

· 临床 ·

利水消臌膏联合肝病治疗仪治疗乙肝肝硬化顽固性腹水的临床疗效

王岗^{1,2}, 朱琦², 陈新², 岳仁宋^{1*}, 车德亚²

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075; 2. 自贡市第一人民医院, 四川 自贡 643000)

[摘要] 目的: 观察利水消臌膏外敷联合肝病治疗仪治疗乙肝后肝硬化顽固性腹水的疗效。方法: 按随机数字表法把120例乙肝后肝硬化顽固性腹水患者分为对照组、观察组, 每组各60例。对照组予以DSG-Ⅲ肝病治疗仪和常规西医基础治疗, 观察组在对照组基础上加利水消臌膏肝区及腹部外敷。连续治疗4周, 对比分析两组患者治疗前后体质量、腹围、24 h尿量、临床症状量化积分、肝功能、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、 γ 干扰素(IFN- γ)的变化情况, 并用彩色多普勒超声评估治疗前后门静脉血流动力学变化情况。结果: 两组患者经治疗4周后, 观察组治疗总有效率为87.72%(50/57), 高于对照组的67.9%(38/56), 差异具有统计学意义($\chi^2=6.411, P<0.05$)。两组患者腹围、体质量和24 h尿量均优于本组治疗前($P<0.05$); 治疗后, 上述指标观察组优于对照组($P<0.05$)。中医临床症状积分方面, 对照组食欲、乏力、睡眠、身目发黄与治疗前差异无统计学意义, 其余各项指标两组患者均优于本组治疗前($P<0.05$); 治疗后, 观察组在腹胀、胁痛、食欲、乏力、下肢水肿等症状改善方面均优于对照组($P<0.05$), 但在改善睡眠和身目发黄方面两组之间差异无统计学意义。实验室检查方面, 两组患者总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白/球蛋白(AGR)、ET-1、NO、IFN- γ 各指标组内比较均优于本组治疗前($P<0.05$); 治疗后, 两组患者TBIL差异无统计学意义, 其余指标观察组均优于对照组($P<0.05$)。在门静脉血流动力学方面, 与本组治疗前比较, 两组患者门静脉主干内径(D_{pv})、最大血流速度(V_{max})、门脉血流量(Q)均有明显改善($P<0.05$); 治疗后, 观察组 D_{pv} 、 V_{max} 、Q改善程度优于对照组($P<0.05$)。结论: 利水消臌膏外敷联合肝病治疗仪可显著提高乙肝后肝硬化顽固性腹水的有效率, 作用机制可能与减少NO、ET-1水平, 增加IFN- γ 水平和改善门静脉血流动力学有关。

[关键词] 乙肝后肝硬化; 顽固性腹水; 利水消臌膏; 中药外敷; 肝病治疗仪

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287; R512.6+2; R657.3+1; R442.5; R256.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0123-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222292

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220521.1735.004.html>

[网络出版日期] 2022/5/23 10:12

Clinical Observation of Lishui Xiaogu Plaster Combined with Liver Disease Therapeutic Apparatus on Refractory Ascites Due to Hepatitis B Cirrhosis

WANG Gang^{1,2}, ZHU Qi², CHEN Xin², YUE Rensong^{1*}, CHE Deya²

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;
2. Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect of Lishui Xiaogu plaster combined with liver disease therapeutic apparatus on the treatment of refractory ascites due to hepatitis B cirrhosis. **Method:** A total of 120 cases of refractory ascites due to hepatitis B cirrhosis were randomly divided into a control group and an observation group, with 60 cases in each group. The control group was treated with conventional western

[收稿日期] 2022-03-18

[基金项目] 四川省中医药管理局科学技术研究专项(2018QN073)

[第一作者] 王岗, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合防治内分泌疾病、消化疾病研究, E-mail: 342358522@qq.com

[通信作者] * 岳仁宋, 博士, 教授, 主任医师, 从事中医药防治内分泌及代谢性疾病研究, E-mail: yuerensong163@hotmail.com

medicine and DSG-III liver disease therapeutic apparatus, and the observation group was externally applied with Lishui Xiaogu plaster in the liver area and abdomen based on the control group. After 4 weeks of continuous treatment, the weight, abdominal circumference, 24-hour urine volume, the quantitative score of clinical symptoms, liver function, serum endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), and interferon- γ (IFN- γ) before and after treatment were observed in the patients of two groups. **Result:** After 4 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was 87.72% (50/57), higher than 67.9% (38/56) in the control group ($P < 0.05$) ($\chi^2=6.411$, $P < 0.05$). The changes in abdominal circumference, body weight, and 24-hour urine volume in the two groups were better than those before treatment ($P < 0.05$). In terms of traditional Chinese medicine (TCM) clinical symptom scores, there was no significant difference in the symptoms of appetite, fatigue, sleep, and yellowing of the body and eyes in the control group before and after treatment, and other indexes in the two groups were better than those before treatment ($P < 0.05$). The observation group was better than the control group in improving symptoms such as abdominal distension, hypochondriac pain, appetite, fatigue, and lower limb edema ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups in improving sleep and yellowing of the body and eyes. In the experiment, the total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin/globulin ratio (AGR), ET-1, NO, and IFN- γ in the two groups were all better than those before treatment ($P < 0.05$). Except that there was no significant difference between the two groups of TBIL, other indexes in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$). In terms of portal vein hemodynamics, the portal vein diameter (D_{pv}), the maximum blood flow velocity (V_{max}), and portal vein blood flow (Q) in the two groups improved after treatment, and the D_{pv} , V_{max} , and Q in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** External application of Lishui Xiaogu plaster combined with liver disease therapeutic apparatus significantly improves the effective rate of refractory ascites due to hepatitis B cirrhosis, and its mechanism is presumedly related to the decreasing of serum NO and ET-1 levels, the increasing of serum IFN- γ level, and the improvement of portal hemodynamics.

[Keywords] hepatitis B cirrhosis; refractory ascites; Lishui Xiaogu plaster; Chinese medicine external application; liver disease therapeutic apparatus

我国是乙肝大国,在一般人群中乙肝表面抗原阳性率为5%~6%,慢性乙肝病毒感染者约7 000万例^[1],每5年有12%~25%进展为肝硬化^[2]。腹水是肝硬化失代偿期的特征表现,约有50%的失代偿期肝硬化患者在10年内出现腹水,即使规范治疗后仍有5%~10%会发展为顽固性腹水(RA),亦称“难治性腹水”“抗利尿剂性腹水”^[3]。RA可增加患者肝肾综合征、自发性腹膜炎、肝性脑病、消化道出血等严重并发症的风险,降低生活质量低,增加死亡率^[3]。

乙肝肝硬化RA的西医治疗包括抗病毒、限制钠盐摄入、利尿、腹腔穿刺抽水、补充人血白蛋白、卧床休息^[4]。近年来,特利加压素、米可君、非选择性 β 受体阻滞剂等也逐渐被用于治疗RA,这些方法虽有一定的效果,但短期内易复发、远期疗效差^[5-6]。本病属中医学“臌胀”范畴,历来被当作中医四大疑难病证之一。历代医家虽然积累了一些“臌胀”的中医治疗方法,包括中药汤剂内服和针灸、穴位贴

敷、脐穴疗法、耳穴等外治疗法^[7],但这些方法多用于普通腹水,鲜有关于乙肝肝硬化RA的研究,且相关临床研究检测指标单一、缺乏严谨的随机对照设计^[8-10]。

利水消臌膏是四川省名中医车德亚治疗腹水的经验方,由酒大黄、黄柏、砂仁、桃仁、没药、商陆、甘遂7味药组成,具有行气、活血、利水之功,既往用于治疗肝硬化腹水及恶性肿瘤所致的腹水有较好疗效,基于课题组在前期临床应用的经验^[11-12],为探索更加优化的RA治疗方案,近年来将利水消臌膏外敷联合肝病治疗仪治疗RA取得很好的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源及分组 研究对象为2018年1月至2021年10月于自贡市第一人民医院中西医结合科和传染科住院患者中符合乙肝肝硬化RA的患者。采用随机数字表法按1:1分为对照组和观察组,按照

发病率及既往临床观察疗效、文献报道数据计算每组样本量^[13],预计对照组的有效率为50%,观察组有效率为80%,设双侧 $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$,Z值为双侧,则 $Z_{\alpha}=1.96$; β 为单侧, $Z_{\beta}=1.28$, $p_1=0.80$, $p_2=0.50$, p 代表 p_1 和 p_2 的均值=0.65。样本量计算公式为 $n_1=n_2=2[(Z_{\alpha}+Z_{\beta})/p_1-p_2]^2p(1-p)$ 。

计算得到的样本量 $n_1=n_2=53$ 例,预估10%的脱落率,最终取每组60例样本量。本研究通过了自贡市第一人民医院伦理委员会批准[伦理号:伦理(研)2018年第13号]

1.2 纳入标准 (1)西医诊断符合《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[14]提出的乙肝后肝硬化RA的诊断标准^[14],同时中医诊断标准参照《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》^[15]:腹水较少患者可无明显症状,或仅有进食后轻微腹胀;中到大量腹水患者可有明显腹胀,进食后加重,纳差、面黄,伴或不伴小便减少、下肢水肿,或身目发黄、小便黄,舌苔白腻,脉缓。(2)腹水常规治疗6周无效,包括①对饮食限钠($<5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)和大剂量利尿剂(螺内酯 $160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,呋塞米 $80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗1周后不敏感;②在间断治疗性腹腔穿刺术放腹水后腹水短时间(<2 周)内迅速复发;③出现不易控制的利尿剂相关不良反应。(3)腹水持续时间 >6 个月。(4)年龄18~75岁。(5)患者了解并自愿参加本试验,由本人或授权委托人签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)恶性肿瘤、结核病、心衰等疾病导致的腹水者;(2)既往有肝移植手术、硬化剂及皮圈套扎治疗,经颈静脉肝内门腔静脉分流术、脾切除术者;(3)超声探及门静脉内有血栓者;(4)合并恶性肿瘤、严重血液疾病、严重心肺等脏器功能不全、消化道出血、精神疾病、自身免疫性疾病,或伴有肝性脑病、自发性腹膜炎、肝肺综合征等并发症者;(5)对外敷中药过敏患者;(6)腹部皮肤破损不宜外敷中药者;(7)妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 脱落标准 (1)治疗过程中出现严重并发症(消化道出血、肝性脑病、自发性腹膜炎、肝肾综合征等)病情急剧加重需改变主要治疗方案;(2)试验期间选择肝移植治疗;(3)出现严重药物或肝病治疗仪所致过敏反应;(4)治疗依从性差,不配合临床试验治疗方案;(5)患方自愿要求退出试验。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 严格卧床休息、限制钠盐摄入($<5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)、补充足够的能量和维生素,基础治疗包括给予抗病毒、保肝、利尿、维持水电解质平衡等,

必要时补充注射用人血白蛋白(瑞士杰特贝林生物制品有限公司,批号P100390886,10 g/瓶,50 mL),维持血清白蛋白 $>30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在基础治疗上加用DSG-III型肝病治疗仪(杭州大力神医疗器械有限公司)肝区照射,每日1次,每次30 min。7 d 1个疗程,共治疗4个疗程。

1.5.2 观察组 在对照组的基础上联合利水消臌膏外敷治疗。利水消臌膏由自贡市第一人民医院药剂科和中西医结合科制备,利水消臌膏组成为取大黄200 g(批号18070201)、黄柏200 g(批号18030101)、砂仁200 g(批号18110101)、桃仁200 g(批号18070101)、没药200 g(批号18110101)、商陆200 g(批号18070301)、甘遂200 g(批号18040301),所有药材均购自成都兴沅瑞中有限责任公司,经自贡市第一人民医院副主任中药师李勇鉴定符合2020年版《中华人民共和国药典》标准。诸药共研为细末,过100目筛备用,以醋及茶水调糊膏状,即调即用,均匀敷于肝区及全腹部,药膏厚度3~5 mm,覆盖一层保鲜膜以保湿和固定药膏,启动DSG-III型肝病治疗仪肝区照射,距离药物约30 cm,每日1次,每次肝病治疗仪照射30 min,利水消臌膏持续敷4 h后擦洗。7 d 1个疗程,共治疗4个疗程。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 基本指标 体质量、腹围、24 h尿量。治疗期间两组患者每日计算24 h出入量,每周晨起空腹排尿后测量体质量、腹围。

1.6.2 实验室指标 治疗前后两组患者均空腹静脉采血,采用迈瑞BS-280型全自动生化分析仪检测血清中谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白/球蛋白(AGR)、总胆红素(TBIL)水平,采用酶法间接测定一氧化氮(NO)水平(试剂盒购自上海研生生化试剂有限公司,批号分别为200108、200825、200826、200922、190920);酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测 γ 干扰素(IFN- γ)水平(试剂盒购自四川瑾达科技有限公司,批号TR20190201A)和人内皮素-1(ET-1)水平(试剂盒购自上海研生生化试剂有限公司,批号190706)。

1.6.3 超声检查 治疗前后均排空膀胱、相同体位采用Canon Aplio i800型彩色多普勒超声仪(日本佳能株式会社)检测腹水最大深度;检测门静脉血流动力学指标:门静脉主干内径宽度(D_{pv})、门静脉最大血流速度(V_{max}),并计算门脉血流量(Q),公式为 $Q=S\cdot V\cdot 60=1/4\pi D^2\times 0.57 V_{max}\times 60$,式中Q为每分钟血流量($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$),S为肝门静脉横截面积(cm^2),

V_{max} 为门静脉最大流速($cm \cdot s^{-1}$), D 为肝门静脉主干内径(cm)^[16]。

1.6.4 中医临床证候积分 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[17]中症状分级量表对“臌胀病”的常见症状(包括腹胀、胁痛、食欲、乏力、下肢水肿、睡眠、身目发黄)给予0~3分评分,分值越高,症状越重,计算两组患者干预前后中医临床证候积分。

1.6.5 疗效评价 参照《肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)》^[13,18]制订。显效,RA患者经治疗后,临床症状体征得到显著缓解或消失,腹水消退,肝功能改善,超声检查显示腹水全部消失,24 h尿量>1 500 mL、体质量及腹围恢复至出现腹水之前水平。有效,主要症状获得缓解或消失,肝功能获得改善,超声检查显示腹水最大深度减少 $\geq 50\%$, 24 h尿量 $\geq 1\ 000$ mL,体质量减少 ≥ 2 kg或腹围缩小 ≥ 5 cm;好转,主要症状获得一定缓解,肝功有改善,超声检查显示腹水最大深度较之前有所减少,24 h尿量<1 000 mL,体质量减轻<2 kg或腹围减少3~5 cm。无效,无临床症状、体征改善,甚至表现出恶化情况,超声检查提示腹水未获得缓解,甚至有所增加。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.6 安全性指标及不良反应 包括治疗前后

一般体格检查,大小便常规、心电图、肝肾功能检查;记录治疗过程中出现不良反应及处理过程,包括局部皮肤反应和全身症状。

1.7 统计学方法 所有数据采用SPSS 22.0软件进行统计处理,计数资料用例数(%)表示,采用卡方检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据符合正态分布、方差齐性者采用 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,非正态分布者采用秩和检验;分类无序资料采用卡方检验,分类有序资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 根据乙肝肝硬化RA纳排标准,本研究纳入120例患者,按随机数字表法分为对照组、观察组各60例。对照组共脱落4例,1例因消化道大出血、1例合并自发性腹膜炎、1例并发肝性脑病、1例因依从性差脱落;观察组共脱落3例,1例因出现肝肾综合征、1例并发肝性脑病脱落、1例因合并重症肺炎,最终纳入统计分析的有113例,其中对照组56例、观察组57例。两组患者年龄、性别、个人史、肝硬化病程、Child-Pugh分级、发生腹水时间、基础疾病等一般资料比较差异均无统计学意义,资料具有可比性。见表1。

表1 两组乙肝后肝硬化顽固型腹水患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of cirrhotic refractory ascites in two groups

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	性别/男/女	Child-Pugh 分级 /A级/B级/C级	肝硬化病程 ($\bar{x} \pm s$)/年	腹水持续时间 ($\bar{x} \pm s$)/月	2型糖尿病 /例(%)	高血压病 /例(%)	吸烟 /例(%)	饮酒 /例(%)
对照组	56	48.24 \pm 7.64	42/14	0/40/16	9.82 \pm 3.65	9.76 \pm 1.86	8(14.2)	6(10.7)	35(62.5)	7(12.5)
观察组	57	47.84 \pm 7.12	44/13	0/42/15	10.32 \pm 4.14	10.05 \pm 2.04	7(12.3)	8(14.0)	37(64.9)	9(15.9)

2.2 两组患者治疗前后体质量、腹围、24 h尿量比较 治疗前两组患者体质量、腹围、24 h尿量的组间比较,差异均无统计学意义。治疗后,与本组治疗

前比较,两组患者体质量、腹围均明显下降,24 h平均尿量明显升高($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组3项指标均优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后体质量、腹围及24 h尿量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of weight, abdominal circumference and 24 h urine volume between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	体质量/kg	腹围/cm	24 h平均尿量/mL
对照组	56	治疗前	58.9 \pm 5.6	89.6 \pm 7.2	1 305.9 \pm 118.5
		治疗后	54.5 \pm 6.5 ¹⁾	85.6 \pm 7.4 ¹⁾	1 716.6 \pm 128.7 ¹⁾
观察组	57	治疗前	58.6 \pm 5.2	90.3 \pm 6.8	1 288.3 \pm 142.6
		治疗后	50.6 \pm 6.5 ^{1,2)}	82.4 \pm 7.2 ^{1,2)}	1 987.5 \pm 140.0 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表3-表5同)

2.3 两组患者治疗前后中医临床症状积分比较 治疗前两组患者中医临床症状量化积分(腹胀、胁痛、食欲、乏力、下肢水肿、睡眠、身目发黄)的组间比较,差异均无统计学意义。治疗后,与本组治

疗前比较,对照组患者腹胀、胁痛、下肢水肿积分均明显降低,观察组各项中医临床症状积分均明显降低($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者腹胀、胁痛、食欲、乏力、下肢水肿积分均明显降低($P <$

0.05),但在改善睡眠和身目发黄方面两组之间差异无统计学意义见表3。

表3 两组患者临床症状量化积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	腹胀	胁痛	食欲	乏力	下肢水肿	睡眠	身目发黄
对照组	56	治疗前	2.32±0.40	2.03±0.33	2.03±0.39	2.22±0.45	2.30±0.38	2.13±0.45	1.93±0.38
		治疗后	2.01±0.42 ¹⁾	1.78±0.40 ¹⁾	1.98±0.40	2.15±0.41	2.03±0.37 ¹⁾	1.98±0.37	1.90±0.40
观察组	57	治疗前	2.25±0.34	1.99±0.32	1.98±0.41	2.33±0.51	2.36±0.41	2.08±0.42	1.98±0.42
		治疗后	1.25±0.21 ^{1,2)}	1.55±0.24 ^{1,2)}	1.09±0.27 ^{1,2)}	1.32±0.31 ^{1,2)}	1.18±0.28 ^{1,2)}	1.88±0.28 ¹⁾	1.85±0.24 ¹⁾

2.4 两组患者治疗前后肝功能及血清ET-1、NO、IFN- γ 水平比较 研究结果显示,治疗前两组患者TBIL、ALT、AST、AGR、ET-1、NO、IFN- γ 各指标的组间比较,差异均无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,两组患者TBIL、ALT、AST、ET-1、NO

水平均明显降低,AGR、IFN- γ 水平均明显升高($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者血清ALT、AST、ET-1、NO水平明显降低,A/G、IFN- γ 水平明显升高($P<0.05$),但TBIL水平差异无统计学意义。见表4。

表4 两组患者治疗前后肝功能及血清ET-1、NO、IFN- γ 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT/IU $\cdot\text{L}^{-1}$	AST/IU $\cdot\text{L}^{-1}$	AGR	ET-1/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	IFN- γ / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
对照组	56	治疗前	44.47±5.54	60.82±7.20	61.45±6.70	1.03±0.10	103.82±15.15	91.49±9.34	115.45±10.54
		治疗后	33.58±5.25 ¹⁾	48.86±6.52 ¹⁾	51.04±6.23 ¹⁾	1.15±0.18 ¹⁾	89.05±10.43 ¹⁾	84.45±8.15 ¹⁾	154.45±12.12 ¹⁾
观察组	57	治疗前	45.52±6.22	63.75±7.01	62.52±6.20	1.04±0.13	100.65±14.87	93.53±8.95	113.56±10.05
		治疗后	32.51±4.05 ¹⁾	38.86±5.52 ^{1,2)}	35.65±4.41 ^{1,2)}	1.39±0.21 ^{1,2)}	70.75±8.45 ^{1,2)}	65.45±4.56 ^{1,2)}	175.40±14.56 ^{1,2)}

2.5 两组治疗前后门静脉血流动力学指标比较 治疗前两组患者 D_{pv} 、 V_{max} 、Q差异无统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者治疗后 D_{pv} 、 V_{max} 、Q均较治疗前明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比

较,观察组治疗后门静脉血流动力学改善情况优于对照组($P<0.05$)。门静脉血流动力学参数见表5,观察组典型病例治疗前后腹水及门静脉血流超声影像见图1。

表5 两组治疗前后门静脉主干内径、血流速度及血流量的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	D_{pv}/cm	$V_{max}/\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$	$Q/\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
对照组	56	治疗前	1.31±0.09	17.96±2.01	668.30±82.48
		治疗后	1.20±0.12 ¹⁾	14.32±1.90 ¹⁾	578.73±94.84 ¹⁾
观察组	57	治疗前	1.34±0.08	18.14±2.45	657.81±67.60
		治疗后	1.10±0.10 ^{1,2)}	13.11±2.31 ^{1,2)}	546.46±95.75 ^{1,2)}

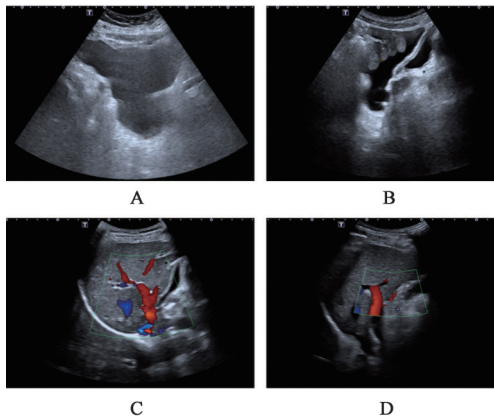
2.6 两组患者临床疗效比较 经4周治疗后观察组总有效率为87.72%,对照组总有效率为67.9%,观察组优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.411$, $P<0.05$)。见表6。

2.7 安全性及不良反应观察 经治疗后两组患者一般体格检查、尿常规、便常规、肾功能、心电图等安全性指标差异无统计学意义。观察组治疗第1周出现2例皮肤瘙痒,其中1例伴有少许红色皮疹,将利水消臃膏外敷时间缩短为2h $\cdot\text{d}^{-1}$ 后好转。对照组1例患者出现肝区皮肤轻度红肿,为患者自行调整

肝病治疗仪后过分靠近皮肤所致,经局部聚维酮碘液消毒及规范肝病治疗仪操作后未见红肿症状。

3 讨论

腹水是乙肝肝硬化常见并发症,当出现腹水后,有16.7%的患者5年内进展为RA^[19],RA患者1年病死率可高达60%^[20]。国外指南欧洲肝病研究学会(EASL, 2010)^[21]和美国肝病研究学会(AASLD, 2012)^[22]均推荐把大剂量利尿剂(螺内酯片400mg $\cdot\text{d}^{-1}$,呋塞米片160mg $\cdot\text{d}^{-1}$)治疗无应答作为诊断RA的依据,国内指南^[14]推荐的RA诊断切点



注:A.治疗前腹水超声图像,可见最深处腹水约10.8 cm;B.治疗后腹水超声图像,可见最深处腹水约4.8 cm;C.治疗前门静脉血流超声图,可见门静脉内径增宽,血流量增多;D.治疗后门静脉血流超声图,可见门静脉内径较前变窄,血流量减少

图1 腹水及门静脉血流超声

Fig. 1 Ultrasonic images of ascites and portal vein blood flow

表6 两组患者临床疗效比较

Table 6 Comparison of overall efficacy between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照组	56	10	28	13	5	67.86
观察组	57	15	35	5	2	87.72 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P<0.05

为螺内酯 160 mg·d⁻¹,呋塞米 80 mg·d⁻¹,但单靠利尿剂治疗反应作为诊断RA的依据尚存在争议^[23]。本病的一线治疗主要是抗乙肝病毒、限制钠盐(<5 g·d⁻¹)、利尿,但严格限制钠盐可能会由于低钠血症导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)异常激活,从而加重腹水,故目前建议根据患者的具体情况适当限制钠盐^[20]。利尿剂在治疗RA中的用量一般较大,常合并肾功能损害、电解质紊乱等副作用,随着以托伐普坦为代表的新型利尿剂的应用,明显减少了呋塞米、螺内酯的用量,减少了利尿剂相关并发症,尤其适用于伴低钠血症的RA^[24],但目前缺少托伐普坦对乙肝后肝硬化RA疗效及用量方面的研究数据。有研究发现,在利尿剂基础上联合应用收缩血管活性药物(特利加压素或米多君)可提高利尿剂治疗RA的反应,但是否延长乙肝后肝硬化RA的生存时间尚存在争议^[25]。大量抽腹水(LVP)、经颈静脉肝内门静脉分流术(TIPS)、自动化低流量腹水泵(AP)、腹水浓缩回输治疗(CART)、肝移植是乙肝后肝硬化RA的二线治疗方案,但因诱发肝性脑病、感染、出血等并发症和昂贵的价格、肝脏供体稀缺等因素限制了这些治疗方案的应用^[19]。

肝硬化RA属祖国医学“臌胀”范畴,属于“风”“劳”“臌”“膈”四大难证之一,预后极差。中医理论认为,臌胀的病因病机与肝、脾、肾三脏功能失调有关,为气滞、血瘀、水停三者错杂致病,本虚标实、虚实夹杂之疑难重症。脾失健运、肾失开合为本,湿热疫毒、肝气郁结、气滞血瘀为标,故RA中医病机可归纳为“本虚标实、气滞、血瘀、水停”^[8]。气、血、水三者互为因果,相互为害,则反复出现腹胀、纳呆、水肿、黄疸等不适,迁延不愈,任何单一的治疗方案效果均不理想。中医学认为“外治之理,即内治之理”,为了减少口服药增加肝脏负担和中药汤剂增加腹胀感,近年来中医外治法逐渐运用于肝硬化腹水的治疗^[26]。基于前期的临床研究^[7-8],课题组采取利水消臌膏肝区及全腹部外敷,再辅以肝病治疗仪,以期找到更加优化的RA治疗方案。利水消臌膏是由酒大黄、黄柏、砂仁、桃仁、没药、商陆、甘遂7味药组成。方中甘遂、商陆均归肺、脾、肾三经,可泻水逐肿、解毒消肿散结,主治水腫、腹水、通利二便。《神龙本草经》指出:“商陆主水腫,疝瘕,癰,熨除痈腫”;《本草衍义》:“甘遂,此药专于行水,攻决为用”,二者相须为用共奏逐水之功。酒大黄、桃仁、没药三药相配,有活血祛瘀、逐瘀通经之效,使血行则水利。《神龙本草经》言大黄具“主下瘀血,血闭,寒热,破癥瘕积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新”之功。砂仁行气燥湿、黄柏清热燥湿,二者配伍,寒温结合、行气清热,专主于湿。诸药等量配伍使用,专主于“气滞、血瘀、水停”的基本病机,共奏行气、活血、利水之功。

RA发生机制较复杂,主要与门静脉压增高、肝功能不全、低蛋白血症、RAAS异常激活、有效循环血不足等因素共同作用有关^[14]。其中持续的门静脉高压导致门静脉血流动力学改变,表现为门静脉血管内径增宽,门静脉血流量增加,有效循环血量不足^[27]。肝硬化患者的血管内皮可产生过多的ET-1、NO,二者具有强烈、持久的缩血管作用和促血管平滑肌细胞增殖作用,引起肝窦内皮细胞和星状细胞收缩,增加肝内血流阻力及肝脏微循环障碍,形成门脉高压,进而影响肝脏循环、动脉扩张,二者恶性循环,加重肝硬化腹水的进展^[28-29]。IFN- γ 主要由活化的T细胞和自然杀伤(NK)细胞产生,可促进细胞免疫,有研究报道其与清除乙肝病毒密切相关^[30],且与RAAS失衡密切相关,在肝硬化腹水形成中起重要作用^[31-32]。门静脉血流动力学改变,进而导致淋巴回流障碍,生成腹水,此过程中

医学“血不利则为水”非常契合。生物信息红外肝病治疗仪,同样契合了中医活血化瘀机制,近距离红外线透射,红外波能量可改善肝细胞膜的通透性,增加肝血窦的血流量,可明显改善患者的临床症状,降低门静脉压力,具保肝和抗肝纤维化的作用^[33]。同时配合利水消臌膏肝区及全腹外敷,肝区有期门、日月等重要募穴,腹部有水分、中脘、关元、气海、中极等任脉之要穴,有利于运行经络气血、调节脏腑,从而疏利水道。二者联合应用,中药的药效和红外线肝病治疗仪的物理效应相辅相成,利水消臌膏和红外波能量更容易通过经络的传导和皮肤的透入直达病所。

结果表明,观察组体质量、腹围和24 h尿量均优于对照组,说明利水消臌膏外敷联合肝病治疗仪可以增加尿液排出、缩小腹围、缓解臌胀,其次,观察组在总体疗效、除外睡眠和黄疸外的症状积分、门静脉血流动力学及除TBIL外的全部实验室指标优于对照组,说明利水消臌膏外敷联合肝病治疗仪可以有效改善门静脉高压状态和循环障碍,提高AGR、IFN- γ 水平,降低AST、ALT、ET-1、NO水平。睡眠、身目发黄症状和TBIL在两组治疗后未见统计学意义,可能原因为纳入的RA患者均属乙肝后肝硬化的中晚期,其胆红素变化是一个缓慢的过程,而本次试验周期仅为4周,故没有发现阳性结果,在今后的研究中可延长观察时间。不良反应方面,两组均未出现严重不良反应,观察组出现2例腹部皮肤轻微瘙痒,缩短外敷中药时间后好转,这可能是由于外敷中药导致的皮肤过敏,在今后的应用中应根据患者皮肤敏感度可调整利水消臌膏外敷时间。

综上所述,利水消臌膏外敷联合肝病治疗仪治疗乙肝后肝硬化RA可明显减轻临床症状,促进腹水消退,改善肝功能,降低血清ET-1及NO水平,提高机体细胞免疫功能,改善门静脉血流动力学。本方案简易效廉,无明显的不良反应,为乙肝肝硬化RA的治疗提供了一种新的中医外治思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2019,12(6):401-428.
[2] 张露,范志芳,刘殿武,等. 1990—2016年中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病疾病负担变化趋势分析[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(2):173-177.

[3] ADEBAYO D, NEONG S F, WONG F. Refractory ascites in liver cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol,2019,114(1):40-47.
[4] BARI K, MIÑANO C, SHEA M, et al. The combination of octreotide and midodrine is not superior to albumin in preventing recurrence of ascites after large-volume paracentesis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2012,10(10):1169-1175.
[5] 张会涛,李秋雅,吕文浩,等. 特利加压素联合人血白蛋白治疗肝硬化顽固性腹水的临床疗效观察[J]. 实用医院临床杂志,2018,15(6):115-117.
[6] ROMANO J, SIMS O T, RICHMAN J, et al. Resolution of ascites and hepatic encephalopathy and absence of variceal bleeding in decompensated hepatitis C virus cirrhosis patients [J]. JGH Open, 2018,2(6):317-321.
[7] 李瑛,胡振斌,徐昆,等. 中医药治疗肝硬化腹水临床研究概述[J]. 中西医结合肝病杂志,2022,32(2):185-188.
[8] 王新苗,顾成娟,吴浩然,等. 商陆、葶苈子、车前子治疗肝硬化腹水经验——全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药,2020,40(9):1134-1136.
[9] 魏晓梅. 益气舒肝方辅治乙型肝炎肝硬化腹水临床观察[J]. 实用中医药杂志,2020,36(9):1172-1173.
[10] 吴姗姗,吕艳杭,王振常,等. 壮方柔肝化纤维颗粒治疗肝肾阴虚型乙型肝炎肝硬化腹水的效果[J]. 中国医药导报,2020,17(1):122-125.
[11] 王岗. 车德亚治疗乙肝后肝硬化腹水的经验[J]. 国医论坛,2019,34(1):61-62.
[12] 王岗,朱琦,唐娟,等. 利水消臌方联合中医外治法治疗乙型肝炎肝硬化顽固性腹水的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2021,31(7):609-612.
[13] 白佳萌,刘光伟. 透穴针法联合退黄合剂灌肠治疗肝硬化顽固型腹水的临床研究[J]. 针刺研究,2022,47(1):59-64.
[14] 徐小元,丁惠国,李文刚,等. 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.
[15] 中国中西医结合学会消化疾病专业委员会. 肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(9):1171-1174.
[16] 姜慧卿,张晓岚,靳洪涛,等. 肝硬化门静脉系统血流动力学改变的彩色多普勒超声研究[J]. 中国医学影像学杂志,2001,9(5):381-382.
[17] 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,2002:78-81.
[18] 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.
- [19] 佟印妮,黄艳册,郑吉敏. 肝硬化顽固性腹水的治疗[J]. 临床荟萃,2021,36(1):70-74.
- [20] 丁惠国. 从《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》探讨肝硬化顽固性腹水诊治"路线图"[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(1):31-34.
- [21] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice. eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018,69(2):406-460.
- [22] RUNYON B A. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1651-1653.
- [23] KALAMBOKIS G, TSIANOS E V. Refractory ascites: Can it be defined only by the response to furosemide and spironolactone?[J]. Liver Int, 2010, 30(9): 1394-1396.
- [24] RAI N, SINGH B, SINGH A, et al. Midodrine and tolvaptan in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: A randomised pilot study[J]. Liver Int, 2017,37(3):406-414.
- [25] GUO T T, YANG Y, SONG Y, et al. Effects of midodrine in patients with ascites due to cirrhosis: Systematic review and meta-analysis[J]. J Dig Dis, 2016,17(1):11-19.
- [26] 余学竞,赖国权,韦翠,等. 中医外治法对肝硬化腹水的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(11): 17-26.
- [27] WONG F, LEUNG W, AL BESHIR M , et al. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2015,21(3):300-307.
- [28] 赖志红,袁云芬. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1):195-198.
- [29] MENG J, WANG Q, LIU K, et al. Systemic and splanchnic lipopolysaccharide and endothelin-1 plasma levels in liver cirrhosis before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016:8341030.
- [30] 郑美娟,秦义组,张敏,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 NKG2 A+NK 细胞与 Treg 的关系研究[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(9):1342-1345,1349.
- [31] 夏天,马晴晴,李小月,等. 慢性 HBV 感染者 IFN- γ NK 细胞与 Treg 及 IL-10 的关系研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(14):1724-1730.
- [32] 中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见[J]. 北京中医药, 2012, 31(11): 868-872.
- [33] 赵长青,薛惠明,顾宏图,等. 电脑生物信息肝病治疗仪对正常人肝血流的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(5):290-291.

[责任编辑 王鑫]