

与金属离子的长期渗透有关,而玻璃纤维桩无色透明,不会出现牙龈着色现象。有研究指出,相对于牙本质而言,铸造金属具有较高的弹性模量,将其植入后则会在桩和牙体交界处产生较大应力梯度,易使牙本质受力,导致牙根纵折或根尖折裂的风险增加^[9]。玻璃纤维桩弹性模量与牙本质基本一致,将其植入后不会改变牙本质应力分布的模式,桩核与牙体受力相对均衡。此外,在玻璃纤维桩安装过程中不需要将髓腔倒凹彻底去除,牙体组织得以最大程度的保留,进而增强基牙抗力,减小牙根折裂的风险。根尖周病变主要与金属易发生腐蚀的特性有关,其会使牙龈组织受到一定程度的刺激作用,且刺激作用对敏感度患者更加明显^[10]。而玻璃纤维桩具有一定的耐腐蚀性,也与牙体组织间具有良好的生物相容性。

综上所述,玻璃纤维桩修复牙体缺损,不仅近期效果明显,远期修复成功率也更高,值得临床应用与推广。

参考文献

[1] 王海涛,刘成军,谢倩艺,等.观察纤维桩与金属桩在对牙体缺损进行桩核冠修复时临床效果[J].吉林医学,2014,35(29):6520-6521.
[2] 李雁冰.三种桩核修复材料应用于磨牙残冠的临床评价[J].山西医药杂志,2014,43(8):919-922.
[3] 黄菊.牙体缺损修复中玻璃纤维桩与铸造金属桩的应用·临床探讨·

价值[J].中国组织工程研究,2014,17(47):7643-7647.
[4] 吴晓飞,马杰,陈明远,等.玻璃纤维桩核与铸造金属桩核修复残根残冠的临床效果评价[J].安徽医学,2014,43(8):1113-1114.
[5] 高东.玻璃纤维桩在严重牙体缺损修复中的临床应用观察[J].中国医药指南,2014,12(24):140-141.
[6] 张慧敏,张景华,尹娉.牙种植体的冠体比对其周边骨丢失的影响[J].中南医学科学杂志,2013,41(3):273-275.
[7] 林立垚,钭敏芝,周红梅.玻璃纤维桩树脂核和金属铸造桩核修复上颌前牙残根残冠的效果评价[J].中国医药导报,2014,11(9):54-56,61.
[8] 李慧,崔广,伍小臻,等.不同材质桩核冠在前牙美学区修复的临床研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(22):9980-9983.
[9] 徐革英.纤维桩与铸造金属桩在大面积牙体缺损修复中的疗效比较[J].中国现代医学杂志,2014,24(28):108-110.
[10] 杜顺华.高强度玻璃纤维复合树脂桩修复牙冠大部分缺损的疗效观察[J].现代诊断与治疗,2015,26(15):3396-3397.

(收稿日期:2017-05-07 修回日期:2017-07-15)

加味大黄蛰虫丸联合 IFN-α 对慢性病毒性乙型肝炎的疗效

闻海军

(湖北省黄冈市英山县人民医院中医科 438700)

摘要:目的 研究加味大黄蛰虫丸联合干扰素(IFN)-α对慢性病毒性乙型肝炎(CHB)患者的临床效果及对血清肿瘤坏死因子(TNF)-α和白细胞介素(IL)-10水平的影响。**方法** 选取62例CHB患者,随机分为观察组和对照组。对照组采用IFN-α治疗,观察组在此基础上加服加味大黄蛰虫丸,2组均以4周为1个疗程,治疗6个疗程。检测2组治疗前后肝功能指标、血清乙型肝炎标志物和炎症细胞因子水平,并评估2组临床疗效。**结果** 治疗后,观察组乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎E抗原(HBeAg)及乙型肝炎病毒(HBV)-DNA转阴率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、IFN-γ、TNF-α水平均明显降低,IL-4和IL-10水平均明显升高,且观察组治疗后各项指标改善状况均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 加味大黄蛰虫丸联合IFN-α治疗CHB疗效好,能够有效促进患者机体免疫功能的恢复,提高患者自身抗病毒能力。

关键词:慢性病毒性乙型肝炎; 加味大黄蛰虫丸; 干扰素-α; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.058 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)22-3420-03

慢性病毒性乙型肝炎(CHB)是临床常见的慢性传染性疾病,多由乙型肝炎病毒(HBV)感染导致,具有病发率高、传染性强、传播途径复杂等特点。患者主要表现为食欲减退、恶心呕吐、倦怠乏力、腹部胀痛、肝脾肿大等,严重者可进展为肝硬化、肝癌,严重危害患者身体健康。干扰素(IFN)-α是目前西医治疗CHB的首选药物,其具有抗病毒、抗肝纤维化及免疫调节等作用,可在一定程度上预防肝硬化等病变的发生^[1]。但是,患者长期服用IFN-α后易出现头痛、发热、乏力等流感样症状及白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数减少等血清学变化,导致患者难以坚持完成治疗。近年来,中医在治疗CHB方面取得长足进步。中医认为,CHB主要由正虚邪盛、湿热未尽、毒邪内侵、肝络瘀阻所致,治疗上应采用疏肝活血、清热解

毒方法。因此,笔者采用加味大黄蛰虫丸联合IFN-α治疗CHB患者,疗效明显。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年12月至2015年12月本院收治的CHB患者62例。西医诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南》中对CHB的规定^[2]。中医诊断标准参照《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》:身目发黄,色泽鲜明;恶心厌油,纳呆;胁肋脘闷;肢体困顿,倦怠乏力;尿黄;舌苔黄腻,脉弦滑。患者年龄20~65岁,血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性大于或等于6个月,血清HBV-DNA阳性,肝功能检查丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平小于400 U/L,近6个月内未采用抗病毒药物治疗,患者自愿参加本次研究并签署知情同意书。排除合并感染

甲型肝炎病毒(HAV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)及人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性者;排除合并代谢性肝病、自身免疫性肝病、酒精性肝病、遗传性肝病、中毒性肝病等与慢性肝病相关的临床表现,存在失代偿性肝病表现者;排除合并严重内科疾病、恶性肿瘤及严重精神系统疾病者;排除妊娠期及哺乳期患者;排除依从性较差不能配合治疗者。将患者随机分为观察组和对照组。观察组 31 例,男 21 例,女 10 例;年龄 20~63 岁,平均(36.8±5.1)岁;病程 1~7 年,平均(3.8±0.6)年。对照组 31 例,男 20 例,女 11 例;年龄 21~64 岁,平均(37.3±5.2)岁;病程 1~6 年,平均(3.5±0.7)年。2 组性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组给予 IFN- α (国药准字 S20060093,北京凯因科技股份有限公司,规格为 6 000 000 IU)肌肉注射,每次 6 000 000 IU,1 次/日,连用 4 周后改为隔日 1 次,每次 6 000 000 IU,共治疗 6 个月。观察组在此基础上加服加味大黃蛭虫丸,丸剂由大黃、土鳖虫、水蛭、虻虫、桃仁、干漆、白芍、苦杏仁、黃芩、地黃、蛭螭、甘草、大青叶、茯苓、鳖甲、当归等 16 味中药组成,由本院制剂室制成,每丸重 3 g,每次 3 g,2 次/日,以 4 周为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。

1.3 观察指标 (1)乙型肝炎标志物:观察 2 组治疗后血清 HBsAg、乙型肝炎 E 抗原(HbeAg)及 HBV-DNA(小于 12 U/mL 为阴性)转阴情况。(2)肝功能指标:分别取患者治疗前后晨起空腹静脉血,经处理后,采用全自动生化仪检测 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及总胆红素(TBil)水平。(3)炎性细胞因子水平:分别取患者治疗前后晨起空腹静脉血,经处理后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-4、IL-10 及 IFN- γ 水平。(4)综合疗效:参照中华医学会肝病学会和中华医学会感染病学会

联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》疗效标准评定疗效。显效:患者临床症状全部消失,肝功能恢复正常,HBsAg 转阴、HBeAg 或 HBeAb 任何 1 项转阴。有效:临床症状减轻或全部消失,肝功能得到好转,HBsAg 转阴。无效:治疗前后无变化。显效+有效为总有效。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗后 HVB 标志物转阴率 治疗后,观察组 HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 转阴率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗后 HVB 标志物转阴率[n(%)]				
组别	<i>n</i>	HBsAg	HBeAg	HBV-DNA
观察组	31	10(32.2)	19(61.3)	16(51.6)
对照组	31	6(19.4)	11(35.8)	10(32.3)

2.2 2 组治疗前后肝功能指标 治疗后,2 组血清 ALT、AST 和 TBil 水平均明显降低,且观察组治疗后肝功能指标改善情况均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组治疗前后细胞因子水平 治疗后,2 组血清 IFN- γ 和 TNF- α 水平均明显降低,IL-4 和 IL-10 水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后血清细胞因子各指标改善情况均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组治疗前后肝功能指标($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBil(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	89.86±9.92	30.81±4.18* [#]	64.08±5.53	31.08±5.53* [#]	99.12±4.92	35.89±4.61* [#]
对照组	31	90.02±9.95	45.76±5.63*	63.47±4.23	47.67±4.82*	99.09±4.87	46.52±5.77*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

表 3 2 组治疗前后细胞因子水平($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IFN- γ		TNF- α		IL-4		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	44.16±5.52	21.05±4.16* [#]	25.09±3.07	7.03±1.42* [#]	2.20±1.01	7.16±1.36* [#]	3.15±1.12	13.92±2.82* [#]
对照组	31	43.12±5.48	33.67±5.01*	26.87±3.86	15.72±2.72*	2.15±1.05	5.03±1.92*	3.09±1.09	8.81±2.12*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

2.4 2 组疗效情况 治疗后,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组疗效情况[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	31	11(35.4)	15(48.4)	5(16.1)	26(83.9)*
对照组	31	5(16.1)	14(45.2)	12(38.7)	19(61.3)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨 论

CHB 是由 HBV 引发、以肝脏病变为主,并可累及多器官功能损伤的慢性传染性肝脏疾病,其主要通过血液途径传播,已逐渐成为严重危害人类健康的全球性疾病^[3]。流行病学统计表明,我国目前约有 1.2 亿人为 HBV 携带者,其中 CHB 患者约有 3 000 万,约 1/4 的患者最终发展为肝硬化和肝癌^[4]。病理学研究表明,CHB 是 1 种免疫相关性疾病,宿主免疫系统功能紊乱是其病理性损伤的主要原因。T 淋巴细胞免疫是机

体免疫功能的重要组成部分, Th1 和 Th2 亚型淋巴细胞间的平衡是维持机体免疫内环境稳定的基础, 两者比例失调是引发乙型病毒性肝炎慢性化的重要原因^[5]。在人体免疫系统中, Th1 型淋巴细胞主要分泌 IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子, 具有介导细胞免疫的作用, Th2 型淋巴细胞主要分泌 IL-4、IL-10 等细胞因子, 具有介导体液免疫的作用。HVB 感染人体后, 可诱导机体免疫细胞之间的 FasL (CD95L) 和 Fas (CD95) 发生结合, 使自身反应性 T 细胞或 B 细胞被消除, 发生活化诱导的细胞死亡 (AICD)。但 Th1 和 Th2 对 AICD 的敏感度并不一致, Th1 易于发生 AICD, 而 Th2 对 AICD 具有一定的抗凋亡耐受性。患者体内 Th1 细胞大量凋亡, 导致 Th1/Th2 比例失衡, 进而使血清 IFN- γ 、TNF- α 与 IL-4、IL-10 细胞因子水平发生改变, 出现细胞免疫功能紊乱, 使机体抗病毒能力降低, 造成病毒长期存在而出现慢性病变。赵红霞等^[6]研究发现, 慢性乙型肝炎患者存在 Th1、Th2 平衡紊乱, 且随着 HVB 大蛋白 (HBV-LP) 表达量的升高, 患者血清中出现 Th1 向 Th2 类细胞因子漂移的现象。

中医将 CHB 归属为“黄疸”“胁痛”“积聚”等范畴, 认为 CHB 多为湿气无法运化, 导致瘀血形成, 津液亏乏所致, 基本机制为正衰邪盛、湿热未尽、毒邪内侵、肝络瘀阻、血不养肝, 治疗应按照疏肝活血、清热解毒的治则选方用药。大黄蛰虫丸出自《金匮要略》, 主要由大黄、土鳖虫、水蛭、虻虫、桃仁、干漆、白芍、苦杏仁、黄芩、地黄、蛭蟥、甘草等 12 味中药组成, 具有疏肝活血、清热解毒的作用, 是现代中医治疗 CHB、肝纤维化、肝硬化等病变的常用药方。本研究所用加味大黄蛰虫丸是在大黄蛰虫丸的基础上, 加大青叶、茯苓、鳖甲、当归等 4 味中药组合而成。药方中大黄逐瘀通经、清热解毒, 能够促进干扰素产生, 抑制病原体复制及病毒繁殖, 其含有的大黄素成分能够促进胆汁酸排泄, 从而降低胆汁淤积型肝炎对肝脏的损伤^[7]; 土鳖虫具有破癥瘕、通经脉之功, 与大黄配伍可通达上下三焦, 祛逐瘀血; 水蛭、虻虫、干漆、蛭蟥均为虫类活血药物, 具有较强的活血化瘀作用; 桃仁活血化瘀, 桃仁水煎提取物能够有效提高肝脏血流量, 增强肝组织胶原酶的活性, 是预防肝纤维化和促进肝纤维化逆转的良药^[8]; 白芍柔肝止痛、养血敛阴, 白芍总苷可明显降低肝损伤小鼠的 ALT 和 TBil 水平, 促使形态学上的肝细胞变性和坏死得到好转^[9]; 苦杏仁抗炎镇痛, 苦杏仁苷对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化具有明显改善作用^[10]; 黄芩清热燥湿、泻火解毒, 具有抗病毒、抗炎、增强免疫功能等作用; 地黄清热养血、养阴生津, 地黄寡糖对由四氯化碳导致的肝损伤有明显保护作用, 并能明显降低肝脏中升高的丙二醛水平, 以防止发生活性氧相关的肝损伤^[11]; 大青叶清热解毒、凉血消斑, 对甲型流感病毒、柯萨奇病毒、乙型脑炎病毒、单纯性疱疹病毒等均具有抑制作用, 同时还具有免疫增强作用; 茯苓利水渗湿、健脾安神, 其对四氯化碳诱导的肝损伤有较好保护作用, 还能降低 ALT 活性, 防止发生肝细胞坏死^[12]; 鳖甲滋阴潜阳、软坚散结, 鳖甲煎口服液对大鼠实验性肝纤维化具有较好的治疗作用; 当归补血活血, 对四氯化碳诱导的动物中毒性肝炎具

有治疗作用, 并能有效预防 D-氨基半乳糖导致的急性肝损伤^[13]; 甘草清热解毒、补肝益气, 能有效保护四氯化碳导致的肝损伤, 并能促使肝细胞内糖原和核糖核酸的恢复, 降低血清 ALT 水平, 预防肝细胞变性和坏死。诸药合用, 疏肝活血、清热解毒, 可明显改善或修复肝脏损伤, 并能有效抑制肝组织纤维化。

本研究结果显示, 观察组临床总有效率明显高于对照组, 且患者肝功能指标、血清乙型肝炎标志物和炎性细胞因子水平改善情况均明显优于对照组, 提示加味大黄蛰虫丸联合 IFN- α 治疗 CHB 能够调节患者体内免疫功能紊乱, 提高机体自身抗病毒能力, 改善患者肝功能, 促进疾病康复。

参考文献

- [1] 闪海霞, 范崇桂, 霍丽亚, 等. 抗病毒药物联合治疗慢性病毒性乙型肝炎的临床疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 2267-2269.
- [2] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [3] 李伟, 张大志. 替比夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者对肾脏功能影响的比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(6): 407-411.
- [4] 陈如大, 李鹏翀, 黄英, 等. 拉米夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效比较[J]. 中国现代医生, 2015, 53(10): 103-105.
- [5] 杨武军, 季秀丽, 杨璞叶. 替比夫定片对慢性乙肝患者细胞免疫功能的影响[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 413-416.
- [6] 赵红霞, 周建华, 张宏宇. 慢性乙肝患者血清大蛋白表达及其与 Th1/Th2 细胞因子水平的关系[J]. 山东医药, 2014, 54(26): 43-45.
- [7] 郭博, 刘彦品, 连丽. 大黄的药理作用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(20): 152-154.
- [8] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890.
- [9] 张利. 白芍的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究, 2014, 6(29): 25-26.
- [10] 李露, 戴婷, 李小龙, 等. 苦杏仁苷药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2016, 37(1): 63-66.
- [11] 李红伟, 孟祥乐. 地黄化学成分及其药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 218-228.
- [12] 游昕, 熊大国, 郭志斌, 等. 茯苓多种化学成分及药理作用的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(2): 106-109.
- [13] 刘匡辉, 杨世英, 马伟林, 等. 当归药理作用的研究进展[J]. 中国当代医药, 2014, 21(22): 192-193.