

中西药合用治疗肝硬化腹水血瘀水停证 40 例临床研究

余松 张颖

(湖州市第一人民医院,浙江湖州 313000)

摘要 目的:观察西医常规疗法联合中药化瘀逐水颗粒治疗肝硬化腹水血瘀水停证的临床疗效。方法:选取 80 例肝硬化腹水患者随机分为治疗组和对照组各 40 例,对照组采用西医常规方法治疗,治疗组在对照组基础上联合中药化瘀逐水颗粒治疗,2 组均治疗 4 周后进行疗效观察。结果:治疗组总有效率 85.0%,明显高于对照组的 72.5% ($P<0.01$);2 组治疗后肝功能指标 ALT、AST、TBIL、ALB 水平均较治疗前显著改善,其中治疗组 ALB 水平明显高于对照组 ($P<0.05$);2 组治疗后腹水量均较治疗前明显减轻 ($P<0.001$),且治疗组腹水量减少程度明显优于对照组 ($P<0.05$)。结论:化瘀逐水颗粒联合西药治疗肝硬化腹水血瘀水停证可显著提高综合疗效,改善肝功能,减轻腹水程度。

关键词 肝硬化腹水 血瘀水停 化瘀逐水颗粒 中西医结合疗法 肝功能

中图分类号 R575.205

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2017)08-0028-03

肝硬化腹水是肝硬化失代偿期最突出的临床表现之一,大量腹水可造成患者腹胀及饮食、呼吸与行动困难,严重影响患者生活质量及预后,并可增加腹腔感染、肾功能衰竭等并发症的风险。有研究表明,与代偿期肝硬化相比,合并腹水的患者病死率明显升高,1 年病死率约 15%,而 2 年病死率高达 44%,且肝硬化腹水患者中有 5%~10% 会发展为顽固性腹水^[1-2]。化瘀逐水颗粒是我院感染科临床工作中总结出的经验方,课题组在前期进行了小样本的预试验,疗效满意。基于此,本研究拟对其改善肝硬化腹水患者的肝功能指标、消退腹水及提高综合疗效的作用进行大样本临床研究,为其应用于肝硬化腹水的临床治疗提供循证医学依据,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为 2015 年 7 月至 2016 年 12 月期间我院感染科住院的慢性乙型病毒性肝炎失代偿期肝硬化腹水患者,采用随机数字表法分为 2 组。治疗组 40 例:男 27 例,女 13 例;年龄 37~69 岁;病程 3~12 年;腹水出现时间为 0.5~3 年。对照组 40 例:男 25 例,女 15 例;年龄 39~70 岁;病程 2~13 年;腹水出现时间为 0.5~3.5 年。2 组患者在性别、年龄、病程等一般资料比较无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断参照第 8 版《内科学》^[3] 中的失代偿期肝硬化诊断标准。中医诊断参照《肝硬

化腹水中医诊疗规范专家共识意见》^[4] 中血瘀水停证证候诊断标准。主症:(1)腹大如鼓,腹壁青筋暴露;(2)胁肋刺痛,固定不移;(3)舌紫红或有瘀斑,苔白润。次症:(1)脘腹胀满,嗳气,纳差;(2)口渴不欲饮;(3)面色黧黑,面颈胸臂有丝状血痣,肌肤甲错;(4)脉细涩。具备主症 2 项加次症 2 项即可诊断。

1.3 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准;(2)中度以上腹水程度;(3)年龄 18~70 岁之间;(4)志愿参与本临床研究并签订知情同意书。

1.4 排除标准 (1)年龄大于 70 岁,或妊娠及正准备妊娠的妇女;(2)合并有心、脑、肾等其他器官严重原发性疾病者;(3)有严重恶心呕吐、纳差症状,以及合并有上消化道出血、重型肝炎、肝性脑病、原发性肝癌、肝肾综合征、糖尿病、血液系统疾病者;(4)其他原因如癌性、心源性、肾源性、结核性等导致腹水的患者;(5)凝血酶原时间活动度低于 40% 和(或)总胆红素 $\geq$ 正常上限 10 倍以上者;(6)合并有精神、心理疾患;(7)对本试验中药物过敏者。

1.5 剔除标准 不符合纳入标准,依从性较差,不能按规定用药者,中途病情加重、必须采取紧急措施,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效判断者。

2 治疗方法

2.1 对照组 采取西医常规方法治疗。即在休息、合理饮食的基础上,给予以下治疗:(1)纠正水电解质紊乱及酸碱失衡;(2)积极治疗原发病(抗病毒),

基金项目:湖州市科学技术局公益性技术应用研究(2015GYB03)

予恩替卡韦分散片(0.5mg/片,江苏正大天晴药业)口服,每日1片;(3)护肝治疗,予还原型谷胱甘肽(1.5g/支,重庆药友制药有限公司)1.5g加入0.9%氯化钠注射液100mL静滴,每日1次。转氨酶升高者,予复方甘草酸苷[40mg/支,卫材(中国)药业有限公司]120mg加入5%葡萄糖注射液100mL静滴,每日1次,转氨酶恢复正常后停药;胆红素升高者,予腺苷蛋氨酸(0.5g/支,意大利雅培制药)1.0g加入0.9%氯化钠注射液100mL静滴,每日1次,胆红素恢复正常后停药;血清白蛋白低于30g/L者,予20%人血白蛋白(10g/瓶,奥克特玛玛药剂生产有限公司)10g静滴,每日1次,血清白蛋白 $\geq$ 30g/L后停药。(4)利尿治疗:予螺内酯(20mg/片,江苏亚邦药业)口服,每次1片,每日3次;呋塞米(20mg/片,江苏正大丰海制药有限公司)口服,每日1片。腹水消退后可逐渐减量停药。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用中药化痰逐水颗粒口服。化痰逐水颗粒方药组成:当归12g,丹参12g,赤芍12g,三七3g,桂枝3g,茯苓9g,猪苓9g,泽泻9g,大腹皮9g,车前草9g,黄芪9g,白术9g,白芍6g,甘草3g(本方中药物均为中药配方颗粒,由江苏天江药业有限公司生产)。药物由我院中药房统一提供,每日1剂,分早晚2次温水冲服,每次200mL。

2组患者均接受4周的药物治疗,治疗后统计结果,评价疗效及观察药物的安全性。

2.3 治疗过程中的风险与防范 治疗前向患者详细告知可能出现的各种突发意外状况,签署知情同意书。若治疗过程中出现严重恶心呕吐、过敏反应、出血、急性肝肾功能衰竭等突发状况,应立即停止服用中药,中止临床试验,予对症止呕,抗过敏,止血,甚则抢救肝肾功能衰竭等治疗。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 临床症状 观察乏力、纳差、恶心、腹胀、胁痛、黄疸、少尿、黑便等症状。每3日评估并记录1次。

3.1.2 肝功能指标 包含谷丙转氨酶(ALT,正常值7~40IU/L)、谷草转氨酶(AST,正常值13~35IU/L)、总胆红素(TBIL,正常值2~25 μ mol/L)、血清白蛋白(ALB,正常值40~55g/L),于治疗前后每周检测并记录1次。

3.1.3 腹水B超 患者在检查当日清晨空腹,由我院B超室专人在同一部位进行检查,

均在超声检查过程中随机测量3次,取其平均值。腹水B超评定标准:将B超显示的腹水量(右侧卧位脐部前后径)分为4个等级:无,轻度 $<$ 4.0cm,中度4.0~8.0cm,重度 $>$ 8.0cm。治疗前后每周检查并记录1次^[5]。

3.1.4 安全性指标 血、尿、粪三大常规、凝血功能、肾功能、电解质,每周检测记录1次。乙肝DNA定量、心电图,于治疗前后各检测记录1次。

3.2 疗效评定标准 综合疗效评定参照2011年中国中西医结合学会消化病专业委员会修订的《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》^[6]制定。显效:腹水及肢体水肿完全消失,B超检查为阴性,主要症状消失,辅助检查见肝功能主要指标ALT、AST、TBIL、DBIL、ALB等完全或者基本恢复正常、肝纤维指标明显好转;有效:腹水及肢体水肿大部分消退,B超检查腹水量减少 $\geq$ 50%,主要症状减轻,体检时腹部可叩及轻度移动性浊音,肝功能主要指标ALT、AST、TBIL、DBIL等降低 $\geq$ 50%;无效:腹水量无减少,甚至增加,症状无改善,甚至加重,病情出现恶化或多种并发症。

3.3 统计学方法 本研究数据采用SPSS 17.0软件包进行处理,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 治疗组40例,显效4例,有效30例,无效6例,总有效率85.0%;对照组40例,显效2例,有效27例,无效11例,总有效率72.5%。2组总有效率比较具有高度显著性差异($P<0.01$),治疗组综合疗效明显优于对照组。

3.4.2 2组临床症状及用药安全性 2组患者经4周的治疗,乏力、腹胀等症状较前均有一定程度的缓解,治疗过程中未出现严重的恶心呕吐,无呕血、黑便,无黄疸进行性加重,无少尿等。且治疗过程中2组患者均未出现明显的血三系下降、HBV-DNA定量值反弹、凝血功能减退、肾功能衰竭、严重电解质紊乱、严重心律失常、过敏反应、消化道出血等并发症。

3.4.3 2组肝功能指标比较 治疗后,2组患者ALT、

表1 治疗组与对照组治疗前后肝功能指标比较

组别	时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)
治疗组 (n=40)	治疗前	112.93 $\pm$ 37.37	105.53 $\pm$ 37.57	43.09 $\pm$ 11.13	29.94 $\pm$ 3.05
	治疗后	31.23 $\pm$ 10.56*	28.88 $\pm$ 10.14*	22.46 $\pm$ 5.59*	36.14 $\pm$ 3.71**
对照组 (n=40)	治疗前	113.83 $\pm$ 37.24	110.49 $\pm$ 36.26	43.29 $\pm$ 11.68	30.73 $\pm$ 3.62
	治疗后	34.00 $\pm$ 12.51*	31.20 $\pm$ 11.93*	23.03 $\pm$ 7.24*	31.51 $\pm$ 3.78*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

AST、TBIL、ALB 水平均较治疗前明显改善($P<0.05$),且治疗组 ALB 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

3.4.4 2 组腹水程度比较 治疗后,2 组患者的腹水程度均较治疗前明显减轻($P<0.001$),且治疗组的腹水减轻程度明显优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后腹水程度比较

组别	时间	无	轻度	中度	重度	χ^2	P
治疗组 ($n=40$)	治疗前	0	3	12	25	53.245	<0.001
	治疗后	5	30	4	1		
对照组 ($n=40$)	治疗前	0	5	14	21	20.883	<0.001
	治疗后	2	20	13	5		

注:治疗后治疗组与对照组比较, $\chi^2=10.717$, $P=0.013$ 。

4 讨论

肝硬化属于现代医学病名,中医学中并无此称谓。根据肝硬化的肝功能减退和门脉高压所引起的主要症状和体征,以及该病不同程度的病变和临床表现,可归属于中医学“胁痛”“积聚”“臌胀”等范畴。肝硬化腹水是肝硬化失代偿期常见的临床表现,属肝硬化病变的晚期阶段,从其主要症状来看,可归属于中医学“臌胀”范畴。气滞、血瘀、水停是形成臌胀的基本病理因素,病理特点为本虚标实^[7]。在治疗上应采取标本兼顾、攻补兼施。标实为主者,当根据气、血、水的偏盛,分别采用行气、活血、祛湿利水或暂用攻逐之法,同时配以疏肝健脾;本虚为主者,当根据阴阳的不同,分别采取温补脾肾或滋养肝肾法,同时配合行气活血利水。

化瘀逐水颗粒是我们依据臌胀的基本病因病机理论立方,突出重点,针对病程中的关键病理环节施治。方中当归、三七、丹参、赤芍活血化瘀、养血止血,共为君药;桂枝、茯苓、猪苓、泽泻、大腹皮、车前子温阳行气、引水下行,黄芪、白术健脾益气,为臣药;白芍、甘草柔肝、调和众药,共为佐使药。方中药物配伍合理,以化瘀行水为主,兼顾健脾疏肝,起祛邪扶正的作用。现代医学研究也证实方中药物对肝硬化的病理进展有改善作用。例如,丹参是有效的抗氧化剂,能够减少肝细胞和肝星状细胞(HSC)的氧化损伤并抑制活性氧(ROS)的堆积,同时还可以通过抑制 Jun 氨基末端激酶(JNK)磷酸,从而抑制肝细胞纤维化^[8]。茯苓的主要成分为萜类化合物、甾体化合物、多糖类化合物、蛋白质等^[9],研究发现茯苓的保肝作用可以提高大鼠肝脏再生能力^[10]。黄芪可保护肝脏的粗面内质网免受损伤,且可增加其含量,并能增加细胞内核糖核酸的含量,抑制 RNA 的活性,促进肝脏蛋白质的更新,其成分中的黄芪皂苷可减慢肝纤维化的发展速度^[11]。黄芪提取物可有效减缓大鼠中毒性肝纤维化的进程,其保肝作用

与其抑制 HA 和 TNF- α 的生成有关^[12]。

我国是慢性病毒性肝炎大国,随着人们生活水平的提高,脂肪肝、酒精肝患者日益增多,因长期服用药物而造成肝脏病变的患者也逐年增加,这些肝脏疾病会进一步发展成为肝硬化,对患者的健康状况和生命构成极大的威胁。中医药治疗在促进腹水消退、预防腹水复发等方面具有重要作用^[4]。本研究采用西医常规方法联合中药化瘀逐水颗粒治疗肝硬化腹水血瘀水停证患者,结果显示可显著改善临床症状,且安全性良好,在提高综合疗效、改善肝功能指标、消退腹水等方面均优于单用西医常规方法,值得临床应用和推广。

参考文献

- [1] RUNYON B A.Management of adult patients with ascites due to cirrhosis:An update[J].Hepatology,2009,49(6):2087.
- [2] WONG F.Management of ascites in cirrhosis[J].J Gastroenterol Hepatol,2012,27(1):11.
- [3] 葛均波,徐永健.内科学.8 版[M].北京:人民卫生出版社,2013:421.
- [4] 中华中医药学会脾胃病分会.肝硬化腹水中医疗规范专家共识意见[J].北京中医药,2012,31(11):868.
- [5] 刘庆彬,杨世忠.活血消水汤治疗肝硬化腹水 30 例[J].中国中西医结合消化杂志,2007,15(3):195.
- [6] 中国中西医结合学会消化疾病专业委员会.肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合杂志,2011,31(9):1171.
- [7] 田德禄,蔡淦.中医内科学[M].上海:上海科学技术出版社,2006:273.
- [8] PARK E J,ZHAO Y Z,KIM Y C,et al.PF2401-SF,standardized fraction of Salvia miltiorrhiza and its constituents, tanshinone I,tanshinone IIA,and cryptotanshinone,protect primary cultured rat hepatocytes from bile acid-induced apoptosis by inhibiting JNK phosphorylation[J].Food Chem Toxicol,2007,45(10):1891.
- [9] 沈玉萍,李军,贾晓斌.中药茯苓化学成分的研究进展[J].南京中医药大学学报,2012,28(3):297.
- [10] 刁铁成.茯苓药理作用的初步研究[J].中医临床研究,2015,7(8):23.
- [11] GUI S Y,WEI W,WANG H,et al.Effects and mechanisms of crude astragalosides fraction on liver fibrosis in rats[J].J Ethnopharmacol,2006,103(2):154.
- [12] 李成浩,张红英.黄芪提取物对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(20):217.

第一作者:余松(1986—),男,医学硕士,住院医师,从事中西医结合诊治肝脏疾病临床研究。
448727989@qq.com

收稿日期:2017-03-12

编辑:傅如海 岐 轩