

柴胡解毒汤联合干扰素治疗慢性乙肝的疗效 和对细胞因子的影响及机制

石中全 马丽华 李国利 刘 璟

(重庆三峡医药高等专科学校,重庆,404120)

摘要 目的:观察柴胡解毒汤在治慢性乙型肝炎方面的临床疗效,并借此探讨该方对细胞因子的影响。方法:选取2015年9月至2016年3月重庆三峡高等专科学校附属医院收治的慢性乙型肝炎患者90例,随机分成对照组和观察组,每组45例。对照组采用干扰素注射,1次/d,连续2周后,再改为隔日1次,连用3个月;观察组在使用干扰素基础上采用中药柴胡解毒汤治疗,2次/d,同样治疗14 d后观察2组治疗的临床疗效、肝功能比较、药物不良反应、血清IL-1 β 、IL-6、5-HT及TNF- α 水平的变化、HBsAg、HBeAg、HBV-DNA阴转率等情况。结果:1)治疗后观察组有效率86.67%,对照组有效率68.89%,2组有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2)2组与治疗前比较,肝功能指标均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组ALT、AST及TBIL值均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);3)不良反应中,对照组出现10例(33.00%),观察组4例(8.80%),观察组不良反应明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);4)2组患者在治疗前,检测的血清IL-1 β 、IL-6、5-HT及TNF- α 含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而组间治疗后比较,观察组明显低于对照组,治疗后,上述指标均较治疗前下降,但观察组下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);5)观察组HBsAg阴转率为24.4%、HBeAg阴转率为33.3%、HBV-DNA阴转率为48.8%均明显高于对照组,对照组HBsAg阴转率为15.5%、HBeAg阴转率为11.1%、HBV-DNA阴转率为28.9%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:柴胡解毒汤在治疗慢性乙肝方面有显著的临床效果,且不良反应较传统干扰素明显降低,值得推广,同时,该药对细胞因子等指标也有明显降低作用,考虑其可能是通过类似机制起作用。

关键词 柴胡解毒汤;慢性乙肝;细胞因子;疗效

Curative Effect of Chaihu Jiedu Decoction Combined with Interferon in Treating Chronic Hepatitis B and Cytokines and Its Mechanism

Shi Zhongquan, Ma Lihua, Li Guoli, Liu Jing

(Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China)

Abstract Objective: To observe the effect of the Chaihu Jiedu Decoction in the treatment of chronic hepatitis B, and to discuss the influences on cytokines. **Methods:** A total of 90 patients with chronic hepatitis B who were admitted and treated in our hospital from September 2015 to March 2016 were selected. All patients were randomly divided into control group and observation group, with 45 patients in each group. The patients of control group were injected interferon each day, and after two weeks, changed to every other day for continuing three months; the patients of observation group were treated with Chaihu Jiedu Decoction based on conventional treatment, for twice a day. After 14 days of treatment, clinical efficacy, liver function comparison, adverse reactions, changes of serum IL-1 β , IL-6, 5-HT, negative conversion rate of TNF- α function, HBsAg, HBeAg, HBV-DNA were observed. **Results:** 1) After treatment, the effective rate in observation group was 86.67%, and in control group was 68.89% ($P < 0.05$); 2) Compared with that before treatment, the liver functions of two groups were significantly improved after treatment ($P < 0.05$); after treatment, ALT, AST and TBIL of observation group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$); 3) For the adverse reactions, the control group had 10 cases (33.00%) and observation group had 4 cases (8.80%). The adverse reaction of observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$); 4) Before treatment, the differences of serum IL-1 β , IL-6, 5-HT and TNF- α in two groups were not statistically significant, but after treatment, the observation group was significantly lower than the control group. The index above were decreased, but the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$); 5) The negative rates of HBsAg, HBeAg and HBV-DNA in observation group were 24.4%, 33.3% and 48.8% respectively, which were significantly higher than the control group of 15.5%, 11.1% and 28.9%. The differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Chaihu Jiedu Decoction has significant clinical effect on curing chronic hepatitis B, and

基金项目:重庆市教委科学技术研究项目(KJ1402506)

作者简介:石中全(1980.01—),女,硕士,讲师,研究方向:中医药抗感染病原生物学,E-mail:1049773350@qq.com

通信作者:马丽华(1979.09—),女,硕士,讲师,研究方向:内科学,E-mail:13066030@qq.com

the adverse reactions were significantly reduced compared with traditional interferon,so it is worthy of clinical promotion. Meanwhile,the drug reduced the index of cytokines,like IL-1 β ,IL-6,5-HT and TNF- α ,and it might have effects with a similar mechanism.

Key Words Chaihu Jiedu Decoction; Chronic Hepatitis B; Cytokines; Curative effect
中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.009

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B,CHB)系由乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus,HBV)持续感染所致肝脏慢性炎性反应,可分为 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。前者是指:血清乙肝表面抗原 HBsAg 阳性、核心抗原 HBeAg 阳性、乙肝 DNA 阳性、丙氨酸氨基转移酶持续或者反复升高、或肝脏组织学检查有肝炎病变的慢性乙型肝炎,具有传染性。后者和前者区别在于,后者 HBeAg 阴性。慢性乙型肝炎是目前最常见、最多发的肝内科疾病之一,其病因、病理变化、临床表现纷繁复杂,至今尚未完全明确。我国属于“乙肝大国”,随着医疗水平逐步发展,疾病诊断水平及诊出率的不断提高,其发病率逐年上升,约为 45%。据一项来自美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)的流行病学报告指出^[1],全球约有 20 亿人曾经感染乙肝病毒,其中有 2.5 亿是慢性 HBV 感染者。HBV 主要经血(如不安全注射、血制品等)、母婴传播、性接触传播等途径传播,其感染后若不及时控制,容易导致病毒高复制,除了增加其传染性,给患者自身带来不便和痛苦以外,也给其家庭及身边的亲朋好友、乃至社会带来巨大损失,病情若不及时控制,可能进一步进展为肝硬化甚至肝癌的危险,对患者及其家庭而言是沉重的打击及经济负担^[2]。因此,早发现、早治疗慢性乙型肝炎,并且及时、有效隔离,对控制乙肝的发展及降低患病率十分重要。其预防措施包括:控制传染源、切断传播途径、保护易感人群。在这“传染病预防三部曲”中,最重要的是第一步,控制传染源,因此,有效的治疗措施在慢性乙型肝炎的防治方面起着举足轻重的份量。

以往我们采取口服抗病毒药治疗慢性乙型肝炎,在临床上的随访中我们发现,虽然抗病毒药有一定疗效,但其存在价格昂贵、不良反应大、停药反应明显等劣势,逐步被临床医生淘汰。随后发明的干扰素,在控制乙肝病毒及提高抗病毒疗效方面,作用显著,但其存在操作麻烦,患者需要定期打针,定期复查肝功及血常规等不便因素,同时价格昂贵,不为广大百姓所接受,最重要的干扰素存在免疫抑制、白细胞低、骨髓抑制等并发症^[3]。因此,找到合适、有

效的治疗方式刻不容缓。随着中医学在国际地位逐渐提高,随着人们对传统中医认识的进一步加深,研究发现^[4],柴胡解毒汤具有疏肝、利胆、清热、解毒、去湿、化痰、健胃、益肾等多方面的功效,对慢性乙型肝炎症状的缓解及病毒的控制,效果显著,其与干扰素连用,可以扬长避短、效果极佳。然而,目前临床上关于该中药方对慢性乙肝的作用机制尚不十分明确,我们在研究中发现,应用柴胡解毒汤后,不仅可使转氨酶降低、肝功能改善、HBV 表面抗原及核心抗原转阴,同时可降低炎性反应因子水平^[5]。因此,我们推测,柴胡解毒汤是否通过影响细胞因子水平提高治疗慢性乙肝的疗效。本研究采用柴胡解毒汤联合干扰素治疗慢性乙肝患者,取得很好临床效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2016 年 3 月重庆三峡高等专科学校附属医院收治的慢性乙型肝炎患者 90 例,将这 90 例患者随机分成对照组和观察组,每组 45 例。其中男 45 例,女 45 例,年龄 25 ~ 65 岁,平均年龄(38.5 ± 6.5)岁,住院时间 4 ~ 7 d,平均住院时间(9 ± 2.3)d。2 组患者在性别、年龄、病程等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般情况比较

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(d)
观察组($n=45$)	22/23	36.6 ± 4.5	6.9 ± 1.5
对照组($n=45$)	23/22	30.6 ± 5.6	7.3 ± 1.7
χ^2	3.25	3.21	3.17
P	0.055	0.195	0.727

1.2 诊断标准 所有患者符合以下标准:1)参照《实用内科学》慢性乙型肝炎的诊断标准^[6]。2)中医诊断参照《慢性乙肝综合诊疗学》^[7]中有关“胁痛、肝郁、黄疸”的证型标准,临床症状表现为慢性病程。3)实验室检查满足以下:血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性,HBeAg、乙肝病毒 e 抗体(HBeAb)阳性或阴性。血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续或反复异常,或者肝组织学检查有肝炎病变。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)均为知情

同意,符合伦理委员会标准;3)无肝硬化等并发症;4)肝、肾、脑等重要脏器器质功能均正常;5)本次治疗前4周内未使用过抗病毒药物,如:恩替卡韦、干扰素等,且无任何中西药物过敏史。

1.4 排除标准 1)脂肪肝、药物性肝炎、乙醇性肝病、自身免疫性肝病、肝硬化、肝癌;2)经实验室、影像学(超声、X线、CT、MRI等)、心电图等检查确诊为严重心、肝、肾、脑等严重器官器质性疾病者;3)妊娠或哺乳期妇女;4)需手术治疗者;5)伴有精神、心理疾病者,无法正常沟通者。

1.5 治疗方法 对照组:基因重组α-干扰素(赛若金,北京医科大学生物制剂有限公司生产,生产批号:H1098934893)进行抗病毒治疗,用法就是常规的300万单位,采用皮下注射方式,1次/d,连续2周后,再改为隔日1次,连用3个月。观察组:在使用干扰素基础上,(用法、时间均同对照组),采用中药柴胡解毒汤治疗。方药组成为^[8]:垂盆草、蛇舌草、茵陈各25g,白术、山药、田基黄各25g,柴胡、土茯苓、凤尾草、紫河车、连翘、淫羊藿各20g,土鳖虫、茜草、黄芩各10g,辨证加减:呕恶者加竹茹、姜枇杷各10g;纳呆者加鸡内金、麦芽各15g;胁痛者加延胡索、郁金各15g,低热者加胡黄连、功劳叶各15g;黄疸者加赤芍、虎杖各20g;肝脾肿大者加瓦楞子、穿山甲各15g;腹胀者加木香、枳壳各12g等。1剂/d,放入200~300mL开水,先浸润30min,后放入煎药壶,搅拌、调匀后加盖2~3min,煎煮1h,1剂可分早、晚2次煎服。2组均连续治疗3个月。

1.6 观察指标 测量治疗前后的ALT、AST、TBIL(采用自动生化仪检测)、HBsAg、HBeAg(采用放免法检测)、HBV-DNA(采用聚合酶链反应检测)、IL-1β、IL-6、5-HT及TNF-α含量。观察2组治疗前后肝功能变化、HBsAg、HBeAg和HBV-DNA阴转情况、IL-1β、IL-6、5-HT及TNF-α含量差异,并评定临床疗效以及不良反应发生情况^[10]。测定方法:采用由北京医疗研究所和南京生物技术中心提供的试剂盒,由专业研究人员严格按照说明书分别于2组患者的治疗前、治疗后抽取清晨空腹肘静脉血10mL,在室温中让其自然凝固,约30min以后,以3000r/min的速度离心血浆10min,收集上清液,将其保存在-80℃冰箱中,采用酶联合免疫(ELISA)双抗夹心法,同时、同批检测IL-1β、IL-6、5-HT及TNF-α含量,其试剂盒由江苏艾迪沙生物生化试剂公司提供^[11],具体操作由专业研究人员严格按照说明书进行。其余指标检测均类似上述方法。

1.7 疗效判定标准 疗效判定标准参照卫生部颁布的《抗肝炎药物临床研究指导原则》制定疗效标准^[9],临床治愈:症状、体征消失,肝功能恢复正常,显效:症状、体征基本消失;肝功能检查较原值下降超过60%,有效:主要症状和体征明显改善,肝功能检查较原值下降超过30%;无效:主要症状和体征无明显改善或加重,肝功能检查较原值下降30%以下或升高,显效率=治愈率+显效率,总有效率=治愈率+显效率+有效率。

1.8 统计学方法 应用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2样本均数采用 t 检验,2等级资料进行秩和检验,计数资料进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组有效率86.67%,对照组有效率68.89%,2组患者临床总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组优于对照组。见表2。

表2 2组患者临床疗效比较

组别	临床痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
观察组($n=45$)	9	13	17	6	86.67
对照组($n=45$)	10	8	15	14	68.89
χ^2					4.22
P					0.031

2.2 2组患者治疗前后肝功能比较 2组治疗前比较,肝功能指标均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组ALT、AST及TBIL值均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mmol/L)
观察组($n=45$)			
治疗前	326.4 ± 43.43	212.5 ± 44.11	84.8 ± 20.08
治疗后	59.4 ± 46.39	49.5 ± 41.09	22.6 ± 20.19
对照组($n=45$)			
治疗前	324.4 ± 40.11	212.0 ± 41.01	84.9 ± 20.21
治疗后	80.4 ± 40.25	86.4 ± 41.89	43.4 ± 20.39

2.3 2组患者不良反应比较 2组患者治疗过程中均出现不同程度的不良反应,比如可表现为白细胞低、恶心、呕吐、免疫抑制、发热等^[12],治疗过程中或治疗后,若出现上述症状任何一项者均为发生不良反应,其中,对照组出现10例(33.00%),观察组4例(8.80%),观察组不良反应明显低于对照组,差异

表 4 2 组患者血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α	5-HT
观察组($n=45$)				
治疗前	29.4 ± 5.01	9152.2 ± 240.33	152.2 ± 40.33	1500.07 ± 63.20
治疗后	15.3 ± 5.20	7102.8 ± 233.14	102.8 ± 33.38	1590.32 ± 58.87
对照组($n=45$)				
治疗前	28.8 ± 7.32	9100.9 ± 157.23	157.9 ± 57.23	1499.77 ± 100.20
治疗后	10.3 ± 2.88	5090.8 ± 129.38	90.8 ± 29.38	1722.32 ± 104.39

有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 2 组患者血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 含量比较

2 组患者在治疗前,检测的血清 IL-1β、IL-6、5-HT 及 TNF-α 含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而组间治疗后比较,观察组明显低于对照组,治疗后,2 组患者上述指标均较治疗前下降,但观察组下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者血清 HBV 标志物比较 观察组 HBsAg 阴转率为 24.4%、HBeAg 阴转率为 33.3%、HBV-DNA 阴转率为 48.8% 均明显高于对照组,对照组 HBsAg 阴转率为 15.5%、HBeAg 阴转率为 11.1%、HBV-DNA 阴转率为 28.9%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组治疗前后血清 HBV 标志物变化比较[例(%)]

组别	HBsAg 阴转	HBeAg 阴转	HBV-DNA
观察组($n=45$)	11(24.4)	15(33.3)	22(48.8)
对照组($n=45$)	7(15.5)	5(11.1)	13(28.9)

3 讨论

CHB 是目前最常见、最多发的肝内科疾病之一,其病因、病理变化、临床表现纷繁复杂,至今尚未完全明确。我国属于“乙肝大国”,随着医疗水平逐步发展,疾病诊断水平及诊出率的不断提高,其发病率逐年上升,约为 45%^[13]。据一项来自 NIH 的流行病学报告指出^[1],全球约有 20 亿人曾经感染乙肝病毒,其中有 2.5 亿是慢性 HBV 感染者。HBV 主要经血(如不安全注射、血制品等)、母婴传播、性接触传播等途径传播,其感染后若不及时控制,容易导致病毒高复制,除了增加其传染性,给患者自身带来不便和痛苦以外,也给其家庭及身边的亲朋好友、乃至社会带来巨大损失,病情若不及时控制,可能进一步进展为肝硬化甚至肝癌的危险,对患者及其家庭而言是沉重的打击及经济负担^[2]。因此,早发现、早治疗慢性乙型肝炎,并且及时、有效隔离,对控制乙肝的发展及降低患病率十分重要。其预防措施包括:控制传染源、切断传播途径、保护易感人群。在

这“传染病预防三部曲”中,最重要的是第 1 步,控制传染源,因此,有效的治疗措施在慢性乙型肝炎的防治方面起着举足轻重的份量。以往我们采取口服抗病毒药治疗慢性乙型肝炎,在临床上的随访中我们发现,虽然抗病毒药在有一定疗效,但其存在价格昂贵、不良反应大、停药反应明显等劣势,逐步被临床医生淘汰。随后发明的干扰素,在控制乙肝病毒及提高抗病毒疗效方面,作用显著,但其存在操作麻烦,患者需要定期打针,定期复查肝功及血常规等不便因素,同时价格昂贵,不为广大百姓所接受,最重要的干扰素存在免疫抑制、白细胞低、骨髓抑制等并发症^[3]。因此,找到合适、有效的治疗方式刻不容缓。

中医学认为,慢性乙型肝炎属“胁痛、肝郁、黄疸”等范畴,症型为肝气郁结,实证^[14]。中医的发病原因是:湿热多毒,发病机制是:湿热毒气向内入侵,阻止期焦,肝胆抑郁,脾胃受气,从而导致湿热和毒气无法排除,阻塞内中^[15]。因为其临床表现并不典型,常漏诊误诊,直到实验室检查结果返回后才发现,湿热和毒气在体内日积月累,进而伤脾胃和肾脏,脏腑气血失调,正虚邪恋,虚实夹杂,正气不足,湿热毒侵袭,致肝失疏泄,肝病及脾,健运失调,乙癸同源,子盗母气,肾失封藏,使人体正气更虚,正虚邪恋贯穿疾病的始终,因此,中医学认为,其治疗应以扶正祛湿热和毒气为首^[16]。因此直接或间接抑制和清除体内湿热的乙肝病毒,促进乙肝病毒标志物尽快阴转,对于提高人体肝脏的血循环和微循环,降低炎症反应水平,改善体内免疫调节机能等方面,有至关重要的作用,也是本病治疗之关键所在。柴胡解毒汤具有疏肝、清热、解毒、利湿、活血、健脾、补肾等多种功效,综合施治治疗慢性乙型肝炎,方中柴胡疏肝解郁,药理上具有消炎、抵御病毒以及护肝保胆之作用,黄芩除热保湿,去火排毒,主治热型黄疸;茵陈去热利湿,消胆去黄,为治疗黄疸的首选药物,土茯苓能够清热解毒,利湿,致使邪毒由小便排出,凤尾草有利水、凉血和解毒之功效,紫河车有消炎解

毒,止痛之功效,连翘、垂盆草、田基黄和蛇舌草都有清热解毒的作用^[17]。这10味主要配合其他5味辅药,解毒祛邪又扶正固本,因此此方具有清热解毒,利湿退黄,健脾益气,滋补肝肾以及调理气血之功效。同时,有研究者对其抗肝炎病毒活性进行体外实验发现,柴胡解毒汤对于HBsAg和HBeAg分泌均有一定的抑制作用,并存在量效关系,同时其可降低细胞因子,如炎症反应递质的水平,从而实现其对慢性乙型肝炎的治疗目的^[18]。

细胞炎症反应因子是的一种重要的免疫调节因子,可通过不同路径降低机体免疫水平,从而减弱人体抵抗病毒能力^[19]。我们在研究中选取几个炎症反应因子,IL-1 β 、IL-6、5-HT及TNF- α 均在乙肝的发病中起到至关重要的作用,因此,检测上述指标,对评估药物疗效及作用机制很有帮助。本研究结果表明,柴胡解毒汤治疗后IL-6和TNF- α 水平较治疗前显著降低,故而说明该方剂可通过降低IL-6和TNF- α 水平提高机体抗病毒能力,而TNF与IL-1还能够互相诱导对方的产生,在抗炎抗病毒机制中,两者似乎来源于同一个功能性基因组^[20]。

选取2015年9月至2016年3月重庆三峡高等专科学校附属医院收治的慢性乙型肝炎患者90例,采用柴胡解毒汤治疗后表明,其不仅仅能明显提高治疗效率,缓解临床症状,同时,可降低治疗过程中的药物不良反应,且成本低、易于操作,患者较能接受,依从性高。本研究结果发现,2组血浆2个炎症反应指标均较治疗前降低,但明显是观察组降低幅度较对照组更明显,考虑该药作用机制很可能通过抑制炎症反应因子释放,减轻炎症反应作用,缓解症状,但这仅仅是猜测,具体机制需要进一步的动物实验和研究才能证实^[21]。本研究样本量尚小、选择纳入的时间不够长,希望在下一个研究中扬长避短。综上所述,柴胡解毒汤对慢性乙肝患者不急效果显著,并且安全可靠,不良反应少,价格合理,操作方便,患者易于接受,配合度良好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 丁跃文,马俊杰. 乙肝解毒汤治疗乙型肝炎30例[J]. 现代中医药,2008,28(6):16-17.
- [2] 江伟. 益气化痰解毒汤治疗慢性乙型肝炎70例[J]. 实用中医内科杂志,2007,21(10):49-50.
- [3] 陈良金,张继红. 疏肝健脾解毒汤治疗慢性乙型肝炎41例[J]. 陕西中医,2008,29(9):1114-1115.
- [4] Tang J, Zhang ZH, Liu GL. A systematic analysis of the predicted human La protein targets identified a hepatitis B virus infection signature [J]. Journal of Viral Hepatitis, 2013, 20(1):12-23.

- [5] Hiraoka N, Yamazaki-Itoh R, Ino Y, et al. CXCL17 and ICAM2 Are Associated With a Potential Anti-Tumor Immune Response in Early Intraepithelial Stages of Human Pancreatic Carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1):310-321.
- [6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 14版. 北京:人民卫生出版社,2013:1914-1916.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:48.
- [8] Zhang Y, Zhang H, Elizabeth A. Epidemiology of Hepatitis B and Associated Liver Diseases in China[J]. Chinese Medical Sciences Journal, 2012, 27(4):243-248.
- [9] 中华医学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(6):421-431.
- [10] 陈凯红,蒋祥虎,蒲云川,等. 慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能变化的观察[J]. 肝脏,2007,12(2):119-121.
- [11] Cai G, Nie X, Li L, et al. B and T lymphocyte attenuator is highly expressed on intrahepatic T cells during chronic HBV infection and regulates their function[J]. Journal of Gastroenterology, 2013, 48(12):1362-1372.
- [12] 邢汉前,辛绍杰,赵景民,等. HBV慢性感染患者免疫耐受期肝组织内T、B淋巴细胞的变化[J]. 世界华人消化杂志,2005, 13(13):1529-1534.
- [13] Fourcade J, Sun Z, Pagliano O, et al. CD8⁺ T Cells Specific for Tumor Antigens Can Be Rendered Dysfunctional by the Tumor Microenvironment through Upregulation of the Inhibitory Receptors BTLA and PD-1[J]. Cancer Research, 2012, 72(7):11-14.
- [14] Chen HM, Liu HL, Yang YC, et al. Serum IL-21 levels associated with chronic hepatitis B and hepatitis B-related liver failure[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2014, 4(4):44-47.
- [15] Li L, Liu M, Cheng LW, et al. HB cAg-Specific IL-21-Producing CD4⁺ T Cells are Associated with Relative Viral Control in Patients with Chronic Hepatitis B[J]. Scand J Immunol, 2013, 77(5):22-24.
- [16] 刘明,沈韵,陆颖,等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血T细胞亚群变化与其血清HBV DNA的水平分析[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(2):232-235.
- [17] Liu F, Li MH, Lu Y, Deng M, et al. The cytotoxic effect of CD8⁺ T subsets plays an important role in the chronic hepatitis B[J]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2011, 25(1):29-32.
- [18] 邓玉群. 柴胡解毒汤在体外细胞培养中抗HBV活性的研究[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(10):1535-1536.
- [19] 李艳华,张振刚. 柴胡解毒汤治疗急性黄疸型乙型病毒性肝炎52例[J]. 吉林中医药, 2005, 25(7):29-30.
- [20] 雪峰,左少坤. 柴胡解毒汤治疗慢性活动性乙型肝炎的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(8):1138-1139.
- [21] Feng G, Zhang JY, Zeng QL, et al. Interleukin-21 mediates hepatitis B virus-associated liver cirrhosis by activating hepatic stellate cells [J]. Hepatology Research, 2014, 44(10):E198-205.