

血清脂蛋白磷脂酶 A2 和血浆抗凝血酶Ⅲ对 2 型糖尿病患者发生缺血性脑卒中风险的评估价值

张 艳^a, 刘 翔^a, 李鸿钊^a, 赵流翠^b

(成都市郫都区中医医院 a. 检验科; b. 脑病科, 成都 611730)

摘要: 目的 探讨血清脂蛋白磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、血浆抗凝血酶Ⅲ (Antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ) 在 2 型糖尿病患者发生缺血性脑卒中风险评估中的运用价值。方法 选取 2018 年 7 月~2019 年 12 月于成都市郫都区中医医院就诊的 84 例伴缺血性脑卒中、无脑卒中以外其他并发症的 2 型糖尿病患者作为研究组, 另选取 84 例无并发症的单纯 2 型糖尿病患者作为对照组。采用免疫比浊法于日立 7180 生化分析仪上检测血清 Lp-PLA2, 采用免疫比浊法于积水 CP3000 凝血分析仪上进行血浆 AT-Ⅲ 的检测。运用独立样本 *t* 检验比较研究组与对照组间各检测指标的差异, 并观察研究组中各检测指标的异常率, 判断血清 Lp-PLA2、血浆 AT-Ⅲ 在 2 型糖尿病患者发生缺血性脑卒中风险评估中的运用价值。结果 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者与单纯 2 型糖尿病患者的血清 Lp-PLA2 结果分别为 229.31 ± 37.92 ng/ml 和 101.56 ± 24.32 ng/ml; 血浆 AT-Ⅲ 结果分别为 $79.43\% \pm 14.10\%$ 和 $100.18\% \pm 19.40\%$ 。2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者的血清 Lp-PLA2 水平显著高于单纯 2 型糖尿病患者 ($t=-25.835$, $P<0.01$), 血浆 AT-Ⅲ 则显著低于单纯 2 型糖尿病患者 ($t=7.881$, $P<0.01$), 两个检测项目的组间差异均具有统计学意义。2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者中血清 Lp-PLA2, 血浆 AT-Ⅲ 和血清 Lp-PLA2 联合血浆 AT-Ⅲ 检测指标的异常率分别为 82.14%, 77.38% 和 88.10%; 血清 Lp-PLA2 异常率较血浆 AT-Ⅲ 高, 而两项同时检测具有更高的异常率。结论 检测血清 Lp-PLA2 和血浆 AT-Ⅲ 对 2 型糖尿病患者发生缺血性脑卒中风险的评估具有重要价值。

关键词: 血清脂蛋白磷脂酶 A2; 血浆抗凝血酶Ⅲ; 2 型糖尿病; 缺血性脑卒中

中图分类号: R587.1; R743.3, R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 04-071-04
doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.017

Evaluation Value of Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Plasma Antithrombin Ⅲ on the Risk of Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

ZHANG Yan^a, LIU Xiang^a, LI Hong-chuan^a, ZHAO Liu-cui^b

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Encephalopathy, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu 611730, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of Lp-PLA2 and AT-Ⅲ in the risk assessment of ischemic stroke in type 2 diabetic patients. **Methods** From July 2018 to December 2019, 84 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) accompanied by ischemic stroke and no complications other than stroke were selected from Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District in Chengdu as the research group, and 84 patients with simple T2DM without complications as the control group. Serum Lp-PLA2 was detected by immunoturbidimetry on Hitachi 7180 biochemical analyzer, and plasma AT-Ⅲ was detected by immunoturbidimetry on CP3000 coagulation analyzer. Independent sample *t*-test was used to compare the difference between the study group and the control group, and the abnormal rate of each test index in the study group was observed, and determined the application value of Lp-PLA2 and AT-Ⅲ in the risk assessment of ischemic stroke in T2DM patients. **Results** The results of serum Lp-PLA2 in the patients with T2DM accompanied by ischemic stroke and the patients with type 2 diabetes without complications were as follows: 229.31 ± 37.92 ng/ml and 101.56 ± 24.32 ng/ml, and the results of plasma AT-Ⅲ were $79.43\% \pm 14.10\%$ and $100.18\% \pm 19.40\%$. The level of serum Lp-PLA2 in the patients with T2DM accompanied by ischemic stroke was significantly higher than that in the patients with T2DM without complications ($t=-25.835$, $P<0.01$), while the level of plasma AT-Ⅲ in the patients with T2DM accompanied by ischemic stroke was significantly lower than that in the patients with T2DM without complications ($t=7.881$, $P<0.01$), the difference of the two test items between groups was all statistically

基金项目: 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划医院专项, 编号: YYZX2019037。

作者简介: 张艳 (1982-), 女, 本科, 副主任技师, 从事临床检验工作, E-mail: 114612396@qq.com。

significant. The abnormal rates of Lp-PLA2, AT-Ⅲ, Lp-PLA2+AT-Ⅲ were as follows: 82.14%, 77.38% and 88.10%, respectively. The abnormal rate of Lp-PLA2 in serum was higher than that of AT-Ⅲ in plasma, while the detection of two indicators had a higher abnormal rate. **Conclusion** Detection of serum Lp-PLA2 and plasma AT-Ⅲ is of great value in the risk assessment of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes.

Keywords: serum lipoprotein-associated phospholipase A2; plasma antithrombin Ⅲ; type 2 diabetes mellitus; ischemic stroke

糖尿病为临床常见的代谢性疾病,容易引起机体动脉血管病变与机体脂质代谢紊乱,患者后期易出现脑卒中等严重并发症^[1],其中缺血性脑卒中最为常见。临床调查与实践表明,糖尿病是诱发脑卒中的独立危险因素,主要的病理基础为动脉粥样硬化,在其发生、发展过程中,炎症反应也起着重要作用。脂蛋白磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 作为一种新的炎症反应标记物,参与动脉粥样硬化的各个阶段,形成动脉粥样硬化斑块的一部分^[2]。刘学芳等^[3]研究证实,在急性缺血性脑卒中患者血清中 Lp-PLA2 升高,具有重要诊断价值。此外,CHUNG 等^[4]认为 Lp-PLA2 水平与斑块稳定性也有关,对于区分急性心肌梗死、稳定型心绞痛及不稳定型心绞痛患者具有显著价值^[5]。Lp-PLA2 在心脑血管疾病的诊断、治疗中发挥着重要作用。抗凝血酶Ⅲ (antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ) 为生理性凝血酶抑制蛋白,其水平的降低促进了高凝状态的形成,而动脉粥样硬化和血栓形成的主要病理生理因素则为高凝状态^[6]。研究发现,血浆 AT-Ⅲ 的异常表达对急性缺血性脑卒中的诊断、治疗和预后有一定的参考价值^[7]。本研究旨在探讨 Lp-PLA2 与 AT-Ⅲ 水平在 2 型糖尿病患者并发缺血性脑卒中风险中的评估价值,为预防缺血性脑卒中的发生提供新的指导思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本次研究选取 2018 年 7 月~2019 年 12 月于成都市郫都区中医医院就诊的无并发症的单纯 2 型糖尿病患者 84 例作为对照组,其中男 53 例,女 31 例;年龄 46~81 岁,平均年龄 60.3 ± 2.3 岁;病程 4~21 年,平均病程 10.2 ± 1.4 年。另选取同期伴缺血性脑卒中、无其他疾病的 2 型糖尿病患者 84 例作为研究组,其中男性 55 例,女性 29 例;年龄 47~82 岁,平均年龄 61.4 ± 2.2 岁;病程 4~21 年,平均病程 10.5 ± 1.2 年。两组年龄、性别分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

单纯 2 型糖尿病患者纳入标准:按《中国 2 型糖尿病防治指南(2010 版)》诊断为糖尿病,无并发症,病情稳定,近期 HbA1c 水平控制在 6%~7%。

2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者纳入标准:①无脑卒中以外并发症的 2 型糖尿病患者;②缺血性脑卒中诊断符合 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议所制定的《各类脑血管疾病诊断要点》,且经

颅脑 MRI 或 CT 检查证实。梗死部位明确,而且临床表现和缺血部位一致,病灶长径不低于 15mm。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:日立 7180 全自动生化分析仪;积水 CP3000 全自动凝血分析仪。试剂:血清 Lp-PLA2 检测试剂由中拓生物有限公司提供;血浆 AT-Ⅲ 检测采用积水配套试剂。

1.3 方法 对照组及研究组均于清晨空腹采集促凝血 3ml、枸橼酸钠抗凝血 2ml。促凝血离心分离血清,采用日立 7180 全自动生化分析仪及中拓生物有限公司试剂检测血清 Lp-PLA2,方法为免疫比浊法。抗凝血离心分离血浆,采用积水 CP3000 全自动凝血分析仪及配套试剂检测血浆 AT-Ⅲ,方法为免疫比浊法。同时,根据 NIHSS (美国国立卫生院神经功能缺损评分)^[8]对患者神经功能缺损情况进行评价,判断脑卒中患者的临床符合情况。

1.4 统计学分析 运用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,采用独立样本 t 检验比较单纯 2 型糖尿病患者和 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者的血清 Lp-PLA2、血浆 AT-Ⅲ 水平的组间差异, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。此外,比较各检测指标在 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者中的异常率。

2 结果

2.1 单纯 2 型糖尿病患者与 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者血清 Lp-PLA2、血浆 AT-Ⅲ 水平的比较 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者的血清 Lp-PLA2 水平明显高于单纯 2 型糖尿病患者 (229.31 ± 37.92 ng/ml vs 101.56 ± 24.32 ng/ml),两组间的结果差异具有统计学意义 ($t = -25.835$, $P < 0.01$);而血浆 AT-Ⅲ 则明显低于单纯 2 型糖尿病患者 ($79.43\% \pm 14.10\%$ vs $100.18\% \pm 19.40\%$),其差异也具有统计学意义 ($t = 7.881$, $P < 0.01$)。

2.2 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者中各检测指标的异常率 在 84 例 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者中,血清 Lp-PLA2、血浆 AT-Ⅲ、血清 Lp-PLA2 加血浆 AT-Ⅲ 各检测指标异常率分别为 82.14%, 77.38% 和 88.10%。血清 Lp-PLA2 结果异常率较血浆 AT-Ⅲ 高,而两项同时检测则具有更高的异常率,提示联合检测血清 Lp-PLA2 和血浆 AT-Ⅲ 能更好地预测 2 型糖尿病发生脑卒中的风险。

2.3 观察比较患者的 NIHSS 评分 经检测后,单纯 2 型糖尿病患者及 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者 NIHSS 评分分别为 2.17 ± 1.23 分、 4.88 ± 4.79 分。

经比较,伴缺血性脑卒中的2型糖尿病患者评分明显偏高,与缺血性脑卒中引起患者神经功能缺损的临床特征相符。

3 讨论

脑卒中发病急骤,因发病率、死亡率和致残率较高,已成为我国死亡第一原因,也是成年人残疾的首要原因,其中70%~80%为缺血性脑卒中^[9],动脉粥样硬化是其发生的主要原因,炎症反应在动脉粥样硬化斑块形成、发展过程中发挥着重要作用。糖尿病患者长期受高血糖条件刺激的影响下,不同程度损害患者血管,对机体内相关炎症因子表达起到推动作用,进而导致动脉粥样硬化的发生,从而成为脑卒中的一个关键独立危险因素。缺血性脑卒中多发于糖尿病患者后期阶段,伴随个体病情严重程度、病程时间等情况的增加而不断递增。在我国,发生脑卒中的糖尿病患者约占89.1%,最为常见的当属2型糖尿病伴缺血性脑卒中,发生率达21.0%~44.4%,早期评估2型糖尿病患者发生缺血性脑卒中的风险,对其预防和治疗具有重要的意义。

Lp-PLA2为一种丝氨酸酯酶,由血管内膜中的巨噬细胞、T细胞和肥大细胞分泌,通过水解产生促炎介质导致血管内皮细胞功能受损,可诱导单核细胞向管腔内膜聚集,并衍生为巨噬细胞。巨噬细胞凋亡形成泡沫细胞,泡沫细胞的大量聚集就形成了动脉粥样硬化斑块,而活性巨噬细胞会生成更多Lp-PLA2重返血液,形成恶性循环^[10],加速斑块的形成,促进急性心脑血管事件的发生。有研究认为Lp-PLA2是缺血性脑卒中发病的独立危险因素,对鉴别缺血性脑卒中和评估颈动脉斑块稳定性有一定价值^[11],还可作为敏感指标判定斑块病变的严重程度^[3]。本研究结果显示2型糖尿病并发缺血性脑卒中患者的血清Lp-PLA2水平显著高于单纯2型糖尿病患者,差异具有统计学显著性意义($P<0.01$),由此我们认为血清Lp-PLA2可作为预测2型糖尿病患者发生缺血性脑卒中风险的检测指标,可尽早采取预防和干预措施,对降低2型糖尿病患者缺血性脑卒中的发病率有积极作用。

AT-Ⅲ主要由肝脏、血管内皮细胞和巨噬细胞合成,是凝血酶的主要抑制剂。凝血酶可刺激内皮细胞等释放大炎症因子,促进动脉粥样硬化的形成,与体内的抗凝血酶(antithrombin, AT)结合形成凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT),体内AT水平越高,对凝血酶的抑制效果越明显,更能抑制动脉粥样硬化的形成。近年来多个研究表明,在急性缺血性脑卒中患者中TAT复合物水平明显升高,可对急性缺血性脑卒中患者进行早期判断,也可对病情及预后进行评估^[12]。

AT-Ⅲ占血浆总抗凝血酶活性的50%~70%,血浆中AT-Ⅲ消耗水平间接反映了TAT的生成情况,因此,临床上常用测定血浆AT-Ⅲ水平的方法作为实验室指标,运用于心脑血管疾病的诊断、治疗。本次研究报告显示,2型糖尿病伴缺血性脑卒中患者的血浆AT-Ⅲ水平显著低于单纯2型糖尿病患者,差异具有统计学显著性意义($P<0.01$),表明血浆AT-Ⅲ可作为2型糖尿病患者发生缺血性脑卒中风险的评估指标,也证实了血浆AT-Ⅲ在缺血性脑卒中的诊断、治疗和预后中的参考价值^[7]。

此外,本次研究对2型糖尿病伴缺血性脑卒中患者中各检测项目的异常率进行了分析,血清Lp-PLA2较血浆AT-Ⅲ异常率高;通过联合检测发现,血清Lp-PLA2加血浆AT-Ⅲ的异常率较任一单一指标都高。由此我们认为,血清Lp-PLA2在2型糖尿病发生缺血性脑卒中的风险评估中较血浆AT-Ⅲ有更好地提示作用,而联合检测血清Lp-PLA2、血浆AT-Ⅲ则降低了检测单一指标造成的漏诊风险,增加了2型糖尿病并发缺血性脑卒中的评估线索,为采取预防和干预措施提供了依据。

综上所述,血清Lp-PLA2和血浆AT-Ⅲ检测对2型糖尿病患者发生缺血性脑卒中的风险评估具有重要价值。联合检测具有较好的风险评估效果,可减少漏诊,尽早筛选出高危人群,早期采取干预措施,降低2型糖尿病患者缺血性脑卒中的发生率。

参考文献:

- [1] 左瑞菊,时婧,韩晓霞,等.早期监测并干预脂蛋白相关磷脂酶A2在高危缺血性脑卒中人群中的意义[J].脑与神经疾病杂志,2018,26(6):351-353.
ZUO Ruiju, SHI Jing, HAN Xiaoxia, et al. Significance of early detection and intervention of lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with high-risk ischemic stroke[J]. Journal of Brain and Neurological Diseases, 2018,26(6):351-353.
- [2] KATAN M, MOON Y P, PAIK M C, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with atherosclerotic risk: The Northern Manhattan[J]. PLoS One, 2014,9(1):e83393.
- [3] 刘学芳,霍豆,赵茜,等.急性脑梗死患者血清VEGF, SAA和Lp-PLA2联合检测的临床研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(4):76-80.
LIU Xuefang, HUO Dou, ZHAO Qian, et al. Diagnostic value of combined detection of VEGF, SAA and Lp-PLA2 for acute cerebral infarction[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4):76-80.
- [4] CHUNG H, KWON H M, KIM J Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome[J]. Yonsei Med J, 2014,55(6):1507-1515.
- [5] 杨玉萍,杨旭东.同型半胱氨酸、脂蛋白a及脂蛋白磷脂酶A2联合检测对冠心病的诊断价值[J].临床输血与检验,2019,21(6):561-567.
YANG Yuping, YANG Xudong. The Value of combined

- determination of homocysteine, lipoprotein (a) and lipoprotein phospholipase A2 in the diagnosis of coronary heart disease[J]. Journal Clinical Transfusion Laboratory Medicine, 2019,21(6):561-567.
- [6] 卢锦阳,郑迪,张权,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 联合抗凝血酶Ⅲ在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中的预测风险价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018,10(12):1553-1556.
- LU Jinyang, ZHENG Di, ZHANG Quan, et al. The risk prediction value of combining the level of Lipoprotein-associated phospholipase A2 and antithrombin Ⅲ for non ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2018,10(12):1553-1556.
- [7] 刘淑贤,刘妍,丁旭,等. 急性脑梗死患者血浆 AT Ⅲ, FDP, D-D 水平检测的临床意义[J]. 中国临床研究, 2014,27(7): 872-873.
- LIU Shuxian, LIU Yan, DING Xu, et al. The clinical significance of plasma at Ⅲ, FDP and D-D levels in patients with acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2014,27(7): 872-873.
- [8] 吴志军. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在缺血性卒中风险评估中的价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018,28(13):74-76.
- WU Zhijun. The value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the risk assessment of ischemic stroke [J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2018,28(13):74-76.
- [9] 岳晋巍,黄勇翔,吉丽盈,等. 人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 在缺血性脑卒中的临床应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2019,29(19):2321-2323.
- YUE Jinwei, HUANG Yongxiang, JI Liying, et al. Clinical application of human plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 in ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Health Inspection, 2019,29(19):2321-2323.
- [10] 吴箴言,马光朋,李月,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2019,23(2):343-346.
- WU Zhenyan, MA Guangpeng, LI Yue, et al. Research progress on the correlation between lipoprotein-associated phospholipase A2 and coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2019,23(2):343-346.
- [11] 文关良,刺梅. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在颈动脉斑块性脑梗死中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(2):117-118,122.
- WEN Guanliang, LA Mei. Clinical study of LP-PL A2 in carotid plaque cerebral infarction patients. [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(2):117-118,122.
- [12] 王亚亚,王俐婷,张兆辉. 急性脑梗死患者血小板、凝血-纤溶血清标志物水平变化及意义[J]. 卒中与神经疾病, 2019,26(6):754-758.
- WANG Yaya, WANG Liting, ZHANG Zhaohui. Changes and significance of platelet and fibrinolytic markers in patients with acute cerebral infarction [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2019,26(6):754-758.
- 收稿日期: 2020-03-05 修回日期: 2020-04-12
- (上接 36 页)
- LIU Lihua, NIE Xianghui, CHENG Lina, et al. Analysis of test results of hepatitis B virus infection markers in voluntary blood donors in Heyuan[J]. China Medicine and Pharmacy, 2019,9(24):196-199.
- [11] 倪修文,徐利强,李建华,等. 嘉兴地区献血人群隐匿性乙肝病毒感染血清学及病毒学特征研究[J]. 中国输血杂志, 2017, 30 (7) : 780-784.
- NI Xiuwen, XU Liqiang, LI Jianhua, et al. Serological and virological epidemiology characterization of occult hepatitis B virus infection in Jiaxing volunteer blood donors[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2017,30(7):780-784.
- [12] HSU H Y, CHANG M H, NI YH, Et al. Chronologic changes in serum hepatitis B virus DNA, genotypes, surface antigen mutants and reverse transcriptase mutants during 25-year nationwide immunization in Taiwan[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2017, 24(8): 645-653.
- [13] CANDOTTI D, BOIZEAU L, LAPERCHE S. Occult hepatitis B infection and transfusion-transmission risk[J]. Transfusion Clinique et Biologique, 2017, 24(3): 189-195.
- [14] LIN Hong, ZHAO Hong, TANG Xinyi, et al. Serological patterns and molecular characterization of occult hepatitis B virus infection among blood donors [J]. Hepat Mon, 2016, 16(10): e40492..
- [15] 蒋菲菲,吕蓉,李敏,等. 华东地区献血者人群隐匿性乙型肝炎病毒感染及 S 区变异分析[J]. 中国输血杂志, 2017, 30 (7) : 762-766.
- JIANG Feifei, LÜ Rong, LI Min, et al. Study on prevalence and mutation of amino acid sequence in S gene of OBI blood donors in three blood centers in China [J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2017,30(7):762-766.
- [16] ALLAIN J P, FU Yongshui, LI Chengyao, et al. Occult hepatitis B infection[M]. Beijing: Science Press, 2015:40,190-199.
- [17] SEED C R, KIELY P, HOAD V C, et al. Refining the risk estimate for transfusion-transmission of occult hepatitis B virus[J]. Vox Sanguinis, 2017,112 (1): 3-8.
- [18] 叶贤林,杜鹏,冯旭,等. 深圳市 18~25 岁抗-HBc 阳性合格献血者隐匿性乙肝病毒感染的血清学和分子生物学特性分析[J]. 中国输血杂志, 2014, 27 (11) : 1112-1116.
- YE Xianlin, DU Peng, FENG Xu, et al. Serological and molecular characterization of occult hepatitis B virus infection in anti-HBc positive healthy blood donors in Shengzheng[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2014,27(11):1112-1116.
- [19] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35 (12) : 2648-2669.
- Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2019) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(12):2648-2669.
- [20] CUI Yan, JIA Jidong. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013,28 (Suppl 1):7-10.
- 收稿日期: 2020-05-08 修回日期: 2020-05-15