X17	Laminin	0=<60 μ g/L, 1=60~100 μ g/L, 2= $\geq$ 100 μ g/L
X18	CTP	0=A, 1=B, 2=C
X19	Liver stiffness value	0=<20kPa, 1=20~25kPa, 2= $\geq$ 25kPa

2.3 反验证

验证组经治疗后 47 例仍为代偿性乙型肝炎肝硬化,21 例发展成为失代偿性乙型肝炎肝硬化,代偿性乙型肝炎肝硬化组 ALT、胆红素、PT 阳性,透明质酸>200 μ g/L,肝硬度值>25 kPa 比例均高于代偿性乙型肝炎肝硬化组,差异比较有统计学意义($P<0.05$),与上述 2.2 中建立的预测模型相符(表 4)。

3 讨论

多项研究证实,对代偿性乙型肝炎肝硬化患者给予拉米夫定或阿德福韦酯治疗后,HBV-DNA 复制量减少,HBeAg 转阴,肝纤维化进展减缓,但肝纤维化并未被完全阻止^[5-7]。研究表明接受拉米夫定治疗的失代偿性乙型肝炎肝硬化患者,基线时的胆红素、

表 3 影响代偿性乙型肝炎肝硬化预后多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Multi-factor Cox proportional hazards regression analysis on the prognosis of compensated hepatitis B cirrhosis

Factors	β	S	Wals χ^2
ALT	-0.0125	0.0623	3.97
Bilirubin	-0.0130	0.0423	4.56
PT	-0.0149	0.1850	4.81
Hyaluronic acid	0.5502	0.1374	16.03
Liver stiffness value	0.3247	0.1806	4.23

表 4 验证组中代偿性乙型肝炎肝硬化与失代偿性乙型肝炎肝硬化患者临床资料比较

Table 4 Comparison of the clinical data of validation group between decompensated hepatitis B cirrhosis patients and compensated hepatitis B cirrhosis patients

Groups	Case number	ALT		Bilirubin		PT		Hyaluronic acid($\mu\text{g/L}$)			Liver stiffness value(kPa)		
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	<150	150~200	>200	<20	20~25	>25
Compensatory sex hepatitis b cirrhosis group	47	26 (55.32)	21 (44.68)	24 (51.06)	23 (48.93)	22 (46.81)	25 (53.19)	24 (51.06)	18 (38.30)	5 (10.64)	24 (51.06)	19 (40.43)	4(8.51)
Decompensated sex hepatitis b cirrhosis group	21	17 (80.95)	4 (19.05)	14 (66.67)	7 (33.33)	19 (90.48)	2(9.52)	3 (14.29)	6 (28.57)	12 (57.14)	4 (19.05)	6 (28.57)	11 (52.38)
χ^2	-	5.23		4.38		5.03		6.02			4.26		
P	-	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05			<0.05		

肌酐、白蛋白、凝血酶原时间、血钠水平与死亡率相关^[89]。而年龄、转氨酶、乙型肝炎病毒基因型、合并糖尿病及 HBV 相关性肝脏疾病则与肝纤维化进展有关^[10-12]。林小萍等^[13]研究报道,年龄>40 岁、HBV-DNA 载量、HBeAg 阳性、HBeAb 阴性是影响病毒聚合酶基因区突变的危险因素,拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦治疗早期乙型肝炎硬化的疗效受上述因素的影响。赵攀等^[14]对影响核苷(酸)耐药性的影响因素研究中发现,血清 HBV-DNA >10⁷copies/mL, HBeAg 阳性, ALT、AST、CHE、GGT、胆红素、胆汁酸、胆碱酯酶异常者更易诱导乙型肝炎发生突变而增加患者对核苷(酸)类似物的耐药性,进而影响疗效。患者乙型肝炎病毒感染病程,白细胞、血小板异常及凝血酶原时间变化与代偿期乙型肝炎肝硬化患者预后密切相关^[15]。本研究中单因素分析显示年龄、病程、喝酒史、HBV-DNA、HBeAg、HBeAb、AST、ALT、CHE、GGT、胆红素、胆汁酸、胆碱酯酶、PT、白细胞与代偿性乙型肝炎肝硬化预后有关,差异比较有统计学意义(P<0.05),提示上述因素与核苷(酸)治疗代偿性乙型肝炎硬化的疗效有一定的关系。

将上述与预后相关的 19 大因素进行多因素 Cox 比例风险回归分析,结果显示 ALT、胆红素、PT、透明质酸、肝硬度值是影响核苷(酸)类似物治疗代偿性乙型肝炎硬化的预后的独立危险因素。Woo 等^[16]研究报道,ALT 与胆红素正常的乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗效果优于 ALT、胆红素异常者。其进一步研究发现 ALT(OR=3.007,95% CI:1.775-5.093)与胆红素(OR=2.612,95% CI:1.068-6.387)是影响乙型肝炎肝硬化患者预后的独立危险因素。Asselah 等^[17]则建议,抗病毒治疗应以 ALT、胆红素

异常为参考标准,在检测到 HBV-DNA 活跃复制并伴有 ALT、胆红素异常时再考虑抗病毒治疗。由此提示,ALT、胆红素不仅对是否选择核苷(酸)类似物等抗病毒治疗有影响,还影响核苷(酸)类似物的治疗效果。进一步研究发现,PT 也是影响核苷(酸)类似物的治疗效果独立危险因素。崔文娟等^[18]研究发现,肝素酶合成降低,肝素灭活能力下降,血浆肝素含量下降都会导致 PT 延长因此,PT 延长在一定程度上可反映肝功能状态。Zoutendijk 等^[19]发现凝血功能改变,尤其是 PT 延长与肝硬化、肝功能分级预后密切相关。

此外,本研究将肝纤维化血清学指标,包括透明质酸、层粘连蛋白,以及反映肝硬化程度的 CTP 评级及瞬时弹性图谱(Fibroscan)数据纳入研究,单因素分析显示透明质酸、层粘连蛋白、CTP 评级、肝硬度值与核苷(酸)治疗代偿性乙型肝炎硬化的疗效均相关。但多因素 Cox 比例风险回归分析显示,仅透明质酸、肝硬度值是核苷(酸)治疗代偿性乙型肝炎硬化疗效的独立危险因素。肖蕾等^[20]进行的动物研究发现,大鼠血清透明质酸、Fibroscan 值与肝纤维化程度呈正相关($r=0.787, 0.715$),二者可作为肝纤维化严重程度的检测指标。由本研究中得出的模型: $h(t,x)=h_0(t)\exp(0.5502_{X16}+0.3247_{X19}-0.0149_{X8}-0.0130_{X11}-0.0125_{X14})$ 可知,透明质酸(X16)与肝硬度值(X19)对核苷(酸)治疗代偿性乙型肝炎硬化疗效的影响最大。

值得注意的是,根据多因素 Cox 比例风险回归分析获得的预后预测模型,得出代偿性乙型肝炎肝硬化发展成为失代偿性乙型肝炎硬化的概率模型($P=1/[1+e^{-h(t,x)}]$)。回归模型对代偿性乙型肝炎肝硬化发展成为失代偿性乙型肝炎硬化的预测敏感度为

91.24%、特异度为 93.37%，受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.8519, >0.7, 提示回归模型预测能力良好。在对验证组临床资料进行分析也证实回归模型效能良好。

综上所述,核苷(酸)类似物可有效抑制代偿性乙型肝炎肝硬化患者 HBV-DNA 病毒复制,并促进 HBeAg 转阴,但其治疗效果受 ALT、胆红素、PT、透明质酸、肝硬度值等的影响。

参考文献(References)

- [1] Wang Ling. Different drugs in the treatment of chronic hepatitis b cirrhosis value analysis [J]. Journal of the Chinese general medicine, 2013, 11(10): 1586-1587
- [2] Lenz K, Buder R, Lohr G, et al. Hepatorenal syndrome in decompensated cirrhosis: A special form of acute renal failure [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2016, 111(5): 440-446
- [3] Cholongitas E, Ioannidou M, Goulis I, et al. Comparison of Creatinine and Cystatin Formulae with 51 Chromium-Edta Glomerular Filtration Rate in Patients With Decompensated Cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 36(5): 1120-1126
- [4] 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
Infection, liver disease study branch of Chinese medical association, the Chinese medical association epidemiology branch. Chronic hepatitis b prevention guide (2015 edition) [J]. Chinese journal (electronic), experimental and clinical infectious diseases, 2015, 9(5): 570-589
- [5] Smith SK, Rosenthal P. Clearance of HCV Virus After Fixed Dose Combination Ledipasvir/Sofosbuvir in an Adolescent Female with Decompensated Cirrhosis [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 67(5): 168-174
- [6] Bal CK, Daman R, Bhatia V. Predictors of fifty days in-hospital mortality in decompensated cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. World J Hepatol, 2016, 8(12): 566-572
- [7] Yu H, Wang Z, Sun G, et al. Recognition of nucleic acid ligands by toll-like receptors 7/8: Importance of chemical modification [J]. Current medicinal chemistry, 2012, 19(9): 1365-1377
- [8] Patwardhan VR, Jiang ZG, Risech NY, et al. Serum Ammonia in Associated With Transplant-free Survival in Hospitalized Patients With Acutely Decompensated Cirrhosis [J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(4): 345-350
- [9] Cheng Y, Guindon S, Rodrigo A, et al. Increased viral quasispecies evolution in HBeAg seroconverter patients treated with oral nucleoside therapy [J]. Journal of Hepatology: The Journal of the European Association for the Study of the Liver, 2013, 58(2): 217-224
- [10] Hockova Dana, Janeba Zlatko, Naesens Lieve, et al. Antimalarial activity of prodrugs of N-branched acyclic nucleoside phosphonate inhibitors of 6-oxopurine phosphoribosyltransferases [J]. Bioorganic and medicinal chemistry, 2015, 23(17): 5502-5510
- [11] Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, et al. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(7): 875-883
- [12] Ruiz MA, Mací as RU, Duarte RA, et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study [J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(4): 309-314
- [13] Lin Xiao-ping, Hou Wei-ping, Liu Jun-ping, et al. Entecavir combined probiotics liver function and prognosis in patients with hepatitis b cirrhosis [J]. Journal of clinical research, practical medical journal, 2016, 45(6): 993-995
- [14] Zhao Pan, Dai Jiu, Liu Fang-fang, et al. Nucleoside analogues (acid) in patients with chronic hepatitis b patients with HBV drug resistance gene variants influence factor analysis [J]. Journal of infectious diseases, 2013, 26(2): 93-95
- [15] Chen, Zhe, Ku, Therese C, Seley-Radtke, Katherine L, et al. Thiophene-expanded guanosine analogues of Gemcitabine [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25(19): 4274-4276
- [16] Woo HY, Choi JY, Yoon SK, et al. Rescue therapy with adefovir in decompensated liver cirrhosis patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus[J]. Clin Mol Hepatol, 2014, 20(2): 168-176
- [17] Asselah T, Marcellin P. Long-term results of treatment with nucleoside and nucleotide analogues (entecavir and tenofovir) for chronic hepatitis B[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(3): 445-450
- [18] Cui Wen-juan, Zhu Feng-qun, Ma Lie-ting, et al. Research of the relativity of chronic hepatitis b cirrhosis thrombocytopenia and disease [J]. Journal of xi 'an jiaotong university (medical edition), 2011, 80(1): 85-88
- [19] Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, et al. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis[J]. Gut, 2013, 62(5): 760-765
- [20] Xiao Lei, Wang Yun-lian, Zhang Hua, et al. Serum hyaluronic acid, collagen type IV, laminin and radioactive correlation of liver fibrosis in rats[J]. Journal of the Chinese general medicine, 2015, 14 (1): 18-20