

# 中医辨证联合西药治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭多中心随机对照研究

王立福<sup>1,2</sup> 李 筠<sup>1\*</sup> 李丰衣<sup>1</sup> 张晓峰<sup>1</sup> 张明香<sup>2</sup> 曹武奎<sup>3</sup> 李 芹<sup>4</sup> 温贤敏<sup>5</sup> 毛德文<sup>6</sup>  
孙克伟<sup>7</sup> 周小舟<sup>8</sup> 田德英<sup>9</sup> 过建春<sup>10</sup> 杨大国<sup>11</sup> 李秀惠<sup>12</sup> 杨宏志<sup>13</sup> 王宪波<sup>14</sup>  
卓蕴慧<sup>15</sup> 张 琴<sup>16</sup> 李瀚旻<sup>17</sup> 扈晓宇<sup>18</sup> 赵 伟<sup>19</sup> 张复春<sup>20</sup> 何丽云<sup>21</sup>

(1. 中国人民解放军第三〇二医院,北京市丰台区西四环中路 100 号,100039; 2. 沈阳市第六人民医院;  
3. 天津市传染病医院; 4. 福州市传染病医院; 5. 成都市传染病医院; 6. 广西中医学院第一附属医院;  
7. 湖南中医药大学第一附属医院; 8. 深圳市中医院; 9. 华中科技大学同济医学院附属同济医院;  
10. 杭州市第六人民医院; 11. 深圳市第三人民医院; 12. 首都医科大学附属北京佑安医院;  
13. 中山大学附属第三医院; 14. 首都医科大学附属北京地坛医院; 15. 上海中医药大学附属曙光医院;  
16. 上海公共卫生临床中心; 17. 湖北省中医院; 18. 成都中医药大学附属医院; 19. 南京市第二医院;  
20. 广州市第八人民医院; 21. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所)

基金项目:国家“十一五”传染病重大专项课题资助项目(2008ZX10005-007)

\* 通讯作者:lijun100039@163.com, (010)66933319

**[摘要]** 目的 观察中西医结合治疗方案对慢加急性(亚急性)肝衰竭患者病死率的影响。方法 将来自 20 个中心的 511 例患者随机分为治疗组(给予基础治疗+中医药辨证治疗+对症支持治疗)360 例与对照组(给予基础治疗+对症支持治疗)151 例,两组均治疗 8 周,随访至第 48 周。治疗后判定两组临床疗效,并于治疗后第 8、12、24、48 周观察两组的病死率。结果 治疗组治疗第 8、12、24、48 周病死率分别为 20.99%、22.61%、23.06%、25.99%,对照组分别为 30.87%、32.21%、34.23%、34.23%,治疗组各时间点病死率均低于对照组( $P<0.05$ )。治疗组临床疗效总有效率 67.23%,对照组总有效率 54.36%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 中医辨证联合西药治疗可降低慢加急性(亚急性)肝衰竭患者病死率,提高临床疗效。

**[关键词]** 肝衰竭;中西医结合治疗;病死率

**A Multicentered, Randomize-Controlled Trial of Integrative Medicine for Acute-on-Chronic (Subacute) Liver Failure**

WANG Lifu<sup>1,2</sup> LI Jun<sup>1</sup>, LI Fengyi<sup>1</sup>, ZHANG Xiaofeng<sup>1</sup>, ZHANG Mingxiang<sup>2</sup>, CAO Wukui<sup>3</sup>, LI Qin<sup>4</sup>, WEN Xianmin<sup>5</sup>, MAO Dewen<sup>6</sup>, SUN Kewei<sup>7</sup>, ZHOU Xiaozhou<sup>8</sup>, TIAN Deying<sup>9</sup>, GUO Jianchun<sup>10</sup>, YANG Daguo<sup>11</sup>, LI Xiuhui<sup>12</sup>, YANG Hongzhi<sup>13</sup>, WANG Xianbo<sup>14</sup>, ZHUO Yunhui<sup>15</sup>, ZHANG Qin<sup>16</sup>, LI Hanmin<sup>17</sup>, HU Xiaoyu<sup>18</sup>, ZHAO Wei<sup>19</sup>, ZHANG Fuchun<sup>20</sup>, HE Liyun<sup>21</sup>

(1. 302 Hospital of PLA, China, Beijing 100039; 2. The Sixth People's Hospital of Shenyang; 3. Infectious Diseases Hospital of Tianjin; 4. Infectious Diseases Hospital of Fuzhou; 5. Infectious Diseases Hospital of Chengdu; 6. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine; 7. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine; 8. TCM Hospital of Shenzhen; 9. Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology; 10. The Sixth People's Hospital of Hangzhou; 11. The Third People's Hospital of Shenzhen; 12. Beijing Youan Hospital, Capital Medical University; 13. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; 14. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University; 15. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 16. Shanghai Public Health Clinical Center; 17. TCM Hospital of Hubei Province; 18. Teaching Hospital of Chengdu University of T. C. M.; 19. The Second Hospital of Nanjing; 20. The Eighth People's Hospital of Guangzhou; 21. China Academy of Chinese Medical Sciences)

**ABSTRACT Objective** To observe the effect of integrative medicine on the mortality in patients with acute-on-chronic (subacute) liver failure. **Methods** A prospective, multicenter and randomized controlled study was conducted to randomize 511 patients into the treatment group (basic therapy + TCM treatment + symptomatic and supportive treatment) and control group (basic therapy + symptomatic and supportive treatment), with 360 and 151 in each. Both groups were treated for 8 weeks and followed up to the 48th week. The mortality rate and survival time was observed in the 8th, 12th, 24th and 48th week after treatment. The therapeutic effect was evaluated in the 48th week. **Results** The mortality in the 8th, 12th, 24th and 48th week after treatment were 20.99%, 22.61%, 23.06%, and 25.99% in the treatment group, and 30.87%, 32.21%, 34.23% and 34.23% in the control group, respectively. The mortality rate was significantly lower in the treatment group than in the control group at each time point ( $P<0.05$ ). The total effective rate of clinical efficacy was 67.23% in the treatment group and 54.36% in the control group. The difference was statistically significant ( $P<0.05$ ).

34.23%, and 34.23% in the control group, respectively, with significant differences between groups ( $P < 0.05$ ). The survival rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.01$ ). The total effective rate of the treatment group and control group was 67.23% and 54.36% respectively, with a significant difference between groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The integrative medicine is effective for acute-on-chronic (subacute) liver failure with a low mortality rate and better efficacy.

**Keywords** liver failure; integrative medicine; mortality

以肝功能衰竭为特征的慢加急性(亚急性)肝衰竭是我国重型肝炎中的常见类型,由慢性肝炎发展而来,临床证候复杂多变,治疗难度大,病死率达70%以上<sup>[1]</sup>。近年来,采用中西医结合治疗方法已使慢性重型肝炎的病死率下降至60%左右<sup>[2]</sup>,显示了良好的前景。本研究采用多中心、随机对照的临床设计方法,观察早期个体化复杂干预的中西医结合治疗方案对慢加急性(亚急性)肝衰竭患者病死率的影响。

## 1 临床资料

### 1.1 西医诊断标准与中医辨证标准

西医诊断标准参照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制定的《肝衰竭诊疗指南》<sup>[3]</sup>。

中医辨证标准参照《黄疸诊疗指南》<sup>[4]</sup>辨证分为瘀热发黄证、湿热发黄证、气虚瘀黄证、阳虚瘀黄证。

瘀热发黄证:主症:①尿黄自利;②皮肤瘙痒,或抓后有出血点,或皮肤灼热;③舌质紫暗,瘀斑瘀点,舌下静脉增粗延长。次症:①口渴但饮水不多;②大便秘结;③鼻齿衄血,或皮肤瘀斑;④胁下痞块;⑤舌少苔或舌苔薄白或薄黄,脉弦或弦涩。凡具备主症3项,或主症2项加次症2项,即可诊断。

湿热发黄证:主症:①身目黄染、小便短黄;②口苦泛恶;③舌苔黄腻。次症:①面色晦滞;②口干不欲饮;③大便不调;④舌质红、脉弦滑或弦数。凡具备主症3项,或主症2项加次症2项,即可诊断。

气虚瘀黄证:主症:①尿黄、身目俱黄,面色晦暗;②乏力纳呆;③舌质暗红,舌边齿痕。次症:①腹胀便溏,恶心呕吐;②口干口苦,胁痛不适;③朱砂掌,蜘蛛痣,或有胁下痞块;④舌体胖大,苔白或白腻、或黄腻、或白滑等,脉弦、或弦滑、或弦涩。凡具备主症2项(其中第1项必备)加次症2项,即可诊断。

阳虚瘀黄证:主症:①身目黄染、色黄晦暗;②舌质淡胖或暗红,或舌边有齿痕,舌苔腻或滑、舌苔白或稍黄,脉沉迟。次症:①纳差腹胀;②便溏或饮冷则泻;③头身困重;④口干不欲饮。凡具备主症2项

加次症2项,即可诊断。

### 1.2 纳入标准

- ①符合上述西医诊断标准及中医辨证标准者;
- ②年龄14~80岁;
- ③有慢性乙型肝炎发病基础者;
- ④自愿参加并签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

- ①急性重型肝炎(急性肝衰竭)、亚急性重型肝炎(亚急性肝衰竭);
- ②其他病因(包括自身免疫性、药物性、酒精性、中毒性、寄生虫性)导致的慢性重型肝炎;
- ③妊娠或哺乳期妇女;
- ④原发性肝癌患者;
- ⑤合并其他严重的全身性疾病和精神病患者;
- ⑥抗人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性者;
- ⑦近3个月内曾参加其他临床试验者;
- ⑧合并脑水肿、严重感染(包括感染性休克、深部真菌感染、2个部位以上感染、二重感染等)、I型肝肾综合征、消化道大出血等患者。

### 1.4 一般资料

511例患者来自2009年6月至2010年8月中国人民解放军第三〇二医院、广西中医学院第一附属医院、上海公共卫生临床中心、上海中医药大学附属曙光医院、中山大学附属第三医院、天津市传染病医院、首都医科大学附属北京地坛医院、华中科技大学附属同济医院、沈阳市第六人民医院、首都医科大学附属北京佑安医院、深圳市中医院、深圳市第三人民医院、湖北省中医院、湖南中医药大学第一附属医院、福州市传染病医院、成都中医药大学附属医院、杭州市第六人民医院、南京市第二医院、广州市第八人民医院、成都市传染病医院等20个分中心。

采用区组随机化方法,由中国中医科学院中医临床基础医学研究所临床评价中心统计人员应用SAS 9.1.3统计软件PROCPLAN程序进行随机化分配,受试者根据就诊先后顺序按2:1比例分配至治疗组和对照组。治疗组360例,男322例,女38例;年龄15~75岁,平均(41.30±12.00)岁;病情分期<sup>[3]</sup>:早期109例,中期159例,晚期92例。对照组151例,男124例,女27例;年龄18~78岁,平均(41.35±12.31)岁;病情分期:早期36例,中期65

例,晚期 50 例。两组患者一般资料比较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

对照组采用基础治疗+对症支持治疗,治疗组采用基础治疗+对症支持治疗+中医药治疗。

基础治疗:①注射用复方甘草酸苷(四环药业股份有限公司生产,批号 H20070217),每次 80~160 mg,静脉滴注,每日 1 次;②注射用还原型谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司生产,批号 H20067129),每次 1.2 g,静脉滴注,每日 1 次;③注射用促肝细胞生长素(四环药业股份有限公司生产,批号 H20046251),每次 100~160 mg,静脉滴注,每日 1 次。

对症支持治疗:①卧床休息,减少体力消耗,减轻肝脏负担。②加强病情监护。③高碳水化合物、低脂、适量蛋白质饮食;进食不足者,每日静脉补给足够的液体和维生素,保证每日 6272 kJ(1500 kcal)以上总热量。④积极纠正低蛋白血症,补充白蛋白或新鲜血浆,保证血清白蛋白大于 30 g/L;出血倾向明显时[凝血酶原活动度(PTA) $\leq 30\%$ ]补充凝血因子或新鲜血浆。⑤注意纠正水电解质及酸碱平衡紊乱,特别要注意纠正低钠、低氯、低钾血症和碱中毒。⑥注意消毒隔离,加强口腔护理,预防医院内感染的发生。⑦乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)阳性者,可予核苷类抗病毒药物治疗。如为应用拉米夫定变异者,可加用阿德福韦酯[葛兰素史克(天津)有限公司生产,批号 H20050651]10 mg,每日 1 次,口服;或改用恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司生产,批号 H20052237)1 mg,每日 1 次,口服。如为初次使用者可应用拉米夫定[葛兰素史克(苏州)有限公司生产,批号 H20030581]0.1 g,每日 1 次,口服;或恩替卡韦 0.5 mg,每日 1 次,口服。

中医药治疗:口服中药+中药保留灌肠。

瘀热发黄证给予赤丹退黄颗粒(九芝堂股份有限公司,批号:Z20010176),每次 10 g,每日 3 次,温开水冲服。如消化道症状较重无法口服给药者,可予温开水 100 ml 溶药 30 g 后每日 1 次高位保留灌肠。

湿热发黄证给予复方茵陈方加减,药物组成:茵陈 30~60 g,栀子 12 g,黄芩 6 g,大黄 10 g,炒白术 30 g,甘草 6 g,每日 1 剂,水煎至 260 ml,分两次温服。

气虚瘀黄证给予扶正解毒化瘀方加减,药物组成:炙黄芪 30 g,虎杖 30~60 g,茯苓 30 g,刘寄奴 30 g,丹参 30 g,益母草 30 g,猪苓 20 g,炒白术 30 g,

每日 1 剂,水煎至 260 ml,分两次温服。

阳虚瘀黄证给予温阳退黄方加减,药物组成:茵陈 15~30 g,白术 10 g,炮附片 3~10 g,白薏仁 10 g,赤芍 50 g,每日 1 剂,水煎至 260 ml,分两次温服。

中药保留灌肠:处方:大黄 30 g,乌梅 30 g。用法:将上药水煎至 100 ml,先予 IMS-100A Plus 结肠途径治疗系统温生理盐水 5000 ml 结肠灌洗后,给予中药煎剂高位保留灌肠。结肠灌洗每周 3 次,中药保留灌肠每日 1 次,1 周为 1 个疗程。

两组均治疗 8 周,随访至 48 周。

### 2.2 观察指标

于治疗后第 8 周、12 周、24 周、48 周 4 个时间点观察两组病死率,并于治疗第 8 周判定临床疗效。

### 2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)<sup>[5]</sup>及《临床疾病诊断依据治愈好转标准》<sup>[6]</sup>,并结合临床经验制定。①临床治愈:症状消失或基本消失,肝功能正常,或轻微异常[总胆红素(TBil)正常值上限 $\leq 34 \mu\text{mol/L}$ ,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST) $\leq 1.5 \times$ 正常值上限],PTA $\geq 60\%$ ;②显效:症状明显减轻,肝功能明显好转(TBil 较原水平下降 50%以上,ALT、AST 较最高检测值下降 50%以上),或 PTA 较原水平提高 50%以上,且稳定在 2 周以上,无明显波动者;③有效:症状有所改善,肝功能有所好转(TBil 较原水平下降 25%以上,ALT、AST 较最高检测值下降 25%以上),或 PTA 较原水平提高 25%以上,且稳定在 2 周以上,无明显波动者;④无效:症状无改善, TBil、PTA 无恢复甚至加重,或病情继续恶化,包括自动出院者;⑤死亡。

### 2.4 统计学方法

采用 SAS 9.1.3 统计软件。病死率采用 CMH 卡方检验;临床疗效比较采用秩和检验。

## 3 结果

### 3.1 两组患者临床疗效比较

纳入疗效统计例数为 509 例,其中治疗组 360 例,对照组 149 例(失访 2 例)。治疗组临床治愈 57 例占 15.83%,显效 161 例占 44.72%,有效 24 例占 6.67%,无效 43 例占 11.94%,死亡 75 例占 20.83%,总有效率 67.23%。对照组临床治愈 23 例占 15.44%,显效 52 例占 34.90%,有效 6 例占 4.03%,无效 22 例占 14.77%,死亡 46 例占 30.87%,总有效率 54.36%;两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组优于对照组。

### 3.2 两组患者治疗后不同时间病死率比较

表1示,治疗后第8周、12周、24周、48周,两组病死率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组均低于对照组。

表1 两组患者治疗后不同时间病死率比较[例(%)]

| 组别  | 例数  | 治疗第8周     | 治疗第12周    | 治疗第24周    | 治疗第48周    |
|-----|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 治疗组 | 360 | 75(20.99) | 79(22.61) | 80(23.06) | 84(25.99) |
| 对照组 | 149 | 46(30.87) | 48(32.21) | 51(34.23) | 51(34.23) |

### 4 讨论

慢加急性(亚急性)肝衰竭属中医“急黄”、“瘟黄”范畴,《诸病源候论》描述“脾胃有热,谷气郁蒸,因为热毒所加,故卒然发黄,心满气喘,命在顷刻,故云急黄”。其发生机制十分复杂,核心是大量肝细胞坏死,炎细胞浸润和微循环障碍亦参与其中;首先各种致病因素诱发机体免疫损伤,直接导致肝细胞死亡,免疫损伤以及局部肝细胞炎症、坏死进一步导致微循环障碍,引起组织缺血缺氧,进而导致肝细胞死亡,又可引起内毒素血症,内毒素血症又加速了肝细胞的死亡。可见免疫损伤、微循环障碍和内毒素血症三者相互影响、相互作用,构成了肝衰竭发生、发展的重要因素<sup>[7]</sup>。

本治疗方案的建立紧紧围绕肝衰竭发生发展的各环节,优化内科综合治疗,突显中西医结合治疗优势所在。针对致病因素,我们融入了已经证明对肝衰竭有确切疗效的核苷类药物抗病毒治疗方案。对于免疫损伤环节,我们制定了复方甘草酸苷联合如赤芍、牡丹皮、桃仁、莪术、丹参等具有抑制免疫作用的中药,即可抑制免疫损伤、清除循环内免疫复合物及过剩抗原,又可改善微循环,减轻组织缺血缺氧,起到保护肝细胞作用<sup>[8]</sup>。肝脏作为体内清除内毒素和解毒的主要脏器,也是遭受内毒素攻击的首要器官,内毒素血症作为肝衰竭后期主要的致病因素,其机制表现在多方面,包括干扰能量代谢、引起微循环

障碍、释放肝损伤因子和细胞因子等<sup>[7]</sup>。中医对肝病内毒素血症的认识为热毒瘀所致<sup>[9]</sup>,有鉴于此,本方案选用赤芍、丹参、大黄、金银花、穿心莲等含有高活性抗内毒素有效成分的中药,采取口服和保留灌肠两种途径,从降解内毒素、减少内毒素产生、保护线粒体结构及活力、防止内毒素所致过氧化损伤等多环节入手治疗<sup>[9-10]</sup>,这也是本方案的优势所在。

本研究通过对慢加急性(亚急性)肝衰竭患者死亡率和临床疗效的观察表明,中医辨证治疗在疑难危重病的救治上可以发挥一定的作用,早期个体化复杂干预的中西医结合治疗方案可以降低慢加急性(亚急性)肝衰竭患者病死率,提高治愈好转率。

### 参考文献

- [1] 张定凤. 加强对重型肝炎的研究[J]. 中华肝病杂志, 2006, 14(9): 641-642.
- [2] 李筠. 凉血活血、清热解毒治疗慢性重型肝炎 99 例[J]. 国医论坛, 1999, 14(专刊): 142.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝病杂志, 2006, 14(9): 643-646.
- [4] 中华中医药学会. 黄疸诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育杂志, 2011, 9(16): 118-120.
- [5] 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: 89-91.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 169-171.
- [7] 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 传染病信息, 2009, 22(5): 276-279.
- [8] 朱云. 汪承柏诊治黄疸思路与方法[J]. 中医杂志, 2012, 53(18): 1546-1547.
- [9] 李筠. 内毒素在肝衰竭形成中的作用及中医药治疗[J]. 传染病信息, 2010, 23(5): 260-262.
- [10] 刘鹏, 张囡囡, 赵丽娟, 等. 清热解毒凉血化瘀中药对慢加急性肝衰竭内毒素胃泌素及胃动素的干预作用[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(10): 1635-1637.

(收稿日期: 2013-06-09; 修回日期: 2013-07-12)

[编辑: 叶 晨]

(上接第 1910 页)

方面,也是引起疾病发生变化的主要原因;④运用小青龙汤衍生方并不局限于此,只有因证治而衍生,才能更好地适应变化无穷的病证,才能取得最佳治疗效果<sup>[6]</sup>。

### 参考文献

- [1] 王付. 经方大黄煎煮与用量[J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 617-618.
- [2] 王付. 经方用量探索与实践[J]. 中医杂志, 2012, 53(22):

1899-1901.

- [3] 王付. 怎样分型辨治百日咳[J]. 中医杂志, 2010, 51(7): 662.
- [4] 刘亚生, 邵长荣. 慢性阻塞性肺部疾病的中医治疗近况[J]. 中医杂志, 1987, 25(12): 59-62.
- [5] 王付. 经方学用基本功[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 7.
- [6] 苗小玲. 王付论学用小青龙汤的基本功[J]. 河南中医, 2013, 33(2): 20-21.

(收稿日期: 2013-05-30; 修回日期: 2013-07-05)

[编辑: 黄 健]