

自拟腹水 1 号方治疗脾肾阳虚兼水瘀互结型 乙肝肝硬化腹水患者临床观察[※]

陈文昊^{1*} 施卫兵^{2▲} 杜大平¹ 王梅¹ 陈露¹ 樊红艳¹ 殷书深¹

摘要 目的:观察自拟腹水 1 号方对脾肾阳虚兼水瘀互结型乙肝肝硬化腹水患者尿钠的影响及疗效,并对其机制进行探究。**方法:**选取 80 例脾肾阳虚兼水瘀互结型乙肝肝硬化腹水患者,随机分为观察组及对照组各 40 例,均予常规西药治疗,观察组加用自拟腹水 1 号方,记录治疗前、治疗 7 d 和治疗 14 d 患者尿钠及血电解质变化;治疗前、治疗 14 d 后记录患者中医证候积分、肝肾功能以及彩超腹水深度、尿量、体重,评价自拟腹水 1 号方对尿钠的影响及疗效。**结果:**①治疗 14 d 后,对照组血钠较治疗前降低($P<0.05$);治疗 14 d 后,两组血钾及 24 h 尿钠水平较治疗前明显增加($P<0.05$),观察组明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。②治疗 14 d 观察组中医证候积分的改善程度优于对照组;观察组 ALT、AST、TBIL、ALB、BUN、CRE 指标的改善程度优于对照组($P<0.05$);治疗后两组 24 h 尿量均明显增加,体重、彩超腹水深度下降,且观察组的改善程度优于对照组($P<0.05$)。**结论:**在西医常规治疗的基础上,加用腹水 1 号方能增加乙肝肝硬化腹水脾肾阳虚兼水瘀互结证患者尿钠的排出,从而减轻患者水钠潴留,改善患者的症状。

关键词 乙肝肝硬化腹水;腹水 1 号方;脾肾阳虚;水瘀互结;尿钠

肝硬化腹水是慢性肝病终末阶段的重要临床表现,其中顽固性腹水是患者的主要死因之一,其治疗更是难上加难^[1-3]。西医治疗腹水方法主要有利尿、放腹水以及补充白蛋白^[4-6],对于顽固性腹水则推荐采取“三联”疗法^[7],但治疗效果有限,而中西医结合对腹水治疗有其独特优势。中医认为本病病机特点为本虚标实、虚实夹杂,治疗中在顾护正气的同时,应予以化瘀、利水、行气。笔者团队自拟腹水 1 号方治疗乙肝肝硬化腹水患者,临床疗效满意。现报告如下。

1 资料及方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 4 月 15 日—2021 年 12 月 21 日亳州市中医院肝病科收治的 80 例脾肾阳虚兼

水瘀互结型乙肝肝硬化腹水患者,按照随机数字法将其分成两组,每组 40 例,其中 4 例患者因依从性差退出,最终共有 76 例患者完成本研究。观察组 39 例,其中男 33 例,女 6 例;平均年龄(40.32 ± 3.52)岁;病程(19.58 ± 4.49)个月。对照组 37 例,其中男 34 例,女 3 例;年龄(40.15 ± 3.29)岁;病程(19.52 ± 4.58)个月。两组患者在性别、年龄、病程等方面经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《肝硬化诊治指南》^[7]以及《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[8]制定,有明确的 HBV 感染病史,排除其他类型肝炎,符合以下 4 条中的 2 条者即可诊断为乙肝肝硬化:①肝脏穿刺病理符合;②在排除其他原因所致门静脉高压情况下,胃镜提示静脉曲张;③彩超、肝脏硬度(liver stiffness measurement, LSM)或者影像学检查符合;④血清学提示血小板 $<100\times 10^9/L$ 、血清白蛋白 $<35\text{ g/L}$ 以及凝血时间延长,除外其他原因者。在乙肝肝硬化基础上结合彩超或 CT 等影像学证实存在腹水。

1.2.2 中医辨证分型 参考《肝硬化腹水中医诊疗

[※]基金项目 国家“十三五”科技重大专项(No.2018ZX10725-504);亳州市重点研发计划项目(No.bzzc2020026)

* 作者简介 陈文昊,男,副主任医师。主要从事中医药防治肝病工作。

▲通信作者 施卫兵,男,教授,主任医师。研究方向:中医药防治传染病。E-mail:swbsxj@163.com

• 作者单位 1.安徽省亳州市中医院肝病科(安徽 亳州 236800);2.安徽中医药大学第一附属医院感染科(安徽 合肥 230031)

专家共识意见(2017)》^[9],满足其中的脾肾阳虚水停证及血瘀水停证表现。脾肾阳虚水停证主症:①腹胀朝宽暮急;②形寒肢冷。脾肾阳虚水停证次症:①肢体浮肿;②腹中冷痛;③腰膝酸软。血瘀水停证主症:①腹部胀大;②腹部青筋暴露;③胁肋部刺痛不移。血瘀水停证次症:①面色黧黑;②肌肤甲错;③渴不欲饮。具备脾肾阳虚水停证主症1项+血瘀水停证主症1项,6项次症中具备2~4项,并参考舌脉,即可诊断为脾肾阳虚兼水瘀互结证。

1.3 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准者;(2)年龄30~80岁,性别不限;(3)正常饮食者;(4)愿意并配合完成治疗者,未参与其他相关临床研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)有精神障碍及严重心肾疾病患者;(2)过敏体质或对多种药物过敏者;(3)近2 w内服用与本处方疗效相似的中药者;(4)妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 脱落、剔除标准 (1)不按试验方法用药,依从性差,无法确定疗效者;(2)试验过程中病情变化以致对健康造成安全威胁,无法继续试验者;(3)因患者个人因素中途自行退出试验者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 予常规治疗:嘱患者卧床休息,限制水钠摄入量;针对病因治疗,依据慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)^[8],符合抗病毒治疗适应证者,加用恩替卡韦等抗病毒;给予保肝降酶治疗;口服利尿药物,如螺内酯、呋塞米等;血清白蛋白<30 g/L者,行白蛋白静脉滴注营养支持。治疗14 d。

1.6.2 观察组 在常规治疗的基础上予以自拟腹水1号方。药物组成:柴胡10 g,赤芍10 g,川芎15 g,白术15 g,木香10 g,大腹皮10 g,葶苈子10 g(包煎),猪苓12 g,炙甘草6 g,五灵脂12 g(包煎),红花12 g,桃仁12 g,干姜8 g,茯苓12 g,泽泻15 g,制附

片6 g(先煎),肉桂10 g(后下),西洋参8 g。每日1剂,水煎取汁150 mL,分2次服用,连续服用14 d。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]进行中医证候积分评定,腹大胀满、形寒肢冷、胁肋刺痛、下肢水肿、纳差等症状根据无、轻、中、重,分别对应计0、1、2、3分。

1.7.2 肝肾功能指标 于治疗前以及治疗14 d后分别采集3 mL空腹血送检,采用BACKMAN COULTER生化分析仪检测,指标包括:丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、血液尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CRE)。

1.7.3 水电解质及尿钠 记录治疗前、治疗7 d及治疗14 d后患者血钠、血钾以及24 h尿钠数值。

1.7.4 腹部彩超 于治疗前、治疗14 d后采用彩超测量患者腹水最大深度。

1.7.5 24 h尿量、体重变化 于治疗前、治疗14 d后记录患者的24 h尿量及晨起空腹排尿后体重。

1.8 统计学方法 所有数据采用SPSS 24.0进行分析,计量资料的表示方式为($\bar{x} \pm s$),若其满足正态分布,并且方差齐,则组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对t检验;如其不满足,则采用非参数检验。计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候积分比较 治疗14 d后,两组患者中医证候积分均较前有所改善,且观察组对中医证候积分的改善程度优于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	腹大胀满	形寒肢冷	下肢水肿	纳差	胁肋刺痛
观察组	治疗前	3.14±0.31	2.98±0.31	2.87±0.31	2.90±0.32	2.92±0.35
	治疗后	0.73±1.11 [#]	0.67±0.78 [#]	0.63±0.38 [#]	0.54±0.79 [#]	1.47±0.21 [#]
对照组	治疗前	3.16±0.28	2.95±0.34	2.93±0.33	2.86±0.31	2.59±0.41
	治疗后	1.55±0.19 [°]	1.40±0.19 [°]	1.47±0.29 [°]	1.38±0.14 [°]	2.01±0.34 [°]

注:与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,[°] $P < 0.05$

2.2 两组患者肝肾功能比较 治疗14 d后,观察组ALT、AST、TBIL、BUN、CRE较治疗前有所降低,ALB

有所升高($P < 0.05$);对照组反而较治疗前CRE、BUN有所升高,ALB降低($P < 0.05$)。治疗后观察组ALT、

AST、TBIL、BUN、CRE 均明显低于对照组, ALB 高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肝肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	BUN(μ mol/L)	CRE(mmol/L)
观察组	治疗前	54.72±47.72	96.18±92.75	70.35±11.26	31.65±9.40	14.98±23.18	98.63±88.59
	治疗后	36.12±22.50 [#]	58.81±55.76 [#]	40.31±8.71 [#]	35.61±4.85 [#]	7.92±4.45 [#]	72.56±34.06 [#]
对照组	治疗前	60.26±101.89	82.31±96.23	69.68±126.82	33.43±5.75	8.76±8.66	78.24±33.31
	治疗后	58.42±110.44 [*]	75.67±74.27 [*]	63.53±112.21 [*]	31.33±5.45 [*]	10.32±7.62 [*]	85.23±50.16 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

2.3 两组患者电解质水平比较 治疗 14 d 后, 对照组血钠较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗 14 d 后, 两组血钾及 24 h 尿钠水平较治疗前明显增加 ($P < 0.05$), 观察组明显优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者电解质水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血钠 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)	24 h 尿钠 (mmol/24 h)
观察组	治疗前	133.82±5.93	3.93±0.70	86.16±52.39
	治疗 7 d	135.15±5.40	3.81±0.55	97.65±47.73
	治疗 14 d	134.33±4.91	4.12±0.31 [#]	137.70±71.41 [#]
对照组	治疗前	135.41±5.33	3.64±0.92	87.73±44.36
	治疗 7 d	134.80±4.91	3.70±0.43	92.04±50.60
	治疗 14 d	131.23±3.41 [*]	3.83±0.62 [*]	110.37±61.37 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

2.4 两组患者 24 h 尿量、体重、彩超腹水深度比较 与治疗前比较, 治疗后两组 24 h 尿量明显升高, 体重、彩超腹水深度下降; 治疗后观察组各项指标的改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 24 h 尿量、体重、彩超腹水深度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	24 h 尿量(mL)	体重(kg)	彩超腹水深度(cm)
观察组	治疗前	1134.87±294.74	73.50±4.71	6.62±0.73
	治疗后	1616.67±377.20 [#]	68.45±11.73 [#]	2.58±0.23 [#]
对照组	治疗前	959.46±310.21	72.95±6.31	6.47±0.81
	治疗后	1198.65±557.83 [*]	71.54±12.12 [*]	3.91±0.42 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

3 讨论

腹水被认为是肝硬化患者最常见的一种并发症, 代偿期肝硬化患者中有 75% 在 10 年内会出现腹水, 而腹水的发展关乎患者的预后以及死亡风险^[11-13]。腹水形成的机制较为复杂, 受国内外广泛认可的机制主要有门静脉高压导致毛细血管静水压的增高、RAAS

的活性增强(即肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活)以及低蛋白血症、其他活性物质的增强等^[14-15]。其中钠离子转运的激素调节器主要是醛固酮, 其会影响钠离子转运蛋白的编码, 结果会导致肾对水钠的重吸收增加, 故尿钠排泄减少^[16-18], 而尿液中钠的排泄明显低于饮食中的钠含量, 因此要达到利尿的效果, 需要实现负钠平衡。肝脏疾病越重, 肝功能恶化程度越重, 循环功能障碍和神经体液(包括抗利尿激素)激活程度越明显, 导致肾小管对钠的再吸收增强, 从而使利尿阻力增加。有研究^[19]表明, 尿钠是肝硬化腹水患者一个重要的预后指标, 即尿钠含量降低与生存率降低有关。而另一项研究^[20]表明, 利尿耐药的患者的血清钠、白蛋白以及白细胞、血小板的计数均高于利尿敏感组, 而利尿耐药的患者的肌酐以及 Child-Pugh 评分却明显升高。本研究注意到这一点, 因为尿钠排泄较少的患者以较高的肌酐和 Child-Pugh 评分体现更严重的肝病进展, 耐药患者的低血钠水平意味着更多的游离水排泄障碍, 因为高水平的抗利尿激素会导致更多耐药腹水患者出现稀释性低钠血症。对于腹水的治疗, 利尿剂的使用必不可少, 而随之而来的电解质失衡不可忽视, 因其严重时可威胁患者生命。杨宝学^[21]指出, 使用呋塞米导致钠排出过度及其所产生的耳毒性、螺内酯激素样副作用等, 需改用其他利尿药物。据统计, 住院患者利尿过程中由于电解质紊乱以及使用利尿药物影响肝脏进行尿素循环等, 约有四分之一患者出现肝性脑病。此外, 所有利尿药物都可导致机体血容量降低而抗利尿激素反射性增加, 增加了患者治疗的难度。

中医认为本病当归属于“鼓胀”范畴。《黄帝内经》首先提及此病, 对于本病病机提出“诸胀腹大, 皆属于热”, 另有“诸湿肿满皆属于脾”, 以及“孙络水溢, 则经有留血……”等方面的描述; 张仲景提出“血不利则为水”, 即瘀血可以导致水停, 同时水停也可以导致瘀

血；至清代，王清任及唐容川先后提出“结块者必有形之血”以及“……病水者未尝不病血”。本病在疾病的初期表现为肝脾功能的失调，肝木克脾土，这也是《金匱要略》中“见肝之病，知肝传脾”的体现，而肝脾疏泄以及运化等功能的失调，则引起气滞血瘀以及湿阻，肝血瘀阻日甚，则脾土更加虚弱，脉络瘀阻，遂水湿停聚为腹水。此病日久而未受正确治疗，脾土克肾水，肾阳虚损，至此三脏阳气俱损，“阳化气，阴成形”，阳气不足则阴无所化，水液分布失常，气血水壅滞于腹中。其多为脾肾阳虚、水瘀互结之证，故治疗时需要活血利水、健脾利水，同时水为阴邪，亦需温阳利水之剂。而对于重度腹水，则需加用峻下逐水的方剂，但此时病人多正气虚损，可采用中药温和利水配合西药利尿剂，可减少患者利尿剂的用量，在顾护患者正气的同时也可达到治疗的目的。腹水1号方由五苓散、附子理中丸、调营饮加减化裁而成。方中五苓散(组成：白术、茯苓、泽泻、猪苓、肉桂)有温阳化气，利水渗湿之功，是“利水化气”之代表方；附子理中丸(组成：制附片、干姜、人参、白术、炙甘草，腹水1号方以西洋参易人参)有温阳祛寒、补气健脾之功效；调营饮(组成：赤芍、川芎、葶苈子、大腹皮等)有活血化瘀、行气利水之功效；另加柴胡疏肝理气，木香行气健脾，五灵脂、红花、桃仁活血化瘀。诸药合用，共奏温阳健脾、活血化瘀利水之功效。

本次收集、分析研究数据表明，使用自拟腹水1号方的患者相比于对照组，其治疗后7 d、14 d尿钠的排泄量均明显升高，并且未造成电解质紊乱以及肾功能损伤，其机制可能为改善患者肾脏血流量，增加灌注；腹大胀满、形寒肢冷、水肿、纳差、胁痛等症状均明显改善，体现其能够改善患者临床症状，提高生活质量；其相关实验室指标(肝肾功能、电解质等)均有明显改善，可能与本方促进肝脏损伤修复相关。

综上所述，自拟腹水1号方能够增加乙肝肝硬化腹水脾肾阳虚兼水瘀互结证尿钠的排泄量，从而减轻患者水钠潴留，能够明显提高患者的临床疗效。

参考文献

[1]杨亚娟,孙宏,梁惠卿,等.中药敷脐联合常规药物治疗肝硬化腹水的临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2018,11(29):62-63.
 [2]杨小军,李进,张国梁.中药敷脐联合利尿剂治疗气滞湿阻型肝

硬化腹水疗效评价[J].时珍国医国药,2020,31(6):1408-1410.
 [3]齐作战,杨锋,金志.温阳健脾汤治疗肝硬化顽固性腹水临床研究[J].新中医,2019,51(5):160-163.
 [4]苏洪佳,陈国忠,彭振西,等.健脾散精汤治疗脾虚水停证肝硬化腹水临床研究[J].中华中医药学刊,2018,36(11):2639-2642.
 [5]王刚毅,茹清静.芍苓泽汤为主治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水48例[J].浙江中医杂志,2019,54(12):893-894.
 [6]叶青,蔡乃亮,苏海周.实脾饮合软肝煎治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水的临床研究[J].中华中医药学刊,2021,39(10):70-73.
 [7]徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化诊治指南[J].实用肝脏病杂志,2019,22(6):770-786.
 [8]王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中国病毒病杂志,2020,10(1):1-25.
 [9]张声生,王宪波,江宇泳.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.
 [10]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,2002:392.
 [11]肖丽,杨玲.肝硬化难治性腹水的诊治与血管收缩药物的应用[J].实用肝脏病杂志,2015,18(5):460-462.
 [12]章国君,焦娇,应玲玲,等.托伐普坦治疗肝硬化腹水伴低钠血症研究进展[J].中国新药与临床杂志,2019,38(11):648-652.
 [13]王征,侯维,王克菲,等.肝硬化腹水患者30 d再住院和3年病死的危险因素分析[J].中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(3):16-24.
 [14]刘建军,牛蓓.对2017年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》的解读与商榷[J].新医学,2018,49(1):1-5.
 [15]段成颖.附子理中汤合五苓散加减辅治肝硬化腹水脾肾阳虚型临床观察[J].实用中医药杂志,2022,38(2):276-278.
 [16]吴杰,李京涛,刘永刚,等.不限钠与限钠治疗对肝硬化腹水合并低钠血症患者疗效的Meta分析[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(11):1017-1021.
 [17]庞欣欣,石秀杰,张雅歌,等.通络地龟汤对糖尿病肾病IV期患者非杓型血压和尿钠排泄及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(15):1943-1950,1958.
 [18]王海龙,许顺姬,韩学吉.肝硬化合并腹水患者随机尿Na/K比值检测在临床诊疗中的应用及其意义[J].现代预防医学,2016,43(9):1705-1708.
 [19]ARROYO V, BOSCH J, GAYA-BELTRÁN J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites[J]. Ann Intern Med, 1981, 94(2):198-201.
 [20]EL-BOKL M A, SENOUSY B E, EL-KARMOUTY K Z, et al. Spot urinary sodium for assessing dietary sodium restriction in cirrhotic ascites[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(29):3631-3635.
 [21]杨宝学.利尿药的合理应用[J].中国食品药品监管,2018(10):42-49.

(收稿日期:2022-07-05)
 (本文编辑:金冠羽)