

# 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

李白雪<sup>1</sup>, 王鑫<sup>1</sup>, 刘悸斌<sup>1</sup>, 文莉<sup>1</sup>, 姜岑<sup>1</sup>, 吴文军<sup>1</sup>, 王东<sup>1</sup>, 刘姝婉<sup>2</sup>, 刘华宝<sup>2</sup>,  
郑永利<sup>3</sup>, 黄亮<sup>3</sup>, 苏悦<sup>1</sup>, 张松<sup>4</sup>, 尚亚楠<sup>5</sup>, 周航<sup>1\*</sup>, 冯全生<sup>1\*</sup>

(1. 成都中医药大学基础医学院, 成都 610066; 2. 重庆市中医院, 重庆 400020; 3. 成都市公共卫生  
临床中心, 成都 610000; 4. 成都中医药大学附属医院, 成都 610073; 5. 眉山市中医院, 四川眉山 620032)

**[摘要]** 目的: 研究评价“主客交”理论代表验方-芪甲柔肝方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的分期疗效和安全性。方法: 采用多中心随机对照临床研究, 将符合诊断和纳入标准的101慢性乙型肝炎肝纤维化(CHB-HF)患者随机分配到观察组(芪甲柔肝方+恩替卡韦)和对照组(恩替卡韦)组, 疗程24周, 期间随访2次。以肝硬度测定(LSM)、纤维化4指数(FIB-4)、门静脉内径、乙型肝炎血清学、生化指标和血清肝纤维化指标[透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)和Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]、中医证候评分为疗效评价指标。基于Metavir病理分期标准依据肝脏硬度测量值(LSM)值进行芪甲柔肝方不同分期亚组疗效评估和探索分析。结果: 本研究最终纳入98例进行统计学分析, 观察组和对照组各49例, 两组患者一般资料具有可比性。与本组治疗前比较, 观察组LSM值和FIB-4降低( $P<0.01$ ), LN、Ⅳ-C及各类中医证候评分有显著改善( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 与对照组治疗后比较, 观察组LSM、FIB-4及各类中医证候评分指标改善明显( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 观察组优于对照组。肝纤维化分期逆转亚组分析显示, 与本组治疗前比较, 观察组F2、F3期逆转改善情况更佳( $P<0.05$ ); 与对照组治疗后比较, 观察组在F3期逆转改善更优( $P<0.05$ )。用药期间各组均无不良事件发生。结论: 芪甲柔肝方联合恩替卡韦较单纯恩替卡韦治疗, 能显著改善患者肝纤维化程度, 改善患者临床中医症状, 优势干预期以F3期为主, 是“主客交”的潜在“截断”节点。

**[关键词]** 芪甲柔肝方; 恩替卡韦; 乙型肝炎肝纤维化(CHB-HF); 多中心随机对照研究; 分期疗效

**[中图分类号]** R242; R657.3+1; R256.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)09-0180-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251193

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250311.1818.005>

**[网络出版日期]** 2025-03-13 09:49:52 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Staged Efficacy of Qijia Rougan Prescription Combined with Entecavir for Chronic Hepatitis B-related Hepatic Fibrosis with Qi Deficiency and Collateral Stasis Syndrome Based on "Zhu Ke Jiao" Theory

LI Baixue<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>1</sup>, LIU Jibin<sup>1</sup>, WEN Li<sup>1</sup>, JIANG Cen<sup>1</sup>, WU Wenjun<sup>1</sup>, WANG Dong<sup>1</sup>,  
LIU Shuwan<sup>2</sup>, LIU Huabao<sup>2</sup>, ZHENG Yongli<sup>3</sup>, HUANG Liang<sup>3</sup>, SU Yue<sup>1</sup>,  
ZHANG Song<sup>4</sup>, SHANG Yanan<sup>5</sup>, ZHOU Hang<sup>1\*</sup>, FENG Quansheng<sup>1\*</sup>

(1. School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM),  
Chengdu 610066, China; 2. Chongqing TCM Hospital, Chongqing 400020, China;  
3. Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610000, China;  
4. Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China;  
5. Meishan TCM Hospital, Meishan 620032, China)

**[收稿日期]** 2025-01-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金委员会面上项目(82074399, 82374314, 82204956); 四川省科学技术厅重点研发项目(2020YFS0301, 2024NSFSC2110)

**[第一作者]** 李白雪, 副教授, 博士后, 从事中医药与炎症调控研究, E-mail: baixuelee@163.com

**[通信作者]** \* 周航, 副教授, 博士后, 从事中医药防治免疫代谢性疾病的基础研究, E-mail: zh6463@cdutcm.edu.cn;

\* 冯全生, 教授, 博士生导师, 从事中医药与炎症调控研究, Tel: 028-87766071, E-mail: fengqs118@163.com

**[Abstract] Objective:** This paper aims to investigate and evaluate the staged efficacy and safety of the representative empirical prescription of the “Zhu Ke Jiao” theory, Qijia Rougan prescription, combined with entecavir in the treatment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. **Methods:** A multicenter randomized controlled clinical study was conducted, and 101 patients diagnosed with chronic hepatitis B-related hepatic fibrosis (CHB-HF) who met the diagnosis and inclusion criteria were randomly assigned to an observation group (Qijia Rougan prescription + entecavir) and a control group (entecavir). The treatment duration was 24 weeks. Liver stiffness measurement (LSM), fibrosis-4 index (FIB-4), portal vein diameter, hepatitis B serology, biochemical indicators, hepatic fibrosis markers in serum [hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen III peptide (P III P), and type IV collagen (IV-C)], and traditional Chinese medicine syndrome scores were used as efficacy evaluation indicators. Efficacy assessments and explorations of different staged subgroups of Qijia Rougan prescription were conducted according to LSM values based on the Metavir pathological staging standard. **Results:** A total of 98 cases were included for statistical analysis, with 49 cases in the observation group and 49 in the control group. The general data of the patients in both groups were comparable. Compared with the same group before treatment, the observation group showed a significant reduction in LSM and FIB-4 ( $P < 0.01$ ), as well as notable improvements in LN, IV-C, and various TCM syndrome scores ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). When compared to the control group after treatment, the observation group demonstrated significant improvements in LSM, FIB-4, and various TCM syndrome score indicators ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), indicating that the observation group performed better than the control group. Subgroup analysis of the regression of hepatic fibrosis stages showed that compared to the same group before treatment, the observation group had better improvement in regression of stages F2 and F3 ( $P < 0.05$ ). When compared to the control group after treatment, the observation group exhibited superior improvement in regression of stage F3 ( $P < 0.05$ ). No adverse events occurred in either group during the treatment period. **Conclusion:** Compared with entecavir alone, the combination of Qijia Rougan prescription and entecavir significantly improves the degree of hepatic fibrosis and clinical TCM symptoms in patients. The optimal intervention period is primarily during stage F3, which is a potential “interception” point of the “Zhu Ke Jiao” theory.

**[Keywords]** Qijia Rougan prescription; entecavir; chronic hepatitis B-related hepatic fibrosis (CHB-HF); multicenter randomized controlled study; staged efficacy

肝纤维化是对各种慢性肝损伤的修复反应,也是多种慢性肝病共有的病理过程<sup>[1]</sup>,慢性乙型肝炎疾病谱呈现“肝炎-肝硬化-肝癌”三部曲特征,肝纤维化是本病进展为终末期肝病的重要病理阶段,亦是疾病逆转的关键治疗环节<sup>[2]</sup>。西医临床慢性乙型肝炎肝纤维化(CHB-HF)治疗仍以抗病毒病因治疗为主,如恩替卡韦、富马酸丙酚替诺福韦、艾米替诺福韦等一线抗病毒药物<sup>[3-4]</sup>。目前尚无疗效明确的生物制剂或化学药物可供肝纤维化临床应用<sup>[5]</sup>。大量研究报道已表明,中西医联合治疗可显著延缓病情发展,控制和逆转肝纤维化<sup>[6]</sup>。由于CHB-HF病程较长,在抗病毒治疗基础上,进一步分析评价中药联合治疗的优势干预期,对于提高中西医结合临床疗效和精准用药具有重要价值,但目前该方面鲜有报道。“主客交”理论在CHB-HF的应用示意图见增强出版附加材料。

“主客交”理论源自明末瘟疫名家吴又可,基于《黄帝内经》“阴阳交”发展而来,用于解决温病/瘟疫后期的复杂治疗问题。本团队将其与气血、伏邪等理论融合,并深化其临床应用,明确“主客交”描述的是虚“主”实“客”胶着于阴分血络的疫病后期病邪缠绵难愈,形成痼疾的病机认识,与慢性CHB-HF高度契合<sup>[7-9]</sup>。基于对“主客交”理论的深化,团队认识到正气亏耗在肝纤维化病理过程中的重要性,据此提出扶正与通络并举的治疗策略,并化裁《瘟疫

论》经典方剂三甲散,形成抗CHB-HF临床有效验方芪甲柔肝方(专利申请号202211676017.X)。相关前期临床观察显示,芪甲柔肝方能显著改善肝纤维化、肝硬化患者的临床症状,降低肝纤维化患者FibroScan值,降低肝门静脉内径,总有效率为75.29%,具有良好的保肝、降酶、延缓肝纤维化病情进展的效果<sup>[10]</sup>,前期多组学研究也提示多靶点多通路调控机制<sup>[11-12]</sup>。本研究采用多中心、随机对照方法,在评价芪甲柔肝方联合恩替卡韦干预CHB-HF疗效基础上,进一步探讨分析该治疗方案的分期疗效差异,为临床中药精准用药,减轻医疗负担提供支持。

## 1 资料与方法

本研究经成都中医药大学附属医院四川省中医院伦理委员会批准(2022KL-016),并在中国临床试验注册中心注册(补虚通络法有效验方抗肝纤维化的临床疗效评价及作用机制研究,ChiCTR2100049795)。研究流程见增强出版附加材料。

### 1.1 CHB-HF患者诊断纳入与排除标准

**1.1.1 中、西医诊断标准** (1)慢性乙型肝炎肝纤维化诊断标准:①乙型肝炎诊断,参照中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》<sup>[13]</sup>既往乙型肝炎病史或乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性超过6个月,现HBsAg和(或)乙型肝炎病毒(HBV)-DNA仍

为阳性者;②肝纤维化诊断标准:参照中国中西医结合学会肝病专业委员会制定的《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》<sup>[14]</sup>和中华医学会肝病分会达成的《肝纤维化诊断及治疗共识(2019年版)》。

本研究肝纤维化诊断标准如下:①FibroScan瞬时弹性成像系统(FS)发现肝脏硬度测量值(LSM)值为7.5~17.5 kPa<sup>[15]</sup>;②影像学:B超检查发现肝包膜粗糙,回声增密、增粗、增强且分布不均匀,血管走向不清等,或见门脉内径增宽、脾脏增厚等;③血清肝纤维化标志物透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)或其代谢片段[包括Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、Ⅲ型前胶原羧基端肽(PⅢCP)]、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)或其代谢片段[包括Ⅳ型胶原氨基端前肽(PⅣ-NP)、Ⅳ型胶原NC1结构域(PⅣ-NC1)、Ⅳ型前胶原(PⅣ)]、层粘连蛋白(LN)、蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )中有2项或以上指标有异常者。

(2)气虚络阻证中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》(国家药监局,2002)及《证候类中药新药临床研究技术指导原则》(国家药监局,2018)。①主证:胁肋刺痛,面色晦暗;②次证:神疲懒言,食欲减退,食后腹胀,大便稀溏;舌、脉:舌质色暗,有瘀点或瘀斑;舌下脉络曲张,脉弦细或弦涩。符合上述标准中主证1项、次证2项,结合舌苔脉象表现,即可诊断为气虚络阻型。

**1.1.2 纳入标准及排除标准** 纳入标准:①同时符合慢性乙型肝炎和肝纤维化的诊断标准,以及气虚络阻证的中医辨证标准;②年龄在18~65岁;③合规性良好,并签署了知情同意书。

排除标准:①不符合入选标准的人员;②依从性差的患者;③参加其他科学研究项目的;④被诊断为严重慢性乙型肝炎或有严重肝炎的倾向;⑤酒精性、药物性、感染性、遗传性、免疫性和其他病毒性肝病;⑥失代偿性肝硬化患者;⑦患有严重心、脑、肺和肾脏疾病或肿瘤的患者;⑧孕妇或哺乳期妇女;⑨患有精神疾病或无法合作的患者。

**1.1.3 病例剔除标准及处理** 下述情况病例可以剔除,剔除病例应在病例报告表中说明原因,且其病例报告表(CRF表)应保留备查:①不符合纳入标准而被误纳入者;②随机化后未使用过1次试验药物者;③无任何试验记录者;④试验期间使用了方案规定的禁止用药,且影响疗效判断的药物者。

**1.1.4 脱落标准** ①患者出现严重不良事件,不宜

继续进行试验者;②患者在用药过程中不愿意继续进行试验者;③试验过程中,受试者依从性差(试验用药依从性<80%),中途停药或换药、加药,或合并使用本方案规定范围以外药物;④受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访,也属于脱落病例。应尽可能了解其退出的原因,并加以记录。如自觉疗效不佳,对某些不良反应感到难以耐受,因故不能继续接受临床研究,经济因素,或未说明原因而失访等;⑤对退出或脱落的病例,应保留其病例记录表,并以其最后一次的检测结果转为最终结果,对其疗效和不良反应进行全数据集分析。

**1.1.5 中止试验标准** ①试验中发生严重的安全性问题,应及时中止全部临床试验;②试验中发现试验药物治疗效果太差,甚至无效,经研究确认不具有临床价值者;③试验中发现临床试验方案有重大失误,难以评价药物效应;④申办者要求中止和药品监督管理部门因某种原因勒令中止试验。

## 1.2 方法

**1.2.1 试验设计** 采用多中心随机对照临床观察。

**1.2.2 样本量估算** 采用优效性假设检验设计,两均数比较的样本量估计:优效性假设检验,设定单侧 $\alpha=0.05, \beta=0.2$ ,优效性检验样本量计算公式: $N=2(Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})^2\delta^2/(\pi_T-\pi_C)^2$ 。其中: $\delta^2=(S_1^2+S_2^2)/2$ , $S_1$ 和 $S_2$ 为对照组和试验组的标准差, $\alpha=0.05, Z_{1-\alpha}=1.96, \beta=0.1$ ,则 $Z_{1-\beta}=1.28, (Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})^2=6.2$ ,则每组至少需要样本量50例。

**1.2.3 随机化方法** 本研究随机方法为分层随机方法,以分中心作为分层因素,按照各参加单位所分配的病例比例,运用统计软件进行随机分组。具体步骤:随机数字采用分层随机法,以试验中心为分层因素;应用SAS 9.2统计软件生成与样本量一致的随机序列号及其对应的组别,随机序列号码即为药物编号。由成都中医药大学的中央随机系统把与药物编号按照各个分中心所分配的不同号段下发,受试者所取得药物编号与入组顺序一致,各分中心研究人员不允许更改已分配好的固定顺序。

**1.2.4 临床资料** 本临床研究筛选符合诊断标准和纳入标准的慢性CHB-HF气虚络阻证患者101例,观察组、对照组分别为51、50例。研究患者分别来自重庆市中医院(40例),成都市公共卫生临床中心(50例),成都中医药大学附属医院(9例)、眉山市中医院(2例)。在临床研究过程中,观察组脱落2例,对照组脱落1例。最终98例可用于统计学

分析。其中观察组49例,观察组男性42例,女性7例,年龄(47.84±7.83)岁,身高(167.67±6.68)cm,体质量(67.55±10.33)kg。对照组49例患者,对照组男性35例,女性14例,年龄(44.98±7.46)岁,身高(165.31±7.48)cm,体质量(68.57±13.23)kg。两组患者性别、年龄、身高、体质量比较差异无统计学意义,资料具有可比性。

本研究将筛选符合纳入标准的患者随机分为观察组和对照组,对照组:恩替卡韦胶囊(恩甘定/COSUNTER,福建广生堂药业股份有限公司,国药准字H20110172,0.5mg×28粒)干预,用法用量为每次1粒(0.5mg),每日1次(早1次)。观察组芪甲柔肝颗粒联合恩替卡韦胶囊干预,其中芪甲柔肝颗粒由芪甲柔肝方药制备而成(该方药物组成及来源见增强出版附加材料)。该颗粒剂由北京康仁堂有限公司制备,中药颗粒剂的制备在符合药品生产质量管理规范(GMP)的条件下,包括集药材甄选-前处理-有效成分提取-浓缩纯化-湿法制粒-辅料混合-质量控制-规范包装,系统工艺流程,确保中药颗粒剂的高品质、安全性与稳定性<sup>[17]</sup>。制备完成后统一编号、包装成小包,包装袋上标明药物随机编号(QJ2220001-220021)、药品名称、用法用量、疗程。使用注意事项及“临床研究用药”字样(审核药师于立伟,北京康仁堂药业有限公司王孝涛传承工作室,执业中药师,制药工程师)。服用方法为每次1袋,每日2次,饭后0.5h温服,服用周期为24周。恩替卡韦胶囊服用剂量与方法同对照组。

**1.2.5 随访时间及资料收集** ①在入组时,所有参与者都获得了书面知情同意书;②在基线时收集患者的人口统计数据及疾病特征;③检测时间点为治疗第0、24周检测疗效指标及安全性指标;④所有药品包装袋(含空袋),最终观察节点就诊时要求返回研究处,并进行计数以评估治疗依从性。

### 1.3 观察与检测指标

**1.3.1 一般资料** ①人口学资料:年龄、性别、身高、体质量;②一般临床资料:病史及病程、合并疾病用药、既往史、治疗史和过敏史等。

**1.3.2 指标观察与监测** ①LSM值,从基线值到第24周(终点)的平均变化水平,肝脏硬度值由Fibroscan-502型瞬时弹性扫描仪(法国Echosens公司生产的,M探头,频率3.5MHz)测得;②纤维化-4指数(FIB-4)值从基线值到第24周(终点)的平均变化水平。FIB-4计算公式:FIB-4=[年龄×天冬氨酸氨基转移酶(AST)]/[血小板计数×丙氨酸氨基转移

酶(ALT)1/2];③乙型肝炎血清学指标(雅培C16200i型全自动生化免疫分析仪)<sup>[18]</sup>;④血清肝纤维四项标志物采用酶联免疫吸附测定法检测(科斯迈SMART6500HOB全自动化学发光免疫分析仪检测,HA、LN、PⅢP和Ⅳ-C的ELISA试剂盒来源于上海联祖生物,货号分别为LZ-E029081,LZ-E030617,LZ-E031222,LZ-E030984);⑤门静脉内径(飞利浦EPIQ 7C超声仪);⑥气虚络阻型中医证候积分;⑦亚组分析指标:基于LSM与Metavir分期相关性的芪甲柔肝方治疗肝纤维化的分期疗效评价探索,包括LSM值、降期分析(≥1期)情况、FIB-4值、纤维化指标亚组情况。

**1.3.3 安全性指标** 一般生命体征,心率、血压、血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能、心电图、不良事件严重程度、发生率。

### 1.4 疗效评估

**1.4.1 肝纤维化疗效评估** 参照中国中西医结合学会肝病专业委员会制定的《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》和中华医学会肝病分会所达成的《肝纤维化诊断及治疗共识(2019年版)》。通过LSM的动态下降值,结合FIB-4、肝纤维化血清学标志物(HA、LN、PⅢP和Ⅳ-C)及门静脉内径、中医症状等变化进行综合判断。

**1.4.2 证候疗效判定标准** 中医证候积分评价参考2002年国家药品监督管理局制定发布的《中药新药临床研究指导原则》,制订中医证候评分等级。治愈:治疗后中医证候积分较前下降≥90%;显效:治疗后中医证候较前下降≥70%;有效:治疗后中医证候积分较前下降为≥30;无效:未达到有效标准者。

**1.4.3 安全性及不良反应评价标准** 药物不良反应程度参考如下:(1)轻度为反应轻微,症状不发展,一般无需治疗;(2)中度为不良反应症状明显,重要器官和组织有一定损伤,易恢复;(3)重度为危及受试者生命,致死或致残,需立即撤药并做紧急处理。药物不良反应参考如下:I级,安全,无任何不良反应。各项生理检查指标无明显异常;II级:比较安全,不良反应轻微,不需处理,可继续给药。各项生理检查指标无明显异常;III级:有安全性问题,出现中度不良反应,需要对症处理后再继续给药。各项生理检查指标无明显异常;IV级:不良反应严重,无法继续给药,需要终止临床试验,及时对症处理。各项生理检查指标出现明显异常。

**1.5 统计学处理** 统计分析采用SPSS 26.0统计软件进行计算。主要疗效指标采用全分析集

(FAS集)和符合方案集(PPS集)进行统计分析<sup>[19]</sup>。定量指标的描述将计算均数、标准差、百分位数。分类指标的描述用各类的例数及百分比,计数资料用 $\chi^2$ 检验,等级资料用秩和检验。正态性检验方法,选择Shapiro-Wilk检验,数据为正态分布用 $t$ 检验(组间比较用独立样 $t$ 检验,组内比较用配对样本 $t$ 检验),数据不符合正态分布用非参数检验(组间比较用Mann-Whitney  $U$ 检验,组内比较用Wilcoxon秩和检验),3组及以上数据采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用Logistics回归分析进行亚组数据研究,相关数据处理和分析使用R版本4.3.0(2023-04-21)及风暴统计平台(www.medsta.cn/software)进行。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后指标比较

#### 2.1.1 两组患者治疗前后LSM和FIB-4指标比较

与本组治疗前比较,干预24周后,观察组FIB-4值、LSM值显著降低( $P<0.01$ ),对照组FIB-4值明显降低( $P<0.05$ ),LSM值明显升高( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,观察组患者FIB-4值、LSM值明显下降( $P<0.05, P<0.01$ )。以上结果说明经治疗后,观察组FIB-4值、LSM值得到明显改善,观察组疗效优于对照组,见表1。课题组通过比较LSM与FIB-4指标的PPS集与FAS集,发现在LSM差异改变及总体趋势上呈现出高度的一致性,研究结论均保持了良好的稳健性。为简化展示并聚焦于核心分析结果,后续内容将基于PPS集数据进行详细阐述与讨论。

表1 两组患者治疗前后LSM、FIB-4值比较(PPS集)( $\bar{x}\pm s, n=49$ )

Table 1 Comparison of LSM and FIB-4 values between two groups of patients before and after treatment(PPS set)( $\bar{x}\pm s, n=49$ )

组别	时间	LSM/kPa	FIB-4值
观察组	0周	10.49±3.40	1.97±1.38
	24周	9.14±4.33 <sup>2,4)</sup>	1.55±1.24 <sup>2,3)</sup>
对照组	0周	11.16±3.60	2.42±1.58
	24周	11.81±3.53 <sup>1)</sup>	2.28±1.68 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$ (表2-表8同)

#### 2.1.2 两组患者治疗前后血清学相关指标比较

HBV血清学结果分析提示,与本组治疗前比较,干预24周后,观察组HBsAg滴度差异无统计学意义,HBcAg明显降低( $P<0.05$ ),HBcAb显著升高( $P<0.01$ ),对照组HBcAg治疗前后差异无统计学意义。与对照组治疗后比较,观察组患者HBV血清学指标改变无差异。血清肝纤维化指标分析提示,与

本组治疗前比较,干预24周后,观察组LN、IV-C明显降低( $P<0.05$ ),PⅢP、HA治疗前后差异无统计学意义,见表2、表3和增强出版附加材料。

表2 两组患者治疗前后HBV血清学转阴例数比较(PPS集)

Table 2 Comparison of number of hepatitis B seronegative cases between two groups of patients before and after treatment(PPS set) 例

组别	例数	时间	HBsAg (+/-)	HBsAb (+/-)	HBcAg (+/-)	HBcAb (+/-)	HBV-DNA (+/-)
观察组	42	0周	41/1	3/39	15/27	0/42	0/42
		24周	41/1	3/39	11/31 <sup>1)</sup>	42/0 <sup>2)</sup>	3/39
对照组	45	0周	42/3	11/34	8/37	45/0	4/41
		24周	42/3	7/38	6/39	45/0	0/45

注:观察组中,共42名患者完成了乙型肝炎血清学的检测,而另外7名患者因故未按时进行检测;对照组中,共45名患者完成了乙型肝炎血清学的检测,而另外4名患者因故未按时进行检测。为保持数据的一致性和可比性,本分析基于完成检测的患者数据进行。以上缺失数据可能对结果的解释产生一定影响,本研究基于敏感性分析(如果进行了此类分析)或现有数据的代表性,评估认为该影响是有限的(表3、表4同)

表3 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较(PPS集)( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of serum liver fibrosis indicators between two groups of patients before and after treatment(PPS set)( $\bar{x}\pm s$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	HA	PⅢP	LN	IV-C
观察组	44	0周	95.99±50.23	28.2±13.41	76.08±22.84	40.94±14.37
		24周	82.99±35.64	26.13±13.99	65.42±23.40 <sup>1)</sup>	35.25±13.31 <sup>1)</sup>
对照组	46	0周	94.69±46.67	28.54±20.61	74.93±26.84	39.69±14.03
		24周	91.56±42.11	27.42±19.06	67.76±26.57	38.03±13.21

注:观察组中,共44名患者完成了乙型肝炎血清肝纤维化四项的检测,另外3名患者于其他医院进行检测、2名患者未遵医嘱进行检测;对照组中,共46名患者完成了血清肝纤维化的检测,另3名患者因故未按时进行检测

#### 2.1.3 两组患者治疗前后门静脉内径相关指标比较

与本组治疗前比较,干预24周后,两组患者门静脉内径水平均差异无统计学意义。与对照组治疗后比较,观察组差异无统计学意义。见表4。

表4 两组患者治疗前后门静脉内径比较(PPS集)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 4 Comparison of portal vein diameter between two groups of patients before and after treatment(PPS set)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	时间	门静脉内径/cm
观察组	38	0周	1.1(1.0, 1.2)
		24周	1.1(1.0, 1.2)
对照组	40	0周	1.2(1.1, 1.29)
		24周	1.2(1.1, 1.3)

注:观察组中,共38名患者完成了门静脉内径的检测,而另外11名患者因故未按时进行检测;对照组中,共40名患者完成了门静脉内径的检测,而另外9名患者因故未按时进行检测

**2.1.4 两组患者中医证候评分比较** 与本组治疗前比较,干预24周后,观察组患者胁肋刺痛、面色晦暗、倦怠乏力、神疲懒言、食欲减退、食后腹胀积分显著降低( $P<0.01$ ),而对照组治疗前后面色晦暗、食

欲减退和食后腹胀积分明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ),余证状积分改变差异无统计学意义。与对照组治疗后比较,观察组治疗后各项中医证候评分均显著降低( $P<0.01$ )。见表5。

表5 治疗前后中医证候评分改变(PPS集)( $\bar{x}\pm s, n=49$ )

组别	时间	胁肋刺痛	面色晦暗	倦怠乏力	神疲懒言	食欲减退	食后腹胀
观察组	0周	2.29±0.96	2.55±0.50	2.45±0.50	2.59±0.50	2.41±0.50	2.52±0.51
	24周	1.32±0.88 <sup>2,4)</sup>	1.43±1.07 <sup>2,4)</sup>	1.66±1.10 <sup>2,4)</sup>	0.77±0.71 <sup>2,4)</sup>	0.84±0.89 <sup>2,4)</sup>	1.41±1.06 <sup>2,4)</sup>
对照组	0周	2.12±0.88	2.51±0.51	2.31±0.47	2.39±0.49	2.45±0.50	2.75±0.44
	24周	1.91±0.96	2.09±0.91 <sup>1)</sup>	2.48±0.79	2.36±0.69	1.45±1.07 <sup>2)</sup>	2.41±0.84 <sup>1)</sup>

**2.2 基于LSM与Metavir分期相关性的芪甲柔肝方联合恩替卡韦治疗肝纤维化的分期疗效评价探索分析** 本次研究未进行肝脏穿刺病理学评价,结合临床及LSM预测进行分期评估。分期标准参考康馨丹等<sup>[20]</sup>LSM及Metavir系统,≥F2为显著(Significant)肝纤维化,≥F3为进展期(Advanced)肝纤维化。采用Lupsor Platon分期法<sup>[15]</sup>(表6)进行亚组分析,降期显效及有效率按JI等<sup>[21]</sup>方法进行探索分析。

表6 Metavir分期LSM预测

Metavir分期	对应体内纤维化水平表现	OGLM模型推测LSM值
Metavir F0	无纤维化	<5.3 kPa
Metavir F1	微量瘢痕	5.3~7.3 kPa
Metavir F2	可见瘢痕且延伸出所在血管外	7.4~9.0 kPa
Metavir F3	纤维化呈桥状且跨区域连接	9.1~13.2 kPa
Metavir F4	肝硬化或明显肝瘢痕	>13.2 kPa

**2.2.1 基于LSM与Metavir分期相关性的亚组分析** 降期率结果提示,观察组的F4、F3、F2、F1期分期逆转改善率分别为45.45%、68.40%、60.00%、11.10%,显效逆转率以F4和F3期显著,对照组F4、F3、F2、F1期分期逆转改善率分别为27.27%、11.11%、12.50%及0%;LSM结果提示,与本组同期治疗前比较,观察组F2、F3期LSM值明显降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),对照组治疗前后差异无统计学意义。见表7。

**2.2.2 基于Logistic回归分析的亚组森林图分析与探索** 通过Logistic回归分析基于LSM的分期亚组与年龄,性别及体质量指数(BMI)相关性分析显示,在总体患者群体中,观察组相较于对照组展现出显著的治疗效果,比值比(OR) 6.25, 95%置信区间

表7 亚组分期治疗后LSM值情况比较

Table 7 Comparison of LSM values after treatment in different subgroup stages

组别	LSM亚组 Metavir分期	例数	治疗前LSM值 ( $\bar{x}\pm s$ )/kPa	治疗后LSM值 ( $\bar{x}\pm s$ )/kPa
观察组	Metavir F1	9	6.93±1.14	7.05±0.90
	Metavir F2	10	8.39±0.37	6.78±1.13 <sup>1)</sup>
	Metavir F3	19	9.52±0.63	7.80±2.09 <sup>1)</sup>
	Metavir F4	11	13.96±3.62	12.7±5.59
对照组	Metavir F1	8	6.94±0.96	8.93±1.33
	Metavir F2	16	8.53±0.32	9.55±1.83
	Metavir F3	14	9.72±0.91	10.87±2.43
	Metavir F4	11	15.59±2.90	14.85±4.14

(CI)2.35~16.60( $P<0.01$ )。基于LSM指标进行分期统计分析显示,F2期和F3期患者改善更为显著,其中F2期患者的OR 10.50, 95%CI 1.50~73.67,  $P=0.018$ ;F3期患者的OR 13.00, 95%CI 2.19~77.27,  $P=0.005$ 。然而,F1期和F4期患者的治疗前后改善差异并未达到统计学意义。与年龄和性别的相关性分析表明,30~40岁的患者群体和男性患者在治疗中显示出一定的优势,但不具有统计学差异( $P<0.05$ )。特别是40~50岁患者OR 4.71, 95%CI 1.03~21.65,  $P=0.046$ , 男性患者的OR 5.65, 95%CI 1.94~16.48,  $P=0.002$ 。在与BMI相关性分析结果显示,超重患者的治疗效果尤为显著,OR 18.89, 95%CI 2.07~171.96,  $P=0.009$ 。可见,治疗的效果可能受到患者特定生理病理特征的影响,仍需要进一步探讨不同特征亚组之间的疗效差异性。见增强出版附加材料。

**2.3 安全性评价及不良事件** 两组患者安全性指标详见增强出版附加材料,两组均无不良事件发生。

### 3 讨论

近数十年的中西医结合研究和应用实践已经表明,中医药防治慢性肝病肝纤维化具有疗效优势。虽然中药复方治疗肝纤维化的作用机制尚未完全阐明,但临床应用证据充实。我国已批准多个中药制剂,如扶正化瘀胶囊(片)、安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、大黄廑虫丸、鳖甲煎丸等应用于临床治疗肝纤维化疗效确切,且无不良反应报道<sup>[14-24]</sup>。扶正化瘀片联合恩替卡韦治疗CHB-HF临床研究证明其肝纤维化组织学逆转率达52%,较单用恩替卡韦提高肝纤维化的逆转率27.6%<sup>[25]</sup>。安络化纤丸<sup>[26]</sup>联合恩替卡韦治疗的纤维化消退率在基线F $\geq$ 3期的患者中显著高于对照组:124/211(58.8%) vs 45/98(45.9%)( $P < 0.05$ )。此外,国内外多篇相关研究均证实了中医药在逆转肝纤维化的具体疗效<sup>[27-30]</sup>。

本研究项目组长期聚焦重大传染病后期感染持续中医药辨治难题,围绕温病经典理论“主客交”开展了系统深入的理论、基础和临床研究。明确“主客交”是虚(即“主”)实(即“客”)“胶”于阴分血络,因因(病邪)、位(病位)、性(虚实)、势(趋势)的影响,可犯及太阴、少阴、厥阴等“三阴”病位,呈现不同的“胶态”,是重大传染病后期持续感染的特有重要共性病理状态和影响病情发展和预后转归的关键节点。结合慢性CHB-HF(“胶”于厥阴肝)疾病后期正气亏耗,邪气内陷,混驻络脉,以致正衰邪胜,无力托邪外出,久之则伏藏血分,发为癥瘕痼疾。HBV“客邪”其致病特征与《瘟疫论》所述“客邪胶固于血脉”的病理状态高度契合。恩替卡韦作为核苷类似物,其强效抑制HBV-DNA聚合酶的作用机制,基于主客交理论认识为针对“客邪伏匿”的精准干预,通过直接抑制病毒复制链条中的关键靶点,打破“邪气交结”的病理稳态。在此基础上,中医治疗以益气扶正通络为基本大法,以“截断扭转”控制肝纤维化病情进展,逆转病势,达到治疗效果<sup>[31-32]</sup>。形成芪甲柔肝方,该方从明代著名温疫学家吴又可《瘟疫论》中三甲散为基础化裁而来,减去原方中滋腻之白芍,增入益气之黄芪,与当归合用,益气润通血脉;减穿山甲、廑虫峻猛破血之势,以桃仁、红花达逐瘀通络之功,减蝉蜕、僵蚕,加三棱、莪术,以行气活血,消积软坚;鳖甲引药入肝络,软坚散结,缓急通络。全方以黄芪为君,鳖甲、桃仁、红花为臣药,当归、三棱、莪术为佐药,生甘草为使药调和药性,共奏益气活血,软坚散结,入络搜邪,缓急通络之功<sup>[33-34]</sup>。本研究也证实,在改善衡量肝

纤维化程度的关键参数LSM和FIB-4方面,芪甲柔肝方联合恩替卡韦治疗明显优于单独恩替卡韦。对于血清肝纤维化标志物,芪甲柔肝方联合恩替卡韦也能显著降低HA和IV-C水平,优于单用恩替卡韦组。对中医症状积分统计分析也同样显示出,芪甲柔肝方联合恩替卡韦在改善患者包括疲劳、肝脏疼痛和食欲不振等CHB-HF典型中医证候方面疗效优于单用对照组。

在明确该联合治疗方案临床疗效基础上,进一步分析探索该联合治疗方案的分期亚组间疗效的差异性。基于LSM分期的疗效差异性分析显示,F2期和F3期患者对该中西医结合方案治疗疗效的更加显著,而在F3期慢性乙型肝炎肝纤维化患者中的疗效尤为显著,这一病理过程与“主客交”理论中的虚实胶结、病位深伏、病情缠绵难愈等特点高度契合<sup>[8-9]</sup>。特别是在F3期肝纤维化阶段,纤维化程度严重,如失治误治则发展至早期肝硬化,此时正气更为亏虚,邪气更为深伏,也是切入“截断扭转”的最佳时机。

然而,F3期该节点其生物学机制及相关生物标志物仍需进一步揭示,课题组通过基础研究前期发现芪甲柔肝方改善肝纤维化疗效可能与炎症反应、自噬凋亡、血管生成等一系列生物学过程密切相关,涉及多通路多靶点调控(见增强出版附加材料),也有时空组研究发现,Metavir F2期到Metavir F3期转变的过程中,抗凋亡等关键因子出现“瞬调”现象<sup>[35]</sup>,但是分期调控与生物学关系的权重、转化和如何仍有待深入证实。与此同时,疗效与患者生理特征相关性分析也发现BMI对治疗效果的影响也显示出超重患者可能从治疗中获得更大的益处,这与某些疾病中肥胖与炎症反应相关的研究相一致。然而,I型肥胖患者的治疗效果不显著,这可能意味着在肥胖的不同阶段,需要调整治疗策略。尽管年龄和性别与疗效相关性不显著,但特定年龄段和男性患者的治疗效果较为突出,这可能与生理差异、荷尔蒙水平或生活方式等因素有关。这提示在未来的研究中应考虑这些社会人口学因素对治疗反应的潜在影响,以便为患者提供更个性化的治疗方案。

本研究存在着一定的局限性,首先多中心均为川渝地区,病例筛选与纳入存在着地域局限,进行人口特征与疗效相关性分析不可避免存在着一定偏移。由于样本量的限制,也可能导致一些疗效指标差异呈现假阴性结果,以上都需要扩大样本量,

采用正交试验分析多因素变量、多水平的相关性。虽然本研究未采用肝组织病理检进行疗效评价,在精准度上有所不足,但结合影像、血清标志物等临床主流无创诊断方法技术,便于连续监测,为个性化治疗方案制定提供依据。

综上所述,本研究通过多中心随机对照研究证实芪甲柔肝方联合恩替卡韦较单纯恩替卡韦治疗能显著改善患者肝纤维化程度,改善患者临床中医症状,并进一步分析的优势干预期以F3期为主,为“主客交”理论阐释提供了病-证-期的现代化精准依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] WANG Y, LI D, LV Z, et al. Efficacy and safety of Gutong Patch compared with NSAIDs for knee osteoarthritis: A real-world multicenter, prospective cohort study in China [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 12, 197:106954.

[2] VOGEL A, MEYER T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345-1362.

[3] SCHUPPAN D, AFDHAL N H. Liver cirrhosis [J]. *Lancet*, 2008, 371(9615): 838-851.

[4] BANSAL M B, CHAMROONKUL N. Antifibrotics in liver disease: Are we getting closer to clinical use? [J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(1): 25-39.

[5] LATIEF U, AHMAD R. Herbal remedies for liver fibrosis: A review on the mode of action of fifty herbs [J]. *J Tradit Complement Med*, 2017, 8(3): 352-360.

[6] 吕超,毛德文,石清兰,等. 中药及其复方抗肝纤维化作用机制的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(4): 242-250.

LU C, MAO D W, SHI Q Let al. Mechanism of traditional Chinese medicine and its compound on liver fibrosis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020, 26(4): 242-250.

[7] 豆鹏程,舒劲. “主客交”理论在胃癌前病变中的应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(20): 175-180.

DOU P C, SHU J. Application of theory of "pathogen invading nutrient and blood aspects" in precancerous lesions of gastric cancer [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(20): 175-180.

[8] 刘思琦,李廷利. 探析“主客浑受”的理论意义与临床启发 [J]. *中医药学报*, 2017, 45(4): 6-8.

LIU S Q, LI T L. Analysis of theoretical significance and clinical inspiration of "muddy between host and guest" [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2017, 45(4): 6-8.

[9] 袁建,杨宇. 吴又可“主客交”学说对中医肝纤维化证治的启示 [J]. *河南中医*, 2010, 30(5): 428-430.

YUAN J, YANG Y. Inspiration of WU Youke's theory "intercourse between host and guest" inspiration of WU Youke's theory "intercourse between host and guest" [J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2010, 30(5): 428-430.

[10] 窦铮. 冯全生教授从“脾”论治肝硬化的学术思想探讨 [D].

成都:成都中医药大学, 2019.

DOU Z. Academic ideology exploration of treating hepatic cirrhosis through regulating the "spleen" by professor FENG Quansheng [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2019.

[11] CHEN X F, WANG Y, JI S, et al. Hepatoprotective efficacy and interventional mechanism of Qijia Rougan decoction in liver fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 911250.

[12] CHEN X, SUN X, JI S, et al. TMT-based proteomics analysis identifies the interventional mechanisms of Qijia Rougan decoction in improving hepatic fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117334.

[13] 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.

YOU H, WANG F S, LI T S, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. *J Pract Hepatol*, 2023, 26(3): 457-478.

[14] 徐列明,刘平,沈锡中,等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版). [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11): 1286-1295.

XU L M, LIU P, SHEN X Z, et al. Diagnosis and treatment guidelines of integrated Chinese and Western medicine for treating hepatic fibrosis (2019 ed) [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2019, 39(11): 1286-1295.

[15] 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用共识专家委员会. 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015年) [J]. *中国肝脏病杂志: 电子版*, 2015, 7(2): 12-18.

Consensus Expert Committee on Clinical Application of TE. Expert consensus on clinical application of transient elastography (TE) (2015) [J]. *Chin J Liver Dis: Electr Vers*, 2015, 7(2): 12-18.

[16] 吴清艳,陈柳虹,王日,等. HBeAg(+)与(-)HBV感染者HBV-DNA载量及其与肝纤维化和MELD评分的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(14): 2096-2099.

WU Q Y, CHEN L H, WANG R, et al. HBV-DNA load of HBeAg (+) and (-) patients with HBV infection and its association with liver fibrosis and MELD score [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2023, 33(14): 2096-2099.

[17] 孔令辉,马艳妮,张爱均,等. 中药复方颗粒制备工艺质量控制及临床作用研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(12): 2842-2846.

KONG L H, MA Y N, ZHANG A J, et al. Research progress on quality control of preparation process and clinical effect of traditional Chinese medicine compound granules [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(12): 2842-2846.

[18] 金蕾,李旭,叶珺. FIB-4对HBeAg阴性慢性HBV感染者抗病毒治疗指征中肝脏炎症和纤维化的判断价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(6): 960-964.

JIN L, LI X, YE J, et al. The diagnostic value of FIB-4 for liver inflammation and fibrosis in antiviral treatment of HBeAg-negative chronic HBV infected patients [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2020, 55(6): 960-964.

[19] 陈文洁,何春颖,陈芷妍,等. 七叶神安滴丸治疗失眠症气虚

- 证的随机、双盲、平行对照、多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(24): 2339-2345.
- CHEN W J, HE C Y, CHEN Z Y, et al. Insomnia with Qi deficiency syndrome group treated with Qiye Shen'an drop pill: A randomized, double-blind, parallel-controlled, multicenter clinical trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 63(24): 2339-2345.
- [20] 康馨丹, 陈卫刚, 程敏, 等. 超声弹性成像评价慢性肝纤维化研究进展[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2016, 8(4): 11-16.
- KANG X D, CHEN W G, CHENG M, et al. Advances of evaluation on ultrasonic elastography in diagnosis of patients with chronic liver fibrosis Chinese [J]. *Chin J Liver Dis: Electr Vers*, 2016, 8(4): 11-16.
- [21] JI D, CHEN Y, BI J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1515-1524.
- [22] 聂红明, 董慧琳, 高月求, 等. 从“伏邪学说”论述慢性乙型肝炎从肾论治的理论渊源[J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 541-543.
- NIE H M, DONG H L, GAO Y Q, et al. Discussion on the theoretical origin of chronic hepatitis B treated from kidney from the perspective of "Fu Xie theory" [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 53(7): 541-543.
- [23] 肖准, 付亚东, 胡永红, 等. 扶正化痰方抗肝纤维化主要成分的配伍研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(5): 1567-1578.
- XIAO Z, FU Y D, HU Y H, et al. Study on the compatibility of the main components of Fuzheng Huayu formula against hepatic fibrosis [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2021, 23(5): 1567-1578.
- [24] 袁楚桥, 邓君竹, 黄倩倩, 等. 恩替卡韦联用3种中药治疗慢性乙型肝炎纤维化效益风险评价[J]. 中草药, 2022, 53(8): 2449-2459.
- YUAN C Q, DENG J Z, HUANG Q Q, et al. Benefit-risk assessment of entecavir combined with three traditional Chinese medicines in treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis [J]. *Chin Tradit Herb Drug*, 2022, 53(8): 2449-2459.
- [25] 顾宏图, 桂红莲, 徐列明, 等. 扶正化痰片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 309-313.
- GU H T, GUI H L, XU L Met al. Clinical effect of Fuzheng Huayu tablets combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(2): 309-313.
- [26] LIU Y Q, ZHANG C, LI J W, et al. An-luo-hua-xian pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2): 304-313.
- [27] 陈艳, 杨永平. 中医药阻断逆转肝纤维化的现状、希望与挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 689-693.
- CHEN Y, YANG Y P. The role of traditional Chinese medicine in blocking and reversing hepatic [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(4): 689-693.
- [28] 张鹏, 郑世豪, 苟思媛, 等. 中药复方逆转肝纤维化及早期肝硬化的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1873-1879.
- ZHANG P, ZHENG S H, GOU S Y, et al. The mechanism of compound traditional Chinese medicine prescriptions in reversal of liver fibrosis and early liver cirrhosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(4): 689-693.
- [29] 韦柳婷, 高松林, 吴凡, 等. 专利中药复方治疗肝纤维化的用药规律及机制研究[J]. 科学技术与工程, 2024, 24(8): 3133-3144.
- WEI L T, GAO S L, WU F, et al. Medication regularity and mechanism of patented Chinese herbal compounds in treating hepatic fibrosis [J]. *Sci Technol Eng*, 2024, 24(8): 3133-3144.
- [30] 魏涛华, 郝文杰, 杨勤军, 等. 活血化痰法联合西药治疗肝纤维化的Meta分析[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2066-2074.
- WEI T H, HAO W J, YANG Q J. Meta-analysis of activating blood circulation and resolving stasis method combined with western drugs in the treatment for liver fibrosis [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2021, 43(8): 2066-2074.
- [31] 李霞, 吴文军, 刘文平, 等. 基于络病理论探讨肝纤维化病机与治疗[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4619-4622.
- LI X, WU W J, LIU W P, et al. Pathogenesis and treatment of liver fibrosis based on collateral disease theory [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(8): 4619-4622.
- [32] 毕成, 王丽娜. 再论治疗温病之“截断扭转法”和“宣透法”[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4476-4479.
- BI C, WANG L N. Re discussion on the "truncation torsion method" and "Xuantau method" in the treatment of febrile disease [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(8): 4619-4622.
- [33] 苏悦, 彭杨芷, 刘雨樵, 等. 基于mir-23a-3p的扶正通络法抗肝纤维化的机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3962-3966.
- SU Y, PENG Y Z, LIU Y Q, et al. Mechanism of Fuzheng Tongluo therapy against liver fibrosis based on mir-23a-3p [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(8): 4619-4622.
- [34] 杨济铭, 雷雪莉, 庞莉, 等. 基于中医传承计算平台分析中药治疗肝纤维化用药规律[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(11): 1012-1015.
- YANG J M, LEI X L, PANG L, et al. Analysis of medication rules of traditional Chinese medicine in the treatment of liver fibrosis based on traditional Chinese Medicine Inheritance computing platform [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2022, 32(11): 1012-1015.
- [35] 郭鹏程. 利用时空多组学解析肝脏功能结构及肝再生、肝纤维化分子机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- GUO P C. High-definition spatial transcriptomic atlas reveals new principles of liver homeostasis, regeneration and fibrosis [D]. Changchun: Jilin University, 2023.

[责任编辑 王鑫]