

· 临床研究 ·

HBeAg 阴性慢性乙型病毒性肝炎患者中医证型
与聚乙二醇干扰素 α -2b 疗效的关系*林 立¹ 贾 敏² 刘焱昱¹ 梁惠卿¹ 陈少东^{3,4} 郑晓婷¹ 张璐芸² 罗慧英² 陈思燕² 庄鸿莉^{3,4}

摘要 目的:探讨 HBeAg 阴性慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者中医证型与聚乙二醇干扰素 α -2b(Pegylated interferon α -2b, Peg-IFN α -2b) 治疗后的 ALT 复常率、HBsAg 阴转率、HBV DNA 阴转率等疗效指标的相关性。**方法:**纳入 232 例 HBeAg 阴性 CHB 患者,记录患者抗病毒治疗前的中医证型、ALT、HBsAg、HBV DNA、肝组织病理,并进行为期 48 w 的 Peg-IFN α -2b 抗病毒治疗,记录患者治疗后的 ALT 复常率、HBsAg 阴转率及 HBV DNA 阴转率,采用多元 Logistic 回归分析探讨中医证型、基线西医相关指标对 Peg-IFN α -2b 抗病毒疗效的影响。**结果:**相较于其他证型,肝郁气滞证患者年龄最小,瘀血阻络证患者病程最长,湿热蕴结证患者 ALT、AST 水平较高,肝郁脾虚证患者 HBsAg 水平较低,瘀血阻络证患者 HBV DNA 载量较低、肝硬度值较高,湿热蕴结证患者肝组织 G>2 级占比最高,瘀血阻络证患者肝组织 S>2 期占比最高,差异均具有统计学意义($P<0.05$);肝组织存在明显的炎症(G>2 级)时,患者采用 Peg-IFN α -2b 抗病毒治疗后 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率明显高于 G \leq 2 级患者,差异具有统计学意义($P<0.05$);瘀血阻络证患者 ALT 复常率最低,湿热蕴结证患者 HBV DNA 阴转率最高,差异具有统计学意义($P<0.05$);经多元 Logistic 回归分析得出中医证型、ALT 水平、HBsAg 水平、HBV DNA 载量、肝组织炎症活动度分级为 HBV DNA 阴转的独立影响因素。**结论:**不同中医证型的 HBeAg 阴性 CHB 患者在使用 Peg-IFN α -2b 进行抗病毒治疗时,具有一定的生物学特征和疗效差异。其中,湿热蕴结证患者的肝脏炎症程度较重,但其 HBV DNA 阴转率较高,是进行 Peg-IFN α -2b 抗病毒治疗的首选证型。

关键词 HBeAg 阴性 CHB;聚乙二醇干扰素 α -2b;中医证型;生物学指标;Logistic 回归

肝病是一项全球范围内引起广泛关注且非常严重的公众健康问题。慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)为我国最主要的慢性肝病^[1]。研究表明,HBeAg 阴性 CHB 更容易导致重型肝炎、肝硬化、原发性肝癌等治疗困难的晚期肝病,因此早期诊治迫在眉睫^[2-3]。聚乙二醇干扰素 α -2b(Pegylated interferon

α -2b, Peg-IFN α -2b)能显著提高 CHB 患者的 HBsAg 清除率和临床治愈率^[4]。但由于其不良反应较多,因此临床中必须密切监测并及时治疗。治疗前应充分评估影响其疗效的独立因素,使用过程中需注意评估和管理其不良反应,选择适合 Peg-IFN α -2b 治疗的首选人群并结合中医药辨证施治,以达到最佳的治疗效果^[5]。本研究旨在探讨 HBeAg 阴性 CHB 患者中医证型存在的生物学基础以及 Peg-IFN α -2b 疗效指标与中医证型的相关性,为中西医结合治疗 HBeAg 阴性 CHB 提供参考。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照文献^[1]制订的诊断标准,即兼备如下 3 项:(1)血清 HBsAg 阳性>6 个月,HBeAg 阴性;(2)血清 HBV DNA 定量阳性(HBV DNA

* 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 82174141; No. 82374353);国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目(No. 国中医药办人教函[2022] 256 号);福建省自然科学基金面上项目(No. 2023J011636);厦门市科技计划项目(No. 3502Z20224018);厦门市医疗卫生指导性项目(No. 3502Z20224ZD1166);厦门市中医药扶持项目(No. XMX Y20230101; No. XMX Y20230202)

▲ 通信作者 庄鸿莉,女,主任医师。主要从事消化内科常见病、多发病及老年病的中医辨证治疗。E-mail: 13306051108@163.com

• 作者单位 1. 厦门市中医院(福建 厦门 361009); 2. 福建中医药大学(福建 福州 351012); 3. 厦门大学附属第一医院(福建 厦门 361003); 4. 厦门大学医学院(福建 厦门 361102)

>20 IU/mL);(3)肝功能持续或反复异常,或肝组织病理提示明显炎症坏死和(或)纤维化(\geq G2/S2)。

1.1.2 中医辨证标准 参照《病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)》^[6],采集研究对象的中医四诊资料并记录,划分主症和次症,结合辨证标准,根据主症和次症的数目辨出中医证型,分为肝郁气滞证、肝郁脾虚证、湿热内结证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证。

1.2 纳入标准 (1)符合前述的中医、西医诊断标准;(2)满足 Peg-IFN α -2b 抗病毒治疗条件;(3)性别不限,18岁~65岁;(4)愿意参加本课题,签署《肝活检知情同意书》。

1.3 排除标准 (1)伴有乙型肝炎以外的病毒性肝炎,或存在导致肝损伤的其他因素,如酒精、药物、自身免疫性疾病等;(2)入组前6个月内未接受抗病毒治疗及中医药治疗;(3)合并风湿免疫性疾病、消化性溃疡、炎症性肠病、心脑血管等慢性疾病;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)肝硬化、肝衰竭、肝脏恶性肿瘤患者。

1.4 一般资料 研究对象为2019年1月至2022年6月期间就诊于厦门市中医院肝病中心的HBeAg阴性CHB患者,共232例。其中,女性36例,男性196例。符合入组标准的患者的中医证型为肝肾阴虚证(16例,6.9%)、瘀血阻络证(14例,6.0%)、肝郁气滞证(34例,14.7%)、湿热蕴结证(82例,35.3%)、肝郁脾虚证(86例,37.1%),未能收集到脾肾阳虚证患者。随访周期为48 w,共有224人完成48 w随访,8人未完成,未完成患者中有4人属于肝郁气滞证,有3人属于肝郁脾虚证,有1人属于湿热蕴结证。肝郁脾虚证患者中,有2名患者因血小板计数下降达到停药标准而停用干扰素,1名患者因无法耐受乏力症状而停用干扰素,1名患者因反复发热而停用干扰素;湿热蕴结证患者中,有1人因出现“视网膜病变”、2人因情绪抑郁明显而停用干扰素;肝郁气滞证患者中,有1名患者因皮肤瘙痒而停用干扰素。未完成48 w随访的患者以及因不良反应而停用干扰素的患者均按末次观测值转结法纳入统计。

1.5 治疗方法 每周1次皮下注射 Peg-IFN α -2b(商品名:派格宾)180 μ g,疗程为48 w。

1.6 观察指标

1.6.1 一般指标 询问患者的年龄、性别、病程等。

1.6.2 血清ALT、AST水平 治疗前、后用美国贝克曼公司UniCel Dx C 800(购自贝克曼库尔特实验系统

有限公司)试剂盒进行检测。

1.6.3 血清病毒学指标检测 治疗前、后采用Roche公司电化学发光试剂测定HBV血清学标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb定量);血清HBV DNA定量采用Roche公司的测定荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法。

1.6.4 肝脏受控衰减参数(CAP)值及肝脏硬度(LSM)值测定 由法国EchoSens公司的肝纤维化无创扫描仪(Fibroscan)502机型检测肝脏纤维化程度。

1.6.5 肝穿刺活检 无禁忌症并签署肝穿刺活检知情同意书的前提下,患者于入组后2 w内行肝脏穿刺术,进行肝活检。术者在床旁多普勒超声定位引导下,使用弹射活检枪(baibmagun biopsy instrument)采集肝组织。肝组织大小为1.0~1.5 cm。病理标本借助于德国徕卡冷冻切片机、德国徕卡全自动染色机、高级生物显微镜来进行诊断。参照2000年《病毒性肝炎防治方案》^[7]制定的标准,肝组织炎症活动度分级(Grading, G)分为G0~G4,纤维化分期(Staging, S)分为S0~S4。

1.7 疗效判定

1.7.1 ALT复常率 ALT复常表示ALT值低于参考范围(男:9~50 IU/L,女:7~40 IU/L)上限(ULN)。ALT复常率=ALT复常人数/总人数 \times 100%。

1.7.2 HBsAg阴转率 HBsAg阴转表示HBsAg定量低于检测值下限(0.05 IU/mL)。HBsAg阴转率=HBsAg转阴人数/总人数 \times 100%。

1.7.3 HBV DNA阴转率 HBV DNA阴转表示HBV DNA载量低于检测值下限(500 IU/mL)。HBV DNA阴转率=HBV DNA阴转人数/总人数 \times 100%。

1.8 统计学分析 使用SPSS 24.0软件处理和分析数据。如果测量值呈正态分布,则以($\bar{x}\pm s$)表示;如果测量值不呈正态分布,则以中位数(四分位数间距)表示。在比较多组测量值时,符合正态分布的测量值采用单因素方差分析,不符合正态分布的测量值采用Kruskal-Wallis H检验。计数数据以频数(n)和百分比(%)表示,对于无序或聚类双向有序变量,使用 χ^2 检验来获取分类变量的信息;对于单向有序响应变量,使用非参数检验来获取多分类变量的信息。如果因病例丢失而导致数据缺失,则采用最后观察结转(LOCF)法获得纳入统计量。HBV DNA阴转的独立影响因素采用多元Logistic回归分析法进行分析。如果 $P<0.05$,则认为测试之间的差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证型与性别、年龄及治疗前血生化指标及其他西医客观指标的相关性

肝肾阴虚证患者男性占比最低;肝郁气滞证患者年龄最小;瘀血阻络证患

者病程最长,肝脏硬度值最高,S>2期的占比最高,HBV DNA定量最低;湿热蕴结证患者ALT、AST水平最高,G>2级的占比最高;肝郁脾虚证患者HBsAg定量最低。以上差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 中医证型与性别、年龄及治疗前血生化等客观指标的相关性

指标	肝郁气滞证(n=34)	肝郁脾虚证(n=86)	湿热蕴结证(n=82)	肝肾阴虚证(n=16)	瘀血阻络证(n=14)
性别:男性[n(%)]	26(76.5)	72(83.7)	76(92.7)	8(50.0)*	14(100.0)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	28.35±3.30*	35.19±7.11	38.43±7.28	42.00±6.04	44.78±8.23
病程($\bar{x}\pm s$,年)	5.57±1.96	4.27±1.39	4.98±1.84	5.05±1.95	6.37±2.78*
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	112.34±80.04	109.43±72.36	161.43±103.20*	92.38±48.55	103.14±82.16
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	68.23±12.28	53.24±10.09	89.29±33.20*	49.38±10.25	53.46±12.16
HBsAg($\bar{x}\pm s$,lg IU/mL)	3.43±0.35	3.01±0.31*	3.33±0.36	3.38±0.23	3.50±0.42
HBV DNA($\bar{x}\pm s$,lg IU/mL)	5.56±1.03	5.54±0.91	5.88±1.14	5.61±0.96	4.58±0.87*
肝脏硬度($\bar{x}\pm s$,Kpa)	7.38±2.33	8.13±2.59	8.45±2.61	8.27±2.75	9.51±3.26*
G≤2级[n(%)]	29(85.3)	62(70.5)	39(47.6)*	11(68.8)	12(85.7)
G>2级[n(%)]	5(14.7)	24(27.3)	43(52.4)*	5(31.2)	2(14.3)
S≤2期[n(%)]	32(94.1)	80(95.3)	68(82.9)	13(81.3)	4(28.6)*
S>2期[n(%)]	2(5.9)	6(4.6)	14(17.1)	3(21.4)	10(71.4)*

注:与其他证型比较,* $P<0.05$

2.2 ALT复常率、HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率与肝组织炎症活动度分级的关系

与G≤2级患者比较,G>2级时ALT复常率及HBV DNA阴转率较高,差异具有统计学意义($P<0.05$);G>2级患者与G≤2级患者间HBsAg阴转率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 ALT复常率、HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率与肝组织炎症活动度分级的关系[n(%)]

分级	例数	ALT复常率	HBsAg阴转率	HBV DNA阴转率
G≤2级	158	90(57.0)	15(9.5)	88(55.7)
G>2级	74	58(78.4)*	8(10.8)	56(75.7)*

注:与G≤2级比较,* $P<0.05$

2.3 ALT复常率、HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率与肝组织纤维化分期的关系

S≤2级患者与S>2级患者间HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率、ALT复常率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 ALT复常率、HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率与肝组织纤维化分期的关系[n(%)]

分期	例数	ALT复常率	HBsAg阴转率	HBV DNA阴转率
S≤2期	202	124(61.4)	17(8.4)	113(55.9)
S>2期	30	19(63.3)	3(10.0)	20(66.7)

与其他证型比较,* $P<0.05$

2.4 ALT复常率、HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率与中医证型的关系

各中医证型间ALT复常率、HBV DNA阴转率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),其中,瘀血阻络证患者的ALT复常率最低($P<0.05$),湿热蕴结证患者的HBV DNA阴转率最高($P<0.05$)。见表4。

2.5 HBV DNA阴转的多元Logistic回归分析 以HBV DNA阴转与否作为因变量,以湿热蕴结证、肝郁脾虚证、肝郁气滞证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证等5个证型、性别为男、年龄≤30岁以及治疗前ALT水平≤2×ULN、HBsAg≤1500 IU/mL、HBV DNA≤6 lg IU/mL、肝

表4 ALT复常率、HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率与中医证型的关系[n(%)]

指标	例数	肝郁气滞证(n=34)	肝郁脾虚证(n=86)	湿热蕴结证(n=82)	肝肾阴虚证(n=16)	瘀血阻络证(n=14)
ALT复常率	148	22(64.7)	48(55.8)	61(74.4)	13(81.3)	4(28.8)*
HBsAg转阴率	23	1(3.0)	10(11.6)	9(11.0)	0	3(8.7)
HBV DNA转阴率	144	20(58.8)	51(59.3)	60(73.2)*	6(37.5)	7(50.0)

与其他证型比较,* $P<0.05$

组织炎症活动度 G≤2 级、S 分期≤2 期作为自变量。除证型外,其他变量若是的话编码为 1, 否的话编码为 0, 而证型则以“肝郁脾虚证”为参照类, 编码设置为 1, 湿热蕴结证、肝郁气滞证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证的编码则分别为 2、3、4、5, 进行多元 Logistic 回归分析。结果得出 HBV DNA 阴转的独立影响因素为中医证型、ALT 水平、HBsAg 水平、HBV DNA 初始载量、肝组织炎症活动度分级; 相对于肝郁脾虚证, 湿热蕴结证发生 HBV DNA 阴转的优势比为 1.632(95%CI: 0.098 ~ 1.947, P=0.026)。见表 5。

表 5 HBV DNA 阴转的多元 Logistic 回归分析结果

自变量	B	Wald	P	Exp (B)	Exp(B)的95%	
					下限	上限
湿热蕴结证	-1.319	3.925	0.026	1.632	0.098	1.947
肝郁气滞证	-0.562	0.543	0.456	0.582	0.136	2.384
肝肾阴虚证	-2.320	1.172	0.046	0.096	0.012	0.982
瘀血阻络证	-1.287	1.052	0.312	0.272	0.022	3.212
ALT	-1.497	7.475	0.006	0.238	0.079	0.726
HBsAg	1.268	5.476	0.020	3.579	1.196	10.813
HBV DNA 初始载量	2.380	16.422	<0.001	10.092	3.029	30.293
G 分级	-1.285	4.740	0.030	0.415	0.137	1.015

3 讨论

HBeAg 阴性 CHB 的发病机制较为复杂, 多项研究^[2-3]显示 HBeAg 阳性组 HBV DNA 载量明显高于 HBeAg 阴性组, 但 HBeAg 阴性组肝组织纤维化程度却更加严重, 且进展为重型肝炎、肝硬化及原发性肝癌的比例更高。Peg-IFN α -2b 作为一种多功能抗病毒药物, 在治疗慢性乙型肝炎、预防肝纤维化和抑制肿瘤生长方面显示出良好的疗效。其对于病毒载量较低、肝纤维化程度较重、进展为肝癌风险较高的 HBeAg 阴性 CHB 较为适合。中医学将 HBeAg 阴性 CHB 归入“肝着”“胁痛”“黄疸”等范畴。国内指南^[6]将其分为肝郁脾虚证、湿热蕴结证、肝郁气滞证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证及瘀血阻络证等。中医证型蕴含着丰富的生物学特征, 探讨中医证型与 Peg-IFN α -2b 疗效指标的关系, 有利于为中西医结合治疗 HBeAg 阴性 CHB 提供依据。

本课题入组了肝郁脾虚证患者 86 例, 占比为 37.1%; 肝郁气滞证患者 34 例, 占比为 14.7%; 瘀血阻络证患者 14 例, 占比为 6%; 肝肾阴虚证患者 16 例, 占比为 6.9%; 湿热蕴结证患者 82 例, 占比为 35.3%。湿

热疫毒之邪久伏于肝导致肝郁气滞, 肝失疏泄, 脾失健运, 脾虚生湿, 湿滞而生热, 故临床常见肝郁脾虚、湿热蕴结两证; 肝郁气滞证属于疾病较早期, 故患者年纪较轻; 而瘀血阻络证属于疾病发展较晚期, 病邪由气分进展到营血分, 故其肝组织病理 S>2 期的占比最高, 达 71.4%, 肝硬度值也最高, 同时此证多处于正虚邪恋阶段, 故 HBV DNA 定量值也最低, 因此, 针对此证患者, 在抗病毒治疗的基础上应加强活血化瘀抗肝纤维化治疗, 此外, 本证的 ALT 复常率最低亦提示单纯抗病毒治疗无法显著改善该证患者的肝脏炎症及纤维化, 应积极配合护肝抗肝纤维化治疗。本研究发现湿热蕴结证患者的 ALT、AST 水平、G>2 级的比率最高, HBV DNA 阴转率最高, 基于 HBV DNA 转阴为因变量的多元 Logistic 回归分析提示湿热蕴结证相对于肝郁脾虚证更易发生 HBV DNA 阴转, 提示该证肝脏炎症程度较重, 免疫功能状态较活跃, 此证积极使用 Peg-IFN α -2b 可获得较高 HBV DNA 阴转率。黄悦等人的研究^[8]发现湿热中阻型患者 IgG 及 CD28⁺ 显著升高, 这提示湿热中阻型患者存在更剧烈的免疫活动, 炎症反应更强。肝郁脾虚证患者的 HBsAg 定量最低, 提示此证处于疾病发展的较早期, 正气损伤不著, 尚可祛邪外出, 故 HBsAg 定量的复制也随之减少, 临床上对于此证患者, 可扶助机体正气, 进一步减少乙肝病毒复制。

本研究结果还表明, 不同中医证型的肝组织在炎症活动度方面存在显著差异, 其中, 湿热蕴结证的肝组织炎症活动度最高, 瘀血阻络证的纤维化程度最高。吴福宁^[9]、刘丽丽^[10]等研究亦发现, 肝组织炎症活动度、肝组织纤维化程度与证型分别呈相关性, 表明 HBeAg 阴性 CHB 的中医辨证分型存在一定的肝组织学改变基础。本研究得出抗病毒治疗前 ALT>2 \times ULN、HBsAg \leq 1500 IU/mL、HBV DNA \leq 6 lg IU/mL、肝组织炎症活动度 G>2 级的患者, 接受 Peg-IFN α -2b 治疗后可以获得较高的 HBV DNA 转阴率。相关研究^[11]发现, 抗病毒干扰素治疗结束时的完全应答率取决于治疗前的 ALT 水平, 当 ALT 水平升高[(2~10) \times ULN]时, Peg-IFN α -2a 抗病毒治疗的完全应答率更高。谭淑燕等^[12]认为治疗前 HBsAg 水平对 HBeAg 阴性 CHB 治疗 48 w 后的疗效有预测价值。研究显示, HBV DNA 水平较低(如<2 \times 10⁸ IU/ml)时, 可能获得较好的干扰素治疗效果^[13]。龙辉等^[14]、陆传统等^[15]研究均认为肝组织炎症活动度分级可作为 Peg-IFN α -2a 抗病

毒疗效的预测因素,HBV DNA 阴转率可随炎症活动度的增加而升高。本研究提示 Peg-IFN α -2a 抗病毒疗效与中医证型具有显著相关性,同时也是 HBV DNA 阴转的独立影响因素,经多元 Logistic 回归分析得出,湿热蕴结证相对于肝郁脾虚证,发生 HBV DNA 阴转的优势比为 1.632 (95%CI: 0.098 ~ 1.947, $P=0.026$),提示湿热蕴结证具有更高的 HBV DNA 阴转率。陈学福等^[16]观察 96 例 CHB 患者中医证型与 PEG-IFN α -2a 抗病毒疗效的关系,结果发现湿热中阻证患者 HBV DNA 的阴转率、HBeAg 血清转换率及 HBsAg 阴转率最高,且结果具有统计学意义 ($P<0.05$),这与本研究结果一致。

本研究结果表明,中医证候不仅在理论上具有重要的生物学基础,而且在临床实际应用中 also 显示出其对某些治疗方法(如 PEG-IFN α -2a)疗效的独立影响,从而为中医药的科学研究和临床应用提供了新的视角和方法。其中,湿热蕴结证的生物学特征和临床表现为使用 Peg-IFN α -2a 进行抗病毒治疗提供了最佳证据,并论证了其在治疗中的重要性。结合相关生物标志物的鉴定, Peg-IFN α -2a 的抗病毒治疗可以更加精准地应用,截断其向肝硬化、肝癌的纵深发展,临床可根据不同中医证型的生物学特征差异,运用中医药理论,通过辨证施治的方法,结合扶正固本和活血化瘀之法,可以有效提高 Peg-IFN α -2a 抗病毒治疗的效果,预防或者延缓肝硬化、肝癌的发生与进一步发展,充分发挥中医药辨治的优势。

参考文献

- [1] 尤红,王福生,李太生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].实用肝脏病杂志,2023,26(3):457-478.
- [2] WANG J, WU W, YAN X, et al. HBeAg negativity is associated with more advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a propensity score-matching analysis [J]. J Clin Gastroenterol, 2020, 54 (9) : 826-831.
- [3] CHOI G H, KIM G A, CHOI J, et al. High risk of clinical events in un-

treated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50 (2):215-226.

- [4] 张文宏,张大志,窦晓光,等.聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J].中华肝脏病杂志,2017,25(9):678-686.
- [5] 肖倩,梁重峰,谭善忠,等.聚乙二醇干扰素治疗不同中医证型的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的疗效分析[J].中医药导报,2015,21(3):11-13.
- [6] 中华中医药学会肝胆病分会.病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(3):193-194.
- [7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [8] 黄悦,林志荣,谢森,等.解毒化浊汤对慢性乙型肝炎湿热中阻证免疫功能的影响[J].中医药导报,2014,20(1):28-30.
- [9] 吴福宁,李猛,李振前,等.慢乙肝中医证型与肝活体组织病理分级分期相关性分析[J].中医药临床杂志,2011,23(3):266-268.
- [10] 刘丽丽,张国梁,刘永华,等.慢性乙型肝炎患者中医证型与 ALT、HBV DNA 及肝组织病理的关系[J].世界中医药,2017,12(3):562-565,569.
- [11] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J].中华传染病杂志,2019,37(8):1693-1701.
- [12] 谭淑燕,邹敏超,上官辉.HBsAg 定量对聚乙二醇干扰素治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎疗效预测价值[J].海南医学,2013,24(19):2818-2820.
- [13] CHANH L Y, MESSINGER D, PAPTAEODORIDIS G V, et al. A genotype-specific baseline score to predict post-treatment response to peginterferon alpha-2a in hbeag-positive patients with hepatitis B virus genotype B or C infection [J]. J Hepatol, 2016, 64(2):S589-S590.
- [14] 龙辉,赖春颜,梁敏锋,等.肝组织病理及肝内抗原表达与聚乙二醇干扰素 α -2a 抗乙肝病毒疗效关系的研究[J].热带医学杂志,2011,11(11):1261-1263.
- [15] 陆传统,高国生,颜华东,等.HBV 基因型及肝脏组织学对聚乙二醇干扰素 α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效的影响[J].中华实验和临床病毒学杂志,2013,27(3):193-195.
- [16] 陈学福,马晓军,罗晓丹,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗不同中医证型慢性乙型肝炎的疗效分析[J].北方药学,2017,14(7):4-5.

(收稿日期:2024-05-18)

(本文编辑:黄明愉)