

2012 年新版《肝衰竭诊治指南》诊断进展的解读与探讨

王宇明 汤勃

肝衰竭(liver failure)作为一种临床危重症候群,多年来各国学者对其定义、病因、分类、分型、诊断和治疗、预后判断等问题不断探索。2005 年美国肝病学会(AASLD)发布了《急性肝衰竭处理》的意见书(position paper)^[1],意见书实际上是对这一国际上首部急性肝衰竭指南的弱化提法;2006 年 10 月,中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和肝病学会重型肝病与人工肝学组制订了我国第一部《肝衰竭诊疗指南》^[2],从定义、诱因、分类、诊断和治疗等方面对肝衰竭进行了系统而精要的阐述,既与国际接轨,又具中国特色,诊断分型突出实用性,指导和规范我国肝衰竭的临床诊疗;因其内容涵盖了各型肝衰竭,因而实际上是国内外首部完整的肝衰竭指南。2009 年,亚太肝脏研究协会(APASL)推出了《慢加急性肝衰竭共识》^[3];2011 年 AASLD 发布了《急性肝衰竭指南更新》^[4]。随着对肝衰竭发病机制、诊断、治疗等方面的研究逐渐深入,结合国内外最新研究成果,特别是我国十一五重大专项课题对临床肝衰竭进行了全国系统性研究,经过反复和深入的讨论,我国 2012 年新版《肝衰竭诊治指南》也已正式出台。鉴于 2012 年 10 月 27 日新指南发布会重点解读报告分成了诊断及治疗 2 个部分,现将我国 2012 年新版《肝衰竭诊治指南》^[5]诊断部分(含治疗以外内容)新特色进行如下分析探讨。

一、肝衰竭定义问题

(一)“症候群”还是“综合征”? 新版指南草案讨论中曾提出,肝衰竭定义用“症候群”还是“综合征”?虽然两者的英文都是“syndrome”,但中文含义上有细微的差别。“综合征”通常指在某种病理过程中,当出现一个症候时,同时会伴有另外几个症候,且其症候群是较为固定的,可统一起来进行观察;“症候群”则指在某些可能的疾病出现时,经常会同时出现的临床症状,此时医师可针对出现的其中一种现象,警觉可能一并出现的相关变化,然而实际的病原、确定诊断的疾病名称或相关生理变化可能无法确知。因此,考虑到肝衰竭的实际情况,即凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病(HE)、肝肾综合征、腹水等并非同时出现^[1-3],用“症候群”较为妥当。

(二)肝性脑病及黄疸是否必备条件? 如前所述,长期以来已发现 HE 并非肝衰竭全过程,部分患者甚至可无 HE。为此,国内外学术界已公认了非脑病型的存在^[6]。同时也强调,本型与脑病型相比病死率较低,故在评价药物/处理疗效应加以注意。关于黄疸存在本无异议,我国有关重型肝炎诊断标

准均将血清总胆红素(TBil)定义为 $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL)^[2, 5]。然而,近年来随着慢性肝衰竭(CLF)分型的应用,发现部分 CLF 患者黄疸不够高,甚至黄疸缺失,部分患者至临死前才达到上述标准,提示对这部分人群应当放宽标准。值得注意的是,AASLD 急性肝衰竭(ALF)指南的定义并未涉及黄疸,也提示有关定义对黄疸的要求应适当放宽。

二、肝衰竭的病因变化

肝衰竭的病因非常复杂,不同地区之间存在很大差异。在欧美等发达国家,非感染因素酒精性和药物性肝损害是导致肝衰竭的主要原因。而在我国等发展中国家,肝衰竭最常见的原因是病毒性肝炎,特别是乙型肝炎。此外,近年报道单纯疱疹病毒(HSP)及巨细胞病毒(CMV)均为 ALF 的病因^[7]。另外,多种中西药物、急性毒物中毒及免疫抑制因素也是引起肝衰竭的常见原因。

结合我国基本国情,对肝衰竭诊治指南做了相应的修改。相比旧版指南,2012 年新版指南将病因学中“常见或较常见”及“少见或罕见”删去,其主要原因,一是近年来常见病因与少见病因或罕见病因发生了一定变化;二是各国各地区病因有较大或一定区别^[8-9],如台湾及港澳等地即如此,故统一列出以供参考更适合实际情况。

三、肝衰竭的发病机制新观点

学术界一直认为,由于肝衰竭病因众多,其发病机制非常复杂,且多种因素可相互影响。主要机制包括两种:一种是各种因素对肝细胞的直接损伤,如药物、病毒等对肝细胞的直接破坏作用,造成肝细胞不同程度坏死;另一种则为免疫机制,例如通过细胞因子或内毒素等介导的免疫损伤。

鉴于我国肝衰竭以 HBV 相关者居多,一般而言,慢性乙型肝炎(CHB)的发病过程,经过数十年的漫长乙型肝炎病毒(HBV)携带过程,从而形成复杂的疾病谱。在有关病毒因素方面,新指南强调了病毒的直接与间接作用。前者主要与免疫抑制状态下 HBV 的大量复制,导致肝细胞的直接损伤;后者则常因病毒变异包括不同基因型及准种变异通过激活宿主免疫应答导致肝损伤。

随着对肝衰竭患者宿主因素研究的不断深入,宿主因素在肝衰竭发病中的作用越来越受到关注。其中,肝炎重症化的发病符合反应-时间遗传学(reaction-time genetics)机制。近年我国基于候选基因策略的重型肝炎遗传关联研究表明,如肿瘤坏

基金项目:国家“十二五”科技重大专项(2012ZX10002004)

作者单位:400035 重庆 第三军医大学附属第一医院感染病研究所(王宇明);解放军第三〇二医院感染性疾病诊疗中心(汤勃)

死因子(TNF)包括 TNF- α 及 TNF- β 、白细胞介素-10(IL-10)、干扰素诱导蛋白 10(IP-10/CXCL-10)、维生素 D 受体(VDR)、人白细胞抗原(HLA)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等基因与肝炎重症化相关^[10-11]。Morley 等^[12]提出,基因的自然表达水平受到遗传背景的影响。此外,Ge 等^[13]提出,顺式调控元件的遗传变异改变基因的表达水平,成为表型差异的基础之一。宿主遗传决定免疫应答,免疫应答/药物作用决定病毒变异,由此可见宿主遗传在 CHB 发病机制中的关键作用。由于上述单核苷酸多态性(SNP)都位于启动子区域,而人体的 SNP 分布是恒定的,仅在应答时改变基因的表达水平。与病毒变异不同的是,这种 SNP 分布的恒定性决定了此类研究的便利性:在任何时间宿主的 SNP 结果都是一致的,仅在发病时基因的表达水平有所不同,故具有良好的预测价值。因此,2012 年新版指南明确表明宿主遗传学和免疫学在肝衰竭发病中的重要性,首次提出上述主要针对涉及乙型肝炎免疫反应通路的基因。同时,宿主免疫在肝衰竭发病中的作用已被广泛认可,以 CTL 为核心的细胞免疫在清除细胞内病毒方面起关键作用,也是造成细胞凋亡或坏死的主要因素。值得一提的是,在我国以乙型肝炎患者居多,2012 年新版指南也单独明确指出病毒因素在肝衰竭发病中的重要性。包括毒素、代谢等相关因素。相比以往指南,新版指南对肝衰竭的发病机制的描述更加全面和清晰,为肝衰竭的全面防治提供了有力的理论依据。

四、肝衰竭的流行病学现状及其演变

随着对肝衰竭的逐渐深入研究,相关病例资料的不断完善分析,2012 年新版指南明确指出我国肝衰竭的病因主要是 HBV 感染,也是我国最常见的肝脏疾病死亡原因,以慢加急性肝衰竭(ACLF)为主,其次是药物及肝毒性物质(如乙醇、化学制剂等)导致的肝衰竭。随着 HBV 相关肝衰竭的分型发展及其演变,我国 ALF 和亚急性肝衰竭(SALF)呈减少趋势(因抗病毒治疗有效阻断了 CHB 的重症化过程);ACLF 和慢性肝衰竭(CLF)呈增加趋势(因现有的慢性肝病患者常因各种诱因发生急、慢性肝功能失代偿)^[14]。相比旧版指南,2012 年新版指南提出的流行病学突显了肝衰竭在我国的基本国情,突出了实用性,进一步为确定肝衰竭的病因和分型提供指导性建议,从而对治疗和预后判断产生重要指导意义。实际上,这部分内容系因我国临床肝衰竭的组成发生了很大变化,一方面 HBV 等所致肝衰竭发病率的居高不下,但同时由于有效抗病毒治疗的干预使其分型组成发生了很大变化;另一方面,随着经济条件改善,国人饮酒、用药增多,同时环境污染所致有害因素的增加,非病毒因素所致肝衰竭呈显著上升趋势,不明原因的肝衰竭患者亦相对增多。

五、凝血指标在诊断肝衰竭时的规范与统一

肝衰竭诊断中关于凝血的指标,国际上通用的是国际正常化比率(INR),但国内由于传统问题更常用的是凝血酶原活动度(PTA),表现在目前国内同时报告凝血酶原时间(PT)、PTA、INR 三个指标,但在临床诊断时通用的是 PTA。已知 PTA 小于 40% 为肝细胞功能衰竭的公认界限,用以作为判断

肝衰竭患者病情轻重及预后的一项十分敏感的指标。PT 值测定时需要加入外源性的凝血酶原,不同来源、不同批次的凝血酶原测得的 PT 值结果差异很大,因此需要对 PT 进行标准化校正。为此,INR 继 PTA 之后成为肝病中 PT 值标准化的第二种主要形式^[15-18]。

肝病患者中使用 PTA 的优势有:(1)不同凝血酶原试剂检测所得的 PTA 值一致性优于 INR 值;(2)肝病患者的 INR 值有时会大于 4,但当 INR 大于 4 时,其准确性大大下降,而 PTA 则不受此影响。使用 INR 的优势包括:(1)已证明口服抗凝者使用 INR 最为准确;(2)目前广泛使用的终末期肝病预后模型 MELD 等是以 INR 为基础计算的,此评分被用来区分肝移植候选者的优先顺序;(3)欧美发达国家目前主要用 INR 值,使用 INR 值更便于国际交流。

然而,近年研究发现,虽然 PTA 与 INR 均有助于统一不同结果,但世界卫生组织(WHO)标定不同凝血活酶 ISI 值时用的是口服抗凝治疗患者血浆,而非肝病患者的血浆。两者凝血紊乱的机制不同,则凝血因子缺乏的程度不同,用口服抗凝治疗患者血浆标定的 ISI 值就不适合于肝病患者,所以 INR 可将口服抗凝治疗患者的 PT 值标准化,而不是肝病患者。INR 被设计和验证用来在接受维生素 K 拮抗剂(如华法令及其同源物)抗凝治疗的患者中标准化各实验室间的凝血酶原时间,但并不能很好地适用于慢性肝病患者,除非采用另一种专门设计的标准化系统。这种替代系统将采用不同的定标方法,该定标方法基于来自慢性肝病患者的血浆而不是来自接受维生素 K 拮抗剂患者的血浆。在标准化系统问世并广泛应用之前,结合国内外学者的共识和我国的实际情况,在指南中同时使用了 PTA 和 INR 这两个指标,希望以后随着研究总结逐渐统一方法,以期最后达到简化指标的目的。

六、肝衰竭的分型热点问题

(一)ACLF 的亚型设立 在 2012 年新版指南制订中,出现了关于是否设立 ACLF 的亚型即 ACLF/亚急性肝衰竭(SACLF)定义的争议。主要修改意见有二:其一是建议设立 2 个亚型即 ACLF 及 SACLF,二者在慢性肝病基础上,分别出现急性(2 周内)及亚急性(2~26 周)肝功能失代偿的临床表现;其二是不赞成设立上述亚型,而将急性肝功能失代偿定义为通常在 4 周内,后者实际上未做改动,仅为旧版指南的解释。最后采用了后一意见,其理由是:(1)2006 年指南有关分型方案仅出台 6 年,得到国内外广泛认同,已属不易,需要更多时间积累经验,故不宜频繁改动;(2)国内外公认 ACLF 大多发生在起病 1 个月(4 周)内,几乎未见延迟至 26 周者(我科的资料也是如此);(3)中英文 SACLF 这一新的诊断名词的设立并被接受尚须循证医学证据,并经广泛临床总结证实;(4)有关 SACLF 分型的临床意义和重要性并不突出,亦无迫切性。

另有学者提出,鉴于 CLF 与其他三种类型临床表现差异较大,是否应列入肝衰竭,值得商榷。对此我们认为,CLF 分型的重要性及意义在于:(1)本型相当于肾病科的慢性肾衰竭(尿毒症)及心内科的慢性心力衰竭(充血性心力衰竭),虽然急、慢

性之间的临床表现差异均较大,但“有急有慢”是各种器官衰竭的共同特点;(2)当前 CLF 分型已得到国内外公认,与其他三型之间存在差异更加说明分型的必要性;(3)本型病例相对较多(如我科统计占肝衰竭病例的近 30%),且呈相对增加趋势(因当前国内 ALF/SALF 逐渐减少,港澳台地区更是如此);(4)本型并发症常见,且多种多样,预后不良,均符合肝衰竭定义;(5)与其他肝衰竭一样,HBV 相关者仍常见病毒复制,且与失代偿密切相关,应用 NUCs 疗效满意,长期应用可纠正失代偿,避免肝移植;(6)过去曾经认为此类患者唯一生存机会是肝移植,但近年通过特异性(如抗病毒治疗)及支持手段,证明其仍有救治机会。因此,2012 年新版指南将肝衰竭分为 ALF、SALF、ACLF 和 CLF 四型,在具中国特色的同时又与国际接轨,突出了实用性,将有助于不同肝衰竭的正确防治。

(二)“肝衰竭前期”的设立及其命名 此部分主要包含三个问题:一是“肝衰竭前期”是否应该设立?二是将“肝衰竭前期”换成“肝衰竭倾向”是否更合适?三是肝衰竭前期如何定义?前者意见是一致的,病情发展到肝衰竭期,其病死率高,若设立肝衰竭前期,并进行积极预防、干预和规范化治疗,阻止其进程,无疑将提高临床救治成功率,减轻患者负担,节省社会卫生资源(血浆、肝源等)。因此,肝衰竭前期的设立有利于肝衰竭的早期诊断,更早加强全面防治。对于命名,通过讨论认为,“肝衰竭前期”相较于“肝衰竭倾向”的表述更加正式,而且“肝衰竭前期”的表述在相关文献^[19-20]中已多次出现,大家较为熟悉,因而用“前期”更加合适。

关于“肝衰竭前期”的诊断标准也有不同意见,主要集中在三个方面:一是 ALT 水平,有专家提出 $ALT \geq 10 \sim 25 \times ULN$;二是 TBil 水平,有专家提出 $\geq 2 \sim 5 \times ULN$;三是 PTA(INR)水平,有专家主张不作为必备条件。以上意见均未能采纳的原因有:首先,血清 ALT 水平受疾病类型及病期的影响较大,其活性变化与肝脏病理组织改变缺乏一致性,有的肝损伤严重患者 ALT 并不升高,因而单次血清 ALT 水平高低并非肝组织炎症程度的主要标志;同时,国际上已发表的文献,也未将血清 ALT 水平高低作为肝衰竭前期的必备指标。其次,严重肝损伤患者的血清 TBil 明显增加,黄疸呈持续及进行性加深。其中,血清 TBil 升高的速度可作为预警肝衰竭的有用指标。最后,国际上临床学界公认 PTA(INR)是肝衰竭的诊断、病情程度及预后判断最敏感指标。因此,主要为了避免过于扩大肝衰竭前期范畴而影响临床疗效的评价,结合国内外学者的共识和我国的实际情况,在 2012 年新版指南中除了临床表现外,特别将有出血倾向者的条件 $40\% < PTA \leq 50\%$ (或 $1.5 < INR \leq 1.6$)、 $TBil \geq 51 \mu mol/L$ 且每日上升 $\geq 17.1 \mu mol/L$ 作为肝衰竭的诊断指标。

(三)部分特殊病例的诊断 部分专家提出几种特殊病例的诊断问题,包括出现肝性脑病但 $PTA \geq 40\%$,或黄疸未达标 ($TBil \geq 171 \mu mol/L$),这些病例是否能诊断为肝衰竭?临床上确实有出现肝性脑病,但 $PTA \geq 40\%$ 的患者,对这部分患者我们认为可适当放宽 PTA 的指标,但仍要有 PTA 明显下降,比

如 $PTA \leq 50\%$,才能诊断,以区别是严重肝病还是其他原因引起的神经系统异常,避免将其他疾病引起的神经系统异常误认为是肝衰竭引起的肝性脑病。至于出现肝性脑病但黄疸未达标者,临床及文献常可见到,其原因大致有二:其一可见于暴发性肝衰竭早期,甚至可因此发生误诊,住进神经内科;其二可见于众多失代偿的 CLF 患者,有时至死黄疸仍未达标。因此,上述例外情况的出现,系因不同肝衰竭具有不同特点及机制所决定的^[21-23]。

七、肝衰竭的预后评估

临床上已公认,判断肝衰竭患者的预后对于实施有效治疗至关重要。我们^[24]早已提出,肝衰竭可呈两类改变,一类以肝坏死为主,其脑水肿表现突出,病情发展急剧,脑病一旦出现,进展迅速;另一类以肝功能失代偿为主,其脑病可反复发生,但脑水肿不明显,病情进展缓慢。以肝功能失代偿为主者包括终末期肝硬化伴诱因者(如进食高蛋白饮食、大出血、严重感染、强力利尿和/或门体分流等)。从预后角度看,以肝坏死为主者较差且发展迅速,而以肝失代偿为主者中终末期肝硬化亦较差但发展缓慢,后者的预后取决于诱因的解除。虽然近年我国民众财力上升,在需求上升的情况下肝移植本应明显增多,但同时供体更加受限,肝移植呈萎缩趋势,求大于供的现状使得肝移植优先权的考量更为重要。同时,在部分欠发达地区经济条件不佳的患者众多,准确判断预后有利于量“力”(指财力)而行,提高成效而避免“人财两空”,故对较为昂贵的内科治疗包括人工肝支持、白蛋白、血浆、富含凝血因子的冷沉淀及凝血酶合物等的应用,均具有重要指导意义。因此一直以来临床学者们都在思考如何用更客观准确的指标、更精密合理的数学模型来描述患者的病情。

当前有关肝衰竭预后评估的主要发现有:(1)在影响预后的各种因素中,证实病因最为重要;(2)影响慢性重型乙型肝炎预后的因素众多,其中年龄、伴随疾病、血清 TBil 水平、PTA、血清 Cr 对预后的影响已为众多学者所公认。随着临床经验的积累和实验室检测技术的不断提升,一些新的指标正被逐步引入到对重型乙型肝炎的诊断及预后判断中,并对一些原有的预后指标进行了改进及深入研究;(3)已有众多证据显示宿主遗传背景在乙型肝炎重症化过程中的重要性,提示宿主遗传背景相关基因有望成为乙型肝炎的疗效判断和预后评估的指标;(4)已出台的多因素预后评价模型多达几十种。2012 年新版指南明确指出判断肝衰竭患者的预后对调整治疗方案治疗至关重要,与旧版指南相比,新版指南在旧版指南的基础上新增了一些具有一定价值的评估指标或体系,提示临床医生在肝衰竭治疗的过程中,应进行系统的数据收集及统计分析,寻找更加灵敏和科学的疗效评估指标或体系。

八、总结及展望

综上所述,虽然 2012 年新版指南在肝衰竭的分类定义、发病机制、流行病学、实验检测及分型诊断等方面进行了更新和完善,但与其他指南包括我国旧版指南及国外最新指南相比,大部分内容并非彻底改变或否定,而是结合近年的临床研究进

展,增加新思想,完善并细化相关内容(例如肝衰竭分类定义等在细节方面更加清晰),使诊断肝衰竭的内容更加完整,具有国际话语权。然而,其间的差异主要系因国情等不同所致。为此,建议临床专家根据本国及本地区的具体情况,立足指南,灵活运用,在上述领域深入研究,争取提高肝衰竭诊疗水平。

参 考 文 献

- 1 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*, 2005, 41: 1179-1197.
- 2 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南(2006年版). *中华肝脏病杂志*, 2006, 14: 643-646.
- 3 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*, 2009, 3: 269-282.
- 4 Lee WM, Stravitz RT, Larsin AM, et al. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*, 2012, 55: 965-967.
- 5 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南(2012年版). *中华临床感染病杂志*, 2012, 5: 321-327.
- 6 王宇明. 肝衰竭命名、分型和诊断的新认识. *中华肝脏病杂志*, 2010, 11: 803-804.
- 7 Gallegos-Orozco JF, Rakela-Brodner J. Hepatitis viruses: not always what it seems to be. *Rev Med Chil*, 2010, 138: 1302-1311.
- 8 刘晓燕, 陈婧, 王晓霞, 等. 3233例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭病因特点分析. *临床医学工程*, 2012, 19: 823-825.
- 9 张南, 邓国宏, 夏杰, 等. 重庆地区急性肝衰竭的病因与结局分析. *传染病信息*, 2010, 23: 80-86.
- 10 王宇明, 汤影子. 重型乙型肝炎发病机制研究进展. *传染病信息*, 2008, 21: 68-70.
- 11 Deng G, Zhou G, Zhang R, et al. Regulatory polymorphisms in the promoter of CXCL 10 gene and disease progression in male hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology*, 2008, 134: 716-726.
- 12 Morley M, Molony CM, Weber TM, et al. Genetic analysis of genome-wide variation in human gene expression. *Nature*, 2004, 430: 743-747.
- 13 Ge H, Wei M, Fabrizio P, et al. Comparative analyses of time-course gene expression profiles of the long-lived sch9Delta mutant. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 143-158.
- 14 Liu C, Wang YM, Fan K. Epidemiological and Clinical features Analysis of 1066 patients with HBV-related liver failure in Southwest China. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 3054-3059.
- 15 Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology*, 1996, 24: 1392-1394.
- 16 Kamath PS, Kim WR. The international normalized ratio of prothrombin time in the model for end-stage liver disease score: a reliable measure. *Clin Liver Dis*, 2009, 13: 63-66.
- 17 Wei Y, Zheng D, Xiao L, et al. Comparison of modes of prothrombin time reporting in patients with advanced liver disease associated with viral hepatitis. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29: 81-86.
- 18 李琴, 丛玉隆, 王宝恩, 等. 中晚期肝病患者凝血酶原时间标准化形式探讨. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13: 128-131.
- 19 刘明, 张绪清, 毛青. 慢加急性肝衰竭前期的概念及预警模型. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28: 732-734.
- 20 刘明, 邓国宏, 谭顺, 等. 慢加急性肝衰竭前期临床常规预警指标研究. *第三军医大学学报*, 2012, 34: 772-775.
- 21 Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut*, 2012, 61: 1068-1075.
- 22 Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology*, 2012, 143: 1237-1243.
- 23 Yang WB, Chen EQ, Bi HX, et al. Different models in predicting the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol*, 2012, 11: 311-319.
- 24 王宇明. 肝衰竭预后判断研究进展. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10: 471-473.
- 25 Deng G, Zhou G, Wang YM, et al. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2004, 40: 318-326.

(收稿日期:2013-03-18)

(本文编辑:钱燕)