

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.15.011

健脾化湿方加减对乙型肝炎肝硬化合并食道胃底静脉曲张出血患者1年内再出血及内毒素、细胞因子的影响

于浩, 侯艺鑫[✉], 江宇泳, 杨玉英, 孟培培, 吴桐, 孙乐, 冀晓敏

首都医科大学附属北京地坛医院, 北京市朝阳区京顺东街8号, 100015

[摘要] **目的** 探讨基于健脾化湿方的随证加减方案对乙型肝炎肝硬化合并食道胃底静脉曲张破裂出血(EGVB)患者1年内再出血、内毒素及细胞因子水平的影响。**方法** 将乙型肝炎肝硬化合并EGVB患者110例随机分为中西医结合治疗组和西医对照组各55例,两组均采用西医综合治疗方案进行治疗,活动出血停止1周后,中西医结合治疗组加用健脾化湿方,西医对照组加用卡维地洛片,两组疗程均为12周,治疗结束后随访36周。记录两组患者一般资料情况及生化指标包括肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、谷氨酰基转移酶(GGT)、白蛋白(AIB)]、电解质及肾功能、[钠(NA)、肌酐(Cr)]、血糖(GLU)、血常规[白细胞(WBC)、粒淋比(NLR)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)]、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)]。将指标进行Cox单因素分析,筛选出具有统计学意义的单因素变量,纳入单因素变量进行Cox多因素分析,确定影响EGVB发生1年内再出血的影响因素。并检测两组治疗前后及随访时血清内毒素、细胞因子[内皮素-1(ET-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、一氧化氮(NO)]水平。**结果** 单因素分析结果显示, TBIL、GGT、GLU、WBC、INR、PT、NA及中药治疗差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。多因素分析结果显示, TBIL、GLU、INR、中药治疗是EGVB发生1年内再出血的独立影响因素,其中中药治疗是EGVB再出血的保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组治疗后及随访时与治疗前比较ET-1、TNF- α 、NO及内毒素水平均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);两组随访时与治疗前比较, ET-1、TNF- α 、NO及内毒素水平均明显下降($P<0.01$);治疗后及随访时,中西医结合治疗组ET-1、TNF- α 、NO及内毒素水平较西医对照组明显降低($P<0.01$)。**结论** 基于健脾化湿方的随证加减方案能够降低乙型肝炎肝硬化合并EGVB患者1年内再出血发生率,且具有降低细胞因子及内毒素水平的作用。

[关键词] 乙型肝炎肝硬化; 食管胃静脉曲张破裂出血; 健脾化湿方; 细胞因子; 内毒素; 随机对照试验

食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EGVB)是由于肝硬化门脉高压所致的严重并发症之一,具有高死亡率、高复发率的特点,临床表现以黑便或者呕血为主,严重者可在短时间内出现失血性休克^[1]。EGVB患者高死亡率的最主要原因是其短期内再出血发生率极高,如果EGVB患者没有进行二级预防治疗,其1~2年内再出血率达60%,病死率达33%^[2]。但目前针对EGVB尚缺乏有效的二级预防方案。近年研究发

现,肝硬化患者常常出现肠道菌群失调与内毒素血症,反复大量内毒素刺激易致细胞因子级联效应,引起通透性改变,参与门脉高压形成,促进EGVB发生^[3]。本研究团队前期研究发现健脾化湿方能够降低肝硬化EGVB的发生率,且对肠道菌群具有一定影响^[4-5]。本研究采用前瞻性随机对照研究分析健脾化湿方对乙型肝炎肝硬化合并EGVB患者1年内再出血的疗效及对内毒素、细胞因子水平的影响,进一步明确健脾化湿方对乙型肝炎肝硬化患者的二级预防作用,并探讨其可能作用机制,为健脾化湿方的临床应用提供依据。本研究由首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审批通过[批号:京地

基金项目:北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划(QML20201802);北京市中医药科技发展资金项目(QN-2020-25)

✉ 通讯作者:xuexin162@163.com

伦科字(2018)第(037)01号],并在中国临床试验注册平台注册(注册号ChiCTR2000040465)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

乙型肝炎肝硬化的西医诊断标准参照《实用内科学》^[6]制定,符合下列临床学诊断和或病理学诊断。临床学诊断:1)除外其他病因后,既往乙型肝炎表面抗原(HBsAg)(+) >6个月,且目前HBsAg(+),或HBsAg(-)、抗乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)(+)。2)除外非肝硬化性门脉高压后,符合下列5项中≥2项者:(1)超声、CT或MRI检测提示肝硬化和/或显示门静脉高压征象;(2)胃镜下可见食管和/或胃底静脉曲张;(3)肝脏弹性检测符合肝硬化表现;(4)血小板(PLT) <100×10⁹/L;(5)白蛋白(ALB) <35 g/L和/或凝血酶原时间(PT)延长>3 s。病理学诊断:1)除外其他病因后,既往HBsAg(+)>6个月,且目前HBsAg(+),或HBsAg(-),抗-HBc(+);2)肝脏病理检查符合肝硬化表现。

EGVB的诊断依据2014年世界胃肠组织(WGO)发布的食管静脉曲张指南^[7],即内镜下发现下列之一的阳性表现:1)曲张静脉活动性出血;2)曲张静脉表面有“白色乳头”状隆起;3)曲张静脉上覆盖血凝块;4)伴有曲张静脉但无其他的潜在出血来源。

中医诊断及辨证标准参照《中医内科学》^[8]并结合临床实际制定。诊断为呕血,脾虚气滞、湿热内蕴证。主症:1)呕血;2)神疲乏力;3)面色苍白;4)矢气减少;5)大便溏。次症:1)痞满;2)腹痛以串痛为主;3)胁肋隐痛;4)舌体胖大或有齿痕;5)脉濡沉取无力。具备主症2项、次症2项,即可诊断。

1.2 纳入标准

1)乙型肝炎肝硬化合并食道胃底静脉曲张破裂出血;2)中医诊断为呕血,辨证为脾虚气滞,湿热内蕴证;3)年龄18~70岁;4)患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并原发性肾病、血液病、恶性肿瘤(不包括早期原发性肝癌)、心血管疾病(如需长期服用抗凝药物、可导致肝硬化的慢性充血性心力衰竭、缩窄性心包炎等)。2)合并重要脏器严重疾病伴功能不全。3)合并严重精神疾病的患者。4)妊娠及哺乳期妇女。5)临床资料、相关检查检验结

果不完整者。6)内镜治疗术前及随访期间行肝移植、经颈静脉肝内门体静脉分流术、外科断流及分流术等患者。7)对中药组分过敏的患者。

1.4 一般资料

110例观察病例来自首都医科大学附属北京地坛医院2018年5月1日至2020年5月1日收治的乙型肝炎肝硬化合并EGVB住院患者。采用随机对照试验(RCT)设计,应用SAS 9.1.3软件按照随机数字表法制订方案产生随机分组序列(1-110),单数为中西医结合组,双数为西医对照组,两组各55例,随机序号和分组方案采用不透光的密封信封隐藏,符合纳入标准的患者按照就诊时间先后顺序入组。

110例患者中男84例,女26例;年龄21~70岁。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。见表1。

2 方法

2.1 治疗方法

西医对照组:给予西医综合治疗(包括内镜下止血治疗、抗病毒治疗、保肝抗炎、抑酸止血、补液支持治疗),在EGVB患者出血停止1周后加用卡维地洛片(每片6.25 mg,宁波福安药业有限公司,批号H20052426),每日1次,每次1片,口服。

中西医结合治疗组:在EGVB患者出血停止1周后,在西医综合治疗基础上加用健脾化湿方,处方:黄芪30 g,党参15 g,白术15 g,黄芩15 g,黄连10 g,木香15 g,白茅根30 g,生地黄15 g。兼脘腹胀满者,加枳实30 g、厚朴15 g;腹胀便溏者,加山药15 g、炒薏苡仁20 g;纳呆食少者,加鸡内金15 g、焦三仙各15 g;腹痛不止者,加白芍15 g、甘草10 g;合并腹水者,加玉米须30 g,每日1剂,水煎早晚饭后半小时口服,每次150 ml。

两组患者均治疗12周,治疗结束后36周进行随访。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 影响肝硬化患者EGVB 1年内再出血因素根据肝硬化EGVB患者1年内是否出血分为出血者与非出血者;记录两组患者基线一般情况,包括年龄、性别以及生化指标:肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、谷氨酰基转移酶(GGT)、白蛋白(Alb)]及电解质肾功能[钠(Na)、肌酐(Cr)]、血糖(Glu)、血常规[白细胞(WBC)、粒淋比(NLR)、

表 1 两组乙型肝炎肝硬化合并食道胃底静脉曲张出血患者基线资料比较

项目	中西医结合治疗组 (55 例)	西医对照组 (55 例)	P 值
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	52.3 $\pm$ 10.9	54.4 $\pm$ 11.7	0.114
性别/例 (男/女)	40/15	44/11	0.925
Child-pugh 评分/分, $M (P_{25}, P_{75})$	11.0 (9.0, 3.0)	10.0 (9.0, 12.0)	0.314
ALT/ $U \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$	39.2 $\pm$ 13.8	38.5 $\pm$ 15.5	0.518
AST/ $U \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$	35.8 $\pm$ 13.5	36.7 $\pm$ 14.8	0.085
TBil/ $\mu mol \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$	42.6 $\pm$ 12.8	45.3 $\pm$ 17.5	0.072
TP/ $g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$	63.5 $\pm$ 9.8	61.9 $\pm$ 8.5	0.097
Alb/ $g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$	27.7 $\pm$ 4.8	28.5 $\pm$ 4.5	0.081
GGT/ $U \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	48.9 (24.8, 121.2)	47.8 (21.7, 104.3)	0.387
CHE/ $U \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	3348.2 (1624.5, 3503.5)	3219.2 (1349.6, 3574.6)	0.173
TBA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	53.6 (26.5, 125.6)	52.5 (23.8, 132.4)	0.523
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	8.7 (2.8, 8.7)	8.5 (3.1, 9.2)	0.675
Hb/ $g \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	79.2 (65.0, 85.0)	78.9 (63.4, 87.8)	0.972
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	64.6 (45.3, 96.8)	70.5 (57.8, 86.8)	0.350
K/ $\mu mol \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	3.8 (3.5, 4.6)	3.9 (3.8, 4.9)	0.677
NA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	137.4 (133.8, 138.6)	136.9 (130.9, 141.0)	0.247
GLU/ $mmol \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	6.7 (6.5, 10.2)	7.5 (6.9, 11.7)	0.081
BUN/ $\mu mol \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	5.8 (4.6, 8.8)	6.0 (4.6, 8.7)	0.678
Cr/ $\mu mol \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$	66.4 (55.5, 82.0)	68.0 (58.0, 88.7)	0.343
PTA/%, $\bar{x} \pm s$	49.3 $\pm$ 7.7	48.2 $\pm$ 6.9	0.091
INR/ $M (P_{25}, P_{75})$	1.3 (1.2, 1.6)	1.4 (1.3, 1.5)	0.101

注: Child-pugh score, Child 分级评分; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; TBIL, 总胆红素; TP, 总蛋白; Alb, 白蛋白; GGT, 谷氨酰基转移酶; CHE, 胆碱酯酶; TBA, 总胆汁酸; WBC, 白细胞; Hb, 血红蛋白; PLT, 血小板; K, 钾; NA, 钠; Glu, 血糖; BUN, 尿素; Cr, 肌酐; PTA, 凝血酶原活动度; INR, 国际标准化比值。

血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)]、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)]。将基线指标进行Cox单因素分析,筛选出具有统计学意义的单因素变量,然后再将上述有统计学意义的单因素变量进行Cox因素分析,分析影响EGVB发生1年内再出血的影响因素。

2.2.2 两组患者细胞因子[血清内皮素-1(ET-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、一氧化氮(NO)]、内毒素水平 1) 于治疗前后及随访时采用鲎试剂基质显色法测定内毒素含量。在治疗前后及随访时采集静脉血,立即无菌注射于抗凝管中,3000 r/min,离心半径13.5 cm,4 $^{\circ}C$,离心3 min分离血浆,吸出上清液置于无热源玻璃试管。取0.1 ml上清加入一瓶样本处理液(0.9 ml)中混匀,成为10倍稀释的上清液。将10倍稀释液于70 $^{\circ}C$ 干热恒温仪中加热10 min,后用冰水浴冷却后取0.05 ml,加0.15 ml内毒素检查用水,再加入0.05 ml反应终止剂,于 $\lambda=405$ nm测出样品空白管吸光度。测得的吸光度减去样品空白管吸光度既得样品的吸光度。根据样品吸光度可在试剂盒所提供的标准曲线上查

出其对应的浓度值。

2) 患者在治疗前后、随访时采集空腹静脉血5 ml,常规离心10 min收集血清,然后采用酶联免疫吸附法检测血清ET-1(试剂由R&D公司生产,批号:ZQET00B)、TNF- α (试剂由R&D公司生产,批号:DTA00D)、NO(试剂由Abcam公司生产,批号:ab65238)水平,严格遵照试剂盒说明书进行操作。

2.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料以例数(%)进行描述,计量资料符合正态分布者采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布者以中位数(四分位数)表示。两组的变异性(方差)相等,符合参数分析条件的计量资料采用参数检验(t 检验);不符合参数分析条件的计量资料采用秩和检验(Mann-Whitney U)。计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。治疗前后与两组之间对比应用重复测量数据资料的方差分析。采用Cox单因素及多因素回归分析各临床指标对消化道出血的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 乙型肝炎肝硬化合并食道胃底静脉曲张出血患者1年内再出血影响因素的Cox单因素分析结果				
变量	所有患者 (110例)	未再出血 (50例)	再出血 (60例)	P值
年龄/M (P ₂₅ , P ₇₅)	52.0 (45.0, 59.0)	52.0 (44.0, 60.0)	51.5 (45.0, 58.0)	0.955
性别/例, 男/女	84/26	40/10	44/16	0.925
Child-pugh评分/分, M (P ₂₅ , P ₇₅)	11.0 (9.0, 12.0)	10.0 (9.0, 13.0)	11.0 (9.0, 12.0)	0.068
ALT/U·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	35.5 (18.0, 48.9)	35.1 (18.7, 48.7)	35.5 (17.7, 49.5)	0.896
AST/U·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	31.7 (22.3, 48.1)	30.5 (22.1, 46.8)	32.85 (22.83, 50.4)	0.282
TBIL/μmol·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	27.0 (13.3, 30.9)	19.7 (13.6, 29.9)	30.45 (13.0, 53.1)	0.030
GGT/U·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	26.5 (15.3, 58.7)	24.1 (13.7, 48.3)	30.55 (16.5, 70.9)	0.001
ALB/g·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	28.9 (26.3, 31.6)	29.7 (26.5, 34.9)	28.7 (26.6, 34.2)	0.302
NA/mmol·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	138.2 (134.4, 141.5)	139.8 (137.2, 141.5)	135.4 (134.4, 141.4)	0.042
CREA/μmol·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	65.4 (53.5, 78.7)	65.6 (52.5, 78.6)	65.7 (54.5, 77.8)	0.474
GLU/mmol·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	8.4 (6.7, 11.2)	8.0 (6.4, 10.3)	8.9 (6.9, 11.7)	<0.001
WBC/×10 ⁹ ·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	4.3 (2.9, 6.5)	4.0 (2.8, 6.5)	4.5 (3.0, 6.7)	0.026
NLR	4.0 (2.7, 6.4)	3.8 (2.6, 5.8)	4.3 (2.7, 7.1)	0.029
HGB/g·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	78.2 (61.2, 90.5)	78.5 (62.5, 98.0)	78.8 (63.6, 95.0)	0.607
PLT/×10 ⁹ ·L ⁻¹ , M (P ₂₅ , P ₇₅)	59.6 (45.0, 78.3)	58.5 (43.5, 82.0)	59.5 (44.4, 85.7)	0.586
PT/s, M (P ₂₅ , P ₇₅)	15.3 (14.0, 17.1)	15.5 (13.3, 16.7)	15.0 (14.0, 17.0)	0.020
INR/M (P ₂₅ , P ₇₅)	1.3 (1.17, 1.5)	1.3 (1.2, 1.4)	1.3 (1.2, 1.5)	0.001
中药治疗/例	55	35 (70.0)	20 (33.3)	0.030

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; TBIL, 总胆红素; GGT, 谷氨酰基转移酶; ALB白蛋白; NA钠; Cr, 肌酐; GLU, 血糖; WBC, 白细胞; NLR, 粒淋比; HGB, 血红蛋白; PLT, 血小板; PT, 凝血酶原时间; INR, 国际标准化比值。

3 结果

3.1 影响乙型肝炎肝硬化患者EGVB的影响因素

根据肝硬化EGVB患者1年内是否出血, 对影响出血的因素进行Cox单因素分析, 包括年龄、性别、Child-pugh评分、ALT、AST、TBIL、GGT、ALB、NA、CREA、GLU、WBC、NLR、HGB、PLT、PT、INR及中药治疗; 筛选出差异具有统计学意义的单因素变量为: TBIL、GGT、GLU、WBC、INR、PT、NA及中药治疗, 见表2。然后再将上述差异有统计学意义的单因素变量进行Cox多因素分析, 最终结果表明, TBIL、GLU、INR及中药治疗是EGVB发生1年内再出血的独立影响因素, 其中中药治疗是影响EGVB患者再出血的保护因素 ($P<0.05$)。见表3。

表4 两组乙型肝炎肝硬化合并食道胃底静脉曲张出血患者治疗前后及随访时细胞因子及内毒素水平比较 ($\bar{x}\pm s$)						
组别	时间	例数	ET-1/ng·L ⁻¹	TNF-α/ng·ml ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹	内毒素/EU·ml ⁻¹
中西医结合组	治疗前	55	128. ±23. 7	269. 8±16. 9	69. 8±16. 9	0. 478±0. 222
	治疗后	54	89. 5±20. 8 ^{a) d)}	167. 6±18. 3 ^{a) d)}	53. 7±11. 4 ^{a) d)}	0. 361±0. 184 ^{a) d)}
	随访时	54	54. 6±21. 2 ^{a) c) d)}	105. 8±12. 4 ^{a) c) d)}	24. 7±12. 3 ^{a) c) d)}	0. 152±0. 081 ^{a) c) d)}
西医对照组	治疗前	55	129. 4±21. 7	270. 7±19. 5	69. 7±17. 5	0. 489±0. 278
	治疗后	53	101. 3±23. 8 ^{a)}	245. 8±18. 9 ^{a)}	65. 5±10. 3 ^{a)}	0. 391±0. 197 ^{b)}
	随访时	50	78. 7±25. 4 ^{a) c)}	149. 5±15. 7 ^{a) c)}	44. 4±13. 9 ^{a) c)}	0. 231±0. 023 ^{a) c)}

注: ET-1, 内皮素1; TNF-α, 肿瘤坏死因子α; NO, 一氧化氮。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; b) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; c) 与本组治疗后比较, $P<0.01$; d) 与西医对照组同时时间段比较, $P<0.01$ 。

表3 乙型肝炎肝硬化合并食道胃底静脉曲张出血患者1年内再出血影响因素的Cox多因素分析结果

变量	回归系数	P值	OR	95%可信区间	
				下限	上限
TBIL/μmol·L ⁻¹	0.006	0.028	1.011	1.000	1.002
GLU/mmol·L ⁻¹	0.018	0.019	1.023	1.004	1.043
INR	1.038	0.017	1.707	1.102	2.645
中药治疗	-0.956	0.004	0.656	0.494	0.871

注: OR, 比值比; TBIL, 总胆红素; GIU血糖; INR, 国际标准化比值。

3.2 两组患者细胞因子及内毒素水平比较

中西医结合治疗组治疗后因上消化道大出血死亡1例; 西医对照组治疗后死亡2例 (肝性脑病1例、上消化道大出血1例), 随访时死亡3例 (感染中毒性休克1例, 肝性脑病1例, 上消化道大出血1例), 共死亡5例。表4示, 两组患者治疗前ET-1、

TNF- α 、NO 及内毒素水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。两组治疗后及随访时与治疗前比较各指标均明显降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 两组随访时与治疗前比较, ET-1、TNF- α 、NO 及内毒素水平均明显下降, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。治疗后及随访时, 中西医结合治疗组 ET-1、TNF- α 、NO 及内毒素水平较西医对照组明显降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。

4 讨论

乙型肝炎肝硬化合并 EGVB 病情危重, 可随时危及生命。一旦发生 EGVB, 短期内再出血风险率极高, 也是导致高死亡率最重要的原因^[9]。研究发现肠道菌群失衡与门脉高压密切相关^[10-11]。肠道菌群失调或移位, 由革兰阴性菌细胞产生的脂多糖 (LPS) 进入体循环内, 引起肠源性 LPS 血症, LPS 血症除直接损害肝细胞外, 还可刺激单核巨噬系统释放系列细胞因子, 如 ET、TNF- α 及 NO, 这些因子参与了肝硬化静脉曲张的病理过程^[12]。有研究^[13]发现, 肝硬化失代偿期患者与代偿期患者肠道菌群丰度及菌群构成具有显著差异, 菌群失调越严重, 肝硬化程度越重, 肠道细菌移位到肝脏会增加门静脉压力, 激活炎症反应 (ET-1、TNF- α)。因此积极寻找影响 EGVB 再出血的影响因素及预防方案尤其重要。

肝硬化合并 EGVB 患者的主要症状包括腹痛、腹胀、脘闷、纳呆、发热、困倦乏力、气短懒言、小便短少、矢气减少、便秘或大便溏、舌边有齿痕、舌苔腻等, 据此可归属于中医学“臌胀”“腹痛”“泄泻”“便秘”“纳呆”等范畴, 病机均与脾胃升降失常有关。病初湿毒蕴阻中焦, 肝失疏泄, 横逆乘脾, 脾失健运, 水湿聚于腹中; 气滞血瘀, 湿瘀久郁, 化热生毒, 出现晚期肝硬化的诸多症状。脾虚气滞, 湿毒内蕴是形成本病的关键病机, 其中脾虚是本。《金匮要略》云: “见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾, ……故实脾, 则肝自愈。此治肝补脾之要妙也。”治肝实脾对于本虚标实的肝硬化患者尤为重要。健脾化湿方是北京地坛医院治疗肝硬化的院内协定处方, 具有良好的临床疗效^[4-5]。健脾化湿方中黄芪、党参、白术健脾益气化湿, 黄芩、黄连、木香清热化湿解毒, 川芎行气活血, 生地、升麻凉血解毒, 全方解毒不伤正, 共奏健脾化湿解毒之功效。前期研究结果提示, 健脾化湿方

能够减少肝硬化并发症的发生, 其中包括 EGVB 发生率, 具有促进肝功能恢复, 提高白蛋白合成, 降低门脉压力的作用^[14]。本研究多因素分析结果提示, 健脾化湿方是乙型肝炎肝硬化 EGVB 1 年内再出血的保护因素, 进一步证实健脾化湿方能有效降低 EGVB 患者再出血风险。

本研究结果发现, 血清高水平 TBIL、INR、GLU 是肝硬化 EGVB 患者 1 年内再出血的独立危险因素。INR、TBIL 是反映肝脏凝血功能、肝细胞坏死的指标。患者高胆红素血症, 反映肝脏基础差, 并发症发生率显著增加。国外研究发现, 高胆红素, 凝血酶原时间延长, 低水平血小板计数以及脾功能亢进状况均与食管静脉曲张出血的发生密切相关^[15]。本研究结果还发现, 高血糖水平也是 EGVB 患者 1 年内再出血的高风险因素。肝脏是人体主要的代谢器官, 也是调节血糖水平的重要器官。正常肝脏的代谢和调节能力, 可以维持体内正常的血糖水平; 肝硬化患者尤其是已经进展到失代偿期肝硬化的患者, 肝脏基础差, 可引起肝脏对血糖调控功能紊乱、糖代谢紊乱, 从而出现血糖水平升高^[16]。而肝硬化合并糖尿病患者因高血糖水平易导致感染, 又是导致肝硬化进展的因素。有研究表明, 肝硬化合并糖尿病患者出血率及死亡率较高^[17-18], 与本研究结果相一致。

肝硬化患者由于门静脉高压引起体循环紊乱, 致使肠道菌群失调或移位, 刺激单核巨噬系统释放系列细胞因子, 如 ET-1、TNF- α 及 NO^[7], 这些细胞因子参与门静脉高压形成。ET-1 主要作用于血管平滑肌细胞, 属于一种强收缩血管活性物质, 对肝血管具有强烈收缩和对平滑肌细胞增殖作用。肝硬化门脉高压所致的 LPS 血症损害了内皮细胞结构与功能, 引起 ET-1 水平的增加, 血管收缩引起微循环障碍, 进而导致血管缺血性损害, 加速静脉曲张的进展甚至破裂出血。TNF- α 既可介导肝细胞坏死, 也可引起门静脉压升高。NO 是体内重要的血管活性因子, 具有强烈的血管舒张作用, 增加血流量, 造成高动力循环, 增加血管张力, 尤其是加重了门脉系统的血管张力, 经过长期的病理生理改变和解剖学变化, 最终引起食管静脉曲张出血^[19]。肝硬化出血后若感染与内毒素血症不及时控制可进一步加重肠道细菌过度生长及高动力循环状态, 导致出血更加难以控制^[20]。因此, 调节内毒素和 NO 水平可作为改善肝硬化 EGVB 患者血液动力学紊乱的一种有效手段^[21]。本研究发现运用健脾化湿方

治疗后, 中西医结合治疗组 ET-1、TNF- α 、NO 及内毒素水平较西医对照组明显下降, 说明健脾化湿方能够有效降低肝硬化患者细胞因子及内毒素水平。

综上所述, 健脾化湿方是降低乙型肝炎肝硬化 EGVB 患者再出血的保护因素, 且具有降低内毒素及细胞因子水平的作用。本研究存在一定局限性: 1) 本研究是单中心研究, 纳入病例数量较少; 2) 针对机制研究可进一步完善体外实验。因此今后可以扩大样本量, 开展多中心随机对照研究, 进一步设计更加严谨的方案对本研究结论加以验证。

参考文献

- [1] HOLSTER IL, TJWA ET, AMOELKER, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy beta-blocker for prevention of variceal re-bleeding[J]. Hepatology, 2016, 63(2): 581-589.
- [2] CARBONELL N, APAUWELS, ERFATY L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades[J]. Hepatology, 2004, 40(3): 652-659.
- [3] 王翔卿, 张弛, 柏斗胜. 肠道微生物与肝硬化研究现状与进展[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(2): 181-183.
- [4] 侯艺鑫, 于浩, 江宇泳, 等. 健脾化湿止血方对乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者二级预防的随机对照研究[J]. 北京中医药, 2022, 41(2): 112-118.
- [5] 侯艺鑫, 张群, 王宪波, 等. 健脾化湿止血方对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 1 年再出血的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2136-2141.
- [6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1850-1851.
- [7] ARCIATSAO G, SANYAL AJ, GRACE ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis [J]. Hepatology, 2007, 46(3): 922-938.
- [8] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 386-388.
- [9] BAFFY G. Potential mechanisms linking gut microbiota and portal hypertension [J]. Liver Int, 2019, 39(4): 598-609.
- [10] CHASSAING B, ETIENNE-MESMINL, GEWIRTZ AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease [J]. Hepatology, 2014, 59(1): 328-339.
- [11] BaAIAI JS, HEUMAN DM, HYLEMON PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications [J]. J Hepatol, 2014, 60(5): 940-947.
- [12] 陈渝萍, 钟转华, 梁月环, 等. 微生态制剂对肝硬化患者肠屏障功能影响及疗效观察 [J]. 临床消化病杂志, 2010, 22(4): 204-207.
- [13] 王艺璇, 张珊, 邢奔春, 等. 乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群失衡度与肝病严重程度的相关性 [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(3): 8-13.
- [14] 侯艺鑫, 杨志云, 王宪波, 等. 理气健脾方对肝硬化患者食道胃底静脉曲张破裂出血的影响 [J]. 北京中医药, 2018, 37(10): 959-963.
- [15] PLEVIS JN, ADHARIWAL, EITONRA, et al. The platelet count predictor of variceal hemorrhage in primary biliary cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 1995, 90(6): 959-971.
- [16] MOSCATIELLO S, MANINI R, MARCHESINI G. Diabetes and liver disease: an ominous association [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007, 17(1): 63-70.
- [17] MAJID S, AZAM Z, SHAH HA, et al. Factors determining the clinical outcome of acute variceal bleed in cirrhotic patients [J]. Indian J Gastroenterol, 2009, 28(3): 93-95.
- [18] YANG CH, CHIU YC, CHEN CH, et al. Diabetes mellitus is associated with gastroesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2014, 30(10): 515-520.
- [19] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [20] DIESEN DL, KUO PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: part II. redox biology in pathologic hepatocellular carcinoma and implications for intervention [J]. J Surg Res, 2011, 167(1): 96-112.
- [21] GARICIA TSAO G, BOSCH J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis [J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 823-832.

Effect of Modified *Jianpi Huashi Formula* (健脾化湿方) on Rebleeding Rate within One Year and the Levels of Endotoxin and Cytokines in Patients with HBV-related Liver Cirrhosis and Esophageal Variceal Bleeding

YU Hao, HOU Yixin, JIANG Yuyong, YANG Yuying, MENG Peipei, WU Tong, SUN Le, JI Xiaomin

Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100015

ABSTRACT Objective To investigate the effect of modified *Jianpi Huashi Formula* (健脾化湿方, JHF) on re-bleeding, endotoxin and cytokine levels in patients with HBV-related liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding

(EGVB) within one year. **Methods** A randomized controlled study was conducted in 110 patients with HBV-related liver cirrhosis and EGVB, who were randomly divided into the integrated traditional Chinese medicine and western medicine group (55 cases) and the western medicine control group (55 cases). Both groups received comprehensive western medicine treatment, and one week after the bleeding stopped, the integrated treatment group was added with JHF, while the control group received carvedilol tablets additionally, both for 12 weeks with follow-up of 36 weeks. General information and biochemical parameters related to liver function, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), glutamyltransferase (GGT) and albumin (AIB), electrolytes and renal function indicators including sodium (NA), creatinine (Cr) and glucose (GLU), blood routine indicators including white blood cell (WBC), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), hemoglobin (HGB), platelets (PLT), and coagulation function indicators including prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR). Univariate Cox analysis was performed to select the variables that were statistically significant, and those selected factors were then used for multivariate Cox analysis to determine the influencing factors of the occurrence of EGVB rebleeding within 1 year. The changes of serum endotoxin and cytokines including endothelin-1 (ET-1), tumor necrosis factor (TNF- α), and nitric oxide (NO) before and after treatment and during follow-up were analyzed. **Results** Univariate analysis showed that there were significant differences in TBIL, GGT, GLU, WBC, INR, PT, NA and treatment with traditional Chinese medicine (TCM). Multivariate analysis showed that TBIL, GLU, INR and TCM treatment were the independent influencing factors of EGVB rebleeding within 1 year, of which TCM treatment was the protective factor ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The ET-1, TNF- α , NO and endotoxin levels in both groups significantly decreased after treatment and during follow-up ($P < 0.01$), and more decreases were found during follow-up than after treatment ($P < 0.01$), as well as in the integrated group than in the control group measured after treatment and during follow-up ($P < 0.01$). **Conclusion** The modified JHF can reduce the rebleeding rate within 1 year in patients with HBV-related liver cirrhosis and EGVB, and can reduce the levels of cytokines and endotoxin.

Keywords HBV-related liver cirrhosis; esophageal variceal bleeding; *Jianpi Huashi Formula* (健脾化湿方); cytokine; endotoxin; randomize controlled trial

(收稿日期: 2021-11-18; 修回日期: 2022-02-20)

[编辑: 叶晨]

广告

《中医杂志(英文版)》欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志(英文版)》] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊) 由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志(英文版)》自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中的中国传统医学综合性学术期刊之一。

《中医杂志(英文版)》主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究, 思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.com> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。电话: 010-64089190。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。