

护肠清毒微丸结肠靶向给药阻断瘀毒内蕴证乙型肝炎 相关慢加急性肝衰竭肠源性内毒素血症临床观察

张向磊^{1,2}, 卢立伟¹, 胡冬青³, 孙欢娜³, 刘明明², 李勇^{3*}

(1. 青岛市海慈医疗集团, 山东 青岛 266033; 2. 山东中医药大学, 济南 250355;
3. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

[摘要] **目的:**观察护肠清毒微丸结肠靶向给药治疗瘀毒内蕴证乙型肝炎(HBV)相关慢加急性肝衰竭肠源性内毒素血症(IETM)的临床疗效,探讨其阻断IETM的可能机制。**方法:**收集2013年1月至2016年10月符合纳入标准的HBV相关慢加急性肝衰竭肠源性内毒素血症患者120例,按随机双盲双模拟对照原则分为对照组和治疗组,后者又分为口服乳果糖组、口服护肠清毒微丸组,每组各40例,观察治疗前后中医临床证候积分,血浆内毒素,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1,IL-6,IL-8,IL-10,血D-乳酸,血二胺氧化酶(DAO),凝血,尿乳果糖/甘露醇(L/M)等的变化,并比较两种药物的疗效差别。**结果:**治疗组在治疗后症状指标改善情况及综合疗效方面均优于治疗前及对照组($P < 0.05$),且护肠清毒微丸组在中医证候积分,总胆红素(TBIL),前白蛋白(PA),凝血酶原活动度(PTA),血浆内毒素,炎性细胞因子,血D-乳酸,血二胺氧化酶等方面改善最为明显,优于乳果糖组($P < 0.05$)。**结论:**护肠清毒微丸结肠靶向释放给药可通过抑制炎性细胞因子的释放、纠正肠黏膜通透性、稳定内环境、避免肠道菌群失调,改善机体内环境,从而有效阻断肠源性内毒素血症的发生,达到修复肝组织损伤的目的,整体疗效优于乳果糖。

[关键词] 护肠清毒微丸; 慢加急性肝衰竭; 肠源性内毒素血症; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素

[中图分类号] R287;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)18-0191-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017180191

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170628.1621.032.html>

[网络出版时间] 2017-06-28 16:21

Effect of Colon-targeted Huchang Qingdu Pellets in Blocking Intestinal Endotoxemia in Patients with HBV-related Acute on Chronic Liver Failure with Syndrome of Interior Stasis Toxin

ZHANG Xiang-lei^{1,2}, LU Li-wei¹, HU Dong-qing³, SUN Huan-na³, LIU Ming-ming², LI Yong^{3*}

(1. Qingdao Haici Medical Group, Qingdao 266033, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China;

3. Hospital Affiliated to Shandong University of TCM, Ji'nan 250011, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect of colon-targeted Huchang Qingdu pellets in blocking intestinal endotoxemia in patients with HBV-related acute on chronic liver failure, and investigate the possible mechanism. **Method:** Totally 120 cases of HBV-related acute on chronic liver failure with intestinal endotoxemia (IETM) and syndrome of interior stasis toxin were collected from January 2013 to October 2016. According to double-blind double-dummy randomized control principle, these patients were divided into oral

[收稿日期] 20161206(026)

[基金项目] 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012065);山东省科技厅科技攻关课题项目(2007GG2NS02076);山东省自然科学基金项目(ZR2015PH055)

[第一作者] 张向磊,博士,从事中医、中西医结合治疗肝病研究,Tel:15153188488,E-mail:zxanglei@126.com

[通讯作者] *李勇,博士,教授,博士生导师,从事中医、中西医结合治疗肝病的研究,Tel:0531-68616081,E-mail:liyong23401@163.com

colon-targeted Huchang Qingdu pellets group, lactulose group and control group, with 40 cases in each group. Some clinical indices, such as traditional Chinese medicine (TCM) clinical symptom score, plasma endotoxin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, plasma D-lactic acid, plasma diamine oxidase (DAO), coagulation function and L/M were observed before and after treatment. And differences among the three groups were compared. **Result:** The clinical indices of TCM syndrome integral, plasma endotoxin, inflammatory cytokines, plasma D-lactic acid, and plasma diamine oxidase in treatment groups were significantly superior to those before treatment and in control group ($P < 0.05$). Colon-targeted Huchang Qingdu pellets group was more effective than lactulose group in TCM syndrome score, TBIL, PA, PTA, plasma endotoxin, inflammatory cytokines, plasma D-lactic acid, and plasma diamine oxidase ($P < 0.05$). **Conclusion:** Colon-targeted Huchang Qingdu pellets can inhibit the release of inflammatory cytokine, correct the permeability of the intestinal mucosa, regulate blood coagulation function and internal environment, so as to effectively prevent the occurrence of intestinal endotoxemia, a repair liver tissue injury, with a better overall effect than lactulose.

[Key words] Huchang Qingdu pellets; acute on chronic liver failure; intestinal endotoxemia; tumor necrosis factor- α (TNF- α); interleukin (IL)

近年来,肠源性内毒素血症与乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭的关系日益受到重视。国内外研究证实,肠源性内毒素是肝功能衰竭的物质基础^[1-7]。内毒素不仅能加重肝损害,而且是促进肝门脉高压、肝能量代谢障碍等多脏器病变的重要致病因素。目前肝衰竭的发生机制尚不明确,较为公认的是“二次打击”及“三重打击”学说。但无论哪种学说,内毒素在肝衰竭的进展及预后上都起着极为关键的作用,因此,清除肠源性内毒素、阻断肠源性内毒素血症的发生是治疗乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭的根本措施之一。研究证实,肝衰竭时肠屏障的破坏与细菌内毒素的移位是肠源性内毒素血症产生形成的基本机制^[8-10]。本研究以中医系统辨证论治为基础,根据肝衰竭的病因病机及中医肝-肠轴理论,创立护肠清毒汤,并通过大量前期研究发现,护肠清毒汤保留灌肠清除肝病肠源性内毒素血症的疗效确切^[11],但常规药物灌肠只限于在直肠和乙状结肠,且有肛门直肠疾病患者灌肠不便等缺点,故结合中药新药研发技术,研制了中药结肠靶向给药新剂型护肠清毒微丸(专利号 201110382351X)^[12-13]。现以双盲双模拟随机对照的研究方法,验证护肠清毒微丸改善中医证候,降低中医临床证候积分,血浆内毒素,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, 血 D-乳酸, 血二胺氧化酶(DAO),凝血,尿乳果糖/甘露醇(L/M)的疗效,并探究护肠清毒微丸阻断乙型肝炎(HBV)相关慢加急性肝衰竭肠源性内毒素血症(IETM)的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究 120 例病例均来自 2013 年

1 月至 2016 年 10 月山东中医药大学附属医院肝病科住院患者。其中男性 68 例,女性 52 例,年龄 35 ~ 64 岁,平均年龄(43.53 ± 10.17)岁,乙肝病程 6 ~ 32 年,平均病程(11.46 ± 7.28)年,随机分为 3 组,护肠清毒微丸组患者中男性 21 例,女性 19 例,年龄 41 ~ 64 岁,平均年龄(38 ± 17.8)岁,乙肝病程 5 ~ 17 年,平均病程(12 ± 6.5)年。乳果糖组患者中男性 23 例,女性 17 例,年龄 35 ~ 63 岁,平均年龄(45 ± 12.3)岁,乙肝病程 5 ~ 13 年,平均病程(10 ± 3.8)年。对照组患者中男性 24 例,女性 16 例,年龄 37 ~ 62 岁,平均年龄(44 ± 12.5)岁,病程 5 ~ 18 年,平均病程(10 ± 6.7)年。3 组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。3 组慢加急性肝衰竭情况见表 1。本试验纳入对象均为山东省中医院肝病科住院患者,依从性较好,未出现脱落及失访病例。

表 1 3 组患者慢加急性肝衰竭情况比较(n = 40)

Table 1 Comparison of slow and acute liver failure among three groups(n = 40)

组别	慢加急性肝衰竭病势/例		
	早期	中期	晚期
乳果糖	23	13	4
护肠清毒微丸	24	11	5
对照	26	10	4

1.2 肝衰竭西医诊断标准 参考 2012 年《肝衰竭诊治指南》^[14],在慢性肝病的基础上,短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿的临床证候群。表现为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(TBIL)大于正常值上限 10 倍或每日

上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; ③出血倾向,凝血酶原活动度 $\text{PTA} \leq 40\%$ (或国际标准化比值 ≥ 1.5),并排除其他原因者;④失代偿性腹水;⑤伴或不伴有肝性脑病。

1.3 瘀毒内蕴证中医辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[15]及《中医诊断学》^[16]相关内容,身目黄染、食欲不振、倦怠乏力、脘闷腹胀、恶心、暖气、神疲懒言、口干口苦、大便稀溏、苔白腻或黄腻、脉弦细。

1.4 纳入标准 ①符合 HBV 相关慢加急性肝衰竭诊断标准;②符合肠源性内毒素血症诊断标准(动态浊度法血浆内毒素 $> 0.03 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$);③符合中医瘀毒内蕴证诊断标准;④年龄 18 ~ 65 岁;⑤ 3 个月内未使用过对肝、肾功能有严重影响的药物者;⑥ 1 个月内未参加过其他药物试验者;⑦研究方案经山东中医药大学附属医院医院伦理委员会批准,并签署知情同意书者。

1.5 排除标准 ①合并严重的心脑血管、肺、肾、内分泌、造血系统原发病患者,以及精神疾病患者;②近 1 个月内参加其他临床试验者;③妊娠期、哺乳期妇女;④未能按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效安全性判断者;⑤试验过程中口服其他中药者;⑥其他原因引起的慢加急性肝衰竭者。

1.6 治疗方法 120 例患者治疗上遵循 2012 版肝衰竭诊治指南^[14],采取卧床休息,维持电解质和酸碱平衡,给予白蛋白或血浆、还原型谷胱甘肽等,以纠正低蛋白血症、凝血功能障碍及抗肝损伤。其中治疗组分别口服护肠清毒微丸,主要成分茯苓、大黄、黄芩、赤芍、薏苡仁、甘草等,由山东中医药大学附属医院药剂科提供,批号 20130201;乳果糖微丸(山东中医药大学附属医院药剂科提供,批号 20130202), $1.5 \text{ g}/\text{次}$,每日 3 次,对照组只按照指南进行治疗,还原性谷胱甘肽(重庆药友制药公司,国药准字 H19991067),白蛋白(山东康邦生物制品公司,国药准字 S10970001)。采取随机双盲双模拟对照设计,3 组在治疗前后血浆内毒素, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 , IL-8 , IL-10 等指标各检测 1 次,疗程均为 28 d。

1.7 观察指标 采用全自动生化分析仪检测血清 TBIL ,丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),血清白蛋白(ALB)等生化指标。采用酶联免疫吸附法, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 , IL-8 , IL-10 , 血 D -乳酸,血 DAO 试剂盒(科诺迪生物公司,批号分别为 CK-E30635, CK-E30418, CK-E30646, CK-E30583, CK-E30651, CK-E30796, CK-E30013),按

试剂盒说明书检测血清相关因子水平。使用动态浊度法检测血浆 ET 水平,试剂盒(科诺迪生物公司,批号 CK-E30250),采用液相色谱法测定计算 L/M,试剂盒(上海宸功生物科技有限公司,批号 100057-200601)。

1.8 疗效观察指标 ①中医证候疗效判定标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[15]相关内容,症状积分下降指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$,临床治愈,疗效指数改善 100% ;显效,疗效指数改善 $\geq 70\%$;有效,疗效指数改善 $\geq 30\%$;无效,疗效指数改善 $< 30\%$ 。②综合疗效判定标准参照 2012 年《肝衰竭诊治指南》^[14]和《中药新药临床研究指导原则》^[15]制定。按显效、有效、无效 3 级评定。显效,治疗后主要症状、体征较治疗前减轻 75% 以上, ALT , AST , TBIL 下降 $\geq 70\%$,腹水消失,无肝性脑病, $\text{PTA} \geq 50\%$,内毒素、血氨水平恢复正常或达到大致正常;有效,治疗后主要症状、体征较治疗前减轻 50% 以上, ALT , AST , TBIL 下降 $\geq 30\%$,腹水量分级,肝性脑病分期, PTA 上升 $\geq 10\%$,内毒素水平及血氨水平较治疗前下降 30% 以上;无效,主要症状无改善,腹水量分级、肝性脑病分期、实验室指标无明显改善,甚或加重。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量结果采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者死亡情况比较 治疗后与对照组比较,护肠清毒微丸组、乳果糖组患者死亡率明显降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者死亡情况比较 ($n = 40$)

Table 2 Comparison of death among three groups ($n = 40$)

组别	死亡人数/例	死亡率/%
乳果糖	7	17.5 ¹⁾
护肠清毒微丸	5	12.5 ¹⁾
对照	10	25.0

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 3 组患者中医证候积分及疗效比较 与治疗前比较,3 组患者治疗后中医证候积分明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组患者中医证候积分明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后护肠清毒微丸组患者中医证候积分较乳果糖组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患者中医证候积分改善情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of improvement of traditional Chinese medicine syndrome score among three groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$) 分

组别	治疗前	治疗后
乳果糖	31.24 ± 5.3	15.84 ± 3.12 ^{1,2)}
护肠消毒微丸	29.72 ± 6.6	11.85 ± 2.44 ^{1,2,3)}
对照	31.44 ± 8.7	19.66 ± 4.19 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$;与乳果糖组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 5,7,8 同)。

2.3 3 组患者中医证候疗效比较 治疗后与对照组比较,治疗组患者中医证候疗效明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后与乳果糖组比较,护肠消毒微丸组患者中医证候疗效明显升高 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 3 组患者疗效性指标比较 与治疗前比较,3 组患者治疗后 ALT,AST,TBIL,ET,血氨明显降低 ($P < 0.05$);A,PA,PTA 明显升高 ($P < 0.05$),治疗后与对照组比较,治疗组患者 ALT,AST,TBIL,ET,

表 5 3 组患者疗效性指标改善比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 5 Comparison of improvement of curative effect index among three groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/μmol·L ⁻¹	A/g·L ⁻¹
乳果糖	治疗前	127.5 ± 42.3	209.3 ± 65.1	189.5 ± 34.4	25.3 ± 4.6
	治疗后	46.5 ± 20.2 ^{1,2)}	42.5 ± 16.2 ^{1,2)}	68.1 ± 14.6 ^{1,2)}	41.6 ± 8.5 ^{1,2)}
护肠消毒微丸	治疗前	129.4 ± 42.4	208.2 ± 53.7	194.1 ± 35.5	28.7 ± 4.3
	治疗后	32.4 ± 19.7 ^{1,2)}	35.3 ± 12.2 ^{1,2)}	32.4 ± 17.2 ^{1,2,3)}	43.6 ± 6.4 ^{1,2)}
对照	治疗前	126.2 ± 37.1	212.4 ± 62.2	176.5 ± 36.3	22.9 ± 5.2
	治疗后	76.4 ± 19.2 ¹⁾	73.1 ± 26.6 ¹⁾	89.8 ± 23.8 ¹⁾	30.4 ± 4.5 ¹⁾

组别	时间	PA/g·L ⁻¹	PTA/%	ET/U·L ⁻¹	血氨/μmol·L ⁻¹
乳果糖	治疗前	63.9 ± 21.4	31.6 ± 5.2	0.47 ± 0.12	96.74 ± 18.37
	治疗后	83.9 ± 17.2 ^{1,2)}	60.2 ± 9.5 ^{1,2)}	0.029 ± 0.003 ^{1,2)}	24.32 ± 8.67 ^{1,2)}
护肠消毒微丸	治疗前	67.9 ± 19.9	31.3 ± 5.4	0.52 ± 0.04	98.20 ± 14.44
	治疗后	118.2 ± 11.5 ^{1,2,3)}	84.0 ± 12.4 ^{1,2,3)}	0.022 ± 0.02 ^{1,2,3)}	22.31 ± 4.22 ^{1,2)}
对照	治疗前	64.4 ± 32.3	35.7 ± 7.5	0.47 ± 0.13	99.5 ± 16.67
	治疗后	74.5 ± 11.6 ¹⁾	50.4 ± 8.7 ¹⁾	0.05 ± 0.016 ¹⁾	39.39 ± 9.64 ¹⁾

表 6 3 组患者综合疗效比较 ($n = 40$)

Table 6 Comparison of improvement of comprehensive curative effect among three groups ($n = 40$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
乳果糖	21	10	10	75 ¹⁾
护肠消毒微丸	24	12	6	85 ^{1,2)}
对照	18	8	14	65

2.6 3 组患者炎性细胞因子改善比较 与治疗前

表 4 3 组患者中医证候疗效比较 ($n = 40$)

Table 4 Comparison of curative effect of traditional Chinese medicine syndrome among three groups ($n = 40$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
乳果糖	23	8	9	77.5 ¹⁾
护肠消毒微丸	25	10	5	87.5 ^{1,2)}
对照	16	10	14	65.0

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P < 0.05$;与乳果糖组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 6 同)。

血氨明显降低 ($P < 0.05$),A,PA,PTA 明显升高 ($P < 0.05$),治疗后与乳果糖组比较,护肠消毒微丸组 TBIL,ET 明显降低 ($P < 0.05$);PA,PTA 明显升高 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 3 组患者综合疗效比较 治疗后与对照组比较,治疗组患者综合疗效明显升高 ($P < 0.05$),治疗后与乳果糖组比较,护肠消毒微丸组患者综合疗效明显升高 ($P < 0.05$)。见表 6。

比较,3 组患者治疗后炎性细胞因子明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组患者 TNF- α ,IL-1,IL-10 水平明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后护肠消毒微丸组患者 TNF- α ,IL-10 水平较乳果糖组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 7。

2.7 3 组患者血 D-乳酸,血 DAO,尿 L/M 改善比较 为避免与药物乳果糖产生的效果混淆,尿 L/M 均在停试验药物后 1 d 再进行取样检测,与治疗前比较,3 组患者治疗后 D-乳酸,血 DAO,尿 L/M

表 7 3 组患者炎症细胞因子改善情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8	IL-10
乳果糖	治疗前	26.24 \pm 7.66	9.62 \pm 5.58	23.7 \pm 11.22	836.8 \pm 193.3	16.28 \pm 7.76
	治疗后	8.28 \pm 2.25 ^{1,2)}	4.33 \pm 2.35 ^{1,2)}	5.62 \pm 2.24 ¹⁾	314.4 \pm 63.5 ¹⁾	6.41 \pm 1.10 ^{1,2)}
护肠清毒微丸	治疗前	28.46 \pm 9.48	9.12 \pm 4.91	22.10 \pm 9.18	865.4 \pm 218.7	18.34 \pm 6.79
	治疗后	6.34 \pm 1.29 ^{1,2,3)}	3.52 \pm 1.48 ^{1,2)}	4.65 \pm 2.44 ¹⁾	263.2 \pm 42.2 ¹⁾	4.22 \pm 2.16 ^{1,2,3)}
对照	治疗前	27.46 \pm 7.32	8.25 \pm 3.37	25.37 \pm 10.24	834.4 \pm 169.5	18.75 \pm 8.24
	治疗后	12.34 \pm 3.56 ¹⁾	6.15 \pm 2.44 ¹⁾	7.75 \pm 2.76 ¹⁾	397.3 \pm 54.2 ¹⁾	9.13 \pm 2.30 ¹⁾

明显降低 ($P < 0.05$)。乳果糖组血 D-乳酸较对照组明显降低 ($P < 0.05$)，肠清毒微丸组血 D-乳酸，血 DAO，尿 L/M 较对照组明显降低 ($P <$

0.05)。治疗后护肠清毒微丸组患者血 D-乳酸，血 DAO，尿 L/M 均较乳果糖组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 8。

表 8 3 组患者血 D-乳酸,DAO,L/M 改善情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	血 D-乳酸/U·mL ⁻¹	血 DAO/U·mL ⁻¹	尿 L/M
乳果糖	治疗前	0.19 \pm 0.06	6.13 \pm 1.52	0.69 \pm 0.16
	治疗后	0.13 \pm 0.03 ^{1,2)}	4.90 \pm 0.65 ¹⁾	0.44 \pm 0.12 ¹⁾
护肠清毒微丸	治疗前	0.20 \pm 0.03	5.83 \pm 1.20	0.75 \pm 0.11
	治疗后	0.09 \pm 0.01 ^{1,2,3)}	4.06 \pm 0.33 ^{1,2,3)}	0.30 \pm 0.05 ^{1,2,3)}
对照	治疗前	0.19 \pm 0.08	6.13 \pm 1.44	0.75 \pm 0.32
	治疗后	0.15 \pm 0.06 ¹⁾	5.34 \pm 0.50 ¹⁾	0.48 \pm 0.22 ¹⁾

2.8 安全性评价及不良反应 120 例患者在入院第 0,14,28 天均进行心电图及是肾功等安全性检测,未发现因服用实验药物引起的明显改变及异常,治疗组及对照组在治疗周期中没有药物不良反应出现。

3 讨论

慢加急性肝衰竭是我国肝衰竭中最常见类型之一^[17-18],以乙型肝炎病毒感染为主要诱因^[19]。目前肝衰竭的发生机制尚不明确,较为公认的是“二次打击”及“三重打击”学说。“二次打击”指由于各种致肝损伤因素通过各自的发病机制造成肝脏损伤后,继而在进展过程中引发 IETM,激活细胞再次对肝脏造成打击,这种肝损伤已失去原有致肝损伤因素各自的特异性,均为 IETM 所致^[20]。“三重打击”,即指免疫损伤、缺血缺氧性损伤及内毒素血症的共同致肝损伤作用^[21]。机体在遭受到多种应激损伤时,由于肠道菌群失调、内毒素、炎症介质等损伤肠道黏膜,使肠黏膜通透性增高,造成肠道细菌和内毒素的移位,形成 IETM,并成为促炎递质产生的起源之一,以此为中心诱发全身炎症反应,进一步加重病情并释放多种肠源性炎症介质。其中内毒素诱导产生的

TNF- α 发挥着关键核心作用,其他介质则发挥着协同、辅助和增强作用^[22]。综上所述,无论哪种学说,内毒素在肝衰竭的进展及预后上起着极为重要的作用,如何有效地清除内毒素,阻断 IETM,是治疗肝衰竭的关键措施之一。

西医针对内毒素血症多采取乳果糖口服或灌肠治疗。乳果糖是一种在小肠难分解和吸收的双糖,摄入后以完整的分子形态进入结肠,在双歧乳酸杆菌和粪链球菌的作用下分解为乳酸和乙酸,酸化肠道,使氨和其他两性氮毒性物质转变成离子形式而难以被肠道吸收,从而降低血氨;同时可减少并及时排出胃肠道内细菌,维持肠道黏膜的完整性,降低移位入血的细菌数量^[23]。但长时间应用会出现肠道酸碱平衡失调的弊端。

本研究依据中医学理论,对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭肠源性内毒素血症进行了较为深入的研究与思考,认为脾虚为发病之本,脾居中焦,主运化和输布水谷精微,若脾虚失健,运化失常,湿邪内停,加之感受毒邪,湿毒之邪易内外相召,成为发病根本。按照中医学的“三因致病”理论,乙型病毒性肝病因既不属于外感六淫,亦不符合内伤七情,当

属《瘟疫论》中“杂气”致病,“盖当其时,适有某气专入某脏腑经络,专发为某病,故众人之病相同,非关脏腑经络或为之证也……是知气之所至无时也。”本病病机为外感湿毒之杂气,内合脾困之湿气,同气相求,湿毒与内湿相合,更加困脾,以致邪难速化,湿毒缠绵难去。且中焦脾困,清阳不升,浊阴不降,致肝失疏泄,肝气郁滞反乘于脾,二者互为因果,促进病变的发展。另外,《医学入门》曰:“肝与大肠相通……此合一之妙也。”《素问·六节脏象论》记载:“脾胃大肠小肠三焦膀胱……此至阴之类,通于土气。”均说明大肠在五行归属上有金和土两重性,大肠土性应肝木之疏泄而运行,开启魄门,肠中糟粕和邪气随之而排出体外;大肠金性之降可平制肝木,魄门收闭,以防肝木疏泄太过。可见肝的疏泄升发与大肠的降浊功能相辅相成,二者在生理上密切相关,在病理上必然相互影响。肝之功能异常造成大肠开阖失常;大肠开阖失调,浊气上攻,又可导致肝的功能失调。又如《脾胃论》云:“脾胃之气既伤,而六气亦不能,诸病之所由生。”脾胃虚弱,水湿不化,则水液不下行而聚湿生痰,纳谷不消,则大肠不能泌别清浊,即纳运升降失司,燥湿不能相济,则全身得不到滋养,加之湿毒内郁,日久蕴热,湿热困脾,脾虚不治,湿毒长踞体内,致疾病迁延不愈,反复发作,久则脉络瘀阻,瘀血内生,瘀毒互结。综上所述,肠源性内毒素血症乃病变日久,脾虚不运、湿热瘀毒互结于大肠所致,故健脾调肠、化瘀解毒为基本治疗大法,并依此选药组方,创立护肠清毒汤,其结肠滴注给药保留灌肠经过本课题组近 15 年的临床反复验证,疗效确切^[11],但常规药物灌肠只限于在直肠和乙状结肠,且有肛门直肠疾病患者灌肠不便等缺点。因此,在前期研究的基础上采用现代最新制剂技术,通过水提药物有效成分,采用果胶钙为包衣制备微丸,将药物表面包裹依特定 pH 溶解的包衣,以达到结肠靶向定点释放的目的,创立中药口服结肠靶向给药新剂型—护肠清毒微丸。护肠清毒微丸组成药物包括茯苓、大黄、黄芩、赤芍、薏苡仁、甘草等,方中茯苓健脾渗湿、和中益气,大黄泻热清肠、凉血解毒、逐瘀通经,二者共为君药;薏苡仁健脾渗湿、黄芩清热燥湿解毒、赤芍清热凉血、散瘀,三者共为臣药以助君药健脾祛湿、活血解毒;甘草为佐使之药以调和诸药。诸药配伍,共奏健脾护肠、清热凉血、化瘀解毒之效。经由上述试验可知,护肠清毒微丸可有效降低中医证候积分,在对于临床证候,血清 TBIL,前白蛋白,PTA 等指标的改善方面,具有很大的优势,结

果优于对照组和乳果糖组,故护肠清毒微丸可有效阻断肝细胞的坏死,改善肝脏的代谢,促进肝脏功能的恢复。

研究发现,当发生慢加急性肝衰竭 IETM 时,炎症因子的释放导致肠道黏膜通透性增加,乳果糖吸收增加,而经细胞膜途径吸收的甘露醇无明显变化,因此尿 L/M 可以用来判断肠黏膜损伤情况^[24-27]。人体内的 D-乳酸由肠道固有细菌产生,肠屏障功能受损时,肠道细菌产生大量的 D-乳酸透过受损的肠黏膜进入血循环,使血中 D-乳酸水平升高,同时肠黏膜损伤脱落导致 DAO 进入肠细胞间隙淋巴管和血液,使血中的 DAO 浓度升高,故血中 D-乳酸及 DAO 可反映肠屏障受损和修复的情况。试验结果表明,治疗后护肠清毒微丸组患者血清炎症因子, D-乳酸,DAO,尿 L/M 降低程度均优于乳果糖组及对照组,说明护肠清毒微丸阻断 IETM 相关机制可能与清除 TNF- α 及相关致炎因子,阻断内毒素的释放,有效修复肠黏膜损伤纠正肠黏膜通透性,进而促进肝脏功能恢复有关。

综上所述,护肠清毒微丸靶向给药阻断 HBV 相关 IETM 疗效确切,行之有效。可发挥中药疗效综合优势,实现局部治疗与整体治疗的协同增效,并解决了药物应用的时效性问题。

[参考文献]

- [1] 韩德五. 肠源性内毒素血症是肝炎、肝病的危险因素[J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(1): 1-3.
- [2] 黄艳. 肠源性内毒素血症与肝功能衰竭[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(4): 309-311.
- [3] 高方媛, 王宪波. 肠源性内毒素血症在肝衰竭发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(8): 825-827.
- [4] Webber E M, Bruix J, Pierce R H, et al. Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat[J]. Hepatology, 1998, 28(5): 1226-1234.
- [5] HE W P, HU J H, ZHAO J, et al. Comparison of four prognostic models and a new logistic regression model to predict short-term prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. Chin Med J (Engl) 2012, 125(13): 2272-2278.
- [6] LAI J, YAN Y, MAI L, et al. Short-term entecavir versus lamivudine therapy for HBeAg-negative patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. Hepato Pan Dis Inter, 2013, 12(2): 154-159.
- [7] Graziadei I W. The clinical challenges of acute on chronic liver failure [J]. Liver Int, 2011, 31(Suppl 3): 24-26.

- [8] Sarin S K, Kumar A, Almeida J A, et al. Acute-on-chronic liver failure; consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) [J]. *Hepato Int*, 2009, 3(1): 269-282.
- [9] Biggins S W, Kim W R, Terrault N A, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1652-1660.
- [10] ZHANG Q B, CHEN Y T, LIAN G D, et al. A combination of models for end-stage liver disease and cirrhosis-related complications to predict the prognosis of liver cirrhosis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(6): 583-591.
- [11] 毛毛, 李勇, 黄书婷. 大黄解毒汤灌肠治疗慢性乙型肝炎病毒性肝炎肠源性内毒素血症 45 例 [J]. *陕西中医*, 2010, 31(5): 515-516.
- [12] 刘乐洋, 孙萍, 马传江, 等. 结肠靶向剂护肠清毒微丸的制备工艺研究 [J]. *中国药房*, 2012, 32(11): 995-996.
- [13] 张向磊, 胡冬青, 孙欢娜, 等. 护肠清毒微丸结肠靶向给药降低血浆内毒素及 TNF- α 、IL-6、IL-8 临床研究 [J]. *吉林中医药*, 2016, 36(9): 891-893.
- [14] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(3): 210-216.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国科技出版社, 1995: 143-151.
- [16] 李灿东. 中医诊断学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 164-165.
- [17] 曾珍, 楼敏, 常秀娟, 等. 四类肝衰竭的临床特点及转归分析 [J]. *传染病信息*, 2008, 21(6): 353-354.
- [18] 刘志刚, 王成福. 辨证治疗慢加急性肝衰竭临床研究 [J]. *陕西中医*, 2016, 37(11): 1147-1149.
- [19] 刘晓燕, 胡瑾华, 王慧芬, 等. 1 977 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.
- [20] 韩德五. 肠源性内毒素血症所致“继发性肝损伤”的临床依据 [J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 7(12): 1055-1058.
- [21] 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.
- [22] 陈怿, 童华生, 苏磊. 库普弗细胞在肠源性内毒素血症肝损伤中的作用 [J]. *广东医学*, 2011, 32(17): 2350-2352.
- [23] 肖樟生, 张荣传, 傅华群, 等. 庆大霉素与乳果糖灌胃对大鼠急性肝功能衰竭预后的改善 [J]. *浙江实用医学*, 2008, 13(1): 9-11.
- [24] Doughty L, Clark R S, Kaplan S S, et al. sFas and sFas ligand and pediatric sepsis-induced multiple organ failure syndrome [J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(6): 922-927.
- [25] Ambrosino G, Naso A, Feltracco P, et al. Cytokines and liver failure; modification of TNF- α and IL-6 in patients with acute on chronic liver decompensation treated with molecular adsorbent recycling system (MARS) [J]. *Acta Biomed*, 2003, 74(Suppl 2): 7-9.
- [26] SUN Q F, DING J G, XU D Z, et al. Prediction of the prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure using the model for end-stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model [J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(7): 464-470.
- [27] CUI Y L, YAN F, WANG Y B, et al. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(8): 2373-2380.

[责任编辑 张丰丰]