

• 论著 •

肠毒清灌肠联合血浆置换治疗 慢加急性肝衰竭内毒素血症 34 例

张照兰¹, 时峰², 路小燕³, 马素平¹, 费景兰¹

(1. 河南中医学院第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南省永城市人民医院, 河南 永城 476600;

3. 天津中医药大学附属武清医院, 天津 301700)

【摘要】目的 观察肠毒清中药灌肠联合血浆置换对慢加急性肝衰竭患者内毒素血症的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择河南中医学院第一附属医院 2009 年 1 月至 2012 年 6 月收治的 68 例慢加急性肝衰竭患者, 按随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 34 例。对照组给予保肝、退黄、降酶, 乙型肝炎患者给予抗病毒联合血浆置换等西医综合治疗。治疗组在西医综合治疗基础上加用中药肠毒清 (组成: 人参 10 g, 厚朴 6 g, 大黄 6 g, 枳实 6 g, 赤芍 10 g) 灌肠, 每日 2 次, 并联合血浆置换, 72 h 1 次, 一般治疗 3~4 次, 两组疗程均为 4 周。观察治疗前后总胆红素 (TBil)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、白蛋白 (ALB)、凝血酶原活动度 (PTA)、内毒素变化和乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向、肝性脑病、感染、腹水临床症状、体征的改善情况, 并观察随访 24 周生存率。**结果** 两组治疗前 TBil、ALT、ALB、PTA 比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 治疗后 TBil、ALT 均较治疗前明显降低, PTA 较治疗前明显升高, 且以治疗组变化更显著 [TBil ($\mu\text{mol/L}$): 89.6 ± 52.3 比 124.6 ± 64.4 , ALT (U/L): 52.4 ± 32.1 比 98.3 ± 42.5 , PTA: (53.8 ± 11.5) % 比 (41.2 ± 10.2) %, 均 $P<0.05$]; 两组治疗前后 ALB 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。两组早、中、晚期患者治疗后内毒素 (kU/L) 水平均较治疗前降低, 且以治疗组降低更显著 (早期: 0.094 ± 0.015 比 0.109 ± 0.032 , 中期: 0.102 ± 0.019 比 0.146 ± 0.062 , 晚期: 0.124 ± 0.022 比 0.196 ± 0.074 , 均 $P<0.05$)。两组中、晚期 24 周生存率均较早期明显降低, 治疗组早、中期生存率均明显高于对照组 [早期: 94.1% (16/17) 比 83.3% (15/18), 中期: 85.7% (12/14) 比 42.9% (6/14), 均 $P<0.01$]。**结论** 肠毒清中药灌肠联合血浆置换治疗慢加急性肝衰竭, 能够清除胆红素、减轻内毒素血症, 提高 PTA, 增加 24 周生存率。

【关键词】 慢加急性肝衰竭; 内毒素血症; 中药灌肠; 血浆置换

A study on Changduqing enema combined with plasma exchange for treatment of endotoxemia in 34 cases with acute-on-chronic hepatic failure Zhang Zhaolan*, Shi Feng, Lu Xiaoyan, Ma Suping, Fei Jinglan. *The First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China
Corresponding author: Zhang Zhaolan, Email: zlzhang1959@126.com

【Abstract】Objective To observe the effect of enema with Chinese medicine Changduqing combined with plasma exchange for treatment of endotoxemia in patients with acute-on-chronic liver failure. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted, and 68 patients with acute-on-chronic hepatic failure who were hospitalized from January 2009 to June 2012 in the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine were randomly divided into treatment and control groups, 34 cases in each group. The patients in control group were treated with plasma exchange combined with western medicine comprehensive treatment such as protecting liver, reducing enzyme, removing jaundice, and in cases with hepatitis B, antiviral therapy was added. The treatment in patients of treatment group was the same as that in the control group, but additionally Changduqing enema of TCM decoction was given (ingredients: radix et rhizoma ginseng 10 g, flos magnolia officinalis 6 g, radix et rhizoma rhei 6 g, fructus aurantii immaturus 6 g, radix paeoniae rubra 10 g), twice a day combined with 3–4 times of plasma exchange treatment, once every 72 hours. The course of treatment of both groups was 4 weeks. The changes of total bilirubin (TBil), alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), prothrombin activity (PTA), endotoxin, the improvement of clinical symptoms and signs such as lacking in strength, poor appetite, abdominal distension, oliguria, bleeding tendency, hepatic encephalopathy, infection and ascites were observed before and after treatment, and the survival rate in 24 weeks of follow-up was also investigated. **Results** Before treatment, the comparisons of TBil, ALT, ALB and PTA between the two groups were of no statistically significant differences (all $P>0.05$); compared with those before treatment, the levels of TBil and ALT were obviously decreased, and PTA was markedly increased after treatment in both groups, the degree of change being more prominent in treatment group [TBil ($\mu\text{mol/L}$): 89.6 ± 52.3 vs. 124.6 ± 64.4 , ALT (U/L): 52.4 ± 32.1 vs. 98.3 ± 42.5 , PTA: (53.8 ± 11.5) % vs. (41.2 ± 10.2) %, all $P<0.05$]. The ALB levels before and after treatment of both groups showed no significant difference (both $P>0.05$). After treatment, the endotoxin (kU/L) in both groups were decreased in inchoate, developing and fully-developed stages and the descent being more significant in treatment group (inchoate stage: 0.094 ± 0.015 vs. 0.109 ± 0.032 , developing

stage : 0.102 ± 0.019 vs. 0.146 ± 0.062 , fully-developed stage : 0.124 ± 0.022 vs. 0.196 ± 0.074 , all $P < 0.05$). The 24-week survival rates of developing and fully-developed stages in patients of both groups were lower than the rate in patients of inchoate stage, and the rates of treatment group in inchoate and developing stages were remarkably higher than the rate in control group [inchoate stage : 94.1% (16/17) vs. 83.3% (15/18), developed stage : 85.7% (12/14) vs. 42.9% (6/14), both $P < 0.01$]. **Conclusion** Enema with TCM Changduqing combined with plasma exchange for treatment of patients with acute-on-chronic liver failure can remove bilirubin, ameliorate endotoxemia, elevate PTA level and increase the survival rate of patients in 24 weeks of follow-up.

【Key words】 Acute-on-chronic hepatic failure ; Endotoxemia ; Enema with traditional Chinese medicine decoction ; Plasma exchange

慢加急性肝衰竭是在慢性肝病基础上短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿,表现为极度乏力,有明显的消化道症状,黄疸迅速加深,有明显的出血倾向、腹水等,病情危重,病死率高^[1]。研究表明,内毒素对肝脏可产生直接损伤作用,也可通过激活库普弗细胞(KCs)释放多种细胞因子,对肝脏产生继发性损伤,促进肝病的重症化与慢性化,最终导致肝衰竭^[2]。近年来,我们以肠毒清灌肠联合血浆置换治疗慢加急性肝衰竭,在清除胆红素、减轻内毒素血症方面疗效显著,对凝血酶原活动度(PTA)也有明显的改善作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究方法:采用前瞻性研究方法,选择本院2009年1月至2012年6月68例住院患者,急性肝衰竭诊断和分期标准符合中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组制定的肝衰竭分类法《肝衰竭诊治指南》^[1]。

1.2 分组及一般资料:将患者按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组34例,其中男性29例,女性5例;年龄27~62岁,平均 (41.4 ± 13.8) 岁;慢加急性肝衰竭早期17例,中期14例,晚期3例。对照组34例,其中男性28例,女性6例;年龄25~62岁,平均 (42.6 ± 12.9) 岁;慢加急性肝衰竭早期18例,中期14例,晚期2例。排除妊娠期及哺乳期妇女。两组患者性别、年龄、病情及病程等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),基线资料均衡,有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属的知情同意。

1.3 治疗方法:对照组以综合治疗为主,包括保肝、退黄、降酶,对乙型肝炎(乙肝)患者进行抗病毒联

合血浆置换治疗等,4周为1个疗程。治疗组在综合治疗基础上给予肠毒清灌肠(组成:人参10g,厚朴6g,大黄6g,枳实6g,赤芍10g,由江阴制药有限公司生产,河南中医学院第一附属医院中药房提供),颗粒剂加沸水150mL溶解,待水温38℃时,让患者左侧卧位,抬高臀部15cm,用灌肠器以80滴/min滴入,每日2次;联合血浆置换,72h1次,一般治疗3~4次,两组疗程均为4周。

1.4 观察指标:于治疗前及治疗后1周取血,常规检测两组患者总胆红素(TBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)、PTA等;同时采用改良的偶氮基质显色法试剂盒(由上海市医学化验所提供)测定血浆内毒素水平,操作严格按试剂盒说明书进行;同时观察两组患者乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向、肝性脑病、感染及腹水临床症状和体征的改善情况及24周生存率。

1.5 疗效判定标准:参照肝衰竭诊治指南(2012版)^[1]:①好转:乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向等临床症状明显好转,肝性脑病消失;黄疸、腹水等体征明显好转,TBil降低到正常参考值的5倍以下,PTA>40%或国际标准化比值(INR)<1.6;②无效:临床症状、肝功能无明显变化或恶化。

1.6 统计学方法:应用SPSS 16.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能改善情况比较(表1):两组治疗前TBil、ALT、ALB、PTA比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后TBil、ALT均较治疗

表1 两组患者治疗前后肝功能改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)		ALT (U/L)		ALB (g/L)		PTA (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	239.5±78.6	124.6±64.4 ^a	205.3±77.6	98.3±42.5 ^a	24.4±5.6	25.5±3.2	32.9±8.2	41.2±10.2 ^a
治疗组	34	347.6±74.2	89.6±52.3 ^{ab}	203.5±77.8	52.4±32.1 ^{ab}	21.8±6.7	27.2±3.4	33.5±9.7	53.8±11.5 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

前明显降低,PTA 较治疗前明显升高,且以治疗组变化更显著(均 $P<0.05$)。两组治疗前后 ALB 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 两组治疗前后内毒素水平比较(表 2):两组治疗后内毒素水平均较治疗前明显降低,且以治疗组降低更显著(均 $P<0.05$)。

表 2 两组不同肝衰竭程度患者治疗前后内毒素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	分期	例数 (例)	内毒素(kU/L)	
			治疗前	治疗后
对照组	早期	18	0.146 ± 0.039	0.109 ± 0.032 ^a
	中期	14	0.166 ± 0.063	0.146 ± 0.062 ^a
	晚期	2	0.209 ± 0.067	0.196 ± 0.074
治疗组	早期	17	0.145 ± 0.037	0.094 ± 0.015 ^{ab}
	中期	14	0.163 ± 0.041	0.102 ± 0.019 ^{ab}
	晚期	3	0.211 ± 0.062	0.124 ± 0.022 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$

2.3 两组临床疗效及 24 周生存率比较(表 3):两组中期和晚期患者 24 周生存率均较早期降低,且治疗组早期和中期 24 周生存率均明显高于同期对照组患者($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 3 两组临床疗效及预后比较

组别	分期	例数 (例)	临床疗效(例)		死亡 (例)	24 周生存率 [% (例)]
			好转	无效		
对照组	早期	18	9	9	3	83.3 (15)
	中期	14	4	10	8	42.9 (6) ^a
	晚期	2	0	2	2	0.0 (0) ^a
治疗组	早期	17	12	5	1	94.1 (16) ^b
	中期	14	6 ^a	8	2	85.7 (12) ^{ab}
	晚期	3	0	3	3	0.0 (0) ^a

注:与本组早期比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.01$

3 讨论

慢加急性肝衰竭时由于肝细胞大量坏死,患者的肝功能严重受损,大量内毒素未经解毒自门静脉而直接进入体循环,致使血中内毒素增加;同时内毒素可直接损伤肝细胞,诱发一系列炎症细胞因子释放,又可造成继发性肝损伤,后者可加重肝炎患者肝组织炎症反应,发生严重的肝坏死,而导致恶性循环。此外,内毒素可导致肝脏微循环障碍,刘立新和韩德五^[3]观察发现,内毒素对肝损害的作用主要表现在它可使肝脏微循环发生严重障碍,肝脏微血管对内毒素的反应与库普弗细胞的数量和激活程度直接相关,库普弗细胞被激活程度越强,微循环障

碍就越明显,组织学可见肝窦和微血管内有大量团块样微血栓。内毒素导致的微循环障碍是引起肝细胞持续坏死而发生急性肝衰竭的主要原因,体内的内毒素水平与病情严重程度有很大关系,检测血清内毒素水平对判断病情轻重和预后有重要的临床意义,通过测定肝衰竭患者血清内毒素水平,不仅可以直接了解肝脏损伤情况,指导诊断、治疗及判断预后,而且对晚期肝病时各种并发症的防治均有一定意义^[4]。

慢加急性肝衰竭属中医肝瘟、急黄、鼓胀等范畴,多系湿热疫毒炽盛,内入营血所致。由于有慢性肝病基础,病程长,患者的正气损耗,无力抵制和驱除邪毒,病机为正虚邪盛,正虚为其发病之病理基础,邪盛多表现为热毒炽盛、湿热内蕴、毒瘀胶结。王今达教授认为,热毒相当于现代医学的内毒素,大肠是体内最大的细菌内毒素储存库,为内毒素生成之源,而且也是造成器官功能衰竭的始动原因^[5-6]。明代李梴所著《医学入门·脏腑》认为,肝与大肠相通,治疗肝病宜疏通大肠,故清除肠道内毒素吸收是治疗慢加急性肝衰竭的关键。鉴于此,本课题组采用中药肠毒清保留灌肠联合人工肝血浆置换辅助治疗慢加急性肝衰竭。

人工肝支持系统已被证明是治疗重型乙型肝炎的有效方法,且效果良好^[7],并在控制感染上有其独特性,主要为治疗过程中补充了大量正常人的血浆,同时也就补充了免疫因子,调整了重型肝炎患者的免疫异常状态^[8]。人工肝治疗可迅速清除血液中的胆红素和多种有害物质,改善患者一般状况,为患者的肝细胞再生及功能恢复创造较好的内环境。刘燕等^[9]利用人工肝支持系统治疗肝功能衰竭 40 例,结果显示,患者经人工肝治疗后肝、肾功能明显改善,电解质紊乱得以纠正,PTA 明显提高,血氨(NH_3)下降,胆碱酯酶活性提高,存活率为 42.5%。

中药肠毒清颗粒由人参、厚朴、大黄、枳实、赤芍组成,方中人参大补元气,补脾益肺,为益气健脾之要药;大黄泻下攻积,通腑、清热解毒,并可阻止内毒素在肠道滞留,减少内毒素的吸收,陈德昌等^[10]研究显示,大黄能使肝细胞线粒体 ATP 含量和能荷值明显增加,从而保护受损的肝细胞;厚朴行气、燥湿、消积;枳实破气消积、化痰除痞,厚朴与枳实合用既能行气导滞散结,又可助大黄清热导滞,通腑泻下;赤芍清热、凉血、散瘀,可退血中瘀热,佐大黄清热、凉血、化痰、解热瘀之胶结,改善肝脏微循环,诸药合用,共奏益气健脾、清热解毒、凉血祛瘀、通腑泻下之

功效。我们在临床中观察到,肠毒清颗粒可有效缓解患者腹胀、纳呆、乏力、大便不畅等临床症状,又能降酶、退黄、降低血清内毒素水平,对抗内毒素所致的肝损害,恢复肝脏代偿功能^[11]。因此,我们设想,对慢加急性肝衰竭患者如能及早进行中药干预,阻断病情进展,可降低病死率。本研究结果显示,用中药肠毒清保留灌肠,避免了肝衰竭患者因腹胀、腹水中药难以口服的弊端。本研究观察到人工肝治疗间隔 72 h 为最佳,因为胆红素、内毒素不断产生并在体内积蓄,持续治疗及时清除,有利于内环境的改善及肝细胞的修复。吴建等^[12]发现,用中药保留灌肠,其中大黄具有化瘀解毒、通腑排浊的功能,可刺激肠道蠕动,促进内毒素及细菌等从粪便中排出体外,减轻内毒素血症,防止毒素对肝脏的“二次打击”。直肠黏膜有丰富的毛细血管网,血液循环旺盛,吸收能力很强,经直肠给药,既可使药物有效成分经肠黏膜吸收进入血液循环,发挥整体调理的功效,又有改善局部微循环、消炎、改善肠道菌群紊乱、预防继发感染的作用。中药经过直肠灌入,具有结肠透析作用,可清除肠内及体内的有毒物质,减轻内毒素对肝细胞的破坏^[12]。肠毒清灌肠联合人工肝治疗慢加急性肝衰竭,与对照组比较,在改善 TBil、ALT、PTA、内毒素水平方面有显著疗效,24 周生存率明显提高,尤其对肝衰竭早中期患者更加显著。故认为肠毒清中药灌肠联合血浆置换治疗慢加急性肝衰

竭,能够减轻内毒素血症,提高 PTA,降低 24 周病死率,且安全有效,能较好地提高患者的依从性和治疗质量。

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)[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1 (4): 193-202.
- [2] 李筠. 内毒素在肝衰竭形成中的作用及中医药治疗[J]. 传染病信息, 2010, 23 (5): 260-262.
- [3] 刘立新, 韩德五. 肠源性内毒素血症与肝脏微循环障碍[J]. 中国微循环, 2000, 4 (4): 251-253.
- [4] 马文峰, 周小舟, 孙新峰, 等. 中药治疗肝衰竭患者内毒素血症疗效评价[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41 (1): 127-128.
- [5] 李银平. 从“三证三法”看中西医结合治疗危重病的研究思路——王今达教授学术思想探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (1): 7-9.
- [6] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (11): 641-643.
- [7] 周再生, 叶晴, 吴素红, 等. 不同类型非生物人工肝治疗重型乙型肝炎疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (1): 45.
- [8] 何金秋, 陈川英, 邓见廷, 等. 人工肝支持系统治疗重症肝炎临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12 (2): 105-108.
- [9] 刘燕, 何金秋, 车达平, 等. 人工肝支持系统治疗肝功能衰竭并多器官功能障碍综合征[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (7): 431-432.
- [10] 陈德昌, 李红江, 乔林, 等. 大黄对创伤后脓毒症大鼠肝细胞线粒体功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9 (1): 9-11.
- [11] 张照兰, 陈炜萍. 肠毒清颗粒治疗慢性重型乙型肝炎肠源性内毒素血症 48 例疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (2): 94-96.
- [12] 吴建, 王际云, 徐伟, 等. 中药保留灌肠对重度黄疸型肝炎的退黄作用观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31 (1): 91, 93.

(收稿日期: 2014-05-26) (本文编辑: 李银平)

• 消息 •

《中华危重病急救医学》再次荣获“RCCSE 中国权威学术期刊(A+)”

《中国中西医结合急救杂志》再次荣获“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”

《中国学术期刊评价研究报告》由武汉大学中国科学评价研究中心发布。武汉大学中国科学评价研究中心是中国高等院校中第一个综合性的科学评价中心,是集科研、人才培养和评价咨询服务于一体的多功能中介性实体机构。中心由武汉大学信息管理学院、教育科学学院、图书馆、计算机中心、图书情报研究所、数学与统计学院等单位有关学科的研究人员组建而成,是一个文理交叉的跨学科重点研究基地。

《中国核心期刊评价研究报告》采用定量评价与定性分析相结合的方法,按照科学、合理的多指标评价体系,对 6 448 种中国学术期刊进行了分析评价,得出 65 个学科的学术期刊排行榜。

《中国学术期刊排行榜》是对我国所有学术期刊质量、水平和学术影响力的全面、系统的评价,对选刊投稿、期刊订购、学术评价、科研管理、人事管理等都有着非常重要的应用价值和实际指导作用。

第三届中国学术期刊评价既按照各期刊的指标综合得分排名,又按照排序将期刊分为 A+、A、A-、B+、B、C 6 个等级,以增加评价结果表示的合理性和充分性。本次共有 6 448 种中文学术期刊参与评价,经过综合评价后得到期刊相应的等级,在分学科评价中共计 1 939 种学术期刊进入核心期刊区,其中权威期刊(A+) 327 种,核心期刊(A) 964 种,扩展核心期刊(A-) 648 种,准核心期刊(B+) 1 298 种,一般期刊(B) 1 922 种,较差期刊(C) 1 289 种。

《中华危重病急救医学》(原刊名《中国危重病急救医学》)和《中国中西医结合急救杂志》在第三届“中国学术期刊评价”中被再次分别评为“RCCSE 中国权威学术期刊”和“RCCSE 中国核心学术期刊”,这是两种期刊第三次蝉联该等级的荣誉。