

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.001

疏肝健脾解毒方治疗肝郁脾虚型 HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者 168 例的临床疗效*

黄 祎¹, 黄 彦¹, 李 梅¹, 刘华宝¹, 雷 宇², 周 智²

(1. 重庆市中医院肝病科 400021; 2. 重庆医科大学附属第二医院感染病科 400010)

摘要:目的 观察中医治疗肝郁脾虚型 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎病毒(HBV)携带者的临床疗效。方法 选择 HBeAg 和 HBV DNA 阳性, 1 年内连续随访 3 次以上均显示血清 ALT 和 AST 在正常范围, 伴有不同程度症状的患者。根据中医辨证为肝郁脾虚型者作为治疗对象, 以方剂疏肝健脾解毒方为主要治疗药物。治疗后 6 个月观察临床症状和病毒标志物的变化, 并观察停药后 3 个月以评估疗效的持久性。共入组患者 348 例, 其中 161 例纳入对照组, 187 例纳入治疗组。治疗组采用方剂疏肝健脾解毒方中医治疗。**结果** 治疗组完成治疗 168 例, 总有效率 80.3%(135/168), HBeAg 转阴 6 例, HBV DNA 下降大于或等于 2 个对数级 14 例; 停药观察 3 个月 157 例, 总有效率 80.9%(127/157), HBeAg 转阴 4 例, HBV DNA 下降大于或等于 2 个对数级 11 例, 疗效高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 中医疏肝健脾解毒方治疗肝郁脾虚型 HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者疗效确切, 症状改善明显。

关键词: 肝炎病毒, 乙肝; 肝炎 e 抗原, 乙型; 肝郁脾虚; 疏肝健脾解毒方

中图分类号: R256

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)25-3265-03

Clinical effect of traditional Chinese medicine in treating 168 cases of HBeAg positive chronic HBV carrier with liver stagnation and spleen deficiency syndrome*

Huang Yi¹, Huang Yan¹, Li Mei¹, Liu Huabao¹, Lei Yu², Zhou Zhi²

(1. Department of Liver Disease, Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China;

2. Department of Infectious Disease, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of traditional Chinese medicine(TCM) for treating HBeAg positive chronic hepatitis B virus(HBV) carriers with liver stagnation and spleen deficiency syndrome. **Methods** The patients with HBeAg and HBV DNA positive, normal serum ALT and AST for successive 3 times within 1-year follow up, complicating different degrees of symptoms were included. Among them, the patients with liver stagnation and spleen deficiency syndrome according to the TCM differentiation were selected as the treatment objects and treated by the prescription of soothing the liver, tonifying spleen and detoxification. The changes of clinical symptoms and HBV markers after 6-month therapy were observed and followed up for 3 months for evaluating the effect persistence. 348 cases were recruited, 161 cases in the control group and the other 187 cases in the treatment group. Treatment group underwent traditional Chinese medicine treatment. **Results** 168 cases finished the therapy with the total effective rate of 80.3%(135/168), 6 cases were HBeAg negative conversion and 14 cases were HBV DNA decrease greater than or equal to 2 logarithmic grades; 157 patients finished 3-month follow-up and the effective rate was 80.9%(127/157), 4 cases were HBeAg negative conversion and 11 cases were HBV DNA decrease greater than or equal to 2 logarithmic grades. The curative effect of treatment group was higher than that of control group. **Conclusion** The TCM prescription of soothing the liver, tonifying spleen and detoxification has definite effect for treating HBeAg positive chronic HBV carriers with liver stagnation and spleen deficiency syndrome, the symptoms can be significantly improved.

Key words: hepatitis B virus; hepatitis B e antigens; liver stagnation and spleen deficiency; prescription of soothing liver, tonifying spleen and detoxification

据 2006 年最新调查, 我国一般人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率为 7.18%, 现有的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者约 9 300 万^[1]。对于慢性 HBV, 目前的治疗主要是抗病毒治疗和保肝治疗。而对于肝功能正常的 HBV 感染者尤其是处于免疫耐受状态的携带者, 国内外指南都不推荐治疗, 只是让其观察、定期随访, 一旦达到治疗要求时再开始治疗^[2-3]。然而, 在临床上有相当一部分慢性 HBV 携带者出现或多或少的临床症状, 如右上腹隐痛、乏力、食欲不佳等不适,

严重者明显影响生活质量, 但现代医学无相关治疗方案推荐。另一方面, 这些慢性 HBV 携带者虽然肝功能一直正常, 可到一定时期, 影像学检查发现已经进展到肝硬化, 甚至肝癌^[4-5]。因此, 对于慢性 HBV 携带者, 尤其是有症状者需要积极干预。近几年, 中医药对慢性 HBV 携带者有较多研究, 证型在临床上有多分法, 至今尚未有统一和固定的模式, 但不难看出, 肝郁脾虚型为慢性 HBV 携带者中最常出现的证型之一。本研究以肝郁脾虚型的 HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者为治疗对

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(31000397); 重庆市卫生局中医药科技项目(2011-2-35)。作者简介: 黄祎(1981—), 硕士研究生, 主治医师, 主要从事肝脏疾病的研究。

象,观察中医疏肝健脾解毒方治疗后患者的症状、体征变化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于 2010 年 1 月至 2013 年 1 月重庆市中医院和重庆医科大学附属第二医院部分门诊患者,年龄 20~60 岁,符合慢性 HBV 携带者的诊断,选择 HBeAg 和 HBV DNA 阳性,1 年内连续随访 3 次以上均显示血清 ALT 和 AST 在正常范围。有明确的肝区不适、疼痛,不同程度的乏力、食欲不佳等症状,每月发作时间超过 10 d,而且经休息后不缓解。共入组患者 348 例,其中 161 例纳入对照组,187 例纳入治疗组。对照组中男 121 例,女 40 例,平均年龄(30.4±7.2)岁;治疗组中男 132 例,女 55 例,平均年龄(31.0±8.4)岁,两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。排除标准:(1)甲、丙、丁、戊型病毒性肝炎重叠感染;(2)酒精性肝病;(3)脂肪肝;(4)自身免疫性肝病;(5)药物性肝炎等;(6)B 超、FibroScan、CT 或磁共振排除肝功能正常的肝硬化。愿意接受治疗者,签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 中医证候诊断标准 参考《中药新药治疗病毒性肝炎的临床研究指导原则》^[6]。肝郁脾虚型辨证要点如下。脾虚:面色萎黄、身体困重、乏力、食欲缺乏、腹胀、少气懒言、便溏、舌淡胖有齿痕、苔腻、脉濡;肝郁:情志不遂、胁肋胀痛、喜太息、舌质淡红苔薄白或白腻、脉弦细。根据肝郁脾虚辨证要点的症状,制定《HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者中医证候评分表》,主症包括:胁肋胀痛、情志不遂、太息、乏力。次症包括:食欲减退、便溏、脘腹胀满。具备主症 2 项及以上,或主症 1 项、次症 2 项以上即可诊断。

1.2.2 治疗方法 对照组按照现代医学的观点,定期随访,每 3 个月监测其肝功能、病毒载量和(或)乙肝病毒标志物等;治疗组在监测的同时选择方剂疏肝健脾解毒方,由柴胡、白芍、苏木、陈皮、蚤休、党参、白术、当归、败酱草、甘草等药物组成,每天 1 剂,分 3 次服用。两组疗程 6 个月,停药观察 3 个月。

1.2.3 疗效判定标准 通过《HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者中医证候评分表》观察治疗效果,分别于治疗前、治疗后 6 个月和停药后 3 个月进行证候评分。计算公式为:临床证候疗效评分=(治疗前证候积分总数-治疗后证候积分总数)/治疗前证候积分总数×100%。临床痊愈:证候基本消失,积分减少达到大于或等于 95%。显效:证候有效率与治疗前相比,积分减少大于 75%。有效:证候有效率与治疗前相比,积分减少大于或等于 50%。无效:证候有效率与治疗前相比,积分减少小于 50%。观察治疗后 6 个月和停药后 3 个月时 HBeAg 和 HBV DNA 的变化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗组 168 例患者完成了 6 个月治疗,临床痊愈 63 例,显效 42 例,有效 30 例,无效 33 例,总有效率 80.3%(135/168);治疗组停药观察 3 个月 157 例,临床痊愈 58 例,显效 43 例,有效 26 例,无效 30 例,总有效率 80.9%(127/157)。而对照组在治疗后 6 个月临床痊愈 7 例,显效 11 例,有

效 14 例,无效 107 例,总有效率为 23.0%(32/139);停药观察 3 个月痊愈、显效、有效和无效的病例分别为 6、9、15 和 86,总有效率为 25.9%(30/116)。两组疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组在两个时间点的中医疗效比较(n)

组别	治疗后 6 个月		停药后 3 个月	
	总有效例数	无效例数	总有效例数	无效例数
治疗组	135	33	127	30
对照组	32	107	30	86
χ^2	100.80		82.67	
P	0.000		0.000	

2.2 两组患者中医证候评分比较 治疗组中 32 例患者治疗前接受肝组织学活检,组织学分期、分级没有明显组织学病变,炎性分级($<G_2, <S_2$)。治疗组治疗后 6 个月评分下降到 3.1 ± 2.3 ,与治疗前比较差异有统计学意义($t=30.68, P<0.05$);停药后 3 个月,仍然维持了疗效,证候评分为 2.9 ± 1.9 ,与治疗前比较差异有统计学意义($t=32.38, P<0.05$),而对照组没有观察到中医证候的显著性变化。与对照组比较,治疗组在治疗后 6 个月和停药后 3 个月中医证候评分差异有统计学意义($t=19.4, P<0.05; t=26.1, P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者不同时间点中医证候评分变化($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 个月	停药后 3 个月
治疗组	11.5±2.8	3.1±2.3	2.9±1.9
对照组	10.7±2.9	9.8±3.6	10.3±2.8

2.3 两组 HBV DNA 变化 治疗组治疗后 6 个月有 14 例患者 HBV DNA 下降大于或等于 2 个对数级,停药后 3 个月有 11 例患者 HBV DNA 下降大于或等于 2 个对数级。但对照组治疗后 6 个月 HBV DNA 平均下降小于 1 个对数级,治疗组和对照组各时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$),患者不同时间点 HBV DNA 的变化见表 3。

表 3 两组患者不同时间点 HBV DNA 的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 个月	停药后 3 个月
治疗组	6.8±1.4	5.9±1.7	6.0±1.8
对照组	6.5±1.9	6.7±2.4	6.3±2.8

2.4 两组 HBeAg 变化 治疗组治疗前均为 HBeAg 阳性,治疗后 6 个月有 6 例患者 HBeAg 转阴,其中 2 例发生了 HBeAg-HBeAb 血清学转换,对照组 2 例转阴,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.818, P=0.336$)。治疗组停药后 3 个月 4 例患者 HBeAg 转阴,2 例发生 HBeAg-HBeAb 血清学转换,对照组仅 1 例转阴,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.563, P=0.453$),见表 4。

2.5 依从性和不良反应 治疗组 187 例患者,168 例完成了 6 个月治疗,在治疗的第 5、6 个月各退出 9 例、10 例,主要原因认为煎药、服药不方便,尤其是中午服药,没有患者在治疗途中因为不良反应停止治疗。157 例完成了停药后 3 个月观察。约 15 例患者感觉服药后口苦,轻度恶心,但能忍受。

表 4 两组患者不同时间点 HBeAg 的变化 (n)

组别	治疗前		治疗后 6 个月		停药后 3 个月	
	HBeAg 阳性	HBeAg 阴性	HBeAg 阳性	HBeAg 阴性	HBeAg 阳性	HBeAg 阴性
治疗组	187	0	162	6	153	4
对照组	161	0	147	2	136	1

3 讨 论

HBV 感染后可分为免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期^[7]。根据现代医学观点,国内外的指南推荐处于免疫耐受期的 HBV 携带者不适合治疗,主张定期观察。在临床上有相当一部分慢性 HBV 携带者存在不适症状却因无从治疗而痛苦,严重者明显影响生活质量。一部分慢性 HBV 携带者肝功能一直正常,可在以后随访中有的发展成肝硬化,这种现象有时医生感到很无奈,同时给患者也带来不可弥补的后果。叶立红等^[8]发现 150 例 HBV DNA 阳性携带者中 37 例肝组织炎症活动度分级大于或等于 G₂;徐润成等^[9]报道 396 例无症状 HBV 携带者行肝脏活体组织检查,其中 128 例有明显的肝脏炎症。Bosch 等^[10]研究发现,15%~40%的慢性 HBV 携带者在病程中发展为肝硬化和肝癌。所以,对于慢性 HBV 携带者应该积极干预,以减轻患者痛苦,改善生活质量,而这恰是中医药治疗的优势。此外,减少晚期肝病包括失代偿期肝硬化和肝癌等的发生也是努力的方向。

目前认为“疫毒”感染是导致病毒性肝炎的致病原在中医界已达成共识,如《温疫论》中记载:“温疫之为病,非风、非寒、非暑、非湿,乃天地之间别有一种异气所感。”慢性 HBV 携带者的证型在临床上有多种分法,至今尚未有统一和固定的模式,但在近几年的调查研究中可见,慢性 HBV 携带者中肝郁脾虚型为最常出现的证型之一^[11-13]。贺松其^[14]认为慢性乙型肝炎发病机制多变,外因多为湿邪疫毒之实邪,内因为正气不足,主要表现为脾气虚,即肝郁脾虚为本,湿热疫毒羁留为标。吴淑琼等^[15]研究发现血清透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、层粘连蛋白(LN)升高依次为肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、瘀血阻络型(从低到高),认为肝郁脾虚型处于肝纤维化形成的初始阶段。所以,对于肝郁脾虚型慢性 HBV 携带者的及时治疗在免疫耐受期显得尤为重要。

肝郁脾虚型慢性 HBV 携带者,本文采用疏肝健脾解毒方,拟在疏肝解郁,健脾益气解毒。汉·张仲景《金匮要略》:“夫治夫病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”方中柴胡、白芍、苏木、当归疏肝柔肝解郁,党参、白术、陈皮、甘草健脾益气,蚤休、败酱草解毒。本研究选择 187 例慢性 HBV 携带者入组治疗,但仅有 32 例患者治疗前行肝组织学检查,提示没有明显组织学病变(<G₂, <S₂)。根据 2010 版《慢性乙型肝炎防治指南》肝功能正常的 HBV 携带者并不表示都是处于免疫耐受期,需要组织学的证据,但要每个患者接受组织学检查也是不现实的,可行性差,本研究治疗组中 32 例进行了肝组织学检查,其余患者则通过 B 超、FibroScan、CT 或磁共振除外肝功能正常的肝硬化。经中医辨证为肝郁脾虚的 187 例患者入组治疗,完成 6 个月治疗和停药后 3 个月观察的患者分别为 168 例和 157 例。治疗前中医症候评分为 11.5±2.8,而治疗后 6 个月和停药后 3 个月分别为 3.1±2.3 和 2.9±1.9,差异有统计学意义。治疗后 6 个月有效率为 80.3%,症状痊愈人数超过 1/3(63/168),停药后 3 个月基本维持了治疗结束时的效果。

说明中医药治疗这类患者有明显的优势,尤其是改善症状,弥补了现代医学对于 HBV 携带者治疗的不足。另外,在治疗后 6 个月和停药后 3 个月时分别有 6 例(6/168)、4 例(4/157) HBeAg 转阴,治疗后 6 个月有 14 例患者 HBV DNA 下降大于或等于 2 个对数级,停药后 3 个月有 11 例患者 HBV DNA 下降大于或等于 2 个对数级,但对照组 HBV DNA 平均下降小于 1 个对数级。治疗组和对照组各时间点 HBeAg、HBV DNA 的变化差异无统计学意义,可能原因是本研究中所用方剂对病毒的抑制作用弱,或许疗程不够长,需要增加病例数或延长疗程进一步研究。

在临床观察中,疗效与患者依从性有密切关系,一般依从性好的患者疗效相对较高。影响依从性的因素主要有以下几点:(1)中药汤剂需要煎服,疗程太长,患者依从性下降,会影响疗效。(2)在治疗过程中,劳累、情绪波动及生活作息也会成为影响疗效的因素。因此,对于肝郁脾虚型慢性 HBV 携带患者除药物治疗外,应重视患者的心理治疗及生活调整,让患者正确地对待疾病,配合治疗,进一步提高疗效。

参考文献:

- [1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J, 2009, 122(1): 3-4.
- [2] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009 [J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661-662.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [4] 谢新生, 邓敏. 慢性乙型肝炎病毒携带者肝组织病理结果分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(8): 655-656.
- [5] 孙德荣, 孙立秋. 肝组织活检对乙型肝炎病毒携带者治疗的指导分析 [J]. 中外医疗, 2010, 44(2): 88-89.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-151.
- [7] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B infection and long-term outcome under treatment [J]. Liver Int, 2009, 29 Suppl 1: S100-107.
- [8] 叶立红, 刘莲, 王种奎, 等. 慢性 HBV 携带者临床和血清学指标与肝组织炎症坏死程度的相关性 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(17): 2139-2140.
- [9] 徐润成, 张阔峰, 郑瑞丹, 等. 4 200 例肝穿活检组织病理与临床分析 [J]. 肝脏, 2008, 13(2): 115-117.
- [10] Bosch FX, Ribes J, Cleries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma [J]. Clin Liver Dis, 2005, 9(2): 191-211.
- [11] 邢宇锋, 张晓晖, 陈英杰, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者中医证候分布规律调查及病机探讨 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(4): 196-199.

p21WAF1/CIP1 基因定位于人染色体 6p21.2,其 DNA 长度 85 kb。p21 基因的表达产物 p21 蛋白定位于细胞核中,其 N 末端能与细胞周期素 D、E(cyclinD、cyclinE)结合,C 末端能与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)结合,中间第 49~72 氨基酸与细胞周期依赖性蛋白激酶 2(cyclin dependent kinase2,CDK2)结合。当细胞 DNA 损伤时,p53 会启动 p21 的表达,p21 抑制 cyclinE-CDK2 活性,使 RB 低磷酸化,细胞不能进入 S 期,停滞于 G₁ 期,使细胞生长停止。也有学者提出不同的见解:p21 蛋白作用的机制会随着 DNA 损伤发生的时期不同而不同;如果 DNA 的损伤发生在 S 期之前,p21 蛋白主要通过 CDK/cyclin 结合并抑制其功能使细胞周期停滞于 G₁ 期;如果 DNA 的损伤发生在 S 期,p21 蛋白主要是通过 PCNA 的结合来抑制 DNA 的合成^[6]。有文献报道:肝癌在细胞奥沙利铂作用后,p53 和 p21 表达水平同时上升,细胞被阻滞在 S 期^[7]。p21 表达水平提高与 cyclinA、cyclinE、Cdk2 的表达水平下降可能导致结肠癌细胞的 S 期阻滞^[8]。此外,2004 年 Radhakrishnan 等^[9]发现,p21 蛋白能提高 E2F-1(调节细胞周期最重要的转录因子)活性,进而细胞阻滞在 S 期。本次试验结果显示:在莲心碱作用下膀胱癌细胞 T24 后 p21 mRNA 表达水平有明显改变($P < 0.05$)。

p27 基因定位于人染色体 12p13,包含两个外显子和内含子。p27 蛋白 N 末端有两个 Ser 磷酸化位点,具有 CDK 激酶抑制活性。153~169 处的 17 个氨基酸残基为 p21 家族成员共有,与细胞周期调控密切相关。p27 的 C 末端有一个 Thr 磷酸化位点,与 H1 组蛋白磷酸化抑制作用有关,可参与底物的反馈调节。p27 在不同细胞周期中均参与调控:G₁ 期与 cyclinD-CDK4 结合,G₁ 后期与 cyclinE-CDK2 结合,抑制其活性。其 C 末端抑制 CDK2-Thr160 磷酸化作用,而抑制 CDK2 激酶的活性。而 p27 的过表达可抑制有丝分裂原刺激的 CDK2 和 PCNA 表达升高^[10]。有文献报道:磷酸化的 p27 可与 CDK2/cyclin E 或磷酸化的 CDK2/cyclin E 结合形成 CDK2/cyclinE/p27 复合物,该复合物丧失酶动力活性^[11]。而 cyclin E/Cdk2 磷酸化也是保证 S 期顺利进展的必要步骤。Li 等^[12]发现 cyclin E 和 CDK2 表达下调和 p27 kip1 表达上调,可能激活 p27kip1/cyclin D1/E-CDK2 通路,导致肝癌细胞 S 期细胞周期阻滞。此外,也有文献指出:p21(waf1/cip1)和 p27(kip1)共同参与了 cyclinA、cyclin E 和 CDK-2 表达的下调,导致细胞 S 期阻滞^[13]。本次试验显示:在莲心碱作用下膀胱癌细胞 T24 后 p27 mRNA 表达水平未有明显改变。

本次实验明确了莲心碱对膀胱癌 T24 细胞增殖的抑制作用和细胞周期 S 期阻滞,初步探讨了其作用机制可能与 p21 的 mRNA 上调有关,但其具体作用机制尚待进一步研究。

参考文献:

[1] Ng LT, Chiang LC, Lin YT, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of tetrandrine on different human hepa-

toma cell lines[J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(1):125-135.

[2] Wang L, Cao H, Lu N, et al. Berberine inhibits proliferation and down-regulates epidermal growth factor receptor through activation of Cbl in colon tumor cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56666.

[3] Yip NK, Ho WS. Berberine induces apoptosis via the mitochondrial pathway in liver cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3):1107-1112.

[4] Zhang X, Liu Z, Xu B, et al. Neferine, an alkaloid ingredient in lotus seed embryo, inhibits proliferation of human osteosarcoma cells by promoting p38 MAPK-mediated p21 stabilization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677(1/3):47-54.

[5] Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(6):400-414.

[6] 杨安强, 郑兴征, 潘晓琳, 等. 细胞周期调控基因 p21WAF1/CIP1 与肿瘤的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2006, 14(2):243-245.

[7] 高洁, 汪蕊, 杨清玲, 等. 奥沙利铂对肝癌细胞 HepG2 细胞周期的影响[J]. *浙江大学学报:医学版*, 2013, 42(4):437-442, 460.

[8] Lee YS, Choi KM, Kim W, et al. Hinokitiol inhibits cell growth through induction of S-phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in a mouse xenograft experiment[J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(12):2195-2202.

[9] Radhakrishnan SK, Feliciano CS, Najmabadi F, et al. Constitutive expression of E2F-1 leads to p21-dependent cell cycle arrest in S phase of the cell cycle[J]. *Oncogene*, 2004, 23(23):4173-4176.

[10] 冉肇力, 何国祥, 王耿, 等. 腺病毒介导 p27 基因转染对离体血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *重庆医学*, 2008, 37(4):396-398.

[11] Xu X, Nakano T, Wick S, et al. Mechanism of Cdk2/cyclin E inhibition by p27 and p27 phosphorylation[J]. *Biochemistry*, 1999, 38(27):8713-8722.

[12] Li YG, Ji DF, Zhong S, et al. Polysaccharide from *Phellinus linteus* induces S-phase arrest in HepG2 cells by decreasing calreticulin expression and activating the P27kip1-cyclin A/D1/E-CDK2 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1):187-195.

[13] Yadav V, Sultana S, Yadav J, et al. Gatifloxacin induces S and G2-phase cell cycle arrest in pancreatic Cancer cells via p21/p27/p53[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47796.

(收稿日期:2014-04-03 修回日期:2014-06-16)

(上接第 3267 页)

[12] 李谋多, 乔翠霞, 曾科, 等. 103 例慢性乙型肝炎病毒携带者中医证候调查[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(2):248-250.

[13] 毛桂红, 施维群, 张磊. 慢性乙型肝炎病毒携带者的中医药治疗现状及展望[J]. *江西中医药*, 2010, 41(6):76-78.

[14] 贺松其. 慢性乙型肝炎辨证探析[J]. *山东中医杂志*,

2003, 22(3):131-132.

[15] 吴淑琼, 张振鄂, 朱毅. 肝纤维化指标与中医辨证分型的关系[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2000, 10(2):48-49.

(收稿日期:2014-04-26 修回日期:2014-06-02)