

· 临床 ·

解毒化瘀颗粒对慢性肝衰竭毒热瘀结证患者炎症状态的影响

柏文婕¹, 毛德文^{2*}, 石清兰², 黄祖鸿¹, 莫展进¹, 韦华柱¹

(1. 广西中医药大学, 南宁 530200;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023)

[摘要] 目的:评价解毒化瘀颗粒治疗慢性肝衰竭(CLF)毒热瘀结证的疗效及对炎症状态的影响。方法:将136例患者随机分为对照组和观察组,每组各68例。两组患者均给予西医综合治疗措施,对照组口服茵陈蒿汤配方颗粒,1剂/d;观察组口服解毒化瘀颗粒,10g/次,3次/d。均连续8周。检测治疗前后内毒素(ET),二胺氧化酶(DAO),芳香族氨基酸(AAA),支链氨基酸(BCAA),血氨,降钙素(PCT),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1,IL-6,IL-17,调节性T细胞(Treg细胞),辅助性T细胞17(Th17),Th17/Treg,总胆红素(TBil),白蛋白(Alb),丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST),凝血酶原活动度(PTA)和D-二聚体(D-D)水平。进行治疗前后肝功能Child-Pugh分级评分,毒热瘀结证评分和终末期肝病模型(MELD)评分;随访48周记录病死率和生存情况。结果:治疗后,观察组ET,DAO和血氨水平低于对照组,BCAA/AAA高于对照组($P<0.01$);观察组PCT,TNF- α ,IL-1,IL-6和IL-17水平均低于对照组($P<0.01$);观察组Treg细胞高于对照组,Th17和Th17/Treg低于对照组($P<0.01$);观察组TBil,ALT,AST和D-D低于对照组,Alb和PTA高于对照组($P<0.01$);观察组Child-Pugh分级评分,MELD评分和毒热瘀结证评分均低于对照组($P<0.01$);观察组临床疗效总有效率为93.65%(59/63),高于对照组的79.03%(49/62),差异有统计学意义($\chi^2=5.683,P<0.05$);在治疗后8周,观察组的病死率为6.35%(4/63),低于对照组的19.35%(12/62),差异有统计学意义($\chi^2=4.757,P<0.05$);在治疗后16,24,48周两组病死率差异无统计学意义;经Log-rank检验,两组生存曲线差异无统计学意义。结论:解毒化瘀颗粒治疗CLF毒热瘀结证患者可清除体内毒素,调节免疫功能,减轻炎症,改善肝功能,减轻病情程度,临床疗效显著,值得临床使用。

[关键词] 慢性肝衰竭;毒热瘀结证;解毒化瘀颗粒;内毒素;细胞免疫;炎症因子;病情程度

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R575.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)03-0109-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220304

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190911.1042.004.html>

[网络出版日期] 2019-09-11 16:12

Effect of Jiedu Huayu Granules on Inflammatory State of Patients with Chronic Hepatic Failure with Toxic Heat and Stasis Syndrome

BAI Wen-jie¹, MAO De-wen^{2*}, SHI Qing-lan², HUANG Zu-hong¹, MO Zhan-jin¹, WEI Hua-zhu¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the curative effect of Jiedu Huayu granules (JDHY) in the treatment of chronic liver failure (CLF) with the syndrome of toxic heat and stasis and investigate the influence on the inflammatory state. **Method:** A total of 136 patients were randomly divided into a control group and an observation group with 68 cases in each group. In addition to the comprehensive western medicine treatment,

[收稿日期] 20210727(015)

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目(81760849,82060847);广西自然科学基金面上项目(2020GXNSFAA297205,2020GXNSFAA297206);广西高校中青年骨干教师科研基础能力提升项目(2020KY07024);广西中医药大学广西一流学科建设开放课题(2019XK022,2019XK011);广西中医药大学博士研究生科研创新项目(YCBSY2020001,YCBSY2020003)

[第一作者] 柏文婕,硕士,副教授,从事中医肝病方向工作,E-mail:y2yy010203@163.com

[通信作者] *毛德文,博士,二级教授,从事中医内科方向工作,E-mail:gmj0716tg@163.com

patients in the control group received Yinchen Haotang granules orally at 1 dose/day and those in the observation group received JDHY at 10 g/time, 3 times/day. The treatment lasted for eight weeks. The endotoxin (ET), diamine oxidase (DAO), aromatic amino acids (AAA), branched chain amino acids (BCAA), blood ammonia, calcitonin (PCT), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-17, regulatory T cells (Treg cells), helper T cells 17 (Th17), Th17/Treg ratio, total bilirubin (TBil), albumin (Alb), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), prothrombin activity (PTA), and *D*-dimer (*D*-D) levels before and after treatment were detected. The Child-Pugh grading scores of liver function, toxic heat and stasis syndrome scores, and the model scores of end-stage liver disease (MELD) before and after treatment were recorded. The fatality rate and survival were recorded at the follow-up for 48 weeks. **Result:** Compared with the control group after treatment, the observation group showed decreased ET, DAO, and blood ammonia, increased BCAA/AAA ratio ($P<0.01$), reduced PCT, TNF- α , IL-1, IL-6, and IL-17 ($P<0.01$), elevated Treg cells, dwindled Th17 and Th17/Treg ratio ($P<0.01$), diminished TBil, ALT, AST, and *D*-D levels, and up-regulated Alb and PTA ($P<0.01$). The Child-Pugh grading score, MELD score, and toxic-heat and stasis syndrome score of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.01$). The total response rate in the observation group was 93.65% (59/63), which was higher than 79.03% (49/62) in the control group ($\chi^2=5.683, P<0.05$). The fatality rate of the observation group eight weeks after treatment was 6.35% (4/63), which was lower than 19.35% (12/62) of the control group ($\chi^2=4.757, P<0.05$). There was no significant difference in mortality between the two groups 16, 24, and 48 weeks after treatment. As revealed by the Log-rank test, the difference in survival curves between the two groups was not statistically significant. **Conclusion:** JDHY can remove toxins from the body, regulate immune function, relieve inflammation, improve liver function, and reduce the severity of the disease in CLF patients with the syndrome of toxic heat and stasis. It is significant in clinical efficacy and worthy of clinical application.

[Keywords] chronic liver failure; toxic heat and stasis syndrome; Jiedu Huayu granules; endotoxin; cellular immunity; inflammatory factors; severity

慢性肝衰竭 (CLF) 是在肝硬化基础上, 缓慢出现肝功能进行性减退和失代偿, 临床呈慢性进展, 其危害性较大, 除肝移植外, 目前尚缺乏特效药物和手段, 临床以综合内科治疗为主^[1]。研究证实 CLF 免疫功能低下, 继发引起的肠道菌群失调, 导致肠源性内毒素血症, 后者引起微炎症状态, 出现炎症反应, 导致肝功能损害及系列并发症, 这是 CLF 病情进展的病机关键^[2-3]。因此, 恢复肠道正常菌群, 纠正免疫紊乱, 改善炎症状态, 恢复机体的免疫功能, 有望成为 CLF 治疗的新策略^[2,4]。

中医学者将 CLF 归为“肝瘟”“瘟黄”等范畴, 我国乙型肝炎病毒 (HBV) 是引起肝衰竭的最主要原因, HBV 作为“湿热疫毒”深入营血和蕴结于脏腑经络, 日久正气亏虚, “毒”“瘀”“痰”内留^[5]。本院毛德文教授在长期临床实践中系统总结出肝衰竭“毒邪-毒浊致病”新学说, 认为“毒邪”为致病之因, “毒浊”为病理产物, 立“截断逆转”等治则, 创解毒化瘀颗粒治疗本病, 该药作为广西中医药大学第一附属医院的医院制剂 (桂药制字 Z20110004) 在临床

使用 10 余年, 具有清热解毒、活血化瘀、豁痰醒神之功效, 其治疗肝衰竭机制包括预防慢性乙型肝炎重症化、抑制肝细胞凋亡坏死、纠正肝性脑病及肠道微生态紊乱、减轻肝脏微循环障碍和促进肝细胞再生等^[6-7]。前期课题团队的多个研究显示解毒化瘀颗粒治疗慢加急性肝衰竭 (ACLF) 可改善患者肠道菌群结构、缓解内毒素血症、改善肠黏膜屏障功能及肝功能, 改善临床症状, 提高生存率, 降低病死率^[8-9], 同时也观察到解毒化瘀颗粒有调节 CLF 外周血 T 细胞亚群作用, 通过调节免疫系统来发挥其拮抗 CLF 的作用^[10]。本研究课题团队评价了解毒化瘀颗粒对 CLF 患者内毒素血症和炎症状态的影响, 以进一步探明其治疗 CLF 的作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料 研究经广西中医药大学第一附属医院伦理委员会批准 (批号 BF.20170140903)。采用 SPSS 20.0 中的两组独立样本进行估算, 其中参数 $\alpha=0.05, \beta=0.20$, 对照组有效率 (p_1) 经查文献 p_1

约为0.70,既往使用情况观察组的有效率(p_2)约为0.90,优效性界值 $\delta_0=0.15$,观察组与对照组样本量之比为1:1,每组需要56例患者,预计失访比为20%,计划每组纳入68例受试者。本研究共纳入了136例患者作为研究对象,均来源于2017年3月至2020年8月广西中医药大学第一附属医院肝病科住院部。采用随机数字表法分为对照组和观察组,各68例。对照组男性46例,女性22例,年龄27~62岁,平均(46.19±5.78)岁;病程3~15个月,平均(6.92±1.14)个月;并发腹水13例,自发性腹膜炎8例,电解质紊乱10例,消化道出血7例。观察组男性43例,女性25例,年龄29~65岁,平均(46.75±5.96)岁;病程4~14个月,平均(6.59±1.03)个月;并发腹水15例,自发性腹膜炎7例,电解质紊乱8例,消化道出血6例。对照组违背方案剔除4例,因自动出院脱落2例,完成62例;观察组违背方案剔除2例,因自动出院脱落3例,完成63例。两组患者性别、年龄、病程、并发症、剔除、脱落等情况比较,差异均无统计学意义,资料具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 CLF 诊断标准 参照《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[11]制订如下标准,慢性肝病史,经影像学诊断有肝硬化,出现缓慢的肝功能进行性减退和失代偿,表现在①血清总胆红素(TBil)明显升高,但 $<10\times$ 正常值上限(ULN);②白蛋白(Alb)明显降低;③出血倾向,血小板明显下降,凝血酶原活动度(PTA) $\leq 40\%$ [或国际标准化比值(INR) ≥ 1.5];④可有顽固性腹水或门静脉高压等表现;⑤伴有或不伴有肝性脑病。

1.2.2 毒热瘀结证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]制订。主证为身黄、目黄;困倦乏力;呕恶厌食/脘腹胀满。次证为口干口苦;口渴但不多饮;大便秘结;尿黄赤而短少;皮肤瘙痒;肌肤瘀斑;吐血/衄血/便血;神昏谵语。舌脉为舌质红,或红绛,或紫暗,或有瘀斑、瘀点,苔黄干燥或灰黑,脉数。证型确诊:具备主证2项,加次证3项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合CLF诊断标准;②符合毒热瘀结证诊断标准;③年龄18~65岁,性别不限;④住院患者,依从性好,知晓研究方案,自愿参加,并签署了书面知情同意书。

1.4 排除标准 ①急性肝衰竭、亚急性肝衰竭或ACLF者;②合并Ⅱ~Ⅳ期肝性脑病、重度感染、肝肾综合征等危及生命的严重并发症者;③合并原发性

肝癌、肺结核、艾滋病患者;④孕产妇及哺乳期患者;⑤已经实施肝移植手术者;⑥合并其他系统严重疾病,沟通、认知功能障碍者;⑦正在参加其他临床试验者;⑧近4周有使用激素、免疫抑制剂、化疗药物、抗生素治疗者;⑨合并同类中医药治疗措施,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 基础治疗措施:给予西医综合治疗措施^[11],卧床休息、纠正水电解质及酸碱平衡紊乱,补充营养,去除诱因,针对病因处理,处理并发症、微生态调节及抗炎保肝等对症治疗等综合措施。

1.5.1 对照组 口服茵陈蒿汤颗粒(由茵陈30g,山栀子10g,大黄6g组成,由江苏江阴天江药业提供配方颗粒,批号2019008),1剂/d。连续8周。

1.5.2 观察组 口服解毒化瘀颗粒(药物组成为茵陈30g,赤芍50g,白花蛇舌草30g,生大黄15g,郁金15g,石菖蒲15g。由广西中医药大学第一附属医院制药厂加工成颗粒剂,桂药制字Z20110004。规格10g/袋。),10g/次,3次/d。连续8周。

1.6 观察指标

1.6.1 对内毒素血症的影响 晨起空腹静脉血6mL,以3000r·min⁻¹离心10min(离心半径15cm,Avanti JXN-30型贝克曼高效离心机),分离血清。采用偶氮氨基质显色法试剂法测定内毒素(ET),采用活性比色法测定二胺氧化酶(DAO),试剂盒由上海杰美基因医药科技有限公司提供,批号Z79036, T191805;采用使用L-8800型氨基酸自动检测仪检测芳香族氨基酸(AAA)和支链氨基酸(BCAA)水平,采用连续监测法检测血氨水平,试剂盒由北京利德曼生化股份有限公司提供,批号分别为B21069, B18537, C208099。治疗前后各检测1次。

1.6.2 对炎症状态的影响 标本处理同1.6.1项。采用酶联免疫吸附测定试验检测治疗前后降钙素(PCT),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1, IL-6和IL-17,试剂盒购自南京建成生物公司,批号分别为D20726, J21368, J190822, A21964, A38009。

1.6.3 对细胞免疫功能的影响 标本处理同1.6.1项。采用BD FACSCanto II型流式细胞仪(美国BD公司)检测调节性T细胞(Treg细胞)和辅助性T细胞17(Th17),计并计算Th17/Treg。

1.6.4 对生化指标的影响 采用日本日立全自动生化分析仪检测TBil, Alb,丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,采用ACL9000型全自动血凝分析仪(苏州赛恩斯仪器

有限公司)检测PTA和D-二聚体(D-D)。治疗前后各检测1次。

1.6.5 肝功能 Child-Pugh 分级评分^[12],对TBil, Alb,腹水,PTA和肝性脑病分级5个指标,按轻、中、重分别记1,2,3分。治疗前后各检测1次。

1.6.6 毒热瘀结证评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]制订,对各症状按无(0分),轻(1分),中(2分),重(3分)进行分级与评分。治疗前后各检测1次。

1.6.7 病情程度及预后评估 采用终末期肝病模型(MELD)^[13]评分,治疗前后各评估1次。MELD评分= $3.78 \times \ln \text{TBil}(\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}) + 11.2 \times \ln$ 国际标准化值(INR)+ $9.57 \times \ln$ 血清肌酐(SCr)($\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)+ $6.43 \times$ (病因:胆汁性或酒精性0,其他1)。

1.6.8 病死率 随访48周记录两组患者病死率和生存情况。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]结合临床制订,临床治愈为症状,体征基本消失,ALT,AST ≤ 1.5 正常值上限(ULN),TBil \leq

$34 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,PTA $\geq 60\%$ 。显效为症状,体征减轻,ALT,AST,TBil降低50%以上,PTA较原水平升高50%以上。有效为症状,体征有所改善,ALT,AST,TBil降低25%以上,PTA较原水平升高25%以上,且稳定1周以上。无效为症状,体征没有改善,甚至加重,ALT,AST,TBil,PTA等无恢复,甚至加重,患者病情继续恶化。

1.8 统计学处理 采用SPSS 20.0统计分析软件,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。生存曲线用Log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后ET,DAO,血氨水平和BCAA/AAA比较 与本组治疗前比较,两组患者ET,DAO和血氨水平降低,BCAA/AAA升高($P < 0.01$);与对照组治疗后比较,观察组ET,DAO和血氨水平低于对照组,BCAA/AAA高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后ET,DAO,血氨水平和BCAA/AAA比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of ET,DAO,blood ammonia levels and BCAA/AAA ratio between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ET/EU·mL ⁻¹	DAO/kU·L ⁻¹	血氨/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	BCAA/AAA
对照	62	治疗前	0.96 \pm 0.13	0.82 \pm 0.15	124.65 \pm 19.18	1.65 \pm 0.34
		治疗后	0.59 \pm 0.10 ¹⁾	0.51 \pm 0.09 ¹⁾	81.28 \pm 11.72 ¹⁾	2.88 \pm 0.63 ¹⁾
观察	63	治疗前	0.93 \pm 0.14	0.85 \pm 0.16	126.98 \pm 20.46	1.71 \pm 0.38
		治疗后	0.38 \pm 0.06 ^{1,2)}	0.29 \pm 0.05 ^{1,2)}	62.64 \pm 9.35 ^{1,2)}	3.57 \pm 0.69 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与治疗后对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表2-5同)。

2.2 两组患者治疗前后PCT,TNF- α ,IL-1,IL-6和IL-17水平比较 与本组治疗前比较,两组患者PCT,TNF- α ,IL-1,IL-6和IL-17水平均显著降低

($P < 0.01$),与对照组治疗后比较,观察组PCT,TNF- α ,IL-1,IL-6和IL-17水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后PCT,TNF- α ,IL-1,IL-6和IL-17水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of PCT,TNF- α ,IL-1,IL-6 and IL-17 levels before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PCT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-17/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	62	治疗前	7.24 \pm 1.35	24.92 \pm 2.83	31.64 \pm 4.83	26.95 \pm 3.21	16.25 \pm 1.87
		治疗后	4.93 \pm 0.87 ¹⁾	18.26 \pm 2.44 ¹⁾	22.86 \pm 3.12 ¹⁾	20.48 \pm 2.72 ¹⁾	10.36 \pm 1.51 ¹⁾
观察	63	治疗前	7.36 \pm 1.41	25.07 \pm 2.91	32.27 \pm 4.95	27.07 \pm 3.34	16.14 \pm 1.81
		治疗后	2.56 \pm 0.49 ^{1,2)}	15.79 \pm 1.92 ^{1,2)}	18.07 \pm 2.64 ^{1,2)}	17.56 \pm 2.25 ^{1,2)}	8.32 \pm 1.07 ^{1,2)}

2.3 两组患者治疗前后Treg细胞,Th17和Th17/Treg变化比较 与本组治疗前比较,两组患者Treg细胞升高,Th17和Th17/Treg下降($P < 0.01$),与对照组治疗后比较,观察组Treg细胞高于对照组,Th17和Th17/Treg低于对照组,差异有统计学意义

($P < 0.01$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后TBil,Alb,ALT,AST,PTA和D-D水平比较 与本组治疗前比较,两组患者TBil,ALT,AST和D-D降低,Alb和PTA升高($P < 0.01$);与对照组治疗后比较,观察组TBil,ALT,

表3 两组患者治疗前后Treg细胞, Th17和Th17/Treg变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of changes in Treg cells, Th17 and Th17/Treg ratio between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	Th17/%	Treg 细胞/%	Th17/Treg
对照	62	治疗前	4.89±0.84	2.95±0.34	1.66±0.25
		治疗后	3.91±0.70 ¹⁾	3.67±0.45 ¹⁾	1.07±0.14 ¹⁾
观察	63	治疗前	4.84±0.81	2.91±0.36	1.65±0.26
		治疗后	3.22±0.63 ^{1,2)}	4.22±0.58 ^{1,2)}	0.76±0.11 ^{1,2)}

AST和D-D低于对照组, Alb和PTA高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后TBil, Alb, ALT, AST, PTA和D-D水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of TBil, Alb, ALT, AST, PTA and D-D levels before and after treatment in two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TBil/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Alb/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	PTA/%	D-D/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	62	治疗前	142.47±21.35	26.72±2.94	150.38±21.46	146.75±18.52	38.25±5.93	2.65±0.42
		治疗后	54.23±8.57 ¹⁾	29.86±3.03 ¹⁾	69.47±9.15 ¹⁾	66.82±9.04 ¹⁾	53.68±6.94 ¹⁾	1.48±0.19 ¹⁾
观察	63	治疗前	138.53±22.74	26.59±2.87	154.27±20.68	148.04±22.41	38.44±5.86	2.70±0.41
		治疗后	45.06±7.14 ^{1,2)}	32.77±3.26 ^{1,2)}	54.81±7.36 ^{1,2)}	52.79±7.25 ^{1,2)}	61.30±7.28 ^{1,2)}	1.01±0.12 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后Child-Pugh分级评分, MELD评分和毒热瘀结证评分比较 与本组治疗前比较, 两组患者Child-Pugh分级评分, MELD评分和毒热瘀结证评分均降低($P<0.01$), 与对照组治疗后比较, 观察组Child-Pugh分级评分, MELD评分和毒热瘀结证评分均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后Child-Pugh分级评分, MELD评分和毒热瘀结证评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of Child-Pugh grading scores, MELD scores and toxic heat and blood stasis scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	Child-Pugh 分级评分/分	MELD/分	毒热瘀结证 评分/分
对照	62	治疗前	10.95±1.27	25.28±3.02	26.45±4.69
		治疗后	7.36±0.95 ¹⁾	21.19±2.43 ¹⁾	14.23±2.37 ¹⁾
观察	63	治疗前	10.82±1.31	25.53±2.97	27.02±4.58
		治疗后	6.08±0.84 ^{1,2)}	18.84±2.36 ^{1,2)}	10.46±1.98 ^{1,2)}

2.6 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为93.65% (59/63), 对照组为79.03% (49/62), 组间比较差异有统计学意义($\chi^2=5.683$, $P<0.05$)。见表6。

2.7 两组患者病死率比较和生存分析 在治疗后8周, 观察组的病死率为6.35% (4/63), 低于对照组的19.35% (12/62), 组间比较差异具有统计学意义($\chi^2=4.757$, $P<0.05$); 在治疗后16, 24, 48周观察组病死率低于对照组, 但差异无统计学意义。见表7。

表6 两组患者临床疗效比较

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups of patient 例(%)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
对照	62	10(16.13)	24(38.71)	15(24.19)	13(20.97)	49(79.03)
观察	63	15(23.81)	30(47.62)	10(15.87)	4(6.35)	59(93.65) ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ (表7同)。

生存分析显示两组患者生存率逐渐下降, 观察组的生存趋势好于对照组, 但经Log-rank检验, 两组生存曲线差异无统计学意义, 见图1。

表7 两组患者病死率比较

Table 7 Comparison of case fatality rate between two groups 例(%)

组别	例数	8周	16周	24周	48周
对照	62	12(19.35)	17(27.42)	20(32.26)	24(38.71)
观察	63	4(6.35) ¹⁾	10(15.87)	15(23.81)	20(31.74)

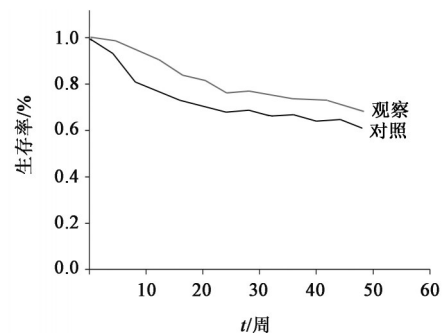


图1 两组患者生存曲线

Fig. 1 Survival curve of two groups of patients

3 讨论

在我国HBV是引起CLF最主要原病因,肝脏出现持续性、不可逆性损害,肝功能失代偿或严重障碍,引起凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、腹水、肾衰竭、严重感染等并发症,导致病情恶化,患者长期住院,病死率高,治疗棘手,目前尚无特效的治疗药物。

中医认为外感湿热疫毒之邪,日久不愈,化生痰湿瘀毒,阻滞中焦,少阳枢机不利,气机升降失常,终致毒、热、湿浊互结,热毒迫血妄行则见出血,湿热熏蒸肝胆,胆汁不循常道而外溢则见黄疸,湿浊热毒克伐脾胃,中焦运化失司则见呕恶厌食/脘腹胀满,热迫心营,脉络瘀阻,清窍受蒙则出现吐血、衄血、便血、神昏谵语等重症,可见其主要病理为“毒”“瘀”“痰”胶结,因此治疗上以清热解毒、凉血活血为基础^[5-6,14]。解毒化瘀颗粒正是基于以上病机研制而成,方中茵陈清利中焦胆腑之湿热毒邪,大黄清热泄下、通腑泄毒、凉血解毒,白花蛇舌草清热解毒、利湿通淋,赤芍、郁金凉血解毒,消瘀止痛、化瘀生新,石菖蒲开窍醒神、化湿和胃、宁神益智,全方共奏清热解毒、活血化瘀、豁痰醒神之功^[7-10]。

茵陈蒿汤具有清热利湿,活血退黄功能,是治疗湿热瘀滞型黄疸之经方,与本组解毒化瘀颗粒功能主治基本相同,因此选择作为对照药物。本组资料结果显示治疗后观察组临床疗效总有效率高于对照组,Child-Pugh分级评分,MELD评分和毒热瘀结证评分均低于对照组,TBil,ALT,AST和D-D低于对照组,PTA高于对照组,结果提示了解毒化瘀颗粒能减轻CLF患者临床症状,改善肝功能,减轻病情程度,临床疗效优于茵陈蒿汤。

CLF患者存在肠道微生态失衡,有害菌过度繁殖,肠屏障功能破坏,ET穿过损伤的肠道黏膜保护屏障,引起肠源性内毒素血症(IETM),IETM是导致CLF病情发生与进展的直接原因^[1]。DAO可反映肠道机械屏障的完整性和受损伤程度^[8],BCAA可增加肌肉,并为人体提供营养,其代谢不通过肝脏,AAA分解代谢主要由肝脏进行,BCAA/AAA是评价CLF的肝损伤程度和预后的指标之一^[16]。血氨一方面反映肠道菌群紊乱,大量氨基酸被吸收,另一方面也反映了肝功能下降,血氨不能分解成尿素经肾排出体外。本组数据显示,治疗后观察组ET,DAO和血氨水平低于对照组,Alb水平和BCAA/AAA高于对照组,结果表明了解毒化瘀颗粒治疗CLF可改善肠黏膜屏障功能,清除体内毒素,

提高了白蛋白水平。

各种诱因的诱发引起肝脏局部及系统性免疫失衡,其中细胞毒性T淋巴细胞反应和细胞因子导致炎症反应是核心环节^[4]。在IETM作用下,单核巨噬细胞会释放大量的促炎因子如TNF- α ,IL-1,IL-6等等,引起全身及局部的炎症反应,使肝细胞的变性、坏死、凋亡,加重肝功能衰竭,这是CLF病情进展的关键^[1-2]。Th17细胞与慢性炎症、自身免疫性疾病及肝脏纤维化密切相关,其中IL-6,转化生长因子- β 可诱导T淋巴细胞向Th17细胞转化,后者分泌大量的效应因子IL-17,IL-17募集炎症细胞进入肝脏,引起或加重局部的炎性损伤,导致肝脏慢性炎症^[17]。Treg细胞在维持自身免疫耐受和免疫平衡方面发挥作用,Treg/Th17细胞的失衡偏移,引起免疫紊乱和过度的免疫应答、病理损伤,因此调节Treg/Th17,恢复其平衡,阻止肝衰竭疾病进展,是CLF治疗的新方向^[17]。PCT是细菌感染时机体释放到循环系统的可溶性蛋白,可损害内皮细胞的功能和活性,导致感染患者微循环紊乱和低灌注,PCT水平反映感染程度和炎症情况,因此监测CLF患者的PCT水平,可反映患者感染情况^[18]。D-D水平升高除了反映CLF纤溶亢进状态外,同时感染和炎症因子的过度激活也可促进D-D的生成^[18]。本组数据显示,治疗后观察组PCT,TNF- α ,IL-1,IL-6,IL-17,Th17水平和Th17/Treg均低于对照组,Treg细胞高于对照组,结果提示了解毒化瘀颗粒可调节CLF患者免疫失衡情况,抑制促炎因子的表达,改善了炎症状态,从而有助于减轻肝脏损伤和肝功能的进一步恶化。

综上所述,解毒化瘀颗粒治疗CLF毒热瘀结证患者可清除体内毒素,调节免疫功能,减轻炎症,改善肝功能,减轻病情程度,具有较好临床疗效,值得临床使用。本研究还显示解毒化瘀颗粒有降低CLF病死率,改善生存的趋势,但限于本组样本量小,且为单中心的研究,结果的外推具有局限性,今后课题组将开展多中心、大样本的研究以进一步证实其临床疗效。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[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,中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 中华传染病杂志,2019,37(1):1-9.

- [2] 邓桃枝,韩向阳,张洁,等. 微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道微生态、免疫功能及炎症反应的影响[J]. 中国病原生物学杂志,2018,13(4):408-412.
- [3] CHOUDHURY A, KUMAR M, SHARMA B C, et al. Systemic inflammatory response syndrome in acute-on-chronic liver failure: relevance of 'golden window': a prospective study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(12):1989-1997.
- [4] 张耿林,高志良. 探索乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭免疫调节治疗的新思路[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(1):1-5.
- [5] 龙富立,王明刚,裴燕燕. 中医药防治肝衰竭研究进展[J]. 现代中医药, 2020, 40(3):106-109.
- [6] 何发娟,吕建林,裴燕燕,等. 毛德文教授以毒邪-毒浊新学说指导治疗肝衰竭经验撷菁[J]. 四川中医, 2018, 36(3):17-19.
- [7] 吕超,石清兰,覃倩,等. 解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭作用机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11):2453-2457.
- [8] 刘茵,毛德文,王明刚,等. 解毒化瘀颗粒对慢加急性肝衰竭患者肠道菌群及肠道屏障功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12):2841-2843.
- [9] 周玲瑶,毛德文,陈月桥,等. 解毒化瘀颗粒治疗慢加急性肝衰竭临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1):97-99.
- [10] 石清兰,毛德文,张荣臻,等. 解毒化瘀颗粒对慢性肝衰竭患者外周血T细胞亚群的影响[J]. 广西中医药大学学报, 2013, 16(2):28-30.
- [11] 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分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3):177-183.
- [12] 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, 2002:143-148.
- [13] MICHALAK A, CICHÓŻ-LACH H, et al. Towards an evaluation of alcoholic liver cirrhosis and nonalcoholic fatty liver disease patients with hematological scales [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(47):7538-7549.
- [14] 王敏,宫嫚,唐金模,等. 李筠中医治疗慢加急性肝衰竭经验[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6):2419-2421.
- [15] WANG Z, WANG A, GONG Z, et al. Plasma claudin-3 is associated with tumor necrosis factor-alpha-induced intestinal endotoxemia in liver disease [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(4):410-416.
- [16] 聂青和. 肝衰竭实验室检测的临床价值及新指标评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(9):666-669.
- [17] 吴丽蒙,赵久法. Treg和Th17细胞在慢加急性乙型肝炎肝衰竭发病机制中的作用研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(5):639-642.
- [18] 谭立明,蒙仪妹,隆婷婷,等. 降钙素原、D-二聚体、C-反应蛋白对慢加急性肝衰竭患者并发感染的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3):410-415.

[责任编辑 王鑫]