

四磨汤联合益君康治疗肝硬化腹胀患者临床疗效观察

贺程程 范江勇*

(湖北中医药大学 湖北 武汉 430061)

*通讯作者:范江勇(1966-),男,湖北中医药大学中医临床学院教授,研究方向:中医药防治肝胆病的研究,E-mail:714685910@qq.com。

关键词 肝硬化 腹胀 四磨汤 益生菌 益君康

中图分类号 R256

文献标识码 B

文章编号:1000-0704(2020)11-0041-03

由多种原因(嗜肝性肝炎病毒、血吸虫、自身免疫性肝炎等)导致的肝硬化是临床常见病,其临床表现主要以乏力、纳差、身目尿黄、腹水、门静脉高压等为主,其中腹胀的症状多不典型,但是由于腹胀是患者的主观感觉,常对患者的心理造成一定的压力,严重影响患者的生活质量。

关于肝硬化腹胀的发生机制,目前尚未有统一的观点,其中肝硬化伴有腹水可能是腹胀发生的一个重要影响因素,在肝硬化的病程中,门静脉高压、低蛋白血症、自发性腹膜炎等因素会进一步促进腹水的形成,从而加重腹胀的症状。吕洪敏等^[1]通过免疫组化等方法观察肝硬化模型的大鼠胃肠道Cajal间质细胞的变化,结果显示与对照组比较,肝硬化组大鼠的胃肠道Cajal间质细胞明显减少,其胃肠道动力明显减弱。Cajal间质细胞是胃肠道动力的起搏点,其主要影响胃肠道平滑肌收缩的频率、方向及速度^[2]。宗晔等^[3]研究发现在肝硬化患者的血浆中血管活性肠肽水平较对照组明显升高,使其胃排空时间延长,小肠通过时间也相对延长。血管活性肠肽是一种抑制性胃肠激素,与胃动素等兴奋性胃肠激素共同作用于胃肠道的蠕动,其水平升高会使胃肠道蠕动减弱。还有研究发现在肝硬化患者中NO、儿茶酚胺等多种血管活性物质生成增加,灭活减少,使交感神经兴奋性增强^[4],而交感神经兴奋时,胃肠道平滑肌收缩减弱,蠕动减慢。以上研究从神经、内分泌、细胞等方面提示

了肝硬化患者存在胃肠道蠕动功能的下降,导致食物、粪块及气体在胃肠道排空延迟,长时间停留而出现腹胀的感觉。吴旭^[5]通过对肝硬化患者的肠道微生态分析研究发现肝硬化患者组的双歧杆菌、类杆菌的比例较健康对照组的比例降低,而直肠真杆菌、球形梭菌、梭状芽胞菌、大肠杆菌、肠球菌的比例较健康对照组升高。曹曙光等^[6]通过观察发现肠道气体的产生在小肠细菌过度生长的肝硬化患者中较对照组明显增多。这说明肝硬化患者腹胀的原因可能与肝硬化患者肠道菌群失调有一定的关系。基于以上肝硬化腹胀的发生机制,在临床治疗中需要全面兼顾,在积极治疗原发病的同时,还要考虑到患者腹胀的可能原因,从利尿、增加胃肠蠕动、调节肠道菌群等方面制定合理的诊疗方案。本研究使用中药制剂四磨汤口服液联合益生菌制剂益君康治疗合并腹胀的肝硬化患者,观察其对肝硬化腹胀患者的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性地收集2018年11月—2019年11月在湖北省中医院花园山院区肝病科住院的肝硬化伴有腹胀症状的患者74例,其中肝炎后肝硬化55例,酒精性肝硬化15例,混合性肝硬化4例。采用完全随机法将74例患者分为观察组与对照组各37例,观察组中男26例,女11例;年龄36~70岁,平均年龄(54.2±8.1)岁;病程2个月~2年,平均病程(1.0±0.2)年。对照组中男24例,女13例,年龄33~72

岁,平均年龄(51.9±10.1)岁;病程1个月~2年,平均病程(1.1±0.1)年。两组患者在性别、年龄、病程等方面,经统计学分析均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

所有患者经临床确诊为肝硬化,诊断标准^[7]如下:(1)组织学符合肝硬化诊断;(2)内镜显示食管胃静脉曲张或消化道异位静脉曲张,除外非肝硬化性门静脉高压;(3)B超、LSM或CT等影像学检查提示肝硬化或门静脉高压特征:如脾大、门静脉 >1.3 cm,LSM测定符合不同病因的肝硬化诊断界值;(4)无组织学、内镜或影像学检查者,以下检查指标异常提示存在肝硬化(需符合4条中2条): $PLT<100\times 10^9/L$,且无其他原因可以解释;血清白蛋白 $<35g/L$,排除营养不良或肾脏疾病等其他原因; $INR>1.3$ 或PT延长(停用溶栓或抗凝药7d以上); AST/PLT 比率指数(APRI):成人APRI评分 >2 。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准的肝硬化并伴有腹胀症状的患者,且患者自愿接受四磨汤口服液及益君康治疗。

1.4 排除标准

排除上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等严重并发症及消化道溃疡、严重心脑血管疾病、内分泌系统疾患、肿瘤等相关疾病者。

2 治疗方法

对照组:给予保肝、利尿常规治疗。多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲安万特(北京)制药有限公司,批准文号:国药准字H20059010)456mg口服,每日3次;水飞蓟宾胶囊(天士力制药集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20040299)70mg口服,每日3次;螺内酯片(上海衡山药业有限公司,批准文号:国药准字H31022888)40mg口服,每日3次;呋塞米片(上海朝晖药业有限公司,批准文号:国药准字H31021074)20mg口服,每日3次。

观察组:在上述常规治疗的基础上给予四磨汤口服液(汉森制药厂,批准文号:国药准字Z20025044)20mL口服,每日3次;益生菌制剂复方嗜酸乳杆菌片(通化金马药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H10940114)1g口服,每日3次。

两组患者在治疗期间不能服用其它影响胃肠动力的药物及其它酶类制剂。两组的治疗时间为均为2周。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准

根据患者的腹胀症状评分变化判断疗效,具体方案如下^[8]:完全缓解:症状积分较治疗前减少 $>90\%$;显著改善:90% 症状积分较治疗前减少 $>70\%$;轻度改善:70% 症状积分较治疗前减少 $>50\%$;无效:症状积分较治疗前减少 $\leq 50\%$ 。腹胀积分减少率=(治疗前腹胀症状总积分-治疗后腹胀症状总积分)/治疗前腹胀症状总积分 $\times 100\%$ 。完全缓解、显著改善、轻度改善的患者定义为有效,总有效率=(缓解例数+改善例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.2 观察指标

对所有患者在治疗前、治疗后第1周、第2周进行腹胀的症状评分,其分值组成为腹胀的程度及持续时间,腹胀症状评分为两者评分之和^[8]。持续时间评分标准:24h内无症状,0分;偶有腹胀感,1分;介于1~3分之间,2分;24h持续存在腹胀感,3分。症状程度评分标准:无症状,0分;轻度腹胀,1分;介于1~3分之间,2分;腹胀难忍,3分。

3.3 结果

3.3.1 两组患者临床疗效比较:见表1。

表1 两组临床疗效比较(例)

组别	例数	完全缓解	显著改善	轻度改善	无效	总有效率(%)
观察组	37	6	18	11	2	94.59**
对照组	37	0	1	3	33	10.81

与对照组比较,** $P<0.01$ 。

3.3.2 两组患者治疗前后腹胀症状积分变化比较:见表2。

表2 两组治疗前后症状积分比较(分 $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗第1周	治疗第2周
观察组	37	4.19±1.43	3.32±1.11**	1.05±1.29***
对照组	37	4.57±0.89	3.86±0.82	3.16±1.21

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后同期比较,# $P<0.05$,### $P<0.01$ 。

3.3.3 不良反应:在治疗期间两组患者未出现明显不良反应。

4 讨论

中医理论认为肝硬化的基本病因病机为湿热邪毒蕴于肝,久则肝郁失调,全身气机失于畅达,致脾气损

伤,甚则肝肾阴伤,导致瘀血痰浊水饮之邪渐生,人体阴阳失衡,邪气不祛,正气愈虚,致正虚邪结而成肝硬化。肝硬化腹胀的病因病机在肝硬化的基础上或因肝郁气滞或因瘀血痰浊水饮之邪阻滞气机或因正气虚无力畅达,致气机升降失调,有形实邪或无形邪气停于中焦而发生腹胀。

四磨汤源自宋代严用和的《重订严氏济生方》,由人参、槟榔、沉香、天台乌药四味药组成。用法采取浓磨温服,取其磨则味全之意,以求力专效速,故名四磨汤。《医宗金鉴》有云:“七情随所感皆能为病,然壮者气行则愈,弱者气著为病……若正气即衰,即欲消坚破滞,则邪气难伏,法当用人参先补正气,沉香纳之于肾,而后以槟榔、乌药从而导之,所谓实必顾虚,泻必先补也。四品气味俱厚,磨则取气味俱足,煎则取其气味纯和,气味齐到,效如桴鼓也。”四磨汤有破滞降逆、补气扶正之效,正如《医方集解》云:“此手太阴药也,气上宜降之,故用槟榔、沉香,槟榔性如针石,沉香入水独沉,故皆能下气,气逆宜顺之,故用乌药,加人参者,降中有升,泻中带补,恐伤其气也。”此四味药配伍可以调畅气机,祛邪而不伤正,正是精药良方。蒋爱波^[9]通过研究发现四磨汤制剂对小鼠的胃排空及肠推进作用较对照组明显增强($P<0.05$),且与莫沙比利组相比无明显差异($P>0.05$)。黄颖^[10]通过实验发现给功能性消化不良的大鼠模型用四磨汤口服液后,其血浆中的胃动素(MLT)水平较对照组明显升高,胃内残留率及生长抑素(SS)含量较对照组降低($P<0.05$),同时大鼠的胃排空明显增强($P<0.05$)。这些现代药理研究表明四磨汤的部分药理作用对胃肠道蠕动功能有一定的增强作用,可以加快胃肠排空。

益君康是临床常用的一种益生菌制剂,它的主要成分是中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌和枯草杆菌,主要药理作用是调节肠道菌群,在肠道中定植并分解糖类等物质,改变胃肠道酸碱环境,增强胃肠道屏障保护作用,从而提高肠道有益菌种生长,抑制肠道致病菌的生长,同时益生菌在肠道内定植可以激活宿主的特异性及非特异性免疫反应,增强抗病能力。谢

彩虹等^[11]用头孢曲松处理小鼠后诱导形成抗生素相关性菌群失调的小鼠模型,然后予灌服嗜酸乳杆菌,结果发现经嗜酸乳杆菌治疗后小鼠肠道内的嗜酸乳杆菌和双歧杆菌数量较之前明显增加,肠球菌数量明显减少。

本研究以四磨汤口服液联合益君康治疗肝硬化腹胀患者,经过2周规范用药后,观察组总有效率为94.59%,显著高于对照组,且在治疗期间无明显不良反应发生。所以在临床实践中两种药物联用对肝硬化腹胀患者的症状有一定的改善,可在临床中推广使用,但由于该实验入选的样本数比较少,且没有对两药联用的剂量比例进一步研究,故在临床应用中应严格根据说明书或指南用药,确保安全规范用药。

参考文献:

- [1] 吕洪敏, 向慧玲. 肝硬化大鼠胃肠动力与 Cajal 间质细胞关系的研究[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(4): 498-500.
- [2] 张文华, 殷积彬, 潘丽丽, 等. 肝硬化与胃肠功能关系研究进展[J]. 胃肠病学与肝病杂志, 2012, 21(12): 1081-1084.
- [3] 宗晔, 王慧吉, 李春林, 等. 肝硬化患者胃排空及小肠通过时间[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(6): 28-30.
- [4] 王莉, 邹志强. 肝硬化患者的自主神经功能异常研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(10): 798-800.
- [5] 吴旭. 应用 FISH 和 LCSM 技术对肝硬化患者肠道微生态的初步研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2011.
- [6] 曹曙光, 吴昊, 徐昌隆, 等. 肝硬化患者小肠细菌过度生长在肠道气体产生的作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(11): 864-865.
- [7] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [8] Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(2): 125-139.
- [9] 蒋爱波. 四磨汤咀嚼片主要有效成分及要学部分的研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2006: 42-43.
- [10] 黄颖. 四磨汤口服液对功能性消化不良大鼠胃排空及血浆胃肠激素的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011: 28-29.
- [11] 谢彩虹, 袁静, 王瑞君, 等. 嗜酸乳杆菌对抗生素诱导小鼠肠道菌群失调的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2007(14): 133-135.

(稿件修回日期 2020-08-18)