

· 临床研究 ·

六味醒神颗粒加芒硝保留灌肠治疗 C 型肝性脑病及调节酸碱失衡作用的临床观察[※]

王 沙¹ 王 娜¹ 毛德文¹ 石清兰^{1▲} 黄祖鸿² 柏文婕² 龙富立¹

摘要 目的:探讨六味醒神颗粒加芒硝保留灌肠对 C 型肝性脑病的临床疗效以及对酸碱失衡的调节作用。**方法:**将 177 例 C 型肝性脑病患者按随机数字表法分为 A、B、C 三组。三组均给予西医综合治疗, A 组、B 组、C 组分别加用乳果糖、大黄煎剂、六味醒神颗粒加芒硝保留灌肠, 疗程均为 2 w。比较三组患者治疗后苏醒时间、苏醒后数字连接试验(NCT)时间、临床疗效及治疗前后肝功能、血氨、血气分析指标、电解质指标的差异。**结果:**治疗后, C、B 两组苏醒时间、NCT 时间及肝功能改善优于 A 组, 且 C 组优于 B 组; C 组血氨水平低于 A 组, 但与 B 组无差异; A、B 两组对血气分析、电解质指标水平的影响无明显差异, 但 C 组对酸碱、电解质失衡的修复能力及总有效率均优于其他两组。**结论:**在西医综合治疗的基础上, 六味醒神颗粒加芒硝保留灌肠对 C 型肝性脑病疗效显著, 其疗效突出表现在对 C 型肝性脑病的酸碱、电解质失衡的修复方面, 进一步验证了从肺论治肝性脑病的科学性。

关键词 六味醒神颗粒; 芒硝; 保留灌肠; C 型肝性脑病; 临床疗效; 酸碱失衡

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)不是一个独立的疾病,是在各种肝脏基础疾病如急、慢性肝炎、肝衰竭、肝硬化基础上并发的、以代谢紊乱为病理基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征,是终末期肝病的死亡原因之一^[1]。目前西医以祛除诱因,减少氨的生成,促进氨排泄,积极治疗原发疾病,纠正水电解质失衡等治疗为主。现代医学认为,肝性脑病虽然归属于消化系统疾病,但其发病机制还受到神经系统的支配与调节,形成了“肝-肠-脑轴”有机整体的发病学说^[2]。笔者团队经过前期研究,结合“肝-肠-脑轴”理论,更新了“通腑开窍”法治疗 HE 的重要理念,改良了中医大黄煎剂保留灌肠技术,应用于临床,疗效显著^[3],但 HE 的远期生存质量仍无法改善,亟需寻找新的技术突破点。笔者团队在肝衰竭“毒邪-毒浊”致病学说的启发下,提出肝性脑病“浊毒致病”学说,并根据肝性脑病的疾病进程将其分为 4 个步骤依次防治,构建了肝性脑病“四步曲”防治策略^[4],其代表方剂六

味醒神颗粒治疗 A 型肝性脑病及轻微型肝性脑病,疗效确切^[5]。现将六味醒神颗粒加芒硝保留灌肠治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期并发的 C 型肝性脑病临床研究报道如下。

1 临床资料

1.1 病例来源 选择 2019 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 31 日间于广西中医药大学第一附属医院肝病科住院的符合纳入标准的 177 例 HE 患者,按随机数字表法分为 A 组、B 组和 C 组。A 组中男 42 例,女 17 例;平均年龄(49.33±6.67)岁;平均病程(6.31±1.91)年。B 组中男 40 例,女 19 例;平均年龄(48.23±6.17)岁;平均病程(6.25±1.88)年。C 组中男 45 例,女 14 例;平均年龄(49.98±7.16)岁;平均病程(6.84±2.13)年。三组患者的性别、年龄、病程经比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究已经由广西中医药大学第一附属医院伦理学委员会批准(伦理审批号:2019-021-02)。

1.2 纳入标准 慢性乙型肝炎的诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》^[6],肝硬化的诊断标准参考《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[1],并符合其分级标准中的 HE2~HE3, Child-Pugh 肝功能分级为 B 级、C 级,同时数字连接试验(NCT)和数字符号试验(DST)必须 1 项或 1 项以上异常。

※基金项目 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No. 国中医药人教函[2022]1 号);国家自然科学基金地区基金(No. 82060848)

▲通信作者 石清兰,女,医学博士,主任医师。研究方向:重症肝病的中医药防治。E-mail: bshiqinglan@163.com

•作者单位 1. 广西中医药大学第一附属医院(广西 南宁 530023); 2. 广西中医药大学(广西 南宁 530222)

1.3 排除标准 伴随严重心、肺、脑、肾疾病者;患有听力障碍者;体温在 37.5 °C 以上者;患有酒精性肝硬化且仍继续酗酒者;有精神系统疾病者;未签署知情同意书的患者^[7]。

1.4 具体治疗方案 三组均采用西医综合治疗措施,包括卧床休息、低蛋白饮食、纠正水电解质及酸碱平衡紊乱、抗感染、促进血氨代谢等。三组均每日灌肠 1 次,7 d 为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

1.4.1 A 组 予乳果糖常规灌肠:取乳果糖口服液(杜密克)45 mL 加入无菌蒸馏水 155 mL 中,配成 22.5% 乳果糖灌肠液 200 mL,应用时将灌肠液加温至 37~40 °C,高位保留灌肠^[8]。

1.4.2 B 组 予大黄煎剂保留灌肠:大黄煎剂(由大黄、乌梅各 30 g 组成)由广西中医药大学第一附属医院药剂科煎制成每瓶 200 mL 的灌肠液备用。关键技术参照前期正交设计筛选结果^[9],其中灌肠药液温度为 37~40 °C,插管深度为 30 cm,灌肠后取右侧卧位,肠道保留灌肠液时间为 120 min。

1.4.3 C 组 予六味醒神颗粒加芒硝保留灌肠:六味醒神颗粒加芒硝(药物组成:白术 15 g,茯神 20 g,石菖蒲 20 g,胆南星 5 g,枇杷叶 15g,法半夏 10 g,芒硝 15 g)由广西中医药大学第一附属医院药剂科煎制成每瓶 200 mL 的灌肠液备用。灌肠技术要点参考 B 组。

1.5 观察指标 ①各组患者治疗后的苏醒时间、苏醒后数字连接试验(NCT)时间。②不同组别患者治疗前及治疗后的血氨水平。血氨正常值参考范围:18~72 μmol/L。③各组患者治疗前及治疗后的肝功能指标:采用全自动生化分析仪(日立 7180 型)测定血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、γ-谷氨酰转氨酶(GGT)水平及凝血酶原时间(PT)。正常值参考范围:AST 为 15~40 U/L,ALT 为 9~40 U/L,TBIL 为 1.00~23.00 μmol/L,PT 为 10~15 s。④各组患者治疗前及治疗后的血气分析指标:采用血气生化分析仪(i15 型)检测 PH、PaCO₂、PaO₂、SaO₂。正常值参考范围:PH 为 7.350~7.450;PaCO₂ 为 35.0~45.0 mmHg;PaO₂ 为 80~105 mmHg;SaO₂ 为 92%~99%。⑤各组患者治疗前、后的电解质指标:采用全自动生化分析仪(日立 7600-020ISE)检测 K、Na、Cl。正常值参考范围:K 为 3.5~5.5 mmol/L;Na 为 137~147 mmol/L;Cl 为 99~110 mmol/L。⑥比较各组疗效:临床疗效评估根据《中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年,重庆)》^[10]制定。显效:意识清晰,

临床症状均基本消失,血氨恢复至正常水平;有效:临床症状有所缓解,血氨水平明显下降;无效:临床症状及血氨水平无明显改变,且出现加重趋势。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%

1.6 统计学分析 采用 SPSS 23.0 进行统计运算,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,如方差齐时,组间比较采用 *t* 检验,如方差不齐时,组间比较采用 *F* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者苏醒时间、NCT 时间比较 三组患者的苏醒时间、NCT 时间对比,B 组与 C 组所需时间比 A 组短(*P*<0.05 或 *P*<0.01),且 C 组所需时间明显短于 B 组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 三组患者苏醒时间、NCT 时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	苏醒时间(h)	NCT 时间(s)
A 组	59	35.42±4.44	64.51±5.92
B 组	59	33.83±2.51*	62.20±4.73 [#]
C 组	59	32.52±3.62 ^{#△}	60.33±3.86 ^{#△}

注:与 A 组比较,**P*<0.05,[#]*P*<0.01;与 B 组比较,[△]*P*<0.05

2.2 三组患者血氨水平比较 治疗后,三组患者的血氨水平均明显低于治疗前(*P*<0.01),C 组与 B 组血氨水平均低于 A 组(*P*<0.05),但治疗后 C 组与 B 组比较无明显差异(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 三组患者治疗前后血氨水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A 组	59	215.16±33.17	158.19±22.17 [#]
B 组	59	226.18±35.46	150.05±11.34 ^{#*}
C 组	59	220.56±30.87	148.99±15.61 ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#]*P*<0.01;与 A 组比较,**P*<0.05

2.3 三组患者肝功能水平比较 治疗后,三组患者的 AST、ALT、TBIL、PT 水平显著降低(*P*<0.01),B 组与 C 组的 AST、ALT、TBIL、PT 水平低于 A 组(*P*<0.01),且 C 组低于 B 组(*P*<0.01)。见表 3。

2.4 三组患者血气分析指标比较 治疗后,三组患者 PH 降低(*P*<0.05),PaCO₂、PaO₂、SaO₂ 升高,且 C 组患者较 A 组、B 组改善更明显(*P*<0.01),而 A、B 两组间无明显差异(*P*>0.05)。见表 4。

2.5 三组患者治疗前后电解质指标比较 治疗后,三组患者的血清钾、钠、氯离子水平均较治疗前上升(*P*<0.01),C 组较 A、B 两组显著升高(*P*<0.01),而 A、B 两组间比较无统计学差异(*P*>0.05)。见表 5。

表 3 三组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	PT(s)
A组	59	治疗前	85.20±11.35	114.52±13.95	90.81±18.63	20.55±3.85
		治疗后	62.64±8.90 [#]	85.30±12.60 [#]	75.38±15.40 [#]	18.44±3.58 [#]
B组	59	治疗前	81.56±8.46	111.60±25.78	94.53±10.87	21.23±6.34
		治疗后	55.36±5.92 ^{**}	73.63±11.61 ^{**}	68.68±3.95 ^{**}	16.67±2.26 ^{**}
C组	59	治疗前	90.73±12.68	124.41±23.95	100.83±10.43	19.13±5.77
		治疗后	34.87±4.53 ^{**△}	44.82±6.84 ^{**△}	65.21±7.96 ^{**△}	15.22±2.86 ^{**△}

注:与同组治疗前比较,[#]P<0.01;与A组比较,^{*}P<0.01;与B组比较,[△]P<0.01

表 4 三组患者治疗前后血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PH	SaO ₂ (%)
A组	59	治疗前	78.45±9.57	33.78±1.53	7.52±0.06	85.73±8.26
		治疗后	88.86±15.35 [#]	37.43±2.96 [#]	7.48±0.02 [#]	90.76±9.02 [#]
B组	59	治疗前	75.49±8.48	34.30±1.57	7.54±0.05	84.08±14.45
		治疗后	93.27±13.49 [#]	37.11±2.33 [#]	7.49±0.05 [#]	92.66±6.92 [#]
C组	59	治疗前	79.42±11.08	33.82±2.42	7.55±0.07	85.44±10.41
		治疗后	107.46±35.92 ^{**△}	38.65±1.84 ^{**△}	7.38±0.03 ^{**△}	97.25±1.83 ^{**△}

注:与同组治疗前比较,[#]P<0.01;与A组比较,^{*}P<0.01;与B组比较,[△]P<0.01

表 5 三组患者治疗前后电解质指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	时间	钾	钠	氯
A组	59	治疗前	2.75±0.84	126.75±7.59	88.45±10.42
		治疗后	3.24±0.45 [#]	132.44±8.47 [#]	95.66±9.48 [#]
B组	59	治疗前	2.89±0.51	124.49±10.58	90.53±8.56
		治疗后	3.35±0.68 [#]	133.53±9.36 [#]	96.35±9.09 [#]
C组	59	治疗前	2.79±0.74	124.93±7.84	87.04±12.96
		治疗后	3.89±0.42 ^{**△}	140.58±6.49 ^{**△}	101.82±11.94 ^{**△}

注:与同组治疗前比较,[#]P<0.01;与A组比较,^{*}P<0.01;与B组比较,[△]P<0.01

2.6 三组临床疗效比较 治疗后C组总有效率为93.22%,高于B组(83.05%)和A组(71.19%),差异有统计学意义(P<0.05),而A组与B组之间比较无统计学差异(P>0.05)。见表6。

表 6 三组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
A组	59	18(30.51)	24(40.68)	17(28.81)	42(71.19)
B组	59	27(45.76)	22(37.29)	10(16.95)	49(83.05)
C组	59	29(49.15)	26(44.07)	4(6.78)	55(93.22) ^{*△}

注:与A组比较,^{*}P<0.05;与B组比较,[△]P<0.05

3 讨论

HE发病与心、脑、肝、胆、脾、胃诸脏失调密切相关,其发生及疾病进展受湿、痰、瘀、热诸邪的影响。乙肝肝硬化并发的C型肝性脑病主要病机为肝脏久病,肝失疏泄,横逆犯脾,脾虚失运,湿浊内生,酿湿生痰,“脾为生痰之源,肺为贮痰之器”,痰浊阻滞脾肺气

机,致肺失宣肃,影响与之相表里之腑(大肠)的气机升降,日久腑气化热酿毒,虚、痰、毒(热)相互胶着^[11],互为因果,上蒙清窍,元神失养而致意识障碍、行为异常及昏迷。痰浊上蒙心神脑窍是致病关键,肺与大肠肃降失常是其病机中重要的一环^[12]。治宜健脾化痰,清肺通腑,醒神开窍,治疗关键在于祛痰。

六味醒神颗粒是笔者团队研发的一个治疗HE的临床经验效方。方中石菖蒲归心、胃经,有化湿和胃,开窍豁痰,醒神益智之功;胆南星归肺、肝、脾经,可清热化痰、息风定惊,两药相合共为君药,契合肝性脑病痰蒙心窍的主要病机。佐以白术、茯苓以达健脾祛痰安神之效;枇杷叶清泻肺热、止咳化痰,以克肝气之盛;法半夏燥湿化痰兼有降逆之功,既可增强君药祛痰醒神之力,又可调节脾胃升降之机。诸药合用,共奏化痰开窍、腑病脏治之功。该方加芒硝并以保留灌肠为法,体现通腑开窍之意。实验研究^[13]表明,六味醒神颗粒可改善轻微型肝性脑病大鼠神经生理功能,同时保护血脑屏障;临床研究^[5]证实,该方能调节轻微型肝性脑病(MHE)肠道菌群,降低血氨和内毒素水平,纠正HE。李晨等^[14]临床研究表明,失代偿期肝硬化患者血气的变化中酸碱失衡以碱中毒最为常见,且以呼吸性碱中毒为主,代谢性碱中毒为辅,多数病例为呼吸性碱中毒合并代谢性碱中毒、代谢性酸中毒的混合型酸碱失衡。C型肝性脑病呼吸性碱中毒的产生与肝硬化时对孕酮等雌激素灭活减低,孕酮等雌激素刺激呼吸中枢,引起过度通气;HE时血氨明显增高,

并且血氨增高时脑组织对氧利用障碍,从而直接和间接导致过度通气;肝硬化失代偿期病人常合并有腹水,应用大剂量排钾利尿剂可导致低钾血症,从而使细胞内酸中毒,导致慢性过度通气等多方面因素有关^[15]。C 型肝性脑病的低氧血症与肝硬化肺内分流、门肺分流相关。由此可见,C 型肝性脑病与肺通气功能失调密切相关。而现代医学中肺通气的生理基础与中医“肺气宣降”的部分功能相类似。受此启示,笔者团队大胆推测,肺之宣降功能在 HE 发病中起关键作用,认为 HE 的主病位在心、脑,始发于肝,涉及肺、脾、肾等脏,其病因病机与肝失疏泄、肺失宣降、肾失气化、脾失健运、心脉痹阻相关,致“湿”“痰”“痰”“虚”由内而生,日久蕴生浊邪,浊毒上扰神明或闭阻清窍,发为 HE,此即 HE 的“浊毒致病”学说。六味醒神颗粒用枇杷叶清肺以平肝木体现了治疗 HE 应重视肺气宣降的学术观点。但六味醒神颗粒对显性肝性脑病(OHE)的疗效及其用药方式等还有待进一步探讨。

笔者团队之前将六味醒神颗粒用于治疗 MHE,给药方式是口服,口服颗粒经脾胃吸收后作用于心脑血管而发挥作用,乃是因为 MHE 病情轻,患者神志清楚,口服药即可奏效。在 OHE 阶段,患者病情重,神志不清,不能自主口服汤药,故将给药方式改为保留灌肠。现代基础研究表明,芒硝主要有效成分为水硫酸钠,可以升高肠腔渗透压,阻止水分被肠腔内吸收,有抗感染、抗病毒的作用^[16];将芒硝敷脐治疗艾滋病合并肝损伤患者,能改善患者肝功能和临床症状,缩短腹胀等并发症改善的时间^[17]。其抗感染作用与降低炎症因子 IL-6、IL-10、TNF- α 有关^[18]。本研究于六味醒神颗粒中加入芒硝,其性味咸、苦、寒,归胃、大肠经,有泄热润燥之功,乃取中医“肺与大肠相表里”之理,芒硝清肠内燥热,肠热去而肺气清,与清肺热的枇杷叶表里同治,可助肺脏恢复其宣降、通调水道之功,清浊毒而痰热无以为结,水道通而湿浊自去,从源头上遏制“浊”“毒”的生成,起到防治 OHE 的作用。本研究结果表明,治疗后三组患者肝功能、血浆氨、血气分析指标、电解质指标等均较治疗前好转,然而在改善血气分析指标及电解质指标方面,A 组与 B 组间对比,差异无统计学意义,而 C 组在维持酸碱、电解质平衡方面优于前两者,且最终临床疗效及对肝功能水平的改善及在缩短苏醒时间、NCT 所需时间方面,亦以 C 组更为突出,这充分验证了笔者团队所提出的“浊毒致病”学说中所强调的肺失宣降是 HE 发病的首道关键

发挥。该学说不论是在 HE 的病因病机理论挖掘还是在其临床诊治策略的构建上,都值得进一步研究、推广。但由于本临床研究样本量小,故后续研究尚需多中心、大样本随机对照临床试验来验证六味醒神颗粒加芒硝保留灌肠对 C 型肝性脑病的好转率、病死率、远期生存质量的影响。

参考文献

- [1]徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化肝性脑病诊疗指南[J].西南医科大学学报,2018,41(6):477-490.
- [2]MACPHERSON A J, HEIKENWALDER M, GANAL-VONARBURG S C. The liver at the nexus of host-microbial interactions[J]. Cell Host Microbe, 2016, 20(5): 561-571.
- [3]周学寻,曾胜澜,严惠萍,等.大黄煎剂保留灌肠辅助治疗肝性脑病的临床观察[J].广西中医药大学学报,2022,25(1):12-16.
- [4]石清兰,黄祖鸿,柏文婕,等.肝性脑病“四步曲”防治策略的构建与实践[J].中西医结合肝病杂志,2023,33(2):166-168.
- [5]马玉珍,毛德文,覃艳新,等.六味醒神颗粒治疗肝硬化轻微型肝性脑病的临床疗效及其对血氨和内毒素的影响[J].西部中医药,2021,34(5):7-10.
- [6]王贵强,王福生,成一军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [7]刘亚爽.癫狂梦醒汤联合心理干预治疗轻微型肝性脑病临床研究[J].山东中医杂志,2017,36(4):297-299,303.
- [8]龙富立,毛德文,黄古叶,等.优化中药保留灌肠技术治疗肝性脑病多中心临床研究[J].新中医,2012,44(2):59-61.
- [9]毛德文,邱华,黄古叶,等.正交设计筛选大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病最佳方案[J].传染病信息,2010,23(5):293-295.
- [10]中华医学会肝病学分会.中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年,重庆)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):81-93.
- [11]钱斐,薛博瑜,王培,等.薛博瑜治疗肝性脑病五法[J].中华中医药杂志 2020,35(4):1817-1820.
- [12]王明刚,王娜,毛德文,等.轻微型肝性脑病中医病因病机探析[J].现代中医药 2017,37(2):55-57.
- [13]王明刚,毛德文,王娜,等.六味醒神颗粒调控轻微型肝性脑病大鼠血脑屏障通透性的实验研究[J].时珍国医国药,2016,27(7):1619-1621.
- [14]李晨,王慧芬,闫伟伟.慢性肝衰竭和失代偿肝硬化患者血气分析的变化[J].实用肝脏病杂志,2009,12(6):430-431,434.
- [15]古训东.育阴利水膏治疗肝肾阴虚型肝硬化难治性腹水电解质紊乱与酸碱失衡的临床研究[D].南宁:广西中医药大学,2018.
- [16]OLAOLU O O, ISAAC O D, AKEEM L T. Positioning the umbilicus in african newborns with large anterior abdominal wall defects[J].J Indian Assoc Pediatr Surg, 2018, 23(3): 127-130.
- [17]徐满琴,胡新亚.芒硝敷脐对艾滋病合并肝损伤患者的临床影响[J].护理实践与研究,2020,17(2):153-155.
- [18]陈萌,丛军,李甫,等.芒硝外敷对 ERCP 术后急性胰腺炎模型大鼠的防治作用及其机制研究[J].上海中医药杂志,2020,54(S1):162-166.

(收稿日期:2022-11-17)

(本文编辑:蒋艺芬)