

〔文章编号〕 1007-0893(2022)02-0028-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.02.009

前列地尔联合苓桂术甘汤对肝硬化伴腹水患者血清肝纤维化标志物水平的影响

何水连 王永生

(洛阳市中医院, 河南 洛阳 471000)

〔摘要〕 目的: 观察前列地尔联合苓桂术甘汤对肝硬化伴腹水患者血清肝纤维化标志物水平、肝功能的影响。方法: 选取洛阳市中医院 2014 年 1 月至 2019 年 12 月期间收治的 100 例肝硬化伴腹水患者为研究对象, 将其按照随机数表法分为观察组和对照组, 各 50 例。对照组患者给予前列地尔静脉注射, 观察组给予前列地尔注射联合苓桂术甘汤治疗, 观察两组患者的治疗有效率、体征、血清因子水平、肝纤维化指标、肝功能指标及不良反应。结果: 观察组患者的治疗总有效率为 84.00%, 高于对照组的 60.00%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者的一氧化氮 (NO)、内皮素-1 (ET-1)、内毒素水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者的体质量、腹围、腹腔 B 超所测腹腔积液深度 (腹水深度) 低于对照组, 24 h 尿量高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、Ⅲ型前胶原 (PC Ⅲ)、IV 型胶原蛋白 (IV-C) 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、血清总胆红素 (TBIL) 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 前列地尔联合苓桂术甘汤治疗肝硬化腹水安全有效, 能明显降低患者血管损伤因子水平, 改善肝功能及纤维化状态, 促进腹水的消退。

〔关键词〕 肝硬化; 腹水; 前列地尔; 苓桂术甘汤; 肝纤维化

〔中图分类号〕 R 657.3⁺1; R 442.5 〔文献标识码〕 B

肝硬化有病因复杂, 并发症多, 致死率高的病情特点, 而肝硬化性腹水属于肝硬化失代偿期的一种常见并发症, 其临床表现为腹腔积液 $> 200 \text{ mL}$ ^[1]。现在医学主要以注射前列地尔注射液为治疗手段, 治疗效果良好, 但是长久使用会导致耐药性增强和并发症增多。苓桂术甘汤为祛湿剂, 内服有温阳化饮, 健脾利湿的功效^[2]。可以有效改善腹水患者的临床表现^[3]。许多研究发现, 中西医结合可以给患者实施更科学的治疗方案^[4]。本研究观察了西药前列地尔联合中药苓桂术甘汤对肝硬化伴腹水患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取洛阳市中医院 2014 年 1 月至 2019 年 12 月期间收治的 100 例肝硬化伴腹水患者为研究对象, 将其按照随机数表法分为观察组和对照组, 各 50 例。两组患者性别、年龄、肝硬化病程、Child-Pugh 分级等资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。纳入标准: (1) 西医诊断符合肝硬化的诊断标准^[5]; (2) 中医诊断参考《肝硬化腹水中医诊疗专家共识 (2017)》^[6]相关诊断标准, 辨证为脾虚水停证。(3) 腹水诊断标准

为腹腔积液 $> 200 \text{ mL}$; (4) 患者对本研究知情同意。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤者及其他脏器严重功能障碍者; (2) 对本研究使用药物有过敏或使用禁忌证的患者; (3) 患有其他引起肝纤维化指标和肝功能指标发生变化的疾病。

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 50)

组别	年龄 $\bar{x} \pm s$, 岁	乙型肝炎 病程 $\bar{x} \pm s$, 年	肝硬化 病程 $\bar{x} \pm s$, 年	性别 / 例		Child-Pugh 分级 / 例		
				男	女	A 级	B 级	C 级
对照组	51.20 ± 5.24	11.16 ± 1.56	3.11 ± 0.46	34	16	11	33	6
观察组	52.53 ± 5.12	11.65 ± 1.24	3.35 ± 0.85	40	10	13	28	9

1.2 方法

两组患者均给予常规治疗。对照组给予静脉注射前列地尔注射液 (哈药集团生物工程有限公司, 国药准字 H20084565) $10 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, 配入 5% 葡萄糖注射液 100 mL 中, 静脉滴注, 1 次 $\cdot \text{d}^{-1}$, 观察组患者则联合苓桂术甘汤治疗, 组方: 茯苓 30 g, 白术 15 g, 桂枝 9 g, 炙甘草 6 g, 每日 1 剂, 水煎取汁 400 mL, 2 次 $\cdot \text{d}^{-1}$, 每次 200 mL。同时嘱两组患者注意休息、限盐 ($< 2 \text{g} \cdot \text{d}^{-1}$) 饮食、纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱; 两组患者均给予连续治疗 4 周。

〔收稿日期〕 2021 - 10 - 21

〔作者简介〕 何水连, 女, 主治医师, 主要研究方向是中西医结合治疗肝硬化腹水。

1.3 观察指标

(1) 治疗前后统计两组患者的体质量、腹围、腹腔 B 超所测腹腔积液深度（腹水深度）及 24 h 尿量；
 (2) 治疗前后取两组患者的空腹静脉血 5 mL，酶联免疫法测定血清一氧化氮（nitric oxide, NO）含量，比色法测定内皮素-1（endothelins-1, ET-1）水平，鲎试剂定量检测血清内毒素水平；
 (3) 采用全自动生化分析仪检测两组患者血清中透明质酸（hyaluronic acid, HA）、层粘连蛋白（laminin, LN）、III型前胶原（procollagen type III, PC III）、IV 型胶原蛋白（IV-collagen, IV-C）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）、血清总胆红素（total bilirubin, TBIL）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）水平；
 (4) 并记录两组患者治疗过程中的不良反应。

1.4 临床疗效判定

疗效标准参考《肝硬化腹水中医诊疗专家共识（2017）》^[6]。(1) 临床缓解：腹水及肢体水肿完全消退，B 超检查未及腹水，主要症状消失，每日尿量 1200 mL 以上，体质量、腹围恢复至腹水出现前水平；
 (2) 显效：腹水及肢体水肿大部分消退，B 超检查腹水减少 $\geq 50\%$ ；症状明显改善，腹胀明显减轻，每日尿量 1000 mL 以上，体质量减轻 2 kg 以上，或者腹围缩小 ≥ 5 cm；
 (3) 有效：腹水及肢体水肿有所减退，B 超检查腹水减少 $< 50\%$ ；症状略有改善，腹胀略有减轻，24 h 尿量不足 1000 mL，体质量有所减轻但小于 2 kg，或腹围缩小 $>$

3 cm 但小于 5 cm；
 (4) 无效：腹水、体质量、腹围、症状无改善或加重者。总有效率 = (临床缓解 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的治疗总有效率为 84.00%，高于对照组的 60.00%，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 (*n* = 50, *n*(%))

组别	临床缓解	显效	有效	无效	总有效
对照组	4(8.00)	12(24.00)	14(28.00)	20(40.00)	30(60.00)
观察组	10(20.00)	20(40.00)	12(24.00)	8(16.00)	42(84.00) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05 。

2.2 两组患者治疗前后体征比较

治疗前，两组患者的体质量、腹围、腹水深度、24 h 尿量比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后，两组患者的体质量、腹围、腹水深度均降低，24 h 尿量均上升，且观察组患者的体质量、腹围、腹水深度低于对照组，24 h 尿量高于对照组，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后体征比较 (*n* = 50, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	体质量/kg	腹围/cm	腹水深度/mm	24 h 尿量/mL
对照组	治疗前	69.16 \pm 7.23	103.45 \pm 14.79	73.18 \pm 14.28	879.05 \pm 24.69
	治疗后	61.14 \pm 5.22 ^b	96.01 \pm 11.31 ^b	46.98 \pm 7.16 ^b	1357.19 \pm 178.37 ^b
观察组	治疗前	69.57 \pm 7.41	101.28 \pm 13.77	71.35 \pm 15.04	887.33 \pm 22.98
	治疗后	56.09 \pm 5.08 ^{bc}	92.36 \pm 12.43 ^{bc}	32.09 \pm 7.46 ^{bc}	1795.17 \pm 206.78 ^{bc}

注：与同组治疗前比较，^b*P* < 0.05 ；与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05 。

2.3 两组患者治疗前后血清因子水平比较

治疗前，两组患者的 NO、ET-1、内毒素水平比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后，两组患者的 NO、ET-1、内毒素水平均降低，且观察组上述指标降低更显著，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

2.4 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较

治疗前，两组患者的 HA、LN、PC III、IV-C 水平比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后，两组患者的 HA、LN、PC III、IV-C 水平均降低，且观察组上述指标

降低更显著，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 5。

表 4 两组患者治疗前后血清因子水平比较 (*n* = 50, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	内毒素/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	治疗前	22.74 \pm 3.79	106.24 \pm 12.31	85.26 \pm 14.51
	治疗后	18.04 \pm 2.37 ^d	78.75 \pm 15.29 ^d	57.03 \pm 12.69 ^d
观察组	治疗前	23.05 \pm 3.65	109.25 \pm 13.39	89.03 \pm 15.60
	治疗后	13.19 \pm 2.44 ^{de}	48.67 \pm 9.07 ^{de}	38.79 \pm 8.05 ^{de}

注：NO 一氧化氮；ET-1 一内皮素-1。
 与同组治疗前比较，^d*P* < 0.05 ；与对照组治疗后比较，^e*P* < 0.05

表 5 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较 (*n* = 50, $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	时间	HA	LN	PC III	IV-C
对照组	治疗前	319.32 \pm 109.84	181.21 \pm 60.32	285.38 \pm 76.24	198.93 \pm 41.24
	治疗后	196.22 \pm 63.33 ^f	141.33 \pm 40.38 ^f	241.14 \pm 75.28 ^f	169.21 \pm 42.43 ^f
观察组	治疗前	318.54 \pm 105.29	201.36 \pm 52.25	291.34 \pm 75.21	203.93 \pm 53.24
	治疗后	92.24 \pm 30.32 ^{ge}	103.31 \pm 31.39 ^{ge}	121.28 \pm 63.21 ^{ge}	105.47 \pm 30.08 ^{ge}

注：HA 一透明质酸；LN 一层粘连蛋白；PC III 一 III 型前胶原；IV-C 一 IV 型胶原蛋白。
 与同组治疗前比较，^f*P* < 0.05 ；与对照组治疗后比较，^g*P* < 0.05 。

2.5 两组患者治疗前后肝功能指标比较

治疗前, 两组患者的 ALT、TBIL、AST 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的 ALT、TBIL、AST 水平均降低, 且观察组患者上述指标降低更显著, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后肝功能指标比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	TBIL/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$
对照组	治疗前	189.74 ± 22.72	97.81 ± 6.62	131.54 ± 26.52
	治疗后	90.12 ± 12.93 ^h	73.31 ± 4.87 ^h	81.04 ± 16.19 ^h
观察组	治疗前	190.74 ± 24.79	96.56 ± 8.74	128.28 ± 25.69
	治疗后	48.12 ± 11.32 ^{hi}	38.71 ± 3.79 ^{hi}	75.20 ± 12.31 ^{hi}

注: ALT—谷丙转氨酶; TBIL—总胆红素; AST—谷草转氨酶。

与同组治疗前比较, ^h $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ⁱ $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应发生率比较

对照组 5 例出现单发性静滴处皮肤发红, 1 例出现单发性头痛, 1 例出现皮肤发红合并头痛, 总发生率为 14.00% (7/50); 观察组 7 例出现单发性静滴处皮肤发红, 1 例出现单发性头痛, 总发生率为 16.00% (8/50)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

肝硬化是因为一种或多种病因长期反复作用而导致肝损伤, 其临床常见的表现形式为慢性进行性肝病^[7]。腹水则由失代偿期肝硬化引起的腹腔内游离液体积聚, 其发病原因与肝细胞的病变、坏死导致淋巴回流增加、门脉高压, 造成血浆容量及细胞外液锐减, 腹腔积液难以参与血液循环, 进而影响肾功能, 引起的水钠潴留现象。前列地尔可有效扩张肝血管和肾血管, 改善肝和肾的微循环。以往的治疗发现, 单独使用前列地尔治疗肝硬化伴腹水的效果一般, 并且这种治疗方法最后的代谢又回归于肝肾脏, 在治疗的同时增加了肝肾脏的负荷, 对病情的恢复有负面影响^[8]。肝硬化伴腹水在中医学中属“鼓胀”“积聚”范畴, 其病机为正气亏虚, 气滞、水停、血瘀, 其治疗需以活血、祛瘀、疏肝为主^[9]。苓桂术甘汤是《金匱要略》记载的温阳化饮的经典方, 以药物组成命名, 方中仅含有茯苓、桂枝、白术、甘草四味药。其中茯苓温阳化饮、健脾利湿, 桂枝辛温通阳, 振奋阳气, 白术温补中焦, 甘草益气、健脾、调和诸药^[10]。该方主治水气上冲、痰饮内留等证, 标本兼治, 为苓桂制剂的代表方, 临床应用广泛^[11]。

NO、ET-1 及内毒素是与血管损伤相关的血清因子, 是介导高动力循环状态、增加门静脉阻力, 促进肝硬化及腹水进一步发展的重要因素^[13]。结果显示, 观察组治疗有效率高于对照组, 且观察组的 NO、ET-1、内毒素水平、体质量、腹围、腹水深度、HA、LN、PC III、IV-C 水平、ALT、TBIL、AST 水平低于对照组, 24 h 尿量高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示采用前

列地尔联合苓桂术甘汤治疗能通过降低 NO、ET-1 对肝肾血管的损害作用及内毒素对脏器的损害作用, 缓解肝肾循环障碍引起的高动力循环状态, 促进患者恢复正常排尿, 减轻水钠潴留状态, 从而减少由门脉高压及水钠潴留引起的腹水生成, 改善患者症状^[14]。这可能与苓桂术甘汤中含有某种活性物质具有抑制机体氧化应激反应、促进微循环, 加快损伤因子代谢有关、降低 NO 等氧化产物水平有关^[15]。而两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 则提示联合使用安全有效, 不会增加其它不良反应。

综上所述, 前列地尔联合苓桂术甘汤可以通过降低血管损伤因子水平, 改善肝纤维化及肝功能, 促进患者的腹腔积液排出、改善病症, 抑制病情的恶化和发展, 副作用较小。

〔参考文献〕

- 郭敏, 郑华, 刘光伟, 等. 苓桂术甘汤合三甲散联合脐贴治疗脾阳虚证肝硬化腹水 (J). 中成药, 2014, 36(12): 2482-2486.
- 张营, 陈少夫. 苓桂术甘汤合三甲散加减对代偿期肝硬化患者肝纤维化指标及免疫功能的影响 (J). 中医药导报, 2015, 21(14): 56-58.
- 朱兰, 韩涛. 茯苓桂枝白术甘草汤治疗肝硬化腹水的临床研究 (J). 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1418-1420.
- 欧阳祖新. 中西医结合治疗乙肝后肝硬化腹水 36 例临床观察 (J). 中医药导报, 2009, 15(7): 15-17.
- 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南 (J). 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 770-786.
- 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 王宪波. 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.
- 王菲, 王炳元. 2010 年欧洲肝硬化腹水临床实践指南介绍 (J). 中华肝脏病杂志, 2010, 18(12): 951-954.
- 黄世杰, 沈琳娜, 陈龙. 分析中医综合疗法治疗乙肝后肝硬化腹水的临床效果 (J). 中国妇幼健康研究, 2017, 28(S2): 416-417.
- 王栋平, 李娟梅, 刘明坤, 等. 肝硬化腹水的中医治疗现状 (J). 吉林中医药, 2018, 38(2): 240-242.
- 刘亚珠, 刘宝咸, 席奇, 等. “三位一体”疗法治疗乙肝后肝硬化腹水临床观察 (J). 现代中西医结合杂志, 2017, 26(21): 2375-2378.
- 孙静, 孙宇婷. 苓桂术甘汤在心血管病中的应用 (J). 中医学报, 2017, 45(1): 99-102.
- Dong H, He L, Huang M, et al. Anti-inflammatory components isolated from *Atractylodes macrocephala* Koidz (J). Natural product research, 2008, 22(16): 1418-1427.
- 施健, 谢渭芬. 肝硬化腹水的处理 (J). 胃肠病学, 2018, 23(4): 10-16.
- 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): 1621-1626.
- 卢文艺, 刘莲, 黄蔚, 等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠抗氧化作用及脂联素表达的影响 (J). 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 97-101.