

疏肝健脾中药对替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎抗病毒疗效及肌酸激酶的影响

扈晓宇, 杜云, 范昕建, 刘光伟, 钟森

扈晓宇, 杜云, 范昕建, 钟森, 成都中医药大学附属医院感染科 四川省成都市 610072

刘光伟, 河南中医学院第一附属医院消化科 河南省郑州市 200062

四川省科技厅重大科技招标基金资助项目, No. 310312

国家“十一五”科技重大专项课题基金资助项目, No. 2009ZX10005-019, No. 2009ZX10005-020

作者贡献分布: 扈晓宇与钟森对此文所作贡献均等; 课题由扈晓宇、钟森及范昕建共同设计; 研究过程由扈晓宇、杜云、钟森、范昕建及刘光伟共同完成; 数据分析由扈晓宇完成; 本论文写作由扈晓宇与杜云完成。

通讯作者: 钟森, 主任医师, 教授, 610072, 四川省成都市, 成都中医药大学附属医院感染科. meddmail@yahoo.com.cn
电话: 028-87765459

收稿日期: 2011-04-27 修回日期: 2011-06-21

接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-07-28

Influences of liver-soothing and spleen-strengthening traditional Chinese medicine on efficacy and safety of telbivudine in treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients

Xiao-Yu Hu, Yun Du, Xin-Jian Fan, Guang-Wei Liu, Sen Zhong

Xiao-Yu Hu, Yun Du, Xin-Jian Fan, Sen Zhong, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Guan-Wei Liu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 200062, Henan Province, China

Supported by: the Major Scientific and Technological Tender Research Program of Science and Technology Department Foundation of Sichuan Province, No.310312; and the National Key Technologies Research and Development Program of China during the 11th Five-Year Plan Period, Nos. 2009ZX10005-019 and 2009ZX10005-020

Correspondence to: Professor Sen Zhong, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. meddmail@yahoo.com.cn

Received: 2011-04-27 Revised: 2011-06-21

Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-07-28

Abstract

AIM: To study the influences of liver-soothing and spleen-strengthening traditional Chinese medicine on the efficacy and safety of telbivudine

in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with liver-qi stagnation and spleen-qi deficiency syndrome.

METHODS: Ninety patients were enrolled and randomly divided into treatment group ($n = 45$) and control group ($n = 45$). The control group received telbivudine monotherapy, while the treatment group was treated with liver-soothing and spleen-strengthening traditional Chinese medicine and telbivudine. The treatment lasted 52 weeks. The traditional Chinese medicine syndrome score, biochemical response, virological response, serological response, creatine kinase level, and adverse reactions in two groups were observed and compared.

RESULTS: A total of 81 patients (41 in the treatment group and 40 in control group) completed the 52-week study. There were no significant differences in gender, age, baseline HBV DNA or ALT levels between the groups before treatment (all $P > 0.05$). After treatment, mitigation in the traditional Chinese medicine syndrome score, biochemical response, virological response, HBeAg serological responses was more significant in the treatment group than in the control group (all $P < 0.05$). No primary treatment failure occurred. Five patients had virological breakthrough, and all cases occurred in the control group. The percentage of patients with elevated CK was significantly lower in the treatment group than in the control group (43.9% vs 75.0%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Liver-soothing and spleen-strengthening traditional Chinese medicine can increase the efficacy and decrease the incidence of elevated creatine kinase in HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with telbivudine.

Key Words: Liver-soothing and spleen-strengthening traditional Chinese medicine; Telbivudine; Integrated traditional Chinese and Western medicine; Chronic hepatitis B; HBeAg; Liver-qi stagnation and spleen-qi deficiency; Randomized controlled trial

■背景资料

符合抗病毒指征的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者, 进行抗病毒治疗可改善肝功能, 减轻肝组织病变, 减少或阻止肝硬化和肝细胞癌变, 而目前上市的抗病毒药物HBeAg血清转换率均差: 治疗52 wk时拉米夫定(LAM)约16%、阿德福韦酯(ADV)约12%、恩替卡韦(ETV)约21%、替比夫定(LdT)约22.5%。LdT虽可获得相对较高的HBeAg血清转换率, 但有导致CK增高的风险, 限制了临床应用。故有必要探索提高生化学、病毒学、组织学应答、提高HBeAg血清转换率, 同时又能降低CK升高率的新方案。

■同行评议者

许文燮, 教授, 上海交通大学大学生命科学院生物医学工程系; 袁红霞, 教授, 天津中医药大学消化科

■相关报道

金清龙等分析替比夫定与拉米夫定在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中对肌酸激酶(CK)的影响,将52例患者随机分为替比夫定治疗组和拉米夫定治疗组,分别给予替比夫定600 mg/d和拉米夫定100 mg/d治疗104 wk.观察2组患者在不同时期CK的变化,并观察临床症状.结果:替比夫定组CK升高频率76%高于拉米夫定组44.4%($P<0.05$).

Hu XY, Du Y, Fan XJ, Liu GW, Zhong S. Influences of liver-soothing and spleen-strengthening traditional Chinese medicine on efficacy and safety of telbivudine in treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(21): 2279-2284

摘要

目的: 研究疏肝健脾中药对替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎肝郁脾虚证的抗病毒疗效及肌酸激酶的影响。

方法: 将符合入组条件的90例病例,随机分为治疗组45例和对照组45例.治疗组予疏肝健脾中药联合替比夫定治疗;对照组予替比夫定单药治疗.两组用药疗程均为52 wk.观察和比较两组患者的中医证候积分、生物化学应答、病毒学应答、HBeAg血清学应答、血清CK水平等。

结果: 共有81例(治疗组41例,对照组40例)患者完成52 wk的研究.两组患者年龄、性别、基线ALT水平、HBV DNA对数值、中医证候积分比较,均无统计学差异($P>0.05$).临床证候疗效方面治疗组总有效率优于对照组(90.24% vs 70.00%, $P<0.01$).治疗组在中医证候缓解、生物化学应答、病毒学应答、HBeAg血清学应答方面均优于对照组($P<0.05$).本研究没有原发无应答患者,共有5例出现病毒学突破,均发生在对照组,与治疗组比较,有统计学差异($P<0.05$).不良反应方面两组均有患者CK升高,其中治疗组18例,占43.9%;对照组30例,占75%,两组比较有显著差异($P<0.01$).

结论: 疏肝健脾中药可提高替比夫定治疗肝郁脾虚型HBeAg阳性慢性乙型肝炎的抗病毒疗效,减少血清肌酸激酶的异常率。

关键词: 疏肝健脾中药; 替比夫定; 中西医结合疗法; 慢性乙型肝炎; HBeAg; 肝郁脾虚证; 随机对照临床研究

扈晓宇, 杜云, 范昕建, 刘光伟, 钟森. 疏肝健脾中药对替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎抗病毒疗效及肌酸激酶的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19(21): 2279-2284
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2279.asp>

0 引言

抗病毒治疗可改善肝功能,减轻肝组织病变,减少或阻止肝硬化和肝细胞癌变,是慢性乙型肝炎治疗的主要目标.目前上市的抗病毒药物HBeAg血清转换率均差:治疗52 wk时拉米夫定

(lamivudine, LAM)约16%^[1]、阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)约12%^[2]、恩替卡韦(entecavir, ETV)约21%^[3]、替比夫定(telbivudine, LdT)约22.5%^[4]. LdT虽可获得相对较高的HBeAg血清转换率,但有导致CK增高的风险,限制了临床应用,故有必要探索提高生化学、病毒学、组织学应答、提高HBeAg血清转换率,同时又能降低CK升高率的新方案.有研究^[5,6]显示肝郁脾虚证是慢性乙型肝炎最常见的中医证型,2008-06/2011-03,我们采用疏肝健脾中药联合替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎肝郁脾虚证,以观察其对替比夫定抗病毒疗效及肌酸激酶的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2008-06/2011-03成都中医药大学感染科、河南中医学院第一附属医院门诊的HBeAg阳性慢性乙型肝炎中医辨证属肝郁脾虚证的患者.西医诊断标准:参照2005年中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[7]的标准.中医辨证标准:肝郁脾虚证辨证标准参照2002年《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8].排除标准:(1)肝功能失代偿者;(2)药物性肝损伤及自身免疫性肝炎;(3)除HBV感染外,其他类型肝炎病毒所致的慢性肝炎;(4)近6 mo接受抗病毒或免疫抑制治疗;(5)合并肝癌、肝性脑病,合并严重的心脑血管、肺、肾、内分泌和造血系统严重原发性疾病、精神病患者;(6)已经诊断或怀疑有肌炎或肌病;(7)有胰腺炎病史;(8)妊娠或准备妊娠妇女,哺乳期妇女;(9)过敏体质,或对多种药物过敏者;(10)年龄<18周岁,>60周岁.纳入标准:(1)符合上述诊断标准及中医辨证标准的患者;(2)HBeAg阳性, 10^5 copies/mL \leq HBV DNA $\leq 10^9$ copies/mL, $2 \text{ ULN} < \text{ALT} \leq 10$ 倍正常值上限(ULN), $\text{TBIL} < 2 \text{ ULN}$;(3)不具备排除标准中任1项;(4)年龄18-60岁的男性或女性;(5)配合医生调研,且完成必要的临床检查项目.剔除终止标准:未按规定用药,无法判断疗效;资料不全等影响疗效和安全性判定者;发生严重的不良事件、并发症或特殊生理变化,不宜接受继续治疗;合用影响疗效的药物。

1.2 方法

1.2.1 研究设计: 采用随机、平行对照方法设计,按患者就诊的先后顺序进行编号,使用DPS统计软件的完全随机分组功能,指定样本数为90,按

1:1比例,将患者随机分为治疗组、对照组。

1.2.2 给药方案及疗程: 对照组: 口服替比夫定(商品名素比伏, 每片600 mg, 北京诺华制药有限公司生产), 600 mg/次, 每日1次。治疗组: 在对照组治疗基础上加服疏肝健脾法中药“加味扶正散邪方”(《傅青主男科》), 药物组成: 人参3 g、白术20 g、茯苓30 g、半夏15 g、柴胡10 g、甘草6 g、苦味叶下珠30 g、薏苡仁45 g, 水煎服, 每日1剂, 每日2次, 100 mL/次; 2组疗程均为52 wk, 治疗观察期间均不得加用其他保肝降酶、抗病毒药物及免疫调节药物。

1.2.3 观察项目与检测方法: (1)中医证候: 证候积分参照2002年《中药新药临床研究指导原则(试行)》中“病毒性肝炎常见症状分级量表”^[8], 根据患者症状轻重程度积分: 无记0分, 轻记1分, 中记2分, 重记3分, 各个症状、体征得分相加的和记为总分。分别在治疗0、52 wk观察患者症状及体征, 进行中医证候积分; (2)肝功能及HBV DNA、血清CK水平: 分别于治疗第0、4、8、12、24、36、52周检测肝功能(酶速率法)及血清CK; 第0、12、24、36、52周检测HBV标志物(ELISA法)、HBV DNA定量(PCR法); (3)其他不良反应发生率。

1.2.4 疗效判定标准: (1)中医证候疗效判定: 参照2002年《中药新药临床研究指导原则(试行)》中“证候疗效判定标准”^[8]; (2)抗病毒治疗应答判定: 参照2005年中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[7]的抗病毒治疗应答标准; (3)CK水平: 参照文献^[9], 本研究将CK升高<7 U/L判定为1-2级, CK升高>7 U/L判定为3-4级。

统计学处理 所有资料均采用SPSS17.0软件包进行统计学分析。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 描述性统计

2.1.1 病例入组选择、剔除、脱落及试验完成情况: 所有入组病例均符合入组条件审核。按照试验方案, 入组病例90例, 治疗过程中有9例患者未按规定用药或自行服用影响疗效判定的药物被剔除, 总的脱落率为10%。其中治疗组4(8.89%)例, 对照组5(11.11%)例, 2组脱落率比较无统计学差异($P > 0.05$)。共有81例患者按照研究

方案完成52 wk的治疗, 进行了最后统计学分析。

2.1.2 治疗前两组基线资料的比较: 完成疗程的81例患者, 治疗组41例, 男26例, 女15例, 平均 (35.00 ± 7.65) 岁, ALT平均为 (200.85 ± 81.79) IU/L, HBV DNA载量对数值平均为 $(7.44 \pm 1.05) \log_{10} \text{copies/mL}$, 中医证候积分平均为 (15.98 ± 3.86) 分; 对照组40例, 男28例, 女12例, 平均 (33.03 ± 7.70) 岁, ALT平均为 (212.78 ± 66.98) IU/L, HBV DNA载量对数值平均为 $(7.45 \pm 1.15) \log_{10} \text{copies/mL}$, 中医证候积分平均为 (15.13 ± 3.17) 分。两组年龄、性别、治疗前血ALT水平、HBV DNA载量对数值、中医证候积分等用正态性检验、方差齐性检验、 t 检验性别, 并发症及抗病毒情况等用 χ^2 检验, 两组资料差异均无统计学意义($P > 0.05$), 表明两组资料具有可比性。

2.2 治疗后两组中医证候疗效的比较 2组中医证候疗效: 治疗组共41例, 痊愈2例, 显效29例, 有效6例, 无效4例, 总有效率为90.24%; 对照组共40例, 痊愈0例, 显效0例, 有效28例, 无效12例, 总有效率为70%。Mann-Whitney检验 $Z = -3.368$, $P = 0.001$, 两组比较有统计学差异($P < 0.01$)。提示治疗组可以显著提高中医证候疗效。

2.3 治疗后两组中医证候积分比较 治疗52 wk后, 治疗组中医证候积分平均为 (4.85 ± 4.76) 分, 与治疗前 (15.98 ± 3.86) 分, 比较有统计学差异($t = 13.314$, $P = 0.000$)。对照组中医证候积分平均为 (9.83 ± 3.80) 分, 与治疗前 (15.13 ± 3.17) 分, 比较有统计学差异($t = 7.007$, $P = 0.000$)。治疗后治疗组中医证候积分平均为 (4.85 ± 4.76) 分与对照组 (9.83 ± 3.80) 分比较($t = 5.181$, $P = 0.000$)。提示治疗组在改善中医证候方面显著优于对照组。

2.4 治疗后生物化学应答比较 随着治疗时间的延长, 2组ALT复常率都在提高, 治疗组ALT阴转率高于对照组, 比较有统计学差异($P < 0.05$ 或0.01, 表1)。

2.5 治疗后两组病毒学应答比较 随着治疗时间的延长, 两组HBV DNA转阴率都在提高。在治疗后12、24、36、52 wk, 两组比较均有统计学差异($P < 0.01$ 或0.05, 表2)。

2.6 治疗后两组HBeAg血清学应答比较 两组HBeAg阴转率及HBeAg血清转换率均随着治疗疗程的延长而增高。在12 wk时HBeAg阴转率及HBeAg阴转率, 两组比较均无统计学差异($P > 0.05$); 在24、36、52 wk时, 两组比较均有统计学差异($P < 0.05$, 表3, 4)。

■应用要点

疏肝健脾中药联合替比夫定, 可提高替比夫定治疗肝郁脾虚型HBeAg阳性慢性乙型肝炎的抗病毒疗效, 减少血清肌酸激酶的异常率。

■同行评价

本文选题切合临床实践, 设计合理, 有一定的学术价值和临床指导意义。

表 1 两组治疗后ALT复常率 $n(\%)$

分组	n	ALT复常率			
		12 wk	24 wk	36 wk	52 wk
治疗组	41	15(36.59)	36(87.80) ^a	39(95.12) ^b	39(95.12) ^a
对照组	40	10(25.00)	26(65.00)	28(70.00)	32(80.00)
χ^2 值		1.274	5.865	8.938	4.278
P 值		0.259	0.015	0.003	0.039

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

表 2 两组治疗后HBV DNA转阴率 $n(\%)$

分组	n	HBV DNA转阴率			
		12 wk	24 wk	36 wk	52 wk
治疗组	41	20(48.78) ^a	31(75.61) ^b	32(78.05) ^a	35(85.37) ^a
对照组	40	11(27.50)	19(47.50)	21(52.50)	24(60.00)
χ^2 值		3.881	6.772	5.843	6.585
P 值		0.049	0.009	0.016	0.010

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

表 3 两组治疗后HBeAg阴转率 $n(\%)$

分组	n	HBeAg阴转率			
		12 wk	24 wk	36 wk	52 wk
治疗组	41	6(14.63)	13(31.71) ^a	18(43.90) ^a	23(56.09) ^a
对照组	40	3(7.50)	4(10.00)	8(20.00)	12(30.00)
χ^2 值		0.446	5.753	5.307	5.620
P 值		0.504	0.016	0.021	0.018

^a $P<0.05$ vs 对照组.

表 4 两组治疗后HBeAg血清转换率 $n(\%)$

分组	n	HBeAg血清转换率			
		12 wk	24 wk	36 wk	52 wk
治疗组	41	1(2.44)	10(24.39) ^a	13(31.71) ^a	18(43.90) ^a
对照组	40	0(0.00)	2(5.00)	4(10.00)	8(20.00)
χ^2 值			6.032	5.753	5.307
P 值		1.000	0.014	0.016	0.021

^a $P<0.05$ vs 对照组.

2.7 治疗后两组CK升高情况的比较 治疗后两组共有48例患者先后出现CK升高, 其中治疗组18(18/41, 43.9%)例, 对照组30(30/40, 75%)例, 两组比较有统计学差异($\chi^2 = 81.000$, $P = 0.000$). 本研究CK升高患者大部分表现为CK升高1-2级,

仅对照组有5例患者出现CK升高3-4级. 对照组CK升高无论1-2级还是3-4级均较治疗组频率高, 其中CK升高1-2级, 两组比较无统计学差异, $P>0.05$; CK升高3-4级, 两组比较有统计学差异($P<0.05$). 两组CK升高的患者心电图、心肌酶

表 5 两组患者CK升高不同程度的比较 $n(\%)$

分组	n	CK升高1-2级		CK升高3-4级	
		有	未见升高	有	未见升高
治疗组	41	18(43.90)	23(56.10)	0(0.00)	41(100.00) ^a
对照组	40	25(62.50)	15(37.50)	5(12.50)	35(87.50)
χ^2 值		2.812		5.462	
P 值		0.094		0.026	

^a $P<0.05$ vs 对照组.

谱、心脏彩超均未见明显异常, 未做处理而自行下降(表5).

2.8 不良反应 治疗过程中未发生严重不良事故, 常见不良反应为疲乏、腹泻、CK升高等, 均未用相关药物干预而自行缓解.

3 讨论

LdT是一种新型有效的左旋核苷类抗病毒药物. 国内外报道^[4,10-13]均显示LdT在抑制HBV复制效果优于LAM及ADV; LdT在HBeAg转阴率及HBeAg的血清转换率近期疗效优于ETV; 此外, 有临床证据显示单用LdT 600 mg/d口服治疗6 mo, 可显著降低HBV携带者的HBV DNA水平、改善肝纤维化指标及肝脏组织学指标, 表明LdT尚对肝功能正常的HBV携带者具有潜在的临床疗效^[14], 同时LdT没有致畸、致癌和致突变作用, 是中国上市的核苷(酸)类似物中唯一妊娠B级的药物^[15]. 然而, LdT长期使用可致CK增高, 导致LdT相关性肌病、甚至横纹肌溶解症并诱发肾功能不全^[16], CK是高能磷酸的一种重要的储存形式, CK在ATP参与下催化肌酸磷酸化, 生成ATP(供给肌肉能量的来源)和磷酸肌酸. CK分布于骨骼肌、心肌、脑、甲状腺、肺组织、胃肠平滑肌中, 以骨骼肌(CK-MM)含量最高, 其次为心肌(CK-MB), 再次为脑(CK-BB)和胃肠平滑肌. 虽然在LAM、ADV、LdT等核苷(酸)类似物抗HBV治疗过程中均可出现CK升高的现象, 但以LdT为最, 本研究的结果亦表明, LdT治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎52 wk, CK增高的频率为75%(30/40). 目前认为, LdT的线粒体毒性可能是其导致CK增高的主要原因^[17]. 总之, LdT导致的CK增高已被看成一种“可识别的风险”^[17], 大大限制了LdT的临床应用, 探索解毒增效的联合用药方案势在必行.

《素问·痿论》: “脾主身之肌肉”, “肝主身之筋膜.” 《素问·太阴阳明论》: “脾病……

筋骨肌肉皆无气以生, 故不用焉.” 《素问·六节藏象论》: “肝者, 罢极之本”, “肝者…其充在筋.” CK增高及肌病多伴随四肢酸软、疲乏, 其中医病位当从“筋”、“肉”中求之, 多责之于肝、脾, 故当补脾调肝, 若脾气健旺, 肝气畅达, 则肌肉丰盈有力, 俾脾健肝调则肌肉酸软自行缓解.

本研究的疏肝健脾中药“加味扶正散邪方”, 方中白术、柴胡合用健脾益气、疏肝散邪, 共为君药. 人参、茯苓、薏苡仁健脾利湿, 脾旺则湿邪从下去则正安, 共为臣药. 法半夏、苦味叶下珠共为佐药. 柴胡疏肝解郁, 引药入肝经, 与甘草兼为使. 诸药合用, 共奏疏肝健脾、扶正散邪之功, 使肝气条达、脾胃健运, 鼓舞正气、驱邪外出. 药理学研究证明^[18-20]柴胡、白术、茯苓、人参、薏苡仁、苦味叶下珠等均有较好的免疫调节、保护肝细胞、抑制HBV病毒的功能.

但是, 本研究也有不足之处, 首先本文没能揭示疏肝健脾中药增强替比夫定抗病毒疗效及降低血清CK升高率的作用机制与环节; 其次观察病例的样本量较小, 今后如能开展疗效机制的研究及随机、双盲、多中心的临床试验可望得到更有说服力的结果.

4 参考文献

- 1 Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-1722
- 2 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 48: 750-758
- 3 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Ape-

- lian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010
- 4 Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong MJ, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown NA, Albanis E, Galil K, Naoumov NV. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-495
- 5 叶永安, 江锋, 赵志敏, 李志红, 张良, 刘慧清, 黄宁宇. 慢性乙型肝炎中医证型分布规律研究. *中医杂志* 2007; 48: 256-258
- 6 王凤云, 唐旭东, 刘燕玲, 卞立群, 张引强. 慢性乙型肝炎患者中医证型特点及分布差异. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 716-720
- 7 中华医学肝病学分会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 881-891
- 8 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 148-150, 364
- 9 金清龙, 王中峰, 闫红青, 牛俊奇. 替比夫定和拉米夫定治疗慢性乙型肝炎对肌酸激酶的影响. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 143-144, 156
- 10 Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-2588
- 11 Hou J, Yin YK, Xu D, Tan D, Niu J, Zhou X, Wang Y, Zhu L, He Y, Ren H, Wan M, Chen C, Wu S, Chen Y, Xu J, Wang Q, Wei L, Chao G, Constance BF, Harb G, Brown NA, Jia J. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology* 2008; 47: 447-454
- 12 钟旬华, 刘艳, 许诚, 徐六妹, 王敏, 李美忠. 替比夫定与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎临床疗效比较研究. *中西医结合肝病杂志* 2009; 19: 19-21
- 13 俞萍, 黄利华, 王娟华. 替比夫定与恩替卡韦用于慢性乙型肝炎初治者的疗效观察. *中西医结合肝病杂志* 2010; 20: 117-118
- 14 傅茂英, 顾雪峰, 常峰, 张伟, 季雪良. 替比夫定对HBV携带者病毒血清学和肝脏病理学的影响. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 515-516
- 15 Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-1075
- 16 刘春玉, 谢志毅, 秦龙. 替比夫定少见不良反应: 横纹肌溶解症. *药物不良反应杂志* 2009; 11: 201-202
- 17 Brown CA, Smith F, Laessig KA. Creatine kinase elevations and muscle toxicities associated with chronic telbivudine use in prospective clinical trials. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl 1): 655
- 18 曹岗, 张晓炎, 丛晓东, 张云, 蔡宝昌. 白术多糖的研究进展. *北京联合大学学报(自然科学版)* 2009; 23: 15
- 19 何燕, 胡志峰, 李平, 肖诚, 陈玉武, 李克明, 郭景珍, 潘琳, 熊佳鹏. 柴胡皂苷d抗肝纤维化大鼠脂质过氧化作用的研究. *中国中药杂志* 2008; 33: 915-919
- 20 Zhai D, Zhao Y, Chen X, Guo J, He H, Yu Q, Yang J, Davey AK, Wang J. Protective effect of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and matrine on acute cholestasis induced by alpha-naphthyl isothiocyanate in rats. *Planta Med* 2007; 73: 128-133

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)