临床研究

柴胡疏肝散联合抗病毒药物治疗 CBD 相关性代偿期肝硬化的观察

黄正桥[1]　高　锋[2]

（1 四川省彭州市中医医院，彭州，611930；2 四川中医药高等专科学校，绵阳，621000）

摘要　目的：观察柴胡疏肝散加减联合阿德福韦酯、拉米夫定治疗乙型肝炎相关性代偿期肝硬化的临床疗效及用药安全性。方法：将本院 2011 年 4 月至 2013 年 4 月肝病科收治的 60 例乙型肝炎相关性代偿期肝硬化患者纳入研究，根据入院先后顺序将 60 例患者分为 ADV + LAM 组，以及中西结合组，每组各 30 例，其中 DV + LAM 组在使用拉米夫定联合阿德福韦，中西结合组在 ADV + LAM 组方案基础上加用柴胡疏肝散方，2 组均接受为期 48 周的治疗。观察治疗 48 周患者的并发症及肝细胞癌的发生情况，同时记录 HBV DNA 浓度、肝功能指标变化情况及超声检查结果。结果：1）经过 48 周的治疗及随访，10 例患者发生并发症或肝细胞癌，占 16.67%。其中 ADV + LAM 组 7 例（腹水 3 例，肝细胞癌 1 例，食管静脉曲张 2 例，肝性脑病 1 例），中西结合组 1 例（食管静脉曲张 1 例）。2 组发生并发症或肝细胞癌发生率比较 $P = 0.02$ 时我们利用 Logistic 回归分析后得出：年龄、性别不是肝硬化并发症或肝细胞癌独立危险因子（P 均 > 0.05），而 HBeAg 状况、HBV-DNA 载量均是肝硬化并发症或肝细胞癌独立危险因子（P 均 < 0.05）。2）治疗 12 周、24 周、36 周、48 周时 ADV + LAM 组 HBV DNA 转阴率分别为 50.5%、57.3%、64.9%、87.6%，而中西医结合组 HBV DNA 转阴率分别为 50.8%、59.7%、85.7%、96.4%，2 组治疗第 12 周及 24 周时 HBV DNA 转阴率无统计学意义（$P1 = 0.34$，$t1 = 4.24$；$P2 = 0.25$，$t2 = 4.92$）。治疗第 36 周及 48 周 2 组 HBV DNA 转阴率比较有统计学意义（$P3 = 0.03$，$t1 = 5.91$；$P4 = 0.02$，$t2 = 5.92$）。3）治疗 48 周后，中西医结合组血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸转移酶（AST）、血尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）、血清白蛋白（ALB）、总胆红素（TBIL）改善最为明显。2 组不良反应发生率比较 $P = 0.032$，所有患者对症处理后症状消失，未出现肾功能不全患者。结论：柴胡疏肝散通过抑制 HBV 病毒复制，从而达到部分逆转肝硬化的发展，临床建议推广运用。

关键词　乙型肝炎；相关性；肝硬化代偿期；抗病毒；柴胡疏肝散

Observation of Bupleurum Liver-Coursing Powder combined antiviral therapy applied in CBD correlation compensatory stage liver cirrhosis

Huang Zhengqiao[1], Gao Feng[2]

(1 *The fourthwards*, *Internal medicine*, *Traditional Chinese Medicine Hospital of Pengzhou*, *Pengzhou* 611930, *China*;
2 *Sichuan College of Traditional Chinese Medicine*, *Mianyang* 621000, *China*)

Abstract　**Objective**: To observe clinical curative effect and drug safety of the Bupleurum Liver-Coursing Powder combined adefovir dipivoxil (ADV), lamivudine (LAM) in the treatment of hepatitis B correlation compensatory stage liver cirrhosis. **Methods**: Sixty cases of patients with hepatitis B correlation compensatory stage liver cirrhosis who received and cured in our hospital during April 2011 to April 2013 were included in the study, according to admission order, 60 patients were divided into ADV + LAM group, as well as the combination of traditional Chinese and western medicine group, 30 cases in each group, including lamivudine combined adefovir were used in the ADV + LAM group, combination of Chinese and western group applied Bupleurum Liver-Coursing Powder on the basic scheme of ADV + LAM group, both of the two groups were treated for 48 weeks. Observe the complications of patients after 48 weeks of treatment and the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). At the same time, record the changes of the concentration of HBV DNA, liver function parameter and ultrasound examination results. **Results**: 1) After 48 weeks of treatment and follow-up, 10 patients showed complications or hepatocellular carcinoma, accounted for 16.67%, 7 cases in the ADV + LAM group (3 cases of ascites, 1 case of hepatocellular carcinoma, 2 cases of esophageal varices, 1 case of hepatic encephalopathy), 1 case of combination of traditional Chinese and western medicine group (1 case of esophageal varices). The incidence of complications and hepatocellular carcinoma (HCC) between the two groups were with significant differences, $P = 0.02$, $C2 = 3.68$. Using logistic regression analysis, it was concluded that age or gender was not the independent risk factors in complica-

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：30973690）；国家自然科学基金青年项目（编号：30600795）

tions of cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC) ($P > 0.05$), and HBeAg condition, HBV-DNA loads were both the independent risk factors for complications of cirrhosis or hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$). 2) HBV DNA overcast rate of ADV + LAM group at 12 weeks, 24 weeks, 36weeks, 48 weeks after the treatment were respectively 50.5%, 57.3%, 64.9%, 87.6%, HBV DNA overcast rate of combine traditional Chinese and western medicine group were respectively 50.8%, 59.7%, 85.7%, 96.4%, HBV DNA overcast rates of the two groups at 12 weeks and 24 weeks after the treatment were with no statistical differences ($P = 0.34$ $t1 = 4.24$; $P2 = 0.25$ $t2 = 4.92$). HBV DNA overcast rates of the two groups at 36 weeks and 48 weeks after treatment, were with statistically significant ($P3 = 0.03$ $t1 = 5.91$; $P4 = 0.03$ $t2 = 5.92$). 3) Forty-eight weeks after treatment, serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate transamin ase (AST), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), serum albumin (ALB), total bilirubin (TBIL) of the combine traditional Chinese and western medicine group had improved the most obvious. Compared incidence of adverse reactions in the 2 groups, were with significant differences $P = 0.032$, $C2 = 3.82$, symptoms disappeared after symptomatic treatment in all the patients, with no patients with renal insufficiency. **Conclusion**: By suppressing HBV replication, Bupleurum Liver-Coursing Powder can partly reverse the development of reverse cirrhosis, thus is recommended in the clinical application.

Key Words Hepatitis B correlation liver cirrhosis; Compensatory stage; Antiviral; Bupleurum Liver-Coursing Powder

中图分类号:R256.4;R243 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.011

我国是慢性乙型肝炎(CHB)超级大国,根据最新流行病学调查可知,目前约有3.5亿国民是乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)的携带者,约2 000万属于CHB,其中15% ~20%的患者转归为肝硬化,而肝硬化是肝癌最可能的演变趋势[1]。因此抑制HBV可以有效的改善肝功能,最终降低肝癌的发生风险,目前核苷(酸)类似物仍被认为是治疗肝硬化的首选药物,大量实验室文献资料表明拉米夫定可以抑制HBV的复制,长期使用不会增加耐药株出现的几率。RaptiI及Sudrez E分别通过体内体外实验证实了阿德福韦酯可以导致野生型HBV及拉米夫定耐药株细胞膜变性而达到抗病毒目的。

但是经过临床实践我们发现仍有部分患者长期服用阿德福韦联合拉米夫定后出现一定耐药性,也有部分患者因无法耐受其产生的不良反应而放弃治疗。近年来,中草药以耐药性风险不高、毒性低[2]等特点被众多生物、医学界科研工作者纳入研究。代偿期肝硬化属于中医学"积聚"的范畴,多因虫毒感染,饮食不节,嗜酒过度,情志内伤,或他病迁延日久转化等因素,导致肝、脾、肾三脏功能失调,以致气滞、血瘀、水积腹中而成此病,临床多本虚标实,虚实夹杂之证。通过对文献的大量学习,我们可知肝郁气滞型是肝硬化中发生率最高的证型,于是我们采用具有疏肝解郁的柴胡疏肝散对肝郁气滞证型肝硬化患者进行治疗,以期探寻乙型肝炎相关性代偿期肝硬化初治者的长期有效安全方案。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本院2011年4月至2013年4月肝病科收治的60例乙型肝炎相关性代偿期肝硬化患者纳入研究,年龄27~62岁,平均(48±5.6)岁。

1.2 诊断标准 所有患者诊断均符合2000年中华医学会修订的《病毒性肝炎防治方案》中关于CHB的诊断标准[3]及根据中国医药科技协会于2002年《中药新药临床研究指导原则试行》中符合肝郁气滞型肝硬化的诊断标准;

1.3 纳入标准 1)近2年肝纤维化Ishak分级≥4级,或者影像学证实肝硬化存在。2)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)其他类型的肝炎;2)肝细胞癌;3)肝功能失代偿;4)酒精、药物、肿瘤等因素导致的肝脏疾病;5)血清谷丙转氨酶(ALT) > 正常值上限10倍;6)核苷(酸)类似物治疗史及过敏史;7)妊娠或哺乳期妇女;8)肌酐 > 130 mg/dL; Hb < 80 g/L; WBC计数 > 1.5×10^9/L。9)合并严重心脑肾等重大脏器疾病者;10)拒绝签署知情同意书者。

1.5 分组及治疗方法 根据患者入院先后顺序将患者分为ADV + LAM组,以及中西结合组,每组各30例,2组年龄、性别、病程等一般情况比较无统计学统计学意义($P > 0.05$),具体见表1。ADV + LAM组:口服拉米夫定(贺普丁批准文号:国药准字H20030581生产企业:葛兰素史克制药(苏州)有限公司),1次/d,100 mg/次。加用阿德福韦(批准文号:国药准字H20003449生产企业:长春万德制药有限公司)10 mg/次,1次/d。中西结合组:在ADV + LAM组方案基础上加用柴胡疏肝散加减,方药如下:陈皮(醋炒)9 g,柴胡9 g,川芎6 g,枳壳(麸炒)6 g,白芍6 g,香附6 g,炙甘草3 g,水煎药方200 mL,1剂/d(早晚分服)。2组均接受为期48周的治疗。

所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.6　观察指标　观察治疗第 12 周、34 周、36 周、48 周患者的并发症及肝细胞癌的发生情况，同时记录 HBV DNA 浓度、肝功能指标变化情况。

1.7　HBV DNA 检测方法　采用荧光 PCR 定量检测，根据 NCBI 中 Genebank 基因库的设计引物序列，扩增片段长度约 100 ~ 300 bp。用 0.1% DEPC 水过夜室温或 37 ℃处理 1.5 mL Eppendorf 管和取液用 10 μL，200 μL 和 1 mL Tip，高温蒸气灭菌，80 ℃烘干备用。加入 1 mL Trizol 剪碎，震荡 30 s；加 0.2 mL 氯仿，12 000 g，4 ℃离心，15 min；轻轻吸取上层无色水相至 0.5 mL EP 管中；加等体积异丙醇后 4 ℃离心，12 000 g，10 min；在管底部可见微量 RNA 沉淀。加入 75% 乙醇 1 mL，弃上清，干燥后用 DEPC 水溶解 RNA，根据所 RNA 浓度，计算 RNA 体积。Real-Time PCR 操作方法按照试剂盒说明书，使用 GAPDH 作为内部参照，将 GAPDH 的拷贝数作为校正基数，通过 ABI7500 软件获得检测指标 Ct（Cycle threshold）值，与同样本中 GAPDH 的 Ct 值相减，即获得该样本中相应指标的 ΔCt 值。

1.8　统计学处理　采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析，计量资料采用（均数 ± 标准差）表示。先使用 Shapiro-Wilk test 对数据正态性进行检测，并用 Levene test 分析方差齐性。若数据符合方差齐性正态分布，则使用单因素方差分析（One-way ANOVA）统计，且多样本分析采用 LSD-t 检验，若样本非正态分布或者方差不齐，则使用 Kruskal-Wallis H 检验。相关性分析处理采用 Pearson 相关分析或 Spearman 相关分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　并发症及肝细胞癌发生情况　经过 48 周的治疗及随访，10 例患者发生并发症或肝细胞癌，占 16.67%。其中 ADV + LAM 组 7 例（腹水 3 例，肝细胞癌 1 例，食管静脉曲张 2 例，肝性脑病 1 例），中西结合组 1 例（食管静脉曲张 1 例）。2 组发生并发症或肝细胞癌发生率比较比较 $P = 0.02$。同时我们利用 Logistic 回归分析后得出：年龄、性别不是肝硬化并发症或肝细胞癌独立危险因子（P 均 > 0.05），而 HBeAg 状况、HBV-DNA 载量均是肝硬化并发症或肝细胞癌独立危险因子（P 均 < 0.05），具体见表 2。

2.2　HBV DNA 浓度变化情况　治疗 12 周、24 周、36 周、48 周时 ADV + LAM 组 HBV DNA 转阴率分别为 50.5%、57.3%、64.9%、87.6%，而中西医结合组 HBV DNA 转阴率分别为 50.8%、59.7%、85.7%、96.4%，2 组治疗第 12 周及 24 周时 HBV DNA 转阴率无统计学意义（$P1 = 0.34$，$t1 = 4.24$；$P2 = 0.25$，$t2 = 4.92$）。治疗第 36 周及 48 周 2 组 HBV DNA 转阴率比较有统计学意义（$P3 = 0.03$，$t1 = 5.91$；$P4 = 0.02$，$t2 = 5.92$）见表 4。

表 1　3 组一般情况比较

组别	例数		年龄（岁）	HBV-DNA（IgIU/mL）	病程（年）
	男	女			
ADV + LAM 组	18	12	47 ± 7.2	3.79 ± 1.68	4.09 ± 1.95
中西医结合组	19	11	48 ± 7.6	3.86 ± 1.59	4.86 ± 1.21
t 值/P 值	4.23/0.24		7.81/0.71	5.11/0.47	5.11/0.47

表 2　临床各因素的分析（单因素分析）

因素		ADV + LAM 组	中西医结合组	OR	P 值
性别	男	18	19	1.49	0.24
	女	12	11		
年龄	≥45 岁	19	18	3.92	0.71
	<45	11	12		
HBeAg（+）时间	≥5 年	15	17	4.24	0.04
	<5 年	15	13		
HBV-DNA	≥5 IgIU/mL	14	14	3.92	0.03
	<5 IgIU/mL	16	16		
血清 ALT	<60/U/L	13	12	2.28	0.22
	>60U/L	17	18		

表 3　Logistic 回归分析结果

		ADV + LAM 组	中西医结合组	P 值	OR 值	95% CI
HBeAg（+）时间	≥5 年	15	17	0.04	1.95	1.29 – 1.76
	<5 年	15	13			
HBV-DNA	≥5 IgIU/mL	14	14	0.03	2.84	1.33 – 1.91
	<5 IgIU/mL	16	16			

表 4　2 组 HBV DNA 变化情况（IgIU/mL，$\bar{x} \pm s$）

组别	HBV DNA 载量			
	治疗第 12 周	治疗第 24 周	治疗第 36 周	治疗第 48 周
ADV + LAM 组	3.58 ± 1.36	2.65 ± 1.15	1.68 ± 0.97	1.01 ± 0.27
中西医结合组	3.57 ± 1.38	2.68 ± 1.16	1.25 ± 0.32	0.62 ± 0.24
Z 值	6.416	9.394	4.525	8.007
P 值	0.502	0.054	0.036	0.018

2.3　肝功能指标变化情况　治疗 48 周后，中西医结合组血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸转移酶（AST）、血尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）、血清白蛋白（ALB）、总胆红素（TBIL）改善最为明显。具体见表 5。

2.4　安全性分析　治疗及随访期间，ADV + LAM 组有 1 例患者出现恶心呕吐，1 例患者出现血压升高，不良反应发生率为 6.67%（2/30）；中西医结合组有

1 例患者出现腹泻,1 例出现头晕,不良反应发生率为 6.67%(2/30)。2 组不良反应发生率比较 $P = 0.032$,所有患者对症处理后症状消失,未出现肾功能不全患者。

表 5 2 组肝功能变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr(umol/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)
ADV + LAM 组	30	42.3 ± 5.3	46.2 ± 12.3	7.59 ± 3.2	78.4 ± 4.4	38 ± 1.6	20.3 ± 3.5
中西医结合组	30	31.9 ± 5.3*	35.2 ± 11.9*	5.5 ± 2.8*	71.5 ± 2.9*	40 ± 2.2*	18.1 ± 1.8*

注:* 表示与 ADV + LAM 组比较 $P < 0.05$。

3 讨论

HBV 不断复制是肝组织损害的始动因素,因为抑制 HBV 病毒的不断复制是治疗肝硬化等疾病进展的关键环节[4-6],治疗乙型肝炎相关性代偿期肝硬化病毒治疗最主要目的就是持续性的抑制 HBV 的复制,降低病毒的感染性,我们对临床各因素对肝硬化影响进行单因素分析后发现 HBeAg(+)时间及 HBV DNA 载量是肝硬化并发症或肝细胞癌独立危险因子说明尽快促进出现 HBeAg 血清学转换或者 HBV DNA 载量的减低等初始应答表现,避免肝功能失代偿期的出现,延长患者的生存期。

国内抗病毒药物种类多样,不同病情选用药物不同,其中拉米夫定是最早运用于抗病毒的核苷类药物,对该药物的用药安全监视年限最长,近几年的文献资料显示拉米夫定以每年 14% 的速度形成耐药菌株,根据此生长速度,5 年后其耐药菌株可高达 60% 以上[7],因为单独使用拉米夫定已不作为乙型肝炎相关性肝脏疾病的首选抗病毒方案。ADV 由于与 LAM 不存在交叉的耐药变异位点,因此我们将这两种药物联合运用,以提高基因的屏障功效,降低耐药菌株出现的风险,达到提高临床疗效的目的。我们对 30 例患者进行 ADV + LAM 联合治疗,治疗 12 周、24 周、36 周、48 周时 ADV + LAM 组 HBV DNA 转阴率分别为 50.5%、57.3%、64.9%、87.6%,说明随着治疗的继续 HBV 得到很好的控制,并且有治疗 48 周时有 7 例发生并发症或肝硬化,不良反应发生率为 6.67%,并发症与不良反应发生率的数据与国内外数据相近[8-9],说明该用药组合对患者治疗具有较理想的效果。

经过大量临床实践我们发现由于抗病毒药物的不良反应及价格昂贵,使得大部分患者无法延续治疗,从而制约临床疗效的发挥。中医学讲究整体协调、辨证施治,可调整各器官组织功能,调节机体免疫力,随着对中医药的认识及研究深化,利用中草药纠正血液系统疾病的实验研究的研究日益增多。通过对文献学习[10-12]我们可知肝郁气滞是肝硬化的一个重要证型,对其进行研究可在很大程度上改善肝硬化的临床症状,于是我们着重探讨肝郁气滞是肝硬化的临床治疗方案及机制。代偿期肝硬化属中医学“积聚”的范畴,柴胡疏肝散出自《证治准纪》,我们认为 CBD 相关性肝硬化病机在肝、脾、胃,脾胃居于中焦,中焦受阻,土虚木克,气机郁滞则克脾犯胃,脾为后天之本,脾胃之气为一身之气的枢机,中气虚弱则枢转气机被郁,导致中焦脾胃之气升降失调,气血运行受阻出现肝胃不和的一系列症候。因此治疗必须求本,本标结合,故疏肝理气,畅通气机,调理脾胃使之脾胃功能恢复。方中白芍养肝敛阴,和胃止痛,与柴胡相伍一散一收,助柴胡疏肝,相反相成共为主药;配枳实泻脾气之壅滞,调中焦之运动与柴胡同用一升一降,加强疏肝理气之功,以达郁邪;白芍、甘草配伍缓急止痛,疏理肝气以和脾胃,且具有保护胃黏膜屏障和修复黏膜之作用;川芎行气开郁,活血止痛;厚朴、半夏以宽胸畅通宣泄郁气;香附、陈皮理气和胃止痛,且有助于消除上腹痛不适等症。诸药合用辛以散结,苦以降通,气滞郁结方可解除。全方共奏疏肝行气,活血止痛的目的。现代药理研究显示[13-15]:柴胡、白芍提取物能够增强肝脏对蛋白质的合成,能够促进大鼠肝细胞增殖的同时抑制肝成纤维细胞的增殖分化;川芎、香附、枳实有去脂及抑制肝组织纤维化作用,同时可以下调转氨酶;陈皮有抑制肝硬化大炎症反应,促进肝组织促进胶原溶解和再吸收的效能,大鼠的机体免疫功能有显著提高。我们通过中药干预后 48 周后,中西医结合组并发症或肝细胞癌发生率明显低于 ADV + LAM 组,且肝功能指标的改善也较 ADV + LAM 组明显,说明中药理想地抑制了肝硬化病情的恶化。HBV DNA 转阴率在第 12 周及 24 周时 HBV DNA 转阴率无统计学统计学意义,但治疗第 36 周及 48 周中西结合组 HBV DNA 转阴率明显高于 ADV + LAM 组,说明随着用药时间的延长,中药治疗效应逐渐凸显,且不良反应发生率无明显统计学意义,说明中药不会导致患者出现不适反应。

综上所述,我们认为柴胡疏肝散能有效的抑制

(下接第 1016 页)

者促排卵的疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(11):823 - 825.

[10]张晓华,黄健玲,章辉. 多囊卵巢综合征的中医证候与内分泌的相关性[J]. 广州中医,2010,41(3):48 - 51.

[11]刘晶,李妍. 多囊卵巢综合征中医分类与性激素及胰岛素水平相关性研究[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(5):389 - 392.

[12]罗继红,周萌,王建辉,等. 知柏地黄汤加味对痤疮患者血清睾酮水平的影响[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(4):696 - 697.

[13]钱风雷,曾繁辉,冯炜权,等. 补肾中药对运动大鼠下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能的调节作用[J]. 中国运动医学杂志,2005,24(5):571 - 575.

[14]杨正望,文炯,张增玲,等. 补肾化瘀方对 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞 CYP450 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(1):30 - 32,39.

[15]杨正望,张曾玲,文炯,等. 补肾化瘀方对 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞 FSHR、LHR 蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2009,29(2):17 - 19,31.

(2014 - 11 - 03 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1012 页)

HBV 病毒的复制,促进肝组织修复,从而达到部分逆转肝硬化的发展,改善其预后的目的。另外考虑可能此次入选样本量较小有关,随访时间不长等,故有待于增加样本量,进一步扩大研究予以证实柴胡疏肝散对于改善 CBD 相关性代偿期肝硬化的预后及确切机制,为指导临床治疗提供参考价值。

参考文献

[1]中华医学会肝病学分会与中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[S]. 临床肝胆病杂志,2011,27(1):I - XVI.

[2]张莎莎,吕文良,张旭,等. 中西医治疗慢性乙型病毒性肝炎研究进展[J]. 吉林中医药,2012,31(1):89 - 91.

[3]钟军华,杨世忠,袁勇. 拉米夫定、阿德福韦酯联合肝纤溶颗粒对慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(3):512 - 514.

[4]庄辉,翁心华. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(4):340 - 342.

[5]任娜,闰杰,蔡皓东,等. 拉米夫定与阿德福韦酯初始联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 96 周疗效观察[J]. 国际病毒学杂志,2012,19(3):113 - 117.

[6]欧阳石,刘树人,杨俊,等. 肝复乐联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效评价[J]. 中国医药,2013,8(1):60 - 62.

[7]国荣,方之勋,赵伟,等. 拉米夫定对乙型肝炎病毒母婴传播的影响及安全性[J]. 中华传染病杂志,2009,27(7):673 - 678.

[8]谢尧,李明慧. 妊娠妇女慢性乙型肝炎病毒感染者的抗病毒治疗[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(4):486 - 487.

[9] European Association For The Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cllromc hepatitis B[J]. J Hepatol. 2009,50(6):227 - 242.

[10]王存良. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗乙肝肝硬化临床观察[J]. 中国医药导报,2009,6(7):69.

[11]张学凤,陈福凤. 阿德福韦酯联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床效果观察[J]. 中国医药导报,2009,6(17):49.

[12]高凤琴,徐慧媛,李筠. 慢性乙型肝炎病理诊断与中医证型关系初探[J]. 北京中医药,2010,29(7):525.

[13]郭占芬,张乾. 阿德福韦酯联合柴胡疏肝散治疗乙型肝炎后早期肝硬化 70 例[J]. 时珍国医国药,2013,24(10):2441 - 2442.

[14]崔宁,谢春娥,陈润花,等. 肝纤维化的中医诊疗进展[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(2):170.

[15]李岩,王垂杰. 肝硬化的中医辨证分型研究[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(2):225.

(2014 - 10 - 14 收稿 责任编辑:徐颖)