

六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

王虎德

青海省第四人民医院, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 探讨六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效和作用机制。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月青海省第四人民医院收治的慢性乙型肝炎 78 例, 随机分为治疗组 (39 例) 和对照组 (39 例), 对照组采用口服恩替卡韦片, 1 片/次, 1 次/d, 餐前或餐后 2 h 服用; 治疗组在对照组基础上口服六味五灵片, 1 片/次, 3 次/d, 3 个月后逐渐减量至 1 片/次, 1 次/d。两组均连续治疗 48 周。比较两组患者的临床疗效, 并测定 Th1/Th2 细胞因子水平、外周血 T 淋巴细胞亚群及红细胞免疫功能。**结果** 治疗组和对照组总有效率分别为 89.74%、82.05%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。从治疗 12 周开始, 两组谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 均较治疗前明显下降; 治疗 12 周后, 治疗组 ALT 显著低于同期对照组水平; 治疗 24 周后, 治疗组 AST 低于对照组, HBeAg 转阴率高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组 IL-12、IL-2、和 Th1/Th2 细胞因子均较治疗前明显升高, IL-10、IL-4 较治疗前明显降低, 同组与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后, 治疗组这些细胞因子水平改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均高于同组治疗前水平, CD8⁺ 显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组各亚群的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者红细胞黏附活性 RCR 明显上升, 红细胞免疫复合物 RICR 明显下降, 与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 提高患者肝功能和 HBeAg 转阴率, 改善患者细胞免疫和 RBC 免疫功能, 值得临床推广应用。

关键词: 六味五灵片; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 免疫损伤

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)09-1023-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.016

Clinical study of Liuwei Wuling Tablets combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

WANG Hu-de

The Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect and mechanism of Liuwei Wuling Tablets combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B. **Methods** Collected 78 cases from January, 2012 to December, 2013 in the Fourth People's Hospital of Qinghai province, with chronic hepatitis B, and randomly divided into treatment group (39 cases) and control group (39 cases). Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Tablets 2 h before or after meal, 1 tablets each time, 1 time daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Liuwei Wuling Tablets, 1 tablets each time, 3 times daily, then gradually reduced to 1 tablets each time, 1 time daily after 3 months. Two groups were treated for 48 weeks. The clinical efficacy of two groups were compared, and the Th1/Th2 cytokine levels, T lymphocytes and subsets, and erythrocytes immune function in peripheral blood were compared, too. **Results** The efficiency rate of the treatment and control groups were 89.74% and 82.05%, with significant difference between two groups ($P < 0.01$). After 12 weeks of treatment, ALT and AST of two groups were significantly decreased than before treatment; after 12 weeks of treatment, the ALT in the treatment group was significantly lower than that in the control group. After 24 weeks, the AST in the treatment group was lower than that in the control group, and the HBeAg positive rate was higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.01$). After treatment, IL-12, IL-2, and Th1/Th2 cytokines in the two groups were significantly enhanced, IL-10 and IL-4 significantly decreased

收稿日期: 2014-04-25

作者简介: 王虎德, 男, 研究方向是病毒性肝炎。Tel: 13709749624 E-mail: 774849509@qq.com

compared with those before treatment, and there was statistically significant difference compared with those before treatment ($P < 0.01$). After treatment, the cytokines level improvement degree in treatment group were higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, $CD3^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were higher than those before treatment, $CD8^+$ decreased significantly, and the difference was statistically significant before and after treatment ($P < 0.01$). The improvement degree of subsets was much better than that in the control group, and there was significant difference between two groups ($P < 0.01$). After treatment, RCR increased in two groups and RICR decreased, and the difference was statistically significant compared with before treatment ($P < 0.01$). The improvement degree was much better than the control group, and there was significant difference between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Liuwei Wuling Tablets combined with entecavir has better clinical effect in the treatment of chronic hepatitis B, can improve the liver function and the HBeAg negative rate, and can improve immune function of blood cell and RBC immune function, which is worthy of clinical application.

Key words: Liuwei Wuling Tablets; entecavir; chronic hepatitis B; immunological injury

流行病学调查显示,全世界约有 3.5 亿慢性乙型肝炎患者^[1]。目前乙型肝炎治疗以抗病毒为主,但单纯抗病毒治疗效果不容乐观,仍有约 20%左右携带者发展为进展性肝病,每年因乙型肝炎病毒(HBV)感染的死亡人数也接近 100 万。有学者认为,慢性乙型肝炎患者病毒清除率低与机体免疫状态有关,有必要对慢性乙型肝炎采取其他方式进行辅助治疗,以提高患者的机体免疫力,增强药物的抗病毒效果^[2]。六味五灵片具有保肝、护肝功效,能促进肝功能恢复,增强肝细胞对氧化损伤的抵抗能力。为进一步探讨中西医结合对慢性乙型肝炎的疗效,分析六味五灵片辅助治疗慢性乙型肝炎的疗效和机制,青海省第四人民医院通过前瞻性的随机、对照研究,对患者 T 细胞和红细胞免疫功能进行研究,以期对慢性乙型肝炎免疫调节治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:(1)符合 2000 年中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制定的慢性乙型肝炎诊断标准^[3];(2)血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) \geq 正常值上限 1.2 倍以上,肌酐 $\leq 130 \mu\text{mol/L}$,总胆红素(TBil) $\leq 51 \mu\text{mol/L}$;(3)HBV DNA $\geq 1 \times 10^7 \text{ copy/mL}$ 。

排除标准:(1)自身免疫性肝炎;肝豆状核变性;慢性胆汁淤积性肝炎;酒精性肝炎;甲、丙、丁、戊型肝炎病毒重叠感染者;(2)近 6 个月内进行过抗病毒治疗或应用免疫抑制剂治疗者;(3)肝脏占位性病变患者;(4)拒绝参加研究者。

所有观察对象均来自青海省第四人民医院感染科和肝胆科住院患者。研究开始前已向伦理委员会备案并得到批准,观察对象知情同意并书面签署同

意书。研究时间为 2012 年 1 月至 2013 年 12 月。整个研究过程中保证药物、设备、研究人员的稳定性,以减少研究过程中的偏倚。共收集观察对象 78 例,其中,男 47 例,女 31 例,年龄 30~53 岁,平均年龄 (36.8 ± 11.1) 岁,ALT 平均 (160.78 ± 82.43) U/L,HBV DNA $(4.88 \pm 1.91) \times 10^7 \text{ copy/mL}$ 。

1.2 药物

恩替卡韦片由中美上海贵施宝制药有限公司生产,规格 0.5 mg/片,产品批号 CV4334523;六味五灵片由安徽贝信生物有限公司生产,规格 1.5 g/片,产品批号 Z006230。

1.3 分组和治疗方法

按照计算机提供的随机数字表分为 2 组,每组 39 例。治疗组男 24 例,女 15 例,年龄 30~52 岁,平均年龄 (36.6 ± 11.6) 岁,HBV DNA $(4.92 \pm 2.35) \times 10^7 \text{ copy/mL}$,ALT 平均水平 (159.41 ± 81.58) U/L;对照组男 23 例,女 16 例,年龄 31~53 岁,平均年龄为 (36.9 ± 10.4) 岁,HBV DNA $(4.84 \pm 1.74) \times 10^7 \text{ copy/mL}$,ALT (162.34 ± 77.48) U/L。两组患者各基线指标差异无统计学意义,资料均衡可比。

对照组采用口服恩替卡韦片,1 片/次,1 次/d,餐前或餐后 2 h 服用;治疗组在对照组基础上口服六味五灵片,1 片/次,3 次/d,3 个月后逐渐减量至 1 片/次,1 次/d。连续治疗 48 周后停药观察,治疗期间检测肝功能、乙型肝炎核心抗原(HBeAg)转阴率。

1.4 临床疗效判断

两组临床疗效判定依据《病毒性肝炎防治方案》(2000 年)^[4],分为 3 个等级。显效:患者临床症状明显好转、肝功能恢复正常,HBV DNA、HBeAg 低于检测下限;有效:患者临床症状改善,肝功能有所好转,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)

较治疗前下降 60%以上, HBV DNA、HBeAg 下降但未低于检测下限; 无效: 未达有效标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用全自动生化分析仪(日本日立公司)对两组治疗前, 治疗 12、24、36、48 周的肝功能进行检测, HBV DNA 水平以实时定量 PCR 法进行测定。双抗体 ELISA 法进行 IL-10、IL-12、IFN- γ 测定, 放免法进行 IL-2、IL-4 测定, 并以 (IL-2+IL-12+IFN- γ)/(IL-4+IL-10) 计算 Th1/Th2。采用流式细胞仪进行外周血 T 淋巴细胞亚群测定。采用红细胞 C3b 受体黏附实验和红细胞免疫复合物黏附实验测定红细胞受体花环 (RCR) 和红细胞免疫复合物花环 (RICR)。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、疲劳、眩晕、恶心、血清肌酸激酶 (CK) 升高等不良反应。

1.7 统计学分析

数据均以 SPSS 19.0 软件包进行分析。计量资料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 配对 t 检验进行治疗前后比较, 独立样本 t 检验进行两组比较; 计数资料以

χ^2 检验、Ridit 分析进行两组比较。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

治疗组患者显效 15 例, 有效 20 例, 总有效率为 89.74%, 对照组患者显效 9 例, 有效 23 例, 总有效率为 82.05%, 两组总有效率比较差异有统计意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能和 HBeAg 转阴率比较

从治疗 12 周开始, 两组 ALT、AST 均较治疗前明显下降, 同组与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗 12 周后, 治疗组 ALT 显著低于同期对照组水平, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗 24 周后, 治疗组 AST 低于对照组, HBeAg 转阴率高于对照组, 两组比较差异有统计意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组治疗前后 Th1/Th2 细胞因子比较

治疗后, 两组 IL-12、IL-2 和 Th1/Th2 细胞因子均较治疗前升高, IL-10、IL-4 较治疗前降低, 同组与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后, 治疗组这些细胞因子水平改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	39	15	20	4	89.74*
对照	39	9	23	7	82.05

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs Compound control group

表 2 治疗前后肝功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 2 Comparison on liver function and HBeAg negative rate between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	HBeAg转阴率/%
治疗	治疗前	348.74 \pm 59.64	189.84 \pm 79.54	
	12周	254.62 \pm 46.58**▲	142.18 \pm 31.24**	10.26
	24周	169.41 \pm 34.75**▲	101.41 \pm 21.71**▲	30.71▲
	36周	89.54 \pm 24.62**▲	76.98 \pm 29.47**▲	38.46▲
	48周	24.56 \pm 15.62**▲	21.23 \pm 9.62**▲	48.71▲
对照	治疗前	312.41 \pm 75.34	179.26 \pm 45.55	
	12周	284.36 \pm 95.41**	146.25 \pm 26.84**	7.69
	24周	156.84 \pm 64.57**	126.41 \pm 29.12**	10.26
	36周	85.21 \pm 32.19**	95.41 \pm 21.22**	20.51
	48周	44.25 \pm 11.36**	46.12 \pm 11.25**	28.21

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment in the same period

2.4 两组治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于同组治疗前, CD8⁺显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组各亚群的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 治疗前后红细胞免疫功能比较

治疗后, 两组患者红细胞黏附活性 RCR 均明

显上升, 与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗组上升程度高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后两组红细胞免疫复合物 RICR 均明显下降, 与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗组下降程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 3 两组治疗前后细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 3 Comparison on Th1/Th2 cytokine between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

组别	观察时间	IL-12/(pg·mL ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	IL-2/(ng·mL ⁻¹)	IL-4(ng·mL ⁻¹)	Th1/Th2
治疗	治疗前	17.16 \pm 11.02	11.35 \pm 2.51	29.41 \pm 10.65	2.41 \pm 0.95	1.06 \pm 0.31	1.33 \pm 0.47
	治疗后	37.41 \pm 15.42 ^{**▲}	15.34 \pm 2.84 ^{**▲}	17.62 \pm 9.51 ^{**▲}	3.97 \pm 1.21 ^{**▲}	0.71 \pm 0.15 ^{**▲}	3.84 \pm 0.69 ^{**▲}
对照	治疗前	18.24 \pm 6.48	12.01 \pm 3.15	30.14 \pm 8.72	2.39 \pm 0.74	1.09 \pm 0.36	1.36 \pm 0.75
	治疗后	19.26 \pm 6.17 ^{**}	12.98 \pm 4.51	24.23 \pm 4.82 ^{**}	3.41 \pm 0.44 ^{**}	0.88 \pm 0.21 ^{**}	2.57 \pm 0.98 ^{**}

与同组治疗前比较: ^{**} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.01$

^{**} $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 4 两组治疗前后外周血淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 4 Comparison on peripheral blood lymphocyte subsets between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%
治疗	治疗前	55.34 \pm 11.22	33.14 \pm 6.48	34.51 \pm 6.51	1.12 \pm 0.54
	治疗后	69.14 \pm 21.41 ^{**▲}	38.74 \pm 21.54	23.69 \pm 14.62 ^{**▲}	1.75 \pm 1.01 ^{**▲}
对照	治疗前	54.98 \pm 9.48	34.51 \pm 12.58	33.98 \pm 12.85	1.13 \pm 0.96
	治疗后	60.42 \pm 31.04 ^{**}	37.62 \pm 9.75	27.86 \pm 8.54 ^{**}	1.41 \pm 0.85 ^{**}

与同组治疗前比较: ^{**} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.01$

^{**} $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 5 治疗前后红细胞免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 5 Comparison on the red cell immune function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

组别	RCR/%		RICR/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	10.74 \pm 7.15	14.56 \pm 4.62 ^{**▲}	11.68 \pm 3.69	3.23 \pm 1.62 ^{**▲}
对照	10.41 \pm 5.34	12.25 \pm 1.36 ^{**}	11.26 \pm 4.55	7.12 \pm 2.25 ^{**}

与同组治疗前比较: ^{**} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.01$

^{**} $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.6 不良反应

治疗过程中, 治疗组出现 1 例一过性血清 CK 升高, 未经处理自行消失, 不影响治疗; 对照组未见有临床意义变化及药物有关不良反应事件。

3 讨论

我国是慢性乙型肝炎的高流行地区, 学术界普遍认为, HBV 感染患者机体免疫功能低下, 但机制不明^[5]。有学者认为, 机体对 HBV 抗原的识别和清除可导致肝细胞损害, 在一定程度上呈现肝细胞慢性炎症表现^[6]。朱素兰等^[7]研究发现, 与健康对照

者相比, 慢性乙型肝炎患者 CD4⁺降低、CD8⁺升高。Boni 等^[8]认为, HBV 可诱导 T 淋巴细胞 Fas 表达增加, 激活 Fas/FasL 途径, 促使淋巴细胞发生凋亡。Buster 等^[9]则认为, 慢性乙型肝炎患者体内 T 淋巴细胞凋亡是导致免疫活性细胞数量减少和免疫功能低下的重要原因。而抗病毒治疗结果显示, 药物疗效与治疗过程中机体对病毒的特异性免疫功能增强有关。王媛媛等^[10]在体外对免疫细胞使用高浓度核苷类药物拉米夫定后显示, 药物对免疫细胞功能和生存并无直接作用, 抗病毒药物的治疗效果应该是

通过其他途径增强机体免疫功能所致。

对慢性乙型肝炎仍以抗病毒治疗为主。核苷(酸)类药物是治疗的主要药物^[11],但耐药率高。多项研究报道^[12],在拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦等多种核苷(酸)类药物中,恩替卡韦耐药率最低。因此 2010 年美国 FDA 推荐恩替卡韦为治疗慢性乙型肝炎的首选药物。此研究以恩替卡韦为主要药物对患者进行治疗,利用中西医结合方式,从免疫调节入手,发挥中医辨证治疗优势,探讨更为合理的乙肝治疗新途径。结果显示,六味五灵片辅助治疗后,患者外周血 T 淋巴细胞亚群改善更为明显,尤其是 CD8⁺下降程度和 CD4⁺/CD8⁺上升程度更为显著,说明六味五灵片对细胞免疫改善具有较为明显的意义。而对 Th1/Th2 细胞因子的探讨则发现,六味五灵片辅助治疗后患者 Th 细胞相关细胞因子分泌发生改变,尤其是 Th1 细胞因子如 IL-2、IL-12 分泌增强,由于 Th1 细胞主要介导细胞免疫,也进一步说明六味五灵片能够增强机体细胞免疫水平。从药理学研究结果来看,六味五灵片具有清除肝脏组织自由基、降低转氨酶、保护肝功能作用外,还具有明显的抗纤维化和免疫调节功效^[13]。其有效成分五味子能够抑制硫唑嘌呤导致的白细胞介素-10 升高,能够调节机体促炎/抗炎平衡^[14]。

既往研究极少考虑慢性乙型肝炎红细胞免疫功能的变化。考虑到六味五灵片能够清除机体自由基、改善微循环、提高组织供氧量的特点,将 RBC 免疫功能纳入研究中。结果发现,六味五灵片能够提高患者 RBC 免疫黏附活性,清除循环免疫复合物,提高 RBC 的免疫功能。这种改变可以进一步帮助机体改善肝脏血液循环,减轻肝脏瘀血状态,提高肝血管内皮系统活性,从而帮助机体清除和灭活循环免疫复合物,减轻肝细胞的坏死和纤维化。综上所述,六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效,提高患者肝功能和 HBeAg 转阴率,改善患者细胞免疫和 RBC 免疫功能,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 黄春红,万谟彬,余会元. 抗病毒治疗对慢性乙肝患者

的免疫重建作用 [J]. 山东医药, 2011, 3(16): 478-480.

- [2] 樊启辉. 慢性乙型肝炎患者自身抗体检测的临床意义 [J]. 中国卫生产业, 2011, 32(35): 315-317.
- [3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(36): 13-24.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-331.
- [5] 于晓辉, 朱自江, 李晓云, 等. 乙型肝炎肝硬化患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的变化及临床意义 [J]. 肝脏, 2014, 26(4): 485-487.
- [6] 姚永良. 流式技术测定乙型肝炎患者外周血特异性 CD8⁺ T 细胞及其临床意义 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 51(6): 62-64.
- [7] 朱素兰, 鲁 陈, 熊德琴, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血 T 细胞淋巴亚群分析及与病毒载量相关性研究 [J]. 赣南医学院学报, 2012, 31(3): 1105-1107.
- [8] Boni C, Penna A, Bertolotti A, *et al.* Transient restoration of antiviral T cell response induced by lamivudine therapy in chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2013, 114(39): 595-605.
- [9] Buster E H, Janssen H L. Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection-immune modulation or viral suppression [J]. *Neth J Med*, 2006, 41(64): 175-185.
- [10] 王媛媛, 韩 涛. 慢性乙型肝炎患者核苷类似物治疗后调节性 T 细胞的频率 [J]. 武警医学院学报, 2010, 57(68): 156-158.
- [11] 张 玥, 周植星, 江振洲, 等. 治疗慢性乙型肝炎的核苷类药物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(2): 120-124.
- [12] Macellin P, Chang T T, Lim S, *et al.* Long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil 10 mg in HBeAg + chronic hepatitis B patients: increasing serologic, virologic and biochemical response over time [J]. *Hepatology*, 2010, 40(4): 655-676.
- [13] 张良东, 黄桂琴. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化临床研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(6): 342-344.
- [14] 丁金彪, 韩 晋, 陈建杰, 等. 六味五灵片治疗慢性乙型肝炎的降酶疗效和安全性研究 [J]. 传染病信息, 2012, 25(1): 19-21.