

益气消鼓汤合利水贴对乙型肝炎肝硬化腹水患者 GH、IGF-1 的影响

王兴¹, 田力铭², 刘建涛³, 梁震峰¹, 吴凤影⁴, 李敏轩¹, 孟明辉⁴

1. 迁安市中医医院内科, 河北 迁安 064400
2. 迁安市人民医院内科, 河北 迁安 064400
3. 迁安市传染病医院肝病科, 河北 迁安 064400
4. 石家庄市第五医院肝病科, 河北 石家庄 050021

[摘要] 目的: 观察益气消鼓汤合利水贴对乙型肝炎肝硬化腹水患者的治疗效果并探讨其可能的机制。方法: 将 68 例乙型肝炎肝硬化腹水患者随机分为 2 组各 34 例, 对照组采用常规治疗, 治疗组在此基础上加用益气消鼓汤口服合利水贴外贴脐部。治疗 8 周后, 比较 2 组治疗前后症状、体征、肝功能、血清生长激素 (GH)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)。结果: 2 组临床疗效比较, 总有效率治疗组 94.12%, 对照组 85.29%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组体质量减少量、腹围减少量分别比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 24 h 总尿量多于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组平均每日大便次数与对照组比较, 明显增多, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组吐噎米、螺内酯应用量均明显少于对照组, 2 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组应用白蛋白的病例数明显多于治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组白蛋白应用量比较, 因方差不齐, 应用两独立样本的秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组肝功能、凝血功能等指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (Alb)、总胆红素 (TBil)、凝血酶原活动度 (PTA) 分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组白蛋白/球蛋白 (A/G) 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 ALT、AST、Alb、TBil、PTA、A/G 分别比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 GH 较本组治疗前及对照组治疗后均低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 IGF-1 较本组治疗前及对照组治疗后均高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 益气消鼓汤合利水贴治疗乙型肝炎肝硬化腹水患者具有较好的疗效, 可以减轻临床症状, 可能通过刺激 IGF-1 升高, 进而刺激肝脏蛋白质的合成, 克服肝硬化的生长激素抵抗有关。

[关键词] 肝硬化腹水; 益气消鼓汤; 利水贴; 生长激素 (GH); 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)

[中图分类号] R442.5; R657.3*1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 05-0079-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.020

Yiqi Xiaogu Tang and Lishui Patch Has Effect on GH and IGF-1 of Patients with HBV-related Posthepatic Cirrhosis Ascites

WANG Xing, TIAN Liming, LIU Jiantao, LIANG Zhenfeng,
WU Fengying, LI Minxuan, MENG Minghui

Abstract: **Objective:** To observe the therapeutic effect of Yiqi Xiaogu tang and Lishui patch on patients with cirrhosis ascites caused by hepatitis B virus and explore its possible mechanism. **Methods:** Divided 68 cases of patients with cirrhosis ascites caused by hepatitis B virus into two groups randomly, 34 cases in each group. The control group was given routine treatment, while the treatment group was additionally given oral administration of Yiqi Xiaogu tang and Lishui patch attached to the umbilicus based on the treatment of the control group. After eight weeks of treatment, compared the symptoms, signs, liver function, growth hormone (GH) in serum and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) before and after treatment in the two groups. **Results:** Compared the clinical effect in the two groups, the total effective rate was 94.12% in the treatment group and was 85.29% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the respective

[收稿日期] 2017-05-15

[基金项目] 河北省中医药管理局科研基金项目 (20152525)

[作者简介] 王兴 (1983-), 女, 主治中医师, 主要从事中西医结合消化系统疾病的临床及研究工作。

comparison of weight loss and the reduction of abdominal circumference between the two groups showed significance in differences ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The total urine volume within 24 hours in the treatment group was more than that in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The average times of daily defecation in the treatment group was obviously increased when compared with that in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The dosage of furosemide and spironolactone in the treatment group was obviously less than that in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). There were more cases of albumin used in the control group than in the treatment group, the difference being significant ($P < 0.05$). When compared the dosage of albumin between the two groups, due to the heterogeneity of variance and the application of rank sum test of two independent samples, the difference was significant ($P < 0.05$). The comparisons of liver function and indexes of prothrombin activity as Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST), Albumin (Alb), Total bilirubin (TBil) and prothrombin time activity (PTA) in the two groups showed significance in differences when respectively compared with those before treatment ($P < 0.05$). The A/G after treatment in the treatment group was compared with that before treatment, difference being significance ($P < 0.05$). After treatment, the comparisons of the ALT, AST, Alb, TBil, PTA and A/G between the two groups showed significance in differences ($P < 0.05$). After treatment, the GH in the treatment group was lower than that before treatment and was also lower than that in the control group after treatment, differences was significant ($P < 0.05$). The IGF-1 in the treatment group was higher than that before treatment and was also higher than that in the control group after treatment, differences was significant ($P < 0.05$).

Conclusion: The therapy of Yiqi Xiaogu tang and Lishui patch has good curative effect in treating patients with cirrhosis ascites caused by hepatitis B virus, which can relieve the clinical symptoms. The mechanism is possibly related to that the therapy stimulates the increase of IGF-1 so as to stimulate the synthesis of liver proteins and overcome the growth hormone resistance of cirrhosis.

Keywords: Cirrhosis ascites; Yiqi Xiaogu tang; Lishui patch; Growth hormone(GH); Insulin-like growth factor-1(IGF-1)

乙型肝炎肝硬化是一种常见的慢性肝病，腹水是肝硬化的突出表现，失代偿期患者75%以上出现腹水^[1]，现代医学主要以保肝、利尿、腹腔引流为主，其治疗有一定作用，但远期疗效欠佳，复发率高，并发症多。近年临床实践证明，中医中药对治疗肝硬化腹水具有肯定的疗效。笔者采用益气消鼓汤联合利水贴治疗乙型肝炎肝硬化腹水，取得显著疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》^[2]的诊断标准，且符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]气虚血瘀证的辨证标准。主症：腹大胀满，撑胀不甚，神疲乏力，少气懒言，不思饮食，头颈胸臂或有紫斑，或红痣赤缕。次症：食后腹胀，面色晦暗，小便不利。舌脉象：舌质暗淡，脉细无力。

1.2 纳入标准 符合上述西医诊断标准和中医辨证标准者，签署进行研究的知情同意书；年龄16~65岁，非排除标准以内者。

1.3 排除标准 年龄16岁以下，65岁以上；肝内

占位病变、原发性和继发性胆汁性肝硬化、寄生虫性肝硬化；顽固性腹水、肝性脑病、肝肾综合征、肝肺综合征、上消化道出血、弥散性血管内凝血(DIC)及腹水感染；酒精性、心源性、肾源性、结核性、癌性等其他原因的腹水；精神病患者；妊娠及哺乳期妇女；治疗依从性较差者。

1.4 剔除及脱落标准 凡不符合纳入标准而被误纳入的病例，符合纳入标准而纳入后未曾用药的病例以及对本观察相关药物过敏者，须以剔除。患者依从性差、发生严重并发症后特殊生理变化等不宜继续接受本研究治疗方案及未按规定用药者均为脱落病例。疗程已完成1/2者，应统计疗效。剔除及脱落率 $< 15\%$ 。

1.5 一般资料 观察病例选自2015年1月—2016年9月在迁安市中医医院、迁安市传染病医院、石家庄市第五医院住院的乙型肝炎肝硬化患者，共68例。按照随机数字表法分为对照组及治疗组各34例。对照组男18例，女16例；年龄31~64岁，平均 (53.5 ± 8.5) 岁；出现腹水25~450天，平均 (321.5 ± 55.2) 天；Child-Pugh分级362分。治疗组男17例，

女 17 例；年龄 30 ~ 64 岁，平均(54.2 ± 9.6)岁；出现腹水 21 ~ 500 天，平均(340.5 ± 50.4)天；Child-Pugh 分级 370 分。2 组性别分布、年龄、病程、Child-Pugh 分级等临床资料经统计学处理，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予限钠、限水，常规保肝治疗(复方甘草酸铵、还原型谷胱甘肽、门冬氨酸钾镁等)，慢性乙型肝炎肝硬化患者依病情可进行抗病毒治疗；视病情而定输注人血白蛋白或行腹腔放液术。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上给予益气消鼓汤口服利水贴外用。益气消鼓汤，处方：黄芪、茯苓、大腹皮、丹参、薏苡仁各 30 g，佛手、白茅根、陈皮、白术、白芍、泽兰各 15 g，葶苈子、莪术各 10 g，三七粉(冲服)1 g。每天 1 剂，水煎 2 次，每次 30 min，取汁 200 mL，分早、晚各 1 次内服。随症加减：面色苍白，畏寒肢冷者，加干姜、肉桂、黄精；身目尿黄，烦热口苦者，加茵陈、大黄(后下)；口干欲饮，五心烦热者，加女贞子、旱莲草。利水贴：甘遂：黄芪：大黄：桂枝：莱菔子：沉香按 10 : 8 : 5 : 5 : 4 : 1 的比例制成粉末，用姜汁使药调制成药膏状，每次取 10 g，用穴位贴敷帖将药物外贴于脐部，每天 1 贴。

治疗 4 周为 1 疗程，连续观察 8 周。第 8 周末进行中医证候积分、安全性指标等评估，检测各项指标评价疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]标准确定分级量化数值，定期填写临床观察表。(1)体质量、腹围治疗前后各记录 1 次。大便次数、24 h 出入量，每天记录 1 次。(2)利尿剂、白蛋白应用情况，治疗结束后总结 1 次。(3)实验室指标：肝功能：采用日本奥林帕斯 AU-640 型生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)、总胆红素(TBil)、白蛋白/球蛋白(A/G)；应用 RIA 法检测血清生长激素(Growth hormone, GH)；酶联免疫吸附法检测血清胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)；检测凝血酶原活动度(PTA)。于治疗前、治疗后各记录 1 次。(4)安全性指标：①一般体格检查项目：体温、呼吸、脉搏、血压，治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周各

记录 1 次。②常规检查：血常规、尿常规、便常规，治疗前后各记录 1 次。肾功能、心电图，治疗前后各记录 1 次。③可能出现的不良反应观察：主要观察服药后观察对象新出现的症状及体征及检测指标的异常、严重程度和处理措施。

3.2 统计学方法 统计学分析采用 SPSS20.0 软件，计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示，符合正态分布参数，方差齐时，2 组间均数比较用 t 检验。方差不齐时用秩和检验，率的比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》^[4]执行。临床痊愈：主要症状、体征消失或基本消失，疗效指数 $> 90\%$ 。显效：主要症状、体征明显改善，疗效指数 $70\% \sim 90\%$ 。有效：主要症状、体征明显好转，疗效指数 $30\% \sim 69\%$ 。无效：主要症状、体征无明显改善，甚或加重，疗效指数 $< 30\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。总有效率治疗组 94.12%，对照组 85.29%，2 组总有效率比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，治疗组高于对照组。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	34	2	6	24	2	94.12 ^①
对照组	34	0	4	25	5	85.29

与对照组比较，① $P < 0.05$

4.3 2 组体质量减少量、腹围减少量比较 见表 2。治疗后，2 组体质量减少量、腹围减少量分别比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 2 2 组体质量减少量、腹围减少量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量减少量(kg)	腹围减少量(cm)
治疗组	34	6.46 ± 1.87	15.52 ± 4.78
对照组	34	5.13 ± 2.05	11.70 ± 4.43
t 值		2.990	3.420
P 值		0.042	0.002

4.4 2 组 24 h 出入量及大便次数比较 见表 3。2 组 24 h 总入量比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。2 组 24 h 总尿量比较，治疗组 24 h 总尿量多于对照组，差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组平均每日大便次数与对照组比较，明显增多，差异有统

计学意义($P < 0.01$)。

表3 2组24h出入量及大便次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24h总入量(mL)	24h总尿量(mL)	大便次数(次)
治疗组	34	1 840 ± 735	2 966 ± 842	1.64 ± 0.33
对照组	34	1 970 ± 711	2 326 ± 813	0.75 ± 0.13
t值		0.74	3.190	14.630
P值		0.23	0.003	0.000

4.5 2组利尿剂应用量比较 见表4。治疗组呋塞米、螺内酯应用量均明显少于对照组，2组比较，差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表4 2组利尿剂应用量比较($\bar{x} \pm s$) mg

组别	n	呋塞米	螺内酯
治疗组	34	725 ± 161	792 ± 245
对照组	34	2 116 ± 1 060	3 060 ± 1 450
t值		7.56	8.49
P值		0.00	0.00

4.6 2组白蛋白应用情况比较 见表5。对照组应用白蛋白的病例数明显多于治疗组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组白蛋白应用量比较，因方差不齐，应用两独立样本的秩和检验，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表5 2组白蛋白应用情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	白蛋白应用例数(例)	白蛋白用量(g)
治疗组	34	15	9.0 ± 4.3
对照组	34	28	25.5 ± 11.0
χ^2 值		10.690	
Z值			4.532
P值		0.001	0.001

4.7 2组肝功能及凝血功能改善情况比较 见表6。2组肝功能、凝血功能等指标ALT、AST、Alb、TBil、PTA分别与治疗前比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后治疗组A/G与治疗前比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后，2组ALT、AST、Alb、TBil、PTA、A/G分别比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4.8 2组治疗前后GH、IGF-1情况比较 见表7。治疗后，治疗组GH较本组治疗前及对照组治疗后均低，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；治疗组IGF-1较本组治疗前及对照组治疗后均高，差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。

表6 2组肝功能及凝血功能改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(n=34)		对照组(n=34)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	145.6 ± 21.4	46.3 ± 18.2 ^{①②}	137.1 ± 24.5	67.3 ± 15.7 ^①
AST(U/L)	122.3 ± 26.2	32.6 ± 13.4 ^{①②}	120.3 ± 26.4	61.4 ± 14.1 ^①
Alb(g/L)	27.4 ± 4.5	34.3 ± 2.8 ^{①②}	29.0 ± 3.9	32.7 ± 4.1 ^①
A/G	1.14 ± 0.35	1.85 ± 0.50 ^{①②}	1.10 ± 0.36	1.24 ± 0.51
TBil(μ mol/L)	78.6 ± 8.8	40.7 ± 11.5 ^{①②}	77.3 ± 9.7	53.5 ± 6.9 ^①
PTA(%)	63.40 ± 7.10	83.15 ± 5.13 ^{①②}	63.33 ± 7.66	71.45 ± 5.24 ^①

与治疗前比较，^① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^② $P < 0.05$

表7 2组治疗前后GH、IGF-1情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	GH(μ g/L)		IGF-1(nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	10.54 ± 2.34	7.33 ± 1.59 ^①	30.52 ± 5.66	71.34 ± 10.22 ^①
对照组	11.02 ± 2.42	9.31 ± 1.05 ^①	31.83 ± 5.37	42.45 ± 7.80 ^①
t值	0.83	6.06	0.98	13.10
P值	0.23	0.00	0.17	0.00

与治疗前比较，^① $P < 0.05$

5 讨论

腹水出现提示严重的门脉高压和肝功能不全，2012年美国肝病学会将肝硬化腹水分3个层次进行治疗，其核心是病因治疗、限钠、利尿、肝移植评估等一线治疗^[4]。目前，即使积极救治，肝硬化腹水1年的病死率高达15%，5年病死率达到44%^[5]。如何减缓肝硬化腹水患者临床不适症状，提高生活质量，降低死亡率成为研究热点难点。中西医结合治疗成为解决肝硬化腹水临床难题的途径之一。

本病属中医学臌胀、单腹胀等范畴，认为虫毒侵袭肝脏，使肝气郁结，肝喜条达而恶抑郁，气机郁滞可致肝气横逆犯脾，使脾气被遏，脾之运化功能失常，脾气亏虚，无力运化水谷及运化水湿，以致清浊相混，隧道壅塞，水湿积聚，日久化热，湿热相生，遂瘀滞于腹中，使臌胀反复难愈，故脾气虚为本，气滞、血瘀、水蓄为标，本愈虚则三者错杂壅结愈甚，其胀尤重。治疗应以益气健脾为主，利水、行气、活血为辅。

益气消鼓汤方中黄芪为君，黄芪甘温纯阳，补诸虚不足，然补气之品易于碍胃，加用陈皮、佛手辛温苦降，芳香醒脾，舒肝和胃；丹参、泽兰、莪术活血

化痰，利水消肿，与黄芪配伍，共奏益气活血、推陈出新之功；久病多虚，久病多瘀，久病入络，三七得黄芪益元气，化痰之力更专；黄芪得三七散瘀血，补虚之力更著。“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，方中白术配茯苓，两药相配，守中有通，白术促进脾胃运化水湿，茯苓使水湿从小便而去，一健一渗，水湿则有出路，故脾可健，湿可除；并配健脾渗湿之薏苡仁，则健脾利水之功更强。“中满者，泻之于内”，大腹皮利水行气除满。葶苈子为肺家气药，宣肺利水，以开水之上源。白芍主入肝脾经，功专补血敛阴，柔肝止痛。泽兰活血主动，动则为阳；白芍益阴主静，静则属阴，两药相伍，可谓阴阳相配，动静结合。全方偏温燥，加白茅根佐治以清热利水。诸药合用，攻补兼施，补涩不留邪，邪去正不伤，可使脾气得健、肾气得充、肝气得疏、诸湿肿满得祛，鼓胀得以消之。全方组方精炼，配伍得当。气滞血瘀型加柴胡、青皮、桃仁；脾肾阳虚型加黄精、干姜、肉桂；湿热蕴结型加茵陈、大黄(后下)；肝肾阴虚型加女贞子、旱莲草、枸杞子。

利水贴中甘遂峻下逐水，配以大黄、莱菔子、沉香行气，黄芪补气利水消肿，加用姜糖、红花酒精、凡士林作为赋形剂调和药性，促进药物吸收，减少过敏反应。作为中医内病外治法，利水贴敷脐具有利水、活血、行气之效，药物可以透过神阙吸收可以消除药物浓度峰谷现象，避免胃肠道刺激及肝脏“首关效应”。

肝脏是生长激素最主要的靶器官，生长激素通过生长激素-肝-胰岛素生长因子轴(GH-IGF轴)刺激机体产生IGFs而间接发挥生物学效应。GH由脑腺垂体前叶嗜酸性粒细胞分泌的具有高度种属特异性的一种蛋白质多肽。GH受体为一种细胞因子受体超家族的一种跨膜糖蛋白。GH和受体相互作用，可刺激IGF-1基因的表达和肽链的释放，发挥促进细胞的增殖与代谢、抑制细胞凋亡、抑制蛋白质分解作用。肝硬化失代偿期患者处于分解代谢状态，肝功能受损，GH-IGF轴功能发生改变，出现GH抵抗，GH浓度升高，血清IGF-1浓度下降，而胰岛素抑制GH受体表达，致使IGF-1产生减少，影响IGF-1对

GH的负反馈调节^[6]。血清GH、IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(Insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)水平在一定程度上反映肝细胞的炎症坏死程度及肝脏合成储备功能^[7]。本研究提示，益气消鼓汤合利水贴治疗后，肝硬化腹水患者血清IGF-1水平明显升高，而血清GH水平明显减低。

益气消鼓汤合利水贴治疗乙型肝炎肝硬化腹水可能通过刺激IGF-1升高，进而刺激肝脏蛋白质的合成，克服生长激素抵抗现象，进而改善营养状况，改善肝功能，使腹胀减轻，腹水消退，临床症状明显好转。本研究显示，益气消鼓汤合利水贴敷脐具有治疗乙型肝炎肝硬化腹水有效方法的潜能，由于随访时间及样本量的局限性，其疗效及长期预后有待于进一步证实。

[参考文献]

- [1] 叶任高, 陆再英, 谢毅. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 442-443.
- [2] 中国中西医结合学会消化疾病专业委员会. 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.
- [3] 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: 378-385.
- [4] Runyon BA. AASLD Practice Guideline. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012[J/OL]. Hepatology, 2013. <http://www.aasld.org/practicinguidelines/Documents/ascites-update-2013>.
- [5] Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol., 2006, 4(11): 1385-1394.
- [6] Leung K, Rajkovic IA, Peters E, et al. Insulin-like growth factor I and insulin down-regulate growth hormone (GH) receptors in rat osteoblasts: evidence for a peripheral feedback loop regulating GH action[J]. Endocrinology, 1996, 137(7): 2694-2702.
- [7] 甄真, 赵三江, 周俊英, 等. 慢性乙肝患者生长激素-胰岛素样生长因子轴的变化及其临床意义[J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(1): 17-20.

(责任编辑: 刘淑婷)