

抗肝衰复方联合人工肝治疗对慢加急性肝衰竭 湿热瘀阻证患者血清炎症因子及预后的影响

冯雨薇, 张建军, 戴丹, 黄橘村

江汉大学附属湖北省第三人民医院中西医结合肝病科, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年10月25日; 录用日期: 2024年11月28日; 发布日期: 2024年12月10日

摘要

目的: 观察抗肝衰复方联合人工肝治疗对慢加急性肝衰竭(ACLF)患者血清降钙素原(PCT)、白介素-6 (IL-6)、血清丛生蛋白(Clusterin)、趋化因子受体5 (CCR5)和预后的影响。方法: 85例慢加急性肝衰竭患者随机分成两组, 其中试验组43例, 对照组42例; 两组患者均给予人工肝治疗及常规西医治疗, 试验组在此基础上加用抗肝衰复方治疗; 治疗疗程为4周, 并在第12周随访, 比较两组治疗前后中医证候评分、肝功能指标、凝血功能指标、炎症因子指标及预后结局。结果: 试验组治疗后乏力、腹胀中医证候积分及总积分、MELD评分比对照组同期更低($p < 0.05$); 试验组治疗后肝功能及凝血功能均较之前明显好转($p < 0.05$), 但组间比较差异无统计学意义($p > 0.05$); 试验组血清PCT、IL-6、Clusterin、CCR5均较治疗前明显好转, 差异具有统计学意义($p < 0.05$), 与对照组同期相比, 试验组Clusterin、CCR5上升更显著($p < 0.05$); 试验组第12周死亡人数少, 生存率更高, 差异具有统计学意义($p < 0.05$)。结论: 抗肝衰复方联合人工肝治疗慢加急性肝衰竭具有较好的临床疗效, 尤其是改善消化道症状方面, 可能与减轻机体炎症反应有关。

关键词

慢加急性肝衰竭, 抗肝衰复方, 中西医结合治疗

Effect of Anti-Liver Failure Compound Combined with Artificial Liver Treatment on Serum Inflammatory Factors and Prognosis in Patients with Damp Heat and Blood Stasis Syndrome in Acute-on-Chronic Liver Failure

Yuwei Feng, Jianjun Zhang, Dan Dai, Jucun Huang

Department of Hepatology with Integrative Medicine, Hubei No.3 People's Hospital of Jiangnan University, Wuhan Hubei

文章引用: 冯雨薇, 张建军, 戴丹, 黄橘村. 抗肝衰复方联合人工肝治疗对慢加急性肝衰竭湿热瘀阻证患者血清炎症因子及预后的影响[J]. 中医学, 2024, 13(12): 3308-3314. DOI: 10.12677/tcm.2024.1312492

Received: Oct. 25th, 2024; accepted: Nov. 28th, 2024; published: Dec. 10th, 2024

Abstract

Objective: Observe the effect of anti-liver failure compound combined with artificial liver on serum procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), serum clusterin, chemokine receptor 5 (CCR5), and prognostic implications in patients with acute-on-chronic liver failure. **Methods:** 85 patients with acute-on-chronic liver failure were randomly divided into two groups, including 43 cases in the experimental group and 42 cases in the control group. Both groups of patients were given artificial liver treatment and conventional Western medicine treatment, and the experimental group was additionally treated with an anti-liver failure compound; the treatment course was 4 weeks, and follow-up was conducted in the 12th week. The TCM syndrome scores, liver function indicators, coagulation function indicators, inflammatory factor indicators, and prognosis outcomes were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the experimental group's fatigue, abdominal distension, TCM syndrome scores, total scores, and MELD scores were lower than those of the control group during the same period ($p < 0.05$); after treatment, the liver function and coagulation function of the test group were significantly improved ($p < 0.05$), but the difference between the groups was not statistically significant ($p > 0.05$); the serum PCT, IL-6, Clusterin, and CCR5 in the experimental group were significantly improved compared with those before treatment, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Compared with the control group in the same period, In comparison, the increase in Clusterin and CCR5 in the experimental group was more significant ($p < 0.05$); the number of deaths in the experimental group at week 12 was lower and the survival rate was higher, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusion:** The anti-liver failure compound combined with artificial liver has good clinical efficacy in the treatment of acute-on-chronic liver failure, especially in improving gastrointestinal symptoms, which may be related to reducing the body's inflammatory response.

Keywords

Acute-on-Chronic Liver Failure, Anti-Liver Failure Compound, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢加急性肝衰竭(Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF)是由多种因素引起的肝功能严重损害的临床综合征,是在慢性肝病基础上发生黄疸、腹水、肝肾综合征、凝血功能障碍、肝性脑病、严重感染等临床表现的急性肝功能失代偿,病情复杂,进展迅速,极易发展为多脏器功能衰竭,治疗难度大,病死率极高[1][2],是一种危急重症,严重威胁我国居民健康。肝移植是目前疗效最确切的治疗方案,但因治疗成本高、风险大以及肝源不足等各种原因难以在临床推广应用,移植术后排斥反应、免疫耐受、缺血-再灌注损伤等诸多问题亟待解决,肝移植患者5年总体生存率约52%~70% [3]。内科治疗缺乏特异性,主要针对病因治疗及对症治疗;目前临床广泛运用的治疗方式[4]——人工肝支持系统,是为了创造条件使肝细胞再生及肝功能恢复,通过一个体外过滤系统清除有害物质,达到暂时替代肝脏部分功能的目的。近年来,不少学者报道中医药治疗 ACLF 取得可靠疗效,展现出中医药独特优势[5][6]。依据临床表现特

点, ACLF 归于中医学“急黄”、“黄疸”、“臌胀”、“肝瘟”等范畴。本病早期“湿热瘀阻”是关键病机, 治宜清热利湿、活血化瘀[7]。抗肝衰复方是张建军教授团队依据多年肝病临证经验凝练而成, 目前已在本院运用 10 余年, 取得了较好的临床疗效, 尤其在改善消化道症状、促进肝功能恢复方面。本研究将 85 例慢加急性肝衰竭患者随机分为两组, 试验组予以抗肝衰复方联合人工肝治疗, 对照组予以单纯西医综合治疗, 观察两组疗效差异及炎症因子变化, 旨在为治疗 ACLF 提供新思路。

2. 资料与方法

2.1. 病例选择

诊断标准: 1) 西医诊断参考 ACLF 在《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》[8]中定义确立; 2) 中医诊断参考《慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南》[9]中湿热瘀阻证描述拟定。纳入标准: 1) 符合中西医诊断标准; 2) 年龄在 18 岁至 70 岁之间; 3) 对本研究充分知晓, 签署知情同意书。排除标准: 1) 合并心、脑、肺、肾等重要脏器基础疾病或患有恶性肿瘤; 2) 妊娠期或哺乳期妇女; 3) 精神障碍或不能配合随访者; 4) ACLF 晚期, 预计生存时间小于 4 周; 5) 有明确抗肝衰复方组成成分过敏者。

2.2. 临床资料

选择湖北省第三人民医院肝病科在 2021 年 6 月至 2022 年 12 月就诊的 ACLF 患者共 85 例, 使用随机数字表法将入组患者分为两组, 试验组 43 例, 对照组 42 例。两组基线资料差异无统计学意义($p > 0.05$), 见表 1。本研究已通过医院伦理委员会审理通过。

Table 1. Comparison of clinical data between two groups
表 1. 两组患者临床资料比较

临床资料特征	试验组(n = 43)	对照组(n = 42)	统计量	p 值
性别(例)			$\chi^2 = 0.13$	>0.05
男	26 (60.5%)	27 (64.3%)	-	-
女	17 (39.5%)	15 (35.7%)	-	-
年龄(岁)	48.3 ± 5.9	49.1 ± 6.6	t = 0.59	>0.05
病程(年)	13.5 ± 2.5	13.8 ± 2.7	t = 0.53	>0.05

2.3. 治疗方法

两组患者均参考《肝衰竭诊治指南 2018 年版》给予常规西医治疗: 护肝、降酶、退黄、抗病毒及对症支持治疗, 并给与给予肝治疗。试验组在常规治疗基础上加用抗肝衰复方加减中药汤剂内服。抗肝衰复方组成: 茵陈 40 g、生大黄 9 g(后下)、炒栀子 15 g、车前子 15 g、土茯苓 10 g; 若兼血行瘀滞, 加赤芍 15 g、丹参 15 g; 若兼脾虚湿盛, 加茯苓 15 g、山药 15 g、苍术 10 g; 若中焦腹满, 加用焦山楂 10 g、鸡内金 10 g、厚朴 10 g、陈皮 12 g。上方每日一剂, 水煎煮至 300 ml, 分两次温服。本研究治疗疗程为 4 周, 并在第 12 周进行随访。

2.4. 观察指标

1) 中医证候积分: 记录患者乏力、腹胀、身目色黄、恶心症状, 并参考《中药新药临床研究指导原则》中相关标准进行量化评分, 其中无症状记为 0 分, 轻度记为 2 分, 中度记为 4 分, 重度记为 6 分; 2) 终末期肝病模型(Model for end-stage liver disease, MELD)评分: 用于评价肝病患者病情严重程度; 3) 肝功能指标包括血清谷丙转氨酶(ALT)、血清谷草转氨酶(AST)、谷氨酰氨基转移酶(GGT)、前白蛋白(PA)、

总胆红素(TBiL); 4) 凝血功能指标: 凝血酶原时间测定(PT)、凝血酶原时间活动度(PT%); 5) 炎症因子指标: 血清降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、血清丛生蛋白(Clusterin)、趋化因子受体(CCR5); 6) 12 周生存率。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS 24.0 进行统计学分析, 以双侧检验, $p < 0.05$ 为统计有显著性差异的标准。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组内治疗前后采用配对 t 检验, 组间治疗后比较采用两独立样本 t 检验; 若不满足参数检验标准, 组内治疗前后则采用 Wilcoxon 秩和检验, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数或百分比表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验分析。

3. 结果

3.1. 两组治疗前后中医证候积分比较

与对照组治疗后相比, 治疗组患者乏力、腹胀中医证候积分及总积分更低, 见表 2 ($p < 0.05$)。

Table 2. Comparison of traditional Chinese medicine syndrome points between two groups
表 2. 两组中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	乏力	腹胀	身目色黄	总积分
试验组(n = 43)				
治疗前	3.72 $\pm$ 1.51	4.67 $\pm$ 1.89	5.23 $\pm$ 1.93	24.76 $\pm$ 3.45
治疗后	1.67 $\pm$ 0.98 [#]	1.85 $\pm$ 0.82 [#]	2.33 $\pm$ 1.03 [#]	16.58 $\pm$ 2.15 [#]
对照组(n = 42)				
治疗前	3.81 $\pm$ 1.57	4.61 $\pm$ 1.74	5.19 $\pm$ 1.86	25.26 $\pm$ 3.69
治疗后	2.96 $\pm$ 1.43	3.62 $\pm$ 1.78	3.45 $\pm$ 1.92	21.12 $\pm$ 3.47

注: 与同组治疗前相比[#] $p < 0.05$, 与对照组治疗后相比^{*} $p < 0.05$ 。

3.2. 两组治疗前后 MELD 评分比较

两组患者治疗后 MELD 评分均下降, 且试验组下降更显著。见表 3 ($p < 0.05$)。

Table 3. Comparison of MELD scores between two groups
表 3. 两组 MELD 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MELD 评分
试验组(n = 43)	
治疗前	27.33 $\pm$ 2.91
治疗后	14.33 $\pm$ 2.45 [#]
对照组(n = 42)	
治疗前	27.12 $\pm$ 2.88
治疗后	21.65 $\pm$ 2.58

注: 与对照组治疗后相比[#] $p < 0.05$ 。

3.3. 两组肝功能指标变化比较

与治疗前相比, 两组患者治疗后 ALT、AST、TBiL、ALB 均较前好转, 差异具有统计学意义($p < 0.05$);

试验组治疗后肝功能指标优于对照组，但其差异无统计学意义($p > 0.05$)，见表 4。

Table 4. Comparison of liver function between two groups

表 4. 两组肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)
试验组($n = 43$)				
治疗前	355.31 $\pm$ 87.32	287.32 $\pm$ 64.67	255.35 $\pm$ 58.31	30.42 $\pm$ 6.65
治疗后	168.87 $\pm$ 57.19 [#]	93.26 $\pm$ 32.18 [#]	87.25 $\pm$ 28.24 [#]	34.42 $\pm$ 4.32 [#]
对照组($n = 42$)				
治疗前	358.43 $\pm$ 88.05	292.72 $\pm$ 66.72	253.61 $\pm$ 58.62	30.51 $\pm$ 6.58
治疗后	171.21 $\pm$ 58.45 [*]	95.33 $\pm$ 34.60 [*]	89.65 $\pm$ 28.87 [*]	33.54 $\pm$ 4.17 [*]

注：与同组治疗前相比[#] $P < 0.05$ ，与对照组治疗后相比^{*} $P > 0.05$ 。

3.4. 两组凝血功能指标变化比较

与同组治疗前对比，凝血功能均改善，差异具有统计学意义，见表 5 ($p < 0.05$)。

Table 5. Comparison of coagulation function between two groups

表 5. 两组凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PT	PT%
试验组($n = 43$)		
治疗前	21.66 $\pm$ 5.76	35.72 $\pm$ 4.32
治疗后	17.32 $\pm$ 3.69 [#]	42.36 $\pm$ 5.18 [#]
对照组($n = 42$)		
治疗前	20.96 $\pm$ 5.87	35.49 $\pm$ 4.17
治疗后	17.95 $\pm$ 3.67	42.54 $\pm$ 5.22

注：与同组治疗前相比[#] $p < 0.05$ 。

3.5. 两组炎症因子指标变化比较

与治疗前相比，试验组血清 PCT、IL-6、Clusterin、CCR5 均较前明显好转，差异具有统计学意义($p < 0.05$)；与对照组同期相比，试验组 Clusterin、CCR5 上升更显著，差异具有统计学意义，见表 6 ($p < 0.05$)。

Table 6. Comparison of inflammatory factor indicators between two groups

表 6. 两组炎症因子指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PCT (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	Clusterin ($\mu\text{g/mL}$)	CCR5 ($\mu\text{g/mL}$)
试验组($n = 43$)				
治疗前	3.87 $\pm$ 1.29	97.23 $\pm$ 8.77	88.22 $\pm$ 11.63	10.91 $\pm$ 2.89
治疗后	0.95 $\pm$ 0.87 [#]	37.14 $\pm$ 4.87 [#]	121.57 $\pm$ 17.41 ^{#*}	17.23 $\pm$ 4.28 ^{#*}
对照组($n = 42$)				
治疗前	3.65 $\pm$ 1.23	96.76 $\pm$ 8.58	87.37 $\pm$ 12.16	10.85 $\pm$ 2.85
治疗后	0.96 $\pm$ 0.85	38.28 $\pm$ 4.93	95.25 $\pm$ 14.25	12.13 $\pm$ 2.87

注：与同组治疗前相比[#] $p < 0.05$ ，与对照组治疗后相比^{*} $p < 0.05$ 。

3.6. 两组第 12 周生存率比较

与对照组相比，试验组第 12 周死亡人数低，生存率更高，差异具有统计学意义，见表 7 ($p < 0.05$)。

Table 7. Comparison of 12-week survival rates between two groups
表 7. 两组 12 周生存率比较(%)

组别	死亡人数	生存率(%)
试验组(n = 43)	1	97.67
对照组(n = 42)	4	88.108

注：与对照组相比 $p < 0.05$ 。

4. 讨论

ACLF 是我国慢性肝病患者主要死亡原因之一，其病情复杂，发展迅速，是临床常见的危急重症，是巨大的健康威胁。西医内科治疗主要是对症支持治疗，针对性药物尚缺乏；由于肝源、手术风险、经济费用等原因，不能广泛开展肝移植治疗。因此临床上如何提高 ACLF 生存率是亟待重点关注的问题。结合临床特征，可将 ACLF 归纳于中医学“急黄”、“肝瘟”等范畴。《素问·六元正纪大论》最早记载黄疸病名：“湿热相搏，民病黄疸”；孙思邈《千金要方》提出“凡遇时行热病，多必内淤发黄”，揭示了“湿热、瘀毒”是该病的主要病因病机，治疗宜“清热利湿，解毒化瘀”。抗肝衰复方是湖北省第三人民医院中西医结合肝病团队创立的自拟方，由茵陈、生大黄、炒栀子、车前子、土茯苓组成。方中重用茵陈为君药，其性辛苦微寒，归脾胃、肝胆经，奏清热利湿退黄之功效；生大黄清热解毒，凉血祛瘀；炒栀子泻三焦火热兼以除烦；车前子泄热渗湿，导热下行；土茯苓利湿解毒，亦补脾胃；诸药合用，可泻热解毒、利湿退黄，从而达到治疗慢加急性肝衰竭的作用。

ACLF 发生与免疫功能失调、机体炎症反应关系密切[10]，ACLF 患者 PCT、IL-6 等炎症因子明显高于正常水平。邓盈[11]等研究发现在乙肝相关慢加急性肝衰竭患者中血清 Clusterin 水平显著降低，并与其死亡风险呈负相关。CCR5 是 β 趋化因子受体超家族之一，可以发挥调节免疫细胞运动的作用，Li Meng 等[12]研究发现 CCR5 是参与肝损伤过程中调节先天免疫的核心因子。本研究中，试验组治疗后炎症指标明显低于对照组，中医证候评分低于对照组，差异具有显著性；提示抗肝衰复方可能通过降低炎症反应发挥治疗作用。

综上所述，使用抗肝衰复方联合人工肝治疗，可明显改善慢加急性肝衰竭患者消化道症状，如腹胀、乏力、恶心等，有效控制机体炎症进展，提高临床疗效及第 12 周生存率。但本研究仍存在以下不足：纳入研究的病例较少、随访时间不长，下一步将纳入更多病例数并进行长期随访，并进一步进行动物、细胞实验做深入的机制研究。

基金项目

第七批全国老中医药专家学术经验继承指导项目。

参考文献

[1] Arroyo, V., Moreau, R. and Jalan, R. (2020) Acute-on-Chronic Liver Failure. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 2137-2145. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1914900>

[2] Zhao, R.H., Shi, Y., Zhao, H., et al. (2018) Acute-on-Chronic Liver Failure in Chronic Hepatitis B: An Update. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 341-350. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1426459>

[3] 徐曼曼, 陈煜. 慢加急性肝衰竭临床药物治疗研究进展[J]. 肝脏, 2022, 27(11): 1238-1242

-
- [4] 李珊珊, 段钟平, 陈煜. 慢加急性肝衰竭诊治新思路与新方法[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 877-882.
 - [5] 朱冰冰, 陈宇, 高方媛, 等. 凉血解毒法治疗乙肝慢加急性肝衰竭疗效的 Meta 分析[J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1086-1094.
 - [6] 吴舒怡, 朱小区, 董小洁. 龙胆泻肝汤合四逆散治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭(湿热蕴结证)患者的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2023, 32(4): 675-677.
 - [7] 王宪波, 王晓静, 刘慧敏, 等. 慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1547-1552.
 - [8] 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. 肝衰竭诊治指南(2018 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 18-26.
 - [9] 中华中医药学会. 慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 494-503.
 - [10] 阎冬梅, 庞文艳, 赵莲蕊. 慢加急性肝衰竭患者血清 Clusterin 和 CCR5 表达水平及其对预后预测价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(3): 134-137.
 - [11] 邓盈, 王若宇. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 Clusterin、S1P 水平变化及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(9): 1564-1567.
 - [12] Li, M., Sun, X.H., Zhao, J., *et al.* (2020) CCR5 Deficiency Promotes Liver Repair by Improving Inflammation Resolution and Liver Regeneration through M2 Macrophage Polarization. *Cellular & Molecular Immunology*, 17, 753-764. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0279-0>