

中医多途径给药对乙型肝炎慢加急性肝衰竭 西医常规疗法的增效作用

党中勤^{1*} 杨国红² 马应杰³ 赵长普¹ 余金钟¹ 席玉红¹ 王红霞¹

(1. 河南省中医院肝胆脾胃病科, 河南省郑州市东风路 6 号, 450002;

2. 河南中医学院第一附属医院; 3. 郑州人民医院)

基金项目: 河南省中医药继承与创新专项课题(豫中医业(2007)9 号)

* 通讯作者: dzhqin@126.com, 13653717369

[摘要] 目的 研究中医多途径给药对乙型肝炎慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)西医常规疗法的增效作用。方法 将 84 例 HBV-ACLF 患者随机分为治疗组和对照组各 42 例, 对照组采用西医常规疗法, 治疗组在对照组基础上加用中医多途径给药, 茵虎颗粒每日 1 剂, 每次 200ml, 早晚 2 次口服; 退黄灌肠液每日 1 剂, 每次 200ml, 每日 2 次高位保留灌肠。两组均以 1 个月为 1 个疗程, 2 个疗程后比较两组患者临床疗效、难治性并发症发生率、人工肝治疗次数、患者住院时间, 并于治疗前后检测患者肝功能、凝血酶原活动度(PTA)及血氨(AMON)水平。结果 治疗组总有效率为 82.93%, 对照组总有效率为 62.50%, 治疗组总有效率明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组肝功能、PTA 及 AMON 均有明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组对各项指标的改善明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组出现难治性并发症、住院治疗时间及应用人工肝治疗次数均明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 中医多途径给药对西医常规疗法治疗 HBV-ACLF 有显著增效作用。

[关键词] 乙型肝炎; 慢加急性肝衰竭; 茵虎颗粒; 退黄灌肠液; 灌肠疗法

Synergistic Effect of Multi-Ways Chinese Medication on Routine Therapy for Hepatitis B Virus Related Acute-On-Chronic Liver Failure

DANG Zhongqin¹, YANG Guohong², MA Yingjie³, ZHAO Changpu¹, YU Jinzhong¹, XI Yuhong¹, WANG Hongxia¹

(1. Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM; 3. People's Hospital of Zhengzhou)

ABSTRACT Objective To study the synergistic effect of multi-ways Chinese medication on routine therapy for hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** Eighty four cases of HBV-ACLF were randomized into treatment group and control group, with 42 in each. The control group was given conventional therapy and the treatment group was added with multi-way Chinese medication, i. e. Yinhu Granules [granules of Yinchen (*Herba Artemisiae Scopariae*) and Huzhang (*Rhizoma et Radix Polygoni Cuspidati*)] one dose daily, taken orally in the morning and evening, and Tuihuang Enema (jaundice-abating enema) one dose each day for high retention enema twice. One treatment course lasted for one month. The effect was observed after 2 courses of treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group and control group was 82.93% and 62.50% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). The liver function, prothrombin activity (PTA) and ammonia (AMON) were significantly improved in both groups after treatment ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The refractory complications, hospitalization times and the times of artificial liver treatment were significantly reduced in the treatment group, with significant difference between groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The multi-ways Chinese medication has obvious synergistic effect for HBV-ACLF on the basis of conventional therapy.

Keywords hepatitis B; acute-on-chronic liver failure; Yinhu Granules [granules of Yinchen (*Herba Artemisiae Scopariae*) and Huzhang (*Rhizoma et Radix Polygoni Cuspidati*)]; Tuihuang Enema (jaundice-abating enema); enema therapy

肝功能衰竭(肝衰竭)是临床常见的严重肝病症候群,病情呈进行性恶化,病死率较高,在我国主要的病因是乙型肝炎病毒^[1],临床上以乙型肝炎慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)最为常见,多采用综合方法治疗。我们前期研究初步证实,对于湿热毒盛证 HBV-ACLF,若在西医常规疗法的基础上加用辨证中药口服及高位保留灌肠,可显著提高抢救成功率^[2]。为了进一步探讨其作用机制,我们采用中医

多途径给药联合西医常规疗法治疗本病,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准及中医辨证标准

HBV-ACLF 西医诊断标准:参照《肝衰竭诊疗指南》^[3]中乙型肝炎慢加急性肝衰竭诊断标准制定:①有慢性乙型肝炎病史;②极度乏力,有明显的消化道症状;③黄疸迅速加深,血清总胆红素(TBiL) >

正常值上限 10 倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$; ④凝血酶原时间明显延长, 凝血酶原活动度 (PTA) $\leq 40\%$ 并排除其他原因者。

中医辨证标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] 黄疸阳黄之湿热毒盛证制定: ①主症: 发病急骤, 黄疸深重, 或见神昏谵语, 或有出血表现 (吐血、衄血、便血、肌肤瘀斑); ②次症: 极度乏力, 极度纳差, 恶心呕吐, 高热烦渴; ③舌象: 舌质红绛, 苔黄而腻; ④脉象: 脉弦滑数。具备第①项及②、③、④项中任何 1 项, 即可诊断。

1.2 纳入标准

符合以上西医诊断标准和中医辨证标准; 年龄 18~65 岁; 病程 6 个月~20 年; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

①妊娠或哺乳期妇女; ②合并心血管、肺、肾和造血系统等严重原发性疾病以及精神病患者; ③亚急性肝衰竭晚期、慢性肝衰竭及肝癌患者; ④对本治疗方案不能耐受者。

1.4 一般资料

84 例病例来自 2008 年 12 月至 2011 年 12 月河南省中医院、河南中医学院第一附属医院及郑州市人民医院消化科住院患者。通过 SAS 9.1.3 统计软件将患者随机分为治疗组和对照组各 42 例, 治疗组脱落 1 例, 对照组脱落 2 例。治疗组 41 例中男 29 例, 女 12 例; 年龄 (39.6 ± 8.5) 岁; 病情分期: HBV-ACLF 早期 16 例, 中期 25 例; 病程 (12.6 ± 3.5) 年。对照组 40 例中男 27 例, 女 13 例; 年龄 (40.3 ± 9.2) 岁; 病情分期: HBV-ACLF 早期 16 例, 中期 24 例; 病程 (12.0 ± 3.8) 年。两组患者性别、年龄、病情分期、病程等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

该研究通过河南省中医药伦理委员会认证 (伦理证号: LL-08012)。对照组: 应用西医常规疗法: ①营养支持疗法: 静脉输注血制品, 同型血浆 200ml, 20% 人血白蛋白 (华兰生物工程股份有限公司生产, 国药准字: S19993024) 50ml, 均每周 2 次静脉滴注; ②护肝治疗: 复方甘草酸苷注射液 (日本米诺发源制药株式会社生产, 国药准字: J20080079) 100ml、门冬氨酸钾镁注射液 (杭州民生药业有限公司生产, 国药准字: H33020038) 20ml、注射用促肝细胞生长素 (威海赛洛金药业有限公司生产, 国药准

字: H20010003) 120 μg , 分别加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注, 每日 1 次; ③人工肝支持治疗 (血浆置换), 每次置换新鲜同型血浆 2000ml, 每周 1 次, 若血清 TBiL 低于正常高限值 10 倍, 即停止人工肝治疗。若聚合酶链反应 (PCR) 检测患者血清 HBV-DNA $> 1000 \text{IU/ml}$ 者, 加用恩替卡韦片 (中美上海施贵宝制药有限公司生产, 国药准字: H20052237) 0.5mg, 口服, 每日 1 次。

治疗组: 在对照组基础上, 加用中医辨证给药。

①茵虎颗粒, 组成: 茵陈 45g, 虎杖 25g, 赤芍 60g, 大黄 12g, 栀子 12g, 车前子 30g, 茯苓 30g, 猪苓 25g, 三七 (粉) 3g, 玉米须 30g, 每日 1 剂, 加温开水 400ml, 每次 200ml, 早晚 2 次冲服。②退黄灌肠液, 组成: 大黄 30g, 金钱草 60g, 枳实 25g, 厚朴 25g, 黄连 25g, 大腹皮 30g, 乌梅 25g, 每日 1 剂, 加温开水 400ml, 每次 200ml, 每日 2 次高位保留灌肠。以上中药配方颗粒由三九医药股份有限公司生产, 批号: 0810062。

两组均以 1 个月为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

2.2 观察指标和方法

观察指标: 治疗前后测定血清 TBiL、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血清白蛋白 (ALB)、血清胆碱酯酶 (CHE)、PTA、血氨 (AMON)、乙肝病毒 DNA 定量; 记录难治性并发症发生情况、住院时间及人工肝治疗次数。

检测方法: ①肝功能测定: 采用酶化学法, 用自动生化仪 (Olympus 640) 检测; ②PTA: 采用比浊法检测 (Sysmex 7000)。③AMON: 采用干化学试纸法 (Vitros 350)。④乙肝病毒 DNA 定量检测: 采用实时荧光定量 PCR 检测技术 (Stratagene Mx3000P, 检测下限值为 500IU/ml)。以上指标于治疗前后各检测 1 次。

2.3 疗效标准

参考文献^[4]制定: 显效: 症状、体征消失或基本消失, 并发症治愈, 肝功能明显好转, 血清 TBiL 小于正常值上限的 5 倍, PTA $> 40\%$, 随访 3 个月, 病情稳定; 有效: 症状、体征减轻, 并发症明显好转, TBiL 较治疗前下降 50% 以上, PTA 较治疗前升高 15% 以上; 无效: 未达以上标准或者死亡。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据。两组率的比较用 χ^2 检验; 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

表1 两组患者治疗前后肝功能指标、PTA及AMON水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TBiL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	CHE(KU/L)	PTA(%)	AMON($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	治疗前	41	358.3 $\pm$ 126.3	324.2 $\pm$ 182.1	246.2 $\pm$ 152.4	30.2 $\pm$ 4.6	2.64 $\pm$ 0.55	26.4 $\pm$ 7.5	97.5 $\pm$ 31.5
	治疗后	41	106.5 $\pm$ 72.5** $\Delta\Delta$	72.6 $\pm$ 28.5** Δ	94.8 $\pm$ 24.6** Δ	39.8 $\pm$ 1.9** Δ	5.85 $\pm$ 1.90** Δ	47.5 $\pm$ 18.4** Δ	60.3 $\pm$ 21.8** Δ
对照组	治疗前	40	356.4 $\pm$ 108.4	320.5 $\pm$ 186.4	251.6 $\pm$ 157.3	30.8 $\pm$ 4.5	2.57 $\pm$ 0.64	27.1 $\pm$ 7.8	96.5 $\pm$ 32.1
	治疗后	40	162.4 $\pm$ 77.1*	98.4 $\pm$ 32.2**	106.2 $\pm$ 28.5**	37.2 $\pm$ 2.1*	3.90 $\pm$ 1.76*	60.2 $\pm$ 18.6**	75.2 $\pm$ 22.4*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$,** $P<0.05$;与对照组治疗后比较; $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组41例,显效16例,有效18例,无效7例,总效率为82.92%;对照组40例,显效9例,有效16例,无效15例,总效率为62.50%。治疗组疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后肝功能指标、PTA及AMON水平比较

表1示,治疗后两组肝功能、PTA及AMON均有明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗组对各项指标的改善明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.3 两组患者难治性并发症发生率比较

表2示,治疗后治疗组患者难治性并发症感染、出血、肝性脑病及肝肾综合征发生率均明显低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组患者治疗后难治性并发症发生率比较[例(%)]

组别	例数	感染	出血	肝性脑病	肝肾综合征
治疗组	41	6(14.6)	7(17.1)	6(14.6)	3(7.3)
对照组	40	10(25.0)	11(27.5)	10(25.0)	7(17.5)

3.4 两组患者住院时间及人工肝治疗次数比较

表3示,治疗组住院时间及人工肝治疗次数均明显低于对照组($P<0.05$)。

表3 两组患者住院时间及人工肝治疗次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	住院时间(天)	人工肝治疗(次)
治疗组	41	52.0 $\pm$ 18.2*	3.2 $\pm$ 2.3*
对照组	40	56.8 $\pm$ 17.4	4.5 $\pm$ 2.7

注:与对照组比较,* $P<0.05$

4 讨论

HBV-ACLF病情危笃,按其临床表现,可归属中医“肝瘟”、“急黄”、“血证”、“臌胀”等范畴,中医认为其病因为感受湿热疫毒之邪,主要病机为毒热炽盛,湿浊内闭,脉络瘀阻^[1]。湿热疫毒阻滞中焦,则熏蒸肝胆,或热毒炽盛,内陷心包,或湿热疫毒化火,灼伤血络,迫血妄行,甚者肝、脾、肾俱伤。肝失疏泄,脾失健运,肾失开阖,气、血、水及湿热浊邪停聚腹中而形成臌胀,进而气机升降失常,上下不通而出

现关格危象。

茵虎颗粒具有清热利湿、化瘀解毒、利胆退黄的作用。既往研究显示,茵虎颗粒对于重型肝炎的治疗具有显著疗效^[2]。另有研究表明,退黄灌肠液高位保留灌肠在高黄疸肝炎的治疗中具有独特疗效,能够起到通腑泄浊、利湿解毒以及退黄醒脑作用^[5]。史文丽等^[6]亦认为,解毒通腑中药灌肠能够抑制肠道菌群生长,减少内毒素、血氨等毒素的生成与吸收,从而达到通腑保肝、通腑开窍的作用。

本研究将茵虎颗粒口服和退黄灌肠液保留灌肠两种方法同时运用在HBV-ACLF治疗中,结果表明,中医多途径给药配合西医常规疗法治疗HBV-ACLF,能够顿挫病势,阻止肝细胞进一步坏死,促进肝脏功能的恢复,加速黄疸消退,降低AMON并改善凝血功能;可以显著改善患者的临床症状及体征;减少患者难治性并发症的发生率,提示中医多途径给药对于西医常规疗法治疗HBV-ACLF有明显的增效作用。此外,与对照组比较,该方案能够减少人工肝治疗次数,节省血浆,缩短患者住院治疗时间,降低医疗费用。

参考文献

- [1] 谭善忠,谢碧红,常家宝,等.中药高位保留灌肠联合西药治疗慢性乙型肝炎肝功能衰竭湿热发黄证患者近期疗效[J].中医杂志,2011,52(13):1119-1121.
- [2] 党中勤,席玉红.中药配合人工肝支持系统治疗重型肝炎56例疗效观察[J].四川中医,2006,24(4):47-48.
- [3] 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,2006,14(9):643-646.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:383-385.
- [5] 党中勤,王宇亮,张玉峰,等.中西医结合治疗重型肝炎优化方案研究[J].世界中西医结合杂志,2008,3(5):278-280.
- [6] 史文丽,孙永强,张强.中医药防治乙型肝炎肝功能衰竭发生机制中三重因素的思路和方法[J].中医杂志,2011,52(5):389-391.

(收稿日期:2012-06-12;修回日期:2012-08-27)

[编辑:王利芬]