

文章编号 1006-8147(2014)03-0204-05

论著

# 恩替卡韦初治代偿期和失代偿期乙肝肝硬变患者 96周疗效比较

杨晓玲<sup>1,2</sup>, 李嘉<sup>2</sup>, 周莉<sup>2</sup>, 王婧涵<sup>1,2</sup>, 刘均娟<sup>2</sup>, 高敏<sup>2</sup>

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市第二人民医院, 天津市肝病医学研究所, 天津 300192)

**摘要** 目的: 比较代偿期和失代偿期乙肝肝硬变患者接受恩替卡韦(ETV)初始抗病毒治疗疗效。方法: 回顾性分析初始应用 ETV 治疗 96 周的代偿期( $n=54$ )和失代偿期( $n=51$ )肝硬变患者, 比较两组治疗前后不同时间点肝功能、HBV DNA 阴转率、Child-Pugh 评分、食管静脉曲张程度、肝硬度的变化和区别及临床结局的情况。结果: 代偿期组 12 周和 24 周时血清丙氨酸转氨酶(ALT)复常率明显高于失代偿期组( $P<0.01$ ), 12 周 HBV DNA 阴转率明显高于失代偿期组( $P<0.05$ )。代偿期和失代偿期组血清白蛋白分别于 12 周、24 周开始明显高于基线( $P<0.01$ ), 胆碱酯酶(CHE)分别于 24 周、48 周开始明显高于基线( $P<0.01$ )。96 周时, 100%代偿期和 96.1%失代偿期组 Child-Pugh 评分表现为改善和稳定; 11 例代偿期和 4 例失代偿期患者食管静脉曲张有不同程度减轻; 两组患者肝硬度均减低, 代偿期组减低更明显, 治疗后与基线比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论: 经长期 ETV 抗病毒治疗, 代偿期肝硬变患者可获得更显著的疗效。

**关键词** 乙肝肝硬变; 代偿期; 失代偿期; 恩替卡韦; 疗效

中图分类号 R575.2

文献标志码 A

## Comparison of entecavir efficacy in initial treatment for HBV patients with compensated and decompensated cirrhosis in 96 weeks

YANG Xiao-ling<sup>1,2</sup>, LI Jia<sup>2</sup>, ZHOU Li<sup>2</sup>, WANG Jing-han<sup>1,2</sup>, LIU Jun-juan<sup>2</sup>, GAO Min<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Liver Disease Institute, Tianjin 300192, China)

**Abstract Objective:** To compare the efficacy of entecavir (ETV) in initial treatment for HBV patients with compensated and decompensated cirrhosis in 96 weeks. **Methods:** Data of 54 compensated and 51 decompensated cirrhotic patients treated with ETV (>96 weeks) were collected, and the difference of liver function, HBV DNA negativity, Child-Pugh score, the degree of esophageal varix and liver stiffness value were compared before and after treatment between the groups. **Results:** Alanine aminotransferase normalized rate was significantly higher at 12 and 24 weeks ( $P<0.01$ ) and HBV DNA negativity rate was higher at 12 weeks ( $P<0.05$ ) in the compensated group than in the decompensated group. In the two groups, serum albumin levels were much higher than the baseline at 12 and 24 weeks, respectively ( $P<0.01$ ), and serum cholinesterase levels were significantly higher than the baseline at 24 and 48 weeks, respectively ( $P<0.01$ ). The Child-Pugh score improved or remained steady in all compensated patients and 96.1% of decompensated patients. The degree of esophageal varix was lessened for 11 compensated and 4 decompensated patients. Liver stiffness value was significantly decreased in the compensated group compared with the baseline ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Long-term ETV treatment has superior effect on the compensated cirrhotic patients.

**Key words** hepatitis B cirrhosis, compensated; hepatitis B cirrhosis, decompensated; entecavir; efficacy

乙肝肝硬变是慢性乙型肝炎发展的结果, 肝硬变(liver cirrhosis, LC)根据 Child-Pugh 评分分为代偿期和失代偿期, 未经治疗的代偿期患者 5 年生存率近 85%, 而失代偿期患者不足 15%<sup>[1]</sup>。多项临床资料表明乙肝肝硬变患者进行抗病毒治疗可以减少并发症和延长生存期<sup>[2-4]</sup>。恩替卡韦(entecavir, ETV)是一种合成的鸟嘌呤核苷酸类似物, 具有抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)脱氧核糖核酸聚合酶活性的作用, 研究表明 ETV 抗病毒治疗较拉米夫

定、阿德福韦酯能更明显地抑制病毒的复制、恢复肝脏功能、改善患者的预后<sup>[3-4]</sup>。目前尚无比较 ETV 治疗代偿期和失代偿期 LC 患者疗效差别的研究。本文采用回顾性研究方法比较了 ETV 治疗代偿期和失代偿期 LC 患者 96 周的疗效。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 回顾性选择我院 2008 年 1 月-2013 年 1 月收治乙肝肝硬变患者 375 例, 将初始接受 ETV (博路定, 中美上海施贵宝制药公司) 0.5 mg/d 抗病毒治疗持续 ≥ 96 周作为纳入标准, 年龄 18~70 岁, 治疗期间未加用降酶药物, 除外原发性肝癌(hepa-

作者简介 杨晓玲(1986-), 女, 硕士在读, 研究方向: 内科传染病学(肝病方向); 通信作者: 李嘉, E-mail: lijia doctor1968@gmail.com。

tocellular carcinoma, HCC), 酒精性、免疫代谢及其他病毒引起的 LC 患者, 共 105 例符合回顾性研究条件, 将符合条件的患者分为代偿期和失代偿期 LC 两组。其中代偿期组 54 例, 失代偿期组 51 例。代偿期和失代偿期 LC 诊断标准依据 2000 年全国病毒性肝炎学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[5]</sup> 和 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[6]</sup>。

## 1.2 观察内容及方法

1.2.1 观察患者年龄、性别等一般情况及治疗过程中 LC 并发症发生情况, 如食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水、自发性腹膜炎、HCC 及肝病相关的死亡。

1.2.2 观察记录基线和治疗后每 12 周患者肝功能指标: 血清丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE)、白蛋白 (albumin, ALB); 病毒学指标: HBeAg (电化学发光法, 雅培公司), HBV DNA 定量 (美国 ABI7600 荧光定量 PCR 仪, 试剂购自深圳匹基生物公司, 最低检测下限为 500 copies/mL, 治疗后 HBV DNA 阴转定义为 <500 copies/mL)。Child-Pugh 评分评价标准<sup>[7]</sup>: 改善: 下降  $\geq 2$  分; 恶化: 上升  $\geq 2$  分; 稳定: 变化 1 分及 1 分以内。记录基线、48 周和 96 周时胃镜、肝硬度检查结果。食管胃静脉曲张分级标准依据 2008

年我国《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识》<sup>[8]</sup>。肝硬度检测使用法国爱科森肝硬度检测仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 符合偏态分布的计量资料以中位数 (四分位数) 表示, 计量资料两组间比较采用  $t$  检验及秩和检验, 多组间比较采用方差分析。组间率的比较用  $R \times C \chi^2$  检验。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线特征 两组患者性别、年龄、HBeAg 状态、HBV DNA 及 ALT 水平等基线特征无显著差异, 均  $P > 0.05$ 。代偿期组基线 ALB、CHE 水平明显高于失代偿期组, Child-Pugh 评分和肝硬度值明显低于失代偿期组, 失代偿期组食管胃底静脉曲张程度较代偿期组重, 差异均有统计学意义, 均  $P < 0.05$ 。见表 1。

### 2.2 ETV 抗病毒治疗对 HBV DNA 阴转率的影响

代偿期组于 12 周时 HBV DNA 阴转率明显高于失代偿组 (75.9% vs 52.9%,  $\chi^2 = 6.072$ ,  $P < 0.05$ ); 于 24 周时阴转率高于失代偿期组 (96.3% vs 88.2%,  $\chi^2 = 1.412$ ,  $P > 0.05$ )。48 周后两组阴转率均为 100%, 见图 1(A)。

表 1 两组患者抗病毒治疗前临床基线资料

Tab 1 Baseline characteristics of the two groups before antiviral treatment

组别	n	性别 (男/女)/n	年龄/ 岁	HBeAg (+/-)/例	HBVDNA <sup>a</sup> (log10 copies/mL)	ALT <sup>a</sup> (U/L)	ALB <sup>a</sup> (g/L)	CHE <sup>a</sup> (IU/L)	Child-Pugh 评分 <sup>a</sup>	食管静脉曲张[n(%)]				肝硬度 <sup>a</sup> / kPa
										无	轻度	中度	重度	
代偿期组	54	33/21	44.5±7.4	38/16	6.06±1.37	81.4(25.7~320.1)	35.7±6.3	3 989.5±1 578.8	5.7±1.4	12(22.2)	22(40.7)	11(20.4)	9(16.7)	18.6(7.8~31.9)
失代偿期组	51	32/19	48.1±11.9	33/18	5.76±1.27	78.3(33.8~284.2)	31.2±4.5 <sup>*</sup>	2 579.5± 794.6 <sup>*</sup>	8.6±1.2 <sup>*</sup>	0(0)	14(27.5)	17(33.3)	20(39.2)	29.0(10.5~55.7) <sup>*</sup>
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.001	0.000	0.000			0.000		0.000

<sup>a</sup> $P < 0.01$ . \* 中位数(最小值~最大值), <sup>a</sup>( $\bar{x} \pm s$ )

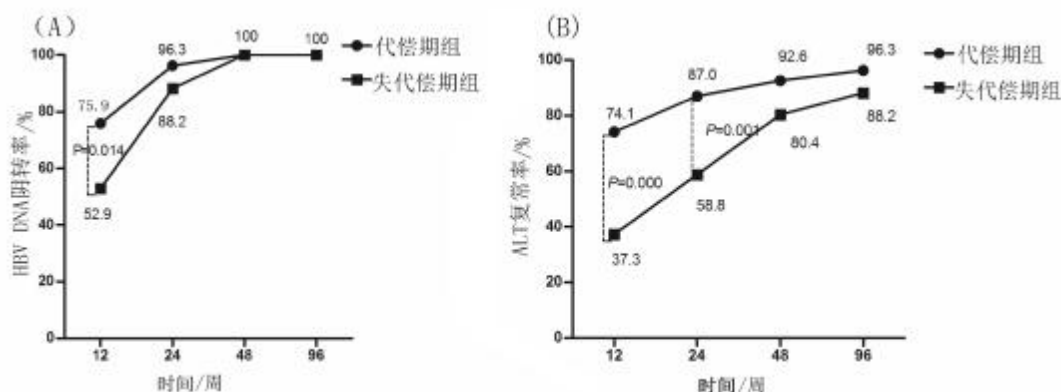


图 1 两组治疗期间 HBVDNA 阴转率和 ALT 复常率比较

Fig 1 The comparison of HBVDNA negativity rate and ALT normalized rate during the treatment period in the two groups

### 2.3 ETV 抗病毒治疗对肝功能的影响

2.3.1 ALT 复常率 代偿期组患者多数在抗病毒治疗早期即获得 ALT 复常, 12 周和 24 周时 ALT 复

常率明显高于失代偿期组 (分别 74.1% vs 37.3%, 87.0% vs 58.8%), 差异有统计学意义 (分别  $\chi^2 = 14.44$ ,  $\chi^2 = 10.676$ , 均  $P < 0.01$ )。随抗病毒治疗延长, 两组

ALT 复常率均逐渐升高,于 48 周和 96 周时,代偿期组略高于失代偿期组(分别 92.6%*vs*80.4%,96.3%*vs*88.2%),但差异无统计学意义(分别  $\chi^2=3.379$ , $\chi^2=1.412$ , $P>0.05$ ),见图 1(B)。

2.3.2 ALB 和 CHE 变化情况 两组患者血清 ALB 和 CHE 水平均随抗病毒疗程延长呈逐渐升高趋势。其中,代偿期组 ALB 水平上升明显,于 12 周开

始即与基线比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),失代偿期组在 12 周时仅轻度升高,与基线比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),直至 24 周开始与基线比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。同时,代偿期组 CHE 水平于 24 周开始即与基线比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),失代偿期组于 48 周开始才与基线比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗期间 ALB(g/L)与 CHE(IU/L)变化情况( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Change of ALB(g/L) and CHE(IU/L) during the treatment period in the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	基线	12 周	24 周	48 周	96 周	F	P
ALB 代偿期组	54	35.7 $\pm$ 6.3	39.3 $\pm$ 4.9 <sup>a</sup>	40.8 $\pm$ 4.2 <sup>a</sup>	41.3 $\pm$ 4.9 <sup>a</sup>	43.4 $\pm$ 4.3 <sup>a</sup>	11.35	0.000
失代偿期组	51	31.2 $\pm$ 4.5	32.6 $\pm$ 4.1	35.3 $\pm$ 4.6 <sup>a</sup>	37.8 $\pm$ 5.2 <sup>a</sup>	39.4 $\pm$ 5.8 <sup>a</sup>	15.52	0.000
CHE 代偿期组	54	3 989.5 $\pm$ 1 578.8	4 344.6 $\pm$ 1 343.1	5 450.2 $\pm$ 1 490.1 <sup>a</sup>	6 120.9 $\pm$ 1 785.6 <sup>a</sup>	6 753.6 $\pm$ 1 776.1 <sup>a</sup>	17.96	0.000
失代偿期组	51	2 579.5 $\pm$ 794.6	2 652.9 $\pm$ 831.8	2 743.2 $\pm$ 726.1	4 066.4 $\pm$ 1 357.0 <sup>a</sup>	4 828.4 $\pm$ 1 380.1 <sup>a</sup>	28.69	0.000

与基线比较,<sup>a</sup> $P<0.01$

#### 2.4 ETV 抗病毒治疗对 Child-Pugh 评分的影响

96 周时,代偿期组所有患者均表现为 Child-Pugh 评分改善和稳定;失代偿期组有 49 例表现为 Child-Pugh 评分改善和稳定,2 例(3.9%)恶化,见表 3。

表 3 两组治疗期间 Child-Pugh 评分变化情况[n( % )]

Tab 3 The change of Child-Pugh score during the treatment period in the two groups[n( % )]

组别	n	96 周时 Child-Pugh 变化		
		改善	稳定	恶化
代偿期组	54	30(55.6)	24(44.4)	0(0)
失代偿期组	51	23(45.1)	26(51.0)	2(3.9)
$\chi^2$		1.147	0.449	0.570
P		>0.05	>0.05	>0.05

2.5 ETV 抗病毒治疗对食管静脉曲张的影响 治疗 96 周时复查胃镜提示,11 例(20.4%)代偿期和 4 例(7.8%)失代偿期患者曲张静脉有不同程度减轻。其中代偿期组中有 3 例重度减轻为中度曲张,1 例重度减轻为轻度曲张;3 例中度减轻为轻度曲张,2 例中度减轻为无曲张;2 例轻度减轻为无曲张。失代偿期组中有 2 例重度减轻为中度,2 例中度减轻为轻度,见图 2。

2.6 ETV 抗病毒治疗对肝硬度的影响 于基线时,代偿期组肝硬度值明显低于失代偿期组,差异有统计学意义[18.6(7.8–31.9)*vs*29.0(10.5–55.7)], $z=-3.63$ , $P<0.01$ ;96 周时,代偿组肝硬度值较基线时明显减低,差异有统计学意义[14.2(6.5–31.8) *vs* 18.6(7.8–31.9)], $z=-4.83$ , $P<0.01$ ],失代偿期组较基线时减低,但差异无统计学意义[29.3(9.3–50.1) *vs* 29.0(10.5–55.7)], $z=-1.87$ , $P>0.05$ ],见图 3。

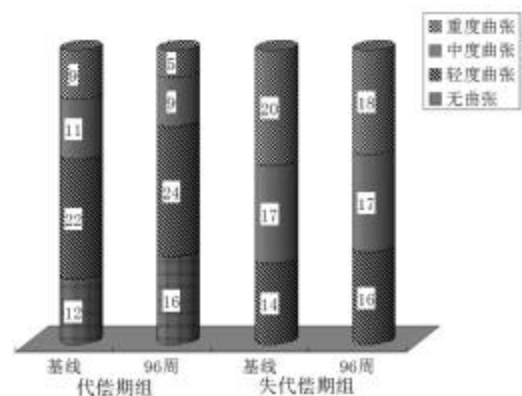


图 2 两组治疗前后食管静脉曲张程度的变化

Fig 2 Change of the degree of esophageal varices in the two groups after treatment with ETV

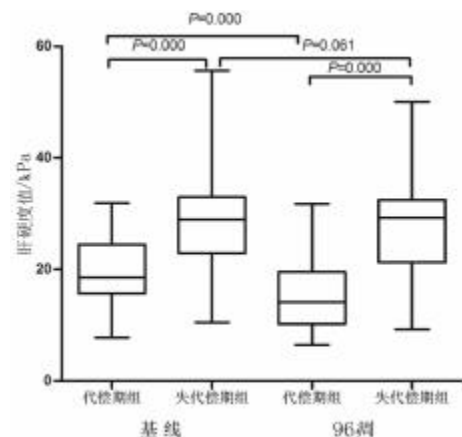


图 3 两组治疗前后肝硬度变化情况

Fig 3 Change of liver stiffness value in the two groups after treatment with ETV

2.7 ETV 治疗期间 LC 并发症发生情况 两组治疗期间代偿期组有 2 例(3.7%)发现 HCC,失代偿期组有 6 例(11.8%)发现 HCC,3 例(5.9%)发生死亡

事件,2例(3.9%)出现上消化道出血,8例(15.7%)在治疗期间再次出现腹水,腹水的发生均在治疗48周之内。两组间HCC、上消化道出血、死亡发生率均无统计学差异(分别 $\chi^2=1.412, \chi^2=0.570, \chi^2=1.494$ , 均 $P>0.05$ )。腹水发生率有统计学差异( $\chi^2=7.076, P<0.01$ )。

### 3 讨论

HBV持续感染是乙肝肝硬变进展和肝细胞癌发生的重要危险因素,因此对乙肝肝硬变患者进行抗病毒治疗以延缓和减少肝功能失代偿、降低肝癌发生,延长生存期,减少肝移植的需求是非常重要的。ETV具有很强的抗HBV作用,研究显示失代偿期LC患者在ETV治疗1年时,有92.5%患者HBV DNA $<400$  copies/mL和92.1%患者ALT复常,同时可延长失代偿LC患者的生存期<sup>[4]</sup>。目前尚无ETV治疗代偿期和失代偿期LC疗效比较的研究。

在我们回顾性分析中发现代偿期组于抗病毒早期HBV DNA阴转率(12周)和ALT复常率(12周和24周)明显高于失代偿期组,随疗程延长,两者均增加,分别于24周和48周后两组间比较无明显差异。提示代偿期LC患者HBV DNA抑制和肝脏炎症的控制发生的更早,而失代偿期LC患者虽最终可获得HBV DNA阴转和ALT复常,但需要更长时间。HBV DNA抑制后,会随之出现肝脏炎症的减轻和消失,HBV DNA阴转出现的越早,炎症改善越早,从而减轻HBV介导的持续炎症损伤,减轻或阻止肝纤维化的进展,因此应在LC的早期尽早抗病毒治疗。

人体ALB和CHE几乎全部由肝脏合成,代偿期和失代偿期LC患者均可出现ALB和CHE的降低,严重者可导致腹水等并发症的发生。韩涛等<sup>[9]</sup>研究发现LC患者抗病毒治疗ALB水平逐渐升高。本研究发现代偿期和失代偿期患者的ALB和CHE水平随治疗延长均呈上升趋势,但代偿期患者上升较失代偿期患者更快、更早,反应了在代偿期LC阶段尽早抗病毒治疗可以更快改善肝脏的合成、储备功能。同时我们发现代偿期LC患者在治疗期间无腹水、上消化道出血、肝性脑病等肝脏失代偿表现及死亡发生,而失代偿期组有8例在治疗48周内出现腹水或自发性腹膜炎反复,进一步证实失代偿期LC患者虽可通过长期抗病毒治疗获得肝脏功能的改善,但需要更长时间,因而在治疗早期不可避免出现腹水的反复发生或疾病的进展。结果表明应尽早于LC代偿期即开始抗病毒治疗,使肝脏合成能力快速改善,从而延缓或阻止LC的进展,减少LC

并发症的发生。

Child-Pugh评分对LC患者肝功能评价及预后判断有重要价值。Liaw等<sup>[10]</sup>研究表明失代偿期肝硬变患者接受ETV抗病毒治疗1年其Child-Pugh评分得到一定改善。本研究中所有代偿期LC组Child-Pugh评分均表现为改善和稳定,失代偿期LC组有96.1%患者表现为改善和稳定,提示长期ETV治疗可稳定或改善肝功能,减少肝功能的失代偿。

肝硬变门脉高压的表现之一就是食道胃底静脉曲张,而静脉曲张破裂出血又是肝硬变最凶险的并发症。既往研究表明肝硬变患者抗病毒治疗可减轻其门静脉压力<sup>[11]</sup>。本研究发现,经长期ETV治疗共有20.4%代偿期和7.8%失代偿LC患者出现曲张静脉不同程度的减轻。多项临床资料表明抗病毒治疗可减轻或逆转患者的肝纤维化或肝硬变程度<sup>[12-13]</sup>,通过纤维化的减轻可降低门脉高压,而食道胃底静脉曲张的减轻是门脉高压改善最直接和有利的证据。因此本研究显示无论代偿期或失代偿期LC患者,在长期ETV治疗下均有可能获得肝纤维化的改善及门脉高压的减轻,并进而降低并发症的发生。

瞬时弹性成像(FibroScan)是一种无创、无痛、快速和可重复性操作,通过检测肝硬度值来评估肝纤维化程度,其检测的肝硬度值与肝纤维化的严重程度存在明显的相关关系。研究表明抗病毒治疗患者的肝硬度值较治疗前明显下降,而未抗病毒治疗患者的肝硬度值呈增高趋势,说明有效抗病毒治疗可以降低肝硬度<sup>[14-15]</sup>。本研究发现,经ETV长期抗病毒治疗后代偿期组肝硬度值较治疗前明显下降( $P<0.01$ ),失代偿期组较前下降( $P>0.05$ ),说明在代偿期阶段抗病毒治疗对肝纤维化的改善更明显。

总之,无论代偿期还是失代偿期LC患者通过长期ETV抗病毒治疗,均能持久抑制HBV复制,改善肝脏炎症、合成和储备功能,降低门脉高压,减小肝硬度值,减少LC并发症的发生,改善临床预后。但代偿期LC患者的病毒学应答、肝脏炎症控制和合成功能恢复均较失代偿期发生的更早更快,肝硬度的减低更明显,故强调在代偿期肝硬变阶段尽早抗病毒治疗,可更好地改善患者的预后。

由于本文是回顾性研究,而且观察例数相对较少,有待通过前瞻性研究并扩大样本对相关结论进行验证。

#### 参考文献:

- [1] Jongh F E, Janssen H L, de Man R A, et al. Survival and prognostic

- indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver[J]. *Gastroenterology*, 1992, 103(5): 1630
- [2] Shim J H, Lee H C, Kim K M, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(2): 176
- [3] Liaw Y F, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 91
- [4] Köklü S, Tuna Y, Gülsen M T, et al. Long-term Efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(1): 88
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、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
- [6] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(12): 881
- [7] Forman L M, Lucey M R. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from the Child to MELD. Mayo End-stage Liver Disease[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 473
- [8] 中华医学会消化病学分会、中华医学会肝病学分会、中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(8): 551
- [9] 梁静, 韩涛, 肖时湘, 等. 替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(1): 24
- [10] Liaw Y F, Sheen I S, Lee C M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease[J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 62
- [11] Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3): 468
- [12] Liaw Y F. Reversal of cirrhosis: An achievable goal of hepatitis B antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 880
- [13] Marcellin P, Kane 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
- [14] Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(11): 1324
- [15] Enomoto M, Mori M, Ogawa T, et al. Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: regression of liver stiffness during entecavir therapy[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(9): 853

(2013-10-30 收稿)

(上接第 203 页)

- [3] 高润霖. 冠心病介入治疗的新进展, 解读我国更新的经皮冠状动脉介入治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(1): 2
- [4] Yousef Z R, Redwood S R, Bucknall C A, et al. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance Results of the Open Artery Trial (TOAT Study)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(5): 869
- [5] Przyklenk K, Whittaker P. Brief antecedent ischemia enhances recombinant tissue plasminogen activator-induced coronary thrombolysis by adenosine-mediated mechanism[J]. *Circulation*, 2000, 102(1): 88
- [6] Rentrop K P. Thrombi in acute coronary syndromes: revisited and revised[J]. *Circulation*, 2000, 101(13): 1619
- [7] Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124
- [8] Kosuge M, Kimura K, Kojima S, et al. Effects of preinfarction angina pectoris on infarct size and in-hospital mortality after coronary intervention for acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(7): 840
- [9] Przyklenk K, Whittaker P. Brief antecedent ischemia enhances recombinant tissue plasminogen activator-induced coronary thrombolysis by adenosine-mediated mechanism[J]. *Circulation*, 2000, 102(1): 88
- [10] 齐新, 刘丽芸, 李家增. 急性心肌梗死时凝血和纤溶系统的改变与溶栓治疗[J]. *天津医药*, 2000, 28(4): 254
- [11] Cemin R, Donazzan L, Lippi G, et al. Blood cells characteristics as determinants of acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(7): 1231
- [12] 廖荣宏, 刘作金, 李晓丽, 等. 血管内皮细胞损害与急性冠脉综合征患者凝血-纤溶状态改变的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(12): 1311
- [13] Huisse M G, Lanoy E, Tcheche D, et al. Prothrombotic markers and early spontaneous recanalization in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(2): 420
- [14] Skoric B, Milicic D, Lovric D, et al. Initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction is related to platelet response to aspirin[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 140(3): 356
- [15] Cagliyan C E, Yuregir O O, Balli M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization of the infarct-related artery in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(3): 196
- [16] 徐云根, 何义, 徐丹蕾. 急诊室使用替罗非班对 IRA 再通和 TIMI 血流的影响[J]. *心脑血管病防治*, 2012, 12(5): 368
- [17] Huynh T, Theroux P, Snapinn S, et al. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban on adverse cardiac events in women with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (PRISM-PLUS study)[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(4): 668

(2013-12-13 收稿)