

中西医联合抗乙型肝炎病毒感染的研究进展

吴旋¹, 李晖^{1,2*}, 黄健^{1,2}, 杨希坤^{1,2}, 曾颜^{1,2}

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 2. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610072)

[摘要] 乙型肝炎病毒(HBV)感染是造成病毒性肝炎的首要病因,是我国沉重的疾病负担,但目前尚缺乏可高效且安全根除HBV DNA的药物。现代医学抗HBV的靶点主要在共价闭环环状DNA等方面,多种新药也在临床研究中;传统医学被证实可通过阻碍病毒入侵等直接途径以及调控程序性细胞死亡等间接途径起到抗HBV的作用。研究证实,中西医结合治疗HBV感染及其相关并发症具有优势互补、取长补短的优点,尤其在提高HBV清除率、改善肝功能及预防各种并发症、延缓肝纤维化至肝癌进程等方面具有强大优势。该综述主要集中于中西医及其结合抗HBV感染的研究进展,旨在为中西医结合抗HBV和新药研发提供依据。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 中西医结合; 抗病毒; 新药研发; 协同增效

[中图分类号] R242;R512.6;R256.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)02-0279-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260198

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251022.1800.012>

[网络出版日期] 2025-10-23 10:41:11 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Combined Therapy of Traditional Chinese and Western Medicine for Hepatitis B Virus Infection: A Review

WU Xuan¹, LI Hui^{1,2*}, HUANG Jian^{1,2}, YANG Xikun^{1,2}, ZENG Yan^{1,2}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

[Abstract] Hepatitis B virus (HBV) infection is the primary cause of viral hepatitis and represents a substantial disease burden in China. However, effective and safe agents capable of completely eliminating HBV DNA are still lacking. In modern medicine, anti-HBV strategies mainly target covalently closed circular DNA (cccDNA), among other mechanisms, and multiple novel drugs are currently under clinical investigation. Traditional medicine has been shown to exert anti-HBV effects through direct pathways, such as blocking viral entry, as well as indirect pathways, including the regulation of programmed cell death. Studies have confirmed that the integration of traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine in treating HBV infection and its related complications offers complementary advantages, particularly in enhancing HBV clearance rates, improving liver function, preventing various complications, and delaying the progression from hepatic fibrosis to hepatocellular carcinoma. This review focuses on advances in anti-HBV research involving TCM, Western medicine, and their integrated application, aiming to provide a basis for integrated HBV therapy and new drug development.

[Keywords] hepatitis B virus; integrated traditional Chinese and Western medicine; antiviral; novel drug research and development; synergy

乙型肝炎病毒(HBV)是导致肝纤维化、肝硬化及肝癌的首要病因,虽然我国过去30年间在乙型肝炎防治方面取得了重大进展,但由于我国人口基数庞大,目前仍有超7 900万的慢性HBV感染者,占全球感染人数的31.5%^[1]。目前,

由慢性乙型肝炎导致的肝硬化及肝癌仍然是我国沉重的疾病负担,其中每年约有40万人死于肝癌,占全球总数的40%以上^[2]。由此可见,抗HBV感染任重道远。

根据病毒的生物学特征,只要能够阻断HBV复制的任

[收稿日期] 2025-08-02

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274323)

[第一作者] 吴旋,在读硕士,从事感染性疾病的中西医结合防治研究,E-mail:1156587511@qq.com

[通信作者] *李晖,博士,教授、主任医师,从事感染性疾病的中西医结合防治研究,E-mail:1400124746@qq.com

一阶段或致病过程,就可以预防或延缓CHB及其相关并发症的发生发展。目前,西医抗HBV的药物主要有聚乙二醇干扰素- α (PEG-IFN- α)和核苷(酸)类似物(NAs)两类,但其仍存在无法彻底清除病毒库、功能性治愈率低、存在安全性和耐受性挑战、适用人群受限等缺陷,更加高效的新药研发迫在眉睫;过去认为中医治疗主要集中在减少西药不良反应,抑制并发症,提高西药疗效等方面,但近些年研究发现中医药有效成分也可通过阻碍病毒入侵、抑制病毒转录与合成、阻止免疫逃逸、调控相关细胞程序性细胞死亡、激发宿主免疫功能等方面发挥直接或间接抗病毒作用。中西医相辅相成,或将发挥更加显著的抗病毒作用。本综述着眼于中西医抗HBV的最新研究进展,以及二者结合的治疗优势,旨在为抗HBV提供更加高效、经济的途径。

1 抗HBV的新药研发

HBV属于嗜肝DNA病毒科,其基因组为部分双链环状DNA,HBV至少有9种基因型(A型至I型)和1种未知基因型(J型),HBV持续感染的核心在于共价闭环状DNA(cccDNA),这也是目前抗病毒治疗后仍无法根治HBV感染的关键^[3-4]。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)转阴是抗HBV治疗的最终目标,目前的新药II、III期临床试验的主要目标即是在进行有限的疗程后,停止所有抗病毒药物及治疗6个月乃至更长时间后,HBsAg及HBV DNA均持续低于检测下限^[5]。由于cccDNA在肝细胞中持久存在不仅造成HBV DNA的持续复制,还帮助其免疫逃逸,因此抗HBV新型药物的研制主要聚焦在清除或者修饰cccDNA。目前的针对cccDNA的治疗思路主要有以下几种:①抑制cccDNA的关键调节因子。有学者发现,细蛋白(Parvulin)14和Parvulin17在维持cccDNA转录活性中起到重要作用^[6],靶向抑制诸如此类的调节因子可直接破坏病毒的复制。②调节表观遗传调控和宿主因子^[7]。乙酰化和甲基化等组蛋白修饰在cccDNA的转录活性中起着重要作用,组蛋白脱乙酰酶抑制剂已被证实可以改变cccDNA的染色质结构,抑制其转录从而抑制HBV复制^[8];DNA甲基转移酶抑制剂通过增加cccDNA的甲基化从而促进HBV的转录沉默^[9],这些研究证实了调节表观遗传和宿主因子作为治疗HBV感染的巨大潜力。③调节靶向DNA修复途径和免疫监视。环鸟苷-腺苷(cGAMP)合酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)信号通路免疫传感器途径作为主要的宿主DNA修复途径,在维持cccDNA中起着重要作用^[10],通过调节这种免疫监视系统,有机会增强其清除HBV的能力;④基因编程技术:成簇的规律间隔短回文重复序列(CRISPR)及CRISPR相关蛋白9(Cas9)基因编辑技术可靶向改变cccDNA序列,使其从被感染的肝细胞中降解和消除,且不会对宿主肝细胞造成损害,成为新的治疗HBV的思路^[11]。

近年来,反义寡核苷酸(ASO)和小干扰RNA(siRNA)等小核酸药物以不同于以往的作用靶点及卓有成效的前期临床研究,为实现HBV的功能性治愈提供了新的可能。目前唯一进入III期临床试验的新药是由葛兰素史克等合作开发的名为Bepirovirsen(GSK322836)的药物,作为一种靶向

HBV mRNA的硫代磷酸ASO,其通过沃森-克里克(Watson-Crick)碱基对与RNA结合,促使核糖核酸酶H(RNase H)介导的RNA降解,促进HBsAg转化、降低HBV DNA水平及激活免疫系统,实现HBV临床治愈^[12-13];Xalnesiran(RG6346, RO7445482)是一款已通过II期试验的siRNA类药物,其机制是靶向HBV基因组的保守区域并沉默多个HBV转录本,在伴或不伴免疫调节剂的情况下,都有降低或者转化HBsAg水平的能力^[14]。其他处于研究阶段的药物还包括衣壳组装调节剂(CpAMs)、进入抑制剂(Entry Inhibitors)、HBsAg释放抑制剂等,各类药物的特点见增强出版附加材料^[15-19]。

2 中药或有效成分直接抗HBV作用

传统中医典籍中并无“HBV感染”的病名,但根据HBV感染患者的各个病程阶段症状及体征特点,我们可将其归属于传统医学的“肝著”“胁痛”“黄疸”“鼓胀”“积聚”等范畴。CHB中医病因病机复杂,有学者总结出治疗CHB的中药按功效划分主要有活血化瘀药、补虚扶正药、清热解毒药、利水渗湿药,故推断CHB的病因病机无外乎“瘀”“虚”“热”“毒”“湿”5个方面^[20]。既往观点认为,中医药在抑制病毒复制、改善患者症状、减轻西药不良反应及不良反应、延长肝癌患者生存周期、节约患者经济成本方面具有明显的优势^[21-22]。但近些年研究表明,中药或有效成分可通过阻碍病毒入侵、作用于cccDNA、抑制病毒转录与合成、阻止HBV免疫逃逸等直接途径或调控HBV诱导的程序性细胞死亡、激发宿主免疫功能等间接途径发挥抗HBV的疗效。

2.1 直接途径

2.1.1 阻碍病毒入侵 HBV经由破损的皮肤或黏膜,通过血液、体液接触传播进入血液后,首先附着在肝细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖上,再通过高亲和力的钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(NTCP)结合肝细胞膜受体,从而靶向肝细胞,因此,抑制NTCP活性被认为是阻碍HBV入侵人体的关键^[23]。CHEN等^[24]研究发现,内含甘草酸、齐墩果酸、熊果酸等多种中药有效单体的五环三萜偶联物可选择性与宿主肝细胞中NTCP受体的157~165个表位结合,从而组织HBV进入肝细胞,另一方面,此偶联物还通过阻断HBV聚合酶的功能来抑制HBV DNA复制,双功能双靶点发挥抗HBV的作用;THONGSRI等^[25]研究发现,姜黄根茎与姜黄属植物中的主要活性成分姜黄素可通过与NTCP结合抑制HBV进入肝细胞,此种抑制效应对丙型肝炎病毒、登革热病毒、流感病毒同样有效;过氧化麦角甾醇是一种存在于真菌(如中药灵芝)、地衣和海绵中的甾醇,前期已被证明具有抗炎等种生物活性,被证明可直接作用于NTCP从而干扰HBV与肝细胞结合,尤其是在A~D型的HBV基因型中作用显著^[26]。

2.1.2 抑制cccDNA cccDNA是HBV复制的唯一模板,是建立持续感染的核心,其通过超长的半衰期与自我补充机制、劫持宿主机制从而维持自身稳定,是HBsAg持续表达的根源,也是现有药物无法彻底治愈HBV的关键^[27]。醌氧化还原酶1(NQO1)通过抑制乙型肝炎病毒X蛋白(HBx)降解来抑制HBx与cccDNA结合,源自甜三叶草的香豆素样化合

物双香豆素,被证实是NQO1的抑制剂,促进HBx降解,从而抑制cccDNA转录^[28];6-甲氧基当归素是一种天然香豆素类化合物,可通过精氨酸残基优先与HBx结合,促使HBx通过26S蛋白酶降解,减少HBx向cccDNA聚集,产生抑制cccDNA的作用^[29];在稳定表达NTCP的人肝癌细胞中,小檗碱可有效下调肝细胞核因子4 α (HNF4 α)核心启动子活性,促使HNF4 α 多泛素化和蛋白酶依赖性降解,从而通过抑制cccDNA活性起到抗HBV的作用^[30];呋喃香豆素-20与呋喃香豆素-31通过丙氨酸残基-3等与HBx保持高亲和力作用,促使蛋白酶体降解,HBx依赖性病毒基因下调,降低cccDNA水平,减少病毒颗粒与HBsAg分泌,表明呋喃香豆素可作为CHB感染的新药研发思路^[31]。

2.1.3 抑制病毒转录与合成 HBV的转录与合成发生在宿主细胞内,斩断病毒复制链,使cccDNA进入沉默状态,解除免疫封印,清除HBsAg恢复免疫应答,阻断cccDNA库自我更新,最终清除病毒储存库是实现HBV功能性治愈的必经之路。SUN等^[32]研究发现,獐芽菜素在体内的代谢产物龙胆二醇R及龙胆二醇S可通过牛磺酸和次牛磺酸代谢途径降低HBV感染小鼠的病毒载量;山药多糖可通过p38蛋白信号通路降低NTCP蛋白及HBV mRNA的表达,对HBV DNA有抑制作用,且在加用恩替卡韦(ETV)的联合组中效果更优^[33];ELIZALDE等^[34]研究发现,杨梅素可显著降低CCAAT增强子结合蛋白 α 基因的表达,干扰其与HBsAg启动子2结合,从而产生强大的抗病毒作用;通过网络药理学研究,芍药甘草汤可对病毒和机体起到双面调节,其有效成分主要是槲皮素、山柰酚、柚皮素等,可通过多靶点有效减缓HBV DNA复制,延缓HBV感染进程^[35]。

2.1.4 阻止HBV免疫逃逸 HBV通过多层次的免疫逃逸机制建立慢性感染,其核心策略包括干扰免疫识别、抑制免疫效应功能及重塑免疫微环境,抗HBV的另一思路即是清除抗原负担、阻断外泌体传递、逆转免疫检查点抑制以靶向免疫逃逸^[36]。巨噬细胞游走抑制因子(MIF)直接参与HBV免疫逃逸,从十字花科植物中提取出来的萝卜硫素在小鼠模型中,抑制MIF表达,促进巨噬细胞向M1表型极化,改变调节性T细胞和辅助性T细胞17比例,抑制HBV免疫逃逸^[37]。也有学者研究发现,HBV DNA聚合酶可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)中p65的表达来下调细胞间黏附因子-1的水平以介导HBV免疫逃逸^[38]。目前研究主要针对如何通过提高宿主免疫功能清除HBV,而中医药有效成分直接阻止HBV免疫逃逸的研究还相对较少,未来此方面的探索,如免疫检查点阻断、细胞因子网络平衡可能是抗HBV的另一热点^[39]。

2.2 间接途径

2.2.1 调控乙肝病毒诱导的程序性细胞死亡 程序性细胞死亡是包括焦亡、凋亡、自噬等,在HBV感染中具有双刃剑作用:一方面程序性细胞死亡可通过清除感染细胞和激活免疫反应抑制HBV,另一方面若这一过程过度或失控,则有可能引起免疫耐受与组织损伤^[40]。九头狮子草素A是一种从天然植物中提取来的苯乙醇苷类化合物,在HBV感染细胞

和HBV重组cccDNA小鼠模型中显示出了有效抗HBV的作用,其机制是通过腺氨酸活化蛋白激酶/Unc-51样自噬激活激酶1/雷帕霉素靶蛋白轴诱导受损肝细胞自噬,降低HBsAg表达和cccDNA转录活性^[41];长寿藤等中药中富含一种名为二氢杨梅素的类黄酮化合物,已被证明可通过激活HepG2.2.15细胞中的NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶及细胞自噬途径起到抑制HBV复制的作用^[42];在模型小鼠中,芍药苷可通过调控细胞焦亡,减轻HBV感染小鼠的肝脏损伤,其机制可能与多条信号通路相关^[43];既有研究证明,由氧化应激介导的CD4⁺T细胞凋亡可加重HBV感染造成的肝损伤,健肝颗粒通过多条信号通路诱导线粒体自噬,从而抑制CD4⁺T细胞凋亡,延缓HBV肝损伤进程。

2.2.2 激发宿主免疫功能提高抗病毒能力 机体正常的免疫功能贯穿抗HBV感染全过程,先天免疫是早期控制病毒复制的关键屏障,适应性免疫决定是否实现功能性治愈,外泌体等在免疫逃逸阶段导致HBV感染慢性化及病程进展^[44]。防风通圣汤被证实有治疗乙肝慢加急性肝衰竭的显著疗效,其机制可能是降低患者血清内毒素水平以及CD4⁺T细胞、CD8⁺T等T细胞的细胞程序性死亡因子-1/配体-1的水平,其中血清内毒素主要来自肠道,中药在调控肠道菌群、保护肠道黏膜、增强免疫功能方面具有显著疗效^[45];通过正向调节患者的T淋巴细胞免疫功能,凉血滋肾益气方可增强树突状细胞、淋巴细胞亚群免疫调节在细胞内的表达,提高细胞免疫功能,诱导产生抗HBV特异性CD8⁺T细胞,从而降低HBV-DNA载量、提高HBsAg转阴率^[46];自身免疫反应性的T细胞亚群,如辅助性T细胞17及调节性T细胞,可通过细胞接触发挥免疫抑制作用,清温并用法可下调上述两种细胞的特异性转录因子表达,抑制细胞活化,减少细胞因子分泌,增强人体对乙肝所致肝衰竭的抵抗力,减轻肝衰竭所致的炎症反应^[47]。

2.2.3 延缓HBV相关并发症,改善预后 中医药在改善HBV相关并发症方面展现出多靶点、整体调节的优势,尤其在肝衰竭、肝硬化、肝癌防治及免疫调节等环节积累了丰富的循证依据,其核心价值在于多靶点协同、截断病传、使患者生存受益^[48]。槲皮素作为一种富含于各类植物中的天然类黄酮,可通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、沉默信号调息因子1(SIRT1)、NF- κ B信号通路,减轻乙型肝炎大鼠的肝组织损害,改善其肝功能^[49];即小檗碱是一种广泛存在于多种中药材中的异喹啉生物碱,被证实可通过抑制鞘氨醇激酶1及鞘氨醇-1-磷酸信号通路起到减轻慢性乙型肝炎大鼠肝细胞损伤、延缓肝纤维化的作用^[50];从中药益母草中提取的天然生物碱益母草碱已被证明能够降低体外上清HBsAg及乙型肝炎e抗原(HbeAg)水平,并起到减轻肝脏炎症反应、改善乙型肝炎大鼠预后的作用,其机制可能与抑制Ras同源基因家族成员A(RhoA)及其下游Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(ROCK)有关^[51];从中药地黄中提取出来的一种名为梓醇的环烯醚萜糖苷,可显著降低辅助性T细胞17(Th17)及促炎细胞因子水平,改善乙型肝炎大鼠的肝损伤,其机制可能与抑制Toll样受体4及NF- κ B信号通路有关^[52];扶脾利水消鼓方

有利尿消腹水的功效,结合相应的辨证治疗可有效改善乙肝肝硬化患者的顽固性腹水,促进患者肝功能恢复,提高乙肝肝硬化的治疗疗效^[53]。

3 中西医结合抗HBV感染相关通路的研究进展

中西医结合抗乙肝病毒的优势在于协同增效与标本兼治。西医抗病毒药物能直接、强效抑制乙肝病毒复制,降低病毒载量,延缓疾病进展(如肝硬化、肝癌)。然而,其存在治疗周期长、潜在耐药风险、部分患者应答不佳或难以实现HBsAg血清学转换。中医则可通过清热解毒、活血化瘀、调理脾肾等治法,直接或间接产生抗HBV的作用,一方面可调节机体内环境及免疫功能,增强西药抗病毒效应,提高HBsAg、HBeAg血清学转换率;另一方面在改善患者临床症状(如乏力、纳差、胁痛、黄疸等)、保护肝细胞、降低氨基转移酶、减轻肝纤维化程度、减轻西药的部分不良反应(如干扰素治疗引起的流感样症状)等方面具有显著优势。二者结合,不仅着眼于直接抑制病毒,更注重整体调理、恢复肝脏功能、提高机体免疫力,从而更加全面控制患者病情,改善患者生存质量和预后,为CHB患者的个性化治疗提供了更佳策略。

3.1 中西医结合提高乙肝病毒清除率 实现乙肝病毒的高效清除是根治乙肝、阻断疾病进展的核心目标。HBV DNA持续复制不仅导致肝功能持续恶化,更是肝纤维化、肝硬化乃至肝癌的根源。仅抑制病毒载量虽可延缓病情进展,但若无法实现病毒清彻底清除,患者仍需长期服药,面临未知的耐药风险和用药负担。中西医结合在提高病毒清除率、减低患者用药的不良反方面具有优势。

与单用拉米夫定的对照组相比,拉米夫定与柴苓汤联用在HBV感染不同阶段发挥更加显著的细胞免疫调控和病毒清除作用,病毒清除率提高15%,这与中西药联用升高CD4⁺T细胞数量,促进T淋巴细胞的成熟和增殖,从而提高免疫相关细胞因子的活性,正向改善机体免疫能力密切相关^[54];肝爽颗粒治疗湿邪蕴热型慢乙肝合并非酒精性脂肪肝可以通过减少过氧化物酶增殖激活受体的转录而减少肝脏内脂质沉积,提高药物与肝细胞的接触面积,改善药物代谢,与ETV联用能更高效降低HBV病毒载量、恢复肝功能、逆转肝脏脂肪变性及肝纤维化进展^[55];在一项对聚乙二醇干扰素联合中医药治疗慢性乙肝的回顾性研究中,结合中医“肝肾同源”的理论,加用以补肾为主、清化为辅的中药治疗后,经聚乙二醇干扰素治疗停药后的慢乙肝患者HBV-DNA水平更加稳定,HBsAg转阴率及血清学转换率更高,肝硬化进程延缓^[56];丹参联用替诺福韦酯对乙肝肝硬化具有更显著的降低HBV-DNA水平的作用,可以在替诺福韦酯控制病毒载量的同时,进一步延缓肝纤维化的进展,增强替诺福韦酯的疗效^[57]。

3.2 中西医结合增强抗炎疗效,改善肝功能 肝功能指标是反映肝组织炎症情况的有效指标,HBV载量越高,肝组织炎症越重,肝细胞受损更为明显^[58]。改善乙肝患者的肝功能,可有效阻断肝纤维化恶化、预防致命并发症、保证生理机能、提升生活质量。由黄芪、人参和苦参为主要原料制成的康艾注射液近年来广泛应用于癌症的辅助治疗,有益气扶

正、抗肿瘤细胞生长的疗效;有学者研究发现,由HBV感染所致的晚期肝癌患者在ETV联合康艾注射液后肝功能明显恢复,肝酶降低,凝血功能也得到改善^[59];与单用ETV相比,ETV联合扶正化瘀胶囊的乙肝肝硬化患者临床症状、肝功能改善更加明显^[60];清热利湿化浊方联合替诺福韦可有效下调相关信号通路表达,起到更加有效的降低病毒载量、减轻炎症反应、改善肝功能、抗肝硬化的作用^[61];运用清热化湿活血法联合常规护肝治疗后,研究者发现慢性乙肝患者白细胞介素(IL)-12水平升高,IL-22、热休克蛋白70水平下降,起到降低肝细胞损伤程度,提高慢乙肝综合治疗效果的作用^[62],在100例慢性乙肝重症化患中,加用大黄煎保留灌肠的实验组与单用西药对症治疗的对照组相比,其临床有效率提高了12%,肝衰竭率降低了6%,且在肝功能及凝血功能改善方面具有明显的统计学意义,证实了大黄煎剂“驱毒泻浊”的强大优势^[63]。

3.3 中西医结合促进肝纤维化消退 肝星状细胞受到HBV刺激后转化为肌成纤维细胞,产生大量的细胞外基质(ECM),导致肝纤维化,逐步进展为肝硬化甚至肝癌^[64]。因此,早期逆转肝纤维化是避免疾病进展的关键措施^[65]。有学者研究证实,安络化纤丸联合ETV治疗比两药单用具有更好的改善肝功能及抗纤维化作用,主要表现为透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、血清Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)等肝纤维化指标明显降低^[66];在基础对症治疗基础上加用甘露消毒丹的HBV相关慢加急性肝衰竭湿热证患者,中医证候改善、肝功能恢复及肝纤维化无创弹性测值改善均更加明显^[67];相较于单用ETV的对照组,加用扶正化瘀片治疗48周后,乙肝肝纤维化和肝硬化患者的肝纤维化逆转率提高了28%;若患者规范抗病毒治疗后仍发生肝硬化,加用扶正化瘀片或辨证论治后联合茵陈蒿汤、一贯煎、逍遥散等经典方剂后,仍有超过50%的患者肝纤维化得以逆转^[68];运用虚“主”实“客”胶着阴分血络造成疫病后期病程缠绵、形成痼疾的理论指导,有学者研究发现芪甲柔肝颗粒联合ETV能更有效改善患者的临床中医症状及肝纤维化程度,且在F3期效果尤为显著^[69];同样,鳖甲软肝片联合ETV的实验组治疗乙肝肝硬化失代偿期的患者,其总有效率高出ETV对照组15%,实验组患者的透明质酸、层粘连蛋白等肝纤维化指标也得到改善,前白蛋白、白蛋白、免疫细胞的恢复也更加显著,显示了中西医结合治疗乙肝肝硬化失代偿期安全有效的临床价值^[70]。逆转肝纤维化进展一直是中医药的强项,目前已有大量此方面研究,市面上常用的逆转肝纤维化的中成药及其信号通路研究总结见增强出版附加材料^[55,71-85]。

3.4 中西医结合改善乙肝肝硬化门静脉高压症 门静脉高压症主要表现为脾功能亢进、侧支循环建立、腹壁静脉曲张、食管-胃底静脉曲张,由此引发的消化道出血和腹腔积液是肝硬化失代偿期最突出的表现,严重影响患者的生活质量与生存周期^[86]。

利水消臌方具有行气、活血、利水的功效,有学者研究证实其联合肝病治疗仪可更有效改善乙肝肝硬化患者顽固性

腹水的症状,并认为其作用机制与减少一氧化氮及内皮素-1、增加 γ 干扰素水平、改善肝门静脉血流动力学有关^[87];在一项多中心、随机、双盲对照研究中,扶正化瘀胶囊联合普萘洛尔比单用西药可降低30%以上的乙肝肝硬化患者食管静脉曲张破裂出血,既往有出血的患者再出血率也可降低20%,显示出中西医结合可有效改善门静脉高压症引发的静脉曲张出血等内科消化系统急症^[88];中医外治法,如脐疗、中药保留灌肠等治疗乙肝肝硬化腹水的Meta分析显示,较单纯西医治疗,中西医结合可更有效改善患者的体重、腹围、24 h尿量,患者腹水消退率更高,安全性更好^[89];采用针刺经外奇穴配合经穴辨证加减调畅气机、活血化瘀,比单用普萘洛尔可更加显著缩小门、脾静脉内径,加速门、脾静脉血流速度^[90]。

3.5 中西医结合改善肝癌患者预后 肝癌是我常见的恶性肿瘤之一,作为“乙肝-肝硬化-肝癌”三部曲的最终阶段,我国每年新发患者超40万,具有病死率高、晚期生存质量差的特点,其中,HBV感染是原发性肝癌的首要病因^[91]。有研究显示,肝动脉化疗栓塞术后的原发性肝癌合并门静脉癌栓患者联合使用龙胆泻肝汤加减,其肿瘤标志物甲胎蛋白及癌胚抗原下降更明显,胃肠道反应及脱发反应更轻,1年生存率更高,显示出中西医结合的强大互补优势^[92];环磷酰胺作为临床常用化疗药物,在抗肿瘤细胞的同时具有明显的不良作用,研究显示三七中性多糖可缓解环磷酰胺引起的骨髓抑制,减轻化疗的不良作用,提高化疗的耐受率^[28];西医常规治疗联合穴位埋线可明显提高肝癌经皮肝动脉化疗栓塞术后栓塞综合征患者中医证候评分,改善肝区疼痛、食欲下降、疲劳等症状,提高患者生存质量,促进肝功能恢复^[93];通过对101例中晚期肝癌患者的回顾性分析,有学者研究发现相较于单用抗肿瘤系统治疗,加用中药组明显提高了患者中位生存期,且不同的中医证型分类中,中位生存期没有明显的统计学差异^[94]。

4 讨论与展望

目前,对于中西医协同抗HBV已有大量研究,均显示出中西医结合具有协同增效的作用,如提高患者病毒转阴率、改善肝功能、逆转肝纤维化、延缓肝硬化进展、提高肝癌患者生存质量等。未来如何进一步提高中西医结合抗乙型肝炎病毒性肝炎的疗效仍将是医学工作者的研究重点^[95]。

但是目前仍存在以下问题亟待解决:①中医药抗HBV的作用机制有待进一步明确。中药具有多成分、多靶点、多途径的特点,中药是否只通过单一成分具有抗病毒疗效,还是多成分共同发挥作用,尚待明确,这既有利于优化药物成分,做到有的放矢,也有利于减轻患者用药负担^[96];②个体化研究不足。辨证论治是中医认识与治疗疾病的思维方式与基本原则,目前临床上主要使用中成药或协定处方,中药缺乏统一的治疗标准,且大量西医医院中成药的准入,医师在开具处方时是否具有准确运用中医基础理论辨证论治的能力尚待商榷^[97];③缺乏大规模多中心临床试验。尽管在基础研究及动物实验领域已有较为深入的研究,但目前的临床研究多数只进行了短期的疗效评估,且缺乏不良反应的报

道^[98],解决临床难题是科研之源,提高临床疗效是科研之本,如何利用大数据及AI智能开展更大规模的更具有前瞻性 & 说服力的随机双盲对照试验及长期随访研究值得进一步探讨。

秉持尊重中医、尊重西医、尊重科学的原则,中医辨证论治与西医抗病毒治疗相结合是响应世界卫生组织提出的“2030年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”目标的中国方案。未来,进一步明确中药抗乙肝病毒的成分及靶点,注重个性化方案的制定,提高临床医师辨证施治的能力,开展更大规模的临床试验及多学科深度融合是未来研究的重点。愿未来进一步促进中西医结合,取长补短,实事求是,为我国尽早摘掉“肝炎大国”的帽子奠定坚实基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] ABDEL-WAHAB M, FIDAROVA E, POLO A. Global access to radiotherapy in low- and middle-income countries[J]. Clin Oncol, 2017, 29(2):99-104.
- [2] 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. 中国肿瘤, 2024, 33(3):165-174. WANG S M, ZHENG R S, HAN B F, et al. Age Distribution of Cancer Incidence and Mortality in China in 2022[J]. Chin J Oncol Med, 2024, 33(3):165-174.
- [3] LUCIFORA J, XIA Y, REISINGER F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. Science, 2014, 343(6176):1221-1228.
- [4] ALLWEISS L, DANDRI M. The role of cccDNA in HBV maintenance[J]. Viruses, 2017, 9(6):156.
- [5] GHANY M G, BUTI M, LAMPERTICO P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV treatment endpoints conference[J]. J Hepatol, 2023, 79(5):1254-1269.
- [6] SAEED U, KIM J, PIRACHA Z Z, et al. Parvulin 14 and Parvulin 17 bind to HBx and cccDNA and upregulate hepatitis B virus replication from cccDNA to virion in an HBx-dependent manner[J]. J Virol, 2019, 93(6):e01840-18.
- [7] BELLONI L, ALLWEISS L, GUERRIERI F, et al. IFN- α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome [J]. J Clin Invest, 2012, 122(2):529-537.
- [8] PIRACHA Z Z, SAEED U, KIM J, et al. An alternatively spliced sirtuin 2 isoform 5 inhibits hepatitis B virus replication from cccDNA by repressing epigenetic modifications made by histone lysine methyltransferases[J]. J Virol, 2020, 94(16):e00926-20.
- [9] POLLICINO T, BELLONI L, RAFFA G, et al. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones [J]. Gastroenterology, 2006, 130(3):823-837.

- [10] ZHANG B, XU P, ABLASSER A. Regulation of the cGAS-STING pathway[J]. *Ann Rev Immunol*, 2025, doi: 10.1146/annurev-immunol-101721-032910.
- [11] ZHU Y. Advances in CRISPR/Cas9[J]. *BioMed Res Inter*, 2022, 2022(1).
- [12] BUTI M, HEO J, TANAKA Y, et al. Sequential Peg-IFN after bepirovirsen may reduce post-treatment relapse in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2):222-234.
- [13] MAK L Y, HUI R W H, FUNG J, et al. Bepirovirsen (GSK3228836) in chronic hepatitis B infection: An evaluation of phase II progress[J]. *Expt Opin Invest Drug*, 2023, 32(11):971-983.
- [14] HOU J, ZHANG W, XIE Q, et al. Xalnesiran with or without an Immunomodulator in Chronic Hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22):2098-2109.
- [15] WANG S, MA F, TANG K, et al. A patent review of hepatitis B virus core protein allosteric modulators (2019-present)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2025, 35(5):441-461.
- [16] ASSELAH T, MERCIER R C, MANUILOV D, et al. Reassessing the safety of bulevirtide in chronic hepatitis delta: A critical perspective[J]. *Liver Int*, 2025, 45(5):e70079.
- [17] BILLI M, SOLOPERTO S, BONORA S, et al. Clinical pharmacology of bulevirtide: Focus on known and potential drug-drug interactions[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(2):250.
- [18] ANGELO L, VAILLANT A, BLANCHET M, et al. Pangenomic antiviral effect of REP 2139 in CRISPR/Cas9 engineered cell lines expressing hepatitis B virus surface antigen[J]. *PLoS One*, 2023, 18(11):e0293167.
- [19] NEMTEANU R, CLIM A, HINCUC E, et al. Interferon-free regimens and direct-acting antiviral agents for delta hepatitis: Are we there yet?[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(10):7878-7890.
- [20] 刘博文, 武越, 李晓斌, 等. 中药治疗慢性乙型病毒性肝炎用药规律及作用机制研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2024, 48(8):1017-1032.
- LIU B W, WU Y, LI X B, et al. Study on the rule and mechanism of traditional chinese medicine in treating chronic viral hepatitis B[J]. *J Zhejiang Chin Med Univ Med*, 2024, 48(8):1017-1032.
- [21] 关芳, 艾梦环, 李卫强. 六经辨治乙肝探析[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7):3011-3013.
- GUAN F, AI M H, LI W Q. Treatment of hepatitis B based on syndrome differentiation of six channels theory[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm Med*, 2018, 33(7):3011-3013.
- [22] 李婷婷, 王天芳, 吴秀艳, 等. 初探中医药干预对代偿期乙型肝炎肝硬化患者生活质量的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8):3033-3040.
- LI T T, WANG T Y, WU X Y, et al. Effects of traditional Chinese medicine in treating patients with compensated HBV-related cirrhosis on health-related quality of life[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm Med*, 2016, 31(8):3033-3040.
- [23] 高小强, 左石, 贾晓东, 等. 钠牛磺胆酸共转运多肽在肝胆疾病中的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5):1179-1182.
- GAO X Q, ZUO S, JIA X D, et al. Research advances in sodium taurocholate cotransporting polypeptide in hepatobiliary diseases[J]. *Chin J Clin Hepatol Med*, 2022, 38(5):1179-1182.
- [24] CHEN Y, DUAN M, XU J, et al. Discovery of pentacyclic triterpene conjugates as HBV polymerase/NTCP dual-targeting inhibitors with potent anti-HBV activities [J]. *Bioorg Chem*, 2025, 154:108054.
- [25] THONGSRI P, PEWKLIANG Y, BORWORNPIYO S, et al. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):19125.
- [26] HUANG H, HUANG H C, CHIOU W C, et al. Ergosterol peroxide inhibits HBV infection by inhibiting the binding of the pre-S1 domain of LHBsAg to NTCP [J]. *Antiviral Res*, 2021, 195:105184.
- [27] VYAS A K, BANU S A, RAHANGDALE K, et al. Dissection the hepatitis B virus replication mechanisms and advances in *in vivo* models: A comprehensive review [J]. *Dig Dis*, 2025, 43(6):678-696.
- [28] LIU Y H, QIN H Y, ZHONG Y Y, et al. Neutral polysaccharide from *Panax notoginseng* enhanced cyclophosphamide antitumor efficacy in hepatoma H22-bearing mice[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):37.
- [29] REN F, HU J, DANG Y, et al. Sphondin efficiently blocks HBsAg production and cccDNA transcription through promoting HBx degradation[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3).
- [30] YAMASHITA A, KASAI H, MAEKAWA S, et al. Berberine promotes K48-linked polyubiquitination of HNF4 α , leading to the inhibition of HBV replication [J]. *Antiviral Res*, 2024, 232:106027.
- [31] TYAGI P, SINGH A, KUMAR J, et al. Furanocoumarins promote proteasomal degradation of viral HBx protein and down-regulate cccDNA transcription and replication of hepatitis B virus[J]. *Virology*, 2024, 595:110065.
- [32] SUN Y, TANG S, XU Y, et al. Anti-HBV activity of (*R*)-gentiandiol, a metabolite of Swertiamarin, in transgenic mice: Insights from non-targeted serum metabolomics [J]. *Bioorg Med Chem*, 2025, 121:118128.
- [33] LI C Y, WU Z H, ZHENG Y, et al. Study on mechanism of Chinese Yam polysaccharide synergizing nucleoside analogues against hepatitis B virus through p38 MAPK signaling pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(10):2776-2782.
- [34] ELIZALDE M M, FUENTES P, CHIAPPETTA D, et al. Contrasting effect of curcumin on hepatitis B virus replication according to the hepatoma cell line [J]. *Pathogens*, 2025, 14(2):203.
- [35] 廖楚, 李恒飞, 李晓东. 基于网络药理学及分子对接探讨芍药甘草汤治疗乙型病毒性肝炎肝损伤的作用机制[J]. *药价评价研究*, 2021, 44(9):1852-1861.

- LIAO C, LI H F, LI X D. Discussion on mechanism of Shaoyao Gancao decoction in treating liver injury of viral hepatitis type B based on network pharmacology and molecular docking[J]. Drug Evaluat Res Med, 2021, 44(9): 1852-1861.
- [36] CHEN P, ZHAO J, CHEN N K, et al. Hepatocyte-intrinsic innate immunity in hepatitis B virus infection: A focused review[J]. World J Hepatol, 2025, 17(6): 104533.
- [37] XU R, WU Y, XIANG X, et al. Sulforaphane effectively inhibits HBV by altering Treg/Th17 immune balance and the MIF-macrophages polarizing axis *in vitro* and *in vivo* [J]. Virus Res, 2024, 341: 199316.
- [38] 李鸿侠, 孙一萌, 张鸿涛, 等. HBV DNA 聚合酶在介导 HBV 相关肝细胞癌肿瘤细胞免疫逃逸中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12): 2858-2866.
- LI H X, SUN Y M, ZHANG H T, et al. Role of HBV DNA polymerase in mediating the immune escape of tumor cells in HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Clin Hepatol Med. 2023, 39(12): 2858-2866.
- [39] DE FRANCESCO M A, GARGIULO F, DELLO IACO F, et al. Immune escape and drug resistance mutations in patients with hepatitis B virus infection: Clinical and epidemiological implications[J]. Life, 2025, 15(4): 672.
- [40] LI Y, WU C, LEE J, et al. Hepatitis B virus e antigen induces atypical metabolism and differentially regulates programmed cell deaths of macrophages[J]. PLoS Pathog, 2024, 20(3): e1012079.
- [41] FANG R, MING T, NG J P L, et al. Ciliatocide A, isolated from *Peristrophe japonica*, inhibits HBsAg expression and cccDNA transcription by inducing autophagy [J]. Antiviral Res, 2023, 209: 105482.
- [42] WANG X, HU H, HU B, et al. Dihydropyridinone inhibits Hepatitis B virus replication by activating NF- κ B, MAPKs, and autophagy in HepG2. 2. 15 cells[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(2): 1403-1414.
- [43] 李静, 张翠丽, 霍瑞静. 芍药苷对 HBV 感染引起小鼠肝组织损伤的保护作用及机制探讨[J]. 安徽医药, 2025, 29(1): 39-43, 213.
- LI J, ZHANG C L, HUO R J. Study on the protective effect and mechanism of paeoniflorin on liver tissue damage caused in HBV-infected mice[J]. Anhui Med Pharm J Med, 2025, 29(1): 39-43, 213.
- [44] 张帆, 王雅杰. 免疫功能检测在慢性乙型肝炎相关疾病中的临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(12): 2274-2277.
- ZHANG F, WANG Y J. Clinical value of immune function detection in chronic hepatitis B - related diseases [J]. J Mol Diagn Ther Med, 2024, 16(12): 2274-2277.
- [45] 李建鸿, 邱腾宇, 莫小艾, 等. 防风通圣汤对乙肝慢加急性肝衰竭早期血清内毒素及程序性死亡因子-1/配体-1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 88-93.
- LI J H, QIU T Y, MO X A, et al. Effect of Fangfeng Tongshengtang on early-stage serum endotoxin and programmed death-1/programmed death ligand-1 in patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(20): 88-93.
- [46] 鲁艳平, 周大桥, 熊益群, 等. 凉血滋肾益气法对慢性乙肝患者树突状细胞和 HBV-DNA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 160-164.
- LU Y P, ZHOU D Q, XIONG Y Q, et al. Effect of dendritic cells and HBV-DNA to chronic hepatitis B patients with Liangxue Zishen Yiqi method [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(13): 160-164.
- [47] 曾孟晖, 杜珊, 谭年花, 等. 茵陈蒿汤与茵陈术附汤合方对乙肝相关性慢加急性肝衰竭患者 Treg/Th17 细胞体外培养的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 43-51.
- ZENG M H, DU S, TAN N H, et al. Effect of Yinchenhao Tang combined with Yinchen Zhufu Tang on Treg/Th17 cells *in vitro* from patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(16): 43-51.
- [48] 赵志敏, 刘成海. 中医药治疗肝硬化的临床研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15): 4178-4189.
- ZHAO Z M, LIU C H. Clinical research progress on treatment of liver cirrhosis with traditional Chinese medicine[J]. China J Chin Mater Med Med, 2025, 50(15): 4178-4189.
- [49] 刘文晶, 孙世杰, 韩冰, 等. 槲皮素调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路对乙型肝炎大鼠肝组织损伤的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 624-629.
- LIU W J, SUN S J, HAN B, et al. Impact of quercetin on liver tissue damage in hepatitis B rats by regulating AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway [J]. Prog Mod Biomed Med, 2023, 23(4): 624-629.
- [50] 张焕婷, 刘玉凤, 苏春芝, 等. 黄连素调节 SphK1/S1P 信号通路对乙型肝炎大鼠肝纤维化的影响[J]. 药物生物技术, 2025, 32(2): 161-167.
- ZHANG H T, LIU Y F, SU C Z. The Effect of berberine on hepatic fibrosis in rats with hepatitis B by regulating the SphK1/S1P signaling pathway [J]. Chin J Pharm Biotechnol Med, 2025, 32(2): 161-167.
- [51] 王维, 穆宝龙, 张文双, 等. 益母草碱调节 RhoA/ROCK 信号通路对乙型肝炎大鼠的治疗作用[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(12): 3259-3265.
- WANG W, MU B L, ZHANG W S, et al. Therapeutic effect of leonurine on hepatitis B rats by regulating the RhoA/ROCK signaling pathway [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2024, 41(12): 3259-3265.
- [52] 廖雪霞, 彭鑫, 黄婷婷, 等. 梓醇调节 TLR4/NF- κ B 信号通路对急性乙型肝炎大鼠肝损伤的保护作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(3): 545-550.
- LIAO X X, PENG X, HUANG T T, et al. Protective effect of catalpol on liver injury in acute hepatitis B rats by regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2025, 41(3): 545-550.

- [53] 胡秀娟,张丽,王燕,等.扶脾利水消鼓方结合中医辨证施膳对乙型肝炎肝硬化腹水肝功能、营养指数的影响[J].中华中医药学刊,2024,42(7):193-196.
HU X J, ZHAG L, WNAG Y, et al. Effect of Lishui Xiaogu recipe combined with TCM syndrome differentiation on liver function and nutrition index of patients with ascites of liver cirrhosis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42 (7) : 193-196.
- [54] 龙润,郭虹忆,杨静.柴苓汤对慢性乙型肝炎病毒感染不同阶段细胞免疫及病毒清除的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(4):985-988.
LONG R, GUO H Y, YANG J. Effect of self-made Chailing decoction on cellular immunity and virus clearance in different stages of chronic HBV infection [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(4):985-988.
- [55] 徐美灵,钟剑峰,李晓峰,等.肝爽颗粒治疗湿邪蕴热型慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的临床价值[J].中华中医药学刊,2023,41(11):70-73.
XU M L, ZHONG J F, LI X F, et al. Clinical Value of Ganshuang granule in treatment of chronic hepatitis B complicated with non-alcoholic fatty liver due to dampness and heat accumulation[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(11):70-73.
- [56] 张超峰.慢乙肝经聚乙二醇干扰素联合中医药治疗后两年随访的回顾性研究[D].上海:上海中医药大学,2023.
ZHANG C F. A retrospective study of 2 years follow-up of chronic hepatitis B treated with Pegylated interferon combined with Traditional Chinese medicine[D]. Shanghai: Shanghai University of traditional Chinese medicine, 2023.
- [57] 曹海芳,祖红梅,彭军宁,等.丹参联合替诺福韦酯对乙型肝炎肝硬化保肝作用分析[J].中华中医药学刊,2018,36(7):1679-1682.
CAO H F, ZU H M, PENG J L, et al. Effect of Danshen combined with tenofovir disoproxil fumarate on protecting liver of hepatitis B patients with liver cirrhosis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(7):1679-1682.
- [58] 李娟,董先芳,李玲,等.慢性乙型肝炎患者HBV-DNA载量与肝功能、肝纤维化程度及T淋巴细胞亚群的关系[J].中华医院感染学杂志,2025,35(4):490-494.
LI J, DONG X F, LI L, et al. Relationship between HBV-DNA load and liver function, liver fibrosis and T lymphocyte subsets in patients with chronic hepatitis B [J]. Chin J Nosocomiol, 2025, 35(4):490-494.
- [59] 徐艳丽,李晓欢,徐玉芬.恩替卡韦联合康艾注射液治疗晚期肝癌伴乙型肝炎疗效观察[J].中华中医药学刊,2021,39(2):219-221.
XU Y L, LI X H, XU Y F. Observation of entecavir combined with Kang'ai injection in treatment of advanced hepatocellular carcinoma with hepatitis B [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(2):219-221.
- [60] 田琰,武胜,邓双双.扶正化瘀胶囊结合抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化效果及对谷草转氨酶-血小板比值指数的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(7):176-179.
TIAN Y, WU S, DENG S S. Effect of Fuzheng Huayu capsule combined with antiviral drugs in treatment of hepatitis B cirrhosis and ratio index of glutamate transaminase-platelet [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(7):176-179.
- [61] 戎蓉,连博,范兴刚.清热利湿化浊方联合替诺福韦脂治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效及对肝功能和乙肝病毒定量的影响[J/OL].中华中医药学刊,2025. doi: 21.1546.R.20230824.1825.028.
RONG R, LIAN B, FAN X G. Effect of Qingre Lishi Huazhuo recipe combined with tenofovir lipid on chronic hepatitis B cirrhosis and its influence on liver function and hepatitis B virus quantification [J/OL]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, doi: 21.1546.R.20230824.1825.028.
- [62] 侯丽娟,臧莉,王宏伟,等.清热化湿活血法辅助治疗肝胆湿热型慢性乙型肝炎对IL-22和HSP70的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(8):183-185.
HOU L J, ZANG R, WANG H W, et al. Effect of clearing away heat, removing dampness and activating blood circulation on IL-22 and HSP70 in patients with chronic hepatitis B of Dampness-heat in liver and gallbladder type [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(8):183-185.
- [63] 舒发明,黄英,陈玮钰,等.大黄煎剂保留灌肠治疗慢性乙型肝炎重症化患者的临床疗效及安全性观察[J].世界中西医结合杂志,2023,18(6):1186-1190.
SHU F M, HUANG Y, CHEN W Y, et al. Clinical efficacy and safety of retention enema with Dahuang decoction for treating patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B [J]. World J Integr Tradit West Med, 2023, 18 (6) : 1186-1190.
- [64] HUANG D Q, TERRAULT N A, TACKE F, et al. Global epidemiology of cirrhosis—etiology, trends and predictions [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(6):388-398.
- [65] YANG X, LI Q, LIU W, et al. Mesenchymal stromal cells in hepatic fibrosis/cirrhosis: from pathogenesis to treatment [J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(6):583-599.
- [66] 李洪,严桐,刘津含,等.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗老年慢性乙型肝炎的临床疗效[J].中国老年学杂志,2023,43(20):4946-4948.
LI H, YAN T, LIU J H, et al. Clinical efficacy of Anluo Huaxian pills combined with Entecavir in the treatment of chronic hepatitis B in the elderly [J]. Chin J Geriatr, 2023, 43 (20):4946-4948.
- [67] 莫小艾,蒋开平,黄清华,等.甘露消毒丹治疗乙肝病相关慢加急性肝衰竭湿热证疗效及FibroScan变化的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(16):170-175.
MO X A, JIANG K P, HUANG Q H, et al. Clinical observation of Ganlu Xiaodu Dan on curative effect and changes of FibroScan in patients with damp-heat syndrome of HBV associated with acute-on-chronic liver failure [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(16):170-175.
- [68] ZHAO Z M, ZHU C W, HUANG J Q, et al. Efficacy and

- safety of Fuzheng Huayu tablet on persistent advanced liver fibrosis following 2 years entecavir treatment: A single arm clinical objective performance criteria trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 1155-99.
- [69] 李白雪, 王鑫, 刘樛斌, 等. 基于“主客交”理论的芪甲柔肝方联合恩替卡韦对气虚络阻证慢性乙型肝炎肝纤维化的分期疗效[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, doi: 11. 3495. r. 20250311. 1818. 005.
- LI B X, WANG X, LIU J B, et al. Efficacy of Qijia Rougan decoction combined with entecavir in staged treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis with qi deficiency and blood stasis syndrome: A study based on the theory of "Zhu KeJiao" [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, doi: 11. 3495. r. 20250311. 1818. 005.
- [70] 冯志刚, 李涛, 赵冰清, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对乙肝肝硬化失代偿期患者疗效、肝功能、免疫功能影响研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1): 184-187.
- FENG Z G, LI T, ZHAO B Q, et al. Effect of compound Biejia ruanjian tablet combined with entecavir on efficacy, liver function and immune function of patients with hepatitis B cirrhosis at decompensated stage [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(1): 184-187.
- [71] 邢心睿. 扶正化瘀方抗肝纤维化的网络多靶标作用机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- XING X R. Study on the multi-target mechanism of Bu Zheng Hua Yu formula against liver fibrosis [D]. Shanghai: Naval Medical University of the People's Liberation Army of China Medicine, 2019.
- [72] WU L, ZHANG Q, MO W, et al. Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy via the TGF- β_1 /Smads and PI3K/Akt pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9289.
- [73] 黄欣, 孟祥军, 吴莘. 扶正化瘀胶囊对肝纤维化发展的影响[J]. *肝脏*, 2024, 29(4): 429-431, 452.
- HUANG X, MENG X J, WU X. The effect of Fuzheng Huayu capsules (FZHY) on the development of hepatic fibrosis [J]. *Liver*, 2024, 29(4): 429-431, 452.
- [74] 张培, 李飞. 叶下珠有效成分提纯工艺和质量控制研究进展[J]. *中国医药导刊*, 2024, 26(4): 378-383.
- ZHANG P, LI F. Research progress on extraction and purification process of active ingredients from *Phyllanthus urinaria* land quality control [J]. *Chin J Med Guid*, 2024, 26(4): 378-383.
- [75] 徐玉洁, 覃万莉, 李小翠, 等. 叶下珠复方 II 号对肝癌 Hep3B 细胞裸鼠移植瘤生长和 miR-122 及 IGF-1R 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23): 28-35.
- XU Y J, TAN W L, LI X C, et al. Effect of compound phyllanthus urinaria II on growth and expression of miR-122 and IGF-1R of hepatocellular carcinoma Hep3B cells in nude mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(23): 28-35.
- [76] 劳慧霞. 基于网络药理学和分子对接分析安络化纤丸治疗肝纤维化的作用机制[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2024.
- LAO H X. Mechanistic study of Anluohua Xianwan in treating liver fibrosis based on network pharmacology and molecular docking analysis [D]. Nanning: Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [77] 陈松鹤, 王燕, 龚雯婷, 等. 基于 GEO 数据库及网络药理学探讨扶正化瘀胶囊抗肝纤维化作用机制[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(6): 551-555.
- CHEN S H, WANG Y, GONG W T, et al. Exploring the mechanism of Fuzheng Huayu capsule against liver fibrosis based on GEO database and network pharmacology [J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med*, 2023, 33(6): 551-555.
- [78] MENG X, PAN Z, ZHAO J, et al. Efficacy and safety of Fufang Biejia Ruangan tablets as an adjuvant treatment for chronic hepatitis B liver fibrosis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2022, 101(46): e31664.
- [79] 张希琼. 大黄蛰虫丸抗肝癌活性成分筛选及其药动学研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- ZHANG X Q. Screening of active compounds of Da Huang Zhe Chong pill against liver cancer and its pharmacokinetic study [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [80] 刘旭东, 徐新杰, 赵壮志, 等. 大黄蛰虫丸对脂多糖与肝星状细胞 TLR4 交联的影响[J]. *广东医学*, 2019, 40(2): 176-179.
- LIU X D, XU X J, ZHAO Z Z, et al. Effect of Da Huang Zhe Chong Wan on the interaction between lipopolysaccharide and hepatic stellate cell TLR4 [J]. *Guangdong Med*, 2019, 40(2): 176-179.
- [81] 卜文超, 钟俊, 刘晓雨, 等. Hh 信号通路因子 Shh、Ptch1 和 Gli1 在大黄蛰虫丸抗大鼠肝纤维化中的表达及调节作用[J]. *解剖学研究*, 2019, 41(1): 63-67.
- PU W C, ZHONG J, LIU X Y, et al. Expression and function of Shh, Ptch1 and Gli1 of hedgehog signaling pathway factors in Dahuang zhechong pill against rat hepatic fibrosis [J]. *Anat Res*, 2019, 41(1): 63-67.
- [82] 罗倩, 苏联军, 张林子, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨鳖甲煎丸抗肝癌的作用机制[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2023, 47(5): 11-17.
- LUO Q, SU L J, ZHANG L Z, et al. Exploration on the mechanism of Biejiajian pills against hepatocellular carcinoma based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Chin J Lib Inf Sci Tradit Chin Med*, 2023, 47(5): 11-17.
- [83] 谭钦文, 黄晶晶, 钟瑞熙, 等. 鳖甲煎丸调控 Akt/mTOR 信号通路在肝癌细胞有氧糖酵解中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(2): 300-306.
- TAN Q W, HUANG J J, ZHONG X R, et al. Effect of Biejia decoction pill on aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma by regulating the protein kinase B mammalian target of rapamycin signaling pathway [J]. *Chin J Clin Hepatol*, 2025, 41(2): 300-306.

- [84] 陈伟光,何春雨,文彬,等.鳖甲煎丸通过p62/Keap1/NRF2信号通路调控肝癌细胞铁死亡的作用机制研究[J].四川大学学报:医学版,2025,56(1):51-58.
CHEN W G, HE C Y, WEN B, et al. Biejiajian pill regulates ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells via p62/Keap1/NRF2 signaling pathway: A mechanism study[J]. J Sichuan Univ: Med Edi, 2025, 56(1): 51-58.
- [85] 孙鹏,王汉,张炜崧,等.基于网络药理学预测肝爽颗粒治疗肝癌的作用机制[J].特产研究,2023,45(4):47-56,68.
SUN P, WANG H, ZHANG W S, et al. Network pharmacology prediction to discover the potential pharmacological mechanism of Ganshuang granule against liver cancer[J]. Spec Wild Econom Anim Plat Res, 2023, 45(4): 47-56, 68.
- [86] 骆佳辉,张超.门静脉高压侧支循环研究进展[J].中国介入影像与治疗学,2025,22(5):360-364.
LUO J H, ZHANG C. Research progresses in collateral circulation of portal hypertension[J]. Chin J Inter Imag Ther, 2025, 22(5): 360-364.
- [87] 王岗,朱琦,陈新,等.利水消臌膏联合肝病治疗仪治疗乙型肝炎肝硬化顽固性腹水的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(22):123-130.
WANG G, ZHU Q, CHEN X, et al. Clinical observation of Lishui Xiaogu plaster combined with liver disease therapeutic apparatus on refractory ascites due to hepatitis B cirrhosis[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(22): 123-130.
- [88] 罗秋月,李梦婷,赵正孝.中医药治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展[J].实用中医内科杂志,2024,38(5):56-59.
LUO Q Y, LI M T, ZHAO Z X. Research progress on traditional Chinese medicine treatment of cirrhotic portal hypertension[J]. Chin J Pract Inter Med, 2024, 38(5): 56-59.
- [89] 余学竟,赖国权,韦翠,等.中医外治法对肝硬化腹水的Meta分析[J].辽宁中医杂志,2020,47(11):17-26.
YU X J, LAI G Q, WEI C, et al. Cirrhotic ascites treated with the external treatment of TCM: A Meta-analysis[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(11): 17-26.
- [90] 许钰波.针刺对肝硬化门静脉高压临床疗效研究[J].世界中医药,2017,12(1):152-156,160.
XU Y B. Clinical study on the efficacy of acupuncture for portal hypertension in liver cirrhosis[J]. World J Tradit Chin Med, 2017, 12(1): 152-156, 160.
- [91] 魏哲文,毕新宇.肝癌转化治疗临床应用中的共识和争议[J].中国普通外科杂志,2025,34(1):47-53.
WEI Z W, BI X Y. Consensus and controversies in the clinical application of translational therapy for liver cancer[J]. Chin J Gener Surg, 2025, 34(1): 47-53.
- [92] 郭海渊博,徐玉芬,吴芳,等.龙胆泻肝汤加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓临床效果观察[J/OL].中华中医药学刊,2025,doi:21.1546.R.20250522.1405.028.
GUO H Y B, XU Y F, WU F, et al. Clinical observation of Gentian Xiegan Decoction combined with hepatic artery chemoembolization in the treatment of primary liver cancer complicated with portal vein cancer thrombus[J/OL]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, doi: 21.1546. R. 20250522. 1405. 028.
- [93] 杨哈.穴位埋线对肝癌TACE术后栓塞综合征治疗作用的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2022.
YANG H. Clinical study on the therapeutic effect of acupoint catgut embedding on post-embolization syndrome after TACE in liver cancer [D]. Guangzhou: Guangzhou University of traditional Chinese medicine, 2022.
- [94] 徐留斌.中药联合系统抗肿瘤方案对中晚期肝癌疗效的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2025.
XU L B. Clinical study on the efficacy of traditional Chinese medicine combined with systemic antitumor therapy for advanced liver cancer [D]. Guangzhou: Guangzhou University of traditional Chinese medicine, 2025.
- [95] 伍磊,张志鹏,蔡文涛,等.中药抗乙型肝炎病毒活性及作用机制的研究进展[J].中草药,2020,51(24):6367-6376.
WU L, ZHANG Z P, CAI W T, et al. Research progress on anti-hepatitis B virus activity and mechanisms of traditional Chinese medicine[J]. Chin Herb Med, 2020, 51(24): 6367-6376.
- [96] 单娅,赵淇,程燕,等.中药活性成分共晶研究进展[J].药学学报,2025,60(6):1671-1681.
SHAN Y, ZHAO Q, CHEN Y, et al. Research progress on the cocrystals of active ingredients of traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin, 2025, 60(6): 1671-1681.
- [97] 张慧,杨健军,何国枢,等.中国全科医师中成药处方认知现状与培训需求调查研究[J].中国全科医学,2025,28(31):3954-3960.
ZHANG H, YANG J J, HE G S, et al. The cognitive status of the prescription of chinese patent medicines and training needs of general practitioners in China[J]. Chin Gener Pract J, 2025, 28(31): 3954-3960.
- [98] 王志飞,谢雁鸣,唐健元,等.中成药上市后临床有效性研究指南[J].中国中药杂志,2024,49(3):842-848.
WANG Z F, XIE Y M, TANG J Y, et al. Guidelines for post-marketing research on clinical effectiveness of Chinese patent medicines [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(3): 842-848.

[责任编辑 王鑫]