

核苷(酸)类似物长期治疗对慢性乙型肝炎患者肾脏的影响及其机制探讨

管昊晨 袁伟杰

上海交通大学附属第一人民医院肾内科, 上海 200080

通信作者:袁伟杰, Email: ywj4169@163.com

【摘要】 口服核苷(酸)类似物(NAs)是治疗慢性乙型肝炎(CHB)的主要药物之一,不仅能高效抑制乙型肝炎病毒(HBV)的复制,且具有良好的安全性。然而随着给药时间的延长,其造成肾脏损伤的报道日趋增加。目前认为,NAs相关的肾损伤主要表现为肾小球、肾小管功能障碍,可能的发生机制包括线粒体的毒性损伤及肾小管转运蛋白的功能障碍,临床表现为血肌酐水平升高、肾小球滤过率下降、低磷血症和范可尼综合征等。本综述通过探讨已批准上市的NAs对CHB患者肾功能的影响及其可能存在的机制,以期对CHB患者的长期管理提供合理的用药依据。

【关键词】 核苷(酸)类似物; 乙型肝炎,慢性; 肾功能

基金项目:国家自然科学基金(81970624)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200408-01119

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染造成肝脏组织的慢性炎症性疾病。近20年,由于有效且安全的疫苗及抗病毒药物的出现,CHB的患病率显著下降且预后情况明显改善。迄今,有6种核苷(酸)类似物(NAs)被批准用于CHB的抗病毒治疗,根据其化学结构可分为:核苷类似物——拉米夫定(LAM)、替比夫定(LdT)、恩替卡韦(ETV);核苷酸类似物——阿德福韦(ADV)、替诺福韦酯(TDF)及TDF前体修饰剂替诺福韦艾拉酚胺(TAF)。由于NAs均以药物原型的形式经肾脏排泄,故其导致的不良事件多以肾损害为主。因此,在选择NAs进行抗病毒治疗时应仔细评估患者的肾功能情况,特别是已经存在肾脏疾患或高风险的CHB患者。本文主要总结NAs治疗对CHB患者肾功能影响的最新证据,以期对NAs相关肾损伤的早期诊断与治疗提供可靠依据。

一、NAs治疗CHB的作用机制

HBV的松弛环状双链DNA(rcDNA)可通过细胞的DNA复制机制转化为共价闭合的环状DNA(cccDNA),随后以cccDNA为模板转录出前基因组RNA(pgRNA),进一步翻译出病毒所需相关蛋白并逆转录为rcDNA,从而组成完整的病毒结构。cccDNA虽在细胞内含量较低,但其结构稳定。因此,cccDNA是HBV持续感染状态的关键。NAs通常需经细胞内核苷酸激酶的催化作用后,形成活性磷酸盐产物,通过模拟天然核苷酸阻止内源性核苷酸参与HBV DNA复制过程:(1)竞争性结合HBV聚合酶的三磷酸核苷结合位点,抑制病毒DNA的延长;(2)整合入HBV的DNA链产生无复制功能的DNA链;(3)抑制HBV逆转录酶,阻止pgRNA逆转录为rcDNA^[1]。NAs可使HBV病毒载量降低,促进HBeAg/抗HBe血清学转换,但无法清除cccDNA,停药后易产生“反

跳”现象,因此NAs类药物需长期给药,从而最大限度抑制病毒复制。

二、NAs对CHB患者肾脏的影响

(一)对肾功能的损伤作用

1. 损伤肾小球功能:NAs的肾毒性作用常呈剂量依赖性和时间依赖性增加,且恶化的肾功能可在NAs剂量调整或停药后好转。在接受ADV和TDF等老一代核苷酸类似物治疗的患者中,已有大量肾损伤的研究报道^[2](表1)。在一项多中心开放性随机试验中,TDF单药治疗ETV和(或)ADV耐药的CHB患者后,病毒学应答率显著提高,但从144周起估算肾小球滤过率(eGFR)水平和股骨骨密度开始下降,第240周末eGFR水平较基线值显著降低 $[-3.21 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}, P < 0.001]$ ^[3]。因此,当ADV、TDF等用于长期治疗时,应密切监测患者的肾功能状况。

已有肾功能损害风险的患者更易发生NAs相关性肾损伤。Trinh等^[4]发现对于 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}$ 的CHB患者,TDF和ETV治疗后eGFR水平均下降。与未治疗者比较,经ETV、TDF、ADV治疗的患者eGFR下降更显著。然而,排除严重肾损伤和肝功能失代偿的患者亚组分析发现,TDF并未明显加重肾组织损伤,提示本身有肝、肾病变的患者更易发生TDF相关肾损伤^[5]。对于乙型肝炎相关性肾炎(HBV-GN)患者,由于循环免疫复合物或原位免疫复合物的沉积,有研究者建议使用NAs联合皮质类固醇或细胞毒药物治疗。免疫抑制剂的应用虽可减少蛋白尿,但可能会导致HBV复制增加,进而加重肝肾损伤。因此,目前对于HBV-GN的治疗仍推荐采取一线NAs或干扰素抗病毒治疗。

TDF及ADV引起的肾功能改变尚不足以引起严重的肾脏相关不良事件发生。一项针对53 500例中国CHB患者的

表 1 6 种核苷(酸)类似物的肾脏安全性

项目	LAM	ADV	LdT	ETV	TDF	TAF
排泄机制	肾小球滤过: 肾小管主动转运	肾小球滤过: 肾小管主动转运	肾小球滤过;可能为肾 小管被动扩散	肾小球滤过;肾小管 净分泌	肾小球滤过;肾 小管主动转运	主要经肠道排泄, 1% 肾脏排泄
代偿期肝病患者 肾损伤发生率 [% (随访年数)]						
治疗 1 年后	未知	<1	未知	未知	0	未知
长期治疗	0.5(3)	3~9.2(5)	未知	1.6(2)	1(5)	未知
非代偿期肝病患者 肾损伤发生率 [% (随访年数)]						
肾小球功能的改变	eGFR 下降 6.08	血肌酐升高 >44.2 $\mu\text{mol/L}$ (发生率 3%~4%)	eGFR 增加 8.5% (随访 6 年)	eGFR 下降 1.07, 差异 无统计学意义	eGFR 下降 3.21 (随访 5 年)	与 TDF 相比, eGFR 下降(-1.2 比 -4.8)

注:肾损伤定义为血清肌酐升高, $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$ 伴或不伴血清肌酐清除率 $< 50 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}$; LAM 为拉米夫定; ADV 为阿德福韦; LdT 为替比夫定; ETV 为恩替卡韦; TDF 为替诺福韦酯; TAF 为替诺福韦艾拉酚胺; eGFR 为估算肾小球滤过率[单位: $\text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}$]

大规模人群队列研究发现, NAs 治疗不会提高包括肾衰竭或使用肾脏替代疗法在内的严重肾脏事件发生的风险^[6]。既往 NAs 治疗 CHB 患者的倾向性评分匹配队列研究报道, TDF 治疗组慢性肾脏疾病(CKD)进展的 5 年累积发生率为 48%, 未经治疗的 CHB 患者为 43%。上述结果表明, NAs 可引起肾功能损伤, 但导致严重不良事件发生的概率较低。

2. 损伤肾小管功能: 有研究表明, ADV 还可引起因近端肾小管损伤导致的重吸收障碍, 临床表现为氨基酸尿、磷酸盐尿、肾小管酸中毒等范可尼综合征^[7]。短期的 ADV 治疗对肾功能相对安全, 但使用 ADV 超过 2 年者易出现肾小管损伤, 表现为低磷血症和磷酸盐尿。迄今为止, 仅有个例 CHB 患者使用 TDF 诱发范可尼综合征的病案报道, 停用 TDF 而改用 ETV 治疗后可使肾小管损伤完全恢复。因此, 在 NAs 治疗期间应同时监测患者肾小管功能, 尤其是存在其他肾脏危险因素或既往曾有 ADV 暴露史的患者。

(二) NAs 对肾功能的改善作用

1. 对肾小球功能的改善: 有研究表明 LdT 有改善 eGFR 的作用。一项针对肝硬化患者的前瞻性双盲试验发现, LdT 治疗 2 年后 eGFR 增加了 8.5%, 并可持续约 6 年时间, 且在肾功能不全风险明显增加的患者中, 改善 eGFR 的作用更为显著^[8]。LdT 治疗基线特征相似的 CHB 患者 96 周后发现其可减轻甚至逆转 ADV 所引起的 eGFR 下降^[9]。尽管如此, 目前还没有确凿的临床数据证实 LdT 可降低慢性肾脏病和肾脏替代疗法的发生概率, 同时 LdT 治疗总体耐药率较高, 不推荐 LdT 作为一线抗 HBV 药物。

TAF 作为 TDF 的前体药物, 在保持高病毒抑制率的同时, 发生耐药及肾损伤的概率较低。对 CHB 患者进行的长达 96 周的随机双盲研究表明, 剂量为 25 mg 的 TAF 与 300 mg 的 TDF 具有相似的病毒抑制率, 且 eGFR 水平下降程

度明显低于 TDF 组 $[-1.2 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}$ 比 $-4.8 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}$, $P < 0.001$]^[10]。另有研究发现, 接受 TDF 治疗的 HBeAg 阳性或阴性 CHB 患者, 转换为 TAF 治疗 48 周后, 其骨密度和 eGFR 均得到迅速改善^[11]。因此, 使用 TDF 对存在潜在肾及骨骼损伤风险的 CHB 患者应考虑改用 ETV 或 TAF 治疗, 而既往有 NAs 暴露史的患者, 则应优先使用 TAF。值得注意的是, TAF 并不可保护肾功能, 其造成肾损伤的报道通常较轻, 但仍不少见。

2. 对肾小管功能的改善: TAF 作为新型 NAs 药物, 对于肾小管损伤也有明显的改善作用。在一项前瞻性、单臂、开放标签的真实世界研究中, 接受超过 1 年 TDF 治疗的患者在转换为 TAF 治疗 12 周后, 表现出尿 β_2 微球蛋白/肌酐比值及尿视黄醇结合蛋白/肌酐比值显著下降, 提示 TAF 可改善肾小管功能^[12]。Kaneko 等^[13]发现在 TDF 治疗期间 eGFR 下降明显的患者, 转换为 TAF 治疗后, 其 eGFR 的改善作用尤为明显, 且尿 β_2 微球蛋白/肌酐比值在第 12 和 24 周均显著降低。

三、NAs 影响肾功能的作用机制

(一) NAs 损伤机制

1. 线粒体毒性损伤: 由于 NAs 的结构与天然核苷相似, 抑制 HBV-DNA 聚合酶的同时亦有可能抑制体内线粒体聚合酶- γ 的活性、降低细胞内线粒体 DNA(mtDNA) 水平, 造成细胞损伤。TDF 和 ADV 处理的 HK-2 细胞与对照组细胞相比, 线粒体伴侣 TRAP1 和 mtDNA 复制蛋白 SSBP1 表达水平明显下降, 并伴有葡萄糖代谢障碍, 引起肾小管上皮细胞损伤^[14]。临床研究证明, HIV 患者尿液中的 mtDNA 常见缺失突变与 TDF 暴露呈明显的正相关关系, 可反映线粒体损伤情况, 且不受尿液中细胞组分的影响^[15]。尿液 mtDNA 常见缺失突变检测或许有望成为 TDF 相关线粒体损伤非侵入性的检测方法。

2. 肾小管上皮细胞转运蛋白的功能障碍: TDF 和 ADV 通过肾小管基底膜侧的有机阴离子转运蛋白 1 和 3 (hOAT-1 和 hOAT-3) 主动转运至远端肾小管细胞中, 经由顶端侧多药耐药蛋白 4 (MRP-4) 分泌至肾小管腔排出体外。当 hOAT-1/hOAT-3 表达增加和(或) MRP4 表达减少均有可能造成 TDF 及 ADV 在肾小管细胞中蓄积, 从而导致肾小管损伤。hOAT-1 抑制剂丙磺舒可有效减少 ADV 及其他核苷酸类抗病毒药物在肾小管的重吸收。Imaoka 等^[16]给予小鼠 TDF 及 ADV 静脉输注, MRP-4 基因敲除小鼠较野生型小鼠肾脏组织的 TDF 及 ADV 含量明显降低, 且肾小管 TDF 及 ADV 排泄量也仅为野生型小鼠的 37% 和 46%。另一方面, Calcagno 等^[17]的横断面研究结果显示, 接受 TDF 治疗患者的腺苷三磷酸结合盒转运体 C4 (ABCC4) 基因型的差异与 TDF 的血浆浓度无明显相关性, 而第 4 976 位呈 CC 基因型患者的尿 TDF 排泄量明显减少, 表明 C 等位基因与 TDF 尿排泄受损有关, 可引起肾小管上皮细胞内 TDF 浓度升高, 从而加重肾脏损伤。提示 ABCC4 基因遗传多态性的检查可能更有助于识别易发生 TDF 相关肾小管损伤的患者。

(二) NAs 肾功能的保护机制

由于目前的口服抗病毒药物只能抑制病毒复制, 无法彻底清除 HBsAg, 因此, NAs 对于肾功能的改善似乎无法归因于肾脏部位免疫复合物沉积的减少。由于反映肝炎严重程度的重要指标 (HBV DNA 和血清 ALT 水平) 与 eGFR 水平无明显相关, 提示肾功能的改善并非因为乙型肝炎病情的缓解所致。关于 NAs 缓解肾功能的机制仍不清楚, 目前有以下观点: (1) 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 增加肾脏血流量; 有研究提出 LdT 通过提高肾脏血流量进而改善肾小管功能, ETV 或 LdT 治疗后, 血清血管紧张素酶 (ACE) 浓度显著降低, 且与 eGFR 水平呈负相关; (2) 肾小管分泌方式的差异: LdT 通过肾小管被动扩散的方式排出, 不受肾小管上皮转运蛋白调控, 不易引起药物在肾小管细胞的蓄积。TAF 的肝脏靶向性使其用药浓度较低, 且主要经粪便排泄, 故对肾脏的影响较小; (3) LdT 刺激残余肾单位的修复进而促进肾功能的恢复: LdT 可能通过间接影响端粒酶活性、影响炎症反应等刺激损伤的肾单位修复。在单侧输尿管梗阻大鼠模型中, LdT 灌胃 5 周后通过 TGF- β /Smad 和 NF- κ B 途径显著减轻肾脏纤维化和炎症反应^[18]。LdT 不能改善正常肾功能患者的 eGFR 水平, 且一旦达到肾单位损伤的修复极限, LdT 改善肾损伤的作用也随之消失。

四、NAs 相关肾损伤的评估与治疗

通常 NAs 相关的肾损伤起病较为隐匿, 在较长的治疗周期中, 需监测患者的尿常规、肾功能、血磷及血钙水平、骨密度等相关指标。NAs 相关肾损伤的诊断尚存在争议, 较为公认的诊断标准为根据 eGFR 水平判断是否发生肾损伤以及严重程度, 因此在进行 NAs 抗病毒治疗时需根据 eGFR 水平调整药物剂量 (表 2)。低磷血症为最常见的早期肾损伤表现, 有研究认为当血磷 < 0.81 mmol/L 即考虑出现肾损害。相较于血肌酐水平, eGFR 和血磷水平可更有效地监测早期轻度肾功能损伤。对于 NAs 相关性肾损伤的治疗, 通常包括病因治疗 (停药并更换肾损伤药物) 以及对症治疗。在最新版的慢性乙型肝炎防治指南中指出, 对于需要抗病毒治疗的 CHB 患者应首选强效低耐药的一线 NAs (包括 ETV、TDF、TAF), 对于慢性肾脏病患者或接受肾脏替代治疗的患者, 推荐 ETV 或 TAF 或酌情使用 LdT 治疗^[19]。对于出现低磷血症或合并骨痛、骨质疏松的患者, 应给予口服或静脉磷酸盐制剂、补充钙剂及骨化三醇等对症治疗。由于 NAs 所致的低磷血症并非磷摄入不足所致, 故更换 NAs 药物比单纯的补磷治疗似乎更有意义。

五、总结

临床上应结合 HBV 病毒血症类型和肾功能不全的严重程度来制定具体的用药方案, 以实现最大程度的临床获益。NAs 作为 CHB 患者的一线治疗药物, 医生应充分认识其潜在的肾毒性作用, 预先评估患者的肾功能及全身状况实属必要, 尤其对肾功能不全和肾脏替代治疗的患者应及时调整药物。未来仍需不断深化对 NAs 肾损伤发生机制的研究, 明确早期肾损伤的生物学标志物, 开展多中心大样本的研究, 为长期 NAs 治疗的安全性提供可靠依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Suk-Fong Lok A. Hepatitis B treatment: what we know now and what remains to be researched[J]. *Hepatol Commun*, 2019, 3(1):8-19. DOI: 10.1002/hep4.1281.
- [2] Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1):15-19. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.028.
- [3] Lim YS, Gwak GY, Choi J, et al. Monotherapy with tenofovir

表 2 6 种核苷(酸)类似物根据肾功能的药物剂量调整

肾功能	LAM	ADV	LdT	ETV	TDF	TAF(mg/d)
GFR						
≥50	100 mg/d	10 mg/d	600 mg/d	0.5 mg/d	300 mg/d	25
≥30~50	首剂 100 mg, 后 50 mg/d	10 mg/48 h	600 mg/48 h	0.25 mg/d 或 0.5 mg/48 h	300 mg/48 h	25
≥10~30	首剂 35 mg, 后 15~25 mg/d	10 mg/72 h	600 mg/72 h	0.15 mg/d 或 0.5 mg/72 h	300 mg/72~96 h	25
透析	首剂 35 mg, 后 10 mg/d	10 mg/周	600 mg/周	0.05 mg/d 或 0.5 mg/周	300 mg/周或透析后 12 h	25

注: GFR 为肾小球滤过率 [单位: $\text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73^2)^{-1}$]; LAM 为拉米夫定; ADV 为阿德福韦; LdT 为替比夫定; ETV 为恩替卡韦; TDF 为替诺福韦酯; TAF 为替诺福韦艾拉酚胺

- disoproxil fumarate for adefovir-resistant vs. entecavir-resistant chronic hepatitis B: a 5-year clinical trial [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 35-44. DOI: 10.1016 / j.jhep.2019.02.021.
- [4] Trinh S, Le AK, Chang ET, et al. Changes in renal function in patients with chronic HBV infection treated with tenofovir disoproxil fumarate vs entecavir[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(5): 948-956. e1. DOI: 10.1016 / j.cgh.2018.08.037.
- [5] Udompap P, Kim D, Ahmed A, et al. Longitudinal trends in renal function in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(11-12):1282-1289. DOI: 10.1111/apt.15020.
- [6] Wong GL, Tse YK, Wong VW, et al. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53,500 subjects[J]. *Hepatology*, 2015, 62(3): 684-693. DOI: 10.1002/hep.27894.
- [7] 边赛男, 刘晓清, 侍效春, 等. 核苷酸类抗乙型肝炎病毒药物致范可尼综合征 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(47): 3790-3792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.47.024.
- [8] Gane EJ, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 138-146. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.031.
- [9] Wang ML, Chen EQ, Zhang DM, et al. Efficacy and safety of three adefovir-based combination therapies in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir monotherapy[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24 (Suppl 1): 21-28. DOI: 10.1111/jvh.12792.
- [10] Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4):672-681. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.
- [11] Lampertico P, Buti M, Fung S, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5): 441-453. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30421-2.
- [12] Fong TL, Lee BT, Tien A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(5):561-567. DOI: 10.1111/jvh.13053.
- [13] Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(11):2004-2010. DOI: 10.1111/jgh.14686.
- [14] Zhao X, Sun K, Lan Z, et al. Tenofovir and adefovir down-regulate mitochondrial chaperone TRAP1 and succinate dehydrogenase subunit B to metabolically reprogram glucose metabolism and induce nephrotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46344. DOI: 10.1038/srep46344.
- [15] Samuels R, Bayerri CR, Sayer JA, et al. Tenofovir disoproxil fumarate-associated renal tubular dysfunction: noninvasive assessment of mitochondrial injury[J]. *AIDS*, 2017, 31(9): 1297-1301. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001466.
- [16] Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, et al. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(2): 619-627. DOI: 10.1124/mol.106.028233.
- [17] Calcagno A, Cusato J, Marinaro L, et al. Clinical pharmacology of tenofovir clearance: a pharmacokinetic / pharmacogenetic study on plasma and urines[J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(6): 514-518. DOI: 10.1038 / tpj.2015.71.
- [18] Chen J, Li D. Telbivudine attenuates UUO-induced renal fibrosis via TGF-β/Smad and NF-κB signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018,55:1-8. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.043.
- [19] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(12):711-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.12.003.

(收稿日期:2020-04-08)

(本文编辑:李君)

·读者·作者·编者·

本刊“临床医学影像”栏目征稿

医学影像学检查是临床常用的诊断手段。影像学改变是病理改变的反应,但不同的病理改变往往有相似的影像学表现,这给诊断带来很大困难。为了促进临床影像诊断经验的交流和诊断、鉴别诊断水平的提高,中华医学杂志自2001年第1期开辟“临床医学影像”栏目,为特殊的、少见的、但具有临床启发意义的影像学表现提供一个展示园地,使局部的、个人的经验尽快地为广大临床医师借鉴,为临床医学影像诊断积累宝贵的第一手资料。本栏目是一个以图

片展示为主的栏目,要求提供高质量的影像图片,图片必须清晰、对比度好、病变特征显示明确。每篇文章可提供2~4幅不同影像技术的图片,如X线、CT、磁共振成像、超声、核素显像或病理图片等。文字部分则宜简练,描述患者的简要病史,主要影像学表现,经病理或临床科学手段确定的最后诊断结果,不进行讨论,不引用参考文献,字数在400字以内。欢迎踊跃投稿。