

炙甘草汤合猪苓汤加减联合呋塞米治疗肝硬化腹腔积液临床研究*

孙绍科¹, 王 兰¹, 赵云涛²

(1. 河北省邢台市隆尧县医院, 河北 邢台 055350; 2. 河北省邢台市南和县人民医院, 河北 邢台 054400)

摘要:目的 探讨炙甘草汤合猪苓汤加减联合呋塞米治疗肝硬化腹腔积液的临床疗效。方法 选取两医院2016年9月至2018年1月收治的肝硬化腹腔积液患者82例,按随机数字表法分为对照组(39例)和观察组(43例)。两组患者均给予常规西医治疗(包括口服呋塞米),治疗组患者在此基础上加服炙甘草汤合猪苓汤加减治疗。结果 观察组总有效率为83.72%,明显高于对照组的46.15% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后血液各项指标均明显改善 ($P < 0.05$);观察组患者丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、血清肌酐、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和醛固酮(Aldo)水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$);经多因素Cox比例风险模型分析,AngⅡ和Aldo是影响治疗效果的独立因素 ($P < 0.05$)。结论 炙甘草汤合猪苓汤加减联合呋塞米可用于肝硬化腹腔积液的治疗,改善肝功能指标,其机制与抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活有关。

关键词:炙甘草汤合猪苓汤;肝硬化;腹腔积液;肾素-血管紧张素-醛固酮系统;临床疗效

中图分类号:R932;R285.6;R256.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)06-0058-03

Clinical Study on Zhigancao Decoction and Zhuling Decoction Combined with Furosemide in the Treatment of Hepatocirrhosis with Seroperitoneum

SUN Shaoko¹, WANG Lan¹, ZHAO Yuntao²

(1. Longyao County Hospital in Xingtai City, Xingtai, Hebei, China 055350; 2. Nanhe County People's Hospital in Xingtai City, Xingtai, Hebei, China 054400)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Zhigancao Decoction and Zhuling Decoction combined with furosemide in the treatment of hepatocirrhosis with seroperitoneum. **Methods** Totally 82 patients with hepatocirrhosis with seroperitoneum admitted to our hospital from September 2016 to January 2018 were selected and divided into the control group ($n=39$) and the observation group ($n=43$) according to the random number table method. The patients in the two groups were given routine Western medicine treatment (including oral administration of furosemide), on this basis, the patients in the observation group were treated with modified Zhigancao Decoction and Zhuling Decoction. **Results** The total effective rate of the observation group was 83.72%, which was significantly higher than 46.15% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the blood indexes of the two groups were significantly improved after treatment ($P < 0.05$). The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) and aldosterone (Aldo) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazard model analysis showed that Ang Ⅱ and Aldo were independent factors influencing the clinical effect ($P < 0.05$). **Conclusion** Modified Zhigancao Decoction and Zhuling Decoction combined with furosemide can be used in the treatment of hepatocirrhosis with seroperitoneum, and it can improve liver function. Its mechanism is related to inhibiting the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

Key words: Zhigancao Decoction and Zhuling Decoction; hepatocirrhosis; seroperitoneum; renin-angiotensin-aldosterone system; clinical effect

我国每年约有40万乙型肝炎病毒(HBV)感染者进展为肝硬化,除了HBV感染外,酒精、药物、毒性物质等也是肝硬化的独立危险因素^[1]。由于部分肝硬化患者起病隐匿,缺乏典型的临床表现,确诊时已处于失代偿期,导致患者预后较差,而腹腔积液是肝硬化患者失代偿期的重要表现^[2]。肝硬化腹腔积液患者的3年生存率较低,西医临床主要以利尿剂减少腹腔积液量,但易引发电解质紊乱,疗效欠佳^[3]。大量研究证实,部分单味中药及方剂可改善肝硬化程度^[4]。肝硬化腹腔积液的发病机制极其复杂且尚不明确,大部分研究认为是门静脉高压激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)导致水钠

潴留引发^[5]。从中医理论分析,肝脾失调、精血不足、血瘀阻滞是肝硬化腹腔积液的主要病机^[6],分析认为,炙甘草汤合猪苓汤加减以滋补肝肾为本,以利水泄浊等为辅,调气活血贯穿始终。本研究中采用炙甘草汤合猪苓汤加减联合呋塞米治疗肝硬化腹腔积液,并观察临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:尿肌酐含量不低于15 mmol/kg;符合美国肝病学会成人肝硬化腹腔积液诊疗指南(2009年版)中肝硬化腹腔积液诊断标准^[7],并经腹部超声和腹部

*基金项目:河北省邢台市科技计划项目[2016ZC130]。

第一作者:孙绍科,男,大学本科,副主任医师,研究方向为中西医结合治疗内科疾病,(电子信箱)stc917@126.com。

CT检查提示有腹腔积液;受试前1个月未服用抗菌药物和利尿剂;样本采集当天无发热或腹泻;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属对研究知情并签署知情同意书。

排除标准:受试前2周内出现过肝性脑病、上消化道出血、自发性腹膜炎;对受试药物过敏或有禁忌证;肝部恶性肿瘤。

剔除标准:受试期间因个人原因要求停药、换药,未完成观察指标;患者因个人原因主动退出研究;出现严重不良反应而终止治疗;病情严重恶化,需采取其他治疗措施。

病例选择与分组:选取两医院2016年9月至2018年1月肝胆内科住院的肝硬化腹腔积液患者82例,按随机数字表法分为对照组(39例)和观察组(43例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别	年龄	BMI	病程	Child-Pugh分级(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	($\bar{X} \pm s$,月)	A级	B级	C级
对照组($n=39$)	21/18	55.11 $\pm$ 9.76	23.85 $\pm$ 1.12	32.15 $\pm$ 9.33	3	18	18
观察组($n=43$)	28/15	58.52 $\pm$ 8.91	23.94 $\pm$ 1.27	33.82 $\pm$ 11.10	4	24	15
χ^2/t 值	1.080	1.654	0.339	0.733	1.080		
P 值	0.299	0.102	0.736	0.465	0.583		

注:BMI为体质量指数。

1.2 方法

所有患者均采取基础保肝治疗,同时限制盐摄入量(4 g/d)及高钾食物和优质蛋白摄入;给予呋塞米片(上海朝晖药业有限公司,国药准字H31022017,规格为每片20 mg)40 mg,晨起口服;HBV感染者睡前口服恩替卡韦胶囊(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237,规格为每粒0.5 mg)0.5 mg。观察组患者在此基础上加用炙甘草汤合猪苓汤加减治疗,每天1剂,分2次服用。组方:炙甘草、生姜、党参、麦冬各15 g,桂枝、阿胶、大枣、茯苓、猪苓、滑石各10 g,生地黄、麻仁、泽泻、鳖甲(先煎)、生牡蛎各30 g;瘀血明显加赤芍、泽兰各15 g;湿热未尽加茵陈15 g;气虚明显加黄芪30 g。两组均持续治疗2个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:受试前和治疗结束后采取外周静脉血3 mL,置肝素钠真空采血管中,室温静置20 min,3 000 r/min离心15 min,取上清液,分装,-80℃保存备用。采用DXC800型全自动生化分析仪(美国Beckman公司)检测患者血清白蛋白(Alb)、总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)等血液生化指标。采用酶联免疫

吸附法检测血管紧张素II(Ang II)和醛固酮(Aldo)水平,严格按说明书操作,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。采用STA-R型凝血分析仪及凝血酶原测定试剂盒(法国Stago公司)检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等凝血指标。

疗效判定:参照2011年由我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》评判。治愈,临床症状基本消失,腹部超声检查无腹腔积液,Child-Pugh评分增加2分以上,维持3个月以上;显效,临床症状明显改善,腹部超声检查腹腔积液减少大于50%,Child-Pugh评分增加1~2分,维持1个月以上;有效,临床症状有所改善,腹部超声检查腹腔积液有所减少,腹围缩小3~5 cm;无效,治疗无效或病情加重。总有效=治愈+显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;采用Cox比例风险模型分析临床疗效的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。经单因素分析,Child-Pugh评分和ALT、AST、BUN、SCr、Alb、TBil、PT、Ang II、Aldo均与临床疗效有关($P < 0.05$)。

表2 两组患者临床生化指标比较($\bar{X} \pm s$)

指标	时间	对照组($n=39$)	观察组($n=43$)	t 值	P 值
ALT(U/L)	治疗前	620.67 $\pm$ 325.12	599.93 $\pm$ 346.54	0.279	0.781
	治疗后	389.43 $\pm$ 174.29 [#]	200.26 $\pm$ 153.75 [#]	5.222	0.000
AST(U/L)	治疗前	652.15 $\pm$ 438.46	687.81 $\pm$ 417.92	0.377	0.707
	治疗后	416.42 $\pm$ 219.37 [#]	245.35 $\pm$ 190.67 [#]	3.777	0.000
BUN(mmol/L)	治疗前	28.08 $\pm$ 11.24	28.91 $\pm$ 13.10	0.306	0.760
	治疗后	21.34 $\pm$ 9.56 [#]	15.88 $\pm$ 11.72 [#]	2.297	0.024
SCr(μ mol/L)	治疗前	189.77 $\pm$ 76.83	172.74 $\pm$ 63.45	1.098	0.275
	治疗后	76.53 $\pm$ 50.94 [#]	50.35 $\pm$ 45.27 [#]	2.464	0.016
Alb(g/L)	治疗前	35.32 $\pm$ 2.42	34.98 $\pm$ 2.37	0.642	0.523
	治疗后	33.85 $\pm$ 2.14 [#]	33.46 $\pm$ 2.20 [#]	0.812	0.419
TBil(mg/dL)	治疗前	3.36 $\pm$ 1.79	3.75 $\pm$ 1.94	0.943	0.349
	治疗后	2.97 $\pm$ 1.48 [#]	2.83 $\pm$ 1.67 [#]	0.400	0.690
PT(s)	治疗前	24.63 $\pm$ 8.31	23.74 $\pm$ 10.29	0.428	0.670
	治疗后	14.37 $\pm$ 7.20 [#]	13.96 $\pm$ 8.95 [#]	0.227	0.821
APTT(s)	治疗前	30.72 $\pm$ 22.29	35.78 $\pm$ 18.96	1.110	0.270
	治疗后	17.43 $\pm$ 9.46 [#]	15.39 $\pm$ 12.47 [#]	0.831	0.409
Ang II(pg/mL)	治疗前	275.35 $\pm$ 158.75	287.24 $\pm$ 170.31	0.326	0.745
	治疗后	244.69 $\pm$ 117.52 [#]	179.86 $\pm$ 105.43 [#]	2.633	0.010
Aldo(pg/mL)	治疗前	264.75 $\pm$ 108.36	283.01 $\pm$ 93.85	0.818	0.416
	治疗后	184.27 $\pm$ 105.98 [#]	123.94 $\pm$ 96.73 [#]	2.695	0.009

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组 (n=39)	2(5.13)	12(30.77)	4(10.26)	21(53.85)	18(46.15)
观察组 (n=43)	4(9.30)	25(58.14)	7(16.28)	7(16.28)	36(83.72) [#]

注:与对照组比较, $\chi^2 = 12.835$, $^{\#}P = 0.000 < 0.05$ 。

表4 观察组患者治疗效果多因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P 值
Ang II	0.469	0.028	11.565	1.413	1.007 ~ 1.020	0.000
Aldo	0.225	0.007	6.582	1.189	1.049 ~ 1.572	0.006

3 讨论

肝硬化是由多种因素引发的肝组织弥漫性纤维化、形成假小叶和再生结节等病变,多合并腹腔积液、上消化道出血、肝性脑病等,是肝脏内科患者死亡的主要病因之一^[18]。据国内外流行病学统计,肝硬化患者10年内出现腹腔积液的概率大于50%^[19]。RAAS异常激活所引发的水钠潴留已引起越来越多相关专家和学者的关注。RAAS是调控全身各器官系统内分泌功能的主要通路,与肝组织纤维化进程关系密切^[10]。其中Ang II和Aldo是RAAS中主要组成部分,可协同诱导肝星状细胞的活化和增殖,促使细胞外基质形成,从而促进肝组织纤维化进程^[11]。国外有研究显示,Aldo可与肝组织中Ang II受体基因启动子结合,促进Ang II的合成,明显上调肝脏胶原纤维的合成量,从而加速肝组织纤维化进程^[12]。对于肝硬化患者,机体有效循环血容量和肾血流量均降低,RAAS被异常激活,从而导致水钠潴留加重,出现腹腔积液。因此,Ang II和Aldo可作为判断肝硬化腹腔积液严重程度的指标。

临床西医主要采取限制钠盐摄入量、补充白蛋白、进行抗病毒或抗细菌感染对因治疗,给予利尿剂减少腹腔积液量,以及治疗性穿刺、肝移植、腹腔-颈静脉腹腔积液分流等治疗^[13]。虽近期疗效明显改善,但长期预后仍不理想。《伤寒论》提及“伤寒脉结代,心动悸,炙甘草汤主之”,炙甘草汤合猪苓汤加减可作为滋补肝肾、活血化瘀的重要方剂^[14]。中医理论认为,“体用失调,精血亏虚,气滞血瘀”是肝硬化的基础病因,脾虚、肾亏、血瘀则致水,因此,所谓肝腹积液即腹部“膨胀”,气血逆乱为标,肝脾肾亏虚则为本^[15]。该方剂中炙甘草、人参、大枣均有健运脾胃功效;地黄、麦冬、阿胶、麻仁可补益精血;其余辛温组分有通阳复脉作用。本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组;两组患者治疗后各项指标均较治疗前改善,且观察组ALT、AST、BUN、SCr、Ang II、Aldo水平均明显低于对照组。提示该方剂可利湿、疏浊、泄热,明显改善肝硬化腹腔积液患者的近期疗效。本研究中通过单因素和多因素Cox比例风险模型分析了影响炙甘草汤合猪苓汤加减临床疗效的相关因素,结果

显示,Ang II和Aldo是影响疗效的独立因素。

综上所述,炙甘草汤合猪苓汤加减联合呋塞米可用于肝硬化腹腔积液的治疗,改善肝功能指标,其机制与抑制RAAS激活有关。

参考文献:

- [1] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [2] 徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J].临床肝胆病杂志,2017,33(10):1847-1863.
- [3] 胡绍君,骆勇,屈小平.丹参注射液联合多巴胺与利尿剂治疗肝硬化腹腔积液临床评价[J].中国药业,2017,26(18):37-39.
- [4] 张声生,李乾构,王宪波,等.肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见(2011年,海南)[J].中国中西医结合杂志,2012,32(12):1692-1696.
- [5] FIALLA AD, THIESSON HC, BIE P, et al. Internal dysregulation of the renin system in patients with stable liver cirrhosis[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(4): 298-309.
- [6] 王浩.中西医结合疗法对乙型肝炎硬化的治疗价值探析[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(4):354-356.
- [7] RUNYON BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. Hepatology, 2009, 49(6): 2087-2107.
- [8] TSAI TY, HUNG TH, LIVNEH H, et al. Chinese herbal medicine therapy and the risk of mortality for chronic hepatitis B patients with concurrent liver cirrhosis: a nationwide population-based cohort study[J]. Oncotarget, 2018, 9(26): 18214-18223.
- [9] 陈煜,周莉.肝硬化腹水治疗的新进展[J].临床肝胆病杂志,2016,32(6):1069-1074.
- [10] BERNARDI M, RICCI CS, ZACCHERINI G, et al. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4(4): 302-311.
- [11] VINOD P, KRISHNAPPA V, CHAUVIN AM, et al. Cardiorenal syndrome: role of arginine vasopressin and vaptans in heart failure[J]. Cardiol Res, 2017, 8(3): 87-95.
- [12] KALAMBOKIS GN, TSIKAKIS I, CHRISTAKI M, et al. Systemic hemodynamic response to terlipressin predicts development of hepatorenal syndrome and survival in advanced cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(6): 659-667.
- [13] MANTAKA A, AUGOUSTAKI A, KOUROUMALIS EA, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: diagnosis, natural history, and therapeutic challenges[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(3): 315-329.
- [14] 刘礼剑,黄晓燕,杨成宁,等.炙甘草汤合猪苓汤治疗乙型肝炎肝硬化腹水的临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(2):93-96.
- [15] 张声生,王宪波,江宇泳.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.

(收稿日期:2018-07-14)