

凉血解毒法治疗重型乙型肝炎实验室指标评价

刘俊香¹ 于得海² 方 兴³

(1 山东省滨州市中医医院检验科,滨州,256600; 2 滨州市中医医院内一科,滨州,256613; 3 金华市人民医院检验科,金华,321000)

摘要 目的:观察100例经凉血解毒法治疗湿热瘀毒证型重型乙型肝炎的转归,评价相关实验室指标与疾病的关系。方法:100例湿热瘀毒证型重型乙型肝炎患者均在西医一般治疗基础上,予清肝解毒注射液静滴、大黄水煎液灌肠。观察治疗前后患者实验室指标变化情况。结果:治疗后患者症状和体征改善,血常规、电解质、白蛋白(ALB)、肾功能、白介素-2(IL-2)无明显变化($P>0.05$);丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(DBiL)、血氨(NH₃)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤转化因子- α (TNF- α)、白介素-8(IL-8)降低,凝血酶原活动度(PTA)、白介素-10(IL-10)升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。100例入组患者总有效率为55.0%。结论:凉血解毒法对湿热瘀毒证型重型乙型肝炎安全有效,密切监测实验室指标有助于提高重型乙型肝炎的诊治。

关键词 凉血解毒;重型乙型肝炎;实验室指标;评价

Laboratory Evaluation of Cooling Blood and Removing Blood Toxin Method Treating Chronic Severe Hepatitis B

Liu Junxiang¹, Yu Dehai², Fang Xing³

(1 Binzhou Shandong City Hospital of traditional Chinese medicine, Binzhou 256600, China; 2 Binzhou City Hospital of traditional Chinese Medicine, Binzhou 256613, China; 3 Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical effects of cooling blood and removing blood toxin method in treating chronic severe hepatitis B patients with the type of heat-dampness, stasis and toxin. **Methods:** A hundred patients with severe hepatitis B were treated with cooling blood and removing blood toxin method. **Results:** Patients with symptoms and signs improved after treatment. There was no significant difference in blood routine test results, electrolytes, renal function, albumin (ALB), interleukin-2 (IL-2) ($P>0.05$). ALT, AST, DBiL, TBiL, GGT, NH₃, hs-CRP, TNF- α , IL-8 were decreased compared with those before the treatment with statistically significance ($P<0.01$; $P<0.05$), while PTA and IL-10 were increased compared with those before the treatment ($P<0.05$) without any significant difference ($P>0.05$). The total effective rate was 55.0%. **Conclusion:** Cooling blood and removing blood toxin method in treating chronic severe hepatitis B may be safe and effective, close monitoring for laboratory indicators may help the diagnosis and treatment of severe hepatitis B.

Key Words Cooling blood and removing blood toxin method; Chronic severe hepatitis B; Laboratory indicators; Evaluation

中图分类号:R512.6+2;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.023

重型肝炎是以大量肝细胞坏死为主要病理特点的一种严重肝脏疾病,引起重型肝炎发病的原因很多,我国主要是感染HBV(乙型肝炎病毒)发展而来,由其引起的重型乙型肝炎病情进展快,治疗难度大,死亡率高。滨州市中医医院在西药常规治疗的基础上,联合中医中药凉血解毒法,即清肝解毒注射液静滴及大黄水煎灌肠,治疗辨证湿热瘀毒证型重型乙型肝炎患者100例,疗效确切,并发现相关实验室指标与疾病的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 100例湿热瘀毒证型重型乙型肝炎患者均为滨州市中医医院2014年7月至2015年7月所收治的住院患者,其中男性70例,女性30例,年龄18~60岁,平均年龄43.8岁。

1.2 诊断标准 100例病例均参照中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝组和中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝组联合制定的《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[1],以及中华医学会肝病学会、感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[2]标准。

1.3 纳入标准 1)符合慢加急性肝衰竭、慢性肝衰竭诊断标准;2)有HBV感染,并且HBsAg阳性大于6个月发病者;3)中医辨证属于湿热瘀毒证型的患者;4)患者自愿参加并签署知情同意书者;5)依从性良好者。

1.4 排除标准 1)急性重型肝炎、亚急性重型肝炎的患者;2)其他原因导致的慢性重型肝炎,如合并HCV、HIV感染、乙醇性、药物性、自身免疫性疾病

等;3)合并其他严重的其他系统性(心、肺、肾)疾病和精神疾病患者;4)妊娠期和哺乳期妇患者;5)非中医辨证湿热瘀毒证型或兼有其他证型的患者;6)患者依从性差,期间离开本地者。

1.5 治疗方法 入组患者均在西医一般治疗(抗病毒药物口服,多烯磷脂胆碱、还原型谷胱甘肽钠、人血白蛋白等静滴)基础上,予清肝解毒注射液(江西青峰药业有限公司生产;批准文号:国药准字Z20027093)4 mL 静滴 1 次/d;大黄 60 g 水煎灌肠 2 次/d,治疗时间为 6 周。

1.6 观测指标 自身症状、体征:观察治疗前后患者肤目黄染、乏力、纳差、腹部胀满等症状是否改善。实验室指标:观察治疗前后肝肾功能、电解质、血氨、凝血功能、血常规、超敏 C 反应蛋白、细胞因子的变化及不良反应。

1.7 疗效评价 疗效判断参考《中药新药临床研究指导原则(试行)2002》^[3]标准:1)显效:临床乏力等症状消失或显著改善,并发症明显改善,TBil 下降 50%,ALT、PTA 上升 35%以上;2)有效:临床症状缓解,并发症得到控制,TBil 下降 30%,PTA 上升 20%;3)无效:治疗后症状体征和并发症无变化甚至加重,TBil 未下降(或下降)但 PTA 无上升,患者死亡或自动出院。

1.8 数据分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 症状和体征 经治疗后患者自觉症状、体征均有不同程度的改善,如精神状况、乏力、纳差、腹部胀满等不适均好与治疗前,自身前后对照,差异具有统计学意义($P < 0.05$),结果见图 1。

治疗前后患者症状、体征比较

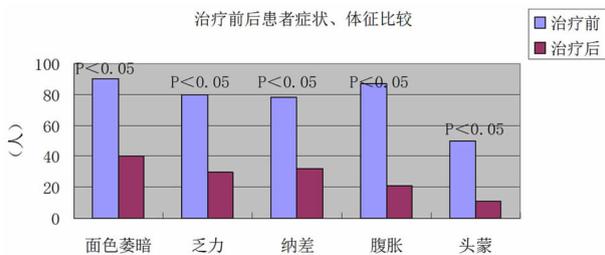


图 1 治疗前后入组患者症状、体征比较

2.2 实验室指标

2.2.1 血常规、电解质、肾功能 100 例入组患者治疗前后血常规(WBC、RBC、PLT)、电解质(Na、K)、肾功能(CREA)差异均无统计学意义($P > 0.05$),具体结果详见图 2。

2.2.2 肝功能、凝血功能、血氨 100 例入组患者

治疗前后肝功能(ALT、AST、TBiL)降低、凝血(PTA)升高、血氨(NH₃)降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),白蛋白(ALB)无明显变化($P > 0.05$),结果见图 3。

治疗前后血常规、电解质、肾功能的比较



图 2 治疗前后血常规、电解质、肾功能的比较

治疗前后肝功能、凝血、血氨的比较

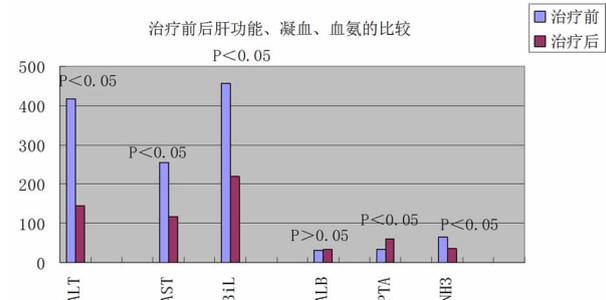


图 3 治疗前后肝功能、凝血、血氨的变化

2.3 超敏 C 反应蛋白、细胞因子 100 例入组患者治疗前后超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-8(IL-8)降低、白介素-10(IL-10)上升,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),白介素-2(IL-2)无明显变化($P > 0.05$),结果见图 4。

治疗前后超敏C反应蛋白、细胞因子的比较

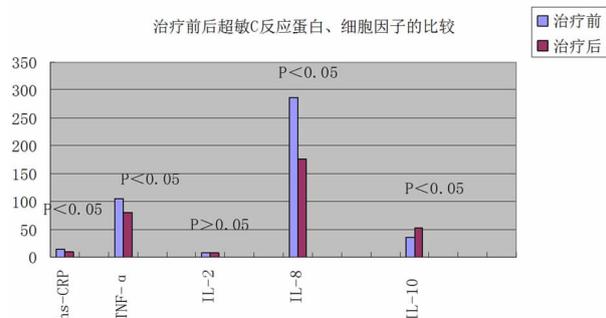


图 4 治疗前后超敏 C 反应蛋白、细胞因子的变化

2.4 疗效观察及转归 经凉血解毒法治疗后疗效观察结果:其中显效 33 例,有效 22 例,无效 45 例,死亡 57 例,总有效率 55.0%,结果见表 1。

表 1 治疗后疗效观察及转归[例(%)]

分期	总例数	显效	有效	无效	死亡	总有效率(%)
治疗后	100	33	22	45	57	55.0

3 讨论

通过观察 100 例经凉血解毒法治疗湿热瘀毒证型重型乙型肝炎的转归,得出凉血解毒法对湿热瘀毒证型重型乙型肝炎安全有效,密切监测实验室指标有助于提高重型乙型肝炎的诊治,提高临床疗效,

减少我国重型肝炎患者的死亡率。

据世界卫生组织报道,全球约 1/3 人口感染过 HBV,其中 3.5 亿~4 亿人为慢性 HBV 感染者,2006 年我国乙肝血清流行病学调查结果显示 15~59 岁人群的 HBsAg 携带率为 8.57%^[4],重型乙型肝炎更是临床的难题,严重危害人类生命安全。重型肝炎时大量肝细胞炎性坏死,肝脏解毒、合成、转化等功能极度受损,人体内积蓄大量有毒物质,尽管积极内科治疗,病死率仍达 80% 以上^[5]。在古代文献记载中尚无“重型乙型肝炎”病名,根据其临床症状和体征可归属中医学“黄疸”“腹胀”“胁痛”等范畴。对于重型肝炎的病因病机古今学者各持其说,《金匱要略》曰:“脾色必黄,瘀热以行”,《诸病源候论》记载:“血瘀在内,则时时体热而发黄”。当代著名专家关幼波教授认为“治黄必治血,血行黄易却”“治黄需解毒,毒解黄易除”是治疗重型肝炎黄疸的重要法则。张旸等^[6]认为湿热毒是重型肝炎的基本病因,血瘀为病理组成,正虚乃重型肝炎的病之根本。也有学者认为^[7]乙型慢重肝的共同致病特征为“毒邪”,外因主要是湿热疫毒,基本病机为肝体肝用俱损,并主张急性期以解毒化瘀、截断病势为主,恢复期以体用同调、调理肝脾、肝肾同治为主,正虚邪剩严重需攻补并重。可见辨证论治为其根本,为此本研究总结前人经验的基础上,采用凉血解毒法治疗湿热瘀毒证型的重肝乙型肝炎,患者症状和体征得到改善,并对实验室指标进行探讨,以发现与疾病相关的重要指标。

治疗后患者 NH_3 明显降低,氨^[8]对于人体是一种有毒害物质,主要代谢场所在肝脏,正常人体血液内有少量游离氨存在,肝脏能将氨通过鸟氨酸循环的特殊酶系合成尿素,再经过肾脏排出,因此正常人血氨含量极低。血氨的来源^[9]包括:1)组织来源的氨;2)肾脏来源的氨;3)肠道来源的氨。血氨升高与肝功能分级、门脉高压、门体分流程度密切相关,血氨增高能干扰脑细胞能量代谢,影响神经递质的产生和神经递质间的相互平衡,另外血氨同时对对神经细胞膜起抑制作用,引起肝性脑病出现神经症状。本试验显示:随着血氨浓度的增高,重型肝炎的预后愈差,病死率增高,这与邱梅等^[10]学者的研究是一致的。

超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)^[11]是血浆中的一种 C 反应蛋白,又称为高敏 C 反应蛋白,是由肝脏合成的一种全身性炎性反应急性期的非特异性标志物。丁燕玲等^[12]发现 hs-CRP 值肝硬化、肝癌高于肝炎

患者;肝癌高于肝硬化患者,肝癌高增高阳性率于其他癌症,认为 hs-CRP 可作为鉴别肝脏良、恶性病变的参考指标;检测 CRP 水平对诊断严重肝损伤性疾病患者发生细菌感染具有重要的临床价值,可以尽早对重肝患者的抗生素及其他药物的进行调整,以免延误病情。有报道^[13]CRP 对内毒血症的早期诊断具有重要价值,内毒素血症可以加速肝脏细胞的死亡,通过肠壁吸收入门静脉系统,进入肝脏的过量内毒素可刺激机体大量释放肿瘤坏死因子、血小板活化因子、促凝物质等,进一步影响肝脏微循环,使病情加重。本试验 hs-CRP 随患者病情好转指标随之降低,与上述的研究是一致的。

细胞因子^[14]是构成免疫系统的重要递质之一,主要由活化的免疫细胞和某些基质细胞分泌的具有高活性、多功能的小分子蛋白质构成,有助于病毒清除和疾病恢复,但也能导致肝脏损害。重型乙型肝炎主要因宿主对 HBV 抗原剧烈的免疫反应所致,故细胞免疫与其病情的发生发展密切关联。本研究 100 例入组患者经治疗后 TNF- α 、IL-8 降低、IL-10 上升,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);IL-2 变化不明显($P > 0.05$),可能与入组样本量较小有关,有待进一步研究。TNF- α ^[15]为单核巨噬细胞分泌的细胞因子,在体内能诱导 IL-6 的产生,参与体内的炎性反应和免疫反应。符政远等^[16]认为 TNF- α 在 HBV 感染中起重要作用,可通过肝细胞炎性坏死和凋亡引起肝损伤,激活 CT 和 EQL,增强其细胞毒性作用,导致肝实质细胞的免疫性损伤,推测 TFN- α 的水平与肝细胞凋亡和坏死、损伤和修复以及病毒的复制之间存在内在联系,对评估重型肝炎的病情及预后具有重要临床意义。王崇等^[17]采用 ELISA 试剂盒体外检测不同类型肝病患者的血清细胞因子的浓度,发现细胞因子 TNF- α 参与 HBV 感染中的促纤维化作用和抗纤维化作用,与促炎因子 INF- γ 、抗炎因子 IL-4 共同参与重型肝炎的发病过程,IL-10 作为重要的炎性抑制因子,升高有利于减轻机体免疫反应对肝细胞的损伤。治疗后 CRP 浓度明显下降,可能与以上炎性反应因子的变化有关。机体辅助 T 细胞可分为 Th1 和 Th2, Th1、Th2 分别产生 IL-8、IL-10, Th1 因子、Th2 因子能发挥互相调节、互相制约的作用,本试验 IL-8 下降、IL-10 上升与之相符合。据此,血氨、hs-CRP、细胞因子等指标之间是互相影响的,共同反映机体免疫和肝脏的炎性坏死情况,可以用作肝脏疾病的诊断和治疗预后的判断指标。

综上所述,凉血解毒法对重型乙型肝炎湿热瘀

毒证型效果良好,更重要的是通过本研究对患者血清学实验室指标的初步分析,有助于把握与疾病相关的重要实验室指标,对提高重型乙型肝炎早期诊断、转归预后、以及各种并发症的预防,提高患者生存质量、减少死亡率具有重要意义。

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.肝衰竭诊治指南(2012年版)[S].实用肝病杂志,2013,16(3):40-48.
- [2]贾继东,李兰娟.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[S].临床肝胆病杂志,2011,16(9):405-415.
- [3]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [4]庄辉.乙型肝炎流行病学研究进展[J].国外医学:流行病学.传染病学分册,2004,31(3):133-135.
- [5]毛仁华,吴春玲,杜娟,等.利尿能降低重型肝炎死亡率的临床初步观察[J].新疆医学,2006,36(3):51-52.
- [6]张响,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.
- [7]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(12):1246-1248.
- [8]盛大平,徐元宏,李涛,等.血氨检测的临床适应证及其价值探讨[J].国际检验医学杂志,2010,31(6):565-565.

- [9]Sherlock S,Doseley J. Diseases of the liver and biliary system[M]. Oxford:Blackwell Sci,2001:26-35.
- [10]邱梅,陈晶,周大桥,等.解毒凉血法保留灌肠对慢性乙型重型肝炎患者血清内毒素、肿瘤坏死因子- α 、血氨的影响[J].中西医结合肝病杂志,2009,19(5):276-277.
- [11]张琳.超敏C反应蛋白临床应用进展[J].河北医药,2006,28(6):519-521.
- [12]丁燕玲,赵应斌,唐健茵,等.超敏C反应蛋白测定在肝脏疾病诊断中的意义[J].中国误诊学杂志,2009,9(27):6625-6626.
- [13]Sasaki K,Fujita I,Hamasaki Y, et al. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers[J]. Journal of Infection & Chemotherapy,2002,8(1):76-80.
- [14]鄢春花,秦波.细胞因子在重型肝炎发病机制中的作用[J].中国血液净化,2004,3(3):164-166.
- [15]陈艳娟.TNF α 对暴发性肝衰竭小鼠脑组织中AQP-4蛋白表达的影响[D].沈阳:中国医科大学,2006.
- [16]符致远,李勇忠,邓英,等.重型肝炎患者血清细胞因子的变化及其临床意义[J].中国感染控制杂志,2006,5(4):306-308.
- [17]王崇,姜艳芳,金清龙,等.肝脏疾病患者血清细胞因子IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-10的检测[J].临床肝胆病杂志,2009,25(2):99-101.

(2015-11-26 收稿 责任编辑:张文婷)

中医药规范研究学会第五届年会暨《本草纲目》 与中药创新药物研发高峰论坛 会议通知

中医药规范研究学会第五届年会暨《本草纲目》与中药创新药物研发高峰论坛将于2016年8月9-10日在香港浸会大学逸夫校园举行,本次会议由香港浸会大学中医药学院与中医药规范研究学会、世界中医药学会联合会中药分析专业委员会联合举办。

会议主旨:博大精深的中医药是中华民族历史文化精髓中不可替代的重要组成部分。近几十年来,中医药得到了世界各国的认可及广泛应用。此次会议旨在促进中医药规范研究及中医药循证研究的成果分享,以及探寻创新药物及中药标准化的新策略和路向,并用崭新角度研究《本草纲目》这本被列入《世界记忆名录》的历史巨著,期望世界各国中医药专家学者能携手探索中药新药开发的新策略,促进中药标准化、现代化及国际化,提高人类健康和福祉。

中医药学院合办此次国际学术会议以庆祝香港浸会大学创校60周年。

会议内容:(1)质量控制;(2)药理及毒理学;(3)监管事项和标准化;(4)临床研究;(5)针灸;(6)《本草纲目》;(7)创新药物研发策略与措施。

语言:英语为主(以普通话进行的演讲,会在议程另行标明)。

报名:报名方式:请于2016年7月10日前于网上登记报名;报名费:港币\$1,200;会议征稿:请于2016年6月10日前提交学术论文摘要。会议将提供游历奖及最佳板报奖各五名予参会的学生,每位可获奖金港币\$4,200。

重要日期:会议摘要投稿截止日期:2016年6月10日;会议摘要入选通知日期:2016年6月20日;会议登记截止日期:2016年7月10日;会议日期:2016年8月9-10日

报名、投稿及查询更新信息,敬请登陆会议网站:<http://scm.hkbu.edu.hk/gptcm-summit>

联系方式:香港浸会大学中医药学院秘书处;电话:(852)34112064;传真:(852)34112902;电邮:scm@hkbu.edu.hk;地址:香港九龙塘浸会大学道七号赛马会中医药学院大楼四楼。

中医药规范研究学会第五届年会暨《本草纲目》与中药创新药物研发高峰论坛统筹委员会