

- 关因素分析[J]. 山东中医杂志, 2008, 27(1): 9-11.
- [5] 王怡. 彭培初教授应用温肾化痰方验案 3 则[J]. 新中医, 2005; 37(9): 78-79, 15.
- [6] 戴芹, 王怡, 曲晓璐. 从痰瘀论治慢性肾功能不全的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007; 27(6): 495-497.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南. 肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 101.
- [8] 王海燕. 内科学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 956-957.
- [9] 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: 167.
- [10] 焦淑芳, 喻红. 温阳通腑降浊法治疗慢性肾衰竭阳虚浊毒证疗效观察[J]. 湖南中医学院学报, 2001, 21(2): 51-52.
- [11] 岑洁, 王怡. 温补肾阳法治疗慢性肾衰竭——肉桂、附子和仙灵脾的应用比较[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(12): 20-22.
- [12] 杨霓芝, 包昆, 王立新, 等. 通脉口服液对慢性肾炎气虚血瘀证大鼠模型的药效学研究[J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(4): 332-336.
- [13] 苏宁, 罗荣敬, 苏杭. 黄芩苷对糖尿病肾病大鼠肾功能及其抗氧化应激作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(5): 341-344.

(收稿日期: 2013-01-06)

(本文编辑: 黄凡)

## 加减地黄饮子治疗乙型肝炎肝硬化肝性脑病 36 例

杨华升 李晶滢 李秀惠 钱英

**【摘要】 目的** 通过前瞻性临床研究, 验证加减地黄饮子治疗乙型病毒性肝炎(乙肝)肝硬化肝性脑病的确切疗效。**方法** 随机选取符合纳入标准的 72 例乙肝肝硬化肝性脑病患者, 分别给予常规治疗和常规治疗加中药治疗。观察两组的有效率和血氨、肝功能变化及肝性脑病评分变化。**结果** 中药治疗组总有效率为 86.1%, 明显优于对照组(71.6%); 可改善肝性脑病患者 HESA 评分, 表明加减地黄饮子能明显降低血氨并能改善肝功能。**结论** 加减地黄饮子治疗乙肝肝硬化肝性脑病具有较好的疗效, 可用于肝性脑病的治疗。

**【关键词】** 肝性脑病; 肝硬化; 地黄饮子

**【中图分类号】** R512.6+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.03.017

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是乙型病毒性肝炎(乙肝)肝硬化的常见并发症, 以性格改变、智力减退、意识障碍、行为失常和昏迷等为主要临床表现。肝性脑病的发生常常意味着乙型肝炎肝硬化已进入终末期, 具有较高的病死率。由于 HE 患者常表现为神志及精神的异常, 给患者家属及医护人员造成更大的负担, 因此是乙型肝炎肝硬化患者急诊就医的常见原因。单纯西医治疗效果较差, 部分患者由于存在自发性门体分流而迁延不愈, 甚至可发展为肝性脊髓病。本课题组继承名老中医钱英教授的经验, 采用地黄饮子加减治疗肝性脑病取得了较好的疗效。通过钱英教授经验及课题组共识, 将地黄饮子原方中熟地黄改为生地黄 30 g, 并加用百合 20 g 为基础方。根据自拟标准将 HE 辨证分为 3 型, 即热毒炽盛型、痰热蒙窍型及痰浊蒙窍型, 分别给予统一的中药加减方案。为进一步验证本方案治疗 HE 的确切疗效, 采

用随机对照的方法开展了乙肝肝硬化合并 HE 的临床观察。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

于 2010 年 7 月至 2011 年 6 月, 选取符合纳入标准的 72 例 HE 患者, 患者全部来源于首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合科住院患者。将全部患者采用随机数字表法随机分为治疗组和对照组。两组患者在年龄、性别、原发疾病严重程度及合并症等方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

#### 1.2 纳入标准

(1) 诊断标准分别参照 2010 年中华医学会肝病学会与中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[1]</sup> 中乙型肝炎肝硬化诊断标准和 2009 年肝性脑病诊断治疗专家委员会制定的《肝性脑病诊断治疗专家共识》<sup>[2]</sup> 中肝性脑病的诊断标准; (2) 年龄 18~65 岁; (3) 依从性较好; (4) 签署知情同意书。

#### 1.3 排除标准

(1) 凡不符合上述诊断标准的病例; (2) 年龄在 18 岁以

作者单位: 100069 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合科

作者简介: 杨华升(1973-), 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。研究方向: 中西医结合治疗慢性肝病。E-mail: yangdoctor2000@yahoo.com.cn

下,或年龄在 65 岁以上者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)合并其他代谢性脑病如酮症酸中毒、低血糖、尿毒症等所致的脑病、肺性脑病、肾性脑病、中毒性脑病、神经系统疾病如颅内出血、颅内感染、精神疾病及镇静剂过量等情况;(5)合并有其它严重传染病者,如肺结核、艾滋病等;(6)过敏体质,或对多种药物过敏者。

#### 1.4 治疗方法

所有患者均采用综合治疗,包括去除诱因,限制蛋白摄入,积极应用保肝、抗病毒、调节免疫、营养支持以及防治并发症等。肝性脑病的治疗采用乳果糖联合门冬氨酸鸟氨酸治疗:用门冬氨酸鸟氨酸 10~20 g 加入 10% 葡萄糖注射液 250 ml 静滴,1 次/天。乳果糖口服,10 ml/次,3 次/天。对照组给予常规治疗,治疗组在此基础上加用中药加减地黄饮子口服。两组疗程均为 7 天,所有患者均于入院次日上午及入院后第 8 天上午采血并进行神经精神状态评价。治疗组以地黄饮子为基础方剂,将原方中熟地黄改为生地黄 30 g,再加百合 20 g,并按照研究方案进行辨证加减。热毒炽盛型去附子、肉桂,加酒大黄 6 g,玄参 15 g;痰热蒙窍型去山萸肉、五味子,加胆南星 6 g,天竺黄 10 g;痰浊蒙窍型去山萸肉、五味子,加草果 10 g,焦槟榔 15 g。中药水煎服,每天一剂,经煎药机水煎 40 分钟,煎成 300 ml/剂,每次给药 150 ml,每天两次口服。

#### 1.5 观察指标

(1)通过肝性脑病评分法(hepatic encephalopathy scoring algorithm, HESA)<sup>[3]</sup>评分系统,分别于入院后次日上午和治疗 7 天后评价患者的神经精神状态。(2)观察治疗前后 HE 患者的血氨水平和重要肝功能指标(总胆红素、白蛋白)。疗效判断标准:痊愈:血氨正常,肝性脑病消失;显效:血氨正常( $<66 \mu\text{g/dL}$ ),肝性脑病临床症状消失或改善 I 度以上;有效:血氨比治疗前下降,但高于正常水平( $>66 \mu\text{g/dL}$ ),症状明显改善或改善 I 度;无效:血氨无变化或增高,症状加重。

#### 1.6 统计学处理

应用 SPSS 12.0 统计分析软件包,两组间均数的比较采用独立样本  $t$  检验,两组之间构成比的比较采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 治疗组和对照组治愈率比较

治疗 7 天后,对两组进行有效率评价,治疗组总有效率为 86.1%,对照组总有效率为 71.6%,治疗组总有效率明显高于对照组,经  $\chi^2$  检验两组比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。结果见表 1。

表 1 HE 患者两组临床疗效比较

组别	例	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	36	17	11	3	5	86.1
对照组	36	11	13	5	7	71.6

#### 2.2 治疗前后两组 HESA 评分比较

两组患者在治疗前后分别进行 HESA 评分,结果见表 2。两组治疗评分水平无明显差异( $P>0.05$ ),经治疗后两组均有明显好转,相比治疗前评分明显降低( $P<0.01$ )。治疗后两组比较,治疗组 HESA 评分水平优于对照组( $P<0.05$ )。

表 2 治疗组和对照组治疗前后 HESA 计分数值比较

组别	例	治疗前	治疗后
治疗组	36	2.75 $\pm$ 0.49	0.92 $\pm$ 0.31
对照组	36	2.71 $\pm$ 0.58	1.37 $\pm$ 0.48

#### 2.3 各组治疗方案对血氨、肝功能指标的影响

治疗组与对照组治疗前血氨数值比较  $P>0.05$ ,两组无明显差异,治疗组及对照组治疗前后血氨水平比较,均有明显下降( $P<0.01$ )。治疗后两组比较,治疗组血氨水平低于对照组( $P=0.013$ )。治疗前两组比较血清总胆红素水平相似( $P>0.05$ ),治疗前后两组的总胆红素均有明显下降( $P<0.01$ )。治疗后治疗组较对照组总胆红素下降更明显( $P=0.0204$ )。治疗组与对照组治疗前后白蛋白水平明显升高( $P<0.05$ ),但治疗组同对照组白蛋白水平升高水平比较( $P>0.05$ ),差异无统计学意义。结果见表 3。

表 3 各组治疗方案对血氨、肝功能指标的影响( $\bar{x}\pm s$ )

组别	NH <sub>3</sub> ( $\mu\text{g/dL}$ )	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALB (g/L)
治疗组( $n=36$ )			
治疗前	155.47 $\pm$ 55.43	134.31 $\pm$ 39.56	27.41 $\pm$ 5.64
治疗后	52.65 $\pm$ 27.35	54.83 $\pm$ 19.27	32.41 $\pm$ 3.76
对照组( $n=36$ )			
治疗前	147.89 $\pm$ 50.62	129.45 $\pm$ 25.46	28.79 $\pm$ 7.68
治疗后	67.55 $\pm$ 32.59	66.83 $\pm$ 19.33	31.29 $\pm$ 4.27

#### 2.4 不良反应

两组患者在治疗期间均未出现与用药有关的严重不良事件。

### 3 讨论

HE 是乙型肝炎硬化的常见并发症,严重降低乙型肝炎硬化患者的生活质量,且明显增加乙型肝炎硬化患者的病死率。乙型肝炎硬化患者一旦合并 HE,往往提示患者已进入终末期肝病阶段。在肝功能衰竭和门体分流双重病理机制下,HE 在乙型肝炎硬化患者大多表现为反复发生,对蛋白饮食耐受性极差。而过度限制蛋白摄入,会造成乙型肝炎硬化患者血清白蛋白水平进一步下降,容易加重腹水等并发症。目前西医对 HE 的治疗尚无特异性方法,以综合治疗为主,包括保肝、祛除诱因、肠道降氨和中枢促清醒等方面,临床基本用药为乳

果糖和门冬氨酸鸟氨酸。乳果糖一直被公认为 HE 标准疗法和 HE 治疗新药的随机对照试验,但乳果糖的胃肠道不良反应在一定程度上限制了其长程疗法的推广应用,而且长期导泻必然会影响肠道对营养物质的吸收,不利于肝脏的合成功能。左旋门冬氨酸鸟氨酸是 L-鸟氨酸-L-门冬氨酸的复合物,为目前治疗 HE 的常用药物。鸟氨酸与血液循环中血氨等有毒代谢产物结合,促进尿素合成;门冬氨酸则参与肝细胞内谷氨酸和核酸的合成,促进肝细胞能量和物质代谢,加速肝细胞自我修复和再生,增强对胆红素的摄取、结合和排泄,并能改善肝功能<sup>[4]</sup>。

中医学古代著作中对 HE 的描述缺乏特异性的认识,往往与其他原因所致的“神昏”不能严格区分。乙型肝炎硬化合并 HE 在病因病机上具有一定的特异性,应结合其特殊的病因病机探索有效的治疗方案。本病往往起病较急,且反复发生,因此探索辨病与辨证相结合的中医治疗方案,具有重要的意义。目前中医在治疗 HE 时,受到现代医学影响,一般均重视通腑泄浊,应用大黄等药物治疗虽能取效于一时,但终归与乙型肝炎硬化多为肝肾阴虚的病机不符。本病的特点是本虚标实,单纯苦寒攻下会进一步伤正,甚至导致严重的电解质紊乱等并发症。近年来,中药灌肠在 HE 的治疗中亦较常应用,但临床操作中有一定的难度和局限性。乙型肝炎硬化患者由于门静脉高压,常伴有痔丛静脉曲张,因此,中药灌肠给药不仅操作不便,而且常有部分患者不能耐受此种治疗方法,甚至诱发出血。

地黄饮子出自刘河间《宣明论方》,由干地黄、巴戟天、山茱萸、肉苁蓉、石斛、炮附子、五味子、肉桂、白茯苓、麦门冬、石菖蒲、远志、生姜、大枣、薄荷诸药组成,主治暗症。“暗”指舌强不能言;“痲”指足废不能用。其证由下元虚衰,虚火上炎,痰浊上泛,堵塞窍道所致,故刘河间选用滋补肾阴的干地黄为君药。功能滋补肝肾、开窍通络、豁痰醒脑。现代实验研究表明地黄饮子的药理作用主要有抗氧化、抗衰老、改善记忆功能等。目前地黄饮子被广泛应用于脑血管疾病、神经系统变性疾病、周围神经疾病等神经内科疾病,以及糖尿病、甲亢等内分泌疾病,在皮肤科、妇科、男科甚至五官科疾病也有应用报道<sup>[5]</sup>,但用于治疗 HE 的报道较少。

临床报道地黄饮子被广泛用于各种脑病的治疗,均有较好的疗效。采用地黄饮子治疗 HE,是钱英教授根据秦伯未、印会河等前辈老中医用地黄饮子治疗脊髓病的经验借鉴而来。乙型肝炎硬化合并 HE,从中医学角度病机为本虚标实,多为肝肾阴虚、络脉瘀阻、痰浊蒙蔽清窍,故选用具有滋补肝

肾、开窍通络、豁痰醒脑之功的地黄饮子正为对证。本研究结果表明,地黄饮子加减具有改善肝功能,降低血氨,改善患者神经精神症状的作用,与常规西医治疗比较具有明显的优势。钱英教授在地黄饮子的临床应用中,主张用生地黄而不用熟地黄,因为生地黄清热凉血、养阴生津,而且具有润肠通便作用,可以减少肠道对氨的吸收。生地黄所含水苏糖成分明显高于熟地黄,是生地黄发挥润肠通便作用的主要成分<sup>[6]</sup>。同时,本方中加入百合,取法《金匱要略》百合地黄汤之意。尤在泾《金匱要略心典》曰“百合色白入肺,而清气中之热,地黄色黑入肾,而除血中之热,气血即治,百脉俱清,虽有邪气,亦必自下”。百合除含有蛋白质、碳水化合物、脂肪、矿物质元素等基本营养物质等外,还含有秋水仙碱等多种生物碱,具有降血糖、抗肿瘤、抗氧化等功效<sup>[7]</sup>。本方案采用辨病与辨证相结合的治疗思路,结合本病虚实夹杂、本虚标实、因虚致实的病机,采用地黄饮子攻补兼施、以补为主的治法,本研究初步证明了地黄饮子加减治疗 HE 的疗效。本方案的优势在于既能有效治疗 HE,又能改善患者的肝功能,具有较好的疗效。本研究拓展了中医治疗 HE 的思路和方法,未来仍有待于通过更大的样本量和长期随访进一步验证本方案的疗效。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27(1):113-128.
- [2] 肝性脑病诊断治疗专家委员会.肝细胞内诊断治疗专家共识[J].中国肝脏病杂志(电子版),2009,1(2):46-55.
- [3] Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA)[J]. DigDis Sci, 2008,53:529-538.
- [4] Kircheis G, Wettstein M, DaM S, et al. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2002,17(4):453-462.
- [5] 高志卿,封银曼,王停,等.地黄饮子近 20 年的研究[J].河南中医,2001,21(5):75-78.
- [6] 郭楠,李稳宏,赵鹏,等.不同炮制地黄中水苏糖含量研究[J].中成药,2008,30(12):1812-1814.
- [7] 李玉帆,明军,王良桂,等.百合基本营养成分和活性物质研究进展[J].中国蔬菜,2012,(24):7-13.

(收稿日期:2013-01-15)

(本文编辑:秦楠)