

· 临床经验 ·

加减五苓散联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化腹水患者的临床疗效研究

高玉华

【摘要】 目的 观察加减五苓散联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化腹水的临床疗效,评价其对患者肝功能、病毒学指标及生存质量的影响。**方法** 选择符合乙型肝炎肝硬化腹水诊断标准者为研究对象,随机将 72 例患者分为 2 组:对照组 36 例,给予恩替卡韦抗乙型肝炎病毒治疗;治疗组 36 例,在对照组的基础上给予加减五苓散联合治疗。2 组均以 2 个月为 1 疗程,治疗 3 个疗程。观察患者腹水消退情况及肝功能、HBV-DNA、生活质量评分等指标。**结果** 治疗组临床总有效率(显效率+好转率)为 91.7%,明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后各项指标较治疗前都具有明显的改善($P<0.05$),与对照组西医抗病毒治疗后比较,肝功能差异性显著($P<0.05$),治疗前 ALT 为(189.2 ± 14.26)U/L,治疗后为(61.8 ± 11.15)U/L。治疗前 AST 为(163.6 ± 14.31)U/L,治疗后为(59.5 ± 14.18)U/L,HBV-DNA 也明显降低,治疗前 HBV-DNA 均值为(28.7 ± 3.2),治疗后为(24.3 ± 2.6);腹围明显缩小,治疗前(92.14 ± 10.76),治疗后(81.33 ± 8.26);生存质量也有明显的改善($P<0.05$),治疗前评分为(44.56 ± 0.490)分,治疗后(46.35 ± 0.457)分。临床症状缓解情况:治疗组乏力、纳差、腹胀、下肢水肿、脾脏大等症于治疗后 2~3 周开始减轻,4~5 周明显好转,比对照组改善较快。**结论** 加减五苓散具有利水渗湿,温阳化气的功效,其联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化腹水疗效优于恩替卡韦单独治疗,可使患者的生存质量明显提高。且使用安全,值得临床推广。

【关键词】 加减五苓散; 恩替卡韦; 乙型肝炎肝硬化腹水

【中图分类号】 R256.42 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.10.022

肝硬化腹水是肝硬化中晚期常见的临床症状,其病理改变是肝细胞再生结节和肝内弥漫性慢性纤维化,是乙型肝炎最严重的并发症之一,目前临床常用抗纤维化、保肝利尿及对症支持治疗,但疗效欠佳。笔者采用加减五苓散联合核苷酸类抗病毒药恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化腹水 72 例,临床疗效较满意,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月至 2011 年 6 月到邯郸市传染病医院就诊的乙型肝炎肝硬化腹水患者 72 例,随机分为 2 组。治疗组和对照组各 36 例。治疗组男 19 例,女 17 例,年龄 24~68 岁,平均年龄(46.9 ± 7.2)岁;对照组男 18 例,女 18 例,年龄 25~70 岁,平均年龄(48.1 ± 6.4)岁。2 组患者入组时一般资料及肝功能等相关指标对比,差别无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断及排除标准

诊断标准:诊断符合 2000 年第 10 次全国病毒性肝炎防

治及肝病学术会议指定的《肝硬化诊断标准》^[1]。(1)2 组患者临床表现有腹水、腹胀、叩之呈鼓音或移动性浊音,重者腹壁静脉曲张、尿少等症状。(2)常伴乏力纳呆,可见面色萎黄、黄疸、肝掌、蜘蛛痣。(3)纤维胃镜提示食管或胃底静脉曲张,有门脉高压及低蛋白血症,白球比降低或倒置,凝血酶原时间延长。(4)B 型超声可见腹内游离积液,证实有不同程度的腹水。

排除标准:病例选择应除外(1)并发肝癌、肝性脑病及肝肾综合征者;(2)合并其他肝炎病毒感染的患者;(3)有上消化道大出血、高度黄疸或肝昏迷前期,严重电解质紊乱者;(4)用药依从性差,不能坚持服用中药,无法判断疗效或资料不全无法准确判定疗效者;(5)年龄 20 岁以下及 70 岁以上者。

1.3 治疗方法

对照组给予恩替卡韦抗乙型肝炎病毒治疗,并限制水盐摄入,每天的进水量为前一天尿量加 500 ml,低盐饮食,根据肝功能情况,给予保肝、利尿等对症治疗,效果不佳者静脉滴注人血白蛋白或新鲜血浆。

治疗组在对照组治疗的基础上给予加减五苓散联合治疗。药物组成为:猪苓 30~60 g、泽泻 30 g、茯苓 30 g、车前子 20 g。腹胀加木香 10 g、大腹皮 30 g;湿重加苍术 15 g、厚朴 20 g;热重加黄芩 20 g、黄连 10 g;黄疸加茵陈 30 g、赤芍

作者单位:056000 河北省邯郸市传染病医院肝七科

作者简介:高玉华(1975-),主治医师。研究方向:中西医结合肝病的治疗。E-mail:hdsf2008@163.com

30 g;便秘加硫苦 10~30 g。

2 组均以 2 个月为 1 疗程,治疗 3 个疗程后观察患者症状并检测指标统计疗效。

1.4 观察指标

2 组患者均治疗观察 6 个月,在治疗前、疗程结束后 1 周内静脉采血检查丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、HBV-DNA,并做腹部 B 超测定肝脾大小,观察治疗前后临床症状、体征、舌、脉象变化,并采用国内外通用的生存质量量表(QOL 量表)记录其生存质量。综合判定疗效。

1.5 疗效判定标准

参照《肝硬化中西医结合诊治方案(草案)》中的疗效标准^[2]制定。(1)显效:水肿及腹水完全消失,B 超检查腹水消失,体检无移动性浊音,肝脾不同程度回缩;肝功能指标(ALT、AST)基本恢复正常。(2)好转:主要症状减轻,食欲一般状况改善,肝功能指标(ALT、AST)也有改善,水肿及腹水减少 50% 以上;(3)无效:水肿及腹水未见减轻,症状未改变或病情恶化者。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计分析软件处理。疗效观察比较采用 χ^2 检验。血清肝纤维化指标的变化、肝功能变化等计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗组 36 例患者治疗后显效 32 例,好转 1 例,无效 3 例,临床总有效率(显效+好转)为 91.7%,对照组 36 例患者治疗后显效 21 例,好转 7 例,无效 8 例,临床总有效率为 77.8%。经卡方检验,差异具统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组肝硬化腹水患者临床疗效比较

| 组别 | 例数 | 显效 | 好转 | 无效 | 总有效率(%) |
|-----|----|----|----|----|---------|
| 治疗组 | 36 | 32 | 1 | 3 | 91.7 |
| 对照组 | 36 | 21 | 7 | 8 | 77.8 |

2.2 治疗前后的尿量、腹围、体重比较

治疗组尿量治疗后明显增加,差异显著($P < 0.01$),腹围治疗后明显减小($P < 0.05$),体重也明显减轻($P < 0.05$);与对照组相比,尿量、腹围、体重均变化明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 治疗前后肝功能主要指标变化比较

治疗组 ALT 和 AST 治疗后均明显降低($P < 0.01$),对照组也有不同程度降低($P < 0.05$),2 组治疗后相比,ALT 差异有统计学意义($P < 0.05$),说明治疗组变化更显著。HBV-DNA 治疗后数量降低,治疗组降低明显($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组肝硬化腹水患者治疗前后的尿量、腹围、体重比较

| 组别 | 尿量(ml) | 腹围(cm) | 体重(kg) |
|---------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 治疗组($n=36$) | | | |
| 治疗前 | 708.57±361.20 | 92.14±10.76 | 67.98±9.88 |
| 治疗后 | 1786.92±267.38 ^{bd} | 81.33±8.26 ^{ac} | 60.86±8.93 ^{ac} |
| 对照组($n=36$) | | | |
| 治疗前 | 670.38±275.24 | 91.95±10.57 | 68.91±10.78 |
| 治疗后 | 1460.21±599.43 ^b | 82.16±9.12 ^a | 64.06±9.91 ^a |

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

表 3 2 组肝硬化腹水患者治疗前后肝功能主要指标变化比较

| 组别 | ALT(U/L) | AST(U/L) | HBV-DNA(mmol/L) |
|---------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 治疗组($n=36$) | | | |
| 治疗前 | 189.2±14.26 | 163.6±14.31 | 28.7±3.2 |
| 治疗后 | 61.8±11.15 ^{bc} | 59.5±14.18 ^a | 24.3±2.6 ^a |
| 对照组($n=36$) | | | |
| 治疗前 | 182.7±13.21 | 155.5±13.94 | 27.4±2.8 |
| 治疗后 | 110.1±9.74 ^a | 58.7±9.96 ^a | 25.8±4.4 |

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$

2.4 临床症状改善时间

经过治疗,治疗组乏力、纳差、腹胀、下肢水肿、脾脏大等症状于治疗后 2~3 周开始减轻,4~5 周明显好转,水肿及腹水逐渐消失,肝脾不同程度回缩,对照组乏力、纳差、腹胀、下肢水肿、脾脏大等症状于治疗后 4~5 周开始减轻,5~6 周开始好转,水肿及腹水消失缓慢,肝脾几乎不回缩。2 组均无严重不良反应。

2.5 生活质量改善情况

治疗组在疏泄情志方面、注意力、个人能力、生理领域、心理领域,与本组治疗前相比,得分差别具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。对照组在疏泄情志、注意力、个人领域方面也有明显改善($P < 0.05$)。治疗组与对照组比,得分差别无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化腹水属中医“臌胀”、“水臌”范畴,是肝硬化的晚期表现,该病总属肝脾肾三脏失调,气滞血瘀水停腹中所致病变。病变主要在肝脾,久则及肾,肝主疏泄司藏血。肝病则疏泄不利,气滞血瘀,久则木克脾土,脾主运化水湿,脾失健运则水湿内停,清阳不升则水谷精微不能输布奉养脏腑,浊邪不降则水湿不能转输以排泄于体外,积聚腹中,清浊相混,隧道壅塞,加上肝郁瘀血,于是水浊血瘀遏阻泛滥,由积而成臌胀^[4-6]。方中猪苓、茯苓、泽泻、车前子淡渗利

表 4 肝硬化腹水患者治疗组治疗前后生存质量各领域计分及总计分

| 各领域 | 治疗组 | | 对照组 | |
|------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 疏泄情志 | 3.44±0.531 | 3.69±0.418 ^a | 3.21±0.623 | 3.45±0.544 ^a |
| 积极感受 | 3.46±0.365 | 3.42±0.344 | 3.27±0.256 | 3.32±0.225 |
| 注意力 | 3.25±0.734 | 3.45±0.583 ^a | 3.17±0.516 | 3.45±0.583 ^a |
| 消极感受 | 3.35±0.492 | 3.32±0.52 | 3.36±0.543 | 3.44±0.497 |
| 个人能力 | 3.34±0.381 | 3.40±0.495 ^a | 3.31±0.279 | 3.47±0.526 ^a |
| 日常生活 | 3.47±0.562 | 3.29±0.481 | 3.41±0.344 | 3.34±0.531 |
| 个人关系 | 3.62±0.442 | 3.61±0.564 | 3.68±0.321 | 3.66±0.483 |
| 社会支持 | 3.57±0.478 | 3.65±0.435 | 3.52±0.553 | 3.59±0.587 |
| 生理 | 3.67±0.432 | 3.76±0.382 ^a | 3.64±0.354 | 3.72±0.425 |
| 心理 | 3.35±0.526 | 3.67±0.443 ^a | 3.41±0.473 | 3.69±0.514 |
| 独立性 | 3.26±0.463 | 3.88±0.416 | 3.32±0.522 | 3.64±0.427 |
| 社会关系 | 3.41±0.498 | 3.67±0.472 | 3.39±0.476 | 3.46±0.875 |
| 社会环境 | 3.37±0.462 | 3.54±0.384 | 3.35±0.511 | 3.51±0.323 |
| 总分 | 44.56±0.490 | 46.35±0.457 ^a | 43.89±0.541 | 45.62±0.472 ^a |

注: 同组治疗前后比较, ^a $P<0.05$

湿,茯苓、猪苓另有健脾功效,四药相配,使水行气化,表解脾健,则蓄水诸证自除。现代药理研究也表明,茯苓具有增加和促进人体内的白蛋白的合成,纠正白球蛋白的比例倒置的功用^[7]。茯苓、泽泻可抑制肾小管对钠重吸收而发挥利尿的作用;泽泻可增大小鼠腹膜孔径,密度增加,从而起到利尿的作用^[8]。另恩替卡韦的抗乙型肝炎病毒作用可有效抑制病毒的复制,并降低 HBV-DNA 的数量^[9]。

从统计结果分析来看,治疗 6 个月以后,治疗组肝功能差异性显著($P<0.05$),ALT、AST 治疗后均不同程度降低。HBV-DNA 也明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);腹围明显缩小。临床症状缓解情况:治疗组乏力、纳差、腹胀、下肢水肿、脾脏大等症状于治疗后 2~3 周开始减轻,4~5 周明显好转,治疗比对照组改善较快。

基于上述疗效,笔者对所有实验患者进行了生存质量的测评,选取情志、消极和积极感受、心理、生理等具有较好代表性,可信度、灵敏度良好的量表进行测评,研究结果提示,治疗组治疗前后 QOL 差异显著($P<0.05$),对照组治疗前后 QOL 也明显改善($P<0.05$),2 组差异不显著。

观察研究结果表明:加减五苓散联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化腹水能较快消除腹水,迅速改善和恢复肝功能,减轻肝脏损伤,从而控制疾病症状、延缓疾病发展,并能有效改善病人的生存质量,且无严重不良反应发生。本研究还证实中西药联合使用,可以取长补短,能针对该病的复杂病机进行多层次、全方位的治疗,达到标本兼治的目的。故加减五苓散联合核苷酸类抗病毒药治疗肝硬化腹水效果显著,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫分会,中华医学会肝病分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2000,27(8): 324-329.
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗方案(草案)(2003. 重庆)[J]. 中国中西医结合杂志,2004,10(24):968-970.
- [3] 杨铂,王小利,刘倩,等. 难治性腹水的中医治法要素探讨[J]. 环球中医药,2012,5(5):356-359.
- [4] 安树伟. 肝硬化腹水的治疗体会[J]. 中国医药导报,2008,5(4):160.
- [5] 陆亚明. 肝硬化腹水的辨证施治[J]. 中国医药导报,2008,5(13):74-75.
- [6] 卢世耀. 肝主疏泄理论进行辨证治疗肝硬化腹水 84 例临床分析[J]. 中国医药导报,2010,7(21):83-84.
- [7] 王灵台,高月求,陈建杰,等. 柔肝冲剂抗肝纤维化作用的实验研究[J]. 中国中医药科技,1998,5(3):139-140.
- [8] 吕志连,李继承. 三种利水中药对小鼠腹膜孔调控作用的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,1996,6(4):311.
- [9] 黄景慧,白宇鹏. 恩替卡韦联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标的观察[J]. 当代护士(学术版),2011,(10):24-25.

(收稿日期: 2012-06-12)

(本文编辑: 刘群)