

临床研究 ·

消臌颗粒配合腹水超滤浓缩回输治疗 顽固性肝硬化腹水50例临床观察

钟建岳¹ 邱 梅² 孙艳荪²

(1. 深圳市布吉人民医院, 广东省深圳市布吉华路175号, 518112; 2. 深圳市中医院)

[摘要] **目的** 观察消臌颗粒配合腹水超滤浓缩回输治疗顽固性肝硬化腹水的临床疗效并探讨其作用机制。**方法** 100例顽固性肝硬化腹水患者随机分为试验组和对照组, 各50例。对照组予基础治疗加安慰剂口服加自体腹水超滤浓缩回输治疗; 试验组予基础治疗加消臌颗粒口服加自体腹水超滤浓缩回输治疗。检测两组治疗前、治疗后3个月和治疗后6个月的门静脉、脾静脉血管内径及血流量, 血清丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、内毒素、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)的含量。**结果** 两组患者在治疗后3个月、6个月各项指标的检测结果显示, 试验组疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 消臌颗粒配合自体腹水超滤浓缩回输治疗顽固性肝硬化腹水疗效显著, 其作用可能与减少内毒素和NO、ET的分泌, 纠正血流动力学紊乱, 降低门脉压力有关。

[关键词] 顽固性肝硬化腹水; 消臌颗粒; 腹水超滤浓缩回输

Clinical Observation on the 50 Cases of Refractory Ascites Resulted from Hepatocirrhosis Treated by Xiaogu Granule plus Ultrafiltration and Reinfusion of Ascites

ZHONG Jian-yue¹, QIU Mei², SUN Yan-sun²

(1. Bui People's Hospital of Shenzhen City, Shenzhen 518112; 2. Shenzhen TCM Hospital)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect and mechanism of Xiaogu Granule (Granules for treating tympanites) plus ultrafiltration and reinfusion of ascites on refractory ascites resulted from hepatocirrhosis. **Methods** The 100 cases of refractory ascites due to hepatocirrhosis were randomized into two groups, with 50 cases in each. Both groups were administered basic treatment + ultrafiltration and reinfusion of ascites. The experimented group was added Xiaogu Granule and the control groups was added placebo. Before treatment, 3 and 6 months after treatment, the portal vein diameter (PVD), splenic vein diameter (SVD), blood flow quantity of portal vein (PVQ) and of splenic vein (SVQ), and the level of serum alanine aminotransferase, total bilirubin, endotoxin, nitrous oxide (NO) and endothelin (ET) of the two groups were measured respectively. **Results** After treatment, all the indices of two groups showed that the effect of experimented group was obviously better than that of control group, the difference was significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Xiaogu Granule in combination with ultrafiltration and reinfusion of ascites has a good effect for refractory ascites of hepatocirrhosis, and the possible mechanism might be getting the NO and ET secretion reduced, the hemodynamics disorder corrected and the portal vein pressure lowered.

Key Words Refractory ascites resulted from hepatocirrhosis; Xiaogu Granule (Granules for treating tympanites); Ultrafiltration and reinfusion of ascites

顽固性肝硬化腹水是肝硬化晚期的突出表现之一, 发生率为5%~10%^[1], 常并发上消化道出血或感染等而导致严重后果, 大量腹水还可致呼吸困难、脐疝等^[2]。腹水浓缩静脉回输是近期国内外治疗顽固性腹水的新方法。我们运用消臌颗粒配合腹水超滤浓缩回输治疗顽固性肝硬化腹水50例, 并与单独腹水超滤浓缩回输50例进行对照观察, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

病例均来自2004年5月~2006年5月在深圳市布吉

人民医院门诊及住院的顽固性肝硬化腹水患者100例, 应用SAS软件由计算机产生随机排列表的方法进行随机化分组, 分为试验组和对照组各50例。试验组男32例, 女18例; 年龄30~64岁, 平均 (49.21 ± 9.27) 岁; 病程3个月~3年, 平均1.15年。对照组男31例, 女19例; 年龄32~65岁, 平均 (50.61 ± 9.16) 岁; 病程3个月~3.1年, 平均1.16年。两组年龄、性别、病程分布一致($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》^[3] 西医诊断参照《实用内科学》^[4] 拟定: (1) 有病毒性肝炎、长期营养缺乏、长期饮酒、慢性肠道感染等病因; (2) 明显

肝功能异常及失代偿征象, 白蛋白 (ALB) $< 35\text{g/L}$, 白蛋白 (A) /球蛋白 (G) < 1.0 , 明显黄疸, 总胆红素 (TBil) $> 35\text{ }\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高, 凝血酶原活动度 $< 60\%$ 等; (3) B 超符合肝硬化改变, 见肝脏缩小, 肝表面明显凹凸不平, 锯齿状或波浪状, 肝边缘变钝, 肝实质回声不均、增强, 呈结节状, 门静脉和脾门静脉内径增宽, 肝静脉变细、扭曲、粗细不均, 腹腔内见大量液性暗区; (4) 症状及体征: 明显腹胀、腹部膨隆、食欲减退、体重减轻、疲倦乏力、面容黝黑、黄疸、腹壁静脉怒张、腹水; (5) 顽固性腹水诊断^[5]为经治疗后腹水消退不满意或不能防止腹水的早期复发; 腹水持续3个月以上, 血钠 $< 130\text{mmol/L}$, 尿钠 $< 10\text{mmol/24}$ 小时, 尿钠/尿钾 < 1 , 肾小球滤过率 (GRE) 低于正常。

1.3 纳入标准

(1) 符合顽固性肝硬化腹水诊断标准者; (2) 年龄 18~65岁; (3) 自愿作为观察对象, 填写知情同意书者。

1.4 排除标准

(1) 肝癌; (2) 合并有心血管、肾脏和造血系统等严重原发性疾病患者; (3) 精神病患者; (4) 对本研究药物成分过敏者。

2 研究方法

2.1 治疗方法

试验组: 采用基础治疗加消臌颗粒口服加自体腹水超滤浓缩回输。(1) 基础治疗: 保肝药物 (五酯胶囊、西利宾胺等), 利尿剂 (速尿、安体舒通, 速尿与安体舒通用量之比为1:2), 支持 (20% 人体白蛋白 50ml, 每日1次), 有腹膜炎加用抗生素。(2) 自体腹水超滤浓缩回输: 应用伟力 WLFHY-500 电脑腹水超滤浓缩回输系统, 管路及中空纤维滤过器均为伟力公司配套产品。治疗时于右下腹引出腹水, 正压泵控制以流速 100~150ml/s 通过滤过器, 腹水流经滤过器时在负压泵 50~100ml/s 作用下滤出水分及中、小分子物质, 浓缩后的腹水自左下腹回输入腹腔, 至腹水不能持续引出时结束治疗, 整个过程为密闭无菌操作。回输完毕后多

头腹带加压包扎72小时, 全过程为密闭式无菌操作, 1次滤出液体为4000~10000ml, 1次治疗时间为1.5~3小时, 每2周治疗1次, 疗程为1个月。(3) 消臌颗粒组成: 黄芪20g, 茯苓15g, 白术20g, 丹参15g, 三七10g, 穿山甲15g, 益母草30g, 茵陈30g, 金钱草30g, 车前子15g, 枳壳10g, 大腹皮15g, 生大黄10g。中药制剂由布吉人民医院中药房进行水煎—提纯—浓缩制成颗粒, 每日1剂分2次冲服, 3个月为1个疗程, 共2个疗程。

对照组: 采用基础治疗加安慰剂口服加自体腹水超滤浓缩回输。基础治疗及自体腹水超滤浓缩回输治疗方法同试验组, 安慰剂由武汉远大制药集团提供, 批号: 20021221, 剂量、疗程同试验组。

2.2 指标检测

(1) 采用 Donir 公司生产的 AI5200s 彩色多普勒超声仪, 分测量门静脉和脾静脉的血管内径 (PVD 和 SVD, 单位 cm), 并根据血管截面积和平均血流速度计算门、脾静脉血流量 (PVQ 和 SVQ, 单位 ml/min); (2) 采用 Olympus27000 型全自动生化仪测定 ALT、TBil; (3) 采用鲎试剂定量检验法测定内毒素 (上海生化研究所提供); (4) 采用比色法测定一氧化氮 (NO), 试剂盒购于晶美生物工程 (北京) 有限公司, 批号: SI1110416; (5) 采用 ELISA 法测定内皮素 (ET) (美国 ADI 公司提供)。

2.3 统计学方法

数据用 SPSS 10.0 统计软件进行处理, 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组治疗前后 PVD、SVD 及 PVQ、SVQ 变化比较

表1示, 两组治疗前 PVD、SVD 和 PVQ、SVQ 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性; 治疗后3个月、6个月两组 PVD、PVQ、SVD、SVQ 均较治疗前降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 并且在减小 PVD 和降低 SVQ 方面, 试验组治疗后6个月优于对照组 ($P < 0.01$)。

表1 两组患者治疗前后 PVD、PVQ 和 SVD、SVQ 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PVD (cm)	PVQ (ml/min)	SVD (cm)	SVQ (ml/min)
对照组	治疗前	50	1.43 $\pm$ 0.34	1246.2 $\pm$ 355.0	1.21 $\pm$ 0.25	868.3 $\pm$ 311.4
	治疗后3个月	50	1.30 $\pm$ 0.26 *	1120.0 $\pm$ 398.0	1.09 $\pm$ 0.21 *	843.4 $\pm$ 325.8
	治疗后6个月	50	1.27 $\pm$ 0.15 **	1004.4 $\pm$ 294.2 **	1.04 $\pm$ 0.22 **	750.8 $\pm$ 251.5 *
试验组	治疗前	50	1.42 $\pm$ 0.13	1239.0 $\pm$ 367.2	1.19 $\pm$ 0.22	884.3 $\pm$ 320.6
	治疗后3个月	50	1.29 $\pm$ 0.32 **	1090.2 $\pm$ 416.0	1.06 $\pm$ 0.25 **	829.5 $\pm$ 333.7
	治疗后6个月	50	1.15 $\pm$ 0.14 ** Δ	879.0 $\pm$ 411.6 **	0.98 $\pm$ 0.33 **	601.2 $\pm$ 211.2 ** Δ

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后6个月比较, $\Delta P < 0.01$

表2 两组患者治疗前后血清 ALT、TBiL、内毒素、NO 及 ET 变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT(U/L)	TBiL(μ mol/L)	内毒素(μ g/L)	NO(μ mol/L)	ET(pg/L)
对照组	治疗前	50	320.5 $\pm$ 141.2	75.6 $\pm$ 20.1	70.6 $\pm$ 15.4	26.4 $\pm$ 16.1	54.2 $\pm$ 8.3
	治疗后3个月	50	130.8 $\pm$ 70.6*	50.3 $\pm$ 18.5*	56.2 $\pm$ 13.7*	24.3 $\pm$ 10.7	51.6 $\pm$ 5.7
	治疗后6个月	50	110.5 $\pm$ 32.4*	25.7 $\pm$ 12.6*	36.8 $\pm$ 9.8*	21.4 $\pm$ 8.5	49.7 $\pm$ 6.1*
试验组	治疗前	50	318.7 $\pm$ 124.6	73.7 $\pm$ 21.4	71.3 $\pm$ 18.2	26.9 $\pm$ 9.6	55.3 $\pm$ 7.2
	治疗后3个月	50	121.3 $\pm$ 43.8*	36.2 $\pm$ 16.7* $\Delta\Delta$	33.3 $\pm$ 10.5* $\Delta\Delta$	20.3 $\pm$ 7.1* Δ	50.0 $\pm$ 3.4*
	治疗后6个月	50	72.1 $\pm$ 12.5* $\blacktriangle\blacktriangle$	19.5 $\pm$ 15.6* $\blacktriangle$	32.5 $\pm$ 11.2* $\blacktriangle$	19.2 $\pm$ 7.3*	46.6 $\pm$ 3.5* $\blacktriangle\blacktriangle$

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后3个月比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照组治疗后6个月比较, $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

3.2 两组治疗前后血清 ALT、TBiL、内毒素及 NO、ET 变化的比较

表2示, 两组治疗前血清 ALT、TBiL、内毒素、NO、ET 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后, 两组 ALT、TBiL、内毒素、NO、ET 均明显下降, 尤其试验组治疗后3、6个月各项指标与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。试验组治疗后3个月时 TBiL、内毒素、NO 水平下降较对照组明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 试验组治疗后6个月的 ALT、TBiL、内毒素、ET 水平亦较对照组降低明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

4 讨论

肝硬化腹水的最基本始动因素是门静脉高压和肝功能不全, 随着疾病的发展, 许多其他因素也参加作用。门脉高压时, 高动力循环导致内脏和外周小动脉扩张, 肠道菌群失调及肠黏膜通透性增加和门脉高压所致门一体分流是形成内毒素血症的重要原因。内毒素不仅加重原有的肝损害, 而且可诱导肝细胞、血管内皮细胞释放 NO, NO 释放增加, 介导了肝硬化的高血流动力学循环, 是引起肝硬化水钠潴留、腹水的一个重要因素。ET 是内皮细胞分泌的强烈的缩血管物质, 肝硬化时血浆内毒素等增高, 通过内皮细胞刺激 ET 释放, 为对抗 NO 造成的外周血管扩张, 机体又必然代偿性地更大量地合成并释放 ET, 导致门脉压力增高, 出现恶性循环, 这种恶性循环是造成肝功能进一步失代偿及产生腹水的重要病因。

肝硬化腹水属中医“臌胀”、“癥瘕”、“积聚”等范畴。其病机为肝、脾、肾三脏受损, 功能失调, 引起气滞血瘀、水湿互结, 本虚标实、正邪错杂是本病的特点。我们根据臌胀本虚标实的特点, 予中药消臌颗粒内服, 方

中黄芪、茯苓、白术为君药, 益气健脾, 现代药理研究可提高血浆白蛋白含量; 茵陈、金钱草、车前子利水祛湿为臣, 有协同利尿、降低转氨酶的作用; 丹参、三七、益母草、穿山甲活血化瘀, 具有抑制结缔组织增生和提高血浆白蛋白的作用, 能激活体液免疫; 枳壳、大腹皮行气消胀, 生大黄泄便逐水, 对肠道菌及内毒素血症有较好作用。全方消中有补, 补中寓消, 达到祛邪不伤正, 扶正不留邪的目的。腹水超滤浓缩腹腔回输为无菌密闭循环系统并可迅速缓解症状, 减低腹水对腹腔脏器, 特别是对肾脏及肾血管的压迫。同时, 回输腹腔的白蛋白通过腹膜吸收, 使血浆胶体渗透压和有效循环血量增加, 改善全身血流动力学及肾脏功能, 增强利尿剂的敏感性, 从而阻断腹水的形成环节, 起到治疗作用。本研究结果证明, 采用中药消臌颗粒配合腹水超滤浓缩回输治疗顽固性肝硬化腹水疗效显著, 其机理可能与减少内毒素、NO、ET 的分泌, 纠正血流动力学紊乱, 降低门脉压力, 改善肝功能有关。

参考文献

[1] Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. Am J Gastroenterol, 1993, 88(4): 514~519.
[2] 姚希贤. 肝硬化顽固腹水的研究现状与进展. 中华消化杂志, 1997, 17(6): 313~314.
[3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 10~11.
[4] 陈灏珠. 实用内科学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1983~1984.
[5] 梁扩寰主编. 肝脏病学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1995: 620.

(收稿日期: 2007-03-16; 修回日期: 2007-11-12)

[编辑: 邓媛]

(上接第202页)

[8] Liu Cunzhi, Yu Jianchun, Zhang Xuezh, et al. Acupuncture prevents cognitive deficits and oxidative stress in cerebral multi-infarction rats. Neurosci Lett. 2006, 393(1): 45~50.
[9] 张月峰, 于建春, 李谈, 等. “益气调血, 扶本培元”针法对快速老化小鼠 SAMP8 海马和颞叶皮层神经元数量及形态的影响. 上海针灸杂志, 2005, 124(9): 40~43.
[10] Ding Xiaorong, Yu Jianchun, Yu Tao, et al. Acupuncture

regulates the aging-related changes in gene profile expression of the hippocampus in senescence-accelerated mouse (SAMP10). Neurosci Lett. 2006, 399(1-2): 11~16.
[11] 刘存志, 张雪竹, 于建春, 等. 针刺对快速老化骨质疏松模型小鼠 SAMP6 骨生物力学的影响. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 137~138.
(收稿日期: 2007-04-30; 修回日期: 2007-09-04)
[编辑: 李巍]