

护肝降脂方治疗非酒精性脂肪肝 50 例

刘浩*

(川北医学院附属医院,四川南充 637000)

[摘要] **目的:**观察护肝降脂方治疗非酒精性脂肪肝(NAFLD)的临床疗效及对血清脂联素、瘦素和超氧化物歧化酶(SOD)水平的影响。**方法:**98例NAFLD患者采用随机数字法分为对照组和观察组各49例。对照组口服盐酸二甲双胍片,0.25g/次,3次/d;洛伐他汀片,20mg/次,1次/d,口服;多烯磷脂酰胆碱胶囊,2粒/次,3次/d,口服。观察组在对照组治疗的基础上采用护肝降脂方加减治疗,1剂/d。两组疗程均为12周。进行治疗前后肝脏CT值和肝脾CT比值评价;检测治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;检测治疗前后血清脂联素、瘦素和血清超氧化物歧化酶(SOD)水平;测量治疗前后体重指数(BMI)、腰臀围比和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果:**观察组总有效率为95.92%,对照组为81.63%,观察组优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组肝/脾CT比值的改善优于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后ALT,AST,TC,TG和LDL-C低于对照组,HDL-C高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组SOD和脂联素高于对照组,瘦素低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组BMI和腰臀围均较治疗前改善,但组间差异无统计学意义;治疗后观察组IR低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**护肝降脂方具有护肝、降脂作用,能显著改善NAFLD,提高临床疗效,其作用机制可能是通过调节炎症因子,提高机体抗氧化能力,改善IR来实现的。

[关键词] 非酒精性脂肪肝;护肝降脂方;胰岛素抵抗;超氧化物歧化酶;脂联素;瘦素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0214-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200214

Clinical Research of Hupan Jiangzhi Decoction in the Treatment of 50 Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

LIU Hao*

(Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical curative efficacy of Hupan Jiangzhi decoction and the influence on levels of serum adiponectin, leptin and superoxide dismutase (SOD) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Method:** Ninety-eight patients with NAFLD were randomly divided into control group and observation group of 49 patients each by random number table. Patients in control group received metformin hydrochloride tablets (0.25 g orally 3 times daily), lovastatin tablets (20 mg orally once daily), and polyene phosphatidylcholine capsules (2 capsules orally 3 times daily). Based on the treatment of control group, patients in observation group added modified Hupan Jiangzhi decoction 1 dose daily. The patients in both groups received two 12 weeks periods of treatment. Patient underwent abdominal computed tomography (CT) before and after treatment, and liver/spleen CT ratio was calculated. Levels of alanineaminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were detected. Levels of serum adiponectin, leptin and superoxide dismutase (SOD) were detected. Body mass index (BMI), waist hip rate and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were measured before and after treatment. **Result:** The total

[收稿日期] 201440616(177)

[通讯作者] *刘浩,硕士,主治医师,从事消化系统疾病的临床教学研究, Tel:13890898545, E-mail:978209648@qq.com

effective rate in observation group was 95.92%, which is superior to that in control group (81.63%, $P < 0.05$). The liver/spleen CT ratio was higher in observation group than that in control group after treatment ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST, TC, TG and LDL-C were lower, and the level of HDL-C was higher in observation group than those in control group ($P < 0.01$). The SOD and adiponectin level were higher, leptin level was lower in observation group than those in control group after treatment ($P < 0.01$). The BMI and waist, hip circumference in both two groups after treatment increased as compared with those before, but there was no statistically significant difference between two groups. IR level in observation group was lower than that in control group after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Hugaan Jiangzhi decoction has effect on liver protection and lipid-lowering in patients with NAFLD. Beside it has obvious effect in improving NAFLD and increasing clinical curative effect. The mechanism may be achieved by regulating inflammatory cytokines, increasing antioxidant capacity and improving IR of patients.

[**Key words**] non-alcoholic fatty liver disease; Hugaan Jiangzhi decoction; insulin resistance; superoxide dismutase; adiponectin; leptin

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是指除外乙醇和其他明确的损肝因素所致的, 一种与胰岛素抵抗 (IR) 和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤。随着肥胖和糖尿病的发病率增加, NAFLD 现已成为我国常见的慢性肝病之一。我国“非酒精性脂肪性肝病诊疗指南”指出正确对病情进行评估后, NAFLD 的首要目标为改善 IR、防治代谢综合征及其相关终末期脏器损伤, 从而改善患者的生活质量和延长存活时间^[1]。NAFLD 均有向肝纤维化、甚至肝硬化方向发展的可能, 因此必须采取积极有效的措施进行防治。目前现代医学无根治本病特效药物, 只能采取对症处理, 疗效较为单一^[2]。近年来中医学者进行了广泛的研究, 大量药理和临床研究显示很多单味中药及中药复方治疗 NAFLD 疗效确切, 且作用机制逐渐清晰, 表现出独特的优势, 展现出广阔的研究前景^[3-4]。积极探索有效的中药单方、验方有望成为我国 NAFLD 防治的突破口。

护肝降脂方是我科临床治疗 NAFLD 经验方, 在临床使用多年, 疗效显著。本研究观察了护肝降脂方对 NAFLD 患者肝脾 CT 比值、肝功能、血脂的影响, 并从抗氧化能力, 减轻炎症反应、改善 IR 方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择川北医学院中医肝病门诊 2012 年 3 月 - 2013 年 3 月的 98 例患者作为研究对象, 随机按数字表法分为对照组和观察组各 49 例。对照组男 32 例, 女 17 例; 年龄 34 ~ 67 岁, 平均 (41.6 ± 9.2) 岁; 病程 2 ~ 11 年, 平均 (5.5 ± 2.6) 年; 合并肥胖症 30 例, 2 型糖尿病 24 例, 高脂血症 40 例; 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 34 例。观察组

男 30 例, 女 19 例; 年龄 31 ~ 65 岁, 平均 (42.4 ± 8.8) 岁; 病程 2 ~ 13 年, 平均 (5.7 ± 2.5) 年; 合并肥胖 32 例, 2 型糖尿病 26 例, 高脂血症 37 例; NASH 36 例。两组患者性别、年龄、病程、合并疾病及肝损害等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[1] 制定。中医脾虚肝郁证参照《中药新药临床研究指导原则》制定。

1.3 纳入标准 ①符合 NAFLD 西医诊断; ②符合中医脾虚肝郁证辨证者; ③年龄 30 ~ 70 岁; ④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①乙醇、糖皮质激素、药物、营养不良、妊娠等因素导致的脂肪肝; ②合并病毒性肝炎或其他类型肝炎者; ③合并肝硬化、肝脏肿瘤及遗传代谢性肝病者; ④妊娠及哺乳期妇女; ⑤合并心、脑、肺、肾、造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。

1.5 治疗方法 对照组口服盐酸二甲双胍片 (华润双鹤药业股份有限公司, 国药准字 H11020541), 0.25 g/次, 3 次/d; 洛伐他汀片 (山东鲁抗医药股份有限公司, 国药准字 H37020089), 20 mg/次, 1 次/d, 口服; 多烯磷脂酰胆碱胶囊 [赛诺 (北京) 制药有限公司, 国药准字 H20059010], 2 粒/次, 3 次/d, 口服。观察组在对照组治疗的基础上加用护肝降脂方, 药物组成: 柴胡 10 g, 白术 15 g, 茯苓 15 g, 焦山楂 30 g, 姜黄 10 g, 香附 10 g, 泽泻 10 g, 荷叶 20 g^(后下), 陈皮 15 g, 党参 15 g。随证加减: 脾虚痰湿困阻者加苍术、姜半夏、佩兰、茵陈各 15 g, 黄芪 20 g; 久病痰瘀互结者加三七粉 6 g^(冲服), 丹参 15 g, 昆布 10 g, 海藻 10 g; 脾虚湿郁化热者加虎杖 15 g, 大黄 6 g, 何首乌 10 g, 茵陈 15 g。1 剂/d, 常规水煎, 分 2 次服用, 两

组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标

1.6.1 肝脏 CT 值和肝脾 CT 比值^[1] 肝/脾 CT 比值 0.7 ~ 1.0 者为轻度, 0.5 ~ 0.7 者为中度, ≤ 0.5 者为重度。治疗前后各评价 1 次。

1.6.2 肝功能 检测治疗前后丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平。

1.6.3 血脂 甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 治疗前后各评价 1 次。

1.6.4 血清脂联素、瘦素和血清超氧化物歧化酶 (SOD) 水平 采用分光光度法测定 SOD, 采用酶联免疫吸附剂测定脂联素和瘦素, 试剂盒由南京建成生物科技公司提供, 批号分别为: 20130175, 201211463 和 201212304, 治疗前后检测 1 次。

1.6.5 体重指数 (BMI)、腰臀围比和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = 空腹血糖 × 空腹胰岛素 / 22.5, 治疗前后各评价 1 次。

1.7 疗效标准^[4] 疾病综合疗效 痊愈: 症状消失, 肝/脾 CT 比值 > 1, 血清生化指标恢复正常; 显效: 主要症状消失或明显减轻, 肝/脾 CT 比值较治疗前改善 75% 以上, 有关血清生化指标恢复正常或接近正常; 有效: 重要症状减轻, 肝/脾 CT 比值较治疗前改善 50% 以上, 有关血清生化指标较治疗前下降, 无效: 临床症状无明显变化, 肝/脾 CT 比值较前治疗改善 25% 以下, 有关血清生化指标检查无改变。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计

分析软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后综合疗效比较 观察组总有效率为 95.92%, 对照组为 81.63%, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组治疗后综合疗效比较

组别	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	13	16	11	9	81.63
观察	19	18	10	2	95.92 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后肝/脾 CT 比值情况比较 两组治疗后肝/脾 CT 比值较治疗前显著改善 ($P < 0.01$), 观察组的改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后肝/脾 CT 比值情况比较

组别	时间	正常/例	轻度/例	中度/例	重度/例
对照	治疗前	0	15	22	12
	治疗后	14	17	10	8 ¹⁾
观察	治疗前	0	12	24	13
	治疗后	21	18	9	1 ^{1,2)}

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后肝功能及血脂 ALT, AST, TC, TG, LDL-C 和 HDL-C 水平比较 治疗后两组 ALT, AST, TC, TG 和 LDL-C 均比治疗前下降, HDL-C 水平上升 ($P < 0.01$), 观察组治疗后 ALT, AST, TC, TG 和 LDL-C 低于对照组, HDL-C 高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后肝功能及血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	时间	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$	TC/ $mmol \cdot L^{-1}$	TG/ $mmol \cdot L^{-1}$	HDL-C/ $mmol \cdot L^{-1}$	LDL-C/ $mmol \cdot L^{-1}$
对照	治疗前	76.5 ± 14.2	74.9 ± 13.8	6.21 ± 0.71	2.61 ± 0.52	1.05 ± 0.35	4.59 ± 0.77
	治疗后	51.3 ± 7.5 ¹⁾	50.4 ± 6.5 ¹⁾	5.42 ± 0.55 ¹⁾	1.95 ± 0.43 ¹⁾	1.35 ± 0.37 ¹⁾	3.81 ± 0.72 ¹⁾
观察	治疗前	78.1 ± 15.6	71.8 ± 14.4	6.18 ± 0.73	2.64 ± 0.55	1.02 ± 0.31	4.65 ± 0.74
	治疗后	43.3 ± 6.1 ^{1,2)}	42.1 ± 7.2 ^{1,2)}	4.85 ± 0.62 ^{1,2)}	1.67 ± 0.41 ^{1,2)}	1.61 ± 0.30 ^{1,2)}	3.14 ± 0.68 ^{1,2)}

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4, 5 同)。

2.4 两组治疗前后血清 SOD、脂联素和瘦素水平比较 治疗后两组 SOD 和脂联素水平比治疗前上升, 瘦素水平比治疗前下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 SOD 和脂联素高于对照组, 瘦素低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组治疗前后 BMI、腰臀围比和 IR 比较 治疗后两组 BMI、腰臀围和 IR 均比治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后两组 BMI 和腰臀围组间差异无统计

表 4 两组治疗前后血清 SOD、脂联素和瘦素水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	时间	SOD/ $U \cdot mL^{-1}$	脂联素/ $\mu g \cdot L^{-1}$	瘦素/ $\mu g \cdot L^{-1}$
对照	治疗前	71.4 ± 6.15	3.54 ± 0.75	22.7 ± 4.24
	治疗后	77.9 ± 7.84 ¹⁾	5.71 ± 0.93 ¹⁾	19.4 ± 3.83 ¹⁾
观察	治疗前	70.7 ± 6.28	3.39 ± 0.75	23.2 ± 4.65
	治疗后	85.3 ± 8.19 ^{1,2)}	6.62 ± 0.86 ^{1,2)}	16.4 ± 3.78 ^{1,2)}

学意义,观察组 IR 低于对照组 ($P < 0.01$),见表 5。

表 5 两组治疗前后 BMI、腰臀围比和 IR 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	时间	BMI	腰臀围比	IR
治疗	治疗前	26.75 ± 2.26	1.16 ± 0.14	4.79 ± 0.63
	治疗后	24.76 ± 1.82 ¹⁾	0.92 ± 0.13 ¹⁾	3.14 ± 0.69 ¹⁾
观察	治疗前	26.81 ± 2.22	1.19 ± 0.15	4.75 ± 0.72
	治疗后	24.17 ± 1.74 ¹⁾	0.87 ± 0.14 ¹⁾	2.27 ± 0.65 ^{1,2)}

3 讨论

IR 通过增加脂肪的降解和产生高胰岛素血症,使脂肪在肝细胞内蓄积。IR 导致的胰岛素分泌增多影响了脂质代谢,减少肝糖原的生成,促进脂肪合成,继而高胰岛素血症导致肝脏合成游离脂肪酸 (FFA) 增多,脂蛋白 B100 合成减少,从而导致 TG 在肝脏中蓄积;增多的 FFA 会加重 IR,形成恶性循环^[5]。TG 在肝细胞内积聚,大量的 FFA 在线粒体内被氧化,产生活性氧自由基 (ROS),ROS 的大量蓄积超过了机体的清除能力,激活炎症通路,产生一系列的损伤,从而引起肝细胞膜损伤,导致脂肪性肝炎、肝纤维化及肝硬化的发生^[6]。

瘦素参与肝脏糖类及脂肪的代谢调节,其水平升高可加重 IR,引起高胰岛素血症,使外周脂肪分解,血中 FFA 增加,促使肝细胞内 FFA 堆积,导致 NAFLD 的发生^[6]。瘦素还会对肝星状细胞有诱导其活化和增殖的作用,高瘦素水平的持续存在与肝纤维化密切相关^[7]。脂联素参与脂肪代谢、糖代谢,发挥预防炎症、改善 IR、抗动脉粥样硬化等作用。其降低会引起 IR,导致外周脂肪细胞对胰岛素的反应敏感性下降,导致肝脏 FFA 氧化且利用减少,血清 FFA 增加,引起肝细胞脂肪变性、脂肪细胞蓄积而导致 NAFLD 的发生^[8]。

中医证候学研究表明脾虚肝郁是 NAFLD 最常见的证候,占 39.4%,其次是痰湿内阻和痰瘀互结,分别占 24.5% 和 18.7%;其中痰湿是形成 NAFLD 的重要病理因素^[11]。学者对 1 163 例 NAFLD 与气虚体质和痰湿体质相关性研究显示,气虚体质和痰湿体质是 NAFLD 主要病理体质,且痰湿体质较气虚体质更易出现体重指数异常、血脂异常及血清酶学异常^[10]。这提示临床采用舒肝健脾,化痰利湿的方法,以更好地防治 NAFLD,保护好肝脏功能。护肝降脂方正是基于此核心病机和致病因素进行立方,方中柴胡、香附疏解肝郁,党参、白术、茯苓健脾益气,焦山楂健脾开胃、消食化滞、活血化瘀,陈皮、泽泻配白术、茯苓以燥湿化痰,荷叶醒脾利湿,姜黄行气活血。若

脾虚明显则加黄芪配党参以强脾胃;痰湿盛则加苍术、姜半夏、佩兰、茵陈以化湿浊;湿邪热化则加虎杖、大黄、何首乌等以清利湿热;久痰瘀相结则加三七、丹参以活血化痰,昆布、海藻以消痰散结。

本组资料显示,治疗后观察组综合疗效为 95.92%,优于对照组的 81.63%;观察组治疗后肝/脾 CT 比值的改善优于对照组;治疗后观察组 ALT、AST、TC、TG 和 LDL-C 水平低于对照组, HDL-C 高于对照组,均提示了在西医常规治疗的基础上,护肝降脂方具有调脂、护肝、改善脂肪肝作用,能明显提高临床疗效。

进一步的研究显示,治疗观察组 SOD 和脂联素高于对照组,IR 和瘦素低于对照,提示了护肝降脂方能调节脂联素和瘦素等炎症因子,提高机体抗氧化能力,改善 IR,从而保护肝细胞,减轻肝损伤,起到减轻 NAFLD 的作用。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 胃肠病学, 2010,15(11):676.
- [2] 杨钦河,凌家生,平换换,等. 非酒精性脂肪肝的中医药防治思路与对策[J]. 中医杂志,2007,48(8):746.
- [3] 乐琦琦,刘晏. 非酒精性脂肪肝的临床和药理研究进展[J]. 中成药,2014,36(2):371.
- [4] 隋晓丹,邓厚波,刘铁军. 中医药防治非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(18):1708.
- [5] 陈晓路. 非酒精性脂肪肝发病机制研究进展[J]. 人民军医,2010,53(2):147.
- [6] 常珊珊,徐济良. 非酒精性脂肪肝发病相关因子的机制研究新进展[J]. 南通大学学报:医学版,2013,33(1):56.
- [7] Canbakan B, Tahan V, Balci H, et al. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ann Hepatol,2008,7(3):249.
- [8] Antal M, Regoly-Merei A. New approach in the interpretation of adipose tissue[J]. Orv Hetil,2010,151(31):1252.
- [9] 王唯坚,胡峻. 155 例非酒精性脂肪肝患者的中医证候学研究[J]. 首都医科大学学报,2014,35(1):129.
- [10] 赵文霞,段荣章,刘君颖. 1163 例非酒精性脂肪肝患者与气虚质痰湿质相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(8):1543.

[责任编辑 何希荣]