论著。

醒脾益气、疏肝通络法配合人工肝治疗乙 肝肝衰竭的研究

叶庆 曾义岚 李继科 王玥莲 高峰 刘大凤 段萌 毛创杰

【摘要】目的 探讨醒脾益气、疏肝通络法治疗乙肝肝衰竭的有效性和安全性。方法 选取 117 例符合筛选标准的住院乙肝肝衰竭患者,按照入院的先后顺序将其分为试验组和对照组,其中试验组 58 例,对照组 59 例。对照组给予基础治疗、对症支持、并发症防治等西医综合方法并联合人工肝治疗;试验组在上述西医治疗基础上加用中医药(醒脾益气、疏肝通络法-肝脾疏络饮)治疗。结果 两组患者在治疗 4 周后丙氨酸氨基转移酶(alanine amino transferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总胆叶酸(total bile acid, TBA)、凝血酶原时间(prothroubin time, PT)均较前下降,其中试验组的 PT 和 TBIL 下降较对照组更为明显,差异有显著统计学意义(P<0.01);两组患者 PTA、ALB 水平较治疗前均升高,其中试验组 PTA 升高较对照组明显,差异有统计学意义(P<0.05)。治疗 8 周后试验组和对照组的总有效率比较,差异无统计学意义(P>0.05);试验组 HBV-DNA 阴转率(36.2%)虽高于对照组 HBV-DNA 阴转率(30.5%),但差异无统计学意义(P>0.05);试验组症状总积分低于对照组,差异有显著性统计学意义(P<0.01);人组后人工肝次数以及较人组前增加的人工肝次数试验组明显少于对照组(P<0.01)。所有人组患者中共死亡 9 例,在 2 周内、4 周内及 8 周内死亡例数对照组均高于试验组,但两组总死亡率比较无统计学意义(P>0.05)。两组均未见不良事件。结论 醒脾益气、疏肝通络法(肝脾疏络饮)治疗乙肝肝衰竭是有效安全的,在促进肝功能恢复、改善凝血功能、缓解临床症状和减少人工肝次数上较西医治疗有一定优势。

【关键词】 醒脾益气; 疏肝通络; 肝脾疏络饮; 湿毒; 乙肝肝衰竭 【中图分类号】 R285.6 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.03.008

Research of Xingpi Yiqi and Shugan Tongluo therapy combined with artificial liver in treatment of hepatitis B liver failure YE Qing, ZENG Yilan, LI Jike, et al. Public Health Clinical Center of Chengdu, Traditional Chinese Medicine Research Office, Chengdu 610066, China

Corresponding author: YE Qing, E-mail:464671011@qq.com

[Abstract] Objective To investigate the effectiveness and safety of Xingpi Yiqi and Shugan Tongluo therapy in the treatment of hepatitis B liver failure. Methods 117 hospitalized patients with hepatitis B liver failure were divided into the experimental group and the control group according to the order of admission to the hospital, there were 58 cases in the experimental group and 59 cases in the control group. The control group was treated with western medicine method, symptomatic support, prevention of complications and the treatment of artificial liver; the treatment of the experimental group was on the basis of conventional therapy combined with traditional Chinese medicine (Xingpi Yiqi, Shugan Tongluo method and Ganpi shuluo decoction) treatment. Results After 4 weeks of treatment, ALT, TBIL, TBA, PT of two groups were declined compared with before treatment, the result had statistical significance (P<0.01), the PT and TBIL of experimental group was decreased more obvious than the control group (P<0.01); The

基金项目: 四川省中医药管理局 2012-2013 年度科技专项(2012-A-092);四川省卫生厅课题(120560)

作者单位: 610066 成都市公共卫生临床医疗中心中医研究室(叶庆、李继科、王玥莲),院长办公室(曾义 岚),传染三病区(高峰),内科病区(刘大凤),传染二病区(段萌),传染一病区(毛创杰)

作者简介: 叶庆(1970-),女,博士,副主任中医师。研究方向:中西医结合防治传染病。E-mail:464671011@qq. com

level of ALB and PTA in two groups were higher than before treatment, the difference was significant difference(P < 0.01), and the PTA of experimental group was higher than the control group, the difference was statistically significant (P<0.05). After 8 weeks of treatment, the total effectiveness of treatment group was 87.9% which was slightly higher than that was 83.1% of control group, but there was no significance (P>0.05) between two groups; The experimental group patients' HBV-DNA negative change rate (36.2%) was higher than the control group's rate (30.5%), but there was no significant difference (P>0.05); The symptom scores of the two groups were decreased obvious compared with before treatment, the difference was significant difference (P<0.01); The treatment group's symptoms scores after treatment was lower than the control group, the result had significant difference (P<0.01); The times of artificial liver in the group and the increased times of artificial liver than before entering the group, the experimental group was obvious less than that of the control group (P<0.01). In all patients, 9 cases were death, death cases of the control group in the 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks were higher than the experimental group, but there was no significant statistical significance (P>0.05). There was no adverse event in the process of treatment observation. Conclusion The study verified the Xingpi Yiqi and Shugan Tongluo method (Ganpi Shuluo decociton) in treatment of liver failure with hepatitis B is effective and safe, it has certain advantages in promoting liver function recovery, improving coagulation function, alleviating the clinical symptoms and reduce the times of artificial liver compared with western medicine treatment.

[Key words] Xingpi Yiqi; Shugan Tongluo; Ganpi Shuluo decoction; Damp toxins; Liver failure with hepatitis B

醒脾益气法是陈定潜主任治疗慢性肝炎以及 肝衰竭的常用治法,体现了他对慢性重型肝病化湿 益气的学术思想。陈老以传统中医理论"见肝之 病,知肝传脾,当先实脾"为基础,融入"醒脾益气" 特色,创制了中药方剂"肝脾疏络饮",并配合现代 人工肝等技术救治慢性重型病毒性肝炎,经前期临 床研究发现可以减少人工肝次数,促进肝功能恢 复,缓解患者的消化道症状,改善生活质量,延长患 者生存期及降低病死率。现将本课题研究报告 如下。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究的实验病例均来源于 2012 年 1 月 ~ 2014 年 7 月间成都市传染病医院、攀枝花市传染病医院以及乐山市中医院的住院患者,共计 135 例。根据本研究的病例筛选标准,凡符合标准者可列为本研究观察对象,其中剔除 17 例,脱落 1 例,剩余 117 例。按照随机数字表法将其分为试验组 58 例,对照组 59 例。试验组:男性 48 例、女性 10 例,平均年龄(37.81±5.42)岁,平均病程(15.56±7.41)天;对照组:男性 52 例、女性 7 例,平均年龄(37.77±4.51)岁,平均病程(13.84±5.72)天。两组患者在性别、年龄、病程及治疗前生化指标等方面比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:按照《肝衰竭诊疗指南》^[1]的标准诊断及分期。

中医证候诊断标准:主症:(1)身目俱黄;(2)面色晦暗;(3)神疲懒言;(4)倦怠乏力;(5)食欲不振;(6)脘闷腹胀。次症:(1)恶心嗳气或呕吐;(2)大便干结或稀溏或时溏时干;(3)胁肋疼痛;(4)口苦口干;(5)烦躁易怒或喜叹息;(6)蜘蛛痣;(7)舌质淡、舌苔白腻,脉弦滑或濡滑而乏力。

中医临床症状分级量化评分标准:参照《中药新药临床研究指导原则(病毒性肝炎)》^[2]拟定。

1.3 筛选标准

纳入标准:(1)符合2006年《肝衰竭诊疗指南》 亚急性或慢加急(亚急性)肝衰竭的早期或中期的 诊断标准者;(2)有病毒性乙型肝炎基础者;(3)年 龄18~60岁;(4)自愿参加本研究并签署知情同 意书。

排除标准:(1)药物、酒精、中毒、寄生虫及其他病毒性肝炎导致的肝衰竭患者;(2)原发性肝癌、精神病患者、抗 HIV 阳性者;(3)近3月内参加过其他临床试验者;(4)入院时即合并脑水肿、严重感染(包括感染性休克、深部真菌感染、2个部位以上感染、二重感染等)、I型肝肾综合征、消化道大出血等;(5)无法配合口服中药者;(6)不愿合作者;(7)合并妊娠者。

1.4 治疗方法

对照组:给予基础治疗、对症支持、并发症防治等西医综合方法并联合人工肝治疗。

试验组:在上述西医治疗基础上加用中医药治疗。肝脾疏络饮,方药组成: 茵陈 20 g、柴胡15 g、赤芍15 g、枳实15 g、法半夏15 g、茯苓15 g、生晒参20 g、砂仁15 g、陈皮10 g、川红花10 g、甘草5 g。所有饮片均由成都市传染病医院中药房提供。由煎药机(厂家:北京东华原,型号:YF-40)统一煎煮,每剂加水1000 mL,常压煎煮1次,煎出液共450 mL,每日一剂,分三次服用,每次口服150 mL,连续服用8周。

1.5 观察指标

观察时间点:0、1、2、3、4、5、6、7、8 周末;观察终点:8 周末;死亡的界定:在观察时间点内无论是在院或是出院后死亡者,均定义为死亡。

指标:(1)基线人口学特征;(2)两组患者4周、8周时病死率及总体疾病转归;(3)两组患者4周、8周时肝功能、凝血功能、病毒学指标;(4)中医临床症状。

1.6 评价指标

- (1)病死率:在不同观察时间节点比较两组患 者病死率(结局评价)。
- (2)有效性评价:目前国内尚无重型肝炎疗效评价标准,故根据 2002 年《中药新药临床研究指导原则》(试行) [2] 及《临床疾病诊断依据治愈好转标准》 [3],并结合临床经验制定重型肝炎疗效标准,分为临床治愈、临床好转、无效、死亡。临床治愈:症状消失或基本消失,肝功能正常,或轻微异常 [总胆红素(total bilirubin, TBIL) \leq 34 μ mol/L,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST) \leq 1.5 × ULN,凝血酶原活动度(prothrombin

activity,PTA) ≥60%];临床好转:症状减轻,肝功能好转(TBIL 较原水平下降 25% ~50%以上,ALT、AST 较最高检测值下降 25% ~50%以上),或PTA 较原水平提高 25% ~50%以上,且稳定在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,包括住院期间死亡及出院后死亡。总有效率=治愈率+好转率。

(3)中医临床症状改善率:在第0周、4周、8周采用"症状分级评分表"评分进行统计比较。

1.7 统计学处理

全部数据运用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。 其中,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,数据符合正态分布且方差齐,两组间比较计量资料采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。P<0.05 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗4周后两组患者肝功能及相关指标变化 情况比较

治疗 4 周后,两组患者 ALT、TBIL、总胆汁(total bile acide, TBA)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)较治疗前下降(P<0.05),其中试验组的 PT 和 TBIL 下降较对照组更为明显,差异有显著性意义(P<0.01);两组患者 PTA、ALB 水平较治疗前均升高(P<0.05),其中试验组 PTA 升高较对照组明显(P<0.01)。见表 1。

2.2 治疗 8 周后两组患者综合疗效比较

试验组:临床治愈1例,好转50例,总有效率87.9%;对照组:临床治愈1例,好转48例,总有效率83.1%。两组的总有效率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

秋 1 四型版有用为 1 四周周期 2 四次(1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1							
组别	例数	ALT(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(umol/L)	TBA(umol/L)	PT(s)	PTA(%)
试验组	58						
治疗前		334.59±229.21	28.56±2.17	370.77±141.51	231.60±79.54	31.60±7.54	27.01±8.16
治疗后		57.89 ± 21.16^{ab}	$34.91 \pm 8.14^{\rm ab}$	132.23±106.52 ^{ab}	167.89±108.16 ^{ab}	17.89 ± 8.16^{ab}	54.91 ± 18.14^{ab}
对照组	59						
治疗前		337.15±178.18	29.15±3.10	369.81±152.42	221.23±74.63	31.23±7.63	26.76±8.23
治疗后		53.14±37.12 ^a	32.77±4.04ª	207.46±115.82ª	176. 14±70. 12ª	23.14±7.12 ^a	42.77±17.04°

表 1 两组患者治疗 4 周前后肝功能及 $PT_{x}PTA$ 比较 $(\bar{x}\pm s)$

注:与同组治疗前比较, *P<0.05;与对照组比较, *P<0.05。

表 2 治疗 8 周后两组患者综合疗效

组别	例数	治愈	好转	无效	死亡	总有效率
试验组	58	1	50	3	4	87.9%
对照组	59	1	48	5	5	83.1%

2.3 治疗 8 周后两组患者 HBV-DNA 转阴情况 比较

试验组 HBV-DNA 转阴有 21 例, 阴转率为 36.2%, 高于对照组的 HBV-DNA 阴转率 30.5% (18 例), 比较两组差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.4 治疗 8 周后两组患者症状总积分比较

两组患者治疗前症状总积分组间比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗8周后两组症状总积分较治疗前均明显下降,差异具有统计学意义(P<0.05);治疗后症状总积分试验组低于对照组,经统计学比较,差异有显著性(P<0.05)。见表3。

表 3 两组患者 8 周治疗前后症状总积分比较(x±s)

组别	例数	治疗前总积分	治疗后总积分
试验组	58	27.23±5.01	11.35±3.91 ab
对照组	59	26.80±4.98	18.06±5.01a

注: 与同组治疗前比较 ^aP<0.05; 与对照组比较 ^bP<0.05。

2.5 治疗 8 周内两组人工肝次数比较

入组患者中共进行人工肝 275 次,其中试验组 147 次(占 53.5%),对照组 128 次(占 46.5%);入 组后试验组的人工肝次数 77 次(占本组人工肝总次数的 52.4%),对照组的人工肝次数 88 次(占本组人工肝总次数的 68.8%),在入组后人工肝次数以及增加的人工肝次数试验组均低于对照组,差异有显著统计学意义(P<0.05)。见表 4。

表 4 两组患者人工肝次数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	人组前 人工肝次数	入组后 人工肝次数	入组后增加总 的人工肝次数	
试验组	58	70	77ª	7 a	147
对照组	59	40	88	48	128

注:与对照组比较 *P<0.05。

2.6 治疗8周内两组患者死亡病例数比较

人组患者中共死亡9例,其中试验组4例(占6.9%),对照组5例(占8.5%),在2周内、4周内及8周内死亡例数对照组均高于试验组,但两组总死亡率相比无统计学意义(P>0.05)。

2.7 不良反应

临床观察过程中,两组患者均未见不良事件 发生。

3 讨论

肝衰竭分为急性、亚急性、慢性和慢加急性肝 衰竭,其中亚急性、慢性肝衰竭又分为早、中、晚期, 其内科治疗病死率为50%~83.3%[4-5]。肝衰竭的 本质是短期内大量肝细胞坏死或严重变性,导致肝 功能严重下降,从而出现严重凝血功能障碍、肝性 脑病、高度黄疸、腹水等一组症候群。目前肝衰竭 主要有三种治疗方法:内科治疗、人工肝治疗和肝 移植。内科治疗效果欠佳,死亡率仍高。由于国内 供肝紧缺、费用昂贵等原因, 肝移植尚难以普遍应 用。近十余年来,人工肝治疗成为目前治疗肝衰竭 最常用的辅助治疗方法。人工肝替代治疗能够延 长患者的生存时间,极大地提高了存活率,然而,单 次人工肝治疗的疗效常随着间隔时间的延长而消 失,因此临床上需进行多次人工肝治疗[6-7]。但是 由于人工肝治疗价格昂贵,导致大多数病人难以 承受。

历来中医学认为肝炎的病因病机为湿热疫毒侵犯机体,内阻中焦,若热毒炽盛,可出现神昏、抽搐。现代有研究认为"湿热疫毒"猖獗是本病的主要外因,毒损肝体、肝体肝用俱损是其基本病机,毒瘀与正虚交织是病机特点,疫毒久留、气滞血瘀水停,痰瘀互结,损伤肝络,最终导致肝阴枯竭、肝阳衰微^[8]。不少文献报道仍以"湿热"辨治慢性重型肝炎,多用茵陈蒿汤加减^[9-11];有的则侧重于"瘀血发黄"^[12-14]。但也有部分医家认识到正虚邪盛、(气)阳虚湿毒是重要的病理机制,提倡不能过度地用清热利湿及活血化瘀法治疗慢性肝炎^[15-17]。

陈定潜老师在长期临床实践中发现慢性重型病毒性肝炎患者出现黄疸多晦暗无华,表现为"阴黄",湿毒阻滞、肝郁脾虚是其重要病机,故应采用醒脾益气的治疗原则^[18-19]。慢性肝病患者大多病程较长,起病之初可能确为湿热证,但随着时间的推移,再加上用药因素,患者的热象逐渐减少直至消失,唯留湿证缠绵,并出现人体正气受损的表现"邪之所凑,其气必虚",因此,肝病必然都有虚的表现。有医家认为肝病以实证为主,虚证多为阴血虚,甚至有人提出"肝无虚证";但肝气虚确实存在而且并不少见:从临床症状来看,慢性肝病病人常有纳差、恶心、呕吐、腹胀、疲乏等脾胃病见证^[21-22],《金匮要略》"夫肝之病补用酸,助用焦苦,益用甘味之药调之……肝气盛,则肝自愈,此治

肝补脾之要妙也。肝虚则用此法,实则不再用之", 指出了治疗肝虚的方法^[18-19]。

陈老以茵陈四逆散合二陈汤为基础方,融入《金匮要略》的补肝法,创制了肝脾疏络饮(茵陈 15~30 g、柴胡 15~30 g、赤芍 15 g、枳实 15 g、法半夏 10~15 g、生晒参 15 g、陈皮 15 g、茯苓 15~20 g、甘草 5 g等)以醒脾益气,成为治疗慢性肝病的基础方剂。醒脾治法包含了实脾、化湿双重含义,益气则含有益肝补脾法;处方用药以四逆散为"疏肝"之基础,注重"实脾",且"实脾"不限于补益,化湿助运也"实脾"。只要没有明显的外邪稽留,即可在疏肝醒脾的基础上使用酸甘化阴、甘味益气法以复其气,可加用黄芪、白术等益气健脾药物,并酌加温运之品,有助于肝细胞的修复和再生[18-19,23-24]。

实验结果显示试验组的肝功能、凝血功能和症状积分的改善较对照组更为明显;人组后人工肝次数以及增加的人工肝次数上试验组明显少于对照组;试验组无不良事件。该研究验证了醒脾益气、疏肝通络法(肝脾疏络饮)治疗乙肝肝衰竭是有效安全的,在促进肝功能恢复、改善凝血功能、缓解临床症状和减少人工肝次数上较西医治疗有一定优势。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病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] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002;143-150.
- [3] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准(第二版)[M]. 北京:人民军医出版社,2006:78-83.
- [4] 张晶,段种平,何金秋,等.人工肝治疗对重型肝病患者生存期的影响[J].中华肝脏病杂志,2006,14(9):647.
- [5] 王林,胡容,张鸿,等.不同类型非生物型人工肝治疗重型肝炎的总体疗效评估[J].四川医学,2010,31(8):1108-1110.
- [6] 杨永峰,杨毅军.以循证医学评价人工肝支持系统的疗效 [J]. 肝脏杂志,2008,13(6):501-502.
- [7] 柳龙根,钱梅云,翟德芳,等. 血浆置换术治疗各型重型肝炎 171 例疗效及影响因素分析[J]. 中国血液流变学杂志,2004, 14(3):343-345.
- [8] 张秋云,刘绍能,李秀惠,等. 乙型慢重肝"毒损肝体"病因病

- 机及治疗思路探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(5): 1246-1248.
- [9] 李军生,苏立稳.赤芍退黄汤联合人工肝支持系统治疗重型 肝炎58例[J].中西医结合肝病杂志,2007,17(6);378-379.
- [10] 黄学军,杨智海,黄小军,等.非生物型人工肝联合中医药治疗慢性乙型重型肝炎的思路与方法[J].中医研究,2007,20 (10);2-5.
- [11] 黄古叶,龙富立,石清兰,等.大黄煎剂配合人工肝支持系统治疗重型肝炎临床研究[J].辽宁中医杂志,2008,35(10): 1537-1538.
- [12] 杨智海,黄学军. 凉血活血中药联合血浆置换治疗重型肝炎 38 例[J]. 实用中医内科杂志,2009,23(2):52.
- [13] 冀爰英,马素平,赵文霞,等.中西药联合人工肝技术治疗重型肝炎63例[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(5):
- [14] 吴树铎,段钟平,邝卫红,等.中药内服、灌肠联合人工肝治疗 重型肝炎的临床研究[J].新中医,2008,40(2):30-31.
- [15] 袁海宁,邓一鸣,吴健林.益气健脾方剂治疗慢性乙型肝炎重度患者的临床观察[J].广西医科大学学报,2006,23(2):303-304.
- [16] 陈斌,黄裕红,龚磊,等. 健脾温阳与清热化湿法治疗血浆置换术后慢性重型肝炎的临床比较[J]. 中西医结合肝病杂志,2008,18(6);368-370.
- [17] 徐晓婧,杨大国,冉云,等.100 例慢性重型乙型病毒性肝炎患者中医证型及临床特点分析[J].山西中医学院学报,2010,11(2):42-43.
- [18] 叶庆,李继科,高峰,等. 陈定潜辨治慢性重型乙型肝炎经验 [J]. 环球中医药,2012,5(3):214-216.
- [19] 叶庆,陈定潜. 陈定潜从湿毒论治慢性重型乙肝[J]. 中国中医药现代远程教育,2015,13(3);28-30.
- [20] 王丹妮,陈秀敏,蒋自强,等.湿邪与艾滋病免疫功能低下的相关性探讨[J].中华中医药杂志,2012,27(12):3038-3040.
- [21] 李伟林. 慢性乙型肝炎脾虚证临床病理学分析[J]. 中西医结合肝病杂志,1994,4(S1):63.
- [22] 梁仲惠. 乙型肝炎病毒胃粘膜感染与胃病[J]. 医学综述, 2000,(4):177.
- [23] 陈定潜,曾义岚,胡蓉,等. 中西医结合治疗肝衰竭的疗效评价[J]. 四川中医,2013,31(7):61-64.
- [24] 张诗军,陈泽雄,林佑武,等. 化湿中药对慢性乙型肝炎湿证 患者激活和功能 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国中西 医结合杂志,2006,26(12);1078-1081.

(收稿日期: 2016-06-30) (本文编辑: 韩虹娟)