

解毒化瘀Ⅱ方对慢加急性肝衰竭患者免疫重建的影响

石清兰¹, 吴金玉¹, 毛德文¹, 柏文婕², 韦华柱², 黄祖鸿², 莫展进² (1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023; 2. 广西中医药大学, 广西南宁 530200)

摘要: **目的** 评价解毒化瘀Ⅱ方治疗慢加急性肝衰竭(ACLF)的临床疗效及对免疫重建的影响。**方法** 将112例患者随机分为对照组和观察组, 每组各56例。对照组采用西医综合治疗措施; 观察组在对照组的基础上加服解毒化瘀Ⅱ方, 2组疗程均为8周。观察两组患者治疗前后细胞免疫[T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)、调节性T细胞(Treg细胞)、辅助性T细胞17(Th17)]和相关炎症因子[白细胞介素(IL)-2、IL-10、IL-17、转化生长因子β1(TGF-β1)]的变化, 评价治疗前后终末期肝病模型(MELD)评分和慢性肝衰竭联盟-慢加急性肝衰竭预后(CLIF-CACLF)评分。**结果** (1)治疗后, 两组患者T淋巴细胞CD4⁺、Treg细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值升高($P < 0.05$), CD8⁺、Th17水平和Th17/Treg比值降低($P < 0.05$), 且治疗后观察组CD4⁺、Treg细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值高于对照组, CD8⁺、Th17水平和Th17/Treg比值低于对照组($P < 0.05$)。(2)治疗后, 两组患者IL-2、IL-17和TGF-β1水平降低, IL-10水平升高($P < 0.01$); 且治疗后观察组IL-2、IL-17和TGF-β1低于对照组, IL-10水平高于对照组($P < 0.01$)。(3)治疗后, 两组患者MELD和CLIF-CACLF评分均降低($P < 0.01$), 且治疗后观察组MELD和CLIF-CACLF评分均低于对照组($P < 0.01$)。(4)观察组临床总有效率为90.20%(46/51), 高于对照组的75.00%(39/52)($\chi^2=4.125$, $P < 0.05$)。**结论** 解毒化瘀Ⅱ方联合西医综合治疗可调节ACLF患者免疫功能, 促进免疫重建, 减轻病情严重程度, 临床疗效优于单纯西医治疗。

关键词: 慢加急性肝衰竭; 解毒化瘀Ⅱ方; 体液免疫; 细胞免疫; 炎症因子; 预后; 临床观察

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)03-0392-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.03.017

Study on the Effect of *Jiedu Huayu* Formula Ⅱ on Immune Reconstitution in Patients with Chronic Acute Liver Failure

SHI Qinglan¹, WU Jinyu¹, MAO Dewen¹, BO Wenjie², WEI Huazhu², HUANG Zuhong², MO Zhanjin² (1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023 Guangxi, China; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200 Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of *Jiedu Huayu* Formula Ⅱ in the treatment of chronic-onset acute liver failure (ACLF) and its influence on immune reconstitution. **Methods** The one hundred and twelve patients were randomly divided into control group and observation group, with 56 cases in each group. Patients in the control group adopted comprehensive western medicine treatment measures. On the basis of the control group, patients in the observation group took *Jiedu Huayu* Formula Ⅱ. The treatment course was 8 weeks for both groups. The cellular immunity including levels of T lymphocyte subsets (CD4⁺, CD8⁺), regulatory T cells (Treg cells), helper T cell 17 (Th17), and the related inflammatory factors Interleukin (IL)-2, IL-10, IL-17 and transforming growth factor β1 (TGF-β1) of two groups were compared. The end-stage liver disease model (MELD) score and the

收稿日期: 2021-07-27

作者简介: 石清兰, 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 中医肝病。Email: rongrong1749@163.com。通信作者: 吴金玉, 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 中医内科。Email: jin20200704@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(81760849, 82060847); 广西自然科学基金面上项目(2020GXNSFAA297205, 2020GXNSFAA297206); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2020KY07024); 广西中医药大学广西一流学科建设开放课题(2019xk022, 2019XK011); 广西中医药大学博士研究生科研创新项目(YCBSY2020001, YCBSY2020003)。

chronic liver failure combined-chronic plus acute liver failure prognosis (CLIF-CACLF) score before and after therapy were also evaluated. **Results** (1) After treatment, the levels of CD4⁺, Treg cells and the ratios of CD4⁺/CD8⁺ increased ($P < 0.05$), while the levels of CD8⁺, Th17, and the ratios of Th17/Treg decreased ($P < 0.05$) in both groups. Moreover, the CD4⁺, Treg cell levels and CD4⁺/CD8⁺ ratio of the observation group were higher than those of the control group, and the CD8⁺, Th17 levels and Th17/Treg ratio were lower than those of the control group after treatment ($P < 0.05$). (2) After treatment, the levels of IL-2, IL-17 and TGF- β 1 in the two groups decreased, and the level of IL-10 increased ($P < 0.01$). The IL-2, IL-17 and TGF- β 1 of the observation group were lower than those of the control group, while the level of IL-10 was higher than that of the control group after therapy ($P < 0.01$). (3) After treatment, the MELD and CLIF-CACLF scores of patients in two groups decreased on averages ($P < 0.01$), and the MELD and CLIF-CACLF scores of the observation group after treatment were lower than those of the control group ($P < 0.01$). (4) The total effective rate of clinical curative effect in the observation group was 90.20% (46/51), which was higher than the 75.00% (39/52) in the control group ($\chi^2 = 4.125$, $P < 0.05$). **Conclusion** The *Jiedu Huayu* Formula II can help adjusting the immune function of ACLF patients, promote immune recovery and reduce the severity of the symptoms. The clinical effect was better than using western medicine alone and it is worthy of clinical use.

Keywords: Chronic acute liver failure; *Jiedu Huayu* Formula II; humoral immunity; cellular immunity; inflammatory factors; prognosis; clinical observation

慢加急性肝衰竭(ACLF)为慢性肝病发生急性肝代谢失调导致的危急症候群,一般在3个月内会出现多器官功能衰竭,死亡率很高^[1]。目前本病发病机制尚不明确,除肝移植外,尚缺乏特效药物和手段。临床上以内科综合治疗为基础,包括病因治疗、支持治疗及并发症处理等^[2]。ACLF属于中医“急黄”“瘟黄”范畴,多因疫毒复发、饮酒、重感外邪、劳累等诱因起病,病情急骤,为本虚标实之证,尤以标实(毒、热、湿、瘀)为急^[1,3]。中医药作为ACLF重要治疗措施,可缓解症状,改善肝功能,调节肠道菌群和免疫炎症反应,减轻内毒素血症和肝损伤,延缓病情发展。中西医有机结合,取长补短,在降低ACLF病死率,改善预后方面有重要作用^[2,4]。解毒化瘀II方(又名解毒化瘀颗粒)是本院基于急性肝衰竭“毒邪-毒浊”致病新学说所创的医院制剂,有清热解毒、活血化瘀、豁痰醒神之功效,对急性肝衰竭模型大鼠具有抗炎、保肝、调控免疫反应等作用^[5-7];可改善ACLF患者肠道菌群结构、缓解内毒素血症、改善肠黏膜屏障功能及肝功能,改善临床症状,提高生存率,降低病死率^[8-9]。早期免疫过度激活、免疫功能紊乱引起的炎症反应在ACLF病情进展中起着关键作用^[2]。因此消除ACLF免疫功能紊乱情况,促进免疫重建,对改善患

者预后有重要作用。本研究评价解毒化瘀II方对ACLF患者免疫重建的影响,以进一步探讨其作用机制。

1 临床资料

1.1 研究对象及分组 本研究经广西中医药大学第一附属医院伦理委员批准(批文号:20170325)。共纳入了112例患者,均来源于本院2018年3月至2020年12月肝病科住院部。采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组各56例。

1.2 诊断标准

1.2.1 ACLF 诊断标准 参照《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[10]制定:①有慢性肝病史;②黄疸迅速加深:血清总胆红素(TBil) $\geq 10 \times$ 正常值上限(ULN)或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;③出血倾向:凝血酶原活动度(PTA) $\leq 40\%$;④可合并失代偿性腹水、电解质紊乱、感染等;⑤伴有或不伴有肝性脑病。

1.2.2 毒热瘀结证辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11]拟定。主证:身黄、目黄;困倦乏力;呕恶厌食/脘腹胀满。次证:口干口苦;口渴但不多饮;大便秘结;尿黄赤而短少;皮肤瘙痒;肌肤瘀斑;吐血、衄血或便血;神昏谵语。舌脉:舌质红,或红绛,或紫暗,或有瘀斑、瘀点,

苔黄干燥或灰黑;脉数。具备主症2项或以上,加次症3项或以上,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 ACLF 诊断标准,且为住院患者;②符合毒热瘀结证辨证标准;③年龄 18~65 岁,性别不限;④自愿参加本研究并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢性肝衰竭患者;②合并原发性肝癌、肺结核、艾滋病患者;③中毒、寄生虫、自身免疫导致的 ACLF 患者;④合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒或巨细胞病毒、EB 病毒感染;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥合并其他严重的全身性疾病和精神病患者;⑦近 4 周使用过激素、免疫抑制剂、化疗药物、抗生素治疗者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 采用西医综合治疗措施^[10]。卧床休息、纠正水电解质及酸碱平衡紊乱,补充营养等一般治疗及病因处理、并发症处理、对症措施等。注射用异甘草酸镁(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20051942),每次 150 mg,每天 1 次;注射用还原型谷胱甘肽(山东绿叶制药有限公司,国药准字 H20041620),每次 1.2 g,每天 1 次;前列地尔注射液(西安力邦药业有限公司,国药准字 H20103100),每次 10 μ g,每天 1 次;促肝细胞生长素注射液(威海赛洛金药业有限公司,国药准字 H20010003),每次 120 μ g,每天 1 次,溶媒均为 10%葡萄糖注射液 100~250 mL,静脉滴注。

1.5.2 观察组 西医治疗措施同对照组,并给予解毒化瘀Ⅱ方内服。药物组成:茵陈 30 g,赤芍 50 g,白花蛇舌草 30 g,大黄 15 g(后下),郁金 15 g,石菖蒲 15 g。由江苏省江阴市天江药业有限公司提供免煎中药,冲温开水 200 mL,每日 1 剂,分 2 次口服。

1.5.3 疗程 2 组均为 8 周。

1.6 观察指标

1.6.1 细胞免疫指标检测 晨起空腹静脉采血 6 mL,以 3 000 $r \cdot \min^{-1}$ (离心半径为 11.52 cm)离心 10 min,分离血清,将血清置于-70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱待检测。采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群(CD4^{+} 、 CD8^{+})、调节性 T 细胞(Treg 细胞)和辅助性 T 细胞 17(Th17)水平,并计算 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 和 $\text{Th17}/\text{Treg}$ 比值。治疗前后各检测 1 次。

1.6.2 相关炎症因子检测 按“1.6.1”项下采血和处理样品。采用酶联免疫吸附试验法检测治疗前后外

周血白细胞介素(IL)-2、IL-10、IL-17 和转化生长因子 $\beta 1(\text{TGF-}\beta 1)$ 水平。

1.6.3 病情严重程度及预后评估 采用终末期肝病模型(MELD)评分^[12]和慢性肝衰竭联盟-慢加急性肝衰竭预后(CLIF-CACLF)评分^[13]。MELD 评分= $3.78 \times \ln \text{TBil} + 11.2 \times \ln \text{国际标准化比值(INR)} + 9.57 \times \ln \text{血清肌酐(SCr)} + 6.43 \times \text{病因}$ (胆汁性或酒精性为 0,其他为 1)。其中 TBil、SCr 的单位以每 100 mL 血清所含 TBil、SCr 的质量(mg)表示。CLIF-CACLF 评分= $10 \times [0.33 \times \text{CLIF} - \text{器官功能衰竭评分(OFs)} + 0.04 \times \text{年龄} + 0.63 \times \ln(\text{WBC}) - 2]$ 。治疗前后各评估 1 次。

1.6.4 生化指标检测 治疗前后检测 PTA、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、TBil 等指标水平。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[14]结合临床制定。临床治愈:症状、体征基本消失,ALT、AST $\leq 1.5 \times \text{ULN}$,TBil $\leq 34 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,PTA $\geq 60\%$ 。显效:症状、体征减轻,ALT、AST、TBil 降低 50%以上,PTA 较原水平升高 50%以上。有效:症状、体征有所改善,ALT、AST、TBil 降低 25%,PTA 较原水平升高 25%以上,且稳定 1 周以上。无效:症状、体征没有改善,甚至加重,ALT、AST、TBil、PTA 等指标无恢复,甚至加重,患者病情继续恶化。死亡:经治疗无效死亡者。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计分析软件,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 ACLF 患者一般资料比较 两组患者的性别、年龄、病因、临床分型^[1]、并发症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。研究期间,对照组因违背方案剔除 2 例,因转院脱落 2 例,最后完成 52 例;观察组因违背方案剔除 1 例,因转院脱落 4 例,最后完成 51 例。

2.2 两组 ACLF 患者细胞免疫功能比较 治疗后,两组患者 CD4^{+} 、Treg 细胞水平和 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 比值升高($P < 0.05$), CD8^{+} 、Th17 水平和 $\text{Th17}/\text{Treg}$ 比值降低($P < 0.05$),且治疗后观察组 CD4^{+} 、Treg 细胞水平和 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 比值高于对照组, CD8^{+} 、Th17 水平和 $\text{Th17}/\text{Treg}$ 比值低于对照组,差异均有统计学意义。

表 1 两组慢加急性肝衰竭(ACLF)患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data in two groups of ACLF patients($\bar{x} \pm s$)

基线资料		对照组(56 例)	观察组(56 例)
性别[例(%)]	男	38(67.86)	39(69.64)
	女	18(32.14)	17(30.36)
年龄/岁		44.81 $\pm$ 6.35	45.19 $\pm$ 6.24
病因[例(%)]	乙型肝炎	49(87.5)	48(85.71)
	其他	7(12.5)	8(14.29)
临床分型[例(%)]	A 型	8(14.29)	9(16.07)
	B 型	17(30.36)	19(33.93)
	C 型	31(55.36)	28(50.00)
并发症[例(%)]	腹水	29(51.79)	31(55.36)
	肝性脑病	5(8.93)	4(7.14)
	感染	10(17.86)	12(21.43)
	肝肾综合征	7(12.5)	6(10.71)
	电解质紊乱	13(23.21)	12(21.43)
	自发性腹膜炎	7(12.5)	8(14.29)
	消化道出血	15(26.79)	17(30.36)

表 2 两组慢加急性肝衰竭(ACLF)患者细胞免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cellular immune function between two groups of ACLF patients($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Th17/%	Treg 细胞/%	Th17/Treg
对照组	52	治疗前	35.80 $\pm$ 5.69	36.67 $\pm$ 6.04	0.95 $\pm$ 0.11	5.02 $\pm$ 1.18	2.82 $\pm$ 0.36	1.78 $\pm$ 0.29
	52	治疗后	40.56 $\pm$ 6.17 [*]	32.58 $\pm$ 5.79 [*]	1.24 $\pm$ 0.15 [*]	4.15 $\pm$ 0.83 [*]	3.56 $\pm$ 0.47 [*]	1.16 $\pm$ 0.18 [*]
观察组	51	治疗前	35.77 $\pm$ 5.56	36.47 $\pm$ 6.11	0.98 $\pm$ 0.10	4.97 $\pm$ 1.04	2.84 $\pm$ 0.34	1.75 $\pm$ 0.26
	51	治疗后	45.86 $\pm$ 6.86 ^{**}	29.27 $\pm$ 5.38 ^{**}	1.56 $\pm$ 0.19 ^{**}	3.45 $\pm$ 0.68 ^{**}	4.31 $\pm$ 0.54 ^{**}	0.83 $\pm$ 0.12 ^{**}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗后对照组比较,^{*} $P < 0.05$

表 3 两组慢加急性肝衰竭(ACLF)患者 IL-2、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of IL-2, IL-10, IL-17 and TGF- β 1 levels in two groups of ACLF patients($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	TGF- β 1/(ng·L ⁻¹)
对照组	52	治疗前	7.24 $\pm$ 1.38	25.09 $\pm$ 4.34	18.69 $\pm$ 2.94	44.79 $\pm$ 6.85
	52	治疗后	4.47 $\pm$ 0.85 [*]	36.73 $\pm$ 5.39 [*]	12.43 $\pm$ 2.06 [*]	30.13 $\pm$ 4.77 [*]
观察组	51	治疗前	7.19 $\pm$ 1.25	24.87 $\pm$ 4.51	18.47 $\pm$ 2.85	45.19 $\pm$ 6.90
	51	治疗后	3.06 $\pm$ 0.59 ^{**}	43.19 $\pm$ 6.27 ^{**}	9.58 $\pm$ 1.63 ^{**}	23.68 $\pm$ 3.57 ^{**}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与治疗后对照组比较,^{*} $P < 0.01$

表 4 两组慢加急性肝衰竭(ACLF)患者 MELD 和 CLIF-CACLF 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of MELD and CLIF-CACLF scores between two groups of ACLF patients($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	MELD/分	CLIF-CACLF/分
对照组	52	治疗前	28.64 $\pm$ 3.17	47.95 $\pm$ 5.24
	52	治疗后	25.61 $\pm$ 2.55 [*]	44.53 $\pm$ 4.67 [*]
观察组	51	治疗前	28.79 $\pm$ 3.05	48.12 $\pm$ 5.31
	51	治疗后	22.89 $\pm$ 2.73 ^{**}	40.36 $\pm$ 4.27 ^{**}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与治疗后对照组比较,^{*} $P < 0.01$

($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 ACLF 患者 IL-2、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 水平比较 治疗后,两组患者 IL-2、IL-17 和 TGF- β 1 水平降低,IL-10 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$);且治疗后观察组 IL-2、IL-17 和 TGF- β 1 低于对照组,IL-10 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组 ACLF 患者 MELD 和 CLIF-CACLF 评分比较 治疗后,两组患者 MELD 和 CLIF-CACLF 评分均降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$),且治疗后观察组 MELD 和 CLIF-CACLF 评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组 ACLF 患者临床疗效比较 观察组临床总有效率为 90.20%(46/51),对照组为 75.00%(39/52),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=4.125$, $P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

《诸病源候论》有云:“热毒所加,故卒然发黄,心满气喘,命在倾刻,故云急黄也”。本课题组在长期的临床实践中,总结了慢加急性肾衰竭(ACLF)病机,认为其病机关键在于毒、热、湿、瘀等邪毒,多因感受疫毒之邪,毒热炽盛,痰毒内闭,痰火交攻,气机脉络受阻,清窍蒙闭,三焦不利。因此提出清热解毒、活血化瘀、豁痰醒神的治疗原则,创制解毒化瘀 II 方治疗本病^[8-9,14]。方中茵陈清利中焦胆

表5 两组慢加急性肝衰竭(ACLF)患者临床疗效比较[例(%)]

Table 5 Comparison of clinical efficacy between two groups of ACLF patients[n(%)]

组别	例数/例	临床治愈	显效	有效	无效	死亡	总有效
对照组	52	6(11.54)	23(44.23)	10(19.23)	10(19.23)	3(5.77)	39(75.00)
观察组	51	11(21.57)	22(43.14)	13(25.49)	3(5.88)	2(3.92)	46(90.20)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

腑之湿热毒邪;大黄清热泄下、通腑泄毒、凉血解毒;白花蛇舌草清热解毒、利湿通淋;赤芍、郁金凉血解毒,消瘀止痛、化瘀生新;石菖蒲开窍醒神、化湿和胃、宁神益智。全方共奏清热解毒、活血化瘀、豁痰醒神之功。药理研究证实:茵陈可通过免疫调节作用减轻局部炎症,通过抗炎、抗氧化发挥保肝作用、防止肝细胞坏死,能促进肝细胞再生及改善肝脏微循环、增强肝脏解毒功能等^[15]。大黄挥发油对机体特异性和非特异性免疫功能均有增强作用,能调节免疫炎症因子,减少T细胞的数量,恢复Th1/Th2平衡,能抑制巨噬细胞的过度激活,降低血浆内毒素,抑制细胞炎症因子的过度分泌,减轻炎症损伤^[16]。白花蛇舌草可抑制IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子 α 等促炎因子的表达,促进IL-10的产生,减轻炎症反应导致的病理损伤,也可促进脾淋巴细胞增殖和自然杀伤细胞,以增强免疫力^[17]。赤芍具有抗氧化损伤,抑制炎症因子释放,具有免疫调节,改善肝脏微循环等作用,从而发挥保肝作用,并具有抗凝、抗血栓、抗氧化、抗内毒素等作用^[18]。郁金通过抗脂质过氧化发挥保肝作用,具有抗炎、抗肝硬化、止血和抗凝血及提高免疫功能等作用^[19]。石菖蒲能调节外周血T淋巴细胞亚群,促进脾脏和胸腺发育而提高机体的免疫状态,还具有抗炎、杀菌等作用^[20]。

在我国,乙型肝炎(HBV)是引起ACLF最常见的原因,在各种诱因的急性打击下引起肝脏局部及系统性免疫失衡,其中细胞毒性T细胞(CTL)反应和细胞因子风暴导致全身炎症反应是核心环节,中晚期则出现持续性抗炎反应综合征,免疫反应亢进,导致内毒素血症和其他器官功能衰竭;而在平台期以及恢复期的早期,机体处于免疫麻痹状态,即处于免疫重建和肝细胞再生阶段。因此,采用免疫调控策略,尽早纠正免疫紊乱,恢复机体的免疫功能,挽救患者生命,有望成为ACLF治疗的新策略^[21]。本课题组前期药理研究^[6]显示,ACLF模型组的Treg细胞比例降低,CTL升高。解毒化瘀Ⅱ方通过调节

CTL、Treg细胞比例,平衡免疫反应,可发挥治疗作用。同时,笔者前研究显示,解毒化瘀Ⅱ方可降低Th17和Th1表达,减轻CTL介导的免疫应答^[9]。

本研究结果显示,观察组患者临床总有效率为90.20%(46/51),明显高于对照组的75.00%(39/52)。同时,观察组患者CD4⁺、Treg细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值升高,CD8⁺、Th17水平和Th17/Treg比值降低;两组患者IL-2、IL-17和TGF- β 1水平降低,IL-10水平升高,且优于对照组。结果表明解毒化瘀Ⅱ方可升高ACLF患者体液免疫和细胞免疫功能,减轻了免疫炎症损伤,平衡了免疫反应,有助于免疫重建,从而有利于患者病情的康复。

终末期肝病模型(MELD)评分利用TBil、INR和Scr等客观数据来预测ACLF患者肝病严重程度和死亡率,是预测肝衰竭患者预后的良好模型^[12]。慢性肝衰竭联盟-慢加急性肝衰竭预后(CLIF-CACLF)评分不仅评估了肝外器官损伤及凝血、循环系统衰竭对预后的影响,还兼顾了白细胞计数,其判断预后的准确性优于MELD评分^[13]。本研究显示,治疗后MELD和CLIF-CACLF评分均低于对照组,提示解毒化瘀Ⅱ方可减轻ACLF患者病情严重程度,有助于改善预后。综上,在西医综合治疗的基础上,加用解毒化瘀Ⅱ方可调节ACLF患者免疫功能,促进免疫重建,减轻病情程度,临床疗效优于单纯西医治疗,值得临床使用。

参考文献:

- [1] 中华中医药学会. 慢加急性肝衰竭中医内科临床诊疗指南[J]. 北京中医药, 2019, 38(3): 200-206.
- [2] 尚大宝, 项晓刚. 慢加急性肝衰竭的发病机制和治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(4): 765-769.
- [3] 中华中医药学会. 慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 494-503.
- [4] 王宪波, 张群, 高方媛. 慢加急性肝衰竭的预后评估及中西医结合治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(1): 19-25.
- [5] 石清兰, 王明刚, 毛德文, 等. 解毒化瘀颗粒影响急性肝衰竭大鼠肝细胞周期的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1511-

- 1513.
- [6] 刘茵, 王明刚, 毛德文, 等. 解毒化瘀颗粒对肝衰竭大鼠外周 CTL、Treg 细胞的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1290-1293.
- [7] 王挺帅, 毛德文, 张荣臻, 等. 解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭大鼠 TOLL 样受体表达与炎性细胞因子关系的研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2167-2171.
- [8] 刘茵, 毛德文, 王明刚, 等. 解毒化瘀颗粒对慢加急性肝衰竭患者肠道菌群及肠道屏障功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2841-2843.
- [9] 石清兰, 毛德文, 陈月桥, 等. 解毒化瘀 II 方对 HBV 相关急性肝衰竭患者外周血 Th17、Th1 表达及临床疗效的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(21): 122-125.
- [10] 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. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 177-183.
- [11] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-148.
- [12] MICHALAK A, CICHÓŻ-LACH H. Towards an evaluation of alcoholic liver cirrhosis and nonalcoholic fatty liver disease patients with hematological scales[J]. World J Gastroenterol. 2020, 26(47): 7538-7549.
- [13] KIM H Y, CHANG Y, PARK J Y, et al. Characterization of acute-on-chronic liver failure and prediction of mortality in Asian patients with active alcoholism[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(2): 427-433.
- [14] 吕超, 石清兰, 覃倩, 等. 解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭作用机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11): 2453-2457.
- [15] 刘玉萍, 邱小玉, 刘烨, 等. 茵陈的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2235-2241.
- [16] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [17] 于亮, 王芳, 郭琪, 等. 白花蛇舌草的化学成分及其药理活性研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(12): 1104-1114.
- [18] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.
- [19] 俞献文, 陈琼芳, 王钢, 等. 桂郁金的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1891-1893.
- [20] 李冀, 李想, 高彦宇, 等. 中药石菖蒲研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 13-17.
- [21] 张耿林, 高志良. 探索乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭免疫调节治疗的新思路[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(1): 1-5.

(编辑: 梁进权)

《中药新药与临床药理》征稿启事

《中药新药与临床药理》(Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology) 由国家药品监督管理局主管, 广州中医药大学、中华中医药学会主办, 1990 年 6 月创刊。标准刊号: ISSN 1003-9783, CN 44-1308/R, 国内外公开发行, 邮发代号: 46-210。

本刊是一份全面报道中药新药研究与开发的专业学术性期刊, 以弘扬中医药事业、促进中药现代化为使命, 积极宣传和报道国内外中药新药及临床药理的研究成果和进展, 对促进中药新药的研究开发及临床药理研究的学术交流具有引导性和权威性, 同时也是中药新药研究领域的核心期刊和学术交流的重要平台。

本刊学科影响指标、影响因子以及学科排序在全国同类期刊中位居前列, 并进入国内权威的核心期刊评价系统, 是中国中文核心期刊、中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)及 RCCSE 中国核心学术期刊, 被 WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录, 还是美国《化学文摘》(CA) 收录期刊。

主要栏目有: 药效与毒理学研究、药物动力学研究、化学成分研究、质量分析研究、工艺研究、方法学研究、动物模型研究、不良反应与合理用药、专家述评、临床研究、新技术与新方法、学术探讨、综述等。

本刊为月刊, 每月 25 日出版。欢迎大家积极投稿, 具体的投稿要求及其他注意事项详见本刊投稿网站: www.zyxy.com.cn。(温馨提示: 本刊只接受稿件采编系统投稿, 不接收纸质和 Email 投稿, 系统投稿不收取审稿费)