

替诺福韦酯联合鳖甲煎丸 对乙型肝炎肝硬化的疗效

马燕妮, 陈勇军, 庄银安 (湛江中心人民医院 感染性疾病科, 广东 湛江 524000)

摘要: 目的 研究替诺福韦酯联合鳖甲煎丸对乙型肝炎肝硬化的疗效。方法 选取2015年1月至2018年1月湛江中心人民医院收治的186例乙型肝炎肝硬化患者进行前瞻性研究, 采用随机抽签法平均分成试验组和对照组, 每组93例。对照组予以替诺福韦酯(300 mg/d)治疗, 试验组在对照组的基础上加用鳖甲煎丸(口服, 3 g/次, 3次/d)治疗, 均连续治疗12个月。比较两组治疗前后天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)、III型前胶原(type III procollagen, PCIII)、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肝癌发病率及病死率的差异。结果 治疗12个月后, 试验组AST [(65.17 \pm 12.39) U/L vs (97.05 \pm 18.63) U/L]、ALT [(70.31 \pm 11.38) U/L vs (106.83 \pm 14.38) U/L]、TBil [(27.30 \pm 4.21) μ mol/L vs (48.16 \pm 6.08) μ mol/L]、HA [(102.75 \pm 15.44) mg/L vs (152.46 \pm 17.08) mg/L]、LN [(100.88 \pm 16.32) μ g/ml vs (153.72 \pm 17.07) μ g/ml]、IV-C [(95.32 \pm 11.74) μ g/L vs (122.59 \pm 13.18) μ g/L]、PCIII [(100.14 \pm 12.56) μ g/L vs (152.98 \pm 15.41) μ g/L]、CRP [(3.28 \pm 1.56) mg/L vs (5.11 \pm 2.04) mg/L]、TNF- α [(22.17 \pm 8.01) μ g/L vs (31.95 \pm 8.23) μ g/L]及IL-1 β [(6.57 \pm 1.47) ng/L vs (10.18 \pm 3.01) ng/L]均显著低于对照组(P 均 < 0.05), 而ALB [(38.92 \pm 4.37) g/L vs (33.65 \pm 3.84) g/L]水平显著高于对照组($t = 8.726$, $P < 0.001$)。试验组患者肝癌发病率为3.23% (3/93), 病死率为2.15% (2/93), 对照组患者肝癌发病率为4.30% (4/93), 病死率为3.23% (3/93), 差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.148$ 、 0.206 , $P = 0.700$ 、 0.650)。结论 替诺福韦酯联合鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化的疗效显著, 有利于改善患者的纤维化指标及炎症反应。

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 替诺福韦酯; 鳖甲煎丸; 肝纤维化指标; 炎症指标

Curative effects of tenofovir dipivoxil combined with Biejiajian pill on hepatitis B related cirrhosis

Ma Yanni, Chen Yongjun, Zhuang Yin'an (Department of Infectious Diseases, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To investigate the curative effects of tenofovir dipivoxil combined with Biejiajian pill on hepatitis B related cirrhosis. **Methods** Total of 186 cases with hepatitis B related cirrhosis in Zhanjiang Central People's Hospital from January 2015 to January 2018 were selected in this perspective study. The patients were divided into experimental group and control group by random lottery, 93 cases in each group. Patients in control group were treated with tenofovir disoproxil (300 mg/d) and patients in experimental group were treated with Biejiajian pill (3 g per time, 3 times/d, orally) on the basis of control group, the course was 12 months. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), total bilirubin (TBil), hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type IV collagen (IV-C), type III procollagen (PCIII), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), the incidence of liver cancer and mortality of patients in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment for 12 months, the levels of AST [(65.17 \pm 12.39) U/L vs (97.05 \pm 18.63) U/L], ALT [(70.31 \pm 11.38) U/L vs (106.83 \pm 14.38) U/L], TBil [(27.30 \pm 4.21) μ mol/L vs (48.16 \pm 6.08) μ mol/L], HA [(102.75 \pm 15.44) mg/L vs (152.46 \pm 17.08) mg/L], LN [(100.88 \pm 16.32) μ g/ml vs (153.72 \pm 17.07) μ g/ml], IV-C [(95.32 \pm 11.74) μ g/L vs (122.59 \pm 13.18) μ g/L], PCIII [(100.14 \pm 12.56) μ g/L vs (152.98 \pm 15.41) μ g/L], CRP [(3.28 \pm 1.56) mg/L vs (5.11 \pm 2.04) mg/L], TNF- α [(22.17 \pm 8.01) μ g/L vs (31.95 \pm 8.23) μ g/L] and IL-1 β [(6.57 \pm 1.47) ng/L vs (10.18 \pm 3.01) ng/L] of patients in experimental group were significantly lower than those in control group (all $P <$

0.05), the ALB level of patients in experimental group was significantly higher than that in control group ($t = 8.726, P < 0.001$). The incidence of liver cancer and mortality of patients in experimental group were 3.23% (3/93) and 2.15% (2/93), respectively, which were 4.30% (4/93) and 3.23% (3/93) in control group, respectively, and the differences were not statistically significant ($\chi^2 = 0.148, 0.206; P = 0.700, 0.650$). **Conclusions** Tenofovir disoproxil combined with Biejiajian pill has a significant curative effect on the treatment of hepatitis B related cirrhosis, which is helpful to improve the level of fibrosis indexes and inflammatory response of the patients.

Key words: Hepatitis B related cirrhosis; Tenofovir disoproxil; Biejiajian pill; Fibrosis index; Inflammatory biomarkers

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球范围内最严重的公共健康问题之一, 目前HBV感染者约20亿^[1], 有研究表明, HBV感染是慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌的重要病因。部分慢性乙型肝炎患者会逐渐发展为肝硬化, 甚至进展为肝癌, 需予以及时有效的治疗^[2]。目前, 临床上针对乙型肝炎肝硬化患者的西医治疗方式以抗病毒治疗为主, 对病毒具有显著抑制作用, 起效较快, 但患者可能会出现脾脏增大, 且仍表现为进行性肝硬化^[3]。近年来, 中医药在临床多种肝脏疾病治疗中的广泛应用, 具有疗效显著、不良反应较少等优点, 还可显著改善机体免疫功能, 值得临床重点关注^[4]。本文通过研究替诺福韦酯联合鳖甲煎丸对乙型肝炎肝硬化的疗效, 旨在为乙型肝炎肝硬化的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月至2018年1月湛江中心人民医院感染性疾病科收治的乙型肝炎肝硬化患者186例进行前瞻性研究, 采用随机抽签法平均分为试验组和对照组, 每组93例。纳入标准: ①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[5]中的相关诊断标准; ②年龄 ≥ 18 岁; ③无临床病历资料缺失。排除标准: ①伴有其他类型肝脏疾病者; ②其他原因导致的肝硬化; ③对本研究相关药物过敏者; ④入院前6个月内接受抗病毒免疫调节药物治疗者; ⑤正参与其他研究者; ⑥无法正常沟通交流或存在精神疾病者; ⑦入院前已接受过中医药治疗者; ⑧研究过程中因各种原因退出者; ⑨研究过程中改变治疗方案者。所有患者均知情同意, 且经医院伦理委员会批准, 审批号为: 2019-018KY (预)。

1.2 研究方法 对照组予以替诺福韦酯 (美国 Gilead 公司, 批准文号: H20130589) 治疗, 300 mg/d, 连续治疗12个月。试验组在替诺福韦酯治疗的基础上加用鳖甲煎丸 (杭州胡庆余堂药业有限公司, 批准文号: 国药准字 Z20026081), 口服, 3 g/次, 3次/d, 连续治疗12个月。分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血5 ml, 3000 r/min 离心 10 min

(离心半径为6 cm), 取上层血清于 -80 °C 冰箱中保存待检。

1.3 观察指标 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血清白蛋白 (albumin, ALB) 及总胆红素 (total bilirubin, TBil) 等肝功能指标采用日立 7060 型全自动生化分析仪进行检测。透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白 (laminin, LN)、IV型胶原 (type IV collagen, IV-C) 及 III 型前胶原 (type III procollagen, PC III) 等纤维化指标采用荧光免疫法检测, 相关试剂盒均购自苏州新波生物技术有限公司。血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 采用酶联免疫吸附法检测, 相关试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。统计两组患者治疗后12个月的肝癌发病率及病死率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, AST、ALT 及 ALB 等所有计量资料均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 同组间治疗前后比较采用配对 t 检验; 肝癌发病率及病死率为计数资料, 以例数和百分数表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 试验组中男性57例, 女性36例, 年龄31~78岁, 平均 (58.32 ± 10.72) 岁; 病程2~28年, 平均 (10.17 ± 6.08) 年。对照组中男性55例, 女性患者38例, 年龄32~79岁, 平均 (58.41 ± 10.75) 岁; 病程2~26年, 平均 (10.09 ± 6.11) 年。两组患者性别、年龄及病程的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.090, P = 0.764; t = 0.057, P = 0.955; t = 0.090, P = 0.929$), 具有可比性, 见表1。

2.2 两组患者治疗前后肝功能指标 治疗后两组患者 AST、ALT、TBil 水平均较治疗前降低, ALB 水平均较治疗前升高; 治疗后试验组 AST、ALT、TBil 水平低于对照组, ALB 水平高于对照组, 差异有统

计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后纤维化指标 治疗后, 试验组与对照组患者 HA、LN、IV-C 及 PC III 水平均较治疗前降低, 且治疗后试验组上述指标水平均低于对照组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清 CRP、TNF- α 及 IL-1 β 水平 治疗后两组患者血清 CRP、TNF- α 及 IL-1 β 水平

较治疗前降低, 且试验组上述指标水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 4。

2.5 两组患者肝癌发病率及病死率 试验组患者肝癌发病率为 3.23% (3/93), 病死率为 2.15% (2/93), 对照组患者肝癌发病率为 4.30% (4/93), 病死率为 3.23% (3/93), 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.148, 0.206, P = 0.700, 0.650$), 见表 5。

表 1 试验组和对照组乙型肝炎肝硬化患者一般资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)
试验组	93	57/36	58.32 \pm 10.72	10.17 \pm 6.08
对照组	93	55/38	58.41 \pm 10.75	10.09 \pm 6.11
统计量值	-	$\chi^2 = 0.090$	$t = 0.057$	$t = 0.090$
P值	-	0.764	0.955	0.929

注: 试验组采用替诺福韦酯 + 鳖甲煎丸治疗, 对照组仅用替诺福韦酯治疗; “-” 为无相关数据

表 2 试验组和对照组乙型肝炎肝硬化患者治疗前后肝功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	AST (U/L)				ALT (U/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组 ($n = 93$)	180.52 \pm 39.85	65.17 \pm 12.39	26.656	< 0.001	191.08 \pm 20.04	70.31 \pm 11.38	50.537	< 0.001
对照组 ($n = 93$)	180.67 \pm 40.12	97.05 \pm 18.63	18.230	< 0.001	190.78 \pm 20.07	106.83 \pm 14.38	32.790	< 0.001
t 值	0.026	13.741	-	-	0.102	19.205	-	-
P 值	0.980	< 0.001	-	-	0.919	< 0.001	-	-

组别	ALB (g/L)				TBil (μ mol/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组 ($n = 93$)	30.24 \pm 3.51	38.92 \pm 4.37	14.934	< 0.001	109.73 \pm 20.27	27.30 \pm 4.21	38.397	< 0.001
对照组 ($n = 93$)	30.31 \pm 3.56	33.65 \pm 3.84	6.151	< 0.001	109.88 \pm 20.32	48.16 \pm 6.08	28.062	< 0.001
t 值	0.135	8.726	-	-	0.050	27.202	-	-
P 值	0.893	< 0.001	-	-	0.960	< 0.001	-	-

注: 试验组采用替诺福韦酯 + 鳖甲煎丸治疗, 对照组仅用替诺福韦酯治疗; “-” 为无相关数据

表 3 试验组和对照组乙型肝炎肝硬化患者治疗前后纤维化指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HA (mg/L)				LN (μ g/ml)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组 ($n = 93$)	201.73 \pm 17.11	102.75 \pm 15.44	41.417	< 0.001	238.75 \pm 20.06	100.88 \pm 16.32	51.414	< 0.001
对照组 ($n = 93$)	201.82 \pm 17.14	152.46 \pm 17.08	19.672	< 0.001	238.95 \pm 20.12	153.72 \pm 17.07	31.151	< 0.001
t 值	0.036	20.821	-	-	0.068	21.577	-	-
P 值	0.972	< 0.001	-	-	0.946	< 0.001	-	-

组别	IV-C (μ g/L)				PCIII (μ g/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组 ($n = 93$)	163.47 \pm 11.54	95.32 \pm 11.74	39.923	< 0.001	202.18 \pm 17.95	100.14 \pm 12.56	44.917	< 0.001
对照组 ($n = 93$)	163.56 \pm 11.50	122.59 \pm 13.18	22.588	< 0.001	202.05 \pm 17.66	152.98 \pm 15.41	20.190	< 0.001
t 值	0.053	14.899	-	-	0.050	25.632	-	-
P 值	0.958	< 0.001	-	-	0.960	< 0.001	-	-

注: 试验组采用替诺福韦酯 + 鳖甲煎丸治疗, 对照组仅用替诺福韦酯治疗; “-” 为无相关数据

表4 试验组和对照组乙型肝炎肝硬化患者治疗前后CRP、TNF- α 及IL-1 β 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP (mg/L)				TNF- α (μ g/L)			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
试验组(n=93)	14.38 \pm 4.39	3.28 \pm 1.56	22.976	< 0.001	67.82 \pm 20.73	22.17 \pm 8.01	19.809	< 0.001
对照组(n=93)	14.42 \pm 4.40	5.11 \pm 2.04	18.512	< 0.001	67.85 \pm 20.76	31.95 \pm 8.23	15.503	< 0.001
t值	0.062	6.872	-	-	0.007	8.212	-	-
P值	0.951	< 0.001	-	-	0.995	< 0.001	-	-

组别	IL-1 β (ng/L)			
	治疗前	治疗后	t值	P值
试验组(n=93)	16.02 \pm 3.04	6.57 \pm 1.47	26.988	< 0.001
对照组(n=93)	16.04 \pm 3.05	10.18 \pm 3.01	13.188	< 0.001
t值	0.045	10.393	-	-
P值	0.964	0.000	-	-

注: 试验组采用替诺福韦酯+鳖甲煎丸治疗, 对照组仅用替诺福韦酯治疗; “-”为无相关数据

表5 试验组和对照组乙型肝炎肝硬化患者肝癌发病率及病死率[例(%)]

组别	肝癌发病率	病死率
试验组(n=93)	3 (3.23)	2 (2.15)
对照组(n=93)	4 (4.30)	3 (3.23)
χ^2	0.148	0.206
P值	0.700	0.650

注: 试验组采用替诺福韦酯+鳖甲煎丸治疗, 对照组仅用替诺福韦酯治疗

3 讨论

HBV感染是乙型肝炎的首要原因, 患者主要的临床症状包括乏力、恶心、腹胀及肝区疼痛等, 如不予以及时有效治疗, 可能进展至肝硬化甚至肝硬化失代偿, 严重威胁患者的生命^[6-8]。既往临床上主要采用恩替卡韦、拉米夫定及替比夫定等药物治疗, 但易出现抗药性, 存在一定的局限性^[9,10]。替诺福韦酯是一种新型口服核苷酸类似物, 自2009年起于美国及欧洲用于慢性乙型肝炎患者的治疗, 具有极强的抗HBV作用且不易出现抗药性, 目前已被推荐用于恩替卡韦、拉米夫定及替比夫定耐药的患者中, 效果较好^[11,12]。中医认为, 湿热之邪内蕴促使肝络气滞血瘀, 瘀血久留成块是导致慢性肝炎纤维化及肝硬化发生发展的重要原因, 且在疾病的发展过程中, 患者始终存在血瘀证^[13,14]。因此, 中医认为治疗乙型肝炎肝硬化应以益气活血化瘀为主要目标。越来越多的研究表明, 扶正化淤和大黄蛰虫丸等中药用于乙型肝炎肝硬化的辅助治疗效果明显, 其主要是通过逆转慢性纤维化的病理改变, 改善肝功能, 同时还可显著提高患者白蛋白水平、调节免疫功能及激素水平。鳖甲煎丸具有软坚散结、

化瘀解毒及益气养血的功效, 能抑制贮脂细胞增殖, 减少胶原蛋白合成, 对预防、阻断和治疗肝纤维化及早期肝硬化效果较好。

本研究中, 治疗后试验组AST、ALT、TBIl水平低于对照组, 而ALB水平高于对照组, 提示替诺福韦酯联合鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 有利于改善患者的肝功能。鳖甲煎丸主要成分包括鳖甲、桃仁、人参、半夏、柴胡、牡丹、芍药及大黄等, 其中鳖甲具有活血化瘀、软坚散结的功效; 桃仁具有破血散瘀的功效; 人参具有大补元气、补脾益肺及安神益智的功效; 半夏则可发挥消痞散结的功效; 柴胡具有调理气机及舒肝顺气的功效; 牡丹具有清热凉血及活血化瘀的功效; 芍药具有养血活血的功效; 大黄则可发挥凉血解毒及健脾利水的功效。诸药合用共奏调理肝脾、活血化瘀之功效^[15-17]。此外, 治疗后试验组HA、LN、IV-C及PCIII水平低于对照组, 表明替诺福韦酯联合鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化可有效改善患者的纤维化指标。其主要原因可能在于鳖甲煎丸可通过促进胶原酶及溶酶体酶的产生, 同时增强其活性, 继而有效促进胶原纤维的降解吸收, 恢复胶原纤维产生及降解吸收间的平衡, 进一步达到改善纤维化的目的^[18-20]。另外, 治疗后试验组患者血清CRP、TNF- α 及IL-1 β 水平低于对照组, 提示替诺福韦酯联合鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化可显著减轻患者的炎症反应。HBV会造成肝脏免疫炎症性损伤, 而肝硬化正是机体炎症反应和抗炎反应失衡的表现, 炎症因子在肝硬化的发生、发展过程中具有重要作用^[21-23]。替诺福韦酯联合鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化的

主要机制可能与下调炎症因子水平、减轻炎症反应有关。本研究还表明两组间肝癌发病率及病死率差异无统计学意义,提示替诺福韦酯联合鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化的预后较佳,未增加肝癌发生风险及病死率^[24,25],但其远期疗效有待进一步观察。

综上,替诺福韦酯联合鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效显著,可有效促进患者肝功能的恢复,改善纤维化,减轻炎症反应,具有较高的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Wu SD, Liu LL, Cheng JL, et al. Longitudinal monitoring of liver fibrosis status by transient elastography in chronic hepatitis B patients during long-term entecavir treatment[J]. Clin Exp Med, 2018, 18(3):433-443.
- [2] 游国琼, 王丽, 段萌, 等. 直接抗病毒药物治疗HCV相关肝硬化的效果及安全性[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1):187-190.
- [3] 夏华. 替诺福韦酯联合拉米夫定治疗获得性免疫缺陷综合征合并乙型肝炎病毒感染的临床效果研究[J]. 中国医药, 2018, 13(5):718-720.
- [4] 吕建林, 柳琳琳, 黄瑞, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效及安全性观察[J]. 中成药, 2018, 40(4):1000-1005.
- [5] 吴琼, 李聪聪, 石雪妮, 等. 159例乙型肝炎肝硬化患者T细胞亚群与中医证型相关性研究[J]. 中医临床研究, 2018, 10(8):10-12.
- [6] 孙梦滢, 汤善宏, 曾维政. 《2017年韩国肝病学会临床实践指南:肝硬化-腹水及相关并发症》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9):1877-1878.
- [7] Ciupe SM. Modeling the dynamics of hepatitis B infection, immunity, and drug therapy[J]. Immunol Rev, 2018, 285(1):38-54.
- [8] 李桂珍, 付亚, 胡伟, 等. 败黄肝宁合剂联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片分型论治慢性乙型肝炎肝硬化黄疸的疗效观察[J]. 河北中医, 2018, 40(1):78-82.
- [9] 瞿志军, 莫金英, 李国航, 等. 替诺福韦酯序贯阿德福韦对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(13):33-35.
- [10] 任娜, 张婷, 程澄, 等. 尿 β 2-微球蛋白作为替诺福韦酯致慢性乙型肝炎患者近端肾小管功能损伤早期预测指标的临床价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(2):11-17.
- [11] 杨友道, 杨润, 尹丹萍, 等. 替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎有效性的网状Meta分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6):831-836.
- [12] 尹丹萍, 陈春明. 替诺福韦酯与恩替卡韦在治疗慢性乙型肝炎的安全性及有效性的荟萃分析[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2018, 8(1):24-28.
- [13] 李洪波, 俞曦, 李明, 等. 扶正化瘀方联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型病毒性肝炎肝硬化临床观察[J]. 河北中医, 2017, 39(5):714-718.
- [14] 周昌静, 罗杰, 崇雨田, 等. 替诺福韦酯初始单药治疗慢性乙型肝炎患者5年疗效分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2018, 39(5):710-716.
- [15] 唐承璐, 吕小红, 韩菊平, 等. 鳖甲煎丸对慢性乙肝合并肝硬化患者炎症因子及肝纤维化指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(15):1410-1413.
- [16] 钮自宇, 元玉琴, 王贺, 等. 替诺福韦酯联合苦参素胶囊对高病毒载量乙型肝炎肝硬化代偿期患者的疗效观察[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(1):43-46.
- [17] 李忠斌, 邵清, 李梵, 等. 拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与替诺福韦酯单药治疗慢性乙型肝炎48周疗效和安全性比较[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(4):105-108.
- [18] 李爱民, 刘文涛. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(5):16-18.
- [19] 梁贤栋, 刘美静, 李园园, 等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦对乙型肝炎纤维化的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 33(7):6-8.
- [20] Yu JH, Jin YJ, Lee JW, et al. Remaining hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients receiving entecavir/tenofovir in South Korea[J]. Hepatol Res, 2018, 48(11):862-871.
- [21] 杨友道, 杨润, 尹丹萍. 替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎有效性的网状Meta分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6):831-836.
- [22] 张宝芳, 程明亮, 陆爽, 等. 替诺福韦及替比夫定对贵州地区不同基因型HBeAg阳性乙型肝炎孕妇HBV RNA的影响[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(43):3503-3508.
- [23] 陈若雷. 替诺福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗对耐药慢性乙型肝炎患者HBV DNA转阴率及HBeAg阳性血清学转换率的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(10):1576-1579.
- [24] 王浩, 常彩芳, 范敬静, 等. 替诺福韦酯治疗合并非酒精性脂肪肝的慢性乙型肝炎患者的疗效[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(11):1795-1799.
- [25] 钮自宇, 元玉琴, 王贺, 等. 替诺福韦酯联合苦参素胶囊对高病毒载量乙型肝炎肝硬化代偿期患者的疗效观察[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(1):43-46.

收稿日期: 2019-03-10

马燕妮, 陈勇军, 庄银安. 替诺福韦酯联合鳖甲煎丸对乙型肝炎肝硬化的疗效[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(1):19-23.