

人工肝脏支持系统结合中药治疗疫毒炽盛型重症肝炎的临床疗效

刘 翔¹ 鹿晓君²

(1 湖北省十堰市人民医院健康管理中心, 十堰, 442000; 2 陕西省咸阳市中心医院老年病科, 咸阳, 712000)

摘要 目的:评价人工肝治疗结合中药汤剂内服治疗疫毒炽盛型重症肝炎患者的相关临床指标,并分析其对疫毒炽盛型重症肝炎的影响。方法:选取2014年9月至2016年2月十堰市人民医院肝病科及内科住院部就诊的疫毒炽盛型重症肝炎患者,共70例。所有患者均进行过随机抽取分为观察组和对照组,每组35例。2组患者均进行基础对症治疗,其中观察组加以人工肝支持系统治疗及中药口服治疗,对照组加以人工肝治疗。所有患者均进行8周的治疗,并在治疗前后抽取患者空腹血液对丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST),总胆红素(TBil),白蛋白(Alb)、 Na^+ 、 K^+ 、凝血酶原活动度(PTA)进行检测,观察其治疗的有效率及改善程度。结果:经过8周的治疗后,2组患者除Alb、 Na^+ 在治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),其ALT、AST、TBil、Alb、 K^+ 、PTA均较治疗前有明显改善($P<0.05$),且观察组的改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。结论:人工肝脏支持系统结合中药治疗疫毒炽盛型重症肝炎,可有效改善患者的肝功能,减轻患者临床症状及体征。

关键词 人工肝脏支持系统;中药;疫毒炽盛;重症肝炎;肝功能;电解质;临床疗效;中西医结合

Clinical Efficacy Observation on Artificial Liver Support System Combined with Traditional Chinese Medicine in Treating Intense Epidemic Toxin Type of Severe Hepatitis

Liu Xiang¹, Lu Xiaojun²

(1 Health Management Center, Shiyan People's Hospital, Shiyan 442000, China; 2 Department of Geriatrics, Xianyang Center Hospital, Xianyang 712000, China)

Abstract Objective: To observe the changes of related clinical indexes in patients with intense epidemic toxin type of severe hepatitis by artificial liver treatment combined with traditional Chinese medicine decoction, and to analyze its effects on intense epidemic toxin type of severe hepatitis. **Methods:** A total of 70 cases with intense epidemic toxin type of severe hepatitis admitted in our hospital from September 2014 to February 2016 were randomly selected according to random number table method. All patients were randomly divided into test group and control group. Two groups of patients were received symptomatic treatment. The treatment group was treated with artificial liver support system and traditional Chinese medicine decoction, and the control group was treated with artificial liver support system. All patients were treated for 8 weeks. Fasting blood samples before and after treatment of liver function (ALT, AST, TBil, Alb), electrolyte (Na^+ , K^+), coagulation (PTA) were detected to observe the treatment efficiency and the degree of improvement. **Results:** After 8 weeks of treatment, Alb and Na^+ of two groups showed no significant difference before and after treatment ($P>0.05$), and ALT, AST, TBil, Alb, K^+ and PTA were significantly improved compared with before treatment ($P<0.05$). The degree of improvement in the treatment group was significantly better than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The liver function of artificial liver support system combined with traditional Chinese medicine in treating patients with intense epidemic toxin type of severe hepatitis, can relieve the clinical symptoms and signs, which is worthy of clinical application research.

Key Words Artificial liver support system; Traditional Chinese medicine; Intense epidemic toxin; Severe hepatitis; Liver function; Electrolyte; Clinical effect; Combination of traditional Chinese and Western medicine

中图分类号:R242;R575.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.012

重症肝炎(Severe Hepatitis, SH)是在肝炎相关疾病中最为严重的一种病变类型,由于患者多因起病快、发展迅速、病势凶、病情复杂导致并发症多等

原因,其病死率多高达60%~80%。现代病理学研究表明SH的发病是由于肝脏细胞发生严重变形及大量坏死,从而引起肝脏的解毒功能严重障碍,人体

内的毒性物质代谢异常,大量积蓄抑制肝细胞的再生,使肝细胞受损破坏加剧,最终导致相关重要脏器功能衰竭及出现凝血功能障碍^[1]。在临床上的表现为病情呈现进行性加重,最终出现上消化道出血、肝肾综合征甚至肝昏迷等严重致死性并发症。因此,重症肝炎的治疗关键在于如何有效清除肝内积蓄的毒性物质,从而提高患者的治愈率及生存率。由于单纯使用内科综合性对症治疗,患者的病死率极高,而人工肝脏支持系统(Artificial Liver Support System, ALSS)的血浆置换可在短时间内清除体内各种炎性因子及有毒物质,有效的减少并发症的发生,还可以补充患者体内缺乏的白蛋白、凝血因子等生物活性物质,促进肝细胞再生及自发恢复,稳定其内环境,故已经成为 SH 治疗的主要方法之一^[2]。疫毒炽盛型 SH 多属于中医学“急黄”范畴,起病急骤,迅速深入营血,内陷心肝,从而出现高热口渴,神昏谵妄、烦躁抽搐等邪闭正脱症。研究资料显示,疫毒炽盛型 SH 临床上单靠单纯的西医药物或疗法其疗效常不如中西医综合治疗效果。因此,本研究收集疫毒炽盛型重症肝炎患者,根据中医辨证论治结合人工肝的综合疗法治疗 SH,取得了较为满意的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2016 年 2 月在我院肝病科及内科住院部就诊的疫毒炽盛型重症肝炎患者,共 70 例。随机分为观察组和对照组,每组 35 例,其中男 42 例,女 28 例;年龄 21~78 岁,平均年龄(47.5 ± 12.6)岁;平均病程(17.4 ± 4.2)年。治疗前经过病原学检测,其中乙型肝炎病毒感染者 64 例,戊型肝炎病毒感染者 3 例,药物性肝炎 3 例,原发性胆汁肝硬化 1 例,所有患者中未发现甲型、丙型、丁型肝炎病毒感染。治疗期间观察组患者死亡 1 例,对照组死亡 2 例,均按脱落处理,2 组患者在年龄、性别、病程、病情轻重等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2005 年中华医学会全国病毒性肝炎及肝病学术会议,中相关病毒性肝炎的诊断标准制定^[3]。

1.2.2 中医诊断标准 参照国家中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》及 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》制定相关症候标准^[4]。

1.3 纳入标准 1)符合 1.2 诊断标准者;2)知情同意并签署知情同意书;3)年龄 18~80 岁。

1.4 排除标准 1)对中药过敏者;2)合并心、脑、肾等重要脏器病变者;3)不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)依从性差者;2)同时参与多个临床研究项目者;3)无法完成疗程者。

1.6 治疗方法 基础治疗:根据患者病情的不同,2 组患者都予肝病科常规护理及对症治疗,包括卧床休息、控制饮食,补充能量、应用维生素 K_1 、促肝细胞生长素、腺苷蛋氨酸、还原型谷胱甘肽、复方氨基酸、前列地尔、抗生素、核苷类抗病毒治疗等。

对照组:运用人工肝治疗,治疗时患者置于严格室内消毒的恒温治疗室内,常规行单针双腔或三腔导管进行股静脉留置,建立体外循环通路,同时按要求对体外循环管路和血浆分离器进行无菌生理盐水冲洗。运用日本 KM-8800 血浆交换仪进行血浆置换,置换入同型新鲜冰冻血浆 2 500~3 000 mL,血液流速控制在为 80~100 mL/min,血浆分离速度为 20~30 mL/min,血浆回输温度为(37 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,治疗结束后用肝素封管。每次治疗前预防性应用地塞米松 5 mg 预防过敏反应。治疗时进行心电监护,注意跨膜压和动静脉血压值变化,密切关注生命征。每次治疗时间 3~4 h,根据病情变化 3~5 d 治疗 1 次。

观察组:在基础治疗及人工肝的基础上,结合中医辨证论治,加以中药汤剂的口服治疗。基础方剂:《千金方》犀角散加味,组成水牛角,黄连、栀子、升麻、大黄、板蓝根、生地黄、玄参、牡丹皮、茵陈、土茯苓等。加减:神昏谵语者,加服安宫牛黄丸;躁扰不宁,肝风内动者,用紫雪丹;热邪内陷心包者,用至宝丹,风动抽搐者,加用钩藤、石决明;衄血、肌肤瘀斑者,加地榆、侧柏叶、紫草;腹水小便不利者,加木通、白茅根、车前草。水煎服 100 mL,共服药 8 周。

1.7 观察指标

1.7.1 肝功能等相关指标分析 于安静清醒状态下、上午 8~9 时取血测定,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)。应用全自动生化分析仪(日立 7180 型)取待测血液,丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST),总胆红素(TBiL),白蛋白(Alb)、 Na^+ 、 K^+ 、凝血酶原活动度(PTA),所有指标均根据购自上海谷研实业有限公司 ELISA 试剂盒说明操作。

1.8 疗效判定标准 临床治愈:症状消失、黄疸及并发症治愈, $\text{TBiL} \leq 85 \mu\text{mol/L}$, ALT 和 AST 均 $\leq 120 \text{ U/L}$;好转:症状及体征基本消失, TBiL 降幅 $> 50\%$ 以上, $\text{ALB} > 33 \text{ g/L}$;未愈:临床症状和体征无明显好转, TBiL 降幅 $\leq 30\%$, $\text{ALB} \leq 33 \text{ g/L}$;无效:患者死亡或者放弃治疗者。

表 1 2 组肝功比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALB(g/L)	TBiL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
观察组($n=34$)				
治疗前	33.89 ± 12.23	479.08 ± 197.35	145.04 ± 82.93	156.06 ± 92.78
治疗后	34.05 ± 11.09 *	303.34 ± 131.08 *	45.05 ± 21.24 *	64.46 ± 31.68 *
对照组($n=33$)				
治疗前	33.71 ± 11.35	481.19 ± 201.79	148.21 ± 2.35	156.19 ± 103.02
治疗后	34.06 ± 10.04 *	335.08 ± 136.67 *	56.06 ± 31.04 *	75.08 ± 36.42 *

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

1.9 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据处理分析,正态分布采用 t 检验,非正态分布采用秩和检验,计数资料采用非参数 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组肝功能比较 与治疗前比较,2 组治疗后差异有统计学意义($P<0.05$),但 2 组治疗后差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 2 组电解质比较 治疗前 2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。在 8 周治疗后,且观察组明显优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后电解质比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	Na ⁺	K ⁺
观察组($n=34$)		
治疗前	138.42 ± 2.53	7.98 ± 1.35
治疗后	135.12 ± 1.23 * Δ	3.34 ± 131.08 * Δ
对照组($n=33$)		
治疗前	137.71 ± 11.35	8.14 ± 1.79
治疗后	134.06 ± 10.04 *	4.58 ± 1.67 *

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

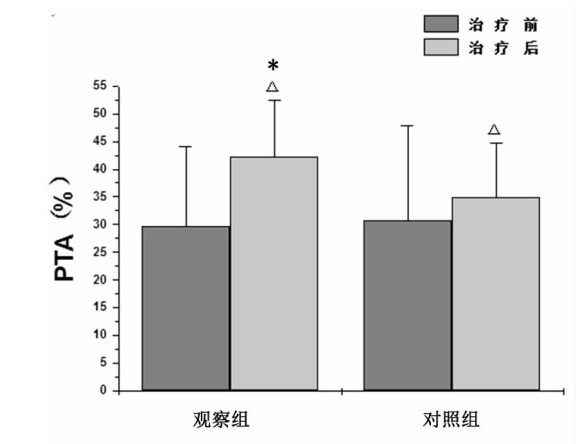


图 1 2 组凝血功能比较

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

2.3 2 组凝血功能比较 治疗前 2 组 PTA 比较,差

异无统计学意义($P>0.05$)。在 8 周治疗后,2 组 PTA 均治疗前升高($P<0.05$),且观察组明显优于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

重症肝炎(SH)是一种起病快,病变迅速、病势凶险的肝脏损害疾病,以肝细胞大量坏死,肝功能严重受损为其主要特征,其病死率多高达 60%~80%,在国外 SH 的诱发因素常以乙醇、药物等原因所致引起的急性肝衰竭,在我国主要的病因为肝病毒感染(大多数为乙肝病毒)为主,由其导致的慢性 SH 占终末期肝病的 70% 左右^[5]。在疾病的进展过程中,肝细胞被大量破坏,肝脏发生大块坏死,从而导致严重的内环境紊乱,造成恶性循环,使疾病进一步加重,临床上出现黄疸进行性加重、全身乏力、焦虑烦躁、甚至出现肝性脑病伴凝血功能障碍,如若未得到及时有效的治疗,则并发脑水肿、全身出血或上消化道大量出血等致死性并发症,严重威胁患者的生命健康。当发生肝脏衰竭时,单独使用内科常规治疗多难以见效,且患者的死亡率高居不下,约有 80% 的患者多在发病 2 周内死亡,因此在这种情形之下,如何对患者进行有效的治疗,使其稳定地度过危险期,赢得治疗机会,显得十分重要。

目前,ALSS 的血浆置换是作为 SH 综合治疗的一种,已经成为国内使用最为广泛治疗技术。由于它能迅速缓解因肝脏细胞大量坏死造成的体内毒物堆积,在短时间内清除体内炎性因子及有毒物质,如胆红素、内毒素、肿瘤坏死因子等,有效减少并发症的发生,还可以补充患者体内缺乏的白蛋白、凝血因子等生物活性物质,促进肝细胞再生及自发恢复,稳定其内环境,从而为肝脏的后续治疗赢得时间^[6]。在欧美发达国家,ALSS 对用于为肝脏一直创造手术条件,是作为 SH 肝移植及术后肝功能恢复的辅助手段,然而国内,由于多方因素的影响,ALSS 则成为肝衰竭时的主要治疗手段,尤其是针对爆发性肝炎药物治疗短期难以见效者,ALSS 的治疗对病情的遏

制起到关键的作用。但尽管 ALSS 为 SH 的治疗提供了一种十分有效的方法,但也存在一些缺陷及不良反应,如血浆过敏、血小板减少、局部出血、低血压、异体血浆潜在性免疫反应等问题,并且其生物反应交换效率仍欠成熟,是目前亟待解决和研究的问题^[7]。由于单纯性西医药物或疗法,均存在一定的问题及缺陷,且其疗效常不如中西医结合治疗,因此如何进行有效的中西医结合治疗,成为临床上提高治疗效果,改善预后,增加患者生存率的关键。

SH 在中医学并无具体名称,但根据其症状及临床表现多属于“急黄”“疫黄”的范畴,其病机特点内外夹杂,外因多因湿热毒邪入侵机体,而致湿热内蕴,内因则为脾胃失司壅滞中焦,熏蒸肝胆。因其起病急骤,发展迅速,古代医家多有将其归为“疫疔”之列,特别是疫毒炽盛者,因其病情凶险,传变极快,可讯入营血,内陷心肝,使热毒内陷,壅滞三焦,湿浊上扰清明,毒热迫血妄行而出血,阴气耗竭,导致邪闭正脱,出现阴阳离绝等变证,危及生命^[8-11]。故而《杂病源流犀烛·诸疽源流》有云:“天行疫病,以至发黄者,俗谓之瘟黄,杀人最急”。因此对 SH 的治疗必须采取果断且有效的治疗措施,以防止瘟毒之邪入侵营血,内陷心包。在治疗上,目前多数学者均认可对本病要从“瘀”、从“毒”论治^[12],《张氏医通》^[13]载有:“诸黄虽多湿热,然经脉久病,不无瘀血阻滞也”。毒为其致病之因,瘀为其病变之本,故毒盛则必瘀盛,而瘀盛则比生毒,从而加重肝脏血液瘀滞恶性循环,病变加剧。本研究中采用千金犀角散为基本方进行加减,方中犀角(水牛角代)为清热凉血解毒之要药,配伍黄连、栀子、升麻,则清热解毒之力尤为显著;方中茵陈清热利湿,利胆退黄为臣,兼加生地黄、玄参、牡丹皮共奏清热解毒,养阴凉血之效,从而使无形之邪热随有形之瘀血祛除外出,黄疸亦随之消退,使被阻塞的脉道恢复通畅,气血恢复流通,脏腑经络得以濡养,肝脏恢复正常功能。通过本研究也表明,单纯使用西医疗法结合人工肝,患者的

病情虽然也得以恢复,但结合中医辨证施治,中药内治之下,观察组患者的肝功及临床症状改善程度明显优于对照组($P < 0.05$),因此说明中西医结合治疗疫毒炽盛型 SH 可起到更好的疗效。

综上所述,人工肝脏支持系统结合中药治疗疫毒炽盛型重症肝炎,可有效改善患者的肝功能,减轻患者临床症状及体征,比单纯运用西医手段治疗更为有效,且不良反应更少。

参考文献

- [1]周锐,甘巧蓉,郑彩霞,等.乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭患者人工肝治疗的生存分析及其影响因素[J].肝脏,2011,16(4):286-290.
- [2]刘玉斌,陆春芬,周稳兰,等.人工肝血浆置换治疗重型肝炎 80 例多因素分析[J].吉林医学,2012,33(35):7636-7638.
- [3]王贵强,魏来,翁心华,等.中华医学会第十二次全国病毒性肝炎及肝病学术会议纪要[J].中华内科杂志,2005,44(9):702-703.
- [4]国家食品药品监督管理局.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.
- [5]骆欣,朱国献,刘惠敏,等.753 例重型肝炎病原学及预后相关因素分析[J].医学研究杂志,2011,40(2):96-98.
- [6]马俊清,杨丽,钟铭,等.血浆置换治疗重型肝炎临床研究[J].北京医学,2010,32(3):197-199.
- [7]宋艳.护理干预对预防人工肝治疗重型肝炎不良反应的影响[J].河北医学,2011,17(12):1679-1681.
- [8]杨华升,勾春燕,李晶滢,等.74 例慢性乙型重型肝炎中医证候特点分析[J].传染病信息,2013,26(3):180-183.
- [9]陈源,尤海玲,卢利员,等.中医扶阳思路在 32 例重症肝炎治疗中应用分析[J].光明中医,2011,26(8):1574-1576.
- [10]刘凤莉,黄峰.32 例重症肝炎并发症的辨证施护[J].陕西中医,2010,31(2):176-177.
- [11]高芬.重症肝炎患者肝性脑病的预防护理研究[J].中外女性健康研究,2016,6(1):101,100.
- [12]张聪,陈明.中医治疗淤胆型肝炎的综合评析[J].河北中医,2004,26(8):633-635.
- [13]周双男,王立福,杨慧银,等.慢性乙型重型肝炎 228 例中西医结合治疗临床研究[J].临床和实验医学杂志,2011,10(12):889-890.

(2017-09-30 收稿 责任编辑:杨觉雄)