

替比夫定与阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化疗效

王晓霖^{1*}, 张安斌², 杨京^{3**}

(1. 襄樊市中心医院 消化2科, 湖北 襄樊 441021; 2. 襄樊市中心医院 风湿科, 湖北 襄樊 441021; 3. 贵阳医学院附院 感染科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 比较替比夫定(LDT)与阿德福韦酯(ADV)治疗乙型肝炎肝硬化的临床效果。方法: 将120例乙型肝炎肝硬化患者随机分成LDT组和ADV组, 两组在采用常规保肝对症治疗的基础上分别用LDT及ADV治疗, 疗程均为96周; 观察治疗前及治疗后12、48、96周时两组患者的病毒学指标、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、肌酐(cr)、尿素氮(BUN)、凝血酶原时间(PT)、外周血T淋巴细胞亚群及Child-Pugh分级。结果: 治疗12、48、96周时, LDT组HBV-DNA阴转率分别为50%、60%、80%, 明显高于ADV组(分别为13%、40%、60%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗48和96周时LDT组患者血清HBeAg阴转率(分别为40%、47%)及HBeAg/抗HBe转换率(25%、30%)明显高于ADV组(HBeAg阴转率为18.3%、25%, HBeAg/抗HBe转换率为10%、15%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在治疗96周时, LDT组ALT、TBil、PT、cr、BUN明显低于ADV组, ALB、CD4+及CD4+/CD8+比值明显高于ADV组($P < 0.05$); Child-Pugh分级改善, 与ADV组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化与阿德福韦酯比较, 能更有效抑制病毒复制, 改善肝、肾功能、凝血指标及Child-Pugh分级, 并能提高患者免疫功能。

[关键词] 替比夫定; 阿德福韦酯; 肝炎, 乙型; 肝硬化; 肝功能试验; 病毒学指标; 淋巴细胞亚群

[中图分类号] R512.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2014)03-0392-05

Comparison of Curative Effects of Tlbevudine and Adefovir Dipivoxil in Treating Hepatitis B Cirrhosis

WANG Xiaolin¹, ZHANG Anbin², YANG Jing³

(1. Department of Gastroenterology, Central Hospital of Xiangfan City, Xiangfan 441021, Hubei, China; 2. Department of Rheumatism, Central Hospital of Xiangfan City, Xiangfan 441021, Hubei, China; 3. Department of Infectious Disease, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the clinical efficacy of telbivudine (LDT) and adefovir dipivoxil (ADV) in treating hepatitis B cirrhosis. **Methods:** A total of 120 patients with hepatitis B cirrhosis were randomly divided into group LDT and group ADV. Besides of conventional treatment, patients in the two groups were given LDT and ADV for 96 weeks respectively. Virological indicators, serum levels of alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil), albumin (ALB), creatinine (cr), urea nitrogen (BUN) and prothrombin time (PT), and T lymphocyte subsets in peripheral blood and Child-Pugh grading of patients in the two groups were detected before treatment and in 12, 48 and 96 weeks after treatment. **Results:** In 12, 48 and 96 weeks after treatment, the HBV-DNA negative conversion rates of group LDT were 50%, 60%, and 80%, which were significantly higher than those of group ADV (13%, 40%, and 60% respectively) ($P < 0.05$). In 48 and 96 weeks after treatment, HBeAg negative conversion rates of group LDT were 40%, and 47%, which were significantly higher than those of group ADV (18.3%, 25%) respectively, and HBeAg/anti-HBe conversion rates of

* 2005级贵阳医学院硕士研究生

** 通信作者 E-mail: yangjing - 107@126.com

网络出版时间: 2014-06-23 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20140623.0009.017.html>

group LDT were 25% , 30% , which were higher than those of group ADV (respectively 10% , 15%) , and the difference was statistically significant ($P < 0.05$) . In 96 week after treatment , in group LDT , the ALT , TBiL , PT and cr levels were significantly lower than in group ADV , and ALB level , $CD4^+$ cell counts , and $CD4^+/CD8^+$ cell ratio were significantly higher than in group ADV ($P < 0.05$) ; The Child-Pugh grading in group LDT were improved after treatment ($P < 0.05$) , compared with group ADV . **Conclusions:** Compared with ADV , LDT can more effectively inhibit virus copy and improve liver function , kidney function , prothrombin time , Child-Pugh grading and immune function.

[**Key words**] telbivudine ; adefovir dipivoxil ; hepatitis B ; liver cirrhosis ; liver function test ; virological indicators ; lymphocyte subsets

乙型肝炎肝硬化是一种严重危害患者健康的疾病,并发症较多,预后差。乙型肝炎病毒复制是肝硬化不断进展的根本原因,因此,应用快速抑制乙型肝炎病毒复制的药物能有效治疗乙型肝炎肝硬化。替比夫定是一种新型的左旋核苷类似物,对 HBV DNA 聚合酶具有强效的抑制作用,且患者耐受性良好,不良事件发生率低,在有效剂量内无毒性反应^[1-2]。本研究应用替比夫定(LDT)治疗病毒复制活跃的乙型肝炎肝硬化患者 60 例,并与阿德福韦酯(ADV)治疗组进行比较,观察疗效及安全性,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择 2008 年 3 月~2010 年 12 月住院的乙型肝炎肝硬化患者 120 例,男 76 例,女 44 例,年龄 27~62 岁,平均 48.2 岁,临床诊断符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》的标准^[3]。纳入标准:年龄大于 16 岁,HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ IU/mL,治疗前未接受过核苷类、干扰素或其他免疫调节药物治疗;排除酒精性、药物性、自身免疫性、代谢性和由其他病毒引起的肝硬化及原发性肝癌患者。将 120 例患者按入组先后随机分为 LDT 组和 ADV 组,每组各 60 例。两组患者年龄、性别、HBeAg 阴阳性、Child-Pugh 分级、肝功能及 HBV-DNA 水平等方面差异无统计学意义,具有可比性 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 患者均签署知情同意书。所有患者均予护肝和对症等综合治疗。LDT 组给予 LDT (素比伏,北京诺华制药有限公司,批准文号:国药准字 H20070028) 600 mg 口服,每日 1 次;ADV 组给予阿德福韦酯片(名正,正大天晴公司,批准文号:国药准字 H20060666) 10 mg 口服,每日 1 次。两组都治疗 96 周。

1.3 观察指标 采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA 水平,HBV-DNA $< 1 \times 10^3$ IU/mL 为阴性;采用雅培 Aeroest 全自动生化分析仪检测血生化指标,法国 STAGO 全自动血凝分析仪检测凝血功能。所有患者均检测治疗前及治疗后 12、48、96 周的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBiL)、白蛋白(ALB)、肌酐(cr)、尿素氮(BUN)、凝血酶原时间(PT)、乙型肝炎病毒标志物、HBV-DNA 水平,检测治疗前、治疗后 96 周外周血 T 淋巴细胞亚群。T 淋巴细胞亚群的检测:取 100 μ L 抗凝血于流式专用试管中,加入 BD 公司提供 CD4FITC/CD3PerCP 三标记单克隆荧光抗体 20 μ L。室温避光反应 20 min,加入 500 μ L 红细胞裂解液。溶解红细胞 10 min,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清,再加入 1 mL PBS,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清液。加入 PBS 补足 500 μ L,混匀后上 BD FACscalibur 流式细胞仪检测并使用 cellquest 软件获取 10 000 个细胞,记录 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分数,并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒学指标 治疗前两组 HBV-DNA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 12 周时 LDT 即表现出明显的抑制 HBV 作用,两组 HBV-DNA 阴转率比较,差异有统计学意义,治疗 48 周、96 周时,HBV-DNA 阴转率差异有统计学意义。LDT 组治疗 12 周时血清 HBeAg 阴转率及 HBeAg/抗 HBe 转换率虽高于 ADV 组,但差异无统计学意义;随着时间延长,治疗 48 周、96 周时血清 HBeAg 阴转率及 HBeAg/抗

HBe 转换率明显高于 ADV 组,差异有统计学意义,见表 1。

2.2 生化指标及凝血酶原时间 治疗 48 周时,两组患者的 ALT 均较治疗前及治疗 12 周时下降,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);TBil、cr 下降,ALB 上升,与 ADV 组比较,差异有统计学意义

($P<0.05$)。LDT 继续治疗至 96 周时,ALT、TBil、BUN、cr、PT 明显下降,与 ADV 组比较,差异有统计学意义,见表 2。

2.3 免疫学指标 抗病毒治疗结束时,LDT 组 CD4 + 及 CD4 + /CD8 + 比值明显高于 ADV 组,差异有统计学意义,见表 3。

表 1 两组患者治疗后 HBV-DNA、HBeAg 阴转率及 HBeAg/抗 HBe 转换率比较

Tab.1 Comparison of HBV-DNA, HBeAg negative conversion rates and HBeAg/anti-HBe conversion rates after treatment between the two groups

组别	n	HBV DNA 阴转率			HBeAg 阴转率			HBeAg/抗 HBe 转换率		
		12 周	48 周	96 周	12 周	48 周	96 周	12 周	48 周	96 周
LDT 组	60	50.0%	60.0%	80.0%	12.0%	40.0%	47.0%	5.0%	25.0%	30.0%
ADV 组	60	13.0%	40.0%	60.0%	8.3%	18.3%	25.0%	3.3%	10.0%	15.0%
χ^2		18.64	4.8	5.71	0.37	6.82	6.13	0.21	4.68	3.87
P		0.000	0.028	0.017	0.543	0.009	0.013	0.648	0.031	0.049

表 2 两组患者治疗前后血生化指标及凝血酶原时间比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of blood biochemical indexes and prothrombin time before and after treatment between the two groups

组别	时间	TBil(μ mol/L)	ALB(g/L)	ALT(U/L)	BUN((μ mol/L)	cr(μ mol/L)	PT(s)
LDT 组	治疗前	75.07 \pm 4.72	28.03 \pm 0.29	100.75 \pm 3.92	6.00 \pm 0.34	117.71 \pm 2.23	18.11 \pm 0.32
	治疗后 12 周	72.15 \pm 3.60	28.40 \pm 0.21	96.45 \pm 3.07	5.79 \pm 0.32	117.61 \pm 1.92	18.09 \pm 0.27
	治疗后 48 周	46.65 \pm 0.89 ⁽¹⁾	32.33 \pm 0.09 ⁽¹⁾	45.45 \pm 0.89 ⁽²⁾	5.79 \pm 0.32	80.8 \pm 0.89 ⁽¹⁾	17.18 \pm 0.21
	治疗后 96 周	32.5 \pm 1.91 ⁽¹⁾	33.08 \pm 0.22 ⁽¹⁾	33.3 \pm 1.51 ⁽¹⁾	3.85 \pm 0.54 ⁽¹⁾	64.2 \pm 2.64 ⁽¹⁾	14.93 \pm 0.29 ⁽¹⁾
ADV 组	治疗前	74.35 \pm 4.48	28.11 \pm 0.25	101.85 \pm 3.93	5.85 \pm 0.32	118.1 \pm 0.30	18.21 \pm 0.32
	治疗后 12 周	72.97 \pm 2.9	28.34 \pm 0.23	97.20 \pm 3.19	5.82 \pm 0.30	115.76 \pm 2.01	17.94 \pm 0.28
	治疗后 48 周	53.70 \pm 1.53	31.54 \pm 0.13	47.0 \pm 1.19	5.82 \pm 0.30	94.67 \pm 2.33	17.91 \pm 1.47
	治疗后 96 周	43.45 \pm 1.32	31.76 \pm 0.16	43.7 \pm 1.14	5.32 \pm 0.25	85.75 \pm 2.74	16.21 \pm 0.17

⁽¹⁾与 ADV 组治疗后相同时间点比较, $P<0.05$;⁽²⁾与本组治疗前比较, $P<0.05$

表 3 两组治疗前及治疗后 96 周 CD4 + 、CD8 + 、CD4 + /CD8 + 比较

Tab.3 Comparison of CD4 + cell counts, CD8 + cell counts and CD4 + / CD8 + ratio between the two groups before treatment and in 96 weeks after treatment

组别	n	时间	CD4 + (%)	CD8 + (%)	CD4 + /CD8 +
LDT 组	60	治疗前	30.92 \pm 0.19	26.97 \pm 0.17	1.15 \pm 0.24
		治疗后 96 周	37.20 \pm 0.07 ⁽¹⁾	26.84 \pm 0.15	1.53 \pm 0.15 ⁽¹⁾
ADV 组	60	治疗前	30.82 \pm 0.22	24.86 \pm 0.14	1.14 \pm 0.13
		治疗后 96 周	32.94 \pm 0.16	26.92 \pm 0.18	1.22 \pm 0.11

⁽¹⁾与 ADV 组治疗后比较, $P<0.05$

2.4 child-pugh 分级 LDT 组治疗前 child-pugh A、B、C 级分别有 15、30、15 例,治疗后有 32、24、4 例,其中 28.3% 的患者由 child-pugh B、C 级改善为 child-pugh A 级。ADV 组治疗前 child-pugh A、B、C 分级分别为 16、26、18 例,治疗后为 25、21、14 例,其中 15% 的患者由 child-pugh B、C 级改善为 child-pugh A 级。两组治疗后 child-pugh 分级变化比较

差异有统计学意义($\chi^2=6.615, P<0.05$)。

2.5 不良反应 治疗 96 周时,LDT 组 4 例(6.67%)、ADV 组 8 例(13.3%)出现病毒学反弹($P>0.05$)。两组患者安全性及耐受性相似,不良反应包括头痛、乏力、轻微腹泻等,无患者因不良反应停止治疗。整个治疗过程中未出现肌酸激酶(CK)值升高、肾功能损害等不良反应,安全性较高。

3 讨论

替比夫定是一种 L 核苷类似物,它主要作用于 HBV DNA 聚合酶,抑制 HBV DNA 正链的形成,能显著抑制 HBV DNA 复制,对哺乳动物 DNA 多聚酶无抑制作用。阿德福韦酯为无环核酸磷酸盐类,是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前体,口服后在体内转化为阿德福韦发挥抗病毒作用。阿德福韦是单磷酸腺苷的核苷酸类似物,在体内通过细胞激酶作用被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦,二磷酸阿德福韦通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物及终止病毒 DNA 链延长而抑制 HBV DNA 多聚酶或逆转录酶活性。

LDT 可迅速、强效地抑制 HBV-DNA 复制,与拉米夫定相比,降低 HBV DNA 更快更显著^[4-6]。血清 HBV DNA 定量是目前抗病毒治疗过程中使用最广泛的病毒学指标,但并不是预测抗病毒疗效的可靠指标^[7]。越来越多的研究表明,血清 HBsAg、HBeAg 定量作为预测指标具有很大的潜力^[8-11]。抗病毒治疗 48 周及 96 周, LDT 组 HBeAg 阴转率及 HBeAg/抗 HBe 血清转换率明显高于 ADV 组,差异有统计学意义。HBeAg/抗 HBe 血清学转换是机体建立有效的抗 HBV 免疫应答的重要标志之一,抗病毒治疗过程中,发生 HBeAg/抗 HBe 血清转换,病毒复发和反弹的机会明显减少,长期疗效较好,预后改善,生存率提高。潘修成等^[12]研究显示:LDT 抗病毒治疗慢性乙型肝炎过程中能降低外周血 T 调节细胞(Tregs)比例,解除 Tregs 对 HBV 特异性 T 淋巴细胞功能的抑制作用,从而改善特异性抗 HBV 免疫应答。

随着之治疗早期 HBV-DNA 水平的快速下降,肝细胞炎症明显减轻,治疗 48 周时,总胆红素水平明显下降,白蛋白上升,和 ADV 组比较,差异有统计学意义,提示 LDT 比 ADV 能更有效的改善患者肝功能。

有资料显示 LDT 在抗 HBV 治疗中具有对肾脏功能的保护作用,经过 LDT 抗病毒治疗 48 周以上,肾小球滤过率较基线水平显著升高^[13]。本研究显示抗病毒治疗 48 周, LDT 组肌酐下降,较 ADV 组有统计学意义;治疗 96 周时, LDT 组尿素氮、肌酐下降更明显优于 ADV 组,具有统计学意义。原因可能为:一方面与患者病毒受到抑制,肝功能及肝脏储备功能改善、肝组织学修复有关;另

一方面抗病毒治疗可减轻肝脏炎症,进一步改善了肝脏微循环,显著降低患门静脉高压^[14-15]。

本研究还表明,经过 96 周的抗病毒治疗, LDT 组 PT 下降明显优于 ADV 组,差异具有统计学意义;两组患者 Child-pugh 分级均有改善,但 LDT 组 child-pugh 分级变化更明显,说明 LDT 在提高肝脏储备能力、减少并发症、延缓病程进展方面优于 ADV。

慢性乙型肝炎患者往往存在不同程度的细胞免疫功能紊乱, T 淋巴细胞亚群失衡,而免疫功能低下是 HBV 感染慢性化的重要原因^[16]。国内外研究显示,宿主的细胞免疫功能特别是 HBV 特异性 CD4 + T 细胞和 CD8 + T 细胞功能对 HBV 的清除和疾病的转归有重要的影响。CD4 + /CD8 + 比值常作为评估免疫状态的指标,比值上升提示免疫应答的正调节占优势,比值下降,提示免疫功能低^[17]。有报道显示, T 淋巴细胞亚群的改善发生在抗病毒治疗 6 个月时,可能随着抗病毒时间的延长,这种改善会更加显著^[18]。 LDT 组患者治疗 96 周后, CD4 + 细胞数, CD4 + /CD8 + 比值明显升高,较 ADV 组有明显差异。提示 LDT 组 T 淋巴细胞亚群有明显恢复,细胞免疫功能紊乱的现象得以纠正。而 LDT 本身并无直接免疫调节的作用,这一结果考虑可能与 LDT 抑制 HBV 复制,减轻病毒血症,病毒诱导 T 细胞活化凋亡减轻所致。

两组患者病毒反弹率均较低,反弹率无显著差异。两组患者安全性及耐受性良好,无严重不良事件发生,但仍需大样本及长期研究。

综上所述, LDT 治疗乙型肝炎肝硬化,比 ADV 能更有效抑制病毒复制,提高 HBeAg 转阴率及血清转换率,改善肝、肾功能及凝血功能,提高患者免疫功能,并使 child 分级明显改善,且副反应少,值得在临床推广。

4 参考文献

- [1] 罗生强. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎的新进展[J]. 中国新药杂志, 2008(8):625-629.
- [2] Nash K. Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B[J]. Adv Ther, 2009(2):155-169.
- [3] 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 肝脏, 2011(16):2-16.
- [4] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine inpatients with chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2007(25):2576-2588.

- [5] Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: results at 1 year of a randomized, double-blind trial[J]. *Hepatology*, 2008 (4):1425.
- [6] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2009(2):389-392.
- [7] Suzuki F. Markers of hepatitis B virus and clinical significances[J]. *Nihon Rinsho*, 2011 (Suppl 4):385-389.
- [8] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2008 (2):428-434.
- [9] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009(4):1141-1150.
- [10] Moueari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients[J]. *Hepatology*, 2009(4):1151-1157.
- [11] Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels[J]. *Hepatology*, 2010(2):454-461.
- [12] 潘修成, 杨帆, 陈明, 等. 替比夫定对慢性乙型肝炎患者外周血 CD4 CD25 调节性 T 细胞动态变化的影响及其临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2008(6):885-888.
- [13] Gane E, Deray G, Piratvisuth et al. Renal function of chronic hepatitis B(CHB) patients improves with telbivudine treatment[R]. Thailand, Bangkok: APASL, 2011.
- [14] Manolopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal Hypertension[J]. *J Hepatol*, 2009 (51):468-474.
- [15] 俞萍, 王一平, 倪建新. 拉米夫丁对慢性乙型肝炎患者门脉微循环的影响[J]. *中华传染病杂志*, 2002(20):356.
- [16] 乔燕伟. 慢性乙型病毒性肝炎患者 T 细胞亚群研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2005(21):383-385.
- [17] 阎双缓. 慢性乙型肝炎免疫功能缺陷与抗病毒治疗现状[J]. *国际内科学杂志*, 2007(34):460-463.
- [18] 段学章, 瑚生, 王敏, 等. 抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者 II 型树突状细胞及淋巴细胞亚群的影响[J]. *中华传染病杂志*, 2005(23):125-127.
- (2014-02-09 收稿, 2014-03-05 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 周 凌

(上接第 391 页)

的气质特点, 全面认识儿童的心理特征, 帮助家长在儿童抚育过程中根据不同的气质特点给予不同的管理, 做到因材施教, 充分发挥儿童自身的潜能, 引导儿童朝着积极进取的方向发展, 减少行为问题的发生, 促进儿童身心健康发展^[7-8]。

4 参考文献

- [1] 黎海芪, 毛荫. 儿童保健学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009:51-52.
- [2] 钟云莺, 胡淑珍, 邹时朴, 等. 3~7 岁儿童气质特征调查分析[J]. *江西医学院学报*, 2006(4):204-205.
- [3] 冯颖, 司徒青. 天津汉沽区 2~4 岁儿童气质特征分析[J]. *中国妇幼保健杂志*, 2007(4):485-486.
- [4] 罗海英, 邢杰, 陈鸣鸣, 等. 长春市 737 名学龄前儿童气质类型分布及气质特征分析[J]. *中国行为医学科学*, 2005(12):1110-1112.
- [5] 胡湘英, 孙浩, 徐剑慧. 上海市静安区 3~6 岁儿童气质类型分布特点分析[J]. *上海预防医学*, 2013(7):391-392.
- [6] 张劲松, 许积德, 沈理笑. Carey 的 1 个月~12 岁儿童气质系列问卷应用评价[J]. *中国心理卫生杂志*, 2000(3):153-154.
- [7] 王静静, 邓冰. 贵阳市 460 例 1~3 岁幼儿气质特点分析[J]. *贵阳医学院学报*, 2013(1):38-40.
- [8] 张劲松, 姚国英. 0~6 岁儿童心理健康保健[M]. 上海: 上海科学技术文献, 2010:116-121.
- (2014-03-21 收稿, 2014-05-15 修回)
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 周 凌