

· 临床论著 ·

# 替比夫定片联合健脾补肾方对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 HBV 特异性 CTL 及 HBeAg 血清转换的影响

华 忠 徐 微 付德才 李燧光 过小叶 徒康宛 戴亚萍

**摘要** 目的 探讨替比夫定(telbivudine, LDT)片联合健脾补肾方治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)及乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)血清学转换的影响。方法 采用随机数字表法将 90 例 HBeAg 阳性和人白细胞抗原(HLA)-A2 阳性的 CHB 患者分为治疗组及对照组,每组 45 例,对照组单用 LDT 片治疗(600 mg 口服,每日 1 次),治疗组在 LDT 片治疗基础上加用健脾补肾方颗粒剂,每日 2 次口服;两组疗程均为 1 年。比较治疗 1 年后两组 HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清转换率及 HBV 特异性 CTL 水平,并评价肝功能、耐药变异及不良反应。结果 治疗 1 年后,治疗组 HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清学转换率[分别为 88.89%(40/45)、40.00%(18/45)]均高于对照组[分别为 68.89%(31/45)、20.00%(9/45)],差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。治疗组 HBV 特异性 CTL 水平为(0.78 ± 0.09)%,明显高于治疗前的(0.36 ± 0.07)%,亦高于对照组治疗 1 年后的(0.54 ± 0.11)%,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。HBeAg 血清学转换者(27 例)HBV 特异性 CTL 水平为(0.81 ± 0.10)%,明显高于 63 例无 HBeAg 血清学转换者的(0.60 ± 0.09)%,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗组发生 ALT 恢复正常 44 例(97.78%),对照组为 42 例(93.33%),两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组治疗后总胆红素全部正常。治疗组 rtM204I 耐药变异 1 例(2.22%),对照组 2 例(4.44%),两组患者均未发现明显不良反应。结论 LDT 片联合健脾补肾方治疗 CHB 能提高患者的 HBV 特异性 CTL 水平和 HBeAg 血清学转换率。

**关键词** 慢性乙型肝炎;替比夫定片;健脾补肾方;细胞毒性 T 淋巴细胞;HBeAg 血清学转换

Effect of Telbivudine Tablet Combined Jianpi Bushen Recipe on HBV Specific Cytotoxic T Lymphocyte and HBeAg Seroconversion in Patients with HBeAg Positive Chronic Hepatitis B HUA Zhong, XU Wei, FU De-cai, LI Yi-guang, GUO Xiao-ye, TU Kang-wan, and DAI Ya-ping Department of Integrative Medical Hepatology, Wuxi Fifth People's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Jiangsu (214005)

**ABSTRACT** Objective To explore the effect of Telbivudine (LDT) Tablet combined with Jianpi Bushen Recipe (JBR) on serum hepatitis B virus (HBV) specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) and HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B (CHB) patients. Methods Totally 90 HBeAg-positive and human leukocyte antigen (HLA)-A2 positive CHB patients were randomly assigned to the treatment group and the control group, 45 cases in each group. Patients in the treatment group took LDT Tablet (600 mg, once per day) combined with JBR granule (twice per day), while those in the control group took LDT Tablet alone. The therapeutic course for all was one year. HBV DNA negative conversion rate, HBeAg seroconversion rate, and level of HBV specific CTL were compared after 1 year treatment; liver function, drug resistance mutations, and adverse reactions were also compared between the two groups.

基金项目:江苏省第二批优秀中青年中医临床人才专项课题资助项目(N0.YX2012-1226)

作者单位:江南大学附属无锡第五人民医院中西医结合肝病科(江苏 214005)

通讯作者:徐 微, Tel: 0510-80219555 转 5104, E-mail: xuwei2002@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.05.0530

**Results** After 1 year treatment, HBV DNA negative conversion rate and HBeAg seroconversion rate were 88.89% (40/45) and 40.00% (18/45) in the treatment group, higher than those of the control group [68.89% (31/45) and 20.00% (9/45)], with statistical difference ( $P < 0.05$ ). Level of HBV specific CTL in the treatment group was  $0.78\% \pm 0.09\%$  after treatment, higher than that of the control group after 1 year treatment ( $0.54\% \pm 0.11\%$ ) and that before treatment ( $0.36\% \pm 0.07\%$ ), with statistical difference ( $P < 0.01$ ). Level of HBV specific CTL in 27 patients with HBeAg seroconversion was  $0.81\% \pm 0.10\%$ , higher than that of 63 patients without HBeAg seroconversion ( $0.60\% \pm 0.09\%$ ), with statistical difference ( $P < 0.01$ ). ALT returned to normal in 44 cases of the treatment group (97.78%), while it was 42 cases (93.33%) of the control group, with no statistical difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Total bilirubin (TBil) in the two groups all turned to normal. rtM204I variation occurred in 1 case (2.22%) of the treatment group and 2 cases (4.44%) in the control group. No obvious adverse reaction occurred in the two groups. **Conclusion** LDT Tablet combined with JBR could elevate levels of HBV specific CTL and HBeAg seroconversion in CHB patients.

**KEYWORDS** chronic hepatitis B; telbivudine; Jianpi Bushen Recipe; cytotoxic T lymphocyte; HBeAg seroconversion

据 WHO 报道,全球约有 2.4 亿人为慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者<sup>[1]</sup>, 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌 (hepatic cellular cancer, HCC)<sup>[2]</sup>, 我国有慢性 HBV 感染者约 9 300 万人, 其中慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者约 2 000 万例<sup>[3]</sup>, 有效治疗 CHB 患者能在一定程度上减少或阻止患者发生肝功能衰竭、肝硬化及 HCC。

目前, 治疗 CHB 的一线药物为核苷(酸)类似物和干扰素<sup>[4]</sup>。核苷类似物使用方便, 抑制病毒作用强大, 不良反应少, 但停药困难, 需长期使用, 因此需要研究能增加核苷类似物疗效、缩短疗程的方法。乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 血清学转换 (HBV DNA 转阴、HBeAg 转阴、抗 HBe 转为阳性) 是 HBeAg 阳性 CHB 患者治疗终点之一<sup>[5,6]</sup>。替比夫定 (telbivudine, LDT) 是一种广泛用于治疗 CHB 的核苷类似物, 但 HBeAg 血清学转换率仍较低。健脾补肾方为天津市长征医院边天羽教授创立, 在加减胃苓颗粒基础上加减而成, 临床可用于治疗多种皮肤病<sup>[7]</sup>, 但可能对细胞免疫有一定促进作用<sup>[8-11]</sup>。因此本研究观察 LDT 片联合健脾补肾方治疗对 HBeAg 阳性的 CHB 患者 HBV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 和 HBeAg 血清学转换的影响。

## 资料与方法

**1 诊断标准** CHB 诊断按照《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 版) 的标准<sup>[5]</sup>。

**2 纳入与排除标准** 纳入标准: (1) 符合 CHB 诊断标准; (2) 年龄  $> 18$  岁; (3) HBV DNA  $\geq 10^5$  拷

贝/mL, HBeAg 阳性, ALT  $> 2 \times$  正常参考值上限, 人白细胞抗原 (HLA)-A2 阳性。(4) 患者签署知情同意书。排除标准: 合并其他嗜肝病毒感染、自身免疫性疾病史、嗜酒史、肝毒性药物使用史的患者; 使用过核苷(酸)类似物和干扰素等抗病毒药物或免疫调节剂的患者; 妊娠或哺乳期妇女; 心、脑、肾等严重原发性疾病患者。

**3 一般资料** 90 例均为 2012 年 8 月—2014 年 8 月江南大学附属无锡第五人民医院门诊或住院的 CHB 患者。采用随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 45 例。其中治疗组男性 29 例, 女性 16 例, 年龄 19~59 岁, 平均 ( $34.51 \pm 8.10$ ) 岁, 病程 1~10 年, 平均 ( $4.51 \pm 1.21$ ) 年。对照组男性 30 例, 女性 15 例, 年龄 18~59 岁, 平均 ( $34.61 \pm 7.91$ ) 岁, 病程 1~10 年, 平均 ( $4.38 \pm 1.30$ ) 年。两组患者治疗前 ALT、总胆红素 (TBil)、HBV DNA 和 HBV 特异性 CTL 水平比较 (表 1), 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经江南大学附属无锡第五人民医院伦理委员会通过。

表 1 两组治疗前 HBV DNA、HBV 特异性 CTL、ALT 及 TBil 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | HBV DNA<br>(log <sub>10</sub> 拷贝/mL) | HBV 特异性<br>CTL (%) | ALT (U/L)          | TBil<br>(μmol/L) |
|----|----|--------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| 治疗 | 45 | $6.15 \pm 1.05$                      | $0.36 \pm 0.07$    | $185.32 \pm 51.24$ | $20.35 \pm 4.35$ |
| 对照 | 45 | $6.09 \pm 1.03$                      | $0.35 \pm 0.06$    | $180.53 \pm 54.58$ | $21.67 \pm 4.51$ |

**4 治疗方法** 治疗组采用 LDT 片治疗 (600 mg/片, 诺华制药有限公司生产, 批号: XO712、XO723、XO735), 600 mg, 每日 1 次口服, 同时加用

健脾补肾方颗粒剂(黄芪 30 g 紫河车 6 g 党参 15 g 女贞子 20 g 参三七 6 g 茯苓 20 g 白术 10 g 甘草 5 g 叶下珠 30 g), 江阴天江制药有限公司生产(批号: 1202135、1305126), 每日两次口服。对照组单用 LDT 片治疗, 剂量同治疗组。根据《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 版) 的标准<sup>[5]</sup>, 两组患者疗程均为 1 年。

## 5 观察指标及检测方法

5.1 肝功能检测 采用日本 Olympus 公司 AU600 型全自动生化分析仪检测。

5.2 HBVM 及 HBV DNA 检测 采用 1235 全自动时间分辨荧光法检测 HBVM(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc) 水平(上海新波生物技术有限公司); 采用实时荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA 水平(上海科华试剂)。

5.3 HLA-A2 等位型鉴定 取 100  $\mu$ L 肝素钠抗凝新鲜全血, 加入检测管和对照管, 分别加入 HLA-A<sub>2</sub>-藻红蛋白及同型对照 10  $\mu$ L, 室温避光孵育 30 min, 经溶血处理后用流式细胞仪(Beckman Coulter 3XL) 检测, 试剂购自英国 Proimmune 公司。

5.4 HBV 特异性 CTL 检测 试管中加入 10  $\mu$ L 藻红蛋白标记的 HLA-肽四聚体和 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 异硫氰酸荧光素、CD3-PC5 和 HBVcore18-27 抗原肽 1  $\mu$ L, 再加入 100  $\mu$ L 肝素抗凝血, 同时进行同型对照(不加抗原肽的非特异性抗体), 试剂购自美国 Beckman Coulter 公司, 混匀室温避光孵育 20 min, 溶血洗涤后采用流式细胞仪检测, 以 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 淋巴细胞设门计数 50 000 个 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞, 同时计数 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 和 HLA-肽四聚体双阳性细胞为特异性 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞(即 CTL), 结果以占总计数 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞的百分比表示。

5.5 LDT 耐药位点变异检测 耐药位点检测采用 PCR 产物直接测序技术, 引物、探针由上海东华大学合成, 电泳胶、缓冲液、内参试剂均购自美国 ABI 公司; 所用仪器为 ABI 7500 Real-time PCR System, ABI PRISM 3130 DNA Sequencer, 购自美国 ABI 公司。实验按照说明书操作。

6 不良反应及服药依从性观察 观察与健脾补肾方有关的不良反应: 恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹, 每 2 个月检测 1 次外周血白细胞、红细胞、血小板、肾功能(尿素氮和肌酐) 和心电图, 观察健脾补肾方对外周血细胞、肾脏和心脏的影响。本研究采用自我报告法, 通过设计调查表, 患者自行报告服药情况, 以评价其服药依从性。

7 统计学方法 采用 SPSS 12.0 软件进行统

计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 病例完成情况 90 例患者均完成 1 年的疗程观察, 病例无脱落, 且服药依从性好。治疗过程中未发现不良反应病例。

2 两组治疗 1 年后肝功能比较 治疗组 44 例(97.78%) 患者 ALT 恢复正常, 对照组恢复正常 42 例(93.33%), 两组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 两组 TBil 全部正常。

3 两组治疗 1 年后 HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清学转换率比较(表 2) 治疗 1 年后, 治疗组 HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清学转换率明显高于对照组( $\chi^2$  值分别为 5.040、4.286, 均  $P < 0.05$ )。

4 两组 HBV 特异性 CTL 水平比较(表 2) 与本组治疗前比较, 两组治疗后 HBV 特异性 CTL 水平均明显升高( $P < 0.01$ ), 且治疗后治疗组 HBV 特异性 CTL 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ )。

表 2 两组 HBV 特异性 CTL 水平、HBV DNA 阴转率及 HBeAg 血清学转换率比较

| 组别 | 例数 | 时间  | HBV DNA 阴转[例(%)]       | HBeAg 血清学转换[例(%)]      | HBV 特异性 CTL(% , $\bar{x} \pm s$ ) |
|----|----|-----|------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 治疗 | 45 | 治疗前 | —                      | —                      | 0.36 $\pm$ 0.07                   |
|    |    | 治疗后 | 40(88.89) <sup>△</sup> | 18(40.00) <sup>△</sup> | 0.78 $\pm$ 0.09 <sup>*△</sup>     |
| 对照 | 45 | 治疗前 | —                      | —                      | 0.35 $\pm$ 0.06                   |
|    |    | 治疗后 | 31(68.89)              | 9(20.00)               | 0.54 $\pm$ 0.11 <sup>*</sup>      |

注: 与本组治疗前比较, <sup>\*</sup> $P < 0.01$ ; 与对照组同期比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ , <sup>△△</sup> $P < 0.01$

5 治疗 1 年后 HBeAg 血清学转换与无 HBeAg 血清学转换患者 HBV 特异性 CTL 水平比较(表 3) 90 例 CHB 患者治疗 1 年后共有 27 例(30.00%) 发生 HBeAg 血清学转换, 其 HBV 特异性 CTL 水平高于 63 例无 HBeAg 血清学转换患者( $P < 0.01$ )。

表 3 治疗 1 年后 HBeAg 血清学转换与无 HBeAg 血清学转换患者 HBV 特异性 CTL 水平比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | 例数 | HBV 特异性 CTL                  |
|---------------|----|------------------------------|
| HBeAg 血清学转换   | 27 | 0.81 $\pm$ 0.10 <sup>*</sup> |
| 无 HBeAg 血清学转换 | 63 | 0.60 $\pm$ 0.09              |

注: 与无 HBeAg 血清学转换患者比较, <sup>\*</sup> $P < 0.01$

6 治疗 1 年后两组 LDT 耐药变异情况比较 治疗 1 年后治疗组发生 rtM204I 耐药位点变异 1 例(2.22%), 对照组发生 2 例(4.44%), 两组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

7 药物不良反应发生情况 两组患者均未发现不良反应。

## 讨 论

HBV 复制及由此引起的细胞免疫应答是 CHB 患者肝损伤和疾病进展的主要因素之一,故治疗关键是持续抑制病毒复制<sup>[12]</sup>。LDT 是一种口服生物效用度较好的左旋核苷类似物,具有高度的抗 HBV 活性。临床研究证实其具有快速、强效的抑制病毒作用,有较高的 HBV DNA 阴转率(HBeAg 阳性的 CHB 患者 HBV DNA 1 年阴转率为 60.00%)<sup>[13]</sup>。LDT 还能提高 CHB 患者的辅助性 T 细胞(Th)1 型细胞免疫反应<sup>[14]</sup>,但鲜见 LDT 对 HBV 特异性 CTL 影响的报道。LDT 治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者 HBeAg 血清学转换率仍较低(1 年为 22.5%<sup>[15]</sup>),HBeAg 血清学转换不仅是机体对病毒免疫清除机制建立的标志,同时也预示 CHB 患者发生肝硬化、肝癌风险的降低。相关指南均明确将 HBeAg 血清学转换作为 HBeAg 阳性 CHB 患者治疗终点之一<sup>[5,6]</sup>。因此需要研究能提高 HBeAg 血清学转化率的治疗方法。

中医学认为,CHB 患者 HBV 持续复制为正气不足,又有邪毒外侵所致。健脾补肾方具有益气扶正、解毒之功。该方以黄芪、党参、叶下珠,益气解毒,配合紫河车、女贞子、参三七、茯苓、白术解毒兼活血、健脾利湿。诸药合用,共奏益气扶正、清肝解毒之功效。研究发现,黄芪能增强特异性免疫反应,提高 T 细胞功能<sup>[16,17]</sup>,可提高 CHB 患者的 Th1 类细胞因子的水平<sup>[18]</sup>,而 Th1 升高能使 CTL 表达水平升高,可促进慢性肝炎病毒感染者体内病毒的清除<sup>[19,20]</sup>;女贞子、白术、参三七和茯苓能增强细胞免疫功能<sup>[8-11]</sup>;紫河车、党参有增强免疫作用<sup>[21,22]</sup>;甘草除能增强机体免疫外,还有抗 HBV 作用<sup>[23]</sup>;叶下珠对 HBV 有抑制作用<sup>[24]</sup>。有研究报道,恩替卡韦联合健脾补肾方治疗 CHB,观察 6 个月,发现 HBV DNA 和 HBeAg 阴转优于单用恩替卡韦组,但未观察对 HBV 特异性 CTL 的影响<sup>[25]</sup>。

本研究观察了 LDT 片联合健脾补肾方对 HBeAg 阳性的 CHB 患者 HBV 特异性 CTL 和 HBeAg 血清学转换的作用,结果发现,两组治疗后 HBV 特异性 CTL 水平均高于治疗前,提示 LDT 不仅能直接抑制 HBV 复制,还可通过提高 HBV 特异性 CTL 水平而发挥抑制或清除 HBV 的作用。且治疗组治疗后 HBV 特异性 CTL 水平明显高于单用 LDT 治疗的对照组。这可能与健脾补肾方能提高 CHB 患者免疫功能,又

可直接抑制 HBV 的复制有关,在 LDT 基础上联合中药健脾补肾方治疗 CHB 患者,能进一步提高 HBV 特异性 CTL 水平,从而提高 HBV DNA 阴转率和 HBeAg 血清学转换率,且未发现与健脾补肾方有关的不良反应。因本研究样本量较小,后续有待扩大样本量进行进一步研究。

## 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] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. *Chin Med J*, 2009, 122(1): 3-4.
- [4] Lok AS, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations [J]. *Hepatology*, 2004, 39(3): 857-861.
- [5] 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(2010 版)[J]. *中华传染病杂志*, 2011, 29(2): 65-80.
- [6] European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227-242.
- [7] 张玉环, 陈保疆, 王萍, 等. 健脾补肾方含药血清对体外培养小鼠脾细胞周期影响[J]. *天津中医药*, 2006, 2(1): 51-53.
- [8] 刘亭亭, 王萌. 女贞子化学成分与药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂杂志*, 2014, 20(14): 208-234.
- [9] 曹岗, 张晓炎, 丛晓东, 等. 白术多糖的研究进展[J]. *北京联合大学学报(自然科学版)*, 2009, 2(3): 14-18.
- [10] 杨志刚, 陈阿琴, 俞松东. 三七药理研究新进展[J]. *上海中医药杂志*, 2005, 39(4): 59-62.
- [11] 张敏, 高晓红, 孙晓萌, 等. 茯苓的药理作用及研究进展[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2008, 9(1): 63-68.
- [12] Liaw YF. Hepatitis B virus replication and liver disease progression: the impact of antiviral therapy[J]. *Antivir Ther*, 2006, 11(6): 669-679.
- [13] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-year GLOBE trial results: Telbivudine is superior to lamivudine

- in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 486-495.
- [14] 张林, 张大志, 陈敏, 等. 乙型肝炎 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者在替比夫定治疗期间外周血 Th1/Th2 型细胞因子水平的动态变化 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(3): 175-179.
- [15] Lai CL, Gane E, Liaw H, et al. *Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B* [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(25): 2576-2588.
- [16] 李爱君. 愈肝煎治疗慢性乙型肝炎 80 例 [J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(5): 805.
- [17] 戴琦, 郭小秋, 陈昆山. 益气养阴清热解毒法联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎及对 T 细胞亚群和免疫学指标的影响 [J]. *陕西中医*, 2011, 32(1): 28-30.
- [18] 吴晓蔓, 袁文声. 黄芪对慢性乙型肝炎患者外周血 Th1/Th2 功能平衡的影响 [J]. *热带医学杂志*, 2007, 7(11): 1088-1090.
- [19] 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 等. 苦参素对慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫影响的研究 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2009, 23(4): 288-291.
- [20] 董宇红, 席宏丽, 田枫, 等. 苦参素对 HBsAg 转基因小鼠血清 Th1 和 Th2 细胞因子水平的影响 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2004, 18(3): 277-280.
- [21] 尹靖先, 彭玉华. 紫河车的药理与临床作用及药材鉴定 [J]. *中医药学刊*, 2004, 22(10): 15-16.
- [22] 张晓君, 祝晨, 胡黎, 等. 党参多糖对小鼠免疫和造血功能的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2003, 14(3): 174-176.
- [23] 彭励, 胡正海. 甘草生物学及化学成分的研究进展 [J]. *中草药*, 2005, 36(11): 1744-1747.
- [24] 张美义, 白万明, 邹静, 等. 云南珠子草的调查及抗病毒作用 [J]. *中国中药杂志*, 1992, 17(5): 259.
- [25] 林云崖, 范江勇. 恩替卡韦联合健脾补肾方治疗慢性乙型肝炎 67 例临床观察 [J]. *湖南中医杂志*, 2013, 29(6): 21-22.

(收稿:2015-12-10 修回:2016-02-19)

## 中国中西医结合学会诊断专业委员会第十次全国学术会议征文通知

为了促进全国中西医结合诊断学的学术发展和成果交流,不断提高临床诊断水平,定于 2016 年 7 月下旬在河北省秦皇岛市召开中国中西医结合学会诊断专业委员会第十次全国学术会议。现将会议征文事项通知如下。

**征文内容** (1) 中西医结合诊断学现代研究思路与方法学研究; (2) 中西医结合诊法研究的新成果、新技术、新进展; (3) 中医色诊、舌诊、脉诊、经络等诊法对人体健康风险程度的评估研究; (4) 心脑血管疾病的中西结合诊断研究; (5) 中西医病证结合诊断标准研究; (6) 中西医结合诊断仪器研制的思路及应用研究(含仪器展示)。

**征文要求** (1) 来稿应为未公开发表的具有一定学术水平和应用价值的论文,全文 5 000 字以内,论文摘要 500 字以内(包括目的、方法、结果、结论 4 部分),并注明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮政编码、联系电话及电子邮箱; (2) 论文一律采用 Word 文档格式排版,宋体,小 4 号字,1.5 倍行距; (3) 征文截止时间为 2016 年 6 月 20 日(以 E-mail 发送时间为准); (4) 论文如有科研项目支撑、基金资助等,请在页脚标注; 论文一经采用,将被中国知网收录,介意者请慎投。

**联系方式** (1) 投稿邮箱: 欢迎以电子邮件形式投稿, E-mail: [zxyjhzd@163.com](mailto:zxyjhzd@163.com), 请在电子邮件主题栏注明“中西医结合诊断会议征文”。 (2) 联系人: 河北省石家庄市鹿泉区杏苑路 3 号(邮编 050200), 河北中医学院基础医学院中医诊断学教研室 于文涛, 联系电话: 18633064750。