

· 临床 ·

甘露消毒丹治疗乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭 湿热证疗效及 FibroScan 变化的临床观察

莫小艾, 蒋开平*, 黄清华, 胡洪涛, 李建鸿, 邱腾宇
(佛山市中医院, 佛山 528000)

[摘要] 目的:探讨甘露消毒丹治疗乙肝病毒(HBV)相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)湿热证患者的临床疗效及 FibroScan 无创评估的应用价值。方法:选取 HBV-ACLF 湿热证患者 108 例,随机分为治疗组和对照组,各 54 例。两组患者均给予卧床休息、肠道营养支持、补充白蛋白或新鲜血浆、抗病毒等内科基础治疗,治疗组则在内科基础治疗前提下加用甘露消毒丹中药汤剂治疗。观察两组患者治疗前后主要中医证候(身目俱黄、小便短赤、脘腹胀满、神疲乏力、大便溏或黏滞不爽等)、肝功能生化指标[丙氨酸氨基转氨酶(ALT),天冬氨酸氨基转氨酶(AST),血清总胆红素(TBIL),白蛋白(ALB),凝血酶原活动度(PTA)]和 FibroScan 测量值的变化。结果:治疗组主要中医证候明显改善,疗效总有效率明显高于对照组($P < 0.05$);肝功能生化指标除对照组 ALB 治疗前后无显著性差异外,两组 ALT,AST,TBIL 治疗后均较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),且治疗组各项指标的恢复程度均明显优于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后 FibroScan 测量值均较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),且治疗组 FibroScan 测量值的降低幅度明显优于对照组($P < 0.05$)。结论:甘露消毒丹联合内科基础治疗,不仅能明显提高 HBV-ACLF 湿热证患者的临床疗效,而且可显著改善 FibroScan 测量值。相比常规肝功能生化指标的有创检测, FibroScan 无创、即时、动态、综合的技术特点,为评估甘露消毒丹治疗 HBV-ACLF 湿热证的临床疗效提供了新手段,值得临床推广。

[关键词] 甘露消毒丹;乙肝病毒(HBV);肝衰竭;湿热证;FibroScan 测量

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)16-0170-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181528

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180518.1655.002.html>

[网络出版时间] 2018-05-21 9:45

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

MO Xiao-ai, JIANG Kai-ping*, HUANG Qing-hua, HU Hong-tao, LI Jian-hong, QIU Teng-yu
(Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Ganlu Xiaodu Dan in patients with damp-heat syndrome of hepatitis B virus (HBV) associated with acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) and the application value of noninvasive assessment by FibroScan. **Method:** A total of 108 patients with HBV-ACLF were selected and randomly divided into treatment group (54 cases) and control group (54 cases). Both groups adopted the basic medical treatment including bed rest, enteral nutrition, supplementing albumin or fresh plasma, antiviral treatment and so on. On the basis of the basic medical treatment, the treatment group additionally received Ganlu

[收稿日期] 20180104(001)

[基金项目] 广东省中医药局科研课题项目(20141270);佛山市卫生和计生局医学科研课题(20170076)

[第一作者] 莫小艾,主治中医师,从事中医、中西医结合肝病临床研究, Tel:0757-83062072, E-mail:37823081@qq.com

[通信作者] *蒋开平,硕士,主任中医师,从事中医、中西医结合肝病临床研究, Tel:0757-83062073, E-mail:jkpingfs@126.com

Xiaodu Dan. The major traditional Chinese medicine (TCM) syndrome symptoms (yellow skin and eyes, scanty dark urine, abdominal fullness and distention, lack of energy, loose or sticky stool and so on), liver function biochemical indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum total bilirubin (TBIL), albumin (ALB), and prothrombin activity/prothrombin time activity (PTA)], and liver measurement of FibroScan (Kpa), were observed in both groups before and after treatment. **Result:** In the aspect of TCM syndrome treatment efficacy, the total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups showed significant decrease in ALT, AST, TBIL and measurement of FibroScan, and the effect was more obvious in the treatment as compared with the control group ($P < 0.05$), but ALB had no significant difference after treatment. **Conclusion:** Based on the basic medical treatment, Ganlu Xiaodu Dan could not only enhance the curative effect in patients with HBV-ACLF significantly, but also improve the measurement value of the FibroScan markedly. As compared with the routine invasive tests of liver function biochemical index, Fibroscan provides a new method for evaluating the clinical efficacy of Ganlu Xiaodu Dan for treatment of HBV-ACLF, with real-time, dynamic, non-invasive and comprehensive technical characteristics, so it is worthy of clinical promotion.

[**Key words**] Ganlu Xiaodu Dan; hepatitis B virus (HBV); liver failure; damp-heat syndrome; FibroScan

我国肝衰竭的主要病因是乙肝病毒 (HBV) 感染, 临床表现以慢加急性肝衰竭 (ACLF) 为主, HBV 相关慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 病情严重、并发症多、治疗困难, 是我国最常见的肝脏疾病死亡原因^[1]。中医药疗法作为综合治疗措施之一, 在 HBV-ACLF 的救治中发挥着重要作用, 特别是早期个体化复杂干预的中西医结合治疗方案可以降低 ACLF 患者病死率、提高治愈好转率^[2]。准确选择中医方药并及时观察临床疗效指标, 是中医论治 HBV-ACLF 的重要环节, 在此基础上若能进一步拓展中医临床疗效监测手段, 则可提高中医药救治 HBV-ACLF 重症肝病患者的体现度, 夯实临床应用价值。

中医学认为, 由 HBV 感染而致的慢性乙型肝炎 (CHB) 多由湿热疫毒之邪内侵, 当人体正气不足无力抗邪时, 常因外感、情志、饮食、劳倦而诱发本病^[3]。HBV-ACLF 常在 CHB 基础上急性发作加重, 属中医学“急黄、瘟(疫)黄”范畴, 核心病机是“湿热交蒸, 毒瘀搏结”, 早期以湿热证候群表现为主^[4], 中医治疗主要从黄疸论治, 由于发病机制存在“湿热-瘀热-脾虚”的衍变过程, 故清热利湿法是 HBV-ACLF 黄疸论治的最基本治法之一^[5]。甘露消毒丹首见于《续名医类案》^[6], 后被王士雄收于《温热经纬》^[7], 具有清上畅中渗下同行、清热利湿解毒并用的特点, 在湿温时疫、湿热交蒸、气分解毒, 如发热倦怠、胸闷腹胀、肢酸咽痛、身目发黄等病证中广泛应用^[8], 用于 CHB 湿热疫毒型的治疗则在改善临床症

状以及肝功能、病毒学指标上行之有效^[9], 但在 HBV-ACLF 临床治疗中的价值尚需积累更多数据。实验研究发现, 甘露消毒丹可抑制内毒素诱发的急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡, 防治肝细胞大量死亡导致的肝衰竭, 其作用机制可能与减轻肝细胞死亡因子/死亡因子受体 (Fas/FasL) 表达有关^[10], 故甘露消毒丹用于 HBV-ACLF 患者的治疗具有良好前景, 但如何深入评估其临床疗效则需继续探索。近年来, 基于肝脏瞬时弹性成像技术的 FibroScan 能够通过检测肝脏 kPa 值来判断肝纤维化, 不仅代表了肝纤维化无创诊断技术的新高度, 还可即时、动态、无创了解肝功能失代偿状态 (肝衰竭)、预测 CHB 病情严重程度, 在我国已被批准用于临床^[11-12]。FibroScan 在中医肝病领域的应用尚属于起步阶段, 如何在 CHB 中医诊疗中引入 FibroScan 前沿新技术面临着挑战^[13]。为此, 本课题组进行了甘露消毒丹治疗 HBV-ACLF 湿热证患者疗效及 FibroScan 变化的临床观察, 并探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2017 年 11 月广东省佛山市中医院肝病科住院部 HBV-ACLF 患者 108 例, 采用随机数字法分为治疗组和对照组, 各 54 例, 所有患者均顺利完成治疗。治疗组 54 例中, 男性 30 例, 女性 24 例; 年龄 (34.3 ± 4.1) 岁, 平均病程 (14 ± 2.6) d。对照组 54 例男性 28 例, 女性 26 例; 年龄 (32.9 ± 3.5) 岁, 平均病程 (14 ± 2.9) d。两组患者性别、年龄、病程等基线资料比较, 差异无统

计学意义,具有可比性。本研究经广东省佛山市中医院医学伦理委员会批准,批号伦审[2016]-008。

1.2 诊断与辨证标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《肝衰竭诊治指南(2012年版)》的诊断标准^[1],①血清乙肝表面抗原和 HBV 病毒阳性持续半年以上;②极度乏力,有明显的消化道症状;③黄疸迅速加深,血清总胆红素(TBIL) > 正常值上限 10 倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;④出血倾向,国际标准化(凝血酶原时间)比值(INR) ≥ 1.5 ,PT% < 40%,并排除其他原因者;⑤失代偿性腹水;⑥伴或不伴肝性脑病。

1.2.2 中医证候诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[14]及《中医内科学》^[15]中黄疸(急黄),辨证为湿热证,主证为身目俱黄迅速加深、色黄如金,小便短赤,脘腹胀满,舌质红,苔黄腻或黄白相兼而腻;次证为神疲乏力,大便溏或黏滞不爽,脉弦滑数。

1.3 纳入标准 ①符合 CHB 引起的 HBV-ACLF 西医诊断标准且符合黄疸病湿热证辨证标准者;②自愿参加试验并坚持服用中药者;③年龄 20 ~ 50 岁;④患者同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并甲型、丙型、丁型肝炎病毒感染;②存在胆道结石、药物及溶血、肝癌等其他原因所致黄疸者;③精神病患、妊娠或哺乳期妇女;④过敏体质或对本药过敏者;⑤未按要求严格用药者。

1.5 治疗方法

1.5.1 基础治疗 参考《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[1],①卧床休息;②肠道营养支持;③补充白蛋白或新鲜血浆;④抗病毒治疗(恩替卡韦片正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 YBH01492012,0.5 mg/次,1 次/d,口服);⑤合并肝性脑病者,加用降氨治疗(门冬氨酸鸟氨酸针,武汉启瑞药业有限公司,国药准字 H20060632,10 g/次,2 次/d,静脉滴注);⑥合并感染者,加用抗生素抗感染治疗。

1.5.2 治疗组治疗 采用基础治疗 + 甘露消毒丹中药复方治疗。甘露消毒丹处方组成:滑石^(先煎) 30 g,茵陈 30 g,黄芩 15 g,石菖蒲 10 g,木通 10 g,川贝母 15 g,藿香 15 g,豆蔻^(后下) 10 g,连翘 20 g,射干 10 g,薄荷^(后下) 5 g。药物购自本院中药房,经广东省佛山市中医院中药制剂中心蓝义坤副主任药师鉴定为正品,由本院药剂科代煎为水煎剂,每日 1 剂,每

剂煎至 200 mL,早晚分服,1 周为 1 个疗程,观察 2 个疗程。

1.5.3 对照组治疗 采用基础治疗。1 周为 1 个疗程,观察 2 个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 肝功能生化学指标 检测丙氨酸氨基转氨酶(ALT),天冬氨酸氨基转氨酶(AST),TBIL,白蛋白(ALB),凝血酶原活动度(PTA),治疗前后 ALT,AST,TBIL,ALB 采用 ADVIA2400-1 型德国西门子全自动生化分析仪,使用原装配套试剂检测;PTA 采用 CA7000 型日本希森美康公司分析仪,使用加 Thromborel S 试剂检测。

1.6.2 肝脏 FibroSan 测量值^[13] 采用法国巴黎 Echoscens 公司 FibroScan[®] 502 仪器,检测方法参照 FibroScan[®] 用户手册,由专业培训的操作者独立完成。检测区域为右侧腋前线至腋中线第 7,8,9 肋间,连续成功检测 10 次,取中位值(M)为最后测定结果,并以测量值(kPa)表示。

1.6.3 安全性指标 治疗前后分别检查 1 次血、尿、便常规,肾功能,心电图。

1.7 中医证候疗效判定 参照《中药新药临床研究指导原则》^[14],临床痊愈,中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 90\%$;显效,中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效,中医临床症状、体征均有好转,证候 $\geq 30\%$;无效,中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。分值计算采用尼莫地平法,证候积分疗效 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理使用 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用例数,%表示;计量资料比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后主要中医证候疗效比较 与本组治疗前比较,治疗组主要中医证候疗效(身目俱黄、小便短赤、脘腹胀满、神疲乏力、大便溏或黏滞不爽等)总有效率均明显提高($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,治疗组主要中医证候疗效的总有效率均明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后肝功能生化指标(ALT,AST,TBIL,ALB,PTA)比较 与本组治疗前比较,治疗组治疗后肝功能生化指标(ALT,AST,TBIL)均明

表 1 两组患者治疗后主要中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy for main traditional Chinese medicine syndrome before and after treatment between two groups

症状体征	组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
身目俱黄	对照	54	16	28	10	81.48
	治疗	54	30	22	2	96.30 ¹⁾
小便短赤	对照	54	14	26	14	74.07
	治疗	54	28	20	6	88.89 ¹⁾
脘腹胀满	对照	47	12	22	13	72.34
	治疗	44	29	11	4	90.90 ¹⁾
神疲乏力	对照	36	11	14	11	69.44
	治疗	41	15	17	9	78.05 ¹⁾
大便溏或黏滞不爽	对照	29	5	9	15	48.28
	治疗	33	20	8	5	84.85 ¹⁾

注:对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

显降低, ALB, PTA 明显升高 ($P < 0.05$), 其中对照组 ALB 治疗前后无明显差异; 治疗后与对照组比

表 2 两组患者治疗前后肝功能生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

Table 2 Comparison of liver function biochemical indexes before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

组别	时间	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$	TBIL/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	ALB/ $g \cdot L^{-1}$	PTA/%
治疗	治疗前	1 617.97 \pm 314.87	1 043.92 \pm 215.53	279.92 \pm 112.42	32.17 \pm 7.52	33.17 \pm 5.42
	治疗后	99.41 \pm 35.53 ^{1,2)}	75.08 \pm 24.47 ^{1,2)}	89.39 \pm 35.12 ^{1,2)}	38.56 \pm 6.62 ^{1,2)}	54.23 \pm 7.32 ^{1,2)}
对照	治疗前	1 643.63 \pm 313.58	1 025.24 \pm 216.37	282.25 \pm 113.21	32.43 \pm 7.27	34.21 \pm 5.16
	治疗后	137.14 \pm 35.62 ¹⁾	100.82 \pm 25.02 ¹⁾	105.14 \pm 35.58 ¹⁾	33.25 \pm 6.73	47.23 \pm 7.74 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

表 3 两组患者治疗前后 FibroScan 测量值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

Table 3 Comparison of liver measurement of FibroScan between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

组别	时间	FibroScan 测量值/kPa
治疗	治疗前	36.38 \pm 8.56
	治疗后	15.14 \pm 5.58 ^{1,2)}
对照	治疗前	37.12 \pm 8.63
	治疗后	22.15 \pm 5.24 ¹⁾

犹在气分,用甘露消毒丹治之。”清·王士雄进一步阐释^[16]:“此治湿温时疫之主方也……湿温蒸腾……乃成湿温疫疠之病,而为发热倦怠,胸闷腹胀,肢痠咽肿,斑疹身黄,颐肿口渴,溺赤便秘……等证。但看病舌苔淡白,或厚腻,或干黄者,是暑湿热疫之邪尚在气分,悉以此丹治之,立效。”故甘露消毒丹主要治疗暑、湿热疫之病且邪在气分、湿热并重之证,用于治疗 HBV-ACLF 湿热证,病机吻合,方证相应。甘露消毒丹方中茵陈具有清湿热、利胆退黄

较,治疗组肝功能生化指标 (ALT, AST, TBIL, ALB, PTA) 的恢复程度均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 FibroScan 测量值比较 与治疗前比较,两组患者治疗后 FibroScan 测量值均可明显减低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 FibroScan 测量值明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应及安全性评价 治疗过程中,两组患者血、尿、便常规及肾功能、心电图等安全性指标均未出现异常变化。

3 讨论

甘露消毒丹为清·叶天士所创,《续名医类案》^[6]原文论曰:“癸丑太阴湿土气化运行,后天太阳寒水,湿寒合德,挟中运之火,流行气交,阳光不治,疫气乃行。故凡人之脾胃虚者,乃应其厉气,邪从口鼻皮毛而入。病从湿化者,发热目黄,胸满,丹疹,泄泻。当察其舌色,或淡白,或舌心干焦者,湿邪

的功效,主要化学成分为香豆素类、色原酮类、黄酮类、香豆酸等^[17],所含黄酮类成分具有很强的保肝、利胆退黄之效,为治黄疸要药^[18];黄芩主要成分亦为黄酮类化学物^[19],具有与茵陈同样的临床保肝护肝作用;薄荷、豆蔻也含有少量黄酮类化学物^[20-21],在一定程度上发挥保肝护肝协同作用;连翘含有连翘苷 B,齐墩果酸,熊果酸,具有保肝抗病毒作用^[22]。本临床研究结果表明,HBV-ACLF 患者经西医内科基础治疗 + 甘露消毒丹联合治疗后,身目俱黄、小便短赤、脘腹胀满、神疲乏力、大便溏或黏滞不爽等湿热证主要中医证候明显改善,总有效率均明显优于单纯西医内科基础治疗的对照组。进一步分析肝功能生化学指标亦发现,甘露消毒丹治疗组 ALT, AST, TBIL, ALB, PTA 等肝衰竭主要生化指标的恢复程度均明显优于对照组,其机制可能与下列因素有关,HBV 属温病中的“疫毒”,甘露消毒丹通过清热解毒的药理作用发挥抗 HBV 病毒作用,一方面直接杀灭病毒,抑制病毒复制,另一方面发挥双

向调节机体免疫系统,通过巨噬细胞吞噬病毒发挥间接抗病毒作用,同时抑制因 HBV 病毒所致肝脏炎症性反应造成的肝细胞水肿及坏死,减轻肝组织破坏重建引起的肝功能损害及黄疸症状^[23],而且能够在一定程度上恢复免疫细胞的功能^[24-25]。因此,甘露消毒丹治疗 HBV-ACLF 的有效性进一步确立。

HBV-ACLF 属于临床危重症,中医证候的改善或肝功能指标的好转,难以全面反映错综复杂病情的综合恢复情况。因此,寻求新的前沿技术,动态评估甘露消毒丹治疗 HBV-ACLF 治湿热证患者的临床疗效十分必要。FibroScan 不仅可以无创诊断肝纤维化,还可以监测肝脏疾病的发展,已被国内外推荐为 HBV 相关肝纤维化临床评估的重要手段^[26]。但 FibroScan 不只应用于监测肝脏的硬度变化,随着 FibroScan 新技术的深入应用,其临床实用价值已得到进一步拓展。由于肝脏炎症会导致肝脏 FibroScan 值升高,故在慢性肝炎急性发作期或急性肝炎时,若反映肝脏炎症的 ALT 升高,则 FibroScan 测量值可相应升高^[27]。Oliver 等^[28]对 297 例 CHB 患者研究显示,ALT 升高可使肝脏 FibroScan 测量值升高 1.3~3 倍。此外,TBIL 升高时,肝脏 FibroScan 值会显著升高^[26]。HBV-ACLF 患者,大部分在慢性肝病(CHB 为主)基础上发展而来^[1],常存在不同程度的肝纤维化或肝硬化,患者肝脏 FibroScan 测量值基数较高,再加上急性发作时 ALT, TBIL 显著升高的影响, FibroScan 测量值则“更上一层楼”居高不下,此时肝脏的 FibroScan 测量值比无炎症发作时更高,是重度肝纤维化或肝硬化基础上肝脏急性炎症损伤程度的综合体现,故针对 HBV-ACLF 患者甘露消毒丹治疗过程中 FibroScan 的变化,监测的不只是肝脏硬度值的变化,更反映了肝脏炎症严重程度的动态变化。因此, FibroScan 基于“重度肝纤维化或肝硬化基础+高水平 ALT+高水平 TBIL”的较高测量值,即时、动态、无创评估甘露消毒丹治疗 HBV-ACLF 治湿热证患者的临床疗效成为可能。本临床研究显示, HBV-ACLF 患者经西医内科基础治疗+甘露消毒丹联合治疗 2 周后, FibroScan 测量值下降,不仅较本组治疗前明显降低,而且亦明显优于对照组降低幅度,反映了甘露消毒丹在治疗 HBV-ACLF 重症患者中抗炎护肝、降酶退黄、调节免疫的中医综合治疗作用,可以提高 HBV-ACLF 患者的治疗效应,具有特色优势。因此, FibroScan 作为一种新技术,不只局限反映肝脏纤维化或肝硬化程度,它更可同时预测 HBV-ACLF 病情严重程度,相比临床

常规肝功能生化指标反复抽血的有创检测,其即时、动态、无创、综合的技术特点,可作为评估甘露消毒丹治疗 HBV-ACLF 湿热证患者临床疗效的新手段,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3):177-183.
- [2] 王立福,李筠,李丰衣,等. 中医辨证联合西药治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭多中心随机对照研究[J]. 中医杂志, 2013, 54(22):1922-1925.
- [3] 中华中医药学会内科肝胆病学组,世界中医药联合会肝病专业委员会,中国中西医结合学会肝病组. 慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012 年 1 月)[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3):164-168.
- [4] 周意,孙克伟,阳航,等. HBV 相关性慢加亚急性肝衰竭中医证候群积分与疾病分期及预后相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(1):13-15.
- [5] 张涛,孙克伟. 中医治疗乙型肝炎相关性肝衰竭的经验与进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(3):169-171, 182.
- [6] 魏玉横. 续名医类案[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:117.
- [7] 王孟英. 温热经纬[M]. 北京:人民卫生出版社, 1956:130.
- [8] 岳冬辉,孙健,毕岩. 甘露消毒丹立方本旨及在临床中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(12):1586-1587.
- [9] 江明洁,贺劲松. 甘露消毒丹治疗慢性乙型肝炎临床研究概况[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(5):316-318.
- [10] 田展飞. 甘露消毒丹对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(5):754, 776.
- [11] 陈永鹏,梁携儿,张琪,等. 瞬时弹性扫描检测慢性乙型肝炎病情严重程度的研究[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(9):758-762.
- [12] 肝脏硬度评估小组. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(6):420-424.
- [13] 蒋开平,李建鸿,胡洪涛,等. 慢性乙型肝炎湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化 FibroScan 测定与肝组织病理学诊断的比较[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(19):2768-2773.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:147.
- [15] 张伯礼. 中医内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版

- 社,2014;205-208.
- [16] 清·王仕雄. 温热经纬·卷五[M]. 鲁兆麟,点校. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:77-78.
- [17] 曹锦花. 茵陈的化学成分和药理作用研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2013,30(6):489-494.
- [18] 王茜. 茵陈的药理作用及其主要化学成分药物代谢动力学研究进展[J]. 安徽中医学院学报,2012,31(4):87-90.
- [19] 马玲玲,孙燕. 中药黄芩药理作用的研究进展[J]. 沈阳医学院学报,2016,18(2):115-117.
- [20] 楚遵雷. 薄荷的化学成分和临床药理作用[J]. 齐鲁药事,2009,28(9):545-546.
- [21] 谢鹏,秦华珍,谭喜梅,等. 草豆蔻化学成分和药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(3):60-63.
- [22] 袁岸,赵梦洁,李燕,等. 连翘的药理作用综述[J]. 中药与临床,2015,6(5):56-59.
- [23] 邢世华,李晓波. 清热解毒药抗病毒活性及作用机制研究进展[J]. 中国药理学通报,2014,30(4):464-468.
- [24] 程方平,刘松林,杨红兵,等. 甘露消毒丹对温病湿热证大鼠 LBP mRNA、CD14 mRNA、NF- κ Bp 动态干预[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(4):56-59.
- [25] 张茜茜,孙克伟. 扶正与祛邪法对 HBV 慢性感染患者外周血 DCs 介导的 T 淋巴细胞的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(1):124-127.
- [26] 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.
- [27] Verveer C, Zondervan P E, ten K F J, et al. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C[J]. Liver Int, 2011, 32(4): 622-628.
- [28] Oliver F, Coco B, Ciccorossi P, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(40): 6154-6162.

[责任编辑 张丰丰]