

临床研究

自拟益气活血方治疗乙肝肝硬化腹水气虚血瘀证 临床疗效与安全性研究

甘大楠¹ 杜宏波¹ 池晓玲² 李勇³ 薛敬东⁴ 郭晓霞⁵ 叶永安¹

(1 北京中医药大学东直门医院脾胃病科,北京,100700; 2 广东省中医院肝病科,广州,510120; 3 山东中医药大学附属医院肝病科,济南,250011; 4 陕西省中医医院肝病科,西安,710002; 5 山西省中医院肝病科,太原,030012)

摘要 目的:本研究探讨自拟益气活血方结合指南推荐的西医治疗方案治疗乙肝肝硬化腹水气虚血瘀证患者的疗效优势点及安全性。方法:选取2013年2月至2014年2月期间经病历CRF表确认的乙肝肝硬化腹水气虚血瘀证患者62例,以随机、盲法原则分为观察组和对照组,以循证医学方法为指导,进行多中心、双盲试验研究,疗程为1个月。所有患者均接受指南推荐的西医基础治疗,观察组口服益气活血方颗粒,对照组口服益气活血方安慰剂颗粒。研究围绕患者利尿效果(24h出入量、体重、腹围、超声下腹水量)、肝脏功能、凝血、智能水平以及中医症状改善等方面进行测定。结果:2组均在腹水量减少及利尿改善方面取得疗效,但从腹水减少趋势及净体重、腹围下降趋势看,观察组优于对照组,且通过治疗前后腹部超声示腹水量比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);通过血清学检测对肝脏功能改善进行评价,限于治疗周期,2组并无统计学意义,但根据治疗时点肝功能变化趋势图看,观察组在某些肝功能指标的改善趋势上具有一定优势;对患者智能水平改善情况进行评价,观察组与对照组患者数字连接试验(NCT-A)、数字符号试验(DST)均有所改善,但统计学意义不明显。在中医症状改善方面,观察组在气虚血瘀证候群的改善较对照组明显($P < 0.01$);通过安全性评价,益气活血方具有较好的安全性。结论:益气活血方能够协同指南推荐的西药治疗对乙肝肝硬化气虚血瘀证患者发挥更好的利尿作用,从而降低腹水量;限于治疗周期,益气活血方在肝功能某些方面的改善趋势上具有一定优势;益气活血方能够改善气虚血瘀证患者临床症状,提高患者生命质量;益气活血方未见明显不良反应。

关键词 益气活血方;乙肝肝硬化腹水;气虚血瘀证;临床研究

Study on the Clinical Effects and Safety of Yiqi Huoxue Decoction on Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome Hepatocirrhosis with Ascites in Hepatitis B

Gan Danan¹, Du Hongbo¹, Chi Xiaoling², Li Yong³, Xue Jingdong⁴, Guo Xiaoxia⁵, Ye Yongan¹

(1 Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital, Beijing University Of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 Department of Hepatology, Guangdong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 3 Department of Hepatology, Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China; 4 Department of Hepatology, Shaanxi Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xian 710002, China; 5 Department of Hepatology, Shanxi Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China)

Abstract Objective: To analyze and discover the curative effects and safety of Yiqi Huoxue Decoction combined with Western drugs. **Methods:** Clinical observations were based on multi-center, random, double-blind, and parallel controlled trial. A total of 62 patients were randomly divided into the observation group and control group with inclusion criteria from January 2012 to February 2014, which were under one course of treatment (30 days). The observation group was treated with Yiqi Huoxue Decoction combined with western drugs, while the control observation was treated with western drugs and herbal placebo. The abdominal perimeter, body weight, urinary volume in 24 hours, ascites volume, liver function, coagulation function, intellectuality level, the variation of symptom scores in traditional Chinese medicine were recorded in the course. **Results:** The observation group had better effects in diuresis facet according to the average body weight, abdominal perimeter, and urinary volume. There was statistical difference in ascites in the two groups tested in right lateral position ($P < 0.01$). The control group of liver function between the two groups showed no statistical difference, but the index of the observation group improved than those in control group. There was no statistical difference in the

基金项目:北京中医药大学东直门医院优势病种建设项目(2012-YSBZ-001);国家“十二五”科技重大专项课题(2012ZX10005010-002-005)

作者简介:甘大楠(1984.10—),男,主治医师,医学博士,研究方向:中医药防治慢性肝病临床与基础研究, E-mail: gdn18@sina.com

通信作者:叶永安(1963.03—),男,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医肝胆病学临床与基础研究, E-mail: yeyongan@vip.163.com

intellectuality level between the two groups with shortened time in NCT-A, DST experiments. The variation of symptom score, such as pain in abdomen, abdominal distention, poor appetite, tiredness, lassitude and disinclination to talk, had a statistical difference ($P < 0.01$). The safety of Yiqi Huoxue Decoction was without statistic difference. **Conclusion:** 1) The combined therapy of Yiqi Huoxue Decoction and Western drugs has advantages in diuresis and relieve ascites. 2) As there is no significant difference between two groups, but the tendency of liver function indicates synergistic effects in liver function among the specific period. 3) There is potential advantage of Yiqi Huoxue Decoction in improving the liver function. 4) The decoction is safe to some extent.

Key Words Hepatocirrhosis with ascites; Clinical effects analysis; Qi deficiency and blood stasis; Yiqi Huoxue Decoction; Combined therapy of Chinese medicine and Western drugs; Randomized controlled

中图分类号: R285.6; R242 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.007

我国长期以来是慢性乙型肝炎活跃地区, 慢乙肝成为了我国肝硬化致病的首要病因, 造成沉重的社会及医疗负担。腹水是肝硬化失代偿期最典型的临床表现, 是评估肝硬化进展至失代偿期重要的临床特征, 降低了肝硬化患者的生命质量, 增加了并发症发生的风险, 甚则威胁生命, 是肝硬化失代偿期患者的治疗难点。随着我国经济的发展与医疗投入的提高, 慢性乙型肝炎流行率呈明显下降趋势, 2006 年全国流行病学调查显示, 60 岁以下慢乙肝感染率已下降至 7.18%, 但我国人口基数庞大, 慢乙肝感染者依然高达 9 300 万。因此乙型肝炎感染导致的肝硬化在我国依然是亟待解决的医疗难题^[1-2]。随着乙肝抗病毒药物的不断研发, 抗病毒疗效已取得一定突破, 并且近年来利尿治疗药物及手段的不断进展, 相关新药的诞生也明显提高了利尿效果, 在难治性腹水等领域取得了一定进步, 改善了腹水的治疗效果, 提高了腹水患者的生命质量。但是, 因肝硬化腹水患者因处于肝功能失代偿期, 肝功能的改善仍未取得突破, 且对于顽固性腹水患者, 腹水的管理依然面临诸多难题。笔者依托的研究团队围绕乙肝肝硬化腹水开展相关中医药研究, 研究表明^[3,4], 气虚血瘀是乙型肝炎肝硬化腹水的核心病机, 依托国家中医药管理局鼓胀病协作组开展的全国多中心疗效验证, 益气活血法可协同西药治疗提高患者利尿效果, 核心方药益气活血方已初步得到验证, 在改善患者肝功能方面较单用西医治疗具有一定优势, 但因前期研究条件所限, 未能够完全遵循循证医学方法得到证据级别较高的试验结论。本研究基于前期研究基础, 遵循循证医学原则, 通过全国多中心、随机、双盲的研究方法, 围绕益气活血方治疗乙型肝炎肝硬化腹水气虚血瘀证开展 RCT 研究, 进一步提炼疗效优势点, 验证安全性。

轻微型肝性脑病 (Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE) 越发受到国内外的关注, MHE 是肝硬化基础上隐形肝性脑病的临床亚型, 国外曾开展了较

大样本的流行病学调查, 国内近年来也有研究开展了相关流行病学研究。国外 MHE 发生率 30% ~ 84%^[5-6]。MHE 国内流行率为 29.2% ~ 57.1%^[7-8]。MHE 因发病隐匿, 常无典型的临床表现而被忽视, 导致患者从事精细操作及危险作业行业时工作效率降低, 甚至出现意外, 具有潜在的社会危害性。目前 MHE 的诊断仍缺乏公认的诊断方法及分层的诊断标准, 因具有简便易行的特性, 临床上常通过数字连接试验 (NCT-A)、数字符号试验 (DST) 评价肝硬化患者智能水平, 从而发现 MHE 潜在的发病患者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月至 2014 年 2 月期间经病历 CRF 表确认患者 62 例纳入研究, 协作单位由北京中医药大学东直门医院牵头, 联合广东省中医院、陕西省中医院、山东中医药大学附属医院、山西省中医院共同开展, 签署知情同意后, 对确诊为慢乙肝肝硬化, 且经高年资中医师依据中医证型诊断标准辨证为气虚血瘀证患者纳入研究。由 SAS 统计软件包模拟产生随机数字, 采用随机方法, 受试者按照先后纳入顺序于各中心按序入组。以双盲为原则, 并受第 3 方管理和监督。因本研究受研究时限影响, 提前揭盲, 最终纳入乙肝肝硬化气虚血瘀证患者 62 例, 其中观察组 32 例, 对照组 30 例, 均完成疗程。其中, 观察组中男 19 例, 女 13 例, 平均年龄 (55.21 ± 12.60) 岁; 对照组中男 22 例, 女 8 例, 平均年龄 (54.33 ± 13.57) 岁。该研究通过北京中医药大学东直门医院伦理委员会审批 (伦理审批号: ECPJ-BDY-2013-06)。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者一般资料情况比较

组别	性别(男/女,例)	年龄(岁)
观察组(n=32)	19/13	55.21 ± 12.60
对照组(n=30)	22/8	54.33 ± 13.57
χ^2/t	0.291	-0.266
P	0.186	0.791

1.2 诊断标准 西医诊断标准:人民卫生出版社第13版《实用内科学》,《2012AASLD 肝硬化腹水指南》《2010年EASL肝硬化腹水及相关并发症的处理》等国内、外临床诊疗指南。气虚血瘀证候诊断标准:参照《中医内科常见病诊疗指南》(中华中医药学会,2008)肝硬化腹水气虚血瘀证相关章节(ZYYXH/T33-2008)。

1.3 纳入标准 1)18~75周岁;2)中医诊断为腹胀病,西医诊断为肝硬化腹水(2~3级);3)确诊为慢乙肝感染;4)符合气虚血瘀证证候诊断;5)仅伴有不影响本研究的其他慢性疾病(稳定期)。

1.4 排除标准 1)少量腹水(1级腹水)、顽固性腹水;2)非慢乙肝,其他病因导致的肝硬化;3)合并严重并发症并须紧急处理;4)其他系统严重疾病导致不能参加或完成本研究者;5)适龄妇女处于妊娠或哺乳期;6)不能正常临床信息沟通者。

1.5 脱落与剔除标准 1)依从性差,中途因故放弃规范治疗者;2)治疗中途存在病情严重恶化不能继续按原方案治疗者;3)出现不良反应,无法继续治疗者。

1.6 治疗方法 本研究疗程1个月(30d),采用双盲方法,按已生成的随机序号按序给予治疗方案(第三方监管)。2组患者均给予指南推荐的基础治疗。包括如下方面:1)限钠:对无低钠血症风险患者控制钠盐摄入在2g/d以内;2)病原学治疗:符合抗病毒适应证者给予恩替卡韦分散片抗病毒治疗;3)保肝治疗:ALT≥5ULN者给予甘草酸二铵肠溶胶囊治疗;4)利尿剂:根据指南推荐的药物及方案,给予呋塞米及螺内酯口服利尿治疗;5)补充白蛋白:对ALB≤25g/L者,静注人血白蛋白,并定期监测,恢复至25g/L者停用。观察组在基础治疗上加用益气活血方颗粒:1袋/次,2次/d,冲服。对照组在基础治疗上加用中药模拟颗粒剂(服法同上)。(益气活血方组成:黄芪、白术、柴胡、赤芍、郁金、丹参、当归、生蒲黄(包煎)、泽泻等)

1.7 观察指标 1)效应指标:利尿效果直接与间接评价:腹围、体重、腹部超声测腹水深度;肝功能:ALT,AST,TBIL,GGT,ALB,PTA;智能指标:NCT-A、DST(计时);中医证候评分:通过前期文献收集及专家意见,确定“气虚血瘀证”症状群,通过分值量化症状等级,对气虚血瘀证主证与次证分别评分;2)安全性指标:生命体征;血、尿、便常规及肾功能(Cr、BUN)。

1.8 疗效判定标准 参照《肝硬化中西医结合诊治

共识》(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会,2011)。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,将统计值分为等级资料及计量资料,等级资料采用卡方检验,对计量资料进行正态分布检验,符合正态分布采用t检验(均数±标准差),对不符合正态分布计量资料采用秩和检验(中位数(四分位数)),以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出入量及体征变化 在研究周期内,每日固定时间医嘱患者的体重、腹围,每日记录在案,研究结束后对2组体重、腹围按治疗时间求均值,比较2组体征变化趋势,可分析出腹水量减少的程度,侧面反映出2组利尿效果。见表2、图1、图2。

表2 2组患者30d平均体重、腹围变化

天数	观察组		对照组	
	体重(kg)	腹围(cm)	体重(kg)	腹围(cm)
1	67.93±10.91	96.89±23.53	65.13±16.42	95.93±29.68
2	67.45±9.36	96.60±25.89	64.98±15.94	95.78±30.61
3	67.19±17.94	96.23±26.94	64.91±11.58	95.70±27.56
4	66.84±15.90	95.78±19.55	64.68±13.85	95.20±24.18
5	66.47±18.72	95.26±16.73	64.39±18.34	94.64±23.55
6	66.35±11.05	94.75±15.88	64.01±17.26	94.21±18.50
7	66.11±15.74	94.59±22.73	63.92±11.08	93.77±17.93
8	65.90±14.93	93.93±24.48	63.66±19.20	93.51±16.38
9	65.63±13.58	93.68±26.87	63.53±20.46	93.10±20.99
10	65.37±15.40	93.47±25.39	63.31±18.38	93.14±25.94
11	65.13±11.71	93.24±18.25	63.18±15.37	92.80±28.17
12	64.83±18.46	93.13±15.37	63.04±16.44	92.65±18.34
13	64.62±16.94	92.79±16.61	63.04±11.94	92.59±30.86
14	64.45±14.89	92.50±25.49	62.79±20.48	92.54±31.75
15	64.11±15.37	91.93±24.35	62.68±16.87	92.21±20.68
16	64.05±14.46	91.77±18.02	62.57±14.28	91.90±28.69
17	63.73±18.52	91.47±20.73	62.48±17.83	91.64±24.83
18	63.60±20.11	91.22±21.58	62.47±18.56	91.50±32.16
19	63.46±16.80	91.15±23.51	62.34±21.58	91.23±17.67
20	63.20±18.93	90.65±19.35	62.27±13.85	91.22±18.69
21	63.13±11.48	90.23±28.31	62.10±17.96	90.91±24.96
22	62.89±12.80	89.95±21.69	61.95±20.11	90.77±28.16
23	62.84±14.82	89.40±18.59	61.84±19.34	90.29±27.40
24	62.69±16.80	89.12±19.32	61.76±15.27	90.23±23.59
25	62.59±19.41	89.15±26.37	62.01±14.31	90.36±27.01
26	62.42±17.33	88.71±21.55	62.09±19.65	90.38±30.55
27	62.32±15.49	88.57±20.59	61.86±18.25	89.94±19.67
28	62.19±15.25	88.25±21.83	61.87±11.83	89.95±18.53
29	62.11±19.88	87.83±28.94	61.69±14.22	89.81±27.36
30	61.83±15.37	87.59±29.57	61.53±19.84	89.50±26.71

2.2 观察组与对照组治疗前后肝功能、凝血功能、超声下腹水量变化情况 对所有受试者治疗前、第14天及治疗后检测肝功能(ALT、AST、GGT、ALB、TBIL)及凝血功能(PTA)、腹部超声右侧卧位腹水深

度。对 2 组符合正态分布采用 t 检验(均数 \pm 标准差),不符合正态分布采用秩和检验(中位数(四分位数))。治疗前对 2 组患者相关指标进行基线检测,基线均齐平,可进行统计学比较。经过 2 组治疗方案可以得出:观察组超声下腹水量在第 14 天和第 30 天与对照组比较均具有统计学意义,其中第 14 天 2 组比较 $P < 0.05$,第 30 天 2 组比较 $P < 0.01$,观察组治疗前半程与后半程腹水量减少速率均快于对照组,提示利尿效果方面观察组优于对照组。在肝功能疗效方面,对 2 组 ALT、AST、GGT、ALB、TBIL 第 14 天及治疗后检测均无明显统计学意义,但在疗效趋势方面,ALT 在第 15 ~ 30 天观察组下降速率快于对照组,前 14 天观察组 AST 下降速率快于对照组,前 14 天和第 15 ~ 30 天观察组 GGT 下降速率快于对照组,前 14 天观察组 TBIL 下降速率快于对照组,提示益气活血方在治疗的某些阶段可以在改善肝功能方面起到一定的协同作用。在凝血检测方面,前 14

天观察组改善凝血功能速率较对照组快,提示益气活血方可能在治疗的起始阶段起到一定改善凝血功能的协同作用。见表 3。

2.3 治疗前后 2 组智能反应水平比较 本试验对肝硬化腹水患者的智能反应能力进行了一定的前瞻性探讨。以及录 2 组患者 NCT-A、及 DST 检测完成时间及得分进行智能反应能力的评估。患者在治疗前 14 天、治疗后行 NCT-A、DST 检测。对 2 组符合正态分布采用 t 检验(均数 \pm 标准差),不符合正态分布采用秩和检验(中位数(四分位数))。治疗前对 2 组患者相关指标进行基线检测,基线均齐平,可进行统计学比较。第 14 天和治疗后观察组 NCT-A、DST 检测较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。但是前 14 天观察组 NCT-A 下降速率快于对照组,前 14 天观察组 DST 下降速率快于对照组,提示益气活血方在治疗起始阶段可能更快起到一定改善患者智能反应能力的协同作用。见表 4。

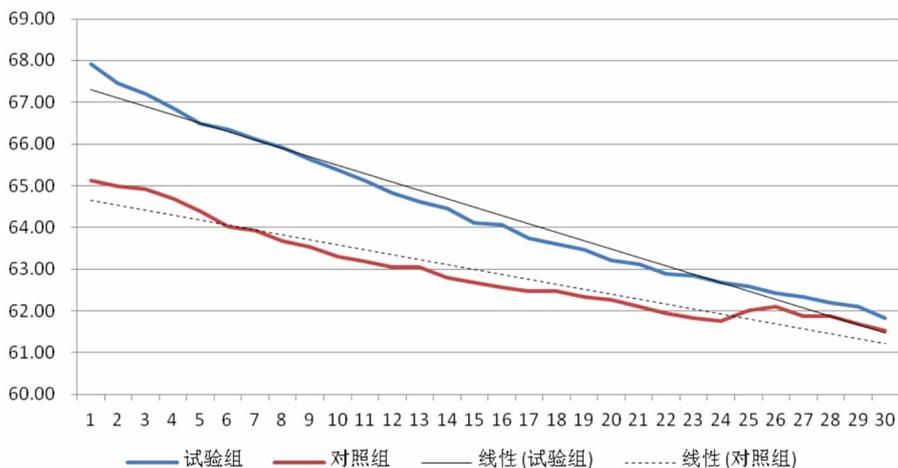


图 1 30 d 治疗周期平均体重变化

注:观察组体重下降速率高于对照组

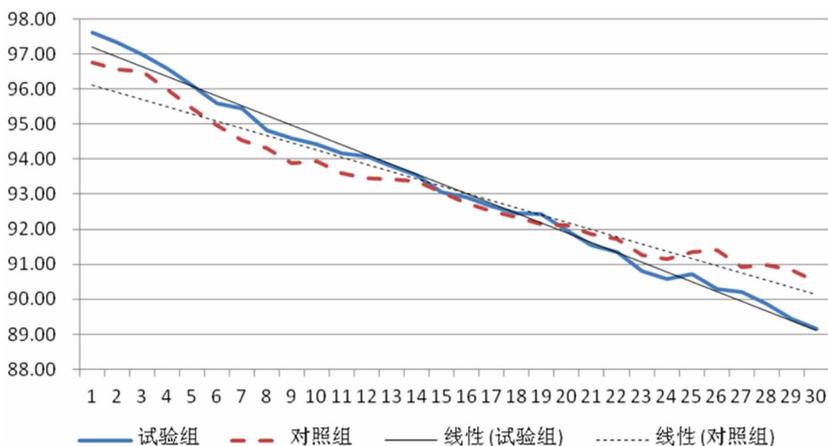


图 2 30 d 治疗周期平均腹围变化

注:观察组腹围下降速率高于对照组

表3 观察组与对照组治疗前后肝功能、凝血功能、超声下腹水量变化情况

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μ mol/L)	PTA(%)	超声腹水量(cm)
对照组($n=30$)							
治疗前	35.85(31.50)	56.50(65.25)	35.00(36.50)	29.42 \pm 5.71	33.14(54.03)	58.31 \pm 19.91	7.30 \pm 3.51
14 d	32.50(25.75)	60.00(67.11)	37.50(28.50)	31.60 \pm 6.41	33.85(40.40)	57.44 \pm 19.98	5.26(3.24)
治疗后	33.00(26.75)	46.00(63.68)	41.50(25.00)	33.71 \pm 5.63	30.55(30.65)	57.68 \pm 16.92	5.50(5.21) $^{\Delta}$
观察组($n=32$)							
治疗前	38.00(31.35)	58.00(65.00)	48.00(75.90)	31.29 \pm 6.09	41.55(60.33)	63.07 \pm 18.89	8.59 \pm 3.76
14 d	35.00(39.85)	48.12(48.00)	43.50(62.50)	34.13 \pm 6.39	34.45(44.85)	65.89 \pm 19.82	3.75(4.83) *
治疗后	32.70(34.22)	49.55(43.10)	40.50(49.25)	36.61 \pm 6.18	33.65(41.35)	65.82 \pm 19.50	1.20(4.35)

注:第14天2组间, $^*P<0.05$;第30天2组间, $^{\Delta}P<0.01$

表4 观察组与对照组治疗前后智能反应水平变化情况

组别	NCT-A(S)	DST(分)
对照组($n=30$)		
治疗前	92.00(57.75)	62.93 \pm 14.39
14 d	96.73 \pm 35.38	56.67 \pm 13.24
治疗后	89.00 \pm 34.64	52.57 \pm 12.97
观察组($n=32$)		
治疗前	99.00(56.50)	60.56 \pm 14.79
14 d	92.88 \pm 30.89	55.13 \pm 13.91
治疗后	82.31 \pm 26.09	51.09 \pm 12.48

2.4 观察组与对照组治疗前后证候学变化情况

针对乙肝肝硬化腹水气虚血瘀证患者的主证与次证,对胁肋疼痛、食欲不振、腹部胀满、困倦乏力、神疲懒言、面色晦暗等主症量化进行积分等级评价。因等级积分后表现为非正态分布,宜采用独立样本非参数检测法。在治疗前各组以上主症积分差异均

无统计学意义,提示基线齐平。治疗第14天,观察组在腹部胀满、困倦乏力、神疲懒言等证候积分显著低于对照组($P<0.01$),提示益气活血方在治疗起始阶段,可以更显著的改善患者以上症状。治疗后,观察组在食欲不振、腹部胀满、困倦乏力、神疲懒言等证候积分显著低于对照组($P<0.01$),提示益气活血方可在“气虚血瘀证”主要症候群方面起到缓解作用,较单纯西药治疗更能提高患者生命质量。见表5。

2.5 观察组与对照组治疗前后安全性评价 2组患者治疗期间均未出现严重并发症及严重的病情恶化,生命体征及重要安全评价理化指标均在监测范围。在理化指标方面,对患者治疗前、第14天及治疗后WBC、HGB、PLT、BUN、Cr等指标进行检测。经统计学分析各时点2组间差异均无统计学意义,提示益气活血方具有较可靠的安全性。见表6。

表5 观察组与对照组治疗前后证候学变化情况(分)

组别	胁肋疼痛	食欲不振	腹部胀满	困倦乏力	神疲懒言	面色晦暗
对照组($n=30$)						
治疗前	4.00(4.00)	4.00(4.00)	5.00(2.00)	6.00(2.00)	4.00(4.00)	6.00(2.00)
14 d	4.00(4.00)	3.00(2.00)	4.00(0.00)	4.00(2.00)	4.00(2.00)	2.00(2.50)
治疗后	2.00(4.00)	2.00(2.00)	4.00(2.00)	4.00(2.00)	2.00(2.50)	2.00(4.00)
观察组($n=32$)						
治疗前	4.00(5.50)	4.00(4.00)	6.00(1.50)	6.00(2.00)	4.00(3.50)	6.00(2.00)
14 d	2.00(4.00)	2.00(2.00)	2.00(2.00) *	2.00(2.00) *	2.00(0.00) *	2.00(2.00)
治疗后	0.00(1.50)	1.00(2.00) *	2.00(2.00) *	2.00(2.00) *	0.00(0.00) *	2.00(0.00)

注:与对照组比较, $^*P<0.01$

表6 观察组与对照组治疗前后安全性评价

组别	WBC($\times 10^9/L$)	HGB(dL)	PLT($\times 10^9/L$)	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
对照组($n=30$)					
治疗前	4.36(1.92)	10.86 \pm 1.45	74.00(91.00)	4.70(2.66)	71.00(27.50)
14 d	4.43(2.82)	10.99 \pm 1.20	74.00(100.50)	4.60(2.77)	69.60 \pm 16.89
治疗后	4.80(3.17)	10.93 \pm 1.68	78.00(91.50)	5.04(2.40)	71.52 \pm 19.09
观察组($n=32$)					
治疗前	4.10(2.03)	10.79 \pm 1.87	65.50(45.25)	5.13(2.90)	62.15(27.43)
14 d	4.04(1.96)	11.16 \pm 2.04	65.50(74.20)	5.39(4.09)	63.02 \pm 19.29
治疗后	4.30(3.04)	11.37 \pm 1.96	71.50(79.25)	6.13(2.78)	66.87 \pm 22.47

3 讨论

乙肝肝硬化腹水提示肝硬化失代偿,腹水严重影响着患者的生命质量,并可能诱发相关并发症。生理性腹水一般小于 50 mL,游离于腹腔内可起到润滑与维持内环境作用,而腹水量超过 200 mL 时,为病理性腹水^[9]。腹水中含有蛋白成分,易诱发腹腔感染,破坏腹腔内环境,影响腹腔脏器功能,甚则诱发死亡。肝硬化失代偿期患者年死亡率约 15%,两年死亡率可高达 44%^[10]。腹腔积液的形成有多种病理因素,近年来,肾灌注不足导致的利尿剂抵抗以及顽固性腹水越发受到重视^[11]。尽管对腹水的治疗已开展多年,但发病机制仍存疑点,尚未得到充分证实。经典的腹水成因常与肝、肾血流动力学、门脉高压、低蛋白血症、神经激素等相互作用有关,主要学说包括灌注、充盈紊乱,周围动脉扩张等^[12]。近年来腹水的治疗亦围绕以上学说,针对不同靶点进行治疗。腹水形成的学说互为作用,并非对立。本研究启动前根据彼时公认的腹水治疗指南(2010年《EASL 肝硬化腹水及相关并发症临床指南》、2012年《AASLD 肝硬化腹水处理指南》)^[13-14],根据腹水严重程度进行了较明确分级,并针对中药参与可能的优势人群(2~3级腹水)进一步临床研究。并根据指南中强调的病原学治疗、限盐、利尿、保肝、补充蛋白等方面给予重视。然而,以上治疗均存在一定的局限性,例如过度限盐可能加重患者低钠血症,大剂量利尿剂可能加重肾脏功能损伤,继而诱发肝肾综合征。肝硬化患者肝功能异常常体现在解毒与合成功能障碍,保肝降酶药往往不能起到根本改善肝功能的作用。白蛋白制剂价格偏高,患者长期使用加重经济负担,并加重肾脏负荷,不适合过度推广。

中医学认为肝硬化腹水可参照“臌胀”“单腹胀”“水蛊”等病进行论治。本病自古医家多有记载,名称繁多,如鼓胀、水蛊、蛊胀、膨脝、单腹胀、蜘蛛蛊等,首见于《黄帝内经》,“浊气在上,则生臌胀”。李东垣从脾土进行论治,提出脾胃虚弱生寒,在治法上于《兰室秘藏·中满腹胀论》中详细论证:“皆由脾胃之气虚弱,不能运化精微而制水谷,聚而不散而成胀满”。他还指出“大抵寒胀多而热胀少”,“胃中寒则胀满,或藏寒生满病,以治寒胀,中满分消汤主之”。可见脾虚的病理基础可贯穿于肝病始终。喻嘉言从癥积进行论述,认为积聚日久化为鼓胀,其病机不外乎气血水瘀积腹内,并在《医门法律·胀病论》进行论述:“凡有癥瘕、积块、痞块,

即是胀病之根,日积月累,腹大如箕,腹大如瓮,是名单腹胀”。明·李梴《医学入门·鼓胀》曰:“凡胀初起是气,久则成水……,治胀必补中行湿,兼以消积,更断盐酱”。历代医家对鼓胀的认识不断丰富,对后世治疗鼓胀大法的确立奠定基础。从不同学术流派可以看出脾虚、血瘀是鼓胀形成的病理基础受到认同。

现代中医病因病机研究又发现,湿热、疫、毒邪是慢乙肝核心致病因素,外邪侵入首先犯脾,运化失司,中焦失运,痰湿内生,土壅木郁,肝郁不畅,气血失调,气滞血瘀。而见肝之病,知肝传脾,首应固护后天之本。气为血之帅,气行则血行。现代微观病理学^[12]发现,健康患者的降钙素基础相关肽(可起到扩张血管作用)较气虚血瘀证患者含量高,而气虚血瘀证患者的内皮素(ET)(能起到收缩血管作用)高于健康组。某种程度上是从现代病理学对肝硬化腹水气虚血瘀证患者的病理内涵进行诠释^[15]。

我们前期通过对鼓胀病多中心中医证候学调查也验证了这一核心病机。通过益气活血法,发现中药可以协同西医接触治疗起到增强利尿消腹水的效果,且在肝功能改善趋势方面,在利胆退黄、改善凝血等方面具有一定优势,通过改善脾胃运化功能,固护后天之本,改善了患者的营养条件,降低白蛋白使用量,在西医认为的治疗难点方面具有一定优势,并减轻了患者的经济负担。本研究正是基于以上研究基础,拟通过循证医学指导原则,进一步评价益气活血方疗效优势点并验证其安全性。

益气活血方由黄芪、白术、柴胡、赤芍、郁金、丹参、当归、生蒲黄、泽泻等组成。方中炙黄芪味甘、温,归肺、脾经,益气补中;炒白术健脾益气,燥湿利水,止汗。二者共奏健脾益气之功。柴胡性味苦、微寒,归肝、胆经,和解表里,疏肝解郁,升阳举陷,退热截疟。赤芍苦,微寒。归肝经。有清热凉血,活血祛瘀的功效;郁金辛、苦、寒,归肝、心、肺经,活血止痛,行气解郁,清心凉血,利胆退黄;丹参味苦,微寒,归心、肝经,活血祛瘀,通经止痛,清心除烦,凉血消痈。生蒲黄甘,平,归肝、心包经,具有活血化瘀通淋之功效;泽泻味甘、酸、微咸,气寒,沉而降,阴中微阳,长于利水,去阴汗,利小便如神。以上诸药共奏益气活血,清热利水之功。

本研究依据循证医学指导原则,对中药干预可能的优势人群(腹水 2~3 级)为研究对象,通过对利尿效果、肝功能、智能水平,证候学,安全性等方面进行临床疗效评价。通过每日记录体征变化绘制体

重、腹围变化趋势图,并通过腹部超声对腹水量的定量检测,直接与间接对益气活血方的利尿效果进行观察。结果提示益气活血方可起到协同利尿剂作用,增强利尿消腹水的作用。限于治疗周期较短,2组间肝功能常规指标并未显著统计学意义,但通过不同时点检测的肝功能指标可以看出,治疗前半程AST、TBIL、PTA 观察组的改善趋势更为明显,治疗后半程ALT降低速率更为显著,全疗程中GGT、AKP改善的速率更迅速,可能随着治疗的延续,表达出更为显著的疗效。本研究探讨性的考虑到肝硬化患者MHE的发病情况,进行了智能水平测定,同样限于治疗周期短,未能提示显著统计学意义,但是积累了一定的研究基础,观察到学习效应等干扰因素可能会影响智能检测的结果。本研究围绕气虚血瘀证主证与次证症候群,对症状积分进行前后量化比较,提示益气活血方对缓解临床不适症状、提高生命质量等方面具有较显著疗效。

腹水是肝硬化失代偿期的常见临床表现,目前的治疗多是消腹水等对症处理,从病因角度改善肝功能、降低门脉压、改善灌注依然是治疗的难点。因个体化差异的存在,较难形成简而易行且重复性高的普适性治疗方案,如腹水管理不理想,可能进展为顽固性腹水,加大了治疗难度。真实世界复杂的治疗方案对中药疗效的分析造成一定难度,后期数据处理应剔除随机误差导致的偏移。本课题受样本量及研究周期的限制,仅能初步对益气活血方的疗效优势点进行初探,并应在长期随访中进一步总结完善。

参考文献

- [1] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27(47):6550-6557.
- [2] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. *Chin*

Med J (Engl), 2009, 122(1):3-4.

- [3] 甘大楠,叶永安,李志红,等. 276例鼓胀(乙型肝炎肝硬化腹水)患者中医证候特点分析[C]. 世界中联第五届肝病国际学术大会论文集, 2013, 223-227.
- [4] 甘大楠,叶永安,李志红,等. 95例乙型肝炎肝硬化腹水患者中医疗效观察[C]. 第二十次全国中西医结合肝病学术会议论文集, 2011, 155.
- [5] Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(5):531-535.
- [6] Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(5):849-855.
- [7] 李素文,许建明,胡凯风,等. 轻微肝性脑病患病情况调查及相关危险因素分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(2):176-179.
- [8] 林言,范燕萍. 肝硬化患者的神经心理测验及轻微型肝性脑病调查[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1):65-66.
- [9] 梁扩寰,李绍白. 门静脉高压症. [M]. 北京:人民军医出版社, 1999:197.
- [10] Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis [J]. *Hepatology* 2009, 49(6):2087-2107.
- [11] Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(1):43-58.
- [12] Sabri M, Saps M, Peters JM. Pathophysiology and management of pediatric ascites [J]. *Curr Gastroenterol*, 2003, 5(3):240-246.
- [13] Gines P, Angeli P, Lena K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3):397-417.
- [14] Bruce A. Runyon. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult Patients with ascites due to cirrhosis 2012 [J]. *J Hepatol*, 2013, 57(4):1651-1653.
- [15] 吴玉生,杨剑辉,罗南萍,等. 补阳还五汤对慢性肾炎ET、CGRP的影响[J]. *安徽中医学院学报*, 1998, 17(3):12-14.

(2018-10-16 收稿 责任编辑:徐颖)