

## · 临床论著 ·

## 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察

王 姬<sup>1,2</sup> 盛吉芳<sup>1</sup> 周建芳<sup>2</sup> 谢固雅<sup>2</sup> 汪亚芬<sup>2</sup>

**摘要** **目的** 观察扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效及安全性。**方法** 采用前瞻性病例对照研究方法,155 例乙型肝炎肝硬化患者以随机数字表法分成对照组 77 例和治疗组 78 例。对照组予恩替卡韦(ETV)治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用扶正化瘀胶囊治疗。观察 2 组患者治疗 48 周、72 周的临床疗效总有效率,并分别比较 2 组肝功能指标、HBV-DNA、肝纤维化四项(透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原和层粘连蛋白)、肝硬度值及超声影像学三项(门静脉内径、脾脏长度和脾脏厚度)的改变。**结果** 治疗 48 周、72 周治疗组总有效率分别为 87.18%(68/78)和 92.31%(72/78),高于对照组同期的 71.43%(55/77)和 77.92%(60/77),差异有统计学意义( $\chi^2=5.868, 6.346, P<0.05$ )。ALT/AST、TBIL 复常率及 HBV-DNA 转阴率:治疗 48 周两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗 72 周治疗组高于对照组( $P<0.05$ )。肝纤维化四项:两组治疗 48、72 周与本组治疗前比较、治疗 72 周与本组治疗 48 周比较均明显下降( $P<0.05$ ),治疗 72 周治疗组低于对照组( $P<0.05$ )。肝硬度值、门静脉内径、脾脏长度和脾脏厚度:治疗组治疗 48 周和 72 周、对照组治疗 72 周与本组治疗前比较明显下降( $P<0.05$ ),治疗组治疗 72 周与本组治疗 48 周及对照组同期比较明显下降( $P<0.05$ )。两组未见明显不良反应。**结论** 扶正化瘀胶囊联合 ETV 治疗乙型肝炎肝硬化,疗效明显优于单用 ETV,且安全性好。

**关键词** 扶正化瘀胶囊;恩替卡韦;乙型肝炎肝硬化

Efficacy Observation of Fuzheng Huayu Capsule Combined with Entecavir in the Treatment of Hepatitis B Cirrhosis WANG Ji<sup>1,2</sup>, SHENG Ji-fang<sup>1</sup>, ZHOU Jian-fang<sup>2</sup>, XIE Gu-ya<sup>2</sup>, and WANG Ya-fen<sup>2</sup> 1 Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, Medical School, Zhejiang University, Hangzhou (310003); 2 Department of Infectious Diseases, Fenghua District People's Hospital of Ningbo City, Zhejiang (315500)

**ABSTRACT** **Objective** To observe the efficacy and safety of Fuzheng Huayu Capsule (FHC) combined with entecavir in the treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** Prospective case-control study was used. Totally 155 hepatitis B liver cirrhosis patients were assigned to the control group (77 cases) and the treatment group (78 cases) by random figure table. Patients in the control group were treated with entecavir (ETV), while those in the treatment group additionally took FHC. The total effective rate of the 2 groups was observed at week 48 and 72 after treatment. The changes of liver function indices, HBV-DNA, hepatic fibrosis indices (hyaluronic acid, type III procollagen, type IV collagen and laminin), liver stiffness measurement (LSM), and the three ultrasound imaging (the internal diameter of the portal vein, the length of the spleen and the thickness of the spleen) were compared. **Results** After 48 and 72 weeks of treatment, the total effective rate of the treatment group was 87.18% (68/78) and 92.31% (72/78), higher than those of the control group [71.43% (55/77) and 77.92% (60/77),  $\chi^2=5.868, 6.346, P<0.05$ ]. There was no statistical difference in the normal rate of ALT/AST and TBIL and HBV-DNA negative rate between the two groups at week 48 ( $P>0.05$ ). They were higher in the treatment

作者单位: 1. 浙江大学医学院附属第一医院感染科(杭州 310003); 2. 浙江省宁波市奉化区人民医院感染科(浙江 315500)

通讯作者: 盛吉芳, Tel: 13600519200, E-mail: jifang\_sheng@zju.edu.cn

DOI: 10.7661/j. cjim. 20180606. 135

group than in the control group at week 72 ( $P < 0.05$ ). Four items of liver fibrosis: There existed statistical difference in the two groups between before treatment and after treatment of 48 and 72 weeks respectively ( $P < 0.05$ ). There existed statistical difference in the two groups between post-treatment 48 weeks and post-treatment 72 weeks ( $P < 0.05$ ). They were lower in the treatment group than in the control group at week 72 ( $P < 0.05$ ). The liver fibrosis value, the internal diameter of the portal vein, the length of the spleen and the thickness of the spleen: They decreased more obviously in the treatment group at week 48 and 72 and in the control group at week 72, as compared with those before treatment in the same group ( $P < 0.05$ ). They decreased more obviously in the treatment group at week 72, as compared with those at week 48 and the control group at week 72 ( $P < 0.05$ ). No adverse reaction occurred in the two groups.

**Conclusions** The effect of FHC combined with ETV in the treatment of hepatitis B cirrhosis was obviously better than that of ETV alone, and the safety was good.

**KEYWORDS** Fuzheng Huayu Capsule; entecavir; hepatitis B liver cirrhosis

乙型肝炎肝硬化是由慢性乙型肝炎(CHB)病情发展所导致,中间环节是肝纤维化,而乙肝病毒(HBV)感染引起的肝脏炎症反应是慢性乙型肝炎纤维化的重要原因<sup>[1]</sup>。故抑制乙肝病毒复制、阻断或逆转肝纤维化,对延缓肝硬化的进展及原发性肝癌的发生具有重大意义<sup>[2]</sup>。核苷(酸)类药物可有效抑制乙肝病毒复制,控制肝脏炎症反应、减轻肝纤维化。但并不能解决所有肝纤维化及肝硬化问题<sup>[3]</sup>。中药治疗存在其独特优势,同时中药复方具有多靶点综合作用,国内不少专家注重中医药特色,采用中西医结合治疗乙肝肝硬化,临床疗效得到肯定<sup>[4,5]</sup>。笔者采用前瞻性随机对照研究的方法,应用扶正化瘀胶囊联合核苷类药物恩替卡韦(ETV)治疗乙肝肝硬化患者 78 例,取得了较好的疗效及安全性,可为临床医生选择治疗方案提供参考依据。现报道如下。

### 资料与方法

**1 诊断标准** 乙型肝炎肝硬化的诊断参照中华医学会肝病学分会及感染病学分会修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》<sup>[6]</sup>:(1)患者 HBsAg 阳性, HBeAg 阳性或阴性;(2) HBV-DNA  $> 1\ 000\ \text{IU/mL}$ , ALT 异常;(3)肝功能 Child-Pugh 分级<sup>[7]</sup>均为 A、B 级;(4)肝纤维化指标:透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LN),4 项中至少有 2 项明显异常。

**2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)符合乙型肝炎肝硬化的诊断标准;(2)年龄 30 ~ 60 岁;(3)自愿参加本次临床研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心肺肾疾病、精神病、血液系统疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、艾滋病者;(2)妊娠期和哺乳期女性;(3)过敏体质者;(4)近期已接受过其他抗

病毒或免疫调节治疗;(5)近期已进行或将要进行较大手术者。

**3 剔除及脱落标准** 剔除标准:(1)纳入后发现不符合上述纳入标准者;(2)治疗过程中漏服药、错服药、擅自服用规定范围以外的其他药物而影响有效性及安全性评价者。脱落标准:(1)治疗过程中依从性差,复诊不及时、中途提出退出试验或失访者;(2)治疗过程中出现严重药物不良反应被迫停药者。

**4 一般资料** 选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月在宁波市奉化区人民医院感染科诊治的患者为研究对象,共纳入患者 163 例,由经过专业培训的统计工作者用计算机生成随机数字表,采用随机号码表法抽取样本,将患者分为对照组和治疗组。对照组 82 例:男性 49 例,女性 33 例;年龄 31 ~ 60 岁,平均  $(43.53 \pm 7.38)$  岁;Child A 级 55 例,Child B 级 27 例;病程 10 ~ 15 年,平均  $(8.35 \pm 2.52)$  年。治疗组 81 例:男性 50 例,女性 31 例;年龄 30 ~ 59 岁,平均  $(42.86 \pm 8.12)$  岁;Child A 级 56 例,Child B 级 25 例;病程 11 ~ 16 年,平均  $(8.19 \pm 2.98)$  年。两组患者性别、年龄、肝硬化病情及病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本试验通过宁波市奉化区人民医院伦理委员会审核(No. 2018W005)。

**5 治疗方法** 两组患者均给予 ETV(中美上海施贵宝制药有限公司,每片 0.5 mg,生产批号:AAT8335)0.5 mg/d 口服抗病毒治疗,治疗组加用扶正化瘀胶囊(上海黄海制药有限责任公司,成分:丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、制五味子,每粒 0.3 g,生产批号:160523)5 粒/次,3 次/d 治疗。疗程 72 周。两组患者均未使用甘草酸类或其他降酶类护肝药。

6 观察指标及检测方法 (1)肝功能指标:两组患者于治疗前及治疗后每 4 周检测 1 次 ALT/AST 和总胆红素(TBIL),采用全自动生化分析仪检测;(2)病毒学指标:治疗前及治疗后每 12 周检测 1 次 HBV-DNA,采用荧光定量 PCR 法,检测下限为 <100 IU/mL;(3)肝纤维化指标:治疗前及治疗后每 12 周检测 1 次 HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 和 LN,采用放射免疫法检测;(4)肝硬度值测定:治疗前及治疗后每 12 周检测 1 次,应用法国 Echosens 公司生产的 Fibroscan 仪器检测;(5)彩色多普勒超声影像学指标:治疗前及治疗后 48 周、72 周各检测 1 次门静脉内径、脾脏长度和脾脏厚度,应用多功能超声诊断仪(型号 GELOG IQ-V5)检测;(6)药物不良反应:观察用药期间两组患者消化道反应、过敏反应、白细胞下降及尿色异常等药物不良反应发生情况。

7 疗效判定标准 参照参考文献[8],在治疗 48 周、72 周分别进行疗效评定。(1)显效:临床症状消失、肝功能恢复正常、肿大的肝脾回缩、肝纤维化指标(HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 和 LN)2 项以上测定值较治疗前下降≥50%;(2)有效:临床症状改善、肝功能基本恢复正常、肿大的肝脾有缩小、肝纤维化指标 2 项以上测定值较治疗前下降≥30%;(3)无效:自觉症状、肝功能指标及肝纤维化指标均无改善。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

8 统计学方法 将所有数据均录入 excel 2007 表,采用双录入并应用数据透视表核对无误,采用 SPSS 22.0 软件包进行统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两独立样本均数比较采用  $t$  检验;计数资料采用例数(百分比)表示,两组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况(图 1) 治疗过程中,对照组及治疗组均有脱落及剔除病例,最终进入数据分析共 155 例,对照组 77 例,治疗组 78 例。

2 两组患者临床疗效比较(表 1) 治疗组治疗 48 周、72 周后总有效率分别为 87.18%(68/78)和

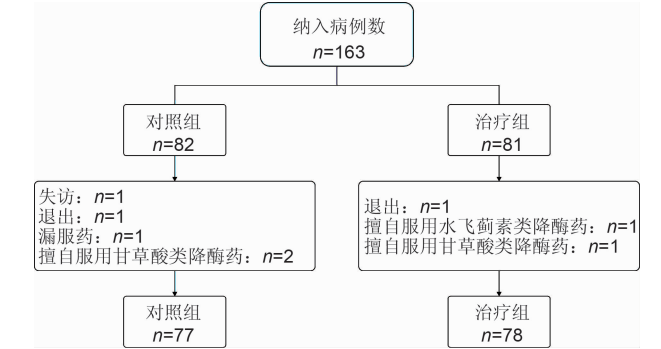


图 1 病例完成流程图

92.31%(72/78),高于对照组同期的 71.43%(55/77)和 77.92%(60/77),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.868, 6.346, P < 0.05$ )。

3 两组患者肝功能及病毒学指标比较(表 2) ALT/AST、TBIL 复常率及 HBV-DNA 转阴率,治疗 48 周两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 72 周,治疗组高于对照组( $\chi^2 = 4.214, 5.449, 4.141, P < 0.05$ )。

4 两组患者肝纤维化指标比较(表 3) 治疗 48 周两组患者肝纤维化指标(HA、LN、PC-Ⅲ和Ⅳ-C)较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),且治疗组较对照组下降,但两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 72 周两组各指标较本组治疗前及治疗 48 周下降( $P < 0.05$ ),治疗组较对照组下降明显( $P < 0.05$ )。

5 两组患者肝硬度值及超声影像学结果比较(表 4) 治疗组治疗 48 周和 72 周,对照组治疗 72 周肝硬度值、门静脉内径、脾脏长度和脾脏厚度均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),对照组治疗 48 周与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组治疗 72 周各指标较本组治疗 48 周及对照组同期明显下降( $P < 0.05$ )。

6 两组患者药物不良反应发生情况比较 两组患者服药期间均未发生血常规、肾功能、尿常规等异常反应,无严重腹胀、纳差及呕吐等消化道反应,仅对照组有 2 例患者出现恶心不适感,经对症处理后症状缓解,未影响继续用药。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 时间      | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效        |
|----|----|---------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 治疗 | 78 | 治疗 48 周 | 45(57.69) | 23(29.49) | 10(12.82) | 68(87.18)* |
|    |    | 治疗 72 周 | 59(75.64) | 13(16.67) | 6(7.69)   | 72(92.31)  |
| 对照 | 77 | 治疗 48 周 | 37(48.05) | 18(23.38) | 22(28.57) | 55(71.43)  |
|    |    | 治疗 72 周 | 45(58.44) | 15(19.48) | 17(22.08) | 60(77.92)  |

注:与对照组同期比较,\* $P < 0.05$



表 2 两组患者肝功能及病毒学指标比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 时间      | ALT/AST 复常   | TBIL 复常      | HBV - DNA 转阴 |
|----|----|---------|--------------|--------------|--------------|
| 治疗 | 78 | 治疗 48 周 | 72 (92.31)   | 66 (84.62)   | 65 (83.33)   |
|    |    | 治疗 72 周 | 75 (96.15) * | 72 (92.31) * | 73 (93.59) * |
| 对照 | 77 | 治疗 48 周 | 64 (83.12)   | 59 (76.62)   | 60 (77.92)   |
|    |    | 治疗 72 周 | 67 (87.01)   | 61 (79.22)   | 64 (83.12)   |

注：与对照组同期比较，\**P* < 0.05

表 3 两组患者肝纤维化指标比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间      | HA              | LN              | PC - III        | IV - C          |
|----|----|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 治疗 | 78 | 治疗前     | 270.3 ± 98.5    | 218.6 ± 38.6    | 188.6 ± 43.3    | 185.3 ± 37.2    |
|    |    | 治疗 48 周 | 119.5 ± 85.4 *  | 142.0 ± 25.3 *  | 131.2 ± 32.9 *  | 123.1 ± 27.2 *  |
|    |    | 治疗 72 周 | 58.6 ± 29.8 *△▲ | 78.6 ± 21.3 *△▲ | 79.9 ± 29.1 *△▲ | 69.4 ± 31.8 *△▲ |
| 对照 | 77 | 治疗前     | 275.4 ± 100.3   | 225.0 ± 37.1    | 185.3 ± 37.3    | 179.8 ± 41.6    |
|    |    | 治疗 48 周 | 139.6 ± 74.9 *  | 161.6 ± 35.5 *  | 153.8 ± 41.6 *  | 143.2 ± 35.9 *  |
|    |    | 治疗 72 周 | 87.3 ± 31.2 *△  | 99.8 ± 27.6 *△  | 121.5 ± 37.2 *△ | 97.2 ± 31.8 *△  |

注：与本组治疗前比较，\**P* < 0.05；与本组治疗 48 周比较，△*P* < 0.05；与对照组同期比较，▲*P* < 0.05

表 4 两组患者肝硬度值及超声影像学结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间      | 肝硬度值(kPa)        | 门静脉内径(mm)        | 脾脏长度(mm)          | 脾脏厚度(mm)         |
|----|----|---------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| 治疗 | 78 | 治疗前     | 21.03 ± 3.62     | 14.68 ± 1.22     | 123.15 ± 3.94     | 48.82 ± 2.41     |
|    |    | 治疗 48 周 | 15.43 ± 2.87 *   | 13.78 ± 1.27 *   | 114.21 ± 4.35 *   | 41.22 ± 2.29 *   |
|    |    | 治疗 72 周 | 10.98 ± 2.79 *△▲ | 12.76 ± 1.23 *△▲ | 106.93 ± 2.86 *△▲ | 36.53 ± 2.18 *△▲ |
| 对照 | 77 | 治疗前     | 20.95 ± 3.71     | 14.66 ± 1.25     | 125.57 ± 4.12     | 48.76 ± 2.35     |
|    |    | 治疗 48 周 | 17.39 ± 2.48     | 14.01 ± 1.43     | 119.38 ± 3.69     | 44.83 ± 1.69     |
|    |    | 治疗 72 周 | 14.85 ± 3.38 *   | 13.38 ± 1.08 *   | 112.23 ± 2.98 *   | 40.19 ± 2.54 *   |

注：与本组治疗前比较，\**P* < 0.05；与本组治疗 48 周比较，△*P* < 0.05；与对照组同期比较，▲*P* < 0.05

讨 论

肝纤维化及肝硬化曾被认为是不可逆转的,但近年来大量研究<sup>[9,10]</sup>证实了抗 HBV 治疗在肝纤维化及肝硬化中的疗效。临床上抗 HBV 治疗主要是应用核苷(酸)类药物抑制 HBV 的复制,阻断或延缓炎症的进展,改善肝脏组织学评分及降低肝纤维化程度<sup>[11]</sup>,但由于不能彻底清除病毒的共价闭合环状 DNA 等原因,停药后病毒极易反跳,故需长期服药<sup>[12]</sup>,而长疗程治疗势必造成患者依从性下降、药物不良反应增加,甚至出现耐药现象。目前研究发现,部分患者即使获得病毒学应答后仍有肝纤维化的发生与进展<sup>[13]</sup>,因此在强效抗病毒基础上,采取中西医结合治疗方法减缓或阻断肝纤维化的进展,乃至肝纤维化及肝硬化发生逆转,已成为治疗的新趋势。

中医学认为,肝硬化的基本病因是“气阴两虚、瘀血阻络”,症见面色晦暗,两胁胀痛、腰膝酸软,疲倦乏力,头晕目涩等,因此,中医辨证施治以“益气养阴、活血化瘀、益精养肝”为主<sup>[14]</sup>。扶正化瘀胶囊由丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、制五味子 6 味中药材组成,研究证实,扶正化瘀胶囊不仅可

以抑制肝纤维化的进展,还具有促进肝纤维化逆转的功能<sup>[15,16]</sup>。现代药理学研究已证实,虫草菌丝提取物具有提高机体免疫力的作用<sup>[17]</sup>,能够调节特异性 T 细胞免疫和抑制脂质过氧化,从而发挥抗肝纤维化的作用。丹参具有活血养血的作用,能够调节微循环流态及提高肝内胶原酶的活性,促进胶原蛋白的降解<sup>[18]</sup>。桃仁助绞股蓝以活血化瘀、软坚散结;松花粉益气收敛润燥,共奏降解胶原、软肝缩脾之功效<sup>[19]</sup>。制五味子具有消炎作用,可以促进肝细胞的修复、再生,抑制肝脏受损<sup>[20]</sup>。

国内研究表明,扶正化瘀胶囊通过减轻肝脂质过氧化损伤,下调 TGF-α 及 TGFR1 的表达,从而抑制肝细胞凋亡<sup>[21]</sup>;通过抑制细胞因子 TGF-β1 的表达和肝星状细胞分泌胶原,抑制肝星状细胞的活化增殖,提高肝间质胶原酶的活性,从而发挥抗肝纤维化的作用<sup>[22]</sup>。同时,扶正化瘀胶囊还具有调整机体免疫功能的平衡而促进肝脏内 HBV 的清除<sup>[23]</sup>。本研究与国内其他研究的不同之处在于,本研究表明扶正化瘀胶囊与 ETV 联合使用不仅能够改善肝纤维化指标,且对减低肝脏弹性硬度值、改善肝脾影像学异常均具有很好的疗效,且应用疗程越长(72 周)效果更佳。肝脏硬度

值测定是目前诊断肝纤维化程度的重要无创检测手段,治疗组的肝硬度值、门静脉内径、脾脏长度和脾脏厚度改善均较对照组更明显,提示扶正化瘀胶囊能够缩小门静脉内径、缩小肿大的脾脏、降低门脉压力,对肝脏门脉系统的血流动力学亦有改善作用<sup>[24]</sup>。且本次试验过程中患者未出现较严重药物不良反应,说明长期联合用药的安全性可靠。

综上所述,扶正化瘀胶囊联合 ETV 治疗乙型肝炎肝硬化,疗效明显优于单用 ETV。此方案具有科学、安全、实用性,值得临床医生推广应用。

利益冲突:无。

### 参 考 文 献

- [1] 吴畏. 恩替卡韦联合软肝化纤丸治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化疗效观察[J]. 天津药学, 2015, 27(2): 49-50.
- [2] 胡忠辉, 吴元华. 恩替卡韦联合丹参酮胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化肝纤维化疗效分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(3): 243-246.
- [3] Honda K, Seike M, Murakami K, et al. Benefits of nucleos(t)ide analog treatments for hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. World J Hepmol, 2015, 7(22): 2404-2410.
- [4] 田玉岭, 朱晓云, 殷卫卫, 等. 扶正化瘀胶囊序贯联合核苷(酸)类似物对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(7): 514-518.
- [5] 杨增强, 陈悦, 吴文琴, 等. 九味肝泰联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎早期肝硬化患者肝纤维化及肝功能的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(6): 1191-1194.
- [6] 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(1): 13-24.
- [7] 孙晓岚, 门琼, 姚晖, 等. 肝硬化 Child-Pugh 分级中 ARFI 的应用及肝固有动脉血流动力学变化临床意义的初步研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(6): 589-593.
- [8] 张晶. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的效果评价[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(4): 87-88.
- [9] 蒲春文, 刘威, 李梅, 等. 慢性乙型肝炎的长期抗病毒治疗可逆转肝硬化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8(4): 577-579.
- [10] 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.
- [11] 朱艳萍, 胡欣欣, 袁灵, 等. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化相关并发症的影响研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(41): 94-97.
- [12] 王春颖, 刘成永, 周冬青, 等. 乙型肝炎患者抗病毒治疗过程中肝组织 HBV cccDNA 与血清学标志物变化的动态变化研究[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(7): 44-46, 56.
- [13] 洪仲思, 陈奕仲, 刘健, 等. 扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化脾功能亢进及抗肝纤维化疗效观察[J]. 中药材, 2014, 37(6): 1103-1106.
- [14] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 54-59.
- [15] 唐翠兰, 周舟, 施维群. 扶正化瘀胶囊对瘀血阻络肝肾不足型慢性乙型肝炎肝纤维化患者外周血单个核细胞中 TGF- $\beta_1$ /BMP-7 比值的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 20-24.
- [16] Gu J, Zhang Q, Xue D, et al. A randomized controlled study of Fuzheng Huayu Capsule for prevention of esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 5(3): 49-60.
- [17] 吴眉, 徐列明. 扶正化瘀胶囊对抗病毒有效的乙型肝炎肝硬化患者外周血细胞因子的调节[J]. 肝脏, 2017, 22(12): 1094-1097.
- [18] 高兵. 丹参的药理作用及临床应用分析[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(1): 196-197.
- [19] 侯琴, 杜杰. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦片对乙型肝炎肝硬化患者血清 PDGF-BB 和肝纤维化指标的影响[J]. 医学临床研究, 2013, 30(9): 1852-1854.
- [20] 苏联麟, 李平, 程雪, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的醋制五味子对酒精性肝损伤大鼠胆汁代谢物的影响研究[J]. 中草药, 2017, 48(1): 114-120.
- [21] 谭普芳, 南月敏, 王荣琦, 等. 扶正化瘀方对非酒精性肝纤维化小鼠肝组织血管生成基因的调节作用及其对肝纤维化的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 352-355.
- [22] 王清兰, 陶艳艳, 沈丽, 等. 扶正化瘀方影响转化生长因子  $\beta_1$ /Smad 信号通路的抗肝纤维化作用机制[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(5): 561-568.
- [23] 王彬, 龙远雄, 李瀚旻, 等. 扶正化瘀胶囊联合核苷(酸)类抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化的系统评价[J]. 公共卫生与预防医学, 2015, 26(5): 9-13.
- [24] 王九裕, 彭冬琳. 扶正化瘀胶囊联合西药治疗肝硬化伴脾功能亢进的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(13): 97-98.

(收稿: 2018-04-10 在线: 2018-06-22)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶