

麝黄膏敷脐联合中药口服辅助治疗 肝硬化腹水的临床效果

王 露¹ 陈英杰² 彭立生²

(1 广州中医药大学深圳临床医学院, 深圳, 518000; 2 深圳市中医院, 深圳, 518000)

摘要 目的:探讨麝黄膏敷脐联合中药口服辅助治疗肝硬化腹水的临床疗效。方法:选取2015年1月至2016年3月在深圳市中医院住院的肝硬化腹水患者共120例,随机分为观察组和对照组,每组60例,对照组予以西医常规综合治疗(包括限钠、保肝、利尿等),观察组在对照组基础上加用麝黄膏敷脐及口服利水软肝中药汤剂。2组疗程均为14d,比较2组患者治疗前后中医症候积分变化及体质量、腹围、24h尿量、门脉血流动力学变化,观察临床疗效,记录不良反应。结果:观察组总有效率83.33%,对照组总有效率65%,观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组中医症候积分及体质量、腹围、24h尿量改善情况优于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后门脉血流动力学变化情况与对照组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:麝黄膏敷脐联合中药口服辅助治疗肝硬化腹水疗效满意,安全性良好,值得推广使用。

关键词 肝硬化腹水;麝黄膏;敷脐;临床研究

Clinical Study on Shehuang Paste Paved on the Umbilicus and Oral Administration of Chinese Herbs in Treating Ascites due to Liver Cirrhosis

Wang Lu¹, Chen Yingjie², Peng Lisheng²

(1 Shenzhen Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518000, China;

2 Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518000, China)

Abstract Objective: To observe the effect of the Chinese herbs and Shehuang paste paved on the Umbilicus in the treatment of ascites due to liver cirrhosis. **Methods:** A total of 120 cases with ascites due to liver cirrhosis were randomly divided into treatment group and control group with 60 cases in each. The control group was given the conventional treatment of western medicine (including sodium restriction, liver protection and diuretic therapy), and the treatment group was added Shehuang paste applying on the umbilicus combined with Chinese medicine decoction that draining water and softening the liver. The course of treatment last 14 days. And then the TCM symptom scores and changes of clinical signs such as weight, circumference of abdomen, amount of urine for 24 hours and portal hemodynamic were compared between the two groups. The total effective rate and occurrence rate of adverse reactions were also observed in both groups. **Results:** The total effective rate of the treatment group was 83.33%, and the total effective rate of the control group was 65%, with a significant difference ($P < 0.05$). The improvement of scores of TCM symptom scores, weight, abdominal circumference and amount of urine for 24 hours in the treatment group were better than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the change of portal hemodynamic after treatment in the treatment group was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of Shehuang paste paved on the umbilicus and Chinese herbal decoction has curative effect and good security, and it is worthy of clinical promotion.

Key Words Ascites due to liver cirrhosis; Shehuang paste; Umbilical application; Clinical research

中图分类号:R242;R575 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.025

腹水是肝硬化3大并发症(腹水、肝性脑病、消化道出血)中最常见的一种,也是导致患者入院的常见并发症,其防治一直是临床研究的热点与难点^[1-2]。肝硬化患者初次诊断后10年内腹水发生率

超过50%,并发腹水的患者,其3年生存率不足50%,难治性腹水1年病死率超过50%^[3-4]。又因本病常易并发消化道出血、腹腔感染、电解质紊乱以及肝肾综合征,疗效和预后往往不佳^[5-6]。西医对于本

病的治疗,主要以保肝及利尿等方法为主,利尿剂虽起效快,但长期单纯使用易引起水电解质紊乱、易发生耐药,且复发率高,因而尚不能从根本上治疗本病。随着对该病认识的深入,中医药与现代医学相结合的治疗方案研究已有一些进展^[7-8]。在西医常规治疗的基础上辅以中医药治疗方法,对于减少利尿剂用量及降低其不良反应具有重要意义。本研究采用麝黄膏敷脐联合中药口服辅助西医常规治疗,对肝硬化腹水疗效较好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2016年3月在深圳市中医院住院的肝硬化腹水患者共120例,采用随机数字表法分为观察组及对照组,每组60例。观察组男48例,女12例;平均年龄 (51 ± 10) 岁;平均病程 (7.3 ± 3.2) 个月;乙肝肝硬化54例,酒精性肝硬化6例。对照组男45例,女15例;平均年龄 (53 ± 12) 岁;平均病程 (6.8 ± 3.0) 个月;乙肝肝硬化53例,酒精性肝硬化7例。2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。

1.2 诊断标准 参照2011年中国中西医结合学会消化疾病专业委员会制定的《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》^[9]相关标准判定。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)年龄18~70岁;3)患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)恶性肿瘤腹水患者;2)合并感染、消化道出血、肝性脑病患者;3)难治性腹水患者;4)合并心血管、中枢神经系统、造血系统等严重原发性疾病患者;5)精神病患者;6)因各种原因不能按规定用药患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)病例选择违反了上述纳入及排除标准者;2)纳入研究后依从性差,导致无数数据或数据不全者;3)服药过程中出现严重不良反应,不能继续临床试验者;4)自动退出试验者。

1.6 治疗方法 对照组予保肝、限钠、利尿等西医常规综合治疗。主要护肝药物为甘草酸二铵或促肝细胞生长素等,根据患者腹水严重程度,选用不同剂量的呋塞米片及螺内酯片口服治疗;若患者血清白蛋白低于25 g/L,则予以静脉补充人血白蛋白。根据腹水消退情况利尿剂逐渐减量,直至停药。疗程14 d。观察组予对照组基础上加用麝黄膏敷脐及口服中药汤剂。麝黄膏由田螺1枚(取肉约30 g),麝香1 g、人工牛黄1 g、葱白、甘遂各10 g共同组成,甘遂加水煮沸与葱白汁混合后浓缩制成稠膏,麝香、牛黄分别以乙醇回流提取,田螺粉碎去渣,最后将上述

诸药加入稠膏混匀后制成巴布帖,密封低温保存。中药口服基本方:黄芪20 g、茯苓15 g、白术15 g、丹参15 g、醋鳖甲20 g(先煎20 min)、莪术20 g、猪苓20 g、泽兰20 g、白芍15 g、枳壳15 g。辨证加减:舌苔黄腻加茵陈10 g;大便溏伴脾虚者加薏苡仁、山药各20 g;伴齿龈出血者加牡丹皮、茜草各15 g;伴肝脾血瘀者加郁金、赤芍各15 g;伴肝肾阴虚者加麦冬、生地黄各15 g。上方水煎服,1剂/d,取汁250 mL,分早晚2次温服,持续用药14 d后观察疗效。

1.7 观察指标

1.7.1 中医症候积分 参照《中药新药临床研究指导原则试行》^[10],对2组受试者治疗前后的中医症候进行评分,主要包括乏力、纳差、腹胀、胁痛、尿少、浮肿6个方面,每一症状按轻重程度分为4级:无症状为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为3分。总分为0~18分。

1.7.2 体质量、腹围、24 h尿量 治疗期间,每日早晨检测并记录2组受试者体质量、腹围、24 h尿量1次。

1.7.3 血流动力学指标检测 2组受试者治疗前后均于清晨空腹、安静呼吸时测量门静脉主干内径(PVD, cm)、脾门处脾静脉的内径(SVD, cm)及其最大血流速度(V_p , cm/s)。由同一人进行操作,各值均测定2次,最后取其平均值。采用公式:门、脾静脉血流量(PVQ、SVQ, mL/min)^[11] = $2\pi \times (D/2) \times 60 \times V_{mean}$ 分别计算血管血流量,其中 D 为血管直径, V_{mean} 为平均血流速度。

1.7.4 不良反应 记录2组受试者出现的不良反应。

1.8 疗效判定标准 于治疗后继续随访3个月,参考2011年中华中医药学会脾胃病分会制定的《肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见》^[12]相关标准评价临床疗效:腹水、肢体水肿完全消退,超声提示腹水为阴性,主要症状消失,尿量1 200 mL/d以上,并能稳定至少3个月则为临床控制;腹水及肢体水肿大部分消退,超声检查腹水减少50%,症状明显改善,每日尿量大于1 000 mL,为显效;腹水及肢体水肿有所消退,超声检查腹水减少<50%,症状略有改善,24 h尿量不足1 000 mL,为有效;症状无改善甚或加重,尿量无增加,腹水无消退者,为无效。

1.9 统计学方法 分析使用SPSS 18.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$),采用 t 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医症候积分变化 2组在治疗前后进行组

内比较,中医症候积分变化情况均提示差异有统计学意义($P > 0.05$),治疗后优于治疗前($P < 0.05$);观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者治疗前后中医症候积分变化情况($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 |
|---------------|--------------|----------------------------|
| 观察组($n=60$) | 11.35 ± 2.68 | 5.33 ± 1.42 * [△] |
| 对照组($n=60$) | 10.67 ± 2.26 | 6.23 ± 1.68 * |

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2.2 体质量、腹围、24 h 尿量改善情况 2组受试者治疗前后体质量、腹围、24 h 尿量的变化差异均有统计学意义($P < 0.05$);同时,观察组治疗后优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组受试者体质量、腹围、24 h 尿量变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 体质量(kg) | 腹围(cm) | 尿量(mL/24 h) |
|---------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 观察组($n=60$) | | | |
| 治疗前 | 62.37 ± 9.76 | 85.4 ± 11.5 | 967.2 ± 331.4 |
| 治疗后 | 54.18 ± 8.07 * [△] | 69.3 ± 10.2 * [△] | 1825.5 ± 381.2 * [△] |
| 对照组($n=60$) | | | |
| 治疗前 | 61.23 ± 9.13 | 84.7 ± 12.3 | 985.5 ± 312.21 |
| 治疗后 | 58.53 ± 8.62 * | 76.5 ± 9.6 * | 428.5 ± 355.8 * |

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2.3 血流动力学变化 对照组治疗前后PVD、SVD、PVQ、SVQ变化差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组治疗前后血流动力学变化差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 临床疗效 观察组显效17例,有效17例,好转16例,无效10例,总有效率83.33%,对照组显效9例,有效11例,好转19例,无效21例,总有效率65%;观察组疗效优于对照组($P < 0.05$)。

2.5 不良反应 治疗期间,观察组有3例患者出现敷贴部位局部发红、轻度皮肤瘙痒,无皮肤破溃等。

3 讨论

3.1 敷脐疗法及口服活血利水中药方的理论基础

敷脐疗法属于中医外治法之一,其给药途径特殊,具有操作简便、安全快捷的特点。敷脐的理论基础为中医经络学说。脐,中医学称之为“神阙”,为任脉上的重要穴位,任脉为阴脉之海,与督脉相表里,脐又为冲脉、带脉循行之所,故而神阙可与任督冲带四脉相连,并通过十二经脉联系全身,因而敷脐疗法可通过刺激神阙穴来调节全身经络气血及脏腑功能,从而达到祛邪治病的目的。此外,从现代医学角度来看,脐部表皮角质层薄弱,且脐下的腹膜拥有丰富的静脉网,敷脐药物容易透过薄层皮肤进入到血液循环发挥其治疗作用^[13]。

肝硬化属于中医学“臌胀”的范畴,隶属中医古代四大疑难症(风、痲、鼓、膈)之一。中医学认为,臌胀的病因病机主要责之于肝、脾、肾受损,继之气滞、血瘀、水湿互结而成。正如喻嘉言在《医门法律·胀病论》所言:“胀病亦不外水裹、气结、血瘀”。在中医学里,臌胀的病名最早见于《黄帝内经》之《灵枢·水胀篇》:“臌胀何如?岐伯曰,腹胀身皆大,大与肤胀等也,色苍黄,腹筋起,此其候也”。可以见到,腹水乃是“臌胀”的突出及主要的证候表现,而腹水的形成,则以气滞血瘀为本,水停为标。本研究所用的活血利水中药方剂正对此病机,达到虚实兼顾、标本兼治的效果。方中黄芪健脾益气,茯苓、白术健脾利水化湿,丹参活血化瘀,醋鳖甲、莪术活血软肝,泽兰、猪苓利水,枳壳行气消胀,白芍柔肝缓急,全方共奏健脾利水、活血软肝之功。

3.2 麝黄膏主要成分分析 麝黄膏中麝香具有芳香开窍、化痰散结之功,现代药理学研究表明其具有扩血管的作用;牛黄性凉,现代研究认为其具有保肝利胆之效;田螺在中医学中被认为具有很好的清热利水之功,古代关于其治疗腹水的药话非常多见;甘遂则为峻下逐水之利药,许多逐水的方剂之中都常

表3 2组患者治疗前后血流动力学变化($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 门静脉 | | 脾静脉 | |
|---------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | PVD(cm) | PVD(mL/min) | PVD(cm) | PVD(mL/min) |
| 观察组($n=60$) | | | | |
| 治疗前 | 1.61 ± 0.72 | 1240.32 ± 88.07 | 1.20 ± 0.21 | 876.13 ± 78.39 |
| 治疗后 | 1.14 ± 0.57 * [△] | 995.37 ± 81.78 * [△] | 1.01 ± 0.24 * [△] | 681.27 ± 66.57 * [△] |
| 对照组($n=60$) | | | | |
| 治疗前 | 1.59 ± 0.63 | 1229.45 ± 62.35 | 1.21 ± 0.22 | 862.45 ± 80.21 |
| 治疗后 | 1.42 ± 0.67 | 1213.24 ± 58.47 | 1.18 ± 0.23 | 843.68 ± 72.31 |

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

用它作为主药,最广为人知的如“十枣汤”;方中妙用葱白,通阳而引药物直达病所。综之诸药,共奏保肝利水之功。

3.3 机理探析 研究结果显示,观察组在中医症候积分改善、腹水消退及门脉血流动力学改善情况方面,其效果均优于对照组,治疗后2组差异均有统计学意义,表明麝黄膏敷脐及口服中药辅助治疗肝硬化腹水疗效可观并值得推广,现对其机理探析如下。

纤维生成是肝硬化形成过程中的中心环节,它是细胞外基质合成及降解失衡从而过度沉积的结果,随着纤维生成不断累积,胶原纤维增生,彼此桥接,逐渐发展成为肝硬化。因此,抗纤维化治疗已成为除病因治疗外的一项重要治疗措施,然而,目前现代医学尚无特异性的抗肝纤维化药物,目前许多临床研究均表明,中医药特别是活血、化瘀的方药,具有良好的治疗效果,且无明显不良反应,具有很大优势。本研究所用敷脐方及口服中药方中均包含大量活血化痰药物,正好针对肝硬化这一病理机制,因而能收获较好的疗效。

现代医学认为,门脉高压是肝硬化腹水形成的主要机制,因而,降低门脉压力是治疗的重要切入点,门脉压力(PVP)与门脉血流量、门脉及其侧支的阻力(R)成正比,引起门脉高压的起始因素是门脉血流阻力增高,门脉血流量增加是维持和加剧门脉高压的重要因素^[14-15]。可以推见,先是门脉血流阻力增加,血流量加大,其后则出现门脉压力升高。在本次研究中,门脉血流动力学变化情况提示治疗后观察组的门脉内径缩小、血流量减少,提示麝黄膏敷脐及口服中药能有效减低门脉压力,这一效果可能与敷脐及口服药物具有活血化痰的功效相关,现代研究表明,活血化痰中药多类似现代药理学抗血小板凝集作用,敷脐及口服方中活血化痰药物通过这一作用,改善肝脏内血流循环,从而降低门脉血管阻力。而观察组3例出现不良反应,均考虑为局部敷贴过敏反应,给予局部涂抹皮炎平处理,症状好转并

消退,均坚持完成治疗。本研究结果表明,麝黄膏敷脐联合中药口服辅助治疗肝硬化腹水疗效满意,安全性良好,值得推广使用。

参考文献

- [1]王宇明. 2012年《美国肝病研究学会成人肝硬化腹水指南》更新版解读与探讨[J]. 胃肠病学, 2014, 19(10): 577-582.
- [2]张侠. 中药联合敷脐疗法治疗肝硬化腹水效果观察[J]. 光明中医, 2017, 32(7): 971-973.
- [3]曾欣, 林勇, 谢渭芬. 肝硬化腹水的处理[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(12): 757-759.
- [4]俞媛, 张建良, 陆云飞, 等. 中医外治法在肝硬化腹水中的临床应用进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 781-784.
- [5]Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. Hepatology, 2009, 49(6): 2087-2107.
- [6]高司成, 夏莉, 赵钢, 等. “水臌贴”敷脐联合西药治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水随机安慰剂对照临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(2): 28-30 + 33.
- [7]夏莉, 祝峻峰. 肝硬化腹水的中医药诊治进展[J]. 重庆医学, 2013, 42(32): 3961-3963, 3969.
- [8]杨广栋, 李卫民, 王健. 肝硬化腹水的中医外治法研究现状[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(8): 765-768.
- [9]中国中西医结合学会消化专业专业委员会. 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): 1171-1174.
- [10]国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 30.
- [11]梁扩寰, 李绍白. 门静脉高压症[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999: 322.
- [12]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(2011年, 海南)[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1692-1174.
- [13]童光东, 周大桥, 贺劲松. 麝黄膏敷脐治疗肝硬化难治性腹水临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11(5): 290-292.
- [14]林日武. 中药灌肠治疗肝硬化难治性腹水[J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(2): 97.
- [15]张静雯, 时永全, 韩英. 肝硬化的治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(3): 465-468.

(2017-03-01 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第351页)

- [8]陈婕, 肖西立. 中药内服联合人工泪液对角膜接触镜所致干眼症的临床研究[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(4): 52-54, 58.
- [9]宋立, 唐万华, 俞兴源, 等. 雷火灸治疗干眼临床验证方案疗效的多中心观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2015, 25(2): 98-101.
- [10]魏春秀, 祁宝玉. 应重视外用熏洗剂对眼表疾病的治疗作用[J]. 中国中医眼科杂志, 2008, 18(6): 346-347.
- [11]李钟睿, 张晓梅, 刘丽娟. 中药熏眼联合人工泪液治疗干眼症的

临床观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(2): 184-185.

- [12]陆寿康. 刺灸灸法[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004.
- [13]陈陆泉. 雷火灸治疗泪液缺乏性干眼症疗效观察[J]. 中国针灸, 2008, 28(8): 585-588.
- [14]李鸿儒, 苗润青. 雷火灸治疗眼部疾病的相关研究[J]. 河南中医, 2012, 32(3): 358-359.

(2017-03-08 收稿 责任编辑: 杨觉雄)