

慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展

田 群¹ 左维泽¹ 曹玉文²

(1 石河子大学医学院第一附属医院感染科 新疆 石河子 832008; 2 石河子大学医学院 新疆 石河子 832008)

摘要: 乙肝病毒的慢性感染是肝纤维化、肝细胞癌的重要病因, 积极有效地抗病毒治疗, 可显著改善 HBV 感染者的生活质量。干扰素、核苷(酸)类药物的抗乙肝病毒疗效已得到全球公认, 本文就上述两类药物的研究进展进行综述。

关键词: 慢性乙型肝炎, 抗病毒治疗, 干扰素, 核苷类药物

中图分类号: R512.62 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011) 21-4187-04

Update on the Anti-Viral Treatment of Chronic Hepatitis B

TIAN Qun¹, ZUO Wei-ze¹, CAO Yu-wen²

(1 Department of infectious disease, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, 832008;

2 Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832008, China)

ABSTRACT: The chronic HBV infection is the main factor of the complications of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. All patients who are positive for hepatitis B virus (HBV) DNA should be considered for antiviral treatment. It will improve their life. Interferon- α and nucleoside and nucleotide analogues constitute the most potent of the antiviral therapy. The article reviewed the latest advancement of Hepatitis B antiviral therapy.

Key words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Interferon- α ; Nucleoside and nucleotide analogues

Chinese Library Classification(CLC): R512.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)21-4187-04

慢性乙型肝炎(CHB)是肝硬化(LC)、肝细胞癌(HCC)、肝衰竭的主要病因之一^[1], 对慢性乙肝进行抗病毒治疗, 有助于延缓肝纤维化、肝硬化的进展, 降低肝细胞癌、肝衰竭等终末期肝病的发生率, 可显著改善慢性乙肝患者的生活质量。近年来, 慢乙肝的抗病毒治疗取得极大进展, 其中干扰素及核苷类药物的抗病毒效果得到了全球的公认, 本文就干扰素及核苷类药物的抗乙肝病毒治疗研究进展进行综述。

1 干扰素的种类及抗乙肝病毒的作用机制

干扰素是由多种细胞产生的具有广泛的抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的可溶性糖蛋白。干扰素在整体上不是均一的分子, 可根据产生细胞分为3种类型: 白细胞产生的为 α 型; 成纤维细胞产生的为 β 型; T细胞产生的为 γ 型。目前用于临床的主要品种有IFN α -2a、IFN α -2b、IFN α -1b, 依据作用持续时间分普通IFN和聚乙二醇IFN。

干扰素具有广谱的抗病毒活性, 对DNA病毒和RNA病毒均有抑制作用, 其通过对宿主细胞的作用间接发挥抗病毒效应, 作用机制包括以下三点: ①结合宿主体内的干扰素受体, 活化携带干扰素受体细胞核内的“抗病毒蛋白”基因, 产生抗病毒蛋白, 阻止病毒mRNA翻译, 并促进病毒mRNA降解。②提高细胞表面MHC I类分子的表达水平, 增强Tc细胞递呈抗原, 引起靶细胞的溶解。③增强NK细胞对病毒感染的杀伤能力。

2 干扰素抗乙肝病毒的疗效

作者简介: 田群(1970-), 女, 学士, 副主任医师, 研究方向: 病毒性肝炎的发病机制, 电话: 13579755583

(收稿日期: 2011-06-06 接受日期: 2011-06-30)

荟萃分析表明, 普通干扰素治疗慢性乙型肝炎患者, HBeAg血清转换率、HBsAg清除率、肝硬化发生率、HCC发生率均优于未经干扰素治疗者^[2]。王嘉豪等^[3]对15个随机对照的临床试验(共837例)数据进行Meta分析, 发现HBeAg阳性慢性乙型肝炎使用普通干扰素治疗后12个月HBV-DNA的转阴率为37%(对照组为17%), HBeAg转阴率为33%(对照组为12%), HBsAg转阴率为7.8%(对照组为1.8%)。对HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者, 普通干扰素治疗后12个月HBV-DNA阴转率在38%~59%, 但疗效不持久, 随访结束时仅3%~15%^[4]。国际多中心随机对照临床试验显示, 对HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者, 聚乙二醇化干扰素a-2a(PegIFN-a2a)治疗(87%为亚洲人)48周, 停药随访24周时HBeAg血清学转换率为32%^[5,6]; 停药随访48周时HBeAg血清学转换率可达43%^[7]。对HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者(60%为亚洲人)用PegIFN-a2a治疗48周, 停药后随访24周时HBV-DNA<2*10⁴拷贝/ml(相当于2000 IU/ml)的患者为43%^[8], 停药后随访48周时为42%; HBsAg消失率在停药随访24周时为3%^[9]。国外研究显示, 对慢性乙型肝炎应用聚乙二醇化干扰素a-2b(PegIFN-a2b)也可取得类似的HBV-DNA抑制、HBeAg血清学转换、HBsAg消失率^[10-12]。聚乙二醇干扰素显著延长了IFN的半衰期, 使IFN在血清中维持了相对稳定的抗病毒活性, 并且每周一次的给药方式提高了患者的依从性和耐受性, 因此, 在临床应用中比普通干扰素更具优势^[13]。

3 干扰素抗乙肝病毒治疗的局限性

①副作用明显: 有发热、恶心、头痛、关节痛等流感样综合征; 一过性白细胞减少; 甲状腺功能异常、精神异常、肾损害、诱

发或加重糖尿病。②有严格的适应证及禁忌证,适用人群受限;③长期肌内注射,使用不便,影响耐受性和依从性,长期应用易诱导 IFN 抗体产生,降低疗效;④机体对 IFN 的应答效应个体差异很大,受基线丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、基线病毒载量、人白细胞抗原(HLA)、HBV 基因型等诸多因素影响^[14]。

4 核苷(酸)类似物

4.1 核苷(酸)类抗乙肝病毒药物种类

目前已应用于临床的抗 HBV 核苷(酸)类似物药物有 5 种:分别是拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦酯,除替诺福韦酯,其他四种均在我国上市并广泛应用。

4.2 各种核苷(酸)类抗乙肝病毒药物的作用机制与疗效

拉米夫定(lamivudine, LAM) 进入肝细胞后,被磷酸化形成拉米夫定三磷酸酯,与磷酸脱氧胞嘧啶核苷竞争结合 HBV P 基因的三磷酸核苷位点,结合到 DNA 链上发挥链终止作用,选择性地抑制 HBV 复制。多个大样本随机对照临床实验表明,对 HBeAg 阳性 CHB 患者, LAM 可快速抑制 HBV-DNA 水平, HBeAg 血清学转换率随治疗时间延长而提高。治疗 1 年、2 年、3 年、4 和 5 年后时 HBeAg 血清学转换率分别为 16%、17%、23%、28%和 35%^[15],对 HBeAg(-)患者,治疗 1 年时 HBV-DNA 阴转率 68%-73%,而此时停药可致 66%~85%的患者复发^[16],继续长期治疗, HBV-DNA 应答率逐年下降,2、3、4 年分别为 67%、60%、39%^[17]。LAM 治疗前 ALT 水平较高者, HBeAg 血清学转换率也随之升高。LAM 治疗有效者可明显改善患者肝组织学。

阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV) 阿德福韦经两步磷酸酯化,形成阿德福韦二磷酸盐,其与腺苷酸竞争整合到病毒 DNA,抑制 DNA 聚合酶,终止 DNA 新生链的合成,从而抑制病毒复制^[18]。其对野生型 HBV 和 LAM 耐药性 HBV 均有抗病毒活性,研究显示,对 HBeAg(+)患者,应用 ADV 1 年, HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清转移率分别为 21%及 12%^[19],继续应用至 2 年及 3 年 HBeAg 血清转换率、HBV DNA 转阴率分别为 29%及 43%、45%及 56%。对 HBeAg(-)患者,应用 ADV 治疗 1 年时, HBV DNA 阴转率为 51%,第 2 年分别为 71%,第 5 年分别为 67%^[20]。一项随访耐药监测资料表明:ADV 治疗 1 年、5 年耐药发生率分别为 0%和 28%^[21],ADV 长期疗效不及 LAM,但很少发生耐药变异,与 LAM 无交叉耐药,适用于 LAM 耐药性慢性乙肝(YMDD 变异者)、肝硬化代偿期和肝移植后。

恩替卡韦(Entecavir, ETV) 在体内通过聚合酶的引导、从前基因到负链的转录和 DNA 正链的合成等 3 个环节对 HBV 的复制起抑制作用,因为恩替卡韦抑制了 HBV 逆转录合成酶及 DNA 合成酶,因此对 HBV-DNA 的复制抑制效应更强。对核苷(酸)初治的 HBeAg(+)者应用 ETV 治疗 48 周时肝脏组织学改善率为 72%, HBV DNA 阴转及 ALT 复常率分别为 67%和 68%。48 周时 HBV DNA 平均下降 6.9log,血清 HBeAg 转换率 21%^[22]。HBeAg(-)患者,应用 ETV(0.5mg/d)48 周时,肝脏组织学改善率为 70%, HBV DNA 阴率及 ALT 复常率分别为 90%和 70%, HBV-DNA 平均下降率为 5.0log^[23]。

替比夫定(telbivudine, LdT) 是脱氧胸腺嘧啶左旋核苷类似物,属天然核苷。LdT 主要作用于 HBV DNA 聚合酶,是一个强大的特异性 HBV 抑制剂。口服 LdT600mg/d 与拉米夫定 100mg/d 治疗 CHB 患者 2 年,结果显示在 HBeAg(+)和 HBeAg(-)患者中, LdT 组在 HBV DNA 平均下降值、HBV DNA 阴性百分比、HBeAg 消失百分比等指标均明显好于 LAM 组^[24]。

替诺福韦酯 口服吸收后很快水解为替诺福韦,后者可被细胞激酶磷酸化为具有药理活性的代谢产物替诺福韦二磷酸,后者可与 5'-三磷酸脱氧腺苷酸竞争,参与病毒 DNA 的合成,其进入病毒 DNA 链后,由于其缺乏 3'-OH 基团,因而可导致 DNA 延长受阻,进而阻断病毒的复制。Patrick 等^[25]研究发现替诺福韦和阿德福韦的抗 HBV 作用相当,临床上主要用于合并 HIV 感染的慢乙肝及对 LAM 耐药的慢乙肝患者。

4.3 各种核苷(酸)类抗乙肝病毒药物的局限性

核苷(酸)类抗乙肝病毒药物不能清除细胞核内的共价闭合环状 cccDNA,均需长期应用,无固定疗程,短期停药或病毒变异可加重病情。

拉米夫定:长期应用会因 HBV 聚合酶基因的变异(YMDD 变异),降低对药物的敏感性,进而发生耐药现象,且随抗病毒治疗时间的延长,变异的发生率也有所增高,1~5 年的耐药率分别为 14%、38%、49%、67%、69%^[26];部分病人停药后病情加重能完全抵消原来的治疗效果,少数病人可导致致命的不良反应。

阿德福韦酯:起效缓慢,不适用于需短期内迅速降低病毒载量的严重肝病患者,且有潜在的肾毒性,肌酐清除率低于 50 mL/min 及血液透析患者需减量并调整给药间期,对 LAM 耐药的患者改用 ADV 治疗,易筛选出联合耐药株,对 HBV-DNA 病毒载量较高者疗效不确定。

恩替卡韦:e 抗原血清转换率低于拉米夫定, HBsAg 血清转换率更低,5 年以上不到 5%;长期使用有潜在致癌风险,耐药也会逐渐增加,且对恩替卡韦耐药的易发生多药耐药;价格偏贵,过重的医疗负担可能导致患者依从性下降。

替比夫定:与 LAM 存在交叉耐药,但变异率较低。部分患者可出现激酸磷酸肌酶明显升高,少数患者可引起肌痛、全身酸痛等。

替诺福韦酯:对 HBV 的抑制作用有限,且价格昂贵,患者的依从性难以保证。

5 CHB 抗病毒治疗的策略

5.1 CHB 抗病毒治疗适应症

一般适应证:① HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml(HBeAg 阴性者为 $\geq 10^4$ 拷贝/ml);② ALT $\geq 2 \times$ ULN;如用于干扰素治疗, ALT 应 $\leq 10 \times$ ULN,血总胆红素水平 $<2 \times$ ULN;③如 ALT $<2 \times$ ULN,但肝组织学显示 Knodell HAI ≥ 4 ,或 $\geq G2$ 炎症坏死^[27]。

虽然 CHB 抗病毒治疗近年来取得了很大进展,但无论哪种药物或治疗手段均未达到终极目标-彻底清除病毒。IFN 有相对有限的疗程、较高的 e 血清转换率,但对宿主的免疫状态、病毒载量的高低以及疾病所处的阶段有严格的要求,核苷类似物虽然口服方便,初始抑制病毒的速度很快,但无确定的疗程,

以及治疗过程中出现病毒变异、突破和耐药导致治疗失败是这类药物的致命弱点。因此优先选用单药、初始联合、序贯治疗策略为 CHB 治疗的争鸣点,高效的抗病毒药物,在相当长的时期仍然是肝病工作者面临的主要任务。

5.2 CHB 抗病毒治疗的选药策略

5.2.1 单药抗病毒治疗 单药抗病毒药物常用干扰素或核苷(酸)类药物,核苷(酸)类药物对乙型肝炎病毒 HBV DNA 的抑制作用明显,但易出现耐药及停药后反跳,E 系统转换率较低。干扰素组 E 系统转换率相对较高,且疗效持久,但不良反应多见,有报道认为^[20]乙肝病毒负荷量过大预示干扰素抗病毒反应性差,因此降低 HBV DNA 病毒载量将进一步提高干扰素治疗反应性。单药治疗难点在于:患者对上述药物疗效不理想;停药标准难以确定;停药后持续应答率低,复发率高,IFN 停药后 12 个月,持续应答率平均只有 24%,LAM 停药 6 个月,持续应答率不到 5%,ADV 疗程 48 周,停药后几乎所有患者复发^[20]。

5.2.2 联合抗病毒治疗 联合用药的最常用的组合为 IFNa 与核苷(酸)类似物联用,理论上二者联用比单用其中任何一种药物更为有效,因为它们有着不同的作用机制。但是多个大规模随机对照临床研究显示,无论是普通 IFNa 还是 PegIFNa 与 LAM 联合,与单独使用普通 IFNa / PegIFNa 相比,其谷丙转氨酶恢复正常率、HBeAg 血清学转阴率或 HBeAg 血清学转换率及 HBV DNA 低于可检出率并未显示出特别的优越性。核苷(酸)类似物联合应用不具有增加或协同抗病毒作用,其原因可能是核苷(酸)类似物在空间上相互抑制了与 HBV DNA 多聚酶的结合,或者相互竞争磷酸激酶影响了药物转化为活性化合物。CHB 联合治疗尚无肯定有效的结论,而且联合治疗存在一些潜在的不利因素,如发生药物相互作用、可导致多药耐药、可能增加药物毒性以及增加治疗费用等。

5.2.3 序贯抗病毒治疗 序贯治疗是应用不同有效的抗 HBV 药物,顺序、连续治疗,可以维持长疗程、提高疗效,同时可以防止病毒变异,减少药物的毒性。根据 LAM 用药早期即可抑制 HBV-DNA,使血清 HBV DNA 水平下降,变异多发生在应用拉米夫定后 6 个月,而 IFNa 对于 HBV-DNA 低水平疗效优于高水平的特点,序贯使用 LAM 和 IFNa,先用拉米夫定后用干扰素,先用 LAM 迅速降低病毒载量,在病毒发生变异前就停用 LAM,继之以 IFNa 治疗,这样既可使病毒量下降迅速,又不至于引起病毒变异。这样既保证了抗病毒的连续性,同时也有减少病毒变异的可能性,减少用药时间。但目前这种治疗方案还无统一规范,临床应用很少,此方案是否长期持续有效及制定统一治疗方案,是临床迫切解决的问题,需要临床大样本验证其效果,从而获得可靠的循证医学数据。

近年来及今后有许多新的药物用来治疗 CHB,如何最好地运用这些药物,单独或联合或序贯治疗,应以最大程度地发挥它们的作用,从而保证高效、持久的应答,是 CHB 抗病毒治疗所面临的一个挑战。

参考文献(References)

- [1] Lin KW, Kirchner JT. Hepatitis B [J]. American Family Physician, 2004, 69(1): 75-82
- [2] Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular

carcinoma. [J]. Hepatology, 2007, 46(1): 45-52

- [3] Wong DKH, Cheung AM, O' Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A metaanalysis. [J] Ann Intern Med, 1993; 119: 312-323
- [4] Lok AS, Heathcot FJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-suomary of a workshop [J]. Gastroenterology, 2001, 120(7): 1828-1853
- [5] Tai DI, Chen CH, Chang TT, et al. Eight-year nationwide survival analysis in relatives of patients with hepatocellular carcinoma: role of viral infection. [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(6): 682-689
- [6] 中国疾病预防控制中心. 乙型肝炎疫苗儿童计划免疫技术管理规程(试行)[D]. 2002. 中国预防科学院. 中预计发[2002]029 号
Center for disease control and prevention of China. Technical management rules of hepatitis B vaccine for universal child immunization (For trial implementation) [D]. 2002, Chinese Academy of Preventive Medicine, No. 029. (2002)
- [7] Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. Hepatol Int, 2008, 2(1): 102-110
- [8] 夏国良, 龚健, 王继杰, 等. 重组乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播方案的保护效果评价 [J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(5): 362-365
Xia GL, Gong J, Wang JJ, et al. Efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and low-dose hepatitis B immune globulin in preventing mother-infant transmission of hepatitis B virus infection. [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2003, 24(5): 362-365
- [9] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a [J]. Gastroenterology, 2009, 136(7): 2169-2179
- [10] Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone [J]. Ann Intern Med, 2005, 142 (4): 240-250
- [11] Flink HJ, van ZM, Hansen BE, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101 (2): 297-303
- [12] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term followup of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b [J]. Gastroenterology, 2008, 135 (2): 459-567
- [13] Craxi A, Cooksley WG. Pegylated interferons for chronic hepatitis B. [J]. Antiviral Res, 2003, 60(2): 87-89
- [14] Van der Eijk AA, Niesters HG, Hansen BE, et al. Quantitative HBV DNA levels as an early predictor of nonresponse in chronic HBe-antigen positive hepatitis B patients treated with interferon-alpha [J]. J Viral Hepat, 2006, 13(2): 96-103
- [15] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2003, 125(6): 17
- [16] Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2001, 34: 617-624

- [17] Gaia S, Marzano A, Smedile A, et al. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20 (3): 281-287
- [18] 谢蝉, 张赢伐. 国产混合品型阿德福韦酯治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效观察 - 附 24 例报告 [J]. 新医学, 2007, 38(6): 373-375
Xie C, Zhang YF. The observation of clinic effect of adefovir dipivoxil treated with chronic hepatitis B- Report of 24 Cases. [J]. New Medicine, 2007, 38(6): 373-375
- [19] Mareallin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2003, 348(9): 808-816
- [20] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Chang IT, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B; Results after 5 years of therapy [J]. Hepatology, 2005, 42(4 suppl 1): 754
- [21] Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, et al. Three years study of adefovir dipivoxil demonstrates sustained efficacy in presumed pre-core mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES) [J]. Hepatology, 2004, 40(Suppl 1): 17
- [22] Chang TT, Gish RG, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-1010
- [23] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir Versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1011-1020
- [24] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. J. Hepatol, 2009, 50, 227-242
- [25] Patrick Marcellin, E. Jenny Heathcote, Maria Buti, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B [J]. New England J Med, 2008, 12 (4) 2442-2456
- [26] 杨绍基, 任红主编. 传染病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 23-51
Yang SJ, Ren H. Infectious Diseases. [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2008: 23-51
- [27] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009 [J]. Hepatology, 2009, 50: 661-662
- [28] Mohamadzaideh M, Luftig R. Dendritic cells: In the forefront of immunopathogenesis and vaccine development-A review [J]. J Immune Based Ther Vaccines, 2004, 2: 221-231
- [29] Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside / nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(3): 350-359

(上接第 4167 页)

- [14] Cheng L, Chai Y. Analysis of vacuum sealing drainage complications during treatment of extremity wounds [J]. Zhong guo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2010, 24(11): 1354-1356
成亮, 柴益民. 持续负压吸引技术治疗肢体皮肤软组织缺损并发症分析 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2010, 24(11): 1354-1356
- [15] Zhang CQ, Zheng HY, Wang B, et al. Treatment of Gustilo grade III leg fractures by external fixation associated with limited internal fixation [J]. Chinese Journal of Traumatology, 2010, 13(2): 96-100
Zhang CQ, Zheng HY, Wang B, et al. 应用外固定结合有限内固定或负压引流治疗小腿 Gustilo III 骨折 [J]. Chinese Journal of Traumatology, 2010, 13(2): 96-100
- [16] Beno M, Martin J, Hatzl J. Vacuum sealing in the treatment and prevention of prosthetic infections--a case review [J]. Rozhl Chir, 2010, 89(8): 508-512
Beno M, Martin J, Hatzl J. 应用负压封闭引流技术治疗和预防假肢感染 [J]. Rozhl Chir, 2010, 89(8): 508-512
- [17] Liao D, Ning N, Liu X, et al. Vacuum sealing drainage for infection wound in earthquake [J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009, 34(10): 1008-1010
廖灯彬, 宁宁, 刘晓燕, 等. 负压封闭引流技术在地震骨折伤员感染创面中的应用 [J]. 中南大学学报医学版, 2009, 34(10): 1008-1010
- [18] 王春喜, 卢怡, 王晓勇. 负压封闭引流促进创伤修复机制的研究进展 [J]. 创伤外科杂志, 2009, 11(2): 184
Wang CX, Lu Y, Wang XY. Research progress of vacuum sealing drainage technology on the mechanisms of wound repair [J]. Chuang Shang Wai Ke Za Zhi, 2009, 11(2): 184