

浅析白术、黄芪、鳖甲三药配伍治疗肝硬化低蛋白性腹水的机理及医案1则

胡红飞

湖北中医药大学, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年5月31日; 录用日期: 2023年7月20日; 发布日期: 2023年7月31日

摘要

肝硬化失代偿期会出现门脉高压性腹水和低白蛋白型腹水, 而后者的治疗主要通过输注人血白蛋白, 只能短期维持, 有一定的局限性, 且价格高昂, 对于经济条件较差的患者, 寻求中医治疗或为更好的选择。本文从中医药理论及现代药理学两个方向论述以黄芪、白术、鳖甲为君的方药治疗肝硬化低白蛋白型腹水, 并分享经验以期为疾病的治疗提供新的思路。

关键词

肝硬化, 腹水, 低白蛋白血症, 中药

Analysis of the Mechanism and a Medical Case of the Combination of *Atractylodes macrocephala*, *Astragalus membranaceus*, and Turtle Carapace in the Treatment of Low Protein Ascites in Liver Cirrhosis

Hongfei Hu

Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: May 31st, 2023; accepted: Jul. 20th, 2023; published: Jul. 31st, 2023

Abstract

Portal hypertensive ascites and hypoalbuminemia ascites can occur in the decompensated stage of

liver cirrhosis. And the latter is mainly through the infusion of human serum albumin, which can only be maintained for a short time, with certain limitations and high prices. For patients with poor economic conditions, seeking traditional Chinese medicine treatment may be a better choice. This article discusses the prescription of *Astragalus membranaceus*, *Atractylodes macrocephala* and turtle carapace in the treatment of hypoalbuminemic ascites of liver cirrhosis from the two directions of traditional Chinese medicine theory and modern pharmacology, and shares the experience in order to provide new ideas for the treatment of the disease.

Keywords

Liver Cirrhosis, Ascites, Hypoalbuminemia, Chinese Herbal

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝硬化病理以肝脏弥漫性肝纤维化、再生结节和假小叶形成为特点，是各种慢性肝病发展的晚期阶段。临床表现有乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、黄疸、出血等[1]。在中国，慢性 HBV 和 HCV 感染，饮酒和寄生虫感染是肝硬化的最主要原因，我国肝硬化患者中约 60% 由慢性乙型病毒性肝炎引起，而肝硬化患者中超过 70% 可检测到 HBsAg (乙肝表面抗原) 阳性[2]。近几十年来因为疫苗的普及和抗病毒药物的研发，我国因慢性乙型病毒性肝炎导致的肝硬化发生率明显下降。肝硬化代偿期无明显临床症状，失代偿期以门静脉高压和肝功能严重损伤为特征，患者常因并发腹水、消化道出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征和癌变等导致多脏器功能衰竭而死亡[3]。肝硬化的发病机制尚不十分明确，目前认为肝星状细胞的活化是肝硬化发生的中心环节，受损的肝细胞释放的活性氧和细胞因子(如肿瘤坏死 TNF- α 、TGF- β) 可诱导肝星状细胞活化，其中 TNF- α 即可促进肝纤维化也可抑制肝纤维化，白细胞介素也在肝硬化的发生发展过程中起到重要作用[4]。而肝硬化腹水的形成因素有：门脉高压、低白蛋白血症、淋巴回流受阻、血管活性物质分泌增多或活性增强等，多种因素联合作用形成腹水[4]。肝硬化腹水的治疗主要有：利尿、腹腔穿刺放腹水、补充人血白蛋白、tips 手术(经静脉肝内门-体静脉支架分流术)、肝移植等[4]。而对于顽固性腹水患者利尿剂和腹腔穿刺放腹水只能暂时缓解症状，tips 手术容易并发肝性脑病[5]，肝移植手术则面临费用高昂、配型困难、术后免疫排斥等困难[6]。补充白蛋白虽直接有效，却费用较高，对于过敏患者不适用，也无法长期维持。所以对于肝硬化引起的低蛋白性腹水，中医药治疗也有着独特的优势。笔者分别从中医和现代药理学总结黄芪、白术、鳖甲对肝硬化低白蛋白型腹水治疗的机理并分享临床跟师典型医案 1 则。

2. 中医对肝硬化腹水的认识

肝硬化腹水属于祖国医学“腹胀”范畴，主要表现为腹部胀满、皮肤色黄、腹部青筋暴露等。《灵枢·刺节真邪》有云：“血道不通……此病荣然有水也。”，对腹水形成原因作了诠释。《素问·至真要大论》中：“诸腹胀大，皆属于热”、“诸病水液，澄澈清冷，皆属于寒”，认为鼓胀的病机有寒热之分[7]，《金匱要略·水气病脉证并治》言“血不利则为水”，认为腹水的形成是因为血瘀导致。现代中医理论认为鼓胀之发病机理为本虚标实，虚实夹杂。初期实证居多，治以祛邪，并根据病邪种类不同

可分别选用理气、活血、利水之法。到后期久病伤及正气,表现为正虚邪实,治以扶正祛邪,根据正虚种类不同,施以温阳或滋阴之法,同时兼顾祛邪[8]。本病病位在肝、脾、肾,肝失疏泄,脾失健运,肾失气化是形成鼓胀的关键病机。气滞、血瘀、水停是形成鼓胀的基本病理因素;其病理性质为本虚标实,正邪交争。虚为肝脾肾亏虚,或阳气衰微,或阴血不足。实多指邪实,常气、血、水、毒互结。主要证型有:气滞水停、脾虚水停、湿热水停、血瘀水停、脾肾阳虚水停和肝肾阴虚水停[9]。

3. 三药治疗肝硬化腹水的中医理论基础

在临床跟师过程中发现肝硬化低蛋白性腹水临床表现除腹水外以乏力、纳差、下肢浮肿、大便稀溏为主。这与辨证分型中的脾虚水停证的表现十分相似。肝硬化腹水患者病机复杂,气、血、水与自身的虚证相互错杂,而白术能补气健脾、利水消肿又具有补而不滞、能守能走、气血兼顾的特性,两者相契合,因此选择白术作为君药之首[10]。《本草新编》曰:“白术,除湿消食,益气强阴,尤利腰脐之气……腰脐之气利,则气即通于膀胱,而凡感水湿之邪,俱不能留。”表明白术能通利腰腹之气使水湿之邪从膀胱排出,从而起到消除腹水的作用。

黄芪功用甚多,《神农本草经》记载:“(黄芪)味甘,微温。主痈疽,久败疮,排脓止痛,大风,癩疾,五痔,鼠瘻,补虚,小儿百病。”现代中医认为具有补气升阳、益卫固表、利水消肿、生津养血、行滞通便、托脓排毒、敛疮生肌之功效。《金匱要略·痉湿喝病》曰:“风湿,脉浮身重,汗出恶风者,防己黄芪汤主之。”吉益东洞深研《金匱要略》治疗水肿之方后指出黄芪“主治肌表之水也,故能治黄汗、盗汗、皮水,又旁治身体肿或不仁者”,说明黄芪能够有效治疗肢体水肿[11]。此外,黄芪归脾、肺经,使阳气归于肺,肺能充分发挥宣发速降、通调水道之功而利水消肿。

鳖甲味咸,性微寒,归肝、肾经。有滋阴潜阳、退热除蒸、软坚散结之功效。《本草纲目》曰:“鳖甲乃厥阴肝经血分之药,肝主血也。”《本草新编》谓:“鳖甲善能攻坚,又不损气。”鳖甲入肝经,又有软坚散结之功效,可直达肝硬化腹水之病因,同时又能滋阴潜阳,防止因肝阳上亢而出现的头晕目眩等并发症。

白术、黄芪、鳖甲三药配伍是根据肝硬化腹水的病因病机及药物的特性功效,并结合临床经验而得出,白术、黄芪生用,鳖甲促制效果最佳,可结合临床灵活运用,如患者头晕眼花、面色苍白等血虚症状较重可加当归、熟地黄、党参、大枣、阿胶。如患者失眠盗汗、五心烦热、口干欲饮等阴虚症状较重可加沙参、玉竹、百合、枸杞等。若患者畏寒肢冷、小便清长等阳虚症状较重可加杜仲、续断、菟丝子、肉苁蓉等。若患者湿邪较重出现肢体酸痛、头重如裹,可加用茯苓、陈皮、苍术、茵陈等。

4. 三药的现代药理学研究

现代药理学研究发现,白术的化学成分包括:挥发油、多糖、内酯、维生素、氨基酸、树脂等。其中有效化学成分主要有:多糖、内酯。内酯类化合物是主要的活性成分。白术多糖(AMP)也具有多种生物活性,如抗应激、增强免疫力、调节酶活性、减轻病毒引起的肝损伤等[12]。韩等通过动物研究发现白术多糖(PRAM2)对CC14所致小鼠肝损伤有一定的保护作用;其保护作用可能与其抗氧化、抑制NOS活性和NO水平以及减少自由基产生有关[13]。郭等发现PAMK(白术多糖)可以上调TLR4、MyD88、IKB α 和NF κ B的mRNA和蛋白表达水平,减轻LPS通过TLR4-MyD88-NF κ B信号通路对肝细胞的病理损伤[14]。白术内酯可以抑制癌细胞增殖,并诱导细胞凋亡,白术内酯I还能抑制LPS诱导的TNF- α 和NO(一氧化氮)的产生[12]。

黄芪具有抗肿瘤、抗炎活性、神经保护作用、免疫调节作用、抗肝毒性作用、胃肠道保护活性和防止肥胖作用。黄芪的有效成分主要包括黄酮、皂苷、多糖、氨基酸,这些成分具有免疫调节、降血糖、

抗氧化、抗炎、抗病毒等活性[15]。AS-IV(黄芪甲苷)具有多种保护神经、保护肝脏、抗癌和抗糖尿病的药理作用,这主要是由于其抗氧化、抗炎、抗凋亡的特性,以及增强免疫力、减弱癌细胞的迁移和侵袭以及改善对化疗药物的敏感性的作用[16]。TFA(黄芪类化合物总黄酮)对DMN(二甲基亚硝胺)诱导的大鼠肝硬化具有抗纤维化作用,可改善肝功能,减轻肝脏病理变化,减少胶原沉积和假肝形成。TFA的抗癌作用是通过调节PPAR γ 信号通路和与FXR(法尼醇受体)相互作用来实现的[17]。APS(黄芪多糖)具有抗应激、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、抗菌和抗衰老的活性。此外,APS可以调节血糖和免疫反应。在抗炎方面,它抑制TNF- α 、IL-2和IL-6。TNF- α 、IL-6和环氧合酶(COX)-2等许多促炎症细胞因子的释放,这些促炎因子与炎症的发病机制密切相关,它们还可以激活肝星状细胞并促进其产生,从而加速肝纤维化过程。抑制炎症反应有助于防止肝损伤和纤维化的发生和发展。前人研究表明APS可降低肝组织中促炎症细胞因子和NF- κ B的表达,实验结果证实APS具有抗炎作用。APS可预防肝纤维化,改善肝窦毛细血管,抑制HSC(肝星状细胞)分泌[18]。

鳖甲的提取物具有抗纤维化作用,有研究表明鳖甲提取物寡肽I-C-F-6在肝纤维化动物模型中具有保肝和抗纤维化作用,其机制可能与调节NF- κ B和Wnt/b-catenin通路有关,Sun等在实验中发现经过寡肽I-C-F-6处理后的肝纤维化模型大鼠肝组织内的P65、PP65和IKK-a/b蛋白(NF- κ B信号通路下游蛋白)的表达与为处理过的相比显著降低,表明寡肽I-C-F-6能够抑制NF- κ B信号转导的活化,同时经寡肽I-C-F-6处理的HSC-T6(大鼠肝星状细胞)中 β -catenin、P-GSK-3b和P-AKT(Wnt/b-catenin信号通路下游蛋白)蛋白水平与对照组相比明显降低,表明寡肽I-C-F-6抑制了Wnt/b-catenin信号转导的激活,所以鳖甲提取物寡肽I-C-F-6能通过NF- κ B和Wnt/b-catenin通路起到抗肝纤维化作用[19]。Hu等通过细胞实验发现鳖甲提取物CT6能抑制TGF- β 1诱导的HSC-T6(大鼠肝星状细胞)活化,结果显示CT6能促进Smad7(Smad7同源物重组蛋白)表达,导致Smad2和Smad3去磷酸化,抑制TGF- β 1/Smad信号通路,导致HSC-T6失活。CT6还能降低了Tgf- β 1、Tnf- α 、Il-1b、Il-6的mRNA水平,并在Tgf- β 1诱导的HSC-T6中增加Tnf- α 、Il-1b、Il-6的表达,这表明CT6可以通过抑制炎症以抑制HSC活化,从而起到抗肝纤维化作用[20]。

5. 医案一则

患者,男,55岁,2022年7月13日初诊。主诉:反复双下肢水肿6月余。现病史:患者6月前无明显诱因出双下肢水肿,曾于7月15日于我院住院治疗,予以甘草酸镁注射液护肝、补充人血白蛋白、补充电解质、呋塞米+螺内酯利尿、抗病毒治疗,症状有所好转后出院,后又出现双下肢水肿,腹部胀满不适,服用呋塞米+螺内酯后未见缓解,为求进一步诊治,遂来我院就诊。刻下症:餐后腹胀,乏力,精神不振,口干,偶有夜间发热,纳食差,大便偏稀,每日3次,小便可,纳寐差,舌淡红,边有齿痕,苔薄微黄,脉细数。既往有慢性乙型病毒性肝炎病史20余年,现口服恩替卡韦分散片,无过敏史。西医诊断:慢性乙型病毒性肝炎后肝硬化失代偿期;中医诊断:鼓胀病,气虚水停证。治以健脾益气,利水消肿。予以自拟方,其方药组成:白术20g,黄芪20g,鳖甲20g,党参15g,茯苓15g,猪苓15g,熟地10g,太子参15g,百合15g,鸡内金10g,玉竹15g,甘草10g。14剂,日1剂,水煎,分两次温服。并嘱患者低盐清淡饮食,防止水钠潴留,注意补充营养,食用高质量蛋白,可少量运动,注意休息。

二诊:自述下肢水肿较前有所改善,纳食明显改善,精神可,乏力减轻,大便可,小便多,纳寐尚可,仍有口干,餐后腹胀减轻,舌红,边有齿痕,苔薄白,脉细数。治疗以原方基础上减去熟地黄、百合,加山药10g,西洋参10g,大枣10g。继服7剂。并嘱咐患者低盐清淡饮食,防止水钠潴留,注意补充营养,食用高质量蛋白如鱼肉、鸡蛋等,少量运动,注意休息。

三诊:自述下肢水肿基本消退,口干减轻,纳食可,精神可,大便可,小便多,纳寐尚可,仍有食

后腹胀，舌红，边有齿痕，苔薄白，脉细数。治疗在二诊原方上基础减去鸡内金，猪苓、茯苓。继服 7 剂。后再复诊，症状基本稳定，继予以前方巩固治疗，随访两月，期间双下肢未见明显水肿，腹水明显消退。

按语：本案病属于鼓胀病，气虚水停证。患者老年男性，慢性乙型病毒性肝炎日久迁延不愈，形成肝硬化，肝功能受损，白蛋白低下出现下肢水肿和腹水，用西药呋塞米 + 螺内酯控制不佳，且因为经济问题无法入院治疗补充白蛋白，遂寻求中医药治疗。患者一诊时有乏力、精神不振等气虚之象，在白术、黄芪、鳖甲基础上用党参补脾益肺、生津养血，舌边齿痕为水湿内停，用茯苓、猪苓利水渗湿，口干、舌苔薄微黄为久病阴虚生热，用熟地、百合、玉竹滋阴生津，此外党参、熟地合用兼以养血，鸡内金健胃消食以缓解食后腹胀。二诊时水肿和腹水有所消退，继续以茯苓、猪苓加以巩固，此时当以益气健脾为主，遂加山药、西洋参、大枣，防止滋阴太过阴液过剩不利于消肿去熟地、百合，但仍有口干阴虚之象，遂继用玉竹。三诊患者水肿基本消退，去茯苓、猪苓，鸡内金性凉有收涩之性，久用不利于补气。

患者经中药汤剂治疗后，水肿和腹水用利尿剂基本可控，病情明显缓解。

6. 小结

肝硬化腹水患者病程缠绵日久，气、血、阴、阳均受到不同程度的耗伤，除脾气虚外，多兼有血虚、阴虚或阳虚之证，黄芪即可用于血虚萎黄也可用于气虚血滞，因此除补气外还可滋补患者久病之血虚，鳖甲兼有滋阴以治阴虚，因此白术、黄芪、鳖甲除了直达病机治疗肝硬化腹水脾虚水停证外也可治疗其兼症。此外笔者在临床跟师过程中发现，顽固性腹水多与白蛋白偏低有关，低白蛋白血症腹水患者以肝功能损伤为，肝脏形态学改变较门脉高压性腹水患者较轻，因为在多种因素联合作用下形成腹水，所以两者并无十分规范明确的区分方法，主要依靠 SAAG 来进行粗略区分。患者血清白蛋白较低、免疫力下降契合中医的正气虚弱，其表现出的乏力、精神不振、食后腹胀等症状也是气虚的表现，所以在白术、黄芪、鳖甲基础加用补气药也体现了辨证论治的特色。在口服利尿剂无法改善水肿和腹水的情况下加用中药能够有效缓解症状，这也充分体现了在西医无法解决的疑难杂症领域，中医药有着无可替代的优势。

参考文献

- [1] 秦慧清, 武旭梅. 乙型肝炎肝硬化中医证型相关研究[J]. 中国民间疗法, 2016, 24(3): 74-75.
- [2] Wang, F.S., Fan, J.G., Zhang, Z., Gao, B. and Wang, H.Y. (2014) The Global Burden of Liver Disease: The Major Impact of China. *Hepatology*, **60**, 2099-2108. <https://doi.org/10.1002/hep.27406>
- [3] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 徐京杭, 韩莹, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [4] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 21-31.
- [5] 梁和业, 高普均, 荆雪, 韩雪晶, 张晗. TIPS 临床应用现状[J]. 吉林医学, 2006, (11): 1438-1439, 1441.
- [6] 郑树森, 俞军, 张武. 肝移植在中国的发展现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(1): 2-4.
- [7] 赵强, 邢枫, 刘成海. 肝硬化腹水的中医药治疗研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4557-4559.
- [8] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 350-355.
- [9] 张声生, 王宪波, 江宇泳. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9): 1621-1626.
- [10] 戚璐, 程良斌, 徐俊, 等. 重用生白术治疗肝硬化腹水的中医理论浅析[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2456-2458.
- [11] 廖华君, 章金宝, 钟玉梅, 等. 张仲景分层次用药治疗痰饮水湿病探赜[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4149-4152.
- [12] Ruqiao, L., Yueli, C., Xuelan, Z., et al. (2020) *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*: A Review of Photochemistry,

- Pharmacokinetics and Pharmacology. *Die Pharmazie*, **75**, 42-55.
- [13] Han, B., Gao, Y., Wang, Y., *et al.* (2016) Protective Effect of a Polysaccharide from *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* on Acute Liver Injury in Mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, **87**, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.086>
- [14] Guo, S., Li, W., Chen, F., *et al.* (2021) Polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* Koidz Regulates LPS-Mediated Mouse Hepatitis through the TLR4-MyD88-NFκB Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **98**, Article 107692. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107692>
- [15] Fu, J., Wang, Z., Huang, L., *et al.* (2014) Review of the Botanical Characteristics, Phytochemistry, and Pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi). *Phytotherapy Research*, **28**, 1275-1283. <https://doi.org/10.1002/ptr.5188>
- [16] Zhang, J., Wu, C., Gao, L., *et al.* (2020) Astragaloside IV Derived from *Astragalus membranaceus*: A Research Review on the Pharmacological Effects. *Advances in Pharmacology*, **87**, 89-112. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.08.002>
- [17] Cheng, Y., Mai, J.Y., Wang, M.F., *et al.* (2017) Antifibrotic Effect of Total Flavonoids of *Astragalus radix* on Dimethylnitrosamine-Induced Liver Cirrhosis in Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **23**, 48-54. <https://doi.org/10.1007/s11655-016-2627-6>
- [18] Liu, Y.T. and Lv, W.L. (2020) Research Progress in *Astragalus membranaceus* and Its Active Components on Immune Responses in Liver Fibrosis. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 794-800. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3039-1>
- [19] Sun, H., Chen, G., Wen, B., *et al.* (2018) Oligo-Peptide I-C-F-6 Inhibits Hepatic Stellate Cell Activation and Ameliorates CCl4-Induced Liver Fibrosis by Suppressing NF-κB Signaling and Wnt/β-Catenin Signaling. *Journal of Pharmacological Sciences*, **136**, 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.01.003>
- [20] Hu, Z., You, P., Xiong, S., *et al.* (2017) *Carapax trionycis* Extracts Inhibit Fibrogenesis of Activated Hepatic Stellate Cells via TGF-β1/Smad and NFκB Signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **95**, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.011>