

## 茵陈四逆汤加减治疗慢加急性肝衰竭

陈月桥, 毛德文, 唐农, 刘力红, 王娜  
(广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023)

**[摘要]** **目的:**观察茵陈四逆汤治疗慢加急性肝衰竭阴黄证的临床疗效。**方法:**将符合纳入标准的260例慢加急性肝衰竭阴黄证患者随机分为对照组及治疗组(各130例),对照组予西医综合治疗为主,治疗组在西医综合治疗基础上予茵陈四逆汤辨证加减治疗,疗程为8周,比较入组前组间基线特征,记录治疗前后患者症状体征积分、肝功能[包括总胆红素(total bilirubin, TBIL),丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT),血清白蛋白(serum albumin, ALB)],凝血功能[凝血酶原活动度(primary trait analysis, PTA)],终末期肝病模型(MELD)评分(model for end-stage liver disease)变化情况,比较两组患者中医证候疗效,8周治疗效果及短期(12周)的预后差异。**结果:**治疗组症状体征积分下降明显优于对照组( $P < 0.01$ ),中医证候总有效率治疗组为87.90%,对照组为60.83%,差异比较有显著性意义( $P < 0.05$ ),两组患者治疗后TBIL, ALT, ALB, PTA, MELD评分改善程度比较,差异有显著性意义( $P < 0.01$ ),8周治疗后总有效率比较,治疗组91.54%,优于对照组53.85%( $P < 0.01$ ),两组随访12周,治疗组存活率高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**茵陈四逆汤治疗慢加急性肝衰竭阴黄证能显著改善患者临床症状,保护肝脏功能,提高存活率,优于单一西医综合治疗。

**[关键词]** 茵陈四逆汤; 慢加急性肝衰竭; 阴黄证

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0163-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2015180163

**Efficacy of Modified Yinchén Sini Tang in Acute-on-Chronic Liver Failure** CHEN Yue-qiao, MAO De-wen, TANG Nong, LIU Li-hong, WANG Na (*The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficacy of modified Yinchén Sini Tang in treating patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) characterized by Yin jaundice syndrome. **Method:** Two hundred and sixty eligible patients with ACLF characterized by Yin jaundice syndrome were randomly divided into the control group ( $n = 130$ ) and the treatment group ( $n = 130$ ). They were respectively given the simple comprehensive western therapy and the combined therapy with modified Yinchén Sini Tang for 8 weeks. Baseline characteristics were compared between both groups before and after the treatment. Before and after treatment, patients' symptoms and signs score, liver function [including alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and albumin-albumin (ALB)], primary trait analysis (PTA), model for end-stage liver disease (MELD) changes were recorded, and traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, 8-week treatment effect and short-term (12 weeks) differences in prognosis of two groups were compared. **Result:** The treatment group was significantly superior to the control group in symptom scores ( $P < 0.01$ ). In the overall response rate of TCM symptoms, the treatment group was 87.90%, while the control group was 60.83%, with a significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment, both groups showed improvements in TBIL, ALT, ALB, PTA, MELD scores, the difference was significant ( $P < 0.01$ ). At the 8<sup>th</sup> week after treatment, the overall response rate in the treatment group were significantly higher than the control group (91.54% VS 53.85%) ( $P < 0.01$ ). At the 12<sup>th</sup> week, more patients were survived in the treatment group than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Yinchén Sini Tang can relieve clinical symptoms of patients with ACLF characterized by Yin jaundice syndrome and protect the liver,

**[收稿日期]** 20150206(015)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX10005005-001-002);广西自然科学基金项目(2012GXNSFAA053121);2014年广西高校高水平创新团队及卓越学者项目

**[第一作者]** 陈月桥,主治医师,从事肝病临床研究, Tel:13878628826, E-mail:moonbridge118@163.com

with a superior efficacy than the simple comprehensive western therapy.

[Key words] Yinchen Sini Tang; acute-on-chronic liver failure; Yin jaundice syndrome

肝衰竭又称重型肝炎,分急性(ALF),亚急性(SALF),慢加急性(acute-on-chronic liver failure, ACLF),慢性(CLF)肝衰竭4类。慢加急性肝衰竭是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿,具有发病急、病情危笃、进展迅速、并发症多、治疗难度大和死亡率高等特点<sup>[1]</sup>。我国一项1 977例肝衰竭患者研究证明:慢加急性肝衰竭是我国急性、亚急性、慢加急性肝衰竭3类中最常见类型<sup>[2]</sup>。近年来,中医药在治疗肝衰竭方面发挥了巨大的作用,为慢加急性肝衰竭的治疗提供了不少新的方法及思路。中医药治疗慢加急性肝衰竭的临床研究日渐增多,究其病机不外乎“湿”、“热”、“寒”、“瘀”、“虚”、“毒”,其中“寒”与“虚”的地位不容忽视,尤其在慢加急性肝衰竭中多以“寒”、“虚”为甚,以“阴黄”多见。元·罗天益《卫生宝鉴》认为“皮肤凉又烦热,欲卧水中,喘呕,脉沉细迟无力而发黄者,治用茵陈四逆汤加减……”。此论对黄疸病阴黄的辨证论治起到了提纲挈领、执简御繁的作用。现代医家对茵陈四逆汤在阴黄证治疗体系中的重要地位达成了共识<sup>[3]</sup>。经过多年临床观察,本文就茵陈四逆汤治疗慢加急性肝衰竭阴黄证的临床疗效报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 诊断标准** 西医诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[4]</sup>,《肝衰竭诊疗指南》<sup>[5]</sup>。中医诊断标准参照《中医内科学》<sup>[6]</sup>中有关黄疸的中医辨证标准,选择符合阴黄证(脾肾阳虚,虚寒内生)患者。病原学限乙型肝炎病毒,除外肝癌、外科手术、酒精性肝病、免疫性肝病、寄生虫性肝病、代谢性肝病、遗传性肝病及重叠甲或戊型诱发的肝衰竭;出现肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征、严重感染等2种以上并发症患者均在排除之列。

**1.2 一般资料** 观察病例来源于2009年1月—2014年12月本院肝病中心慢加急性肝衰竭阴黄证住院患者,共260例,按随机数字表法分两组各130例。治疗组男111例,女19例,年龄平均(40±5.11)岁,病程平均(4.78±3.24)年;对照组男115例,女15例,年龄平均(42±3.85)岁,病程平均(5.11±4.08)年。两组患者性别、年龄、病程及病情严重程度等基线水平经统计学分析,差异均无显著性差异,具有可比性。

**1.3 治疗** 对照组:采取西医综合治疗,主要包括

一般支持治疗、针对病因和发病机制的治疗(抗病毒、免疫调节、促进肝细胞生长、改善肝脏微循环等),防治并发症(肝性脑病、出血、感染、肝肾综合征)等处理,禁用肝损、肾损药物。治疗组在对照组西医综合治疗基础上,辨证施治,阴黄证予茵陈四逆汤加减内服:茵陈30~60g,炮附子10g(先煎),干姜10g,炙甘草10g。加减:兼见热象加郁金、大黄、虎杖,兼见脾虚加黄芪、山药、党参,兼见阴虚加枸杞子、沙参,兼见纳差加鸡内金,兼见瘀象加赤芍、鳖甲,兼见湿盛加茯苓、猪苓,兼见腹胀加炒莱菔子、枳实、厚朴。每日1剂,水煎300mL,分早晚2次饭后温服,共8周。

**1.4 中医证候疗效评价** 对“症状体征分级评分表”评分进行统计比较,中医证候疗效判定标准参考2002年国家药品监督管理局制定发布的《中药新药临床研究指导原则》制定标准。临床治愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%;显效:症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%;有效:症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%;无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少≤30%。计算公式(尼莫地平法)为:

$$\text{有效率} = [(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}] \times 100\%$$

**1.5 观察指标** 记录治疗前后患者症状体征积分,肝功能[包括总胆红素(total bilirubin, TBIL),丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT),血清白蛋白(serum albumin, ALB)],凝血功能[凝血酶原活动度(primary trait analysis, PTA)],终末期肝病模型(MELD)评分(model for end-stage liver disease)变化情况、比较两组患者中医证候疗效、8周治疗效果及短期(12周)的预后差异。随访存活率观察:8周疗程后进行为期12周的随访,并统计其存活率差异。

**1.6 治疗效果评价** 参照国家“重大新药创制”科技重大专项课题“慢性重型肝炎证候规律及中西医结合治疗方案研究”(2008ZX1005-007)执行。临床治愈:症状消失或基本消失;肝功能正常,或轻微异常(TBIL≤34 μmol·L<sup>-1</sup>, ALT, AST≤1.5 U·L<sup>-1</sup>), PTA≥60%;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2周以上无明显波动者;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 2 周以上,无明显波动者;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,包括自动出院者;死亡:经治疗无效死亡者。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 15.0 统计学软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 中医证候疗效** 治疗组 8 周疗程内死亡 6 例,

对照组死亡 10 例,差异无统计学意义,常见死亡原因为上消化道出血、难治性肝肾综合征、难以纠正的酸碱失衡、严重水电解质紊乱、严重内毒素血症。此 16 例患者仅计入总有效率评价。两组患者的中医临床症状体征(黄疸、腹水、神志改变、出血倾向、舌脉象、大小便、纳寐等)积分随着治疗时间的逐渐增加呈现出不断下降趋势,治疗后两组间总得分的差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。两组中医证候疗效评价显示:治疗组总有效率(治愈 + 显效 + 有效)为 87.90%,对照组总有效率为 60.83%,( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 两组患者症状体征积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of symptom and sign scores of two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	0 周	1 周	2 周	4 周	6 周	8 周
对照	120	38.33 ± 4.97	32.52 ± 5.23	28.44 ± 5.48 <sup>1)</sup>	25.34 ± 5.02 <sup>1)</sup>	22.02 ± 5.82 <sup>1)</sup>	18.31 ± 1.43 <sup>1)</sup>
治疗	124	39.42 ± 5.85	30.85 ± 5.98	25.63 ± 5.11 <sup>1)</sup>	20.51 ± 4.18 <sup>1)</sup>	14.68 ± 8.34 <sup>1,2)</sup>	10.92 ± 3.82 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ,与对照组同期比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 2 两组中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome curative effect of two groups

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
对照	0(0)	34(26.15)	39(32.50)	47(39.17)	73(60.83)
治疗	6(4.84)	62(50.00)	41(33.06)	15(12.10)	109(87.90) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ (表 5 同)。

**2.2 治疗效果评价** 治疗 8 周后治疗组 TBIL 下降趋势明显优于对照组,差异有显著性( $P < 0.01$ );治疗组 ALT 值下降幅度大于对照组( $P < 0.01$ );且治疗组 ALB,PTA 上升值较对照组大

( $P < 0.01$ ),见表 3。治疗组总有效率为 91.54%,优于对照组的 53.85% ( $P < 0.01$ ),见表 4。两组随访 12 周存活率比较:治疗组存活率高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 3 两组患者治疗前后肝功能及凝血酶原活动度变化情况及 MELD 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of liver function, prothrombin activity and changes in MELD score in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	PTA/%	MELD 评分/分
对照	120	治疗前	431.3 ± 52.61	543.74 ± 57.94	28.14 ± 5.36	29.64 ± 5.78	25.03 ± 8.58
		治疗后	314.81 ± 46.90 <sup>1)</sup>	328.16 ± 80.64 <sup>1)</sup>	36.62 ± 7.13 <sup>1)</sup>	39.33 ± 4.15 <sup>1)</sup>	24.01 ± 11.47 <sup>1)</sup>
治疗	124	治疗前	467.42 ± 54.57	578.60 ± 61.37	27.48 ± 7.54	31.01 ± 4.39	24.07 ± 7.88
		治疗后	252.93 ± 68.38 <sup>1,2)</sup>	264.39 ± 78.66 <sup>1,2)</sup>	39.64 ± 4.95 <sup>1,2)</sup>	42.15 ± 6.42 <sup>1,2)</sup>	20.97 ± 8.52 <sup>1,2)</sup>

表 4 两组患者 8 周治疗效果评估

Table 4 Evaluation for 8-weeks treatment effect of two groups of patients

组别	临床治愈	显效	有效	无效	死亡	总有效
对照	0(0)	31(23.85)	39(30)	50(38.46)	10(7.69)	70(53.85)
治疗	4(3.08)	40(30.77)	75(57.69)	5(3.84)	6(4.61)	119(91.54) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

表 5 两组患者随访 12 周存活率统计 例(%)  
Table 5 Survival rate of two groups of patients at the 12<sup>th</sup> week cases(%)

组别	存活	死亡
对照	105(87.5)	15(12.5)
治疗	116(93.54)	8(6.46) <sup>1)</sup>

### 3 讨论

ACLF 预后凶险,病死率高。治疗原则上强调早诊断、早治疗、针对不同病因采取相应的综合治疗措施,并积极防治各种并发症。目前主要包括抗病毒、抗炎保肝、促进肝细胞生长、微生态调节、人工肝支持、防治并发症和对症支持等治疗手段。ACLF 最有效的治疗方法是人工肝、肝移植,但血浆有限、肝源稀缺、术后排斥反应以及费用高昂是目前亟待解决的难题。因此,现今强化多学科参与的综合治疗来改善患者预后显得尤为重要。在尚无特效药物和治疗手段的情况下,发挥中医药在慢加急性肝衰竭治疗方面的独特优势,进行中西医结合治疗显得尤为重要。通过辨证施治的整体观念,利用中药多种有效成分对人体整体调节作用,针对性地减少慢加急性肝衰竭病变的复杂性和多证候性,改善预后。

茵陈四逆汤始载于宋·《伤寒微旨论》,是韩祗和在茵陈蒿汤基础上衍化而来,方由茵陈蒿、制附子、干姜、炙甘草组成,具有温阳散寒、利湿退黄功效,为治疗阴黄要方,阴黄即寒湿发黄,多由脾胃本虚或伤寒发汗太过损伤中阳,致寒湿中阻。此方深谙张仲景对阴黄治疗“于寒湿中求之”之法。徐庆年等<sup>[7]</sup>根据慢性肝病发展成肝衰竭的时间,把肝衰竭划分为 <2 周,2~4 周,4 周至半年 3 类。<2 周起病的肝衰竭患者中医证型以血瘀血热证为主(58.3%),而 2~4 周起病的肝衰竭各种证型分布较为均衡,4 周至半年起病的肝衰竭患者则以脾阳虚证、肝肾阴虚证为主(85.1%),这表明 4 周以上的肝衰竭以阴黄证居多,也符合慢加急性肝衰竭的分期。在治疗时,中医推崇“多管齐下”,主张从整体出发进行多方面的调节。这一治疗理论恰好迎合了慢加急性肝衰竭复杂性与多证候性的特点。

笔者根据慢加急性肝衰竭的病因病机,拟茵陈

四逆汤加减内服,该方以茵陈利湿退黄为君药,四逆汤温阳散寒,以炮附子及干姜为臣药,温脾阳,炙甘草调和诸药,益脾和中。全方寒温并用,温里助阳利湿退黄。附子通行十二经,其性刚雄,温五脏之阳。苦寒之茵陈伍入大辛大热、力大气雄之四逆汤,相反相成,茵陈得四逆,于利湿退黄中无苦寒败胃之忧,四逆得茵陈,于温阳散寒之中而无燥烈伤阴之弊,充分体现了寒热并用的组方配伍特点。临证配合辨证加减,更符合患者个体化治疗原则。从本次临床疗效观察可以看出,茵陈四逆汤可改善慢加急性肝衰竭患者的临床症状及体征,MELD 评分,肝功能(TBIL,ALT,ALB),PTA,遏止了患者病情的持续恶化,降低了死亡率。提示茵陈四逆汤辨证加减结合西医综合治疗方案疗效优于单纯西医综合治疗,在临床上有一定的推广和应用价值,但其疗效机制还有待于进一步揭示。

#### [参考文献]

- [1] 刘政芳,潘晨,张元芬,等. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的临床研究[J]. 传染病信息, 2010, 23(5):287-290.
- [2] 刘晓燕,胡瑾华,王慧芬,等. 1977 例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者的病因与转归分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(10):772-775.
- [3] 王喜军,吴泽明,赵丽. 茵陈四逆汤在阴黄证治疗体系中的历史沿革考辨[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 10(3):12-14.
- [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1):13-24.
- [5] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝脏病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6):321-327.
- [6] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2003:277-282.
- [7] 徐庆年,杨宗国,陈晓蓉,等. 慢性重型肝炎发病特点及与中医证型相关性的临床分析[J]. 西部中医药, 2011, 24(9):43-45.

[责任编辑 邹晓翠]