

· 临床论著 ·

解毒凉血健脾方治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭高风险患者的随机对照临床研究

侯艺鑫 王宪波 杨志云 杨玉英 张群 李玉鑫 王浩宇 于浩 孟培培 江宇泳

摘要 **目的** 观察解毒凉血健脾方治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭高风险肝胆湿热、毒邪蕴结证患者的疗效。**方法** 前瞻性搜集 80 例乙型肝炎慢加急性肝衰竭高风险肝胆湿热、毒邪蕴结证患者,应用 SAS 9.2 软件 PROC PLAN 程序制定随机方案,产生随机分配方案的序列,随机序号和分组方案采用不透光的密封信封隐藏,随机分为中西医结合组 40 例和西医对照组 40 例。西医对照组给予西医综合治疗,中西医结合组在西医综合治疗的基础上加用解毒凉血健脾方,治疗 8 周。观察两组患者肝功能以及凝血功能指标,统计治疗后两组患者进展为慢加急性肝衰竭的病情进展率、治疗的累积有效率以及中医证候改善情况。**结果** 治疗 2 周后,中西医结合组的累积有效率为 70.0% (28/40),高于西医对照组的 37.5% (15/40, $P < 0.05$);中西医结合组病情进展率 [12.5% (5/40)] 低于西医对照组 [17.5% (7/40)],两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 2、3、4、6 及 8 周,中西医结合组 ALT、AST 与治疗前比较均显著下降 ($P < 0.001$),与同一时间点西医对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);中西医结合组 TBIL 自治疗 2 周后显著下降,与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),较同期西医对照组明显降低 ($P < 0.05$);其余时间点, TBIL 两组较治疗前均显著下降,但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。自治疗 1 周后,中西医结合组 PTA 明显升高 ($P < 0.05$),但与西医对照组同期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中西医结合组治疗 2 周时,中医证候评分及 MELD 评分较西医对照组显著下降, ($P < 0.05$)。**结论** 解毒凉血健脾方能够降低乙型肝炎慢加急性肝衰竭高风险患者的病情进展率,提高治疗有效率,改善患者预后。

关键词 乙型肝炎;慢加急性肝衰竭;高风险;解毒凉血健脾方

Treatment of Hepatitis B Virus Associated Acute-on-chronic Hepatitis B Liver Failure Patients with Jiedu Liangxue Jianpi Recipe: a Randomized Controlled Clinical Study HOU Yi-xin, WANG Xian-bo, YANG Zhi-yun, YANG Yu-ying, ZHANG Qun, LI Yu-xin, WANG Hao-yu, YU Hao, MENG Pei-pei, and JIANG Yu-yong *Department of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing (100015)*

ABSTRACT **Objective** To observe the efficacy of Jiedu Liangxue Jianpi Recipe (JLJR) in treating high risk group of hepatitis B virus (HBV) associated acute-on-chronic hepatitis B liver failure (AC-HBLF) patients with Gan-Dan dampness-heat, accumulation of evil toxin syndrome (GDDH-AETS). **Methods** Using PROC PLAN program of SAS 9.2 Software, a random scheme was developed to generate a sequence of random distribution schemes. Random serial numbers and grouping schemes were hidden by opaque sealed envelopes. HBV associated AC-HBLF patients with GDDH-AETS were randomly assigned the integrated Chinese and Western medicine (ICWM) group and the Western medicine (WM) control group, 40 in each group. Patients in the WM control group received comprehensive WM treatment. Those in the ICWM group additionally took JLJR. All were treated for 8 successive weeks. The liver func-

基金项目:北京市医院管理局重点医学专业发展计划(No.ZYLX201707);北京市科学技术委员会"首都临床特色应用研究"资助项目(No.Z181100001718052)

作者单位:首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合二科,国家中医药管理局中医肝病重点学科,北京市中西医结合感染性疾病研究所(北京 100015)

通信作者:江宇泳, Tel: 010-84322313, E-mail: jyuy11@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190910.313

tion and coagulation function indicators were dynamically measured. The progressive rate, the cumulative effective rate, and the improvement of Chinese medical syndromes were statistically calculated. Results After 2 weeks of treatment, the cumulative effective rate was 70.0% (28/40) in the ICWM group, higher than that of the control group [37.5% (15/40), $P < 0.05$]. The progressive rate was 12.5% (5/40) in the ICWM group, lower than that of the WM control group [17.5% (7/40)], but with no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). After 2, 3, 4, 6, and 8 weeks of treatment, ALT and AST in the ICWM group decreased significantly, as compared with pre-treatment ($P < 0.001$), but with no statistical difference with the WM control group at the same time points ($P > 0.05$). TBIL decreased significantly after 2 weeks of treatment, with statistical significance as compared with before treatment ($P < 0.05$), significantly lower than that of the WM control group at the same time point ($P < 0.05$). TBIL decreased significantly at the rest time points in the two groups after treatment, as compared with pre-treatment, but there was no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). After 1 week of treatment, PTA significantly increased in the ICWM group ($P < 0.05$), but with no statistical difference with the WM control group ($P > 0.05$). TCM syndrome score and MELD score decreased more significantly in the ICWM group than in the WM control group ($P < 0.05$). Conclusion JLJR reduced the progressive rate of associated AC-HBLF patients with GDDH-AETS, elevated the efficiency of treatment, and improved their prognoses.

KEYWORDS hepatitis B virus; acute-on-chronic liver failure; high risk; Jiedu Liangxue Jianpi Recipe

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)是我国肝衰竭主要临床类型,具有病情进展快、并发症多、病死率高等特点^[1]。HBV-ACLF起病急,病情进展较普通的慢性肝炎快,但不及欧美国家药物导致的急性肝衰竭进展迅速,故 ACLF 从起病至达到肝衰竭仍存在一段时间窗,称之为“慢加急性肝衰竭前期(acute-on-chronic pre-liver failure, Pre-ACLF)”^[2,3]。国际上 ACLF 预警研究尚处于萌芽阶段,既往的研究方向多集中在肝衰竭并发症防治及预后生存率等方面。本研究团队,基于前期研究,建立了首个预测 HBV-ACLF 发生的预测模型,根据年龄、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、HBV-DNA 水平得分,将乙肝患者分为肝衰竭高风险人群及低风险人群^[4]。本研究,采用随机对照临床研究方法,观察基于解毒凉血健脾方的中西医结合方案治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭高风险人群的疗效和安全性。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准:依据 HBV-ACLF 早期风险预警评分^[4]:4~7 分高风险组(年龄 ≥ 40 岁 1 分;TBIL $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ 1 分;PTA 50.1%~60.1% 2 分;PTA 40%~50% 3 分;HBV-DNA $> 1 \times 10^7$ IU/mL 2 分;中医辨证标准:依据《中医内科学》^[5]中黄疸辨证属肝胆湿热、毒邪蕴结证。

2 纳入、排出标准 纳入标准:符合 ACLF 发生

的高风险人群的西医诊断标准;年龄 18~75 岁;中医辨证属肝胆湿热、毒邪蕴结证;签署知情同意书。排除标准:对应用的中药组分有过敏史者;合并自身免疫性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝病、脂肪肝及各种遗传代谢性肝病;重叠戊肝、甲肝病病毒感染;有严重心、肾等并发症或合并其他原发性疾病者;肿瘤、精神病患者;妊娠或哺乳期妇女。

3 一般资料 2017 年 1 月—2018 年 12 月在首都医科大学附属北京地坛医院住院的 HBV-ACLF 高风险患者 80 例。应用 SAS 9.2 软件 PROC PLAN 程序制定随机方案,产生随机分配方案的序列,随机序号和分组方案采用不透光的密封信封隐藏,符合纳入排除标准的患者按照就诊先后顺序入组。将纳入的患者随机分为中西医结合组 40 例和西医对照组 40 例。中西医结合组 40 例,男性 36 例,女性 4 例;年龄 24~72 岁,平均(45.3 \pm 11.2)岁;西医对照组 40 例,男性 35 例,女性 5 例;年龄 27~71 岁,平均(46.1 \pm 12.3)岁;两组患者一般资料比较(表 1)差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案经由首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审批[No.京地伦字(2017)001号]。

4 治疗方案 西医对照组:营养和支持疗法;针对病因的治疗:对 HBeAg 阳性者若 HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ IU/mL、HBeAg 阴性者若 HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ IU/mL,在知情同意的基础上使用恩替卡韦抗病毒治疗;抗炎保肝治疗:予以甘草酸、水飞蓟素;维持机体内环境稳定:维持水、电解质和酸碱平衡。中西医结合组:在内

表 1 两组一般资料比较

| 项目 | 中西医结合组 (40 例) | 西医对照组 (40 例) | P |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 45.3 ± 11.2 | 46.1 ± 12.3 | 0.339 |
| 性别(例,男/女) | 36/4 | 35/5 | 0.925 |
| 外周血生化指标 | | | |
| ALT/[U/L, P50(P25, P75)] | 361.3(122.35,986.25) | 328.35(80.53,759.13) | 0.460 |
| AST/[U/L, P50(P25, P75)] | 285.15(114.85,645.4) | 276.85(130.03,438.38) | 0.202 |
| TBIL($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$) | 197.39 ± 114.3 | 195.35 ± 127.45 | 0.770 |
| TP(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 66.15 ± 9.2 | 64.48 ± 8.3 | 0.441 |
| ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 31.79 ± 4.88 | 31.55 ± 4.45 | 0.815 |
| GGT(U/L, $\bar{x} \pm s$) | 147.1(24.6,201.1) | 146.4(22.6,284.2) | 0.976 |
| CHE(U/L, $\bar{x} \pm s$) | 3 375.81 ± 1 181.4 | 3 238.4 ± 1 463.0 | 0.660 |
| TBA[$\mu\text{mol/L}$, P50(P25, P75)] | 182.1(26.2,224.7) | 226.4(25.7,243.3) | 0.060 |
| WBC[$\times 10^9/\text{L}$, P50(P25, P75)] | 6.6(2.7,6.7) | 6.2(3.1,6.6) | 0.753 |
| HB[g/L, P50(P25, P75)] | 109.0(93.0,123.0) | 108.3(92.4,122.0) | 0.972 |
| PLT[$\times 10^9/\text{L}$, P50(P25, P75)] | 105.8(84.5,125.5) | 106.8(77.7,116.9) | 0.921 |
| K[$\mu\text{mol/L}$, P50(P25, P75)] | 3.9(3.3,4.0) | 3.8(3.4,4.1) | 0.148 |
| Na[$\mu\text{mol/L}$, P50(P25, P75)] | 136.7(133.9,139.6) | 136.1(131.8,139.0) | 0.249 |
| BUN[$\mu\text{mol/L}$, P50(P25, P75)] | 5.7(4.4,8.1) | 6.1(4.3,8.5) | 0.591 |
| CR[$\mu\text{mol/L}$, P50(P25, P75)] | 65.2(55.4,81.0) | 70.0(57.0,86.0) | 0.861 |
| PTA(% , $\bar{x} \pm s$) | 49.0 ± 7.1 | 48.1 ± 6.5 | 0.551 |
| INR/[U/L, P50(P25, P75)] | 1.7(1.2,1.8) | 1.8(1.3,1.9) | 0.347 |
| 抗病毒药物[例(%)] | | | |
| 拉米夫定 | 3(7.5) | 2(5.0) | 0.786 |
| 恩替卡韦 | 37(92.5) | 38(95.0) | 0.985 |
| MELD 评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 17.5 ± 3.9 | 18.2 ± 4.6 | 1.213 |
| 风险评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 5.4 ± 1.2 | 5.1 ± 1.3 | 1.457 |

科综合治疗基础上予以解毒凉血健脾方加减:升麻 15 g 栀子 15 g 茵陈 15 g 黄芩 15 g 生地 15 g 藿香 15 g 丹皮 15 g 丹参 15 g 白术 15 g 茯苓 15 g。兼见脘腹胀闷、胸胁胀痛等肝郁脾虚证者,加柴胡 15 g、党参 15 g、黄芪 15 g。兼见脘腹痞闷、肢体困重等湿邪困脾证者,加厚朴 15 g、山药 15 g、薏苡仁 15 g。兼见两胁胀痛、烦躁易怒等气滞血瘀证者,加枳壳 15 g、川芎 15 g、郁金 15 g。兼见口燥咽干、腰膝酸软等肝肾阴虚证者,加用女贞子 30 g、旱莲草 15 g。兼见畏寒肢冷等脾肾阳虚证者,加淡附片 12 g、桂枝 10 g。食欲不振者,加鸡内金 15 g、焦三仙各 15 g。脘腹胀满者,加全栝蒌 30 g、木香 15 g。腹痛腹泻者,加黄连 9 g、木香 15 g。大便秘结不通者,可用复方大黄方(大黄 60 g 乌梅 30 g 黄连 15 g)灌肠。治疗 8 周。

5 观察指标及方法

5.1 疗效判定 观察治疗 1、2、3、4、6、8 周时两组患者进展为 ACLF 的例数,计算病情进展率(累积进展为 ACLF 的例数/总例数),并判断治疗累积有效率(累积有效的例数/总例数)。治疗有效标准参照《肝衰竭诊疗指南》^[1] 中临床好转标准:(1)乏力、纳差、腹胀、出血倾向等

临床症状明显好转,肝性脑病消失;(2)黄疸、腹水等体征明显好转;(3)肝功能指标明显好转,TBIL 降至正常的 5 倍以下,凝血酶原活动度 PTA >40%。

5.2 肝功能及凝血功能检测 采用酶偶联法检测肝功能 TBIL、ALT、AST、ALB 及凝血功能(PTA)。

5.3 中医证候评分 根据《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[6]并结合临床实际制定中医证候观察表,记录两组患者治疗第 0、2、4、8 周的中医证候评分。

5.4 终末期肝病模型 MELD 评分 记录两组患者治疗第 0、2、4、6、8 周的 MELD 评分。MELD = 3.8 × ln(TBIL) + 11.2 × ln(INR) + 9.6 × ln(Cr) + 6.4 × 病因学(胆汁淤积或酒精为 0,其他为 1)^[7]

6 安全性评价 分别在第 0、第 4、第 8 周监测血、尿、便常规及肾功能,统计不良事件发生率。

7 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布采用四分位数间距表示,符合正态分布且方差齐的采用 *t* 检验,否则采用非参数检验。组内资料比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,非正态性分布或方差不齐采用秩和检验。率的比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者病情进展率及治疗累积有效率比较(表 2) 中西医结合组患者经治疗 2 周后,有效率为 70%,较西医对照组的 37.5% 明显升高,两组比较有统计学差异($P < 0.05$);治疗 2 周后,中西医结合组,有 5 例患者进展至 ACLF,西医对照组有 7 例患者进展至 ACLF,病情进展率分别为 12.5%、17.5%,中西医结合组病情进展率低于西医对照组,但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者病情进展率及治疗累积有效率比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 时间(周) | 病情进展率 | 治疗累积有效率 | | |
|------|---------|-------|---------|----------|---------|-----------|
| 西医对照 | 40 | 1 | 2(5.0) | 10(25.0) | | |
| | | 2 | 7(17.5) | 15(37.5) | | |
| | | 3 | 7(17.5) | 27(67.5) | | |
| | | 4 | 7(17.5) | 28(70.0) | | |
| | | 6 | 7(17.5) | 29(72.5) | | |
| | | 8 | 7(17.5) | 30(75.0) | | |
| | | 中西医结合 | 40 | 1 | 2(2.5) | 16(40.0) |
| | | | | 2 | 5(12.5) | 28(70.0)* |
| 3 | 5(12.5) | | | 29(72.5) | | |
| 4 | 5(12.5) | | | 30(75.0) | | |
| 6 | 5(12.5) | | | 33(82.5) | | |
| 8 | 5(12.5) | | | 33(82.5) | | |

注:与西医对照组同期比较,* $P < 0.05$

2 两组患者治疗前后肝功能及凝血功能比较(表 3) 治疗后中西医结合组 AST 自治疗 1 周后即开始显著下降,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.001$),

表 3 两组患者治疗前后肝功能及凝血功能比较 [P50(P25, P75)]

| 组别 | 例数 | 时间(周) | ALT(U/L) | AST(U/L) | TBIL($\mu\text{mol/L}$) | ALB(g/L) | PTA(%) |
|-------|------------------------|-------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------|
| 中西医结合 | 40 | 0 | 361.30(122.35,986.25) | 285.15(114.85,645.40) | 197.39 \pm 114.3 | 31.79 \pm 4.88 | 49.03 \pm 7.07 |
| | | 1 | 123.70(51.68,221.48) | 103.55(68.73,157.58)*** | 170.09 \pm 133.71 | 30.46 \pm 2.88 | 58.27 \pm 17.29* |
| | | 2 | 55.10(36.40,89.50)*** | 69.00(48.95,94.63)*** | 108.68 \pm 67.48* Δ | 31.96 \pm 3.10 | 62.90 \pm 18.02*** |
| | | 3 | 40.20(27.35,57.45)*** | 52.05(62.5,30.08)*** | 98.37 \pm 79.97* | 32.67 \pm 2.85 | 64.95 \pm 18.37*** |
| | | 4 | 32.40(20.10,47.58)*** | 50.70(32.0,72.5)*** | 84.42 \pm 60.82** | 35.37 \pm 5.11*** | 69.72 \pm 16.07*** |
| | | 6 | 30.00(18.0,42.0)*** | 63.85(36.88,77.43)*** | 75.40 \pm 69.82*** | 36.13 \pm 5.08*** | 75.75 \pm 16.90*** |
| | | 8 | 24.60(18.05,32.05)*** | 29.10(20.40,44.70)*** | 58.60 \pm 102.31*** | 38.29 \pm 5.81*** | 77.42 \pm 19.51*** |
| | | 西医对照 | 40 | 0 | 328.35(80.53,759.13) | 276.85(130.03,438.38) | 195.35 \pm 127.45 |
| 1 | 145.60(51.30,264.30) | | | 96.85(60.58,156.25) | 190.19 \pm 132.79 | 30.66 \pm 4.08 | 54.31 \pm 16.70 |
| 2 | 64.00(37.33,118.08)*** | | | 76.60(55.08,107.55)*** | 187.51 \pm 56.51 | 32.02 \pm 4.25 | 60.17 \pm 20.70** |
| 3 | 46.70(32.06,70.65)*** | | | 62.90(44.30,93.40)*** | 127.30 \pm 110.5** | 33.34 \pm 4.15 | 64.55 \pm 21.25*** |
| 4 | 39.60(31.35,65.45)*** | | | 56.85(42.53,86.70)*** | 111.40 \pm 117.6** | 35.67 \pm 5.33*** | 66.09 \pm 23.88*** |
| 6 | 39.00(25.93,51.33)*** | | | 53.85(35.05,77.53)*** | 95.05 \pm 100.37*** | 35.54 \pm 5.97** | 67.64 \pm 21.05*** |
| 8 | 31.50(20.88,42.23)*** | | | 35.90(25.80,67.50)*** | 64.34 \pm 96.29*** | 38.15 \pm 6.64*** | 71.84 \pm 24.84*** |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与西医对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

但与西医对照组同一时间点组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 2、3、4、6 及 8 周,中西医结合组 ALT、AST 均显著下降,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.001$),但与同一时间点西医对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);中西医结合组 TBIL 自治疗 2 周后显著下降,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),较同时间西医对照组明显降低($P < 0.05$);其余时间点,TBIL 两组较治疗前均显著下降,但与西医对照组同一时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

中西医结合组 PTA 自治疗 1 周后较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但与西医对照组同时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。ALB 两组间各时间段比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 两组患者各时间点中医证候评分比较(表 4) 两组治疗前中医证候评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。中西医结合组自治疗 2 周后,中医证候评分较治疗前均显著下降($P < 0.05$);西医对照组组治疗 4 周后,中医证候评分较治疗前均显著下降($P < 0.05$)。中西医结合组治疗 2 周时,中医证候评分较西医对照组显著下降($P < 0.05$)。

4 两组治疗前后 MELD 评分比较(表 5) 中西医结合组治疗后各时间点 MELD 评分均较治疗第 0 周下降($P < 0.05$),西医治疗组治疗第 4 周之后各时间点 MELD 评分较治疗第 0 周下降($P < 0.05$)。组间比较,治疗第 2、4、6、8 周中西医结合组 MELD 评分均较西医治疗组降低($P < 0.05$)。

表 4 两组患者中医证候评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间(周) | 中医证候评分 |
|-------|----|-------|----------------------------|
| 西医对照 | 40 | 0 | 23.48 ± 5.65 |
| | | 2 | 17.37 ± 5.54 |
| | | 4 | 13.24 ± 1.58* |
| | | 6 | 9.78 ± 2.03* |
| | | 8 | 7.24 ± 1.25** |
| 中西医结合 | 40 | 0 | 21.78 ± 3.89 |
| | | 2 | 13.89 ± 3.79* [△] |
| | | 4 | 11.18 ± 2.12* |
| | | 6 | 7.28 ± 1.81** |
| | | 8 | 6.18 ± 1.81** |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与西医对照组同时时间比较,[△] $P < 0.05$

表 5 两组患者 MELD 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间(周) | MELD 评分 |
|-------|----|-------|--------------------------|
| 西医对照 | 40 | 0 | 18.2 ± 4.6 |
| | | 2 | 17.2 ± 6.5 |
| | | 4 | 14.2 ± 5.5* |
| | | 6 | 13.7 ± 1.9* |
| | | 8 | 10.2 ± 1.2* |
| 中西医结合 | 40 | 0 | 17.5 ± 3.9 |
| | | 2 | 11.4 ± 4.3* [△] |
| | | 4 | 9.4 ± 4.0* [△] |
| | | 6 | 6.1 ± 4.4* [△] |
| | | 8 | 7.7 ± 3.3* [△] |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与西医对照组同时时间比较,[△] $P < 0.05$

5 不良反应 所有患者治疗期间检测肾功能及血常规、尿常规、便常规均未见明显异常,未出现明显不良反应。

讨 论

HBV-ACLF 治疗效果差的原因主要包括其突发性和不可预测性。若能够对患者进行早期预警,对出现肝衰竭病变趋势,即对肝衰竭高风险人群给予积极处理,则有机会通过临床干预手段防治疾病的发生和发展,降低慢加急性肝衰竭的发生率和病死率。但目前缺乏可早期预示疾病发生、发展的敏感、可靠和系统的指标和早期预警评分系统^[8-10]。本研究团队,率先建立 HBV-ACLF 早期风险预警模型,其中累计评分 4~7 分的患者为 ACLF 发生的高风险人群,模型的准确性优于 MELD 评分和 CTP 评分^[4]。目前针对 HBV-ACLF 高风险人群缺乏有效的早期干预措施。

肝衰竭可其归属于中医学“瘟黄”、“黄疸”等范畴。HBV-ACLF 高风险期概念的提出,体现了中医学“未病先防,既病防变”的思想。其治疗重点在于截断病势,扭转病情。分析其基本病机为湿热疫毒内蕴,熏

蒸肝胆,肝失疏泄,肠道不利,邪毒壅滞,不能外泄。因此,“肝胆湿热,毒瘀阻络”是 HBV-ACLF 高风险阶段的核心病机,中医辨证属肝胆湿热、邪毒蕴结证,予解毒凉血健脾方加减治疗。该方具有清热解毒、凉血活血、健脾化湿之效。方中以茵陈清热利湿退黄为君药。臣药以栀子苦寒清降,清热解毒、通利三焦;升麻辛甘微寒,具有清热解毒的功效。佐以牡丹皮、丹参,二者为对药共奏凉血活血之效,牡丹皮入肝经,清热凉血、活血散瘀以凉血为主;丹参祛瘀通经以活血为重,二者相辅相成协助君药达到退黄之效。藿香辛而微温,芳香化湿;黄芩具有清热燥湿、泻火解毒的功效。瘀热久羁,必伤阴津,佐以生地黄清热凉血生津,尤其对热邪极盛重伤津液者宜加大用量。肝病时肝强脾弱则脾土受病,佐以白术、茯苓健脾利湿使湿邪祛除,水谷精微得以布散。

本研究结果显示,治疗 1 周后中西医结合组进展为 ACLF 的比率低于西医对照组,治疗 2 周后中西医结合组治疗累积有效率高于西医对照组。治疗 2 周,中西医结合组患者中医证候评分明显低于西医对照组,提示基于解毒凉血健脾方的中西医结合方案是治疗 HBV-ACLF 高风险人群的有效方案,能降低患者的病情进展率,提高有效率,缓解患者症状。血清 TBIL 水平是反映肝细胞炎症、坏死的重要指标,也是判断患者预后的主要参考指标。中西医结合组 TBIL 自用药第 2 周即开始发挥作用,明显优于西医对照组,治疗 2 周即显效,提示解毒凉血健脾方能够促进患者黄疸的消退及肝脏功能的恢复。

MELD 评分是一个公认的较完善的预测终末期肝病患者的模型,MELD 评分范围 6~40 分,分数越高提示病情越重、预后越差。中西医结合组 MELD 评分能够降低,治疗早期即显示疗效,治疗 2 周后明显低于西医治疗组,基于解毒凉血健脾法的中西医结合治疗方案对病情处于这个阶段的患者能够顿挫病势、阻断疾病进展、改善症状和提高患者的生存率。

综上所述,基于解毒凉血健脾法的中西医结合治疗方案能降低 HBV-ACLF 高风险人群的病情进展率,提高治疗有效率,改善患者预后。因本研究纳入例数有限,且为单中心随机对照临床研究,后续本研究团队将继续扩大样本量、开展多中心试验进一步验证。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华

- 医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 177-183.
- [2] Zhang XQ, Jiang L, You JP, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. Hepatol Res, 2011, 41(1): 46-53.
- [3] 刘明, 张绪清, 毛青. 慢加急性肝衰竭前期的概念及预警模型[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(10): 732-734.
- [4] Gao FY, Sun L, Ye XQ, et al. Development and validation of a prognostic model for acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(6): 669-678.
- [5] 周仲瑛主编. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 277-279.
- [6] 郑筱萸主编. 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: 361-390.
- [7] Lee YM, Fernandes M, Dac M, et al. The MELD score may help to determine optimum time for liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2004, 36(10): 3057-3059.
- [8] 倪清涛, 杨永峰. 肝衰竭预后模型研究新进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(4): 500-504.
- [9] 张静, 周新民. 肝衰竭的病情评估及预后判断[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1673-1677.
- [10] Liu H, Zhang H, Wan G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. J Viral Hepatol, 2014, 21(7): 499-507.

(收稿: 2019-03-11 在线: 2019-11-04)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2020 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2002—2017 年 15 次被评为“百种中国杰出学术期刊”;2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”,2018 年共计 22 篇论文入选“F5000 中国精品科技期刊顶尖学术论文”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目;2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价: 30.00 元/期。全年定价: 360.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370,国内统一刊号: CN 11-2787/R,国内邮发代号: 2-52,国外代号: M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码: 100091;电话: 010-62886827, 62876547, 62876548;传真: 010-62876547-815;E-mail: cjim@cjim.cn;网址: http://www.cjim.cn。