

恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者的疗效分析

丁小龙, 景顺萍

(陕西省咸阳市第一人民医院 消化内科, 陕西 咸阳, 712000)

摘要: **目的** 探讨恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗对慢性乙型肝炎(CHB)患者的谷丙转氨酶(ALT)复常率、乙型肝炎E抗原(HBeAg)转阴率及乙型肝炎E抗体(HBeAb)转换率的影响。**方法** 选取120例CHB患者均分为2组,均予以基础治疗,对照组采用聚乙二醇干扰素治疗,观察组采用恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗。观察并比较2组患者治疗后不同时间点的ALT复常率、HBeAg转阴率、HBeAb转换率、病毒学突破率及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组临床疗效总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);治疗6、12、24周后,2组血清ALT水平均较治疗前显著改善($P < 0.05$),但2组间血清ALT水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗12、24周后,观察组ALT复常率、HBeAg转阴率、HBeAb转换率均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗12、24周后病毒学突破率均显著低于对照组($P < 0.05$);2组治疗24周后Th1/Th2型细胞因子水平均较治疗前显著改善($P < 0.05$);观察组治疗24周后INF- γ 、IL-6均显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗CHB患者疗效良好,可有效抑制乙型肝炎病毒复制,协同发挥抗病毒作用,安全性高。

关键词: 慢性乙型肝炎;恩替卡韦;聚乙二醇干扰素;谷丙转氨酶复常率;乙型肝炎E抗原转阴率;乙型肝炎E抗体转换率

中图分类号: R 512.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)13-018-05 DOI: 10.7619/jcmp.201913005

Effect of entecavir combined with pegylated interferon in patients with chronic hepatitis B

DIGN Xiaolong, JING Shunping

(Department of Digestion, Xianyang First People's Hospital, Xianyang, Shaanxi, 712000)

ABSTRACT: Objective To investigate the effect of entecavir combined with pegylated interferon on normalization rate of glutamic-pyruvic transaminase (ALT), clearance rate of hepatitis B E antigen (HBeAg) and conversion rate of hepatitis B E antibody (HBeAb) in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 120 patients with CHB were divided into two groups, both groups were treated with basic therapy. The control group was treated with pegylated interferon, and the observation group with entecavir combined with pegylated interferon. The ALT normalization rate, clearance rate of HBeAg, conversion rate of HBeAb and viral breakthrough rate of the two groups were observed and compared. At the same time, the adverse reactions during the treatment were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$); the serum ALT levels of the two groups after 6, 12 and 24 weeks of treatment were significantly improved compared with treatment before ($P < 0.05$), but the between-group differences were not observed ($P > 0.05$); after 12 and 24 weeks of treatment, the normalization rate of of ALT, clearance rate of HBeAg and conversion rate of HBeAb in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); after 12 and 24 week of treatment, the viral breakthrough rate in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); after 24 week of treatment, the levels of Th1/Th2 cytokines in both groups were significantly improved compared with before treatment ($P < 0.05$); after 24 week of treatment, INF- γ and IL-6 levels in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Entecavir combined with pegylated interferon in the treatment of

CHB patients has better clinical efficacy, which can effectively inhibit HBV replication, and has higher safety and synergistic antiviral effect.

KEY WORDS: chronic hepatitis B; entecavir; pegylated interferon; normalization rate of glutamic-pyruvic transaminase; clearance rate of hepatitis B E antigen; conversion rate of hepatitis B E antibody

慢性乙型肝炎(CHB)是临床高发疾病之一,主要是指患者感染乙型肝炎病毒(HBV)后,机体内病毒持续6个月仍未被彻底清除。临床流行病学研究可知,慢性HBV感染率约为10%,中国现有约2000万CHB患者。临床CHB患者多会出现乏力、肝区疼痛、腹胀及恶心等明显症状,病情严重者甚至会出现慢性肝病面容、肝功能异常或脾大等病变,严重威胁患者的身心健康与生命安全。绝大多数CHB患者在进展后期可恶化发展成为肝硬化或肝衰竭,甚至引起原发性肝癌等严重性疾病。中华医学会感染病学分会的大样本研究^[1]结论显示,体内谷丙转氨酶(ALT)水平过高是导致肝硬化和原发性肝癌发生的危险因素之一,因此有效控制CHB患者病情需在抗病毒治疗的同时予以抑制肝脏炎症等保肝治疗。聚乙二醇干扰素作为临床治疗CHB的特效药之一,其抗病毒疗效有限,应答率为20%~30%^[2],而恩替卡韦作为核苷类抗病毒药物,可通过抑制HBV复制而达到控制CHB病情发展的治疗目的。本研究将恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗方案应用于CHB患者,现将相关结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取2012年1月—2018年5月收治的120例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,男76例、女44例,平均年龄(30.34±3.16)岁,平均病程(9.28±1.75)年,患者均有不同程度的乏力、失眠、肝区疼痛及黄疸等临床症状。本次研究经医学伦理会同意,所有患者及家属知情了解并签署同意书。按随机数表法将患者分为2组,各60例。对照组中,男37例、女23例,平均年龄(29.84±2.73)岁,平均病程(9.19±1.52)年;观察组中,男39例、女21例,平均年龄(31.17±3.22)岁,平均病程(9.41±2.03)年。2组患者一般资料组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:根据《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[3]中的诊断标准,诊断为慢

性乙型肝炎;乙型肝炎5项检测结果为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性,乙型肝炎E抗原(HBeAg)或乙型肝炎E抗体(HBeAb)阳性,乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性;病历资料完整。排除标准:既往接受过抗病毒治疗或免疫治疗;合并肝脏肿瘤浸润或其他肝炎病毒感染;合并代谢性肝病、失代偿性肝硬化或自身免疫性肝病;对本次研究药物过敏者。

1.2 研究方法

2组患者均接受保肝治疗,在此基础上对照组予以聚乙二醇干扰素治疗,观察组予以恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗。2组患者均接受常规西药治疗以保肝降酶。予还原型谷胱甘肽1.80g,1次/d,静脉滴注;葡醛酸钠3支,1次/d,静脉滴注;维生素C注射液2g,1次/d,静脉滴注;联苯双脂滴丸15mg,3次/d,口服。连续治疗24周。对照组予以聚乙二醇干扰素(上海罗氏制药公司生产,国药准字J20070055,0.5mL:180μg)1支,180μg/次,1次/周,皮下注射,连续治疗24周。观察组皮下注射聚乙二醇干扰素的同时,予恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司生产,国药准字H20080798,0.50mg)1片,0.50mg/次,1次/d,口服,连续治疗24周。

1.3 观察指标

比较2组患者的疗效与治疗期间的ALT复常率、HBeAg转阴率、HBeAb转换率及病毒学突破率,同时观察患者治疗期间的不良反应发生情况,比较2组患者的疗效。①由4名经验丰富的检测人员于治疗前、治疗不同时期(治疗6、12、24周后)对患者进行肝功能检查,检测仪器采用全自动生物化学分析仪,2组患者均于清晨空腹时进行肘部外周静脉采血5mL,采用酶联免疫吸附法检测血清中ALT水平,ALT复常即为血清中ALT水平降到40IU/L以下;于治疗前、治疗后不同时期(治疗6、12、24周后)采用电化学发光法全定量检测2组患者HBeAg,再以半定量检测HBeAb。ALT复常率=ALT复常例数/总例数×100%,HBeAg转阴率=HBeAg转阴例数/总例

数 × 100% , HBeAb 转换率 = HBeAb 转换例数 / 总例数 × 100% ; 采用聚合酶链反应法检测 2 组患者 HBV DNA 水平, 病毒学突破即为 HBV DNA 水平比最低值升高超过 1 log₁₀ IU/mL^[4], 病毒学突破率 = 病毒学突破例数 / 总例数 × 100% ; 于治疗前后检测 2 组患者外周血 Th1/Th2 细胞水平因子, 包括血清干扰素-γ (INF-γ)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)。^② 疗效判断^[5]: 根据中华医学会全国病毒性肝炎及肝病学术会议内容进行疗效划分。显效, 指患者乏力、失眠、肝区疼痛以及黄疸等临床症状均消失, ALT 水平恢复正常, 血清 HBeAg 和 HBV DNA 均转阴性, 肝脏肿大情况完全恢复或维持不变; 有效, 指患者各临床症状均好转或减轻, 血清 ALT 水平下降至 50% 或以下, HBeAg 与 HBV DNA 中有 1 项转阴性, 肝脏肿大情况恢复正常或维持不变; 无效, 指患者未出现以上任何情况好转。临床治疗总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.4 统计学处理

本研究采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处

理, 计数资料以 [n (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 正态分布计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 疗效为等级资料, 组间比较使用 *Z* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗疗效比较

治疗 24 周后, 观察组临床疗效总有效率显著高于对照组 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 2 组患者治疗疗效比较 [n (%)]

组别	<i>n</i>	无效	有效	显效	总有效
对照组	60	15 (25.00)	27 (45.00)	18 (30.00)	45 (75.00)
观察组	60	6 (10.00)	31 (51.67)	23 (38.33)	54 (90.00)*

与对照组比较, * *P* < 0.05。

2.2 2 组患者生化指标血清 ALT 水平比较

治疗前, 2 组 ALT 水平无显著差异 (*P* > 0.05); 治疗 6、12、24 周后, 2 组血清 ALT 水平均较治疗前显著改善 (*P* < 0.05); 2 组间治疗后的血清 ALT 水平差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 2 组患者生化指标血清 ALT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 6 周后	治疗 12 周后	治疗 24 周后
对照组	60	199.15 ± 4.96	124.11 ± 7.13*	48.72 ± 3.84*	39.24 ± 4.79*
观察组	60	191.72 ± 7.33	127.32 ± 4.68*	41.66 ± 4.16*	31.4 ± 3.33*

ALT: 谷丙转氨酶。与治疗前比较, * *P* < 0.05。

2.3 2 组患者治疗后不同时期 ALT 复常率、HBeAg 转阴率、HBeAb 转换率及病毒学突破率比较

治疗 6 周后, 2 组间 ALT 复常率、HBeAg 转阴率、HBeAb 转换率及病毒学突破率比较, 差异

无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗 12、24 周后, 观察组 ALT 复常率、HBeAg 转阴率、HBeAb 转换率均显著高于对照组 (*P* < 0.05), 病毒学突破率均显著低于对照组 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗后 ALT 复常率、HBeAg 转阴率、HBeAb 转换率及病毒学突破率比较 [n (%)]

组别	时点	ALT 复常	HBeAg 转阴	HBeAb 转换	病毒学突破
对照组 (<i>n</i> = 60)	治疗 6 周后	16 (26.67)	20 (33.33)	14 (23.33)	2 (3.33)
	治疗 12 周后	21 (35.00)	26 (43.33)	20 (33.33)	4 (6.67)
	治疗 24 周后	39 (65.00)	32 (53.33)	36 (60.00)	5 (8.33)
观察组 (<i>n</i> = 60)	治疗 6 周后	18 (30.00)	21 (35.00)	15 (25.00)	1 (1.67)
	治疗 12 周后	27 (45.00)*	31 (51.67)*	29 (48.33)*	2 (3.33)*
	治疗 24 周后	55 (91.67)*	53 (88.33)*	41 (68.33)*	3 (5.00)*

ALT: 谷丙转氨酶; HBeAg: 乙型肝炎 E 抗原; HBeAb: 乙型肝炎 E 抗体。与对照组比较, * *P* < 0.05。

2.4 2 组患者 Th1/Th2 型细胞因子水平比较

治疗前, 2 组 Th1/Th2 型细胞因子水平无显著差异 (*P* > 0.05); 治疗 24 周后, 2 组 Th1/Th2 型细胞因子水平均较治疗前显著改善 (*P* <

0.05), 且观察组 INF-γ、IL-6 均显著优于对照组 (*P* < 0.05); 2 组治疗后的 TNF-α、IL-4 水平无显著差异 (*P* > 0.05)。见表 4。

表 4 2 组患者 Th1/Th2 型细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	INF- γ	TNF- α	IL-4	IL-6
对照组($n=60$)	治疗前	27.54 \pm 3.21	9.48 \pm 6.04	20.97 \pm 19.34	8.52 \pm 5.54
	治疗 24 周后	18.60 \pm 1.98	6.75 \pm 4.52	31.74 \pm 15.90	14.76 \pm 6.29
观察组($n=60$)	治疗前	27.45 \pm 3.17	8.59 \pm 5.13	21.63 \pm 16.20	7.88 \pm 6.45
	治疗 24 周后	15.42 \pm 2.16*	5.48 \pm 4.56	36.25 \pm 13.43	17.92 \pm 4.76*

IU/mL

INF- γ : 干扰素- γ ; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-4: 白细胞介素 4; IL-6: 白细胞介素-6。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.5 2 组患者治疗期间的不良反应情况比较

2 组患者治疗期间均未发生明显的严重不良反应, 观察组仅发生 1 例(1.67%) 发热、2 例(3.33%) 乏力、1 例(1.67%) 食欲不振、3 例(5.00%) 白细胞下降, 总不良反应发生率为 11.67%; 对照组仅发生 2 例(3.33%) 发热、1 例(1.67%) 乏力、1 例(1.67%) 食欲不振、2 例(3.33%) 白细胞下降, 总不良反应发生率为 10.00%。2 组总不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。患者不良反应较轻, 经治疗后不影响后续抗病毒治疗。

3 讨论

临床流行病学研究^[6]可见, CHB 主要以血液传播、母婴传播作为传播途径, 是目前全球性的公共卫生问题之一, 严重损害患者的身心健康。携带 HBV 的患者中有约 30% 会成为 CHB 患者, 且部分 CHB 患者甚至病情恶化进展为肝硬化、肝癌等, 据全球多项相关研究^[7-8]统计可知, 每年约 35 万 HBsAg 携带者最终发展为肝癌。HBV 属于 DNA 病毒科, 其对外界抵抗力较强, 能够导致机体出现急性或慢性肝炎, 故 CHB 患者主要表现为 HBsAg 阳性、HBeAg 或 HBeAb 阳性、HBcAb 阳性。目前, 临床尚未完全明确 HBV 引发感染的发病机理, 因其抗原特性, 患者感染后会引发体内发生免疫介导反应, 而 HBV 持续复制与免疫反应是导致 CHB 患者肝细胞炎性坏死和肝纤维化进展的主要因素。此外, 多位学者^[9-10]认为 CHB 的发病机制与机体细胞免疫应答相关, HBV 通过激活机体免疫应答, 进而引发肝细胞肿胀、坏死。《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》^[3]指出, 针对 HBV 表面抗原阳性患者需应用药物进行持续抗病毒治疗, 并根据患者具体病情决定停药时间。因此, CHB 患者的治疗关键在于抗病毒, 通过最大程度降低或抑制 HBV DNA 复制, 减轻肝脏损害, 一定程度改善 CHB 患者的生活质量, 延长其生存期。

临床上常用干扰素和核苷类似物治疗 CHB 患者, 通过抑制 HBV DNA 的复制, 防治病情恶化, 主要有普通干扰素、聚乙二醇干扰素、拉米夫定、恩替卡韦以及替诺福韦酯等抗病毒药物, 但干扰素与核苷类似物两者的作用靶点存在不同。聚乙二醇干扰素是一类由聚乙二醇与重组干扰素结合而成的长效干扰素^[11], 通过作用于细胞表面的相应特异性受体, 相互结合后激活细胞内信号传递通路, 并通过该通路激活基因转录与调节等其他生物效用, 经过级联反应诱导蛋白酶体中抗病毒蛋白产生, 作用于乙肝病毒的核心颗粒, 进而有效抑制肝细胞内病毒的复制和增殖, 其还可增强辅助 T 细胞的免疫功能, 促使产生的细胞因子抑制感染细胞内 HBV 的复制和增殖。但国外多项研究^[12-13]发现, 临床应用聚乙二醇干扰素治疗 CHB 患者疗效有限, 尤其针对肝细胞中整合型的 HBV, 难以发挥明显抗病毒药物作用, 主要是因为 HBV 病毒侵入宿主细胞后, 可在 DNA 聚合酶作用下生成完整闭合环状结构的环状 DNA 分子, 而聚乙二醇干扰素仅可抑制机体产生 HBV 蛋白, 无法抑制环状 DNA 分子生成。本研究联合应用环戊酰鸟嘌呤核苷类似物, 即高选择性的恩替卡韦, 其具有抗 HBV 活性高、耐受性好、安全性等优势, 可广泛联合应用于 CHB 的治疗。Chan 等^[14]研究表明, 恩替卡韦主要是通过作用后磷酸化为高活性的三磷酸盐, 从而与 HBV 多聚酶的天然底物(即三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷)进行竞争结合, 阻断 HBV DNA 正链合成, 最终可发挥选择性抑制病毒复制的作用。本研究中, 治疗 24 周后, 观察组临床疗效总有效率为 90.00%, 显著高于对照组 75.00%, 这与王洪旗等^[15]研究结论相符, 提示恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗 CHB 患者疗效显著, 可长期抑制 HBV 复制, 有效调控体内细胞免疫应答, 协同发挥抗病毒作用, 最终有效清除 HBV。

机体感染 HBV 病毒后会对多种抗原产生免疫应答, 主要会产生抗 HBs、抗 HBc 及抗 HBe 抗

体,而抗原 HBeAg 是一种包埋于 HBcAg 中的可溶性蛋白,HBcAg 出现裂解时,HBeAg 会即刻释放入血清,尤其在 CHB 患者乙肝活动期检出率较高。目前临床抗病毒治疗的有效重点^[16-17]为 HBV DNA 转阴、ALT 复常、HBeAg 转阴以及 HBeAb 转换。本研究结果显示,治疗 12、24 周后,观察组 ALT 复常率、HBeAg 转阴率以及 HBeAb 转换率均显著高于对照组,而病毒学突破率均显著低于对照组,这说明将具高效抗病毒作用的恩替卡韦与兼具免疫调节及抗病毒双重作用的聚乙二醇干扰素联合使用具有协同作用。聚乙二醇干扰素的药代动力学水平稳定,具有较高的 HBeAg 转化率和表面抗原转阴率,联合恩替卡韦抑制耐药位点,再次发挥对 HBV 病毒株强力抑制能力,进而协同发挥较高的 HBeAg 血清转化率作用,且耐药屏障良好。林文等^[18]研究显示,血清中 ALT 水平是用于预测 HBeAg 血清转换的重要指标之一,在 CHB 等多种肝脏疾病的疗效评价中具有重要价值,如 ALT 水平升高则提示患者肝功能异常,治疗过程中 CHB 患者激活机体免疫应答清除 HBV,致感染 HBV 的肝细胞损伤,发生肝损害后会引引起 ALT 水平明显升高。本研究结果显示,2 组治疗 6、12、24 周后血清 ALT 水平均较治疗前显著改善,但 2 组间无显著差异,提示恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗可在多环节或多靶位上发挥抗肝损伤作用,进而有效降低 ALT 水平的表达,降低 CHB 患者肝损伤指数,联合作用后可在抑制 HBV 活性的同时稳定患者病情、降低肝硬化或感染等的发生率,与相关研究^[19-20]结论相符。

Th1 型细胞主要包括 INF- γ 、TNF- α 等细胞因子,其与肝细胞炎症密切相关,而 Th2 型细胞因子包括 IL-4、IL-6,可减轻机体炎症程度,并促进肝细胞再生,有助于肝损伤修复。本研究结果显示,2 组治疗 24 周后的 Th1/Th2 型细胞因子水平均较治疗前显著改善,且观察组 INF- γ 、IL-6 指标均显著优于对照组,这是因为恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗可在激活炎症反应的同时,抑制 HBV 病毒的复制,同时因聚乙二醇干扰素具有改善调节机体免疫状态的作用,可在炎症转归过程中明显抑制 INF- γ ,进而促使肝脏细胞合成急性期反应蛋白以加快损伤恢复。本研究中,2 组患者均在治疗期间出现白细胞下降情况,及时发现并给予对症治疗后,所有患者白细胞计数保持在聚乙二醇干扰素可用范围。2 组总不良反应发生

率无显著差异,且患者反应较轻,经治疗后不影响后续抗病毒治疗,提示恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素安全性高,可广泛应用于 CHB 患者的临床治疗中。

综上所述,恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素应用于临床治疗 CHB 患者疗效良好,可抑制 HBV 复制,有效调控体内细胞免疫应答,协同发挥抗病毒作用,耐受性好,安全性高。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 22(2): 94-103.
- [2] Kim V, Abreu R M, Nakagawa D M, et al. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis [J]. J Viral Hepat, 2016, 23(3): 154-169.
- [3] 中华医学会肝病学会分会, 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]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(4): 405-415.
- [4] 焦向颯, 高玉金, 王春颖, 等. 恩替卡韦联合长效干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(32): 4552-4555.
- [5] 谢娜, 张大志. 第十三次全国病毒性肝炎及肝病学术会议纪要 [J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(8): 631-632.
- [6] 朱丽, 王丽, 曾义岚, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(1): 110-113.
- [7] Keshvari M, Alavian S M, Aghae B, et al. Seroepidemiology and clinical features of hepatitis delta among HBsAg carriers: a study from Hepatitis Clinic of Iranian Blood Transfusion Organization [J]. Transfus Med, 2014, 24(6): 411-417.
- [8] 程月红, 杜义敏, 刘云燕, 等. 慢性肝炎病毒感染患者心理状况研究进展 [J]. 河北医药, 2015, 37(20): 3165-3167.
- [9] Ito H, Ando T, Nakamura M, et al. Induction of humoral and cellular immune response to hepatitis B virus (HBV) vaccine can be upregulated by CpG oligonucleotides complexed with Dectin-1 ligand [J]. J Viral Hepat, 2017, 24(2): 155-162.
- [10] 赵玉倩, 许杏梅, 杨慧娟, 等. 六味五灵片治疗慢性乙肝 ALT 复常率、HBeAg 转阴率及 HBeAb 转换率的 meta 分析 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(5): 362-366.
- [11] 刘楷, 沈妍希, 凌宁, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎过程中外周血 $\gamma\delta T$ 细胞的变化及其临床意义 [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(5): 365-370.
- [12] Takkenberg B, Terpstra V, Zaijier H, et al. Intrahepatic response markers in chronic hepatitis B patients treated with peginterferon alpha-2a and adefovir [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(10): 1527-1535.

产生与释放的调节功能,抑制了 LSG 对 CGRP、 β -EP、5-HT 等疼痛介质释放的刺激作用^[12-13],进而降低了下肢疼痛信号的传递,更有效地改善了患者的疼痛程度及皮肤温度。本研究中,药物组与阻滞组不良反应发生率比较无显著差异,表明超声引导下连续 LSG 阻滞治疗顽固性下肢疼痛的安全性好。这可能是由于连续 LSG 阻滞中采用了超声引导的方式,能够准确有效地引导穿刺针穿刺至 LSG 处并准确注射利多卡因^[14-15],使利多卡因主要局限于 LSG 处,故未显著增加患者不良反应。

综上所述,超声引导下连续 LSG 阻滞可有效减少顽固性下肢疼痛患者疼痛介质释放,有利于改善患者疼痛程度及皮肤温度,且安全性好。

参考文献

[1] 陆新泉, 邹海鹏, 张桂琴. 按动疗法治疗腰椎间盘突出症下肢疼痛的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 239-241.

[2] Naja Z, Naja A S, Rajab O, et al. Repetitive nerve block for neuropathic pain management; a case report [J]. Scand J Pain, 2018, 18(1): 125-127.

[3] 傅洪, 魏安宁, 李发琪, 等. 高强度聚焦超声阻滞腰交感神经节对周围动脉闭塞动物模型外周血 5-羟色胺及前列腺素 E₂ 的影响[J]. 安徽医学, 2015, 36(5): 513-515.

[4] Bouhassira D, Altai N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)[J]. Pain, 2005, 114: 29-36.

[5] Aladin H, Jennings A, Hodges M, et al. Major lower limb amputation audit - introduction and implementation of a multimodal perioperative pain management guideline [J]. Br J Pain, 2018, 12(4): 230-237.

[6] 常乐. 探讨周围神经减压术联合丹红注射液治疗痛性糖尿病性下肢周围神经病变的临床疗效[J]. 中医临床研究, 2018, 10(22): 51-52.

[7] 董锡臣, 谢坤, 贾擎, 等. 腰交感神经节脉冲射频复合足三里穴位注射缓解下肢神经病理性疼痛的效果观察[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(12): 98-100.

[8] 刘雷, 李良志, 汤跃武, 等. 加巴喷丁联合甲钴胺治疗血液透析患者尿毒症性周围神经病变[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(4): 302-305.

[9] Yilmaz S, Tas S, Tunca Yilmaz O. Comparison of median nerve mechanosensitivity and pressure pain threshold in patients with nonspecific neck pain and asymptomatic individuals [J]. J Manipulative Physiol Ther, 2018, 41(3): 227-233.

[10] 徐晨婕, 斯妍娜, 史宏伟, 等. 超声定位腰交感神经节射频热凝治疗血栓闭塞性脉管炎的顽固性疼痛[J]. 南通大学学报: 医学版, 2016, 36(1): 19-22.

[11] Abramov R. Lumbar sympathetic treatment in the management of lower limb pain[J]. Curr Pain Headache Rep, 2014, 18(4): 403-403.

[12] 傅洪, 魏安宁, 李发琪, 等. 高强度聚焦超声阻滞腰交感神经节对后肢动脉闭塞动物模型脊髓 P 物质和外周血 β -内啡肽的影响[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(13): 1852-1854.

[13] 杜鑫瑞, 杨培彦, 陈展, 等. 神经刺激仪引导下神经阻滞对下肢手术后疼痛介质分泌及应激程度的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(7): 751-754.

[14] 包萌萌, 王云, 马丹旭. “三叶草”超声影像引导腰交感神经节阻滞的临床效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(9): 1130-1133.

[15] Karmakar M K, Li J W, Kwok W H, et al. Ultrasound-guided lumbar plexus block using a transverse scan through the lumbar intertransverse space: a prospective case series [J]. Reg Anesth Pain Med, 2015, 40(1): 75-81.

(上接第 22 面)

[13] Hansen B E, Buster E H, Steyerberg E W, et al. Prediction of the response to peg-interferon-alfa in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B using decline of HBV DNA during treatment[J]. J Med Virol, 2010, 82(7): 1135-1142.

[14] Chan P, Mould D R, Tarif M A, et al. Using population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of entecavir in pediatric subjects to simplify dosing recommendations[J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(12): 1559-1572.

[15] 王洪旗, 肖璐, 孙曦, 等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎的临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(30): 5887-5891.

[16] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(6/7): 539-554.

[17] 曾文, 袁静, 刘映霞, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(2): 115-118.

[18] 林文, 孙洪青. 聚乙二醇干扰素 α -2a、恩替卡韦单用与联合应用治疗慢性乙型肝炎的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(1): 52-54.

[19] 祝娟娟, 吴娴, 朱霞, 等. 聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗 15 例慢乙肝的疗效观察[J]. 贵州医药, 2016, 40(1): 76-77.

[20] 梁冰, 殷海燕. 聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床分析[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(29): 133-135.