

基于“阳黄-阴阳黄-阴黄”辨证论治模式治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭的临床疗效分析*

涂雨落¹ 孙克伟²

【摘要】 目的:分析基于“阳黄-阴阳黄-阴黄”辨证论治模式干预乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)的短期疗效及远期预后情况。**方法:**回顾性分析 2012 年 1 月—2015 年 1 月湖南中医药大学第一附属医院单中心国家中医临床研究基地重点病种项目(阳黄-阴阳黄-阴黄辨证论治模式对乙型肝炎相关性肝衰竭的干预作用及其预后的影响)的 100 例 HBV-ACLF 患者的临床资料,按 COSSH 研究诊断标准对 100 例患者重新分组,非头对头比较两个队列患者的 28、90 d 病死率;同时对 100 例患者进行长期疗效随访,通过生存分析及临床数据比较探究临床特征和远期生存率情况。**结果:**①中医干预组患者 28、90 d 病死率分别为 12.19%、29.27%,与 COSSH 研究比较,本队列患者短期病死率更低;②生存分析结果显示,存活超过 11 周后患者死亡风险明显降低,度过高死亡风险期的患者远期(7~10 年)生存率达 77.40%,存活 384 周后无患者死亡;③多因素回归分析显示,年龄、PLT、总胆红素(TBIL)、低钠血症为影响患者远期预后的独立危险因素,年龄越大、PLT 越低、TBIL 水平越高、合并低钠血症的患者预后越差。**结论:**在西医治疗基础上,基于“阳黄-阴阳黄-阴黄”辨证论治模式干预 HBV-ACLF 能进一步降低患者短期病死率,且早期干预后患者的远期生存率高。高年龄、低水平 PLT、高水平 TBIL、并发低钠血症是 HBV-ACLF 的远期预后的独立危险因素。

【关键词】 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭;中医药;阴阳黄;预后;疗效

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.03

【中图分类号】 R259 **【文献标志码】** A

Analysis of the therapeutic effect of HBV-ACLF intervention based on the "Yang Jaundice-Yin-Yang Jaundices-Yin Jaundice" syndrome differentiation and treatment model

TU Yuluo¹ SUN Kewei²

(¹Department of Gerontology, Nanchang Hongdu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, 330008, China; ²Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: SUN Kewei, E-mail: keweisun550@163.com

Abstract Objective: Analyze the short-term efficacy and long-term survival rate of hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure(HBV-ACLF) patients based on the "Yang Jaundice-Yin-Yang Jaundices-Yin Jaundice" syndrome differentiation and treatment model, explore the appropriate standards for acute-on-chronic liver failure (ACLF), and provide some basis for clinical decision-making. **Methods:** The clinical data of 100 patients with HBV-ACLF who were enrolled in the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine from January 2012 to January 2015 under the project of the National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, "the intervention effect of the syndrome differentiation and treatment model of Yang Jaundice-Yin-Yang Jaundices-Yin Jaundice on hepatitis B virus related liver failure and its impact on the prognosis", were collected retrospectively. The survival of patients was followed up until November 30, 2022 or the end event occurred, analyze baseline data to determine clinical characteristics, group patients according to different diagnostic

*基金项目:国家自然科学基金(No:81973833);国家中医药管理局科研基金(No:JDZX2012061)

¹南昌市洪都中医院老年病科(南昌,330008)

²湖南中医药大学第一附属医院感染病科

通信作者:孙克伟, E-mail: keweisun550@163.com

引用本文:涂雨落,孙克伟. 基于“阳黄-阴阳黄-阴黄”辨证论治模式治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭的临床疗效分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(3):195-202. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.03.

criteria, and calculate the 28 day mortality rate, 90 day mortality rate, and endpoint mortality rate of each group. Compare the 28 day and 90 day mortality rates of HBV-ACLF patients in the COSSH-ACLF diagnostic criteria group with those in the 2018 COSSH study queue, and evaluate the short-term efficacy of Traditional Chinese Medicine intervention based on the "Yang Jaundice-Yin-Yang Jaundices-Yin Jaundice" syndrome differentiation and treatment model; according to the endpoint outcome, patients were divided into survival group and death group, and clinical characteristics and long-term survival rate were explored through survival analysis and clinical data comparison. **Results:** ①The 28 day mortality rate and 90 day mortality rate of patients in the traditional Chinese medicine intervention group were 12.19% and 29.27%, respectively. Compared with the short-term mortality rate of HBV-ACLF patients in the COSSH cohort, the short-term mortality rate of patients in this cohort decreased. ②The survival analysis results showed that the risk of death was significantly reduced after more than 11 weeks. The long-term(7—10 years) survival rate of 52 patients who passed the high risk of death period reached 77.40%, and there was no patient death after 384 weeks of survival. ③Multivariate regression analysis showed that age, PLT, TBIL, and hyponatremia were independent risk factors affecting the long-term prognosis of patients. The older the age, the lower the PLT, the higher the TBIL level, and the poorer the prognosis of patients with concomitant hyponatremia. **Conclusion:** The Traditional Chinese and Western Medicine treatment plan based on the "Yang Jaundice-Yin-Yang Jaundices-Yin Jaundice" syndrome differentiation and treatment model reduces the short-term mortality rate of HBV-ACLF better than the simple Western medicine treatment plan, and the long-term survival rate of patients is high after early intervention. High age, low-level PLT, high-level TBIL, and concurrent hyponatremia are independent risk factors for long-term prognosis in HBV-ACLF patients.

Key words hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure; Traditional Chinese Medicine; Yin-Yang Jaundices; prognosis; curative effect

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上短期内出现严重的肝功能损伤,进展出现肝内或肝外多脏器功能衰竭,具有高病死率的特点。其中乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)仍是我国 ACLF 中最常见的类型^[1-2]。如何有效降低该病的病死率一直是临床急需解决的难题。经过 40 多年研究,我院建立了完整的肝衰竭中医诊疗体系,创新性提出“阳黄-阴黄-阴黄”(以下简称“阴阳黄”)病证名和“阴阳黄”辨证论治模式^[3],并开展了系统的基础与临床研究,结果显示,中医药干预具有减少并发症、降低病死率等作用^[4]。由于 ACLF 病情重、病死率高,单一实施中医治疗的临床研究难度大,因此缺乏中医疗效的高质量研究报告。近年来,国内外建立了多个 ACLF 的大型队列研究,如 CANONIC^[5]、中国重型乙型肝炎研究小组(COSSH)^[6]等,基本明确了 ACLF 的近期病死率。本研究采用与大型研究进行非头对头比较评估基于“阴阳黄”模式的中医药干预 HBV-ACLF 的短期疗效,并对患者进行远期随访,探究 ACLF 患者远期生存率情况及临床特点。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对 2012 年 1 月—2015 年 1 月湖南中医药大学第一附属医院承担的国家中医临床研究基地重点病种项目“阳黄-阴黄-阴黄辨证论治模式对乙性

肝炎相关性肝衰竭的干预作用及其预后的影响”研究的 100 例 HBV-ACLF 住院治疗患者^[7]进行两项研究:(1)按 COSSH-ACLF 诊断标准^[6],对以上患者重新筛选及分组,并与 COSSH 研究队列患者的 28、90 d 短期病死率进行比较;(2)对患者进行远期随访(7~10 年),统计患者生存时间,分析累积死亡风险,随访结束后根据生存情况分为生存组和死亡组,比较两组的临床特征及探究影响远期预后的危险因素。

1.2 短期疗效研究

(1) COSSH-ACLF 诊断标准。参照 2018 年 COSSH 诊断标准^[6],HBV-ACLF 是一种在 HBV 感染引起的慢性肝病(包括肝硬化或非肝硬化)基础上,表现为肝功能急性失代偿和肝内或肝外器官衰竭的一组具有短期高病死率的临床综合征。可分为以下 3 级,ACLF-1 级:①单一肾功能衰竭;②单一肝衰竭合并国际标准化比值(INR) ≥ 1.5 和(或)肾功能障碍[血清肌酐(Cr)水平 $1.5 \sim 1.9 \text{ mg/dL}$]和(或)肝性脑病 I~II 级;③单一凝血、循环或呼吸系统衰竭和(或)肾功能障碍和(或)肝性脑病 I~II 级;④单一脑衰竭伴肾功能障碍。ACLF-2 级:2 个器官衰竭者;ACLF-3 级:3 个或 3 个以上器官衰竭者。(2)短期生存结局判断。①死亡组:住院期间死亡者、病情恶化放弃治疗出院者、内科治疗效果不佳行肝移植者、出院后随访到死亡者;②生存组:住院时间超过 28、90 d 或出院后随访到 28、90 d 存活者;③生存结局不明:除去以上

情况,出院后未随访到生存情况者。在本研究 ITT 统计中,生存情况不明者归属于死亡组,见图 1。

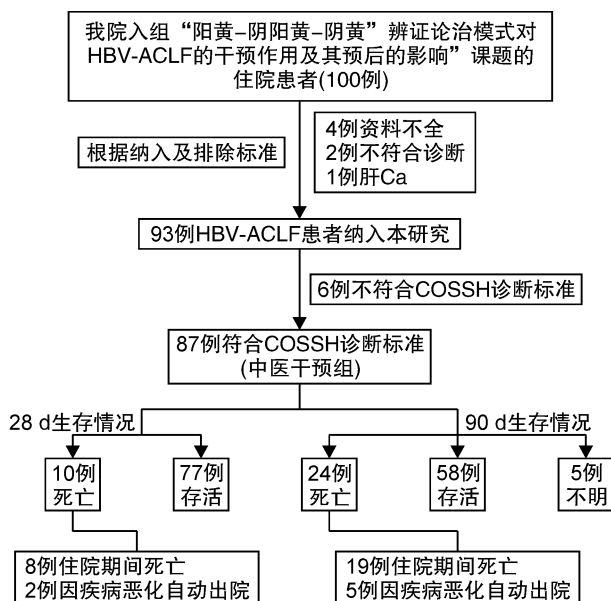


图1 短期生存情况图

1.3 远期疗效研究

(1)随访:通过电话、发信息、住院及门诊病例资料等方式对患者进行随访,随访内容为疾病转归情况(包括生存状况、终点事件时间及原因);随访终点事件为因疾病死亡者、病情恶化放弃医学治疗出院者及内科治疗效果不佳行肝移植者;随访时间为入组第1天至2022年11月30日(或出现终点事件)。随访时长为7~10年。(2)远期结局判断:出现终点事件者归为死亡组,至随访期结束仍存活者归为生存组。

1.4 统计学方法

统计分析及绘图使用 SPSS 25.0、Excel 进行。

定量资料采用 $\bar{X} \pm S$ (正态分布) 或 $M(Q_1, Q_3)$ (非正态分布) 表示,定性资料采用例数(%)表示。定量资料组间比较采用 t 检验(正态分布)或非参数检验(非正态分布)。定性资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。Kaplan-Meier 法绘制累积死亡风险曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 短期(28、90 d)病死率比较

本研究对象共 100 例,纳入 93 例进行分析,符合 COSSH-ACLF 诊断标准者有 87 例,其中 5 例失访,列入非生存组。

中医干预组患者的 28、90 d 病死率分别为 12.19%、29.27% (PP 统计) 和 11.49%、33.33% (ITT 统计),与 2018 年 COSSH 研究^[6] 中 HBV-ACLF 患者的病死率(28、90 d 病死率分别为 39.8%、52.2%)比较,本研究中患者的 28、90 d 病死率更低,且均降低 10% 以上。

2.2 不同亚组短期(28、90 d)病死率比较

87 例 ACLF 患者按 COSSH 诊断为 ACLF-1、2、3 级者分别有 69、15、3 例,分级疗效统计,ACLF-1 级的 28、90 d 病死率(PP/ITT 统计)分别为 10.77%、26.15%/10.14%、27.54%, ACLF-2 级的 28、90 d 病死率分别为 21.43%、50.00%/20.00%、46.67%, ACLF-3 级的 28、90 d 病死率分别为 0、100.00%/0、100.00%。

2018 年 COSSH 研究^[6] 中,ACLF-1 级患者的 28、90 d 病死率分别为 23.19%、35.87%; ACLF-2 级患者的 28、90 d 病死率分别为 60.54%、73.47%; ACLF-3 级患者的 28、90 d 病死率为 93.10%、100.00%。本研究队列的 ACLF-1 级患者 28、90 d 病死率均比 COSSH 研究队列低,可达 10% 以上。见表 1。

表1 本研究与 COSSH 研究不同 ACLF 分级患者的 28、90 d 病死率

分级	本研究 PP 统计		本研究 ITT 统计		COSSH 研究	
	28 d 病死率	90 d 病死率	28 d 病死率	90 d 病死率	28 d 病死率	90 d 病死率
ACLF-1 级	10.77%(7/65)	26.15%(17/65)	10.14%(7/69)	27.54%(19/69)	23.19%(64/276)	35.87%(99/276)
ACLF-2 级	21.43%(3/14)	50.00%(7/14)	20.00%(3/15)	46.67%(7/15)	60.54%(89/147)	73.47%(108/147)
ACLF-3 级	0(0/3)	100.00%(3/3)	0(0/3)	100.00%(3/3)	93.10%(27/29)	100.00%(29/29)

2.3 远期预后分析

2.3.1 随访结果 对纳入本研究的 93 例患者进行远期随访,其中完成随访或到达研究终点者 76 例,17 例患者失访(包括出院好转或治愈后未复诊、联系方式错误、更换电话号码等原因),根据生存情况将 76 例患者分为死亡组和生存组(图 2)。

2.3.2 基线资料 完成远期随访的 76 例患者中,

以男性多见,年龄分布以中年(>36~60 岁)为主;肝硬化程度中,非肝硬化患者占比最高,但因当时条件受限,可能存在肝硬化代偿期漏诊比较大;肝衰竭分期中,早期患者最多,晚期患者最少;器官衰竭上,出现肝功能衰竭最为常见,其次为凝血功能衰竭,肾功能、脑功能衰竭较少,本队列无呼吸、循环功能衰竭患者。见表 2。

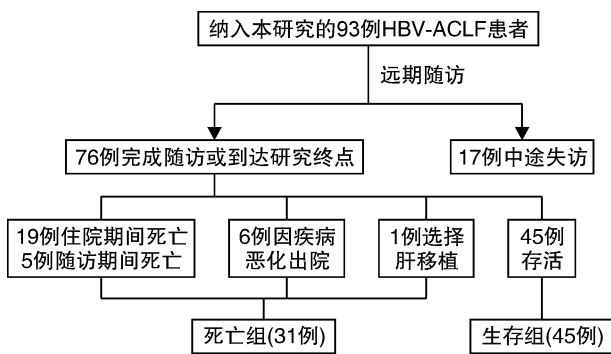


图 2 远期随访图

表 2 76 例完成远期随访患者的基线资料

基线资料	例数	占比/%
男性	69	90.79
年龄/岁		
青年(18~36)	28	36.84
中年(>36~60)	45	59.21
老年(>60~65)	3	3.95
肝硬化程度		
非肝硬化	36	47.37
肝硬化代偿	15	19.74
肝硬化失代偿	25	32.89
疾病分期		
早期	41	53.95
中期	28	36.84
晚期	7	9.21
器官衰竭		
肝功能衰竭	61	80.26
凝血功能衰竭	12	15.79
肾功能衰竭	2	2.63
脑功能衰竭	1	1.32
呼吸功能衰竭	0	0
循环功能衰竭	0	0

2.3.3 生存组与死亡组的基线特征比较 根据生存情况将 76 例患者分为生存组(45 例)和死亡组(31 例)。两组间在年龄、疾病分型、疾病分期、既往失代偿情况上比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在实验室指标上,两组患者血红蛋白(Hb)、中性粒细胞、谷丙转氨酶(ALT)、凝血酶原

活动度(PTA)、PLT、总胆红素(TBIL)、血清胆碱酯酶(CHE)比较差异有统计学意义($P < 0.05$);在肝衰竭常见并发症中,两组在并发低钠血症、自发性腹膜炎、肝肾综合征上比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3.4 生存分析 对完成远期随访的 76 例患者进行生存分析。累积死亡风险图显示:4 周(28 d)、8 周(56 d)、12 周(84 d)、24 周(168 d)及 48 周(336 d)的病死亡率分别为 11.84%、25.00%、31.58%、32.89%、34.21%,11 周死亡风险较高,度过 11 周高风险的 52 例患者远期(7~10 年)存活率达 77.40%,384 周(约 7.36 年)后无患者死亡。见图 3、图 4。

将 76 例患者根据 COSSH 诊断标准进行分级,其中 ACLF-1 级 56 例,ACLF-2 级 12 例,ACLF-3 级 3 例,未达到标准者 5 例。累积死亡风险图显示:未达到标准的 5 例患者 0 人死亡,ACLF-1 级、ACLF-2 级患者 0~11 周内死亡风险较高,ACLF-3 级患者 8 周死亡风险很高,存活超过 11 周后死亡风险明显降低,ACLF-1 级患者的远期存活率(7~10 年)达 83.30%。见图 5、图 6。

2.3.5 远期预后影响因素分析 将基线数据中差异有统计学意义的 15 个变量(年龄、疾病分型、疾病分期、既往失代偿情况、中性粒细胞计数、Hb、PLT、TBIL、ALT、INR、PTA、CHE、合并自发性腹膜炎、合并低钠血症、合并肝肾综合征)进行单因素 logistic 回归分析,结果显示除疾病分期因素以外的 14 个指标均与预后相关。生存组与死亡组在肝衰竭年龄上比较差异有统计学意义($P < 0.05$),生存组以中青年为主,死亡组以中老年为主;两组在疾病分型、既往失代偿上比较差异有统计学意义($P < 0.05$),生存组以 A 型为主,死亡组以 C 型为主,生存组有既往失代偿情况比死亡组少;生存组中 TBIL、INR、中性粒细胞水平明显低于死亡组($P < 0.05$),而 Hb、PLT、ALT、CHE、PTA 明显高于死亡组($P < 0.05$);生存组并发自发性膜炎、低钠血症、肝肾综合征的发生率比死亡组更低($P < 0.05$)。

表 3 生存组与死亡组的基线特征比较

$\bar{X} \pm S$, 例(%), 例, $M(Q_1, Q_3)$

基线特征	死亡组($n=31$)	生存组($n=45$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄/岁	46.7 $\pm$ 9.6	35.9 $\pm$ 9.7	4.780	<0.001
男性	28(90.3)	41(91.1)	0.000	1.000
疾病特征				
分型/(A 型/B 型/C 型)	6/7/18	30/8/7	18.971	<0.001
分期/(早期/中期/晚期)	10/15/6	31/14/0	14.711	0.001
既往有失代偿	7(22.6)	1(2.2)	6.061	0.010

续表 3

基线特征	死亡组($n=31$)	生存组($n=45$)	$t/\chi^2/Z$	P
实验室指标				
WBC/ $(\times 10^9/L)$	6.4(4.2,7.1)	6.0(4.7,8.0)	-0.238	0.812
RBC/ $(\times 10^9/L)$	3.9 $\pm$ 0.8	3.7 $\pm$ 0.8	1.163	0.249
Hb/(g/L)	112(103,122)	128(121,131)	-2.464	0.014
中性粒细胞/ $(\times 10^9/L)$	69.7 $\pm$ 10.5	63.4 $\pm$ 10.7	2.526	0.014
PLT/ $(\times 10^9/L)$	65(35,102)	119(87,140)	-4.557	<0.001
ALB/(g/L)	32(28,35)	33(31,36)	-1.353	0.176
ALT/(U/L)	119(89,262)	301(110,543)	-2.246	0.025
AST/(U/L)	161(113,295)	163(106,333)	-0.196	0.845
TBIL/ $(\mu\text{mol/L})$	391(327,519)	281(204,373)	-3.493	<0.001
CHE/(U/L)	3 289(2 288,4 963)	4 171(3 473,5 477)	-3.493	<0.001
Cr/ $(\mu\text{mol/L})$	79(69,106)	74(67,84)	-1.750	0.080
K ⁺ / $(\mu\text{mol/L})$	4.1 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.5	0.447	0.656
PTA/%	32(27,33)	37(33,38)	-2.606	0.009
INR	2.1(2.0,2.5)	1.8(1.8,2.1)	-2.622	0.090
并发症				
腹水	15(48.4)	14(31.1)	2.322	0.128
自发性腹膜炎	17(54.8)	8(17.8)	11.421	0.001
其他感染	12(38.7)	9(20.0)	3.213	0.073
肝性脑病	6(19.4)	2(4.4)	2.894	0.089
消化道出血	1(3.2)	0(0)	0.036	0.850
低钠血症	19(61.3)	3(6.7)	26.628	<0.001
肝肾综合征	7(22.6)	1(2.2)	6.061	0.014

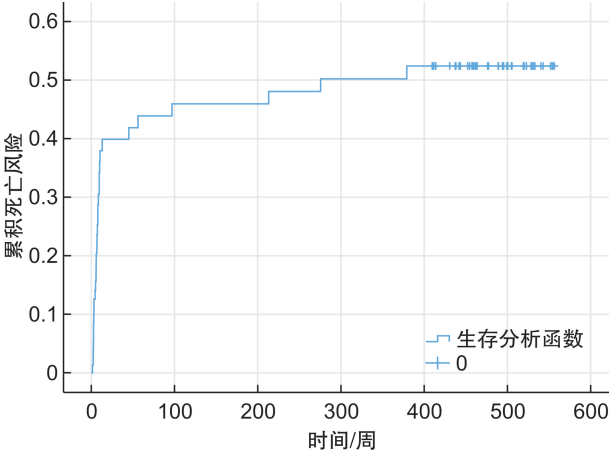


图 3 总随访期累积死亡风险

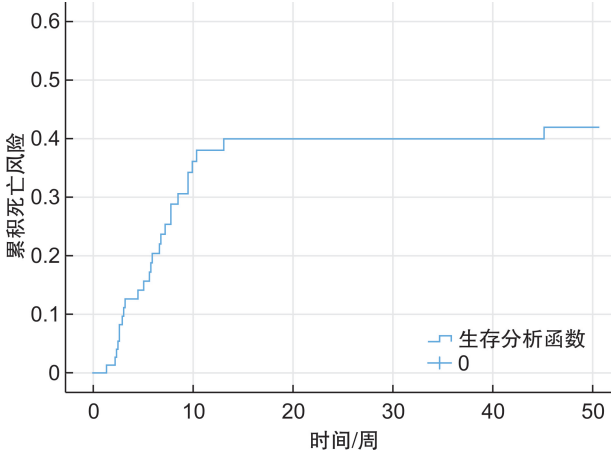


图 4 48 周累积死亡风险

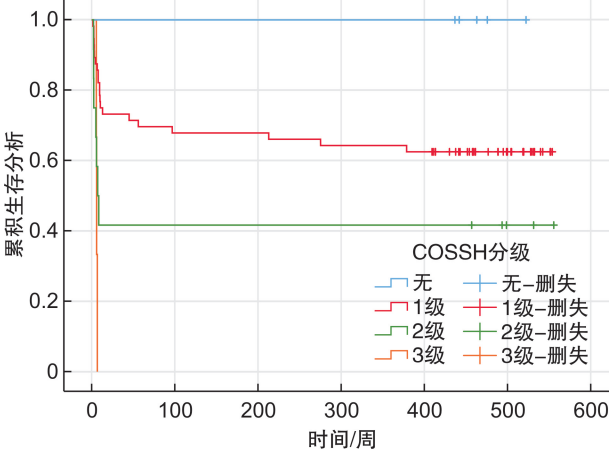


图 5 不同 COSH-ACLF 分级总随访期累积死亡风险

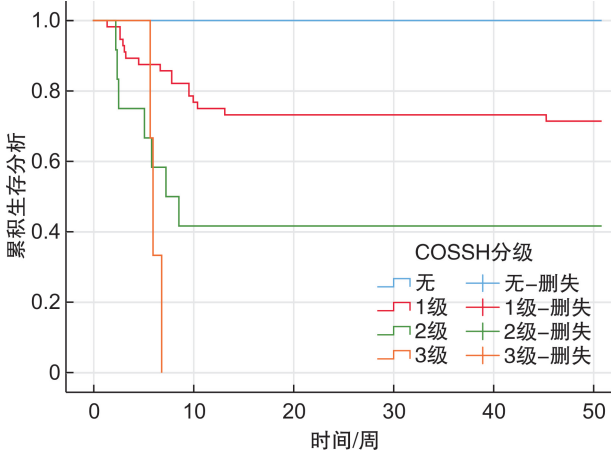


图 6 不同 COSH-ACLF 分级 48 周累积死亡风险

单因素回归分析中筛选出与预后相关差异有统计学意义的 14 个指标,再将其进行多因素回归分析。结果显示,年龄、PLT、TBIL、低钠血症为影

响患者远期预后的独立危险因素($P<0.05$)。年龄越大、PLT 越低、TBIL 水平越高、合并低钠血症的患者预后越差。见表 4。

表 4 HBV-ACLF 远期预后影响因素的 logistic 回归分析

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)
年龄/岁	<0.001	0.894(0.843~0.947)	0.011	0.907(0.841~0.978)
分型				
B 型(0=A 型)	<0.001	12.857(3.731~44.300)		
C 型(0=A 型)	0.114	2.939(0.771~11.205)		
分期				
中期(0=早期)	0.051	0.523(0.273~1.003)		
晚期(0=早期)	0.267	0.322(0.043~2.386)		
既往失代偿(0=否)	0.020	12.833(1.490~110.560)		
实验室指标				
中性粒细胞/($\times 10^9$ /L)	0.017	0.945(0.903~0.990)		
Hb/(g/L)	0.008	1.033(1.009~1.059)		
PLT/($\times 10^9$ /L)	<0.001	1.033(1.017~1.050)	0.045	1.021(1.000~1.043)
ALT/(U/L)	0.044	1.002(1.000~1.003)		
TBIL/(μ mol/L)	<0.001	0.993(0.989~0.997)	0.007	0.991(0.985~0.998)
CHE/(U/L)	0.008	1.001(1.000~1.001)		
PTA/%	0.007	1.094(1.025~1.167)		
INR	0.014	0.329(0.136~0.797)		
并发症				
自发性腹膜炎	0.001	5.616(1.982~15.910)		
低钠血症	<0.001	22.167(5.597~87.787)	0.012	11.770(1.729~80.266)
肝肾综合征	0.020	0.078(0.009~0.671)		

3 讨论

多项关于 ACLF 定义、诊断、发病机制等方面的基础及临床研究,使得医学界对于 ACLF 的认识迅速得到了拓展^[8]。HBV-ACLF 是我国肝衰竭的主要亚型,近年来随着强效抗病毒和综合诊疗水平的提高,病死率有所下降,但高病死率和远期疗效依然是目前亟待解决的问题。2013 年欧洲 CA-NONIC 研究提出了 PIRO 概念^[5],认为全身炎症反应综合征是疾病发展的关键环节。ACLF 疾病过程中由于免疫衰竭,并发感染与继发感染率高,疾病过程中感染的发生率可达 80%以上^[9]。2019 年亚太肝脏研究协会共识建议更新版^[1]也提出控制感染,尤其是肠源性细菌移位、内毒素血症,对预防肝衰竭进展到肝外多器官衰竭具有指导意义。虽然不同地区病因和诱因差异较大,认识分歧及诊断标准也有差异,临床实践管理也不相同,但积极控制炎症、减轻并促进肝细胞再生是公认的治疗关键^[10-11]。

“阳黄-阴阳黄-阴黄”辨证论治模式治疗 HBV-ACLF 是我院建立的一种治疗肝衰竭的新方法。我们发现与传统黄疸的多阳黄、多实证不同,

ACLF 病程长,大多又有肝硬化的基础,黄疸谱与传统黄疸谱有明显的差别,阴黄化比例高,非阳黄证的比例近 50%,其主要病机为虚实夹杂,实为“湿热(毒)、瘀热”,虚为“脾虚”,三者贯穿疾病的整个过程,在不同的阶段各有偏重,但“脾虚”始终存在^[12]。基于此,我院提出“瘀热-湿热-脾虚”三因发病模式和“阴阳黄”病证名,并建立“阳黄-阴阳黄-阴黄”的中医辨证模式和温法早期干预的概念,即在辨证论治的基础上加用温阳健脾药物,包括阳黄证。并对此开展了系统研究,证实在凉血解毒利湿的基础上,早期加入黄芪、附片、白术等益气温阳、健脾干预可加速肝衰竭黄疸的消退和降低患者的病死率^[13-14]。关于其机制研究,我们发现“阴阳黄”模式可改善肠道细菌移位、增强肠道屏障功能、减轻肠源性内毒素血症、减少肝细胞的坏死、恢复免疫功能^[15-17]。近来研究发现组方成分白术苷通过 NF- κ B 通路对肝细胞及肝衰竭大鼠有保护作用^[18-19]。另外,通过对乙肝相关 ACLF 阳黄、阴黄证患者外周血单个核细胞(PBMC)转录组学研究,发现 HBV-ACLF 阴黄化的机制可能与机体 T 淋巴细胞为主的细胞免疫功能低下有关,通过附片主

要成分苯甲酰乌头原碱(benzoylaconine, BAC)体外干预HBV-ACLF阳黄与阴黄患者外周血PBMC,比较两种黄疸PBMC的生物学变化,研究阳黄/阴黄的免疫学特点并通过诊断性治疗的方法(反证法)比较阳黄与阴黄的共同机制(异病同治)及治疗阳黄的安全性,研究结果表明:(1)ACLF患者阳黄/阴黄证差异基因表达低,存在共同免疫紊乱;(2)BAC干预前后GO生物过程变化最明显的条目主要集中在免疫调控;(3)免疫紊乱表现为DC、Monocyte、Macrophage、Neutrophil丰度升高,CD4⁺T、CD8⁺T为主的获得性免疫细胞丰度降低;(4)BAC干预后阴黄证及阳黄证DC、Monocyte、Macrophage、Neutrophil下降,CD4⁺T、CD8⁺T、NK占比升高,因此附片有效成分BAC可以降低HBV-ACLF阴黄证患者PBMC中IL-10、MERTK mRNA表达,改善机体免疫抑制状态^[20]。上述机制也佐证了“阴阳黄”模式的治疗效果。

中医治疗ACLF有许多临床研究,但由于ACLF病情重、病死率高的情况,单纯应用中医治疗的报道较少,尤其是对病死率的影响。近年来,国内外多个ACLF的大型队列研究如CANONIC^[5]、COSSH^[6]等的数据为中医干预治疗的疗效评价提供了可能。我们对国家中医临床研究基地项目重点病种研究的100例HBV-ACLF患者(资料较齐备、方法较规范)与国内多中心、真实世界研究的HBV-ACLF患者的数据进行非头对头的比较,也是对疗效评价的一个尝试。因本研究中符合CANONIC诊断标准的病例数少,仅有19例,故不与CANONIC研究短期病死率进行比较。本研究表明,与COSSH研究中HBV-ACLF患者的28、90 d病死率进行比较,本研究队列患者短期病死率更低;考虑到本研究队列ACLF-1级的患者较多,2级、3级患者较少,进行分级比较,本研究队列中ACLF-1、ACLF-2级患者的短期病死率均降低,且能明显降低28 d病死率,ACLF-1级患者的28 d病死率降低10%以上。结果提示,基于“阴阳黄”辨证体系中医药干预HBV-ACLF能显著降低ACLF-1级患者的短期病死率,而对于ACLF-2级、ACLF-3级患者,中药干预能延缓病情进展,为患者争取等待肝移植的时机。

亚太共识对于ACLF的诊断理念是将肝衰竭作为ACLF的始发和核心事件^[1],这与中华医学会肝病分会的观点较为一致,强调肝衰竭以及凝血功能障碍。而美国肝病学会注重肝外诱因,尤其是细菌感染,因此北美标准更关注感染所诱发的肝外器官衰竭。欧洲慢性肝衰竭联盟考虑到肝内和肝外两类诱因,但制定诊断主要为筛选肝移植人群,此时患者多已出现两个器官功能衰竭。本研究队列中,在器官功能衰竭比例上,肝功能衰竭最为常

见,占80.26%,其次为凝血功能衰竭,占15.79%,肾衰竭、脑衰竭分别为2.63%、1.32%,无呼吸衰竭、循环衰竭者。本研究符合CANONIC诊断的19例患者90 d病死率达60%以上,预后较差,超过2/3的患者未达到标准,但90 d病死率也近20%。因此对于ACLF的诊断仍需结合实际情况,应提高警惕,早识别、早诊断、早治疗,若达到欧美诊断标准,病情多为中晚期,建议尽早行肝移植降低死亡风险,以获得更好的结局。

2022年美国胃肠病学院提出ACLF为发生在慢性肝病基础上的一种潜在可逆性疾病,即经过充分积极治疗,ACLF患者有望获得病情逆转^[21]。亚太共识、中国标准均提出“肝衰竭前期”这个黄金窗口期,强调早期识别、及时干预ACLF,两者通过不同的方向及策略去逆转病情。本研究显示,ACLF患者度过11周后死亡风险明显降低,且存活患者的远期(7~10年)生存率较高,尤其是ACLF-1级患者的远期生存率可达80%以上,384周后无患者死亡。不符合COSSH诊断的5例患者经积极治疗后均存活。以上结果说明基于“阴阳黄”辨证模式中医药干预ACLF后能逆转大多数早期患者的病情,远期预后良好。

多因素logistic回归分析显示,年龄、PLT、TBIL、低钠血症为影响ACLF患者远期预后的因素。年龄越大、PLT越低、TBIL水平越高、合并低钠血症的患者预后越差。高龄患者身体功能衰退,免疫力较为低下,是很多疾病潜在的危险因素,年龄越大,ACLF患者预后越差。多个研究显示,PLT水平与ACLF患者病情预后密切相关^[21-22],与本研究结果相一致。PLT水平的降低与多方面因素相关,一是慢性肝病患者多伴脾功能亢进、血小板生成素合成减少,PLT水平越低提示肝脏基础越差;其次病毒感染可抑制骨髓造血^[23],从而引起PLT减少;最后,肝衰竭多有凝血功能障碍,会引起PLT消耗过多,且肝衰竭时TPO生成进一步受阻,可加重PLT减少,因此PLT水平可以提示病情严重程度及预后。TBIL、INR水平与ACLF病情严重程度密切相关,这是公认的观点,但本研究结果未显示INR是预后的独立影响因子,可能与病例数太少及早期患者比例高有关。血清钠浓度被认为是等待肝移植的终末期肝病患者病死率的有效预测指标,国内研究报道也表明低钠血症对ACLF患者预后及诱发感染有明显影响^[24],本研究也显示患者出现低钠血症多预后不良。

本研究存在一定的局限性,首先,样本量较少,本研究仅选取基线及截止终点结局进行研究,结果可能存在一定偏倚;其次,本研究未纳入急性肝硬化失代偿患者,符合CANONICL诊断标准的病例数少,不能与CANONICL研究比较,本研究仅能

分析而不能验证中医治疗的远期疗效优势,因此希望能开展更多的多中心、大样本的对照研究,整体评估不同治疗方案下 ACLF 的疗效情况,为临床决策提供更多依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(4): 353-390.
- [2] 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(2018 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1): 38-44.
- [3] 孙克伟. 中医药治疗慢性重型肝炎黄疸症的临床疗效及相关机理研究[R]. 长沙: 湖南中医药大学, 2007.
- [4] 陈斌, 孙克伟, 彭杰, 等. 基于阳黄-阴黄-阴黄辨证模式治疗慢性重型肝炎的临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(1): 57-58, 66.
- [5] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1426-1437. e1-9.
- [6] Wu T, Li J, Shao L, et al. Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B(COSSH). Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2181-2191.
- [7] 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(2012 年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(3): 210-216.
- [8] 沈梓萱, 李海. 慢加急性肝衰竭[J]. *肝脏*, 2023, 28(1): 20-22.
- [9] Sole C, Sola E, Morales-Ruiz M, et al. Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32341.
- [10] Li J, Liang X, Jiang J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF[J]. *Gut*, 2022, 71(1): 163-175.
- [11] Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis[J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1870-1880.
- [12] 彭杰, 陈斌, 孙克伟, 等. 慢性乙型重型肝炎“湿热-血瘀-脾虚”证候分布与演变特点的回顾性分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2011, 21(3): 135-138.
- [13] 孙克伟, 陈斌, 黄裕红, 等. 凉血解毒、清热化湿和凉血解毒、健脾温阳法治疗慢性重型肝炎的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(11): 981-983.
- [14] 孙克伟, 龚磊, 陈斌, 等. 温法干预治疗慢性乙型重型肝炎阳黄湿热内蕴(湿重于热)证的临床疗效与安全性研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2010, 20(3): 135-137.
- [15] 张涛. 从肠粘膜免疫稳态重建探讨“温阳解毒化瘀方”治疗 ACLF 的干预机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [16] 张涛, 孙克伟. 中医治疗乙型肝炎相关性肝衰竭的经验与进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(3): 169-171, 182.
- [17] 朱文芳, 孙克伟, 陈斌, 等. 温阳解毒化瘀方对 HBV 相关肝衰竭患者肠道菌群的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2014, 24(4): 214-216.
- [18] 马远, 唐丹, 孙克伟. 温法干预对 HBV 相关慢加急性肝衰竭阳黄证患者外周血树突细胞功能的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(5): 430-435.
- [19] Tang D, Wang RY, Sun KW. Corrigendum: Network pharmacology-based prediction of active compounds in Wenyang Jiedu Huayu formula acting on acute-on-chronic liver failure with experimental support in vitro and in vivo[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1105804.
- [20] 马远, 孙克伟. 苯甲酰乌头原碱对 HBV-ACLF 阳黄证和阴黄证患者外周血树突细胞功能的影响[J]. *中医药信息*, 2023, 40(5): 39-44, 50.
- [21] 司诺, 刘芳, 刘磊, 等. PLT 水平及 PLT 参数对慢加急性肝衰竭患者预后的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2): 381-386.
- [22] 涂颖, 李雪, 陈美娟, 等. 血小板计数及相关评分模型对 HBV 相关慢加急性肝衰竭预后的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1308-1312.
- [23] Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity[J]. *Hepatology*, 2006, 44(1): 53-61.
- [24] 周梅月, 薛亚春, 江宇泳, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭预后危险因素分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(2): 170-172.

(收稿日期: 2024-01-15)