

自拟温阳消饮汤对脾肾阳虚证肝硬化合并肝肾综合征患者肝肾功能保护、血流动力学指标及外周血肿瘤坏死因子- α 、一氧化氮、可溶性细胞黏附因子-1 的影响

姚耀柴梅曹玉鹃苏杰

(河北省沧州市传染病医院, 沧州, 061000)

摘要 目的:观察自拟温阳消饮汤对脾肾阳虚证肝硬化合并肝肾综合征患者肝肾功能保护、血流动力学指标及外周血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮(NO)、可溶性细胞黏附因子-1(sICAM-1)的影响。方法:选取2016年2月至2018年1月沧州市传染病医院收治的肝硬化合并肝肾综合征患者102例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组51例。对照组患者给予前列地尔静脉滴注治疗,观察组患者则在对照组治疗基础上给予自拟温阳消饮汤经验方内服。对比临床效果,检测肝肾功能相关生化指标变化,观察门脉血流动力学变化,监测外周TNF- α 、NO、sICAM-1水平。结果:观察组的有效率88.23%明显高于对照组的70.59%,差异有统计学意义($\chi^2=6.074, P<0.05$);治疗后观察组患者的肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平则较对照组明显降低,白蛋白(Alb)水平则明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);肾功能其相关指标24h尿蛋白定量、血尿素氮(BUN)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血肌酐(Scr)则较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的门静脉、脾静脉血流动力学指标脾门处脾静脉的内径(SVD)、门静脉主干内径(PVD)、门、脾静脉血流量(PVQ、SVQ)水平则较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);外周血TNF- α 、NO、sICAM-1水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:加用自拟温阳消饮汤利于提高肝肾功能,使患者的门脉内径缩小、血流量减少,其机制与调控血清中TNF- α 、NO、sICAM-1水平以减轻局部炎症损伤、改善肝脏内血流循环、降低门脉血管阻力、发挥肝肾保护作用有关。

关键词 肝硬化;肝肾综合征;脾肾阳虚证;自拟温阳消饮汤;肝肾功能保护;血流动力学;肿瘤坏死因子- α ;一氧化氮;可溶性细胞黏附因子-1

Effects of Self-made Wenyang Xiaoyin Decoction on Liver and Kidney Function Protection, Hemodynamic Indexes and Peripheral Blood TNF- α , NO and sICAM-1 Levels in Treating Spleen-kidney Yang Deficiency Syndrome Patients with Liver Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome

Yao Yao, Chai Mei, Cao Yajuan, Su Jie

(Cangzhou Infectious Diseases Hospital in Hebei Province, Cangzhou 061000, China)

Abstract Objective: To observe the effects of self-made Wenyang Xiaoyin Decoction on liver and kidney function protection, hemodynamic indexes and peripheral blood tumor necrosis factor- α (TNF- α), nitric oxide (NO) and soluble cell adhesion factor-1 (sICAM-1) levels in treating spleen-kidney yang deficiency syndrome patients with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome. **Methods:** A total of 102 patients with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome admitted in Cangzhou Infectious Diseases Hospital from February 2016 to January 2018 were selected as research objects, and randomly divided into control group and observation group, with 51 cases in each group. Patients in the control group were treated with alprostadil injections for intravenous drip, while patients in the observation group were treated with self-made Wenyang Xiaoyin Decoction orally on the treatment basis of the control group. Clinical efficacy was compared, changes biochemical indicators related to liver and kidney function were detected, portal hemodynamic changes were observed, and the levels of TNF- α , NO and sICAM-1 in peripheral blood were monitored. **Results:** The effective rate of the observation group was 88.23%, which was significantly higher than 70.59% in the control group ($\chi^2 = 6.074, P < 0.05$); after the treatment, the levels of ALT, AST and TBIL of patients in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the Alb level was significantly increased ($P < 0.05$); the levels of renal function related indicators like 24 h urine protein quantitation (UPR), BUN, β_2 -MG and Scr was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the

levels of hemodynamic indicators like PVD, SVD, PVQ and SVQ of the portal vein and splenic vein in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of TNF- α , NO and sICAM-1 in peripheral blood were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Adding self-made Wenyang Xiaoyin Decoction is good to improve liver and kidney function, narrow the inner diameter of the portal vein and reduce the blood flow. The mechanism may be associated with regulating the serum levels of TNF- α , NO and sICAM-1 to alleviate the local inflammatory injury, improve blood circulation in the liver, reduce portal vascular resistance and play the role of liver and kidney protection.

Key Words Cirrhosis of the liver; Hepatorenal syndrome; Spleen-kidney yang deficiency syndrome; Self-designed Wenyang Xiaoyin Decoction; Liver and kidney function protection; Hemodynamics; TNF- α ; NO; sICAM-1

中图分类号: R289.5; R575 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.026

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,是由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性、纤维性病变^[1]。肝肾综合征(Hepatorenal Syndrome, HRS)多见于肝硬化晚期,是因严重肝功能障碍引起肾血管收缩导致的功能性肾功能衰竭,其病死率极高^[2]。目前HRS的发病机制尚不明确,临床报道多认为是因失代偿期肝硬化引起的门脉高压、严重腹水伴内脏血管扩张,导致机体中有效循环血容量减少,影响肾内血液灌注,引起入球小动脉收缩,损害肾小球滤过功能而诱发^[3-4]。目前,临床治疗HRS尚无特别有效的治疗方案,主要针对原发病以保肝、补充白蛋白、纠正电解质紊乱、预防感染等综合对症治疗为主,能在一定程度上降低门脉高压,改善患者血容量不足,提高肾内血流灌注,但是患者大部分预后不良,死亡率仍较高,效果不理想^[5]。近年来临床报道认为,中医药在保肝、护肾、利尿、降低门静脉压力等方面效果良好,能有效改善临床症状,防止腹水复发,提高生存率^[6-7]。中医学认为,肝硬化所致HRS属于“鼓胀”范畴,晚期患者正气耗伤,肝脾渐虚,病延及肾,肾火虚衰,无力温助脾阳,运化水湿,且开阖失司,气化不利,而致阳虚水盛之证^[8]。结合其“脾肾阳虚”的病机特点,我们临床多采用自拟温阳消饮汤进行治疗,效果满意。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年2月至2018年1月期间沧州市传染病医院收治的肝硬化合并肝肾综合征患者102例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组51例。对照组中男35例,女16例;年龄40~75岁,平均年龄(57.62 ± 5.30)岁;乙肝肝硬化患者28例,酒精性肝硬化患者15例,丙型肝炎肝硬化4例,原因不明肝硬化4例;肝肾综合征I型者34例,II型者17例;观察组中男37例,女14例;年龄40~75岁,平均年龄(57.41 ± 6.17)岁;乙肝肝硬化患者26例,酒精性肝硬化患者17例,丙型肝炎肝硬化5例,原因不明肝硬化3例;

肝肾综合征I型者35例,II型者16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《慢性乙型肝炎预防指南》^[9]《肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见(2017)》^[10]中有关肝硬化的诊断标准确诊,肝肾综合征诊断符合2007年国际腹水协会制定的肝肾综合征诊断标准^[11]。

1.3 纳入标准 1)年龄40~75岁者,男女不限;2)符合肝硬化和肝肾综合征诊断标准;3)证候:畏寒肢冷,下肢水肿,自汗,腹胀,食少便溏,舌质淡胖,苔薄白,脉沉细或迟,中医辨证为脾肾阳虚证者;4)少尿或无尿,出现腹水征象;5)可有稀释性低血钠;6)肌酐清除率下降;7)至少停止使用利尿剂2d;8)经医学伦理委员会批准,签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)年龄在40岁以下,75岁以上者;2)合并严重感染性疾病、消化道出血者;3)原发性肾病患者;4)肝癌或其他肿瘤者;5)其他疾病及药物所致的肾损伤或者肾衰竭;6)合并肝性脑病等其他严重并发症;7)出现HRS前应用过肾毒性药物;8)其他免疫系统疾病者;9)中医证型不符者10)难治性腹水患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)临床资料不全、药物禁忌证、意识障碍、严重心理障碍、精神疾患无法配合研究者;2)病情加重致死亡者;3)依从性差者;4)自然脱落、失联者;5)治疗过程中突发意外事件需换方案治疗者。

1.6 治疗方法 2组患者入院后均予预防感染、热量摄入、利尿、常规限钠、保肾、输白蛋白(血浆)、保肝等常规治疗。对照组患者给予前列地尔(哈药集团生物工程有限公司,国药准字H20084565)10~20 $\mu\text{g/d}$ 加入50 mL的5%葡萄糖注射液静脉滴注,1次/d,1周为1个疗程,连续治疗2个疗程。

观察组在对照组治疗基础上给予自拟温阳消饮汤内服,方药组成如下:生地黄15g、山药15g、山茱

黄 9 g、附子 6 g、桂枝 6 g、牛膝 15 g、茯苓 15 g、泽泻 15 g、车前子 15 g、牡丹皮 9 g、泽兰 15 g。随证加减, 胁肋胀痛, 加片姜黄 9 g、没药 6 g; 黄疸, 加茵陈 15 g; 黄柏 9 g; 纳少, 加鸡内金 9 g、焦神曲 9 g; 每日 1 剂, 水煎后分早、晚温服, 1 周为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。

1.7 观察指标 1) 治疗前后采用深圳迈瑞 BS-200 全自动生化仪检测肝功能相关指标丙氨酸氨基转移酶 (Alanine Aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (Aspartate Aminotransferase, AST)、总胆红素 (Total Bilirubin, TBiL)、白蛋白 (Albumin, Alb) 水平及肾功能指标 24 h 尿蛋白定量、血尿素氮 (Blood Urea Nitrogen, BUN)、尿 β_2 微球蛋白 (Urinary β -Microglobulin, β_2 -MG)、血肌酐 (Serum Creatinine, SCr) 水平。2) 治疗前后由同一人进行操作进行血流动力学指标测定, 均于清晨空腹、安静呼吸时测量脾门处脾静脉的内径 (SVD, cm)、门静脉主干内径 (PVD, cm) 及其最大血流速度 (V_p , cm/s), 各值均测定 2 次后取平均值。分别计算血管血流量, 采用公式如下: 门、脾静脉血流量 (PVQ, SVQ, mL/min) = $2\pi \times (D/2) \times 60 \times V_{mean}$ (D 为血管直径, V_{mean} 为平均血流速度)。3) 治疗前后采用用双抗体夹心 ELISA 法检测 TNF- α 、sICAM-1 浓度; 采用硝酸还原酶法测定 NO 含量, 试剂盒购自北京中山生物工程有限公司, 操作严格按照说明书进行。

1.8 疗效判定标准 参照《肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见 (2017)》^[10] 评定。显效: 腹水等临床症状完全或基本消失, 体质量、腹围减少 $\geq 20\%$, 肝肾功能、外周血因子水平基本正常; 有效: 症状有所好转, 体质量减少 10% ~ 20%, 肝肾功能、外周血因子水平有所改善; 无效: 未达到有效标准。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数据符合正态分布, 且方差齐, 肝功能、肾功能、门脉血流动力学指标、外周血因子水平的组间对比用独立

样本 t 检验; 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.074, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者肝硬化腹水患者疗效比较				
组别	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
观察组 ($n = 51$)	30	15	6	88.23 *
对照组 ($n = 51$)	17	19	15	70.59

注: 与对照组比较, $\chi^2 = 6.074, * P < 0.05$

2.2 2 组患者治疗前后肝功能指标比较 治疗前, 2 组患者的肝功能其相关指标 ALT、AST、TBiL、Alb 等水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者的 ALT、AST、TBiL 指标水平则较对照组明显降低, Alb 水平则明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后肾功能比较 治疗前, 2 组患者的肾功能其相关指标 24 h 尿蛋白定量、BUN、 β_2 -MG、SCr 等水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者的上述指标水平则较对照组明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者治疗前后血流动力学指标比较 治疗前, 2 组患者的门脉血流动力学指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者的门静脉、脾静脉血流动力学指标 PVD、SVD、PVQ、SVQ 水平则较对照组明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者外周血 TNF- α 、NO、sICAM-1 比较 治疗前, 2 组患者的外周血 TNF- α 、NO、sICAM-1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者上述指标水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 2 2 组患者治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBiL (μ mol/L)	Alb (g/L)
观察组 ($n = 51$)				
治疗前	133.25 $\pm$ 74.57	97.11 $\pm$ 25.40	41.35 $\pm$ 15.65	36.74 $\pm$ 5.30
治疗后	46.38 $\pm$ 14.29 * Δ	40.42 $\pm$ 10.53 * Δ	17.25 $\pm$ 4.42 * Δ	47.25 $\pm$ 6.93 * Δ
对照组 ($n = 51$)				
治疗前	130.78 $\pm$ 76.21	96.84 $\pm$ 27.71	41.20 $\pm$ 16.09	36.65 $\pm$ 5.21
治疗后	77.43 $\pm$ 35.60 *	59.53 $\pm$ 18.04 *	25.11 $\pm$ 7.50 *	40.25 $\pm$ 6.15 *

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

表 3 2 组患者治疗前后肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	BUN(mmol/L)	β_2 -MG(mg/L)	SCr(mmol/L)
观察组($n=51$)				
治疗前	3.36 $\pm$ 0.65	7.62 $\pm$ 5.77	52.51 $\pm$ 12.44	142.26 $\pm$ 17.95
治疗后	0.82 $\pm$ 0.20 *	11.06 $\pm$ 3.52	21.36 $\pm$ 4.23	74.60 $\pm$ 7.80
对照组($n=51$)				
治疗前	3.33 $\pm$ 0.71	37.56 $\pm$ 6.03	52.36 $\pm$ 11.79	140.77 $\pm$ 18.34
治疗后	1.74 $\pm$ 0.35 * Δ	25.33 $\pm$ 5.41 * Δ	37.32 $\pm$ 8.04 * Δ	92.10 $\pm$ 12.53 * Δ

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

表 4 2 组患者治疗前后血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	门静脉		脾静脉	
	PVD(cm)	PVQ(mL/min)	SVD(cm)	SVQ(mL/min)
观察组($n=51$)				
治疗前	1.63 $\pm$ 0.75	1283.07 $\pm$ 74.26	1.21 $\pm$ 0.19	896.53 $\pm$ 78.37
治疗后	1.12 $\pm$ 0.53 * Δ	962.33 $\pm$ 52.38 * Δ	1.03 $\pm$ 0.06 * Δ	660.72 $\pm$ 60.45 * Δ
对照组($n=51$)				
治疗前	1.60 $\pm$ 0.69	1277.68 $\pm$ 78.91	1.20 $\pm$ 0.17	897.70 $\pm$ 81.15
治疗后	1.45 $\pm$ 0.65 *	1202.46 $\pm$ 65.20 *	1.15 $\pm$ 0.10 *	846.72 $\pm$ 74.34 *

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

表 5 2 组患者外周血 TNF- α 、NO、sICAM-1 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (μ g/L)	NO(μ mol/L)	sICAM-1 (ng/mL)
观察组($n=51$)			
治疗前	1.23 $\pm$ 0.15	212.46 $\pm$ 37.83	86.42 $\pm$ 17.33
治疗后	0.60 $\pm$ 0.04 * Δ	110.79 $\pm$ 27.58 * Δ	32.06 $\pm$ 8.71 * Δ
对照组($n=51$)			
治疗前	1.20 $\pm$ 0.13	210.95 $\pm$ 38.54	85.95 $\pm$ 16.78
治疗后	0.93 $\pm$ 0.08 *	168.21 $\pm$ 30.72 *	56.32 $\pm$ 13.45 *

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

3 讨论

肝硬化引起的 HRS 属于“鼓胀”范畴,其主要症状是严重腹水,腹水晚期,机体正气不足,患者肝脾肾三脏亏虚,而至气不化水,久则可见瘀阻水停^[12],多见脾肾阳虚之证。治之当以扶正补虚为主,临床提倡以温肾健脾、利湿化瘀为要我们自拟温阳消饮汤经验方是由济生肾气丸加減而成,济生肾气丸源自《济生方》,善治肾阳不足、水湿内停之证。方中地黄益阴生津、滋阴凉血,可降相火而制虚阳浮动;山药、山茱萸补肝益脾,化生精血;附子助命门之火以温阳化气;桂枝温阳行气、利水消肿;牛膝滋阴益肾、引火下行;茯苓、泽泻利水渗湿,并可防地黄之滋腻;车前子清热利湿;牡丹皮清肝泄热;泽兰活血通经、化瘀消肿,全方补中寓泻,共奏温肾化气、利水消肿之功。

现代医学认为,HRS 作为发生在肝硬化晚期的严重并发症,是产生于严重肝功能障碍和门脉高压基础上的肾功能衰竭,其主要的发病机制为内脏小

动脉扩张的同时体循环血管阻力下降,肾内小动脉血管强烈收缩、肾脏血流量急剧下降和肾小球滤过率降低,导致肾脏灌注不足,引发 HRS^[13]。而高水平的 NO 会导致内脏血管扩张,引发高动力循环状态,这被认为是 HRS 发生和进展的基础。不仅如此,临床报道证实,NO、TNF- α 等是肝硬化高血流动力学改变的主要原因。肝硬化时,患者体内 NO 等血管活性物质增加,诱发内脏血管扩张,动脉充盈不足,且引起周围动脉扩张,并抵抗内源性和外源性缩血管物质作用,进一步降低血管平滑肌的紧张性。由于内脏血流增加和外周血管扩张,使体循环有效容量不足,排出减少,导致高动力循环状态,门脉高压,钠水潴留,进一步促使腹水和并发症 HRS 的进展^[14]。TNF- α 作为一种具有多种生物效应的重要生理炎症反应递质,在肝脏的坏死性炎症反应、纤维形成、发展为肝硬化门脉高压的过程中都起着重要的作用;临床报道认为,TNF- α 升高可使核因子- κ B 活化以传递各种信息进入细胞核内,诱导 NOS 合成,致 NO 合成增加,从而降低全身血管阻力,引起周围血管扩张,促进肝硬化患者门脉血流动力学紊乱,引起肝硬化钠水潴留,腹水形成^[15]。另外,sI-CAM-1 作为是一种黏附分子免疫球蛋白,其表达与肝细胞炎症反应、损伤程度和肝组织纤维化程度密切相关,并参与慢性肝炎转肝硬化病理机制^[16]。血清中高水平的 sICAM-1 说明肝硬化患者长期存在肝脏炎症反应,致出现一定程度的内皮细胞活化及损伤。本研究结果显示,治疗前 2 组患者外周血清

TNF- α 、NO、sICAM-1 水平均高表达,提示 HRS 患者存在一定程度的肝细胞炎性反应、门静脉高压及肾损害。结合本研究结果而看,加用自拟温阳消饮汤经验方联合治疗的患者有效率更高($P < 0.05$);患者经治疗后的肝肾功能改善更为明显($P < 0.05$),且门静脉、脾静脉血流动力学指标 PVD、SVD、PVQ、SVQ 水平明显降低($P < 0.05$)。提示,加用自拟温阳消饮汤经验方联合治疗利于改善脾肾阳虚证患者的肝肾功能,且治疗后患者的门脉内径缩小、血流量减少,其效果优于单纯前列地尔治疗。另一方面,随着用药后肝肾功能的改善,外周血 TNF- α 、NO、sICAM-1 水平明显下降,且以加用自拟温阳消饮汤经验方联合治疗的患者水平变化更为明显($P < 0.05$);可以推断,加用自拟温阳消饮汤经验方起效的机制可能在于通过下调外周血 TNF- α 、NO、sICAM-1 水平而减轻局部炎性损伤,改善肝脏内血液循环,降低门脉血管阻力,发挥肝肾的保护作用。结合现代药理及动物实验研究报道,考虑原因可能在于,组方中附子、桂枝能升高下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT 轴)中甲状腺分泌的 T_3 、 T_4 和垂体分泌的 TSH,从而发挥温补肾阳的作用^[17]。泽泻中含有的不饱和脂肪酸能够减缓自由基介导的组织损害,从而保护肝细胞;还能通过利尿和减少肠系膜上动脉血流量而明显降低肝硬化门脉压力^[18-19]。牛膝、泽兰等活血化瘀之品能够改善血液微循环,促使毛细血管开放增多,提高组织血液灌注,降低门脉压力。

总之,加用自拟温阳消饮汤具有满意的临床效果,符合“脾肾阳虚水停证”的病机特点,利于提高肝肾功能,使患者的门脉内径缩小、血流量减少,其机制与调控血清中 TNF- α 、NO、sICAM-1 水平以减轻局部炎性损伤、改善肝脏内血液循环、降低门脉血管阻力、发挥肝肾保护作用有关,具体组方药物的调控机制尚需后期大样本实验研究证实。

参考文献

- [1] Kuniyara S, Oka S, Tanaka S, et al. Predictive Factors of Portal Hypertensive Enteropathy Exacerbation in Patients with Liver Cirrhosis: A Capsule Endoscopy Study[J]. Digestion, 2018, 98(1): 33-40.
- [2] Wang H, Liu A, Bo W, et al. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(16): e0431.

- [3] Nickovic VP, Miric D, Kistic B, et al. Oxidative stress, NOx/l-arginine ratio and glutathione/glutathione S-transferase ratio as predictors of 'sterile inflammation' in patients with alcoholic cirrhosis and hepatorenal syndrome type II[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 340-349.
- [4] Stine JG, Wang J, Cornella SL, et al. Treatment of Type-1 Hepatorenal Syndrome with Pentoxifylline: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial[J]. Ann Hepatol, 2018, 17(2): 300-306.
- [5] Song T, Rössle M, He F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(4): 323-330.
- [6] 杜庆红, 汤轶波, 李卫红, 等. 中药治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(7): 1120-1123.
- [7] 孙晓梅, 阎姝, 田书霞. 中药治疗肝损伤的研究进展[J]. 中药材, 2016, 39(11): 2661-2664.
- [8] 黎运芳, 陈斌, 湛宁生. 湛宁生治疗晚期肝硬化腹水经验[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(2): 18-19.
- [9] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 肝脏, 2011, 16(1): 2-16.
- [10] 中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9): 1-5.
- [11] Francoz C, Durand F, Kahn JA, et al. Hepatorenal Syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(5): 774-781.
- [12] 曹玉鹃, 栾梅, 姚耀, 等. 肝硬化 1 号汤加减联合腹水超滤回输对肝肾综合征患者微炎症状态及肝肾功能保护的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(1): 119-121.
- [13] 刘德孔, 沈家豪, 凌月成. 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征疗效及对患者肝肾功能影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(6): 487-489.
- [14] 栾梅, 栾博, 赵丽娟, 等. 老年肝硬化患者血清一氧化氮、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 的水平变化及意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 656-657, 658.
- [15] 郝尧坤, 邵明义, 姬丹, 等. 乙型肝炎肝硬化患者中医证型与门脉血流动力学参数及 Child-Pugh 分级相关性分析[J]. 中医研究, 2019, 32(4): 12-14.
- [16] 龚学艳, 秦波, 马茜. 可溶性细胞间黏附分子-1 在乙肝相关性肝病患者发病中作用的初步研究[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(5): 527-530.
- [17] 戴冰, 杨梦琳, 张嘉妮, 等. 从 HPT 轴角度探讨桂枝-附子在金匮肾气汤中温补肾阳的作用机理[J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 43-46.
- [18] 韩晓颖, 王劲松, 李小芬, 等. 泽泻汤对肝硬化门静脉高压 PC III、LN 表达水平及血流动力学变化分析[J]. 中医药信息, 2017, 34(4): 71-74.
- [19] 贾程之. 降脂平肝汤对非酒精性脂肪性肝病患者降脂保肝作用的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(1): 26-28.

(2018-05-11 收稿 责任编辑: 杨觉雄)