

温经开郁法治慢性乙型肝炎的随机平行对照研究

吴艺锋 黄腊平 陈声鑫

(广东省中西医结合医院感染科,佛山,528000)

摘要 目的:探究温经开郁法对慢性乙型肝炎(CHB)的疗效。方法:选取2016年6月至2019年1月广东省中西医结合医院收治的CHB患者26例作为研究对象,按照就诊顺序编号随机分为对照组和观察组,每组13例。对照组予恩替卡韦治疗,观察组在对照组基础上加用温经开郁颗粒,均同时治疗24周。观察2组患者治疗前、完成治疗后淋巴细胞亚群、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、ALT/AST比值、谷氨酰转氨酶(GGT)、透明质酸酶(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原N端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、慢性肝病问卷(CLDQ)评分变化并比较,并进行疗效评价。结果:1)对照组治疗前、完成治疗后CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较,差异无统计学意义($P>0.05$),完成治疗后观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较治疗前均显著升高,CD8⁺较治疗前显著下降($P<0.05$),完成治疗后观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组,CD8⁺显著低于对照组($P<0.05$)。2)完成治疗后2组患者ALT、AST、ALT/AST比值、GGT较治疗前均显著下降($P<0.05$),且观察组以上指标下降均显著低于对照组($P<0.05$)。3)完成治疗后2组患者HA、LN、PⅢNP、CⅣ较治疗前均显著下降($P<0.05$),完成治疗后观察组以上指标均显著低于对照组($P<0.05$)。4)完成治疗后2组患者腹部症状、困乏、系统症状、活动能力、情感、焦虑积分较治疗前均显著升高($P<0.05$),完成治疗后观察组以上积分均显著高于对照组($P<0.05$)。5)完成治疗后观察组显效率、总有效率均显著高于对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:温经开郁法能提高CHB免疫功能,改善肝功能和肝纤维化,提高生命质量。

关键词 温经开郁;慢性乙型肝炎;恩替卡韦;淋巴细胞亚群;肝功能;肝纤维化;慢性肝病问卷评分;疗效

Randomized Parallel Controlled Study of Warming Meridian and Opening Depression Therapy for Chronic Hepatitis B

Wu Yifeng, Huang Laping, Chen Shengxin

(Department of Nosocomial Infection, Guangdong Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Foshan 528000, China)

Abstract Objective: To explore the therapeutic effect of warming meridians and opening depression on chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** A total of 26 CHB patients hospitalized in Guangdong Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from June 2016 to January 2019 were randomly divided into a control group (13 cases) and an observation group (13 cases) according to the order of visit. The control group was treated with entecavir, while the observation group was treated with Wenjing Kaiyu Granules on the basis of the control group for 24 weeks. Lymphocyte subsets, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), ALT/AST, glutamyltransferase (GGT), hyaluronidase (HA), laminin (LN), procollagen type III N-terminal peptide (PⅢNP), collagen type IV (CⅣ) were observed before and after treatment. The changes of chronic liver disease questionnaire (CLDQ) scores were compared and evaluated after treatment. **Results:** 1) There was no significant difference in CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the control group before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the observation group increased significantly, while CD8⁺ decreased significantly ($P<0.05$). After treatment, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the observation group was significantly higher than that in the control group, and CD8⁺ in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). 2) After treatment, ALT, AST, ALT/AST, GGT and in the 2 groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the above indexes in the 2 groups were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). 3) After treatment, HA, LN, PⅢNP, CⅣ and HBV-DNA in the 2 groups decreased significantly compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). 4) The scores of abdominal symptoms, sleepiness, systemic symptoms, activity ability, emotion and anxiety in the 2 groups after treatment were significantly increased than those before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group after treatment were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After the completion of treatment, the marked efficiency and total efficiency of the observation group were significantly higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Warming meridians and opening depression method can improve CHB immune function, liver function and liver fibrosis, and improve the quality of life.

Key Words Warming meridians and opening depression; Chronic hepatitis B; Entecavir; Lymphocyte subsets; Liver function;

基金项目:佛山市自筹经费类科技计划项目(2017AB000822)

作者简介:吴艺锋(1985.07—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:肝病的中西医结合治疗,E-mail:02269999@163.com

Liver fibrosis; Chronic liver disease questionnaire score; Curative effect

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.036

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)是由于乙型肝炎病毒引起的传染性疾病,是危害人类健康的主要疾病之一,WHO 报道称,全球有约 20 亿人感染乙型肝炎病毒,其中约有 1/9 为慢性感染者。每年约有 65 万人因乙型肝炎病毒感染致使肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌。流行病学调查显示,我国 60 岁内人群乙肝表面抗原阳性者约为 7.2%,这表示我国 HBeAg 者有 9 000 多万,其中 CHB 约有 2 000 万,CHB 严重威胁人类健康,给人民带来巨大疾病负担^[1-2]。恩替卡韦作为治疗 CHB 常见抗病毒药物,其为环戊酰鸟苷类似物,其抑制乙肝病毒强效、迅速,是目前广泛运用在治疗上治疗 CHB 的药物,但长期使用病毒耐药性增加,会出现反跳现象。而中医学在治疗慢性乙肝方面有独特优势,中医药辨证论治不仅能减轻临床症状,改善体征,且能调节机体免疫功能,增加抗病毒效果,且有抗炎、抗纤维化、抗癌作用。研究^[3]称,中医药多机体免疫功能有多靶点、多层次调节作用,通过中医药能提高免疫功能,提高慢性乙肝对抗病毒药物早期应答率,对抗炎性反应,促进肝细胞修复,提高乙肝病毒 DNA 转阴率,能阻止纤维化进一步发展。中医学将此病归属为“黄疸”“郁证”范畴,辨证分型有肝郁脾虚型、肝胆湿热型、肝肾阴虚型、脾虚湿困型,其中以肝郁脾虚型最常见,本次研究就采用温经开郁法治疗肝郁脾虚型 CHB 取得很好效果,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2019 年 1 月广东省中西医结合医院收治的 CHB 患者 26 例作为研究对象,按照就诊顺序编号随机分为对照组和观察组,每组 13 例。2 组患者年龄、性别、病程、症状积分、ALT、AST、临床症状比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本方案经医院伦理委员会审核批准[伦理审批号:2016(伦)审第 1 号]。

1.2 诊断标准 CHB 西医诊断标准参考中华医学

会肝病学分会、中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎诊断标准》,HBsAg 阳性慢性乙型肝炎为血清 HBsAg、HBeAg 阳性,抗-HBe 阴性,HBV-DNA 阳性,ALT 持续升高,肝组织学检查有肝炎病变。HBeAg 阴性慢性乙型肝炎为血清 HBsAg 阳性, HBeAg 持续阴性,抗 HBe 阳性,HBV-DNA 阳性,ALT 持续异常,或肝组织学检查有肝炎病变^[4]。中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》进行,辨证为“胁痛”,证型为肝郁脾虚证。主症为胁肋胀痛、情绪抑郁、纳差或食后胃脘胀痛,倦怠乏力。次症为口淡乏味、便溏不爽、暖气、乳房胀痛,舌质红淡、苔薄白或薄黄、脉弦缓^[5]。

1.3 纳入标准 1)符合以上诊断标准者;2)年龄 18~70 岁,性别不限;3)病史资料完整;4)患者签署知情同意书;5)血清 ALT $\leq$ 20 倍正常最高上限, TBIL $<$ 10 倍正常最高上限;6)血清 HBeAg 阳性。

1.4 排除标准 1)经确诊为药物性或自身免疫性肝病以及其他肝病患者;2)长期酗酒史或本身有非酒精性脂肪肝肝炎患者;3)有明确心、脑、肾和造血系统等严重原发性疾病;4)有明显不适其他消化系统疾病;5)精神病、妊娠或哺乳期妇女;6)正在参加其他干预措施临床试验者,对治疗药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)自行退出患者;2)依从性差,无法判断疗效者;3)发生严重不良事件或出现特殊生理变化者。

1.6 治疗方法 对照组予马来酸恩替卡韦(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20100019)0.5 mg 睡前口服,1 次/d,连续治疗 24 周。观察组在对照组基础上加用温经开郁颗粒治疗。药物组成有柴胡 20 g、乌梅 15 g、天花粉 15 g、叶下珠 15 g、黄芪 30 g、牡蛎 30 g、虎杖 10 g、栀子 10 g、赤芍 15 g、白芍 15 g 组成,由康美医药公司生产,每日 1 剂,温水冲服,连续治疗 24 周。另外随症加减,肝气郁结加郁金、陈皮、香附各 10 g;脾虚泄泻加白扁豆、莲须各 10 g;久病乏力无神加当归、黄芪、丹参各 10 g;转氨酶升高加五味子、女贞子各 10 g;肝脾肿大加丹参、

表 1 2 组患者临床基线资料比较

组别	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	症状积分 ($\bar{x}\pm s$,分)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)	ALT ($\bar{x}\pm s$,U/L)	AST ($\bar{x}\pm s$,U/L)	临床症状(例)		
	男	女						胸胁胀痛	倦怠乏力	食少纳呆
对照组($n=13$)	11	2	35.85 $\pm$ 5.82	14.65 $\pm$ 3.67	4.75 $\pm$ 1.05	544.55 $\pm$ 156.31	467.33 $\pm$ 147.13	13	11	10
观察组($n=13$)	10	3	36.13 $\pm$ 5.81	14.67 $\pm$ 3.69	4.72 $\pm$ 1.03	544.01 $\pm$ 156.29	467.41 $\pm$ 147.18	13	10	11

鳖甲各 10 g;肝纤维化加穿山甲、土鳖虫各 10 g;烦躁不安加酸枣仁、石菖蒲、牡蛎各 10 g。

1.7 观察指标

观察 2 组患者治疗前、完成治疗后 T 淋巴细胞亚群、肝功能、CLDQ 积分、肝纤维化变化并比较,完成治疗后进行疗效评价。

1.7.1 2 组患者 T 淋巴细胞亚群比较 观察 2 组患者治疗前、完成治疗后 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺变化并比较。空腹抽取静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min 后取上层清液,分别在治疗前、完成治疗后采用间接免疫荧光法检测以上水平^[6]。

1.7.2 2 组患者肝功能等指标评价 观察 2 组患者治疗前、完成治疗后 ALT、AST、ALP、GGT 变化并比较。空腹抽取静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 15 min, -70 ℃ 冰箱中保存,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均由贵州拜仁公司提供^[7]。

1.7.3 2 组患者肝纤维化等指标评价 观察 2 组患者治疗前、完成治疗后 HA、LN、PⅢNP、CⅣ变化并比较。空腹抽取静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 15 min, -70 ℃ 冰箱中保存,采用酶联免疫吸附法检测^[8]。

1.7.4 2 组患者慢性肝病问卷积分比较 CLDQ 总共有 29 个项目,每个项目有 1~7 分,1 分为总是如此,7 分为从来没有。分为 6 个领域,分别为腹部症状、困乏、系统症状、活动能力、情感、焦虑,分别有 3 个、5 个、5 个、3 个、8 个、5 个项目,分数越高则生命质量越高。分别在治疗前、完成治疗后进行 CLDQ 积分评价^[9]。

1.8 疗效判定标准 显效为临床症状消失,肝功能完全恢复正常,HBV-DNA 转阴,CLDQ 评分改善 20% 以上;有效为症状明显减轻,肝功能检查较治疗前下降 1/2 以上,HBV-DNA 下降大于 2 log,CLDQ 评分改善 10%~20%;无效为未达到上述标准

者^[10]。
1.9 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,本研究所有数据均符合正态分布,用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 T 淋巴细胞亚群指标比较 对照组治疗前、完成治疗后 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),完成治疗后观察组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较治疗前均显著升高,CD8⁺较治疗前显著下降(*P* < 0.05),完成治疗后观察组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组,CD8⁺显著低于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 2 组患者肝功能指标比较 完成治疗后 2 组患者 ALT、AST、ALT/AST 比值、GGT 较治疗前均显著下降(*P* < 0.05),完成治疗后 2 组患者以上指标均显著低于对照组(*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 2 组患者肝纤维化等指标比较 完成治疗后 2 组患者 HA、LN、PⅢNP、CⅣ较治疗前均显著下降(*P* < 0.05),完成治疗后观察组以上指标均显著低于对照组(*P* < 0.05)。见表 4。

2.4 2 组患者 CLDQ 积分比较 完成治疗后 2 组患者腹部症状、困乏、系统症状、活动能力、情感、焦虑积分较治疗前均显著升高(*P* < 0.05),完成治疗后观察组以上积分均显著高于对照组(*P* < 0.05)。见表 5。

表 2 2 组患者 T 淋巴细胞亚群指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组(<i>n</i> = 13)			
治疗前	35.62 ± 3.55	24.02 ± 4.16	1.41 ± 0.62
治疗后	36.88 ± 3.71	22.12 ± 3.96	1.50 ± 0.64
观察组(<i>n</i> = 13)			
治疗前	35.61 ± 3.57	24.01 ± 4.12	1.39 ± 0.63
治疗后	44.88 ± 4.62 ^{*△}	19.96 ± 3.21 ^{*△}	2.11 ± 0.71 ^{*△}

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组比较,△*P* < 0.05

表 3 2 组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALT/AST	GGT(U/L)
对照组(<i>n</i> = 13)				
治疗前	544.55 ± 156.31	467.33 ± 147.13	2.24 ± 1.01	225.12 ± 51.56
治疗后	40.12 ± 14.51 [*]	29.55 ± 9.44 [*]	1.68 ± 0.45 [*]	55.63 ± 21.23 [*]
观察组(<i>n</i> = 13)				
治疗前	544.01 ± 156.29	467.41 ± 147.18	2.21 ± 0.99	224.98 ± 51.54
治疗后	29.65 ± 9.42 ^{*△}	15.92 ± 6.53 ^{*△}	0.89 ± 0.26 ^{*△}	32.31 ± 11.01 ^{*△}

注:组内与治疗前比较,**P* < 0.05;组间与对照组比较,△*P* < 0.05

表 4 2 组患者肝纤维化等指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HA (ng/mL)	LN (ng/mL)	PⅢ NP (ng/mL)	CⅣ (ng/mL)
对照组($n = 13$)				
治疗前	110. 44 $\pm$ 20. 41	107. 99 $\pm$ 18. 57	17. 23 $\pm$ 4. 24	87. 34 $\pm$ 12. 45
治疗后	100. 55 $\pm$ 17. 93 *	94. 22 $\pm$ 15. 73 *	14. 66 $\pm$ 3. 12 *	71. 34 $\pm$ 10. 34 *
观察组($n = 13$)				
治疗前	111. 12 $\pm$ 21. 11	108. 11 $\pm$ 18. 52	17. 25 $\pm$ 4. 22	86. 99 $\pm$ 12. 42
治疗后	75. 55 $\pm$ 12. 44 * Δ	76. 78 $\pm$ 12. 31 * Δ	10. 45 $\pm$ 2. 13 * Δ	57. 72 $\pm$ 7. 82 * Δ

注:组内与治疗前比较, * $P < 0. 05$; 组间与对照组比较, $\Delta P < 0. 05$

表 5 2 组患者 CLDQ 积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	腹部症状	困乏	系统症状	活动能力	情感	焦虑	总分
对照组($n = 13$)							
治疗前	10. 12 $\pm$ 2. 44	15. 33 $\pm$ 3. 44	16. 33 $\pm$ 4. 55	11. 33 $\pm$ 3. 13	33. 45 $\pm$ 5. 71	19. 96 $\pm$ 4. 71	104. 56 $\pm$ 17. 88
治疗后	13. 55 $\pm$ 2. 77 *	19. 55 $\pm$ 4. 12 *	19. 96 $\pm$ 5. 33 *	13. 88 $\pm$ 3. 45 *	40. 11 $\pm$ 6. 12 *	24. 22 $\pm$ 5. 14 *	120. 12 $\pm$ 19. 98 *
观察组($n = 13$)							
治疗前	10. 13 $\pm$ 2. 45	15. 34 $\pm$ 3. 46	16. 31 $\pm$ 4. 53	11. 29 $\pm$ 3. 14	33. 43 $\pm$ 5. 68	19. 93 $\pm$ 4. 67	105. 11 $\pm$ 17. 89
治疗后	17. 99 $\pm$ 3. 13 * Δ	23. 67 $\pm$ 4. 85 * Δ	24. 55 $\pm$ 5. 68 * Δ	17. 34 $\pm$ 4. 51 * Δ	46. 78 $\pm$ 7. 12 * Δ	29. 45 $\pm$ 5. 92 * Δ	145. 25 $\pm$ 24. 51 * Δ

注:与治疗前比较, * $P < 0. 05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0. 05$

2. 5 2 组患者疗效比较 完成治疗后观察组显效率、总有效率均显著高于对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0. 05$)。见表 6。

表 6 2 组患者疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n = 13$)	4(30. 77)	4(30. 77)	5(38. 46)	8(61. 54)
观察组($n = 13$)	6(46. 15) *	5(38. 46)	2(15. 39) * Δ	11(84. 61) *

注:与对照组比较, * $P < 0. 05$

3 讨论

CHB 是湿热疫毒所致, 病毒侵犯肝细胞是致病外因, 正气虚是致病内因, “ 正气存内、邪不可干 ” “ 邪之所奏、其气必虚 ”, 该疾病病位在肝、脾、肾三脏, 因脾为后天之本, 是气血生化之源, 肝为刚脏, 体阴而用阳, 肝藏血, 肝气主升动、主疏泄, 肝疏泄则调畅全身气机以促进血液、津液输布运行, 心情愉悦。古籍称 “ 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾 ” “ 木赖以土滋养, 土得以木疏通 ”。针对肝郁脾虚证 CHB, 在治疗要疏肝解郁、行气健脾、清利湿热、活血解毒^[11]。

在本方中, 以柴胡、黄芪为君, 以赤芍、白芍、叶下珠、牡蛎、虎杖、栀子为臣药, 以乌梅、天花粉为佐使药。柴胡辛散行气, 归肝胆经, 上能举脾胃清阳, 内能调畅气机, 外能疏散少阳之邪, 是治疗肝脾之要药; 黄芪甘温入脾, 能补中扶正, 又能益气生血、行气利水, 使气血生化有源^[12]。现代药理学认为, 柴胡中的柴胡皂苷能抗氧化损伤, 抗炎, 抗纤维化, 调节免疫, 黄芪能防治肝纤维化、调节免疫, 其提取物能特异性免疫抑制肝炎病毒; 白芍酸甘敛阴、柔肝止

痛, 苦寒能养血平抑肝阳, 解肝郁之痛。柴胡和白芍配伍一辛一酸、一散一敛, 则行而不峻、动静无虑, 肝体得用。叶下珠、虎杖、栀子均能清热解毒、利湿退黄^[13]。从现代药理学上看, 叶下珠对肝细胞损害有保护作用, 其提取物和纯化物配成的 2% 水溶液和 HBsAg 阳性血清等量混匀, 在恒温下 48 h 被灭活, 能抑制 HBV-DNA 聚合酶。虎杖、栀子能保护肝脏, 抑制乙肝病毒, 促进坏死、变性、脂肪样肝细胞修复和再生, 能促进转氨酶下降^[14]; 白芍中白芍总苷能保护肝脏, 能增加小鼠吞噬细胞吞噬功能, 增加淋巴细胞比率。牡蛎能平肝潜阳、重镇安神、软坚散结、收敛固涩, 其归肝胆经; 赤芍苦、微寒, 归肝经, 具有清热凉血、活血祛瘀功效。其性酸敛阴柔, 能活血止痛凉血^[15]。乌梅性酸涩, 归肝脾大肠经, 具有敛肺涩肠、生津作用, 和白芍配伍能柔肝涩肠生津; 天花粉为清热泻火之药物, 具有清热泻火、生津止渴、排脓消肿作用, 归肺胃经。现代药理学认为, 乌梅、天花粉能增加血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物活性, 清除氧自由基, 减少脂质过氧化物, 修复肝细胞生物膜活性, 恢复肝组织及其结构。同时调节平滑肌、增强免疫、抗肿瘤、镇痛和抗炎作用^[16]。牡蛎中的牛磺酸和肝糖原能提高肝功能, 恢复疲劳, 增强体力, 促进机体新陈代谢^[17]。总之, 温经开郁颗粒能保肝降酶、能调节机体免疫功能。

恩替卡韦能竞争性抑制 HBV-DNA 聚合酶, 参与 HBV-DNA 合成, 阻止新链合成, 抑制病毒复制, 能实现血清 HBV-DNA 水平下降和转阴, 且转阴率较高, 能实现 ALT 正常, 改善肝纤维化程度^[18]。但

其无法彻底清除细胞核内 HBV 共价闭合环状 DNA,且长期服用核苷似物在一定程度上会发生耐药,会出现病毒变异,停药后容易重启病毒复制,短期内会加剧病情^[19]。

结果显示,运用温经开郁颗粒治疗 CHB 后能改善肝功能,降低肝纤维化,能促进 T 淋巴细胞亚群,提高机体免疫功能,能提高腹部症状、困乏、系统症状、活动能力、情感、焦虑 CLDQ 积分,促进 HBV-DNA 水平下降,这提示 CHB 能调节机体免疫、抗病毒多种途径^[20],但 CHB 是一种需长期治疗慢性进展性疾病,中西医结合能发挥真正优势。

参考文献

- [1] 谢昭敏,苏淑华,陈楚华. 自拟柴芪健肝汤配伍水飞蓟宾和多烯磷脂酰胆碱治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 现代医院,2018,18(12):1840-1842,1847.
- [2] 薛建华,成扬,吴香香,等. 柴芍颗粒联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎 78 例临床观察[J]. 河北中医,2018,40(10):1503-1506,1539.
- [3] 刘超,蒋琴. 化瘀疏肝汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果观察[J]. 智慧健康,2018,4(31):141-142.
- [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2005:41-42.
- [6] 黄宗文,袁勇,卢茜. 鸡矢藤化纤汤联合肝病治疗仪治疗慢性乙型肝炎对肝纤维化及肝功能指标的影响[J]. 中国药业,2018,27(18):40-43.
- [7] 张鹏. 中西医结合治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎 50 例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2018,27(17):112-114.

- [8] 李建雄. 养阴清热解毒中药配方颗粒治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. 实用中医药杂志,2018,34(9):1042-1043.
- [9] 陆云飞,叶佩燕,孙剑勇,等. 复方芪术汤联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎临床疗效[J]. 西部中医药,2018,31(9):100-102.
- [10] 申广文,刘颖,李强,等. 丹鸡活血汤辅助治疗慢性乙型肝炎肝纤维化对患者肝功能及血清炎性反应介质的影响[J]. 世界中医药,2018,13(9):2144-2147.
- [11] 闫宗光. 疏肝健脾法联合西药治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 中国民康医学,2018,30(17):61-63.
- [12] 赵梓龙,吕靖. 六味五灵片联合消臌利水方治疗乙型肝炎致失代偿期肝硬化肝郁脾虚证的临床研究[J]. 中医药信息,2018,35(5):77-81.
- [13] 张云涛,赵文轩. 基于络病理论指导中医治疗对慢性乙型肝炎肝硬化患者炎症因子、免疫功能及肝功能的影响[J]. 中国卫生工程学,2018,17(3):446-449.
- [14] 丁秀丽,陈斌. 柴芍六君子汤治疗慢性乙型肝炎肝郁脾虚证 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2018,34(5):72-73.
- [15] 王林. 加味益气养血化瘀汤联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎效果观察[J]. 河南医学研究,2018,27(9):1655-1656.
- [16] 练培森,周满霞,张功安,等. 实脾益肝汤治疗脾虚肝郁型慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中国医学创新,2018,15(12):4-7.
- [17] 李曼,周振华,张鑫,等. 高月求教授补肾健脾法治疗慢性乙型肝炎的经验[J]. 中西医结合肝病杂志,2013,23(5):294-295.
- [18] 赵广刚. 蛇芪清毒颗粒联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及其对患者肝功能的影响[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(9):56-57.
- [19] 李伟红. 复方鳖甲软肝片对慢性乙型肝炎瘀血阻络证患者肝功能及炎症因子的影响[J]. 陕西中医,2018,39(3):325-327.
- [20] 沈均,高书荣,黎芳,等. 补肾健脾活血法治疗慢性乙型肝炎患者临床研究[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14(5):333-335.

(2019-03-13 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2718 页)

- [12] 邱霞. 丹红注射液联合脑心通胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛患者临床疗效观察[C]. 海口:全国中西医结合脑心同治学术交流会,2012:25-29.
- [13] 封亚丽,何红涛,苗华为,等. 中医治疗冠心病心绞痛的研究现状[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(11):178-180.
- [14] 彭伟军,邢之华,廖翔,等. 益气活血法对冠心病稳定型心绞痛气虚血瘀证患者血清 IL-6、TNF- α 及 ICAM-1 的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(7):49-51.
- [15] 赵平. 重用山楂汤方辅助溶栓对冠心病心绞痛的临床研究[J]. 四川中医,2016,34(12):68-70.
- [16] 陆晓濛. 黄芪对阿霉素诱导扩张型心肌病大鼠心肌细胞凋亡的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2016:12-15.
- [17] 续平,谭颖贤,陈莲娣,等. 复方丹参、葛根辅助治疗冠心病的疗

效研究[J]. 岭南心血管病杂志,2011,17(1):48-52.

- [18] 杨志宏,梅超,孙晓波. 降香化学成分、药理作用及药代特征的研究进展[J]. 中国中药杂志,2013,38(11):1679-1683.
- [19] 李林阳. 益气活血凉血生肌法对冠心病患者介入术后 hs-CRP、VEGF 及中医症状的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2015:18-21.
- [20] 秦建设,郑波,付正丰. 补中益气活血方对胃溃疡患者血清 VEGF 和 NO 含量的影响及意义[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(19):2758-2762.
- [21] 李凌华,白雪,汪君. 芪参益气滴丸与西药联合治疗冠心病心绞痛气虚血瘀证患者临床疗效及对患者心功能的影响[J]. 黑龙江医学,2015,39(7):787-788.

(2019-05-22 收稿 责任编辑:苍宁)