

华法林相关性颅内出血与高血压相关性颅内出血的对比研究

袁 鹏*, 毕 齐, 刘水平*(首都医科大学附属北京安贞医院神经内科, 北京 100029)

中图分类号 R743.34;R973*.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1170-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.07

摘要 目的:比较华法林相关性颅内出血(ICH)与高血压相关性ICH的临床特点,为其预防和治疗提供参考。方法:回顾性收集2010年1月—2014年10月我院322例ICH患者资料,其中华法林相关性ICH组患者58例(INR \leq 3的低强度抗凝组16例,INR $>$ 3的高强度抗凝组42例),高血压相关性ICH组患者264例,比较华法林相关性ICH组与高血压相关性ICH组患者的性别、年龄、出血量、出血部位和院内死亡率,并比较华法林相关性ICH低强度抗凝组与高强度抗凝组患者的发病率、出血量和院内死亡率。结果:华法林相关性ICH组的男性患者较高血压相关性ICH组少(53.4% vs. 64.7%, $P < 0.05$),患者年龄较高血压相关性ICH组大[(67.5 \pm 19.4)岁 vs. (61.9 \pm 15.8)岁, $P < 0.05$],平均出血量显著多于高血压相关性ICH组[(55 \pm 24)ml vs. (26 \pm 19)ml, $P < 0.05$],脑叶出血患者较高血压相关性ICH组多(50.0% vs. 11.7%, $P < 0.05$),基底节出血较高血压相关性ICH组少(25.9% vs. 54.2%, $P < 0.05$),院内死亡率较高血压相关性ICH组高(48.3% vs. 13.6%, $P < 0.05$);华法林相关性ICH高强度抗凝组患者相比低强度抗凝组发病率(72.4% vs. 27.6%, $P < 0.05$)、平均出血量[(59 \pm 29)ml vs. (32 \pm 13)ml, $P < 0.05$]及院内死亡率(59.5% vs. 18.8%, $P < 0.05$)均显著增加。结论:华法林相关性ICH较高血压相关性ICH在性别、年龄、出血量、出血部位及院内死亡率方面均有显著差异,且抗凝强度显著影响ICH患者的发病率、出血量和院内死亡率。

关键词 华法林;高血压;颅内出血;抗凝强度;临床特点

Comparative Study of Warfarin and Hypertension Related Intracranial Hemorrhage

YUAN Peng, BI Qi, LIU Shui-ping (Dept. of Neurology, Beijing Anzhen Affiliated Hospital of Capital Medical University, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the clinical characteristics of the warfarin related intracranial haemorrhage (ICH) and hypertension related ICH, and provide reference for the prevention and treatment. METHODS: 322 cases in patients with ICH from Jan. 2010 to Oct. 2014 in our hospital were retrospectively collected, including 58 cases with warfarin related ICH (16 cases in low intensity anticoagulation group with INR \leq 3, 42 cases in high intensity anticoagulation group with INR $>$ 3) and 264 cases in hypertension related ICH group. The patients in warfarin related ICH group and hypertension related ICH group were compared in respects of sex, age, amount of bleeding, bleeding location and in-hospital mortality. The morbidity, the amount of bleeding and in-hospital mortality were compared between warfarin related ICH low and high intensity anticoagulation groups. RESULTS: The male patients in warfarin related ICH group were less than those of hypertension related ICH group (53.4% vs. 64.7%, $P < 0.05$), and the patients in warfarin related ICH group were older than those of hypertension related ICH group [(67.5 \pm 19.4) years vs. (61.9 \pm 15.8) years, $P < 0.05$]. The average amount of bleeding in warfarin related ICH group was significantly more than that of hypertension related ICH group [(55 \pm 24) ml vs. (26 \pm 19) ml, $P < 0.05$]. The lobar hemorrhage in warfarin related ICH group was more than that of hypertension related ICH group (50.0% vs. 11.7%, $P < 0.05$), and basal ganglia hemorrhage was less than that of hypertension related ICH group (25.9% vs. 54.2%, $P < 0.05$). The in-hospital mortality in warfarin related ICH group was significantly higher than that of hypertension related ICH group (48.3% vs. 13.6%, $P < 0.05$); the morbidity (72.4% vs. 27.6%, $P < 0.05$), average amount of bleeding [(59 \pm 29) ml vs. (32 \pm 13) ml, $P < 0.05$] and in-hospital mortality (59.5% vs. 18.8%, $P < 0.05$) in warfarin related ICH high intensity anticoagulation group were significantly increased than those of low intensity anticoagulation group. CONCLUSIONS: There are significant differences in sex, age, amount of bleeding, bleeding location and in-hospital mortality between warfarin related ICH and hypertension related ICH, and the intensity of anticoagulation significantly affects the morbidity, the amount of bleeding and in-hospital mortality.

KEYWORDS Warfarin; Hypertension; Intracranial hemorrhage; Intensity of anticoagulation; Clinical characteristics

抗凝治疗自20世纪30年代之后被广泛应用于存在栓塞风险的患者。心脏机械瓣膜置换术后、肺栓塞患者及部分房

颤患者等均需长期甚至终身服用抗凝剂。多项研究结果表明,华法林可有效预防患者发生心源性卒中,使患者每年的卒中发生率自4.5%降至1.4%。2014年,美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)指南提出,如果无明确的禁忌证,患者应服用抗凝剂进行心源性脑栓塞一级及二级预防^[1]。在获益的同时,抗凝治疗也存在多种出血风险:最常见的出血部位是皮

* 主治医师。研究方向:脑血管病。电话:010-64456469。
E-mail:13693331216@sina.cn

通信作者:主任医师。研究方向:脑血管病。电话:010-64456469。E-mail:liushuipingzz@sina.com

肤、黏膜、胃肠道及泌尿生殖道,最严重的为颅内出血(ICH)。对于华法林相关性ICH的危险因素以及相关的预防、治疗等都需要进一步阐明。本研究拟比较华法林相关性ICH与高血压相关性ICH的临床特点,为其预防和治理提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2010年1月—2014年10月我院神经内科急诊接诊的ICH患者,华法林所致急性ICH患者入选华法林相关性ICH组(简称华法林组),其中分两个亚组:国际标准化比值(INR) ≤ 3 的患者为低强度抗凝组(简称华法林低强度组),INR > 3 的患者为高强度抗凝组(简称华法林高强度组);同期高血压所致ICH患者入选高血压相关性ICH组(简称高血压组)。两组患者均经头部CT/MRI证实。排除标准:(1)非首次ICH患者;(2)有头部外伤及手术史者;(3)既往有严重肝、肾功能不全或恶性肿瘤者;(4)血液病患者;(5)合并用其他抗凝药者。

1.2 研究方法

收集上述患者的临床资料,包括性别、年龄、实验室检查结果、影像学检查结果、转归及预后。脑实质出血量=长 \times 宽 \times 层数 $\times \pi/6$ 。研究终点为患者出院或死亡。比较华法林组与高血压组在性别、年龄、出血量、出血部位以及院内死亡率等方面的差异;并进一步比较华法林低强度组与高强度组在发病率、出血量及院内死亡率方面的差异。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

华法林组共计58例(男性31例、女性27例),均为脑实质出血,其中脑叶出血29例、基底节出血16例、丘脑出血2例、小脑出血6例、脑干出血2例、多部位出血3例;平均年龄(67.5 \pm 19.4)岁,最小39岁,最大86岁;华法林高强度组42例,低强度组16例。

高血压组共计264例(男性181例、女性83例),其中脑叶出血31例、基底节出血143例、丘脑出血39例、小脑出血33例、脑干出血9例、多部位出血6例、原发脑室出血3例;平均年龄(61.9 \pm 15.8)岁,最小35岁,最大89岁。

2.2 华法林组与高血压组患者相关情况比较

华法林组的男性患者较高血压组少(53.4% vs. 64.7%, $P < 0.05$),患者年龄较高血压组大[(67.5 \pm 19.4)岁 vs. (61.9 \pm 15.8)岁, $P < 0.05$];华法林组患者脑叶出血较高血压组多(50.0% vs. 11.7%, $P < 0.05$),基底节出血较高血压组少(25.9% vs. 54.2%, $P < 0.05$),而其余部位出血的差异无统计学意义($P > 0.05$);华法林组患者平均出血量较高血压组多[(55 \pm 24)ml vs. (26 \pm 19)ml, $P < 0.05$];华法林组患者院内死亡率较高血压组高(48.3% vs. 13.6%, $P < 0.05$),详见表1。

2.3 华法林不同强度组及高血压组患者相关情况比较

华法林高强度组患者相比低强度组发病率(72.4% vs. 27.6%, $P < 0.05$)、平均出血量[(59 \pm 29)ml vs. (32 \pm 13)ml, $P < 0.05$]及院内死亡率(59.5% vs. 18.8%, $P < 0.05$)均显著增加;相比高血压组患者,华法林高强度组和低强度组患者的平均出血量和院内死亡率均显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表1 华法林组与高血压组患者相关情况比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of patients' relevant information between warfarin group and hypertension group[case(%)]

项目	华法林组(n=58)	高血压组(n=264)	χ^2/t	P
男性	31(53.4)	181(64.7)	4.829	<0.05
平均年龄,岁	67.5 \pm 19.4	61.9 \pm 15.8	3.277*	<0.05
出血部位				
脑叶	29(50.0)	31(11.7)	45.9	<0.05
基底节	12(25.9)	143(54.2)	21.35	<0.05
丘脑	5(8.6)	39(14.8)	1.53	>0.05
后循环	8(13.7)	42(15.9)	0.16	>0.05
多部位	4(6.9)	6(2.3)	2.02	>0.05
脑室		3(1.1)		
平均出血量,ml	55 \pm 24	26 \pm 19	18.571*	<0.05
院内死亡	28(48.3)	36(13.6)	9.207	<0.05

注: *为 t 值

Note: * means t value

表2 华法林不同强度组及高血压组患者相关情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of patients' relevant information among warfarin groups with different intensity and hypertension group[case(%)]

项目	华法林高强度组	华法林低强度组	高血压组
ICH	42(72.4)*	16(27.6)	264
平均出血量,ml	59 \pm 29**	32 \pm 13*	26 \pm 19
院内死亡	25(59.5)**	3(18.8)*	36(13.6)

注: 与华法林低强度组比较, * $P < 0.05$; 与高血压组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. warfarin low intensity group, * $P < 0.05$; vs. hypertension group, ** $P < 0.05$

3 讨论

华法林作为最常用的口服抗凝剂,在临床上应用广泛。其属于双香豆素类抗凝剂,作用机制主要是抑制还原型二硫苏糖醇与氧化型二硫苏糖醇的相互转化,以阻碍维生素K依赖性凝血因子对维生素K的利用,从而抑制凝血因子II、VII、IX、X的生物合成,进而发挥抗凝作用。据报道,口服抗凝剂引起ICH的年发生率为9%~13%,与不用抗凝剂比较出血危险性增加6.7~11倍,死亡率超过50%;流行病学资料显示,ICH患者中有12%~14%与口服抗凝剂相关^[2]。Towfighi A等^[3]指出,抗凝剂的使用已成为继高血压、淀粉样血管病之后引发ICH的第三大病因。另有研究发现,华法林不仅会增加ICH的风险,还会导致血肿增加、病情恶化、病死率增加。

3.1 性别因素

高血压组的男性患者比例较华法林组更高,这是因为高血压男性患病率较女性明显高,而高血压男性治疗率又低于女性。另外,服用华法林患者的原患疾病如肺栓塞、瓣膜性心脏病、房颤等发病率男性高于女性,但女性服用华法林后出现ICH的风险更高^[4]。

3.2 年龄因素

华法林组患者年龄较高血压组更大。随着患者年龄的增加,抗凝治疗的患者并发ICH的风险及出血量随之增加,这是因为老年患者血清白蛋白逐渐减少,游离华法林的药浓度逐渐升高,出血风险增加,即使控制了抗凝强度也易发生出血。另外, Naka H等^[5]研究认为,脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)的存在增加了抗凝剂相关性ICH的发生风险,87%的华法林相关性ICH患者可检测到CMBs;而随年

龄增大,脑淀粉样变性及CMBs均增多,服用华法林后更易出现ICH。Fang MC等^[4]报道,患者年龄大于80岁时,服用华法林后ICH风险可以升高1.8倍。

3.3 出血部位的差别

华法林组患者出血部位主要为脑叶,其次为基底节;高血压组的出血部位主要为基底节,其次为后循环及丘脑。出血部位存在差异的主要原因为两种ICH的发病机制不同。华法林相关性ICH的原因多为CMBs及动脉硬化,CMBs主要分布在皮质、皮质下区域、基底节区、丘脑、脑干、小脑等小血管分布丰富的区域,其高发部位是皮质下,尤其是皮质-髓质交界区;基底节区的高发部位正是大脑中动脉的穿通支动脉终末分布区。高血压相关性ICH的主要发病机制为高血压引起脑动脉透明变性、纤维素样坏死及微动脉瘤形成,多见于脑实质内的深穿通支动脉,如基底节豆纹动脉、脑桥正中动脉等。

3.4 ICH出血量及预后

本研究中华法林组患者发病时出血量较高血压组明显增多,且由于凝血功能障碍、凝血时间延长,还有可能造成出血量的继续增多。另有研究发现,抗凝相关性ICH出血持续增加的患者比例可达56%,而血肿体积每增加10%,死亡风险比就增加1.05。同时,因手术机会较少、手术风险更大、发生严重消化道出血的几率更高等因素,使得华法林组患者死亡率也显著高于高血压组。

3.5 华法林的抗凝强度与ICH

由于华法林的相对安全范围较小,对于服用华法林后能兼顾安全性及有效性的理想抗凝强度在国内外一直未达成共识。由于地域、种族和饮食差异,国外采用的INR值抗凝标准远远高于国内。本研究证实,高抗凝状态(尤其是当INR>3时)患者较低抗凝状态患者出血量及死亡率均明显增加,与Flaherty ML等^[9]的研究类似。Fang MC等^[4]的研究指出,华法林相关性ICH的风险和出血量与治疗的强度密切相关。INR值升高到2~3就可能使ICH的风险增加,升高到3.5~4.5则会使ICH的风险明显增加,超过4.5则每升高0.5就会使ICH的风险加倍,而且INR值升高的程度也与血肿扩张及预后密切相关。Oden A等^[7]发现,当INR>2.5时,INR值每增加1,死于ICH的风险就增加约1倍。因此,准确、个性化的华法林使用剂量以维持患者相关指标在合理范围十分重要。新近研究表明,患者种族、年龄、身高、体质量、遗传因素、肝肾功能和药物相互作用等都对华法林抗凝疗效及使用剂量有影响。其中,最受关注的是细胞色素P₄₅₀2C9(CYP2C9)及维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)的基因多态性。这两者分别是华法林药动学和药效学途径的关键环节。考虑到遗传因素对华法林剂量的显著影响,目前已有部分医院对使用华法林的患者采用常规基因分型指导华法林的治疗。并且,临床医师应对患者进行积极宣教:(1)指导患者定期检测凝血指标。(2)告知患者谨慎服用多种易影响华法林凝血功能的药物,如阿司匹林和低分子肝素钙对华法林抗凝作用具有协同效应;阿托伐他汀钙可竞争华法林酶结合位点,使华法林代谢减弱;多种抗生素可抑制肠道细菌合成维生素K,使维生素K依赖性凝血因子合成减少,增强华法林抗凝作用。(3)华法林主要经过肝脏代谢,并通过肾脏排出体外,故肾功能不全患者应减少华法林用量,服用华法林后必须定期检测肝功能。

3.6 华法林相关性ICH的治疗

华法林相关性ICH患者死亡和致残率可高达67%。约半数的死亡事件发生在ICH后24 h内;另有超过1/3的患者出现

血肿扩大,体积增加可达20.0%~72.9%。因此,胡佳等^[8]建议,在出血后首个24 h内服用华法林的患者应停用抗凝治疗,并给予维生素K₁、新鲜冰冻血浆或Ⅶ因子制剂。维生素K作为羧化酶的辅酶参与凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成,从而发挥凝血作用。所有华法林相关性ICH均应静脉使用维生素K治疗,常规剂量为5~10 mg。但是维生素K起效时间较长,需要约6 h才能达到治疗目标,且需要与快速起效的止血剂联合使用。新鲜冻干血浆含有凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ,起效快,可以快速有效纠正INR增高,也是常用的药物。

关于出血后再次使用华法林的问题:对于是否恢复及何时给予抗凝药物治疗,目前国内外尚缺乏公认的标准。长期随访研究发现,长期服用华法林导致的出血风险要低于不服用华法林而发生血栓栓塞事件的风险,而且不服用华法林组的平均存活时间显著缩短。欧洲中风协会认为,对于存在高血栓栓塞风险的患者,在ICH后10~14 d后可以应用华法林;而AHA则认为7~10 d即可应用^[9]。但对于高龄、有淀粉样变性、颅内微出血等不可控高风险因素的患者,须反复权衡患者停用药物所带来的血栓栓塞风险和恢复抗凝治疗可能导致的出血风险,综合评价其风险-效益比,制订个体化治疗方案。

选择性抑制凝血酶或凝血因子的新型抗凝药如达比加群、阿哌沙班等无需监测凝血指标,抗凝效果不劣于华法林,可显著降低ICH的发生率。如一项纳入18 113例合并有1项卒中危险因素的非瓣膜性心房颤动患者进行长期抗凝治疗的研究提示,达比加群相关性ICH风险仅为华法林的2/3^[10]。故笔者认为,将来新型抗凝药物可能逐步取代华法林在临床的应用。

参考文献

- [1] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3 754.
- [2] Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, et al. Intracranial haemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *Chest*, 2014, doi: 10.1378/chest.14-2099.
- [3] Towfighi A, Greenberg SM, Rosand J. Treatment and prevention of primary intracerebral hemorrhage[J]. *Semin Neurol*, 2005, 25(4): 445.
- [4] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anti-coagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(4): 395.
- [5] Naka H, Nomura E, Takahashi T, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(4): 830.
- [6] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2007, 68(2): 116.
- [7] Oden a, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study[J]. *BMJ*, 2002, 325(7 372): 1 073.

重组人干扰素联合薄芝糖肽治疗高甲胎蛋白慢性乙型肝炎的临床观察

张俊霞*, 张丹, 李丽芳, 孔洪彬, 赵斗贵(邯郸市传染病医院, 河北邯郸 056000)

中图分类号 R512.6² 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1173-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.08

摘要 目的:观察重组人干扰素联合薄芝糖肽治疗高甲胎蛋白(AFP)慢性乙型肝炎的疗效及安全性。方法:选择我院82例高AFP慢性乙型肝炎患者,随机均分为观察组和对照组。观察组患者采用重组人干扰素 α -2b注射液300万U肌肉注射,每日1次,连用4周后改为500万U,隔日1次;并以薄芝糖肽4ml加入5%葡萄糖注射液200ml中静脉滴注,每日1次。对照组患者仅采用重组人干扰素 α -2b注射液治疗,用法用量同观察组。两组疗程均为16周。比较两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乙型肝炎e抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)拷贝数和AFP的变化,并观察不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者ALT复常率和HBeAg转阴率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者HBV-DNA拷贝数和AFP水平均显著低于本组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:重组人干扰素联合薄芝糖肽治疗高AFP慢性乙型肝炎较单用重组人干扰素疗效更好,可有效改善肝功能、抑制病毒增殖,且安全性较好。

关键词 慢性乙型肝炎;甲胎蛋白;重组人干扰素;薄芝糖肽

Clinical Observation on Recombinant Human Interferon Combined with Bozhi Glycopeptides in Treatment of Hepatitis with High Alpha-fetoprotein

ZHANG Jun-xia, ZHANG Dan, LI Li-fang, KONG Hong-bin, ZHAO Dou-gui (Handan City Hospital of Infectious Diseases, Hebei Handan 056000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of recombinant human interferon combined with Bozhi glycopeptides in the treatment of hepatitis with high alpha-fetoprotein (AFP). METHODS: 82 hepatitis patients with high AFP were randomly divided into observation group and control group. Observation group was given intramuscular injection with recombinant human interferon α -2b injection 3 million U, once a day; after 4 weeks, it changed to 5 million U, once every other day. And it was also treated with intravenous injection of Bozhi glycopeptides 4 ml in 5% glucose injection 200 ml, once a day. Control group was only given recombinant human interferon α -2b injection with the same dosage as observation group. The course was 16 weeks. The clinic data was compared before and after treatment, including the changes of alanine aminotransferase (ALT), hepatitis B virus e antigen (HBeAg), hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) copy number and AFP, and adverse reactions. RESULTS: After treatment, the normalization rate of ALT and negative conversion rate of HBeAg in observation group were significantly higher than control group, with significant difference ($P<0.05$). The HBV-DNA copy number and AFP level in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with significant difference ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was significantly lower than control group, with significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Recombinant human interferon combined with Bozhi glycopeptides has better efficacy than only recombinant human interferon in the treatment of hepatitis with high AFP level. It can effectively improve liver function and inhibit viral propagation with better safety.

KEYWORDS Hepatitis B; Alpha-fetoprotein; Recombinant human interferon; Bozhi glycopeptides

[8] 胡佳,王丽君,曲元明.神经科抗凝药物治疗的应用进展[J].中华神经外科疾病研究杂志,2012,11(4):379.

[9] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Inter-

disciplinary Working Group[J]. *Stroke*, 2007, 38(6):2 001.

[10] Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Response to letter regarding article, "Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RELY (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis"[J]. *Circulation*, 2014, 130(22):e195.

(收稿日期:2014-12-05 修回日期:2015-02-02)

(编辑:周 箐)

* 主治医师。研究方向:临床肝病治疗。E-mail: zhang-zichen668@sina.com