

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 13. 012

右美托咪定对高血压合并肝癌患者术后肝肾功能及 血浆 miR-122、miR-192 的影响

张 良

大连医科大学附属大连市中心医院麻醉科, 辽宁大连 116033

摘 要:目的 探讨右美托咪定对高血压合并肝癌患者术后肝肾功能、血浆 miR-122 及 miR-192 的影响。方法 将 72 例高血压合并肝癌患者采用随机数字表法分为对照组和右美托咪定组, 每组各 36 例, 两组手术方式相同, 并予以同样麻醉诱导及麻醉维持方法。右美托咪定组患者在麻醉诱导前 15 min 静脉输注 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定后恒速泵注 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 右美托咪定直至手术结束前约 20 min; 对照组患者在麻醉诱导前 15 min 静脉泵注等量生理盐水, 方法同右美托咪定组。结果 术前两组患者在静脉输注右美托咪定/生理盐水前血流动力学指标、肝肾功能指标、血浆 miR-122 和 miR-192 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 麻醉诱导后至关气腹后组间比较, 仅心率在麻醉诱导后差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其余各时间段差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 30 min 右美托咪定组血流动力学指标优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后右美托咪定组丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 为 $(142.27 \pm 3.89) \text{U/L}$, 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 为 $(124.36 \pm 2.47) \text{U/L}$, 血清胱抑素 C (Cys C) 为 $(1.73 \pm 0.430) \text{mg/L}$, α_1 微球蛋白 ($\alpha_1\text{-MG}$) 为 $(3.50 \pm 0.65) \mu\text{g/mL}$, 对照组 ALT 为 $(159.22 \pm 3.80) \text{U/L}$, AST 为 $(158.03 \pm 4.00) \text{U/L}$, Cys C 为 $(2.61 \pm 0.430) \text{mg/L}$, $\alpha_1\text{-MG}$ 为 $(5.32 \pm 0.66) \mu\text{g/mL}$, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后右美托咪定组 miR-122 表达水平为 47.46 ± 5.50 , miR-192 为 10.99 ± 1.83 , 对照组 miR-122 表达水平为 60.09 ± 4.17 , miR-192 为 13.78 ± 2.06 , 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 右美托咪定可以有效稳定高血压合并肝癌患者术中血流动力学指标, 对肝肾功能有一定保护作用, 可降低手术导致的肝损伤。

关键词: 右美托咪定; 高血压合并肝癌; 血浆 miR-122; 血浆 miR-192

中图法分类号: R544.1; R735.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)13-1832-05

Effects of dexmedetomidine on liver and renal function, plasma miR-122 and plasma miR-192 in patients with hypertension complicated with liver cancer

ZHANG Liang

Department of Anesthesiology, Dalian Central Hospital Affiliated to Dalian Medical
University, Dalian, Liaoning 116033, China

Abstract: Objective To investigate the effects of dexmedetomidine on liver and kidney function, plasma miR-122 and plasma miR-192 in patients with hypertension and liver cancer. **Methods** A total of 72 patients with hypertension and liver cancer were randomly divided into the control group and the dexmedetomidine group, with 36 cases in each group. The two groups had the same surgical procedure and were given the same anesthesia induction and anesthesia maintenance methods. Patients in the dexmedetomidine group received an intravenous infusion of 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine 15 min before induction of anesthesia, followed by a constant-speed pump of dexmedetomidine of 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ until approximately 20 min before the end of surgery. The control group received an equal dose of normal saline 15 min before anesthesia induction, in the same manner as the dexmedetomidine group. **Results** Before intravenous infusion of dexmedetomidine/saline, there were no significant differences in hemodynamics, liver and kidney function, plasma miRNA-122 and miRNA-192 between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in heart rate between groups after induction of anesthesia and after closure of pneumoperitoneum ($P > 0.05$), and there were significant differences in the rest of the time between groups ($P < 0.05$). The hemodynamic indexes of dexmedetomidine group were better than those of control group 30 min after operation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the dexmedetomidine group, postoperative alanine aminotransferase (ALT) was $(142.27 \pm 3.89) \text{U/L}$, aspartate aminotransferase (AST) was $(124.36 \pm 2.47) \text{U/L}$, serum Cystatin C (Cys C) was $(1.73 \pm 0.430) \text{mg/L}$, α_1 microglobulin ($\alpha_1\text{-MG}$) was $(3.50 \pm 0.65) \mu\text{g/mL}$. In the control group, ALT was

(159.22±3.80)U/L,AST was (158.03±4.00)U/L,Cys C was (2.61±0.430)mg/L, α_1 -MG was (5.32±0.66) μ g/mL,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the dexmedetomidine group, postoperative miR-122 level was 47.46±5.50,miR-192 level was 10.99±1.83. In the control group,postoperative miR-122 level was 60.09±4.17,miR-192 level was 13.78±2.06,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine could effectively stabilize intraoperative hemodynamics indexes in patients with hypertension and liver cancer,and has a certain protective effect on liver and renal function,and could reduce liver damage caused by surgery.

Key words:dexmedetomidine; hypertension combined with liver cancer; plasma miR-122; plasma miR-192

原发性肝癌是一种起源于肝细胞或肝内胆管细胞的消化系统恶性肿瘤^[1],在肿瘤致死病因中排第3位,是我国排名第4位的常见恶性肿瘤,严重威胁人们的身体健康和生命安全^[2-3]。目前认为,肝癌的发病与乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)感染、黄曲霉素摄入、肥胖、过量饮酒及代谢紊乱等因素有关,其中HBV感染是该病的重要诱因,我国肝癌患者中HBV感染者占60%以上^[4]。肝癌因早期临床表现不典型不易被发现,当患者出现症状和体征就诊时,大多已发展到中晚期,故该病首选治疗方法是手术切除。随着高血压发病率的增加,肝癌合并高血压患者亦增多。高血压患者需长期服用药物控制血压,从而增加了对肝脏的损害,且手术过程中较大的应激反应亦会造成肝肾损伤^[5-6]。目前,关于右美托咪定对手术患者镇静、镇痛、术后认知功能恢复、降低应激

反应的研究较多,而有关保护肝肾功能的研究较少。因此,本研究在使用小剂量右美托咪定稳定高血压合并肝癌患者术中血流动力学波动的同时,探讨其对该类患者术后肝肾功能、血浆miR-122及血浆miR-192的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年11月至2018年11月于本院行肝癌切除术的肝癌合并高血压患者72例作为研究对象,采用随机数字表法将72例患者分为右美托咪定组和对照组,每组各36例。两组患者年龄、体质量指数(BMI)、美国麻醉医师协会(ASA)分级及高血压分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究通过本院伦理委员会批准,且参与本研究的所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	ASA 分级(<i>n</i>)		高血压分级(<i>n</i>)	
				I 级	II 级	I 级	II 级
对照组	36	53.74±8.71	20.66±2.15	17	19	16	20
右美托咪定组	36	53.02±9.23	20.14±2.53	15	21	18	18
<i>t</i> / χ^2		0.341	0.937	0.225		0.223	
<i>P</i>		0.734	0.352	0.636		0.637	

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合肝癌诊断者^[7];(2)符合高血压诊断且高血压分级为I~II级者^[8];(3)ASA分级为I~II级者^[9]。

1.2.2 排除标准 (1)右美托咪定禁忌者;(2)高血压分级为III级及以上者,继发性高血压者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)治疗过程中出现严重并发症者;(5)其他脏器(如肺、脑、肾等)患有严重疾病者;(6)患有心理、精神等疾病不能配合治疗者。

1.3 方法 收集患者临床资料,明确患者疾病诊断,确定两组患者均可行肝叶切除术。患者术前不予用药,进入手术室后建立静脉通道,监测其心率、呼吸、血压、血氧饱和度等生命体征。麻醉诱导:静脉注射芬太尼(宜昌人福药业有限公司,国药准字H42022076)3 μ g/kg,丙泊酚(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国

药准字J20070010)2 mg/kg,顺阿曲库铵(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20090202)0.2 mg/kg,注射完毕约3 min 药物开始发挥作用后行气管插管,并连接麻醉剂进行机械通气。两组患者均予丙泊酚7 mg/(kg·h)静脉泵入,2%~3%七氟醚吸入以维持麻醉深度。另外每45 min 予顺阿曲库铵3 mg 静脉注射。右美托咪定组患者在麻醉诱导前15 min 予以右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20090248)0.3 μ g/kg 静脉输注后恒速泵注0.2 μ g/(kg·h)右美托咪定直至手术结束前约20 min。对照组患者在麻醉诱导前15 min 静脉泵注等量生理盐水(宜昌三峡制药有限公司,国药准字H20123141),方法同右美托咪定组。术中根据患者情况调整静脉麻醉药物,使脑电双频指数维持在50±10。关气腹时停用七氟醚与丙泊酚。待患者意识恢

复、自主呼吸恢复后拔除气管导管,生命体征稳定后送回病房。术后予以常规止痛治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 血流动力学指标 于静脉输注右美托咪定/生理盐水前(T1)、麻醉诱导后(T2)、气腹后(T3)、关气腹后(T4)及术后 30 min(T5)记录患者心率(HR)、收缩压(SBP)及舒张压(DBP)。

1.4.2 肝肾功能指标 在术前与术后 1 d 检测患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清胱抑素 C(Cys C)及 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)。

1.4.3 血浆 miR-122 及 miR-192 使用 PCR 检测两组患者术前与术后 3 d 血浆 miR-122 及 miR-192。本研究需 miRNA 提取试剂盒(德国 QIAGEN 公司)、反转录和荧光定量 PCR 试剂盒及相关检测引物(江苏南通 Biomics 公司)。所有操作按照说明书执行。血浆 miR-122、miR-192 表达量采取 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血流动力学指标比较 见表 2~4。T1 时两组患者血流动力学指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);T2~T4 时间段两组患者血流动力学指标比较,仅 HR 在 T2 时差异无统计学意义($P > 0.05$),其余各时间段差异均有统计学意义($P < 0.05$);T5 时右美托咪定组 HR、SBP、DBP 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组患者肝肾功能指标比较 见表 5。术前两组患者肝肾功能各项指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);术后右美托咪定组肝肾功能指标均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者不同时刻 HR 比较($\bar{x} \pm s$,次/分)

组别	<i>n</i>	T1	T2	T3	T4	T5
对照组	36	82.93±4.59	62.96±3.42	94.21±5.19	100.38±4.11	96.68±5.79
右美托咪定组	36	83.36±4.17	64.70±4.09	74.10±5.11	70.13±4.48	66.97±4.00
<i>t</i>		-0.414	-1.950	16.599	29.855	25.345
<i>P</i>		0.680	0.055	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患者不同时刻 SBP 比较($\bar{x} \pm s$,mm Hg)

组别	<i>n</i>	T1	T2	T3	T4	T5
对照组	36	130.57±8.13	104.44±6.53	136.07±7.38	140.91±5.84	142.39±7.98
右美托咪定组	36	127.81±7.35	101.11±6.63	110.86±5.83	118.45±6.91	121.02±5.89
<i>t</i>		1.512	2.145	16.086	14.907	12.922
<i>P</i>		0.135	0.035	0.000	0.000	0.000

表 4 两组患者不同时刻 DBP 比较($\bar{x} \pm s$,mm Hg)

组别	<i>n</i>	T1	T2	T3	T4	T5
对照组	36	71.71±5.89	64.24±5.17	79.82±6.68	82.72±6.08	87.79±4.64
右美托咪定组	36	74.24±5.28	60.35±5.30	62.96±4.42	68.47±3.98	64.86±4.87
<i>t</i>		-1.918	3.157	12.623	11.758	20.455
<i>P</i>		0.059	0.002	0.000	0.000	0.000

表 5 两组患者肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)		AST(U/L)		Cys C(mg/L)		α_1 -MG(μ g/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
对照组	36	46.93±4.00	159.22±3.80	36.07±3.46	158.03±4.00	0.680±0.075	2.610±0.430	1.00±0.37	5.32±0.66
右美托咪定组	36	45.79±4.59	142.27±3.89	37.11±4.26	124.36±2.47	0.680±0.080	1.730±0.430	1.12±0.26	3.50±0.65
<i>t</i>		1.129	18.700	-1.142	42.974	0.030	8.773	-1.640	11.814
<i>P</i>		0.263	0.000	0.257	0.000	0.976	0.000	0.106	0.000

2.3 两组患者血浆 miR-122 及 miR-192 表达水平比较 见表 6。术前两组患者血浆 miR-122 及 miR-192 表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);术后右美托咪定组血浆 miR-122 及 miR-192 表达水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 6 两组患者血浆 miR-122 及 miR-192 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-122		miR-192	
		术前	术后	术前	术后
对照组	36	11.71±1.84	60.09±4.17	6.68±1.22	13.78±2.06
右美托咪定组	36	12.02±1.10	47.46±5.50	6.44±0.90	10.99±1.83
t		-0.867	10.977	0.962	6.070
P		0.389	0.000	0.339	0.000

3 讨 论

右美托咪定是一种具有高选择性、高效率性及超强内在活性特点的 α_2 -肾上腺素受体激动剂,通过作用于大脑蓝斑核使其产生镇静、镇痛及抗焦虑的作用^[10],并且右美托咪定对自主呼吸没有影响,因此很好地替代了可乐定等的镇静药物而用于外科手术^[11]。王义凤等^[12]观察右美托咪定联合罗哌卡因用于高血压患者局部麻醉手术时发现,使用右美托咪定组患者手术时心率、收缩压及舒张压较入室时明显降低,且同时间段添加右美托咪定组患者较单纯使用罗哌卡因组患者血流动力学指标降低,说明右美托咪定可有效稳定术中患者血流动力学指标,与本研究结果一致。王振亚^[13]对 95 例行腹腔镜下直肠癌根治术老年患者的观察发现,试验组患者在麻醉诱导前予以负荷剂量的右美托咪定至手术结束,对照组予以等量生理盐水,结果同样显示可以稳定患者血流动力学指标。

肝癌切除术可导致肝缺血再灌注损伤,这一生理病理过程受多种因素的影响,但可以肯定氧化应激反应在这一过程中起到了重要作用,而氧化应激反应导致机体炎症因子、氧自由基水平升高,从而使细胞膜脂质过度氧化,导致脏器(如肝、肾)损伤^[14]。李玲等^[15]通过右美托咪定对肝叶切除患者围术期肝功能及血浆细胞因子水平影响的研究发现,右美托咪定具有抗炎、抗氧化损伤的作用,从而保护肝肾功能。本研究结果显示,右美托咪定组患者肝肾功能优于对照组,说明右美托咪定对肝肾功能有一定保护作用。

肝癌的发病机制目前尚未完全明确,但可以明确的是在肝癌发生、发展过程中基因的异常表达发挥了重要作用^[16]。有研究发现,miRNA 基因与肝癌的发生存在密切联系^[17]。MATSUMOTO 等^[18]通过具有抑癌作用的 miRNA-36 腺病毒注射小鼠肝癌模型研究发现,小鼠肝癌的生长受到了明显抑制。另有学者对肝癌组织及其周围正常组织的 miRNA 表达谱进行分析,得出两种组织间有 35 个 miRNA 存在明显差异

的结果,提示 miRNA 与肝损伤有关^[19]。

miRNA 是一类单链小分子、非编码 RNA,对基因转录后表达有调控作用。梁洁等^[20]使用氯乙炔染毒雄性 SD 大鼠,在染毒的第 6、8、12 周末随机处死每组 8 只大鼠,提取出肝脏组织中 miRNA 和血清中总 RNA,检测血浆 miR-122 相对表达水平,发现中、高剂量组大鼠肝脏变性,且大鼠肝脏及血浆 miR-122 表达水平发生改变。徐土炳等^[21]研究发现,肝癌患者手术前后血浆 miR-122 水平与血浆 ALT 水平呈正相关,可作为检查肝损伤的指标。SHARAPOVA 等^[22]也认为,血浆 miR-122 可作为肝脏急性或亚急性损伤的标志物。ROY 等^[23]通过动物试验证实,急性肝损伤时肝细胞死亡调节过程中有 miR-192-5p 参与。解康杰等^[6]的研究表明,血浆 miR-192 的表达与肝切除术后肝损伤具有相关性,说明血浆 miR-192 对创伤性肝损伤可能敏感,可作为肝切除术后肝损伤的指标。本研究亦得到术后血浆 miR-122 及 miR-192 表达水平上调,但右美托咪定组低于对照组的结论,说明右美托咪定具有一定的护肝作用。

综上所述,右美托咪定可降低肝癌切除术所致的肝损伤,且对术中血流动力学指标变化有稳定作用,在缓解手术创伤所致应激反应的同时,有利于改善患者预后。此外,miRNA 与肝癌的发生亦存在联系,本研究中研究对象为肝癌患者,其血浆 miRNA 表达水平可能受此影响,后续或可以比较右美托咪定对肝癌切除术患者与外伤性肝破裂肝切除术患者血浆中 miRNA 水平的变化。

参考文献

[1] HOSAKA T,SUZUKI F,KOBAYASHI M,et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection[J]. Hepatology,2013,58(1):98-107.

[2] TORRE L A,BRAY F,SIEGEL R L,et al. Global cancer statistics,2012[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.

[3] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.

[4] 沈小雷,王海捷,施启生,等. 乙型肝炎病毒感染与肝癌关系的 26 年前瞻性定群观察[J]. 江苏预防医学,2015,26(5):11-13.

[5] 樊俏玫,施政. 心脏移植手术后伴急性肾损伤患者的药学监护[J]. 医药导报,2018,37(9):1130-1133.

[6] 解康杰,凌志强,连燕虹,等. 血浆 miR-192 表达与丙泊酚全麻下肝脏肿瘤切除术肝损伤相关性研究[J]. 浙江医学,2017,39(3):177-181.

[7] 丛文铭,步宏,陈杰,等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 版)[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,40(3):241-246.

[8] 中华医学会. 中国高血压防治指南发布,继续沿用 140/90

- mm Hg 的诊断标准[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018,10(9):1098.
- [9] 董健,张谓丰,马峰,等. ASA 评分在肝癌患者外科治疗风险评估中的作用[J]. 中国普通外科杂志,2014,23(7):910-914.
- [10] WANG H M, SHI X Y, QIN X R, et al. Comparison of dexmedetomidine and propofol for conscious sedation in inguinal hernia repair: a prospective, randomized, controlled trial[J]. J Int Med Res, 2017, 45(2):533-539.
- [11] LOBO F A, WAGEMAKERS M, ABSALOM A R. Anaesthesia for awake craniotomy[J]. Br J Anesth, 2016, 116(6):740-744.
- [12] 王义凤,杨昌明,周芹,等. 右美托咪定联合罗哌卡因用于高血压患者局麻手术对血流动力学的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(25):65-68.
- [13] 王振亚. 腹腔镜下直肠癌根治术老年患者应用右美托咪定影响围术期应激反应及免疫功能的观察[J]. 中国医学工程, 2018, 19(11):13-17.
- [14] 王清卿,赵鑫,陈玉超,等. 肝脏缺血再灌注损伤机制及干预的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(6):1225-1229.
- [15] 李玲,路艳,段凤梅,等. 右美托咪定对肝叶切除患者围术期肝功能及血浆细胞因子水平的影响[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(14):1619-1621.
- [16] 常远鸿,刘凯歌,阴俊,等. RNA 干扰沉默 CXCR4 基因对肝癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34(11):1104-1109.
- [17] XU Y M, HUANG J, MA L N, et al. MicroRNA-122 con-
- fers sorafenib resistance to hepatocellular carcinoma cells by targeting IGF-1R to regulate RAS/RAF/ERK signaling pathways[J]. Cancer Lett, 2016, 371(2):171-181.
- [18] MATSUMOTO T, YAMAGAMI T, YOSHIMATSU R A, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy by the fixed-catheter-tip method: retrospective comparison of percutaneous left subclavian and femoral port-catheter system implantation[J]. A J Roentgenol, 2014, 202(1):211-215.
- [19] LIANG H W, WANG N, WANG Y B, et al. Hepatitis B virus-human chimeric transcript HBx-LINE1 promotes hepatic injury via sequestering cellular microRNA-122[J]. J Hepatol, 2016, 64(2):278-291.
- [20] 梁洁,胡君阳,续志斌,等. 氯乙烷对雄性大鼠肝组织及血清 miR-122 表达影响[J]. 中国职业医学, 2016, 43(5):542-546.
- [21] 徐土炳,李莉,罗兴迪,等. 血浆 miR-122 表达与肝癌手术前后肝损伤的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14):2697-2699.
- [22] SHARAPOVA T, DEVANARAYAN V, LEROY B, et al. Evaluation of miR-122 as a serum biomarker for hepatotoxicity in investigative rat toxicology studies[J]. Vet Pathol, 2016, 53(1):211-221.
- [23] ROY S, BENZ F, ALDER J, et al. Down-regulation of miR-192-5p protects from oxidative-stress induced-acute liver injury[J]. Clin Sci, 2016, 130(14):1197-1207.

(收稿日期:2019-01-22 修回日期:2019-04-26)

(上接第 1831 页)

- et al. Quantification of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2006, 45(4):553-559.
- [8] CHAN H L, WONG V W, WONG G L, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 52(4):1232-1241.
- [9] JAROSZEWICZ J, CALLE SERRANO B, WURSTHORN K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a european perspective[J]. J Hepatol, 2010, 52(4):514-522.
- [10] NGUYEN T, THOMPSON A J, BOWDEN S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on asia[J]. J Hepatol, 2010, 52(4):508-513.
- [11] MATSUMOTO A, TANAKA E, MORITA S, et al. Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(9):1006-1013.
- [12] WERLE-LAPOSTOLLE B, BOWDEN S, LOCARNINI S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy[J]. Gastroenterology, 2004, 126(7):1750-1758.
- [13] THOMPSON A J, NGUYEN T, ISER D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers; disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers[J]. Hepatology, 2010, 51(6):1933-1944.
- [14] BRUNETTO M R, OLIVERI F, COLOMBATTO P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers[J]. Gastroenterology, 2010, 139(2):483-490.
- [15] TSENG T C, LIU C J, YANG H C, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads[J]. Hepatology, 2013, 57(2):441-450.
- [16] TSENG T C, LIU C J, YANG W T, et al. Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(6):1242-1249.
- [17] TSENG T C, LIU C J, YANG H C, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load[J]. Gastroenterology, 2012, 142(5):1140-1149.

(收稿日期:2019-01-02 修回日期:2019-04-12)