

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.12.012

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭不同分期患者中医证素、证型演变规律的多中心临床研究

余思邈^{1,2}, 孙克伟³, 张振刚⁴, 李瀚旻⁵, 李秀惠⁶, 杨宏志⁷, 李芹⁸, 王林⁹,
周小舟¹⁰, 毛德文¹¹, 过建春¹², 卓蕴慧¹³, 王宪波¹⁴, 邓欣¹⁵, 王介非¹⁶,
曹武奎¹⁷, 张淑芹¹⁸, 张明香¹⁹, 李筠¹, 宫嫚¹, 周超¹✉



1. 中国人民解放军总医院第五医学中心, 北京市丰台区西四环中路100号, 100039; 2. 北京中医药大学; 3. 湖南中医药大学第一附属医院; 4. 华中科技大学附属同济医院; 5. 湖北省中医院; 6. 首都医科大学附属北京佑安医院; 7. 中山大学附属第三医院; 8. 福建医科大学孟超肝胆病医院; 9. 成都市公共卫生临床医疗中心; 10. 深圳市中医院; 11. 广西中医药大学第一附属医院; 12. 杭州市西溪医院; 13. 上海中医药大学附属曙光医院; 14. 首都医科大学附属北京地坛医院; 15. 深圳市第三人民医院; 16. 上海公共卫生临床中心; 17. 天津市第二人民医院; 18. 吉林省肝胆病医院; 19. 沈阳市第六人民医院

[摘要] **目的** 探讨乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 不同分期患者证素、证型的演变规律。**方法** 收集2012年1月1日至2015年2月28日来自全国18家临床中心的HBV-ACLF住院患者1058例的临床资料, 包括早期患者618例, 中期患者355例, 晚期患者85例。设计乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭中医证候临床调查表, 调查患者基本信息、中医四诊信息 (症状、舌象、脉象), 统计四诊信息出现的频率。基于因子分析及聚类分析, 对早期、中期、后期HBV-ACLF患者的病性证素、病位证素、证型进行判定。**结果** 1058例HBV-ACLF患者四诊信息76个, 以出现频率 $\geq 5\%$ 的四诊信息53个作为因子分析条目, 其中症状信息36个、舌象信息12个、脉象信息5个。得到HBV-ACLF中医证型4个, 分别为肝胆湿热证、气虚血瘀证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证。早期的病性证素分布以热 (39.4%, 359/912)、湿 (27.5%, 251/912) 多见, 证型主要以肝胆湿热证 (74.6%, 461/618) 为主; 中期的病性证素分布以湿 (30.2%, 187/619)、血瘀 (20.7%, 128/619) 多见, 证型以肝胆湿热证 (53.2%, 189/355)、气虚血瘀证 (27.6%, 98/355) 多见; 晚期的病性证素分布以气虚 (26.3%, 40/152)、阴虚 (20.4%, 31/152) 多见, 证型以气虚血瘀证 (36.5%, 31/85)、肝胆湿热证 (25.9%, 22/85) 多见。**结论** HBV-ACLF不同分期的证素、证型分布差异较大, 整体呈现湿热 $\rightarrow$ 血瘀 $\rightarrow$ 气血阴阳亏虚的虚实夹杂、由实转虚的证候演变趋势。

[关键词] 慢加急性肝衰竭; 乙型肝炎病毒; 证候; 证素; 横断面研究

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是一类在慢性肝病基础上发生的、由各种诱因引起的以急性肝功能失代偿为主要临床特征的严重临床综合征, 可合并包括凝血功能障碍、高胆红素血症、腹水、电解质紊乱、感染、肝性脑病、肝肾综合征、肝肺综合征等并发症, 以及肝外器官功能衰竭^[1]。在我国, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B

virus, HBV) 感染是 ACLF 最常见病因, 占 ACLF 总发病人数的80%以上^[2]。乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 发病机制复杂, 病情进展迅速, 且临床缺乏有效治疗手段, 整体预后差^[3]。

临床实践表明, 中医学在整体观和辨证论治思想的指导下能够有效改善 HBV-ACLF 患者的临床症状, 控制病情进展, 提高患者的生存率, 对 HBV-ACLF 的治疗具有重要意义^[4-5]。精准辨证论治是保证中医药治疗 HBV-ACLF 疗效的前提和关键, 更是中医理论体系的核心, 然而由于其证候的多维性以及诊

基金项目: 国家自然科学基金 (82305067); 国家科技重大专项 (2018ZX10725-506, 2012ZX10005005)

✉ 通讯作者: 379317021@qq.com

断的主观局限性, 现行 HBV-ACLF 的相关指南共识意见^[6-9]中对其证候诊断规范和标准尚未达成一致, 且缺乏 HBV-ACLF 不同分型及分期的分阶段辨证标准, 限制了中医药治疗临床疗效的可重复性和国际认可度。我们基于因子分析和聚类分析方法对多中心、大样本 HBV-ACLF 患者不同分型及分期的证素、证型分布规律进行研究, 以期明确 HBV-ACLF 不同分型及分期的证素、证型变化规律, 为指导临床规范化精准辨证论治及证候客观化研究提供依据。本研究方案经中国人民解放军第三〇二医院(现改为第五医学中心)医学伦理委员会审查批准(审批号: 2012105D)。

1 资料与方法

1.1 西医诊断及分期标准

HBV-ACLF 诊断及分期标准均参照中华医学会《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[10]。

诊断标准: 在慢性 HBV 感染的基础上, 短期内发生急性肝功能失代偿的主要临床表现: 1) 极度乏力, 有明显的消化道症状; 2) 黄疸迅速加深, 血清总胆红素大于正常值上限 10 倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$; 3) 出血倾向, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $\leq 40\%$ 或国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 , 并排除其他原因。

分期标准: 分为早期、中期、晚期。早期: 1) 极度乏力, 并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状; 2) 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT) 和/或天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 继续大幅升高, 黄疸进行性加深[总胆红素(total bilirubin, TBil) $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$]; 3) 有出血倾向, $30\% < \text{PTA} \leq 40\%$ (或 $1.5 < \text{INR} \leq 1.9$); 4) 未出现肝性脑病或其他并发症。中期: 在早期表现的基础上, 病情进一步发展, 出现以下两条之一者: 1) 出现 II 度以下肝性脑病和/或明显腹水、感染; 2) 出血表现明显(出血点或瘀斑), $20\% < \text{PTA} \leq 30\%$ (或 $1.9 < \text{INR} \leq 2.6$)。晚期: 在中期表现的基础上, 病情进一步加重, 有严重出血倾向(注射部位瘀斑等), $\text{PTA} \leq 20\%$ (或 $\text{INR} > 2.6$), 并出现肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染、II 度以上肝性脑病四项之一者。

1.2 纳入标准

1) 符合 HBV-ACLF 西医诊断标准; 2) 年龄

18~65 岁; 3) 自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并原发性肝癌; 2) 合并心、脑、肺、造血系统等严重原发性疾病和精神病; 3) 抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 阳性; 4) 合并严重感染、肝肾综合征和消化道大出血; 5) 妊娠期及哺乳期妇女; 6) 对症状叙述不清或调查不合作; 6) 近 3 个月内曾参加其他临床试验。

1.4 研究对象

收集 2012 年 1 月 1 日至 2015 年 2 月 28 日就诊于中国人民解放军总医院第五医学中心(68 例)、首都医科大学附属北京佑安医院(75 例)、首都医科大学附属北京地坛医院(45 例)、天津市第二人民医院(46 例)、中山大学附属第三医院(68 例)、华中科技大学附属同济医院(78 例)、成都市公共卫生临床医疗中心(64 例)、上海公共卫生临床中心(41 例)、上海中医药大学附属曙光医院(64 例)、深圳市第三人民医院(43 例)、深圳市中医院(61 例)、湖南中医药大学第一附属医院(71 例)、广西中医药大学第一附属医院(63 例)、福建医科大学孟超肝胆病医院(69 例)、吉林省肝胆病医院(33 例)、沈阳市第六人民医院(34 例)、杭州市西溪医院(56 例)、湖北省中医院(79 例) 共 18 家临床中心明确诊断 HBV-ACLF 的住院患者临床资料, 共计 1058 例。其中, HBV-ACLF 早期患者 618 例, 中期患者 355 例, 晚期患者 85 例。

1.5 数据采集

参照《慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南》^[6]、《慢加急性肝衰竭中医内科临床诊疗指南》^[7]、《慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南》^[8]、《慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[9], 并根据《中医临床诊疗术语·证候部分》^[11] 以及全国科学技术名词审定委员会公布的《中医药学名词》^[12] 对研究所涉及的证候名称进行规范, 同时结合《中医诊断学》^[13]、《证素辨证学》^[14] 和《中医证候鉴别诊断学》^[15] 对相关证候进行补充, 最终形成统一规范的证候名, 并设计乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭中医证候临床调查表。调查表内容包括: 1) 病例基本信息, 如姓名、性别、年龄、出生日期、病例收集时间、调研医师、联系地址、联系方式等; 2) 患者中医四诊信息, 如症状、舌象、脉象, 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[16], 采用半定量分级计分标准, 其中身目发黄、胁肋胀

痛、目干、口干等症状信息划分为无（0分）、轻度（1分）、中度（2分）、重度（3分）四个等级，舌红、苔薄、舌有瘀点瘀斑等舌象信息及弦脉、数脉、滑脉等脉象信息划分为无（0分）、有（1分）两个等级，计分标准详见附表1、附表2（请扫描本文二维码获取）。

所有患者信息采集工作均由经过标准操作规程（SOP）^[17] 培训的临床医生完成，背对背双人双机独立录入数据，以Excel 2003工作表保存。

1.6 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行统计分析，将乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭中医证候临床调查表中的中医症状、舌象、脉象等条目信息作为分析的对象，进行因子分析、聚类分析，综合考虑累计贡献率及特征值，并以特征值为最终依据，分别提取特征值>1的主成分数目。采用主成分分析法提取公因子，综合考虑累计方差贡献率及特征值，选取累计方差贡献率≥70%或特征值≥1为公因子，Kaiser标准化的最大方差法进行因子旋转。聚类分析采用K-均值聚类法，按照症状相关关系进行聚类分组。因子分析需进行KMO检验和Bartlett球形检验，若KMO>0.5、Bartlett球形检验 $P<0.05$ 说明适合进行因子分析，若KMO≤0.5或Bartlett球形检验 $P\geq 0.05$ ，则不适宜作因子分析。

1.7 中医证候证素遴选及辨识方法

选取旋转后因子载荷系数0.3作为因子构成遴选阈值，得到疾病的公因子内涵及系数，根据各公因子变量组成及旋转后因子载荷系数大小，参照《证素辨证学》^[14] 判别各因子病性及病位证素，并将因子分析中用回归法算出的因子得分作为变量，进行K-均值聚类分析，再由2名高级职称医师，归纳主要中医证型。将每个患者的公因子中四诊信息的旋转后因子载荷系数与患者临床调查表中的症状评分相乘，并将相同证候要素的得分求和，比较各证候的总得分，再由2名高级职称医师进行辨证，确定患者的中医证型。

2 结果

2.1 HBV-ACLF患者的一般资料和中医四诊信息分布情况

共收集1058例HBV-ACLF患者的临床资料，其中男性919例，女性139例，男女比例为6.61:1。年龄最小18岁，最大65岁，年龄分布中位数（四分位数）为43（35，51）岁。中医四诊信息76个，

以出现频率≥5%的中医四诊信息作为因子分析条目，获得HBV-ACLF患者中医四诊信息53个，其中症状信息36个、舌象信息12个、脉象信息5个。见表1。

表1 1058例乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中医四诊信息分布情况

Table 1 Distribution of information of 1058 patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure in four diagnostic information of traditional Chinese medicine

中医四诊信息	例数（%）	中医四诊信息	例数（%）
身目发黄	1058（100）	腹水	287（27.1）
小便黄	1058（100）	舌有裂纹	287（27.1）
乏力	803（75.9）	脉涩	284（26.8）
口苦	663（62.7）	苔腻	280（26.5）
舌红	622（58.8）	脉细	277（26.2）
脉滑	605（57.2）	口中黏腻	274（25.9）
自汗	549（51.9）	多梦	261（24.7）
腹胀	490（46.3）	胁肋胀痛	260（24.6）
恶心呕吐	451（42.6）	面色萎黄	258（24.4）
面色晦暗	425（40.2）	大便秘结	248（23.4）
舌体胖大	418（39.5）	五心烦热	235（22.2）
神疲	415（39.2）	口臭	227（21.5）
舌紫暗	405（38.3）	面颈胸臂血痣赤缕	220（20.8）
胁肋隐痛	399（37.7）	舌下脉络怒张	220（20.8）
下肢浮肿	394（37.2）	小便短少	209（19.8）
肝掌	379（35.8）	便溏	208（19.7）
苔厚	376（35.5）	苔白	197（18.6）
大便黏滞不爽	351（33.2）	腹壁青筋暴露	196（18.5）
少苔	345（32.6）	潮热	195（18.4）
纳呆食少	335（31.7）	脉弦	188（17.8）
舌有瘀点瘀斑	325（30.7）	脉沉	160（15.1）
腹部膨隆	312（29.5）	盗汗	156（14.7）
目干	298（28.2）	舌边有齿痕	144（13.6）
失眠	297（28.1）	苔滑	108（10.2）
口干	294（27.8）	面色少华	64（6.0）
口渴喜凉饮	290（27.4）	大便秽臭	54（5.1）
急躁易怒	288（27.2）		

2.2 HBV-ACLF患者中医四诊信息因子分析结果

对数据进行KMO和Bartlett球形检验，KMO统计量为0.683，Bartlett球度检验的概率值 $P<0.001$ ，提示所分析的变量之间存在相关关系，适于进行因子分析。

根据主成分分析法提取因子，综合考虑累计方差贡献率及特征值，选取累计方差贡献率≥70%或特征值≥1为公因子，提取出公因子数目15个。在通过主成分提取法筛选因子之后，经过平均正交旋转，在迭代14次后旋转收敛，获得旋转后因子载

荷矩阵，选取载荷系数 0.3 作为因子构成遴选阈值，得到 HBV-ACLF 的公因子内涵及其旋转后因子载荷系数，并运用各公因子得分进行 K-均值聚类分析，按照症状相关关系进行聚类分组，拟定聚类数设为 2~8，分别进行尝试和结果分析，确定聚类个数。结果表明，当聚类数为 4 时结果分布较为合理，可基本反映中医证候特征。结果经 2 名高级职称医师讨论，并根据前文证素辨证及中医证候规范的相关标准，对各公因子进行划分。表 2 示，将 F1、F2、F5、F7、F8、F13 湿、热为主的证素合并为肝胆湿热证，F3、F9、F12、F14 气虚和血瘀的证素合并为气虚血瘀证，F4、F11、F15 阴虚为主的证素合并为肝肾阴虚证，F6、F10 阳虚为主的证素合并为脾肾阳虚证，并最终得到 HBV-ACLF 中医证型 4 个（肝胆湿热证、气虚血瘀证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证）。

2.3 不同分期 HBV-ACLF 患者证素、证型分布情况

我们将占比 20% 以上视为主要证素、证型。表 3、表 4、表 5 示，HBV-ACLF 早期的病性证素分布以热（39.4%）、湿（27.5%）多见，病位证素集中在肝（44.2%）、胆（36.9%），证型主要以肝胆湿热证（74.6%）为主；HBV-ACLF 中期的病性证素分布以湿（30.2%）、血瘀（20.7%）多见，病位证素集中在肝（37.0%）、胆（27.9%）、脾（22.5%），证型以肝胆湿热证（53.2%）、气虚血瘀证（27.6%）多见；HBV-ACLF 晚期的病性证素分布

表 3 1058 例不同分期乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者病性证素分布情况

Table 3 Distribution of syndrome elements in 1058 patients with different stages of hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure [频次(%)]			
病性证素	早期（618 例）	中期（355 例）	晚期（85 例）
热	359（39.4）	105（17.0）	15（9.9）
湿	251（27.5）	187（30.2）	22（14.5）
血瘀	113（12.4）	128（20.7）	28（18.4）
气虚	98（10.7）	97（15.7）	40（26.3）
阴虚	76（8.3）	72（11.6）	31（20.4）
阳虚	15（1.7）	30（4.8）	16（10.5）
合计	912（100）	619（100）	152（100）

表 4 1058 例不同分期乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者病位证素分布情况

Table 4 Distribution of disease location in 1058 patients with different stages of hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure [频次(%)]			
病位证素	早期（618 例）	中期（355 例）	晚期（85 例）
肝	579（44.2）	287（37.0）	53（29.8）
胆	484（36.9）	216（27.9）	25（14.0）
脾	153（11.7）	174（22.5）	49（27.5）
肾	94（7.2）	98（12.6）	51（28.7）
合计	1310（100）	775（100）	178（100）

以气虚(26.3%)、阴虚（20.4%）多见，病位证素集中在肝（29.8%）、肾（28.7%）、脾（27.5%），证型以气虚血瘀证（36.5%）、肝胆湿热证（25.9%）、

表 2 1058 例乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中医四诊信息因子分析结果

Table 2 Results of information factor analysis of the four diagnostic information of traditional Chinese medicine in 1058 patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure

公因子	四诊信息（旋转后因子载荷系数）	病性证素	病位证素	证型
F1	身目发黄（0.843）、小便黄（0.854）、口渴喜凉饮（0.604）	湿、热	肝、胆	肝胆湿热证
F2	脉滑（0.765）、苔厚（0.685）、苔腻（0.595）	湿、热	肝、胆	肝胆湿热证
F3	面色晦暗（0.722）、肝掌（0.688）、舌有瘀点瘀斑（0.637）、面颈胸臂血痣赤缕（0.532）、腹壁青筋暴露（0.510）	血瘀	肝、脾	气虚血瘀证
F4	胁肋隐痛（0.707）、目干（0.612）、口干（0.608）	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F5	大便黏滞不爽（0.662）、口中黏腻（0.589）	湿、热	肝、胆	肝胆湿热证
F6	下肢浮肿（0.702）、腹部膨隆（0.625）、腹水（0.601）	阳虚	脾、肾	脾肾阳虚证
F7	口苦（0.782）、大便秘结（0.555）、口臭（0.538）、小便短少（0.522）、大便秘臭（0.376）	湿、热	肝、胆	肝胆湿热证
F8	腹胀（0.737）、恶心呕吐（0.725）、苔滑（0.428）	湿、热	肝、胆	肝胆湿热证
F9	乏力（0.809）、神疲（0.718）、纳呆食少（0.647）	气虚	肝、脾	气虚血瘀证
F10	舌体胖大（0.719）、苔白（0.511）、脉沉（0.477）、面色少华（0.386）	阳虚	脾、肾	脾肾阳虚证
F11	舌红（0.769）、少苔（0.656）、舌有裂纹（0.601）、脉细（0.592）	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证
F12	舌紫暗（0.713）、脉涩（0.598）、舌下脉络怒张（0.532）	血瘀	肝、脾	气虚血瘀证
F13	急躁易怒（0.602）、胁肋胀痛（0.567）、脉弦（0.503）	湿、热	肝、胆	肝胆湿热证
F14	自汗（0.741）、面色萎黄（0.565）、便溏（0.521）、舌边有齿痕（0.462）	气虚	肝、脾	气虚血瘀证
F15	失眠（0.611）、多梦（0.577）、五心烦热（0.543）、潮热（0.509）、盗汗（0.473）	阴虚	肝、肾	肝肾阴虚证

肝肾阴虚证（24.7%）多见。

表5 1058例不同分期乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中医证型分布情况

Table 5 Distribution of traditional Chinese medicine patterns in 1058 patients with different stages of hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure [频次(%)]

中医证型	早期 (618例)	中期 (355例)	晚期 (85例)
肝胆湿热证	461 (74.6)	189 (53.2)	22 (25.9)
气虚血瘀证	91 (14.7)	98 (27.6)	31 (36.5)
肝肾阴虚证	59 (9.6)	52 (14.7)	21 (24.7)
脾肾阳虚证	7 (1.1)	16 (4.5)	11 (12.9)
合计	618 (100)	355 (100)	85 (100)

3 讨论

HBV-ACLF是我国肝衰竭中最常见的类型，其进展迅猛、病情危急，是引起HBV感染者死亡的主要原因之一^[18]。根据大多数HBV-ACLF患者具有的黄疸表现，中医学领域将其归属于“瘟黄”“急黄”“肝瘟”等范畴。近年来，有学者对HBV-ACLF的中医证候、证素进行了研究，但多是对HBV-ACLF整体的辨证评估，较少针对其不同分期的证候、证素变化规律的研究，且缺乏统一的中医证候分型标准^[19]。

本研究的结果显示，HBV-ACLF各期的证型分布差异较大，肝胆湿热证是HBV-ACLF早期最主要的中医证型，而随着疾病进展，证型分布规律发生变化，其中中期阶段以肝胆湿热证和气虚血瘀证为主，而至晚期则多见气虚血瘀证和肝肾阴虚证，肝胆湿热证占比逐步减少。既往也有基于ACLF分期的中医证候学研究，如对165例ACLF患者中医证候分布特征进行研究发现，ACLF早期、中期均以肝郁脾虚证为主，而晚期则以湿热蕴结证为主^[20]；对124例HBV-ACLF患者的中医证候学研究发现，HBV-ACLF早期以湿热证为主，中晚期则以血瘀证和脾虚证为主^[21]。以上研究结果与本次研究结果存在一定差异，其原因可能与本研究的辨证分型方法不同有关，既往研究多是在已有的辨证标准下根据临证经验进行主观辨证，采用的辨证标准也不相同，且缺乏对构成中医证候的基本证素的提炼与分析，一定程度上降低了对中医证候辨识的客观性。本研究从证素入手，通过因子分析将1058例HBV-ACLF患者的中医四诊信息数据降维提取为15个公因子，并用聚类分析的方法，结合临床实际情况进行中医辨证分析，将其聚类归纳为肝胆湿热证、气虚血瘀证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证4种中医证

型。本研究联合因子分析和聚类分析的多元统计方法避免了单一人为判断方法的不足和主观判断造成的人为误差，能够获得更加准确、客观的数据分析结果，从而可以更客观化地辨别证候。

HBV-ACLF是在慢性肝病基础上，内生浊毒或感染湿热疫毒，毒邪壅盛，气机受阻，导致肝脏疏泄功能失职，湿热毒邪燔灼气血所致，正如《金匱要略方论·黄疸病脉证并治》所云：“黄家所得，从湿得之”，《诸病源候论》谓之：“热毒所加，故卒然发黄”，可见湿热毒邪是HBV-ACLF发病的首要病因，故其发病初期多见肝胆湿热证。若湿热毒邪久稽，煎熬津液，阻滞气机，则气血运行不畅，瘀血内停，毒热与瘀血相互搏结，加之肝失疏泄，津液输布失司，痰湿浊毒内生，耗伤气血，进一步加重肝脏损伤，病情进展至HBV-ACLF中期。中期患者正气已伤，毒邪深入营血，痰湿、瘀血等病理产物增多，《温热逢源》有云：“因病而有蓄血，温热之邪与之纠结，热附血而愈觉缠绵，血得热则愈形凝固”，这种湿热毒瘀胶着的状态是HBV-ACLF中期的重要病机，故此期以肝胆湿热证和气虚血瘀证为主。随着疾病迁延不愈，邪毒久踞，耗气伤阴，阴损及阳，阴阳两虚，病情进展至HBV-ACLF晚期。晚期患者正气已衰，脏腑形气败坏，病情复杂危重，顽固难愈，整体以“阴虚”“气虚”“阳虚”等虚性证素为主，虽仍为本虚标实，但虚证明显多于实证。总之，HBV-ACLF病机演变复杂，各期病机特点各不相同，早期以热毒、湿热为主，随着邪毒深入营血，毒瘀互结，进而耗气伤阴，日久则脏腑气血阴阳俱虚，其中湿、热（毒）、瘀、虚贯穿HBV-ACLF整个阶段，且互为因果，形成恶性循环。纵观HBV-ACLF发展全过程，整体呈现本虚标实、虚实夹杂之象。

HBV-ACLF的病程是动态演变的复杂过程，应针对HBV-ACLF不同分期证候及证素特点、不同人群特点进行分阶段的个体化精准辨证论治。HBV-ACLF是临床急危重症，疾病早期及中期均以湿、热（毒）、瘀的实性证素为主，治疗应急则治其标，以清热祛湿、凉血解毒为首要治疗原则，具体治疗时还要依据“毒邪”的具体性质辨证论治、遣方用药。根据湿、热的轻重占比，可分为热重于湿和湿重于热。其中在HBV-ACLF早期阶段，热毒更甚，热重于湿，根据其起病急骤、进展迅速、病情危急的特点，治疗更应重在凉血解毒，以重剂起沉疴，以求早期快速截断病势。在HBV-ACLF中期阶段，

湿浊、瘀血等病理产物增多并蓄积于内，内生浊毒，湿重于热，这些病理产物可直接损伤肝脏，加重病情。此期治疗应以驱除内生浊毒，恢复脏腑气机顺畅为主，避免疾病进一步进展，以通腑攻下法治之，给浊毒以出路。HBV-ACLF 晚期不同于早、中期以湿、热、瘀为主的实性证候特点，整体以阴虚、气虚、阳虚的虚证为主，此期已元气大伤，以毒瘀互结、脏腑气血衰败、阴竭阳亡为主要病机。此期机体脏腑功能已衰，肝病克伐脾土，上行于脑及心包，下涉于肾，血脉受损，三焦俱病，从而导致多脏腑功能衰竭的表现，易出现各种严重并发症，如上消化道大出血、严重感染、肝性脑病、皮肤黏膜瘀点瘀斑、顽固性腹水、少尿或无尿等。此期治疗当以补益气血、滋阴扶阳为要，辅以解毒祛瘀，并在此基础上根据并发症的情况，急则治其标，缓则治其本。

综上所述，针对 HBV-ACLF 不同分期的证候、证素特点及病因病机变化对中医药个体化精准辨证论治 HBV-ACLF 至关重要。本研究通过对 HBV-ACLF 不同分期的证候、证素演变规律进行客观化研究，提炼出 HBV-ACLF 不同分期的核心证候及核心病机，有助于建立中医核心治法，对提高 HBV-ACLF 的临床疗效具有一定的意义。本研究仍存在局限性，如采集的数据 HBV-ACLF 不同分期的样本量差别较大，且调查受患者依从性等多种因素限制，可能会对结果造成一定的偏倚。未来将继续扩大样本量，进行多中心、多时间段的反复验证，以期得到与临床一致性更高的研究结果，从而更好地指导临床实践。

参考文献

- [1] 项晓刚, 尚大宝, 张金铭. 慢加急性肝衰竭的疾病定义及发病机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2281-2287.
- [2] Organization Committee of 13th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. 13th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection Consensus Guidelines for diagnosis and treatment of liver failure[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(4): 346-354.
- [3] NAKAYAMA N, UEMURA H, UCHIDA Y, et al. Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria [J]. J Gastroenterol, 2021, 56(12): 1092-1106.
- [4] 吕晓娟. 中医药治疗慢加急性肝衰竭的临床疗效研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [5] 阮连国, 张妍, 朱清静, 等. 解毒化瘀补虚法联合西药治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭临床研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2460-2461.
- [6] 中国中西医结合学会, 中华中医药学会, 中华医学会. 慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1547-1552.
- [7] 中华中医药学会. 慢加急性肝衰竭中医内科临床诊疗指南[J]. 北京中医药, 2019, 38(3): 200-206.
- [8] 中华中医药学会. 慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 494-503.
- [9] 中国中西医结合学会. 慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2045-2053.
- [10] 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. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(3): 210-216.
- [11] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 45-81.
- [12] 全国科学技术名词审定委员会. 中医药学名词[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 463.
- [13] 李灿东. 中医诊断学[M]. 4版. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 70-80.
- [14] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 88-161.
- [15] 姚乃礼. 中医证候鉴别诊断学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 274-363.
- [16] 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: 143-151.
- [17] 李庆娜, 黄珂, 陆芳, 等. 中医药临床研究电子数据管理特点及标准操作规程的制定[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(5): 550-554.
- [18] YOU S, RONG Y, ZHU B, et al. Changing etiology of liver failure in 3, 916 patients from northern China: a 10-year survey[J]. Hepatol Int, 2013, 7(2): 714-720.
- [19] 周玲瑶, 毛德文, 张荣臻, 等. 慢加急性肝衰竭发病机制的中西医研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(6): 382-384.
- [20] 冯明洋, 丁叶舟, 赵青青, 等. 肝衰竭患者中医证型与西医肝衰竭分期之间的关系观察[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 391-395.
- [21] 周意, 孙克伟, 阳航, 等. HBV 相关性慢加亚急性肝衰竭中医证候群积分与疾病分期及预后相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(1): 13-15.

Traditional Chinese Medicine Syndrome Element, Evolutionary Patterns of Patients with Hepatitis B Virus-Related Acute on Chronic Liver Failure at Different Stages: A Multi-Center Clinical Study

YU Simiao^{1,2}, SUN Kewei³, ZHANG Zhengang⁴, LI Hanmin⁵, LI Xiuhui⁶, YANG Hongzhi⁷, LI Qin⁸, WANG Lin⁹, ZHOU Xiaozhou¹⁰, MAO Dewen¹¹, GUO Jianchun¹², ZHUO Yunhui¹³, WANG Xianbo¹⁴, DENG Xin¹⁵, WANG Jiefei¹⁶, CAO Wukui¹⁷, ZHANG Shuqin¹⁸, ZHANG Mingxiang¹⁹, Li Jun¹, GONG Man¹, ZHOU Chao¹

1. Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, 100039, Beijing; 2. Beijing University of Chinese Medicine; 3. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine; 4. Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology; 5. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine; 6. Beijing You'an Hospital, Capital Medical University; 7. The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; 8. Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University; 9. Public Health Clinical Medical Center of Chengdu; 10. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital; 11. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine; 12. West Lake Hospital, Hangzhou; 13. Shuguang Hospital, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 14. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University; 15. The Third People's Hospital of Shenzhen; 16. Shanghai Public Health Clinical Center; 17. Tianjin Second People's Hospital; 18. Jilin Province Hepatobiliary Hospital; 19. The Sixth People's Hospital of Shenyang

ABSTRACT Objective To explore the syndrome elements and evolving patterns of patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure (HBV-ACLF) at different stages. **Methods** Clinical information of 1,058 hospitalized HBV-ACLF patients, including 618 in the early stage, 355 in the middle stage, and 85 in the late stage, were collected from 18 clinical centers across 12 regions nationwide from January 1, 2012 to February 28, 2015. The "Hepatitis B-related Chronic and Acute Liver Failure Chinese Medicine Clinical Questionnaire" were designed to investigate the basic information of the patients, like the four diagnostic information (including symptoms, tongue, pulse) of traditional Chinese medicine (TCM), and to count the frequency of the appearance of the four diagnostic information. Factor analysis and cluster analysis were employed to determine and statistically analyze the syndrome elements and patterns of HBV-ACLF patients at different stages. **Results** There were 76 four diagnostic information from 1058 HBV-ACLF patients, and 53 four diagnostic information with a frequency of occurrence $\geq 5\%$ were used as factor analysis entries, including 36 symptom information, 12 tongue information, and 5 pulse information. Four types of TCM patterns were identified in HBV-ACLF, which were liver-gallbladder damp-heat pattern, *qi* deficiency and blood stasis pattern, liver-kidney *yin* deficiency pattern, and spleen-kidney *yang*-deficiency pattern. In the early stage, heat (39.4%, 359/912) and dampness (27.5%, 251/912) were most common, and the pattern of the disease was dominated by liver-gallbladder damp-heat pattern (74.6%, 461/618); in the middle stage, dampness (30.2%, 187/619) and blood stasis (20.7%, 128/619) were most common, and the patterns of the disease were dominated by liver-gallbladder damp-heat pattern (53.2%, 189/355), and *qi* deficiency and blood stasis pattern (27.6%, 98/355); and in the late stage, the pattern of the disease was dominated by *qi* deficiency (26.3%, 40/152) and *yin* deficiency (20.4%, 31/152), and the patterns were dominated by *qi* deficiency and blood stasis pattern (36.5%, 31/85), and liver-gallbladder damp-heat pattern (25.9%, 22/85). **Conclusion** There are significant differences in the distribution of syndrome elements and patterns at different stages of HBV-ACLF, presenting an overall trend of evolving patterns as "from excess to deficiency, transforming from excess to deficiency", which is damp-heat $\rightarrow$ blood stasis $\rightarrow$ *qi*-blood *yin*-*yang* deficiency.

Keywords acute on chronic liver failure; hepatitis B virus; syndrome; syndrome elements; cross-sectional study

(收稿日期: 2024-01-02; 修回日期: 2024-03-30)

[编辑: 叶晨]