

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.013

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191011.1130.002.html>(2019-10-11)

复方三黄饮治疗肝硬化合并上消化道静脉曲张破裂出血的临床疗效研究*

周显华,金晓慧,尚天菊,尚亚楠,赵波,宋晓蓉,严展,孙俊杰,晏友君

(四川省眉山市中医医院消化科 620000)

[摘要] **目的** 探讨复方三黄饮治疗肝硬化合并上消化道静脉曲张破裂出血的临床效果。**方法** 将 72 例肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者根据入院先后顺序分为治疗组和对照组,每组各 36 例。两组患者均予以西医常规治疗,对照组在此基础上给予云南白药胶囊治疗,治疗组则给予复方三黄饮(以生大黄、黄芪、赶黄草、泽泻、甘草等多味中药为基本方)酌情加减治疗,1 周后比较两组患者临床治疗效果。**结果** 治疗前,两组患者肝功能、血氨、血浆内毒素、肠黏膜通透性、数字连接试验-A(NCT-A)时间及中医症状总积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后对照组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)及中医症状总积分分别为(55.14±17.31)U/L,(46.42±8.46)U/L,(37.57±14.47)μmol/L,(17.6±1.67)分,治疗组分别为(37.28±11.23)U/L,(33.28±8.53)U/L,(23.57±5.47)μmol/L,(13.4±3.13)分,治疗组明显优于对照组($P<0.05$);治疗后两组患者血浆内毒素水平及肠黏膜通透性相关指标、血氨水平、NCT-A 时间均明显降低($P<0.05$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。**结论** 复方三黄饮能有效改善肝硬化合并上消化道静脉曲张破裂出血患者肝功能及肠黏膜通透性等水平,值得临床推广应用。

[关键词] 肝硬化;静脉曲张破裂出血;复方三黄饮;数字连接试验-A**[中图分类号]** R289.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0401-04

Study on clinical efficacy of Compound Sanhuang Yin in treating liver cirrhosis complicating upper gastrointestinal variceal rupture bleeding*

ZHOU Xianhua, JIN Xiaohui, SHANG Tianju, SHANG Yanan, ZHAO Bo, SONG Xiaorong, YAN Zhan, SUN Junjie, YAN Youjun

(Department of Digestion, Meishan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meishan, Sichuan 620000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of Compound Sanhuang Yin in the treatment of liver cirrhosis complicating upper gastrointestinal variceal rupture bleeding. **Methods** Seventy-two patients with liver cirrhosis complicating esophagogastric variceal rupture bleeding were divided into the treatment group and control group according to the order of admission, 36 cases in each group. Both groups were treated with routine Western medicine. The control group was treated with Yunnan Baiyao Capsule on the basis of routine Western medicine. The treatment group was given Compound Sanhuang Yin (with multi flavor Chinese medicine of raw rhuarb, astragalus, Penthorum chinense Pursh, rhizome alismatis, glycyrrhiza, etc. as the basic formula) appropriate add and subtract treatment. The clinical effects after 1 week were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there were no statistically significant differences in the liver function, blood ammonia, plasma endotoxin, intestinal mucosal permeability, number connection test-A (NCT-A) and total score of TCM symptoms between the two groups ($P>0.05$); after treatment, ALT, AST, TBIL and total score of TCM symptoms in the control group were (55.14±17.31)U/L, (46.42±8.46)U/L, (37.57±14.47)μmol/L and (17.6±1.67)points respectively, which in the treatment group were (37.28±11.23)U/L, (33.28±8.53)U/L, (23.57±5.47)μmol/L and (13.4±3.13)points, the treatment group was significantly better than the control group ($P<0.05$); plasma endotoxin, intestinal mucosal permeability related indexes, NH₃, NCT-A levels after treatment in the two groups were significantly decreased ($P<0.05$),

* 基金项目:四川省眉山市科技局项目;四川省医学科研课题项目(S18030)。

作者简介:周显华(1988—),主治中医师,硕士,主要从事

moreover the treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Sanhuang Yin can effectively improve the liver function, and intestinal mucosal permeability level in the patients with liver cirrhosis complicating upper gastrointestinal variceal rupture bleeding, which is worthy of clinical promotion and application.

[Key words] liver cirrhosis; veins variceal rupture bleed; Compound Sanhuang Yin; number connection test-A

肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血是消化科常见的急危重症,治疗过程中易出现消化道大出血、肠道菌群失调、肝性脑病等并发症,严重时危及患者生命。目前对该病西医常规治疗联合中医药治疗能明显提高疗效,可减少并发症的发生。根据《中藏经》运用大黄治疗血症的思路,本课题组根据该病的特点,结合中医理论,不断总结、筛选药物,初步研制中药复方三黄饮,该方具有逐瘀生新、保肝利胆、扶正祛邪之功,临床治疗肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血取得了满意效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院消化科 2016—2018 年住院的肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者 72 例,均为根据 2015 年中华医学会肝病分会、消化病分会、内镜学分会联合修订的《肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张破裂出血的防治指南》,诊断为肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血的患者。中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》诊断为脾胃虚寒兼气虚证者,主症如黑便、腹痛、食少纳呆、倦怠无力等;次症如腹胀、小便黄、身黄、肢体困倦等。具主症及次症任 2 项即可确诊。病例排除标准:(1)合并心、肺、肾、内分泌、血液等严重疾病者;(2)合并 HIV 感染者;(3)消化道穿孔、大出血者,吐血不止者,参与其他研究者,以及年龄小于 18 岁或大于 80 岁者;(4)怀孕妇女,哺乳期妇女;(5)患精神疾患或不能合作者;(6)研究者认为其他不适合参与研究的情况;(7)在治疗前 4 周服用过抗生素、微生态调节剂及其他影响肠道菌群的制剂;(8)有白内障、糖尿病视网膜病变等色觉障碍者。符合以上任何 1 条,均不能纳入本研究。将 72 例患者根据入院先后顺序分为治疗组和对照组,每组 36 例。其中治疗组男 28 例,女 8 例;年龄 35~78 岁,平均(59.72±10.55)岁。对照组男 26 例,女 10 例;年龄 33~76 岁,平均(59.38±11.08)岁。两组患者在性别、年龄、疾病程度等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。该研究通过本院伦理委员会审批,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患者均予以西医常规治疗,治疗组在此基础上以复方三黄饮(生大黄 10 g,黄芪 30 g,赶黄草 20 g,泽泻 12 g,甘草 6 g 等多味中药)为基本方,酌情加减:湿热重者加黄芩 10 g,垂盆草 20 g;脾虚湿盛明显者加苍术 15 g,薏苡仁 25 g;肝郁明显者加佛手 15 g,川芎 10 g;瘀血明显者加桃仁 10 g,红花 10 g。水煎服,每次 200 mL,每天 1 剂,分早、中、晚 3 次服用(本院药剂室提供)。对照组则加用云南白药胶囊(每粒 0.25 g,云南白药集团股份有限公司生产,国药准字 Z53020799)每次 0.5 g 口服,每天 3 次。两组患者治疗疗程均为 1 周。

1.2.2 评价指标

(1)检测两组患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)及血氨水平;两组患者于治疗前后均清晨空腹采取静脉血 5 mL,立即送检验科检测 ALT、AST、TBIL 水平。检测 ALT、AST、TBIL 采用速率法,血氨采用比色法。(2)记录两组患者中医症状积分:中医症状积分计算根据症状的重度、中度、轻度及无症状进行评分,主症分别记为 6、4、2、0 分,次症分别记为 3、2、1、0 分,统计总积分。(3)记录两组患者数字连接试验-A(NCT-A)时间:将随机排列的数字 1~25 按顺序连接起来,如果连接过程中出现错误,要立即纠正并从纠正处继续下去。记录所需的时间,包括纠正错误所需的时间。异常值(正常人均值+2 倍标准差);年龄小于 35 岁用时大于 34.3 s,35~<45 岁用时大于 45.7 s,45~<55 岁用时大于 52.8 s,55~64 岁用时大于 61.9 s。(4)观察两组患者血浆内毒素水平及肠黏膜通透性指标:血浆内毒素测定应用上海抚生生物公司试剂盒,采用 ELISA 法,操作严格参照说明书进行。肠黏膜通透性根据尿液中乳果糖/甘露醇(L/M)水平比值进行判断,测量方法为高效液相色谱示差法。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内、组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 ALT、AST、TBIL 水平比较

表 1 两组患者治疗前后肝功能相关指标水平比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	66.28 \pm 17.03	55.14 \pm 17.31 ^a	71.42 \pm 20.86	46.42 \pm 8.46 ^a	52.81 \pm 20.41	37.57 \pm 14.47 ^a
治疗组	64.85 \pm 16.11	37.28 \pm 11.23 ^{ab}	66.42 \pm 14.31	33.28 \pm 8.53 ^{ab}	52.41 \pm 17.92	23.57 \pm 5.47 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

治疗前两组患者 ALT、AST、TBIL 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后两组患者 ALT、AST、TBIL 指标均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者中医症状总积分比较

治疗前两组患者中医症状总积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者中医症状总积分均有明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医症状总积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	36	28.8 \pm 8.28	17.6 \pm 1.67 ^a
治疗组	36	28.0 \pm 6.74	13.4 \pm 3.13 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.3 两组患者血浆内毒素及肠黏膜通透性比较

治疗前两组患者血浆内毒素水平及肠黏膜通透性相关指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后两组患者血浆内毒素水平及肠黏膜通透性相关指标均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血浆内毒素水平及肠黏膜通透性比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	肠黏膜通透性(L/M)		血浆内毒素(EU/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.41 \pm 0.02	0.31 \pm 0.02 ^a	0.21 \pm 0.03	0.16 \pm 0.02 ^a
治疗组	0.40 \pm 0.03	0.16 \pm 0.05 ^{ab}	0.22 \pm 0.02	0.11 \pm 0.03 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.4 两组患者血氨及 NCT-A 比较

治疗前两组患者血氨水平及 NCT-A 时间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后两组患者血氨水平及 NCT-A 时间均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血氨及 NCT-A 比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	血氨(μ mol/L)		NCT-A(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	86.2 \pm 12.00	63.6 \pm 15.14 ^a	66.16 \pm 7.20	56.38 \pm 2.97 ^a
治疗组	82.8 \pm 17.71	45.4 \pm 20.26 ^{ab}	65.68 \pm 7.32	45.7 \pm 5.03 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨论

肝硬化失代偿期易出现食管胃底静脉破裂出血、肝性脑病、肝肾综合征、难治性腹水等严重并发症, 其中食管胃底静脉破裂出血为肝硬化门静脉高压最常见且最严重的并发症^[1], 该病具有起病急骤、病情进展快、出血量大、止血困难等特点, 如不及时处理常危及患者生命^[2]。有研究表明, 当肝静脉压力梯度大于 12 mm Hg 时, 在不同诱因下(如胃酸作用下或高血管壁张力状态、或食物摩擦)肝硬化患者发生胃静脉曲张破裂出血率约为 25%; 食管静脉曲张破裂出血率约为 30%^[3-4]。首次食管胃底静脉破裂出血的病死率高达 20%^[1], 即使止血成功, 两年内的再出血率为 50%~80%^[5-7]。目前西医治疗食管胃底静脉曲张破裂出血主要是通过药物与药物、药物联合内镜、不同介入手术联合等方式, 使该病的止血成功率升高, 复发率及病死率明显降低, 但该病的治疗尚未达到让人满意的地步, 单纯的西医治疗在治疗过程中, 各种并发症常常互为因果, 最终导致患者预后不良; 多项研究表明, 中医药的参与能明显提高该病的治疗效果, 且减少并发症的发生^[8-10], 但目前尚无广泛推广的治疗方法, 基于此, 寻求对肝硬化伴静脉曲张破裂出血患者肝功能异常、肠道菌群失调积极有效的治疗方法非常必要。

祖国医学无肝硬化食管胃底静脉破裂出血之病名, 就临床症状而言当属“血证”范畴, 历代医家对该病均有论述, 《先醒斋医学广笔记》提出著名的治疗吐血三要法“宜行血不宜止血, 宜补肝不宜伐肝, 宜降气不宜降火。”《血证论》提出著名的治疗血证大纲“止血, 消瘀, 宁血, 补血”四法。《内经》指出: 正气内存, 邪不可干; 《素问·上古天真论》篇指出: 女子“五七阳明脉衰”, 男子“五八肾气衰”; 《素问·阴阳应象大论》指出: “年四十而阴气自半”。《金匱要略》指出: “夫治未病者, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”。作者认为该病多发于 40 岁以上人群, 此期人体脾开始亏虚, 加之长期肝病、饮食起居失常、所欲不遂, 导致气虚血瘀, 气不摄血, 血溢脉外, 则成是病。所以, 肝脾失常是“气虚血瘀, 气不摄血, 血溢脉外, 则成是病”的前提, 所以治疗除了逐瘀生新、保肝利胆, 还要兼顾补益脾气。基于此, 结合治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血实践, 不断总结、筛选药物, 初步研制中药复方三黄饮, 该方以大黄、赶黄草为君, 《神农本草经》言大黄

“主下淤血,血闭,寒热,破症瘕积聚,留饮,宿食,荡涤胃肠,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”^[11],同时取其苦寒以坚阴;赶黄草为苗族传统药物,始载于明代《救荒本草》,其性温、味甘、无毒,具有清热解毒、活血散瘀、利水消肿、退黄、平肝之功效。两药合用逐瘀生新,保肝利胆。黄芪为臣,补中益气;佐以泽泻泄气而不泄正气,《神农本草经》中泽泻被列为“上品”,言其“消水,养五脏,益气力,肥健。久服耳目聪明,不饥延年,轻身,面生光,能行水上”。《药镜》卷四提出:“泽泻性润……能生肾气。”《别录》也言泽泻“补虚损五劳,除五脏痞满,起阴气,止泄精、消渴、淋沥”。甘草调和诸药。诸药配伍,共奏逐瘀生新、保肝利胆、扶正祛邪之功。据现代药理研究:方中主要成分大黄能减少转化生长因子-β1(TGF-β1)诱导的胶原蛋白及平滑肌肌动蛋白的表达,同时可以减少一氧化氮、内毒素及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,从而达到保肝利胆的作用;其有效成分儿茶素、没食子酸能抑制凝血酶Ⅳ,加强血小板的黏附性,从而使得纤维蛋白原升高起到止血的作用;大黄可增强免疫细胞功能调节免疫紊乱,从而减少细菌移位,对肠黏膜屏障功能起到保护作用,另外,该药还具有护肾、广谱抗菌、抗病毒、利尿等作用^[12-13];赶黄草具有利胆退黄及降酶保肝、抗氧化、抗肝纤维化、抗突变、抗病毒、舒张肠平滑肌等药理作用^[14];黄芪可增强免疫功能、改善免疫功能,同时对肝、肾、肺、心血管均具有一定的保护作用^[15]。

本研究表明,两组患者治疗后,治疗组在改善ALT、AST、TBIL指标上明显优于对照组($P < 0.05$),提示该复方具有明显保肝降酶、退黄的作用;在中医症状总积分上,治疗后两组患者中医症状总积分均有明显下降($P < 0.05$),但治疗组明显优于对照组($P < 0.05$),提示该复方在改善黑便、腹痛、腹胀、乏力、眼黄等症状上更具优势;在改善血浆内毒素、肠黏膜通透性、血氨及NCT-A时间方面治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$),提示治疗组在改善肠道内环境、降低血氨方面具有良好的临床疗效。

作者长期的临床实践中观察到复方三黄饮临证加减治疗肝硬化合并上消化道静脉曲张破裂出血尤其属脾胃虚寒兼气虚者,可不同程度改善患者黑便、腹痛、腹胀、乏力、眼黄等症状。本研究不仅证实了复方三黄饮治疗肝硬化合并上消化道静脉曲张破裂出血患者具有明显保肝、改善临床症状、改善肠道内环境的作用,对该病的相关并发症也具有一定疗效,推测其治疗肝硬化合并上消化道静脉曲张破裂出血作用,可能与通过发挥降低内毒素、保护肠道屏障功能等作用有关,更深入的作用机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 于来荣. 奥美拉唑和奥曲肽联合治疗肝硬化并静

脉曲张出血的临床疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2010,12(9):1542-1543.

- [2] 梅瑞平,陈旭瑜,熊江琴,等. 肝硬化门脉高压的药物疗法进展[J]. 江西医药,2010,45(1):67-71.
- [3] FRANCHIS R D, FACULTY B V. Revising consensus in portalhypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension [J]. J Hepatol,2010,53(4):762-768.
- [4] 冯志杰. 肝硬化门脉高压的中西医结合治疗 [C]//中国中西医管理学会,中国中西医结合第十九次全国消化病学术会议暨国家级中西医结合消化疾病新进展学习班论文汇编. 北京:中国中西医管理学会,2007.
- [5] 刘兵. 吡哌美辛肠溶片联合普萘洛尔治疗门脉高压症的临床观察[J]. 中国医学创新,2010,7(6):66-67.
- [6] 张永,郑勇,陈卫刚,等. 超声引导下门脉测压评价普萘洛尔、单硝酸异山梨醇酯治疗门脉高压症的疗效[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(19):1497-1498.
- [7] SHARMA A, VIJAYARAGHAVAN P, LAI R, et al. Salvage surgery in variceal bleeding due to portalhypertension[J]. Indian J Gastroenterol, 2007,26(1):14-17.
- [8] 杨颖,顾尽晖. 云南白与奥曲肽联用治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血 28 例[J]. 四川医学,2013,34(10):1619-1620.
- [9] 薛清平. 中西医结合治疗上消化道出血 88 例[J]. 湖北中医杂志,2008,30(3):39.
- [10] 陈兰. 中西药联用预防肝硬化食管静脉曲张破裂再出血 40 例临床观察[J]. 江苏中医药,2005,26(3):27.
- [11] 徐树楠. 神农本草经[M]. 石家庄:河北科学技术出版社,1994:119.
- [12] 张慧林,赵妍. 大黄的药理作用及临床应用分析 [J]. 光明中医,2015,30(5):1119-1121.
- [13] 孙成泉,姜良富,刘诗梅,等. 急性胰腺炎患者免疫功能与细菌移位的关系及大黄干预效果的研究[J]. 山东医学高等专科学校学报,2012,34(1):66-68.
- [14] 胡杨洋,王胜鹏,陈锐娥,等. 赶黄草的药学研究和应用[J]. 中药药理与临床,2012,28(3):136-139.
- [15] 吴娇,王聪. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2018,35(9):755-759.