

肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究

高海丽, 杨道坤*, 梁海军, 王新伟, 王燕平, 陈宝鑫

新乡医学院第一附属医院 感染科, 河南 新乡 4531000

摘要: **目的** 探讨肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年6月于新乡医学院第一附属医院感染科就诊的124例慢性乙型肝炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各62例。对照组口服马来酸恩替卡韦片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服肝达康胶囊, 8粒/次, 3次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后肝功能指标、肝纤维化指标、Th1和Th2细胞百分比和细胞因子水平的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别是95.16%、82.26% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)同各组治疗前相比均显著降低 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗后治疗组患者血清ALT和AST水平降低更加明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、III型前胶原N端肽(PCIII)、IV型胶原(IV-C)水平均明显下降 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述指标同对照组相比降低更加明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组Th1、Th1/Th2显著降低, 而Th2显著升高 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗后治疗组Th1、Th1/Th2显著更低, 而Th2显著更高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平均显著下降, 而白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素6(IL-6)水平均显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者IFN- γ 、TNF- α 水平低于对照组, 而IL-4、IL-6水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 能显著改善患者肝脏损伤情况, 可能与改善Th1/Th2细胞失衡有关, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肝达康胶囊; 马来酸恩替卡韦片; 慢性乙型肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶; 层黏连蛋白; 透明质酸; III型前胶原N端肽; IV型胶原

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)11-2191-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.016

Clinical study on Gandakang Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B

GAO Hai-li, YANG Dao-kun, LIANG Hai-jun, WANG Xin-wei, WANG Yan-ping, CHEN Bao-xin

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of Gandakang Capsules combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B. **Methods** A total of 124 patients with chronic hepatitis B who were treated in the Department of Infectious Diseases of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2018 to June 2019 were randomly divided into control group and treatment group, with 62 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Maleate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gandakang Capsules on the basis of the control group, 8 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of liver function indexes, liver fibrosis indexes, Th1 and Th2 cell percentage and cytokine levels before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group and control group was 95.16% and 82.26%, respectively ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT and AST in both groups were significantly reduced compared with those before treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the serum ALT and AST levels in the treatment group were significantly reduced after treatment ($P < 0.05$). After treatment, LN, HA, PCIII, and IV-C in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the above indexes in the treatment group were significantly lower

收稿日期: 2020-05-29

基金项目: 河南省卫生科技攻关工程资助项目(182102311234)

作者简介: 高海丽, 副主任医师, 研究方向是感染科疾病的诊疗。E-mail: ghl1021@yeah.net

*通信作者 杨道坤, E-mail: xyfydyk@sina.com

than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, Th1 and Th1/Th2 in both groups were significantly decreased, but Th2 was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, Th1 and Th1/Th2 in the treatment group were significantly lower after treatment, while Th2 was significantly higher ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IFN- γ and TNF- α were significantly decreased, but the levels of IL-4 and IL-6 were significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IFN- γ , and TNF- α were lower than those in the control group, but IL-4, and IL-6 levels were higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gandakang Capsules combined with entecavir has good clinical effect in treatment of chronic hepatitis B, and can significantly improve the patient's liver injury, may be related to the improvement of Th1/Th2 cell imbalance, which has a certain clinical application value.

Key words: Gandakang Capsules; Entecavir Maleate Tablets; chronic hepatitis B; ALT; AST; LN; HA; PCIII; IV-C

慢性乙型肝炎是乙型肝炎病毒 (HBV) 感染后导致的一种慢性炎症性肝脏疾病, 现研究认为辅助性 T 淋巴细胞 (Th 细胞) 与肝脏的慢性炎症反应有关^[1-2], 有研究结果证实, Th 细胞尤其是 Th1/Th2 细胞失衡在慢性乙型肝炎的发病机制中扮演了重要作用^[3], 此外, Th1/Th2 失衡也与慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗后肝功能的恢复情况密切相关^[4]。恩替卡韦是临床上治疗慢性乙型肝炎的一线抗病毒药物, 然而近年来研究报道发现, 中药辅助治疗后能显著提高恩替卡韦的疗效, 且未增加不良反应的发生^[5-6]。肝达康胶囊具有疏肝健脾、化瘀通络等功效, 是治疗慢性乙型肝炎常见的中成药之一^[7]。本研究通过采用肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎, 探讨其临床疗效及对 Th1、Th2 细胞及其相关细胞因子水平的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 6 月于新乡医学院第一附属医院感染科就诊的 124 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 其中, 男 65 例, 女 59 例; 年龄 39~56 岁, 平均年龄 (43.58 ± 6.33) 岁; 病程 6~12 年, 平均病程 (8.22 ± 1.03) 年。

纳入标准: (1) 慢性乙型肝炎诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 更新版)》中的诊断标准^[8]; (2) HBeAg 阳性者 HBV DNA $\geq 20\ 000$ U/L, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 高于正常上限的 2 倍以上; (3) 临床资料完整。

排除标准: (1) 慢性乙型肝炎治疗前和治疗期间急性加重者; (2) 其他类型的病毒性肝炎、合并自身免疫性肝病、肝硬化、肝癌及风湿免疫性疾病等; (3) 治疗前 1 月内采用激素、免疫抑制剂等治疗。

1.2 药物

肝达康胶囊由吉林敖东延边药业股份有限公司

生产, 规格 0.3 g/粒, 产品批号 170513、180226; 马来酸恩替卡韦片由正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格 0.5 mg/片, 产品批号 170320、180425。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机将分为对照组和治疗组, 每组各 62 例。其中, 对照组男 30 例, 女 32 例; 年龄 39~55 岁, 平均年龄 (44.39 ± 5.28) 岁; 病程 6~12 年, 平均病程 (8.36 ± 2.01) 年。治疗组男 35 例, 女 27 例; 年龄 39~56 岁, 平均年龄 (42.08 ± 5.98) 岁; 病程 6~10 年, 平均病程 (8.05 ± 1.62) 年。两组患者在性别、年龄等基线资料比较差异均无统计学意义, 所有患者均知情同意且签订知情同意书。

对照组患者口服马来酸恩替卡韦片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服肝达康胶囊, 8 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效判断标准^[9]

显效: 患者临床症状及体征基本消失, 肝功能指标恢复正常, 肝纤维化指标恢复正常或下降超过 50% 以上; 有效: 患者临床症状及体征基本缓解, 肝功能指标显著缓解, 肝纤维化指标恢复正常或下降超过 25% 以上; 无效: 患者临床症状、体征、肝功能指标、肝纤维化指标恢复不明显。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能水平 两组治疗前后 ALT、AST 水平均通过医院检验科全自动生化分析仪进行检测。

1.5.2 肝纤维化水平 两组层黏连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA)、III 型前胶原 N 端肽 (PCIII)、IV 型胶原 (IV-C) 由医院检验科采用放射免疫法检测。

1.5.3 Th1 和 Th2 细胞百分比 两组患者治疗前后于清晨空腹抽血外周静脉血 3 mL 于抗凝管中, 采用 Ficoll 淋巴细胞分离液梯度离心获得外周血单个核细胞 (PBMC), Th1 和 Th2 细胞百分比采用流式细胞仪检测。

1.5.4 细胞因子水平 采用 ELISA 法检测两组患者治疗前后 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 6(IL-6) 水平,所有 ELISA 试剂盒购买自 R&D 公司(美国),操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

观察两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.7 统计学分析

统计学分析采用 SPSS 22.0 软件,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为 82.86%、95.16%,与对照组比较,治疗组总有效率显著升高 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者肝功能比较

治疗后,两组患者血清 ALT 和 AST 水平同各

组治疗前相比均显著降低 ($P < 0.05$);与对照组相比,治疗后治疗组患者血清 ALT 和 AST 水平降低更加明显 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组肝纤维化水平比较

治疗后两组患者血清 LN、HA、PCIII、IV-C 水平平均明显下降 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述指标同对照组相比降低更加明显 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者 Th1、Th2 和 Th1/Th2 比较

治疗后,两组患者 Th1、Th1/Th2 显著降低,而 Th2 显著升高 ($P < 0.05$);与对照组相比,治疗后治疗组 Th1、Th1/Th2 显著更低,而 Th2 显著更高 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组细胞因子水平比较

治疗后,两组患者 IFN- γ 、TNF- α 水平均显著下降,而 IL-4、IL-6 水平均显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者 IFN- γ 、TNF- α 水平低于对照组,而 IL-4、IL-6 水平高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 5。

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	62	37	14	11	82.26
治疗	62	41	18	3	95.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	ALT/(U·L ⁻¹)		AST/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	194.28 ± 21.85	46.57 ± 3.49*	190.36 ± 22.21	47.67 ± 4.35*
治疗	62	189.47 ± 20.94	36.22 ± 4.27*▲	186.67 ± 25.27	37.04 ± 3.97*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组肝纤维化水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hepatic fibrosis levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LN/(ng·mL ⁻¹)	HA/(ng·mL ⁻¹)	PCIII/(pg·mL ⁻¹)	IV-C/(ng·mL ⁻¹)
对照	62	治疗前	72.47 ± 11.17	261.26 ± 35.55	75.71 ± 20.41	75.22 ± 10.49
		治疗后	42.28 ± 7.84*	155.85 ± 20.34*	60.28 ± 12.76*	51.27 ± 8.56*
治疗	62	治疗前	74.49 ± 10.24	265.79 ± 30.19	73.58 ± 18.67	76.93 ± 9.22
		治疗后	35.27 ± 6.29*▲	121.35 ± 16.02*▲	50.75 ± 8.35*▲	42.15 ± 7.34*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 Th1 和 Th2 细胞百分比比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on Th1 and Th2 cell percentages between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Th1/%		Th2/%		Th1/Th2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	7.21 ± 1.12	5.22 ± 0.23*	2.65 ± 1.04	3.96 ± 1.33*	2.76 ± 0.59	1.32 ± 0.06*
治疗	62	7.28 ± 1.46	3.35 ± 0.16*▲	2.43 ± 1.18	6.39 ± 1.47*▲	2.91 ± 0.53	0.59 ± 0.04*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	62	治疗前	61.81 ± 7.77	186.37 ± 20.14	25.63 ± 5.22	160.26 ± 19.63
		治疗后	43.26 ± 7.23*	124.43 ± 16.24*	49.33 ± 6.26*	220.25 ± 26.29*
治疗	62	治疗前	62.87 ± 8.56	191.55 ± 19.28	24.17 ± 5.39	161.57 ± 21.45
		治疗后	30.26 ± 5.93*▲	63.39 ± 10.76*▲	96.27 ± 10.85*▲	298.35 ± 30.87*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

治疗期间两组患者均未发生显著的不良反应。

3 讨论

慢性乙型肝炎是 HBV 病毒感染导致的一种慢性肝脏炎症反应, HBV 不直接损伤肝细胞, 病毒引起的免疫炎症反应是导致肝细胞损伤及坏死的主要机制, 肝脏持续性慢性炎症状态也是慢性乙型肝炎患者进展为肝硬化甚至肝癌的重要因素之一^[1]。指南指出, 慢性乙型肝炎的治疗原则为最大限度的长期抑制或消除 HBV, 减轻肝细胞的炎性坏死及纤维化的发生, 降低肝硬化及肝癌的发生风险, 尽力提高患者的生活质量和生存时间^[8]。

恩替卡韦属于指南推荐的作为一线治疗慢性乙型肝炎的核苷类抗病毒药物, 临床治疗疗效显著。临床研究发现, 恩替卡韦不仅能显著降低慢性乙型肝炎患者血清炎症因子如 IFN- γ 、TNF- α 等水平, 也能显著降低肝纤维化指标如 LN、HA、PCIII、IV-C 水平^[10-11]; 此外, 贾春辉^[12]发现恩替卡韦也能逆转慢性乙型肝炎患者 Th1/Th2 失衡现象。肝达康胶囊是由柴胡、白芍、当归、茜草、白术、茯苓及鳖甲等多味中药制成的复方中药制剂, 治疗慢性乙型肝炎临床效果显著, 治疗机制可能与抑制机体炎症因子的表达水平等有关^[7]。目前关于肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究报道较少, 本研究纳入本科室慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 探讨肝达康胶囊治疗慢性乙型肝炎的治疗机制。

HBV 诱导的肝脏慢性炎症是慢性乙型肝炎患者病情进展的主要原因, HBV 感染后, 宿主免疫系统和病毒的相互作用, 机体特异性细胞免疫, 尤其是 Th1 和 Th2 两种 CD4⁺ T 淋巴细胞在抗病毒免疫应答的病理生理过程中发挥着重要作用, 机体正常情况下 Th1/Th2 维持动态平衡, Th1/Th2 比值升高与慢性乙型肝炎患者肝脏慢性炎症状态有关^[1-4], 因此, 积极逆转 Th1 向 Th2 免疫应答也成为治疗慢性乙型肝炎的新方法。尽管既往文献报道结果显示慢性乙型肝炎患者 Th1 和 Th2 细胞数值的变化结果存在一定争议^[4, 13-14], 但本研究结果发现, 两组患者治疗后 Th1 细胞、Th1/Th2 细胞比值、IFN- γ 和 TNF- α 水平均显著降低, 而 Th2 细胞及 IL-4 和 IL-6 水平均显著升高。梅昭荷等^[13]同样证实, 慢性乙型肝炎患者外周血 Th1 和 Th1/Th2 细胞显著升高, 而 Th2 细胞无显著差异, Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 和 TNF- α 细胞因子, Th2 细胞主要分泌 IL-4 和 IL-6 细胞因子, 多项研究结果显示, 慢性乙型肝炎患者血清中 IFN- γ 和 TNF- α 水平显著升高, 而 IL-4 和 IL-6 水平显著降低, 这一结论与本研究结果基本一致。此外, 刘骏等^[15]发现, 慢性乙型肝炎患者 Th1 型细胞因子 IFN- γ 和 IL-2 水平与 ALT 水平均呈现显著正相关性, 提示 Th1 细胞在一定程度上能反映慢性乙型肝炎患者肝脏损伤的严重程度; 另一方面, 与对照组相比, 治疗组治疗后 Th1 和 Th1/Th2 比值显著降低, 而 Th2 显著升高, 提示肝达康胶囊治疗慢性乙型肝炎的免

疫学机制可能与改善 Th1/Th2 失衡有关。ALT、AST 和 LN、HA、PCIII、IV-C 是临床上反映慢性乙型肝炎肝功能及肝纤维化的常用指标,而 Th1/Th2 细胞失衡与慢性乙型肝炎的发病机制有关^[13],本研究结果显示,辅助采用肝达康胶囊治疗慢性乙型肝炎后,能显著增加恩替卡韦的临床治疗疗效;此外,治疗后,与对照组相比,治疗组患者 ALT、AST、LN、HA、PCIII、IV-C 指标均显著下降,提示肝达康胶囊对改善慢性乙型肝炎患者的肝功能和肝纤维化也具有显著的作用。在用药安全性上,两组患者用药期间均未发生显著的不良反应,提示肝达康胶囊辅助治疗慢性乙型肝炎安全性较高。

综上所述,肝达康胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效,能显著改善患者肝脏损伤情况,可能与改善 Th1/Th2 细胞失衡有关,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Tang L S Y, Covert E, Wilson E, et al. Chronic hepatitis B infection: A review [J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [2] Bertolotti A, Le Bert N. Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infection [J]. *Gut Liver*, 2018, 12(5): 497-507.
- [3] Song X W, Wang X W, Gao H L, et al. Apoptosis is related to imbalance of Th1/Th2-type cytokine in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B [J]. *Acta Virol*, 2012, 56(2): 153-154.
- [4] 侯建明, 吴贺文. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者肝功能损伤程度与 Th1/Th2 细胞因子水平的相关性研究 [J]. *肝脏*, 2017, 22(5): 429-431.
- [5] 张健维, 高建军, 刘德林, 等. 二十五味松石丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(1): 205-209.
- [6] 李永华, 孙延芬, 王佳佳, 等. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者疗效及其对外周血辅助性 T 淋巴细胞的影响 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(1): 22-25.
- [7] 王文华, 彭期兵, 夏平, 等. 肝达康片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(9): 2756-2760.
- [8] 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 更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905.
- [9] 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: 143-144.
- [10] 艾买提江·司马义, 买木热·肉孜. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者细胞因子和肝纤维化指标的影响 [J]. *基层医学论坛*, 2013, 17(23): 3049-3050.
- [11] 梁超, 段卫星, 李卫强. INF- γ 联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者病毒载量、外周血中 Th1/Th2 型细胞因子与肝功能的改善效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21): 5210-5213.
- [12] 贾春辉. 安络化纤丸联合恩替卡韦对慢性 HBV 感染者 Th1/Th2 细胞因子的影响及与血清 HBV DNA 的关系 [J]. *肝脏*, 2018, 23(6): 532-534.
- [13] 梅昭荷, 王灵台, 聂红明, 等. 从 Th1/Th2、Treg/Th17 之间的平衡研究轻、中度慢性乙型肝炎患者 CD4⁺ T 淋巴细胞的免疫失衡状态 [J]. *肝脏*, 2017, 22(6): 513-517.
- [14] 侯丽, 赖辉, 何兴, 等. 慢性乙型肝炎不同临床分型患者 IL-12 水平及 Th1/Th2 细胞平衡的相关性研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(9): 1311-1314.
- [15] 刘骏, 盛吉芳. 慢性乙型肝炎患者血清 Th1/Th2 型细胞因子水平研究 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2006, 33(1): 15-18.