

中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水 有效性及安全性的 Meta 分析

孙羿帼¹, 邵家东¹, 曹敏²

(¹上海中医药大学附属龙华医院 内科, 上海 200032;

²上海中医药大学附属龙华医院 急诊科, 上海 200032)

摘要:[目的]系统评价中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水的有效性及安全性。[方法]在 PubMed、EBSCO、中国知网、维普、万方、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)中全面检索运用中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水的随机对照临床研究文献,检索时间从 2003 年 1 月 1 日~2019 年 12 月 31 日。依据 Jadad 改良法评分量表进行文献质量及文献偏倚风险评价,Meta 分析采用 Review Manger(RevMan)5.3 软件,并对结果进行亚组分析及敏感性分析。[结果]对 10 篇符合纳入标准的文献进行分析,总计肝硬化腹水患者 883 例。有关临床疗效 Meta 分析结果显示,与单纯西医治疗相比,运用中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水可显著提高临床有效率($Z=7.98, P<0.000\ 01, OR=4.21, 95\%CI\ 2.96\sim 5.99$)。不良反应主要为局部皮肤红肿瘙痒。[结论]中药敷脐联合中药保留灌肠较单纯西医治疗在治疗肝硬化腹水症状的有效率,以及体重、腹围、24 h 尿量的改善程度方面表现更优,而在改善患者肝功能、利尿方面效果不明确。该研究纳入文献质量及数量有限,中药敷脐联合中药保留灌肠的临床疗效亟待更多高质量研究进行验证。

关键词:敷脐;中药保留灌肠;肝硬化腹水;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2020.09.10

中图分类号:R256.4 文献标志码:A

Efficacy and safety of integrated umbilical compress therapy and enema treatment for liver cirrhosis: a Meta-analysis

SUN Yi-guo¹, SHAO Jia-dong¹, CAO Min²

(¹Department of Internal Medicine, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; ²Department of Emergency, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Corresponding author: SHAO Jia-dong, E-mail: shao9036@163.com

Abstract:[Objective]To evaluate the efficacy and safety of integrated umbilical compress therapy and enema treatment for liver cirrhosis. [Methods]A systematic search of clinical research regarding umbilical compress therapy and enema treatment for liver cirrhosis was conducted. This study retrieved PubMed, EBSCO, CNKI, VIP, Wan-Fang and SinoMed Data for randomized controlled trials from January 1 st 2003 to December 31 st 2019. Included studies were assessed the risk of bias according to Jadad Quality Scale. And Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. [Results]Ten RCTs involving 883 liver cirrhosis patients were included. The results of this study indicated that the effective rate of integrated umbilical compress therapy and enema treatment($OR=4.21, 95\%CI\ 2.96-5.99, P<0.000\ 01$)were higher than that in the conventional western medicine treatment. The major side effect is skin itching and swelling. [Conclusion]Integrated umbilical compress therapy and enema treatment is superior to conventional western medicine treatment alone in the effective rate, weight, and abdominal perimeter, while the effect of improving the liver function indicators and 24 hr urine remained unclear. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are required to verify above conclusion.

收稿日期:2020-06-01

基金项目:第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(No:国中医药人教发 2017)

通信作者:邵家东, E-mail: shao9036@163.com

Key words: umbilical compress therapy; enema treatment; liver cirrhosis; Meta-analysis

腹水为肝硬化失代偿期常见并发症,占住院肝硬化患者的 67.3%,是肝硬化病程的重要标志。传统利尿、穿刺引流治疗可导致电解质紊乱、肝性脑病、肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎、感染性休克等严重并发症。约 50%的代偿期肝硬化患者 10 年内会出现腹水,有肝硬化腹水的患者病死率明显高于无腹水患者,1 年死亡率大约为 15%,2 年内死亡率大约为 44%。目前,现代医学对该病仍未取得理想的治疗效果,且复发及死亡率极高^[1-2]。

中医药治疗作为替代疗法的一部分,在促进腹水消退、预防腹水复发等方面具有重要作用。现代研究普遍认为敷脐用药是一种高效的透皮给药方法,可有效促进腹水消退。因为脐部是一个凹形结构,适宜盛药;脐部皮肤菲薄,有丰富的动静脉网、淋巴,渗透性好,易于药物吸收,神经敏感性高,易于传递信息^[2-4]。中药保留灌肠对肝硬化腹水有明确的治疗作用。主要是利用肠黏膜半透膜的特性以及大面积的优势,能高效、选择地吸收和分泌。将透析液持续或间断地灌入患者结肠腔内,利用腹膜间皮细胞上水通道蛋白 1,将水分子转运入肠腔;利用灌肠手段,减少肠源性内毒素吸收;借助肠黏膜下层毛细血管血液与透析液中的离子梯度,降低门脉系统压力,缓解腹水症状。同时,随着腹腔内液体减少,肝脏调素浓度将提高,可能对自发性腹膜炎有积极的预防作用^[5]。

近年,大量中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水的临床研究相继被报道,多数研究结果认为其对于肝硬化腹水的治疗效果肯定,但在如肝功能恢复及体重、腹围、尿量情况改善等方面,不同研究结果对其评价结论不一。为了探讨及证实其在临床实践中的有效性和安全性,本文基于现有临床对照试验数据进行 Meta 分析,以期临床合理选择治疗提出可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水的临床随机对照实验,语种不限。

1.1.2 研究对象 参照相应的肝硬化诊断标准,所有患者均明确诊断为肝硬化腹水,患者年龄、性别、病例来源不限。

1.1.3 干预措施 干预组在肝硬化腹水保守治疗(保肝、利尿、营养支持、抗感染)基础上同时使用中药敷脐及中药保留灌肠,对照组仅使用肝硬化腹水保守治疗。

1.1.4 结局指标 总有效率、体重、腹围改善情况,肝功能(ALT、AST、ALB、TB)、24 h 尿量及不良反应记录。

1.2 排除标准

①重复检出或发表的文献;②非随机对照实验;③基础实验;④文献综述、个案报道。

1.3 检索策略

在中国知网、维普、万方、中国生物医学文献服务系统中检索运用中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水的随机对照临床研究文献,以“灌肠”、“肝硬化”和“腹水”为关键词,检索时间从 2003 年 1 月 1 日~2019 年 12 月 31 日。

在 PubMed、EBSCO 中检索运用中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水的随机对照临床研究文献,以“enema”、“liver cirrhosis”为关键词,检索时间从 2003 年 1 月 1 日~2019 年 12 月 31 日。

1.4 文献筛选与质量评价

2 位作者独立检索文献,根据纳入和排除标准对文献进行筛选,然后提取数据并同时同时对文献质量进行评分,过程中如遇分歧,2 人讨论后不能达成共识的,交由第三方协助判断。具体筛选流程严格遵循 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses (PRISMA)^[6] 的相关原则。所有纳入文献依据 Jadad 改良法,进行文献质量及文献偏倚风险评价。Jadad 改良法评分量表^[7]的具体内容包括:①随机序列:产生方式是否恰当;②分配隐藏:隐藏方式是否恰当;③盲法:盲法的设计和实施是否恰当;④撤出与退出:是否有描述相关事件。前 3 个方面,恰当得 2 分,不清楚得 1 分,不恰当得 0 分;第 4 项描述了得 1 分,未描述得 0 分。总分 1~7 分,1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。

1.5 统计方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。计数资料用比值比(OR),计量资料选用均数差(MD)及其 95% CI。用 χ^2 检验进行异质性分析,在异质性检验中,当 $P \leq 0.1$ 和(或) $I^2 \geq 50\%$,认为研究间存在异质性,用随机效应模型分析;反之则用固定效应模型分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。用漏斗图分析偏倚情况。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照设定的检索策略,共检索到相关文献 112 篇。参照纳入和排除标准进一步筛选文献,最后将

10 篇符合条件的文献纳入 Meta 分析,文献筛选流程及结果见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。

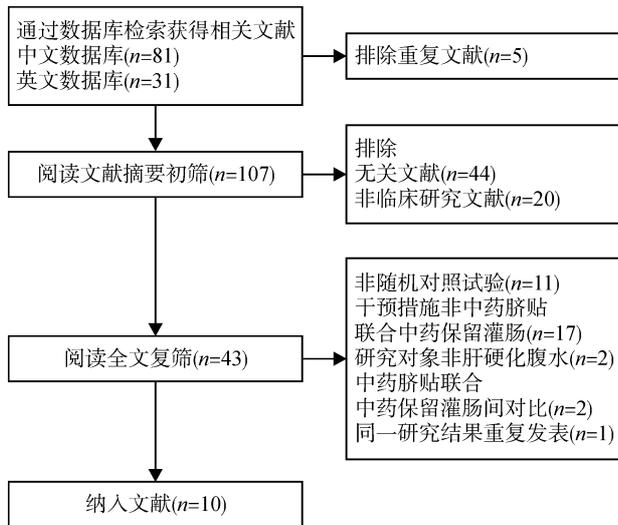


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献质量

所有纳入的文献均根据 Jadad 改良法制定的量表进行评分,结果显示 1 篇文献得 6 分,2 篇文献得 4 分,属于高质量研究;1 篇文献得 3 分,1 篇文献得 2 分,5 篇文献得 1 分,均属于低质量研究。所有文献都提到了“随机”分组,但只有 4 项研究展示了具体的随机序列产生方式,余均未有描述。所有文献都没有描述具体的分配隐藏方法,1 篇文献描述了完全一致的安慰剂,其余文献均为描述具体的盲法,或未采用盲法。仅 4 篇文献对病例的退出和脱落情况有描述。所有的研究都比较了对照组和干预组的基线情况,结果都具有可比性。除 1 项研究未描述具体疗程,余 9 项研究治疗疗程集中于 14~30 d。文献质量评价见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	例数 (T/C)	基础治疗	干预措施		疗程及治疗频次	疗程 /月	诊断标准	疗效评价标准
			实验组	对照组				
童光东等, 2008	60/60	保肝(五脂胶囊、西利宾胺), 利尿(呋塞米、安体舒通), 白蛋白 10 g qd	麝黄膏敷脐 + 中药保留灌肠	面粉敷脐 + 生理盐水灌肠	敷脐: 6~12 h qd; 肠内中药保留: 30~60 min qd	1.0	①②	⑨
毛毛等, 2014	50/50	保肝(阿拓莫兰), 利尿(呋塞米、安体舒通), 白蛋白, 抗感染, 抗病毒	甘陆散敷脐 + 中药保留灌肠	空白	敷脐: qd; 肠内中药保留: 60 min qd	1.0	③④	③
陈琳, 2014	45/45	利尿, 白蛋白, 抗病毒	消胀散敷脐 + 中药保留灌肠	空白	敷脐: 12 h qd; 肠内中药保留: 30 min qd	0.7	④	③
杨秀珍, 2013	25/20	利尿, 白蛋白, 改善循环	中药敷脐 + 灌肠法	空白	敷脐: 24 h qd; 肠内中药保留: qd	0.5	⑤	③
李晏杰等, 2015	53/53	保肝, 利尿, 限水、限钠, 白蛋白	甘遂末敷脐 + 中药保留灌肠	乳果糖灌肠	敷脐: qd; 肠内中药保留: 120 min bid	0.7	⑤	③
徐双林, 2013	42/40	保肝, 利尿, 白蛋白, 抗病毒	消胀散敷脐 + 中药保留灌肠	空白	敷脐: 12 h qd; 肠内中药保留: qd	0.7	⑤	⑩
王宇亮等, 2011	40/40	保肝(甘草酸二铵), 利尿剂(呋塞米、安体舒通), 白蛋白, 抗病毒	逐水散敷脐 + 中药保留灌肠	空白	敷脐: 12 h qd; 肠内中药保留: 30 min qd	1.0	⑥	⑩
杨阳, 2015	65/65	基础治疗(不详)	蜀椒麝香散敷脐 + 中药保留灌肠	奥曲肽 静脉滴注	敷脐: qd; 肠内中药保留: 30 min qd			⑨
董桂芬, 2015	45/45	保肝(阿拓莫兰), 利尿剂, 白蛋白	中药敷脐 + 灌肠法	空白	敷脐: qd; 肠内中药保留: 40 min qd	0.5	⑦⑧	⑪
刘光伟等, 2015	20/20	保肝, 利尿, 限水、限钠, 白蛋白, 抗感染	逐水方敷脐 + 中药保留灌肠	空白	敷脐: 30 min qd; 肠内中药保留: 20 min bid	1.0	⑥	

注: ①肝硬化中难治性腹水及肝肾综合征的定义与诊断标准^[8]; ②现代肝病治疗学^[9]; ③肝硬化中西医结合诊治方案^[10]; ④实用内科学^[11]; ⑤2010 年欧洲肝病学会肝硬化腹水实践指南^[12]; ⑥病毒性肝炎防治方案诊断标准^[13]; ⑦内科疾病诊断标准^[14]; ⑧内科学^[15]; ⑨肝硬化腹水中医疗效判定标准^[16]; ⑩中医病症诊断疗效标准^[17]; ⑪肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)^[18]。

表 2 纳入文献的 Jadad 改良评分表

文献	随机序列产生方式			分配隐藏			盲法			撤出与退出		质量 总评分
	恰当	不清楚	不恰当	恰当	不清楚	不恰当	恰当	不清楚	不恰当	描述	未描述	
童光东等,2008	2	—	—	—	1	—	2	—	—	1	—	6
毛毛等,2014	2	—	—	—	1	—	—	—	0	1	—	4
陈琳,2014	2	—	—	—	1	—	—	—	0	1	—	4
徐双林,2013	2	—	—	—	1	—	—	—	0	—	0	3
李晏杰等,2015	—	1	—	—	—	0	—	—	0	1	—	2
刘海玲,2013	—	1	—	—	—	0	—	—	0	—	0	1
王宇亮等,2011	—	1	—	—	—	0	—	—	0	—	0	1
杨阳等,2015	—	1	—	—	—	0	—	—	0	—	0	1
董桂芬,2015	—	1	—	—	—	0	—	—	0	—	0	1
刘光伟等,2015	—	1	—	—	—	0	—	—	0	—	0	1

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 对“中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水的有效率”进行分析,纳入的 10 项^[19-28]研究均为独立研究并显示了具体数据。对 10 项临床研究数据合并后进行 Meta 分析,纳入文献共累计观察肝硬化腹水患者 833 例,实验组 420 例,有效 362 例;对照组共 413 例,有效 253 例,采用 OR 为疗效合并分析统计量。10 项研究中有 4 项^[19-22]研究依据《肝硬化中西医结合诊疗方案》^[16]进行疗效评定,有 2 项^[23-24]研究参照《肝硬化腹水中医疗效判定标准》^[16],其他 4 项^[25-28]研究分别参照中医病症诊断疗效标准^[17]及肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)^[18]进行疗效评价。根据不同疗效判定标准进行亚组分析,Meta 分析结果显示各亚组:OR = 2.50,95%CI 1.37~4.55, P < 0.005; OR = 8.98,95%CI 4.89~16.48, P < 0.000 01; OR = 3.21,95%CI 1.66~6.21, P < 0.005;整体疗效:OR = 4.21,95%CI 2.96~5.99, Z = 7.98, P < 0.000 01。根据统计结果,在各亚组及整体统计中,实验组的有效率均高于对照组,且差异有统计学意义。表明中药敷脐联合中药保留灌肠,较单纯的西医治疗在治疗肝硬化腹水症状方面的总有效率具有优势。分析结果见图 2。

2.3.2 体重 3 项研究^[20-21,25]报告了体重变化,共纳入 187 例患者,各研究结果间异质性差异无统计学意义(P = 0.49, I² = 0),选用固定效应模型进行合并分析显示,实验组体重的降低优于对照组(MD = -4.53,95%CI -7.87~-1.18, P = 0.008)。结果见表 3。

2.3.3 腹围 2 项^[20-21]研究报告了体重变化,共纳入 153 例患者,各研究结果间异质性差异无统计学

意义(P = 0.57, I² = 0),选用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示实验组对体重的降低优于对照组(MD = -10.29,95%CI -13.58~-6.99, P < 0.000 01)。见表 3。

2.3.4 肝功能指标 ALT 6 项^[19-22,24-25]研究报告了反映肝细胞有无受损及严重程度的指标:ALT 的变化,共纳入 503 例患者,选用随机效应模型进行合并分析,WMD 及其可信区间为 MD = -5.11,95%CI -11.76~1.54, Z = 1.51, P = 0.13,2 组 ALT 指标的差异虽为有利结局但差异无统计学意义。且异质性检验示各研究之间的变异较大,同质性较差(P = 0.02, I² = 63%)。见表 3。

2.3.5 肝功能指标 AST 5 项^[19-22,24]研究报告了反映肝细胞有无受损及严重程度的指标:AST 的变化,共纳入 461 例患者,选用随机效应模型进行合并分析,WMD 及其可信区间为:MD = -19.66,95%CI -44.70~5.38, Z = 1.54, P = 0.12,2 组 AST 指标的差异虽为有利结局但差异无统计学意义。且异质性检验示各研究之间的变异较大,同质性较差(P < 0.000 01, I² = 95%)。结果见表 3。

2.3.6 肝功能指标白蛋白 5 项^[19-22,24]研究报告了反映肝细胞蛋白合成代谢功能的指标:白蛋白(ALB)的变化,共纳入 461 例患者,选用随机效应模型进行合并分析,WMD 及其可信区间为:MD = 3.54,95%CI 1.19~5.89, Z = 2.95, P = 0.003,2 组 ALB 指标的差异有统计学意义且为有利结局。但异质性检验示各研究之间的变异较大,同质性较差(P = 0.003, I² = 75%)。见表 3。

2.3.7 肝功能指标总胆红素 4 项^[19,21-22,24]研究报告了反映肝脏胆排泄、分泌及解毒功能的指标:总胆

红素(TB)的变化,共纳入 461 例患者,选用随机效应模型进行合并分析, WMD 及其可信区间为: $MD = -9.19, 95\% CI -15.66 \sim -2.73, Z = 2.79, P = 0.005$, 2 组 TB 指标的差异有统计学意义且为有利结局。但异质性检验示各研究之间的变异较大,同质性较差($P = 0.001, I^2 = 82\%$)。见表 3。

2.3.8 24 h 尿量 3 项^[20-21,25]研究报告了 24h 尿量的变化,共纳入 187 例患者,选用随机效应模型进行合并分析, WMD 及其可信区间为: $MD = 506.37, 95\% CI 374.00 \sim 638.73, Z = 7.50, P < 0.000 01$, 2 组 24 h 尿量指标的差异有统计学意义且为有利结局。但异质性检验示各研究之间的变异

较大,同质性较差($P = 0.13, I^2 = 51\%$)。结果见表 3、图 3。

2.3.9 安全性 3 项^[19,21,24]研究报告实验组发生不良反应,以皮肤红肿瘙痒为主,给予对症治疗后症状均缓解好转。对照组均未发生不良反应。

2.4 偏倚分析

以有效率为指标对纳入研究进行漏斗图分析,以纳入文献的治疗有效率 OR 值为横坐标,以 $SE [\log(OR)]$ 为纵坐标绘制漏斗图。漏斗图显示,纳入的 10 项研究在图中大致呈对称性分布,无明显发表偏倚。结果见图 4。

Study or Subgroup	治疗组		对照组		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
1.1.1 肝硬化中西医结合诊断方案							
李晏杰 2015	46	53	37	53	15.3%	2.84	[1.06, 7.63]
杨秀珍 2013	22	25	13	20	5.4%	3.95	[0.87, 17.99]
毛毛 2014	44	50	41	50	15.4%	1.61	[0.53, 4.92]
陈琳 2014	42	45	38	45	7.9%	2.58	[0.62, 10.69]
Subtotal (95% CI)		173		168	44.1%	2.50	[1.37, 4.55]
Total events	154		129				
Heterogeneity: $Chi^2 = 1.01, df = 3 (P = 0.80); I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 3.00 (P = 0.003)$							
1.1.2 肝硬化腹水中医疗效判定标准							
杨阳 2015	56	65	30	65	13.0%	7.26	[3.08, 17.09]
童光东 2008	43	60	11	60	9.8%	11.27	[4.76, 26.68]
Subtotal (95% CI)		125		125	22.8%	8.98	[4.89, 16.48]
Total events	99		41				
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.50, df = 1 (P = 0.48); I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 7.08 (P < 0.00001)$							
1.1.3 其他疗效标准							
刘光伟 2015	16	20	12	20	7.5%	2.67	[0.65, 10.97]
徐双林 2013	39	42	29	40	6.7%	4.93	[1.26, 19.29]
王宇亮 2011	35	40	28	40	11.0%	3.00	[0.94, 9.53]
董桂芬 2015	42	45	38	45	7.9%	2.58	[0.62, 10.69]
Subtotal (95% CI)		147		145	33.1%	3.21	[1.66, 6.21]
Total events	132		107				
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.55, df = 3 (P = 0.91); I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 3.47 (P = 0.0005)$							
Total (95% CI)		445		438	100.0%	4.21	[2.96, 5.99]
Total events	385		277				
Heterogeneity: $Chi^2 = 11.72, df = 9 (P = 0.23); I^2 = 23\%$							
Test for overall effect: $Z = 7.98 (P < 0.00001)$							
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 9.52, df = 2 (P = 0.009), I^2 = 79.0\%$							

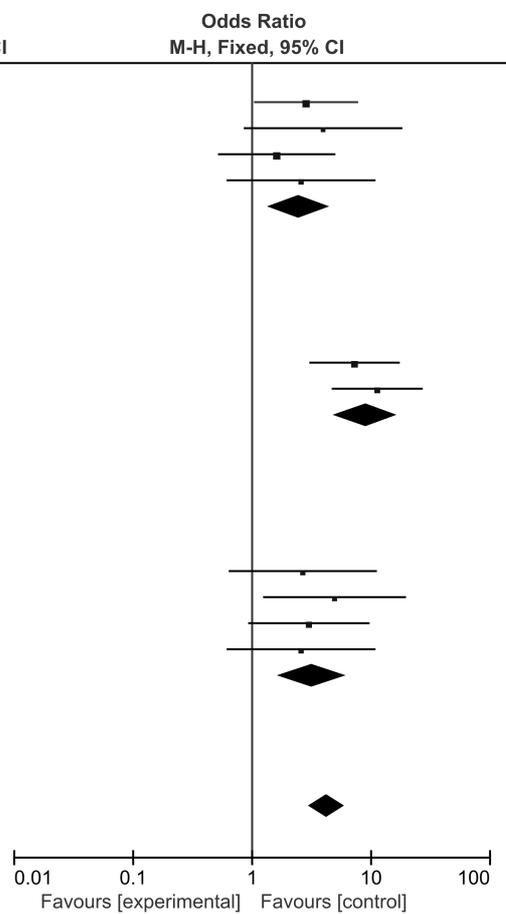


图 2 纳入的 10 篇文献中实验组与对照组的临床疗效比较的森林图

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
刘光伟 2015	1,676.7	222	20	1,115.7	446.7	22	24.6%	561.00	[350.50, 771.50]
杨秀珍 2013	1,560.56	225.83	25	981	202.47	20	41.1%	579.56	[454.22, 704.90]
毛毛 2014	1,896.1	422.5	50	1,516.4	367.2	50	34.3%	379.70	[224.54, 534.86]
Total (95% CI)			95			92	100.0%	506.37	[374.00, 638.73]
Heterogeneity: $Tau^2 = 7015.32; Chi^2 = 4.12, df = 2 (P = 0.13); I^2 = 51\%$									
Test for overall effect: $Z = 7.50 (P < 0.00001)$									

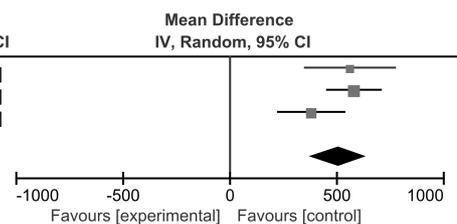


图 3 24 h 尿量的森林图

表 3 其他结局指标的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究	例数	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
			I^2	P		MD(95%CI)	P
体重	3 ^[20-21,25]	187	0	0.49	固定	-4.53(-7.87~-1.18)	0.008
腹围	2 ^[20-21]	153	0	0.57	固定	-10.29(-13.58~-6.99)	<0.000 01
ALT	6 ^[19-22,24-25]	503	63%	0.02	随机	-5.11(-11.76~1.54)	0.13
AST	5 ^[19-22,24]	461	95%	<0.000 01	随机	-19.66(-44.70~5.38)	0.12
ALB	5 ^[19-22,24]	461	75%	0.003	随机	3.54(1.19~5.89)	0.003
TB	5 ^[19-22,24]	461	82%	0.001	随机	-9.19(-15.66~-2.73)	0.005
24 h 尿量	3 ^[20-21,25]	187	51%	0.13	随机	506.37(374.00~638.73)	<0.000 01

2.5 敏感性分析

对有效率指标经过排除低质量研究,结果显示 2 个模型分析的 OR 值及其可信区间均比较接近;对临床效应指标、计量资料、计数资料分别进行了固定效应模型及随机效应模型的 Meta 分析,结果显示 2 个模型分析的 MD 及其可信区间均比较接近,提示 Meta 分析结果比较稳定。

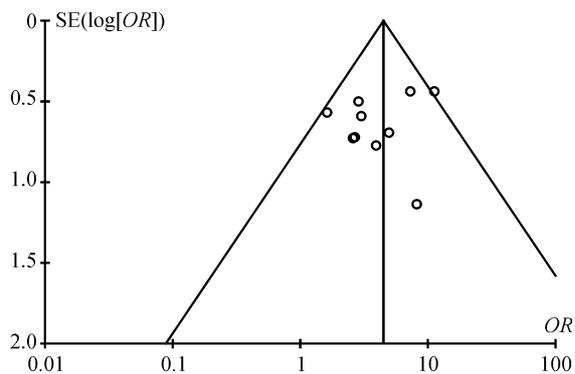


图 4 基于临床有效率的漏斗图

3 讨论

本研究纳入的临床研究文献中,采用的穴位贴敷方组成多为中药复方制剂,其成分主要包括健脾助运、化痰通络、利水消肿、破气消癥 4 大类,常用药物包括:麝香、葱白、甘遂、大黄等。贴敷频次为每日 1 次至隔日 1 次,每次贴敷保留 6~24 h。治疗疗程为 0.5~1 个月。中医传统理论中,肝硬化属于“鼓胀”病,是在肝硬变气虚血瘀基础上,引起肝脾失调,水液失衡,气血不畅,水湿停于腹所致,病性虚实夹杂,病情复杂。故在灌肠剂的选择上,常从活血化瘀、疏肝养肝、健脾益肾、化湿利水多个方面出发,常以大黄、丹参、牡蛎、赤芍、郁金、厚朴、茵陈、白术、牛膝、蒲公英、金钱草等为主要成分。

Meta 分析及亚组数据分析结果显示,中药敷脐联合中药保留灌肠较单纯西医治疗在治疗肝硬化腹

水症状的有效率,以及体重、腹围、24 h 尿量的改善程度方面表现更优。在恢复改善肝功能指标(ALT、AST、ALB、TB)、提升 24 h 尿量方面,实验组效果虽优于对照组,但组间异质性较高,可比性低。可能与研究仍存在一些重要的潜在偏倚因素,如文献质量、干预对象差异以及干预时长等相关,因此实验组干预手段对肝功能指标的改善效果尚未得到充分证据,亟待进一步研究验证。在提升尿量方面,组间异质性较高,但森林图得出 3 条 95%CI 横线不与竖线相交,表明这 3 篇研究得到的利尿效果方面差异有统计学意义。在治疗过程中,部分患者出现局部皮肤红肿瘙痒的症状,对症处理后均消失。

本研究仍有其局限性,主要体现于:①各项实验中设立的诊断标准和疗效标准不一致,这可能是造成有效性分析研究数据间异质性的主要来源;②纳入文献的质量评分不高,大部分为 1~2 分文献;③ 10 篇文献中仅 2 篇进行了远期疗效随访,中药敷脐联合中药保留灌肠治疗肝硬化腹水的远期疗效仍缺乏足够证据。因此,亟待更多大样本、高质量的随机对照临床研究的实施及报道,以取得更可靠准确的数据分析结果。

综上所述,在西药常规治疗的基础上,联合使用中药敷脐及中药保留灌肠,能对肝硬化腹水患者症状的缓解起到一定疗效,并提高患者的生活质量。但尚未有足够证据证实该治疗有改善患者肝功能、利尿的效果。不良反应主要为局部皮肤红肿瘙痒。本研究纳入文献质量及数量有限,中药敷脐联合中药保留灌肠的临床疗效亟待更多高质量的研究进行验证。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 30(10): 1847-1863.
- [2] 刘成海, 幸鹭, 朱亭亭. 乙肝肝硬化的中西医结合治疗

- 策略[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(12):973-977.
- [3] 陈珊,祝峻峰. 中药敷脐治疗肝硬化腹水的国内研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(4):110-114.
- [4] 曾贞,邢枫,赵钢,等. 中药敷脐治疗肝硬化腹水研究进展[J]. 中医外治杂志, 2009, 18(5):45-47.
- [5] 许辰,高泽立,张建表,等. 非酒精性脂肪肝进展至肝硬化的危险因素分析及预测模型构建[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(10):772-776.
- [6] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. PLoS Med, 2009, 6(7): e1000097.
- [7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]? Controlled Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [8] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. Hepatology, 1996, 23(1): 164-176.
- [9] 王吉耀. 现代肝病治疗学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 1999.
- [10] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊治方案[J]. 现代消化及介入诊疗, 2005, 10(2):119-121.
- [11] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:2003-2004.
- [12] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 53(3):397-417.
- [13] 中华医学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6):324-329.
- [14] 戴瑞鸿. 内科疾病诊断标准[M]. 上海:上海科技教育出版社, 1991:122-122.
- [15] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004.
- [16] 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 肝硬变腹水中医疗效判定标准(试行)草案[C]//中国中医药学会内科肝病专业委员会大连会议. 1993.
- [17] 陈佑邦. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:10-11.
- [18] 张育轩. 肝硬化临床诊断, 中西辨证和疗效评定标准(试行方案)[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 237-238.
- [19] 李晏杰,毛德文,黄雪霞,等. 加用甘遂末敷脐联合中药灌肠治疗肝硬化腹水的临床研究[J]. 广西中医药, 2015, 38(2):9-11.
- [20] 杨秀珍,韩立彬,沈美龙,等. 中西医结合治疗肝硬化难治性腹水疗效观察[J]. 肝脏, 2013 18(8):584-585.
- [21] 毛毛,孙永浩. 甘陆散敷脐联合大黄解毒汤保留灌肠治疗肝硬化腹水临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6):1173-1175.
- [22] 陈琳. 外敷、灌肠、辨证分型联合西药治疗乙肝后肝硬化腹水随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(8):86-88.
- [23] 杨阳,梁宝慧,林鹃. 蜀椒麝香散脐敷结合中药灌肠对肝硬化患者的外周血流动力学及对 ET, ED, NO 的影响[J]. 光明中医, 2015, 30(2):277-279.
- [24] 童光东,周大桥,贺劲松,等. 麝黄膏敷脐配合中药结肠透析治疗难治性肝硬化腹水合并氮质血症的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(9):788-792.
- [25] 刘光伟,费景兰,王春芳,等. 退黄合剂保留灌肠联合逐水方敷脐治疗肝硬化顽固性腹水临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3):662-663.
- [26] 徐双林. 中医综合疗法治疗乙肝后肝硬化腹水的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(2):14-15.
- [27] 王宇亮,党中勤,赵长普,等. 中药外敷加保留灌肠治疗肝硬化腹水 40 例[J]. 中国民间疗法, 2011, 19(1):23-24.
- [28] 董桂芬. 中药灌肠及外敷治疗肝硬化腹水疗效观察[J]. 山西中医, 2015, 31(4):41-41.