

引用:程晓云,神和正. 补肾健脾方对聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 在慢性乙型肝炎临床治愈过程中不良反应的影响[J]. 湖南中医杂志,2024,40(6):12-16.

补肾健脾方对聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ 在慢性乙型肝炎临床治愈过程中不良反应的影响

程晓云,神和正

(临沂市中医医院,山东 临沂,276000)

[摘要] 目的:观察补肾健脾方对核苷(酸)类似物(NAs)联合或序贯聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$ (PEG-IFN $\alpha-2b$) 治疗慢性乙型肝炎(CHB)患者过程中不良反应的干预效果。方法:将44例CHB患者随机分为治疗组和对照组,每组各22例。对照组予以NAs联合或序贯PEG-IFN $\alpha-2b$ 治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用补肾健脾方治疗。比较2组治疗前及治疗第4、8、12周的血常规[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、血小板计数(PLT)及肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)]情况;治疗第1、2、4周的常见不良反应中医证候总积分,治疗期间严重不良事件发生率(甲状腺功能异常、情绪异常),PEG-IFN $\alpha-2b$ 的减量及停药例数。结果:治疗组治疗第4、8、12周WBC、N、PLT、ALT、AST等指标均优于对照组($P < 0.05$),且其治疗第1、2、4周不良反应中医证候总积分、治疗期间严重不良事件发生率、PEG-IFN $\alpha-2b$ 减量例数及停药例数均少于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:补肾健脾方能降低NAs联合或序贯PEG-IFN $\alpha-2b$ 治疗CHB患者的不良反应发生率,改善肝功能,减少不良事件导致的减量或停药情况。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎;核苷(酸)类似物;聚乙二醇干扰素 $\alpha-2b$;补肾健脾方;不良反应

[中图分类号] R259.126⁺.2 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.06.003

Effect of kidney-tonifying and spleen-invigorating prescription on adverse reactions caused by pegylated interferon $\alpha-2b$ during clinical cure of chronic hepatitis B

CHENG Xiaoyun, SHEN Hezheng

(Linyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linyi 276000, Shandong, China)

[Abstract] Objective: To investigate the interventional effect of kidney-tonifying and spleen-invigorating prescription on adverse reactions in chronic hepatitis B (CHB) patients during treatment with nucleos(t)ide analogues (NAs) combined with or followed by pegylated interferon $\alpha-2b$ (PEG-IFN $\alpha-2b$). Methods: A total of 44 CHB patients were randomly divided into treatment group and control group, with 22 patients in each group. The patients in the control group were given NAs combined with or followed by PEG-IFN $\alpha-2b$, and those in the treatment group were given kidney-tonifying and spleen-invigorating prescription in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of routine blood test results (white blood cell count [WBC], neutrophil [N], and platelet count [PLT]) and liver function (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], and gamma-glutamyl transpeptidase [GGT]) before treatment and at weeks 4, 8, and 12 of treatment, total traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score of common adverse reactions at weeks 1, 2, and 4 of

基金项目: 全国老中医药专家李琪学术经验继承工作项目(国中医药办人教函[2021]272号);山东省临沂市科技发展计划项目(202120092)

第一作者: 程晓云,女,主治中医师,研究方向:中西医结合防治肝病及感染性疾病

通信作者: 神和正,男,副主任中医师,研究方向:中西医结合防治肝病及感染性疾病, E-mail: shen120@yeah.net

treatment, the incidence rate of serious adverse events (thyroid dysfunction and mood disorders) during treatment, and the number of cases with PEG-IFN α -2b dose reduction and withdrawal. Results: Compared with the control group, the treatment group had significantly better WBC, N, PLT, ALT, and AST at weeks 4, 8, and 12 of treatment ($P < 0.05$), as well as significantly lower total TCM syndrome score of adverse reactions, incidence rate of serious adverse events, and number of cases with PEG-IFN α -2b dose reduction and withdrawal (all $P < 0.05$). Conclusion: For CHB patients treated with NAs combined with or followed by PEG-IFN α -2b, kidney-tonifying and spleen-invigorating prescription can reduce the incidence rate of adverse reactions, improve liver function, and reduce dose reduction or drug withdrawal caused by adverse events.

[Keywords] chronic hepatitis B; nucleos(t)ide analogues; pegylated interferon α -2b; kidney-tonifying and spleen-invigorating prescription; adverse reactions

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病,并可能逐步进展为肝纤维化、肝硬化、甚至肝癌。目前临床上主要采用核苷(酸)类似物(NAs)、干扰素及二者的联合或序贯治疗,旨在通过长期抑制乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)来延缓疾病进展。NAs毒副作用较小,患者耐受性好,能有效实现HBV-DNA阴转,但NAs不直接作用于cccDNA池,并不能影响病毒转录与相关病毒蛋白的生成,故即使长期使用NAs治疗,乙型肝炎e抗原(HBeAg)及乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴转率仍不理想,很难实现临床治愈。

聚乙二醇干扰素 α (PEG-IFN α)可通过抑制HBV复制及免疫调节双重作用起到抗HBV的作用^[1]。《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中即指出,对于部分适合的患者尽可能追求临床治愈^[2]。以NAs联合或序贯PEG-IFN α 治疗的优化方案,在CHB优势人群的治疗中取得了较好的效果,并且随着治疗周期的延长,有越来越多的CHB优势人群实现了HBsAg的阴转,获得了临床治愈^[3-7]。但由于干扰素治疗过程中发生的不良反应较多,导致部分患者因为无法耐受而放弃治疗,影响了治疗效果。笔者(第一作者)在临床中发现,在NAs口服联合或序贯聚乙二醇干扰素 α -2b(PEG-IFN α -2b)治疗CHB患者的过程中,给予中药补肾健脾方(笔者经验方)口服,能够明显减轻干扰素带来的毒副作用,提高临床疗效,助力更多患者实现临床治愈,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2021年10月至2023年10月在临沂市中医医院门诊及住院患者中采用NAs口服联合或序贯PEG-IFN α -2b治疗的44例患者为研究对象,将其随机分为治疗组和对照组,

每组各22例。治疗组中,男13例,女9例;年龄19~53岁,平均(28.5±9.7)岁;病程5~20年,平均(16.3±5.8)年。对照组中,男12例,女10例;年龄21~56岁,平均(29.2±8.5)岁;病程5~22年,平均(17.6±5.5)年。2组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[8]中HBeAg阴性CHB患者的诊断标准。患者血清HBsAg阳性、HBeAg持续阴性,多同时伴有乙型肝炎e抗体(抗-HBe)阳性,HBV DNA阳性,伴有丙氨酸转氨酶(ALT)持续或反复异常或肝组织学检查有明显炎症坏死,或肝组织学/无创指标提示有明显纤维化($\geq F2$)。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准。2)18岁<年龄<60岁。3)正在接受NAs治疗达1年以上患者,同时满足以下条件:①HBsAg ≤ 1500 IU/ml(罗氏精准定量);②HBeAg阴性;③血清HBV-DNA<100 IU/ml或者低于医院检测下限;④无干扰素治疗禁忌证,愿意接受PEG-IFN α -2b治疗,签署干扰素治疗知情同意书。

1.4 排除标准 1)合并其他类型的病毒性肝病及酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等。2)备孕、妊娠或哺乳期妇女。3)存在心、肺、肾等脏器功能障碍及造血系统疾病,精神障碍患者,经诊断的焦虑或抑郁患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予NAs口服联合或序贯PEG-IFN α -2b(厦门特宝生物工程股份有限公司,批准文号:国药准字S20160001)皮下注射,180 μ g/次,1次/周。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上给予补肾健脾方治疗。补肾健脾方药物组成:熟地黄30 g,人参

15 g, 当归 15 g, 枸杞子 15 g, 麸炒白术 15 g, 柴胡 15 g, 葛根 15 g, 羌活 12 g, 白芷 6 g, 茯苓 24 g, 炒麦芽 15 g, 炒山楂 30 g, 焦六神曲 15 g, 合欢皮 15 g, 远志 15 g, 炙甘草 6 g。药物统一由医院共煎中心煎制, 每天 1 剂, 早晚饭后温服。如出现外周血中性粒细胞计数(N) $\leq 0.75 \times 10^9/L$ 和(或)血小板计数(PLT) $< 50 \times 10^9/L$, 改 PEG-IFN $\alpha-2b$ 135 μg 皮下注射, 1 次/周, 或 180 μg 皮下注射, 10 d/次, 3 周后复查, 若指标恢复则逐渐增加至原量; 如 $N \leq 0.5 \times 10^9/L$ 和(或) $PLT < 25 \times 10^9/L$, 则暂停使用 PEG-IFN $\alpha-2b$ 。对 N 显著减少者, 可使用粒细胞集落刺激因子或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子治疗。

2 组均治疗 3 个月。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1) 血常规。包括白细胞计数(WBC)、N、PLT 的变化。分别于治疗前、治疗第 4、8、12 周各检测 1 次。2) 肝功能。包括 ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT), 分别于治疗前、治疗第 4、8、12 周各检测 1 次。3) 常见不良反应中医证候总积分。参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]中的有关内容对患者治疗过程中出现的流感样综合征(发热、寒战、头痛、周身酸痛和乏力)、食欲不振、失眠、脱发等不良反应进行评价, 其中仅对流感样综合征中的发热、周身酸痛、乏力进行评分, 各不良反应中医证候评分之和即为不良反应中医证候总积分。分别于治疗第 1、2、4 周各评价 1 次。具体的评分细则见表 1。4) 严重不良事件发生情况。治疗过程中随时评估患者甲状腺功能及精神状态, 如发现患者存在明显甲状腺功能异常, 抑郁症状或有自杀倾向者, 即刻终止治疗, 同时密切检测病情变化。5) 治疗期间 2 组干扰素减量例数及停用情况比较。

表 1 患者不良反应中医证候评分量表

症状	无(0分)	轻(2分)	中(4分)	重(6分)
发热	无	体温 37.1~37.9℃	体温 38.0~38.5℃	体温 38.6℃以上
周身酸痛	无	微痛, 时作时止	持续疼痛, 但可忍受	剧烈疼痛, 难以忍受
乏力	无	轻度乏力, 不影响日常生活和工作	明显乏力, 影响工作和生活	不能活动, 喜卧床
食欲不振	无	食欲较差, 食量减少 < 1/3	食欲不佳, 食量减少 $\geq 1/3$	终日不欲进食, 食量较前减少 $\geq 1/2$
失眠	无	睡眠稍有减少	时有失眠	难以入睡
脱发	无	少量脱发	用手轻捋头发即脱发	明显脱发

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2 组血常规指标比较 治疗前 2 组 WBC、N、PLT 指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗第 4、8、12 周, 治疗组 WBC、N、PLT 指标改善程度优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 2)

表 2 2 组血常规指标比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

组别	例数	时间节点	WBC	N	PLT
治疗组	22	治疗前	7.07 \pm 1.78	4.01 \pm 1.21	217.06 \pm 47.95
		治疗第 4 周	3.67 \pm 0.78 ^a	2.12 \pm 1.21 ^a	131.78 \pm 33.23 ^a
		治疗第 8 周	3.94 \pm 1.70 ^a	2.20 \pm 1.36 ^a	135.67 \pm 34.87 ^a
		治疗第 12 周	4.05 \pm 1.68 ^a	2.34 \pm 0.98 ^a	136.67 \pm 27.21 ^a
对照组	22	治疗前	6.94 \pm 1.19	3.94 \pm 0.98	220.84 \pm 31.55
		治疗第 4 周	2.95 \pm 1.12	1.35 \pm 0.71	109.32 \pm 24.73
		治疗第 8 周	2.87 \pm 0.83	1.33 \pm 0.94	113.94 \pm 37.59
		治疗第 12 周	2.81 \pm 1.19	1.42 \pm 1.09	117.94 \pm 25.59

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

3.3.2 2 组肝功能指标比较 治疗前 2 组肝功能指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗第 4、8、12 周, 治疗组 ALT、AST 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 3)

表 3 2 组肝功能指标比较($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	例数	时间节点	ALT	AST	GGT
治疗组	22	治疗前	19.33 \pm 6.92	22.12 \pm 9.21	38.97 \pm 8.49
		治疗第 4 周	56.23 \pm 9.85 ^a	49.69 \pm 8.41 ^a	62.65 \pm 11.93
		治疗第 8 周	51.73 \pm 16.91 ^a	42.10 \pm 17.51 ^a	65.19 \pm 11.31
		治疗第 12 周	49.32 \pm 12.31 ^a	47.61 \pm 10.84 ^a	61.81 \pm 11.42
对照组	22	治疗前	18.61 \pm 7.81	21.78 \pm 8.77	41.21 \pm 6.81
		治疗第 4 周	67.88 \pm 10.92	56.81 \pm 9.38	64.81 \pm 12.19
		治疗第 8 周	65.81 \pm 17.58	55.82 \pm 13.48	67.80 \pm 10.27
		治疗第 12 周	68.38 \pm 11.28	57.45 \pm 11.45	63.57 \pm 9.45

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

3.3.3 2 组常见不良反应中医证候总积分比较 治疗第 1、2、4 周治疗组不良反应中医证候总积分均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 4)

表 4 2 组常见不良反应证候总积分比较($\bar{x} \pm s, 分$)

组别	例数	治疗第 1 周	治疗第 2 周	治疗第 4 周
治疗组	22	8.43 \pm 3.64 ^a	6.55 \pm 3.22 ^a	5.04 \pm 3.18 ^a
对照组	22	10.79 \pm 3.10	9.79 \pm 2.81	7.97 \pm 2.46

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

3.3.4 2组严重不良事件发生情况比较 2组严重不良事件(甲状腺功能异常、情绪异常)发生情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表5)

表5 2组严重不良事件发生情况比较[例(%)]

组别	例数	甲状腺功能异常	情绪异常
治疗组	22	1(4.55) ^a	0 ^a
对照组	22	3(13.63)	2(9.10)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.3.5 2组治疗期间PEG-IFN α -2b减量及停药例数比较 2组治疗期间PEG-IFN α -2b减量例数及停药例数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表6)

表6 2组治疗期间PEG-IFN α -2b减量及停药例数比较[例(%)]

组别	例数	减量	停药
治疗组	22	2(9.10) ^a	1(4.55) ^a
对照组	22	6(27.27)	5(22.73)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

4 讨论

HBV感染是危害我国居民健康的重大公共卫生问题之一。2019年,HBV感染的全球患病率约为4.1%,我国的患病率约为7.8%^[10],远高于世界平均水平。我国77%的肝硬化和84%的肝细胞癌(HCC)均与HBV慢性感染有关^[2]。

《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中指出,对于部分适合的患者尽可能追求临床治愈,即停止治疗后仍保持HBsAg阴性(伴或不伴抗-HBs出现)、HBV DNA检测不到、肝脏生物化学指标正常、肝脏组织病变改善^[2]。目前西医治疗CHB主要有直接抗病毒药物(DAA)(如NAs)和免疫调节剂(如PEG-IFN α)两大类。NAs耐受性较好,容易实现HBV DNA的阴转,但需长期治疗,且HBeAg及HBsAg的阴转率均不理想。干扰素可通过提高宿主细胞介导免疫功能,清除HBV DNA,有助于HBeAg的血清学转换,同时降低肝癌的发生率,可作为规避HBV耐药发生和为HBV耐药患者提供治疗方案的优选药物^[11-12]。但是干扰素治疗过程中的不良反应较多,部分患者常因不能耐受其产生的不良反应而终止抗病毒治疗,故两者单独使用均难以实现临床治愈。鉴于两者作用机制的不同,将两者合理联合应用能够产生协同和互补的效应。干扰素的不良反应较为常见,多见于骨髓抑制、流

感样症状(如周身酸痛、头痛、发热等)及神经系统症状(如嗜睡、乏力、抑郁淡漠等),部分患者停药后出现复发及耐药现象^[13-15]。干扰素用药期间肝功能指标异常率较低亦是常见的临床难题^[16]。西医针对干扰素带来的毒副作用多采用停药或是减量治疗,严重影响了治疗效果。因此,如何减轻PEG-IFN在治疗过程中的不良反应,提高临床治愈率,显得尤为重要。

中医学中无“慢性乙型肝炎”病名的相关记载,但根据其临床表现及其疾病发展所处的不同阶段,可将其归属于“胁痛”“黄疸”“积聚”“臌胀”等范畴。结合众多医家经验记载得出,CHB的病机为湿热疫毒之邪内侵,藏于体内,遇饮酒、情志不畅、劳累或他病而发。湿热疫毒贯穿CHB发病的始终,加之湿邪重浊黏滞,导致CHB患者病情反复发作,缠绵难愈。其病位主要在肝,常涉及脾、肾两脏。其病因多为“疫毒内侵”和“正气不足”,病机则多为“正邪交争”或“正虚邪恋”^[17-19]。干扰素的不良反应除了导致血细胞的减少等骨髓抑制外,还会出现体倦乏力、食欲减退、体质量下降、失眠、脱发、面色苍白无华等现象,中医学根据其症状将其归属于“虚劳”“血虚”等病证范畴。肾藏精,精生髓,髓养骨,《素问·生气通天论》载:“骨髓坚固,气血皆从”,精髓是化生血液的重要物质基础,精足则血足,干扰素伤肾损精致肾精不足,气血生化乏源,导致血虚。《灵枢·决气》载:“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血。”干扰素伐伤脾胃,脾胃虚弱,无力化生水谷精微;而后天水谷精微不足,则不能正常化生气血。故认为干扰素导致的骨髓抑制是外邪引起,使机体精气损伤,脾肾亏虚,不能化生气血。脾胃为后天之本,气血生化之源,脾胃气虚,受纳与健运无力,则饮食减少;脾主肌肉,脾胃气虚,四肢肌肉无所禀受,故四肢乏力;气血生化不足,血不足不荣于面,而见面色萎白。笔者结合此发病机制,拟定健脾补肾方以减轻由于PEG-IFN α -2b治疗过程中导致的不良反应。方中重用熟地黄滋阴养血、补益肝肾;配伍人参,甘温益气,补脾,生津,安神益智,且熟地黄具有滋水涵木之意。两者共为君药,脾肾双补。当归甘温质润,长于补血,为补血之圣药;枸杞子滋补肝肾,益精;麸炒白术健脾燥湿,加强益气助运之力;柴胡、葛根解肌清热,柴胡还可疏肝解郁;以上五味皆为臣药。茯苓甘淡,健脾渗湿,

宁心。茯苓、白朮相配,增强健脾祛湿之功。羌活、白芷解表止痛并助柴胡、葛根解肌清热除诸痛。炒麦芽、炒山楂、焦六神曲益气和胃,消食导滞;合欢皮、远志解郁安神,以上八味共为佐药。使以炙甘草,益气和中,调和诸药。诸药配伍,共奏补肾健脾之功,脾肾双补,先天生后天,后天养先天,促进气血化生,降低患者骨髓抑制的发生,同时能够健脾养胃改善食欲,解肌清热改善类流感样综合征等。

综上所述,在 NAs 联合或序贯 PEG-IFN α -2b 治疗 CHB 的基础上加用中药补肾健脾方口服,能够明显改善患者因干扰素导致的不良反应,降低骨髓抑制发生率,提高 CHB 患者对 PEG-IFN α -2b 的耐受性及依从性,疗效肯定,值得进一步推广。下一步将进一步延长治疗周期,扩大研究样本,研究补肾健脾方在提高表面抗原阴转率方面的作用,并探究其作用机制。

参考文献

[1] CZERWIONKASZAFIARSKA M, CHROBOT A, SZAFIARSKASZCZEPANIK A. Studies of the effectiveness of interferon alpha treatment for chronic hepatitis in children[J]. Med Sci Monit, 2016, 6(5): 964-970.

[2] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648.

[3] WU D, WANG P, HAN M, et al. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir suppressed chronic hepatitis B patients: The Endeavor study[J]. Hepatol Int, 2019, 13(5): 573-586.

[4] 李长安,赵巍峰,刘淑媛,等.核苷类似物序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗乙型肝炎表面抗原低水平慢性乙型肝炎患者疗效观察[J].新乡医学院学报,2022,39(4):323-329.

[5] 李宽,宁会彬,靳慧鸣,等.聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 清除率的效果分析[J].临床肝胆病杂志,2023,39(8):1819-1824.

[6] HU P, SHANG J, ZHANG W, et al. HBsAg loss with peg-interferon α -2a in hepatitis B patients with partial response to nucleos(t)ide analog: New switch study[J]. J Clin Transl Hepatol, 2018, 6(1):25-34.

[7] CHAN H L Y, CHAN F W S, HUI A J, et al. Switching to

peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis Be antigen seroconversion on entecavir—a prospective study[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(1):126-135.

[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(2022年版)[J].实用肝脏病杂志,2023,26(3):S24.

[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,2002:73.

[10] DBD 2019 HEPATITIS B COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9):796-829.

[11] RIZZO M D, CRAWFORD R B, HENRIQUEZ J E, et al. HIV infected canna bis users have lower circulating cd16⁺ monocytes and IFN- γ -inducible protein 10 levels compared with nonusing-hiv patients[J]. Aids, 2018, 32(4):419-429.

[12] DING Y, LOU J, HONG C, et al. Tolerability, pharmacokinetics and antiviral activity of rbsa/ifn α 2a for the treatment of chronic hepatitis B infection[J]. Clin Pharmacol, 2017, 83(5):1056-1071.

[13] 周宇辰,胡承光,袁国盛,等.抗病毒联合抗肝纤维化治疗慢性乙型肝炎肝纤维化降低肝细胞癌发生:144周的前瞻性队列研究[J].南方医科大学学报,2019,39(6):633-640.

[14] 韩中颖,祝峻峰.软肝化瘀方联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎后肝纤维化患者肝功能及血清学指标的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(9):979-982.

[15] 郑志恒,李维筠,回振宇,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效及血清 Pygo2 和 GP73 水平变化[J].实用肝脏病杂志,2021,24(1):19-22.

[16] 黄大伟,陆定波,江诗怡,等.补肾生髓成肝方加减联合聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗慢性乙型肝炎的效果及对患者肝功能及肝纤维化的影响[J].中国医药导报,2021,18(34):86-90.

[17] 胡芳.对中医药辨证论治慢性乙肝的理解[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(12):69-70.

[18] 刘锦灿,周银香.李渊源老中医治疗慢性乙肝经验介绍[J].光明中医,2009,24(1):24.

[19] 童光东,刘亚敏,彭胜权.补肾清毒法治疗慢性乙型肝炎经验[J].安徽中医学院学报,2001,20(1):25-26.

(收稿日期:2023-12-03)

[编辑:徐霜俐]