

• 临床研究 •

# 清下消补四法二步联合抗生素治疗肝硬化 并自发性腹膜炎

杨宏志\*, 谢和平, 王拥泽, 关卫兵, 黄雪兰  
(中山大学附属第三医院, 广东 广州 510630)

**[摘要]** 目的: 评价清下消补四法二步联合抗生素治疗肝硬化合并自发性腹膜炎(SBP)的临床疗效。方法: 研究组46例用清下消补四法二步联合抗生素治疗, 对照组46例以抗生素抗感染结合保肝、对症支持治疗。结果: 研究组治疗后发热、腹胀痛、大便干结、腹膜刺激征, 血白细胞(WBC)、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)和腹水WBC、Child分级等均有显著改善, 腹水消退显著。组间比较显示研究组症状体征改善, 血清TBIL下降, 腹水消退及总有效率更优。结论: 清下消补四法二步联合抗生素治疗肝硬化合并自发性腹膜炎疗效较好。

**[关键词]** 肝硬化/并发症; 肝硬化/中西医结合疗法; 腹膜炎/药物治疗; 清下消补

**[中图分类号]** R **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)09-0057-03

自发性细菌性腹膜炎(SBP)是肝硬化常见且危重的并发症之一<sup>[1]</sup>。抗生素的不断进展和有效使用在一定程度上提高了SBP的临床防治水平, 但长期使用抗生素加重肝硬化患者业已存在的内毒素血症是制约进一步提高疗效的重要因素之一。笔者采用清下消补四法二步联合抗生素治疗肝硬化合并自发性腹膜炎, 并与单纯西医药治疗对照, 疗效较好, 现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 肝硬化诊断依据为2000年9月中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会在西安联合修订的病毒性肝炎防治方案中的肝硬化诊断标准<sup>[2]</sup>。SBP诊断依据2000年国际腹水俱乐部诊断标准<sup>[3]</sup>。

**1.2 纳入标准** (1) 临床确诊为肝硬化合并SBP患者; (2) 治疗前行腹腔穿刺术, 分别送检腹水WBC总数、多形核细胞(PMN)计数, 腹水总蛋白(TP), 细菌培养等检查, 治疗过程中至少复查1次上述指标者; (3) 治疗前行血WBC总数、PMN比例, 凝血酶原时间

(PT), ALT、AST、ALB、TBIL、腹部超声等检查, 治疗过程中上述指标至少复查1次者; (4) 病史资料记录良好者; (5) 年龄在20~75岁之间者。

**1.3 排除及剔除标准** (1) 除HBV、酒精外另有其它引起肝硬化的原因; (2) 并发除原发性肝癌以外的其它恶性肿瘤患者; (3) 合并溶血、急性胆囊炎、肝外梗阻等非肝细胞性黄疸者; (4) 合并血液病或其它影响凝血功能的疾病患者; (5) 合并自身免疫性疾病或伴有全身重要脏器严重病变者; (6) 妊娠或哺乳期妇女; (7) 住院过程中接受各种检查或治疗依从性差者。

**1.4 病例资料** 依据上述标准, 共收集2000年6月至2005年3月采用清下消补四法二步联合抗生素治疗46例, 设为研究组。另依对照原则收集单纯西医药治疗46例, 设为对照组。组间人口学特征, 住院天数, 肝硬化病因, Child分级, 临床表现, 并发症, 血清及腹水相关指标等接近。

## 2 研究方法

**2.1 本研究采用回顾性研究方法。**

**2.2 治疗** (1) 两组所用抗生素均为头孢哌酮钠/舒巴坦钠(静脉滴注, 每天2次, 每次2g, 疗程为2w)。(2) 研究组采用清下消补四法二步中医药联合抗生素治疗。第一步: 清下法为主, 重在清热泻火, 凉血解毒, 通腑攻下, 泻水逐饮, 旨在有效控制SBP,

[收稿日期] 2006-02-22

[基金项目] 广东省中医药管理局课题(1050165)

[通讯作者] \* 杨宏志, Tel: 13710983742; E-mail: hzyang1960@yahoo.com.cn

解决内毒素及炎性因子问题。基本方以大承气汤合茵陈蒿汤加银花、连翘等化裁,其中重用大黄:大黄 20~30g,芒硝 9~15g,银花 30g,连翘 30g,车前草 30g,鱼腥草 30g,茵陈 30g,栀子 24g,猪苓 24g,败酱草 30g,满天星 30g,蛇舌草 30g,半枝莲 30g,用法:上方煎水,每天 1~2 剂,分 6~8 次服用,使大便维持在 2~4 次/d。服药后若见恶心、呕吐、大便次数超过 4 次者加砂仁 6g,陈皮 9g,法夏 12g 行气化湿止泻,和胃降逆止呕。另用茵栀黄针(北京双鹤高科药物公司)(40~80mL 静脉滴注,每天 1 次至 2 次),肝性脑病者加用醒脑静针(无锡山禾药业公司)静滴(20~40mL/d)。疗程为 1w。用药指征为结合腹胀、腹痛、发热、腹膜刺激征等临床表现及血与腹水 WBC 检查确诊 SBP 者。第二步:消补法为主,侧重治疗“痰瘀互结”、“瘀血阻络”、“肝肾阴虚血瘀”等病证,联合消痰散结祛瘀,益气养阴,补益脾肾等治法,旨在继续清除残余邪毒,巩固疗效,改善肝功能,加快黄疸和腹水消退。基本方中重用郁金、赤芍、生地等:大黄 6~9g,芒硝 6~12g,桔矾 6g,鳖甲(先煎)15g,龟板(先煎)15g,角刺 12g,茵陈 20g,郁金 30g,丹参 15g,法夏 10g,赤芍 30g,白术 12g,生地 30g,砂仁(后下)10g,胆南星 15g,炙甘草 9g。用法:以上方为基础,日 1 剂,餐后分 4~6 次服。另予川芎嗪注射液(无锡市第七制药公司)(40~80mg 加入葡萄糖静滴,每天 1 次)滴注。疗程为 1w。用药指征为腹胀、腹痛、发热、腹膜刺激征等临床表现明显改善者。(3) 对照组为西药治疗,以抗生素抗感染治疗为主配合利尿或抽腹水、休息、保肝、改善肝脏循环等。低蛋白血症者补充白蛋白和/或血浆,上消化道出血者给予维持

表 2 治疗前后两组患者血清观察指标统计分析( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	WBC	PMN	ALT	AST	ALB	TBIL	PT
研究组	治疗前	6410 ± 4449	0.66 ± 0.13	105.04 ± 70.58	176.85 ± 127.47	30.61 ± 5.56	137.84 ± 99.61	21.78 ± 5.32
	治疗后	4564 ± 2246 <sup>1)</sup>	0.57 ± 0.15 <sup>1)</sup>	56.91 ± 50.34 <sup>1)</sup>	106.77 ± 100.10 <sup>1)</sup>	37.07 ± 4.09 <sup>1)</sup>	82.85 ± 88.10 <sup>1)2)</sup>	21.19 ± 7.13
对照组	治疗前	5535 ± 2198	0.66 ± 0.11	114.93 ± 80.65	167.76 ± 127.65	32.22 ± 5.44	142.17 ± 124.89	22.65 ± 8.08
	治疗后	4663 ± 3038	0.57 ± 0.18 <sup>1)</sup>	47.59 ± 27.60 <sup>1)</sup>	80.89 ± 44.53 <sup>1)</sup>	37.96 ± 4.67 <sup>1)</sup>	117.83 ± 78.77	22.22 ± 7.78

表 3 治疗前后两组患者腹水观察指标统计分析( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	WBC	PMN	TP
研究组	治疗前	583 ± 738	280 ± 71	10.82 ± 5.30
	治疗后	331 ± 129 <sup>1)</sup>	193 ± 90 <sup>1)</sup>	10.98 ± 5.27
对照组	治疗前	451 ± 203	285 ± 71	9.36 ± 5.39
	治疗后	328 ± 127 <sup>1)</sup>	209 ± 101 <sup>1)</sup>	9.65 ± 4.83

血容量和控制出血处理,肝性脑病者抗肝昏迷治疗,贫血者输注浓缩红细胞。

2.3 疗效判定标准分 3 级:治愈,有效,无效。治愈<sup>[4]</sup>:感染相关的全身及局部症状体征消失,腹水 PMN < 0.25 × 10<sup>9</sup>/L,细菌培养阴性;好转:临床症状、体征消失或明显改善,腹水 PMN 计数下降,但仍 > 0.25 × 10<sup>9</sup>/L;无效:临床症状、体征无改善,腹水 PMN 计数无下降或反增加。

2.4 统计分析 用 SPSS13.0 作统计分析,计量资料作 *t* 检验,计数资料用 *X*<sup>2</sup> 检验。治疗后组间总有效率比较检验水准取 *P* = 0.1(考虑 SBP 本为感染性疾病,抗生素疗效较好),其余统计检验水准均取 *P* = 0.05。

### 3 研究结果

3.1 治疗后主要症状体征变化比较 表 1 表明清下消补四法二步联合抗生素治疗在保持患者大便通畅方面疗效更优。

表 1 组间治疗前后主要症状体征变化情况

组别	时间	发热	腹胀	腹痛	恶心/呕吐	腹泻/便次多	大便干结	腹膜刺激征
研究组	治疗前	13	33	17	9	8	11	32
	治疗后	3 <sup>1,2)</sup>	11 <sup>1,2)</sup>	5 <sup>1)</sup>	3	16 <sup>2)</sup>	2 <sup>1,2)</sup>	4 <sup>1)</sup>
对照组	治疗前	12	36	18	11	7	8	35
	治疗后	5	18 <sup>1)</sup>	8 <sup>1)</sup>	6	4	9	9 <sup>1)</sup>

注: <sup>1)</sup> *P* < 0.05 表示与本组治疗前比较, <sup>2)</sup> *P* < 0.05 表示与对照组治疗后比较(下同)

3.2 治疗后组间血清及腹水观察指标变化情况 表 2 表明清下消补四法二步联合抗生素治疗在降低血清 TBIL 方面疗效更优。

### 3.3 治疗前后组间 Child 分级及并发症情况比较

表 4 表明清下消补四法二步联合抗生素治疗在消退腹水方面疗效更优。另研究组治疗过程中无新发上消化道出血,对照组则有 3 例新发上消化道出血。研究组治疗过科中无新发肝肾综合征,对照组有 1 例新发肝肾综合征。

表 4 治疗后组间 Child 分级及并发症情况

组别	时间	Child 分级*			腹水情况		肝性 脑病	消化道 出血	肝肾 综合征
		A	B	C	无与 少量	中至 大量			
研究组	治疗前	4	14	28	14	32	11	2	1
	治疗后	7	24	15 <sup>1)</sup>	38	8 <sup>1),2)</sup>	5	2	1
对照组	治疗前	5	15	26	10	36	13	2	2
	治疗后	8	22	16 <sup>1)</sup>	28	18 <sup>1)</sup>	8	5	3

注: \* 为将 A、B 级病例数合并进行 2×2 表卡方检验。

### 3.4 组间总体疗效对比。

表 5 组间总体疗效比较

组别	治愈	有效	无效	治愈率(%)	总有效率(%)
研究组	35	7	4	76.1	91.3 <sup>3)</sup>
对照组	30	6	10	65.2	78.3

注: 研究组总有效率优于对照组<sup>3)</sup> P < 0.1

3.5 不良反应 研究组消下法为主中药治疗过程中 4 例大便超过 4 次/d, 3 例在滴注茵栀黄注射液时出现皮疹。两组患者均未见其它明显不良反应。

## 4 讨论

SBP 初期表现为标实为主, 其病机关键为热毒炽盛, 湿热壅盛, 水湿积聚, 因此早期即当重用清热解毒, 通腑攻下。此时宜重用清下法联合抗生素顿挫标实病邪, 有效杀菌、对抗内毒素。至疾病中后期, 经清下法及抗生素治疗后, 病性多将转化为虚实错杂, 病机关键为“痰”、“虚”、“瘀”等。此时加强消补二法的实施, 以消痰散结祛瘀, 养阴活血, 补益肝脾肾等消补法为主, 清下法为辅。临床上常遇到在腹腔细菌感染控制后出现黄疸加重, 凝血酶原时间延长, 此乃大肠杆菌被灭杀, 释放大量内毒素, 发生内毒素血症, 因此在使用抗生素时, 应同时清除内毒素, 且中医均具备较好的抗内毒素作用<sup>[4]</sup>。清下消补四法组方中大黄, 茵陈, 栀子, 银花等中药汤剂及茵栀黄等针剂侧重于清热凉血解毒, 利湿退黄, 通腑攻下, 是为“清下”法。现代药理研究表明上述药物具有抑制大肠杆菌, 保肝, 利胆, 拮抗内毒素及炎症因子等作用。龟板, 郁金, 赤芍, 胆南星等共凑活血化瘀除痰, 软坚散结, 是为“消”法。生地, 白术, 龟板, 菟丝子等药可健益脾肾之阳气, 滋补肝肾之阴血, 是为“补”法。肠道细菌易位及肠道细菌过度生长是 SBP 发病的重要机制<sup>[5,6]</sup>, 而且胃肠道动力失常

又是 SBP 的重要表现之一, 大便通畅, 有助于减少肠道细菌易位, 有助于减少肠道内毒素的吸收并加快其从肠道排泄, 并有助于减少胆红素肝肠循环。大黄为本研究中药组方中的主药, 有助于抑制致病菌繁殖, 直接抗内毒素, 抑制炎性介质的损伤<sup>[7]</sup>。内毒素血症亦是肝硬化合并 SBP 患者黄疸出现或加深的重要原因。研究组黄疸消退更优可能与 SBP 得到有效治疗、中药有效对抗内毒素、中药利胆退黄、中药泻下通便减少胆红素肝肠循环有关。研究组腹水消退更优与中药泻水逐饮、通利三焦、清热利湿解毒、活血化瘀祛痰、健脾温阳补肾等治法的实施相关。研究组治疗过程中无新发上消化道出血, 可能与清下法中药峻下热毒, 清泻胃火, 清热凉血等功效有关。研究组治愈率为 76.1%, 优于文献[8]报道 73%。

### [参考文献]

- [1] Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis [J]. *hepatology*, 2002, 35(1): 140-148.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6): 324-329.
- [3] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document [J]. *J Hepatol*, 2000, 32(1): 142-153.
- [4] 汪承柏. 重视慢性肝炎内毒素血症的防治 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2001, 11(4): 193-194.
- [5] Chiva M, Guarner C, Peralta C, et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(2): 145-150.
- [6] Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2001, 34(1): 32-37.
- [7] 李建生. 中医药对肠道细菌易位作用的研究进展 [J]. *中西医结合实用临床急救*, 1999, 6(6): 287.
- [8] Franca AVC, Giordano HM, Seva-Pereira T, et al. Five days of ceftriaxone to treat spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients [J]. *J Gastroenterol*, 2002, 37: 119-122.