

• 临床研究 •

解毒凉血方联合西药治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭
患者 64 例临床观察刘慧敏 王宪波* 侯艺鑫 高方媛 孙凤霞 江宇泳
杨志云 杜宏波 王晓静 周桂琴 杨玉英 王融冰

(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)

基金项目: 国家“十一五”中医药防治传染病重大科技专项资助项目(2008ZX10005-007);

北京市科技计划资助项目(Z111107056811044); 北京市中医药科技发展基金资助项目(KJTS2011-05)

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

[摘要] 目的 观察解毒凉血方联合西药治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭(ACLF)热毒瘀结证的临床疗效,并探讨其有效患者群。方法 将 105 例热毒瘀结证乙型肝炎 ACLF 患者随机分为中西医结合组 64 例与西医治疗组 41 例。西医治疗组给予西医内科综合治疗,中西医结合组在西医治疗的基础上加用解毒凉血方,共治疗 8 周,随访 40 周。比较两组治疗后第 8、48 周时的临床疗效,观察两组患者治疗第 0、2、4、6、8、12、24、48 周时中医证候积分及终末期肝病模型(MELD)评分,并根据 MELD 评分探讨有效患者群。结果 治疗 8 周时,中西医结合组和西医治疗组总有效率分别为 75.00% 和 51.22%,病死率分别为 15.63% 和 34.15%,两组总有效率和病死率比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);随访至 48 周时,中西医结合组和西医治疗组总有效率分别为 70.31% 和 51.22%,病死率分别为 21.88% 和 39.02%,两组总有效率和病死率比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中西医结合组治疗后及随访时各时间点中医证候评分、MELD 评分均较治疗开始时下降($P < 0.05$),西医治疗组治疗第 8 周及随访各时间点中医证候评分、治疗第 4 周后及随访各时间点 MELD 评分较治疗开始时下降($P < 0.05$);组间比较,中西医结合组治疗后第 2~12 周中医证候评分及第 2、4、6、8 周 MELD 评分均较同时点西医治疗组降低($P < 0.05$)。MELD 评分在 22.6~29.9 分的患者,中西医结合组的病死率为 23.81%,西医治疗组为 58.82%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 解毒凉血方联合西医综合治疗能够提高乙型肝炎 ACLF 的临床疗效,降低 MELD 评分介于 22.6~29.9 分的患者的病死率。

[关键词] 解毒凉血方;乙型肝炎;慢加急性肝衰竭;终末期肝病模型;病死率

Clinical Observation on Toxin-Resolving Blood-Cooling Formula Combined with Western Medicine for 64 Cases of Hepatitis B Related Acute-on-Chronic Liver Failure

LIU Huimin, WANG Xianbo, HOU Yixin, GAO Fangyuan, SUN Fengxia, JIANG Yuyong, YANG Zhiyun, DU Hongbo, WANG Xiaojing, ZHOU Guiqin, YANG Yuying, WANG Rongbing

(Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Toxin-Resolving Blood-Cooling Formula (TRBCF) combined with western medicine for hepatitis B related acute-on-chronic liver failure (HB-ACLF) with heat-toxin stasis bind pattern and research its effective patient population. **Methods** Totally 105 HB-ACLF patients with heat-toxin stasis bind pattern were randomized into the integrative medicine group of 64 cases and western medicine group of 41 cases. The western medicine group was given western comprehensive treatment. The integrative medicine group was added with TRBCF. The treatment lasted for 8 weeks and the follow-up lasted for 40 weeks. The clinical efficacy in both groups was compared in the 8th and 48th week. The TCM pattern scores and model for end-stage liver disease (MELD) scores in both groups were observed in the 0, 2nd, 4th, 6th, 8th, 12th, 24th and 48th week. The effective patient population was analyzed according to MELD score. **Results** After 8-week treatment, the total effective rate of the integrative medicine group and western medicine group was 75.00% and 51.22% respectively and the mortality rate was 15.63% and 34.15% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). In the 48th week, the total effective rate of the integrative medicine group and western medicine group was 70.31% and 51.22% respectively and the mortality rate was 21.88% and 39.02% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). The TCM pattern score and MELD score at each time point of treatment and follow-up was significantly decreased in the integrative medicine group ($P < 0.05$). The TCM pattern score was significantly decreased in the

8th week and at each time point of follow-up and MELD score was significantly decreased in the 6th and 8th week and at each time point of follow-up in the western medicine group ($P < 0.05$). Comparing with the western medicine group, the TCM pattern score was significantly decreased from the 2nd to 12th week and MELD score was significantly decreased in the 2nd, 4th, 6th and 8th week in the integrative medicine group ($P < 0.05$). The mortality rate of patients whose MELD score ranging from 22.6 to 29.9 was 23.81% and 58.82% in the integrative medicine group and western medicine group respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The combo therapy of TRBCF and western medicine can increase effective rate and reduce mortality rate of HB-ACLF patients whose MELD score ranging from 22.6 to 29.9.

Keywords toxin-resolving blood-cooling therapy; hepatitis B related acute-on-chronic liver failure; model for end-stage liver disease; mortality rate

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群^[1]。慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿,我国绝大多数 ACLF 患者由乙型肝炎病毒感染所诱发^[2]。ACLF 病情凶险、并发症多、病死率高、治疗难度大,积极开展规范的随机对照临床研究验证中医药介入治疗 ACLF 的疗效具有重要意义。

基于对 ACLF“毒热瘀结”的核心病机认识和病—证—症结合的中西医结合治疗理念,首都医科大学附属北京地坛医院创立了“凉血解毒重通腑,健脾化湿顾中焦”的 ACLF 治疗法则。在此学术思想指导下,本研究比较了基于“解毒凉血法”的中西医结合治疗方案和单纯西医治疗 ACLF 的疗效和安全性,以期为中西医结合治疗 ACLF 提供有力的循证医学证据。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断及分期标准参照《肝衰竭诊疗指南》^[1],根据临床表现的严重程度,分为早期、中期和晚期。早期:极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;黄疸进行性加深[血清总胆红素(TBiL) $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$];有出血倾向, $30\% < \text{凝血酶原活动度(PTA)} \leq 40\%$;未出现肝性脑病或明显腹水。中期:在早期表现基础上病情进一步发展,出现 II 度以下肝性脑病和/或明显腹水,或者出血倾向明显(出血点或瘀斑)、且 $20\% < \text{PTA} \leq 30\%$ 。晚期:在中期表现基础上病情进一步加重,出现难治性并发症如肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等,或者出现 III 度以上肝性脑病,或者有严重出血倾向(注射部位瘀斑等)、 $\text{PTA} \leq 20\%$ 。

毒热瘀结证辨证参考《中药新药临床研究指导原则》^[3]中相关标准并结合临床实践。主症:身黄、目黄,困倦乏力,呕恶厌食,口干口苦,舌苔黄腻;次症:脘腹胀满,便溏或秘,尿黄赤而短少,舌质红或紫暗或有瘀斑、瘀点,脉滑数或弦滑。具备主症 3 项、次症 3 项,即可诊断。

1.2 纳入标准

符合以上诊断及中医辨证标准;年龄 18~70 岁;签署知情同意书。

1.3 排除标准

乙型肝炎相关的急性和慢性肝衰竭患者;其他原因如甲型肝炎、戊型肝炎、丙型肝炎及丁型肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝损伤、酒精性肝炎等所致的 ACLF 患者;妊娠及哺乳期妇女;合并其他严重的全身性疾病如肿瘤、心肾功能不全等,精神病患者;合并严重感染、脑水肿、I 型肝肾综合征、消化道出血等严重并发症者。

1.4 一般资料

收集首都医科大学附属北京地坛医院 2009 年 6 月至 2012 年 10 月确诊为乙型肝炎 ACLF 的住院患者 105 例。采用分层区组随机的方法,应用 SAS 9.1.3 软件产生随机序列,将患者分为中西医结合组 64 例,西医治疗组 41 例。中西医结合组中男 59 例,女 5 例;平均年龄 (43 ± 21) 岁;平均病程 15.4 年;疾病分期:早期 27 例,中期 32 例,晚期 5 例。西医治疗组中男 38 例,女 3 例;平均年龄 (42 ± 22) 岁;平均病程 16.1 年;疾病分期:早期 19 例,中期 17 例,晚期 5 例。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

西医治疗组采用基础治疗和对症支持治疗。基础治疗:静脉滴注甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、促肝细胞生长素等;对符合抗病毒治

疗标准的患者,使用核苷(酸)类似物如拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦等抗病毒治疗。对症和营养支持治疗:根据患者的肝脏储备和合成功能障碍情况应用血浆及人白蛋白支持治疗;积极预防和治疗自发性细菌性腹膜炎;患者应卧床休息,及时纠正水电解质及酸碱平衡紊乱;积极救治肝肾综合征、肝性脑病、上消化道出血等并发症。

中西医结合组在西医治疗组基础上加用解毒凉血方,组成:茵陈 30~60 g,大黄 15 g,栀子 15 g,生地 15 g,黄芩 15 g,赤芍 30 g,蒲公英 30 g,郁金 15 g,丹参 15 g,牡丹皮 15 g,紫草 15 g,白术 15 g,茯苓 15 g,陈皮 15 g。由北京地坛医院药剂室统一煎取 300 ml,早、晚分两次于餐后 40~60 min 口服。兼见脾虚湿盛者,加党参 15 g、黄芪 30 g;兼见肝肾阴虚者,加女贞子 30 g、墨旱莲 15 g;兼见脾肾阳虚者,加淡附片 12 g、桂枝 10 g;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、枳实 15 g;自发性细菌性腹膜炎伴腹痛腹泻者,加黄连 9 g、木香 15 g;有腹水者应加强利水渗湿之效,加白茅根 30 g、玉米须 30 g;消化道出血者,止血后加茜草 15~30 g、三七粉(冲服) 3~6 g 预防复发;睡眠不佳者,加酸枣仁 15 g、夜交藤 15 g;黄疸消退缓慢者,茵陈加倍,加金钱草 30 g。血氨升高、出现肝性脑病者,用复方大黄煎剂(大黄 60 g、乌梅 30 g、黄连 15 g)灌肠。

两组均连续治疗 8 周,随访至第 48 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 实验室指标 主要肝功能:TBiL、直接胆红素(DBiL)、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB);凝血功能:凝血酶原时间(PT)、PTA、PT 国际标准化比值(INR);其他指标:血、尿、便常规,肾功能(肌酐、尿素氮),电解质,血糖、血氨。

2.2.2 中医证候评分 根据《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[3]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、12、24、48 周的中医证候评分。

2.2.3 终末期肝病模型(MELD)评分 记录两组患者治疗第 0、2、4、8、12、24、48 周的 MELD 评分。 $MELD=3.8 \times \ln(TBiL)+11.2 \times \ln(INR)+9.6 \times \ln(\text{肌酐})+6.4 \times \text{病因学}$ (胆汁淤积或酒精为 0,其他为 1)^[4]。

2.3 疗效判定标准

根据《肝衰竭诊治指南》^[2]中的疗效判断标准并

结合临床实际评价治疗第 8 周和随访至 48 周时的临床疗效。治愈:乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向和肝性脑病等临床症状消失;黄疸消退,肝脏恢复正常大小;肝功能指标基本恢复正常;PTA(INR)恢复正常。好转: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;黄疸、腹水等体征明显好转;肝功能指标明显好转(TBiL 降至正常的 5 倍以下,PTA>40%或 INR<1.6)。无效:治疗结束后患者症状无改善,TBiL、PTA 无恢复甚至加重,或患者病情继续恶化自动出院。死亡。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,所有数据均进行正态性检验及方差齐性检验,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。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗第 8 周,中西医结合组 64 例,治愈 7 例(10.94%),好转 41 例(64.06%),无效 6 例(9.37%),死亡 10 例(15.63%),总有效率 75.00%;西医治疗组 41 例,治愈 4 例(9.76%),好转 17 例(41.46%),无效 6 例(14.63%),死亡 14 例(34.15%),总有效率 51.22%。两组总有效率、死亡率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

随访至第 48 周,中西医结合组 64 例,治愈 23 例(35.94%),好转 22 例(34.38%),无效 5 例(7.81%),死亡 14 例(21.88%),总有效率 70.31%;西医治疗组 41 例,治愈 10 例(24.39%),好转 11 例(26.83%),无效 4 例(9.76%),死亡 16 例(39.02%),总有效率 51.22%。两组总有效率、死亡率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 两组患者各时间点中医证候评分比较

表 1 示,中西医结合组治疗后及随访时各时间点中医证候评分均较治疗第 0 周下降($P<0.05$),西医治疗组治疗第 8、12、24 周时中医证候评分较治疗第 0 周下降($P<0.05$)。组间比较,治疗第 2~12 周中西医结合组中医证候评分均较西医治疗组降低($P<0.05$)。

3.3 两组患者 MELD 评分比较

表 2 示,中西医结合组治疗后及随访时各时间点 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

表 1 两组患者各时间点中医证候评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周	第 12 周	第 24 周	第 48 周
中西医结合组	64	43.06 $\pm$ 17.44	26.32 $\pm$ 18.33 $^{*\Delta}$	20.52 $\pm$ 15.30 $^{*\Delta}$	19.56 $\pm$ 14.24 $^{*\Delta}$	11.34 $\pm$ 10.28 $^{*\Delta}$	12.76 $\pm$ 15.74 $^{*\Delta}$	3.48 $\pm$ 10.13 *	2.38 $\pm$ 5.34 *
西医治疗组	41	40.83 $\pm$ 17.12	38.26 $\pm$ 17.19	35.46 $\pm$ 10.22	34.41 $\pm$ 11.13	27.53 $\pm$ 10.71 *	23.79 $\pm$ 11.64 *	6.77 $\pm$ 4.80 *	3.44 $\pm$ 2.46 *

注:与本组第 0 周比较, $^{*}P<0.05$;与西医治疗组同时时间点比较, $^{\Delta}P<0.05$

表 2 两组患者各时间点 MELD 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周	第 12 周	第 24 周
中西医结合组	64	24.79 $\pm$ 3.81	16.52 $\pm$ 3.98 $^{*\Delta}$	11.40 $\pm$ 4.27 $^{*\Delta}$	9.40 $\pm$ 3.97 $^{*\Delta}$	6.13 $\pm$ 4.42 $^{*\Delta}$	7.67 $\pm$ 3.26 *	7.91 $\pm$ 4.30 *
西医治疗组	41	23.67 $\pm$ 6.79	19.22 $\pm$ 4.68	17.04 $\pm$ 6.90 *	14.04 $\pm$ 5.10 *	13.05 $\pm$ 1.95 *	10.81 $\pm$ 1.17 *	9.62 $\pm$ 1.50 *

注:与本组第 0 周比较, $^{*}P<0.05$;与西医治疗组同时时间点比较, $^{\Delta}P<0.05$

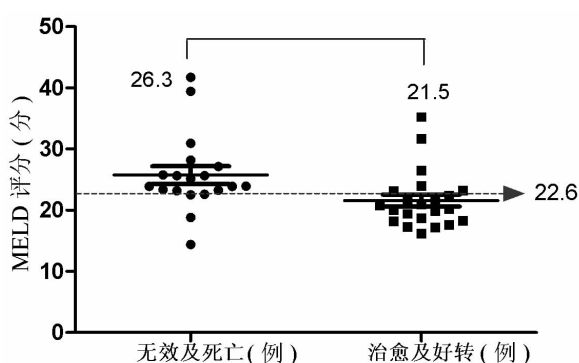


图 1 西医治疗组无效及有效患者 MELD 评分比较

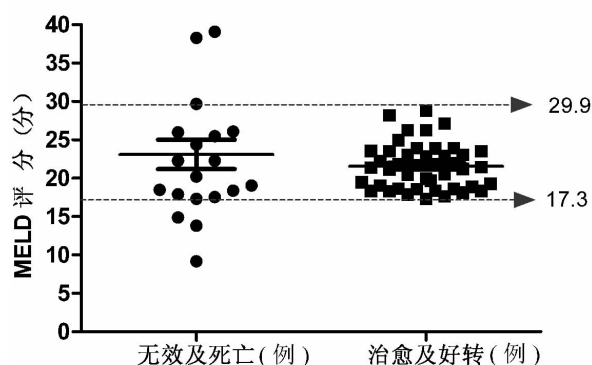


图 2 中西医结合组无效及有效患者 MELD 评分比较

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($P<0.05$)。

图 1 示,西医治疗组中 MELD 评分 <22.6 分的患者疗效较好,而 MELD 评分 ≥ 22.6 分的患者疗效较差,病死率较高;图 2 示,中西医结合组 MELD 评分在 17.3~29.9 分之间的患者有效率较高。MELD 评分在 22.6~29.9 分的患者,中西医结合组的病死率为 23.81%(5/21),西医治疗组的病死率为 58.82%(10/17),两组比较差异有统计学意义($P=0.013$)。MELD 评分 <22.6 分的患者中

西医结合组病死率为 15.0%(6/40),西医治疗组为 15.8%(3/19),两组比较差异无统计学意义($P=0.851$)。MELD 评分 >29.9 分的患者,中西医结合组 3 例,死亡 3 例;西医治疗组 5 例,死亡 3 例,两组比较差异无统计学意义($P=0.338$)。

4 讨论

乙型肝炎 ACLF 属于中医“瘟黄”等范畴。《素问·玉机真脏论》云:“湿热相交,民当病瘥。”张仲景曰:“瘀热以行,身必发黄。”疾病初期,湿热疫毒阻滞中焦,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;随之湿热壅滞,热毒化火,瘀阻脉络,或闭阻心包,或热迫营血,变证丛生。故“湿热交蒸,毒瘀搏结”是乙型肝炎 ACLF 的核心病机。疾病后期,邪气渐衰而正气亦虚。正是基于对本病核心病机的认识及中医药救治的实践经验,我们提出了“解毒凉血重通腑、健脾化湿顾中焦”的治疗法则^[5-6]。在上述学术思想和治则指导下形成的解毒凉血方,以茵陈为君药,大黄、栀子、蒲公英、丹参、牡丹皮、紫草为臣药,佐以生地、黄芩、郁金、茯苓、白术、陈皮,共奏清热解毒、凉血活血、通腑泄浊、健脾化湿之功效。

本研究结果表明,基于解毒凉血法的中西医结合治疗方案治疗 8 周后,不仅能够明显降低患者病死率,而且总有效率较对照组提高了 23.78%。进一步分析提示,在随访的 48 周内,解毒凉血方的疗效不仅得以维持,而且治愈率亦较对照组明显提高,显示了中医药良好的远期疗效, MELD 评分结果也佐证了这一点。

MELD 评分是一个公认的较完善的预测终末期肝病预后模型, MELD 评分范围从 6 到 40,分数越大意味着病情越重、预后越差。中西医结

合组能够降低 MELD 评分,治疗早期即显示疗效,治疗 2 周后明显低于西医治疗组,这与我们既往的研究结论一致^[7]。分析发现,中西医结合治疗对 MELD 评分介于 17.3~29.9 分之间的患者具有较好的疗效,而西医治疗组仅对 MELD 评分 < 22.6 分的患者疗效较好。通过进一步比较,我们发现, MELD 评分介于 22.6~29.9 分的患者,中西医结合组的病死率较西医对照组下降 35%,提示基于解毒凉血法的病—证—症结合方案能够显著提高 MELD 评分介于 22.6~29.9 分的患者的疗效,该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。故对 MELD 评分介于 22.6~29.9 分的患者,中医药的参与和介入具有重要的临床价值。

综上所述,基于解毒凉血法的病—证—症相结合治疗方案,融清热解毒、凉血活血、通腑泄浊、健脾化湿为一体,是治疗乙型肝炎 ACLF 的有效方案,特别是对 MELD 评分介于 22.6~29.9 分的患者,能够降低病死率、明显提高临床疗效,宜及早应用。

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, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(12): 1053-1056.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(3): 210-216.
- [3] 郑筱萸. 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.
- [4] Lee YM, Fernandes M, Da CM, et al. The MELD score may help to determine optimum time for liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2004, 36(10): 3057-3059.
- [5] 王宪波, 李斌, 刘慧敏. 解毒凉血、健脾化湿法治疗乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭体会[J]. 中医杂志, 2012, 53(20): 1772-1776.
- [6] 刘慧敏, 王宪波, 王融冰. 基于解毒凉血法的中西医结合方案治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(4): 197-200.
- [7] 吴云忠, 王宪波, 叶航, 等. 基于 MELD 评价解毒凉血法治疗慢性乙型重型肝炎的疗效[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(5): 467-470.

(收稿日期: 2013-04-15; 修回日期: 2013-09-02)

[编辑: 崔京艳]

东华原医疗——

浓缩收膏包装机组 膏方生产全自动



提供从中药材到膏滋包装成品多种“一站式”解决方案



北京东华原医疗设备有限公司 www.donghuayuan.com 400-888-0258 800-810-0359