

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.01.011

解毒凉血利湿方加减联合西药治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期 30 例临床观察

刘慧敏, 高方媛, 江宇泳, 王宪波*

(首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心, 北京市朝阳区京顺东街 8 号, 100015)

摘要 目的 观察基于解毒凉血利湿法的中西医结合方案治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期患者的疗效。方法 63 例乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期患者随机分为中西医结合组 30 例, 西医对照组 33 例。西医对照组给予西医综合治疗, 中西医结合组在此基础上加用解毒凉血利湿方, 治疗 4 周, 随访 8 周。分别检测治疗前后不同时间两组患者肝功能、凝血功能指标, 统计治疗后不同时间两组患者进展为慢加急性肝衰竭的例数和累积有效的例数, 并据此计算病情进展率、治疗累积有效率。结果 治疗 2、3、4 周及随访 2、4 周中西医结合组病情进展率均为 6.67%, 西医对照组均为 24.24%; 治疗 2 周中西医结合组治疗累积有效率为 70.00%, 西医对照组为 45.45%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组患者治疗 2 周丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶下降, 中西医结合组治疗 2 周总胆红素 (TbIL)、总胆汁酸 (TBA), 随访 8 周碱性磷酸酶, 随访 2、4、8 周谷氨酰转肽酶下降; 与西医对照组比较, 中西医结合组治疗 2 周及 3 周 TbIL、TBA 降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.05$)。与治疗前比较, 中西医结合组治疗 4 周及随访 4、8 周白细胞及中性粒细胞计数 (NC) 下降, 治疗 2 周中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 下降; 与西医对照组比较, 治疗 1、2 周中西医结合组 NC 及 NLR 下降, 随访 4、8 周淋巴细胞计数升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 基于解毒凉血利湿法的中西医结合治疗方案能降低乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期患者的病情进展率, 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; 解毒; 凉血; 利湿; 肝功能; 凝血功能

乙型肝炎病毒 (HBV) 慢性感染者每年约有 30% 会自发出现肝炎急性加重; 此外, 患者自行停药、病毒变异或重叠其他嗜肝病毒感染等均可导致慢性 HBV 感染者发生慢性乙型肝炎急性加重, 其中部分患者进展为慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) [1]。近些年国内外学者提出了慢加急性肝衰竭前期这一特殊的疾病状态, 并对其概念、早期预警等开展了相关研究 [2]。鉴于此, 我们采用随机对照临床研究方法, 对基于解毒凉血利湿法的中西医结合方案治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期患者的疗效和安全性进行了研究。

基金项目: 国家自然科学基金 (81503428); 首都卫生发展科研专项 (2016-4-2172); 北京市卫生优秀人才培养资助 (2015000021469G203); 北京市医院管理局重点医学专业发展计划 (ZYLX201707); 北京市医院管理局“青苗”计划 (QML20161804)

* 通讯作者: wangxianbo638@163.com, (010) 84322301

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参考《肝衰竭诊疗指南》[3] 中乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期的诊断标准制定。中医辨证标准依据《中医内科学》[4] 中黄疸的辨证并结合临床实践辨证属肝胆湿热、毒邪蕴结证。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; 年龄 18~65 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并其他慢性肝病及重叠其他嗜肝病毒感染; 有其他脏器原发性疾病者; 精神病患者, 妊娠期及哺乳期妇女; 不能配合中药治疗者。

1.4 一般资料

采用开放式随机对照试验, 纳入首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日诊断符合乙型肝炎慢加急

性肝衰竭前期的住院患者 63 例。采用不透光的密封信封隐藏随机分组方案。中西医结合组 30 例,男 26 例,女 4 例; 年龄 25 ~ 62 岁, 平均 (45.00 ± 14.13) 岁; 病程 10 ~ 32 天, 平均 (14.34 ± 6.25) 天。西医对照组 33 例, 男 27 例, 女 6 例; 年龄 23 ~ 64 岁, 平均 (47.09 ± 13.67) 岁; 病程 7 ~ 35 天, 平均 (17.22 ± 5.67) 天。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

西医对照组: 给予西医内科综合治疗, 予静脉滴注以下药物: 注射用复方甘草酸苷 (瑞阳制药有限公司, 批号 17032312) 200 mg, 每日 1 次; 注射用还原型谷胱甘肽 (重庆药友制药有限责任公司, 批号 17231990) 1.2 g, 每日 1 次; 多烯磷脂酰胆碱注射液 (成都天台山制药有限公司, 批号 170524) 697.5 mg, 每日 1 次; 符合抗病毒治疗标准者使用恩替卡韦分散片 (正大天晴药业集团股份有限公司, 批号 170419101) 0.5 mg, 每日 1 次。

中西医结合组: 在西医内科综合治疗基础上再给予解毒凉血利湿方, 处方: 茵陈 15 g, 栀子 15 g, 黄芩 15 g, 升麻 15 g, 龙胆 15 g, 车前子 30 g, 生地 15 g, 泽泻 15 g, 牡丹皮 15 g, 丹参 15 g, 白术 15 g, 茯苓 15 g。中药饮片由北京人卫中药饮片厂生产。每日 1 剂, 由北京地坛医院药剂室统一煎取 300 ml, 早、晚餐后 40 ~ 60 min 服用, 每次 150 ml。随症加减: 兼肝郁脾虚者, 加枳壳 15 g、党参 15 g、黄芪 15 g; 湿邪困脾者, 加厚朴 15 g、陈皮 15 g、薏苡仁 15 g; 气滞血瘀者, 加枳壳 15 g、川芎 15 g、郁金 15 g; 伴食欲不振、消化功能差者, 加鸡内金 15 g、焦三仙各 15 g; 脘腹胀满、大便不通者, 加瓜蒌 15 g、木香 15 g; 有腹水者, 加白茅根 30 g、车前子 15 g; 黄疸消退缓慢者, 加金钱草 30 g, 茵陈加倍。

两组患者均治疗 4 周, 随访 8 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要疗效指标 观察治疗 1、2、3、4 周及随访 2、4 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)。治疗有效率标准参照《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 [血清总胆红素 (TbIL) 降至正常的 5 倍以下, 凝血酶原活动度 (PTA) > 40% 或中性粒细胞与淋巴细胞比值 (INR) < 1]。

2.2.2 次要疗效指标 治疗前及治疗后 1、2、3、4 周, 随访 2、4、8 周时检测两组患者 TbIL、白蛋白 (ALB)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、PTA、总胆汁酸 (TBA)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、碱性磷酸酶 (ALP)、白细胞 (WBC)、中性粒细胞计数 (NC)、淋巴细胞计数 (LC)、NLR。

2.2.3 安全性指标 治疗期间每周复查肾功能, 血、尿、便常规, 血糖等。以上检测时间点为治疗前至结束随访时。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件, 计量资料符合正态分布者采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 非正态性分布者采用 Mann-Whitney U 秩和检验, 计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 两组患者病情进展率及治疗累积有效率比较

表 1 示, 治疗 2 周后中西医结合组病情进展率为 6.67%, 西医对照组为 24.24%, 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 ($P > 0.05$)。治疗 2 周后中西医结合组治疗累积有效率为 70.00%, 西医对照组为 45.45%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其余各时间点两组治疗累积有效率比较差

表 1 治疗后不同时间两组乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期患者病情进展率及治疗累积有效率比较 (%)

时间	病情进展率			治疗累积有效率		
	中西医结合组 (30 例)	西医对照组 (33 例)	P 值	中西医结合组 (30 例)	西医对照组 (33 例)	P 值
治疗 1 周	6.67	21.21	0.198	40.00	24.24	0.180
治疗 2 周	6.67	24.24	0.118	70.00	45.45	0.049
治疗 3 周	6.67	24.24	0.118	73.33	66.67	0.565
治疗 4 周	6.67	24.24	0.118	76.67	69.70	0.534
随访 2 周	6.67	24.24	0.118	83.33	72.73	0.312
随访 4 周	6.67	24.24	0.118	86.67	75.76	0.435

异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后肝功能及凝血功能比较

表 2 示, 治疗后中西医结合组和西医对照组 ALT、AST 均下降, 两组在治疗 2 周开始明显下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 同一时间点组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 2 周中西医结合组 TBIl、TBA 开始较治疗前下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 西医对照组治疗 4 周 TBIl、TBA 开始较治疗前降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗 2 周及第 3 周中西医结合组 TBIl、TBA 较西医对照组明显降低 ($P < 0.05$)。随访 2、4、8 周, 中西医结合组 TBIl、TBA 与西医对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中西医结合组 ALP 在随访 8 周、GGT 在随访 2、4、8 周时较治疗前明显下降 ($P <$

0.05), PTA 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。西医对照组 GGT 随访 4、8 周较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。GGT、ALP 及 PTA 两组间比较均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 WBC、NC、LC、NLR 比较

表 3 示, 治疗 4 周及随访 4、8 周时, 中西医结合组患者 WBC 及 NC 均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$); 西医对照组 WBC 在随访 4、8 周, NC 在治疗 4 周及随访 2、4、8 周时与本组治疗前比较明显下降 ($P < 0.05$)。中西医结合组治疗 2 周开始 NLR 较治疗前明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 西医对照组治疗 4 周开始较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。治疗 1、2 周时, 中西医结合组与西医对照组比较 NC 及 NLR 显著下降 ($P < 0.05$)。随访 4、8 周时中西医结合组较西医对照组 LC 明显升高 ($P < 0.05$)。

表 2 两组乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期患者治疗前后不同时间肝功能及凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBIl ($\mu\text{mol/L}$)
中西医结合组	治疗前	30	723.13 $\pm$ 690.52	616.96 $\pm$ 688.36	33.23 $\pm$ 4.34	190.35 $\pm$ 89.48
	治疗 1 周	30	571.59 $\pm$ 128.88	511.21 $\pm$ 68.37	32.50 $\pm$ 4.63	186.46 $\pm$ 104.76
	治疗 2 周	30	364.75 $\pm$ 39.60*	369.91 $\pm$ 41.81*	33.43 $\pm$ 4.84	108.89 $\pm$ 64.89* Δ
	治疗 3 周	30	192.72 $\pm$ 22.57*	189.30 $\pm$ 33.60*	33.72 $\pm$ 3.46	92.68 $\pm$ 97.91* Δ
	治疗 4 周	30	76.46 $\pm$ 25.19**	81.33 $\pm$ 29.72**	36.53 $\pm$ 4.93	86.37 $\pm$ 80.12*
	随访 2 周	30	29.25 $\pm$ 15.27**	53.21 $\pm$ 38.08**	36.99 $\pm$ 5.25	74.20 $\pm$ 96.99*
	随访 4 周	30	28.07 $\pm$ 18.06**	42.12 $\pm$ 47.51**	39.06 $\pm$ 5.28	50.73 $\pm$ 56.25**
	随访 8 周	30	29.68 $\pm$ 19.37**	47.86 $\pm$ 37.47**	37.86 $\pm$ 8.81	22.67 $\pm$ 11.15**
西医对照组	治疗前	30	616.96 $\pm$ 688.36	690.46 $\pm$ 150.07	31.93 $\pm$ 5.44	205.73 $\pm$ 26.73
	治疗 1 周	30	581.21 $\pm$ 169.90	543.94 $\pm$ 111.84	32.16 $\pm$ 4.93	219.52 $\pm$ 55.47
	治疗 2 周	30	367.74 $\pm$ 40.44*	383.19 $\pm$ 45.28*	33.58 $\pm$ 5.57	192.23 $\pm$ 55.64
	治疗 3 周	30	148.42 $\pm$ 25.06*	174.43 $\pm$ 39.67*	34.31 $\pm$ 4.59	160.67 $\pm$ 75.95
	治疗 4 周	30	72.91 $\pm$ 20.81**	80.79 $\pm$ 32.28**	35.88 $\pm$ 6.45	119.89 $\pm$ 62.78*
	随访 2 周	30	36.49 $\pm$ 16.16**	62.28 $\pm$ 28.84**	34.81 $\pm$ 5.68	99.36 $\pm$ 55.99**
	随访 4 周	30	34.74 $\pm$ 17.79**	55.80 $\pm$ 32.00**	38.72 $\pm$ 6.83	69.13 $\pm$ 80.60**
	随访 8 周	30	28.94 $\pm$ 14.15**	44.78 $\pm$ 27.25**	38.59 $\pm$ 6.42	34.04 $\pm$ 25.11**
组别	时间	例数	ALP (U/L)	GGT (U/L)	TBA ($\mu\text{mol/L}$)	PTA (%)
中西医结合组	治疗前	30	116.50 $\pm$ 34.57	152.01 $\pm$ 89.52	228.54 $\pm$ 89.82	48.27 $\pm$ 7.11
	治疗 1 周	30	114.76 $\pm$ 28.00	148.43 $\pm$ 94.90	163.04 $\pm$ 152.34	55.09 $\pm$ 19.26
	治疗 2 周	30	109.03 $\pm$ 34.43	132.41 $\pm$ 120.60	102.24 $\pm$ 101.77** Δ	69.95 $\pm$ 18.72
	治疗 3 周	30	91.81 $\pm$ 42.07	100.45 $\pm$ 73.26	79.00 $\pm$ 61.48* Δ	71.78 $\pm$ 17.26
	治疗 4 周	30	95.44 $\pm$ 33.79	100.79 $\pm$ 47.77	56.88 $\pm$ 56.12*	76.01 $\pm$ 15.91
	随访 2 周	30	93.22 $\pm$ 48.11	89.13 $\pm$ 48.57*	41.53 $\pm$ 75.82**	78.08 $\pm$ 16.11
	随访 4 周	30	89.12 $\pm$ 39.84	66.60 $\pm$ 37.43*	39.83 $\pm$ 30.31**	78.99 $\pm$ 17.52
	随访 8 周	30	70.65 $\pm$ 64.41*	65.20 $\pm$ 34.65*	20.63 $\pm$ 32.37**	82.90 $\pm$ 16.33
西医对照组	治疗前	30	124.41 $\pm$ 43.66	130.37 $\pm$ 119.40	244.84 $\pm$ 96.97	49.66 $\pm$ 6.57
	治疗 1 周	30	114.87 $\pm$ 31.88	108.62 $\pm$ 66.01	221.62 $\pm$ 98.48	46.77 $\pm$ 19.74
	治疗 2 周	30	117.45 $\pm$ 38.76	81.15 $\pm$ 59.41	195.20 $\pm$ 106.33	53.96 $\pm$ 23.71
	治疗 3 周	30	113.34 $\pm$ 42.83	88.54 $\pm$ 70.71	163.27 $\pm$ 72.54	63.53 $\pm$ 23.04
	治疗 4 周	30	112.15 $\pm$ 50.10	85.26 $\pm$ 58.29	118.91 $\pm$ 87.89*	66.04 $\pm$ 20.87
	随访 2 周	30	117.77 $\pm$ 47.80	78.69 $\pm$ 64.90	78.00 $\pm$ 113.55*	68.35 $\pm$ 22.10
	随访 4 周	30	118.38 $\pm$ 52.93	67.25 $\pm$ 46.10*	52.81 $\pm$ 101.53*	69.75 $\pm$ 22.08
	随访 8 周	30	109.40 $\pm$ 35.89	62.37 $\pm$ 119.40*	27.79 $\pm$ 97.60**	76.62 $\pm$ 21.16

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; ALB, 白蛋白; TBIl, 总胆红素; ALP, 碱性磷酸酶; GGT, 谷氨酰转肽酶; TBA, 总胆汁酸; PTA, 凝血酶原活动度; 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, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期患者治疗前后不同时间 WBC、NC、LC 及 NLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	NC ($\times 10^9/L$)	LC ($\times 10^9/L$)	NLR
中西医结合组	治疗前	30	6.78 $\pm$ 5.09	3.53 $\pm$ 1.60	1.69 $\pm$ 0.60	3.81 $\pm$ 2.54
	治疗 1 周	30	6.40 $\pm$ 3.71	3.37 $\pm$ 3.61 $^{\Delta}$	1.59 $\pm$ 0.63	2.37 $\pm$ 1.39 $^{\Delta}$
	治疗 2 周	30	5.52 $\pm$ 1.54	3.10 $\pm$ 1.36 $^{\Delta}$	1.65 $\pm$ 0.53	2.06 $\pm$ 1.15 $^{* \Delta}$
	治疗 3 周	30	5.69 $\pm$ 1.80	3.21 $\pm$ 1.47	1.71 $\pm$ 0.65	1.88 $\pm$ 0.91 *
	治疗 4 周	30	4.98 $\pm$ 1.41 *	2.48 $\pm$ 0.70 *	1.87 $\pm$ 0.59	1.48 $\pm$ 0.66 *
	随访 2 周	30	4.68 $\pm$ 1.82 *	3.66 $\pm$ 1.22	2.07 $\pm$ 0.67	1.74 $\pm$ 0.94 *
	随访 4 周	30	4.93 $\pm$ 1.10 *	2.54 $\pm$ 0.62 *	1.95 $\pm$ 0.79 $^{\Delta}$	1.60 $\pm$ 0.82 *
	随访 8 周	30	5.04 $\pm$ 1.24 *	2.57 $\pm$ 0.77 *	1.98 $\pm$ 0.73 $^{\Delta}$	1.38 $\pm$ 0.61 $^{* *}$
西医对照组	治疗前	30	5.52 $\pm$ 1.84	3.70 $\pm$ 1.61	1.62 $\pm$ 0.55	4.06 $\pm$ 3.53
	治疗 1 周	30	5.96 $\pm$ 2.61	4.12 $\pm$ 2.43	1.38 $\pm$ 1.16	4.09 $\pm$ 6.76
	治疗 2 周	30	4.52 $\pm$ 1.79	4.53 $\pm$ 10.87	1.68 $\pm$ 1.26	3.46 $\pm$ 5.93
	治疗 3 周	30	5.68 $\pm$ 2.72	3.98 $\pm$ 2.33	1.47 $\pm$ 0.73	2.50 $\pm$ 2.52
	治疗 4 周	30	4.77 $\pm$ 1.99	2.72 $\pm$ 1.66 *	1.79 $\pm$ 1.01	2.28 $\pm$ 1.12 *
	随访 2 周	30	4.63 $\pm$ 2.23	2.61 $\pm$ 1.83 *	1.50 $\pm$ 0.80	2.43 $\pm$ 2.94 *
	随访 4 周	30	4.12 $\pm$ 1.52 *	2.31 $\pm$ 1.09 *	1.48 $\pm$ 0.88	2.46 $\pm$ 2.74 *
	随访 8 周	30	3.40 $\pm$ 1.38 *	2.87 $\pm$ 0.87 *	1.23 $\pm$ 0.47	1.69 $\pm$ 0.93 *

注: WBC, 白细胞; NC, 中性粒细胞计数; LC, 淋巴细胞计数; NLR, 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 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, $^{\Delta} P < 0.05$

3.4 不良反应

中西医结合组 2 例患者诉服用中药后恶心, 但未呕吐, 继续坚持服用后症状逐渐缓解。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。

4 讨论

ACLF 可归属于中医学“瘟黄”“黄疸”等范畴。《素问·玉机真脏论》云“湿热相交, 民当病瘴。”张仲景曰“瘀热以行, 身必发黄。”疾病初期, 湿热疫毒熏蒸肝胆, 肝失疏泄, 胆汁排泄不循常道而浸渍于肌肤致身目发黄; 久之则湿热壅滞、瘀阻脉络, 热毒化火变证丛生。因此, “肝胆湿热, 毒瘀阻络”是乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期阶段的核心病机, 中医辨证属肝胆湿热、邪毒蕴结证, 我们予解毒凉血利湿方加减治疗。该方具有清热解毒、凉血活血、健脾利湿之效。《本草经疏》中记载茵陈能“治通身发黄, 小便不利”, 兼以“除湿散热结”, 因此, 方中以茵陈清热利湿退黄为君药。臣药以龙胆入肝胆经, 专清肝胆之火, 以大苦大寒之黄芩清上焦之火, 栀子苦寒清降, 清热解毒、通利三焦。依据“黄疸乃邪气所败之血”理论, 方中以牡丹皮、丹参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。瘀热久羁, 必伤阴津, 佐以生地清热凉血生津, 尤其对热邪极盛重伤津液者宜加大用量。以车前子、泽泻利湿通淋, 协助茵陈使

湿热浊毒从小便而解。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 2 周后中西医结合组进展为 ACLF 的比率低于西医对照组, 中西医结合组治疗累积有效率高出西医对照组。提示基于解毒凉血利湿法的中西医结合方案是治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期的有效方案, 能降低患者的病情进展率, 提高有效率。血清 TBiL 水平和 PTA 是反映肝细胞炎症、坏死和肝脏合成功能的重要指标, 也是判断患者病情轻重及预后的主要参考指标。中西医结合组 TBiL、TBA 较西医对照组下降快, 治疗 2 周即显效, 治疗 2 周和 3 周时与西医对照组比较亦显著降低, 提示解毒凉血利湿方能够促进患者黄疸的消退及肝脏功能的恢复。

本课题组前期研究结果显示, NLR 与 ACLF 患者的预后密切相关, 是一个预测 ACLF 患者预后的独立危险因素^[4]。NLR 值越高, 患者病情越重, 病死率越高。此外, 通过进一步研究发现 NLR 亦与慢性乙型肝炎重症化密切相关, NLR 值越高, 急性发病的慢性乙型肝炎患者发生 ACLF 的风险越高^[5]。外周血中性粒细胞及淋巴细胞的变化反映了机体的免疫失衡和炎症状态, 因此, 调节中性粒细胞与淋巴细胞比率可能会改变宿主的免疫和炎症状态^[6-8]。本研究结果显示, 中西医结合组在治疗 4 周时 WBC 及 NC 水平较治疗前显著下降, 治疗 1 周和 2 周后中西医结合组患者 NLR 显著低于西医治疗组, 这可能是解毒凉血利湿方在疾病早期通过

调节免疫、改善肝细胞的炎症损伤状态发挥抑制肝细胞凋亡、阻止病情进展的机制之一。

综上所述, 基于解毒凉血利湿法的中西医结合治疗方案能降低乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期患者的病情进展率, 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, 仍然需要扩大样本量、开展多中心试验继续验证。

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] 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.

- [3] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 277-286.
- [4] 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 Hepat, 2014, 21(7): 499-507.
- [5] KIM WH, PARK JY, OK SH, et al. Association between the neutrophil/lymphocyte ratio and acute kidney injury after cardiovascular surgery: a retrospective observational study [J]. Medicine, 2015, 94(43): 1867-1869.
- [6] ZHANG Y, WU W, DONG L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis [J]. Medicine, 2016, 95(37): 4746-4749.

Clinical Observation on 30 Cases of Hepatitis B at Early Stage of Acute-on-chronic Liver Failure Treated by Modified *Jiedu Liangxue Lishi Fang* (解毒凉血利湿方) Combined with Western Medicine

LIU Huimin, GAO Fangyuan, JIANG Yuyong, WANG Xianbo

(Integrative Medicine Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100015)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of integrative Chinese and western medicine treatment program based on the method of resolving toxin, cooling the blood and draining dampness in the treatment of patients with hepatitis B and acute-on-chronic liver failure at early stage. **Methods** Sixty-three patients with hepatitis B and acute-on-chronic liver failure at early stage were randomized into integrative medicine group (30 cases) and western medicine control group (33 cases). The western medicine control group was given comprehensive treatment of western medicine, in addition, the integrative medicine group was given *Jiedu Liangxue Lishi Fang* (toxin resolving, blood cooling and dampness draining decoction, 解毒凉血利湿方) for 4 weeks and the patients were followed up for 8 weeks. The changes of hepatic function and coagulation function indexes in both groups before and after treatment were detected. The number of cases progressing to acute-on-chronic liver failure and the cumulative effective cases at different time after treatment were counted, based on which the disease progression rate and the cumulative effective rate were calculated. **Results** The progression rates of the integrative medicine group were all 6.67% in the 2nd, 3rd, 4th week and the 2nd and 4th follow-up week, respectively, while that of the western medicine treatment group was 24.24%. The cumulative effective rate of the integrative medicine group was 70.00% in the 2nd week while that of the western medicine control group was 45.45%, with significant difference between groups ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase decreased in both groups in the 2nd week, while in the integrative medicine group, total bilirubin (TbIL) and total bile acid (TBA) in the 2nd week, alkaline phosphatase in the 8th follow-up week and glutamyl-transpeptidase in the 2nd, 4th and 8th follow-up weeks decreased; compared with the western medicine control group, the TBIL and TBA in the integrative medicine group decreased in the 2nd and 3rd weeks ($P < 0.05$ or $P < 0.05$). Compared with those before treatment, the white cell count and neutrophil count (NC) decreased in the integrative medicine group in the 4th week and the 4th and 8th follow-up weeks after treatment, and the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) decreased in the 2nd week; compared with those in the western medicine control group, the NC and NLR in the integrative medicine group decreased in the 1st and 2nd weeks after treatment, and the lymphocyte count increased in the 4th and 8th follow-up weeks ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The integrative medicine treatment program combined Chinese and western medicine based on the method of resolving toxin, cooling the blood and draining dampness can reduce the progression rate of hepatitis B patients with acute-on-chronic liver failure in early stage, improve the treatment efficiency and improve the prognosis of patients.

Keywords hepatitis B; acute-on-chronic liver failure; resolving toxin; cooling the blood; draining dampness; liver function; coagulation function

(收稿日期: 2017-06-30; 修回日期: 2017-08-24)

编辑: 叶 晨