

和络舒肝胶囊联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床研究

夏红, 徐萍*

重庆市大足区人民医院 感染科, 重庆 402360

摘要: **目的** 观察和络舒肝胶囊联合恩替卡韦胶囊治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选取2015年9月—2018年5月在重庆市大足区人民医院治疗的乙型肝炎肝硬化患者124例作为研究对象,将患者随机分为对照组(62例)和治疗组(62例)。对照组患者口服恩替卡韦胶囊,1粒/次,1次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服和络舒肝胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者疗程均为12个月。观察两组患者的临床疗效,比较两组治疗前后的肝功能指标、肝纤维化指标、T淋巴细胞亚群水平和炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为82.26%、93.55%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12个月后,两组血清的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)和谷氨酰转肽酶(GGT)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组肝功能指标水平显著低于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12个月后,两组的血清III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)、层黏连蛋白(LN)和透明质酸酶(HA)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组肝纤维化指标显著低于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12个月后,两组患者的CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗6、12个月后,治疗组T淋巴细胞亚群水平显著高于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12个月后,两组的白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著降低,而白细胞介素-10(IL-10)水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗6、12个月后,治疗组炎症因子水平明显优于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 和络舒肝胶囊联合恩替卡韦胶囊治疗乙型肝炎肝硬化具有较好的临床疗效,可明显改善肝功能,抑制早期肝硬化的进程,改善机体的免疫功能,减轻炎症反应,且不良反应少,安全性高,具有一定临床推广应用价值。

关键词: 和络舒肝胶囊;恩替卡韦胶囊;乙型肝炎肝硬化;肝功能;免疫功能;炎症因子

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-1207-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.070

Clinical study on Heluo Shugan Capsules combined with entecavir in treatment of hepatitis B cirrhosis

XIA Hong, XU Ping

Department of Infectious Diseases, Chongqing Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Heluo Shugan Capsules combined with Entecavir Capsules in treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients (124 cases) with hepatitis B cirrhosis in Chongqing Dazu District People's Hospital from September 2015 to May 2018 were divided into control (62 cases) and treatment (62 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Capsules, 1 grain/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Heluo Shugan Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in the two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and liver function indexes, liver fibrosis indexes, T lymphocyte subsets, and inflammatory factor levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 82.26% and 93.55%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment for 6 and 12 months, the serum ALT, AST, TBIL, and GGT levels in the two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And the liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group during the same period, with significant difference between two groups ($P<0.05$).

收稿日期: 2018-12-27

作者简介: 夏红(1972—),女,重庆大足人,副主任医师,本科,研究方向为肝病与感染性疾病。E-mail: xiahong323xh@163.com

*通信作者 徐萍(1975—),女,重庆大足人,主管护师,主要研究方向为肝病与感染性疾病。E-mail: 1265013883@qq.com

After treatment for 6 and 12 months, the serum PC-III, IV-C, LN, and HA levels in the two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver fibrosis indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group during the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 months, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of T lymphocyte subsets in the treatment group were significantly higher than those in the control group during the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-2 and TNF- α level in two groups were significantly decreased, but IL-10 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the inflammatory factor levels in the treatment group were significantly better than those in the control group during the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Heluo Shugan Capsules combined with Entecavir Capsules has good clinical effect in treatment of hepatitis B cirrhosis, can significantly improve the liver function, inhibit the process of early cirrhosis, improve the immune function, and reduce inflammation, with less adverse reactions and high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Heluo Shugan Capsules; Entecavir Capsules; hepatitis B cirrhosis; liver function; immune function; inflammatory factor

慢性乙型肝炎是我国临床上常见的慢性传染性疾病^[1]。乙型肝炎患者可发展为进展性或致死性的肝脏疾病,如肝硬化、肝癌及其并发症等^[2]。血清病毒负荷量是疾病发生发展过程中最重要的一个因素,所以抑制或清除患者体内的肝炎病毒、减轻炎症反应、延缓肝硬化等是治疗的关键^[3]。恩替卡韦是新一代鸟苷酸核苷类似物,在临床上用于治疗慢性乙型肝炎^[4-5],但其对早期肝炎后肝硬化患者的疗效不理想,恢复比较慢^[6]。和络舒肝胶囊是治疗肝炎肝硬化的中药复方制剂,广泛用于临床^[7]。本研究选取重庆市大足区人民医院收治的 124 例乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象,观察和络舒肝胶囊联合恩替卡韦胶囊的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 9 月—2018 年 5 月重庆市大足区人民医院治疗的乙型肝炎肝硬化患者 124 例作为研究对象。男 64 例,女 60 例;年龄 21~57 岁,平均 (38.26 ± 16.82) 岁;病程 1~7 年,平均 (4.69 ± 2.26) 年。研究经医院伦理委员会批准,且患者知情同意。

纳入标准:(1)乙型肝炎肝硬化符合《慢性乙型肝炎诊断标准(2010 年版)》中相关诊断^[8];(2)乙型肝炎表面抗原(HbsAg)和乙型肝炎 e 抗原(HbeAg)阳性;(3)乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA) $> 10^4$ copies/mL;(4)达 3 个月以上的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续波动于正常上限的 1~5 倍。

排除标准:(1)合并有其他原因导致的肝损伤;(2)有重要器官如心、肾等的损伤;(3)哺乳期妇女;(4)患有精神疾病;(5)对实验中使用的药物

有过敏现象者。

1.2 药物

恩替卡韦胶囊由福建广生堂药业股份有限公司生产,规格 0.5 mg/粒,产品批号 150405、170301;和络舒肝胶囊由哈尔滨乐泰药业有限公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 150214、160506、180102。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组(62 例)和治疗组(62 例),其中对照组男 31 例,女 31 例;年龄 21~56 岁,平均 (38.34 ± 15.96) 岁;病程 1~7 年,平均 (4.53 ± 2.30) 年。治疗组男 33 例,女 29 例;年龄 22~57 岁,平均 (39.26 ± 16.84) 岁;病程 1~7 年,平均 (4.71 ± 2.35) 年。两组一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

患者给予护肝、抗病毒等的常规治疗。对照组患者口服恩替卡韦胶囊,1 粒/次,1 次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服和络舒肝胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组患者疗程均为 12 个月。

1.4 临床疗效判断标准^[9]

近愈:经肝脏原位移植无明显排斥反应,食管静脉曲张、腹水消失,肝功正常;症状消失,营养、全身情况、肝功能恢复正常,反映肝纤维化的血清标志物检查结果正常;好转:肝功能接近正常,腹水基本消退,症状减轻,全身情况改善;无效:未达到以上标准者。

总有效率 = (近愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

治疗 6、12 个月时,患者清晨空腹采血 8 mL,3 500 r/min 离心 10 min,吸取血清。使用贝克曼-库尔特全自动生化分析仪检测两组 ALT、天门冬氨

酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 和谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平; 采用放射免疫法检测两组患者 III 型前胶原 (PC-III)、IV 型胶原 (IV-C)、层黏连蛋白 (LN) 和透明质酸酶 (HA)。使用美国贝克曼库尔特 Beckman Coulter CytoFLEX 流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺, 计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值; 采用 ELISA 法测定两组的血清白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-10 (IL-10) 水平。

1.6 不良反应观察

记录和比较两组患者在治疗过程中出现的如头晕、恶心、皮疹等药物不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件分析数据, 肝功能指标、肝纤维化指标、T 淋巴细胞亚群、炎症因子水平的比较采用 t 检验; 总有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组近愈 20 例, 好转 31 例, 总有效率为 82.26%; 治疗组, 近愈 25 例, 好转 33 例, 总有效率为 93.55%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能比较

治疗 6、12 个月后, 两组血清的 ALT、AST、TBIL 和 GGT 水平均显著降低, 同组治疗前后比较

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 6、12 个月后, 治疗组肝功能指标水平显著低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗 6、12 个月后, 两组的血清 PC-III、IV-C、LN 和 HA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 6、12 个月后, 治疗组肝纤维化指标显著低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 T 淋巴细胞亚群变化比较

治疗 6、12 个月后, 两组的 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 6、12 个月后, 治疗组 T 淋巴细胞亚群水平显著高于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组炎症因子水平比较

治疗 6、12 个月后, 两组 IL-2、TNF- α 水平均显著降低, IL-10 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 6、12 个月后, 治疗组炎症因子水平明显优于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组患者均未发生头晕、恶心、皮疹等药物相关不良反应。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	近愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	62	20	31	11	82.26
治疗	62	25	33	4	93.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	134.32 $\pm$ 11.65	128.43 $\pm$ 10.94	86.71 $\pm$ 8.07	144.75 $\pm$ 13.87
	治疗6个月	104.48 $\pm$ 9.52*	96.03 $\pm$ 8.99*	68.22 $\pm$ 6.94*	105.41 $\pm$ 10.50*
	治疗12个月	63.38 $\pm$ 7.59*	68.15 $\pm$ 6.84*	46.12 $\pm$ 4.87*	84.58 $\pm$ 8.94*
治疗	治疗前	135.14 $\pm$ 12.73	131.06 $\pm$ 12.01	88.52 $\pm$ 8.26	145.79 $\pm$ 13.32
	治疗6个月	78.67 $\pm$ 6.06* [▲]	64.65 $\pm$ 6.08* [▲]	45.25 $\pm$ 3.56* [▲]	92.74 $\pm$ 8.91* [▲]
	治疗12个月	47.31 $\pm$ 4.62* [▲]	41.54 $\pm$ 4.03* [▲]	30.94 $\pm$ 3.09* [▲]	49.64 $\pm$ 4.61* [▲]

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 the same time of treatment

表 3 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)Table 3 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

组别	治疗时间	PC-III/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IV-C/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	LN/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	HA/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	208.25 $\pm$ 29.68	221.29 $\pm$ 21.64	155.32 $\pm$ 17.64	257.53 $\pm$ 26.26
	治疗6个月	179.45 $\pm$ 17.44*	153.83 $\pm$ 16.75*	146.48 $\pm$ 12.54*	221.93 $\pm$ 20.25*
	治疗12个月	135.42 $\pm$ 14.63*	131.58 $\pm$ 15.74*	136.89 $\pm$ 11.90*	186.54 $\pm$ 19.07*
治疗	治疗前	206.91 $\pm$ 26.25	220.39 $\pm$ 20.93	152.83 $\pm$ 17.69	257.76 $\pm$ 28.00
	治疗6个月	129.52 $\pm$ 12.36* [▲]	132.56 $\pm$ 14.18* [▲]	131.81 $\pm$ 12.09* [▲]	185.43 $\pm$ 17.59* [▲]
	治疗12个月	109.34 $\pm$ 9.90* [▲]	94.67 $\pm$ 9.46* [▲]	102.73 $\pm$ 9.88* [▲]	126.84 $\pm$ 13.52* [▲]

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 the same time of treatment

表 4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

组别	治疗时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	67.96 $\pm$ 6.39	42.74 $\pm$ 4.68	1.41 $\pm$ 0.36
	治疗6个月	87.99 $\pm$ 8.83*	55.34 $\pm$ 5.87*	1.52 $\pm$ 0.39*
	治疗12个月	92.75 $\pm$ 8.14*	67.86 $\pm$ 6.45*	1.66 $\pm$ 0.43*
治疗	治疗前	68.31 $\pm$ 6.33	42.52 $\pm$ 4.57	1.39 $\pm$ 0.36
	治疗6个月	96.44 $\pm$ 8.05* [▲]	64.60 $\pm$ 6.15* [▲]	1.69 $\pm$ 0.54* [▲]
	治疗12个月	109.22 $\pm$ 9.84* [▲]	73.05 $\pm$ 6.34* [▲]	1.91 $\pm$ 0.48* [▲]

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 the same time of treatment

表 5 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)Table 5 Comparison on the levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

组别	治疗时间	IL-2/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-10/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	54.78 $\pm$ 4.99	56.43 $\pm$ 5.90	82.53 $\pm$ 8.21
	治疗6个月	46.86 $\pm$ 3.91*	48.18 $\pm$ 4.74*	96.66 $\pm$ 8.42*
	治疗12个月	38.27 $\pm$ 2.85*	40.44 $\pm$ 3.95*	107.91 $\pm$ 9.49*
治疗	治疗前	54.38 $\pm$ 5.05	55.79 $\pm$ 5.82	82.78 $\pm$ 8.15
	治疗6个月	36.90 $\pm$ 2.88* [▲]	43.53 $\pm$ 3.69* [▲]	109.28 $\pm$ 9.33* [▲]
	治疗12个月	27.29 $\pm$ 2.21* [▲]	36.93 $\pm$ 3.94* [▲]	127.67 $\pm$ 9.98* [▲]

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 the same time of treatment

3 讨论

恩替卡韦是新一代的抗 HBV 鸟嘌呤核苷类似物, 经口服吸收后, 在细胞内磷酸激酶作用下可生成三磷酸恩替卡韦, 其具有药物活性作用, 可抑制 HBV-DNA 聚合酶和反转录酶, 具有很强的抗 HBV-DNA 复制的作用^[10]。研究表明其在人体试验中抗 HBV 的效果均明显优于第 1 代抗 HBV 核苷类似物拉米夫定^[11-12]。但是其对早期肝炎后肝硬化的患者疗效不理想, 恢复比较慢。和络舒肝胶囊是由香附、虎杖、莪术等 27 味中药组成的中药复方制剂,

具有疏肝理气、活血化瘀、清化湿热、滋养肝肾等功效^[13-14]。现代药理研究表明, 和络舒肝胶囊可通过降低细胞外信号调节氨基末端的蛋白激酶, 另外其可提高胶原酶的活性, 促进胶原的降解, 从而减慢肝脏纤维化的发展^[15]。和络舒肝胶囊具有理想的抗肝纤维化、肝硬化作用, 有低毒、安全、有效的特点, 在临床上广泛应用于慢性肝炎和肝硬化的治疗中。本研究采用和络舒肝胶囊联合恩替卡韦胶囊治疗乙型肝炎肝硬化, 观察其疗效。

肝功能代表性指标 AST、ALT、TBIL 和 GGT

可反映肝细胞损伤坏死水平^[16]。慢性乙肝如不及时治疗可发展为肝纤维化, PC-III、IV-C、LN 和 HA 水平是临床上常用来评价肝纤维化程度的代表性指标^[17]。本研究结果显示, 治疗后两组患者的血清 AST、ALT、TBIL、GGT 水平和 PC-III、IV-C、LN 和 HA 水平均明显下降, 且治疗组显著优于对照组 ($P<0.05$)。结果提示和络舒肝胶囊联合恩替卡韦胶囊可明显改善肝功能, 抑制肝纤维化, 从而对早期肝硬化起到治疗作用。

细胞免疫在慢性乙型肝炎的发生发展过程中具有重要的作用, 而 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等是反映机体细胞免疫的经典指标^[18-19], 其中 CD3⁺可反映总 T 淋巴的细胞水平, CD4⁺可协调免疫, CD8⁺则清除病毒。本研究结果显示, 治疗后两组 T 淋巴细胞亚群水平显著高于治疗前, 且治疗组更显著 ($P<0.05$)。结果提示和络舒肝胶囊联合恩替卡韦胶囊能有效改善患者的细胞免疫功能。

TNF- α 、IL-2 和 IL-10 均是经典的炎症因子, 反映机体的炎症程度。Th1 细胞主要分泌 IL-2、TNF- α ; IL-10 由 Th2 细胞分泌, 可降低促炎因子的表达, 减轻炎症反应^[20-21]。本研究结果显示, 治疗后治疗组血清中 TNF- α 、IL-2 水平均显著低于对照组, 而 IL-10 水平均显著高于对照组 ($P<0.05$), 提示恩替卡韦胶囊联合和络舒肝胶囊可减轻炎症反应, 从而起到保护肝细胞的作用。

综上所述, 和络舒肝胶囊联合恩替卡韦胶囊治疗乙型肝炎肝硬化具有较好的临床疗效, 可明显改善肝功能, 抑制早期肝硬化的进程, 改善机体的免疫功能, 减轻炎症反应, 且不良反应少, 安全性高, 具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 兰 菊. 中西医结合治疗慢性乙肝临床研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 794-796.
- [2] 谢 晓, 陆伦根. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 140-144.
- [3] 安 莉, 韩 敏. 乙型肝炎肝硬化患者应用不同核苷类抗病毒药物后血清生化指标及病毒载量变化 [J]. 医疗装备, 2017, 30(20): 36-37.
- [4] 郝瑞军. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎后肝硬化失代偿期疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(10): 1507-1509.
- [5] 张 莉, 张福奎. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(1): 7-16.
- [6] 谢红霞. 恩替卡韦胶囊与复方鳖甲软肝片联合治疗早期乙型肝炎硬化的疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(20): 4607-4609.
- [7] 张 伟, 张木森, 司慧远. 和络舒肝胶囊治疗肝炎肝硬化 72 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2002, 12(5): 302-303.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2010 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [9] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 79.
- [10] 王雪媛, 陈丽丽. 浅谈恩替卡韦新药的药理作用及其抗乙肝病毒的效果 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(9): 1610.
- [11] 刘 红, 徐瑞芳. 恩替卡韦与拉米夫定对肝炎肝硬化的疗效 [J]. 热带医学杂志, 2017, 17(10): 1365-1367.
- [12] 刘云芳. 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的效果分析 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(1): 102-103.
- [13] 唐亦非, 朱晓骏, 黄凌鹰, 等. 和络舒肝胶囊联合双环醇治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 573-577.
- [14] 王天才, 张 国, 王 波. 和络舒肝胶囊对大鼠慢性肝损伤的保护作用及分子机制研究 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2002, 31(2): 171-173, 177.
- [15] 童巧霞, 周柏华, 喻佛定. 和络舒肝胶囊对大鼠肝星状细胞丝裂原活化蛋白激酶的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(2): 98-99.
- [16] Zhang C, Wang H, Ning Z, et al. Serum liver enzymes serve as prognostic factors in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2017(10): 1441-1449.
- [17] 李 琨. 慢性乙型肝炎后肝硬化患者中医证候与血清 TGF- β 1、HA、LN、IV-C、PC-III 水平相关性研究 [J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1749-1752.
- [18] 简晓毅, 韦 夏, 张焱伦. 慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能的变化与病毒复制的关系研究 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(11): 1664-1665.
- [19] Kandilis A N, Papadopoulou I P, Koskinas J, et al. Liver innervation and hepatic function: new insights [J]. *J Surg Res*, 2015, 194(2): 511-519.
- [20] 赵 阳, 姜晓明, 赵 臣. 血清 HBV-DNA、ALT、AST、TNF- α 和 IL-10 联合检测在慢性乙型肝炎诊断中的意义 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(7): 1181-1182.
- [21] 谭振敏. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗过程中 Th1/Th2 细胞因子谱的变化及其临床意义 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.