

白花香莲解毒颗粒联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的多中心、 双盲对照研究

邱 华¹, 黄 鹏¹, 毛德文^{1*}, 刘春光², 莫世燥³, 潘文斌⁴, 覃 婕⁵, 龙富立¹

1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

2. 田东县中医医院, 广西 百色 531500

3. 藤县中医医院, 广西 梧州 543300

4. 南宁市武鸣区中医医院, 广西 南宁 530100

5. 那坡县中医医院, 广西 百色 533900

摘 要: **目的** 观察白花香莲解毒颗粒联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月就诊于广西中医药大学第一附属医院、田东县中医医院、藤县中医医院、那坡县中医医院、南宁市武鸣区中医医院的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 320 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 160 例。对照组口服中药安慰剂, 2 袋/次, 2 次/d, 同时餐前或餐后 2 h 口服恩替卡韦分散片 0.5 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组服用恩替卡韦分散片基础上口服白花香莲解毒颗粒, 2 袋/次, 2 次/d。两组患者均治疗 48 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 HBV DNA 下降值、病毒应答率、HBV DNA 转阴率、血清生化应答率、HBeAg 转阴率、HBeAg 血清转换率和症状积分。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 76.88%, 显著低于治疗组的 88.75%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 24、48 周时, 治疗组症状积分与同组治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组症状积分与对照组治疗同期比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 12、24、48 周时, 两组 HBV DNA 下降值均较同组治疗前升高 ($P < 0.05$)。治疗 12、24、48 周时, 治疗组 HBV DNA 下降值显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 12、24 周时, 治疗组病毒应答率优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 12、24、48 周时, 治疗组 HBV DNA 转阴率、血清生化应答率均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 48 周时, 治疗组 HBeAg 转阴率优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 24、48 周时, 治疗组 HBeAg 血清转换率优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 白花香莲解毒颗粒能够显著提高 HBV DNA 转阴率, 增加 HBeAg 血清学转换率, 改善肝功能及临床症状。

关键词: 白花香莲解毒颗粒; 恩替卡韦分散片; 乙肝病毒 e 抗原; 慢性乙型肝炎; 病毒应答率; 症状积分

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)08-1617-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.025

Multi-center, double-blind controlled clinical study on Baihua Xianglian Jiedu Granules combined with entecavir in treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B

QIU Hua¹, HUANG Peng¹, MAO De-wen¹, LIU Chun-guang², MO Shi-zao³, PAN Wen-bin⁴, QIN Jie⁵, LONG Fu-li¹

1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

2. Tiandong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baise 531500, China

3. Tengxian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuzhou 543300, China

4. Wuming District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530100, China

5. Napo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baise 533900, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Baihua Xianglian Jiedu Granules combined with entecavir in treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B. **Methods** Patients (320 cases) with HBeAg positive chronic hepatitis B in the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Tiandong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tengxian Hospital of

收稿日期: 2020-05-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81660827、81860889); 中国博士后科学基金面上资助项目 (2019M653312); 广西重点研发计划项目 (2017AB45166); 第二批广西高层次骨干人才培养 139 计划(桂卫科教发[2018]22 号); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(xjyb066)

作者简介: 邱 华, 主要从事中医药(壮医药)防治肝病的基础与临床研究。E-mail: qiu_hua8899@163.com

***通信作者** 毛德文, 主要从事中医药(壮医药)防治肝病的基础与临床研究。E-mail: mdwboshi2005@163.com

Traditional Chinese Medicine, Wuming District Hospital of Traditional Chinese Medicine and Napo Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to January 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 160 cases. Patients in the control group were *po* administered with placebo of traditional Chinese medicine, 2 bags/time, twice daily, and at the same time they were *po* administered with Entecavir Dispersible Tablets before or after meals, 0.5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Baihua Xianglian Jiedu Granules on the basis of Entecavir Dispersible Tablets in the control group, 2 bags/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 48 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the HBV DNA descending value, virus response rate, HBV DNA negative conversion rate, serum biochemical response rate, HBeAg negative conversion rate, serum conversion rate of HBeAg and symptom scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 76.88%, which was significantly lower than 88.75% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 24 and 48 weeks, the symptom scores in the treatment group were significantly different between before and after treatment, and there was a statistically significant difference in symptom scores between the treatment group and the control group over the same period ($P < 0.05$). After treatment for 12, 24 and 48 weeks, the HBV DNA descending value in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment was significantly higher than that in the control group. After treatment for 12 and 24 weeks, the virus response rate in the treatment was significantly better than that in the control group. After treatment for 12, 24 and 48 weeks, the HBV DNA negative conversion rate and serum biochemical response rate in the treatment were significantly better than those in the control group. After treatment for 48 weeks, the HBeAg negative conversion rate in the treatment was significantly better than that in the control group. After treatment for 24 and 48 weeks, the serum conversion rate of HBeAg in the treatment was significantly better than that in the control group. **Conclusion** Baihua Xianglian Jiedu Granules can significantly increase the negative conversion rate of HBV DNA, the serological conversion rate of HBeAg, and improve liver function and clinical symptoms.

Key words: Baihua Xianglian Jiedu Granules; Entecavir Dispersible Tablets; HBeAg; chronic hepatitis B; virus response rate; symptom scores

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染呈世界性流行, 据世界卫生组织 (WHO) 报道, 全球 2015 年约有 88.7 万人死于 HBV 感染相关疾病, 其中肝硬化和原发性肝癌死亡分别占 52%、38%^[1]。据最新的流行病学调查, 我国现有慢性 HBV 感染者约 7 000 万人, 其中慢性乙型肝炎患者 2 000 万~3 000 万例^[2], 造成医疗保障体系难以承受局面和社会重大公共卫生问题。因此慢性乙型肝炎的防治工作仍然繁重且艰巨。HBV 的持续感染是造成乙肝慢性化的根本原因, 因此抗病毒是慢性乙型肝炎治疗的关键。核苷 (酸) 类似物、干扰素等抗病毒药物能够有效抑制乙肝病毒复制, 减缓或阻断进展为肝硬化、肝癌的风险, 但前者长期服用存在耐药缺点, 后者副作用较多, 费用昂贵^[3]。前期白花香莲解毒颗粒治疗慢性乙型肝炎已取得满意的临床疗效^[4]。本研究通过观察白花香莲解毒颗粒联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的临床疗效, 为探索优化的中西医结合治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月就诊于广西中医药大学第一附属医院、田东县中医医院、藤县中医医院、那坡县中医医院、南宁市武鸣区中医医院的住院或门诊患者为研究对象, 共纳入患者 320 例。

其中男性 206 例, 女性 114 例; 年龄 20~60 岁, 平均年龄 (35.92 ± 10.01) 岁; 病程 1~12 年, 平均病程 (3.27 ± 0.72); HBV DNA 载量 (7.80 ± 0.95) lg10 拷贝/mL; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) (140.64 ± 15.22) U/L。诊断标准参照中华医学会肝病学分会及感染病学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》^[5]: 血清 HBsAg 阳性, HBeAg 阳性, HBV DNA 阳性, ALT 持续或反复异常或肝组织学检查有肝炎病变。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 符合 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎诊断标准; (2) 近 6 个月内未应用抗病毒药物; (3) 符合恩替卡韦 HBeAg 阳性患者抗病毒治疗的适应症: HBV DNA $\geq 20\,000$ IU/mL, ALT $\geq 2 \times$ ULN 或 ALT $< 2 \times$ ULN, 肝组织学显示 Knodell HAI ≥ 4 分, 或炎症等级 $\geq G2$, 或纤维化分期 $\geq S2$; (4) 年龄 18~65 岁, 性别不限; (5) 依从性较好; (6) 本研究已经过医院伦理委员会审批通过, 患者对本研究知情, 并签订知情同意书。

排除标准: (1) 不符合上述诊断标准的病例; (2) 年龄在 18 岁以下, 或年龄在 65 岁以上者; (3) 妊娠或哺乳期妇女; (4) 有心血管、肺、肾、脑、内分泌和造血系统严重原发性疾病, 精神病患者; (5) 合并有其他肝炎病毒、严重传染病者, 如丙肝、

肺结核、艾滋病等,或合并肝癌者;(6)过敏体质,或对多种药物过敏者。

1.3 药物

中药安慰剂由南宁培力药业有限公司生产,规格 14 g/袋,组分为淀粉、苦味剂、焦糖色素、柠檬黄色素、日落黄色素、麦芽糊精等,包装外观、质量与白花香莲解毒颗粒相同,口感相似。恩替卡韦分散片由江苏正大天晴药业股份有限公司生产,规格 0.5 mg/片,产品批号 20170901。白花香莲解毒颗粒由广西中医药大学第一附属医院院内制剂室制备,规格 14 g/袋,组分为白花蛇舌草、三叶香茶菜、黄花倒水莲、排钱草。

1.4 分组和治疗方法

随机将 320 例患者分为对照组和治疗组,每组各 160 例。对照组男 98 例,女 62 例;年龄 21~60 岁,平均年龄(35.48 ± 9.96)岁;病程 1~11.5 年,平均病程(3.25 ± 0.71);HBV DNA 载量(7.69 ± 0.92)lg 拷贝/mL;ALT (139.84 ± 14.91) U/L;治疗组患者男 108 例,女 52 例;年龄 20~59 岁,平均年龄(36.72 ± 10.12)岁;病程 1~12 年,平均病程(3.31 ± 0.74);HBV DNA 载量(7.86 ± 1.06)lg 拷贝/mL;ALT (142.76 ± 15.58) U/L。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服中药安慰剂,2 袋/次,2 次/d,同时餐前或餐后 2 h 口服恩替卡韦分散片 0.5 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服白花香莲解毒颗粒,2 袋/次,2 次/d。两组患者疗程为 48 周。

1.5 临床疗效评定标准

参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[6]和《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[5]的标准制定。显效:中医临床症状、体征消失,症状积分减少 $\geq 70\%$;ALT 复常;HBV DNA 转阴且 HBeAg 发生血清学转换。有效:中医临床症状、体征明显减轻,症状积分减少 $\geq 30\%$;肝功能检测正常或下降幅度大于 50%;HBV DNA 转阴或 HBeAg 阴转。无效:未达到上述标准者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状积分 参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[6],根据乏力、肝区疼痛、纳差等不同程度分为无症状者 0 分,1~3 分为轻度,4~6 分为中度,7~9 分为重度。

1.6.2 血清 HBV DNA 指标 观察治疗前及治疗第

12、24、48 周 HBV DNA 下降值;HBV DNA 病毒应答率(与基线比较,HBV DNA 水平下降 $>2\lg 10$ 拷贝/mL或 HBV DNA $<10^3$ 拷贝/mL的病例占全部病例的百分比);HBV DNA 转阴率(HBV DNA 阴转的患者比例,采用荧光定量 PCR 法检测,检测下限为 $<10^3$ 拷贝/mL,试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司)。

1.6.3 血清生化应答率(肝功能 ALT 复常的病例所占百分比) 治疗前及治疗第 12、24、48 周采用全自动生化分析仪检测,分析仪购自日本奥林巴斯公司。

1.6.4 血清 HBeAg 转阴率和 HBeAg 血清转换率 治疗前及治疗第 24、48 周采用化学发光免疫法检测,试剂盒购自雅培公司。

1.7 不良反应观察

检测治疗前后两组血常规、尿常规、粪便常规、电解质、肾功能及心电图,观察药物不良反应的发生。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;计数资料以百分率表示,组间率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 68 例,有效 55 例,无效 37 例,临床总有效率为 76.88%。治疗组显效 80 例,有效 62 例,无效 18 例,临床总有效率为 88.75%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状积分比较

治疗 24、48 周时,治疗组症状积分与同组治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。而对照组症状积分与同组治疗前比较差异无统计学意义,治疗组症状积分与对照组治疗同期比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 HBV DNA 下降值比较

两组患者从治疗 12 周开始 HBV DNA 呈持续下降趋势。治疗 12、24、48 周时,治疗组 HBV DNA 下降值均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗 12、24、48 周时,两组 HBV DNA 下降值均较同组治疗前升高($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组病毒应答率、HBV DNA 转阴率、血清生化应答率比较

治疗 12、24 周时,治疗组病毒应答率优于对照组($P < 0.05$);但治疗 48 周时,治疗组与对照组比较差异无统计学意义。治疗 12、24、48 周时,治疗

组 HBV DNA 转阴率、血清生化应答率均优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 HBeAg 转阴率和 HBeAg 血清转换率比较

治疗 24 周时, 两组患者 HBeAg 转阴率相比差异无统计学意义; 而治疗 48 周时, 治疗组 HBeAg 转阴率优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 24、48 周时, 治疗组 HBeAg 血清转换率优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组药物不良反应比较

对照组和治疗组分别有 5 例和 4 例发生不良反应, 主要表现为头痛、恶心、腹痛。两组患者在研究期间血常规、尿常规、大便常规、肾功能等均未见明显异常, 与入组时比较差异无统计学意义。

3 讨论

经过肝病界科学者和临床医生的共同努力, 目前核苷(酸)类似物和干扰素在实现抑制 HBV DNA 复制(即基本目标)已取得长足进步, 但在达

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	160	68	55	37	76.88
治疗	160	80	62	18	88.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗前症状积分	治疗 24 周症状积分	治疗 48 周症状积分
对照	160	6.22 ± 2.34	5.90 ± 2.71	5.94 ± 2.55
治疗	160	6.35 ± 2.56	4.71 ± 2.46* [▲]	2.38 ± 2.20* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same period of treatment

表 3 两组 HBV DNA 下降值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on HBV DNA descending value between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HBV DNA 下降值 (lg 拷贝/mL)			
		治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 48 周
对照	160	7.69 ± 0.92	2.43 ± 1.09*	3.86 ± 1.15*	4.35 ± 1.18*
治疗	160	7.86 ± 1.06	2.77 ± 1.12* [▲]	4.13 ± 1.17* [▲]	4.80 ± 1.20* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same period of treatment

表 4 两组病毒应答率、HBV DNA 转阴率、血清生化应答率比较

Table 4 Comparison on virus response rate, HBV DNA negative conversion rate, and serum biochemical response rate between two groups

组别	n/例	观察时间	病毒应答率/%	HBV DNA 转阴率/%	血清生化应答率/%
对照	160	治疗 12 周	51.25	17.50	50.00
		治疗 24 周	68.75	31.88	60.63
		治疗 48 周	80.00	50.63	73.75
治疗	160	治疗 12 周	65.63*	28.75*	61.88*
		治疗 24 周	79.38*	50.00*	75.00*
		治疗 48 周	86.88	66.25*	86.88*

与对照组治疗同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group in same period of treatment

表5 两组 HBeAg 转阴率和 HBeAg 血清转换率比较

Table 5 Comparison on HBeAg negative conversion rate and serum conversion rate of HBeAg between two groups

组别	n/例	HBeAg 转阴率/%		HBeAg 血清转换率/%	
		治疗 24 周	治疗 48 周	治疗 24 周	治疗 48 周
对照	160	7.50	13.13	10.00	28.13
治疗	160	9.38	26.25*	31.25*	41.25*

与对照组治疗同期比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group in same period of treatment

到 HBsAg 血清学转换和 HBeAg 血清学转换方面, 仍然任重而道远^[7]。单纯西药抑制乙肝病毒效果有限。研究证实采用中西医结合治疗在提高病毒学应答率、HBeAg 血清学转换率、生化学应答率等方面可以获得较好的疗效^[8-9]。恩替卡韦是国内一线抗病毒药物, 其通过竞争性结合 HBV 聚合酶的逆转录酶活性位点, 抑制逆转录酶的活性, 从而实现抑制 HBV 复制的作用, 达到治疗慢性乙型肝炎的目的, 具有耐药率低、HBV DNA 转阴率高等优点^[10]。

壮族先民在与疾病长期的斗争中, 积累了丰富的医疗经验和知识, 形成了“阴阳为本, 三气同步”的天人自然观, “谷道水道气道、龙路火路, 三道两路通调”的生理病理观, “毒虚致百病”的病因病机观, “调气解毒补虚”的治疗总则及“主药、公药、母药、帮药”的配伍原则等完善的理论体系^[11]。白花香莲解毒方(颗粒)是在壮医药理论的指导下, 凝练成的用于慢性乙型肝炎治疗的特色方药, 由白花蛇舌草 30 g、黄花倒水莲 15 g、三叶香茶菜 20 g、排钱草 15 g 共 4 味壮药组成, 其中白花蛇舌草为主药, 具有清热、利湿、解毒的功效; 黄花倒水莲为公药, 益气补虚、健脾利湿、活血祛瘀; 三叶香茶菜为母药, 清热解毒, 配合主药增强祛邪排毒, 清利湿热的作用; 排钱草味淡苦, 性平, 入肝、脾经, 具有清热解毒的功效, 在本方中发挥帮药及引药的作用。诸药合用共同发挥攻毒补虚, 疏三道, 通两路, 调三气, 平阴阳的功效^[12]。前期临床研究表明白花香莲解毒颗粒能显著改善 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者免疫耐受期的不适症状, 抑制 HBV DNA 复制及 HBeAg 分泌, 安全性良好^[13]; 体外实验证实, 白花香莲解毒颗粒能抑制 HBV 全基因组 1.3 倍体 HepG2 细胞模型 HBV DNA 复制, 减少 HBeAg、HBsAg 表达^[14]。

本研究发现, 治疗组的临床总有效率、病毒学应答率、血清 HBeAg 转阴率、HBeAg 血清学转换率、生化学应答率及临床症状改善均优于对照组,

说明白花香莲解毒颗粒联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床疗效更好。慢性乙型肝炎患者机体正气虚(免疫功能不足或损伤)的基础上, 毒邪侵袭, 藏伏咪叠(肝脏), 疏泄失调, 蕴生诸毒, 噎勒(气血)瘀滞, 致“三道”(谷道、气道、水道)、“两路”(龙路、火路)阻塞, 使“三气”(天气、地气、人气)不能同步, 共而为病的病理状态^[15]。白花香莲解毒颗粒对 CHB 患者具有较好的抗 HBV 作用, 本课题组认为该方是通过“调气解毒补虚”干预效应, 使患者达到“扶正祛邪, 阴阳平衡, 三气同步”的健康状态。

综上所述, 白花香莲解毒颗粒能够显著提高 HBV DNA 转阴率, 增加 HBeAg 血清学转换率, 改善肝功能及临床症状, 为构建更切合广西 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎人群特征的中西医结合治疗方案提供参考。

参考文献

- [1] WHO. Global hepatitis report, 2017 [2019-11-06]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report-2017/en/>.
- [2] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China [J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(3): 230-238.
- [3] 徐在超, 赵凯涛, 江应安, 等. 乙型肝炎抗病毒药物研究进展 [J]. *科学通报*, 2019, 64(30): 3123-3141.
- [4] 邱 华, 毛德文, 韦艾凌, 等. 白花香莲解毒方联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(2): 176-179.
- [5] 王贵强, 王福生, 成 军, 等. 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.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 148-151.
- [7] 金珊珊, 胡爱荣. 核苷(酸)类似物与干扰素联合治疗慢性乙型肝炎的进展 [J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(10): 638-640.

- [8] Ye Y, Min L, Zhang Q, *et al.* Evaluation of 48 week Adefovir dipvoxil (AD) and Chinese Herbal medicine plus AD treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B Chinese patients: A double-blind randomized trial [J]. *Hepatology*, 2011, 54(4): 1047A-1048A.
- [9] 高乾峰. 茵陈五苓散加减联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎病毒复制及免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(6): 597-600.
- [10] 刘志英. 丹芪鳖甲软肝颗粒联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(21): 2313-2315, 2362.
- [11] 邱 华, 王秀峰, 毛德文. 壮医“毒虚致病”对病毒性肝炎的病因病机认识 [J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(6): 84-85.
- [12] 龙富立, 邱 华, 石清兰, 等. 白花香莲解毒方联合阿德福韦酯治疗慢乙肝肝纤维化患者的疗效观察 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1): 108-109.
- [13] 邱 华, 毛德文, 胡振斌, 等. 白花香莲解毒颗粒治疗 HBeAg 阳性慢性 HBV 免疫耐受期患者的临床研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2): 121-123, 139.
- [14] 邱 华, 毛德文, 龙富立, 等. 白花香莲解毒颗粒对 HBV 全基因组 1.3 倍体细胞模型病毒复制与表达的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(6): 345-348.
- [15] 邱 华, 毛德文, 舒发明, 等. 壮医对慢性乙型病毒性肝炎病因病机及治则的认识 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(12): 9-11.