

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.09.010

中医三联疗法对肝硬化自发性细菌性腹膜炎湿热蕴结兼毒瘀证患者肠黏膜屏障及炎症因子的影响

张小瑞^{1,2}, 刘光伟²✉, 刘江凯^{1,2}, 张建文²

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市金水区人民路19号, 450000; 2. 河南中医药大学

[摘要] **目的** 观察中医三联疗法治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎(SBP)湿热蕴结兼毒瘀证患者的临床有效性及安全性,并探讨其可能作用机制。**方法** 86例肝硬化SBP湿热蕴结兼毒瘀证患者随机分为试验组和对照组,每组43例。两组均给予西医基础治疗,试验组在西医基础治疗上联合中医三联疗法(清热凉血解毒汤口服、大承气汤保留灌肠、清热止痛利水方荷叶封包覆于腹部),两组均治疗2周。治疗前后比较两组患者中医证候积分、彩超下腹水量、肝功能指标[包括总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移(AST)、白蛋白(ALB)]、感染指标[包括中性粒细胞百分比(NEUT%)、C反应蛋白(CRP)、血降钙素原(PCT)]、炎症因子[包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)]水平、肠黏膜屏障功能评价指标[包括内毒素(ET)、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-Lac)、闭锁蛋白(Occludin)、小带闭合蛋白(ZO-1)],治疗前及治疗后72h记录腹水多形核细胞(PMN)数量,比较治疗后两组发热、腹痛消失时间,评价中医证候疗效及安全性。**结果** 最终共82例纳入结果分析,试验组和对照组各41例。试验组中医证候疗效总有效率为92.68%(38/41),优于对照组的80.49%(33/41),两组比较差异有统计意义($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后两组患者中医证候积分、腹水量、TBIL、ALT、AST、NEUT%、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6、ET、DAO、D-Lac、Occludin、ZO-1水平均降低,血清IL-10水平升高,治疗72h后腹水PMN计数降低($P<0.05$);且治疗后上述各指标组间比较,试验组均优于对照组($P<0.05$)。试验组患者发热和腹痛消失时间均少于对照组($P<0.01$)。两组患者的尿常规、大便常规、肾功能、电解质、心电图等安全性指标与治疗前比较未见明显变化。**结论** 在西医基础治疗同时联合中医三联疗法能明显改善肝硬化SBP湿热蕴结兼毒瘀证患者临床症状,减轻肝脏炎症反应,改善肝功能,加速腹水消退,提高临床有效率,其机制可能与控制炎症反应及促进肠黏膜屏障修复有关。

[关键词] 肝硬化;自发性细菌性腹膜炎;湿热蕴结;毒瘀;肠黏膜屏障;炎症因子

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化腹水的严重并发症,是肝硬化感染中最常见的类型,具有高发病率、高复发率、高死亡率的特点^[1]。目前现代医学对于本病的治疗以抗感染治疗为主,但抗生素的长期过量使用引起多重耐药菌的比例增加,导致SBP的临床治疗效果下降^[2]。根据其主要临床表现,本病可归属于中医学“鼓胀”“腹痛”“黄疸”等范畴。中医药辅助治疗能显著改善患者临床症状及感染指

标^[3-5],但目前并没有统一的方案。证素分析相关研究^[6]发现,本病以湿热蕴结证最多。全国名中医赵文霞认为,本病早期有湿、热、毒、瘀的基本特点,据此拟定了内服方剂清热凉血解毒汤^[7]。有研究发现,大承气汤中药保留灌肠能明显降低患者感染指标水平^[8],中药封包外治法能明显减轻患者腹痛、腹胀等症状^[9]。清热止痛利水方是我们临床经验方,常用荷叶封包的方法外敷治疗肝硬化腹水。中药内服、灌肠、封包等治疗方法各有优势,如辨病辨证内服中药在整体改善患者临床症状方面疗效突出,中药保留灌肠作用于肠黏膜更为直接、快速,

基金项目:河南省中医药科学研究专项(20-21ZY2046,2021JDZY040)

✉ 通讯作者:liuguangwei1975@163.com

中药封包疗法在减轻患者腹痛、腹胀等症状的同时又能通过药物、局部经络穴位的共同作用促进腹水的消退。基于此,我们临床应用清热凉血解毒汤口服联合大承气保留灌肠、清热止痛利水方荷叶封包三联疗法治疗肝硬化SBP湿热蕴结兼毒瘀证患者,并观察其临床疗效和安全性,以期为其临床应用提供依据。本研究已获得河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理批号:2021HL-101-01)。

1 资料

1.1 研究对象

研究对象来源于2020年9月1日至2022年1月31日在河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科住院的肝硬化SBP湿热蕴结兼毒瘀证患者。

1.2 诊断及辨证标准

肝硬化SBP西医诊断标准参照《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[2]并根据临床常见症状拟定。1) 病史:既往有明确的肝硬化病史。2) 有以下症状或体征之一:(1) 急性腹膜炎症状或体征:腹痛、腹部压痛或反跳痛,腹肌张力增大;(2) 全身炎症反应综合征的表现:发热或不发热、寒战、心动过速、呼吸急促;(3) 无明显诱因肝功能恶化;(4) 肝性脑病;(5) 休克;(6) 顽固性腹水或对利尿剂突发无反应或肾功能衰竭。3) 有以下实验检查异常之一:(1) 腹水多形核细胞数(PMN)计数 $\geq 250 \times 10^6/L$;(2) 腹水细菌培养阳性;(3) 血清降钙素原(PCT) $> 0.5 \text{ ng/ml}$,排除其他部位感染。

中医湿热蕴结兼毒瘀证证候诊断标准参照《肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)》^[10]拟定。主症:1) 腹大坚满,脘腹撑急;2) 腹痛拒按;3) 身目发黄。次症:1) 发热;2) 口干、口苦;3) 渴不欲饮;4) 小便短黄;5) 大便秘结或溏垢;6) 腹壁青筋暴露;7) 胁肋刺痛,固定不移。舌脉:舌质暗红,苔黄腻;脉弦滑或数。具备主症1)+其他主症1项、次症2项,参考舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医证候诊断标准;2) 年龄18~75岁,性别不限;3) 受试者自愿参与研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) 有血性腹水;2) 合并有严重的心、脑、肾等系统原发病,或有严重的精神疾患;3) 合并肝

肾综合征、急性上消化道出血、休克、其他脏器功能衰竭或其他危急重症;4) 近1个月服用过免疫调节剂、肠道微生态制剂;5) 妊娠期或哺乳期妇女;6) 正在参加其他临床试验。

1.5 剔除标准

1) 误纳入;2) 已进行随机分配并开始干预治疗,但未完成方案规定观察周期;3) 受试者治疗前后未按时完成采血及腹水彩超等检测,研究资料不全。

1.6 脱落标准

1) 受试者不愿意继续进行临床试验,自愿退出;2) 纳入后未接受任何治疗;3) 失访。

2 方法

2.1 研究设计方法

按照随机对照研究方法,进行两独立样本率比较的样本量估算,计算公式^[11]: $n = 8pq / (p_1 - p_2)^2$ 。其中 n 是每组所需例数, p_1 、 p_2 是已知的两个有效率, p 为合计率,假设两组例数相等,即 $p = (p_1 + p_2) / 2$, $q = 1 - p$ 。参考既往相关文献^[12-14],预计中医三联疗法联合西医治疗有效率约为89.9%,西医基础治疗有效率约为71.3%,计算出 $n \approx 37$,两组样本量共74例,按照15%脱落率计算,拟纳入86例患者。

随机方法:将86例患者按照入组先后顺序依次编为1~86号,应用SPSS 26.0产生86个随机种子数,分为试验组和对照组各43例。采用信封法实现随机隐匿,用不透光的信封保存随机分组方案,按入组顺序依次拆开信封,按照信封内的分配方案确定患者的分组情况。产生分配序列的研究人员将信封分装完成后,将信封发放给负责分配受试者的研究人员。当入组第1例受试者时该患者的研究对象编号为01,则拆开01号信封,即可获知该受试者所在的组别,严格按照卡片规定的分组和治疗方案予以治疗。

2.2 治疗方法

对照组参考《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[2]进行西医基础治疗,包括抗感染,输注血浆及人血清白蛋白,基础保肝、抗病毒及利尿治疗等。

试验组在对照组基础上联合应用中医三联疗法:1) 清热凉血解毒汤口服。处方:茵陈30g,赤芍20g,黄芩12g,黄连10g,大黄10g(后下),枳实15g,厚朴12g,牡丹皮12g,蒲公英30g,薏苡仁30g,败酱草30g,猪苓20g,泽泻15g,

北柴胡 9 g, 甘草 6 g。药物由河南中医药大学第一附属医院煎药房煎制, 每日 1 剂, 分早晚 2 次温服, 每次 200 ml。2) 大承气汤保留灌肠。处方: 大黄 20 g (后下), 芒硝 20 g, 枳实 30 g, 厚朴 20 g。药物由河南中医药大学第一附属医院煎药房煎制, 保留灌肠, 每次 200 ml, 每日 1 次。灌肠后患者取左侧卧位, 使药液在肠腔内保留 30 min 以上。3) 清热止痛利水方荷叶封包。处方: 醋甘遂 20 g, 牵牛子 30 g, 防己 30 g, 葶苈子 30 g, 黄芩 15 g, 黄连 10 g, 砂仁 15 g, 大黄 20 g, 枳实 20 g, 芒硝 20 g, 冰片 10 g。药物由河南中医药大学第一附属医院中药房配制, 研粉末, 使用赋形剂调成糊状后, 以干荷叶封包覆于腹部神阙穴, 每日 1 次, 每次 4~6 h。两组患者治疗时间均为 2 周。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 疗效相关指标 1) 中医证候积分及证候疗效: 中医证候评分参考《脾胃病症状量化标准专家共识意见 (2017)》^[15] 制定, 其中发热、腹痛、腹胀、身目黄染按无、轻、中、重分别计为 0、2、4、6 分, 口干、口苦、小便短黄、乏力、纳差按无、轻、中、重分别计为 0、1、2、3 分, 各中医临床症状得分之和为中医证候积分。根据治疗前后中医证候积分对疗效进行评估, 使用尼莫地平法^[16], 中医证候积分减少率 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。显效: 症状、体征明显改善, 中医证候积分减少率 ≥ 70%; 有效: 症状、体征均有好转, 30% ≤ 中医证候积分减少率 < 70%; 无效: 症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少率 < 30%。2) 发热、腹痛消失时间: 患者入组后经治疗发热、腹痛消失时间。3) 彩超下腹水量 (腹水最深值): 治疗前后使用迈瑞超声机 (型号: RESONA 8) 对患者进行腹水量检测, 用腹水最深处表示。4) 腹水 PMN 计数^[2]: 于治疗前及治疗后 72 h 在腹部彩超定位下行腹腔穿刺术, 无菌抽取腹水 10 ml, 腹水 PMN 计数 = 腹水白细胞数 × 多核细胞百分比。5) 肝功能指标: 治疗前后清晨空腹采血, 检测总胆红素 (TBIL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (ALB) 水平。6) 感染指标: 治疗前后空腹采血, 检测血清中性粒细胞百分比 (NEUT%)、C 反应蛋白 (CRP)、血降钙素原 (PCT) 水平。

2.3.2 机制相关指标 治疗前后清晨空腹采血, 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测: 1) 炎症因子: 人肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、白

细胞素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10); 2) 肠黏膜屏障功能评价指标: 内毒素 (ET)、二胺氧化酶 (DAO)、D-乳酸 (D-Lac)、闭锁蛋白 (Occludin)、小带闭合蛋白 (ZO-1)。TNF-α 试剂盒 (批号: 220112037H)、IL-6 试剂盒 (批号: 220112056H)、IL-10 试剂盒 (批号: 220112041H)、DAO 试剂盒 (批号: 220112033H)、D-Lac 试剂盒 (批号: 220112028H)、ZO-1 试剂盒 (批号: 220112095H)、Occludin 试剂盒 (批号: 220112046H)、ET 试剂盒 (批号: 220112041H), 由江苏酶免实业有限公司提供, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

2.3.3 安全性指标 观察期间记录生命体征, 治疗前后检测尿常规、大便常规、肾功能、凝血功能、电解质、心电图等。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件包进行数据分析。计量资料符合正态分布采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述, 治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验, 组间比较方差齐者采用独立样本 *t* 检验, 方差不齐者采用 Wilcoxon 秩和检验; 不符合正态分布者用中位数 (下四分位数, 上四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 比较用秩和检验。计数资料用例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验或秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

观察期间试验组 2 例因相关检验检查结果缺失而剔除; 对照组 1 例因中途退出而脱落, 1 例因未完成观察周期而剔除。最终实际纳入结果分析共 82 例, 试验组、对照组各 41 例。两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, 详见表 1。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

试验组中医证候疗效显效 21 例 (51.22%), 有效 17 例 (41.46%), 无效 3 例 (7.32%), 总有效 38 例 (92.68%); 对照组显效 8 例 (19.51%), 有效 25 例 (60.98%), 无效 8 例 (19.51%), 总有效 33 例 (80.49%)。试验组中医证候疗效优于对照组 ($Z = -3.043, P = 0.002$)。

3.3 两组患者治疗前后中医证候积分及单项症状评分比较

表 2 示, 与本组治疗前比较, 两组治疗后中医证候积分均降低 ($P < 0.05$), 且治疗后试验组患者中医证候积分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。与

表1 两组肝硬化自发性细菌性腹膜炎湿热蕴结兼毒瘀证患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome

项目	试验组 (41 例)	对照组 (41 例)	χ^2/t 值	P 值
性别/例 (%)			0.060	0.806
男	29 (70.70)	30 (73.20)		
女	12 (29.30)	11 (26.80)		
肝硬化原发病/例 (%)			4.500	0.301
乙型肝炎	20 (48.80)	22 (53.70)		
丙型肝炎	6 (14.60)	3 (7.30)		
酒精肝	5 (12.20)	10 (24.40)		
其他	10 (24.40)	6 (14.60)		
肝功能分级 ^[16] /例 (%)			0.074	0.785
B 级	9 (21.95)	8 (19.51)		
C 级	32 (78.05)	33 (80.49)		
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	55.98 $\pm$ 12.47	58.73 $\pm$ 10.75	-1.072	0.287
病程/年, $\bar{x}\pm s$	4.17 $\pm$ 3.72	4.47 $\pm$ 4.70	-0.306	0.759

本组治疗前比较, 试验组患者治疗后各单项评分均降低, 而对照组除口苦、口干外, 其余各症状评分亦降低 ($P<0.05$)。治疗后试验组患者腹胀、身

目黄染、口干、口苦、小便短黄、纳差评分均低于对照组 ($P<0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后彩超下腹水量及腹水 PMN 数量比较

表3示, 治疗后两组患者腹水量均较本组治疗前减少 ($P<0.05$), 且治疗后试验组腹水量减少较对照组更显著 ($P<0.05$)。两组患者治疗 72 h 后腹水 PMN 计数均较本组治疗前明显降低 ($P<0.05$), 且治疗 72 h 后试验组腹水 PMN 计数低于对照组 ($P<0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后肝功能指标比较

表4示, 两组患者治疗前 TBIL、ALB、ALT、AST 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者 TBIL、ALT、AST 水平均较治疗前降低, ALB 较治疗前升高 ($P<0.05$)。治疗后组间比较, 试验组患者 TBIL、ALT、AST 低于对照组 ($P<0.05$), 而 ALB 水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后感染指标比较

表5示, 两组患者治疗前 NEUT%、CRP、PCT 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者血清 NEUT%、CRP、PCT 水平均较治疗前降低

表2 两组肝硬化自发性细菌性腹膜炎湿热蕴结兼毒瘀证患者治疗前后中医证候积分及单项症状评分比较
Table 2 Comparison of individual symptom scores before and after treatment between the two groups of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome [分, $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	积分	发热	腹痛	腹胀	身目黄染
试验组	治疗前	41	23.83 $\pm$ 8.25	4 (1, 6)	4 (4, 6)	6 (4, 6)	4 (2, 6)
	治疗后	41	6.66 $\pm$ 3.41 ^{a)}	0 (0, 0) ^{a)}	0 (0, 0) ^{a)}	2 (0, 2) ^{a)}	0 (0, 2) ^{a)}
对照组	治疗前	41	22.98 $\pm$ 8.12	4 (0, 6)	4 (1, 6)	6 (4, 6)	4 (2, 6)
	治疗后	41	11.32 $\pm$ 5.57 ^{a) b)}	0 (0, 0) ^{a)}	0 (0, 0) ^{a)}	2 (2, 3) ^{a) b)}	2 (0, 4) ^{a) b)}
组别	时间	例数	口干	口苦	小便短黄	乏力	纳差
试验组	治疗前	41	2 (1, 2)	1 (1, 2)	2 (1, 2)	2 (1, 2)	1 (1, 2)
	治疗后	41	1 (0, 1) ^{a)}	1 (0, 1) ^{a)}	1 (0, 1) ^{a)}	1 (1, 2) ^{a)}	0 (0, 1) ^{a)}
对照组	治疗前	41	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	2 (1, 3)	1 (1, 2)
	治疗后	41	1 (1, 2) ^{b)}	1 (1, 2) ^{b)}	1 (1, 2) ^{a) b)}	2 (1, 2) ^{a)}	1 (0, 1.5) ^{a) b)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与试验组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表3 两组肝硬化自发性细菌性腹膜炎湿热蕴结兼毒瘀证患者治疗前后彩超下腹水量及腹水 PMN 计数比较
Table 3 Comparison of ascites volume measured by ultrasound and peritoneal PMN count before and after treatment between two groups of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	腹水量/mm, $\bar{x}\pm s$		腹水 PMN 计数/ $\times 10^6 \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗 72 h 后
试验组	41	95.73 $\pm$ 17.31	42.54 $\pm$ 12.90 ^{a)}	868.0 (492.4, 1526.0)	148.5 (60.2, 179.9) ^{a)}
对照组	41	96.49 $\pm$ 18.57	51.05 $\pm$ 15.02 ^{a) b)}	828.0 (497.5, 1452.5)	217.6 (108.6, 253.4) ^{a) b)}

注: PMN, 多形核细胞。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与试验组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表 4 两组肝硬化自发性细菌性腹膜炎湿热蕴结兼毒瘀证患者治疗前后肝功能指标比较

Table 4 Comparison of liver function indicators before and after treatment between two groups of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	时间	例数	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ALB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
试验组	治疗前	41	71.60 (39.53, 138.75)	27.70 (24.40, 29.75)	77.50 (48.90, 118.75)	72.60 (39.20, 119.45)
	治疗后	41	32.30 (20.50, 55.80) ^{a)}	32.30 (31.45, 33.35) ^{a)}	26.40 (18.70, 44.40) ^{a)}	32.50 (24.95, 40.15) ^{a)}
对照组	治疗前	41	64.90 (36.10, 118.95)	27.60 (26.15, 29.05)	82.20 (51.70, 110.75)	60.30 (42.80, 110.70)
	治疗后	41	43.70 (27.05, 86.45) ^{a) b)}	32.00 (30.45, 32.95) ^{a)}	48.20 (28.95, 58.65) ^{a) b)}	42.20 (33.60, 63.25) ^{a) b)}

注: TBIL, 总胆红素; ALB, 白蛋白; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与试验组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表 5 两组肝硬化自发性细菌性腹膜炎湿热蕴结兼毒瘀证患者治疗前后血清感染指标比较

Table 5 Comparison of serum infection markers before and after treatment between two groups of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	时间	例数	NEUT/%	CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	PCT/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$
试验组	治疗前	41	84.20 (80.60, 87.65)	49.80 (37.60, 76.20)	1.34 (0.92, 3.50)
	治疗后	41	68.60 (63.45, 71.80) ^{a)}	9.10 (5.85, 13.60) ^{a)}	0.12 (0.05, 0.26) ^{a)}
对照组	治疗前	41	84.80 (81.80, 88.00)	48.60 (27.90, 86.95)	1.68 (1.17, 3.84)
	治疗后	41	74.10 (68.00, 76.45) ^{a) b)}	14.70 (6.60, 32.55) ^{a) b)}	0.25 (0.09, 0.58) ^{a) b)}

注: %NEUT, 中性粒细胞百分比; CRP, C 反应蛋白; PCT, 降钙素原。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与试验组治疗后比较, $P<0.05$ 。

($P<0.05$)。治疗后组间比较, 试验组患者 NEUT%、CRP、PCT 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。

3.7 两组患者治疗前后血清炎症因子及肠黏膜屏障功能评价指标比较

表 6 示, 治疗前血清 TNF- α 、IL-6、IL-10、ET、DAO、D-Lac、Occludin、ZO-1 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-6、ET、DAO、D-Lac、Occludin、ZO-1 水平均较本组治疗前降低, 血清 IL-10 水平均较治疗前升高 ($P<0.05$)。治疗后组间比较, 试验组患者血清 TNF- α 、IL-6、ET、DAO、D-Lac、Occludin、ZO-1 水平低于对照组, IL-10 水平高于对照组 ($P<0.05$)。

3.8 两组患者发热、腹痛消失时间比较

治疗前共有 60 例患者发热, 试验组 31 例, 对照组 29 例; 治疗前共有 65 例患者腹痛, 试验组 34 例, 对照组 31 例。所有发热、腹痛患者治疗后发热、腹痛均消失。表 7 示, 试验组发热、腹痛消失时间均少于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 6 两组肝硬化自发性细菌性腹膜炎湿热蕴结兼毒瘀证患者治疗前后血清炎症因子及肠黏膜屏障功能评价指标比较

Table 6 Comparison of serum inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function evaluation indicators before and after treatment between two groups of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TNF- α / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-10/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	ET/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
试验组	治疗前	41	352.56 $\pm$ 59.32	18.11 $\pm$ 3.15	330.23 $\pm$ 67.27	375.83 $\pm$ 58.72
	治疗后	41	222.99 $\pm$ 56.31 ^{a)}	9.97 $\pm$ 4.12 ^{a)}	476.71 $\pm$ 64.25 ^{a)}	218.90 $\pm$ 62.41 ^{a)}
对照组	治疗前	41	359.10 $\pm$ 56.54	18.43 $\pm$ 2.95	327.55 $\pm$ 70.36	380.69 $\pm$ 57.18
	治疗后	41	273.39 $\pm$ 59.60 ^{a) b)}	12.85 $\pm$ 2.25 ^{a) b)}	424.78 $\pm$ 79.05 ^{a) b)}	267.64 $\pm$ 60.82 ^{a) b)}
组别		例数	D-Lac/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	DAO/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	Occludin/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	ZO-1/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
试验组	治疗前	41	1399.76 $\pm$ 134.95	195.95 $\pm$ 27.09	228.15 $\pm$ 39.56	193.48 $\pm$ 28.23
	治疗后	41	887.68 $\pm$ 219.91 ^{a)}	105.73 $\pm$ 28.00 ^{a)}	123.11 $\pm$ 41.38 ^{a)}	102.45 $\pm$ 29.49 ^{a)}
对照组	治疗前	41	1416.10 $\pm$ 119.61	189.85 $\pm$ 26.51	234.33 $\pm$ 37.04	196.31 $\pm$ 29.33
	治疗后	41	1079.84 $\pm$ 169.35 ^{a) b)}	126.84 $\pm$ 25.12 ^{a) b)}	164.88 $\pm$ 39.40 ^{a) b)}	133.80 $\pm$ 23.29 ^{a) b)}

注: TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; IL-6, 白细胞介素 6; IL-10, 白细胞介素 10; ET, 内毒素; D-Lac, D-乳酸; DAO, 二胺氧化酶; Occludin, 闭锁蛋白; ZO-1, 小带闭合蛋白。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与试验组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表 7 两组肝硬化自发性细菌性腹膜炎湿热蕴结兼毒瘀证患者治疗后发热、腹痛消失时间比较

Table 7 Comparison of fever and abdominal pain disappearance time after treatment between the two groups of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome (h, $\bar{x} \pm s$)

组别	发热消失时间	腹痛消失时间
试验组	55.97±13.42 (31)	74.76±17.50 (34)
对照组	69.93±16.49 (29)	88.13±14.87 (31)
<i>t</i> 值	-3.608	-3.302
<i>P</i> 值	0.001	0.002

注：() 内为例数。

3.9 两组患者安全性分析

在本研究实施期间，两组患者的尿常规、大便常规、肾功能、电解质、心电图等安全性指标与治疗前相比未见明显变化，未出现不良事件。

4 讨论

肝硬化 SBP 是指无明确的腹腔内感染源（肠穿孔、肠脓肿、腹部手术等）情况下出现的腹腔感染及腹膜炎综合征^[2]。立足于本病早期“湿热毒瘀”的基本特点^[7]，制定的清热凉血解毒汤，方中君以茵陈清热利湿退黄。臣以黄芩、黄连清热燥湿解毒，赤芍、牡丹皮清热凉血祛瘀，大黄、枳实、厚朴泄热通腑，以使湿热毒邪从大便而去。佐以蒲公英、败酱草加强清热解毒之力；薏苡仁、猪苓、泽泻渗水湿、泄热邪、利小便，使水湿热邪从小便而解；柴胡疏肝理气，兼以引药入经。使以甘草调和药性。诸药共奏清热解毒、利湿行水、凉血祛瘀之效。湿热蕴结兼毒瘀证肝硬化 SBP 患者，多因湿热之邪内蕴，蓄而成毒，湿热毒邪炽盛，客于营血，下注肠道，肠道传导失司，腑气不通，而成阳明腑实之证，故选用大承气汤保留灌肠以泄热、通腑、解毒^[8]。清热止痛利水方以甘遂、牵牛子、葶苈子、防己四味为主药以泻水逐饮、利尿消肿；黄芩、黄连清热燥湿解毒，砂仁健脾化湿行气，大黄、枳实通腑泄热，冰片、芒硝清热消肿止痛。荷叶具有良好的透气性、保湿性，药物不易挥发，有加强化湿作用，故用于顽固性肝硬化腹水的治疗^[17]。诸药以荷叶封包于腹部，覆盖神阙穴，能通过局部经络、穴位刺激与药物共同发挥清热解毒、止痛利水之效。肝硬化 SBP 属临床难治性疾病，因此我们将三种疗法联合应用，旨在从多途径、更快速地发挥作用，以期能协同增效，促进病情及早恢复。

本研究结果显示，治疗后两组患者发热、腹痛症状均消失，试验组发热、腹痛消失时间明显短于对照组。两组患者治疗 72 h 后腹水 PMN 计数及治疗后彩超下腹水量均较治疗前明显下降，且试验组下降水平优于对照组。上述结果表明，在西医基础治疗上联合中医三联疗法能明显缩短肝硬化 SBP 患者发热、腹痛消失时间，降低 72 h 腹水 PMN 数量，促进腹水吸收、消退，迅速缓解病情。另外，试验组在发热、腹痛、乏力症状的改善上与对照组相当，而腹胀、身目黄染、口干、口苦、小便短黄、纳差症状的改善优于对照组。试验组治疗后中医证候积分低于对照组，中医证候疗效显著优于对照组。以上结果提示在西医基础治疗上联合中医三联疗法能明显改善湿热蕴结兼毒瘀证肝硬化 SBP 患者的临床症状，且疗效优于单纯西医基础治疗。

肝功能指标方面，治疗后两组患者的 TBIL、ALT、AST 均较治疗前下降，ALB 较治疗前升高；治疗后试验组 TBIL、ALT、AST 低于对照组，ALB 水平与对照组相当，表明中医三联疗法联合西医基础治疗能减少肝细胞损害、减轻肝脏炎症反应，改善肝功能。此外，中药封包之清热止痛利水方中也含有黄芩、黄连、大黄等清热解毒之品，再联合大承气汤保留灌肠，通过药物的作用及经络穴位的刺激，内服与外治协同增效，口服、灌肠、封包“三管齐下”，减轻肝脏炎症反应，改善肝功能。两组 ALB 治疗后均较治疗前升高，但两组差异无统计学意义，考虑与白蛋白合成周期较长，感染消耗严重，加之本研究观察周期较短等因素有关。治疗后试验组患者血清感染指标 NEUT%、CRP、PCT 及炎症因子中促炎因子 TNF- α 、IL-6 降低水平，抗炎因子 IL-10 升高水平均较对照组更为显著，表明在西医基础治疗上应用中医三联疗法能降低肝硬化 SBP 患者的炎症指标，减少促炎因子 TNF- α 、IL-6 的释放，增加抗炎因子 IL-10 的分泌，促使促炎与抗炎因子趋于动态平衡，有效控制 SBP 的炎症反应。

肝硬化 SBP 的发病机制与细菌移位密切相关，而肠道通透性的增加、肠黏膜屏障功能的受损是细菌移位发生的重要因素^[18]。ET 和 D-Lac 是细菌代谢的产物，肝硬化时患者肠道菌群紊乱，产生大量内毒素及 D-乳酸，通过受损的肠黏膜屏障进入血液循环，因此通过测定血清中 ET 和 D-Lac 含量能够反映肠黏膜屏障的完整性^[19]。DAO 主要存在于小肠黏膜和纤毛上皮细胞中，是肠黏膜上皮细胞内的代谢酶，能够调节肠道黏膜细胞内的离子平衡，

对肠黏膜具有一定的保护作用, 正常情况下血液中含量极少, 当肠黏膜受到损害后, 肠上皮细胞受到破坏, 则会导致其进入血液循环^[20]。Occludin、ZO-1 是肠道机械屏障中肠上皮细胞间的紧密连接蛋白分子, 肝硬化患者的肠黏膜屏障功能受损, 肠上皮细胞间的紧密连接受到破坏, 其紧密连接蛋白分子 Occludin、ZO-1 则会脱落进入血液循环^[21]。因此, 本研究以患者血清 ET、D-Lac、DAO、Occludin、ZO-1 水平作为肠黏膜屏障功能评价指标。结果显示, 治疗后两组患者血清 ET、D-Lac、DAO、Occludin、ZO-1 水平均较治疗前降低, 且治疗后试验组均低于对照组, 表明中医三联疗法联合西医基础治疗能有效促进肝硬化 SBP 患者肠黏膜屏障的修复。清热凉血解毒汤中黄芩、黄连、大黄、败酱草、蒲公英等具有清热解毒、泄热通腑之效, 现代药理研究也显示大黄具有抑菌消炎、清除内毒素的作用^[22]; 牡丹皮、赤芍具有清热凉血、活血祛瘀之功, 现代药理显示其具有清除自由基、改善微循环作用^[23-24]。大承气汤具有泄热通腑之效, 大承气汤保留灌肠可促进肠道蠕动, 增加排便, 加速致病菌及内毒素的排泄^[25]。大承气汤中的大黄、芒硝具有活血散瘀、泻火消肿之效, 能改善肠黏膜水肿状态, 增加肠黏膜血液及氧气灌注, 促进肠黏膜屏障功能恢复^[26]。因此, 中医三联疗法能促进肝硬化 SBP 患者肠黏膜屏障功能修复, 其作用机制与抑制肠道致病菌过度生长、促进血液内毒素的清除及肠道内毒素的排泄、减少炎症因子释放、改善肠黏膜屏障功能等密不可分。受条件限制, 本研究仅对具有代表性的 3 种炎症因子进行分析, 其结果可能具有一定的局限性。此外, 对于肝硬化 SBP 患者的治疗效果及对于临床各项指标的影响是三种疗法协同作用的结果, 并不能详细区分单一疗法的具体作用, 今后需进一步完善试验方案, 增加样本量, 更深层次地挖掘中医三联疗法及其单一或二联疗法对于肝硬化 SBP 的作用机制。

参考文献

- [1] WANG Y, ZHANG Q. Analysis of risk factors for patients with liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis[J]. Iran J Public Health, 2018, 47(12): 1883-1890.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1847-1863.
- [3] 章璐. 茵陈五苓散治疗乙型肝炎肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎临床研究[J]. 河南中医, 2023, 43(1): 11-15.
- [4] 邱丽, 陈嘉莉. 中西医结合治疗肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎疗效分析[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2921-2922.
- [5] 敬小华. 血必净联合中药灌肠治疗自发性细菌性腹膜炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1079-1080.
- [6] 魏莹莹. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎预后分析及中医证型与相关指标的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [7] 马素平, 赵文霞. 赵文霞教授应用分消走泄法治疗肝硬化腹水经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(4): 231-235.
- [8] 王莹. 中药保留灌肠治疗慢性重型肝炎合并自发性腹膜炎疗效观察[J]. 中国民间疗法, 2016, 24(1): 25-26.
- [9] 张雨果. 加味如意金黄膏穴位贴敷对肝硬化腹水并 SBP 疗效及血 LPS、PCT 的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [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): 1621-1626.
- [11] BACCHETTI P, LEUNG JM. Sample size calculations in clinical research [J]. Anesthesiology, 2002, 97(4): 1028-1032.
- [12] 施国强, 涂冬梅, 吴昊鹤, 等. 微波照射联合中药高位保留灌肠治疗肝硬化腹水并自发性细菌性腹膜炎的临床研究[J]. 微创医学, 2021, 16(5): 717-719.
- [13] 李国焕, 张均倡, 李金菊, 等. 四黄水蜜膏敷脐联合西药治疗肝硬化自发性腹膜炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(6): 118-120.
- [14] 韩丹, 于洋, 郭晓钟. 中药联合常规西药(抗生素)治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎 Meta 分析[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(3): 97-100.
- [15] 中华中医药学会脾胃病分会. 脾胃病症状量化标准专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3590-3596.
- [16] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162.
- [17] 费景兰, 梁浩卫, 赵文霞. 荷叶中药封包治疗顽固性肝硬化腹水患者疗效观察[J]. 光明中医, 2015, 30(6): 1208-1210.
- [18] VAN ITALLIE CM, ANDERSON JM. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition [J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, 36(12): 157-165.
- [19] GHOSH G, JESUDIAN AB. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(2): 257-267.
- [20] QIAN D, ZHANG Y. Influence of Xuebijing injection

combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in treating hepatitis B-induced liver cirrhosis complicated by spontaneous bacterial peritonitis: TNF- α , IL-18, IL-6, and hepatic function[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 2907–2914.

[21] KARTHIKEYAN A, MOHAN P, CHINNAKALI P, et al. Elevated systemic zonula occludens 1 is positively correlated with inflammation in cirrhosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480(5): 193–198.

[22] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理

研究进展[J]. *中医药信息*, 2020, 37(1): 121–126.

[23] 姜云. 丹皮酚对非酒精性脂肪肝大鼠肠道菌群及炎症因子影响的研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.

[24] 杨志强. 中药赤芍抗内毒素活性的实验观察[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(1): 52–53.

[25] 罗明, 徐丹. 大承气汤保留灌肠对腹膜炎术后肠功能及血 IL-6 的影响[J]. *新中医*, 2010, 42(6): 60–62.

[26] 任俊美, 吴再利. 大黄对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的疗效观察及护理[J]. *现代中药研究与实践*, 2013, 27(3): 71–88.

Effect of Traditional Chinese Medicine Triple Therapy on Intestinal Mucosal Barrier and Inflammatory Factors in Liver Cirrhosis Patients of Spontaneous Bacterial Peritonitis with the Syndrome of Damp-Heat Stagnated with Toxin and Blood Stasis

ZHANG Xiaorui^{1,2}, LIU Guangwei^{1,2}, LIU Jiangkai^{1,2}, ZHANG Jianwen^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) triple therapy in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome in liver cirrhosis patients, and to explore its potential mechanisms of action. **Methods** Eighty-six patients were randomly divided into the experimental group and the control group, with 43 patients in each group. Both groups received standard western medicine treatment, while the experimental group additionally received TCM triple therapy, including oral *Qingre Liangxue Jiedu Decoction* (清热凉血解毒汤), retention enema with *Dachengi Decoction* (大承气汤), and abdominal application of *Qingre Zhitong Lishui Fomulation* (清热止痛利水方) with lotus leaf. Both groups were treated for 2 weeks. Before and after treatment, various indicators were measured, such as TCM syndrome scores, ascites volume measured by abdominal ultrasound, liver function indicators including total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin (ALB), infection markers, including neutrophil percentage (NEUT%), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT), inflammatory factors, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10), intestinal mucosal barrier function markers, including endotoxin (ET), diamine oxidase (DAO), D-lactic acid (D-Lac), occludin, and zonula occludens-1 (ZO-1), and peritoneal polymorphonuclear (PMN) cell counts at 72 hours post-treatment. **Results** A total of 82 patients were included in the final analysis, with 41 patients in each group. The total effective rate for TCM syndrome in the experimental group was 92.68% (38/41), which was significantly higher than the 80.49% (33/41) in the control group ($P < 0.05$). Compared with pre-treatment values, both groups showed significant reductions in TCM syndrome scores, ascites volume, TBIL, ALT, AST, NEUT%, CRP, PCT, TNF- α , IL-6, ET, DAO, D-Lac, Occludin, and ZO-1, with an increase in IL-10 levels and a decrease in PMN count in ascites 72 hours post-treatment ($P < 0.05$). Furthermore, the experimental group outperformed the control group in all the above indicators after treatment ($P < 0.05$). The disappearance time of fever and abdominal pain was shorter in the experimental group than in the control group ($P < 0.01$). There were no significant changes in routine urine and stool tests, renal function, electrolytes, or electrocardiogram in either group compared with pre-treatment values.

Conclusion TCM triple therapy in addition to western medicine routine treatment could significantly improves clinical symptoms in patients with liver cirrhosis and SBP with damp-heat stagnation and toxin-blood stasis syndrome, alleviates liver inflammation, improves liver function, accelerates the resolution of ascites, and increases clinical efficacy. The potential mechanism may be related to the regulation of the inflammatory response and the promotion of intestinal mucosal barrier repair.

Keywords liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis; damp-heat stagnation; toxin-blood stasis; intestinal mucosal barrier; inflammatory factors

(收稿日期: 2024-10-29; 修回日期: 2025-01-27)

[编辑: 邓媛]