

解毒凉血方加減治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭的随机对照临床研究

刘慧敏 王宪波 侯艺鑫 高方媛 孙凤霞 江宇泳 杨志云
杜宏波 王晓静 周桂琴 杨玉英 王融冰

摘要 **目的** 观察解毒凉血方治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)热毒瘀结证的疗效和安全性。**方法** 采用随机对照设计方法,将 105 例热毒瘀结证的 HBV-ACLF 患者随机分为试验组与对照组,试验组 64 例,对照组 41 例。试验组在西医内科综合治疗的基础上加用解毒凉血方,对照组仅给予西医内科综合治疗,治疗 8 周,随访 40 周。比较两组治疗后及随访至 48 周时的病死率、肝功能[包括总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)]、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)的改善及用药安全性。**结果** 在 8 周的治疗期内,试验组和对照组在总体病死率(15.63% vs 34.15%)、疾病处于中期患者的病死率(25.0% vs 64.7%)、第 8 周 TBIL、第 2 及 4 周 AST、第 4 及 6 周 PTA 方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);随访至 48 周,试验组病死率(21.88%)较对照组病死率(39.02%)下降了 17.14%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验期间两组均无明显不良反应发生。**结论** 解毒凉血方能够显著降低 HBV-ACLF 患者的病死率。

关键词 解毒凉血方;中西医结合治疗;乙型肝炎慢加急性肝衰竭;随机对照临床研究

Efficacy and Safety of Integrative Medical Program Based on Blood Cooling and Detoxification Recipe in Treating Patients with Hepatitis B Virus Related Acute-on-chronic Liver Failure: a Randomized Controlled Clinical Study LIU Hui-min, WANG Xian-bo, HOU Yi-xin, GAO Fang-yuan, SUN Feng-xia, JIANG Yu-yong, YANG Zhi-yun, DU Hong-bo, WANG Xiao-jing, ZHOU Gui-qin, YANG Yu-ying, and WANG Rong-bing Centre of Integrated Traditional and Western Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing (100015), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of integrative medical program based on blood cooling and detoxification recipe (BCDR) in treating patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) of heat-toxicity accumulation syndrome (HTAS). **Methods** Adopting randomized controlled clinical design, a total of 105 HBV-ACLF patients of HTAS were randomly assigned to the trial group (64 cases) and the control group (41 cases). Patients in the control group were treated with comprehensive Western therapy, while those in the trial group were treated with comprehensive Western therapy plus BCDR. All were treated for 8 weeks and followed up for 40 weeks. Effect and safety of the treatment were assessed, including fatality, liver functions [total bilirubin (TBIL), albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate transaminase (AST)], and prothrombin activity (PTA) after treatment and at week 48 of follow-ups. **Results** After 8-week treatment, there was statistical difference in the overall fatality rate (15.63% vs 34.15%), the fatality rate in the mid-term (25.0% vs 64.7%), TBIL at week 8 (64.54 ± 79.75), AST [at week 2: (178.97 ± 44.24) U/L vs (288.48 ± 58.49) U/L; at week 4: (61.65 ± 27.36) U/L vs (171.12 ± 89.11) U/L] and PTA [at week 4: (58.30 ± 15.29) vs

基金项目:国家“十一五”中医药防治传染病重大专项资助项目(No. 2008ZX10005-007);北京市科技计划课题资助项目(No. Z111107056811044);北京市中医药科技发展基金科技提升专项资助项目(No. KJTS2011-05)

作者单位:首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心(北京 100015)

通讯作者:王宪波, Tel: 010-84322301, E-mail: wangxianbo638@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.04.0412

(42.56 ± 15.27); at week 6: (60.77 ± 20.40) vs (43.08 ± 12.79)] (all $P < 0.05$). At week 48 of the follow-up, the fatality rate of the trial group (21.88%) decreased by 17.14% when compared with that of the control group (39.02%; $P < 0.05$). No obvious adverse event occurred in the two groups during the 8-week treatment period. Conclusion BCDR could significantly reduce the mortality of HBV-ACLF patients.

KEYWORDS blood cooling and detoxification recipe; integrative medical treatment; hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure; a randomized controlled clinical study

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿^[1]。在我国,绝大多数 ACLF 患者是由乙型肝炎病毒感染所诱发。乙型肝炎慢加急性肝衰竭 (hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF) 病情重、疾病进展快、病死率高,早期诊断并积极寻求有效的治疗方法、提高患者的生存率,已经成为 ACLF 临床研究中亟待解决的问题。

北京地坛医院中西医结合中心多年来在中医药治疗 ACLF 方面不断地探索和总结,基于对 ACLF“毒热瘀结”的核心病机认识及“病一证一症结合”的治疗理念,创立了“解毒凉血重通腑,健脾化湿顾中焦”的治疗法则^[2,3]。本研究采用随机对照临床研究的方法,对解毒凉血方加减联合西医内科综合疗法治疗 HBV-ACLF 的疗效和安全性进行了研究。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准:按照 2006 年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组制定的《肝衰竭诊疗指南》^[1],根据临床表现的严重程度,HBV-ACLF 分为早期、中期和晚期。(1)早期:极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;黄疸进行性加深[血清总胆红素 (total bilirubin, TBIL) $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$];有出血倾向, $30\% < \text{凝血酶原活动度 (PTA)} \leq 40\%$;未出现肝性脑病或明显腹水。(2)中期:在肝衰竭早期表现基础上,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;②出血倾向明显(出血点或瘀斑),且 $20\% < \text{PTA} \leq 30\%$;(3)晚期:在肝衰竭中期表现基础上,病情进一步加重,出现以下三条之一者:①有难治性并发症,例如肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等;②出现 III 度以上肝性脑病;③有严重出血倾向(注射部位瘀斑等), $\text{PTA} \leq 20\%$ 。

2 中医辨证标准 毒热瘀结证的诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] 中医证候的临床研究并

结合临床实践。主症:(1)身黄、目黄;(2)困倦乏力;(3)呕恶厌食;(4)口干口苦;(5)舌苔黄腻。次症:(1)脘腹胀满;(2)便溏或秘;(3)尿黄赤而短少;(4)舌质红或紫暗或有瘀斑、瘀点;(5)脉滑数或弦滑。具备主证 3 项、次证 3 项,即可诊断为毒热瘀结证。

3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 HBV-ACLF 诊断标准;(2)中医辨证属毒热瘀结证;(3)年龄 18~65 岁;(4)患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)乙型肝炎相关的急性和慢性肝衰竭;(2)其他原因如甲型肝炎、戊型肝炎、丙型肝炎及丁型肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝损伤、酒精性肝炎等所致的 ACLF;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)合并其他严重的全身性疾病:如肿瘤、心肾功能不全等和精神病患者;(5)合并严重感染、脑水肿、I 型肝肾综合征、消化道出血等严重并发症。

4 脱落病例的处理 对所有脱落病例按照随访的不同阶段分别进行意向性分析 (intention-to treat analysis, ITT)。将试验组和对照组退出和失访的病例作为治疗无效的病例处理,将脱落病例最后一次随访观察到的结局向前推移,作为后一次随访的结局进行疗效分析。

5 一般资料 选择首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 2009 年 6 月—2012 年 10 月间确诊为 HBV-ACLF 的住院患者。采用开放式随机对照试验 (randomized clinical trial, RCT) 设计,应用 SAS 9.1.3 软件按照制定方案产生随机分组序列,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先后顺序入组。将纳入的研究对象随机分为试验组 (64 例) 和对照组 (41 例);试验组男性 59 例,女性 5 例,平均年龄 (43.00 ± 21.02) 岁;对照组男性 38 例,女性 3 例,平均年龄 (42.00 ± 23.25) 岁。两组患者治疗前年龄、性别、疾病分期等一般资料比较 (表 1), 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

6 治疗方法 对照组给予西医内科综合治疗 (包括基础治疗和对症支持治疗), 试验组在西医内科综合治疗基础上予解毒凉血方为主的病证结合治疗

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{X} \pm s$)	性别 (男/女)	病程 (年, $\bar{X} \pm s$)	分期[例(%)]		
					早期	中期	晚期
试验	64	43.00 $\pm$ 21.02	59/5	15.41 $\pm$ 3.12	27(42.19)	32(50.00)	5(7.81)
对照	41	42.00 $\pm$ 22.15	38/3	16.10 $\pm$ 2.78	19(46.34)	17(41.46)	5(12.19)

方案。(1)基础治疗:静脉输注甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、促肝细胞生长素等;对符合抗病毒治疗标准的患者使用核苷(酸)类似物抗病毒治疗。(2)对症支持治疗:根据患者的凝血酶原活动度及血浆白蛋白情况应用血浆及人血白蛋白支持治疗;患者应卧床休息,及时纠正水电解质及酸碱平衡紊乱。积极救治自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征、肝性脑病、上消化道出血等并发症。(3)解毒凉血方:茵陈 30~60 g 生大黄 15 g 栀子 15 g 生地黄 5 g 黄芩 15 g 赤芍 30 g 蒲公英 30 g 郁金 15 g 丹参 15 g 牡丹皮 15 g 紫草 15 g 白术 15 g 茯苓 15 g 陈皮 15 g,每日 1 剂,由北京地坛医院药剂室统一煎取 300 mL,分早、晚 2 次餐后 40~60 min 服用,每次 150 mL。

随证(症)加减:兼见脾虚湿盛者,加党参 15 g、黄芪 30 g;兼见肝肾阴虚者,加用女贞子 30 g、旱莲草 15 g;兼见脾肾阳虚者,加淡附片 12 g、桂枝 10 g;食欲不振、消化功能差者,加鸡内金 15 g、焦三仙各 15 g;脘腹胀满、大便不通者,加全栝蒌 15 g、枳实 15 g;自发性细菌性腹膜炎伴腹痛、腹泻者,加黄连 9 g、木香 15 g;有腹水者,加白茅根 30 g、玉米须 30 g;消化道出血者,止血后加茜草 15~30 g、三七粉 3~6 g(冲服)预防复发;睡眠不佳者,加酸枣仁 15 g、夜交藤 15 g;黄疸消退缓慢者,茵陈加倍,加金钱草 30 g 等。血氨升高、出现肝性脑病的患者,用复方大黄煎剂(大黄 60 g、乌梅 30 g、黄连 15 g)灌肠。

7 观察指标

7.1 疗效评价指标 (1)主要结局指标:病死率(观察时间为治疗第 0、2、4、6、8 周及随访第 12、16、20、24、48 周);(2)次要结局指标:肝功能和凝血功能的改善,包括总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA),观察时间为治疗第 0、2、4、6、8 周及随访第 12、24 和 48 周。

7.2 安全性指标监测 治疗期间,每周复查肾功能、血、尿、便常规,血脂,血糖,血氨等。

8 统计学方法 所有资料均采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数

据均进行正态性检验及方差齐性检验,组内资料比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本的 t 检验,非正态性分布或方差不齐采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验,试验组与对照组生存曲线采用 *Kaplan-Meier* 法,两组生存率比较采用 *log-rank* 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者病死率比较

1.1 两组患者总体病死率比较(图 1,表 2) 试验组和对照组治疗第 2 周病死率分别为 3.13% 和 14.63% ($P = 0.038$);第 4 周两组病死率分别为 7.81% 和 24.39% ($P = 0.031$);从 0 周到第 8 周是患者死亡的高峰期,第 8 周两组的累积病死率分别为 15.63% 和 34.15%,对照组显著高于试验组,差异有统计学意义($P = 0.017$)。进入随访期,第 12 周试验组和对照组总体病死率分别为 18.75% 和 36.59% ($P = 0.023$);第 20 周后患者病情平稳,两组均无死亡病例;随访至 48 周时两组患者的总病死率分别为 21.88% 和 39.02%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.936, P = 0.026$)。

表 2 两组患者总体病死率比较

组别	例数	时间	累积死亡 例数(例)	累积 病死率(%)
试验	64	第 2 周	2	3.13
		第 4 周	5	7.81
		第 6 周	8	12.50
		第 8 周	10	15.63
		第 12 周	12	18.75
		第 16 周	14	21.88
		第 20 周	14	21.88
		第 24 周	14	21.88
对照	41	第 48 周	14	21.88
		第 2 周	6	14.63
		第 4 周	10	24.39
		第 6 周	13	31.71
		第 8 周	14	34.15
		第 12 周	15	36.59
		第 16 周	15	36.59
		第 20 周	15	36.59
		第 24 周	16	39.02
		第 48 周	16	39.02

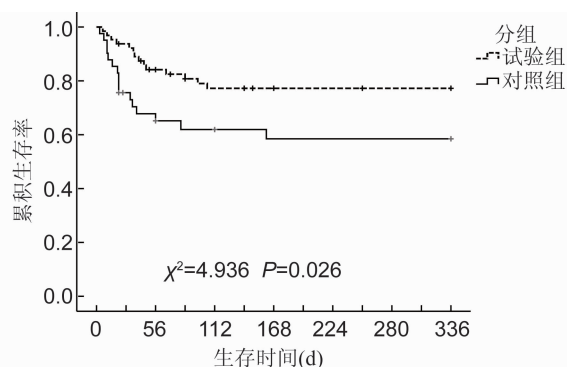


图1 两组患者总体生存曲线图

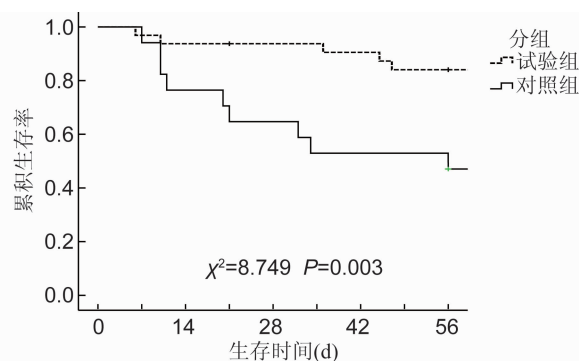


图3 两组中期 HBV-ACLF 患者第 0~8 周生存曲线图

1.2 两组不同分期患者病死率比较

1.2.1 两组早期 HBV-ACLF 患者病死率比较 (图 2) 试验组早期 HBV-ACLF 患者 27 例,死亡 3 例,死亡患者最短生存时间 31 天,最长 40 天,平均生存时间 35 天;对照组早期 HBV-ACLF 患者 19 例,死亡 2 例,死亡患者最短生存时间 15 天,最长 25 天,平均生存时间 20 天;在 8 周的治疗期内,两组的累积病死率分别为 11.11% 和 10.50%,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.069, P=0.792 > 0.05$)。

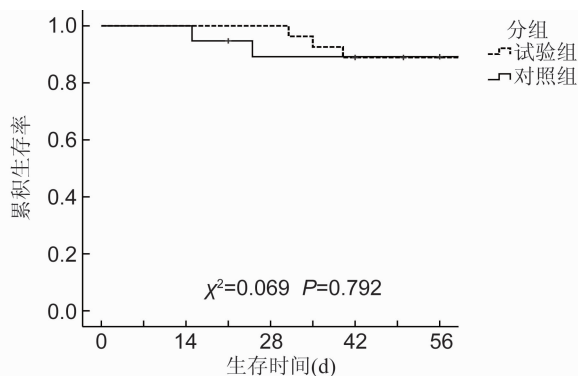


图2 两组早期 HBV-ACLF 患者第 0~8 周生存曲线图

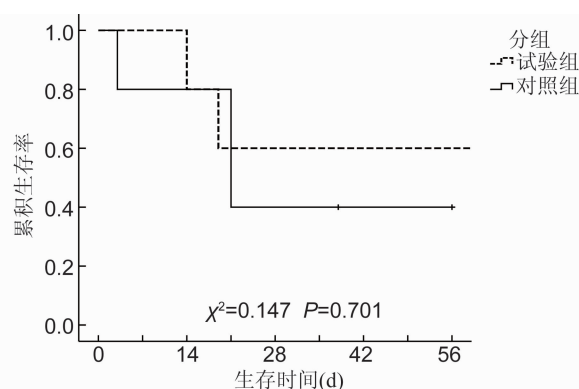


图4 两组晚期 HBV-ACLF 患者第 0~8 周生存曲线图

1.2.2 两组中期 HBV-ACLF 患者病死率比较 (图 3) 试验组中期患者 32 例,死亡 7 例,第 8 周的累积病死率为 21.88%,死亡患者最短生存时间 23 天,最长生存时间 89 天,平均生存时间 48 天;对照组中期患者 17 例,死亡 11 例,第 8 周累积病死率为 64.71%,死亡患者最短生存时间 14 天,最长生存时间 48 天,平均生存时间 22 天,两组病死率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=8.749, P=0.003$)。对于疾病处于中期的 HBV-ACLF 患者,在 8 周的治疗期内,试验组较对照组病死率下降了 42.83%。

1.2.3 两组晚期 HBV-ACLF 患者病死率比较 (图 4) 试验组晚期患者 5 例,死亡 3 例,病死率为 60.00%,死亡者最短生存时间 14 天,最长生存时间

105 天,平均生存时间 46 天;对照组晚期患者 5 例,死亡 3 例,病死率为 60.00%,死亡者最短生存时间 3 天,最长生存时间 21 天,平均生存时间 15 天。在 8 周的治疗期内,两组病死率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.147, P=0.701$)。

2 两组患者肝功能比较 (表 3) 两组患者治疗前肝功能各项指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗第 2~8 周及随访 12~48 周,试验组和对照组 ALT、AST 均下降,与本组第 0 周比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但两组 ALT 同期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);第 2、4 周两组间 AST 比较,试验组 AST 下降更显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗第 8 周及随访 12~48 周,两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗第 8 周及随访 12~48 周,两组 ALB 水平均有所上升,与本组第 0 周比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);第 12 周试验组 ALB 明显高于对照组,组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与本组第 0 周比较,试验组治疗第 4~8 周及随访 12~48 周 TBIL 显著下降,对照组第 6~8 周及随访 12~48 周 TBIL 显著下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗第 8 周时,试验组 TBIL 水平下降更显著,与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组肝功能及 PTA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	PTA (%)
试验	64	第 0 周	321.50 $\pm$ 507.43	432.45 $\pm$ 398.08	29.27 $\pm$ 4.02	379.88 $\pm$ 194.96	30.60 $\pm$ 9.85
		第 2 周	183.58 $\pm$ 44.61 *	178.97 $\pm$ 44.24 * Δ	33.93 $\pm$ 2.08	312.94 $\pm$ 165.02	40.88 $\pm$ 14.71
		第 4 周	52.63 $\pm$ 21.30 *	61.65 $\pm$ 27.36 * Δ	32.05 $\pm$ 3.10	266.64 $\pm$ 160.36 *	58.30 $\pm$ 15.29 * Δ
		第 6 周	40.94 $\pm$ 15.14 *	68.53 $\pm$ 23.86 *	33.30 $\pm$ 2.56	121.20 $\pm$ 116.30 *	60.77 $\pm$ 20.40 * Δ
		第 8 周	42.06 $\pm$ 9.65 *	65.83 $\pm$ 17.93 *	36.31 $\pm$ 5.52 *	64.54 $\pm$ 79.76 * Δ	62.35 $\pm$ 12.41 *
		第 12 周	40.07 $\pm$ 10.13 *	53.32 $\pm$ 13.98 *	41.32 $\pm$ 5.31 * Δ	34.48 $\pm$ 13.53 *	61.61 $\pm$ 13.79 *
		第 24 周	39.95 $\pm$ 29.07 *	53.30 $\pm$ 18.16 *	40.62 $\pm$ 5.59 *	24.98 $\pm$ 19.59 *	73.83 $\pm$ 12.29 *
		第 48 周	40.37 $\pm$ 19.39 *	38.40 $\pm$ 11.31 *	44.83 $\pm$ 3.86 *	20.48 $\pm$ 9.09 *	76.81 $\pm$ 4.33 *
对照	41	第 0 周	352.62 $\pm$ 310.26	448.92 $\pm$ 168.88	30.82 $\pm$ 4.69	396.21 $\pm$ 204.58	33.33 $\pm$ 13.00
		第 2 周	172.06 $\pm$ 43.86 *	288.48 $\pm$ 58.49 *	31.70 $\pm$ 2.04	330.10 $\pm$ 220.09	35.60 $\pm$ 11.83
		第 4 周	97.04 $\pm$ 46.44 *	171.12 $\pm$ 89.11 *	32.78 $\pm$ 2.53	315.25 $\pm$ 235.76	42.56 $\pm$ 15.27
		第 6 周	67.16 $\pm$ 36.43 *	82.56 $\pm$ 73.49 *	34.96 $\pm$ 2.42	213.06 $\pm$ 143.43 *	43.08 $\pm$ 12.79
		第 8 周	42.24 $\pm$ 33.63 *	65.66 $\pm$ 55.01 *	35.22 $\pm$ 3.33 *	148.44 $\pm$ 114.80 *	55.60 $\pm$ 13.79 *
		第 12 周	36.90 $\pm$ 24.22 *	50.42 $\pm$ 32.94 *	35.19 $\pm$ 4.56 *	56.11 $\pm$ 12.56 *	63.63 $\pm$ 9.02 *
		第 24 周	37.10 $\pm$ 48.12 *	53.88 $\pm$ 17.62 *	39.09 $\pm$ 3.68 *	31.70 $\pm$ 13.67 *	64.93 $\pm$ 4.47 *
		第 48 周	37.54 $\pm$ 9.66 *	35.64 $\pm$ 10.82 *	41.86 $\pm$ 4.03 *	25.00 $\pm$ 19.08 *	71.17 $\pm$ 15.04 *

注:与本组第 0 周比较, * $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

3 两组患者 PTA 比较(表 3) 两组患者治疗前 PTA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组治疗第 4~8 周及随访 12~48 周,对照组治疗第 8 周及随访 12~48 周,PTA 水平均显著升高,与本组 0 周比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且试验组在第 4、6 周 PTA 水平均高于对照组同期($P < 0.05$),而随访第 12~48 周随访期,两组 PTA 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 不良反应及处理 试验组 5 例患者服用中药后出现恶心、呕吐较前加重,调整药方并嘱患者少量频服,4 例患者症状缓解,1 例患者终止口服中药改用复方大黄煎剂灌肠治疗。对照组 1 例患者输血浆后出现过敏,立即停药。

5 脱落病例分析 试验组脱落 3 例:其中 1 例患者治疗 4 周疗效不佳,自动出院,第 7 周电话随访时已死亡;1 例外地患者不能按时随诊,完成 8 周治疗后退出研究;另外 1 例患者在第 24 周时失访。对照组脱落 1 例,该患者治疗 8 周后选择当地医院治疗。以上患者在疗效评价时均采用了 ITT 分析。

讨 论

ACLF 是在慢性肝病基础上出现急性肝细胞凋亡、坏死的病变,病死率高,治疗难度大,患者往往死于消化道出血、重度感染、肝肾综合征、肝性脑病等严重并发症,发病 4 周内是死亡高峰时期^[5]。本研究中治疗第 2、4 和第 8 周时,试验组的病死率分别为 3.13%、7.81% 和 15.63%,显著低于对照组同期(14.63%、24.39% 和 34.15%, $P < 0.05$)。随访至

48 周时,中西医结合治疗的疗效不仅得以维持而且病死率较对照组下降 17.14% ($P < 0.05$)。提示解毒凉血方联合西医内科综合治疗能降低 HBV-ACLF 患者的病死率。解毒凉血方不仅能在疾病早期顿挫病势、阻断疾病进展,而且随着治疗时间的延长疗效进一步提高。

进一步分析发现,病情分期处于早期的患者,试验组病死率 11.11% (3/27),死亡患者的平均生存时间为 35 天;对照组病死率 10.50% (2/19),死亡患者的平均生存时间 20 天。两组的病死率比较,虽然差异无统计学意义,但中西医结合治疗能够明显延长死亡患者的生存时间,为有条件进行肝移植的患者争取了宝贵时间。病情分期处于晚期的患者,两组病死率比较,差异无统计学意义,内科治疗难以奏效,人工肝治疗和肝移植是需要考虑的重要治疗手段。而对于病情处于中期的患者,基于解毒凉血法的病证证结合的中西医结合治疗方案显示出优势,病死率较对照组降低 42.83%。因此,明确病情分期,有针对性地及早采用中西医结合治疗是提高疗效的关键。

血清 TBIL 水平和 PTA 是反映肝脏储备能力和合成功能的重要指标,与患者的预后密切相关。试验组治疗第 4 周总胆红素水平即显著下降(对照组第 6 周始明显下降),随着治疗时间延长退黄作用更加明显,治疗 8 周时血清 TBIL 水平显著低于对照组。试验组的 PTA 在治疗第 4 周和第 6 周时明显升高,对照组则第 8 周时与基线比较差异具有统计学意义,提示中药能够促进和加快 ACLF 患者黄疸的消退及肝脏合成能力的恢复,这亦是以解毒凉血方为主的中医药方案

降低 HBV-ACLF 病死率的重要因素之一。清热解毒、凉血活血、通腑泄浊法能阻碍胆红素的肠肝循环,减少胆红素的重吸收,促进内毒素、尿素氮和肌酐等有毒物质排出体外,使邪祛正复。临床观察发现,疾病早中期的患者,正处于正盛邪实的阶段,邪正交争剧烈,早中期重用清热解毒、凉血活血之法能够有效促进黄疸的消退,防止热毒之邪耗血动血、邪陷心包、甚则内闭外脱等症的发生,从而顿挫病势,阻断疾病的进一步发展。

综上所述,基于解毒凉血法的中西医结合治疗方案,体现了笔者“解毒凉血重通腑,健脾化湿顾中焦”的学术思想和“病—证—症结合”的中西医结合治疗理念,该方案能够降低 HBV-ACLF 患者病死率,特别是对于病情处于中期患者及早应用中医药治疗是提高疗效的关键。

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,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 643-646.
- [2] 刘慧敏,王宪波,常玉娟,等. 中西医结合治疗慢性重型肝炎随机对照试验的系统评价和 Meta 分析[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(11): 1211-1228.
- [3] 王宪波,李斌,刘慧敏. 解毒凉血、健脾化湿法治疗乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭体会[J]. 中医杂志, 2012, 53(20): 1772-1776.
- [4] 郑筱萸主编. 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, 2002:361-390.
- [5] 刘慧敏,王宪波,曾辉,等. 乙型肝炎慢加急性肝衰竭短期预后的生存分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(1): 21-24.

(收稿:2013-04-19 修回:2013-11-10)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2014 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2003—2012 年连续 10 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:25.00 元/期。全年定价:300.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>