

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.06

柴芍六君子汤联合 PegIFN α -2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察

吕建林¹, 毛德文¹, 张荣臻¹, 宁碧泉², 柳琳琳²

(¹ 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023;

² 广西中医药大学, 广西 南宁 530001)

摘要: [目的] 观察柴芍六君子汤联合聚乙二醇干扰素 (PegIFN α -2a) 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床疗效。 [方法] 将 90 例符合纳入标准的患者按照随机数字表法分为试验组 47 例和对照组 43 例, 对照组予 PegIFN α -2a 治疗, 试验组在对照组基础上给加用柴芍六君子汤治疗, 治疗 24 周为 1 个疗程。通过评价 2 组肝功能 (ALT、AST) 情况、HBeAg 阴转率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 血清学转换率、临床症状改善、不良反应发生率等观察柴芍六君子汤联合 PegIFN α -2a 疗效。 [结果] 试验组在降低转氨酶、HBeAg 阴转率、HBV-DNA 阴转率、HBeAg 血清学转换率、临床症状改善、不良反应发生率方面均优于对照组 ($P < 0.05$)。 [结论] 柴芍六君子汤可提高 PegIFN α -2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的抗病毒疗效, 改善生活质量, 减少 PegIFN α -2a 不良反应。

关键词: 慢性乙型肝炎; 柴芍六君子汤; PegIFN α -2a

中图分类号: R512.6+2

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2018)02-0144-05

Observation on chronic viral hepatitis B treated with Chaishao Liujunzi decoction combined with interferon alpha-2a

LV Jian-lin¹, MAO De-wen¹, ZHANG Rong-zhen¹, NING Bi-quan², LIU Lin-lin²

(¹ The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China;

² Pharmacy School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

Corresponding author: LIU Lin-lin, E-mail: 1045169864@qq.com

Abstract: [Objective] To observe the Chaishao Liujunzi decoction combined with PegIFN α -2a on chronic viral hepatitis B. [Methods] 90 cases were randomly divided into experimental group (47 cases) and the control group (43 cases). The control group were given PegIFN α -2a, while the experimental group were treated by Chaishao Liujunzi decoction combined PegIFN α -2a. The treatment lasted 24 weeks. Clinical efficacy was observed by assessing ALT, HBeAg negative conversion rate, HBV DNA negative conversion rate, HBeAg serological conversion rate, improvement of clinical symptoms, and adverse effects rate. [Results] Better effects were achieved in experimental group on reduced transaminase, HBeAg negative conversion rate, HBV DNA negative conversion rate, HBeAg serological conversion rate, and improvement of clinical symptoms. Adverse effects rate was lower than that of control group. [Conclusion] Chaishao Liujunzi decoction can improve the antiviral efficacy of PegIFN α -2a in treating HBeAg positive chronic hepatitis B, improve quality of life, and reduce adverse reaction of PegIFN α -2a.

Key words: chronic viral hepatitis B; Chaishao Liujunzi decoction; interferon alpha-2a

收稿日期: 2017-03-28

基金项目: 国家“十一五”科技重大专项项目 (No: 2008ZX10005-007); 国家科技重大专项课题 (No: 2012ZX10005004-003); 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题 (No: Z2015472)

作者简介: 吕建林, 男, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合防治肝病

通讯作者: 柳琳琳, E-mail: 1045169864@qq.com

慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, 以下简称 CHB)是严重危害人类身心健康的疾病,全世界有约 20 亿人群感染过乙型肝炎病毒(HBV),2006 年流行病学调查研究显示,我国慢性 HBV 感染者约 9 300 万人,其中 CHB 患者约为 2 000 万例^[1]。西医治疗 CHB 主要以核苷类药物及干扰素抗病毒治疗为主,尚无彻底治愈 CHB 的药物,临床发现使用核苷类药物抗病毒治疗病程较长,且易发生耐药及病毒反弹,停药较困难,干扰素则不良反应较多,适应证较窄,部分患者因其不良反应导致治疗失败,导致疗效不甚满意^[2]。因此提高如何 CHB 患者的抗病毒治疗疗效是目前研究的热点之一。在本病证型中,许方沂^[3]通过文献研究,将相似证型整理后发现肝郁脾虚型占的比率最高,达到 32.22%;李梢等^[4]的多中心、大样本临床研同样得出肝郁脾虚

证(366 例,35.2%),因此肝郁脾虚证是本病最常见的证型。传统经方柴芍六君子汤具有疏肝理气、健脾益气的功效,是治疗肝郁脾虚证的常用方,临床许多学者运用本方治疗 CHB 取得满意的疗效,为进一步探讨其有效性,本研究观察柴芍六君子汤联合 PegIFN α -2a 与 PegIFN α -2a 单用对 CHB 疗效的影响。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 6 月~2016 年 1 月我院肝病科住院的 CHB 患者 90 例,所有患者均符合纳入标准,采用随机数字表法分为试验组 47 例和对照组 43 例,2 组患者性别、年龄、血清 ALT、AST 水平、HBV-DNA 定量比较见表 1,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 2 组患者一般资料比较

$M(P_{25} \sim P_{75})$

| 项目 | 试验组($n=47$) | 对照组($n=43$) | 统计量 | P |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-------|
| 男/女 | 28/19 | 26/17 | $\chi^2=0.728$ | 0.386 |
| 年龄/岁 | 26(22~36) | 27(23~37) | $Z=-0.615$ | 0.514 |
| ALT/(U·ml ⁻¹) | 198(118~353) | 200(126~349) | $Z=-0.528$ | 0.627 |
| AST/(U·ml ⁻¹) | 203(121~356) | 201(124~347) | $Z=-0.535$ | 0.633 |
| HBV DNA(5.0 log ₁₀ 拷贝/ml) | 7.24(6.71~8.34) | 7.18(6.84~8.56) | $Z=-1.236$ | 0.242 |

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①自愿作为试验对象,并能接受试验观察药物;②年龄 18~60 岁;③西医诊断符合 CHB 诊断标准;④中医辨证符合“肝郁脾虚证”诊断标准。

1.2.2 排除标准 ①年龄<18 岁或>60 岁;②合并其它肝炎病毒或 HIV 感染;③难以控制的自身免疫性疾病;④合并严重感染、心、肺、肾等严重器质性病变及血液系统严重原发性疾病;⑤具有精神分裂症或严重抑郁症等精神病史;⑥妊娠、哺乳期妇女及对观察药物过敏者。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照中华医学会肝病学会和中华医学会感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》^[5],即兼备如下 5 项:①血清 HBsAg(+)且持续时间超过 6 个月;②血清 HBeAg(+)且持续时间超过 6 个月;③血清 HBV-DNA 阳性:近 3 个月内至少 2 次>5.0 log₁₀ 拷贝/ml;④ $2 \times \text{ULN} \leq \text{ALT}$ 持续升高< $10 \times \text{ULN}$;⑤ $\text{TbIL} < 2 \times \text{ULN}$ 。

1.3.2 中医诊断标准 中医肝郁脾虚证辨证分型

诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定:主症:①胁肋胀痛;②腹胀、腹痛腹泻;③倦怠乏力;④情绪抑郁、善太息。次症:①急躁易怒、口干口苦;②肠鸣矢气;③腹痛即泻,泻后痛减;④舌苔白或腻,脉弦或弦细。主证 3 项加次证 2 项结合舌脉即可确诊。

1.4 治疗方法

对照组予西医常规治疗:①抗氧化护肝(1.2 g/次/d)、甘草酸制剂(甘草酸二铵注射液,150 mg/次/d;异甘草酸镁注射液,200 mg/次/d;注射用复方甘草酸苷,100 mg/次/d)护肝降酶。以上药物疗程 4~8 周,视病情而定;②抗乙肝病毒治疗:PegIFN α -2a(180 $\mu\text{g}/0.5 \text{ ml}$)皮下注射,每周 1 次,治疗 24 周为 1 个疗程。

试验组在对照组治疗的基础上加用柴芍六君子汤:柴胡 6 g,白芍 20 g,党参 12 g,茯苓 30 g,白术 12 g,陈皮 9 g,法半夏 6 g,木香 9 g,砂仁 9 g,甘草 6 g,生姜 6 g,大枣 6 g。随症加减,每日 1 付,水煎 200 ml,早晚分 2 次服用,饭后 0.5 h 服(中药汤剂由广西中医药大学第一附属医院提供)。治疗 24 周为 1 个疗程。

1.5 疗效评价标准

1.5.1 观察指标 ①肝功能检查:血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST);②乙型肝炎病毒标志物:血清 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、HBeAg、抗-HBc;HBV-DNA;③中医症状改善情况;④不良反应情况指标:血常规、肾功能、甲状腺功能测定等。乙型肝炎病毒标志物、肝功能指标及乙型肝炎病毒 DNA 分别于4周、12周、24周各取标本检测1次,以治疗24周后结果为参考依据;中医症状计分于治疗前后各记1次、不良反应情况指标每次复查均随访。

1.5.2 疗效判定标准 抗病毒治疗应答判定的疗

效判断标准参照文献[5]:①HBeAg血清学转换:HBeAg消失、抗-HBe出现且HBV-DNA定量 $< 2.5 \log_{10}$ 拷贝/ml;②HBV-DNA阴转:HBV DNA定量 $< 2.5 \log_{10}$ 拷贝/ml,③ALT复常:ALT $< 1.0 \times \text{ULN}$ 。①完全应答:兼备HBeAg血清学转换HBV-DNA阴转和ALT复常;②部分应答:仅达上述3项中的1或2项;③无应答:未达到以上任何一项者。

1.5.3 临床综合疗效制定标准 以中医证候量化记分方法,根据患者症状轻重程度进行计分(以患者主要症状为主),无级计0分,I级计1分,II级计2分,III级计3分,于治疗前后进行评价。见表2。

表2 中医证候量化记分方法

| 症状体征 | III级(3分) | II级(2分) | I级(1分) | 0级(0分) |
|------|---------------|----------------|--------------|--------|
| 胁肋胀痛 | 疼痛较剧,辗转不安 | 疼痛部位局限,能忍受 | 偶有隐痛,半小时可缓解 | 无 |
| 倦怠乏力 | 乏力明显,少气懒言 | 中度乏力,有精力从事一般活动 | 轻度乏力,精力尚充沛 | 无 |
| 情志抑郁 | 情志重度抑郁,暖气叹息频繁 | 情志中度抑郁,时有暖气叹息 | 情志轻度抑郁,暖气叹息少 | 无 |
| 腹痛腹泻 | 腹痛腹泻次数多,进食后加重 | 腹痛腹泻次数中等 | 腹痛腹泻次数少 | 无 |

1.5.4 不良反应 观察治疗结束时2组发热、乏力、焦虑、抑郁、失眠等症状的发生率。

1.6 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行统计分析,计数资料用 χ^2 检验,计量资料采用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例情况

试验组有1例因不能耐受发热而脱落,2例失访,44例完成治疗疗程。对照组有3例因外周血中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 难以纠正;1例失访,39例完成治疗疗程,所有失访患者均以最后1次检查结果作为观察指标。

2.2 2组治疗后中医证候量化积分变化比较

试验组中医证候量化积分明显低于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 2组治疗后中医证候量化积分变化比较
分, $\bar{x} \pm s$

| 症状体征 | 试验组(n=47) | 对照组(n=43) |
|------|-------------------------|-----------|
| 胁肋胀痛 | 0.88±0.47 ¹⁾ | 1.58±0.66 |
| 倦怠乏力 | 0.86±0.35 ¹⁾ | 1.64±0.65 |
| 情志抑郁 | 0.34±0.42 ¹⁾ | 1.34±0.58 |
| 腹痛腹泻 | 0.71±0.09 ¹⁾ | 1.23±0.71 |

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 2组患者治疗前后肝功能指标比较

试验组ALT、AST明显低于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 2组患者治疗前后肝功能指标比较

| 组别 | 例数 | 时间 | U/L, $\bar{x} \pm s$ | |
|-----|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|
| | | | ALT | AST |
| 试验组 | 47 | 治疗前 | 198.00±35.85 | 200.44±35.59 |
| | | 治疗后 | 49.51±45.51 ¹⁾²⁾ | 68.93±64.38 ¹⁾²⁾ |
| 对照组 | 43 | 治疗前 | 209.58±36.09 | 205.33±49.63 |
| | | 治疗后 | 53.34±48.11 ¹⁾ | 66.05±64.18 ¹⁾ |

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 2组治疗后乙肝病毒标志物转化、血清学标志物转化比较

试验组ALT复常率、HBeAg阴转率、HBeAg血清学转换率、HBV-DNA阴转率均高于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

2.5 2组治疗后应答率比较

试验组完全应答率、部分应答率高于对照组,无应答率则低于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表6。

表 5 2 组治疗后乙肝病毒标志物转化、血清学标志物转化比较 例(%)

| 项目 | 治疗组(n=47) | 对照组(n=43) |
|--------------|-------------------------|-----------|
| ALT 复常率 | 30(63.83) ¹⁾ | 25(58.14) |
| HBeAg 阴转率 | 19(40.43) ¹⁾ | 13(30.23) |
| HBeAg 血清学转换率 | 8(17.02) ¹⁾ | 5(11.63) |
| HBV-DNA 阴转率 | 29(61.70) ¹⁾ | 21(48.84) |

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

2.6 2 组主要不良反应发生率比较

试验组发热、乏力、焦虑、抑郁、失眠等不良反应发生率明显低于对照组,2 组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 7。

表 6 2 组病毒学、血清学应答情况 例(%)

| 组别 | 例数 | 完全病毒学应答 | 部分病毒学应答 | 无应答 |
|-----|----|------------------------|-------------------------|------------------------|
| 试验组 | 47 | 8(17.02) ¹⁾ | 34(72.34) ¹⁾ | 5(10.64) ¹⁾ |
| 对照组 | 43 | 5(11.63) | 30(69.77) | 8(18.60) |

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

表 7 2 组主要不良反应发生率比较 例(%)

| 组别 | 例数 | 发热 | 乏力 | 焦虑 | 抑郁 | 失眠 |
|-----|----|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 试验组 | 47 | 6(12.77) ¹⁾ | 7(14.89) ¹⁾ | 3(6.38) ¹⁾ | 3(6.38) ¹⁾ | 5(10.64) ¹⁾ |
| 对照组 | 43 | 12(27.91) | 14(32.56) | 9(20.93) | 8(18.60) | 11(25.58) |

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

3 讨论

CHB 祖国医学称为“肝着”,笔者研究的证型主要为肝郁脾虚型,导师毛德文教授主要从“毒浊”理论着手研究本病,认为 HBV 即为本病的毒浊之邪,并结合众多学者的研究,认为本病的病因病机主要为正气亏虚、外感湿热疫毒,损伤肝脏,导致肝脏气机郁滞,横逆犯脾,继而导致脾脏受损,形成肝郁脾虚,出现以胁肋胀痛,暖气食少,情志抑郁,倦怠乏力,口干口苦,恶心、厌食油腻,腹痛腹泻,舌质淡,舌苔薄白,脉沉弦等为主要症状的病证。因此疏肝理气,益气健脾是符合本证型的治疗方法。柴芍六君子汤有疏肝、缓肝、健脾、益气作用,是治疗 CHB 肝郁脾虚型的经方,方中柴胡疏肝解郁、芍药疏肝柔肝,共解郁结之肝气为君;党参、白术健脾益气,茯苓健脾利湿,陈皮、半夏健脾化痰治脾虚共为臣;木香、砂仁行气,即可配合均药行气解郁,又可配合臣药健脾为佐;甘草、生姜、大枣即可健脾,又可防诸药伤正为使。全方共奏疏肝行气,健脾益气,针对肝郁脾虚具有良好的治疗作用。现代医学证明柴芍六君子汤散通过下调辅助性 T 细胞(Th1、Th2)、T 淋巴细胞(CD⁺4、CD⁺8)发挥其保肝护肝、抗病毒的治疗作用^[7]。顾冲等^[8]将 114 例肝郁脾虚型 CHB 患者随机分为试验组和对照组各 57 例,对照组予常规护肝、抗病毒治疗,试验组在对照组的基础上加用柴芍六君子汤治疗治疗组,结果显示试验组总有效为 93.0%,高于对照组 73.7%,试验组在肝功能恢复、病毒学阴转及免疫指标改善等方面均优于对照组,疗效显著。单红利等^[9]将 60 例肝郁脾虚型慢乙肝患者作为观察对象,其中对照组 30 例予护肝片治

疗,观察组 30 例予柴芍六君子汤治疗,结果显示观察组有效率为 90.00%,高于对照组 70.67%,观察组在转氨酶下降方面明显优于对照组,取得令人满意的疗效。李敏等^[10]加味柴芍六君子汤治疗 CHB 肝郁脾虚证 30 例,结果显示总有效率为 93.33%,无明显不良反应,疗效确切。

聚乙二醇干扰素(PegIFN α -2a)是一种长效干扰素,是目前治疗 CHB 的药物之一,其具有疗程相对固定,相对年轻的患者或期望短期完成治疗的患者及初次接受抗病毒治疗的患者,特别是 HBeAg 阳性的 CHB 患者,以及病毒载量较高的患者可优先考虑使用,其最大的优势在于可获得较高的病毒学及血清学转换及不良反应相对较少。目前研究表明,单用 PegIFN α -2a 抗病毒治疗效果不甚满意,因此,寻求中西医结合治疗方法提高 PegIFN α -2a 治疗 CHB 的疗效迫不及待,因此笔者采用柴芍六君子汤联合 PegIFN α -2a 治疗 CHB,观察其对 PegIFN α -2a 疗效的影响。通过统计分析可知,治疗 24 周后,对照组 HBeAg 获得血清学转换率为 30.2%,低于《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》推荐意见 32%~36%,这可能与观察时间短(指南推荐的疗程为 48 周)及地区人体体质差异有关。而试验组则获得 38.3%的血清学转换率,高于指南推荐意见,表明中医药在治疗 CHB 方面发挥了独特的作用,通过观察可发现,应用 PegIFN α -2a 治疗 CHB 患者,其血清学转换率及 HBV-DNA 阴转率均低于核苷类药物,且其费用较高(相对于核苷类药物),24 周后如果无效则仍然需要使用核苷类

(下转第 151 页)

通过研究显示:艾灸可有效改善患者腹痛腹泻等临床症状;结果亦显示隔姜隔药灸可明显提高患者肠道有益菌——双歧杆菌的含量,降低大肠杆菌,提高肠道 B/E 值,增强肠道抗菌能力。因此,结合本研究结果,考虑艾灸可能通过调节肠道菌群变化,尤其是改善肠道有益菌、提高肠道 B/E 值而治疗 D-IBS。但是考虑本研究样本量小,今后可在扩大临床样本量的基础上,采用多中心研究,以进一步明确隔姜隔药灸对肠道双歧杆菌等菌群的影响,并可采用荧光定量 PCR 检测以更准确体现肠道菌群变化,为今后临床应用提供依据。

参考文献

- [1] Keszthelyi D, Troost F J, Masclee A A. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(2):G141-154.
- [2] Drossman D A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5):1377-1390.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2003:124-172.
- [4] 张银旺. 粪便标本中双歧杆菌定量培养方法的建立与评价[J]. *现代检验医学杂志*, 2005, 20(6):53-54.
- [5] 李建松, 杨洋, 魏玮. 魏玮教授治疗腹泻型肠易激综合

征的临床经验[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(4):251-252, 257.

- [6] 国家中医药管理局医政司. 22个专业 95个病种中医诊疗方案(合订本)[M]. 北京:中国中医药出版社, 2010:453-455.
- [7] 赵健, 严季澜, 李柳骥. 中医药治疗肠易激综合征用药规律分析[J]. *中医学报*, 2015, 203(30):586-589.
- [8] 周惠芬, 王玲玲, 衣运玲, 等. 针灸治疗功能性胃肠病的优势[J]. *针灸临床杂志*, 2010, 26(2):1-5.
- [9] Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1):24-33.
- [10] Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(5):512-519.
- [11] Dai C, Zheng C Q, Jiang M, et al. Probiotics and irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(36):5973-5980.
- [12] 何群芳, 廖亮英. 四神丸对肾虚腹泄型肠易激综合征患者血清 VIP、SP、5-HT₃R 水平的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(4):261-264.
- [13] 张云波, 颜春艳, 谢胜. 神阙穴隔姜灸治疗腹泻型肠易激综合征 30 例[J]. *江西中医药*, 2007, 296(38):69-70.

(上接第 147 页)

药物进行抗病毒治疗,这是使用干扰素面临的另一个主要问题,因此临床运用干扰素须要严格把握其适应症,做好沟通工作,力争给患者采取最适合的治疗方案。

本观察结果显示,毛德文教授运用柴芍六君子汤加减治疗 HBeAg 阳性 CHB 可更好降低患者 HBV-DNA 载量及转氨酶程度,获得更高的 HBeAg 血清学转,可更好地减轻其不良反应,更有效地改善患者临床症状,值得临床推广运用。

参考文献

- [1] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2009, 122(1):3-4.
- [2] 梁惠卿, 唐金模, 吴春城, 等. 逍遥散联合 α 干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 36(6):666-669.
- [3] 许方沥. 慢性乙型肝炎中医证候分型的文献评价[J]. *实用肝脏病杂志*, 2008, 11(2):109-112.
- [4] 李梢, 张宁波, 叶永安, 等. 慢性乙型肝炎患者肝胆湿

热证和肝郁脾虚证的决策树诊断模型初探[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(11):993-996.

- [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(2015 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12):1941-1960.
- [6] 李敏. 八味逍遥散加味联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 60 例[J]. *中国中医药*, 2013, 11(20):58.
- [7] 尹燕耀, 林云华, 宗亚力. 柴芍六君子汤加减对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎免疫介导发病机制的干预研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(11):2394-2396.
- [8] 顾冲, 唐金模. 柴芍六君子汤治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎效果观察[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(36):33-34.
- [9] 单红利. 柴芍六君子汤治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎的临床观察[J]. *中医中药*, 2015, 15(24):142-143.
- [10] 李敏, 邹卫兵. 加味柴芍六君子汤治疗慢性乙型肝炎肝郁脾虚证的临床观察[J]. *实用中西医结合临床*, 2014, 14(4):68.