

慢加急性肝衰竭的证候演变及证治思路

张茜茜, 黄 玉, 孙克伟

湖南中医药大学第一附属医院肝病中心, 长沙 410007

通信作者: 孙克伟, keweisun550@163.com (ORCID: 0000-0002-9734-3717)

摘要: 慢加急性肝衰竭(ACLF)是一种具有短期高病死率的急危重症,目前治疗多以消除诱因、器官支持及预防并发症为主。肝移植虽为最有效的治疗方式,但临床应用受限,而中医药在治疗 ACLF 方面显示出显著的优势和特色。中医学将 ACLF 归属于“黄疸”等疾病范畴,与传统黄疸多实证、热证不同,ACLF 疾病谱变化导致其证候呈现由阳黄向阴黄转化的趋势。本文结合 ACLF 的西医发病机制与中医学理论,深入探讨 ACLF 的中医病机本质规律,分析其证候演变规律,并基于湿热、瘀热、脾虚三因辨治模式,综述中医药的临床疗效与机制研究进展,同时评估健脾温阳药在 ACLF 临床应用中的安全性,为中医药治疗 ACLF 提供思路、方法和依据。

关键词: 慢加急性肝功能衰竭; 证候; 湿热; 瘀热; 脾虚

基金项目: 国家科技重大专项(2008ZX10005-007); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023146); 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012061); 国家自然科学基金面上项目(81973833, 81673959); 国家中医药管理局科研基金(JDZX2012061); 湖南省自然科学基金面上项目(2025JJ50697, 2020JJ4475)

Syndrome evolution of acute-on-chronic liver failure and ideas for diagnosis and treatment

ZHANG Qianqian, HUANG Yu, SUN Kewei

Department of Hepatology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Corresponding author: SUN Kewei, keweisun550@163.com (ORCID: 0000-0002-9734-3717)

Abstract: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is an acute and critical illness with a high short-term mortality rate, and current therapies mainly focus on elimination of causes, organ support, and prevention of complications. Although liver transplantation is the most effective treatment modality, its clinical application is limited, and traditional Chinese medicine has shown significant advantages and characteristics in the treatment of ACLF. In traditional Chinese medicine, ACLF is classified into the same category as diseases such as “jaundice”, and unlike traditional jaundice which is mostly characterized by excess and heat syndromes, the syndrome of ACLF has gradually transformed from Yang jaundice to Yin jaundice due to the changing disease spectrum of ACLF. With reference to the pathogenesis of ACLF in Western medicine and traditional Chinese medicine theories, this article discusses the essential pathogenesis of ACLF in traditional Chinese medicine, explores the evolution of ACLF syndromes, and reviews the research advances in the clinical efficacy and mechanisms of traditional Chinese medicine based on the three-factor differentiation-based treatment of damp-heat, blood stasis-heat, and spleen deficiency, as well as the safety of spleen-strengthening and Yang-warming drugs in the clinical treatment of ACLF, in order to provide ideas, methods, and evidence for the application of traditional Chinese medicine in ACLF.

Key words: Acute-On-Chronic Liver Failure; Symptom Complex; Dampness Heat; Stagnant Heat; Spleen Deficiency

Research funding: National Science and Technology Major Project (2008ZX10005-007); High Level Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine by the State Administration of Traditional Chinese Medicine (zyyzdxk-2023146); National Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base Business Construction Research Special Project (JDZX2012061); General Project of National Natural Science Foundation of China (81973833, 81673959); Scientific Research

Fund of State Administration of Traditional Chinese Medicine (JDZX2012061); General Project of Natural Science Foundation of Hunan Province (2025JJ50697, 2020JJ4475)

慢加急性肝衰竭(ACLF)是在慢性肝病基础上发生的以肝功能衰竭为主要特征,伴或不伴有肝外器官衰竭的临床综合征^[1]。目前 ACLF 的治疗手段以消除诱因、器官支持及预防并发症为主,但仍有超过 30% 的患者在 30 天内因多器官功能衰竭死亡^[2]。近年来,中医药基于整体观念指导下的个体化辨证论治方案,在 ACLF 治疗中展示出独特优势,其通过多靶点多方面作用促进肝功能恢复,减少并发症发生,从而降低病死率,逐步确立在终末期肝病综合治疗体系中的重要地位。系统、全面了解 ACLF 中医病机和证候演变规律,对进一步提高中医治疗 ACLF 的疗效有重要意义。

1 近年 ACLF 发病机制研究进展对中医治疗 ACLF 的启示

1995 年,ACLF 的概念被首次提出,该定义强调慢性持续性肝损伤和急性打击双重损伤模式共存,以区别于急性肝衰竭和慢性肝衰竭,为肝衰竭领域奠定了重要基础。但此后多年,ACLF 相关研究进展比较有限。2013 年,欧洲肝病学会(EASL)CANONIC 研究提出 ACLF 的临床特征:以肝功能急性失代偿、多器官衰竭和 28 天高病死率为主要表现,其病死率显著高于肝硬化急性失代偿(acute decompensation, AD);合并肾衰竭和肝性脑病患者病死率最高;病程具有可逆性,早期干预至关重要;感染及全身炎症反应综合征(SIRS)是疾病进展的重要因素。该研究首次提出 ACLF 与 AD 的差异,并强调亟需更多循证医学证据以定义 ACLF^[3]。此后,有关 ACLF 的发病机制与临床研究取得重要进展,亚太肝病学会(APASL)^[4]、美国胃肠病学会^[5]、中华医学会中国重症乙型肝炎研究

小组(COSSH)^[6]、EASL^[7]和北美终末期肝病研究联盟(NACSELD)^[8]等国内外专业团体相继推出 ACLF 指南/共识。虽然各指南在基础慢性肝病疾病谱(如 EASL 仅针对肝硬化,而中华医学会和 APASL 涵盖慢性肝炎至肝硬化)、诊断与预后指标、近期病死率及指定目标(如 APASL 侧重于肝衰竭为核心事件, EASL 则强调肝硬化基础上的多器官衰竭和全身性炎症反应)等方面存在差异。但其发病机制基本一致,即在不同程度慢性肝病基础上,由病毒、酒精、药物、感染等因素诱发,发生肝损伤,进而引起全身炎症反应和免疫紊乱/衰竭,最终导致多器官功能衰竭。研究表明,炎症程度和免疫功能状态与 ACLF 的严重程度及病死率密切相关^[9-10]。

近年来,国内学者采用慢性肝炎→肝硬化→肝衰竭前期→肝衰竭患者外周血 PBMC 转录组学研究,揭示慢性乙型肝炎重症化过程的病理生理机制,证实病毒、免疫、炎症和代谢等因素全程参与该过程,其中,免疫失衡→代谢紊乱→炎症是 ACLF 重症化的关键环节,这一发现与前述观点相互印证^[11]。因此,不同诊断标准可反映 ACLF 病程中的不同阶段和制定目的(图 1)。如符合 NACSELD 诊断标准的患者病死率最高,因其标准偏重于疾病晚期;符合 APASL 诊断标准的患者病死率最低,因其标准偏重于疾病早期^[12];EASL 诊断标准以 28 天高病死率为特征,主要目标是为病情评估和肝移植适应证筛选提供依据,同时强调该病程具有可逆性,早期干预至关重要。APASL 诊断标准偏重于疾病早期,涵盖部分 AD 患者。2018 年,中国肝衰竭诊疗指南创新性提出“肝衰竭前期”概念,基于 ACLF 临床实际,为早期诊断和治疗关口前移提供了重要指导,以期减少不可逆晚期病例的发生。

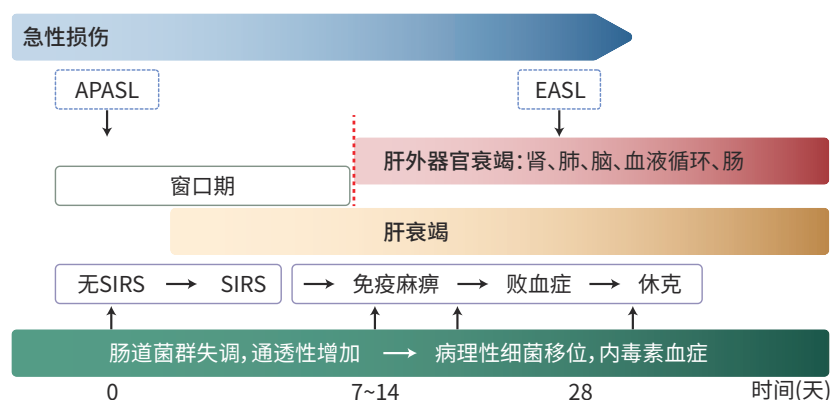


图1 不同的诊断标准下 ACLF 病程中的不同阶段

Figure 1 Different diagnostic criteria can be considered as different stages in the course of ACLF

EASL-CANONIC研究提出的PIRO概念[Predisposition(基础肝病程度)、Injury(诱因)、Response(炎症)和Organ failure(脏器衰竭)]对ACLF的发病机制、预后评估和治疗策略具有较好的指导价值。临床上,ACLF患者的基础肝病状态(P)如ACLF-A/B/C型(分别基于慢性肝炎/代偿期肝硬化/失代偿期肝硬化)虽然无法被选择,但对诱因(I)可采取有效干预措施(如强效抗病毒治疗、戒酒等)。鉴于一旦进展至多器官衰竭(O)的病死率极高,因此积极控制炎症(纠正免疫紊乱、控制免疫衰竭)即为ACLF治疗的关键。

肝衰竭发生过程中,肝组织依次经历免疫损伤、缺血缺氧性损伤和感染及内毒素血症的三重致死性打击。肝衰竭初期和进展期,病情急,机体免疫功能亢进,介导肝组织炎症反应;后期免疫功能进一步紊乱,免疫功能低下,感染发生率增高。国内外报道ACLF病程中感染的发生率均超过80%^[3,13],其中内毒素介导的炎症反应持续激活先天免疫系统,导致抗炎/促炎因素失衡,在ACLF发病机制中具有重要作用^[14]。这种持续性的炎症反应与免疫失衡构成贯穿肝衰竭病理生理过程的核心机制,其应答强度决定组织损伤程度,而抗炎与促炎因素失衡最终导致“炎症反应失控”^[15]。

HBV-ACLF是一种由病毒、炎症、免疫及代谢等多因素共同作用的复杂疾病。近年来,“HBV激活导致免疫代谢失衡是乙型肝炎肝衰竭核心发病机制”的新理论被提出,该理论认为,HBV-ACLF与酒精性肝病相关ACLF不同,其发病机制主要与免疫-代谢功能紊乱相关。在HBV-ACLF阶段,免疫紊乱相较于炎症反应更为显著^[11]。细胞免疫低下导致病毒清除效率下降,而体液免疫过度激活可能引发自身免疫性肝细胞损伤。研究发现,ETS2(ETS原癌基因2)是ACLF中与预后相关的潜在分子标志物。ETS2可通过降低核因子 κ B(NF- κ B)活性缓解高迁移率族蛋白B1和脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应,从而缓解肝损伤^[16]。

在ACLF早期阶段,主要表现为炎症反应及免疫亢进;至晚期阶段则突出表现为免疫耗竭。这一病理过程与中医“正邪相争”理论高度契合:ACLF初期促炎细胞因子大量释放形成炎症风暴,属“邪盛”表现;而机体免疫细胞产生的抑炎细胞因子及调节因子维持平衡,则属“正气”作用^[17]。中医认为ACLF早期湿热疫毒内侵脾胃,熏蒸肝胆,邪盛正实,正邪交争剧烈而表现为全身炎症风暴,治疗当以清热解毒、凉血化瘀为主,可有效减轻肝功能损伤、降低炎症介质水平,减少感染风险及并发症发生^[18];随着疾病进展,正气渐虚,免疫功能耗竭,转为正虚邪恋的虚实夹杂证,可见气虚、阴虚或阳虚表现,

治疗宜扶正祛邪并举,通过调节免疫平衡改善肝衰竭进程^[19];至终末期则出现多脏器功能衰竭,脾肾阳虚,阴竭阳脱,当急予扶正固脱,并考虑尽快行肝移植治疗。

ACLF患者多发生于肝硬化基础上。肝衰竭会加重原有门静脉高压,在此过程中,肠道屏障受损、肠道菌群失调及肠源性内毒血症是ACLF的重要病理特征。肠道与肝脏通过门静脉系统相互联系,形成“肝-肠轴”^[20]。中医理论认为肠道菌群功能与脾脏密切相关,肠道菌群具有调节代谢和免疫功能^[21];而脾主运化水谷精微,其功能失调表现为腹泻、便溏、食欲减退、腹胀等症状,这些表现与肠道菌群失调的临床表现高度一致^[22]。因此,ACLF患者的肠道菌群失调可视为脾虚的表现之一。《金匱要略》指出:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。ACLF患者肝功能失调,肝失疏泄,肝病及脾,导致脾胃运化失常,湿邪内生,进一步加重脾虚;同时,ACLF早期大量使用寒凉药物也会损伤脾阳。故在ACLF辨证论治中,应重视脾虚病机,治疗时可酌情使用益气健脾温阳药物。

2 与传统黄疸多阳黄不同,ACLF黄疸多为虚实夹杂,非阳黄证比例较高

ACLF多以黄疸论治。黄疸分类始见于《金匱要略·黄疸病》,分为黄疸、谷疸、酒疸、女劳疸和黑疸。《诸病源候论》与《圣济总录》将黄疸危重证候称为“急黄”,并提出“阴黄”证型。元代罗天益《卫生宝鉴·发黄》系统完善了阳黄与阴黄的辨证论治体系,沿用至今。清代《沈氏尊生·黄疸》提出“瘟黄”概念,认识到部分黄疸的传染性和危重性。

阳黄发病急骤、病程短、黄色鲜明,属热证实证;阴黄起病缓慢、病程长、黄色晦暗,属寒证虚证。二者可相互转化:阳黄迁延失治或过用苦寒伤脾阳可转为阴黄;阴黄用过温燥伤阴化燥或复感外邪可转为阳黄,但属虚实夹杂证。治疗须明辨阴阳,《临证指南医案·疸》指出“阳主明,治在胃”“阴主晦,治在脾”,均以利小便为要,如《金匱要略·黄疸病》云“诸病黄家,但利其小便”。

与传统黄疸不同,既往黄疸以急性黄疸型肝炎(如甲型、戊型肝炎)为主,病程短,多属阳黄;而ACLF多发生于慢性肝病(尤其肝硬化)基础上,病机复杂,总属虚实夹杂范畴。

20世纪80—90年代,著名肝病专家汪承伯教授提出高胆红素血症的主要病机为“瘀、热”,首创“凉血化瘀法”,重用赤芍治疗高黄疸血症,取得显著疗效。同期,本中心湛宁生教授指出重型肝炎的始发病因为湿热疫毒,核心病机可概括为“毒”“瘀”,其中,毒为致病之因,

瘀为病理之本,二者又互为因果:毒盛致瘀甚,瘀甚又生毒,形成恶性循环。治疗关键在于“解毒化瘀”,创制“解毒化瘀汤”,临床疗效显著。目前,“凉血解毒化瘀法”已成为乙型肝炎相关肝衰竭黄疸的主要治法之一,在中医学界形成共识并广泛应用于临床实践。

近20年临床观察发现,许多ACLF患者经清热利湿、凉血/解毒化瘀等治疗后黄疸消退不明显,且多伴有食欲减退、腹胀、便溏、乏力等症状。在原治疗方案基础上加入健脾温阳药物后,黄疸消退速度明显加快,疾病恢复显著改善^[23-24]。与传统黄疸以阳黄、实证为主不同,ACLF病程较长且多合并肝硬化基础,其黄疸特征与传统黄疸存在显著差异。部分患者黄疸表现难以简单归类为传统“阴黄”或“阳黄”,而是兼具二者特征,呈现“瘀热、湿热和脾虚”虚实夹杂的复杂病机,其中阴黄化比例较高,非单纯阳黄证占比近50%^[25-26]。基于此,笔者提出“阴阳黄”病证概念及“瘀热-湿热-脾虚”三因发病模式(图2)。该模式认为“湿热(毒)、瘀热”属实证,“脾虚”属虚证,三者贯穿疾病全程,但在不同阶段各有侧重:部分阶段以“湿热、瘀热”为主,部分阶段以“脾气/阳虚”为主,形成虚实夹杂的复杂病机。这一认识符合ACLF病程长、黄疸阴阳转化的特点。“阴阳黄”作为ACLF转化过程中的特殊阶段,已被国内学者关注并提出了“介黄”“阴阳间黄”等病证名称^[27-29]。

国内多项研究证实ACLF患者非阳黄证比例显著增加,这一现象在中晚期患者中尤为突出。一项纳入567例HBV-ACLF合并细菌感染患者的中医证候分析研究发现,脾虚证占比最高,其中脾虚兼湿热证和脾虚兼血瘀证最为常见,凸显脾虚在ACLF病机中的关键地位^[30]。一项多中心大规模研究揭示了HBV-ACLF患者证候演变规律:早期以热、湿证素为主,证型多为肝胆湿热证;中期湿、血瘀证素突出,常见肝胆湿热证与气虚血瘀证;晚期则以气虚、阴虚证素为主,证型以气虚血瘀证和肝胆湿热证多见,整体呈现“湿热→血瘀→气血阴阳虚损”

的虚实夹杂、由实转虚演变趋势^[31]。另有研究发现,在HBV-ACLF合并细菌感染患者中,虚实夹杂证候占比显著高于单一证候,其中脾虚兼湿热证最为多见,其次为脾虚兼湿热血瘀证^[32]。国家“十一五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项——慢性重型肝炎证候规律及中西医结合治疗方案研究项目,共纳入HBV-ACLF患者1 058例,归纳出HBV-ACLF的四大证型:肝胆湿热证、气虚血瘀证、肝肾阴虚证和脾肾阳虚证。上述研究表明,HBV-ACLF患者的证候分布具有明显的分期特征,整体遵循由实证向虚实夹杂、最终转虚(湿热→血瘀→气血阴阳亏虚)的演变规律。

3 “湿热-瘀热-脾虚”三因辨治ACLF的效果及机制

2009—2013年,由李筠牵头的国家“十一五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项(2008ZX10005-007),在全国21家医疗机构开展了一项前瞻性、随机对照、多中心临床研究,共纳入511例HBV-ACLF患者,旨在观察慢性乙型重型肝炎(ACLF、慢性肝衰竭)的中医证候分布规律及中西医结合治疗降低病死率的效果,结果显示,中西医结合组48周总体病死率为29.12%,显著低于对照组的45.43%($P<0.01$)^[33]。2012—2016年,笔者中心牵头的国家中医临床研究基地项目行业专项“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”,在13家中心开展随机对照试验,共纳入ACLF患者452例,研究显示:(1)8周病死率为17.08%,较西医综合治疗组(25.14%)降低8.06%;(2)8周黄疸消退率达71.3%,较西医综合治疗组(61.1%)提高10.2%。同时,回顾性分析2012年1月—2015年1月笔者单中心国家中医临床研究基地重点病种项目的100例HBV-ACLF患者临床资料,按COSSH诊断标准重新分组后,非头对头比较显示:中医干预组28天、90天病死率分别为12.19%、29.27%(PP统计)和11.49%、

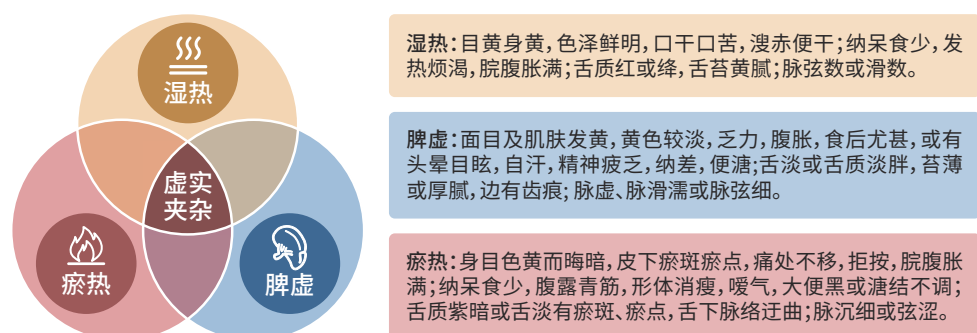


图2 ACLF“瘀热-湿热-脾虚”虚实夹杂三因发病模式

Figure 2 Acute-on-chronic liver failure “stasis-heat-dampness-spleen deficiency” deficiency-excess mixed three-cause pathogenesis model

33.33%(ITT统计),显著低于2018年COSHH研究^[5]报告的HBV-ACLF患者病死率(28天:39.8%、90天:52.2%)^[34]。

证候学研究证实,ACLF病机以虚实夹杂为主,脾气(阳)虚为本,湿热瘀毒为标,三者贯穿疾病全程但呈现动态演变特征。针对不同阶段的病理特点,研究者已开发系列中药方剂,在临床和机制研究方面取得重要进展。

3.1 湿热证候为主的ACLF中医辨治效果及机制 湿热证多见于肝衰竭早、中期,中医病机为外感湿热疫毒之邪,内伤肝脾,致肝失疏泄、脾失健运,湿热壅滞肝胆,外溢肌肤而发黄。主证为目黄身黄,色泽鲜明,或见发热,或身热不扬,或皮肤发痒,口干口苦,溲赤便干;次证为纳呆食少,发热烦渴,脘腹胀满,头晕耳鸣;舌质红或绛,舌苔黄腻;脉弦数或滑数。治法为清热利湿退黄,主方茵陈蒿汤、甘露消毒丹、龙胆泻肝汤、菖蒲郁金汤等。

茵陈蒿汤联合西医治疗可有效改善HBV-ACLF患者肝功能和凝血功能,临床疗效优于单纯西医治疗,安全性良好^[35]。其机制可能与上调树突状细胞Axl表达、抑制肝衰竭大鼠肝脏树突状细胞凋亡有关^[36]。甘露消毒丹可改善ACLF湿热证患者症状,降低TNF- α 和IL-6,减轻炎症反应^[18]。

3.2 瘀热证候为主的ACLF中医辨治效果及机制 瘀热证多见于肝衰竭早、中期,中医病机为ACLF病久致瘀,瘀、热、毒互相交织,胶结难解。主证为身目色黄而晦暗,皮下瘀斑瘀点,痛处不移,拒按,脘腹胀满;次证为纳呆食少,腹露青筋,形体消瘦,暖气,大便黑或溏结不调;舌质紫暗或舌淡有瘀斑、瘀点,舌下脉络迂曲;脉沉细或弦涩。治法为凉血解毒化瘀,主方解毒化瘀方、凉血解毒化瘀汤等。

凉血解毒化瘀类方剂可通过调节外周血CD4⁺T细胞中IL-17/辅助性T细胞17平衡,降低二者表达水平,改善免疫失衡,调节肠道菌群,缓解内毒素血症,保护肠黏膜屏障,降低ACLF并发症发生率和病死率^[37-38];亦可通过下调Toll样受体4/c-Jun氨基末端激酶/NF- κ B通路,改善ACLF大鼠肝功能和炎症反应^[39]。

3.3 脾虚证候为主的ACLF中医辨治效果及机制 脾虚证主要见于肝衰竭中、晚期。因黄疸的基本病机为湿邪,湿为阴邪易阻滞脾胃功能,导致脾虚,起病早期大量寒凉药物的使用亦会加重脾虚,脾虚证候往往与湿热、瘀热兼杂。主证为面目及肌肤发黄,黄色较淡,神疲乏力,腹胀,食后尤甚,或有头晕目眩,自汗,精神疲乏,纳差,便溏;次证为少气懒言,口淡不渴,恶心、呕吐,小便黄;舌淡或舌质淡胖,苔薄或厚腻,边有齿痕;脉虚、脉滑濡或脉弦细。治法为扶正祛邪,主方温阳解毒化瘀方、温阳化浊退黄方、温阳利湿化瘀方、健脾清化方等。

凉血解毒、健脾温阳法治慢性重型肝炎阴阳黄证的疗效优于凉血解毒、清热化湿法^[25]。温阳解毒化瘀方常用于治疗ACLF阴阳黄证,可降低病死率,提高黄疸消退率,改善肠道菌群失调^[23,40-41],其多靶点作用机制包括:改善M1/M2型巨噬细胞免疫失衡,调控IL-10/STAT3信号通路,抑制肠上皮细胞自噬蛋白Beclin1、LC3-II表达以减轻肠黏膜损伤,下调Toll样受体4/NF- κ B信号通路等^[42-43]。

4 ACLF温法辨治的安全性

阳黄属实证、热证,温法是否助阳伤阴化燥、加重黄疸甚至引发变证,是临床关注重点。《黄帝内经》提出“有故无殒”,强调只要药证相符,即使药性峻猛亦可应用。ACLF病机以虚实夹杂为特征,脾气(阳)虚、湿热、瘀毒三者贯穿全程,虽不同阶段各有侧重,但脾虚始终存在。ACLF阳黄与阴黄虽证候不同,但病机相通,体现“异病同治”原则;而急性黄疸型肝炎阳黄多实证,ACLF阳黄属虚实夹杂,则需“同病异治”。

临床研究证实,温法早期干预ACLF,针对核心病机进行治疗,不仅安全且有效。清热利湿法联用附子、白术可提高慢性重型肝炎湿重于热证的疗效,安全性良好^[24]。健脾温阳类药物能显著改善HBV-ACLF患者症状、肝功能及凝血功能,降低促炎因子表达,调节免疫功能,缓解内毒素血症,且安全性高^[44]。

笔者团队通过HBV-ACLF阳黄、阴黄证患者外周血PBMC转录组学研究发现,附子主要成分苯甲酰乌头原碱的作用集中于免疫调节:(1)阳黄证与阴黄证的差异基因表达最小,免疫紊乱趋势一致,均表现为树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等先天免疫细胞丰度升高,CD4⁺、CD8⁺T细胞等获得性免疫细胞丰度降低,自然杀伤、自然杀伤T细胞占比下降,B细胞占比升高,其中阴黄证患者改变更显著;(2)苯甲酰乌头原碱干预后,二者呈现相同变化趋势(先天免疫细胞丰度下降,获得性免疫细胞占比升高),阴黄证恢复更为明显;(3)炎症指标变化趋势一致^[45]。上述发现印证了“异病同治”的科学性。

5 小结与展望

中医药因其疗效突出逐步成为ACLF综合治疗体系的重要组成部分。中医基于黄疸辨证理论,结合ACLF病程特点提出“湿热-瘀热-脾虚”动态病机演变规律,针对不同阶段采用清热利湿、凉血解毒、健脾温阳等法治,临床疗效明显,机制研究显示中医药通过多靶点多通路改善ACLF。与传统“黄疸忌温药”思想不同,健脾温阳类药物在ACLF虚实夹杂证中显示出较高的安全性及增效

潜力,可立足于病机本质酌情使用。然而,ACLF中医研究仍面临以下关键问题:(1)作为临床急危重症,受伦理和实际条件限制,难以开展随机对照试验获取中医干预数据。如何运用真实世界研究等方法获取高质量临床证据是亟待解决的难题;(2)各类健脾益气、温阳通经药物(如白术、黄芪、桂枝、附子等)的适应证、配伍方案、剂量标准、剂型选择、作用机制及不良反应等关键参数仍需深入探索;(3)肝衰竭患者存活后的长期综合管理体系建设尚待完善。未来ACLF的治疗需立足中西医协同优势,以“病证结合、动态干预”为核心,通过基础研究与临床实践的双向转化,实现降低短期病死率、改善预后的终极目标。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张茜茜负责撰写论文;黄玉负责查阅文献;孙克伟负责拟定文章思路,修改并最终定稿。

参考文献:

- [1] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2024 version) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(12): 2371-2387. DOI: 10.12449/JCH241206.
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(2024年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(12): 2371-2387. DOI: 10.12449/JCH241206.
- [2] NGU NLY, FLANAGAN E, BELL S, et al. Acute-on-chronic liver failure: Controversies and consensus[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(2): 232-240. DOI: 10.3748/wjg.v29.i2.232.
- [3] 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, 1437. e1-1437. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [4] 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. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [5] BAJAJ JS, O'LEARY JG, LAI JC, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(2): 225-252. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001595.
- [6] WU TZ, LI J, SHAO L, et al. 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 461-491. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.
- [8] BAJAJ JS, O'LEARY JG, REDDY KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures[J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 250-256. DOI: 10.1002/hep.27077.
- [9] SOLÉ C, SOLÀ 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. DOI: 10.1038/srep32341.
- [10] CLÀRIA J, STAUBER RE, COENRAAD MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1249-1264. DOI: 10.1002/hep.28740.
- [11] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323395.
- [12] ARROYO V, MOREAU R, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2137-2145. DOI: 10.1056/NEJMr1914900.
- [13] FERNÁNDEZ 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240.
- [14] HUANG ZL, GAO ZL. Triple attack of liver failure and its treatment strategy[J]. *J Crit Care Intern Med*, 2014, 20(3): 154-156. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20140304.
黄湛鏊, 高志良. 肝衰竭的三重打击及治疗策略[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(3): 154-156. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20140304.
- [15] LI Q, WANG J, LU MJ, et al. Acute-on-chronic liver failure from chronic-hepatitis-B, who is the behind scenes[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 583423. DOI: 10.3389/fmicb.2020.583423.
- [16] HE LL, CAI Q, LIANG X, et al. ETS2 alleviates acute-on-chronic liver failure by suppressing excessive inflammation[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(4): e28710. DOI: 10.1002/jmv.28710.
- [17] ZHANG HN, CHEN ZW. Present situation and prospect of TCM treatment of systemic inflammatory response syndrome[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2010, 19(7): 1187-1188, 1196. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2010.07.062.
张宏宁, 陈志维. 全身炎症反应综合征的中医药治疗现状及展望[J]. *中国中医急症*, 2010, 19(7): 1187-1188, 1196. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2010.07.062.
- [18] MO XA, JIANG KP, LI JH. A clinical study on change of TNF- α and IL-6 in patients with damp-heat syndrome of HBV associated with acute-on-chronic liver failure treated by Ganlu Xiaodu Dan[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2018, 28(2): 88-89, 100. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.02.007.
莫小文, 蒋开平, 李建鸿. 甘露消毒丹影响慢加急性肝衰竭患者肿瘤坏死因子 α 和白介素6表达的临床研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2018, 28(2): 88-89, 100. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.02.007.
- [19] SONG ZF, PENG J, CHEN B, et al. Effects of clearing and warming method on the expression of Treg/Th17 cytokine in HBV-ACLF patients with non-syndrome of Yang jaundice[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(12): 5687-5691.
宋征福, 彭杰, 陈斌, 等. 清温并用法对HBV-ACLF非阳黄证患者Treg/Th17型细胞因子表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12): 5687-5691.
- [20] LIU GW, ZHAO WX, LI MM, et al. Influence of Jianpi Qinghua decoction drug serum in vitro for patients with acute-on-chronic liver failure in T lymphocytes and cytokines[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2017, 44(4): 748-750, 893. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2017.04.028.
刘光伟, 赵文霞, 李明明, 等. 健脾清化方药物血清对慢加急性肝衰竭患者体外T淋巴细胞及其细胞因子的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(4): 748-750, 893. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2017.04.028.
- [21] ALBILLOS A, de GOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
- [22] ADAK A, KHAN MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4.
- [23] SUN KW, CHEN B, HUANG YH, et al. Clinical observation on chronic severe hepatitis B treated by principles of cooling-blood and detoxifying combined with clearing-heat and resolving-damp or combined with strengthening-pi and warming-Yang[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2006, 26(11): 981-983. DOI: 10.7661/CJIM.2006.11.981.
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. DOI: 10.7661/CJIM.2006.11.981.
- [24] SUN KW, GONG L, CHEN B, et al. Efficacy and safety of Ganluxia-odudan (TCM decoction) treatment in patients with chronic severe

- hepatitis B[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2010, 20(3): 135-137. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2010.03.003.
- 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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2010.03.003.
- [25] SUN KW, CHEN B, HUANG YH, et al. Clinical characteristics of Icterus in patients with chronic severe hepatitis B[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2010, 20(1): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2010.01.003.
- 孙克伟, 陈斌, 黄裕红, 等. 慢性乙型重型肝炎不同黄疸证的临床特点研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2010.01.003.
- [26] PENG J, CHEN B, SUN KW, et al. Retrospective analysis of distribution and evolution characteristics of syndrome dampness heat-blood stasis-spleen deficiency of chronic severe hepatitis B[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2011, 21(3): 135-138. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2011.03.003.
- 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溯性分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(3): 135-138. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2011.03.003.
- [27] ZHAO G. Wang Lingtai's theory of "introducing yellow"[J]. J Tradit Chin Med, 2006, 47(1): 74-75. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2006.01.050.
- 赵钢. 王灵台论“介黄”[J]. 中医杂志, 2006, 47(1): 74-75. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2006.01.050.
- [28] SUN KW. 'Yanghuang-Yinyanghuang-Yinhuang' syndrome differentiation and treatment model for the treatment of liver failure[J]. Liver Doctor, 2023, 2: 45-46.
- 孙克伟.“阳黄-阴黄-阴黄”辨证论治模式治疗肝衰竭[J]. 肝博士, 2023, 2: 45-46.
- [29] LI HM. Evolution rule of jaundice syndromes in chronic severe hepatitis B[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2009, 19(3): 148-150. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2009.03.008.
- 李瀚雯. 慢性重型肝炎黄疸证候演变规律[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(3): 148-150. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2009.03.008.
- [30] ZHU YY, LIANG S, ZHOU B. Feature analysis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure with bacterial infection and its distribution rules of traditional Chinese medicine syndrome[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2023, 45(6): 970-973. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.06.021.
- 朱妍妍, 梁爽, 周波. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者的特征及中医证候分布特征分析[J]. 河北中医, 2023, 45(6): 970-973. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.06.021.
- [31] 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 multicenter 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.
- [32] CHEN B, ZHANG L, PENG J, et al. Retrospective study of clinical features and traditional Chinese medicine syndrome characteristics on HBV-ACLF patients with bacterial infection[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(2): 39-44. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200224.
- 陈斌, 张丽, 彭杰, 等. 乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭细菌感染临床特点及中医证候回顾性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 39-44. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200224.
- [33] LI J, WANG LF, LI FN, et al. Multi-regional and multi-center randomized controlled study of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of acute-on-chronic (subacute) liver failure[C]. The 4th National Academic Conference on Infectious Diseases of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Shanghai, 2012: 1.
- 李筠, 王立福, 李丰衣, 等. 中西医结合治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭多地域多中心随机对照研究[C]. 全国第4届中西医结合传染病学术会议. 上海, 2012: 1.
- [34] TU YL, SUN KW. Analysis of the therapeutic effect of HBV-ACLF intervention based on the "Yang Jaundice-Yin-Yang Jaundices-Yin Jaundice" syndrome differentiation and treatment model[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2024, 32(3): 195-202. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.03.
- 涂雨落, 孙克伟. 基于“阳黄-阴黄-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.
- [35] JIANG ZR, XU JH, ZOU M, et al. Observation on the efficacy of Yinchenhao decoction combined with Western medicine in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2024, 33(1): 139-141. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.01.036.
- 蒋兆荣, 徐继红, 邹梅, 等. 茵陈蒿汤联合西医治疗HBV相关慢加急性肝衰竭的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2024, 33(1): 139-141. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.01.036.
- [36] CAO CL, SUN KW, HU L, et al. Yinchenhao decoction upgrate Axl to inhibit apoptosis of dendritic cells of acute-onchronic liver failure rats[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2015, 25(2): 95-98, 131. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.02.011.
- 曹承楼, 孙克伟, 胡莉, 等. 茵陈蒿汤上调树突状细胞Axl抑制慢加急性肝衰竭大鼠肝脏树突状细胞凋亡[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(2): 95-98, 131. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.02.011.
- [37] LONG FL, CHEN XM, WANG N, et al. Based on the expression ratio of IL-17 in CD4⁺T cells, the effect of Jiedu Huayu Granule on the prognosis of chronic acute liver failure was observed[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(4): 796-798. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.04.010.
- 龙富立, 陈小明, 王娜, 等. 基于IL-17在CD4⁺T细胞表达比例观察解毒化瘀颗粒对慢加急性肝衰竭预后干预的研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 796-798. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.04.010.
- [38] WANG N, WANG S, TANG N, et al. A detoxification and stasis-resolving granules-dominated combination therapy in patients with hepatitis B acute-on-chronic liver failure[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2014, 24(4): 207-209. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.04.005.
- 王娜, 王沙, 唐农, 等. 以解毒化瘀颗粒为主导中西医结合治疗乙型慢加急性肝衰竭的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(4): 207-209. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.04.005.
- [39] LIU ZF, ZHOU W, LI ZT, et al. Liangxue-Jiedu decoction alleviates acute-on-chronic liver failure by inhibiting TLR4/JNK/NF- κ B signaling pathway[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2024, 32(8): 1032-1038.
- 刘政芳, 周文, 李振挺, 等. 基于TLR4/JNK/NF- κ B通路探讨凉血解毒化瘀方治疗慢加急性肝衰竭的作用机制[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 1032-1038.
- [40] CHEN B, HUANG YH, GONG L, et al. Clinical comparison of strengthening spleen and warming Yang and clearing heat and removing dampness in treating chronic severe hepatitis after plasma replacement[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2008, 18(6): 368-370. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2008.06.021.
- 陈斌, 黄裕红, 龚磊, 等. 健脾温阳与清热化湿法治疗血浆置换术后慢性重型肝炎的临床比较[J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18(6): 368-370. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2008.06.021.
- [41] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2014.04.007.
- [42] DU S, WANG J, CHEN B, et al. Effect of Wenyang Jiedu Huayu Granule on TLR4 mRNA, TNF- α and hepatocyte apoptosis in IETM rats with hepatic failure[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(2): 26-32. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200222.
- 杜珊, 王杰, 陈斌, 等. 温阳解毒化瘀颗粒对肝衰竭IETM大鼠TLR4 mRNA, TNF- α 及肝细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 26-32. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200222.
- [43] CHEN B, WANG J, PENG J, et al. Effect of Wen-Yang Jie-du Hua-yu granules on TLR4 and NF- κ B expression of rat hepatic failure model with intestinal endotoxemia[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2013, 15(5): 818-824.

陈斌, 王杰, 彭杰, 等. 温阳解毒化痰颗粒对肝衰竭肠源性内毒素血症大鼠TLR4、NF- κ B表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(5): 818-824.

[44] ZHANG XJ, GUO R, ZHANG YQ, et al. Effect of Wenyang Lishi Huayu decoction on early serum endotoxin and inflammatory factors in patients with HBV-related chronic and acute liver failure[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2022, 31(1): 38-41. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.01.009.

张修举, 郭瑞, 张引强, 等. 温阳利湿化痰方对乙肝相关慢加急性肝衰竭患者早期血清内毒素和炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(1): 38-41. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.01.009.

[45] MA Y, SUN KW. Effect of Benzoylaconitine on peripheral blood dendritic cells in patients with HBV-ACLF of YaHS or YiHS[J]. Informat Tradit Chin Med, 2023, 40(5): 39-44, 50. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230506.

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. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230506.

收稿日期: 2025-04-04; 录用日期: 2025-05-02

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: ZHANG QQ, HUANG Y, SUN KW. Syndrome evolution of acute-on-chronic liver failure and ideas for diagnosis and treatment[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(6): 1008-1015.

张茜茜, 黄玉, 孙克伟. 慢加急性肝衰竭的证候演变及证治思路[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(6): 1008-1015.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Gut | 里程碑式突破! 水稻“种出”人血清白蛋白临床试验成功

人血清白蛋白(HSA)是维持血浆渗透压的关键蛋白,自20世纪40年代以来一直依赖人类血浆提取。然而,血浆来源的HSA(pHSA)始终面临供应短缺、潜在病原体污染风险以及分配不均等问题。禾元生物致力于利用水稻胚乳细胞基因特异性高效表达平台进行系列产品的研发,已建立我国植物源生物药(PMP)的完整产业化体系和水稻胚乳细胞蛋白质表达平台(OryzHiExp)、蛋白质纯化平台(OryzPur),形成专注于植物体系的药物研发、产品开发的国际知名生物医药体系。目前,禾元生物已成功研发以植物源重组人血清白蛋白注射液(OsrHSA injection)为代表的一系列PMP产品,并陆续进入临床试验阶段。

2025年6月24日,吉林大学第一医院牛俊奇、高沿航作为共同第一作者在Gut发表研究成果,本研究联合我国22个医疗中心的研究团队,首次采用水稻(Oryza sativa)表达系统生产OsrHSA,并完成全球首个OsrHSA vs pHSA的随机双盲对照临床试验。本研究为多中心、随机、双盲、阳性对照、非劣效性II期临床试验,共纳入220例失代偿期肝硬化患者(血清白蛋白 ≤ 30 g/L)。实验组($n=175$)干预措施为OsrHSA,对照组($n=45$)干预措施为pHSA;4:1随机分配至10 g/d或20 g/d剂量组。每日静脉注射,直至血清白蛋白 ≥ 35 g/L或最长14天,随访2周。主要终点为血清白蛋白达标率(非劣效性界值 <-0.20);次要终点包括安全性、免疫原性及临床指标改善。OsrHSA生产过程严格遵循国际规范,水稻种植符合GAP良好农业规范,最终药物纯度达99.999 9%,且无表面活性剂残留。通过X射线晶体学和冷冻电镜证实其结构与pHSA完全一致。

研究结果显示,OsrHSA组血清白蛋白 ≥ 35 g/L达标率为76%(130/171),pHSA组为75.6%(34/45),差异为0.5%(97.5%CI下限为-0.119),满足非劣效性标准。20 g剂量下,OsrHSA组与pHSA组达标中位时间均为6天;10 g剂量下,OsrHSA组达标中位时间更快(9天 vs 12天,但无统计学差异)。安全性方面,未出现 >6 倍的抗药物抗体(ADA)或抗宿主细胞蛋白(HCP)抗体升高,过敏反应发生率与pHSA相当(3.9% vs 4.4%)。OsrHSA组与pHSA组的严重不良事件发生率相似(7.4% vs 2.2%),且均与药物无关。唯一死亡病例(上消化道出血)发生于OsrHSA组,但判定与基础疾病相关。胶体渗透压、腹围、体质量变化等次要终点两组间无显著差异。随访期间,患者血清白蛋白水平稳定,未见反弹。

本研究是全球首个证实植物表达系统可规模化生产治疗性蛋白的临床研究,展现了OsrHSA的独特优势:(1)低成本:每公斤糙米可产20 g OsrHSA,仅需1万英亩稻田即可年产300吨OsrHSA,可显著降低中低收入国家的获取门槛。(2)安全性:水稻蛋白人类食用历史悠久,免疫原性低于酵母或动物细胞来源产品。这一里程碑式的技术突破,使水稻从主食变身“制药工厂”,将重塑重组蛋白药物标准,有望解决血浆短缺和分配不均这一临床关切,为全球白蛋白供应提供革命性解决方案。

摘译自 NIU J, GAO Y, WANG G, et al. Rice-derived recombinant human serum albumin as an alternative to human plasma for patients with decompensated liver cirrhosis: A randomised, double-blind, positive-controlled and non-inferiority trial[J]. Gut, 2025. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335577. [Online ahead of print]

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科牛俊奇 高沿航 报道)