

# 人工肝联合凉血解毒化瘀方治疗重型乙肝疗效观察

李守娟<sup>1</sup>, 王丽<sup>1\*</sup>, 胡朝霞<sup>1</sup>, 王磊<sup>1</sup>, 吴蓓<sup>1</sup>, 段萌<sup>1</sup>, 朱丽<sup>1</sup>, 李筠<sup>2</sup>

(1.四川省成都市公共卫生临床医疗中心,四川 成都 610066;2.中国人民解放军第302医院,北京 100039)

**[摘要]** **目的** 评价人工肝支持系统联合中药凉血解毒化瘀方治疗慢性乙型重型肝炎的疗效。**方法** 根据患者病情采用本院开展的不同模式人工肝支持系统(血浆置换联合血浆灌流、胆红素吸附联合血浆置换、双重血浆吸附联合血浆置换、分子吸附再循环)联合凉血解毒化瘀方治疗 46 例慢性乙型重型肝炎,30 例对照组仅给予基础疗法加人工肝支持系统治疗。**结果** 两组患者治疗后临床症状、肝功能、凝血酶原活动度、血氨明显改善,治疗组优于对照组( $P<0.05$ )。治疗组 46 例患者中临床治愈 9 例,显效 25 例,有效 6 例,无效 3 例,死亡 3 例,总有效率 86.96%,优于对照组,随访半年存活率与对照组有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 人工肝支持系统是治疗慢性乙型重型肝炎的有效手段,联合凉血解毒化瘀方中西医结合疗法可提高临床疗效,降低患者病死率。

**[关键词]** 人工肝支持系统;重型乙肝;中西医结合治疗;凉血解毒化瘀方

**[中图分类号]**R256

**[文献标识码]**B

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.06.006

## Clinical Observation of Artificial Liver Combined with Liangxue Jiedu Huayu Fang on Treatment of Severe Hepatitis B

LI Shoujuan<sup>1</sup>, WANG Li<sup>1\*</sup>, HU Zhaoxia<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>1</sup>, WU Bei<sup>1</sup>, DUAN Meng<sup>1</sup>, ZHU Li<sup>1</sup>, LI Jun<sup>2</sup>

(1. Public Health Center of Chengdu, Sichuan, Chengdu 610066, China;

2. 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate of artificial liver support system combined with TCM Liangxue Jiedu Huayu Fang on chronic severe hepatitis B. **Methods** According to the different patterns of patients using in our hospital to carry out artificial liver support system (plasma perfusion plasmapheresis, joint plasma exchange, double plasma bilirubin adsorption joint plasma exchange adsorption, molecular adsorption recycling) combined with Liangxue Jiedu Huayu Fang to treat 46 cases of chronic severe hepatitis B, and another 30 patients as control group were treated with basic therapy add artificial liver support system. **Results** After treatment, the clinical symptoms, liver function, prothrombin activity (PTA), blood ammonia of two groups were obviously improved, the treatment group was significantly better than the control group ( $P<0.05$ ). The result of 46 patients in the treatment group was as follow: cured effect in 9 cases, obvious effect in 25 cases, effect in 6 cases, no effect in 3 cases, died in 3 cases, and the total efficiency was 86.96%, which is better than the control group. After following up for half a year, the survival rate was higher than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Artificial liver support system is an effective method for the treatment of chronic severe hepatitis B, which combined with Liangxue Jiedu Huayu Fang can improve the clinical curative effect, and reduce the mortality of patient.

**[Keywords]** artificial liver support system; severe hepatitis B; combined treatment of TCM and Western medicine; Liangxue Jiedu Huayu Fang

重型肝炎是多种致病因素作用于机体导致肝脏发生大块或亚大块坏死所致的肝功能衰竭,由于其起病急骤,病情进展迅速,易发生出血、感

染、继发性肾功损害等严重并发症,死亡率高达 50%~60%<sup>[1]</sup>。在我国,病毒性乙型肝炎是临床常见的传染病,重型肝炎的病因以乙型肝炎为主。目

**[收稿日期]**2015-09-09

**[基金项目]**国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎”等重大传染病防治(2012ZX10005-005)。

**[作者简介]**李守娟,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:病毒性肝炎中医药防治。

**[通讯作者]**\*王丽,女,主任医师, Email: 648797712@qq.com。

前,针对慢性重型肝炎国内外尚缺乏特效的药物和治疗手段。许多研究表明人工肝支持是治疗重型肝炎的有效方法,但其只能暂时替代部分肝脏功能,而中医学重视整体观念,辨证论治,因人而异,中医药在重型肝炎的治疗中亦起到不可缺少的重要作用。现将2012年6月至2014年12月我院住院的76例慢性乙型肝炎患者根据其病情使用中药凉血解毒化瘀方和/或不同模式人工肝支持系统治疗所取得的结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择本院2012年6月至2014年12月住院患者76例,按治疗方法不同分为对照组和治疗组:治疗组46例,其中男性31例,女性15例,年龄20~67岁,中位年龄43.1岁,早期30例,中期10例,晚期6例;对照组30例,其中男性21例,女性9例,年龄24~61岁,中位年龄42.5岁,15例早期,8例中期,7例晚期,两组一般资料对比差异无统计学意义。

### 1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 重型肝炎的诊断标准符合2000年西安全国传染病与寄生虫病学术会议修订的标准<sup>[2]</sup>。证型属湿热瘀黄证(主症:身目俱黄,起病急骤,尿黄不利或自利;口苦泛恶,皮肤瘙痒,或胃脘痞满;舌苔黄腻或舌质紫暗,瘀斑瘀点,舌下脉增粗延长。次症:口渴但饮水不多,大便不调或秘结,皮肤瘀斑,或鼻齿衄血;胁下痞块;少苔或舌苔薄白或薄黄,脉弦或弦滑或弦数。辨证要求:具备主症3项,或主症2项加次症2项,脉象基本符合)。

1.2.3 纳入标准 (1)参照2000年西安全国传染病与寄生虫病学术会议修订的诊断标准<sup>[2]</sup>;(2)年龄20~67岁;(3)愿意参加本临床研究及签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 (1)其它原因(包括自身免疫性、药物性、酒精性、中毒性等)导致的急性肝衰竭、亚急性肝衰竭患者;(2)合并HIV、甲、丙、丁、戊型肝炎病毒或巨细胞病毒、EB病毒感染患者;(3)近3个月内曾参加其他临床实验者或依从性差,不能保证完成本研究方案者;(4)入组时即合并I型肝肾综合征、肝性脑病、严重感染(包括深部真菌感染、2个部位以上感染、感染性休克等)、消化道大出血等。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 一般治疗 两组均给予综合内科治疗,包括卧床休息,静脉滴注多烯磷脂酰胆碱、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、复方甘草酸苷、门冬氨酸鸟氨酸、前列地尔等保肝及人血白蛋白等支持治疗,有抗病毒治疗指

征者根据病毒载量及相关实验室指标加用恩替卡韦、阿德福韦酯、替比夫定或拉米夫定治疗,同时据病情联合不同模式人工肝治疗。

1.3.2 人工肝治疗 在持续空气消毒的人工肝治疗室内,心电监护下行股静脉穿刺置入股静脉双腔管建立体外循环,治疗过程中使用低分子肝素抗凝,根据患者凝血时间、体重、跨膜压、分浆流速及治疗时间调整其剂量,治疗方式包括:血浆置换联合血浆灌流、胆红素吸附联合血浆置换、双重血浆吸附联合血浆置换;使用德国贝朗Dia Pact CRRT机,采用BS330血浆胆红素吸附器(珠海健帆生物科技股份有限公司)和大分子树脂330 HA型灌流器(广东丽珠医用生物),治疗过程血流量100~130 ml/min,时间2~3 h<sup>[3]</sup>,每次置换血浆量1 000~1 500 mL<sup>[4-5]</sup>,在置换血浆前常规应用10%葡萄糖酸钙及地塞米松静注,预防过敏等不良反应;分子吸附再循环:MARS人工肝由德国贝朗Dia Pact CRRT血液透析机与GAMBRO Lundia AB Box 10101 MARS人工肝主机(MARS Monitor 1TC)组成,由透析机驱动体外循环,血液首先以150 ml/min流经不能透过白蛋白的MARS膜(内含20%人血白蛋白600 mL透析液),在MARS主机驱动下与白蛋白结合毒素相结合,之后流经血液透析器的透析膜并经碳酸氢盐缓冲液透析(此过程由透析机完成),最后再流过活性炭吸附粒(Dia MARS AC250)和阴离子交换吸附粒(Dia MARS IE250),每次治疗6~8 h。每例患者接受治疗1~2次/周,平均间隔3~4 d,若治疗结束后3 d患者复查肝功总胆红素低于正常值高限10倍,即停用人工肝治疗,继续上述中西医药物治疗。

1.3.3 中医治疗 凉血解毒化瘀方药物组成:赤芍60~150 g,丹参30 g,炒白术30 g,茵陈30~90 g,栀子9~12 g,白花蛇舌草20~30 g,豨莶草30~45 g,茜草30~45 g,白及15 g,每日1剂,水煎至250~300 mL,分两次温服,随症加减:恶心呕吐者,加竹茹、陈皮、姜半夏;高度腹胀者,加莱菔子、沉香;食欲不振者,加焦麦芽、焦山楂、焦神曲、鸡内金;腹泻便溏者,加炒薏苡仁、猪苓;口苦、胁痛者,加川楝子、郁金;痰湿重、舌苔腻者,加陈皮、砂仁;皮肤瘙痒者,加秦艽;失眠者,加酸枣仁、合欢花;鼻齿衄血者或肌肤瘀点、瘀斑者,加紫草、白茅根;五心烦热者,加女贞子、旱莲草。治疗期观察8周。

### 1.4 观察指标

两组治疗前后患者症状、体征、肝功能、PT、PTA、血浆氨(NH<sub>3</sub>),随访治疗结束后半年患者存活情况。血浆氨及各项肝功指标,包括总胆红素(TB)、

总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、胆碱酯酶(CHE)采用Labospect 008全自动生化分析仪和迈克生物生化试剂检测,凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)由Sysmex CS-2000血凝仪及武汉中太生物技术有限公司血凝试剂进行检测。

### 1.5 疗效判断

(1)临床治愈:症状、体征消失,肝功能基本恢复正常,PTA $\geq$ 70%;(2)显效:临床症状明显缓解或消失,ALT、AST $<$ 正常3倍,黄疸下降,治疗后TB $\leq$ 85 $\mu$ mol/L,PTA $\geq$ 40%。(3)有效:临床症状缓解,ALT、AST $\leq$ 正常3倍,黄疸下降,TB下降超过治疗前50%,PTA较治疗前升高,但未达到40%;(4)无效或死亡:治疗结束后患者临床症状无缓解,TB无下降、PTA无上升甚至加重,或患者病情继续进展、自动出院或死亡。

### 1.6 统计学方法

使用SPSS15.0统计软件进行分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床症状及体征变化

76例患者中有40例治疗组及20例对照组患者经治疗后症状有明显改善,精神好转,食欲增加,乏力、腹胀缓解,黄疸消退明显。

### 2.2 两组患者治疗前后肝功能变化

人工肝联合中药凉血解毒化瘀方治疗后,治疗组患者肝功能TB、ALT、AST、TBA较治疗前呈不同程度下降,ALB升高,均有统计学意义( $P<0.05$ );CHE升高,但无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组治疗前后除CHE外各项指标比较均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组间治疗后各项指标比较(除ALB、CHE外)均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前后肝功能各项指标比较

| 组别  | 例数  | ALT(U/L)                    | AST(U/L)                    | ALB(g/L)          | TB( $\mu$ mol/L)            | TBA( $\mu$ mol/L)           | CHE(U/L)           |
|-----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 317.45 $\pm$ 283.27         | 214.05 $\pm$ 197.07         | 30.45 $\pm$ 3.54  | 319.32 $\pm$ 97.24          | 242.27 $\pm$ 60.05          | 137.45 $\pm$ 37.89 |
|     | 治疗后 | 61.65 $\pm$ 23.81*          | 70.55 $\pm$ 50.68*          | 34.22 $\pm$ 5.25* | 97.59 $\pm$ 65.27*          | 79.85 $\pm$ 46.78*          | 135.55 $\pm$ 52.47 |
| 治疗组 | 治疗前 | 302.23 $\pm$ 283.36         | 229.98 $\pm$ 210.49         | 30.63 $\pm$ 3.86  | 335.73 $\pm$ 117.91         | 234.99 $\pm$ 68.72          | 139.63 $\pm$ 42.56 |
|     | 治疗后 | 39.45 $\pm$ 13.72* $\Delta$ | 48.65 $\pm$ 38.03* $\Delta$ | 34.44 $\pm$ 6.09* | 75.29 $\pm$ 57.46* $\Delta$ | 45.77 $\pm$ 20.56* $\Delta$ | 146.70 $\pm$ 43.86 |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后凝血、血浆氨变化

人工肝联合中药凉血解毒化瘀方治疗后,治疗组患者PT缩短,PTA升高,NH<sub>3</sub>较治疗前降低( $P<0.05$ )。两组间治疗后各项指标比较均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表2 两组患者治疗前后血浆氨、凝血指标比较

| 组别  | 例数  | NH <sub>3</sub> ( $\mu$ mol/L) | PT(s)                      | PTA(%)                      |
|-----|-----|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 93.15 $\pm$ 22.91              | 21.24 $\pm$ 3.17           | 33.92 $\pm$ 5.13            |
|     | 治疗后 | 63.55 $\pm$ 20.86*             | 18.9 $\pm$ 5.57            | 44.3 $\pm$ 15.98*           |
| 治疗组 | 治疗前 | 92.35 $\pm$ 19.81              | 23.76 $\pm$ 7.15           | 31.37 $\pm$ 7.21            |
|     | 治疗后 | 54.18 $\pm$ 16.02* $\Delta$    | 16.47 $\pm$ 4.02* $\Delta$ | 58.06 $\pm$ 17.14* $\Delta$ |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

### 2.4 疗效分析

46例治疗组中,临床症状完全改善,经进一步治疗肝功能等指标基本恢复正常9例,占19.57%,显效25例,占62.5%,临床症状明显好转,血清胆红素下降50%以上6例,占15.0%,临床症状未见缓解,无效3例,死亡3例,总有效率86.96%。治疗

组中40例患者在治疗结束后半年随访均存活。对照组30例中,肝功能基本恢复正常4例,占13.3%,显效11例,占36.67%,临床症状明显好转,血清胆红素下降50%以上5例,占16.67%,临床症状未见缓解,无效3例,死亡7例,总有效率66.67%。对照组中20例患者在治疗结束后半年随访均存活。两组患者总有效率及存活率比较有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组优于对照组。

## 3 讨论

我国重型肝炎的主要类型是慢性乙型肝炎,其是在慢性乙肝病毒携带、慢性乙型肝炎或肝硬化的基础上发生的重型肝炎/肝衰竭<sup>[6]</sup>,其以临床发病率高、病情危重、死亡率高、预后差为特点。在祖国医学史籍中并无重型肝炎病名记载,根据临床症状可归为“急黄、瘟黄、肝瘟”的病证范畴,其病因病机复杂,治疗难度大。我国名老中医教授谌宁生等<sup>[7]</sup>认为本病病因病机为毒瘀胶结,毒为致病之因,瘀为病变之本,治疗关键应重在解毒,贵在化瘀。中医肝

病专家关幼波教授提出其重要治则“治黄需解毒,毒解黄易除;治黄必治血,血行黄易却;治黄要治痰,痰化黄易散”<sup>[8]</sup>。因此,重型肝炎/肝衰竭的主要病因是湿热(毒),血瘀为慢性重型肝炎/肝衰竭的病理组成<sup>[9]</sup>。

目前,肝衰竭的基本治疗方法有内科综合治疗、人工肝支持治疗和肝脏移植。肝移植由于肝源短缺、费用昂贵、免疫排斥等因素限制了其临床应用。近年来人工肝支持系统被证明可作为重型肝炎的有效治疗手段<sup>[10]</sup>。它利用血液净化技术通过清除内毒素、胆红素、血氨等各种有毒物质,补充白蛋白、凝血因子及免疫活性物质,改善重型肝炎患者的症状,暂时部分替代肝脏的代谢、解毒和合成功能,帮助病人渡过危险期,并为进一步的治疗赢得时间。非生物型人工肝模式目前主要包括血浆置换、血液(浆)灌流、血液透析、血液滤过及分子吸附再循环系统等,随着人工肝技术的不断成熟和治疗的不断深入,根据人工肝治疗清除毒素的特点及患者的病情、治疗的侧重点,在单一人工肝治疗的基础上,临床不断发展到两种模式的联合或交替治疗的方法。中医药在重型肝炎的治疗中发挥着越来越重要的作用,但由于本病病情复杂危重,疗效有限。适当运用西医近年来对重型肝炎研究的成果,在传统辨证论治的基础上辨证用药,发挥中医药治疗重型肝炎的积极作用是医学界的一项重要课题。中西医结合治疗重型肝炎疗效显著,能降低病死率<sup>[11]</sup>。本研究通过对46例重型乙型肝炎患者根据其病情特点采用不同模式人工肝支持系统(血浆置换联合血浆灌流、胆红素吸附联合血浆置换、双重血浆吸附联合血浆置换、分子吸附再循环)联合中药凉血解毒化瘀方治疗8周,患者肝功ALT、AST、TB、TBA分别从治疗前(302.23±283.36)、(229.98±210.49)、(335.73±117.91)、(234.99±68.72)降至治疗后(39.45±13.72)、(48.65±38.03)、(75.29±57.46)、(45.77±20.56),ALB从治疗前(30.63±3.86)上升至治疗后(34.44±6.09),均有统计学意义( $P<0.05$ ),CHE较治疗前有所升高,但无统计学差异( $P>0.05$ ),血浆氨从治疗前(92.35±19.81) μmol/L降至治疗后(54.18±16.02) μmol/L( $P<0.05$ ),表明患者肝功较治疗前明显好转,解毒功能增强,疗效优于对照组。

肝脏在凝血机制中占有极其重要的地位,凝血因子合成能力反映了肝细胞的功能状态。凝血时间被认为是判断重型肝炎预后的重要因素<sup>[12]</sup>。我国学者研究发现凝血酶原活动度是慢性重型肝炎患者早

期预警及判断预后的一种较敏感的指标<sup>[13]</sup>。在人工肝支持系统联合中药凉血解毒化瘀方治疗后PT由治疗前(23.76±7.15) s缩短至治疗后(16.47±4.02) s,PTA由(31.37±7.21)%上升至(58.06±17.14)%,改善了凝血功能( $P<0.05$ ),治愈好转率达86.96%,除6例晚期患者中3例无效、3例死亡外,30例早期患者及10例中期患者在治疗结束后半年的随访中均存活,与对照组比较有统计学意义( $P<0.05$ )。

本研究凉血解毒化瘀方中重用赤芍,清热凉血,配伍丹参、茜草、白芨活血止血,使血脉通,瘀散结消,血不妄行,茵陈入脾胃肝胆经,功专利湿退黄,配伍桅子利湿退黄、泻火解毒,白花蛇舌草清热解毒,豨莶草祛湿解毒,白术益气健脾化而统血摄血,总体方剂以清热解毒、凉血化瘀、利湿退黄为主,兼以益气健脾,切中病因病机,搓其邪势,治其根本,防其转变,联合人工肝治疗,发挥中西医优势,扬长避短,对治疗早期及中期重型乙型肝炎均取得较好疗效,值得临床应用推广。

#### 参考文献:

- [1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (En91),2009,122(1):3-4.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病分会. 病毒性肝炎防治方案[J].中华肝病杂志,2000,8(6):324-329.
- [3] 李益文,周晓颖,周春毅.血浆灌流在难治型高胆红素血症中的应用研究[J].中国医疗前沿,2011,6(5):40.
- [4] 李守娟,王 丽.血浆置换联合血浆灌流治疗慢性乙型肝炎重型肝炎疗效观察[J].四川医学,2014,35(11):1 472-1 474.
- [5] 李守娟,王 丽,吴 蓓,等.双重血浆吸附联合血浆置换治疗重型乙型肝炎的临床观察[J].临床荟萃,2015,30(7):781-784.
- [6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊疗指南[J].中华肝病杂志,2006,14(9):643-646.
- [7] 湛宁生,孙克伟.试谈重型肝炎辨证论治之经验[J].中西医结合肝病杂志,2002,12(3):163-164.
- [8] 北京市中医医院.关幼波临床经验选[M].北京:人民卫生出版社,1979:23.
- [9] 张 旸,谭善忠.慢性重型肝炎/肝衰竭的中医病因病机特点研究进展[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(6):380-383.
- [10] 徐江海,徐瑞平,韩宝英,等.人工肝支持系统治疗重型肝炎临床应用[J].临床荟萃,2006,21(23):1 726-1 727.
- [11] 高俊峰.中西医结合治疗重型肝炎的临床研究[J].中国医学创新,2009,6(22):62-63.
- [12] Sass DA, Shakil AQ. Fulminant hepatic failure[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2003,32(4):1 195-1 211.
- [13] 范 平,江 军,陈仕祥,等.慢性重型肝炎患者早期预警及预后相关因素分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2009,18(12):1 139-1 140.