

拉米夫定抗乙型肝炎病毒治疗中耐药突变的后续治疗

陈畅, 张文俊, 李兆申

■背景资料

全球慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者多达3.6亿,我国占1.2亿,以拉米夫定为代表的核苷类似物开创了HBV治疗的新时代。然而,随着其在国内外广泛临床应用,HBV耐药突变因发生率高,后果严重而成为令临床医师棘手的问题。尽管目前尚无统一的治疗方案,但国内外学者在新一代核苷类似物药物的开发研制,多种药物的联合应用以及中医药治疗方面,进行了广泛研究并已取得突破性进展。

陈畅, 宜昌市第一人民医院消化内科 湖北省宜昌市 443000
张文俊, 李兆申, 第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

通讯作者: 张文俊, 200433, 上海市, 第二军医大学长海医院消化内科. wjzhang@chxh.com

电话: 021-25074759

收稿日期: 2006-07-03 接受日期: 2006-08-10

摘要

拉米夫定(lamivudine)抗乙型肝炎病毒治疗中耐药突变发生率高,文献报道在拉米夫定治疗1, 2, 3, 4, 5 a时分别为14%, 38%, 49%, 66%, 69%。耐药突变可导致血清HBV DNA水平阳转或明显上升,肝功能严重受损,甚至病情恶化死亡。关于拉米夫定抗乙型肝炎病毒治疗中耐药突变的后续治疗目前国内外尚无统一用药方案,单药治疗(如:继续使用拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦)在临床使用中已经取得了一定疗效,联合抗病毒治疗和中医药治疗是今后研究的方向。

关键词: 拉米夫定; 耐药突变; 乙型肝炎病毒; 治疗

陈畅, 张文俊, 李兆申. 拉米夫定抗乙型肝炎病毒治疗中耐药突变的后续治疗. 世界华人消化杂志 2006;14(31):3038-3041
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3038.asp>

0 引言

拉米夫定(lamivudine)是全球被批准的第一个治疗慢性乙型肝炎的口服药,随着其在国内外广泛临床应用,乙型肝炎病毒(HBV)耐药突变(resistant mutation)成为一个令临床医师棘手的问题。耐药突变不同于未经拉米夫定治疗的HBV自然发生的酪氨酸-蛋氨酸-天门氨酸-天门氨酸(tyrosine-methionine-aspartate-aspartate, YMDD)变异^[1-2],而是拉米夫定治疗期间,在药物选择压力下发生的HBV DNA聚合酶YMDD基因序列变异。目前认为突变的发生可能有以下机制:(1)选择学说:治疗前HBV野生株和YMDD突变株同时存在,治疗过程中野生株迅速受到抑制,而突变株耐拉米夫定,故突变株才得以选择并成为优势株^[3]。(2)诱变学说:即在拉米夫定的作用下HBV出现新的突变品种YIDD,

YVDD, YI/VDD[蛋氨酸被缬氨酸取代(M552V)称为YVDD变异;被异亮氨酸取代(M522I)称为YIDD变异]。文献[4-6]报道除YIDD, YVDD外,可能存在其他部位的变异或多重位点的突变。YMDD变异多发生于拉米夫定治疗6 mo后^[7]。在亚洲进行的一项研究^[8]中,基因耐药性在拉米夫定治疗1 a时为14%,而在2, 3, 4, 5 a时高达38%, 49%, 66%, 69%。治疗期间发生YMDD变异后患者临床表现形式多样。最初表现为突破感染(breakthrough infection),即血清HBV DNA水平下降或阴转后继续治疗时阳转或明显上升,部分患者可无临床症状、丙氨酸转氨酶正常,类似免疫耐受;也有部分患者出现轻度乏力、恶心等症状,ALT升高,甚至病情恶化导致死亡。本文就拉米夫定抗HBV治疗中出现病毒耐药突变的后续治疗作一综述。

1 后续治疗概况

对于拉米夫定治疗过程中发生耐药突变患者,当前欧洲肝病学会(EASL)和美国肝病学会(AASLD)推荐的^[9]处理方法是:(1)如HBV DNA和ALT水平低于治疗前水平,则继续使用拉米夫定;(2)无肝硬化基础或免疫抑制患者可以中断拉米夫定治疗;(3)改用阿德福韦治疗或联合阿德福韦治疗。亚洲太平洋地区慢性乙型肝炎处理的共识(2005年最新报告中)指出,考虑到拉米夫定治疗的患者出现YMDD变异株的不良后果^[10],以及发现一些YMDD变异株复制缺陷的完全回复,建议停用拉米夫定。他们认为继续应用拉米夫定无好处^[11],且停药后是较安全的,在耐药突变的患者中断拉米夫定治疗与肝炎复发和失代偿发生并没有关联^[12]。如有阿德福韦供应,可加用或改用阿德福韦。如不能取得“挽救治疗”药物,可选择停用拉米夫定及密切监测。2004年拉米夫定临床应用专家共识^[13]提出,可改用或联合使用阿德福韦治疗,对于肝功能失代偿或肝硬化患者不宜随意停用拉米夫定。以上三个机构推荐处理原则基本一致。具体用药方法如下。

■研发前沿

如何及时发现耐药突变,以便及时调整治疗方案耐药的诊断,包括有无突变、突变株量的多少、所占比例大小等,是当前拉米夫定治疗中迫切需要解决的问题。耐药突变与患者病情加重之间的机制尚未明确,肝脏基础病变和肝脏的代偿能力可能是重要影响因素,还有待于进一步研究。

2 单药治疗

2.1 拉米夫定 拉米夫定治疗中出现耐药突变后是否继续拉米夫定治疗, 其结果如何, 目前尚未达成共识。有学者^[14]证实了拉米夫定耐药后继续使用拉米夫定治疗患者能够获得组织学、生化甚至病毒学好转或稳定。国内近期研究^[15]显示, 发生拉米夫定耐药后, 无论继续使用或停用拉米夫定(改用保肝药物)都是相对安全的, 并没有出现病情恶化的病例。然而台湾学者Liaw *et al*^[11]在对134例出现乙肝病毒rt M204I/V变异的患者进行为期1 a的观察后发现, 66例继续拉米夫定治疗的患者与68例中断拉米夫定治疗的患者比较肝炎复发、失代偿率和HBeAg血清转换率分别为54%, 7%, 19%和67%, 11%, 35%; 两组间差异均无统计学意义。得出当发生rt M204I/V变异, 拉米夫定耐药后继续用药与不用药临床结局没有明显区别的结论。笔者认为, 由于野生病毒比变异病毒的复制能力更强, 停用拉米夫定后野生病毒恢复复制并抑制变异病毒, 随后成为优势病毒, 恢复对拉米夫定的敏感性, 拉米夫定再治疗时有效。一般停药间隔的时间约6 mo; 应在经检测证实耐药病毒株消失后实施再治疗; 再治疗过程中, 耐药突变的时间可能提前、比例可能更高, 应密切加强对患者病情的随访观察。

2.2 阿德福韦(adeфовир) 为腺嘌呤核苷类似物, 2002-09在美国批准用于治疗慢性乙型肝炎, 2005-04在中国批准上市。Peters *et al*^[16]研究发现, 采用单用阿德福韦10 mg与阿德福韦联合拉米夫定和继续单用拉米夫定100 mg治疗拉米夫定耐药代偿性慢性乙型肝炎患者, 48 wk时HBV DNA阴转率及ALT复常率在阿德福韦单用组或阿德福韦和拉米夫定联合组疗效相当。认为出现耐药患者继续用拉米夫定无益处应改用阿德福韦治疗。因此, 2004年AASLD最新的乙型肝炎建议中指出, 对拉米夫定耐药突变的代偿性肝病, 不需在改用阿德福韦后继续拉米夫定治疗, 但建议两药同时应用2-3 mo以减少转换期肝炎复发的危险^[17]。国外已有许多采用阿德福韦后续抗病毒治疗的成功报道^[18]。最新Yeon *et al*^[19]研究了67例对拉米夫定耐药且接受阿德福韦治疗的慢性乙肝患者耐阿德福韦病毒变异体的表型和基因型特点。在对拉米夫定耐药的患者中, 阿德福韦治疗出现阿德福韦变异体的时间早、频率高。由于样本量少, 还有待与进一步比较研究。阿德福韦的缺点是潜在肾毒性, 大于48 wk的长期使

用者和肾毒性药物使用者须定期检测肾功能。

2.3 恩替卡韦(enticavir) 恩替卡韦是环戊基鸟苷类似物, 口服吸收后经细胞内激酶磷酸化生成活性形式恩替卡韦三磷酸盐, 竞争性抑制HBV DNA聚合酶, 作用于病毒逆转录的3个环节: 启动、逆转录、DNA依赖性合成。于2005-03在美国获准上市。2006年初, 获准在我国上市。目前3项有关恩替卡韦的全球范围内最大规模的慢性乙型肝炎患者多中心III期临床实验^[20-22]已经完成。患者来自全球五大洲, 共计1600余例(其中有近900例在我国)。该临床试验显示了恩替卡韦对初治或者拉米夫定失效的患者的良好临床疗效, 在组织学、病毒学、生化学等各项指标的改善上均明显优于拉米夫定, 同时具有良好的安全性和耐受性。慢性乙型肝炎患者接受恩替卡韦治疗过程中, 对于初治患者尚未发现耐药株, 在对拉米夫定耐药的患者中, 极少数产生耐药。总之, 恩替卡韦具有高效选择性抗病毒作用, 对拉米夫定耐药患者有强效的抗病毒疗效, 优于拉米夫定。然而其高昂的价格(39元/天)将限制恩替卡韦的广泛应用。

2.4 其他 特洛福韦(tenоfovir)是一种无环簇核苷类逆转录酶抑制剂, 为阿德福韦的同类药物。体外研究显示^[23], 特洛福韦对野生型HBV和耐拉米夫定变异株HBV均具有抗病毒效应。最新研究^[24]中对53例HBV DNA滴度较高(>6 log₁₀拷贝/mL)的拉米夫定耐药患者应用阿德福韦和特洛福韦治疗48 wk时, 阿德福韦组中仅有44%的患者HBV DNA水平低于10⁵ 拷贝/mL, 而特洛福韦组为100%(*P*<0.001)。两组患者均未发生严重副作用。在长期治疗中(最高达130 wk)特洛福韦组中未发现有病毒抵抗的表型出现。从而证明在治疗对拉米夫定耐药的HBV感染患者时, 特洛福韦有可能成为一种有效的替代品。除此之外, 还有多种核苷类药物处在II-III期临床研究阶段, 如汰比夫定(telbivudine)、克来夫定(clevudine)、恩曲他滨(emtricitabine)、洛布卡韦(lobucavir)等。

3 联合治疗

鉴于拉米夫定长期治疗耐药突变逐年增加, 阿德福韦延长疗程后发生耐药突变的报道也逐渐增多, 在核苷类似物治疗慢性乙型肝炎中, 联合治疗必然是未来的发展方向。联合抗病毒治疗的目标是提高持续应答率和预防或减少耐药突变。目前国际上并无推荐临床使用的联合治疗

■创新盘点

目前系统全面阐述拉米夫定抗HBV治疗中耐药突变的后续治疗的文献尚不多见。本文较详细地阐述了拉米夫定抗HBV治疗中出现病毒耐药突变的后续治疗的概况, 单药治疗, 联合治疗及中医药治疗, 总结和概括了国内外最新治疗进展。

■应用要点

本文中对于拉米夫定治疗乙型肝炎病毒过程中耐药突变的后续治疗进行了详尽的阐述,具体到用药原则、适应症、药物配伍、用法用量、疗效评价与比较,具有较强实用价值,可指导相关临床医生科学、合理的治疗乙型肝炎患者。

方案. 拉米夫定联合其他核苷类似物, 如泛昔洛韦、阿德福韦、洛布卡韦、特比夫定(telbivudine)等的体外实验、动物实验和临床试验研究均有报道. 有研究^[25]表明, 泛昔洛韦(famciclovir)不能克服拉米夫定的耐药, 联合用药可能并不减少耐药发生率, 但在抗鸭乙肝病毒的试验中与拉米夫定有协同作用. 研究表明, 阿德福韦+拉米夫定^[26]、胸腺肽+氧化苦参碱^[27]对拉米夫定相关的乙型肝炎病毒YMDD变异具有明显抗病毒效应, 而且改善患者肝功能指标的效果, 较单独继续使用拉米夫定明显. 而干扰素+拉米夫定^[28]、阿德福韦以及中药乙肝解毒汤+拉米夫定^[29]抗病毒效果与继续使用拉米夫定无明显差别, 但对肝功能复常率阿德福韦优于继续单独使用拉米夫定, 干扰素+拉米夫定^[28]对肝功能复常率远期疗效较好. 总体来看, 乙肝病毒YMDD变异后, 阿德福韦+拉米夫定、氧化苦参碱联合胸腺肽等疗法的抗病毒作用及生化指标改善均优于继续单独使用拉米夫定. 但以上研究样本量偏少, 有待扩大样本进一步研究. 并且还应根据药品费用高低、药物不良反应大小、是否药物相互作用、是否使用方便、患者依从性如何等诸多因素进行综合评价.

4 中医药治疗

目前公认的对慢性乙型肝炎治疗有效的中药制剂是苦参素注射液. 苦参素注射液是从苦豆子中分离提取的氧化苦参碱溶液, 具有抗病毒、免疫调节、抗肝纤维化及保肝、退黄、降酶的作用. 胡国启 *et al*^[30]将其应用于拉米夫定耐药治疗的初步结果表明, 该药可有效地应用于拉米夫定耐药的治疗, 具有良好的耐受性. 关于中药防治YMDD变异的研究报道多为中药或中成药与西药联合使用, 如: 中药+拉米夫定^[31]中药乙肝解毒汤+拉米夫定^[29]. 陈泽雄 *et al*^[32]对104例慢性乙型肝炎患者用拉米夫定治疗半年后随机分为治疗组和对照组, 治疗组联用中药, 对照组则继续单用拉米夫定, 第52周时观察并比较两组患者血清YMDD、HBV DNA、e系统、ALT等指标, 发现YMDD检出率分别为9.6%, 25%($P<0.05$); HBV DNA阴转率分别为86.5%, 69.2%($P<0.05$). 认为中药与拉米夫定联用对提高慢性乙型肝炎的疗效、减少YMDD变异的产生有一定的作用. 最近研究发现^[33]对拉米夫定耐药的乙型肝炎患者在继续使用拉米夫定的基础上加用银杏叶片2片, 3次/天, 其生物化学

答, 血清免疫学应答, 病毒学应答及综合疗效与继续服用单一拉米夫定比较均有显著或非常显著差异($P<0.05$ 及 $P<0.01$). 中药与拉米夫定联合治疗可能是通过中药的预处理增强了拉米夫定的敏感性, 中药的多靶点抗病毒作用与拉米夫定的协同作用, 弥补拉米夫定用药间歇期达不到有效作用浓度的不足, 但此机制尚需进一步研究证实. 中药价廉、方便、患者容易接受. 中医强调辨证论治和整体观, 针对患者的不同情况, 辨证用药, 这一优点也是西医所无法比拟的. 但这些研究也存在样本量偏少、具体用药量化困难、缺乏多种方案对照等问题. 关于中药抗HBV DNA YMDD耐药突变的机制等基础研究还有待进一步深入.

总之, 随着拉米夫定抗乙肝病毒治疗的普及, 治疗中出现病毒耐药突变已经引起国内外医学研究人员的广泛关注. 拉米夫定与其他药物(包括中药在内)的联合治疗, 以及发展新的抗病毒药物来延缓耐药毒株的出现, 可能为拉米夫定抗HBV治疗水平中产生耐药性提供可行的治疗对策. 我们期待一系列系统而规范的病毒耐药突变后治疗的临床指南的推出, 为抗乙肝病毒治疗带来新的希望.

5 参考文献

- 1 Kobayashi S, Ide T, Sata M. Detection of YMDD motif mutations in some lamivudine-untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers. *J Hepatol* 2001; 34: 584-586
- 2 Kirishima T, Okanoue T, Daimon Y, Itoh Y, Nakamura H, Morita A, Toyama T, Minami M. Detection of YMDD mutant using a novel sensitive method in chronic liver disease type B patients before and during lamivudine treatment. *J Hepatol* 2002; 37: 259-265
- 3 Mutimer D, Pillay D, Shields P, Cane P, Ratcliffe D, Martin B, Buchan S, Boxall L, O'Donnell K, Shaw J, Hubscher S, Elias E. Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus infection in the liver transplant recipient. *Gut* 2000; 46: 107-113
- 4 Peters MG, Singer G, Howard T, Jacobsmeyer S, Xiong X, Gibbs CS, Lamy P, Murray A. Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient: durable response after orthotopic liver transplantation on adefovir dipivoxil and hepatitis B immune globulin. *Transplantation* 1999; 68: 1912-1914
- 5 Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687-696
- 6 Bozdayi AM, Uzunalimoglu O, Turkyilmaz AR, Aslan N, Sezgin O, Sahin T, Bozdayi G, Cinar K,

- Pai SB, Pai R, Bozkaya H, Karayalcin S, Yurdaydin C, Schinazi RF. YSDD: a novel mutation in HBV DNA polymerase confers clinical resistance to lamivudine. *J Viral Hepat* 2003; 10: 256-265
- 7 Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-1722
- 8 Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 172-180
- 9 EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003; 38: 533-540
- 10 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531
- 11 Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir Ther* 2004; 9: 257-262
- 12 Wong VW, Chan HL, Wong ML, Tam JS, Leung NW. Clinical course after stopping lamivudine in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant mutants. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 323-329
- 13 拉米夫定临床应用专家组. 2004年拉米夫定临床应用专家共识. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 425-428
- 14 Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Miyakawa Y, Kumada H. Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop. *Intervirology* 2003; 46: 164-170
- 15 陆德云, 赵连三, 王甦. 拉米夫定耐药的乙肝患者继续使用拉米夫定治疗的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1475-1478
- 16 Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray Df D, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101
- 17 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-861
- 18 Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, Wulfsohn M, Lama N, Gibbs CS, Miller MD, Fry J, Brosgart CL, Schiff ER, Xiong S. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses in patients. *J Viral Hepat* 2005; 12: 67-73
- 19 Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, Seo YS, Chung HJ, Moon MS, Kim SO, Byun KS, Lee CH. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006; 55: 1488-1495
- 20 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010
- 21 Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonna R, Fernandes L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-1020
- 22 Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmaraska A, Martin P, Goodman Z, Colonna R, Cross A, Denisky G, Kreter B, Hindes R. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039-2049
- 23 van Bommel F, Wunsche T, Schurmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology* 2002; 36: 507-508
- 24 van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, Wiedenmann B, Berg T. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 1421-1425
- 25 黄爱龙, 齐珍元, 郭树华, 陈压西. 拉米夫定联合泛昔洛韦抗鸭乙型肝炎病毒的实验研究. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 209-211
- 26 Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81-90
- 27 方广强, 甄中锋. 氧化苦参碱联合胸腺肽治疗拉米夫定所致YMDD变异后的慢性乙型肝炎疗效观察. *传染病信息* 2002; 15: 139-140
- 28 吴国祥, 查雁生, 郑剑, 王永忠, 周国平. 干扰素联合拉米夫定治疗YMDD变异株慢性乙型肝炎. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 752-753
- 29 郭朋, 孔伟. 乙肝解毒汤抗乙肝病毒YMDD变异的临床观察. *山东中医药大学学报* 2003; 27: 203-204
- 30 胡国启, 张学武, 周敏. 苦参素治疗拉米夫定耐药性乙型肝炎的临床研究. *肝脏* 2002; 7: 184-185
- 31 周飞, 王灵台, 陈建杰, 张斌, 赵钢, 高月求. 拉米夫定和补肾方联合应用治疗慢性乙型肝炎的疗效及对YMDD区域的影响. *中国中西医结合杂志* 2003; 23: 417-420
- 32 陈泽雄, 张诗军, 胡洪涛. 中药预防慢性乙型肝炎YMDD变异的临床观察. *中西医结合肝病杂志* 2005; 15: 168-170
- 33 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 银杏叶片治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床研究. *世界感染杂志* 2006; 6: 46-48, 57

■同行评价

本文选题具有较强的理论和实践意义, 可有力指导相关临床医生科学、合理的治疗乙型肝炎患者. 文章概念论述清晰, 层次分明, 重点突出, 阐明了该领域的最新进展.

电编 张敏 编辑 王晓瑜