

清下消补法治疗肝硬化合并蛋白尿 30 例临床观察

李永伟¹ 杨宏志¹ 王拥泽¹ 关卫兵¹ 杨跃武¹ 刘小明²

摘要 目的:采用回顾性研究方法观察以中医清下消补法立方所组成的清下消补方合五子衍宗汤加减治疗肝硬化合并蛋白尿的疗效。方法:肝硬化失代偿期合并蛋白尿患者 60 例,治疗组 30 例,予清下消补方合五子衍宗汤加减治疗;对照组 30 例,用肾肝宁胶囊。两组均以相同的西药治疗,包括护肝支持及对症治疗,检查治疗前后血中的丙氨酸转氨酶(ALT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)和 24 小时尿蛋白定量(24hu-pro),尿中的免疫球蛋白、白蛋白(IgG、ALBu)。结果:两组治疗后组内各指标均有改善($P<0.05$),两组间 ALT、SCr 的改善无显著性差异($P>0.05$),治疗组 TP、ALB、TBIL、DBIL、BUN 和 24hu-pro、IgG、ALBu 水平较对照组改善更明显($P<0.05$)。结论:清下消补方合五子衍宗汤加减对肝硬化合并蛋白尿患者具有减轻蛋白尿、改善肾功能的疗效,为该类疾病的治疗提供了新的思路。

关键词 肝硬化/并发症 蛋白尿/中医药疗法 @ 清下消补法

Clinical Observation on 30 Cases of Hepatic Cirrhosis with Proteinuria Treated with Combination of Clearing, Purging, Resolving and Tonifying Method

Li Yongwei, Yang Hongzhi, Wang Yongze, et al.

(The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630)

Objective: To observe the clinical effect of modified combined Qingxia Xiaobu Prescription and Wuzi Yanzong Decoction on hepatic cirrhosis with proteinuria. **Methods:** 60 cases of hepatic cirrhosis with proteinuria at compensatory phase were divided into the treatment group ($n=30$) treated with modified Qingxia Xiaobu Prescription and Wuzi Yanzong Decoction, and the control group treated with Shenganning Capsules. And the patients of the two groups were all treated by the same western medicine including liver-aid, supporting and expectant treatment. The changes of blood glutamic-pyruvic transaminase (ALT), total protein (TP), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), urea nitrogen (BUN), creatinine (SCr) and 24-h-urinary protein (24hu-pro), urinary immunoglobulin G (IgG) and albumin (ALBu) levels before and after treatment were detected. **Results:** The all indexes in the two groups after treatment improved significantly ($P<0.05$) and the treatment group had more significant improvement in TP, ALB, TBIL, DBIL, BUN and 24hu-pro, IgG and ALBu levels as compared with the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The modified combined Qingxia Xiaobu Description and Wuzi Yanzong Decoction can alleviate urinary protein and improve renal function in the patient of hepatic cirrhosis with proteinuria.

Key Words Hepatic cirrhosis/Complication; Proteinuria/TCM therapy; @ Combined clearing, purging, resolving and tonifying method

肝硬化是我国的常见疾病和主要死亡原因之一,其预后与病因、病变类型、肝功能代偿程度及并发症有关^[1]。肝硬化所致肾损害发病率低,在临床中常不受重视,肝硬化伴有蛋白尿的患者亦较难明确是否为肝硬化所致肾损害,但该类患者不仅可有较明显的临床表现,而且影响到原发病及其治疗措施。本文采用杨宏志副教授治疗肝硬化的清下消补法,予清下消补方合五子衍宗汤加减治疗肝硬化失代偿期伴蛋白尿患者,探讨该类患者的治疗方法,以期引起临床医师的重视。

1 临床资料

1.1 诊断标准:按《病毒性肝炎防治方案》中中华医学会与寄生虫病学会、肝病学会联合修订的诊断标

准^[2]及《内科学》关于酒精性肝硬化的诊断标准^[1]。

1.2 纳入和排除病例标准:均以肝硬化为主要诊断,符合肝硬化、活动性、失代偿期的诊断标准,24 小时尿蛋白定量(24hu-pro)大于 0.12g,无其他严重并发症,如上消化道出血、肝性脑病、败血症等。排除肝癌、严重心、脑及血液系统疾病。排除精神病患者、妊娠及哺乳期患者。排除一过性蛋白尿、浆细胞病、急性溶血性疾病及肝肾综合征患者。本资料病例既往均未诊断为其他原发及继发性肾小球疾病,全部病例未采用激素及其他免疫抑制剂治疗。

1.3 病例分组:收集 1998~2003 年中医科及传染科肝硬化失代偿期(活动性)伴有蛋白尿的患者 60 例,治疗组 30 例,男性 22 例,女性 8 例,平均年龄 45.2 ± 10.7 岁,病程 52.3 ± 12.6 个月,自发性腹膜炎 10 例,病毒性肝硬化者 26 例,酒精性肝硬化者 4 例;对照组 30 例,男性 24 例,女性 6 例,平均年龄 47.6 ± 9.4 岁,

1 中山大学附属第三医院中医科,广州市天河路 600 号 (510630)

2 江西省吉安市人民医院

收稿日期:2004-05-08;修回日期:2004-07-27

平均病程 49.8 ± 14.2 个月, 自发性腹膜炎 8 例, 病毒性肝硬化者 28 例, 酒精性肝硬化者 2 例。两组病例在性别、年龄、病程及病情、Child-pugh 分级方面差异均无显著性意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法: 中药根据中医的清下消补法理论, 以清热利湿、活血化瘀、益气固摄为主, 予清下消补方合五子衍宗汤加减。方药如下: 大黄 12g, 龟甲 (先煎) 15g, 炙鳖甲 (先煎) 15g, 茵陈蒿 30g, 郁金 15g, 丹参 15g, 赤芍 15g, 炙甘草 5g, 满天星 30g, 半枝莲 30g, 白花蛇舌草 30g, 白术 12g, 菟丝子 12g, 女贞子 12g, 金樱子 10g, 覆盆子 10g, 砂仁 (后下) 9g。若舌苔厚腻或黄, 痰热明显者, 加用胆南星、浙贝母、石菖蒲、制半夏; 合并腹水腹胀者, 加用大腹皮、茯苓、枳实、厚朴; 合并腹膜炎腹痛者, 重用金银花、连翘、蒲公英。每日 1 剂, 水煎, 分 2 次服。

对照组予肾肝宁胶囊 (由广州光华药业股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z44022436), 每日 3 次, 每次 0.81g。

西药两组相同, 予安体舒通及速利尿尿并降低门静脉高压、茵栀黄注射液退黄、甘利欣注射液降酶等治疗, 并定期予白蛋白、血浆支持治疗, 制订适当的蛋白摄入量, 如自发性腹膜炎者予头孢三代药物抗感染治疗。治疗时间为 2 个月, 如出现消化道出血、肝性脑病等严重并发症而未用够 2 个月者计入无效。观察时间共 6 个月。

2.2 观察方法

2.2.1 肝肾功能检测: 丙氨酸转氨酶 (ALT)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素

(DBIL)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (SCr) 由本院生化检验室采用 Technicon RA-1000 全自动生化仪统一检测, 分别在治疗前及治疗后 2 个月检测。

2.2.2 24hu-pro 采用比色法, 在本院生化检验室测定; 尿蛋白成分分析采用散射比浊法, 在本院免疫检验室用 BN-100 检测仪测定, 分别在治疗前及治疗后 2 个月检测。24hu-pro 正常对照值为 $0 \sim 0.12\text{g}/24\text{h}$ 尿量, 尿蛋白成分分析的正常对照值为 IgGu: $0 \sim 17.5\text{mg}/\text{L}$, ALBu: $0 \sim 30\text{mg}/\text{L}$ 。

2.3 统计学处理: 计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示, 采用 t 检验; 计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准: 参考 1993 年 11 月中国中西医结合学会消化系统专业委员会制定的肝硬化临床疗效判定标准, 观察时间为 6 个月; 并根据慢性肾炎疗效判定标准^[3]中病情基本缓解即为显效, 其余好转、无效分别与肝硬化临床疗效判定标准相结合, 分为显效、好转、无效。显效: 肝硬化显效, 水肿等症状与体征基本消失, 尿蛋白检查持续阴性或减少 50% 以上, 肾功能正常或基本正常 (与正常值相差不超过 15%)。好转: 肝硬化好转, 水肿等症状与体征明显好转, 尿蛋白检查持续减少, 或 24 小时尿蛋白定量持续减少 25% 以上, 肾功能或有改善。无效: 肝硬化无效, 临床表现与上述实验室检查均无明显改善或加重, 如出现消化道出血、肝性脑病等严重并发症或转化为肝癌者。

3.2 两组患者治疗前后血生化指标变化比较: 表 1 示, 两组生化指标治疗前组间比较, 差异无显著性; 治疗组及对照组 ALT 经治疗后均降低, 差异有显著性

表 1 两组患者治疗前后血生化指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	
治疗组	治疗前	30	98.6±20.57	59.78±17.23	26±5.30	98.5±27.92	58.7±21.4
	治疗后	30	58.4±11.20*	68.85±10.27*△	32±4.96*△	51.7±13.49*△	20.5±6.3*△
对照组	治疗前	30	102.6±19.58	56.40±10.21	25±7.92	102.3±32.70	60.5±25.7
	治疗后	30	62.5±10.60*	62.30±11.40*	29±3.50*	60.1±18.10*	31.4±8.2*

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 2 两组患者治疗前后尿检及肾功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	24hu-pro(g/ml)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	IgGu(mg/L)	ALBu(mg/L)
治疗组	治疗前	30	2.31±0.7	14.6±3.7	212.6±86.5	54.23±15.32	52.4±25.01
	治疗后	30	0.84±0.4*△	8.3±2.4*	153.4±65.4*	23.10±9.67*△	20.6±11.20*△
对照组	治疗前	30	2.76±1.1	15.2±6.7	223.1±65.7	59.46±19.58	48.0±22.3
	治疗后	30	1.40±0.7*	10.4±4.1*	183.6±69.5*	42.30±17.63*	26.7±10.5*

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

($P < 0.05$), 但两组间比较无显著性差异($P > 0.05$); 治疗组及对照组 TP 及 ALB 经治疗后均升高, 差异有显著性($P < 0.05$), 两组间比较差异显著($P < 0.05$), 即治疗组 TP 及 ALB 升高更明显; 治疗组及对照组 TBIL 及 DBIL 经治疗后均降低, 差异有显著性($P < 0.05$), 两组间比较差异显著($P < 0.05$), 提示治疗组减轻黄疸更明显。

3.3 两组患者治疗前后尿检及肾功能的变化: 表 2 示, 两组指标治疗前比较差异无显著性; 治疗组及对照组 24h_u-pro 经治疗后均减少, 差异有显著性($P < 0.05$), 但治疗组减少更明显($P < 0.05$); 两组治疗后 BUN 均降低($P < 0.05$), 但治疗组更明显, 差异有显著性($P < 0.05$); 两组治疗后 SCr 均降低, 但两组间差异没有显著性($P > 0.05$); 治疗组及对照组经治疗后尿中 IgG、IgGu、ALBu 均减少, 差异有显著性($P < 0.05$), 但治疗组减少更明显($P < 0.05$), 提示清下消补法可减少尿中大、中分子蛋白的排出。

3.4 两组患者临床疗效比较(治疗后 6 个月): 治疗组 1 例患者因病重失访, 其余 29 例显效 8 例, 好转 15 例, 无效 5 例, 死亡 1 例, 总有效率 79.31%; 对照组显效 5 例, 好转 8 例, 无效 13 例, 死亡 4 例, 总有效率 43.33%, 经卡方检验差异有显著性($P < 0.05$), 提示清下消补法对该类患者具有较好疗效。

4 讨论

肝硬化所致肾损害是因体内免疫、生理、代谢等方面的紊乱所致肝硬化患者产生以 IgA 肾病为主的肾小球疾病, 发病率很低, 常无临床症状, 称之为肝硬化引起的肾损害^[4], 该病诊断标准并不明确。有文献认为由于该类病例临床表现轻微或缺如, 一般不需特殊治疗。但当肝硬化失代偿期患者肾小球损害时, 尿中可出现大分子及中分子量的蛋白如 IgG 等。白蛋白的排出量增加^[5,6], 亦可表现出蛋白尿、高血压、水肿等典型的慢性肾炎综合征的症状; 肾损害进行性发展, 出现肾功能异常, 本资料显示, 多数患者处于氮质血症期, 有的可正常。该类患者常出现难治性的腹水和低蛋白血症, 在激素及免疫抑制剂使用受限的肝硬化失代偿期(活动性), 治疗较为矛盾, 因失代偿期肝硬化需要较多白蛋白支持治疗, 过多输入白蛋白又可能增加肾小球内高压, 加重肾损害, 而尿蛋白并不减少, 较之无肾损害的肝硬化患者, 即使输入较大剂量的白蛋白, 低蛋白血症也难以纠正, 因此积极治疗该病, 对减少尿中蛋白的排出具有重要意义。在失代偿期肝硬化阶段(尤其乙肝后肝硬化, 存在病毒复制), 无论是干扰素, 还是免疫抑制剂的使用均有较大弊端, 西医缺少更多有效且副作用

小的药物。中药对肝炎及肝硬化、肾脏疾病均有着较好的疗效, 且副作用相对较少, 故我们在临床中采用了中西医结合的方法来治疗此类疾病。

蛋白尿的反复出现有医家以湿邪化热, 热毒之邪导致肾失封藏来进行辨证, 颇符合肝硬化所致肾损害的病理机制。因此, 我们针对乙肝后肝硬化的基本病机“湿热瘀毒, 虚实夹杂”, 又因肝、脾、肾的不足, 肾失封藏出现蛋白尿, 根据中医的清下消补法理论, 以清热利湿、活血化瘀、益气固摄法为主, 一方面清热利湿抗病毒, 活血化瘀治疗肝硬化, 另一方面采用益气固肾药物减少蛋白漏出, 从而标本兼治。方剂采用我科杨宏志副教授的清下消补方合五子衍宗汤加减, 原方经多次临床验证对失代偿期肝硬化有较好疗效^[6]。本方中大黄、茵陈蒿、郁金、满天星、半枝莲、白花蛇舌草等清热解毒利湿; 龟甲、炙鳖甲、丹参、赤芍软坚散结, 活血化瘀, 以上两组药的配伍原则既是治疗肝硬化的法则, 也是蛋白尿的治疗立法之一, 其中龟甲、炙鳖甲还是填补任督之血肉有情之品, 白术、菟丝子、女贞子、金樱子、覆盆子更是加强补脾固肾, 减少蛋白尿的排出, 综观全方, 可起到塞流、澄源的作用^[3]。

另外, 我们在临床中发现, 当肝硬化出现肾损害时较难确定其 Child-pugh 分级, 因肾脏疾病可影响低白蛋白血症及腹水的生成, 但 Child-pugh 分级及王氏有关预后因素等级评分中均未提及^[8], 可能是其发病率较低的缘故。如果能早期诊断和早期治疗肝硬化所致肾损害, 可能会有助于改善预后。由于该临床观察为回顾性资料, 虽经过了均衡性检验, 仍易增加误差, 因此对于该类疾病的诊断及治疗尚需更多前瞻性随机病例对照研究。

参考文献

- 1 叶任高主编. 内科学. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 456—457, 460—468.
- 2 中华医学会与寄生虫病学会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56—62.
- 3 沈庆法主编. 中医临床肾脏病学. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1997: 25—31, 71—80, 450—456.
- 4 王海燕主编. 肾脏病学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1054—1056, 1077—1083.
- 5 杨宏志, 杨跃武, 沈伟生, 等. 清下消补四法联用治疗肝硬化高水平透明质酸. 中医杂志, 2000, 41(9): 543—544.
- 6 白先慧, 覃甲仁. 肝硬化失代偿期患者肾损害的探讨. 广西医学, 2001, 23(6): 1378.
- 7 李永伟, 杨宏志, 王拥泽, 等. 中西医结合对肝硬化失代偿期的治疗. 中华实用中西医杂志, 2004, (1): 37—38.
- 8 戚仁铎主编. 诊断学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 368—370.
- 9 王吉耀, 刘厚钰, 朱无难, 等. 肝硬化预后因素的分析. 中华消化杂志, 1989, 9(4): 201—203.