

2007-2009.

[7] 杨玉娟, 金智生, 王春媛, 等. 基于络病理论探讨糖尿病周围神经病变辨治机理[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(6): 989-991.

[8] 李家劼, 王 键, 刘兰林, 等. 新安医家王仲奇寒温并用法治论“时邪”经验浅析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2739-2741.

[9] 蒋 里, 张耀夫, 孟繁章, 等. 从“调肝通络”论治糖尿病视网膜膜病变[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2121-2123.

[10] 卢方晋, 丁丽琴, 曹世杰, 等. 调节糖脂代谢的苦味中药的化学及生物学研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3834-3840.

[11] 逢 冰, 倪 青. 经方在糖尿病治疗中的应用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(18): 3895-3898.

[12] 郭金铭, 周 峰, 谭 洋, 等. 基于网络药理学探讨茯苓治疗糖尿病肾病的研究[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1640-1646.

[13] 李彦赞, 孙传腾, 贺凌飞, 等. 二至丸药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(9): 1922-1928.

[14] 张芬芳, 张 肖, 赵炳武, 等. 陈志强治疗糖尿病视网膜病变经验[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3490-3492.

[15] 张海宇, 刘文科. 仝小林教授从络病论治糖尿病周围神经病变[J]. 中医药学报, 2022, 50(8): 36-39.

[16] 华 川, 田晓玲. 藤类药防治糖尿病周围神经病变理论探析及应用体会[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(5): 134-136.

[17] 李家劼, 徐慧茹, 奚德荣, 等. 新安医家徐春甫《古今医统大全》治疗消渴用药规律及生物信息学分析[J]. 云南中医学院学报, 2022, 45(5): 70-78.

[18] 张香彩, 李红娇, 杜 昕. 中医药辨证治疗糖尿病皮肤瘙痒症的临床体会——评《糖尿病患者合理用药》[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 212.

当归芍药散加味联合甘遂臌胀贴对血瘀水停证乙肝肝硬化腹水患者的临床疗效

宋春荣, 席 奇, 刘永刚, 刘亚珠, 宋粉莉, 闫瑞娟, 南 然*
(陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: **目的** 考察当归芍药散加味联合甘遂臌胀贴对血瘀水停证乙肝肝硬化腹水患者的临床疗效。**方法** 85 例患者随机分为对照组 (42 例) 和观察组 (43 例), 对照组采用常规治疗, 观察组在对照组基础上加用当归芍药散加味联合甘遂臌胀贴, 疗程 3 个月。检测临床疗效、NO、ET-1、LPS、血氨、肝功能指标 (ALB、ALT、AST、TBIL)、超声检查指标 (脾脏厚度、腹水深度、门静脉内径)、住院时间、腹围、24 h 尿量、不良反应发生情况变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组 NO、ET-1、LPS、血氨、ALT、AST、TBIL、超声检查指标低于对照组 ($P<0.05$), ALB 更高 ($P<0.05$), 住院时间更短 ($P<0.05$), 腹围、24 h 尿量改善程度更优 ($P<0.05$)。2 组未发现严重不良反应。**结论** 当归芍药散加味联合甘遂臌胀贴可安全有效地改善血瘀水停证乙肝肝硬化腹水患者肝功能情况, 加速腹水消退、病情恢复。

关键词: 当归芍药散; 甘遂臌胀贴; 乙肝肝硬化腹水; 血瘀水停

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)09-3155-04
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.09.059

肝硬化作为慢性肝脏疾病的终末期表现, 是目前临床上常见的肝脏疾病, 其发病主要由病毒性肝炎、酒精性、血吸虫性、胆汁淤积性等原因引发^[1], 我国约有 77% 的肝硬化患者发病原因为慢性乙型肝炎病毒, 其中慢性乙型肝炎有 2 000 万~3 000 万例^[2-3], 而腹水是肝硬化发展至终末期的标志, 此时肝脏已无法正常进行新陈代谢^[4]。既往研究显示, 肝硬化腹水患者死亡率较高, 1 年病死率达 15%,

5 年达 44%, 属于危重性的疑难疾病, 目前尚无理想治疗方案^[5]。

肝硬化腹水在中医属于“臌胀”范畴, 临床实践发现, 中医治疗本病有着良好效果。本研究探讨当归芍药散加味联合甘遂臌胀贴对血瘀水停证乙肝肝硬化腹水患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

收稿日期: 2022-09-22
基金项目: 陕西中医药大学校级科研课题 (2020XK02)
作者简介: 宋春荣, 女, 硕士, 研究方向为中医肝病。Tel: 15091804782
***通信作者:** 南 然, 女, 硕士, 研究方向为中医肝病。Tel: 18329586081

1.1 一般资料 2019 年 2 月至 2021 年 6 月收治于陕西中医药大学附属医院的 85 例血瘀水停证乙型肝炎肝硬化腹水患者，随机数字表法分别对照组（42 例）和观察组（43 例）。其中，对照组男性 23 例，女性 19 例；年龄 29~70 岁，平均年龄（54.32±10.12）岁；体质量 52~71 kg，平均体质量（61.97±12.74）kg；腹水程度中度 29 例，重度 13 例；平均肝硬化病程（12.31±5.02）年，而观察组男性 25 例，女性 18 例；年龄 31~68 岁，平均年龄（53.81±9.24）岁；体质量 52~72 kg，平均体质量（62.47±13.58）kg；腹水程度中度 28 例，重度 15 例；平均肝硬化病程（11.64±4.64）年，2 组一般资料比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。研究经医院伦理委员会批准（批号 20180356）。

1.2 纳入标准 ①符合《肝硬化腹水中西医结合诊疗共识意见》^[6]中乙型肝炎肝硬化腹水的诊断标准；②符合《肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见》^[7]中血瘀水停证的辨证标准，主证腹部青筋暴露，腹大如鼓，肋肋刺痛，固定不移；次证渴不欲饮，肌肤甲错，面颈胸臂有丝状血痣，面色黯黑；脉涩滞，舌苔白润，有瘀斑或舌质紫暗，符合 2 项主证、2 项次证并结合舌脉即可确诊；③腹水程度中度及中度以上；④年龄 20~70 岁；⑤患者及其家属了解本研究，签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①妊娠期或哺乳期妇女；②对研究药物过敏；③合并心、肾等重要器官疾病；④其他原因（如结核性、肾源性、心源性等）引起的腹水；⑤有严重纳差、恶心呕吐，或合并肝肾综合征、肝癌、肝性脑病、消化道出血、血液系统等疾病；⑥既往有精神类疾病史，依从性较差。

1.4 治疗手段

1.4.1 对照组 采用常规治疗，包括基础的营养支持、护肝、利尿；恩替卡韦分散片（正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字 H20100018，0.5 mg），每天 1 片；螺内酯片（上海福达制药有限公司，国药准字 H31020841，20 mg），每天 2~3 次，每次 20~40 mg；呋塞米（上海朝晖药业有限公司，国药准字 H31021074，20 mg），每天 1 次，每次 20~40 mg，疗程 3 个月。

1.4.2 观察组 在对照组基础上采用当归芍药散加味，组方药材当归、川芎各 10 g，制白术、茯苓各 20 g，白芍 30 g，泽泻 12 g，薏苡仁 15 g，加清水煎煮 2 次，每次约

500 mL，混合后早晚分服，每次 150 mL，每天 1 剂；甘遂臌胀贴，组方药材甘遂、芒硝、槟榔、白术各 10 g，研磨成末，适量醋、面粉调成糊状，移到纱布上，固定于神阙穴，每天 1 次，每次 30~60 min，连续 6 d，间隔 3~4 d 后再继续进行，疗程 3 个月。

1.5 疗效评价 按《肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见》^[7]拟定，（1）临床缓解，病症消失，彩超呈阴性，肢体水肿、腹水完全消退，每天尿量>1 200 mL，腹围、体质量恢复至正常水平，稳定时间≥3 个月；（2）显效，病症明显改善，腹水量减少≥50%，肢体水肿、腹水大部分消退，腹胀明显减轻，每天尿量≥1 000 mL 但<1 200 mL，腹围缩小≥5 cm，或体质量减轻≥2 kg；（3）有效，病症有所改善，腹水量减少<50%，肢体水肿、腹水有所消退，腹胀略减轻，每天尿量<1 000 mL，腹围缩小>3 cm 但<5 cm，体质量减轻<2 kg；（4）无效，病症、腹水、腹围、体质量未改善甚至加重。总有效率=〔（临床缓解例数+显效例数+有效例数）/总例数〕×100%。

1.6 指标检测 （1）一氧化氮（NO）、内皮素 1（ET-1）、血清内毒素（LPS）、血氨水平；（2）肝功能指标，包括血清白蛋白（ALB）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（TBIL）水平；（3）超声检查指标，包括脾脏厚度、门静脉内径、腹水深度；（4）住院时间、腹围、24 h 尿量；（5）不良反应发生情况。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 21.0 软件进行处理，计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验；计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验；等级资料组间比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 表 1 显示，观察组总有效率高於对照组（ $P<0.05$ ）。

表 1 2 组临床疗效比较（例）

组别	例数	临床缓解	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	43	9	13	15	6	86.05
对照组	42	4	11	12	15	64.29

注：与对照组比较，* $P<0.05$ 。

2.2 NO、ET-1、LPS、血氨水平 表 2 显示，治疗后，2 组 NO、ET-1、LPS、血氨水平降低（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ）。

表 2 2 组 NO、ET-1、LPS、血氨水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		ET-1/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)		LPS/($\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$)		血氨/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=43$)	96.26±8.64	70.52±10.28 ^{*#}	102.42±12.34	72.67±11.21 ^{*#}	0.17±0.06	0.06±0.02 ^{*#}	70.61±18.32	27.69±9.45 ^{*#}
对照组($n=42$)	97.85±9.86	85.38±9.22 [*]	101.53±13.41	86.12±12.85 [*]	0.16±0.06	0.09±0.40 [*]	69.62±19.31	35.64±11.63 [*]

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.3 肝功能指标 表 3 显示，治疗后，2 组 ALB 水平升高（ $P<0.05$ ），ALT、AST、TBIL 水平降低（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ）。

2.4 超声检查指标 表 4 显示，治疗后，对照组腹水深度

3156

降低（ $P<0.05$ ），观察组脾脏厚度、门静脉内径、腹水深度降低（ $P<0.05$ ），并且观察组三者低于对照组（ $P<0.05$ ）。

表 3 2 组肝功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	ALB/(g·L ⁻¹)		ALT/(IU·L ⁻¹)		AST/(IU·L ⁻¹)		TBIL/(μmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> =43)	23.56±4.76	33.82±6.56 ^{*#}	84.52±15.63	43.78±9.66 ^{*#}	91.24±16.58	46.14±8.86 ^{*#}	43.56±9.13	22.67±6.62 ^{*#}
对照组(<i>n</i> =42)	24.89±5.82	29.72±5.54 [*]	83.38±14.72	54.26±9.74 [*]	92.36±17.71	57.24±9.15 [*]	42.32±9.21	28.11±6.81 [*]

注：与同组治疗前比较，^{*}*P*<0.05；与对照组治疗后比较，[#]*P*<0.05。

表 4 2 组超声检查指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	脾脏厚度/mm		门静脉内径/mm		腹水深度/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> =43)	52.35±7.43	46.53±7.48 ^{*#}	15.44±1.23	13.76±1.42 ^{*#}	88.37±18.75	28.32±10.98 ^{*#}
对照组(<i>n</i> =42)	52.79±7.68	50.64±7.39	15.28±1.34	14.83±1.56	87.21±18.62	49.21±12.87 [*]

注：与同组治疗前比较，^{*}*P*<0.05；与对照组治疗后比较，[#]*P*<0.05。

2.5 住院时间、腹围、24 h 尿量 表 5 显示，治疗后，观察组住院时间短于对照组（*P*<0.05）；2 组腹围、24 h 尿量

表 5 2 组住院时间、腹围、24 h 尿量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	住院时间/d	腹围/cm		24 h 尿量/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> =43)	43.78±10.29 [△]	93.67±16.37	73.94±18.21 ^{*#}	564.95±88.34	1 385.32±356.74 ^{*#}
对照组(<i>n</i> =42)	52.42±12.37	92.42±15.48	84.37±17.92 [*]	582.43±92.65	982.95±299.69 [*]

注：与对照组比较，[△]*P*<0.05；与同组治疗前比较，^{*}*P*<0.05；与对照组治疗后比较，[#]*P*<0.05。

2.6 不良反应发生情况 对照组发生便秘 4 例、腹泻 1 例，观察组发生腹泻 3 例，经对症处理后均缓解，未发现严重不良反应。

3 讨论

肝硬化作为一种全球性常见疾病，目前其主病因为慢性乙型肝炎^[8]。患者因肝脏部分区域出现纤维化，造成肝内血管血液流动受阻，导致肝门静脉所受压力大增，而过高的门脉压力则会推动着内脏中的微小血管扩大与侧支循环的形成，并且过多侧支循环、扩大的血管会进一步导致门脉高压增大，形成恶性循环，最终导致体液循环的失衡，出现腹水^[9-10]。

研究表明，NO 为血管扩张因子，ET-1 为血管收缩肽，两者之间存在反馈调节机制；LPS 为革兰阴性菌快速生长或死亡所释放的一种脂多糖，血氨水平在肝脏合成尿素能力下降时升高^[11-12]，上述 4 个因子水平异常升高均与患者的腹水及肝硬化进展有关^[13]。本研究发现，观察组总有效率高于对照组，ALB 水平更高，ALT、AST、TBIL 水平更低，提示当归芍药散加味联合甘遂臈胀贴能改善肝功能情况^[14]。

中医认为，肝硬化腹水属于“臈胀”范畴，治则攻补兼施、标本兼顾，当脏器虚弱为主要症状时，需要根据患者的个人情况以“补虚”为主，以温和方式滋补肝肾，同时辅以活血行气药物，使体内气血畅通，促进水排出；当主要症状表现为气、血、水雍结不通时，应该观察三者严重情况，根据具体病情对症用药，同时辅以强健脾胃、疏通肝气的药物。当归芍药散中当归、芍药为君药，均具有行气活血之能；泽泻、白术、茯苓均可健脾益气、利水化湿；现代药理研究表明，川芎有降门脉压作用，而薏苡仁能渗湿利水^[15]，诸药合用，共奏活血利水作用。

既往研究发现，常规西药联合当归芍药散可促进肝脾血瘀型恶性腹水患者腹围快速缩小^[16]。神阙位于肚脐，与其他组织相比皮下脂肪几乎为零，而且其表皮角质层最薄，与腹膜、腹腔内筋膜直连，故药物置于此可被人体快速吸收^[17]。甘遂臈胀贴中甘遂逐水行气，配以芒硝逐水、去肿，槟榔消臈逐水，白术健脾益气^[18]，全方可祛湿逐水、行气活血、疏肝健脾，共奏逐水利尿之功。

综上所述，当归芍药散加味联合甘遂臈胀贴可改善血瘀水停证乙型肝炎肝硬化腹水患者临床症状，消退腹水，改善肝功能，增加尿量，安全性较好。但本研究为单中心临床试验，样本量较少，结果具有一定的局限性，后续将作进一步考察。

参考文献：

[1] 高艳颖, 张旭, 李凤慧, 等. 不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者糖化白蛋白的测定及其应用价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 347-351.

[2] 陈晓玲, 宋倩. 剪切波弹性成像和 γ-谷氨酰转肽酶/血小板比用于诊断慢性乙型肝炎患者肝纤维化[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(10): 1499-1503.

[3] Liu J, Liang W N, Jing W Z, *et al.* Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(3): 230-238.

[4] Villanueva C, Albillos A, Genesà J, *et al.* β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10181): 1597-1608.

[5] 刘红虹, 赵平. 中西医诊治肝硬化腹水进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(3): 485-488.

[6]

刘成海, 姚树坤. 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.

[7]

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]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3065-3068.

[8]

葛肖艳, 李 军, 曹春莉, 等. 超声弹性成像及超声造影技术评估慢性乙肝肝纤维化程度的临床研究[J]. 天津医药, 2020, 48(11): 1065-1069.

[9]

Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, *et al.* Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(8): 888-908.

[10]

Adebayo D, Neong S F, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 40-47.

[11]

Garbuzenko D V, Arefyev N O. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(28): 3738-3752.

[12]

Aithal G P, Palaniyappan N, China L, *et al.* Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. *Gut*, 2021, 70(1): 9-29.

[13]

Neong S F, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(4): 293-305.

[14]

Santo M C C D E, Gryscek R C B, Farias A Q, *et al.* Management and treatment of decompensated hepatic fibrosis and severe refractory *Schistosoma mansoni* ascites with transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2022, 64: e26.

[15]

夏振威, 张 晶, 郭 涛, 等. 当归芍药散加味方联合奥曲肽治疗肝硬化腹水临床疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2021, 43(3): 21-24.

[16]

韩利刚. 肝脾血瘀型恶性腹水应用当归芍药散加味治疗效果研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(22): 150-151.

[17]

王 露, 陈英杰, 彭立生. 麝黄膏敷脐联合中药口服辅助治疗肝硬化腹水的临床效果[J]. 世界中医药, 2018, 13(2): 352-355.

[18]

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.

肝爽颗粒对抗初治肺结核引起药物性肝损伤的影响

刘 立¹, 赵雁红^{1#}, 薛淋淋², 常丽仙¹, 李秉翰², 刘春云¹, 沈凌筠^{1*}, 高建鹏^{1*}
(1. 昆明市第三人民医院, 云南省传染病临床医学中心, 云南 昆明 650041; 2. 大理大学公共卫生学院, 云南 大理 650000)

摘要: **目的** 考察肝爽颗粒对抗初治肺结核引起药物性肝损伤的影响。**方法** 回顾性收集 180 例患者, 对照组 (83 例) 给予 2HRZE/4HR, 观察组 (97 例) 在对照组基础上加用肝爽颗粒。采用 Kaplan-Meier 法比较 2 组药物性肝损伤累积发生率, COX 比例风险分析考察其发生风险及影响因素, 并检测不良反应发生率。**结果** 观察组药物性肝损伤累积发生率低于对照组 ($P=0.001$), 相对危险度为 3.873 (95% CI: 1.732, 8.661)。调整年龄、性别、白蛋白、肝肾功能等项目后, HBsAg 阳性、肺外结核、肝爽颗粒治疗是独立影响因素 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 肝爽颗粒可安全有效地降低初治肺结核患者药物性肝损伤发生率, 保障疗程完成, 提高治愈率。

关键词: 肝爽颗粒; 2HRZE/4HR; 药物性肝损伤; 初治肺结核; 回顾性分析; Kaplan-Meier 法; COX 比例风险分析

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)09-3158-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.09.060

结核病是结核分枝杆菌引起的严重威胁人类健康的慢性传染性疾病, 我国患者数高居全球第 2 位^[1]。早期、规律、全程、适量、联合的抗肺结核治疗是控制结核病的基

本原则, 但在治疗过程中药物不良反应一直是困扰临床医师的问题之一, 其中药物性肝损伤出现最多、危害性最大, 各国发生率在 2% ~ 33% 之间^[2-5], 一旦发生, 则面临的最

收稿日期: 2022-10-10

作者简介: 刘 立 (1972—), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向为肝病基础、临床工作。Tel: 15925107522, E-mail: liuli197210@163.com

#共同第一作者: 赵雁红 (1975—), 女, 副主任护师, 研究方向为肺结核护理。Tel: 18388182306, E-mail: 450224525@qq.com

*通信作者: 沈凌筠 (1982—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肺结核基础、临床工作。Tel: 13888120203, E-mail: m18608770202@163.com

高建鹏 (1972—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为肝病基础、临床工作。Tel: 13608855109, E-mail: gaojianpengkm@163.com