

化滞柔肝颗粒治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪肝

杨书山¹, 郭洋², 李彤², 苏振武^{1*}

(1. 衡水市哈励逊国际和平医院, 河北衡水 053000; 2. 衡水市中医院, 河北衡水 053000)

[摘要] 目的: 观察化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 湿热蕴结证的临床疗效以及对血清 β 抑制蛋白 (β -arrestin) 和骨钙素 (OCN) 的影响。方法: 将 180 例 NAFLD 患者随机分为对照组和治疗组各 90 例。两组患者按照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》给予非药物基础治疗; 对照组给予复方蛋氨酸胆碱片口服, 3 片/次, 3 次/d; 治疗组给予化滞柔肝颗粒内服, 1 袋/次, 3 次/d, 每服 6 d 停药 1 d。所有患者均给予 12 周治疗。检测两组丙氨酸转氨酶 (ALT), 天冬氨酸转氨酶 (AST), 总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 水平; 观察两组中医证候评分、体质量指数 (BMI) 和腰围/臀围比 (WHR); 检测两组血清 β 抑制蛋白-1 (β -arrestin-1), β 抑制蛋白-2 (β -arrestin-2) 和骨钙素 (OCN) 水平。结果: 治疗组临床总有效率为 92.22%, 对照组为 77.77%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 ALT, AST, TC 和 TG 水平明显低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后中医证候积分和 BMI 明显低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后 β -arrestin-1 明显低于对照组, OCN 明显高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组治疗后血清 β -arrestin-2 含量均无明显变化。结论: 化滞柔肝颗粒治疗 NAFLD 湿热蕴结证可改善临床证候, 保护肝功能, 促进血脂好转, 降低患者血清 β -arrestin-1 和升高 OCN 水平。

[关键词] 非酒精性脂肪肝; 化滞柔肝颗粒; 湿热蕴结证; β 抑制蛋白; 骨钙素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0157-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240157

Huazhi Rougan Granule in Treating Damp-heat Accumulation Type Non-alcoholic Fatty Liver Disease

YANG Shu-shan¹, GUO Yang², LI Tong², SU Zhen-wu^{1*} (1. Hengshui City, Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China; 2. Hengshui Chinese Medicine Hospital, Hengshui 053000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Huazhi Rougan granule in treating damp-heat accumulation type non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its influence on serum β -arrestin and osteocalcin levels. **Method:** One hundred and eighty NAFLD patients were randomly divided into control group (90 cases) and treatment group (90 cases). Both groups received basic treatment without drug referring to *Clinical Practice Guideline for Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. Patients of control group also received compound methionine and choline bitartrate tablets (3 tablets/time, *tid*). Patients in treatment group also received Huazhi Rougan granule (1 dose/d, *tid*, and resting for 1 d every 6 ds). Course of treatment was 12 weeks for both groups. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) levels were detected between both groups. Symptom scores of traditional Chinese medicine (TCM), body mass index (BMI), and waist-hip ratio (WHR) were observed between two groups. Serum β -arrestin-1, β -arrestin-2, and OCN levels were measured. **Result:** The total efficacy of treatment group was 92.22%, higher than 77.77% in control group, with statistical difference ($P < 0.05$). Compared with control group, ALT, AST, TC, and TG levels in treatment group were significantly decreased after treatment ($P < 0.01$). TCM scores and BMI of treatment group were significantly lower than those in control group after treatment, with statistically significant difference ($P < 0.01$). After treatment, serum β -arrestin-1 level in treatment group was significantly lower than that in control group, and OCN was higher in treatment group, with statistical difference ($P < 0.01$), however β -arrestin-2 level for two groups was not obviously changed before and after treatment. **Conclusion:** Huazhi Rougan

[收稿日期] 20150520(176)

[基金项目] 衡水市科技学术与发展计划项目(2014021A)

[第一作者] 杨书山, 主管中药师, 从事中药学工作, Tel:18003188869, E-mail:hbwy0302@163.com

[通讯作者] * 苏振武, 硕士生导师, 主任中医师, 从事中西医结合胃肠消化疾病的防治工作, Tel:18003188869, E-mail:hbwy0302@163.com

granule could improve clinical signs in treating damp-heat accumulation type NAFLD, protect liver function, promote blood lipid back to normal, decrease serum β -arrestin-1 level and increase OCN level.

[Key words] non-alcoholic fatty liver disease; Huazhi Rougan granule; damp-heat accumulation syndrome; β -arrestin; osteocalcin

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为代谢应激相关性疾病,与人们的日常饮食、生活习惯和糖尿病密切相关。随着肥胖症、代谢综合征疾病的增加,NAFLD的发病率也逐渐升高^[1]。调查发现,NAFLD在一定时期易转化为肝硬化,在发达国家和地区正逐渐成为慢性肝病的首因,其引起的代谢失调与心脑血管疾病密切相关^[2];因此,对NAFLD患者进行早期诊治是急需解决的医学难题。

西医临床治疗NAFLD主要采取综合治疗,疗效较为单一,且伴有不良反应发生,而中医药防治NAFLD有良好疗效和独特的方法。化滞柔肝颗粒常用于临床治疗NAFLD,疗效良好^[3],但其作用机制方面研究不多见。 β 抑制蛋白(β -arrestin)和骨钙素(osteocalcin, OCN)近年被证实与NAFLD的发病关系密切^[4-5]。本研究针对NAFLD湿热蕴结证发病特点,在参照“指南”的治疗基础上给予化滞柔肝颗粒干预进一步确定其治疗效果,同时探讨其对患者血清 β -arrestin-1, β -arrestin-2和OCN水平影响,为临床用药提供更多理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 190例患者均为2012年7月—2014年7月哈励逊国际和平医院和衡水市中医院肝病科门诊和住院病房收治的病例,其中哈励逊国际和平医院100例,衡水市中医院90例,采用区组随机分为对照组和治疗组各95例,两组分别脱落、失访5例。对照组男58例,女性32例;年龄30~67岁,平均(50.4±7.1)岁;合并高血压39例,2型糖尿病33例,高脂血症50例。治疗组男60例,女性30例;年龄33~69岁,平均(49.5±7.5)岁;合并高血压40例,2型糖尿病31例,高脂血症48例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[6]标准制定。凡具备下列第1~5项和第6项或第7项中任何一项者即可诊断为NAFLD。①无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周<140g,女性每周<70g。②除外病毒性肝炎、药

物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病。③除原发疾病临床表现外,可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性症状及体征。④可有体重超重和(或)内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、高血压等代谢综合征相关组分。⑤血清转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平可有轻至中度增高(<5倍正常值上限),通常以丙氨酸氨基转移酶(ALT)增高为主。⑥肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准。⑦肝活体组织检查组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。

1.2.2 湿热蕴结证诊断标准 参照《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》^[7]标准。①主证:右肋肋部胀痛;周身困重;脘腹胀满或疼痛;大便黏腻不爽。②次证:身目发黄;小便色黄;口中黏滞;口干口苦。③舌脉象:舌质红,舌苔黄腻,脉弦滑或濡数。证型确定:具备主证2项和次证1或2项,参考舌脉象。

1.3 纳入标准 ①NAFLD诊断标准者;②符合湿热蕴结证诊断者;③年龄20~70岁;④近期末服用减肥、保肝、降糖和降脂药物;⑤ALT含量异常升高持续4周以上者;⑥患者同意并签署知情协议。

1.4 排除标准 ①饮酒史或乙醇量,男性每周>140g/周,女性每周>70g/周;②妊娠及哺乳期妇女;③伴有心、肾和造血系统等严重疾病及精神病患者;④伴有其他严重肝病者;⑤依从性差者;⑥同时采取其他中药治疗者。

1.5 治疗方法 基础治疗参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[7]给予非药物治疗。包括改善饮食结构和平衡膳食,中等量有氧运动,减少糖、饱和脂肪酸、反式脂肪酸的摄入,增加膳食纤维;中等量有氧运动,>4次/周,≥30min/次。

对照组给予复方蛋氨酸胆碱片(通化东宝药业股份有限公司,国药准字H22024764)口服,3片/次,3次/d。治疗组给予化滞柔肝颗粒(山东新时代药业有限公司,国药准字Z20090077)内服,1袋(8g)/次,3次/d,每服6d停药1d。所有患者均给予12周治疗。

1.6 观察指标 ①观察两组临床症状、体征和中医证候(TCM)。②检测两组肝功能和血脂水平,

包括丙氨酸转氨酶 (ALT), 天冬氨酸草转氨酶 (AST), 总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG), 采用酶法在全自动生化分析仪 (AU2700 型, 日本奥林巴斯公司) 上检测。③测量两组患者身高、体重和腰臀围, 算出体质量指数 (BMI) 和腰围/臀围比 (WHR)。④检测两组血清 β -arrestin-1, β -arrestin-2 和 OCN 水平, β -arrestin-1 和 β -arrestin-2 采取酶联免疫吸附试验法 (Elisa), β -arrestin-1 试剂盒 (艾美捷科技有限公司, 批号 KA2585), β -arrestin-2 试剂盒 (上海江莱生物科技有限公司, 批号 A11315); OCN 采用电化学发光分析仪 (Roche Cobas E601 型) 测定, 试剂盒 (盛世北京生物科技有限公司, 批号 E-CL-H0881c); ⑤监测两组患者血压, 并观察不良反应情况。

1.7 疗效评定标准 参照《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》^[7] 制定。采用尼莫地平法计算:

$$\text{疗效指数}(\%) = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

临床痊愈: 主要症状、体征消失或基本消失, 疗效指数 $\geq 90\%$; 显效: 主要症状、体征明显改善, 疗效指数为 $70\% \sim 89\%$; 有效: 主要症状、体征明显好

表 2 两组患者治疗前后血脂 ALT, AST, TC 和 TG 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

Table 2 Comparison of ALT, AST, TC and TG levels of blood fat between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

组别	时间	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$	TC/ $mmol \cdot L^{-1}$	TG/ $mmol \cdot L^{-1}$
对照	治疗前	86.41 \pm 15.17	70.11 \pm 14.08	7.17 \pm 2.13	3.93 \pm 0.91
	治疗后	61.34 \pm 14.19 ¹⁾	50.94 \pm 13.36 ¹⁾	4.93 \pm 1.32 ¹⁾	2.34 \pm 0.44 ¹⁾
治疗	治疗前	85.89 \pm 15.22	70.678 \pm 14.27	7.11 \pm 2.06	3.88 \pm 0.83
	治疗后	35.68 \pm 6.49 ^{1,2)}	31.75 \pm 6.12 ^{1,2)}	3.96 \pm 1.01 ^{1,2)}	1.75 \pm 0.39 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 4 同)。

2.3 两组治疗前后中医证候积分, BMI 和 WHR 比较 两组治疗后中医证候积分明显下降 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后中医证候积分和 BMI 明显低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组治疗后 WHR 均无明显变化, 见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 β -arrestin-1, β -arrestin-2 和 OCN 水平比较 两组治疗后血清 β -arrestin-1 水平比治疗前有所下降, 而 OCN 水平显著升高 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后血清 β -arrestin-1 水平低于对照组, 而 OCN 水平高于对照组, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组治疗后血清 β -arrestin-2 含量均无明显变化, 见表 4。

2.5 两组不良反应发生比较 整个治疗过程, 对照

转, 疗效指数为 $30\% \sim 69\%$; 无效: 主要症状、体征无明显改善, 甚或加重, 疗效指数 $< 30\%$ 。

1.8 采用 SPSS 19.0 统计学软件分析所有数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 用卡方 χ^2 检验处理计数资料, 以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组临床疗效总有效率为 92.22% , 对照组为 77.77% , 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy for two groups

组别	临床痊愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	14	29	27	20	77.77
治疗	23	42	18	7	92.22 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血脂 ALT, AST, TC 和 TG 水平比较 两组治疗后 ALT, AST, TC 和 TG 水平均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后 ALT, AST, TC 和 TG 水平明显低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

组恶心、腹泻 5 例, 血压升高 5 例; 治疗组无不良反应病例。

表 3 两组治疗前后中医证候积分, BMI 和 WHR 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

Table 3 Comparison of TCM score, BMI, and WHR for two groups ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

组别	时间	中医证候/分	BMI/ $kg \cdot m^{-2}$	WHR
对照	治疗前	22.55 \pm 3.23	27.88 \pm 3.89	0.93 \pm 0.17
	治疗后	15.95 \pm 3.00 ¹⁾	26.97 \pm 3.12	0.92 \pm 0.18
治疗	治疗前	21.97 \pm 3.16	27.75 \pm 3.91	0.92 \pm 0.22
	治疗后	9.16 \pm 1.09 ^{1,2)}	24.33 \pm 3.02 ^{1,2)}	0.92 \pm 0.21

3 讨论

NAFLD 在中医学归属于“积聚”“痞满”“湿

表4 两组治疗前后血清β-arrestin-1,β-arrestin-2和OCN水平比较(̄x±s,n=90)

Table 4 Comparison of serum levels of β-arrestin-1, β-arrestin-2, and OCN between two groups (̄x±s,n=90)

组别	时间	β-arrestin-1	β-arrestin-2	OCN
对照	治疗前	1.97±0.31	0.51±0.17	1.77±0.39
	治疗后	1.82±0.24 ¹⁾	0.49±0.18	3.35±0.72 ¹⁾
治疗	治疗前	2.03±0.36	0.50±0.19	1.80±0.41
	治疗后	1.61±0.42 ^{1,2)}	0.49±0.13	3.99±0.60 ^{1,2)}

阻”等范畴。《临证指南医案》记载“但湿从内生者，必其人膏粱酒醴过度”，认为本病与湿热有关。中医临床认为该病多由肥厚饮食、或情志不舒，引起肝脾损伤，致脾胃运化失调，日久湿热中阻、肝失疏泄，最后形成脂肪肝。其病位在肝，但涉及肝、脾、肾。故治该病当以清热利湿、化浊解毒、祛瘀柔肝为主。

化滞柔肝颗粒由茵陈,决明子,大黄,泽泻,猪苓,山楂,苍术,白术,陈皮,瓜蒌,女贞子,墨旱莲,枸杞子,小蓟,柴胡和甘草组成。是临床治疗NAFLD湿热蕴结证的重要中成药。方中茵陈和决明子合用具有清热利湿、保肝利胆之效;泽泻、猪苓清湿热,利小便;大黄,具有泻热通肠,凉血解毒,逐瘀通经之功效;山楂活血化瘀、健脾开胃、行滞消积;苍术、白术、陈皮清热利湿、化浊解毒;女贞子、枸杞子、墨旱莲清热柔肝,滋阴泻火;柴胡疏肝解郁、透表泄热;甘草调和诸药;众药合用,清热利湿而不伤阴,活血化瘀而不伤血。因此,化滞柔肝颗粒,以清热利湿、祛浊解毒、化瘀柔肝治则组方化裁而成,具有降脂与保肝、标本兼治等特点,对NAFLD湿热蕴结证发挥了较好疗效。

本组结果显示,在常规治疗基础上,化滞柔肝颗粒治疗NAFLD湿热蕴结证改善临床症状,其治疗效果明显优于西医治疗(P<0.05)。此外,化滞柔肝颗粒可明显降低患者ALT,AST,TC和TG水平,说明其不仅可以保护肝功能,也能够促进患者血脂回归正常。

现代医学对NAFLD研究发现,OCN对NAFLD的发生发展可能发挥了重要的保护作用,OCN是“骨-肝”轴通路中重要调节因子,检测显示NAFLD的发病率随着血清OCN水平降低而增高^[8]。β-arrestin在胰岛素受体信号传导及其敏感性维持中发挥了重要调节作用^[9]。近年研究发现,β-

arrestin-1和β-arrestin-2在NAFLD肝纤维化肝组织中均显著增多,提示两蛋白异常升高在NAFLD的肝纤维化病程中可能发挥了重要作用^[10]。那么β-arrestin-1和β-arrestin-2是否参与了化滞柔肝颗粒治疗NAFLD湿热蕴结证过程呢?本研究结果显示,化滞柔肝颗粒治疗NAFLD湿热蕴结证能降低患者血清β-arrestin-1而升高OCN水平,而对β-arrestin-2作用不明显。提示化滞柔肝颗粒治疗NAFLD湿热蕴结证可能的作用机制。

[参考文献]

[1] Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near [J]. World J Hepatol, 2015, 7(3): 315-326.

[2] Tovo C V, de Mattos A Z, Coral G P, et al. Noninvasive imaging assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on liver scintigraphy [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15): 4432-4439.

[3] 方军伟,滕显木,潘锦辉,等.化滞柔肝颗粒与水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪肝病疗效对比[J].中华全科医学,2014,12(4):655-658.

[4] 葛宇黎,吕娇健,孙慧伶.检测非酒精性脂肪肝患者的血清β抑制蛋白的临床意义[J].中国临床药理学杂志,2015,31(1):8-10.

[5] 吴冰洁,高鑫.骨钙素(OCN)与非酒精性脂肪肝(N AFLD)关系的研究进展[J].复旦学报,2014,41(6):846-849.

[6] 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].中华肝脏病杂志,2006,14(3):161-162.

[7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):155-158.

[8] 聂美云,包玉倩.骨钙素参与调控非酒精性脂肪肝病发病的机制[J].中华内科杂志,2014,53(12):999-1001.

[9] Oligny-Longpré G, Corbani M, Zhou J, et al. Engagement of β-arrestin by transactivated insulin-like growth factor receptor is needed for V2 vasopressin receptor-stimulated ERK1/2 activation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(17): E1028-1037.

[10] 孙慧伶,葛宇黎,陈永平.β-arrestin在小鼠肝纤维化模型中的表达及其意义[J].中华肝脏病杂志,2013,21(10):773-775.

[责任编辑 何希荣]