

· 述评 ·

DOI: 10.12449/JCH250601

## 中西医结合在慢加急性肝衰竭全病程管理中的特色和优势

高方媛, 冯 颖, 王宪波

首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心, 北京 100015

通信作者: 王宪波, wangxianbo638@163.com (ORCID: 0000-0002-3593-5741)

**摘要:** 慢加急性肝衰竭(ACLF)是在慢性肝病基础上,不同诱因导致的急性肝功能恶化,伴随肝脏和/或肝外器官衰竭的复杂临床综合征,短期内病死率极高。随着临床循证医学证据的增多,《慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南》《慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识》和《慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南》等多部指南和共识相继发布,中西医结合治疗ACLF的方法日趋规范和完善。本文从早期预警和预防、急性期治疗、并发症管理和康复期调护等方面探讨中西医结合在ACLF全病程管理中的特色和优势,以期加强临床医生对中西医治疗策略的认识。

**关键词:** 慢加急性肝功能衰竭; 中西医结合疗法; 多学科诊疗

**基金项目:** 国家自然科学基金(82474419, 82474426); 北京市卫生健康委员会-研究型病房卓越临床研究计划(BRWEP2024W102170107); 北京市医院管理中心创新梦工场经费资助(202335)

### Characteristics and advantages of integrated traditional Chinese and Western medicine therapy in whole-course management of acute-on-chronic liver failure

GAO Fangyuan, FENG Ying, WANG Xianbo

Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: WANG Xianbo, wangxianbo638@163.com (ORCID: 0000-0002-3593-5741)

**Abstract:** Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a complex clinical syndrome characterized by acute deterioration of liver function caused by different factors on the basis of chronic liver disease, accompanied by liver failure and/or extrahepatic organ failure, and it often has a high short-term mortality rate. With the increasing evidence of evidence-based medicine, multiple guidelines and consensus statements have been released, such as Guidelines for clinical diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure in traditional Chinese medicine, Expert consensus on the diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure with integrated traditional Chinese and Western medicine, and Guidelines for the integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure, and integrated traditional Chinese and Western medicine therapies for ACLF have been constantly standardized and perfected. This article explores the characteristics and advantages of integrated traditional Chinese and Western medicine therapy in the whole-course management of ACLF from the aspects of early warning and prevention, treatment in the acute stage, management of complications, and rehabilitation care, in order to enhance the understanding of traditional Chinese and Western medicine treatment strategies among clinicians.

**Key words:** Acute-On-Chronic Liver Failure; Integrated Chinese Traditional and Western Medicine Therapy; Multi-Disciplinary Team

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82474419, 82474426); Beijing Municipal Health Commission-Excellent Clinical Research Program for Research Wards (BRWEP2024W102170107); Beijing Hospitals Authority Innovation Studio of Young Staff Funding Support (202335)

慢加急性肝衰竭(ACLF)具有发病急骤、进展迅速、并发症多、病死率高等特点,中西医结合作为我国独特的医疗模式,在ACLF这类复杂危重症的全程管理中展现出显著特色与优势。本文将系统阐述中西医协同在ACLF不同病程阶段的整合干预策略,为构建ACLF多学科协作诊疗体系提供新的思路。

## 1 ACLF的早期预警

ACLF发病迅速、病情凶险、并发症多、预后差。若能对ACLF早期预警,并给予积极干预,则有机会控制疾病的发生和发展,对降低ACLF的发病率和病死率具有重要临床意义。

1.1 ACLF早期中医症候群 余思邈等<sup>[1]</sup>对多中心、大样本HBV相关ACLF(HBV-ACLF)患者不同分型及分期的证素、证型分布规律开展因子分析和聚类分析研究,结果显示,肝衰竭早期患者病性证素分布以热(39.4%, 359/912)、湿(27.5%, 251/912)多见,证型主要以肝胆湿热证(74.6%, 461/618)为主;主要症候群包括身目发黄,口渴喜凉饮、口中黏腻、口苦、口臭,腹胀、恶心呕吐,急躁易怒、胁肋胀痛,小便黄或短少,大便秘臭或黏滞不爽或秘结,苔厚或腻,脉滑或弦。正如《金匱要略方论·黄疸病脉证并治》所云:“黄家所得,从湿得之”,《诸病源候论》谓之:“热毒所加,故卒然发黄”,湿热毒邪是HBV-ACLF发病的首要病因。若肝损伤患者出现上述症候表现,应警惕ACLF的发生。

1.2 预警ACLF发生风险的常用评分系统和工具 近10年,我国研究团队陆续开发了多项ACLF早期预警系统,包括基于临床病历数据和新型生物标志物的预测模型。本课题组通过分析1457例慢性乙型肝炎患者的临床资料,建立了能够识别HBV-ACLF发生风险的预警评分系统,该模型的预测准确性优于终末期肝病预后模型(MELD)和Child-Pugh评分( $P<0.001$ )。其中,低风险组(0~3分)和高风险组(4~7分)8周内ACLF的发生率分别为2.0%和33.8%( $P<0.001$ )<sup>[2]</sup>。由中国ACLF联盟和上海仁济医院李海教授牵头的大型多中心前瞻性研究(CATCH-LIFE研究),对970例非ACLF的HBV急性失代偿(acute decompensation, AD)患者的临床资料进行统计分析,建立了AD-ACLF预警模型:AD-ACLF Score= $-7.71+1.38\times\text{HBV再激活合并急性肝损伤}+0.74\times\text{高HBV DNA载量合并急性肝损伤}+1.50\times\text{HBV合并甲型肝炎或戊型肝炎}+0.91\times\text{细菌感染}+0.81\times\ln(\text{TBil})+4.17\times\ln[\text{国际标准化比值(INR)}]+0.63\times\ln(\text{中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比}$

值)。该模型预测准确性优于欧洲慢性肝衰竭联盟急性失代偿模型(CLIF-C AD)、iMELD、MELD-Na、Child-Pugh( $P<0.001$ )。在验证队列中,低风险组(评分 $<0.22$ )和高风险组(评分 $\geq 0.22$ )28天内ACLF的发生率分别为5%和39%<sup>[3]</sup>。此外,该团队对1024份HBV AD患者(包括367例ACLF和657例非ACLF患者)的血浆标本进行代谢组学分析,建立了包括哌替酯、羧甲基羟色曼、TBil、INR和有肝硬化预测模型<sup>[4]</sup>。这一研究成果于2023年10月以封面文章形式发表在*Journal of Hepatology*,相关代谢标志物的诊断试剂盒已获得国家发明专利和国家一类体外诊断注册证。

上述模型可帮助临床医生从“经验判断”转向“量化评估”,早期精准识别ACLF高风险患者,并进行分层管理,对高危患者及时开展积极治疗,以预防ACLF发生,从而减轻患者疾病负担并降低病死率。

## 2 中西医结合治疗降低ACLF发生率

ACLF一旦发生,病死率高且治疗手段有限。对ACLF高风险人群进行早期治疗,将干预关口前移,及时阻断病理生理进程,是提高肝衰竭救治成功率的重要策略。本团队对ACLF前期患者开展的一项前瞻性随机对照研究表明,解毒凉血利湿方(茵陈15g、栀子15g、黄芩15g、升麻15g、龙胆15g、车前子30g、生地黄15g、泽泻15g、牡丹皮15g、丹参15g、白术15g、茯苓15g)联合西药治疗组在治疗4周后ACLF发生率为6.67%,对照组为24.24%( $P<0.05$ )<sup>[5]</sup>。此外,本团队基于回顾性队列探讨了中成药联合西医内科治疗重症酒精性肝炎的干预效果,研究表明,在西医内科治疗基础上联合使用理气活血、清热解毒、利湿退黄类中药能够降低住院期间ACLF发生率(24.1% vs 47.0%,  $P=0.002$ ),且中药治疗是降低重症酒精性肝炎患者发生ACLF的独立影响因素<sup>[6]</sup>。上述研究证实,中西医结合可显著降低ACLF发生率。然而,目前关于肝衰竭前期或者对发生ACLF高风险患者的临床研究较少,未来应基于“未病先防,既病防变”理念,通过相关预警工具,筛选出ACLF高风险患者,实现早期防治。同时,通过开展高质量临床研究,进一步优化中西医结合预防方案,为降低ACLF发生率提供更高级别的循证医学证据。

## 3 中西医结合治疗降低ACLF病死率

ACLF归属于中医学“急黄”“瘟黄”“肝瘟”等范畴,基于ACLF“湿、热、毒、瘀、虚”的核心病机,中西医结合

治疗 ACLF 主要是在综合内科治疗基础上联合解毒凉血法、清热利湿法、健脾温阳法和滋补肝肾法等方药<sup>[7-8]</sup>。近年来,中医肝病专家针对上述不同治法,开展了多项临床研究,并从调节免疫,抗肝细胞凋亡,促进肝细胞再生及调节肠道菌群等角度阐述了中医药治疗 ACLF 的作用机理。

**3.1 解毒凉血法** 适用于以毒热瘀结证为主证的 ACLF。凡具备以下主症 3 项[其中主症(1)必备],或主症 2 项[其中主症(1)必备]加次症 2 项,结合舌脉即可诊断毒热瘀结证。主症包括:(1)发病急骤,身黄、目黄,颜色鲜明甚至其色如金;(2)困倦乏力;(3)呕恶厌食或脘腹胀满;(4)或见壮热、神昏谵语,或有出血表现(吐血、衄血、便血、肌肤瘀斑)。次症包括:(1)口干口苦,或口渴但饮水不多;(2)大便秘结;(3)尿黄赤而短少;(4)皮肤瘙痒,或抓后有出血点,或皮肤灼热。苔黄干燥或灰黑,脉数有力(洪数、滑数、弦数等);或舌少苔、苔薄白或薄黄,脉弦或弦涩;或舌质红,或红绛,或紫暗,或有瘀斑、瘀点<sup>[7-8]</sup>。

国家“十二五”科技重大专项研究支持的一项多中心大样本(HBV-ACLF 患者 934 例)随机对照临床研究表明,凉血解毒化瘀方(茵陈、赤芍、丹参、蒲公英、茯苓、白花蛇舌草、郁金、生地黄、白术、栀子等)联合西医治疗组患者 4、8、12、24、48 周时死亡风险分别是西医对照组的 0.57、0.63、0.72、0.65、0.73 倍( $P<0.05$ ),且具有良好的安全性<sup>[9]</sup>。扈晓宇团队开展的一项随机对照研究发现,与西医对照组相比,清肝方(茵陈蒿 30~90 g,败酱草、黄芩、虎杖各 30~60 g,生大黄 10~15 g,赤芍 60 g)联合西医治疗可显著改善 HBV-ACLF 患者的肝功能和凝血功能等,减少并发症,提高疗效,降低 12 周病死率( $P<0.05$ )<sup>[10]</sup>。本团队开展的一项随机对照研究发现,解毒凉血方(茵陈 30~60 g、生大黄 15 g、栀子 15 g、生地黄 5 g、黄芩 15 g、赤芍 30 g、蒲公英 30 g、郁金 15 g、丹参 15 g、牡丹皮 15 g、紫草 15 g、白术 15 g、茯苓 15 g、陈皮 15 g 等)联合西医治疗能够降低 HBV-ACLF 患者 48 周病死率(21.9% vs 39.0%)、提高治愈率(35.9% vs 24.4%)及总有效率(70.3% vs 51.2%)( $P$ 值均 $<0.05$ )。分层研究发现,中期 HBV-ACLF 患者是该治疗方案的优势人群,其病死率下降 39.7%(25.0% vs 64.7%)<sup>[11]</sup>。一项 Meta 分析结果表明,凉血解毒法联合西药治疗 ACLF 可显著提高总有效率,降低病死率,能够改善肝功能和凝血指标,且不良反应发生率较低<sup>[12]</sup>。

**3.2 清热利湿法** 适用于以湿热蕴结证为主证的 ACLF。凡具备以下主症 3 项[其中主症(1)必备],或主

症 2 项[其中主症(1)必备]加次症 2 项,结合舌脉即可诊断湿热蕴结证。主症包括:(1)身目黄染,小便短黄;(2)肢体困重,乏力明显;(3)口苦泛恶,脘腹胀满;(4)高热或身热不扬。次症包括:(1)大便黏滞秽臭或先干后溏;(2)口干欲饮或饮而不多。舌质红,舌苔黄腻,脉弦滑或弦数<sup>[7-8]</sup>。

党中勤团队开展的一项随机对照研究发现,与西医疗法相比,茵虎退黄方(茵陈 45 g、虎杖 30 g、赤芍 30 g、茯苓 30 g、猪苓 20 g、炒白术 20 g、郁金 20 g、车前子 30 g、玉米须 30 g 等)联合西医治疗能够明显改善 HBV-ACLF 患者肝功能、凝血酶原活动度,减少感染、内毒素血症、出血及肝性脑病等并发症的发生,减少人工肝治疗次数,提高临床总有效率(82.9% vs 62.5%, $P<0.05$ )<sup>[13]</sup>。

**3.3 健脾温阳法** 适用于以脾肾阳虚证为主证的 ACLF。凡具备以下主症 3 项[其中主症(1)必备],或主症 2 项[其中主症(1)必备]加次症 2 项,结合舌脉即可诊断脾肾阳虚证。主症包括:(1)身目黄染、色黄晦暗;(2)畏寒肢冷,或少腹腰膝冷痛;(3)神疲,纳差;(4)食少便溏或饮冷则泻。次症包括:(1)腹胀,恶心呕吐;(2)头身困重;(3)口干不欲饮;(4)下肢水肿,或朱砂掌、蜘蛛痣,或有肋下痞块。舌质淡胖,或舌边有齿痕,舌苔腻或滑、舌苔白或稍黄,脉沉迟或弱<sup>[7-8]</sup>。

李筠团队开展的一项多中心、随机、对照临床研究发现,与西医治疗组相比,茵陈术附汤(茵陈 10~30 g、麸炒白术 10~30 g、干姜 6 g、制附片 6 g、肉桂 3 g、炙甘草 12 g)联合西医治疗能明显改善 AST、TBil、凝血酶原时间和 MELD 评分,使 HBV-ACLF 患者 4 周病死率下降 14.28%<sup>[14]</sup>。孙克伟团队开展的一项随机对照研究发现,温阳解毒化瘀方(茵陈 30 g、薏苡仁 30 g、白术 15 g、丹参 15 g、制附片 10 g、赤芍 60 g)联合西医治疗 HBV-ACLF 4 周的临床有效率优于单纯西医治疗(92.8% vs 72.4%, $P<0.05$ )<sup>[15]</sup>。

**3.4 滋补肝肾法** 适用于以肝肾阴虚为主证的 ACLF。凡具备以下主症 3 项[其中主症(1)必备],或主症 2 项[其中主症(1)必备]加次症 2 项,结合舌脉即可诊断肝肾阴虚证。主症包括:(1)身目晦暗发黄或黄黑如烟熏;(2)头晕目涩,腰膝酸软;(3)口干、口渴;(4)全身燥热或五心烦热。次症包括:(1)形体消瘦;(2)少寐多梦;(3)肋肋隐痛,遇劳加重;(4)腹壁青筋,朱砂掌及蜘蛛痣;(5)腹胀大如鼓,水肿。舌红少津,脉细数<sup>[7-8]</sup>。

李瀚旻团队开展的一项随机对照研究发现,与单纯西医内科治疗组相比,补肾生髓成肝方(熟地黄 15 g、茵陈 30 g、茯苓 30 g、姜黄 6 g、五味子 15 g、山药 15 g、枸杞

15 g、山茱萸 15 g、菟丝子 10 g、丹皮 10 g、泽泻 10 g、生甘草 9 g)联合西医内科治疗能够明显降低 ACLF 患者 48 周病死率(16.7% vs 51.6%,  $P < 0.05$ )<sup>[16]</sup>。毛德文团队开展的一项随机对照研究发现,基于柔肝化纤颗粒(黄芪 45 g、牡蛎 30 g、黄精 20 g、枸杞 20 g、薏苡仁 45 g、橘红 10 g、泽兰 30 g、鸡内金 15 g、鳖甲 30 g、虎杖 20 g、丹皮 12 g、大枣 15 g)的中西医结合治疗能明显提高 HBV-ACLF 患者 12 周总有效率(78.0% vs 48.0%),明显改善 TBil、ALT、AST、甲胎蛋白、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、血清白蛋白( $P$ 值均 $<0.05$ )<sup>[17]</sup>。

上述研究为中医药治疗 ACLF 的代表性研究,相关方剂已被纳入《慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南》《慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南》等多部指南及专家共识,对临床诊治的规范和水平提升发挥了积极作用。但当前仍缺乏高质量的多中心临床研究,且大多数临床试验未在 ClinicalTrials.gov 或 ChiCTR 平台规范注册,因此缺少具有高影响力的研究成果。

#### 4 中医药治疗 ACLF 的作用机制

4.1 抑制炎症免疫反应,减少淋巴细胞耗竭,调节机体免疫 (1)抑制 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)等模式识别受体表达:凉血解毒化瘀方是国家“十一五”“十二五”科技重大专项 ACLF 研究的主要方剂,可用于预防慢性肝损伤小鼠向急性肝衰竭转化,其机制可能与抑制 TLR4 高表达有关<sup>[18-19]</sup>。(2)减少炎症因子释放:本团队研究发现,补中益气汤对刀豆蛋白 A(Con A)诱导的急性肝衰竭小鼠的肝细胞损伤具有明显保护的作用,其保护机制可能通过抑 p38 MAPK 和 ERK1/2 信号通路发挥作用,对 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-6 以及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)分泌均有明显的抑制作用<sup>[20]</sup>。(3)调控中性粒细胞活性:小檗碱<sup>[21]</sup>、栀子苷<sup>[22]</sup>等中药单体可通过抑制中性粒细胞的招募和浸润,以减轻对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤。(4)抑制氧化应激:体内研究发现,截断逆挽方(黑附片 15 g、瓜蒌 30 g、三七 6 g、丹参 20 g、莪术 6 g、生地黄 20 g、生黄芪 30 g、金钱草 30 g、槲寄生 30 g、苦味叶下珠 30 g)能够减轻 ACLF 大鼠肝组织的氧化应激损伤,显著减少 L02 细胞中活性氧水平<sup>[23]</sup>。(5)减少淋巴细胞耗竭:Tang 等<sup>[24]</sup>研究发现益气健脾方能提高 ACLF 大鼠外周血淋巴细胞计数和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例,改善 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞代谢和线粒体稳态,通过促进自噬减轻淋巴细胞免疫功能障碍。

4.2 抗肝细胞凋亡,促进肝细胞再生,保护肝功能 本研究团队发现,犀角地黄汤可显著降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ /D-半乳糖胺(TNF- $\alpha$ /D-GalN)模型小鼠的血浆转氨酶水平,明显改善肝组织学损伤,降低肝细胞凋亡率。此外,首次发现关键药物生地黄的有效单体半乳糖能够促进 TNF- $\alpha$  下游细胞 NF- $\kappa$ B 通路的活化,抑制 caspase 级联反应,发挥抗肝细胞凋亡的作用,减轻肝组织病理损伤<sup>[25-26]</sup>。张秋云团队研究发现,截断逆挽方能够通过调节转录因子 E2F1 介导的内源性凋亡途径,改善凝血功能和肝脏病理损伤,抑制肝细胞过度凋亡,减轻肝细胞损伤<sup>[27-28]</sup>。李瀚旻团队研究发现,左归丸通过下调 TGF- $\beta$ 1 的表达,抑制左旋谷氨酸单钠大鼠肝再生过程中下丘脑弓状核神经细胞凋亡,并通过调节神经内分泌免疫网络影响肝再生<sup>[29]</sup>。

4.3 调节肠道菌群,保护肠黏膜屏障功能,减少肠源性内毒素血症 本团队前期应用高通量测序方法比较了 HBV-ACLF 患者与健康人群肠道菌群的差异,发现 HBV-ACLF 患者肠道潜在致病菌如副杆菌属、乳酸杆菌、梭杆菌、链球菌等显著升高,而肠道优势菌如瘤胃菌、氏菌属有促进肠道绒毛生长修复、保护肠道的作用,其丰度明显降低。体外模拟发酵实验发现,解毒凉血健脾方可有效增加肠道优势菌,减少致病菌,调节肠道菌群的结构失衡<sup>[30]</sup>。另有研究发现,健脾解毒凉血方(党参 15 g、黄芪 30 g、茵陈 30 g、栀子 15 g、生大黄 10 g、黄芩 15 g、黄连 10 g、赤芍 30 g、生地黄 15 g)治疗硫代乙酰胺诱导急性肝损伤小鼠,可减轻小肠绒毛水肿,上调肠上皮细胞紧密连接部闭锁小带蛋白-1 表达,修复肠屏障功能<sup>[31]</sup>。

中医药能够通过调控炎症、氧化、凋亡、肠道菌群等多靶点协同作用于 ACLF 的病理环节,在免疫调节、肠肝轴调控及肝细胞再生方面具有不可替代的优势。未来需要进一步结合基因组学、代谢组学、单细胞组学、空间转录组、类器官与器官芯片模型等现代医学技术,继续深化中医药的机制研究,以期在 ACLF 的治疗方面实现新的突破。

#### 5 ACLF 并发症的治疗

腹水、自发性腹膜炎、肝性脑病、上消化道出血是 ACLF 最常见的并发症,越来越多的研究表明,中西医结合治疗可有效降低 HBV-ACLF 并发症发生率。为相关临床诊疗的规范化,提高中医药诊治能力,中华中医药学会先后制定了《肝硬化腹水中医诊疗专家共识》《中医内科常见病诊疗指南》等多部指南和专家共识<sup>[32-35]</sup>。多

项荟萃分析结果证实,五苓散、实脾饮、中药敷脐能够显著减少腹围,降低体质量,增加尿量,促进腹水消退<sup>[36-38]</sup>;血必净注射液联合抗生素治疗自发性腹膜炎能够明显提高总体应答率<sup>[39]</sup>;安宫牛黄丸、醒脑静注射液、大黄煎剂保留灌肠能够明显降低血氨,缩短清醒时间<sup>[40-42]</sup>。本团队的一项110例乙型肝炎肝硬化随机对照研究证实,基于健脾化湿止血方(黄芪30g、党参15g、白术15g、黄芩15g、黄连10g、木香15g、白茅根30g、生地黄15g)的中西医结合治疗能够降低食管胃静脉曲张破裂出血患者1年内再出血风险(45.5% vs 63.6%,  $P < 0.05$ )<sup>[43]</sup>。

## 6 ACLF 康复期调护

ACLF 康复期患者常伴有食欲差、恶心、腹胀、失眠、肝区疼痛等症状,通过辨证施护可显著提高患者生活质量。研究表明,耳穴压丸、穴位贴敷、穴位按摩等中医特色疗法有助于缓解上述症状<sup>[7]</sup>。

在改善 ACLF 长期预后方面,鉴于 ACLF 多发生于肝硬化基础上,临床须重视抗肝纤维化和肝硬化并发症防治。近年相关临床研究荟萃分析显示,中医药在抗肝纤维化方面具有明确疗效和临床获益,对门静脉直径、脾脏厚度等门静脉高压指标亦有显著改善作用<sup>[44-46]</sup>。

## 7 小结与展望

“未病先防,已病早治,既病防变,瘥后防复”是中医预防和治疗疾病的重要原则,与西医的全病程管理在理念、实践和目标上高度契合,均以降低疾病发病率、改善患者生存质量、减少医疗资源消耗为终极目标。在全病程管理中,中医通过整体调节、分阶段干预、个体化治疗三大策略,在 ACLF 的预防、进展控制、并发症管理及愈后康复中展现独特优势,与西医协同应用能够形成更高效、低耗的整合医疗模式。近10年研究证实,中西医结合治疗可显著降低 ACLF 的发生率和病死率,改善腹水、肝性脑病等并发症,改善患者预后。但当前关于中医药治疗 ACLF 的多中心、大规模随机对照试验研究仍较少,未来需进一步开展针对不同证型和方药的高质量、多中心随机对照试验,以期建立统一规范的辨证论治方案和体系,为中医药治疗肝衰竭提供更有力的循证医学证据。当前,中医药治疗肝衰竭的作用机制研究取得了一定进展,但仍存在诸多不足,需综合运用药理学、药效学及多组学等现代科技手段,开展更加全面、深入的基础研究,为 ACLF 患者提供更加规范的中西医结合全病程管理诊疗策略。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 高方媛、冯颖负责文献检索和文章撰写;王宪波负责拟定撰写思路、文章修订及定稿。

## 参考文献:

- [1] YU SM, SUN KW, ZHANG ZG, et al. Traditional Chinese medicine syndrome element, evolutionary patterns of patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure at different stages: A multi-center clinical study[J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(12): 1262-1268. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.12.012.  
余思邈, 孙克伟, 张振刚, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭不同分期患者中医证素、证型演变规律的多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2024, 65(12): 1262-1268. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.12.012.
- [2] GAO FY, LIU Y, LI XS, et al. Score model for predicting acute-on-chronic liver failure risk in chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(27): 8373-8381. DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8373.
- [3] WANG TY, TAN WT, WANG XB, et al. Role of precipitants in transition of acute decompensation to acute-on-chronic liver failure in patients with HBV-related cirrhosis[J]. JHEP Rep, 2022, 4(10): 100529. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100529.
- [4] ZHANG Y, TAN WT, WANG XB, et al. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes[J]. J Hepatol, 2023, 79(5): 1159-1171. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.011.
- [5] LIU HM, GAO FY, JIANG YY, et al. Clinical observation on 30 cases of hepatitis B at early stage of acute-on-chronic liver failure treated by modified Jiedu Liangxue Lishi Fang combined with western medicine[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 59(1): 41-45. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.01.011.  
刘慧敏, 高方媛, 江宇泳, 等. 解毒凉血利湿方加减联合西药治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭前期30例临床观察[J]. 中医杂志, 2018, 59(1): 41-45. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.01.011.
- [6] WANG HY, QUAN H, JIANG YY, et al. Effect of Chinese patent medicine on the progression of severe alcoholic hepatitis into acute-on-chronic liver failure[J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(2): 143-148. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.02.009.  
王浩宇, 全卉, 江宇泳, 等. 中成药对重症酒精性肝炎患者慢加急性肝衰竭发生率的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 143-148. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.02.009.
- [7] Chinese Association of Integrative Medicine. Expert consensus on the diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure with integrated traditional Chinese and Western medicine[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(9): 2045-2053. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.009.  
中国中西医结合学会. 慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2045-2053. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.009.
- [8] China Association of Chinese Medicine. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure in traditional Chinese medicine[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(3): 494-503. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.009.  
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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.009.
- [9] ZHOU C, GONG M, ZHANG N, et al. Study on the intervention of integrated traditional Chinese and Western medicine therapy in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2019, 29(3): 203-207. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.03.004.  
周超, 宫嫒, 张宁, 等. 中西医结合治疗方案干预乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(3): 203-

207. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.03.004.
- [10] HU XY, ZHANG Y, CHEN G, et al. A prospective cohort study on the influence of high doses of herbs for clearing heat and resolving stasis on survival rates in patients with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Chin Integr Med, 2012, 10(2): 176-185. DOI: 10.3736/jcim20120208.  
扈晓宇, 张扬, 陈果, 等. 大剂量清热化痰中药对乙型肝炎相关性慢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(2): 176-185. DOI: 10.3736/jcim20120208.
- [11] LIU HM, WANG XB, HOU YX, et al. Efficacy and safety of integrative medical program based on blood cooling and de-toxication recipein treating patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled clinical study[J]. Chin J Integr Trad West Med, 2014, 34(4): 412-417. DOI: 10.7661/CJIM.2014.04.0412.  
刘慧敏, 王宪波, 侯艺鑫, 等. 解毒凉血方加减治疗乙型肝炎慢性肝衰竭的随机对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 412-417. DOI: 10.7661/CJIM.2014.04.0412.
- [12] ZHU BB, CHEN Y, GAO FY, et al. Meta-analysis of the effect of Liangxue Jiedu therapy on hepatitis B and acute-on-chronic liver failure[J]. World Chin Med, 2022, 17(8): 1086-1094. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.08.009.  
朱冰冰, 陈宇, 高方媛, 等. 凉血解毒法治疗乙肝慢性肝衰竭疗效的Meta分析[J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1086-1094. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.08.009.
- [13] DANG ZQ, YANG GH, MA YJ, et al. Synergistic effect of multi-ways Chinese medication on routine therapy for hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 53(24): 2109-2111. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2012.24.011.  
党中勤, 杨国红, 马应杰, 等. 中医多途径给药对乙型肝炎慢性肝衰竭西医疗法的增效作用[J]. 中医杂志, 2012, 53(24): 2109-2111. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2012.24.011.
- [14] GUO YM, LI FY, GONG M, et al. Short-term efficacy of treating hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure based on cold pattern differentiation with hot herbs: A randomized controlled trial[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(8): 573-580. DOI: 10.1007/s11655-016-2582-2.
- [15] ZHU WF, SUN KW, CHEN B, et al. Effect of Wenyang Jiedu Huayu prescription on intestinal bacteria in patients with HBV related liver failure[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2014, 24(4): 214-216. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.04.007.  
朱文芳, 孙克伟, 陈斌, 等. 温阳解毒化痰方对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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.04.007.
- [16] LI HM, YE ZH, ZHANG J, et al. Clinical trial with traditional Chinese medicine intervention "tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment" for chronic hepatitis B-associated liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48): 18458-18465. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18458.
- [17] HUANG HN, HUANG JJ, WANG ZC, et al. Clinical observation of entecavir combined with rougan huaqian granules in treating chronic HBV-related liver failure[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2014, 23(33): 3700-3703. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.33.020.  
黄鸿娜, 黄晶晶, 王振常, 等. 恩替卡韦联合柔肝化纤颗粒治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(33): 3700-3703. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.33.020.
- [18] LIU ZF, YU SX, LIAO NS. Preventive effect of Liangxue Jiedu Huayu decoction on the transformation from chronic liver injury to acute liver failure in mice and its regulation on TLR4[J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2024, 55(7): 7-10, 16. DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtc.2024.07003.  
刘政芳, 余绍雄, 廖乃顺. 凉血解毒化痰方预防慢性肝损伤小鼠向急性肝衰竭转化及其对TLR4的调控作用[J]. 福建中医药, 2024, 55(7): 7-10, 16. DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtc.2024.07003.
- [19] LIU ZF, ZHOU W, LI ZT, et al. Liangxue-Jiedu decoction alleviates acute-on-chronic liver failure by inhibiting TLR4/JNK/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2024, 32(8): 1032-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2024.08.009.  
刘政芳, 周文, 李振挺, 等. 基于TLR4/JNK/NF- $\kappa$ B通路探讨凉血解毒化痰方治疗慢性肝衰竭的作用机制[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 1032-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2024.08.009.
- [20] ZHU LL, LI R, ZHANG JP, et al. Protective effect and mechanism of Buzhong Yiqitang on concanavalin A-induced acute liver failure in mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(1): 10-16. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200137.  
朱鏐奕, 李蕊, 张剑平, 等. 补中益气汤对刀豆蛋白A致小鼠急性肝衰竭的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 10-16. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200137.
- [21] ZHAO Z, WEI QY, HUA WW, et al. Hepatoprotective effects of berberine on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1319-1326. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.175.
- [22] YANG S, KUANG G, JIANG R, et al. Geniposide protected hepatocytes from acetaminophen hepatotoxicity by down-regulating CYP 2E1 expression and inhibiting TLR 4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105625. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.010.
- [23] FANG P, DOU B, HOU WX, et al. Jieduan-niwan formula ameliorates oxidative stress and apoptosis in acute-on-chronic liver failure by suppressing HMGB1/TLR-4/NF- $\kappa$ B signaling pathway: A study in vivo and in vitro[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1833921. DOI: 10.1155/2022/1833921.
- [24] TANG L, WANG X, ZHAO R, et al. Yi-Qi-Jian-Pi formula ameliorates immune function in acute-on-chronic liver failure by upregulating autophagy and mitochondrial biogenesis in CD8<sup>+</sup> T lymphocytes[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116276. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116276.
- [25] LIU YM, ZHU LL, LI R, et al. Xijiao Dihuang Decoction ( ) and *Rehmannia glutinosa* Libosch. protect mice against lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha-induced acute liver failure[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(6): 446-453. DOI: 10.1007/s11655-015-2141-2.
- [26] LIU YM, ZHU LL, LIANG ST, et al. Galactose protects hepatocytes against TNF- $\alpha$ -induced apoptosis by promoting activation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in acute liver failure[J]. Lab Invest, 2015, 95(5): 504-514. DOI: 10.1038/labinvest.2015.34.
- [27] YANG WL, HAO YL, HOU WX, et al. Jieduan-niwan formula reduces liver apoptosis in a rat model of acute-on-chronic liver failure by regulating the E2F1-mediated intrinsic apoptosis pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 8108503. DOI: 10.1155/2019/8108503.
- [28] HOU WX, HAO YL, YANG WL, et al. The Jieduan-niwan (JDNW) formula ameliorates hepatocyte apoptosis: A study of the inhibition of E2F1-mediated apoptosis signaling pathways in acute-on-chronic liver failure (ACLF) using rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3845-3862. DOI: 10.2147/DDDT.S308713.
- [29] LI HM, GAO X, YANG ML, et al. Effects of Zuogui Wan on neurocyte apoptosis and down-regulation of TGF-beta1 expression in nuclei of arcuate hypothalamus of monosodium glutamate-liver regeneration rats[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(19): 2823-2826. DOI: 10.3748/wjg.v10.i19.2823.
- [30] HOU YX, ZHANG Q, JIANG YY, et al. Effect of Liangxue Jiedu decoction on intestinal flora in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: An analysis based on high-throughput sequencing[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(6): 1280-1287. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.06.013.  
侯艺鑫, 张群, 江宇泳, 等. 基于高通量测序分析凉血解毒方对HBV相关性慢性肝衰竭患者肠道菌群的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1280-1287. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.06.013.
- [31] JIANG TT, JIANG YY, YE YA, et al. Effect of Jianpi Huashi Jiedu for-

- mula on intestinal barrier function mice with acute liver injury[J]. *World Chin Med*, 2021, 16(7): 1090-1094. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.07.012.
- 姜婷婷,江宇泳,叶永安,等. 健脾化湿解毒方对急性肝损伤小鼠肠屏障功能的影响[J]. *世界中医药*, 2021, 16(7): 1090-1094. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.07.012.
- [32] Branch of Gastrointestinal Diseases, China Association of Chinese Medicine. Expert consensus on Traditional Chinese Medicine diagnosis and treatment of ascites due to cirrhosis[J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2012, 31(11): 868-872. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2012.11.021.  
中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见[J]. *北京中医药*, 2012, 31(11): 868-872. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2012.11.021.
- [33] Branch of Gastrointestinal Diseases, China Association of Chinese Medicine. Expert consensus on Traditional Chinese Medicine diagnosis and treatment of ascites due to cirrhosis (2017)[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(7): 3065-3068. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.002.  
中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3065-3068. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.002.
- [34] Branch of Gastrointestinal Diseases, China Association of Chinese Medicine. Expert consensus on Traditional Chinese Medicine diagnosis and treatment of ascites due to cirrhosis (2023)[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(12): 2775-2781.  
中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识(2023)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(12): 2775-2781.
- [35] China Association of Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of internal diseases in traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Publishing House, 2008: 130-132.  
中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 130-132.
- [36] MENG YH, LI JT, LIU JH, et al. Meta-analysis on Wulin Powder in treating cirrhotic ascites[J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 26(3): 43-46. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2020.03.011.  
孟宇航,李京涛,刘佳昊,等. 五苓散加减治疗肝硬化腹水的Meta分析[J]. *中医药导报*, 2020, 26(3): 43-46. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2020.03.011.
- [37] WEI YQ, MENG L, MENG ZR, et al. A meta analysis of spleen-strengthening decoction in the treatment of ascites due to cirrhosis[J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2021, 41(2): 236-244. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2021.02.0057.  
魏益谦,孟靓,孟智睿,等. 实脾饮治疗肝硬化腹水Meta分析[J]. *河南中医*, 2021, 41(2): 236-244. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2021.02.0057.
- [38] LI T, XU CJ, LI SD, et al. Meta-analysis of umbilical therapy for the treatment of cirrhosis ascites[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2019, 29(6): 533-538. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.06.018.  
李婷,徐春军,李尚点,等. 脐疗辅助治疗肝硬化腹水的Meta分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(6): 533-538. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.06.018.
- [39] HAN D. Traditional Chinese Medicine combined with western medicine for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: a systematic review and Meta-analysis[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- 韩丹. 中药联合西药治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎: 系统评价及Meta分析[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [40] LI JF, LUO TC, AN ZX. A Meta analysis of treating hepatic encephalopathy with An' gong Niu Huang Wan with western medicine[J]. *Clin J Chin Med*, 2020, 12(35): 142-145. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2020.35.048.  
李金芳,罗天赐,安祯祥. 安宫牛黄丸联合西药治疗肝性脑病的Meta分析[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(35): 142-145. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2020.35.048.
- [41] CUI YY, CHEN PL, CHEN ZY, et al. Meta-analysis of effects of Xing-naojing injection with ornithine aspartate on hepatic encephalopathy[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2021, 31(9): 822-827, 834. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.09.014.  
崔亚运,陈鹏兰,陈梓洋,等. 醒脑静联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病患者疗效的Meta分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(9): 822-827, 834. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.09.014.
- [42] PANG D, YAO C, FU L, et al. Meta analysis of the therapeutic effect of Dahuangjianji retention enema on hepatic encephalopathy[J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2020, 36(7): 127-132. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.07.054.  
庞娣,姚春,付蕾,等. 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病疗效的Meta分析[J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(7): 127-132. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.07.054.
- [43] HOU YX, ZHANG Q, YU H, et al. Randomized controlled study of Ji-anpi Huashi Zhixue Prescription on secondary prevention of esophagogastric variceal bleeding in patients with hepatitis B cirrhosis[J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2022, 41(2): 107-112. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.02.001.  
侯艺鑫,张群,于浩,等. 健脾化湿止血方对乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者二级预防的随机对照研究[J]. *北京中医药*, 2022, 41(2): 107-112. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.02.001.
- [44] WANG T, ZHOU XL, LIU HH, et al. Fuzheng Huayu capsule as an adjuvant treatment for HBV-related cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(5): 757-768. DOI: 10.1002/ptr.6009.
- [45] MENG XB, PAN ZQ, ZHAO JW, et al. Efficacy and safety of Fufang Biejia Ruangan Tablets as an adjuvant treatment for chronic hepatitis B liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(46): e31664. DOI: 10.1097/MD.00000000000031664.
- [46] LIU YQ, ZHANG C, LI JW, et al. An-Luo-Hua-Xian pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2): 304-313. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00091.

收稿日期: 2025-04-03; 录用日期: 2025-05-07

本文编辑: 刘晓红

引证本文: GAO FY, FENG Y, WANG XB. Characteristics and advantages of integrated traditional Chinese and Western medicine therapy in whole-course management of acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(6): 1001-1007.

高方媛,冯颖,王宪波. 中西医结合在慢加急性肝衰竭全病程管理中的特色和优势[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(6): 1001-1007.