

涤浊化痰方联合穴位埋线治疗非酒精性脂肪性肝炎合并 血脂异常患者的临床疗效

刘晓彦¹, 尚东方¹, 张丽慧¹, 赵晨露¹, 王思颖¹, 陈华鑫^{1,2}, 赵文霞^{1*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450003)

[摘要] 目的:观察涤浊化痰方联合穴位埋线对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)合并血脂异常患者的临床疗效、安全性及对炎症因子白细胞介素(IL)-18、IL-1 β 的影响。方法:选取河南中医药大学第一附属医院消化科82例NASH合并血脂异常患者,随机分为对照组和观察组,每组各41例。对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,观察组给予涤浊化痰方颗粒联合穴位埋线治疗,疗程均为24周。分别于0、12、24周观察中医证候评分、体质质量指数(BMI)、Fibroscan检测肝脏脂肪含量[受控衰减参数(CAP值)]、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、游离脂肪酸(FFA)的水平及血清炎症因子IL-18、IL-1 β 的表达。记录两组患者的不良反应。结果:两组患者治疗24周后综合疗效比较,对照组总有效率为62.16%(23/37),观察组总有效率为85.71%(30/35),观察组优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.14, P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者治疗后12周和24周的中医证候积分、BMI、CAP值均明显降低($P<0.05$),与治疗前12周比较,24周效果更优($P<0.05$),与对照组治疗后同时时间点比较,12周和24周治疗后观察组均优于对照组($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗12周与24周后观察组患者血清TC、TG、LDL-C、FFA均明显下降($P<0.05$),HDL-C明显上升($P<0.05$),治疗24周后对照组患者血清TC、TG、LDL-C、FFA均明显下降($P<0.05$),HDL-C明显上升($P<0.05$)。与本组治疗12周比较,治疗24周后两组患者组内比较TC、TG、LDL-C、HDL-C、FFA水平差异无统计学意义。与对照组治疗后同时时间点比较,治疗12周与24周后观察组均优于对照组($P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者治疗24周后IL-18、IL-1 β 均较前明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组疗效优于对照组($P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者治疗后ALT、AST、GGT均明显下降($P<0.05$),其中12周与24周组内与组间相比差异均无统计学意义。两组均未出现明显的不良反应。结论:涤浊化痰方联合穴位埋线治疗NASH合并血脂异常安全有效,具有保肝抗炎、调脂、减重的作用。

[关键词] 涤浊化痰方; 非酒精性脂肪性肝炎; 血脂异常; 分因论治

[中图分类号] R242;R575;R256.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)20-0152-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251591

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250422.0920.001>

[网络出版日期] 2025-04-22 10:44:40



Clinical Study on Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis Patients with Dyslipidemia by Dizhuo Huayu Prescription with Catgut Embedding Therapy

LIU Xiaoyan¹, SHANG Dongfang¹, ZHANG Lihui¹, ZHAO Chenlu¹, WANG Siying¹,

CHEN Huaxin^{1,2}, ZHAO Wenxia^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Clinical Medical School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

[收稿日期] 2025-01-08

[基金项目] 第二届全国名中医传承工作室建设项目[国中医药办人教函(2022)245号];河南省中医药传承与创新人才工程第二批拔尖人才资助项目(豫卫中医函[2021]15号);国家中医药传承创新中心科研专项(2023ZXZX1061);河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-6-02)

[第一作者] 刘晓彦, 硕士, 主任医师, 从事中西医结合防治慢性肝病研究, E-mail: liuxiaoyan0917@126.com

[通信作者] * 赵文霞, 博士, 主任医师, 从事中医药防治消化系统疾病研究, E-mail: zhao-wenxia@163.com

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of Dizhuo Huayu prescription combined with catgut embedding therapy in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and dyslipidemia and explore the effect of the combined therapy on inflammatory cytokines interleukin (IL)-18 and IL-1 β . **Methods:** A total of 82 patients with NASH and dyslipidemia from the Gastroenterology Department of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine were randomly divided into a control group and a treatment group, with 41 patients in each group. The control group received Polyene Polyenylphosphatidylcholine Capsules, while the treatment group received Dizhuo Huayu prescription granules combined with catgut embedding. The treatment duration was 24 weeks for both groups. At weeks 0, 12, and 24, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, body mass index (BMI), liver fat content assessed by Fibroscan (CAP value), the level of alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and free fatty acid (FFA), and the expression of inflammatory cytokines IL-18 and IL-1 β in serum were observed. Adverse reactions in both groups were recorded. **Results:** A comparison of the comprehensive therapeutic effects between the two groups after 24 weeks of treatment revealed that the total effective rate was 62.16% (23/37) in the control group and 85.71% (30/35) in the treatment group, with a statistically significant difference ($\chi^2 = 5.14, P < 0.05$). At weeks 12 and 24 after treatment, the TCM syndrome score, BMI, CAP value, TC, TG, LDL-C, and FFA were all significantly lower in both groups compared to pre-treatment levels, while the HDL-C level significantly increased ($P < 0.05$). The effect was better at week 24 ($P < 0.05$) than at week 12 ($P < 0.05$), and the treatment group showed better outcomes than the control group at weeks 12 and 24 after treatment ($P < 0.05$). After 24 weeks of treatment, both groups exhibited significant reductions in IL-18 and IL-1 β levels ($P < 0.05$). The treatment group demonstrated superior efficacy compared to the control group after treatment ($P < 0.05$). Both groups experienced decreases in ALT, AST, and GGT levels after treatment ($P < 0.05$). However, there were no statistically significant differences between the 12-week and 24-week post-treatment values within each group, nor were there significant differences between the two groups. No significant adverse reactions were observed in both groups. **Conclusion:** The Dizhuo Huayu prescription combined with catgut embedding therapy is safe and effective in treating patients with NASH and dyslipidemia, exhibiting hepatoprotective, anti-inflammatory, lipid-regulating, and weight-reducing effects.

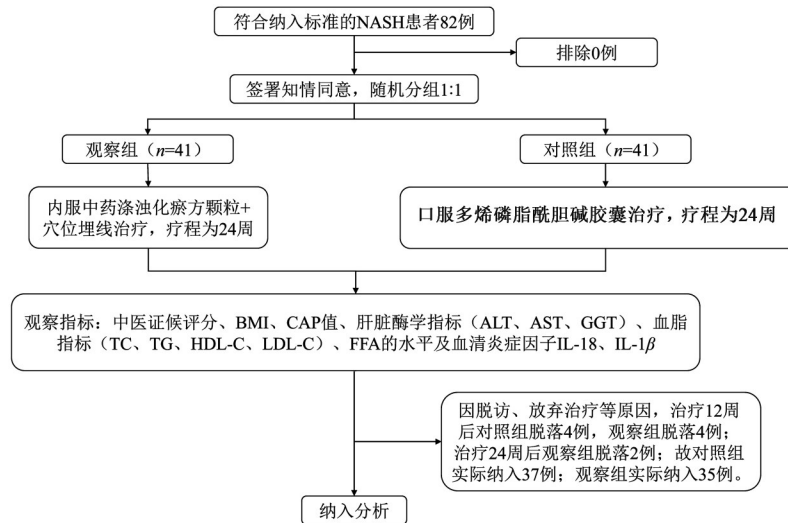
[Keywords] Dizhuo Huayu prescription; non-alcoholic steatohepatitis; dyslipidemia; treatment according to cause of disease

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是以肝脏弥漫性脂肪浸润为特征的代谢应激性肝损伤, 全球患病率持续攀升, 已成为全球范围内慢性肝病的主要病因之一^[1]。该病是代谢综合征的肝脏表现, 与血脂异常、高血糖、肥胖等密切相关, NAFLD 患者中 69.2% 合并血脂异常, 而血脂异常患者中 NAFLD 患病率高达 27%~92%^[2], 而在 NAFLD 患者中, 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的患病率高达 30%^[3], NASH 已经超过酒精性脂肪肝成为肝细胞癌 (HCC) 的第二大病因, 截断 NASH 向 HCC 等终末期肝病的进展是改善预后的有效手段^[4]。中医药治疗具有多靶点的特点, 在 NASH 的治疗上具有一定的优势, 并显示出较为满意的疗效^[5-6], 但以往不分病因治疗 NASH 的中医治疗方案, 疗效有待提高。赵文霞教授根据 NASH 合并血脂异常患者的临床特征, 重视其病机中的浊瘀互结, 提出涤浊化瘀的治疗方法, 运用苇茎汤化裁而来的涤浊化瘀方治疗, 取得了满意的疗效。此外, 临床上对部分 NASH 合并血脂异常患者采取穴位埋线治疗, 也取得满意的效果。但对于涤浊化瘀方联合穴位埋线治疗 NASH 合并血脂异常患者的确切疗效尚待研究。本研究采用前瞻性、随机对照试验, 观察涤浊化瘀方联合穴位埋线治疗 NASH 合并血脂异常患者的临床疗效和安

全性, 旨在为 NASH 的中医综合治疗提供证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究选取 2020 年 4 月至 2021 年 10 月就诊于河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆病科门诊或病房符合纳排标准的 NASH 患者作为研究对象, 本研究设观察组和对照组 2 组, 依据两样本率比较的样本量计算公式, $n_E = n_C = \frac{[Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_E(1-p_E) + p_C(1-p_C)}]^2}{(p_E - p_C)^2}$, 根据既往研究预计本实验观察组与对照组的总有效率 p_E 和 p_C 分别为 89% 和 60%, $\bar{p} = (p_E + p_C) / 2$, 检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧), 检验效能 $\beta = 0.2$ (Power = 80%), $Z_{\alpha/2} = 1.96$, $Z_{\beta} = 0.84$, 可得 $n = 35$, 考虑 15% 的脱落率, 按照 1:1 的比例纳入病例, 共计需要纳入 82 例, 按随机数字表法平均分配到对照组、观察组各 41 例。对照组中女 12 例, 男 29 例; 年龄 21~62 岁, 平均 (40.07±10.18) 岁; 病程 0.5~6 年, 平均 (1.88±1.20) 年。观察组中女 12 例, 男 29 例; 年龄 24~63 岁, 平均 (39.29±9.80) 岁; 病程 0.5~4 年, 平均 (1.70±1.17) 年。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义, 资料具有可比性。本研究已通过本院伦理委员会审批 (伦理批号为 2019HL-032-01), 受试者均签署知情同意书。研究流程图见图 1。



注: BMI. 体质量指数; CAP 值. 受控衰减参数; ALT. 丙氨酸氨基转移酶; AST. 天冬氨酸氨基转移酶; GGT. γ -谷氨酰转肽酶; TG. 甘油三酯; TC. 总胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; FFA. 游离脂肪酸; IL. 白细胞介素

图1 研究流程

Fig. 1 Research progress

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》^[3]中NASH的诊断标准。

(1)乙醇摄入量未达到阈值标准(男性 <210 g/周, 女性 <140 g/周); (2)影像学检查符合弥漫性脂肪变性特征, 并排除病毒性肝炎、药物性肝损伤等继发性肝病; (3)需鉴别诊断内分泌代谢相关疾病(如甲状腺功能低下、糖尿病脂代谢异常等); (4)临床体征表现为非特异性肝病特征(肝区钝痛、倦怠感、肝脾体积增大等); (5)实验室指标需满足: ①存在胰岛素抵抗或中心性肥胖等代谢综合征组分; ②持续异常肝酶谱, $ALT/AST > 1.5$ 倍正常上限, 且排除其他病因。

1.2.2 血脂异常诊断标准 参考《中国血脂异常防治指南》^[7]诊断标准, 符合以下任意一项即可诊断为血脂异常: $TC \geq 6.2$ $mmol \cdot L^{-1}$; $LDL-C \geq 4.1$ $mmol \cdot L^{-1}$; $HDL-C < 1.0$ $mmol \cdot L^{-1}$; $TG \geq 2.3$ $mmol \cdot L^{-1}$ 。

1.2.3 中医证候痰湿瘀阻证诊断标准 参考《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》^[8]中痰瘀互结证的诊断标准制订。主证: 胁肋区胀痛或钝痛(右肋显著); 次证: ①周身倦怠感; ②脘腹痞满; ③恶心欲呕; ④咯痰黏稠; ⑤排便黏滞不爽; 舌脉: 舌质淡暗伴瘀斑, 苔浊腻, 脉弦滑或细涩。诊断条件: 具备主证和至少2项次要症状, 结合舌脉特征。

1.3 纳入标准和排除标准

1.3.1 纳入标准 ①人口学特征: 年龄18~65周岁的患者(性别不限); ②诊断依据: 符合中西医双重

诊断标准(含血脂代谢异常); ③实验室阈值: 血清ALT水平 $>$ 正常值上限; ④伦理合规性: 自愿签署知情同意书并完成基线评估。

1.3.2 排除标准 ①合并药物性肝损伤、病毒性肝炎等非NASH相关肝脏病变; ②因慢性疾病需长期使用影响脂代谢的药物治疗者; ③合并严重心脑血管/脑血管疾病或精神障碍者; ④妊娠期、哺乳期或计划妊娠妇女; ⑤同期参与其他干预性临床研究者。

1.4 脱落标准 ①方案偏离: 入组后未完成预设计量学观察节点; ②自主退出: 受试者要求终止研究参与; ③治疗依从性缺失: 未按方案接受干预措施; ④安全性事件: 发生与研究相关的严重不良事件(SAE); ⑤研究者判断: 继续试验可能损害受试者健康权益。

1.5 治疗方法 对照组: 口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[228 mg/粒, 赛诺菲安万特(北京)制药有限公司, 国药准字H20059010, 产品批号ABJD007], 每日3次, 每次2粒, 治疗24周。

观察组: 内服中药涤浊化痰方颗粒+穴位埋线治疗, 穴位埋线治疗操作及疗程参照《针灸技术操作规范》进行参数设定: 选穴原则: 依据脾胃经理论选取脾俞(BL20)、胃俞(BL21)、章门(LR13)、中脘(CV12)、天枢(ST25)、阴陵泉(SP9)、足三里(ST36)、丰隆(ST40)、三阴交(SP6)等9对主穴; 埋植材料为华佗牌可吸收外科缝合线(聚乙醇酸PGA材质, 3-0号, 长度15 mm), 植入装置为康德莱牌一次性无菌埋线针(规格0.7 \times 32TWLB)。术区皮肤采

用75%乙醇溶液进行三步消毒法,进针手法采取左手固定表皮,右手持针快速穿透真皮层至肌筋膜层,运用捻转补法后退出针具,确保线体完全留置穴位深层组织,施术后加压止血并核查线端无外露后,覆盖无菌敷贴。质量控制:由副主任医师及以上职称的针灸科专家执行操作;治疗周期:每21 d干预1次,连续实施4次为1疗程,总计完成2疗程(共8次治疗)。内服涤浊化痰方颗粒剂:葶苈30 g(批号19050157),冬瓜子30 g(批号20120123),生薏苡仁15 g(批号21030031),莱菔子15 g(批号21030108),丹参15 g(批号21010114),清半夏6 g(批号21030130),浙贝母10 g(批号20110052),海藻10 g(批号19030214),生山楂6 g(批号20050183),每日1剂,分2次冲服。本研究所用配方颗粒剂均采购自四川新绿色药业科技发展有限公司,经河南中医药大学第一附属医院药学部唐进法主任药师鉴定符合2020年版《中华人民共和国药典》相关规定。治疗24周。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 症状体征评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]对患者周身倦怠感、脘腹痞满、恶心欲呕、咯痰黏稠;排便黏滞不爽症状及舌象、脉象好转情况,进行评分,记录中医证候积分。

1.6.2 BMI 在研究的第0、12和24周,分别测量受试者的体质量和身高,并据此计算BMI。

1.6.3 血清生化学检测 于第0、12和24周的清晨,采集受试者空腹血清样本,送往河南中医药大学第一附属医院检验科检测并分析ALT、AST、GGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FFA、HDL-C等生化指标的变化。

1.6.4 检测CAP值 在第0、12和24周使用502型Fibroscan肝瞬时弹性检测仪(法国Echosens公司)进行肝脏瞬时弹性检查(Fibroscan),并监测受试者的CAP值。

1.6.5 疗效机制指标检测 在第0、12和24周采集受试者空腹血清样本,送往医院检验科检测并分析FFA含量变化。同时,于0周和24周检测血清中IL-1 β 、IL-18的含量变化(采用酶联免疫吸附法定量

检测血清IL-18及IL-1 β 水平,检测试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司,IL-18产品批号为EK118-96;IL-1 β 产品批号为EK101B-96,实验操作严格遵循制造商技术规范执行)。

1.6.6 安全性评价 在第0周和第24周,进行血常规、尿常规、粪便常规、心电图及肾功能检测,以评估安全性。此外,研究期间将实时记录受试者的不适症状,并分析其严重程度及与治疗之间的相关性。

1.6.7 疗效评定标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]制订。
①痊愈:ALT恢复至正常, TG降幅 $\geq 40\%$, TC降幅 $\geq 20\%$, CAP $< 238 \text{ dB}\cdot\text{m}^{-1}$, 临床症状基本消失。
②显效:ALT恢复至正常, $20\% \leq \text{TG}$ 下降 $< 40\%$, $10\% \leq \text{TC}$ 下降 $< 20\%$, CAP值显示肝脏脂肪变分级下降2级,临床症状明显好转。
③有效:ALT接近正常, $0 < \text{TG}$ 下降 $< 20\%$, $0 < \text{TC}$ 下降 $< 10\%$, CAP值显示肝脏脂肪变分级下降1级,临床症状部分缓解。
④无效:未达到上述标准。

1.7 统计学方法 采用SPSS 25.0进行数据处理,连续变量经Shapiro-Wilk正态性检验后,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间差异分析采用单因素方差分析(ANOVA),方差齐性时使用Bonferroni多重比较校正,方差不齐时选用Tamhane's T_2 法;非正态分布数据以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验;分类变量以频数(百分比)表示,组间差异采用Pearson卡方检验或Fisher精确概率法,显著性阈值设定为 $\alpha=0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组均按计划纳入41例;因脱访、放弃治疗等原因,治疗12周后对照组脱落4例,观察组脱落4例;治疗24周后观察组脱落2例;故对照组实际纳入37例;观察组实际纳入35例。

2.1 两组患者综合疗效比较 两组患者治疗24周后综合疗效比较,对照组总有效率为62.16%(23/37),观察组总有效率为85.71%(30/35),观察组优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.14$, $P < 0.05$)。见表1。

表1 治疗24周后两组综合疗效比较

Table 1 Comparison of comprehensive therapeutic effects between two groups after 24 weeks of treatment

组别	例数	痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
观察组	35	8(22.86)	12(34.29)	10(28.57)	5(14.29)	85.71 ¹⁾
对照组	37	6(16.22)	8(21.62)	9(24.32)	14(37.84)	62.16

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 与本组治疗前比较,两组患者治疗12和24周后中医证候积分均明显降低($P<0.05$);与本组治疗12周比较,两组患者治疗24周后中医证候积分均明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后同时间点比较,治疗12和24周观察组中医证候积分均明显降低($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间/周	中医证候积分/分
观察组	41	0	12.90±4.10
	37	12	6.57±3.14 ^{1,3)}
	35	24	2.57±1.91 ^{1,2,3)}
对照组	41	0	13.78±4.01
	37	12	10.38±3.97 ¹⁾
	37	24	5.84±3.75 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,与本组治疗12周比较²⁾ $P<0.05$,与对照组治疗后同时间点比较³⁾ $P<0.05$ (表3-表6同)

2.3 两组患者治疗前后BMI、CAP值比较 治疗前两组患者BMI、CAP值水平差异均无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗12、24周后两组患者BMI、CAP均明显下降($P<0.05$);与本组治疗12周比较,两组患者治疗24周改善更优($P<0.05$)。治疗后,治疗12和24周观察组均优于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后肝酶水平比较 两组治疗前血清ALT、AST、GGT水平差异均无统计学意义。

表4 两组患者治疗前后肝酶水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 4 Comparison of liver enzyme results between two groups of patients before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间/周	ALT	AST	GGT
观察组	41	0	67.70(56.70, 102.20)	47.10(39.40, 61.05)	44.30(25.15, 65.65)
	37	12	31.95(20.90, 45.95) ¹⁾	28.25(22.33, 37.53) ¹⁾	25.70(19.90, 46.58) ¹⁾
	35	24	21.90(14.65, 36.30) ¹⁾	20.20(16.75, 25.05) ¹⁾	21.60(14.80, 31.85) ¹⁾
对照组	41	0	77.70(56.10, 95.60)	58.40(40.75, 72.60)	42.30(27.15, 91.35)
	37	12	28.50(22.05, 46.95) ¹⁾	28.75(23.18, 44.35) ¹⁾	26.55(17.03, 50.75) ¹⁾
	37	24	25.40(20.15, 31.95) ¹⁾	23.40(20.90, 26.30) ¹⁾	24.75(18.33, 39.08) ¹⁾

2.6 两组患者治疗前后血清IL-1 β 、IL-18表达水平比较 治疗前两组患者血清IL-1 β 、IL-18水平差异均无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗24周后两组患者血清IL-1 β 、IL-18表达均较明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组的下降幅度更

表3 12和24周两组BMI、CAP值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of BMI and CAP values between two groups at 12 and 24 weeks ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间/周	BMI/kg·m ⁻²	CAP值/dB·m ⁻¹
观察组	41	0	29.23±3.26	319.05±42.41
	37	12	23.21±2.72 ^{1,3)}	251.57±40.75 ^{1,3)}
	35	24	21.09±3.06 ^{1,2,3)}	235.11±30.13 ^{1,2,3)}
对照组	41	0	28.96±3.73	324.39±43.08
	37	12	26.44±2.28 ¹⁾	298.97±48.85 ¹⁾
	37	24	24.43±2.11 ^{1,2)}	282.30±44.38 ^{1,2)}

与本组治疗前比较,治疗12和24周后两组患者血清ALT、AST、GGT均明显下降($P<0.05$);与本组治疗12周比较,治疗24周后两组ALT、AST、GGT有下降趋势,但差异无统计学意义。与对照组治疗后同时间点比较,两组ALT、AST、GGT水平差异无统计学意义。见表4。

2.5 两组患者治疗前后TC、TG、LDL-C、HDL-C、FFA水平比较 治疗前两组患者血清TC、TG、LDL-C、HDL-C、FFA水平差异均无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗12和24周后观察组患者血清TC、TG、LDL-C、FFA均明显下降($P<0.05$),HDL-C明显上升($P<0.05$),治疗24周后对照组患者血清TC、TG、LDL-C、FFA均明显下降($P<0.05$),HDL-C明显上升($P<0.05$)。与本组治疗12周比较,治疗24周后两组患者组内比较TC、TG、LDL-C、HDL-C、FFA水平差异无统计学意义。与对照组治疗后同时间点比较,治疗12和24周后观察组均优于对照组($P<0.05$)。见表5。

优($P<0.05$)。见表6。

2.7 安全性评价 在治疗过程中,两组患者均未出现任何严重的不良事件。治疗前后,患者的呼吸、心率、脉搏、血压及血液、尿液、粪便常规检查结果均未发现异常。同时,肾功能(包括肌酐和尿素氮)

表5 两组患者治疗前后TC、TG、LDL-C、HDL-C、FFA水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of TC, TG, LDL-C, HDL-C, and FFA levels between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) mmol·L⁻¹

组别	例数	时间/周	TC	TG	LDL-C	HDL-C	FFA
观察组	41	0	5.45±1.33	3.43±2.64	3.53±0.88	1.12±0.25	0.85±0.54
	37	12	3.29±1.48 ^{1,3)}	2.38±1.52 ^{1,3)}	2.74±1.10 ^{1,3)}	1.54±0.54 ^{1,3)}	0.56±0.20 ^{1,3)}
	35	24	3.26±1.62 ^{1,3)}	1.67±0.90 ^{1,3)}	2.36±1.18 ^{1,3)}	1.73±0.82 ^{1,3)}	0.45±0.19 ^{1,3)}
对照组	41	0	5.31±1.65	3.55±1.99	3.43±0.80	1.09±0.28	0.87±0.46
	37	12	4.91±1.08	3.38±1.94	3.38±0.86	1.21±0.33	0.79±0.41
	37	24	4.50±1.16 ¹⁾	2.42±1.47 ¹⁾	2.93±1.00 ¹⁾	1.29±0.43 ¹⁾	0.57±0.20 ¹⁾

表6 两组患者治疗前后血清IL-1β、IL-18表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of levels of Serum IL-1β and IL-18 between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) ng·L⁻¹

组别	例数	时间/周	IL-1β	IL-18
观察组	41	0	10.11±1.17	220.34±25.52
	35	24	4.42±1.10 ^{1,3)}	167.54±17.69 ^{1,3)}
对照组	41	0	10.13±3.02	223.14±26.18
	37	24	8.82±1.18 ¹⁾	215.90±16.85 ¹⁾

和心电图检查也未显示异常变化。由此可见,采用的两种治疗方法均表现出较高的安全性。

3 讨论

NASH归属于中医“肝癖”范畴,多因肝失疏泄,脾失健运,肾失气化,痰、浊、瘀积于肝引起^[8]。中医认为血脂异常是由于过食肥甘厚味导致脏腑功能失调、三焦气化不及,脂膏痰浊瘀阻脉络、沉积于血脉而发生。血脂异常的认识起源于《黄帝内经》的“膏脂学说”,认为其与“痰浊”密切相关,现代医家在此基础上提出“浊毒”理论,认为“浊毒”既是一种致病因素,又是一种病理产物。NASH可与多种代谢相关的疾病同时发生,流行病学调查研究显示,在高甘油三酯、高胆固醇、混合型高脂血症中脂肪肝的检出率分别达82.93%、17.48%、73.25%^[10]。因此,全国名中医赵文霞教授提出“病证结合,分因论治”的学术思想,指出应用符合NASH合并血脂异常患者临床特点的中药进行预防和治疗,具有重要的研究意义^[11]。赵文霞教授认为,NASH与血脂异常的病机都涉及肝脾肾的功能失常,病理产物都涉及痰湿浊瘀,NASH与血脂异常的中医病机具有高度相关性。对于NASH合并血脂异常,辨证属于痰湿瘀阻证患者可以用涤浊化痰方治疗,该方是在国医大师张磊教授涤浊法的基础上,由芩茎汤加减而成,清代的张秉成注解芩茎汤“通瘀化痰之力,实无所遗”,治疗痰浊瘀滞之证,与病机契合。

现代研究证实,涤浊化痰方通过多组分协同调

控NASH的病理进程,其机制涉及脂代谢调控、炎症抑制及纤维化阻断等多重环节。基于方剂配伍理论,具体作用如下:芩茎与冬瓜子作为君药,主要功效在于清热化痰、消痰散瘀,芩茎提取物抑制Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核转录因子-κB(NF-κB)信号通路起到抗炎作用^[12],冬瓜乙醇提取物抑制促炎因子NF-κB,起到抗炎作用^[13]。薏苡仁与丹参作为臣药,前者健脾祛湿、利水消肿,后者活血化瘀;薏苡仁调控腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/乙酰辅酶A羧化酶(ACC)通路改善糖脂代谢^[14];丹参酮能够抑制NASH模型小鼠NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体活化,胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的活化和IL-1β分泌,从而减轻炎症反应,延缓NASH的发展^[15]。清半夏、莱菔子、浙贝母与海藻共同作为佐药,具有燥湿化痰、清热利湿的功效;半夏可降低血清中炎症因子水平,减少炎症反应^[16];莱菔子提取物可抗炎,抗氧化^[17];浙贝母提取物通过协同抑制MAPK/NF-κB炎症级联反应与激活核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)抗氧化通路,实现多靶点抗炎效应^[18];海藻岩藻聚糖抑制NF-κB磷酸化,抗氧化应激,改善胰岛素抵抗^[19]。生山楂作为使药,具有消积散瘀的作用,山楂五环三萜酸双重调控AMPK磷酸化及Smad2核转位,协同减轻肝细胞脂沉积与胶原沉积,可抗肝纤维化^[20]。诸药合用,共奏涤浊化痰之功。

穴位埋线可以调整脏腑功能,促进病理产物的消除,通过在穴位上埋入可吸收的羊肠线,使作用的时间更持久。在临床研究中,穴位埋线疗法可通过优化胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗;调节脂质代谢;调控炎症反应,减轻肝脏炎症达到治疗NASH的作用,穴位埋线疗法已被证实为治疗NASH的有效手段^[21]。

NASH患者由于气机紊乱,痰湿浊瘀的聚集,常会出现右肋疼痛不适、全身困重、脘腹胀闷、痰多口

黏、干呕、大便黏腻不畅等症状。本研究中治疗后,两组证候积分均下降,24周后的证候积分低于12周,12和24周治疗后观察组的中医证候积分均明显低于对照组,提示中药涤浊化痰方联合穴位埋线可以改善患者临床症状。NASH是代谢紊乱在肝脏的表现,NASH中部分患者伴有BMI的异常增高,BMI还可能与NASH-HCC的发生发展相关^[22]。CAP值是对肝脏脂肪含量的量化评估,相较于彩超的分级评估,CAP值能更好地显示肝脏脂肪含量的微量变化^[23]。本研究结果显示,观察组在减少CAP值,降低BMI水平,改善血脂水平方面较对照组效果好,且24周优于12周,提示涤浊化痰方联合穴位埋线在改善肝脏脂肪沉积、减重作用中更有优势,且在一定的时间范围内随着时间的延长,疗效更好。在改善肝酶水平方面,对照组、观察组疗效相当;表明涤浊化痰方联合穴位埋线治疗可保护肝细胞、调节血脂,与既往研究一致^[24]。血清中IL-18和IL-1 β 水平反应炎症活动程度,细胞焦亡过程中会出现IL-18和IL-1 β 的表达增高。本研究中治疗后各组IL-18和IL-1 β 水平均有所下降,其中观察组较对照组下降幅度明显。提示NASH的发生可能与炎症和细胞焦亡密切相关,涤浊化痰方联合穴位埋线可以通过抑制炎症反应起到治疗NASH的作用。

综上,本研究结果显示涤浊化痰方联合穴位埋线治疗可以缓解NASH合并血脂异常患者的症状体征,降低患者的BMI,减少肝脏脂肪沉积,保护肝细胞,调整血脂,其疗效机制可能与降低FFA、IL-18和IL-1 β 水平,从而减少肝脂肪变,减轻肝脏炎症有关。然而,本研究也存在不足之处,如样本量较少、仅为单中心研究,研究对象仅限于NASH患者中的痰湿瘀阻证人群,在代表性方面存在一定局限性,有待日后进一步完善,本研究结果对以后的临床治疗虽然具有一定的指导意义,但仍需多中心、更大样本的研究支持。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, SIDDIQUI M S, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5):1797-1835.

[2] CHEW N, NG C H, TAN D, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(3):414-428. e3.

[3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医

师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947-957.

Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group of the Hepatology Branch of the Chinese Medical Association, Steatotic Liver Disease Expert Committee of the Chinese Physicians Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: A 2018 update [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5):947-957.

[4] HUANG D Q, EL-SERAG H B, LOOMBA R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(4):223-238.

[5] 何聪, 王慧超, 周秉舵, 等. 祛湿化痰方治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪肝临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(18):139-145.

HE C, WANG H C, ZHOU B D, et al. Clinical efficacy of Qushi Huayu formula in treating damp-heat stagnation type non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(18):139-145.

[6] 刘晓彦, 马素平, 马庆亮, 等. 消脂护肝胶囊治疗非酒精性脂肪肝患者的临床疗效及对血清IL-6、MCP-1的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12):185-192.

LIU X Y, MA S P, MA Q L, et al. Clinical effect of Xiaozhi Hupan capsules in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis and its impact on serum IL-6 and MCP-1 [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(12):185-192.

[7] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10):833-853.

Joint Committee for Revision of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults. 2016 Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults [J]. *Chin J Cardiol*, 2016, 44(10):833-853.

[8] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12):2270-2274.

Branch of Gastrointestinal Diseases, China Association of Chinese Medicine. Expert consensus on TCM diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2017) [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(12):2270-2274.

[9] 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, 2002:143-151

ZHENG X Y. Guiding principles for clinical research of new Chinese medicine: Trial implementation [M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2002: 143-151.

[10] 黄倚文. 脂肪肝与高血脂、高血糖、BMI之间的关系研究[J]. *黑龙江医药*, 2019, 32(4):897-899.

HUANG Y W. Correlation between fatty liver and hyperlipidemia, hyperglycemia and BMI [J]. *Heilongjiang Med J*, 2019, 32(4):897-899.

- [11] 刘晓彦, 马素平, 张丽慧, 等. 赵文霞教授“四辨”“四分”论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(11): 964-968.
LIU X Y, MA S P, ZHANG L H, et al. Professor ZHAO Wenxia's experience in treating non-alcoholic fatty liver disease with "four discriminations" and "four differentiations" [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(11): 964-968.
- [12] ZHOU R, CUI M, WANG Y, et al. Isolation, structure identification and anti-inflammatory activity of a polysaccharide from *Phragmites Rhizoma* [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 161: 810-817.
- [13] KIM K H, CHOI J Y, JOO M. Donggwaja suppresses inflammatory reaction via tumor necrosis factor α -induced protein3 and NF- κ B [J]. Jf Physiol Pathol Kor Med, 2021, 35(1): 15-21.
- [14] CHIANG H, LU H F, CHEN J C, et al. Adlay seed (*Coix lacryma-jobi* L.) extracts exhibit a prophylactic effect on diet-induced metabolic dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9519625.
- [15] LIU H, ZHAN X, XU G, et al. Cryptotanshinone specifically suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against inflammasome-mediated diseases [J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105384.
- [16] YE Y, LI J, CAO X, et al. Protective effect of n-butyl alcohol extracts from *Rhizoma Pinelliae Pedatisectae* against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 188: 259-265.
- [17] ZHANG B, LIU P, SHENG H, et al. Long-term intake of sulforaphene alleviates *D*-galactose-induced skin senescence by activating AMPK-Sirt 1 pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(1): 295-307.
- [18] KIM J H, KIM M, HONG S, et al. Anti-inflammatory effects of *Fritillaria thunbergii* Miquel extracts in LPS-stimulated murine macrophage RAW264. 7 cells [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 429.
- [19] TURRINI E, MAFFEI F, FIMOGNARI C. Ten years of research on fucoidan and cancer: Focus on its antiangiogenic and antimetastatic effects [J]. Marine Drugs, 2023, 21(5): 307.
- [20] LIU G, CUI Z, GAO X, et al. Corosolic acid ameliorates non-alcoholic steatohepatitis induced by high-fat diet and carbon tetrachloride by regulating TGF- β_1 /Smad2, NF- κ B, and AMPK signaling pathways [J]. Phytother Res, 2021, 35(9): 5214-5226.
- [21] 中华中医药学会肝胆病分会. 穴位埋线治疗非酒精性脂肪性肝病中医实践指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 1990-1993.
Branch of Hepatobiliary Diseases, Chinese Association of Chinese Medicine. Chinese medicine practice guide for acupoint catgut embedding in treating non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(9): 1990-1993.
- [22] IOANNOU G N. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC [J]. J Hepatol, 2021, 75(6): 1476-1484.
- [23] NEWSOME P N, SASSO M, DEEKS J J, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: A prospective derivation and global validation study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(4): 362-373.
- [24] 赵婷婷, 赵文霞, 张丽慧, 等. 穴位埋线联合涤浊化痰方治疗肥胖型非酒精性脂肪性肝病的疗效观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(6): 517-520.
ZHAO T T, ZHAO W X, ZHANG L H, et al. Therapeutic observation on catgut embedding therapy combined with Dizhuo Huayu formula for obese non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Integr Trad West Med Liver Dis, 2024, 34(6): 517-520.

[责任编辑 王鑫]