

· 论著 ·

乙酰肝素酶在重症急性胰腺炎相关肺损伤中的表达及意义*

梁文美^{1,*} 赵晓宇² 薄世兴³

1.遵义医科大学附属医院重症医学科(贵州 遵义 563000)

2.遵义市第一人民医院综合医疗中心(贵州 遵义 563000)

3.遵义医科大学附属医院老年医学科(贵州 遵义 563000)

【摘要】目的 探讨乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)相关肺损伤中的表达及意义。方法 选取2021年5月至2023年5月在本院就诊的SAP患者112例,依据患者是否发生肺损伤分为肺损伤组和无肺损伤组,对比两组临床资料、HPSE mRNA相对表达量,并多因素Logistic回归分析SAP患者发生肺损伤的相关因素,绘制ROC曲线,分析HPSE mRNA对SAP患者肺损伤发生的预测价值。结果 112例SAP患者并发肺损伤55例(肺损伤组)、未并发肺损伤57例(无肺损伤组)。两组性别、年龄、BMI、基础疾病、Hb、WBC、AMY比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组BISAP评分、LDH、IL-6、CRP、Fib、PCT、TNF- α 比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。肺损伤组外周血HPSE mRNA水平高于无肺损伤组($P<0.05$)。BISAP评分[OR=2.891, 95%CI: 1.481~5.644]、HPSE mRNA[OR=3.335, 95%CI: 1.711~6.513]、Fib[OR=3.285, 95%CI: 1.524~6.231]、IL-6[OR=1.654, 95%CI: 1.105~5.254]、CRP[OR=1.884, 95%CI: 1.112~5.885]、PCT[OR=1.713, 95%CI: 1.121~5.126]、TNF- α [OR=1.624, 95%CI: 1.087~6.321]均是影响SAP患者肺损伤的危险因素($P<0.05$)。外周血HPSE mRNA联合Fib预测SAP患者肺损伤敏感性为85.51%、特异性79.35%、AUC为0.821(95%CI: 0.754~0.903)高于单一检测。结论 外周血HPSE、Fib均与SAP相关肺损伤有关,且外周血HPSE联合Fib对SAP患者发生肺损伤的预测效能高。

【关键词】重症急性胰腺炎;肺损伤;乙酰肝素酶

【中图分类号】R576

【文献标识码】A

【基金项目】贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbkj2023-114)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.027

Expression and Significance of Heparanase in Severe Acute Pancreatitis-associated Lung Injury*

LIANG Wen-mei^{1,*}, ZHAO Xiao-yu², BO Shi-xing³.

1.Department of Critical Care Medicine, The affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

2.General Medical Center, The First People's Hospital of Zunyi, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

3.Department of Geriatric Medicine, The affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Abstract: Objective To investigate the function and significance of Heparanase(HPSE)expression in patients with Severe Acute Pancreatitis(SAP). **Methods** A total of 112 SAP patients admitted to our hospital from May 2021 to May 2023 were selected and divided into lung injury group and no lung injury group according to whether the patients had lung injury. The clinical data and relative expression of HPSE mRNA in the two groups were compared, and the factors related to lung injury in SAP patients were analyzed by multivariate Logistic regression. ROC curve was drawn to analyze the predictive value of HPSE mRNA on the occurrence of lung injury in SAP patients. **Results** Among the 112 SAP patients, 55 cases were complicated with lung injury (lung injury group) and 57 cases were not complicated with lung injury (no lung injury group). There were no significant differences in gender, age, BMI, underlying diseases, Hb, WBC and AMY between the two groups ($P>0.05$), but there were significant differences in BISAP score, LDH, IL-6, CRP, Fib, PCT and TNF- α between the two groups ($P<0.05$). The level of HPSE mRNA in peripheral blood of lung injury group was higher than that of no lung injury group ($P<0.05$). BISAP score [OR=2.891, 95%CI: 1.481 ~ 5.644], HPSE mRNA[OR=3.335, 95%CI: 1.711 ~ 6.513], Fib[OR=3.285, 95%CI: 1.524 ~ 6.231], IL-6[OR=1.654, 95%CI: 1.105 ~ 5.254], CRP[OR=1.884, 95%CI: 1.112 ~ 5.885], PCT[OR=1.713, 95%CI: 1.121 ~ 5.126] and TNF- α [OR=1.624, 95%CI: 1.087 ~ 6.321] were all risk factors for lung injury in SAP patients ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and AUC of SAP patients predicted by peripheral blood HPSE mRNA combined with Fib were 85.51%, 79.35% and 0.821 (95%CI: 0.754 ~ 0.903) higher than that of single detection. **Conclusion:** Both HPSE and Fib in peripheral blood are associated with SAP related lung injury, and HPSE combined with Fib in peripheral blood can predict lung injury in SAP patients.

Keywords: Severe Acute Pancreatitis; Lung Injury; Heparinase

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种严重的胰腺疾病,其临床特点包括剧烈的腹痛、胰腺组织炎症和胰腺功能损害^[1]。尽管胰腺是主要受累的器官,然而,越来越多的研究表明^[2-3],重症急性胰腺炎也会引发其他器官的损害,尤其肺部。重症急性胰腺炎相关肺损伤是导致患者死亡的重要原因之一。肺外源性因素所致肺损伤的特征是内皮细胞糖萼降解介导了肺泡微血管功能障碍的发生。内皮糖萼(endothelial glycocalyx, EG)是一种富含糖胺聚糖的血管内层,包含硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)、硫酸软骨素和透明质酸^[4]。乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是哺乳动物在血红素的代谢过程中,体内唯一能够降解硫酸乙酰肝素的 β -葡萄糖醛酸内切酶。因此,乙酰肝素酶对糖萼的结构和功能起重要作用^[5-7]。HPSE能够促进血

红素形成胆绿素等产物,发挥抗炎症反应及抗凋亡、抗氧化的功能^[8]。有研究发现,HPSE的过表达能够改善急性重症胰腺炎的肝脏病变及肝肾功能,但关于其在急性肺损伤中影响机制尚不完全清楚。因此,本研究旨在探究HPSE在SAP相关肺损伤中的表达情况,并进一步探讨其潜在的意义,有望为理解SAP相关肺损伤的发生机制提供新的指导,并为寻找针对该疾病的治疗方法和预防策略提供新的思路,内容如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2021年5月至2023年5月在本院就诊的SAP患者112例,男性66例,女性56例,年龄27~74岁,平均年龄(44.82 $\pm$ 9.85)岁。

【第一作者】梁文美,女,副主任医师,硕士研究生,主要研究方向:肺损伤。E-mail: sandy33619@163.com

【通讯作者】梁文美

纳入标准：符合《中国急性胰腺炎诊疗指南(2021年)》诊断标准^[9]；急性胰腺炎床旁严重度指数(Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis, BISAP)评分 ≥ 3 分；年龄 ≥ 18 岁。排除标准：因外科手术引起的胰腺炎；重要脏器功能不全；近期内具有抗生素或免疫抑制剂治疗史；合并恶性肿瘤、免疫系统类疾病；处于哺乳期或妊娠期；认知障碍。

1.2 研究方法

1.2.1 外周血HPSE表达的检测 患者入院24h内，采集患者外周血3mL，离心，TRIzol法提取RNA，逆转录cDNA，HPSE正向引物：5'-GTACGTTACGTTTCGTTACCGTTATTC-3'，反向引物：5'-GTGTTTTTACGTACACCGCGTTATTC-3'。实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)反应条件：92℃预变性2min，92℃变性12s，63℃退火23s，75℃延伸20s，41cycles，采用2- $\Delta\Delta$ Ct法计算HPSE mRNA相对表达量。

1.2.2 肺损伤判断 依据中华医学会重症医学分会拟定的《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)》^[10]判定是否存在肺损伤，并依据是否发生肺损伤分为肺损伤组、无肺损伤组。

1.2.3 资料收集 收集患者资料，包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、基础疾病、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、淀粉酶(amyase, AMY)、BISAP评分、乳酸脱氢酶(乳酸脱氢酶, LDH)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、纤维蛋白原(Fib)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析，计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，比较用t检验；计数资料用[n(%)]表示，比较用 χ^2 检验；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAP患者肺损伤发生情况 112例SAP患者并发肺损伤55例(肺损伤组)、未并发肺损伤57例(无肺损伤组)。

2.2 两组一般资料比较 两组性别、年龄、BMI、基础疾病、Hb、WBC、AMY比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，两组BISAP评分、LDH、IL-6、CRP、Fib、PCT、TNF- α 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.3 两组外周血HPSE mRNA水平比较 肺损伤组外周血HPSE mRNA水平高于无肺损伤组($P < 0.05$)，见表2。

2.4 SAP患者发生肺损伤的多因素Logistic回归分析 以SAP患者是否发生肺损伤为因变量，未发生=“0”，发生=“1”，以BISAP评分、LDH、IL-6、CRP、Fib、PCT、TNF- α 作为自变量进行多因素Logistic回归分析，结果显示BISAP评分[OR=2.891，95%CI：1.481~5.644]、HPSE mRNA[OR=3.335，95%CI：1.711~6.513]、Fib[OR=3.285，95%CI：1.524~6.231]、IL-6[OR=1.654，95%CI：1.105~5.254]、CRP[OR=1.884，95%CI：1.112~5.885]、PCT[OR=1.713，95%CI：1.121~5.126]、TNF- α [OR=1.624，95%CI：1.087~6.321]均是影响SAP患者肺损伤的危险因素($P < 0.05$)，见表3。

2.5 外周血HPSE mRNA、Fib对SAP患者肺损伤的预测价值 外周血HPSE mRNA AUC为0.791(95%CI：0.726~0.845)、Fib AUC为0.658(95%CI：0.612~0.821)，联合Fib预测SAP患者肺损伤敏感性为85.51%、特异性79.35%、AUC为0.821(95%CI：0.754~0.903)高于单一检测，见表4、图1。

表4 外周血HPSE mRNA、Fib对SAP患者肺损伤的预测价值

指标	最佳截断值	敏感性	特异性	AUC	95%CI
HPSE mRNA	0.51	80.66%	73.61%	0.791	0.726~0.845
Fib	4.32	78.65%	68.68%	0.658	0.612~0.821
联合检测		85.51%	79.35%	0.821	0.754~0.903

表1 两组一般资料比较

组别	肺损伤组(n=55)		无肺损伤组(n=57)		χ^2/t	P
男/女	40/15		41/16		0.009	0.925
年龄(岁)	44.68±11.33		43.39±10.87		0.615	0.540
BMI(kg/m ²)	22.42±2.06		22.14±2.23		0.690	0.492
BISAP评分(分)	4.11±0.35		3.51±0.22		10.902	<0.001
基础疾病	高血压	8	17	3.769	0.052	
	糖尿病	6	12	2.135	0.144	
	高脂血症	5	9	1.148	0.284	
病因	高脂血症	15	10	2.103	0.551	
	胆源性	23	27			
	酒精性	13	13			
	其他	4	7			
Hb(g/L)	95.15±23.07		98.81±22.55		0.849	0.398
WBC(×10 ⁹ /L)	10.26±3.17		9.65±4.04		0.887	0.377
AMY(U/L)	784.58±76.68		779.35±75.32		0.364	0.717
LDH(U/L)	632.35±52.36		511.22±40.07		13.779	<0.001
IL-6(pg/mL)	105.41±10.31		76.51±9.24		15.634	<0.001
CRP(mg/mL)	168.24±4.91		56.57±3.75		135.562	<0.001
Fib(g/L)	5.11±0.08		4.24±0.09		54.000	<0.001
PCT(ng/L)	6.14±1.76		5.44±1.53		2.249	0.027
TNF-α(ng/mL)	4.55±0.86		4.13±0.81		2.661	0.009

表2 两组外周血HPSE mRNA水平比较

组别	例数	HPSE mRNA
肺损伤组	55	0.56 $\pm$ 0.03
无肺损伤组	57	0.48 $\pm$ 0.05
t		10.222
P		<0.001

表3 SAP患者发生肺损伤的多因素Logistic回归分析

自变量	b	Sb	Wald χ^2	P	OR	95%CI
BISAP评分	1.601	0.425	6.243	0.009	2.891	1.481~5.644
HPSE mRNA	1.206	0.381	9.952	0.001	3.335	1.711~6.513
IL-6	1.021	0.297	10.051	<0.001	1.654	1.105~5.254
CRP	1.135	0.262	9.587	<0.001	1.884	1.112~5.885
Fib	1.152	0.274	9.921	0.001	3.285	1.524~6.231
LDH	1.215	0.158	0.976	0.352	1.025	0.854~5.213
PCT	1.321	0.301	11.353	<0.001	1.713	1.121~5.126
TNF- α	1.258	0.275	10.543	<0.001	1.624	1.087~6.321

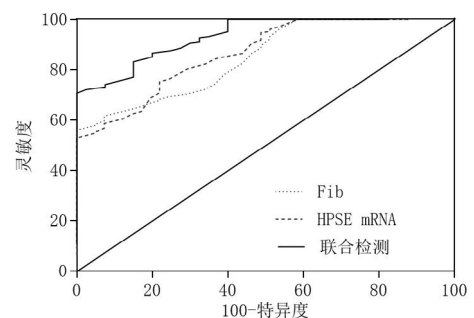


图1 外周血HPSE mRNA预测SAP患者肺损伤的ROC曲线

3 讨论

SAP炎症的发生可导致胰腺组织的坏死和炎症, 释放大量的炎性介质和细胞因子, 这些炎性介质会进入血液循环系统, 引起全身性的炎症反应, 包括肺部的炎症反应, 导致肺损伤^[11]。另外SAP患者由于胰腺炎症和坏死, 导致胰酶的释放和激活, 进而引起以肺部为主的多器官受损^[12]。胰酶和其他胰液成分可通过胰肠分子反应进入胸腔并直接损伤肺组织。SAP患者还可能伴随着高凝状态、血栓形成以及微循环障碍。这些因素可导致肺部的微循环障碍, 进而引起肺组织的缺血缺氧和损伤^[13]。因此, 积极预测SAP患者是否发生肺损伤是改善患者预后的关键。

本研究结果显示, 两组BISAP评分、LDH、IL-6、CRP、Fib、PCT、TNF- α 比较差异具有统计学意义, 多因素Logistic回归分析, 结果显示BISAP评分、HPSE mRNA、IL-6、CRP、Fib均是影响SAP患者肺损伤的危险因素。分析原因, BISAP评分一定程度上可以反映胰腺受损严重程度, BISAP评分越高说明患者胰腺受损程度越严重, 可增加肺部损伤的发生风险。已有研究表明, HPSE在肺损伤中发挥了一定的作用。多项研究显示^[14-15], 在肺部炎症和感染状态下, HPSE的表达和活性都会增加, 从而导致肺泡壁和毛细血管的损伤、肺水肿、肺部纤维化等肺部损伤的发生。此外, HPSE还可以促进炎症细胞的浸润和肺部炎症反应的发生, 进一步加重肺损伤程度。ROC曲线显示, 外周血HPSE mRNA联合Fib预测SAP患者肺损伤敏感性为85.51%、特异性79.35%、AUC为0.821(95%CI: 0.754~0.903)高于单一检测, 说明外周血HPSE联合Fib预测SAP患者肺损伤效能较高。分析其原因, 外周血HPSE和Fib在预测肺损伤方面具有互补作用, HPSE是一种酶, 其升高可以反映出炎症反应的程度, 而Fib是一种纤维蛋白原, 在肺损伤发生时会被消耗掉, 通过联合检测这两个指标, 可以综合评估炎症反应的程度以及纤维蛋白原的水平, 从而更全面地判断胰腺炎患者是否会发生肺损伤。单一检测指标可能受到干扰因素的影响, 导致预测结果的不稳定性, 而通过联合检测两个指标, 可以减少误判的可能性, 提高预测结果的稳定性。虽然外周血HPSE水平与SAP患者肺损伤相关, 但具体的机制仍需

要进一步研究和探索。

综上所述, 外周血HPSE、Fib均与SAP相关肺损伤有关, 且外周血HPSE联合Fib对SAP患者发生肺损伤的预测效能高。

参考文献

- [1]唐中建, 熊盟, 蒋昌华, 等. CT引导下穿刺引流治疗重症急性胰腺炎继发胰腺周围脓肿的临床观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(10): 98-99.
- [2]常书振. 基于肠内营养耐受性定时评估管理的营养支持对急性重症胰腺炎的临床疗效及预后观察[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(6): 49-50+75.
- [3]颜秀侠, 李博文, 吴国柱, 等. LncRNA-MEG3竞争性结合miR-216a调控KLF9介导血管通透性减缓重症急性胰腺炎肾脏损伤的机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12): 2997-3001.
- [4]Jan J, Bernhardt F, Daniel C, et al. Endothelial glycocalyx[J]. Critical Care Clinics, 2020, 36(2): 217-232.
- [5]Yang R, Tenhunen J, Tonnesen TI. HMGB1 and histones play a significant role in inducing systemic inflammation and multiple organ dysfunctions in severe acute pancreatitis[J]. Int J Inflamm, 2017, (2017): 1817564.
- [6]Wang G, Zhang J, Xu C, et al. Inhibition of SDCs attenuates acute lung injury induced by severe acute pancreatitis in Rats and PMVECs injury induced by lipopolysaccharide[J]. Inflammation, 2016, 39(3): 1049-1058.
- [7]Guo H, Suo DW, Zhu HP, et al. Early blood purification therapy of severe acute pancreatitis complicated by acute lung injury[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5): 873-878.
- [8]Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, et al. The inflammatory role of platelets via their TLRs and siglec receptors[J]. Front Immunol, 2015, 2(6): 83.
- [9]中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(7): 578-587.
- [10]中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(4): 343-349.
- [11]杨莉丽, 吴慧华, 邹敏, 等. 乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床效果分析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(02): 70-72.
- [12]李婵, 梁志海, 唐国都. 重症急性胰腺炎继发持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的影响因素及预测模型构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1382-1390.
- [13]马晓迪, 刘振宁. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对重症急性胰腺炎病情严重程度及预后评估价值的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 518-521.
- [14]Noda K, Philips BJ, Atale N, et al. Endothelial protection in lung grafts through heparanase inhibition during ex vivo lung perfusion in rats[J]. J Heart Lung Transplant, 2023, 42(6): 697-706.
- [15]Liu XY, Tang QS, Chen HC, et al. Lentiviral miR30-based RNA interference against heparanase suppresses melanoma metastasis with lower liver and lung toxicity[J]. Int J Biol Sci, 2013, 9(6): 564-77.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 韩敏求)

(上接第63页)

高度关注^[5-6]。该次共纳入80例慢性乙肝肝硬化患者实施扶正化瘀片联合恩替卡韦治疗, 最终结果显示, 观察组治疗有效率95.00%高于对照组77.50%, 治疗后, 观察组肝功能指标、肝纤维化指标均较对照组更低($P<0.05$), 与李红艳等^[7]学者研究结果相一致, 证实扶正化瘀片联合恩替卡韦针对乙肝肝硬化患者具有良好的治疗效果, 能够有效改善肝功能和肝纤维化。分析可知, 慢性乙肝肝硬化在中医中被归为“症积”、“鼓胀”范畴, 认为是由于肝、脾、肾三脏受病而导致气滞、血瘀、水蓄, 应采用健脾化湿、调肝理脾、滋养肝肾等法治疗^[8]。扶正化瘀片是由多种不同的中药材提炼而成的中成药, 其中丹参、桃仁能够活血化瘀, 理气安神, 针对血液循环具有良好的改善作用。松花粉内含有大量的维生素E, 还有元素硒, 对人体来讲具有很好的健脾疏肝、增强体质的作用。绞股蓝有清热、补虚、解毒的功用; 五味子宁心安神、补肾益气、敛肺滋肾, 可以保护肝脏, 调节免疫力, 改善心肌细胞能量代谢, 具有抗氧化、抗溃疡、抗肿瘤之功效; 发酵虫草菌粉的功效主要是能够补肺肾、益精气, 对于一些肺肾虚类疾病以及精气不足类疾病都有较好的治疗效果。扶正化瘀片经过多种中药成分结合, 用于乙型肝炎肝硬化和肝纤维化有显著疗效, 能够有效提升治疗有效率^[9]。此次研究结果还显示, 观察组患者用药治疗过程中发生的不良反应比对照组少($P<0.05$), 表明联合用药具有较高安全性, 患者耐受。这可能是将中西医结合治疗药物结合起来, 相比单一西医药物治疗用药更为温和, 对病灶的不良刺激更少, 药物副作用也更少^[10]。需提及的是, 本研究样本量少, 观察时间短, 对于远期预后的影响缺少动态随访, 未来

临床有必要选取更多样本量进行多中心随机对照研究, 为临床科学提供支持。

综上所述, 扶正化瘀片联合恩替卡韦用于慢性乙肝肝硬化患者治疗, 在提升临床疗效, 改善肝功能, 降低肝纤维指标和药物不良反应等方面具有积极意义。

参考文献

- [1]何秀华, 王星, 刘江福, 等. 乙型肝炎病毒感染患者肝硬化发生相关临床危险因素分析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(6): 45-46.
- [2]范燕峰. 蚊肝胶囊联合替诺福韦对乙型肝炎肝硬化患者的肝功能及病毒学指标的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(10): 57-59.
- [3]王伯祥, 聂广. 慢性肝炎的中西医结合诊断与治疗[J]. 中西医结合肝病杂志, 1995, 7(3): 52-54, 9.
- [4]陈婉明, 周汇思, 刘长珠, 等. 超声与MSCT对乙肝患者早期肝硬化的诊断价值比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(7): 106-108.
- [5]李锦娟, 惠桃. 还原型谷胱甘肽联合复方鳖甲软肝片对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化指标、氧化应激指标的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(34): 149-151.
- [6]陈婉明, 周汇思, 刘长珠, 等. 超声与MSCT对乙肝患者早期肝硬化的诊断价值比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(7): 106-108.
- [7]李红艳. 恩替卡韦联合扶正化瘀片治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的临床效果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(11): 146-148.
- [8]邱实, 程静屏. 扶正化瘀片联合复方鳖甲软肝片对肝硬化患者肝纤维化及炎症指标的改善作用[J]. 中国医药, 2021, 16(12): 1833-1836.
- [9]杨鑫. 扶正化瘀片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床病例分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(6): 150-151.
- [10]顾宏图, 桂红莲, 徐列明, 等. 扶正化瘀片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 309-313.

(收稿日期: 2023-01-25)

(校对编辑: 韩敏求)