

清化痰瘀方联合易善复治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察^{*}

杨将领, 张 斌[△]

(上海中医药大学附属曙光医院肝病科, 上海 201203)

摘要: **目的** 观察清化痰瘀方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效。**方法** 将 60 例患者随机分为 2 组, 治疗组 30 例给予清化痰瘀方合多烯磷脂酰胆碱胶囊(易善复)治疗, 对照组 30 例给予易善复治疗, 2 组疗程为 6 个月。观察 2 组患者治疗前后症状的改善情况、肝功能、血脂以及肝/脾 CT 比值。2 组患者在用药治疗期间均适当加强体育锻炼及控制饮食。**结果** 治疗组总有效率为 86.7%, 对照组总有效率为 73.3%, 治疗组优于对照组($P<0.05$)。2 组治疗 6 个月后 ALT、AST、GGT、TC、HDL-C、UA、TNF、肝/脾 CT 比值的变化, 治疗组优于对照组($P<0.05$)。**结论** 清化痰瘀方治疗非酒精性脂肪性肝炎具有良好的临床疗效, 可明显改善患者中医症候、肝功能、血脂、血清尿酸、肿瘤坏死因子、肝/脾 CT 比值。

关键词: 清化痰瘀方; 非酒精性脂肪性肝炎; 中医药疗法

中图分类号: R256.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)05-0061-04

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除外酒精和其它明确的肝损害因素所致的一种与胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 疾病谱包括单纯性脂肪性肝病、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化以及脂肪性肝硬化^[1]。据估计, 全球非酒精性脂肪肝患病率为 20%~30%^[2]。我们以疏肝健脾、清化痰瘀的清化痰瘀方治疗非酒精性脂肪性肝炎的肝郁脾虚、痰湿内蕴型患者 30 例, 取得了满意的临床疗效, 现予以报道。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参考中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 2010 年修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010)》^[3]的诊断标准; 中医证候辨证参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]标准。

1.2 纳入标准

①符合非酒精性脂肪性肝炎的诊断标准; ②符合肝郁脾虚、痰湿内蕴证的中医辨证标准; ③年龄 18~65 周岁之间。

1.3 一般资料

2013 年 1 月—2014 年 6 月上海曙光医院肝病科门诊诊断为非酒精性脂肪性肝炎的患者, 根据随机分配原则将 60 例患者分为 2 组: 治疗组 30 例: 男 18 例, 女 12 例, 平均年龄(49.3 ± 14.53)岁。对照组 30 例: 男 19 例, 女 11 例, 平均年龄(48.6 ± 12.76)岁。2 组患者性别、年龄比较, $P>0.05$, 各证型具有可比性。

1.4 治疗方法

治疗组予中药清化痰瘀方。组方为: 柴胡 15g, 佛手 12g, 黄芩 9g, 青皮 9g, 陈皮 9g, 浙贝母 9g, 白芥子 6g, 茯苓 15g, 炒白术 15g, 丹参 10g, 郁金 9g, 生山楂 15g, 生甘草 6g。每日 1 剂, 每次 200mL, 每日 2 次, 口服。对照组和治疗组均给予多烯磷脂酰胆碱胶囊(易善复, 赛诺菲制药公司生产, 批准文号: 国药准字 H20059010), 每次 456mg, 每日 3 次。

2 组病人在饮食控制及适当运动的基础上服药, 疗程 6 个月。

1.5 观察项目

①治疗前后的症状及体征变化状况; ②治疗前

^{*} 基金项目: 上海市卫生局中医药科研项目(2012L023A)

收稿日期: 2015-08-03

作者简介: 杨将领(1985-), 女, 云南大理人, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合防治慢性肝病。

[△]通信作者: 张斌, E-mail: zhangbsh@126.com

后 ALT、AST、GGT 变化状况;③治疗前后 TC、TG、HDL-C、LDL-C 变化状况;④治疗前后游离脂肪酸(FFA)、空腹胰岛素(Ins)、血清尿酸(UA)、肿瘤坏死因子(TNF)的变化状况。⑤治疗前后肝/脾 CT 比值变化状况。

1.6 疗效标准

参照中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会修订的非酒精性脂肪性肝病诊疗标准^[3]以及《中医病证诊断疗效标准》^[4]。临床治愈:临床症状及体征消失,肝功能、血脂恢复正常,肝/脾 CT 比值>1;显效:临床症状及体征明显改善,肝/脾 CT 比值改善 1 个等级,肝功能、血脂恢复正常或各项指标下降>50%;有效:临床症状及体征改善,肝/脾 CT 比值有所改善或无变化,肝功能、血脂未恢复正常,但各项指标下降≥20%;无效:临床症状、体征无改善或加重,肝/脾 CT 比值无变化,肝功能、血脂无改善或加重。

1.7 统计学方法

实验数据采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,计量资料用均数±标准差进行描述,并做资料的正态性检验,对于正态分布或近似正态分布资料,两组比较用独立样本 *t* 检验,同一组治疗前后比较用配对样本 *t* 检验,非正态分布用 Kruskal-Wallis 非参数检验。对于计数资料,采用率或构成比进行描述,采用 χ^2 检验,或用秩和检验这类非参数检验方法进行分析。 $P<0.05$ 为差异显著, $P<0.01$ 为差异极显著。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较

治疗组总有效率为 86.7%,对照组总有效率为 73.3%,2 组比较 $P<0.05$,治疗组总有效率优于对照组。结果见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率/%	统计量
治疗组	30	6	12	8	4	86.7	$Z=2.019$
对照组	30	3	7	12	8	73.3	$P=0.043$

2.2 2 组主要中医症状疗效比较

2 组主要症状胁下闷胀、肝区疼痛、多痰、纳差、便溏比较,经统计学处理 $P<0.05$,治疗组主要症状

改善均优于对照组。结果见表 2。

表 2 2 组主要中医症状疗效比较

	组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%	<i>P</i>
胁下闷胀	治疗组	22	12	6	2	2	90.9	0.046
	对照组	20	5	7	4	4	80.0	
肝区疼痛	治疗组	18	8	5	3	2	88.9	0.040
	对照组	17	3	3	7	4	76.5	
多痰	治疗组	22	6	11	3	2	90.9	0.008
	对照组	21	2	5	9	5	76.2	
纳差	治疗组	19	8	6	3	2	89.5	0.042
	对照组	17	3	4	5	5	70.6	
便溏	治疗组	28	11	9	6	2	92.9	0.008
	对照组	29	4	8	10	7	75.9	

2.3 2 组治疗前后肝功能变化情况

治疗前后比较:治疗组和对照组 ALT 均明显改善($P<0.01$);治疗组 AST、GGT 改善($P<0.05$),对照组 AST、GGT 改善不明显($P>0.05$);治疗后 2 组 ALT、AST、GGT 比较($P<0.05$),治疗组优于对照组。见表 3。

表 3 治疗前后 2 组肝功能测定结果比较($\bar{x}\pm s$, IU/L)

组别		ALT	AST	GGT
治疗组 (<i>n</i> =30)	治疗前	76.10±14.09	38.17±13.49	55.50±53.66
	治疗后	29.23±15.99** [△]	29.97±9.70* [△]	45.93±38.84* [△]
对照组 (<i>n</i> =30)	治疗前	74.68±16.42	37.62±12.89	53.68±49.57
	治疗后	37.21±15.75**	31.55±11.23	50.07±36.21

注:与治疗前比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较:[△] $P<0.05$

2.4 2 组治疗前后血脂变化情况

治疗前后比较,治疗组 TG 改善明显($P<0.01$),对照组有改善($P<0.05$),治疗组 TC 改善明显($P<0.01$),治疗组 HDL-C 有改善($P<0.05$),两组治疗后比较,TC、HDL-C 差异显著($P<0.05$),说明 TC、HDL-C 的改善治疗组优于对照组。结果见表 4。

2.5 2 组治疗前后 FFA、Ins、UA、TNF 的变化情况

FFA、Ins 2 组治疗前后及 2 组治疗后比较均没有显著差异($P>0.05$)。治疗前后比较:治疗组 UA、TNF 明显改善($P<0.01$);2 组治疗后 UA、TNF 比较($P<0.05$),说明治疗组优于对照组。结果见表 5。

表 4 治疗前后 2 组血脂测定四项结果比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别		TG	TC	HDL-C	LDL-C
治疗组(n=30)	治疗前	3.09±1.17	7.15±1.62	0.37±0.45	3.06±1.03
	治疗后	1.43±0.64**	4.31±0.47** [△]	1.32±0.79* [△]	3.06±0.81
对照组(n=30)	治疗前	2.87±1.01	6.84±1.79	0.41±0.53	3.11±0.97
	治疗后	1.72±0.79*	5.57±0.93	0.82±0.64	3.09±0.89

注:与治疗前比较:*P<0.05,**P<0.01;与对照组比较:△P<0.05

表 5 治疗前后 2 组 FFA、Ins、UA、TNF 比较($\bar{x}\pm s$)

组别		游离脂肪酸/ (mmol/L)	胰岛素/ (pmol/L)	血清尿酸/ (umol/L)	肿瘤坏死因子/ (pg/mL)
治疗组(n=30)	治疗前	0.55±0.28	154.31±104.66	413.54±70.39	48.90±32.82
	治疗后	0.42±0.17	139.88±80.58	383.60±77.02** [△]	12.83±10.09** [△]
对照组(n=30)	治疗前	0.52±0.23	147.25±96.42	425.76±62.33	42.59±28.35
	治疗后	0.49±0.18	138.14±76.43	409.35±86.54	35.28±17.26

注:与治疗前比较:*P<0.05,**P<0.01;与对照组比较:△P<0.05

2.6 2 组治疗前后肝/脾 CT 比值比较

治疗后,2 组肝/脾 CT 比值有不同改善,治疗组与治疗前比较(P<0.05),2 组比较(P<0.05),治疗组优于对照组。结果见表 6。

表 6 2 组治疗前后肝/脾 CT 比值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	0.57±0.08	0.89±0.14* [△]
对照组	30	0.59±0.13	0.72±0.15

注:与治疗前比较:*P<0.05;与对照组比较:△P<0.05

3 讨论

NAFLD 的发病机制极为复杂,它的发生与代谢、应激等要素密切相关。目前认为 MS(代谢综合征)是由肥胖诱发的慢性炎症状态而形成的以 IR 为中心环节的代谢紊^[5]。近年来国内外大量文献研究发现:IR 在脂肪肝的形成过程中作用显著,故将脂肪肝作为代谢综合征的一个临床特点^[6]。Day 和 James 提出了二次打击学说,目前仍作为解释此病发生机制的主要理论而被广泛接受^[7]。IR 加强了周围组织脂肪的分解和高胰岛素血症对肝细胞形成第一次打击。游离脂肪酸(FFA)随着脂肪分解的加强而增多,增多的 FFA 可阻断酪氨酸磷酸化的细胞信号,从而加重胰岛素抵抗^[8]。二次打击主要指由氧化应激及脂质过氧化等因素所引起的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。而 NASH 可进一步发展为脂肪性肝纤维化、脂肪性肝硬化以及肝癌^[9]。对于本病的

治疗,目前最主要的方法是去除病因,积极治疗原发病,坚持合理饮食和适量运动。周淑云^[10]等用多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝 6 个月,结果表明多烯磷脂酰胆碱能较早改善脂肪肝患者的肝功能及组织学,且能降低甘油三酯水平。

非酒精性脂肪性肝炎归属中医“胁痛”、“痰浊”等范畴。本病因复杂,大多医家认为此病与肥胖、浊毒等有关^[11]。脂肪肝病机为本虚标实,肾虚为本,涉及脾土,痰浊为标,兼有瘀血。吴茂林^[12]认为肝失疏泄、脾失健运共同成为脂肪肝形成的病理基础。通过临床观察,我们认识到肝失疏泄、脾失健运从而导致肝郁脾虚、痰湿内蕴是此病发生的主要病因病机^[13],由此得出疏肝健脾、清化痰瘀为治疗此病的基本治法。谭远忠^[14]等在饮食控制配合运动的基础上施以中西医结合治疗,取得了满意疗效。王雁翔^[15]等认为,脾肾亏虚兼肝郁为脂肪肝最多见证型。临床中我们观察到,肝郁脾虚、痰湿内蕴证型偏多,故在饮食控制配合适量运动及易善复治疗的基础上拟清化痰瘀方治疗此病取得良好疗效。清化痰瘀方中柴胡、佛手、黄芩共为君药,以奏疏肝理气、行郁清热之功效;浙贝母、白芥子、郁金为臣药,共奏清热化痰,散结之功效;其余各药为佐药,茯苓渗湿、健脾和胃,炒白术燥湿、健脾益气,陈皮理气健脾、燥湿化痰,青皮疏肝破气、消积化滞,丹参活血祛瘀、止痛,生山楂消食化积、活血散瘀;甘草为使药,调和诸药。

临床结果表明,清化痰瘀方具有明显改善

ALT、AST、GGT、UA、TNF 的作用,且优于对照组;对 TC、HDL-C 的改善也优于对照组;经清化痰瘀方治疗后,治疗组 CT 肝/脾比值明显改善;此方还能有效改善脂肪肝患者胁下闷胀、肝区疼痛、多痰、纳差、便溏等临床症状。治疗组和对照组的总有效率分别为 86.7%和 73.3%,治疗组总有效率优于对照组($P<0.05$)。综上所述,清化痰瘀方联合易善复为临床治疗非酒精性脂肪性肝炎提供了一种有效的治疗方法。

参考文献:

- [1] Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future [J]. Dig Liver Dis, 2009, 41(9): 615-625.
- [2] Milč S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment[J]. Dig Dis, 2012, 30(2): 158-162
- [3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 96-99.
- [5] 徐诣芝, 王乐, 张凤, 等. 非酒精性脂肪性肝病男性患者的冠心病发病风险与血管紧张素 II 水平的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(1): 68-72.
- [6] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2001, 50(8): 1844-1850.
- [7] 李艳丽, 顾兴平, 张丽. 非酒精性脂肪肝研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(10): 880-881.
- [8] Liu YF, Herschkovitz A, Bours-Halfon S et al. Serine phosphorylation proximal to its phosphotyrosine binding domain inhibits insulin receptor substrate 1 function and promotes insulin resistance [J]. Mol Cell Biol. 2004, 24 (21): 9668-9681.
- [9] Carazo A, Leon J, Casado J, et al. Hepatic expression of adiponectin receptors increases with non-alcoholic fatty liver disease progression in morbid obesity in correlation with glutathione peroxidase1 [J]. Obesity Surgery, 2011, 21(4): 492-500.
- [10] 周淑云. 多烯磷脂酰胆碱对脂肪肝患者的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(3): 286-287.
- [11] 宋新安, 张兆航, 郭太山. 试述“浊淫三焦”与代谢综合征[J]. 光明中医, 2011, 26(5): 878-880.
- [12] 吴茂林. 脂肪肝中医病机及论治思路浅探[J]. 河北中医, 2007, 29(6): 515-516.
- [13] 杨将领, 王建丽, 陈海平, 等. 健肝方治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(4): 220-222.
- [14] 谭远忠, 魏文斌. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(2): 25-26.
- [15] 王雁翔, 王灵台, 高月求, 等. 脂肪肝中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(2): 126-130.

(编辑: 徐建平)

The Clinical Observation of Qinghuatangyu Decoction Combined with Essentialeon the Rehabilitation Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

YANG Jiangling, ZHANG Bin[△]

(Division of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the clinical curative effect of Qinghuatangyu decoction on the rehabilitation treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** 60 cases of patients were randomly divided into the treatment group and the control group on average, the treatment group given 6 months' treatment of Qinghuatangyu decoction combined with polyene phosphatidylcholine capsules(Essentiale), the control group was given only 6 months' treatment of Essentiale. Observe both of two groups' improvements of the symptoms, the liver function, blood lipid and liver/spleen CT ratio in pretherapy and post-treatment. The patients of two groups were suitable to enhance physical exercise and control diet during treatment. **Results** The total effective rates of treatment group and control group were 86.7% and 73.3% respectively, the treatment group is better than that of control group($P<0.05$). After treatment for 6 months, the changes of treatment group's ALT, AST, GGT, TC, HDL-C, UA, TNF, liver/spleen CT ratio are better than that of control group ($P<0.05$). **Conclusion** There is a better clinical curative effect of Qinghuatangyu decoction on the rehabilitation treatment of nonalcoholic fatty liver disease, which can significantly improve the patients' TCM symptoms, liver function, blood fat, serum uric acid, tumor necrosis factor and liver/spleen CT ratio.

KEY WORDS: Qinghuatangyu decoction; nonalcoholic fatty liver disease; traditional Chinese medicine therapy