

扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦片 治疗慢乙肝肝硬化瘀血阻络证患者临床观察

宋杰, 文玲, 雷力民*, 梁健

(广西中医药大学附属瑞康医院, 广西南宁 530011)

摘要: 目的 观察扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦片治疗慢乙肝肝硬化瘀血阻络证患者的临床疗效。方法 用随机数字表法在 2015 年 01 月至 2018 年 06 月期间在我院收治的 80 例慢乙肝肝硬化瘀血阻络证患者分为对照组、观察组, 每组 40 例; 对照组予恩替卡韦片治疗, 观察组在对照组的基础上加服扶正化瘀胶囊治疗; 两组共治疗 48 周。比较两组患者治疗前、治疗 24 周及治疗 48 周后中医证候积分、肝功能(总胆红素、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶)、肝纤四项(透明质酸酶、III 型胶原、IV 型胶原、层粘连蛋白)、凝血功能(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原)、细胞免疫功能($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、炎症因子($TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $hs-CRP$)、无创肝纤维化指标(APRI、FIB4、RPR、LSM)。结果 治疗 48 周, 对照组完成 36 例; 观察组完成 35 例; 观察组总有效率为 88.57%, 显著高于对照组总有效率 72.97% ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗 24 周、48 周两组患者的中医证候积分、肝功能、肝纤维化指标、细胞免疫功能、炎症因子各项指标均显著改善 ($P < 0.05$); 治疗 48 周两组患者凝血功能显著改善 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗 48 周观察组患者中医证候积分、肝功能、肝纤维化指标、细胞免疫功能、凝血功能、炎症因子各项指标均显著改善 ($P < 0.05$)。结论 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦片对乙肝肝硬化瘀血阻络证患者疗效显著, 具有护肝降酶、抗肝纤维化、改善凝血功能、提高细胞免疫以及减轻肝脏炎症反应等作用。

关键词: 扶正化瘀胶囊; 恩替卡韦片; 乙肝肝硬化; 临床观察

DOI 标识: doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.05.41

中图分类号: R285.6; R4/78 文献标识码: A 文章编号: 1008-0805(2021)05-1169-04

Clinical observation of fuzheng huayu capsule combined with entecavir tablet in treating patients with chronic hepatitis b cirrhosis with blood stasis and collaterals obstruction

SONG Jie, WEN Ling, LEI Li-min*, LIANG Jian

(Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530011, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Fuzheng Huayu capsule combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B cirrhosis with blood stasis syndrome. **Methods** 80 cases of chronic hepatitis B cirrhosis with blood stasis syndrome admitted in our hospital from January 2015 to June 2018 were divided into control group and observation group with 40 cases in each group; the control group was treated with entecavir, and the observation group was treated with Fuzheng Huayu Capsule on the basis of the control group; the two groups were treated for 48 weeks. The TCM syndrome score, liver function (total bilirubin, albumin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase), liver fiber (hyaluronidase, procollagen III, procollagen IV, laminin egg white), coagulation function (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time) were compared between the two groups. Fibrinogen, cellular immune function ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), inflammatory factors ($TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $hsCRP$), non-invasive liver fibrosis index (Apri, fib4, RPR, LSM). **Results** After 48 weeks of treatment, 36 cases in the control group, 35 cases in the observation group, and the total effective rate in the observation group was 88.57%, significantly higher than that in the control group (72.97%) ($P < 0.05$). Compared with that before treatment, the TCM syndrome score, liver function, liver fibrosis index, cellular immune function and inflammatory factor index of the two groups were significantly improved ($P < 0.05$); the coagulation function of the two groups was significantly improved ($P < 0.05$) at 48 weeks. Compared with the control group, the TCM syndrome score, liver function, liver fibrosis index, cellular immune function, coagulation function and inflammatory factor index in the observation group were significantly improved ($P < 0.05$). **Conclusion** Fuzheng Huayu capsule combined with entecavir tablet has a significant effect on liver cirrhosis patients with blood stasis and collaterals obstruction syndrome. It has the functions of protecting liver, reducing enzyme, anti liver fibrosis, improving coagulation function, improving cell immunity and reducing liver inflammation.

Key words: Fuzheng huayu capsule; Entecavir tablet; Hepatitis b cirrhosis; Clinical observation

收稿日期: 2020-10-08; 修订日期: 2021-05-09

基金项目: 国家重大科技专项(2014ZX10005001);

全国名老中医传承工作室建设项目[部门预算社(2018)1号]

作者简介: 宋杰(1982-), 男(汉族), 山西太原人, 广西中医药大学附属瑞康医院主治医师, 硕士学位, 主要从事消化系统疾病中西医结合防治研究工作。

* 通讯作者简介: 雷力民(1962-), 男(汉族), 辽宁锦州人, 广西中医药大学附属瑞康医院教授, 主任医师, 博士学位, 主要从事中西医结合消化系统疾病临床与基础研究工作。

肝硬化(liver cirrhosis, LC)是因病毒、酒精、药物、毒素、胆汁淤积以及代谢紊乱等不同因素作用于肝脏, 持续损伤肝细胞, 引起肝脏进行性弥漫性纤维化, 形成纤维瘢痕, 进而扭曲肝脏结构、再生肝细胞结节及假小叶形成, 最终肝脏逐步硬化变形而成本病^[1]。肝硬化主要表现为腹部疼痛不适、乏力等症状, 有肝功能异常、门脉高压等临床表现, 亦常累及其他脏器导致多系统功能异常。

目前, 我国约 60% 的 LC 患者主因乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染导致^[2]。随着 HBV 疫苗、HBV 免疫球蛋白的普及

和抗病毒药物的使用,全球在 HBV 感染的防治上获得了巨大的进步,但是慢性 HBV 感染依旧是公共卫生的一个棘手问题。据统计,全世界约有 2.57 亿慢性 HBV 感染者^[3],而我国约有 9300 万慢性 HBV 感染者^[4]。HBV 作为嗜肝病毒,持续活跃损伤肝细胞,最终导致肝硬化的发生,甚至再进一步演化癌变。因此,在 LC 的治疗方面,主要包括抗病毒、抗纤维化以及免疫调节疗法等。近年来,不少研究发现中西医治疗 LC 患者疗效显著,明显改善患者的临床症状^[5,6]。扶正化瘀胶囊具有活血化瘀、养肝益气的功效,是常见的抗肝纤维化纯中药制剂,临床应用广泛。本研究应用扶正化瘀胶囊联合抗病毒药恩替卡韦(entecavir ETV)治疗慢乙型肝炎肝硬化血阻络证患者,观察联合用药对患者具体疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 用随机数字表法将 2015 年 01 月至 2018 年 06 月期间在我院消化内科收治的 80 例慢乙型肝炎肝硬化血阻络证患者纳入研究。初始纳入 80 例慢乙型肝炎肝硬化血阻络证患者,对照组、观察组各 40 例。在研究结束时,因受试者擅自服用其他保肝降酶药、依从性差及失访原因进行剔除,对照组顺利出组 37 例,观察组顺利出组 35 人。对照组,男 24 例、女 13 例,年龄(54.57±6.56)岁,感染 HBV 时间(17.14±6.25)年;观察组,男 21、女 14 例,年龄(53.20±6.68)岁,感染 HBV 时间(17.63±6.71)年;两组患者一般资料比较均无统计学意义。本研究经广西中医药大学附属瑞康医院伦理委员会审核并通过,伦理批件号:KY2014-013。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医标准 ①所有乙型肝炎肝硬化患者符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》^[2]中诊断标准以及抗病毒治疗标准,即明确 HBV 感染、临床或组织学提示肝硬化。

1.2.2 中医标准 符合《慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012 年 1 月)》^[7]中瘀血阻络证候,主症:①两肋刺痛;②肋下痞块;次症:①面色晦暗或见赤缕红丝;②口干不欲饮;舌脉象:舌紫暗或有瘀斑、点,脉沉细涩。具备以上 2 项主症、1 项次症或 1 项主症、3 项次症结合舌脉象即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合以上诊断标准;②近 6 个月未接受抗病毒治疗;③年龄 18~70 岁;④将研究目的告知患者或其家属,自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①其他类型的病毒性肝炎,比如甲型肝炎、丙型肝炎或丁型肝炎;②兼有其他重大疾病的患者,包括脑、心、肾、恶性肿瘤等方面疾病;③资料不全或依从性差的患者;④研究期间病情突然出现恶化甚至死亡的患者。

1.5 治疗方法 对照组给予 ETV(中美上海施贵宝有限公司,国药准字 H20052237 0.5mg/片)口服,0.5mg/d;观察组在对照组治疗的基础加服扶正化瘀胶囊(上海黄海制药有限责任公司,国药准字 Z20020074 0.5g/粒)口服,1.5g/次,3 次/d,两组用药疗程为 48 周(W)。

1.6 观察指标 分别在 0 周、24 周、48 周检测各项指标,血液标本采集均在患者空腹进行。

1.6.1 肝功能 总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST);采用日立-7020 全自动生化仪检测,试剂盒购自上海透景生命科技有限公司。

1.6.2 血常规 血小板(PLT)、红细胞分布宽度(RDW);采用日本希森美康 XE2100 全自动血液分析仪检测。

1.6.3 肝纤四项 透明质酸酶(HA)、III 型前胶原(PCIII)、IV 型胶原(IV-C)以及层粘连蛋白(LN);采用 CHEMCLIN® 600 全自动化学发光仪及配套试剂盒检测。

1.6.4 凝血功能 包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶

时间(APTT)、凝血酶时间(TT)以及纤维蛋白原(FIB);采用 STA-R Max 全自动立式凝血分析仪及配套试剂检测。

1.6.5 细胞免疫功能 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺;采用美国 BD LSRFortessa 流式细胞分析仪检测,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.6.6 炎症因子 肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、白介素-6(IL-6)、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP);采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,ELISA 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.6.7 无创肝纤维化指标 ①APRI = AST/AST 正常上限(40) × 100/PLT;②FIB4 = 年龄 × AST/(PLT × √ALT);③RPR = RDW/PLT;④肝脏瞬时弹性硬度(LSM)测十次后取平均值;

1.6.8 中医证候积分及临床疗效评价 参照《2002 年中药新药临床研究指导原则》^[8]中肝郁脾虚型症状建立评分标准,在研究期间的不同时间点,评估两组患者症状表现,根据不同程度评分为 0、1、2、3 分。显效:临床症状明显改善,肝功能恢复正常;有效:临床症状好转及肝功能异常指标下降 50%;无效:达不到上述标准,临床症状和体征无改善或加重,肝功能异常指标较治疗前改善不及 50% 或反而加重,病情恶化。总有效率(%) = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.7 统计分析 用 SPSS 20.0 对数据进行统计分析,呈正态分布计量资料用表示,组间比较用 t 检验,计数资料采用 χ² 检验;P < 0.05 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 经过 48 周治疗,对照组总有效率为 72.97%,观察组总有效率为 88.57%,观察组较对照组疗效显著(P < 0.05)。见表 1。

表 1 疗效比较

组别	例数	显效		有效		无效		总有效	
		例	率/%	例	率/%	例	率/%	例	率/%
对照组	37	10	27.03	17	45.95	10	27.03	27	72.97
观察组	35	16	45.71	15	42.86	4	11.43	31	88.57 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾P < 0.05

2.2 中医证候积分比较 治疗 24 周与 0 周比较,观察组患者中医证候积分显著降低(P < 0.05),对照组患者降低不显著(P > 0.05)。治疗 48 周与 0 周比较,两组患者中医证候积分均显著降低(P < 0.05);组间比较,48 周观察组中医证候积分均显著降低(P < 0.05)。见表 2。

2.3 肝功能比较 治疗 24 周、48 周与 0 周比较,两组患者肝功能 TBIL、ALT、AST 均较治疗前显著降低(P < 0.05),ALB 显著升高(P < 0.05)。组间比较,24 周与 48 周观察组肝功能均较对照组显著改善(P < 0.05)。见表 3。

2.4 肝纤维化比较 治疗 24 周、48 周与 0 周比较,两组患者 HA、PCIII、IV-C、LN、APRI、FIB4、RPR 以及 LSM 均显著降低(P < 0.05)。组间比较,24 周与 48 周观察组 HA、PCIII、IV-C、LN、APRI、FIB4、RPR 以及 LSM 均较对照组显著降低(P < 0.05)。见表 4~5。

2.5 细胞免疫功能比较 治疗 24 周与 0 周比较,观察组患者 CD3⁺、CD4⁺ 显著升高,CD8⁺ 显著降低(P < 0.05);对照组患者细胞免疫功能改善不显著(P > 0.05)。治疗 48 周与 0 周比较,两组患者免疫功能均显著改善(P < 0.05);组间比较,24 周与 48 周观察组免疫功能均较对照组改善显著(P < 0.05)。见表 6。

2.6 凝血功能比较 治疗 24 周与 0 周比较,两组患者凝血功能指标 PT、APTT、TT 均改善不显著(P > 0.05),FIB 显著升高(P < 0.05)。治疗 48 周与 0 周比较,两组患者 PT、APTT 以及 TT 均显

著降低 ($P < 0.05$) ,FIB 显著升高 ($P < 0.05$) ;组间比较 48 周观察组凝血功能较对照组改善显著 ($P < 0.05$) 。见表 7。

表 2 中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	胁痛	胁下痞块	面色晦暗	口干不欲饮	乏力
对照组	0 周	2.41 ± 0.60	2.22 ± 0.63	2.19 ± 0.63	2.30 ± 0.66	2.32 ± 0.67
	治疗 24 周	2.2 ± 0.55	1.97 ± 0.55	1.92 ± 0.60	1.81 ± 0.62	1.89 ± 0.57
	治疗 48 周	1.59 ± 0.50 ¹⁾	1.68 ± 0.53 ¹⁾	1.65 ± 0.54 ¹⁾	1.59 ± 0.50 ¹⁾	1.62 ± 0.49 ¹⁾
观察组	0 周	2.37 ± 0.65	2.23 ± 0.60	2.20 ± 0.58	2.26 ± 0.56	2.29 ± 0.62
	治疗 24 周	1.29 ± 0.46 ¹⁾	1.34 ± 0.48 ¹⁾	1.42 ± 0.56 ¹⁾	1.29 ± 0.52 ¹⁾	1.23 ± 0.43 ¹⁾
	治疗 48 周	0.97 ± 0.45 ^{1) 2)}	1.14 ± 0.55 ^{1) 2)}	0.97 ± 0.45 ^{1) 2)}	0.83 ± 0.38 ^{1) 2)}	0.94 ± 0.34 ^{1) 2)}

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组同期治疗比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ALB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	0 周	27.71 ± 8.06	34.54 ± 3.42	70.08 ± 17.92	65.76 ± 14.98
	治疗 24 周	23.17 ± 5.90 ¹⁾	36.08 ± 3.77 ¹⁾	58.84 ± 12.21 ¹⁾	51.35 ± 9.33 ¹⁾
	治疗 48 周	20.93 ± 4.41 ¹⁾	38.24 ± 4.02 ¹⁾	42.41 ± 10.73 ¹⁾	37.27 ± 9.14 ¹⁾
观察组	0 周	27.43 ± 7.78	34.81 ± 3.22	70.29 ± 17.60	67.51 ± 14.09
	治疗 24 周	20.11 ± 4.72 ^{1) 2)}	38.63 ± 4.08 ^{1) 2)}	50.77 ± 10.05 ^{1) 2)}	45.94 ± 9.03 ^{1) 2)}
	治疗 48 周	16.70 ± 4.15 ^{1) 2)}	41.21 ± 4.31 ^{1) 2)}	29.06 ± 8.95 ^{1) 2)}	30.54 ± 8.29 ^{1) 2)}

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组同期比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 肝纤四项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HA/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	PCIII/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	IV - C/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	LN/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	0 周	185.65 ± 66.03	164.24 ± 50.40	142.53 ± 44.58	132.96 ± 35.61
	治疗 24 周	149.76 ± 45.17 ¹⁾	136.55 ± 35.87 ¹⁾	128.17 ± 33.15 ¹⁾	121.54 ± 31.04 ¹⁾
	治疗 48 周	127.63 ± 30.05 ¹⁾	119.34 ± 28.30 ¹⁾	112.13 ± 27.86 ¹⁾	101.92 ± 25.95 ¹⁾
观察组	0 周	187.82 ± 59.46	166.28 ± 52.74	140.56 ± 42.08	128.51 ± 35.16
	治疗 24 周	126.08 ± 33.15 ^{1) 2)}	120.32 ± 27.52 ^{1) 2)}	108.39 ± 26.29 ^{1) 2)}	102.01 ± 27.56 ^{1) 2)}
	治疗 48 周	102.65 ± 25.34 ^{1) 2)}	94.25 ± 20.23 ^{1) 2)}	83.35 ± 18.64 ^{1) 2)}	80.52 ± 16.31 ^{1) 2)}

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组同期比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 APRI、FIB4、RPR、LSM 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	APRI	FIB4	RPR	LSM
对照组	0 周	2.08 ± 0.48	5.13 ± 1.57	0.30 ± 0.12	21.95 ± 5.43
	治疗 24 周	1.53 ± 0.37 ¹⁾	4.41 ± 1.33 ¹⁾	0.26 ± 0.10 ¹⁾	18.84 ± 5.14 ¹⁾
	治疗 48 周	1.05 ± 0.33 ¹⁾	3.53 ± 1.12 ¹⁾	0.21 ± 0.08 ¹⁾	16.54 ± 4.56 ¹⁾
观察组	0 周	2.04 ± 0.47	4.92 ± 1.36	0.29 ± 0.11	21.64 ± 5.15
	治疗 24W	1.24 ± 0.35 ^{1) 2)}	3.71 ± 1.02 ^{1) 2)}	0.23 ± 0.09 ^{1) 2)}	17.03 ± 4.56 ^{1) 2)}
	治疗 48 周	0.72 ± 0.26 ^{1) 2)}	2.89 ± 0.99 ^{1) 2)}	0.16 ± 0.05 ^{1) 2)}	14.11 ± 3.81 ^{1) 2)}

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组同期比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 6 细胞免疫功能指标比较比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	0 周	49.26 ± 4.25	34.87 ± 4.31	33.61 ± 3.53	1.05 ± 0.15
	治疗 24 周	51.53 ± 4.27	35.61 ± 4.45	30.97 ± 3.58	1.19 ± 0.19
	治疗 48 周	54.02 ± 4.59 ¹⁾	36.87 ± 4.54 ¹⁾	28.72 ± 3.16 ¹⁾	1.30 ± 0.20 ¹⁾
治疗组	0 周	49.03 ± 4.32	34.88 ± 4.16	33.78 ± 3.63	1.05 ± 0.19
	治疗 24 周	55.18 ± 4.65 ^{1) 2)}	37.84 ± 4.21 ^{1) 2)}	29.05 ± 3.33 ¹⁾	1.32 ± 0.23 ¹⁾
	治疗 48 周	58.02 ± 4.92 ^{1) 2)}	40.42 ± 4.41 ^{1) 2)}	25.16 ± 3.17 ^{1) 2)}	1.63 ± 0.28 ^{1) 2)}

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组同期比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.7 炎症因子比较 治疗 24 周、48 周与 0 周比较 两组患者 TNF 组间比较 24 周与 48 周观察组 TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6 以及 hs - α 、IL - 1 β 、IL - 6 以及 hs - CRP 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$) 。 CRP 较对照组显著降低 ($P < 0.05$) 。见表 8。

表 7 凝血功能指标比较比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PT(S)	APTT/sec	TT/sec	FIB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	0 周	15.73 ± 1.30	38.88 ± 3.91	20.47 ± 2.35	1.73 ± 0.26
	治疗 24 周	15.25 ± 1.19	37.28 ± 3.62	19.42 ± 2.04	1.92 ± 0.25
	治疗 48 周	14.86 ± 1.11 ¹⁾	36.64 ± 3.12 ¹⁾	18.52 ± 2.04 ¹⁾	2.13 ± 0.27 ¹⁾
观察组	0 周	15.69 ± 1.26	38.92 ± 3.98	20.21 ± 2.33	1.74 ± 0.27
	治疗 24 周	15.03 ± 1.11	36.72 ± 3.24	18.84 ± .94	2.14 ± 0.28 ¹⁾
	治疗 48 周	14.13 ± 1.07 ^{1) 2)}	35.13 ± 2.98 ^{1) 2)}	16.97 ± 1.76 ^{1) 2)}	2.46 ± 0.31 ^{1) 2)}

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组同期治疗比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 8 炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
对照组	0 周	55.07 \pm 13.72	85.73 \pm 16.14	41.52 \pm 6.99	12.54 \pm 4.06
	治疗 24 周	46.85 \pm 9.81 ¹⁾	73.87 \pm 13.30 ¹⁾	36.48 \pm 5.58 ¹⁾	9.21 \pm 3.38 ¹⁾
	治疗 48 周	36.10 \pm 8.94 ¹⁾	60.56 \pm 9.52 ¹⁾	32.42 \pm 4.84 ¹⁾	7.48 \pm 2.41 ¹⁾
观察组	0 周	54.43 \pm 12.56	83.01 \pm 15.23	42.98 \pm 7.32	12.70 \pm 4.22
	治疗 24 周	40.49 \pm 7.24 ^{1) 2)}	64.91 \pm 10.57 ^{1) 2)}	34.44 \pm 5.47 ^{1) 2)}	7.75 \pm 2.80 ^{1) 2)}
	治疗 48 周	29.33 \pm 6.37 ^{1) 2)}	46.27 \pm 7.79 ^{1) 2)}	28.71 \pm 4.16 ^{1) 2)}	5.16 \pm 2.19 ^{1) 2)}

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组同期治疗比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

早期肝硬化症状轻微或无明显症状,中、晚期肝硬化要表现为腹部疼痛不适、乏力等症状,有肝功能减退、门脉高压等临床表现,亦常累及其他脏器导致多系统功能异常,并且有 3%~6% 的肝癌发生率^[9]。因此,积极抗病毒、抗肝纤维化治疗是控制乙肝肝硬化进展的关键^[10,11]。恩替卡韦作为核苷类似物,具有高效、快速地抑制 HBV 复制、耐药率和不良反应较低,且服用方便,常作为抗 HBV 的首选药^[12,13]。

中医方面虽无“肝硬化”病名,但根据临床症状,此病归属“肝着”范畴。中医认为,慢性乙肝主因疫疠内侵肝脾致病。疫疠是有强传染性,具有流行性的疾病。《说文》有言“疠,恶疾也。”瘟病学家吴又可(明末清初)认为,“瘟疫之为病,非风、非寒、非暑、非湿,乃天地间别有一种异气所感”。疫疠之气伏于人体,是发病的基础,人体正气不足是发病的内因。正如《黄帝内经·素问遗篇·刺法论》言“正气存内,邪不可干”。《黄帝内经·素问·评热病论》又言“邪之所凑,其气必虚”。因疫毒久伏,正气亏虚,失治、误治等原因,肝失疏泄、气机停滞,亦或久病脾胃气虚,推动乏力,久则瘀血成,证候由肝郁脾虚或肝胆湿热证逐渐演变成瘀血阻络证,即从疾病的初期进入中、晚期阶段。因此,在治疗方面以攻补兼施为主,扶正与祛邪并齐,通过调整人体的气血、阴阳平衡,恢复各脏腑的正常生理功能,减轻临床症状。

扶正化瘀胶囊是丹参、虫草菌丝、五味子、松花粉、桃仁及绞股蓝 6 味纯中药制成,具有活血化瘀、养肝益气等功效。不少临床研究认为,扶正化瘀胶囊具有保护肝细胞、改善肝功能、延缓肝纤维化、缓解临床症状以及防治相关并发症作用^[14-16]。实验研究证明,扶正化瘀胶囊一方面通过抑制 HSCs 活化,下调缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子以及一氧化氮合酶的表达,调控转化生长因子 β 1、血小板衍生生长因子信号通路,促进细胞外基质降解,抑制胶原生成;促进肝细胞 II 相解毒酶 Nqo1 和抗氧化酶表达,降低肝细胞炎症,从而发挥保护肝细胞、改善肝功能、延缓肝纤维化的作用^[17-20]。本研究认为,扶正化瘀胶囊合 ETV 使用较单一 ETV 治疗乙肝肝硬化瘀血阻络证患者,明显改善患者胁痛、口干、乏力等临床症状,护肝降酶,改善肝脏的合成、储存能力。肝纤维化四项 HA、PCIII、IV-C、LN 能直观的评判肝纤维化进展程度。APRI、FIB4、RPR 以及 LSM 是能够较为准确的诊断肝纤维化和肝硬化的无创性指标^[21]。本研究表明,扶正化瘀胶囊合 ETV 能更好的控制患者的肝纤维化发展。T 淋巴细胞群数量和亚群之间的比例可以体现出机体的免疫水平的强弱。在慢性 HBV 感染的过程中,肝脏炎症活动愈发活跃,病情逐渐加重,CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞数量下降,CD8⁺ 细胞数量升高,机体的免疫逐渐减弱^[22]。本研究表明,扶正化瘀胶囊通过升高 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞数量,降低 CD8⁺ 细胞数量,从而较好的恢复机体的正常细胞免疫功能。肝硬化患者血小板状态异常,机体凝血功能不良,再加上长期的慢性炎症刺激,因此患者的微循环也较差。本研究表明,扶正化瘀胶囊能改善凝血功能。TNF- α 是一种在机体的炎症过程和免疫反应中发挥关键作用的炎症介质,可接到

肝纤维化的发生、发展以及诱导 IL-6 的产生^[23,24]。IL-1 β 可促进肝星状细胞持续活化、增殖,促进肝纤维化的发展,并且血清 IL-1 β 值与肝纤维化程度和肝脏炎症程度呈正相关^[25,26]。机体 hs-CRP 的异常升高与肝脏的炎症和损伤有关^[27]。本研究表明,扶正化瘀胶囊能降低患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及 hs-CRP 水平,减轻肝脏炎症损伤。

综上所述,扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦片对乙肝肝硬化瘀血阻络证患者疗效显著,具有护肝降酶、抗肝纤维化、改善凝血功能、提高细胞免疫以及减轻肝脏炎症反应等作用,从而减轻患者临床症状。但是扶正化瘀胶囊是否有降低抗病毒药耐药率以及肝癌发生率的作用,需进一步延长观察时间。

参考文献:

- [1] Friedman S L. Liver fibrosis - from bench to bedside[J]. J. Hepatol. 2003, 38(1): 38.
- [2] 王贵强,王福生,成军等.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941.
- [3] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk R T, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1546.
- [4] Albanis E, Friedman S L. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy[J]. Clin. Liver Dis, 2001, 5(2): 315.
- [5] 刘成海,赵志敏,吕靖.中医对肝纤维化逆转的认识与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 728.
- [6] 李追,曾珂芮,李生伟.中西医结合治疗肝硬化顽固性腹水的 meta 分析[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(16): 2462.
- [7] 高月求,王灵台.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.
- [8] 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: 383.
- [9] CHEN YC, CHU C M, Yeh CT, et al. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study[J]. Hepatol inter, 2007, 1(1): 267.
- [10] Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: Case selection and duration of therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 17(4): 409.
- [11] 贾云飞.慢乙肝发生肝癌风险预测模型的建立及中西医结合治疗对乙肝肝硬化患者肝癌发病的影响[D]. 北京中医药大学博士学位论文, 2017.
- [12] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol, 2010, 52(3): 886.
- [13] HOU J L, ZHAO W, LEE C, et al. Prospective, randomized safety assessment of long-term therapy with entecavir or other agents in patients with chronic HBV infection [R]. AASLD Annual Meeting, 2017.
- [14] 胡敏涛,姚上志,张波等.扶正化瘀胶囊对丙型肝炎肝纤维化患者肝细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(12): 890.

- [15] GU J, ZHANG Q, XUE D, et al. A randomized controlled study of fuzheng huayu capsule for prevention of esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:534960.
- [16] LIU C, HU Y, XU L, et al. Effect of Fuzheng Huayu formula and its actions against liver fibrosis[J]. Chinese Medicine, 2009, 4(1):1.
- [17] 谭普芳, 南月敏, 王荣琦, 等. 扶正化瘀方对非酒精性肝纤维化小鼠肝组织血管生成基因的调节作用及其对肝纤维化的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4):352.
- [18] 李波. 扶正化瘀胶囊/片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效观察研究[D]. 西南医科大学硕士学位论文, 2018.
- [19] 王清兰, 陶艳艳, 沈丽, 等. 扶正化瘀方影响转化生长因子 $\beta 1$ / Smad 信号通路的抗肝纤维化作用机制[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(5):561.
- [20] 吴硕. 扶正化瘀方对肝纤维化小鼠肝细胞中 Nr2 表达的影响[D]. 山东大学硕士学位论文, 2013.
- [21] Oliveira AC, El-Bacha I, Vianna MV, et al. Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C[J]. Ann hepatol, 2016, 15(3):326.
- [22] 李嘉, 赵桂鸣, 朱理琨, 等. 免疫耐受期和非活动复制期乙型肝炎病毒感染者的肝脏病理与临床特征[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(5):326.
- [23] Osawa Y, Hoshi M, Yasuda I, et al. Tumor necrosis factor- α promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells[J]. Plos One, 2013, 8(6):e65251.
- [24] Basinska K, Marycz K, Smieszek A, et al. The production and distribution of IL-6 and TNF- α in subcutaneous adipose tissue and their correlation with serum concentrations in Welsh ponies with equine metabolic syndrome[J]. J Vet Sci, 2015, 16(1):113.
- [25] 曹友德, 范莎莎, 邓中华. 血清转化生长因子 β 对大鼠肝纤维化影响的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(10):12.
- [26] Weng H, Mertens PR, Gressner AM, et al. IFN- γ abrogates pro-fibrogenic TGF- β signaling in liver by targeting expression of inhibitory and receptor Smads[J]. J Hepatol, 2007, 46(2):295.
- [27] Sourya AI. Ascitic fluid high sensitive C-reactive protein(hs-CRP). A prognostic marker in cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(4):20.

温针灸联合神经阻滞治疗 对肿瘤骨转移疼痛患者生活质量与情绪状态的影响

姚宪宝 吴群 蔡毅*

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院, 湖北 武汉 430014)

摘要: 目的 探讨温针灸联合神经阻滞治疗对肿瘤骨转移疼痛患者生活质量与情绪状态的影响。方法 选择肿瘤骨转移疼痛患者 144 例作为研究对象, 把患者分为联合组与对照组各 72 例。所有患者都给予盐酸羟考酮治疗, 对照组给予神经阻滞治疗, 联合组在对照组治疗的基础上给予温针灸治疗。两组都治疗 4 周, 比较相应指标。结果 两组治疗 2 周、治疗 4 周的疼痛 VAS 评分都低于治疗前 ($P < 0.05$), 联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后的 SDS 评分与 SAS 评分都低于治疗前 ($P < 0.05$), 联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后的血清 NPY 与 PGE2 含量低于治疗前 ($P < 0.05$), 联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。联合组治疗期间的便秘、恶心呕吐、谵妄、嗜睡等不良反应发生率为 5.6%, 低于对照组的 19.4% ($P < 0.05$)。治疗后联合组的生活总质量、躯体状况、心理状况、社会状况、认知状况等评分都高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 温针灸联合神经阻滞治疗肿瘤骨转移疼痛患者能抑制 NPY 与 PGE2 的释放, 改善负性情绪, 降低不良反应的发生, 持续缓解疼痛状况, 从而提高患者的生活质量。

关键词: 温针灸; 神经阻滞; 恶性肿瘤; 骨转移; 疼痛; 生活质量; 情绪状态

DOI 标识: doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.05.42

中图分类号: R242 文献标识码: A 文章编号: 1008-0805(2021)05-1173-03

肿瘤骨转移疼痛是指由恶性肿瘤转移到骨骼引起的剧烈疼痛体验, 是中晚期恶性肿瘤患者最常见和最难忍受的症状之一, 可因放、化疗等加重^[1]。该病在临床上主要表现为隐痛、压痛、阵痛、绞痛、剧痛等, 多由肿瘤发展侵犯引起的, 如肿瘤侵犯骨骼、侵犯或压迫神经组织等^[2]。骨转移疼痛的发展是慢性的, 也是恶性循环, 长期疼痛易引起不可逆的难治性疼痛, 可从社会、心理、生理、精神等多个方面干扰和破坏患者的生活质量, 也使得患者多伴有负面情绪状态^[3,4]。药物治疗是骨转移疼痛治疗的主要方式, 但是长期使用药物治疗存在一定的成瘾性, 且不良反

应较多^[5]。神经阻滞作为骨转移疼痛的补充治疗方法, 可使药物更直接作用内脏神经, 从而降低药物使用剂量, 并且能获得持续的镇痛效果^[6]。近年来, 中医技术和治疗癌骨转移疼痛得到了广泛应用, 在减轻疼痛、改善和减轻药物依赖性等方面发挥着重要作用^[7]。温针灸由针刺和艾灸组成, 针刺让灸温顺着针身直达病灶, 艾灸可缓解针刺后的酸胀不适, 从而达到协同效用, 可温通经脉、活血行气, 加快血流运行, 促使机体脉道以通、血气乃行^[8,9]。随着“生物-心理-社会”医学模式的发展, 医疗服务不仅需要关注患者的疾病状况, 还要重视患者的生活质量与情绪状态^[10,11]。本文具体探讨了温针灸联合神经阻滞治疗对肿瘤骨转移疼痛患者生活质量与情绪状态的影响, 以明确两者联合使用的价值与机制。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2018 年 9 月到 2020 年 12 月选择在本院诊治的肿瘤骨转移疼痛患者 144 例作为研究对象, 纳入标准: 经临床或病理学诊断的恶性肿瘤骨转移疼痛患者, 预计生存期 ≥ 3 月; 卡氏功能状态评分 (Kamofsky Performance Status, KPS) ≥ 60 分; 临

收稿日期: 2020-12-10; 修订日期: 2021-05-10

作者简介: 姚宪宝 (1988-), 男 (汉族), 湖北武汉人, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院医师, 硕士学位, 主要从事慢性软组织损伤性疼痛、癌痛及椎管内疾病的微创介入治疗研究工作。

* 通讯作者简介: 蔡毅 (1980-), 男 (汉族), 湖北武汉人, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院副主任医师, 学士学位, 主要从事慢性软组织损伤性疼痛、癌痛及椎管内疾病的微创介入治疗研究工作。