

当归芍药散对酒精性肝硬化伴门脉高压性腹水患者的血清 ET-1 及 VEGF 水平的影响

赖志红^{1,2*}, 袁云芬¹

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 2. 成都中医药大学, 成都 610072)

[摘要] **目的:**评价当归芍药散治疗酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis, AC)伴门脉高压性腹水的疗效,并探讨其作用机制。**方法:**将符合条件的 70 例患者按 1:1 比例随机分至治疗组和对照组,两组均予常规的西医治疗,治疗组在此基础上加用当归芍药散,疗程为 1 个月。记录其体重、腹围及 24 h 尿量的变化;采用彩色多普勒超声仪测定门静脉主干及脾静脉内径、计算门静脉血流量,全自动生化分析法测血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT),白蛋白(albumin, ALB),总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平,全自动血凝分析法测凝血酶原时间活动度(prothrombin activity, PTA)水平,ELISA 法测血清内皮素-1(endothelin-1, ET-1)含量,放射免疫法测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量。**结果:**两组基线方面的差异无显著性,具有可比性。疗程结束后,治疗组在体重、腹围和尿量的改善及总体疗效方面均显著优于对照组($P < 0.05$);在门静脉血流量、门静脉主干及脾静脉内径的降幅上均大于对照组($P < 0.05$);在血清 ALB, TBIL 和血浆 PTA 水平方面的改善优于对照组($P < 0.05$);在血清 ET-1 和 VEGF 含量的下降幅度上均要大于对照组($P < 0.05$);而在血清 ALT 水平上两者无显著性差异。**结论:**当归芍药散具有促进酒精性肝硬化门脉高压性腹水消退、改善肝功能及凝血功能的综合作用,其疗效机制可能与抑制 ET-1 和 VEGF 的活性有关。

[关键词] 肝硬化; 腹水; 当归芍药散; 机制

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)01-0195-04

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2015010195

Effects of Danggui Shaoyao San on Serum ET-1 and VEGF Level in Patients with Alcoholic Cirrhosis Associated with Portal Hypertension Ascites LAI Zhi-hong^{1,2*}, YUAN Yun-fen¹ (1. Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China; 2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Danggui Shaoyao San on alcoholic cirrhosis with portal hypertension ascites and to discuss its mechanism. **Method:** A randomized controlled trial was conducted. Seventy patients were assigned to western medical treatment (control group) and western medical treatment plus Danggui Shaoyao San (treatment group) for 1 month. The changes of body weight, abdominal perimeter and amount of urine were observed before and after treatment. The data related to portal hypertension was examined using color doppler ultrasound. Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL) levels were measured via automatic biochemical analysis, plasma prothrombin time activity (PTA) level was measured via automatic coagulation analysis, endothelin-1 (ET-1) was measured via ELISA, svascular endothelial growth factor (VEGF) was measured via radioimmunoassay. **Result:** There was no significance difference for the baseline between two groups. Compared with control group, body weight, abdominal perimeter, amount of urine, data related to portal hypertension, liver function (TBIL, ALB) and coagulation function (PTA) were remarkably improved in treatment group ($P < 0.05$). The levels of serum ET-1 and VEGF were significantly decreased in treatment group as compared with control group ($P < 0.05$). However, there was no significance difference in serum ALT levels between two groups. **Conclusion:** Danggui Shaoyao San could significantly improve portal hypertension ascites, liver function and coagulation function in patients with alcoholic cirrhosis, and its mechanism

[收稿日期] 20140324(005)

[通讯作者] * 赖志红, 主管护师, 从事中西医结合治疗慢性肝病的医教研, Tel:18908178520, E-mail:573705964@qq.com

may be related to declining the activity of ET-1 and VEGF.

[Key words] cirrhosis; ascites; Danggui Shaoyao San; mechanism

酒精性肝硬化是最常见的肝硬化类型之一。研究显示^[1], 90% ~ 100% 酒精致肝功能异常者将会发展为脂肪肝, 其中 10% ~ 35% 发展为酒精性肝炎, 约有 40% 的酒精性肝炎患者发展为肝硬化。门脉高压性腹水是酒精性肝硬化失代偿阶段的重要标志, 在治疗上有一定难度, 尤其进展为难治性腹水后治疗更加棘手。此外, 经常大量补充白蛋白也会增加肝性脑病、电解质紊乱、感染等并发症的发生风险。本研究基于《金匱要略》瘀水同治理论, 评价经方当归芍药散治疗酒精性肝硬化并发门脉高压性腹水的临床疗效, 并初步探讨其作用机制。

1 对象与方法

1.1 一般资料 全部病例均为 2010 年 7 月—2013 年 4 月在成都中医药大学附属医院的住院患者。指定本研究的样本量为 70, 利用 DPS 统计软件将符合条件者, 按 1:1 比例随机分至治疗组和对照组。其中治疗组 35 例 (男性 33 例), 平均年龄为 (52.2 ± 9.6) 岁, Child-Turcotte-Pugh (CTP) 积分平均为 (7.5 ± 1.8) 分; 对照组 35 例 (男性 31 例), 平均年龄为 (51.4 ± 10.7) 岁, CTP 积分平均为 (7.4 ± 2.0) 分, 经统计学分析, 两组一般资料无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准及纳入标准 根据 2010 年中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组推行的酒精性肝病诊疗指南^[1], 即: 具有长期大量饮酒史, 男性摄入乙醇量 ≥ 40 g·d⁻¹, 女性 ≥ 20 g·d⁻¹, 连续 5 年以上; 临床上有肝功能减退及门脉高压的证据, 影像学检查支持肝硬化改变; 排除嗜肝病病毒感染; 除外其他类型肝硬化 (如: 胆汁性、自身免疫性等)。纳入标准: 符合以上诊断标准; 影像学检查提示腹水。

1.3 排除标准 合并肝癌及严重感染、上消化道大出血等严重并发症; 腹水检查提示渗出液; 合并严重的心脑血管、肺、肾、内分泌和造血系统严重原发性疾病、精神病患者等。

1.4 干预方法 对照组给予保肝、利尿、降低门脉压等常规的西医疗法, 必要时行腹腔放液术。治疗组在此基础上加用当归芍药散加减治疗。基本方: 当归 10 g, 川芎 15 g, 白芍 30 g, 茯苓、泽泻、生白术各 20 g。主要加减: 气虚者, 加党参 15 g, 黄芪 30 g;

阳虚者, 加附片 10 g, 干姜 6 g; 阴虚者, 加女贞子、旱莲草各 15 g, 气滞者, 加香附、郁金各 15 g; 湿热甚者, 加茵陈 30 g, 虎杖 15 g 等。用法: 每日 1 剂, 煎取 300 mL, 分 3 次服用, 疗程为 1 个月。

1.5 观察项目及方法 ①一般内容: 记录每个患者治疗前后体重、腹围及 24 h 尿量的差值; ②门静脉血流量、门静脉主干及脾静脉内径: 患者行平卧位, 深吸气时采用彩色多普勒超声仪测定门静脉主干及脾静脉内径, 并计算门静脉血流量, 其公式为 $Q = \pi R^2 \times V \times 60$ ^[2], 其中 Q 为血流量, R 为静脉半径, V 为平均血流速度, 60 为每分钟血流量; ③血清学检测: 肝功能 [血清丙氨酸转氨酶 (ALT), 白蛋白 (ALB), 总胆红素 (TBIL)] 检测用全自动生化分析法, 凝血功能 [凝血酶原 (PTA)] 检测用全自动血凝分析法; ④血清内皮素-1 (ET-1) 测定: 采用放射免疫法检测血清中 ET-1 水平, 严格按照操作说明书进行 (ET-1 试剂盒由天津九鼎医学生物工程有限公司提供); ⑤血管内皮生长因子 (VEGF) 测定: 采用 ELISA 法测定血清中 VEGF 含量, 严格按照试剂盒说明书操作 (VEGF 试剂盒购自美国 MARKET INC); ⑥不良反应。

1.6 总体疗效判定标准 参照 1993 年中国中医药学会内科肝病专业委员会大连会议关于肝硬化腹水的疗效标准及相关文献制定^[3]。有效 I 级: 腹水完全消退, B 超检查阴性, 主要症状消失, 体重恢复腹水前水平。有效 II 级: 腹水大部分消退, B 超侧卧探及腹水、平卧阴性, 症状明显改善, 体重减轻 2 kg 以上, 或腹围缩小 > 5 cm。有效 III 级: 腹水有所消退, B 超平侧卧探及腹水、而肝前腹水阴性, 症状略有改善, 体重有所减轻 < 2 kg, 或腹围缩小 > 3 cm。无效: 腹水、体重、腹围、症状无改善或加重者。

1.7 统计学分析 统计分析处理采用 SPSS 17.0 软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 同组治疗前后的比较采用配对 t 检验, 两组治疗前后及治疗前后差值的比较采用成组 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验、Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 两组体重、腹围及 24 h 尿量的变化 由表 1 所示, 疗程结束后, 治疗组在体重、腹围及 24 h 尿量差值方面均显著优于对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。

表 1 两组体重、腹围及 24 h 尿量的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 1 The change of body weight, abdominal perimeter and amount of urine before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	体重差值/kg	腹围差值/cm	24 h 尿量差值/mL
对照	1.1 ± 3.2	2.5 ± 4.7	723.3 ± 490.4
治疗	3.4 ± 2.0 ¹⁾	5.6 ± 3.0 ¹⁾	1 058.6 ± 523.5 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组总体疗效的比较 由表 2 所示,治疗结束时,治疗组的总体疗效显著优于对照组,差异有显著性 ($P < 0.05$)。

表 2 两组总体疗效的比较

Table 2 Comparison of curative effect

组别	有效			无效
	I 级	II 级	III 级	
对照	1	4	19	11
治疗	9	17	7	2

表 3 两组门静脉主干及脾静脉内径的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 3 The change of data related to portal hypertension ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	门静脉主干内径/mm		血流量/mL·min ⁻¹		脾静脉内径/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	14.1 ± 0.7	13.7 ± 0.8 ²⁾	2 214.0 ± 1 178.5	1 681.3 ± 768.0 ²⁾	9.9 ± 0.8	9.5 ± 0.6 ²⁾
治疗	14.3 ± 1.0	13.3 ± 0.6 ^{1,2)}	2 152.4 ± 1 268.6	1 330.9 ± 672.5 ^{1,2)}	10.1 ± 0.7	9.2 ± 0.5 ^{1,2)}

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$;与本组治疗前比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4,5 同)。

表 4 两组肝功能及凝血功能的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 4 The change of liver function and coagulation function ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	ALT/U·L ⁻¹		ALB/g·L ⁻¹		TBIL/μmol·L ⁻¹		PTA/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	127.3 ± 45.2	56.1 ± 23.9 ²⁾	27.0 ± 3.6	28.2 ± 4.3	73.1 ± 24.5	57 ± 20.2 ²⁾	61.6 ± 8.9	64.3 ± 9.5
治疗	135.9 ± 48.6	48.7 ± 19.2 ²⁾	26.7 ± 3.7	30.4 ± 3.9 ^{1,2)}	77.4 ± 23.8	32.6 ± 8.4 ^{1,2)}	59.7 ± 9.3	72.8 ± 10.2 ^{1,2)}

表 5 两组血清 ET-1 及 VEGF 含量的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 5 The change of serum ET-1 and VEGF levels ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	ET-1/pg·L ⁻¹		VEGF/ng·L ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	85.1 ± 16.3	76.5 ± 14.4 ²⁾	173.7 ± 42.8	141.0 ± 55.6 ²⁾
治疗	87.4 ± 18.6	68.2 ± 16.7 ^{1,2)}	182.4 ± 37.3	89.5 ± 32.0 ^{1,2)}

2.6 不良反应 治疗过程中未发生与治疗相关的严重不良事件。

3 讨论

酒精性肝硬化并发门脉高压性腹水类似于中医“臌胀”、“单腹胀”等范畴。为古之“风”、“劳”、“臌”、“膈”四大顽症之一,预后不良。本病的病因病机主要为酒食不节、损伤中焦,脾失运化则酿生湿

2.3 两组门静脉主干及脾静脉内径的比较 由表 3 所示,两组经治疗后在门静脉血流量、门静脉主干及脾静脉内径上均低于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组的降幅大于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 两组肝功能及凝血功能的比较 由表 4 所示,治疗结束后,两组在血清 ALT 和 TBIL 水平上均低于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组血清 TBIL 水平的改善优于对照组 ($P < 0.05$),两组在血清 ALT 水平降幅方面无显著性差异;治疗组在血清 ALB 和血浆 PTA 水平上均优于治疗前及对照组 ($P < 0.05$),且对照组在治疗前后的差异无显著性。

2.5 两组血清 ET-1 及 VEGF 水平的比较 由表 5 所示,两组经治疗后在血清 ET-1 和 VEGF 含量上均低于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组的降幅优于对照组 ($P < 0.05$)。

浊,脾土壅滞、肝脏枢转交接气机不利则气滞血瘀,久则及肾、失于气化,终致水湿内停,气血交阻,总属肝脾肾三脏失调,气、血、水聚于腹中^[4-5]。现代医学认为^[6],本病主要是门脉压力升高使肝窦压及内脏血管床静水压也增高,大量液体进入 Disse 间隙,致肝脏淋巴液生成增加,当超过胸导管的引流能力时,淋巴液就会漏入腹腔而形成腹水。这与中医理

论所认为的“血不利则为水”非常相似,为活血利水法治疗门脉高压性腹水找到了现代医学的理论支持。《灵枢邪客》云:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血”,说明津液是血液的重要组成部分;而当各种原因导致“血不利”时,营气非但不能泌津、注脉、化血,反而会使局部或全身血脉中的营气渗出脉外,滞留于脏腑、组织之间而为水^[7]。

据此本研究认为,瘀阻气滞、脾虚水停是本病的病理基础。相对应的基本治则为活血行气、健脾利水。当归芍药散出自《金匮要略》,原治“妇人怀娠,腹中痛”及“妇人腹中诸疾痛”,功擅养血调肝,健脾利湿。李发枝老中医认为此方能并调气(虚、滞)、血(虚、瘀)、水(湿、饮),可用于脂肪肝、盆腔炎、卵巢囊肿等多种疾病,是体现中医异病同治的代表方剂。方中重用芍药利小便、行水气,敛阴和营,柔肝缓急,佐以当归、川芎调气和血,配以茯苓、白术、泽泻健脾利水。综观全方,以活血利水为要义,辅以行气,切合门脉高压性腹水“血不利则为水”以及“气滞、血瘀、水停互结于腹中”的病机,故取得良好的治疗效果。

目前虽有一些相关的中医临床研究,但极少有开展中药及复方的疗效机制研究。为此,本研究以ET-1和VEGF两个热点指标为切入点,探讨中药复方当归芍药散的疗效机制。ET是由内皮细胞产生的一种21氨基酸的多肽,具有强烈、持久的缩血管作用和促血管平滑肌细胞增殖作用,可作用于肝内内皮素A受体[主要分布于肝窦内皮细胞(SEC)和星状细胞(HSC)]引起SEC和HSC收缩,使肝内血流阻力增加及肝脏微循环障碍,进而形成门静脉高压^[8]。VEGF是目前发现的最强的增强血管通透性的物质之一,是强有力的血管生成因子,可以引起血管内皮细胞分裂增生并形成新生血管,减少细胞凋亡,促进细胞增生,对不同器官损伤均起到一定保护作用。但研究发现VEGF促血管再生的同时亦可使血管通透性增高,导致液体渗出增加^[9]。有研究^[10]通过测定腹水VEGF,进一步证实腹水VEGF含量

与腹水形成总量呈正相关。

综上,当归芍药散可能通过抑制ET-1和VEGF的活性,改善高动力内脏循环状态、降低门静脉阻力、减少血管内液体的外渗,从而改善酒精性肝硬化患者的门脉高压性腹水、肝功能及凝血功能,这可能是其治疗本病的作用机制之一。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志:电子版, 2010, 2(4):49-53.
- [2] 徐晓琦,李民,曹卫菊,等. 加味瓜蒌散对肝硬化门静脉高压症患者胃肠激素、肝纤维化指标和血流动力学的影 响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(2):70-72.
- [3] 刘成海,张雅丽,冯年平,等. 实胀方与虚胀方辨证敷脐对肝硬化腹水的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(5):411-414.
- [4] 张扬,扈晓宇,杨芳. “肝主枢”理论探析及临证发挥[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(1):13-14.
- [5] 钟军华,袁勇,林丹,等. 中西医结合治疗肝硬化腹水80例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18):275-277.
- [6] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:448.
- [7] 张苏颖. “血不利则为水”的机制及临床意义[J]. 山东中医药大学学报, 2002, 26(2):93-95.
- [8] 胡国信,郑洁,朱剑芳,等. 肝硬化患者血浆内皮素-1和降钙素基因相关肽水平变化及意义[J]. 广东医学, 2007, 28(10):1665-1667.
- [9] 董晓灵,王曙光,张玉君,等. VEGF对大鼠50%肝脏移植术后血清HGF、IL-6浓度的影响[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(11):1037-1039.
- [10] 赵永忠,漆志平,周英琼,等. 血管内皮生长因子在门静脉高压大鼠腹水形成中的作用[J]. 重庆医学, 2010, 39(16):2105-2107.

[责任编辑 邹晓翠]