

# 乙型肝炎相关肝功能衰竭中医研究进展

虞胜<sup>1</sup>, 祝峻峰<sup>1</sup>, 林彦<sup>1</sup>, 陈建杰<sup>2</sup> (1.上海中医药大学附属市中医医院 肝科, 上海 200071; 2.上海中医药大学附属曙光医院 肝科, 上海 200021)

**摘要:** 乙型肝炎相关肝衰竭患者肝功能损伤进展较快, 可伴有多器官衰竭, 病死率较高。由于其病因复杂, 临床上缺乏有效的治疗手段。中医药对乙型肝炎相关肝功能衰竭的治疗优势明显。本文就目前乙型肝炎相关肝功能衰竭的中医研究现状予以综述。

**关键词:** 肝功能衰竭; 肝炎, 乙型; 中医治疗; 黄疸

## Progresses of Chinese medicine therapy in treatment of hepatitis B related liver failure

YU Sheng<sup>1</sup>, ZHU Jun-feng<sup>1</sup>, LIN Yan<sup>1</sup>, CHEN Jian-jie<sup>2</sup> (1.Department of Hepatology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai TCM University, Shanghai 200071, China; 2. Department of Hepatology, Shanghai ShuGuang Hospital Affiliated to Shanghai TCM University, Shanghai 200021, China)

**Abstract:** Hepatitis B related liver failure is a devastating clinical syndrome characterized which is by rapid impairment of liver functions and development of multiple organ failure. Liver failure has a high mortality. There is still a lack of effective treatment for it because of its complicated pathogenesis. Traditional Chinese Medicine (TCM) has brought great benefit to hepatitis B related liver failure. Here we make a review of the current TCM in treatment of hepatitis B related liver failure.

**Key words:** Liver failure; Hepatitis B; Traditional Chinese Medicine therapy; Jaundice

肝功能衰竭是严重的肝脏损害, 是各种因素导致肝脏的合成、解毒、排泄及生物转化方面的功能出现严重障碍或失代偿, 临床表现为凝血功能减退、重度黄疸、肝性脑病、胸腹水等, 病死率极高。在我国, 肝功能衰竭的病因主要是乙型肝炎病毒(HBV)感染, 因抗病毒治疗有效阻断了慢性乙型肝炎(CHB)的重症化过程, 故急性肝功能衰竭和亚急性肝功能衰竭呈减少趋势, 临床表现以慢加急性(亚急性)肝功能衰竭为主<sup>[1]</sup>。

乙型肝炎相关肝功能衰竭一般临床病程较长, 急性或亚急性肝功能衰竭发作时证候复杂且发展迅速、并发症既多且重、治疗难度大、病死率最高、预后极差<sup>[2]</sup>, 故降低病死率是治疗关键。“十一五”重大专项采用早期个体化复杂干预的中西医结合治疗方案使乙型肝炎相关慢加急性(亚急性)肝功能衰竭患者48周病死率下降至25.99%<sup>[3]</sup>, 显示了中医药在该领域内的优势及广阔前景。

传统医学无肝功能衰竭或重症肝炎之名, 参照肝功能衰竭的主要临床表现, 以黄疸为主, 可兼有腹水、肝性脑病等并发症, 在中医文献中均有相应记载, 可参照“黄疸”、“臌胀”、“肝厥”等。因黄疸贯穿病程始终, 且

黄疸的程度及持续时间与疾病的预后密切相关, 故对黄疸的论治是关键所在。

## 1 病因病机

1.1 从湿热辨证 黄疸形成的关键是湿邪为患, 为“土壅木郁”所致。由于湿邪困遏脾胃, 壅塞肝胆, 疏泄失常, 胆汁泛溢而发生黄疸。湿邪可从热化或从寒化, 而乙型肝炎相关肝功能衰竭所致黄疸在临床上以湿热更为常见。《内经》认为黄疸的病因主要责之于肝胆脾胃湿热, “中央生湿, 湿生土, 土生甘, 甘生脾, 脾生肉, 肉生肺, 在天为湿, 在地为土, 在体为肉, 在气为克, 在脏为脾, 其性静坚, 其德为濡, 其用为化, 其色为黄”。叶天士在《临证指南医案》中指出“阳黄之作, 湿从热化, 瘀热在里, 胆热液泄, 与胃之浊气并存, 上不得越, 下不得泄, 薰蒸抑郁……身目俱黄, 溺色为变, 黄如橘子色”。张仲景在《金匮要略》提出: “黄家所得, 从湿得之。”周小舟等<sup>[4]</sup>以回顾性临床研究的方式, 对其所在医院165例诊断为慢加急性、慢性肝功能衰竭患者的病因及中医证候进行分析, 总结分布特点和规律。结果显示湿热发黄证所占比例最高, 可达71.95%, 其次瘀热发黄证为57.14%, 阳虚发黄证为45.45%, 气虚瘀黄为32.08%, 可见湿热发黄证明显高于其余证型。

1.2 从瘀辨证 汉朝张仲景开黄疸辨证施治之先河, 指出“瘀热在里”可以发黄, 从而奠定了黄疸从病机上的区别。《金匮要略·黄疸病脉证并治》是最早的黄疸专论。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.04.003

基金项目: 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(ZY3-JSFC-1-1017); 上海市卫生局中医药科研基金(2012L038A)

通讯作者: 陈建杰 Email: jianjiechen@hotmail.com

把黄疸分为黄疸、谷疸、酒疸、女劳疸、黑疸五种;孙思邈《千金要方》谓:“凡遇时行热病,多必内淤发黄”。乙型肝炎相关肝功能衰竭多发生在肝硬化的基础上,病程时间长、湿热交织日久必致气机受阻,久则生瘀,热邪亦可直接耗伤阴血,导致肝胆络脉阻滞,瘀血停滞。抑或湿毒热炽盛内陷,少阳枢机不利,气机升降失常,终致毒、热互结,迫血妄行,日久肝体受损而生瘀,形成“毒瘀胶着”的状况。毛德文等<sup>[5]</sup>认为该病病机可归纳为“毒”、“瘀”、“胶”结;其病位主要在肝,中可横连于胆,克伐脾胃,上可行于脑及心包,下可涉于肾,血脉受损,三焦俱病。胡建华等<sup>[6]</sup>分析乙型肝炎相关肝功能衰竭的症候规律发现邪实证最常见症型为肝脾血瘀证,病因病机概括为肝胆热毒或湿毒壅盛,毒瘀胶着。充分说明了血瘀为重要的病理组成。

1.3 从虚辨证 黄疸日久不愈,湿滞残留,气血瘀滞,伤及肝脾,脾失健运,气血亏虚,黄疸久久不能消退,则形成虚证。正虚可表现为肝肾阴虚、阴血不足、脾肾阳虚、阴阳两虚等。张琴等<sup>[7]</sup>收集了200多例肝硬化病例进行证候分析,这些患者在发生肝硬化前均有肝炎病史,分析结果显示,由于长期感受湿热疫毒,正气本已不足,如再受到酗酒、劳累、情绪波动等外邪的侵扰,则邪气愈盛,正气愈虚,肝功能损伤进一步加重导致慢加急、慢性肝功能衰竭的发生。

本病病程变化可由湿热→瘀→虚逐步递进,致病之根本为正虚,病因为湿热湿毒,血瘀则是病理产物。因虚致实,肝、脾、肾受损乃为正虚,湿、热、瘀、毒等实邪为害。但临床症型较为复杂,往往不可能以单一症型出现,周小舟等<sup>[4]</sup>研究肝功能衰竭的中医症候分布规律,发现肝功能衰竭主要影响的脏腑除了肝、胆之外,还可以波及脾、胃、肾等;常见的辨证性质以湿热为首、其次有血瘀、热毒、气虚、肝郁等证,黄疸的主要临床证型为湿热型、瘀热型、气虚瘀黄型、阳虚型等。

## 2 治疗方法

2.1 清利湿热法 黄疸的治疗方法,主要为化湿邪、利小便。正如《金匮要略》所说:“诸病黄家,但利其小便”。属湿热,当清热化湿,必要时还应通利腑气,以使湿热下泄;周清荣等<sup>[8]</sup>通过对57例慢性重型乙型肝炎患者采用苦黄注射液联合促肝细胞生长素治疗,结果显示治疗组在提高凝血酶原时间和胆碱酯酶、降低胆红素和丙氨酸氨基转移酶方面均优于对照组。

2.2 活血化瘀法 近年来的研究资料提示,活血化瘀法已经是临床上极其重要的治疗原则之一。关幼波<sup>[9]</sup>提出“治黄必治血,血行黄易却”,“治黄需解毒,毒解黄易除”等治疗原则。扈晓宇等<sup>[10]</sup>用清热化瘀法治疗热毒瘀结证乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭,发现其可显著改善患者的肝功能和凝血功能,减少并发症的发生率,提高疗效,有效地降低病死率。黄慧琴等<sup>[11]</sup>认为慢性重型肝炎病因病理不外毒、瘀两字,毒为致病之因,瘀为病变之本,而毒瘀又互为因果,构成该病的证候特征,故治疗原则重在解毒,贵在化瘀。

2.3 补虚扶正法 本虚湿滞者,治当以扶正健脾养血,利湿退黄。周双男等<sup>[12]</sup>认为肝功能衰竭在辨证时,首先应确定偏虚或偏实,若本虚为主,则应以本虚证型为第一证型,常见有肝肾阴虚、阴血不足、脾肾阳虚等证。以虚证为主的乙型肝炎相关肝功能衰竭患者在一般情况下预后要比以其他症型为主的患者更差,病死率更高,故对此类患者的治疗,调整阴阳、益气补虚尤为重要。

## 3 并发症的中医治疗

3.1 肝性脑病的中医治疗 肝性脑病主要临床表现为意识障碍、行为异常及昏迷,属中医“神昏”、“肝厥”等范畴,是肝硬化及重型肝炎的严重并发症和死亡原因,而中医临床治疗以清热解毒、化痰开窍为法,可取得良好疗效。卓蕴慧等<sup>[13]</sup>用清开颗粒治疗肝硬化合并肝性脑病,结果显示治疗组在清醒时间、数字连接试验、数字符号试验、血氨的改善程度与对照组有显著性差异。

3.2 肝硬化顽固性腹水的中医治疗 主要临床表现为腹大胀满,绷紧如鼓,皮色苍黄,脉络显露为特征,归属于中医学“臌胀”范畴,涉及肝、脾、肾三脏,气滞、血瘀、水湿为其主要病因,三者常相互壅结转化而成臌胀,属本虚标实、虚实夹杂之证。《灵枢·水胀》篇载:“鼓胀何如?岐伯曰:腹胀,身皆大,大与肤胀等也,色苍黄,腹筋起,此其候也”。中医药重视整体,强调辨证与辨病结合、祛邪扶正并重,在改善患者临床症状等方面优于西药。祝峻峰等<sup>[14]</sup>观察“水臌贴”敷脐联合西药治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水的临床疗效,结果显示治疗组可显著改善患者的临床症状及体征,且腹水消退的改善程度亦显著优于对照组。

## 4 中医治疗乙型肝炎相关肝功能衰竭的机制研究

4.1 肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )与白细胞介素6(IL-6) TNF- $\alpha$ 作为介导肝损伤的主要及终末介质,有明显的肝毒性,可通过诱导肝细胞凋亡而引发肝功能衰竭。TNF- $\alpha$ 通过快速溶解感染病毒的肝细胞以阻止病毒复制,继而导致急性肝坏死。IL-6是一种具有多种生物学功能的细胞因子,是评估危重症患者器官功能状况及疾病严重程度的一个较为可靠的观察指标,可促进弹性蛋白酶从中性粒细胞中释放而加强中性粒细胞的毒性。余立敏等<sup>[15]</sup>通过实验发现茵陈泽兰方能显著降低急性肝功能衰竭大鼠模型TNF- $\alpha$ 和IL-6水平,使炎性细胞因子的释放达到平衡,肝细胞的坏死和凋亡被抑制,肝细胞损伤被延缓,进而阻断了急性肝功能衰竭的发生发展。

4.2 半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)以蛋白酶组成的级联反应是细胞发生凋亡的中心环节,而Caspase-3处于核心位置,在细胞凋亡过程中起着极为关键的作用。因此,通过干预肝细胞凋亡的发生来防治急性肝功能衰竭在临床研究中有重要意义。毛德文等<sup>[16]</sup>使用解毒化淤颗粒下调了内毒素损伤肝细胞Caspase-3表达并抑制其凋亡效应,降低了肝功能衰竭小鼠的病死率,提示解毒化淤颗粒抑制肝细胞凋亡有可能是其防治急性肝功能衰竭的机制之一。卓蕴慧等<sup>[17]</sup>研究急性肝功能衰竭小鼠肝细胞凋亡和Caspase-3表达的变化

及清开颗粒对其影响,得出结论显示清开颗粒能减少内毒素肝损伤小鼠肝细胞凋亡、下调肝细胞Caspase-3的表达,抑制肝细胞凋亡。

**4.3 高迁移率族蛋白B1(HMGB1)** HMGB1是一种晚期强致炎因子<sup>[18]</sup>,是多种炎症性疾病共同的分子靶点,参与了肝功能衰竭后期肝脏的炎症反应和病理损伤,在减轻肝功能衰竭导致的肝组织炎症损伤方面提供了一个新的靶点。扈晓宇等<sup>[19]</sup>观察清肝方对急性肝功能衰竭大鼠HMGB1表达的影响,从mRNA水平探讨其抗肝功能衰竭的机制,推论清肝方可明显改善D-氨基半乳糖诱导大鼠的肝功能、凝血功能、肝脏病理,并降低病死率,其发挥作用的分子机制与抑制HMGB1的表达有关。

**4.4 核转录因子NF-κB** NF-κB是基因多向性转录因子,普遍存在于真核细胞内<sup>[20]</sup>,共有五种亚型,这五种亚型可相互作用形成同源或异源二聚体进入细胞核对下游基因的表达进行调节。细胞受到包括TNF、白细胞介素-1、病毒感染等各种因素刺激时,可通过不同途径激活NF-κB, TNF-α可介导炎症、细胞凋亡,并作为NF-κB的刺激因子引发下游NF-κB的活化,增加其表达。而Caspase-3作为NF-κB的下游调控因子<sup>[21]</sup>,与肝细胞的凋亡坏死有着密切的联系。陆小蒨等<sup>[22]</sup>观察黄芩苷对急性肝功能衰竭大鼠肝脏NF-κB的表达水平的影响,结果显示黄芩苷对D-氨基半乳糖诱发的大鼠急性肝功能衰竭有保护作用,其机制可能与黄芩苷下调NF-κB、TNF-α和Caspase-3的表达有关。

## 5 中医治疗乙型肝炎相关肝功能衰竭的问题及前景展望

近年来,大量的文献报道显示了中医药在辅助治疗乙型肝炎相关肝功能衰竭方面的优越性,并对其机制进行了阐述,相比单纯西药治疗,中西医结合治疗在改善临床症状、实验室指标及降低病死率方面更胜一筹。且中医给药途径多样,除口服汤剂外,尚有灌肠、贴敷、熨烫等方法,可以根据病情变化随症灵活取用。尽管中医药的优势毋庸置疑,但其也存在诸多问题,首先,虽然通过临床观察患者短期的病死率下降明显,但长期的病死率相关报道较少,尚需进行长期的追踪观察。其次,中医属于经验医学,临床辨证分型虽然基本类同,但在具体运用上仍缺乏客观的、统一的评价标准,阻碍了中药的推广运用。同时,尽管许多中药单药在动物实验上已经明确其有效性,但中药复方在临床上一般都是随症变化运用,而现有的动物模型尚无法准确体现出不同症型,这也束缚了对中药治疗该病机制上的进一步研究。

目前本病在临床上常见的辨证分型有湿热发黄证、瘀热发黄证、气虚瘀黄证、阳虚瘀黄证、阴虚瘀黄证、肝脾血瘀证、肝肾阴虚证、肝胆热毒炽盛证等<sup>[23-25]</sup>,如果能通过大样本的临床资料总结,建立中医辨证及治疗标准体系,并结合现代医学实验研究技术对其机理进行深入研究将会是中医治疗乙型肝炎相关肝功能衰竭的发展方向。

## 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, 中华医学会肝病学会, 重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 16: 210-216.
- [2] 张定凤. 加强对重型肝炎的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14: 641-642.
- [3] 王立福, 李筠, 李丰衣, 等. 中医辨证联合西药治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭多中心随机对照研究[J]. 中医杂志, 2013, 54: 1922-1925.
- [4] 周小舟, 黄俏光, 孙新锋, 等. 肝衰竭中医证候分布规律研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33: 64-66.
- [5] 毛德文, 唐农, 王娜, 等. 肝衰竭中医证候研究概述及扶阳疗法初探[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 21: 48-51.
- [6] 胡建华, 李秀惠, 张秋云, 等. 慢性乙型重型肝炎证候规律探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34: 201-204.
- [7] 张琴, 刘平, 陈惠芬, 等. 肝炎后肝硬化中医证候特点的多元分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2003, 13: 69-72.
- [8] 周清荣, 张园海, 王晨红. 促肝细胞生长素联合苦黄治疗慢性重型乙型肝炎[J]. 医药导报, 2003, 22: 241-242.
- [9] 北京市中医医院. 关幼波临床经验选[J]. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 23.
- [10] 扈晓宇, 张扬, 陈果, 等. 大剂量清热化瘀中药对乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭生存影响的前瞻性队列研究[J]. 中西医结合学报, 2012, 10: 176-184.
- [11] 黄慧琴, 陈斌, 湛宁生, 等. 湛宁生教授治疗中晚期慢性重型肝炎经验[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28: 25-26.
- [12] 周双男, 张宁, 李筠, 等. 慢性乙型重型肝炎309例中医证型与预后关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11: 415-416.
- [13] 卓蕴慧, 商斌仪, 陈建杰, 等. 清开颗粒灌肠治疗肝硬化合并肝性脑病疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41: 27-28.
- [14] 祝峻峰, 高思成, 夏莉, 等. “水臌贴”敷脐联合西药治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水随机安慰剂对照临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49: 28-30, 33.
- [15] 余立敏, 张赤志. 茵陈泽兰方对急性肝衰竭大鼠模型细胞因子的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17: 105-106.
- [16] 毛德文, 陈月桥, 余晶, 等. 解毒化淤颗粒对急性肝衰竭小鼠肝细胞Caspase-3 mRNA表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20: 2251-2254.
- [17] 卓蕴慧, 陈建杰, 王灵台. 清开颗粒对急性肝衰竭小鼠肝细胞凋亡和Caspase-3表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21: 56-58.
- [18] 赵中夫, 韩德五, 张芸, 等. 高迁移率族蛋白-1在实验性急性肝衰竭中的作用[J]. 中华肝病杂志, 2006, 14: 393-394.
- [19] 扈晓宇, 张扬. 清热化瘀中药复方对急性肝衰竭大鼠肝组织HMGB1表达的干预研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19: 172-177.
- [20] Patzer JF 2nd, Mazariegos GV, Lopez R, et al. Preclinical evaluation of the Excorg Medical, Inc, Bioartificial Liver Support System[J]. J Am Coll Surg, 2002, 195: 299-310.
- [21] 陆小蒨, 陈永平, 阳韬, 等. 黄芩苷对急性肝衰竭大鼠肝脏核转录因子-κB表达的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 1087-1092.
- [22] 李丰衣, 王立福, 张晓峰, 等. 乙型肝炎肝衰竭中医证候数据库的建立[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14: 270-272.
- [23] 陈玮, 刘政芳, 林恢, 等. 乙型肝炎肝衰竭中医辨证虚实属性与生化指标的相关性分析[J]. 传染病信息, 2010, 23: 273-275.
- [24] 张秋云, 李秀惠, 王融冰, 等. 慢性病毒性乙型重型肝炎中医证候分布及组合规律研究[J]. 北京中医药, 2008, 27: 87-90.

收稿日期: 2015-07-01