

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.24.004

在实践中学习，在探索中进步

——谈慢性肝病的中医、中西医结合研究策略

叶永安

(北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓胡同 5 号, 100700)

摘要 慢性肝病在我国发病率呈逐年上升趋势, 给患者和社会造成了很大负担。梳理了我国从“六五”以来对慢性肝病的中医、中西医结合研究进展及成果, 并根据目前慢性肝病的研究机遇与挑战, 提出充分发挥中医药传统优势, 采用多种形式的中西医结合研究, 多学科融合、大胆创新等治疗思路。

关键词 慢性肝病; 中西医结合疗法

慢性肝病在我国发病率呈逐年上升的趋势, 由于其病程长、病情复杂、迁延难愈, 给社会和患者造成很大负担。以乙型肝炎病毒 (HBV) 感染为例, 现今全球范围内约 20 亿人曾感染 HBV, 其中约有 2.4 亿慢性 HBV 感染者^[1], 每年因 HBV 感染所致的终末期肝病、原发性肝癌导致约 50 万~100 万人的死亡, 5%~10% 进行肝移植^[2]。在我国, 经过积极的免疫预防, 乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性率已从 1992 年的 9.75% 下降至 2006 年的 7.18%^[3], 但据 2015 年的报告, 目前中国约有 9000 万慢性乙型肝炎感染者 (占全球慢乙型肝炎患者的 1/4), 2800 万人需要治疗, 其中 700 万人因进展期肝病需优先治疗。如果这类人群维持现状未接受积极干预, 预计 2015—2030 年间将发生 900 万乙型肝炎患者死亡, 其中 350 万因癌症、550 万因肝硬化, 乙型肝炎相关死亡率会在未来 20~30 年达到高峰^[4], 将给个人、家庭及社会都带来巨大的经济和心理压力。

由于历史条件的限制, 中医学对慢性肝病的命名及分类多依据其临床表现和病理阶段, 如胁痛、黄疸、积证和鼓胀等。至清代温病学创立, 发现某些肝病具有传染性。基于近现代科技的快速发展, 西医学对人类肝脏疾病的认识日渐明了。肝脏疾病体系繁杂, 简单来讲, 可分为感染性和非感染性肝病两大类, 感染性肝病多见于病毒感染, 如甲、

乙、丙、丁、戊型肝炎等, 慢性感染性肝病主要由乙型和丙型肝炎病毒所致; 非感染性肝病则主要包括酒精性、药物性、代谢性、自身免疫性及遗传性肝病等。目前, 我国的主要危害仍是感染性肝病, 其中首推慢性乙型肝炎 (CHB) 及其所致相关肝病。本文重点就该病的中医及中西医结合研究做一回顾与展望。

1 慢性肝病的中医、中西医结合研究

古人对肝病的认识与治疗主要集中在“胁痛”“黄疸”“积证”和“鼓胀”等病中, 分别创立了一贯煎、茵陈蒿汤、大黄廑虫丸、鳖甲煎丸等名方, 一直沿用并影响着后世。受限于时代发展, 病因的发现与治疗未有大的进步。至近现代, 由于生物学及其他学科的迅猛发展, 肝病的病因研究取得了较大进步, 对一些常见的感染性和非感染性肝病的病因及病理有了逐渐清晰的认识。诺贝尔生理学或医学奖获得者布隆伯格 (Baruch Samuel Blumberg) 于 1963 年在澳大利亚土著人血清中首次发现了澳大利亚抗原 (Australia Antigen), 1974 年被正式定名为乙型肝炎表面抗原 (HBsAg), 成为诊断乙型肝炎病毒感染的经典标志物, 从而开辟了乙型肝炎研究的新时代。

在 HBsAg 发现后, 不少国家 (尤其是高流行区国家) 纷纷将乙型肝炎及其所致肝病作为重要的研究方向, 对该病防控重要性的认识上升至国家层面。我国卫生部及国家中医药管理局分别从“六五”开始将乙型肝炎及其所致肝病列为国家攻关项目直至“十一五”到“十三五”纳入国家重

基金项目: “十二五”国家重大传染病防治专项 (2012ZX10005004)

* 通讯方式: yeyongan@vip.163.com; (010) 84013212

大传染病防治专项, 成为我国 16 个重大专项之一, 真正进入国家战略层级为国家生物安全提供应急与保护。

在“六五”至“八五”攻关项目中, 针对慢性重型肝炎的研究, 汪承柏创用了“凉血活血重用赤芍”的治疗思路, 在“六五”项目“中医中药治疗重度黄疸肝炎”课题中, 治疗血热血瘀型重度黄疸肝炎, 退黄显效率为 92.8%^[8]。在“七五”期间精简处方, 筛选出赤芍等四味中药, 提示退黄率与大处方疗效相似, 中西医结合治疗乙型重型肝炎取得了较好的疗效^[9], 并在“八五”期间列为新药研究, 治疗重症淤胆型肝炎总有效率为 89.7%^[10]。

王伯祥在“六五”期间研制的“乙型肝炎一号方”采用多法联用的治法, 在提高病毒血清及核酸应答率、肝脏生化学及组织学应答率方面均有较好的效果^[11]。实验研究亦证实了“七五”攻关研究形成的“乙型肝炎六号方”对于促进肝细胞修复并增强其功能及保护肝细胞膜并抑制病毒复制的综合作用^[12]。

此外, 王伯祥团队在肝硬化与血瘀证的临床与实验研究方面开展了卓有成效的工作, 发现肝血瘀阻证是贯穿肝硬化不同阶段的共同病理基础^[13], 通过观察血清中人前胶原肽 III (HPC III)、透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN), 发现其与肝血瘀阻证的程度有关, 并可被血府逐瘀汤方剂有效降低^[14], 肝血瘀阻证的程度也与门脉血液动力学有密切的关系^[15]。

上海曙光医院王灵台在主持“七五”攻关期间应用补肾为主的“慢肝一号”“慢肝二号方”, 证实在提高乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg) 和乙型肝炎病毒 DNA (HBV DNA) 的转阴率方面能够发挥一定作用^[16]。

上海曙光医院陈建杰主持的“九五”攻关课题, 开展“清肝冲剂”“补肾冲剂”治疗慢性丙型肝炎的研究, 证实两方在改善不同症状方面均能发挥显著作用, 在丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 复常, 总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB) 升高, 肝脏组织学炎症及纤维化积分下降方面具有显著疗效^[17], 其丙肝病毒 RNA (HCV RNA) 转阴率与干扰素相仿^[18-19], 是中医药治疗慢性丙型肝炎的积极尝试。

刘平研究团队首先报道了桃仁提取物和冬虫夏草菌丝对血吸虫病肝纤维化及肝炎后肝硬化的治疗

效果^[20], 在此基础上形成的“扶正化瘀方”^[21]及在“八五”攻关期间研究与阳性药“大黄廑虫丸”对照, 证实该方在改善肝功能、临床症状及血清单胺氧化酶 B (MAO-B)、金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP)、III 型前胶原肽 (P-III-P)、IV 型胶原 (IV-C)、层粘连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA) 等纤维化血清学指标方面的作用, 某些指标改善优于阳性对照药^[22]。

在“九五”攻关期间, 刘平团队对丹参酸 B、虫草多糖等中药成分的抗肝纤维化作用进行了进一步的深入研究^[23-25]。此外, 刘平主持的科技部重点基础研究 (‘973’项目) 肝硬化“虚损生积”的中医病因学研究, 对理化检查指标和中医症状的相关性进行了研究, 对于中医“证”的生物化学基础进行了探索^[26]。

叶下珠是治疗乙型肝炎的经典药物, 湖北省中医院盛国光主持的国家“九五”攻关课题, 以提高慢性乙型肝炎的 HBeAg 与 HBV DNA 转阴率为研究目标开展攻关, 通过使用“海珠益肝胶囊”以解毒、化痰法治疗慢性乙型肝炎, 取得显著疗效^[27]。

笔者在主持科技部“十五”攻关项目期间, 在文献研究基础上^[28], 开展 1003 例患者的大样本慢性乙型肝炎病例的证候调查, 总结归纳提出慢性乙型肝炎的核心病机为“肝郁脾虚”“肝胆湿热证”^[29], 并在该病中西医结合治疗的结合模式与疗效评价的方式上进行了创新。在主持卫生部重大传染病防治专项“十一五”课题期间, 延续“十五”攻关的成果, 在 ALT $\geq 2 \times$ 正常值上限 (ULN) 慢性乙型肝炎的中西医结合治疗上采取中药复方联合核苷 (酸) 类似物的治疗模式, 开展全国 17 个分中心共 590 例病例的随机对照试验, 提高了 48 周疗程 HBeAg 转阴率 11.78%^[30-32]。同时, 基于多轮德尔斐法并经 600 例临床验证, 制定了慢性乙型肝炎 (ALT $\geq 2 \times$ ULN) 的中医证候及证素诊断标准^[33-35]。

“十一五”期间, 慢性乙型肝炎的中西医结合治疗方案研究课题根据患者的 ALT 水平分为 $\geq 2 \times$ ULN 和 $1 \sim 2 \times$ ULN 两部分。上海中医药大学附属曙光医院高月求团队承担的子课题针对 ALT $1 \sim 2 \times$ ULN 慢乙型肝炎患者的中医证候特征进行了研究^[36], 对西药常规治疗应答率低的临床难点进行攻关, 经 600 例患者的全国多中心随机对照研究, 形成中医、中西医结合治疗方案, 采用灵猫方联合

恩替卡韦, 在抑制乙型肝炎病毒复制, 降低乙型肝炎病毒标志物 HBsAg、HBeAg 表达方面有一定优势^[61]。

在“十一五”期间, 重大传染病防治专项课题针对慢性丙型肝炎的研究由上海中医药大学附属曙光医院陈建杰团队主持, 研究证实中药“扶正解毒法”联合“利巴韦林+干扰素”的标准治疗方案可较西药标准方案提高慢性丙型肝炎的 HCV RNA 转阴率^[62]。

HBV 携带者是 HBV 感染后的特殊人群, 针对该人群的研究可以体现中医“治未病”理念。深圳市中医院周大桥团队主持了“十一五”重大传染病防治专项课题针对 HBV 携带者的中医药研究, 通过对 3000 例乙型肝炎病毒携带者体质与证候调查, 得出“脾肾亏虚、邪伏内郁”是乙型肝炎病毒携带者免疫耐受期中医基本病机的结论^[63], 证实以“补肾健脾、补肾清透”法采取纯中药治疗方案, 在抑制乙型肝炎病毒复制、降低血清 HBsAg、HBeAg 表达方面的作用^[64-65]。

肝衰竭是病毒性肝炎的危重症, 死亡率高, 目前国际上缺乏有效治疗方案, 多以对症支持治疗为主。中国人民解放军三〇二医院李筠团队在主持重大传染病防治专项“十一五”课题期间开展对慢加急性(亚急性)肝衰竭患者中西医结合治疗方案的研究, 共纳入全国 20 个中心的 511 例患者。研究证实, 中医辨证施治联合西药治疗可降低慢加急性(亚急性)肝衰竭患者病死率, 提高临床疗效^[66]。

目前正在进行的国家卫生和计划生育委员会重大传染病防治专项“十二五”课题针对 HBeAg 阳性、HBeAg 阴性慢性乙型肝炎, 难治性丙型肝炎, 慢加急性肝衰竭, HBV 携带者, 乙型肝炎肝纤维化, 轻症肝纤维化及肝硬化分别开展研究, 预期在提高乙型肝炎血清学应答率、肝纤维化(含轻症)及肝硬化的组织学改善率、难治性丙型肝炎 HCV RNA 应答率、HBV 携带者的病毒控制率, 以及进一步降低慢加急性肝衰竭病死率、肝硬化、肝癌发生率及乙型肝炎相关死亡率方面有所突破。其间, 北京中医药大学王庆国主持的“973”项目针对“肝藏血主疏泄”这一中医藏象理论开展了文献研究、生理与实验研究, 丰富了其理论与现代科学内涵, 为临床实践提供了支撑, 如通过生物钟理论对肝脏调控机制的阐释^[67]、对“肝藏血主疏泄”失调产生肝硬化的机理研究^[68]等。

2 机遇、挑战与对策

目前国际上对于乙型肝炎的检测、诊断手段已较为成熟, 以罗氏(Roche)和雅培(Abbott)为代表的公司已各自研发了针对乙型肝炎病毒血清学标记物(HBV-M)的商用试剂, HBsAg 可精确定量^[69-70], HBV DNA 定量采用实时定量聚合酶链反应法进行检测的技术也较为成熟。相比之下, 对于乙型肝炎慢性感染状态尚缺乏根治手段, 包括以核苷(酸)类似物为主的抗病毒治疗和以干扰素为主的免疫调节治疗。目前获批上市的核苷(酸)类似物包括拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦、替诺福韦酯 5 类, 由于该类物质对于病毒复制的原始模板即共价闭合环状 DNA(cccDNA)没有直接作用, 因而较难获得功能性治愈。近年来国内外多项研究结果显示, 对于 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 使用核苷(酸)类似物长期治疗能够将高达 90% 以上的患者血清 HBV DNA 降至不可测范围, 85% 以上的肝酶复常, 延长至 5 年疗程 HBeAg 转换率不足 50%, 而 HBsAg 应答率略提高至不超过 10%^[41-42]。而对于 HBeAg 阴性患者, 5 年的 HBsAg 应答率仅为 5%^[43]。免疫调节治疗主要指干扰素治疗, 经 1 年疗程后长期随访 HBeAg 应答率仅 30% 左右^[44], 相比口服药核苷(酸)类似物而言, 干扰素治疗存在使用不便、患者耐受性差、应用范围受限的问题, 且疗效受基因型影响(A 基因型疗效显著优于其他基因型^[44], 而中国以 C 基因型为主)。2012 年欧洲肝脏学会(EASL)发布的指南将本病的治疗目标归纳为改善生存质量, 减少肝硬化失代偿、肝癌的发生, 从而延长患者生存^[4], 并把疾病的治疗终点归纳为理想终点、满意终点及基本的终点。综上, 目前国际公认的以核苷(酸)类似物和干扰素为主的治疗方案, 仍难以在慢性乙型肝炎的治疗上获得足够满意、稳定的疗效。对于 HBV 携带状态和乙型肝炎相关肝纤维化、肝硬化, 尽管肝脏瞬时弹性检测(如 FibroScan)等方法的推广应用可提高对肝纤维化进展的预测, 但是在治疗上仍然缺乏满意的治疗方案及系统管理。一旦疾病进展为慢加急性肝衰竭, 其死亡率高达 50% 以上, 短期死亡率较肝硬化患者高出约 15 倍^[45], 且内科治疗缺乏特效药物和手段, 强调早期诊断、控制并发症, 有条件进行早期人工肝和肝移植治疗等^[46]。

在传统的核苷(酸)类似物和干扰素之外,

其他类型的乙型肝炎治疗药物正处于临床前研究或临床试验当中, 基于实现根治乙型肝炎的目标, 主要集中在作用于 ccc-DNA 的药物, 包括新的核苷(酸)类、免疫调节剂、作用于 HBV 生命周期各靶点的直接抗病毒药物(DAAs)和治疗性疫苗等几大类, 如激发免疫清除机制的 Toll 样受体 7 (TLR7) 激动剂 GS-9620^[47]、直接入胞干扰病毒合成的 RNA 干扰药物(RNAi) ARC-520^[48]、阻断病毒传播的 HBV 入胞抑制剂 Myrcludex-B^[49]等, 以上药物在降低 HBV DNA 及 HBsAg 水平方面均表现了一定的治疗效果, 通过突破传统的免疫调节和干扰病毒复制的治疗途径, 使乙型肝炎慢性感染者获得功能性治愈的机会。以上研究为慢性乙型肝炎的治疗带来了新的契机, 但仍有待大样本的临床验证及安全性评估。距离临床实际应用还需较长时间, 故仍需要我们对现有的治疗手段进行优化。

干扰素和核苷(酸)类似物的序贯或联合用药, 在抑制 HBV DNA, HBeAg 阴转或血清学转换, 有 HBsAg 的消失或血清转换等方面优于单药药物治疗的报道^[50], 但疗效的确切评价以及成本效益等问题仍有待于进一步评估。

随着 DAAs 问世带来的丙肝革命性的治疗突破, 全球防治乙型肝炎的目标和策略越来越集中于如何根治(治愈)乙型肝炎, 一些专家认为, 联合用药即发挥抗病毒和免疫调节的双重作用, 有可能获得成功。

目前我国乙型肝炎治疗亟待解决的问题, 如临床疗效偏低, 疗效不稳定、肝纤维化及肝硬化进展缺乏有效治疗方案及乙型肝炎相关性肝癌发病率没有明显下降等问题, 也是世界各国所面临的重大临床问题。在西医尚无成熟治疗方案或缺乏针对性治疗的 HBV 携带者、乙型肝炎肝纤维化、轻症肝纤维化及肝硬化、肝衰竭等疾病防控方面形成具有自主知识产权的治疗方案时, 合理使用中医药资源, 发挥中医“辨证论治”及“未病先防、既病防变”的特色理念, 通过中医、中西医结合方案, 在慢性乙型肝炎的治疗上填补现有方案的空白, 突破西药的疗效瓶颈, 将使我国在乙型肝炎及其相关疾病的阻断、治疗、逆转上具有国际竞争力。在后续研究中, 可能形成的具体突破包括提高对 HBV 携带者的病毒控制, 提高慢性乙型肝炎患者的血清学应答率, 降低停药复发率, 干预轻症肝纤维化的进展, 阻断、逆转乙型肝炎相关肝纤维化, 降低肝硬化失代偿和原发性肝癌发生率, 延缓肝硬化失代偿及其

并发症, 降低肝衰竭病死率等方面。以上突破均需要通过严谨设计的随机对照试验研究加以验证。

针对慢性乙型肝炎及其相关疾病的治疗, 应是分阶段、有重点、立体推进的一项系统工程。针对这一难治性疾病, 仅靠西医或中医的单独治疗都难以获得理想的效果。治疗思路, 应当在充分认识疾病特点的同时, 考虑内因与外因的协同。具体到治疗上, 一是应继续充分发挥中医药调控机体免疫功能的传统优势, 开展深入研究; 二是将免疫调节与西药抗病毒结合起来, 开展多种形式的中西医结合研究, 寻找切入点, 优化治疗方案; 三是多学科融合, 紧跟科学发展的前沿, 大胆引进新的理论、方法和技术来武装自己, 重视包括宿主因素在内的疗效相关因素的分析与发掘, 借鉴多种思路与方法, 如丙肝的应答指导治疗(RGT), 使治疗方案有更强的针对性, 从而提高疗效。

经过数个“五年计划”的持续攻关, 中医肝病研究在病毒性肝炎及其所致相关肝病的治疗方面取得了一系列成果, 获得了一批高质量的临床数据, 梳理出中医及中西医结合治疗慢性肝病的优势点及切入点, 中医药在改善肝功能、调节免疫、抗肝纤维化、治疗肝癌前病变、提高终末期肝病患者生存质量及延长生命等方面具有优势。如何保持和发挥好这些优势仍需要我们做大量的工作。

3 结语

我们在构建国家重大传染病防治专项“十一五”至“十三五”中医药防治病毒性肝炎研究方案过程中, 思考最多的是如何通过原创性研究充分发挥中医药优势。在屠呦呦教授获得 2015 年度诺贝尔生理学或医学奖之际, 我们更要思考的是中国人科研工作的原创性与先进性, 在慢性肝病的某些领域, 中医、中西医结合研究通过严谨的设计、扎实的工作, 应向从追赶世界的步伐到领跑世界的步伐迈进, 我们应当为此而努力。

参考文献

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. Vaccine, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [3] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3-4.

- [4] 贾继东. 我国乙肝治疗的成绩、问题和挑战 [N]. 中国医学论坛报, 2015-08-04.
- [5] 汪承柏. 中医中药治疗重度黄疸肝炎的研究思路 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1998, 8(1): 1-2.
- [6] 汪承柏, 向居正, 许家璋, 等. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎 122 例观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(4): 203-206.
- [7] 汪承柏. 中西医结合治疗重症淤胆肝炎、慢性重型肝炎思路方法与用药研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1998, 8(S1): 240-243.
- [8] 王伯祥. 中医中药治疗慢性乙型肝炎课题研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1991, 1(1): 10-12.
- [9] 王伯祥, 李延福, 李景渊, 等. “乙肝六号”抗肝炎作用机制的实验研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1991, 1(2): 16-18.
- [10] 唐智敏, 辛伟, 瞿晓东, 等. 肝硬化肝功储备力与中医证型演变的关系 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1993, 3(4): 5-7.
- [11] 唐智敏, 茹清静, 张振鄂, 等. 肝血瘀阻与肝纤维化关系的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 81-83.
- [12] 唐智敏, 郑秀英, 黄学军, 等. 肝病血瘀证与门脉血流动力学的关系 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(4): 216-217.
- [13] 王灵台, 陈建杰, 张鸿祥, 等. 慢肝方治疗慢性活动性乙型肝炎 197 例临床观察 [J]. 中医杂志, 1989, 30(2): 27-29.
- [14] 任进余, 王灵台, 陈建杰, 等. 清肝冲剂与补肾冲剂治疗慢性丙型肝炎的疗效对比研究(摘要) [C] // 中国中西医结合学会肝病学会. 第九次全国中西医结合肝病学术会议论文集. 乌鲁木齐: 第九次全国中西医结合肝病学术会议, 2000: 70.
- [15] 陈建杰, 王灵台, 任进余, 等. 清肝冲剂对慢性丙型肝炎的作用研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(4): 195-197.
- [16] 陈建杰, 王灵台, 任进余, 等. 补肾冲剂治疗慢性丙型肝炎的临床研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(6): 334-335.
- [17] 王玉润. 中医药治疗晚期血吸虫病肝硬化的回顾和展望 [J]. 上海中医药杂志, 1985(6): 7-10.
- [18] 刘平, 刘成, 胡义扬, 等. 扶正化瘀方治疗肝炎后肝硬化的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(8): 459-462.
- [19] 刘平, 刘成, 陈高朝, 等. 扶正化瘀 319 方治疗慢性乙型肝炎及其对纤维化血清学指标的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(10): 588-592.
- [20] 刘平, 朱大元, 胡义扬, 等. 丹参酸乙抗慢性乙型肝炎肝纤维化的研究 [J]. 医学研究通讯, 2003, 32(2): 16-17.
- [21] 方步武, 刘平, 刘成, 等. 虫草多糖抗免疫损伤性大鼠肝纤维化的作用及其机理研究 [J]. 上海中医药杂志, 2000, 35(9): 37-40.
- [22] 袁继丽, 张华, 王磊, 等. 乙型肝炎后肝硬化患者中医证候要素的生物化学特征 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(4): 374-381.
- [23] 盛国光, 黄育华, 张建军, 等. 海珠益肝胶囊治疗慢性乙型肝炎近期疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(2): 136-137.
- [24] 叶永安, 江锋, 赵志敏, 等. 慢性乙型肝炎中医证型分布规律研究 [J]. 中医杂志, 2007, 48(3): 256-258.
- [25] 叶永安, 田德录, 蒋健, 等. 慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2ULN) “肝郁脾虚”、“肝胆湿热”证候辨证诊断研究 [C] // 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 第十八次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编. 深圳: 第十八次全国中西医结合肝病学术会议, 2009: 41-48.
- [26] 叶永安, 邵凤珍, 周大桥, 等. 中药联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎随机对照研究 [C] // 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 第二十次全国中西医结合肝病学术会议论文集. 张家界: 第二十次全国中西医结合肝病学术会议, 2011: 8.
- [27] 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.
- [28] 叶永安, 茹淑瑛. 慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2 $\times$ ULN) 中医证素诊断标准 [J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1799-1800.
- [29] 叶永安, 茹淑瑛. 慢性乙型肝炎(ALT $\geq$ 2 $\times$ ULN) 中医证候诊断标准 [J]. 中医杂志, 2015, 56(1): 89-90.
- [30] 高月求, 李曼, 刘顺庆, 等. 慢性乙型肝炎(ALT 1 ~ 2 $\times$ ULN) 中医证候分布规律的研究 [C] // 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 第二十一次全国中西医结合肝病学术会议论文. 昆明: 第二十一次全国中西医结合肝病学术会议, 2012: 116.
- [31] 孙学华, 朱晓骏, 高月求, 等. 灵猫方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(6): 42-44.
- [32] 聂红明, 陈建杰, 王成宝, 等. 扶正解毒方联合标准方案治疗基因 1 型慢性丙型肝炎的前瞻性研究 [J]. 传染病信息, 2012, 25(3): 170-173.
- [33] 邢宇锋, 张晓晖, 陈英杰, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者中医证候分布规律调查及病机探讨 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(4): 196-199.
- [34] 陈英杰, 童光东, 贺劲松, 等. 补肾健脾方对 HBeAg 阳性乙型肝炎病毒携带者的抗病毒疗效 [J]. 中西医结合肝

- 病杂志, 2012, 22(4): 200-204.
- [5] 陈英杰, 李慧贞, 童光东, 等. 补肾清透方对 e-抗原阳性乙肝病毒携带者的抗病毒疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 283-288.
- [6] 王立福, 李筠, 李丰衣, 等. 中医辨证联合西药治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭多中心随机对照研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(22): 1922-1925.
- [7] 杨阳, 马淑然, 王庆国, 等. 从生物钟理论探讨“肝藏血、主疏泄”的季节性调控机制 [J]. 中医杂志, 2012, 53(22): 1891-1895.
- [8] 薛晓琳, 王天芳, 李昕, 等. 从“肝藏血主疏泄”功能失调角度探讨肝硬化的发生机理 [J]. 世界中医药, 2013, 8(2): 121-124.
- [9] Maylin S, Boyd A, Martinot-Peignoux M, et al. Quantification of hepatitis B e antigen between Elecsys HBeAg and Architect HBeAg assays among patients infected with hepatitis B virus [J]. J Clin Virol, 2013, 56(4): 306-311.
- [10] Wursthorn K, Jaroszewicz J, Zacher BJ, et al. Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum [J]. J Clin Virol, 2011, 50(4): 292-296.
- [11] Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2010, 51(2): 422-430.
- [12] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. Lancet, 2013, 381(9865): 468-475.
- [13] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 Years [J]. Gastroenterology, 2006, 131(6): 1743-1751.
- [14] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b [J]. Gastroenterology, 2008, 135(2): 459-467.
- [15] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1426-1437.
- [16] 李兰娟, 段钟平. 肝衰竭诊治指南(2012年版) [J]. 中华移植杂志(电子版), 2013, 7(1): 48-56.
- [17] Lanford RE, Guerra B, Chavez D, et al. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees [J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1508-1517.
- [18] Haussecker D. Current issues of RNAi therapeutics delivery and development [J]. J Control Release, 2014, 195: 49-54. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.07.056.
- [19] Volz T, Allweiss L, Ben MBarek M, et al. The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus [J]. J Hepatol, 2013, 58(5): 861-867.
- [20] Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial) [J]. J Hepatol, 2014, 61(4): 777-784.

(收稿日期: 2015-11-01)

编辑: 柴倩云

欢迎订阅 2016 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R) 是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 荣获第二届、第三届新闻出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 15.00 元, 全年 360 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: M140)。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。网址: <http://zzyz.chinajournal.net.cn>。