

真实世界研究和 RCT 随机对照研究方法评价 中西医结合干预慢性乙型肝炎疗效

王亮 吴晓枫 宋薇 刘海艳 于静雯 包瀚礼 刘雪

沈阳市第六人民医院 沈阳 110006

摘要: [目的]比较基于真实世界(real world,RW)研究的中西医结合干预慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)临床疗效与同期随机对照研究(random control trial,RCT)结果的异同,为中西医结合治疗方案的疗效评价提供适宜和科学的研究方法。[方法]应用 RW 研究方法,通过病例相关数据收集,回顾性分析我院肝病科 2016 年 1 月至 2019 年 12 月行中西医结合干预的 CHB 病例,系统评估其临床疗效、疾病控制率、不良反应等,并与我科同期 RCT 结果进行比较和分析。[结果]本次 RW 研究采取 CHB 治疗方案较 RCT 更加个体化和多样化($P<0.05$),RW 研究得出的临床有效率(82.41%)略高于 RCT 有效率(80.00%),但其差异无统计学意义($P>0.05$);两组干预后总体丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)复常率、乙型肝炎 e 抗原(hepatitis Be antigen,HBeAg)转阴率、HBeAg 转换率及 HBV DNA 不可检测率等临床指标改善差异无统计学意义($P>0.05$);其中 RCT 组临床有效率及 HBV DNA 不可检测比例显著高于 RW 研究中恩替卡韦+肝苏丸治疗方案($P<0.05$),虽 RW 其余治疗方案较 RCT 组临床有效率及多数临床指标有所改善,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组研究方法出现不良反应情况主要以血清肌酐升高、血清肌酸激酶升高为主,RW 研究不良反应率略高,但差异无统计学意义($P>0.05$);RW 研究中以头痛为主的不良反应主要发生在恩替卡韦+活血化瘀方组,以血清肌酐和肌酸激酶升高为主的不良反应主要发生在恩替卡韦+清利湿热方、疏肝健脾方组。[结论]较 RCT 方法,RW 临床研究所反映的临床疗效及指标更具客观性和临床参考价值,基于中医辨证的个体化和多样化的中西医结合治疗方案能够有效提升患者临床疗效,但在组方用药时应注意药物特点,避免出现不良反应。

关键词: 真实世界研究;随机对照;慢性乙型肝炎;中西医结合;疗效评价;对照研究

中图分类号: R575 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-5509(2020)10-0980-06

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2020.10.012

Comparison of the Advantages of Different Clinical Research Methods of Real-world Study and Randomized Controlled Trial in Evaluating the Efficacy of Traditional Chinese and Western Medicine in the Intervention of Chronic Hepatitis B WANG Liang, WU Xiaofeng, SONG Wei, et al *The Sixth People's Hospital of Shenyang, Shenyang(110006), China*

Abstract: [Objective] To compare the similarities and differences between the clinical effects of integrated traditional Chinese and western medicine interventions on chronic hepatitis B(CHB) based on real world(RW) studies and concurrent randomized controlled trials(RCT), and to provide appropriate and scientific research for the evaluation of the efficacy of integrated traditional Chinese and western medicine treatment programs. [Methods] Applying RW research methods, by collecting case-related data, it retrospectively analyzed cases of CHB with integrated traditional Chinese and western medicine during the period between Jan. 2016 and Dec. 2019 in the Department of Liver Diseases of the Sixth People's Hospital of Shenyang, and systematically evaluated their clinical efficacy, disease control rate, adverse reactions, etc., which were compared and analyzed with the results of concurrent RCT. [Results] In RW study, CHB treatment was more individualized and diversified than RCT($P<0.05$). The effective rate of clinical efficacy(82.41%) was slightly higher than that of RCT(80.00%), but the difference was not statistically significant($P>0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in improving clinical indicators such as the recovery rate of alanine aminotransferase(ALT), conversion rate of hepatitis Be antigen(HBeAg), conversion rate of HBeAg, and undetectable rate of HBV DNA($P>0.05$). Among them, the clinical effective rate and undetectable rate of HBV DNA in RCT group were significantly higher than those in RW group($P<0.05$). Although the clinical effective rate and most clinical indicators of the other RW treatment regimens were improved compared with RCT group, the difference was not statistically significant($P>0.05$). The adverse reactions in the two groups were mainly increased serum creatinine and creatine kinase(CK). The adverse reactions in the RW study were slightly higher, but the difference was not statistically significant($P>0.05$). In RW study, the adverse reactions of headache mainly occurred in the Entecavir + blood circulation-promoting and blood stasis-removing prescription group, while the adverse reactions of serum creatinine and CK elevation occurred in the Entecavir + dampness and heat-clearing away prescription group and the liver-soothing and spleen-strengthening prescription group. [Conclusion] Compared with RCT, the clinical efficacy and indicators of RW research are more objective and have more clinical reference value. The individualized and diversified integrated Chinese and western medicine treatment plan based on traditional Chinese medicine syndrome differentiation can effectively improve the patient's clinical efficacy, but in the preparation of medication should pay attention to the characteristics of the drug to avoid adverse reactions.

Key words: real world; randomized control; chronic hepatitis B; integrated traditional Chinese and western medicine; therapeutic evaluation; control research

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)呈全球性流行,随着目前基于抗病毒、免疫调节等根本措施的干预治疗愈加全面,CHB逐渐做到了真正可防可治^[1]。大量临床随机对照研究(random control trial,

RCT)证实,中西医结合疗法在维持CHB患者机体免疫功能及调节相关症候群等方面具有较好优势^[2-3]。2018版《慢性乙型肝炎中医诊疗指南》指出,中医药诊治CHB已取得诸多研究成果,形成了CHB辨证分型和

治疗方案,而中西医结合治疗能够提升疗效、缓解症状及改善预后^[3]。RCT研究虽然促进了中医药临床研究质量的提升,但从流行病学和循证医学角度而言,由于一定程度上脱离真实临床实践场景,RCT在更好地反映中西医结合个体化诊疗方面仍存在不足^[4-5]。随着临床循证决策需求的增加及医疗信息技术的高速发展,真实世界(real world,RW)研究通过对临床实际大数据进行严格规范化的设计、测量及分析,从而获取高质量的临床证据,已逐渐成为当前的热点研究方法^[6]。故本研究以中西医结合治疗CHB为研究对象,对RW和RCT两种评价-研究方法进行比较和分析,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 RW研究对象 通过查询我院医院信息系统(home information system,HIS)、随访数据、药品登记记录以及医保信息(医保患者)等方式,查询出院诊断包含“慢性乙型肝炎”的患者,回顾性分析肝病科2016年1月至2019年12月予以中西医结合治疗的CHB病例1 120例,收集并分析其治疗方案及临床指标。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[7]的诊断标准;(2)临床表现符合《病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)》^[8]中对CHB“黄疸”“胁痛”等中医症候的描述标准;(3)患者入院初始即接受中西医结合治疗方案,且疗程不低于48周;(4)患者入院至出院过程病历资料完整,并能够反映中西医结合干预的临床疗效;(5)治疗前后研究相关的主要疗效评价指标丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、总胆红素(total bilirubin,TBil)、乙肝五项及乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)核酸检测等数据完整。排除标准:(1)由于各种原因导致中西医治疗过程中断的病例;(2)疗程小于48周,由于转院或其他原因导致病历资料间断的患者。本研究设计及内容经过本院伦理委员会的审查与批准。

1.1.2 RCT对象 通过当面接诊及病房随诊的方式,将肝病科同期(2016年1月至2019年12月)接受中西医结合治疗的120例CHB患者纳为研究对象。纳入标准:(1)符合CHB的中西医诊断标准^[7-8];(2)签署知情同意书并经过伦理委员会批准;(3)年龄18~75岁。排除标准:(1)合并CHB急慢性并发症如肝衰竭、肝硬化,以

及肝脏恶性肿瘤;(2)合并其他影响肝功能的疾病如胆囊炎、坏死性胰腺炎等;(3)合并肾功能障碍;(4)对中西医结合治疗药物不耐受、不敏感的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 RW研究方法 采取个体化的中西医结合辨证治疗,疗程不少于48周。从整体观念出发,在正确掌握扶正与祛邪平衡的基础上,予以“抗病毒西医治疗+中医个体化辨证治疗”。如肝胆湿热证在扶正祛邪(临床多用甘露消毒丹)基础上加入茵陈、龙胆草、栀子、大黄、虎杖、连翘等清利肝胆湿热药物;肝郁脾虚证治以疏肝解郁健脾,在逍遥丸基础上加入栀子、丹参、香附、郁金、佛手等疏肝理气、解郁药物;辨证为瘀血阻络的患者多予膈下逐瘀汤加红花、益母草、当归等活血化瘀药物;患病日久损及阴津之肝肾阴虚,则予以一贯煎加蒺藜、石斛、枸杞子等滋阴药物;脾肾阳虚患者阴损及阳,予以金匮肾气丸加减,可加党参、白术、茯苓、干姜、菟丝子、黄芪等补气升阳药物。

1.2.2 RCT方法 按照纳入样本的CHB患者初诊顺序,编号后将患者随机分为西医组和中西医结合组,每组60例。在常规护肝、调节酸碱及电解质平衡等对症治疗基础上,西医组予以恩替卡韦(厂家:正大天晴药业集团股份有限公司;批准文号:国药准字H20100019)0.5mg/次,1次/d口服抗病毒治疗;中西医结合组予以恩替卡韦联合肝苏丸(厂家:四川子仁制药有限公司;批准文号:国药准字Z20060265)2.5g/次,3次/d口服治疗。嘱患者按时服药,24周为一个疗程,共治疗2个疗程即48周。

1.3 疗效评价指标

1.3.1 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]中病毒性肝炎中医症候分级量化指标的变化评价疗效。中医症候包括胁肋疼痛、肝脾肿大、身目发黄、脘闷腹胀、食欲不振、倦怠乏力、神疲懒言、烦躁易怒、口干而苦、恶心呕吐、嗝气、大便稀溏以及蜘蛛痣肝掌共13项,按照症状严重程度从低到高进行评分,2分表示轻度、4分为中度、6分为重度。减分率(%)=(治疗后评分-治疗前评分)/治疗前评分×100%。临床疗效包括患者临床症状、体征、中医症候评分3个方面:(1)临床痊愈:CHB临床症状、体征消失或基本消失,伴随的中医症候评分减分率不低于95%;(2)显效:CHB临床症状、体征较前显著改善,且伴随的中医症候评分减分率≥70%但<95%;(3)有效:CHB临床症状、体

征较干预前有一定改善,且伴随的中医症候评分减分率 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$;(4)无效:CHB临床症状、体征基本未见改善,甚至出现加重、恶化,且伴随的中医症候评分减分率 $<30\%$ 。总有效率($\%$)=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 临床指标改善情况 治疗前后检测患者血清ALT水平,以及乙型肝炎E抗原(hepatitis Be antigen, HBeAg)、抗-HBe抗体表达,并以聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)检测HBV DNA表达。比较患者ALT复常率(ALT不高于 $40\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)、HBeAg转阴率(HBeAg含量 $0\sim 1\text{S/CO}$)和转换率(HBeAg阴性伴随抗-HBe抗体阳性)、HBV DNA不可检测率(HBV DNA <500 拷贝 $\cdot\text{mL}^{-1}$)的变化情况。

1.3.3 不良反应情况 详细核查病程记录及不良反应报告等资料中药物相关不良情况的相关记录,包括

出现头痛、血清肌酐升高、血清肌酸激酶(creatin kinase,CK)升高、皮疹、遍身搔痒、呼吸困难、心率加速等的病例数,并进行统计。

1.4 统计学分析 应用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较应用配对 t 检验;计数资料以频数及百分数表示,组间比较应用Pearson χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 根据研究方案,RW研究共纳入接受中西医结合干预的患者1 120例,RCT共纳入接受中西医结合干预患者60例。结果表明RW研究采取CHB治疗方案较RCT更加个体化和多样化($P<0.05$),其余一般临床数据的基线资料差异未见统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组患者临床疗效比较 RW研究的总有效率

表1 一般临床基线资料比较

组别	RW 研究	RCT	t/χ^2 值	P 值
患者例数(例)	1 120	60	-	-
性别(男/女)	755/365	43/17	0.47	0.57
年龄(岁)	48.76 $\pm$ 10.08	50.23 $\pm$ 11.44	1.09	0.27
病程(年)	7.44 $\pm$ 3.60	6.95 $\pm$ 2.90	1.04	0.30
并发症(有/无)	490/630	25/35	0.10	0.79
治疗方案				
恩替卡韦+肝苏丸	86	60		
恩替卡韦+疏肝健脾方	215	0		
恩替卡韦+清利湿热方	367	0	373.03	0.00
恩替卡韦+活血化癥方	202	0		
恩替卡韦+滋补肝肾方	136	0		
恩替卡韦+温补脾肾方	114	0		

(82.41%)略高于RCT(80.00%),但差异无统计学意义($\chi^2=0.28,P>0.05$);恩替卡韦+肝苏丸、恩替卡韦+疏肝健脾方、恩替卡韦+清利湿热方、恩替卡韦+活血化癥方、恩替卡韦+滋补肝肾方、恩替卡韦+温补脾肾方的总有效率分别为62.79%、83.72%、85.29%、84.65%、80.88%、83.33%,RCT总有效率显著高于RW研究中恩替卡韦+肝苏丸治疗方案($P<0.05$),RW其余治疗方案较RCT临床疗效均有所提升,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组患者临床指标改善情况比较 两组患者干

预后ALT复常率、HBeAg转阴率、HBeAg转换率及HBV DNA不可检测率等临床指标改善情况差异无统计学意义($P>0.05$);RCT患者的HBV DNA不可检测率显著高于RW研究中恩替卡韦+肝苏丸治疗方案($\chi^2=6.74,P<0.05$),RW其余治疗方案的患者ALT复常率、HBeAg转阴率、HBeAg转换率等临床指标较RCT有所改善,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组患者不良反应比较 RW研究中恩替卡韦+肝苏丸治疗方案发生血清CK升高1例,呼吸困难、心率加速等其他不良反应1例;恩替卡韦+疏肝健脾方

王亮,等:真实世界研究和RCT随机对照研究评价中西医结合干预慢性乙型肝炎疗效

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

临床疗效	RW 研究						RCT
	恩替卡韦+ 肝苏丸	恩替卡韦+ 疏肝健脾方	恩替卡韦+ 清利湿热方	恩替卡韦+ 活血化癥方	恩替卡韦+ 滋补肝肾方	恩替卡韦+ 温补脾肾方	
临床痊愈	6(6.98)	13(6.05)	24(6.55)	20(9.90)	8(5.88)	15(13.16)	5(8.33)
显效	21(24.42)	40(18.60)	58(15.80)	78(38.61)	20(14.71)	38(33.33)	15(25.00)
有效	27(31.39)	127(59.07)	231(62.94)	73(36.14)	82(60.29)	42(36.84)	28(46.67)
无效	32(37.21)	35(16.28)	54(14.71)	31(15.35)	26(19.12)	19(16.67)	12(20.00)
总有效率	54(62.79)*	180(83.72)	313(85.29)	171(84.65)	110(80.88)	95(83.33)	48(80.00)

注：与RCT比较，**P*<0.05

表3 两组患者临床指标改善情况比较[例(%)]

临床指标	RW 研究						RCT
	恩替卡韦+ 肝苏丸	恩替卡韦+ 疏肝健脾方	恩替卡韦+ 清利湿热方	恩替卡韦+ 活血化癥方	恩替卡韦+ 滋补肝肾方	恩替卡韦+ 温补脾肾方	
ALT 复常率	62(72.09)	149(69.30)	265(72.21)	141(69.80)	101(74.26)	78(68.42)	41(68.33)
HBeAg 转阴率	49(56.97)	140(65.11)	222(60.49)	122(60.40)	82(60.29)	76(66.67)	36(60.00)
HBeAg 转换率	45(52.33)	136(63.26)	228(62.13)	129(63.86)	86(63.24)	73(64.04)	37(61.66)
HBV DNA 不可检测率	53(61.63)*	155(72.09)	274(75.20)	147(72.77)	104(76.47)	88(77.19)	49(81.67)

注：与RCT比较，**P*<0.05

治疗方案发生血清肌酐升高1例,血清CK升高2例,呼吸困难、心率加速等其它不良反应3例;恩替卡韦+清利湿热方治疗方案发生血清肌酐升高2例,血清CK升高2例,皮疹1例;恩替卡韦+活血化癥方治疗方案发生头痛2例,血清肌酐升高1例,血清CK升高1例,呼吸困难、心率加速等其它不良反应2例;恩替卡韦+滋补

肝肾方治疗方案出现呼吸困难、心率加速1例;恩替卡韦+温补脾肾方治疗方案出现呼吸困难、心率加速2例。RCT仅出现血清肌酐升高1例。两组不良反应情况差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表4。

3 讨论

CHB是一种具有长期、进行性加重特征的肝病，

表4 两组患者不良反应比较

组别	RW 研究	RCT	χ ² 值	<i>P</i> 值
头痛	2	0	0.04	0.65
血清肌酐升高	5	1		
血清 CK 增高	6	0		
皮疹	1	0		
遍身搔痒	0	0		
其他不良反应	9	0		
不良反应率(%)	0.205	0.167		

疾病后期出现肝硬化、肝衰竭、肝癌等危重疾病风险极高,严重危害患者身心健康^[10]。目前我国已广泛采用注射疫苗、母婴阻断、抑制HBV转录及应用干扰素等多种方式干预,乙型肝炎的防治工作已经取得较大

的成效,但在缓解肝功能障碍、防治临床症候群及急慢性并发症方面,仍需采取更加有效的治疗方案。中西医结合治疗CHB一直是我国科技研究的重点项目,从以往系统评价和Meta分析等循证研究可知,从上世

王亮,等:真实世界研究和 RCT 随机对照研究法评价中西医结合干预慢性乙型肝炎疗效

纪八十年代至今中西医结合治疗 CHB 已取得了诸多成果,体现了该疗法的巨大优势^[1]。RCT 是循证医学中,证据等级仅次于系统评价和 Meta 分析的临床研究设计类型,遵循随机、对照、可重复的原则,能够科学地评价干预措施及临床疗效,当前被视为临床证据的“金标准”^[12]。然而 RCT 要求严格纳入高同质化研究对象(严格纳入和排除标准),并予以相对单一的干预措施,使得研究群体与真实临床诊疗环境存在一定程度上的差异,导致研究结果的外推性差,不利于个体化诊疗的决策和支持^[13-14]。由于在疾病进展过程中的不同时间节点、阶段,CHB 症候可能呈现动态变化,中西医结合疗法在西药基础上,以“同病异治”理念对治疗方案进行调整,这与 RCT 所规定的稳定干预措施相背离,成了中西医结合临床研究的短板。RW 研究是对临床实际诊疗患者的观察性研究,纳入和排除标准相对宽泛,其临床数据多来源于电子病历、药物使用记录手册及医保信息等,能够真实、客观地反映结局指标^[15-16]。与 RCT 比较,RW 研究对于干预措施(如治疗方案等)的限制并不严格,因此在评价中西医结合疗法方面,更加具有客观性。本研究中 RW 研究的总有效率略高于 RCT,但差异无统计学意义,表明 CHB 的中西医结合临床诊疗中,辨证治疗方案可有效改善患者中医症候,但由 RW 研究受到诸多因素影响,其优势并不明显。

本文 RW 研究中 CHB 的中医辨证治疗主要根据《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)》^[3]中的辨证分型,分为肝胆湿热、肝郁脾虚、瘀血阻络、肝肾阴虚及脾肾阳虚 5 种证型。研究结果显示,RW 研究中恩替卡韦+清利湿热方(85.29%)及恩替卡韦+活血化癥方(84.65%)的临床疗效好于其他治疗方案。从 CHB 的中医病机角度分析,这两种方案符合“湿热疫毒内侵,久而隐伏于营血”^[17]的传变规律,而“清热利湿”和“活血化癥”为祛除实邪的方法,多以茵陈蒿汤、膈下逐瘀汤等为主方,应用虎杖、大黄、茵陈、龙胆草、垂盆草、三七、莪术、丹参等药物。有研究发现,加味茵陈蒿汤配伍活血药物可以有效抑制肝脏炎症因子的分泌和释放,并通过减轻肝脏细胞氧化来降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白介素水平^[18]。药理学研究指出,以茵陈蒿汤为基础的方剂中富含栀子苷、大黄酸、6,7-二甲氧基香豆素等活跃成分,这是组方改善临床疗效和临床指标的关键^[19]。从

临床指标改善情况来看,两组干预后 ALT 复常率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率及 HBV DNA 不可检测率差异无统计学意义,提示在疗程内患者肝功能均得以恢复、病毒复制能力显著下降,但 RW 研究结果并未见明显优势。笔者考虑与如下原因相关:(1)RCT 纳入患者为对该单一治疗措施具有高适应性的群体;(2)在研究过程中,进行严格的干预和相应护理,注重随访,维持患者的高依从性。研究发现,抗病毒药物虽在 24 周时存在疗效差异,但在 48 周已趋于一致^[20]。此外,RCT 组的有效率、HBV DNA 不可检测率显著高于 RW 研究恩替卡韦+肝苏丸的治疗方案,考虑与 RCT 严格遵守干预方案,不论是研究对象依从性或是服药及时性均高于 RW 研究有关。

在不良反应方面,两个研究中患者的不良反应均以血清肌酐升高、血清 CK 升高等为主,但总体差异不大。出现该结果原因,本研究考虑有以下几方面:(1)由于 RW 研究系回顾性分析,很多症状轻微、可缓解的不良反应往往并未体现在病程记录中;(2)RCT 各个阶段严格把控,及时将患者出现的轻微不良反应一一记录。从各治疗方案出现不良反应的情况看,以头痛为主的不良反应主要发生在恩替卡韦+活血化癥方组,血清肌酐升高和 CK 激酶升高主要发生在恩替卡韦+清利湿热方、疏肝健脾方组。提示 CHB 的中医辨证应把握扶正与祛邪的平衡,其中肝胆湿热、肝郁脾虚、瘀血阻络多以实邪为主,攻伐药物使用过程中使正气损耗过多,从而可能导致不良反应的发生。因此提示中医辨证论治时应结合患者自身情况,组方用药应注意药物特点,以降低不良反应的发生率。

综上所述,RW 研究所反映的临床疗效较 RCT 更具客观性和临床实用性,提示基于中医辨证的个体化和多样化的中西医结合治疗方案能够有效提升患者临床疗效,但在组方用药时应注意药物特点,避免出现不良反应。下一步将进行 RW 多中心大样本量研究,以为中西医结合干预 CHB 提供更高级别循证证据。

参考文献:

- [1] Lee H W, Kim S U, Park J Y, et al. External validation of the modified PAGE-B score in Asian chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy[J]. Liver Int, 2019, 39(9):1624-1630.
- [2] 刘成海,幸鹭,朱亭亭.乙型肝炎硬化的中西医结合治疗策略[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(12):973-977.
- [3] 中华中医药学会肝胆病专业委员会,中国民族医药学会

- 肝病专业委员会.慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(1):97-102.
- [4] 刘海,谢玉梅,张宇,等.参芎葡萄糖注射液中西医结合治疗脑梗死现实世界研究的复杂网络分析[J].中国中药杂志,2017,42(15):2889-2894.
- [5] 付林,周晓萍,李国昌,等.中西医结合治疗类风湿性关节炎疗效评价的现实研究[J].中国中西医结合杂志,2016,36(11):1319-1322.
- [6] 张强,邵明义,刘奕兵,等.基于真实世界中医临床数据构建原发性肝癌临床疗效评价方法探索[J].中医杂志,2019,60(18):1567-1571.
- [7] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [8] 中华中医药学会肝胆病分会.病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(3):193-194.
- [9] 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.
- [10] Zheng H,Zhang G,Wang F,et al. Self-motivated medical care-seeking behaviors and disease progression in a community-based cohort of chronic hepatitis B virus-infected patients in China[J].BMC Public Health,2019,19(1):901.
- [11] 郑洋,王佳慧,赵铁建.肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎疗效的 Meta 分析[J].中国现代医学杂志,2018,28(31):47-52.
- [12] Mathew J L. Oral dexamethasone versus oral prednisolone

- in acute asthma: A new randomized controlled trial and updated Meta-analysis: Evidence-based medicine viewpoint[J].Indian Pediatr,2018,55(2):155-159.
- [13] Ford I, Norrie J. Pragmatic trials[J].N Engl J Med,2016,375(5):454-463.
- [14] Wang Y, Xu A.A systems biology approach to diagnosis and treatments[J].Science,2014,346(6216):S13-S15.
- [15] Wang S V, Patterson O V, Gagne J J, et al. Transparent reporting on research using unstructured electronic health record data to generate “real world” evidence of comparative effectiveness and safety[J].Drug Saf,2019,42(11):1297-1309.
- [16] Nanivadekar A. Research ethics in real world studies[J].Perspect Clin Res,2013,4(1):75-79.
- [17] 吴鞠通.温病条辨[M].北京:人民卫生出版社,2005:18.
- [18] 邱庐山,邹天柱,陈小明.加味茵陈蒿汤联合恩替卡韦治疗重症化趋势乙型病毒性肝炎患者炎症指标及氧化应激水平影响[J].中医临床研究,2019,11(11):12-15.
- [19] 慕永平,刘平,王磊.茵陈蒿汤的发展及现代研究[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(2):67-71.
- [20] 冷静.茵陈蒿汤药理作用和临床应用进展[J].内蒙古中医药,2016,35(7):131-133.

(收稿日期:2020-02-13)

(上接第976页)

而化火,出现向火郁证发展的病机。由于心的特殊生理和病理特点,这一趋势在心系疾病患者身上尤为明显。“火郁发之”出自《素问·六元正纪大论》,是治疗火郁证的根本大法,经后世医家不断发展,以疏散郁结之热邪、畅通气机升降、调和阴阳气血为其精髓。新冠肺炎疫情下,基于“火郁发之”的理论,以解郁透热、宣畅气机、辛开苦降为治则,采用以升降散、四逆散、栀子豉汤等为代表的方剂对心系疾病患者进行治疗,能有效控制原发性高血压、心律失常、慢性心力衰竭等心系疾病的病情变化,这充分体现出中医药对于疾病独特的认知角度,即重视整体观念与辨证论治,强调“天人和、形神合、气血和”的“以平为期”的疗效观,彰显出中医药的应用优势。

参考文献:

- [1] 李士懋,田淑霄.论“火郁发之”[J].天津中医,1985,2(3):25-27.
- [2] 沈金鳌.杂病源流犀烛[M].北京:中国中医药出版社,1994:

291.

- [3] 佚名.黄帝内经素问[M].王冰,注.北京:人民卫生出版社,1956:184.
- [4] 刘完素.宣明论方[M].北京:中国医药科技出版社,2012:26.
- [5] 朱丹溪.丹溪心法[M].北京:中国医药科技出版社,2012:37.
- [6] 张景岳.类经[M].北京:中国中医药出版社,1997.
- [7] 龚廷贤.万病回春[M].朱广仁,点校.天津:天津科学技术出版社,1993:98.
- [8] 赵绍琴.赵绍琴医学全集[M].北京:北京科学技术出版社,1999.
- [9] 丹波元坚.杂病广要精要[M].张文平,王静,主编.贵阳:贵州科技出版社,2008:99.
- [10] 黄元御.四圣心源[M].孙洽熙,主校.北京:中国中医药出版社,2009:347.
- [11] 刘完素.素问玄机原病式[M].石学文,点校.沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:13.
- [12] 孙思邈.备急千金要方:下[M].北京:中医古籍出版社,1999:313.
- [13] 李东垣.脾胃论[M].北京:人民卫生出版社,2005:4.
- [14] 李杲.内外伤辨惑论[M].北京:人民卫生出版社,1959.

(收稿日期:2020-05-28)