

● 临床论著 ●

芪兰颗粒治疗肝硬化腹水 80 例疗效观察

刘红虹, 赵平, 赵艳玲, 靳雪源, 程勇前, 闫涛, 卿松, 王建军, 吴亮

(中国人民解放军第302医院, 北京, 100039)

[摘要] 目的: 观察芪兰颗粒治疗气虚血瘀、水湿停滞型肝硬化腹水的临床疗效。方法: 将符合诊断标准的肝硬化腹水患者 80 例随机分为 2 组各 40 例, 对照组单纯采用利尿剂治疗, 治疗组在对照组基础上加用芪兰颗粒治疗, 疗程均为 4 周, 比较 2 组临床疗效。结果: 总有效率治疗组为 90.00%, 对照组为 75.00%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组白蛋白 (ALB)、胆碱酯酶 (CHE) 水平上升, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AGT)、总胆红素 (TBiL) 水平下降, 与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 芪兰颗粒联合利尿剂治疗气虚血瘀、水湿停滞型肝硬化腹水较单用利尿剂更有效。

[关键词] 肝硬化腹水; 气虚血瘀证; 水湿停滞证; 芪兰颗粒

[中图分类号] R259.752 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.001

Clinical effect of Qilan granules in treatment of cirrhotic ascites: An analysis of 80 cases

LIU Hong-hong, ZHAO Ping, ZHAO Yan-ling, JIN Xue-yuan, CHENG Yong-qian,

YAN Tao, QING Song, WANG Jian-jun, WU Liang

(302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical effect of Qilan granules in the treatment of cirrhotic ascites with Qi deficiency with blood stasis and water-dampness stagnation. Methods: A total of 80 patients with cirrhotic ascites who met the diagnostic criteria were randomly divided into treatment group and control group, with 40 patients in each group. The patients in the control group were given diuretic alone, and those in the treatment group were given Qilan granules in addition to the treatment in the treatment group. The course of treatment was 4 weeks for both groups, and clinical outcome was compared between the two groups. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group (90.00% vs 75.00%, $P < 0.05$). After treatment, the treatment group had significant increases in albumin and cholinesterase and significant reductions in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and total bilirubin, and there were significant differences between the treatment group and the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion: Compared with diuretic alone, Qilan granules combined with diuretic have a better clinical effect in the treatment of cirrhotic ascites with Qi deficiency with blood stasis and water-dampness stagnation.

Key words: cirrhotic ascites; Qi deficiency with blood stasis; water-dampness stagnation; Qilan granules

腹水是肝硬化最常见的并发症, 腹水的出现预示着肝硬化进入失代偿期, 预后不良。肝硬化腹水患者 1 年病死率约为 15%, 5 年病死率高达 44%, 积极治疗腹水对于阻止肝硬化病情进展有重要的临床意义。西医治疗肝硬化腹水主要为利尿药物和手术疗法, 但 20% ~ 30% 的患者会发生利尿剂抵抗, 而且利尿剂存在诸多毒副作用, 如螺内酯和呋

塞米联合使用可能导致肾功能不全, 呋塞米可引起低钾、低氯性碱中毒, 低钠血症以及血容量不足, 长期使用螺内酯则会导致男性乳房发育等。手术治疗亦存在局限性和诸多弊端, 如 TIPS 手术禁用于肝性脑病、心功能不全、年龄超过 70 岁、Child-Pugh 评分超过 12 分的患者; 且行 TIPS 术后, 由于大量的门静脉血直接分流入腔静脉内, 造成肝脏缺血萎

缩,导致诱发或加重肝功能下降,增加肝衰竭和肝性脑病的发病率^[1-2]。笔者观察 80 例中等量腹水的气虚血瘀、水湿停滞型肝硬化患者,将其分为 2 组,分别采用利尿剂和利尿剂联合芪兰颗粒治疗评价其临床疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 80 例均为我院 2014 年 10 月至 2015 年 10 月收治的气虚血瘀、水湿停滞型肝硬化腹水住院患者,其中男 35 例,女 45 例;年龄 31 ~ 60 岁,平均(52.30 ± 8.49)岁;病程 9 个月至 10 年。将其用数字随机方法分为治疗组和对照组各 40 例,2 组患者性别、年龄、职业、文化程度、病程、病情等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《病毒性肝炎防治方案》^[3]中肝硬化的诊断标准。有明显肝功能异常及失代偿征象,如 ALB < 35g/L,或 A/G < 1.0,明显黄疸,TBil > 35mmol/L,ALT 和 AST 高,凝血酶原活动度 < 60%。腹部 B 超检查提示有腹腔积液。

1.2.2 中医辨证标准 符合《肝硬化临床诊断中医辨证和疗效评定标准》^[4]中水鼓气虚血瘀、水湿停滞证辨证的标准。

1.3 排除标准 (1)2 周内曾发生感染、消化道出血、肝性脑病或肝肾综合征等严重并发症;(2)合并有恶性肿瘤引起的腹水;(3)合并有心血管、肾脏和造血系统等严重原发性疾病及精神病;(4)酗酒或吸毒;(5)妊娠或哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 对照组 予利尿剂治疗。口服螺内酯片(杭州民生药业集团有限公司生产,批准文号:国药准字 H33020070),40mg/次,2 次/d;口服呋塞米片(天津力生制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H12020163),20mg/次,2 次/d。

2.2 治疗组 予利尿剂联合芪兰颗粒治疗。利尿剂药物及用量用法同对照组。芪兰颗粒由黄芪

15g、泽兰 15g、茯苓 20g、当归 10g、大腹皮 15g、防己 10g 等药物组成。乏力加党参;纳差加鸡内金、焦神曲、焦山楂、焦麦芽;肝区不适加醋柴胡、芍药;便秘加大黄、枳实;黄疸加茵陈、栀子、赤芍;腰膝酸软加川牛膝、楮实子;畏寒加桂枝、附子。药物统一由我院调配颗粒剂,口服,1 袋/d,分 2 次服用。

2 组患者均常规使用西药保肝药,低蛋白血症者酌情补充人血白蛋白;肝功异常者,使用异甘草酸镁注射液。观察周期均为 4 周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 观察 2 组患者治疗前后乏力、腹胀、双下肢水肿等临床症状的改善;检测治疗前后生化学指标:TBil、ALT、AST、Alb。CHE 及尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、电解质(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^-)、血糖、血尿常规、凝血功能。

3.2 疗效标准 参照“肝硬化中西医结合诊疗方案”^[5]制定。显效:全身症状明显好转,肝肾功能、电解质正常,腹部 B 超检查腹水阴性,稳定 1 个月以上;有效:全身症状好转,肝肾功能改善,电解质稳定,腹部 B 超检查少量腹水;无效:全身症状变化不明显或加重,肝肾功能无改善,电解质不稳定,腹部 B 超提示中等以上腹水。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件,计数资料采用独立样本 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果 所有入组患者无 1 例接受肝移植,故治愈率均为 0。无 1 例出现肾功能不全,尿常规正常。

3.4.1 2 组综合疗效比较 治疗组显效 10 例,有效 26 例,总有效率为 90.00%;对照组显效 7 例,有效 23 例,总有效率为 75.00%,2 组总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.4.2 2 组治疗前后肝功能指标比较 2 组治疗前各项指标均无统计学差异,治疗后治疗组 TBil、ALT、AST 水平明显下降,ALB、CHE 水平明显上升,与对照组比较,差异均有统计学意义。(见表 1)

表 1 2 组治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TBil(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)
治疗组	40	治疗前	35.06 ± 31.85	31.07 ± 18.95	50.38 ± 33.49	28.50 ± 9.98	2871.00 ± 1243.04
		治疗后	29.69 ± 19.50 ^a	26.00 ± 14.14 ^b	39.20 ± 16.31 ^b	31.28 ± 4.64 ^b	3107.40 ± 1389.45 ^b
对照组	40	治疗前	45.86 ± 42.07	32.50 ± 19.41	53.93 ± 30.12	28.40 ± 6.13	2785.00 ± 1530.58
		治疗后	54.25 ± 66.31	39.23 ± 33.92	54.73 ± 32.00	28.70 ± 6.03	2364.80 ± 1047.89

注:与对照组治疗后比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$ 。

4 讨 论

肝硬化腹水形成的机制尚未完全阐明。目前认为与门静脉压增高、血浆胶体渗透压降低、肾脏及内分泌因素、抗利尿激素及心钠素增加、雌激素灭活功能减弱以及其他内分泌因素(前列腺素 E 分泌减少、血管活性肠肽)有关^[6]。2012 年美国肝病研究协会制定的《2012 年 AASLD 成人肝硬化腹水处理指南》建议将腹水治疗分为三线治疗:一线治疗包括戒酒、限钠(80 ~ 20mmol/d)、营养支持和利尿措施(螺内酯,单用或联用呋塞米);二线治疗为治疗性腹腔放液;三线治疗以腹水回输、经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS)、腹腔-颈静脉腹水分流(PVS)、肝移植等为主^[7]。托伐普坦为血管加压素 V2 受体拮抗剂,是目前唯一一种美国食品药品监督管理局(FDA)和中国国家食品药品监督管理局(CFDA)均批准用于治疗肝硬化腹水低钠血症的普坦类药物,它的作用包括强大的促排水效果,尿渗透压的减少和血钠浓度的增加^[8]。Sakaida I 的一项多中心随机对照双盲试验结果显示,对于肝性水肿和腹水的治疗,在利尿剂的基础上加用托伐普坦疗效显著^[9]。目前有关托伐普坦用于治疗肝硬化低钠血症的研究均提示短期(30d 以内)应用托伐普坦是安全有效的,仍无充分的证据显示长期应用托伐普坦的安全性以及对于利尿剂抵抗和顽固性腹水患者低钠血症如何管理,也不能肯定早期应用托伐普坦是否可以预防利尿剂导致的低钠血症^[10]。7.5mg/d 是安全可耐受并且疗效良好的剂量^[9],然而起始治疗的最大剂量目前仍不明确,有待于进一步研究^[11]。肝移植虽然是终末期肝病最有效的办法,但肝移植手术风险及复发率高,术后容易发生血管或者胆道并发症,需要长期服用免疫抑制剂,毒副作用大,价格昂贵。

国内越来越多的文献报道中医药联合利尿剂治疗肝硬化腹水,取得了较好的疗效。肝硬化腹水属中医学“鼓胀”范畴,主因感受湿热疫毒、嗜酒无度、饮食不节、劳累过度 and 情志等因素单独致病或多因素共同作用于人体,致使人体肝、脾、肾脏腑功能失调,三焦气化失常,气、血、水互结积于腹中,共性病机特点为气虚血瘀水停,故多以益气活血、健脾利水为基本治法,常用药物包括黄芪、党参、白术、山药、丹参、赤芍、泽兰、茯苓、猪苓、泽泻、汉防己等^[12-13]。

芪兰颗粒以黄芪、泽兰为君药,茯苓、当归为臣

药,具有益气活血、利水消肿之功效,善治气虚血瘀、水湿停滞型之肝硬化腹水,临床随症加减,体现了中医学辨病与辨证的思想精髓。本研究为更客观地评价中医药疗法的临床效果,尽可能将合并了其他肝硬化并发症或腹水量不同等干扰因素除外,纳入了临床上就诊率较高、治疗时间长的一个病例区间,即中等量腹水。治疗 4 周后,联合中药治疗组的好转率优于单纯利尿剂组,且 ALB 水平较利尿剂组有显著提升,TBil、AST 显著下降。初步实验结果显示,中医药治疗肝硬化腹水,在加强利水祛邪的基础上,可调整患者气虚血瘀、水湿停滞的体质状态,改善肝肾微循环,降低门脉压,有效减少腹水,从而提高患者的生存质量;且中药价格低廉,毒副作用少,在治疗肝硬化腹水上展现出了明显的特色和优势。

参考文献

- [1] 贺平,李成杰,张紫寅,等. 不同直径 PTFE 覆膜支架在门脉高压 TIPSS 术中的应用效果[J]. 海南医学,2013,24(19): 2828-2831.
- [2] 高长秦,郭应兴. TIPSS 术+食道胃底静脉曲张栓塞术前术后门静脉压力的变化[J]. 中国现代医药杂志,2011,13(5):17-19.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[S]. 中华内科杂志,2001,40(1):62-68.
- [4] 张育轩. 肝硬化临床诊断中医辨证和疗效评定标准[S]. 中华中西医结合杂志,1994,14(4):237-238.
- [5] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗方案[S]. 中国中西医结合杂志,2004,24(10):869-871.
- [6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:1983.
- [7] 金银鹏,傅青春. 肝硬化腹水诊治进展——AASLD2012 版肝硬化腹水诊疗指南介绍[J]. 肝脏,2013,18(9):639-640.
- [8] Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015[J]. Journal of Gastroenterology, 2016(7):629-650.
- [9] Fukui H. Do vasopressin V2 receptor antagonists benefit cirrhotics with refractory ascites? [J]. World J Gastroenterol, 2015(21): 11584-11596.
- [10] Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, et al. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Hepatol Res, 2014,44(1):73-82.
- [11] John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management[J]. World J Gastroenterol, 2015(21):3197-3205.
- [12] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2002: 350-355.
- [13] 刘平. 现代中医肝病病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002: 323-331.