

清肝祛湿活血方治疗非酒精性脂肪肝的疗效评价

史晓伟^{1*}, 王一强², 张玉香², 王俊喆³

(1. 甘肃省中医院, 兰州 730050; 2. 甘肃省中医学校, 兰州 730050;
3. 西和县中医院, 甘肃 陇南 742100)

[摘要] **目的:**观察清肝祛湿活血方治疗非酒精性脂肪肝患者的临床疗效,并探讨其作用机制。**方法:**将 112 例非酒精性脂肪肝患者采用随机数字表法分为对照组(57 例)和治疗组(55 例)。对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊;治疗组给予清肝祛湿活血方。治疗 2 个月,观察治疗前后两组患者消化系统彩超、肝功能、血脂水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体重指数(BMI)、腰围和证候积分。**结果:**治疗组总有效率优于对照组($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后两组患者的谷丙转氨酶(ALT),谷草转氨酶(AST),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),HOMA-IR,BMI 及腰围均明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**清肝祛湿活血方能够显著改善非酒精性脂肪肝患者临床症状,降低体重指数、腰围,改善肝功能、胰岛素抵抗,调节血脂代谢。

[关键词] 非酒精性脂肪肝;清肝祛湿活血;多烯磷脂酰胆碱;疗效评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0181-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016150181

Efficacy of Qinggan Qushi Huoxue Decoction in Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver

SHI Xiao-wei^{1*}, WANG Yi-qiang², ZHANG Yu-xiang², WANG Jun-kui³

(1. Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730050, China; 2. Gansu TCM School, Lanzhou 730050, China; 3. Xihe County Hospital of TCM, Longnan 742100, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Qinggan Qushi Huoxue decoction in treatment of patients with nonalcoholic fatty liver. **Method:** Totally 112 cases of nonalcoholic fatty liver patients were randomly divided into control group (57 cases) and treatment group (55 cases). Control group was given polyene phosphatidylcholine capsules, treatment group was treated with Qinggan Qushi Huoxue decoction. The treatment lasted for two months. Before and after the treatment, patients' digestive system ultrasound, liver function, blood lipid, insulin resistance index (HOMA-IR), weight index (BMI), waist circumference and symptom scores were observed. **Result:** The treatment group showed a total effective rate of 100%, which was higher than control group ($P < 0.05$), compared with before treatment, two groups of patients showed significant decreases in alanine aminotrans-ferase (ALT), aspartate aminotrans-ferase (AST), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), HOMA-IR, BMI and waist circumference after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and treatment group was better than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qinggan Qushi Huoxue decoction can significantly alleviate the clinical symptoms of patients with alcoholic fatty liver, reduce their weight index and waistline, alleviate liver function and insulin resistance, and regulate lipid metabolism.

[Key words] nonalcoholic fatty liver; Qinggan Qushi Huoxue decoction; polyene phosphatidylcholine; effect evaluation

[收稿日期] 20151203(008)

[基金项目] 甘肃省中医药管理局课题项目(GZK-2015-7)

[通讯作者] * 史晓伟, 硕士, 主治医师, 从事内分泌代谢疾病中医药防治工作, Tel:13893271255, E-mail:lzhswx@163.com

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是成人最常见的肝病之一,其特点是指肝脏中脂肪细胞沉积大于肝脏质量的 5%,女性每日酒精摄入量 < 10 g,男性 < 20 g,且排除病毒感染及其他肝特异性病因^[1]。发病机制尚不明确,研究表明其与肥胖和胰岛素有关,被认为是代谢综合征的肝表现^[2]。NAFLD 已逐渐成为我国第一大肝病,其危害不仅可进展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬化、肝细胞癌,而且作为代谢综合征 (MS) 的重要组分,与心脑血管疾病密切相关,日益受到相关学科研究者的重视。目前治疗 NAFLD 的西药主要包括胰岛素增敏剂、抗氧化剂、微生态制剂、降脂药、减肥药、保肝抗炎药物,但尚无特效药^[3]。中医药在治疗 NAFLD 方面有独特优势。李进等^[4]认为 NAFLD 由肝失疏泄,脾失健运,湿热内蕴,痰浊郁结,瘀血阻滞所致,自拟降脂护肝方具有明显的保肝降酶疗效,可以改善非酒精性脂肪肝的肝脏组织脂肪变性、炎症及纤维化的程度。杨珠莹等^[5]认为 NAFLD 病机为肝失疏泄,脾失健运,痰湿内蕴,气机郁滞,郁而化火,病久入络,病理因素主要为痰、气、瘀、热,采用清热利湿、活血行气的中药联合易善复能够明显调节血脂、改善肝功能、降低瘦素、升高超氧化物歧化酶、降低 B 超评分。康学东等^[6]认为 NAFLD 为人体气化失常、浊毒积聚,进而阻碍气血运行,影响脏腑功能所致,宜从浊毒论治,解毒化浊、调气活血,依法拟化浊颗粒,能够有效调节血脂,改善肝功能。本研究采用当地名医王俊喆自拟方清肝祛湿活血方治疗 NAFLD,评价其临床疗效。清肝祛湿活血方在夏枯草散 (出自《冯氏锦囊·杂症》卷六) 的基础上加减而成,王老四诊合参,并结合现代人群饮食习惯,认为 NAFLD 主要为肝经湿热瘀阻所致,清肝祛湿活血方加减治疗各种证型的 NAFLD,能够明显缓解患者临床症状,效果显著,但未曾系统研究。因此,本研究采用随机对照分组法,选取 NAFLD 患者,辨证均为肝经湿热瘀阻,或兼脾虚,或兼肝郁者,观察清肝祛湿活血方对 NAFLD 患者消化系统彩超、肝功能、血脂水平、胰岛素抵抗指数、体重指数、腰围和证候积分的影响,进一步评价清肝祛湿活血方治疗 NAFLD 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取甘肃省中医院 2014 年 6 月—2015 年 6 月期间就诊且符合纳入标准的 112 例 NAFLD 患者,采用随机数字表法分为两组,治疗组 55 例,对照组 57 例。对照组男 35 例,女 22 例;年龄 30~71 岁,平均年龄 (45 ± 2.3) 岁;病程 3 个月 ~

19 年,平均病程 (5 ± 0.5) 年;肥胖者 42 例,并发 2 型糖尿病者 4 例,并发高血压病者 6 例,2 型糖尿病和高血压均有者 2 例。治疗组男 33 例,女 22 例;年龄 32~72 岁,平均年龄 (46 ± 2.5) 岁;病程 4 个月 ~ 20 年,平均病程 (5 ± 0.7) 年;肥胖者 37 例,并发 2 型糖尿病者 5 例,并发高血压病者 7 例,2 型糖尿病和高血压均有者 3 例。两组患者均无脱落病例,一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版)》^[7] 诊断标准。经 B 超检查确诊为弥漫性脂肪肝。排除有饮酒史及病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、自身免疫性肝病等所致的脂肪肝患者。

1.3 纳入标准 符合《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版)》^[7] 非酒精性脂肪性肝病诊断标准;入组前 1 周停用降脂、降糖、降压、减肥、保肝等中西医药物及保健品;年龄 30~75 岁,无性别限制,长期居住兰州;签署“清肝祛湿活血方治疗非酒精性脂肪肝临床观察”知情同意书,自愿作受试对象,保证遵从本临床试验规定要求。

1.4 排除标准 有严重肝、肾功能不全,癌症,结核,严重心、脑血管疾病,甲状腺疾病及其他严重疾病的患者;孕妇、哺乳期妇女及待孕妇女;有精神疾病者;有病毒性肝炎、肝硬化、消化性溃疡活动期、胃肠术后等相关胃肠疾病者;已知对中药过敏者;研究者认为任何不适纳入者。

1.5 脱落、剔除标准 接受本方案治疗期间患者病情发生变化需要退出者;治疗期间患者自行服用降脂、降糖、降压、减肥、保肝等中西医药物及保健品;患者主动撤回知情同意书者;治疗期间患者有严重胃肠不适反应者。

1.6 观察指标 观察治疗前后患者证候积分评价临床疗效;观察两组患者消化系统彩超、肝功能、血脂水平、胰岛素抵抗指数 [HOMA-IR = 空腹血糖 (mmol·L⁻¹) × 空腹胰岛素 (μU·L⁻¹) / 22.5]^[8]、体重指数 (BMI) 和腰围。

1.7 疗效判定标准 治疗 2 个月后统计两组患者疗效,疗效标准参考《中药新药临床研究指导原则》,结合临床实际制定,痊愈:B 超显示肝脏脂肪消失,证候积分减少 ≥ 95%;显效:B 超显示肝脏脂肪减少 ≥ 70%,证候积分减少 ≥ 70%;有效:B 超显示 30% ≤ 肝脏脂肪减少 < 70%,30% ≤ 证候积分减少 < 70%;无效:B 超显示肝脏脂肪减少 < 30%,证

候积分减少 <30%。总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。患者的主要证候按无、轻、中、重评分,记分分别为 0,2,4,6 分,于治疗前后统计。

1.8 治疗方法 两组患者治疗期间均低盐、低脂饮食,适当运动。治疗组给予清肝祛湿活血方,组成:夏枯草 10 g,密蒙花 10 g,青箱子 10 g,茵陈 10 g,垂盆草 10 g,丹参 15 g,郁金 10 g,干姜 10 g,每味药均由广州一方制药有限公司制备为免煎颗粒)温开水冲服,每日 1 剂,早晚饭后分服。对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲安万特北京制药有限公司,国药准字 H20059010,228 mg/粒),2 粒/次,3 次/天。1 个月为 1 疗程,两组患者均治疗 2 个疗程。治疗结束后统计疗效,记录并比较患者主要临床证候改变(右胁胀痛、脘腹痞满、口干口苦);治疗前后检测患者的谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS),计算 HOMA-IR 并对以上指标进行比较;治疗前后测定患者的体重、身高、腰围,计算 BMI,并对 BMI

和腰围进行比较。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率为 100%,对照组为 80.70%,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 for clinical curative effects between two groups

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	42	8	5	0	100 ¹⁾
对照	18	20	8	11	80.70

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者肝功能、血脂比较 治疗后两组患者 ALT,AST,TC,TG,LDL-C 均较治疗前显著下降($P < 0.01$)。治疗后治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肝功能、血脂比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison for liver function and blood lipids between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹
治疗	55	治疗前	92.73 ± 27.61	81.52 ± 17.34	6.51 ± 1.22	3.17 ± 0.83	3.66 ± 0.79
		治疗后	42.62 ± 14.09 ^{1,2)}	39.81 ± 13.15 ^{1,2)}	4.12 ± 0.92 ^{1,2)}	1.63 ± 0.44 ^{1,2)}	2.38 ± 0.57 ^{1,2)}
对照	57	治疗前	93.86 ± 28.02	79.37 ± 18.24	6.56 ± 1.19	3.12 ± 0.75	3.75 ± 0.74
		治疗后	75.93 ± 19.73 ¹⁾	57.36 ± 15.55 ¹⁾	4.96 ± 0.95 ¹⁾	2.42 ± 0.67 ¹⁾	3.16 ± 0.69 ¹⁾

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

2.3 两组患者 HOMA-IR,BMI 及腰围比较 治疗后两组患者 FINS,HOMA-IR 较治疗前显著下降($P < 0.01$);BMI 和腰围较治疗前明显下降($P <$

0.05)。治疗后治疗组 FINS,HOMA-IR,BMI 和腰围改善均优于对照组($P < 0.05$)。两组患者对 FPG 有所改善,但治疗前后无统计学意义。见表 3。

表 3 两组患者 HOMA-IR,BMI 及腰围比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison for HOMA-IR, BMI and waistline between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FPG/mmol·L ⁻¹	FINS/μU·L ⁻¹	HOMA-IR	BMI/kg·m ⁻²	腰围/cm
治疗	55	治疗前	5.85 ± 2.67	42.52 ± 12.84	12.61 ± 5.57	26.36 ± 3.21	84.61 ± 5.93
		治疗后	5.66 ± 1.63	27.64 ± 8.32 ^{2,3)}	7.68 ± 1.73 ^{2,3)}	22.69 ± 1.45 ^{1,3)}	81.67 ± 3.61 ^{1,3)}
对照	57	治疗前	6.01 ± 2.43	45.38 ± 11.93	13.22 ± 6.05	25.65 ± 4.11	83.87 ± 6.13
		治疗后	5.96 ± 2.39	38.62 ± 12.17 ²⁾	9.86 ± 4.35 ²⁾	23.16 ± 2.26 ¹⁾	82.05 ± 4.13 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者中医证候积分比较 治疗后两组患者中医证候积分较治疗前均有明显降低($P < 0.05$)。治疗组患者右胁疼痛和口干口苦积分低于对照组($P < 0.05$),提示治疗组改善症状优于对照组。见表 4。

2.5 安全性评价 两组患者病例均完成临床观察,

试验过程中无脱落、剔除病例,未发现不良反应。

3 讨论

脂肪性肝硬化被认为是 NAFLD 发展的主要途径,治疗以改善 IR 为首要目标,以减少肝脏脂肪肝沉积为次要目标^[5]。中医认为 NAFLD 属于“痰证”、“浊毒”、“积证”、“胁痛”、“肥气”等范畴。基

表 4 两组患者中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison for scores of TCM symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	时间	右胁胀痛	脘腹痞满	口干口苦
治疗	55	治疗前	4.16 ± 1.51	5.27 ± 2.16	4.83 ± 1.96
		治疗后	1.54 ± 0.62 ^{1,2)}	2.66 ± 0.97 ¹⁾	1.38 ± 0.53 ^{1,2)}
对照	57	治疗前	3.98 ± 1.36	5.16 ± 2.05	4.92 ± 1.87
		治疗后	2.42 ± 0.88 ¹⁾	2.81 ± 1.14 ¹⁾	2.59 ± 0.92 ¹⁾

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

本病机是肝热脾虚,痰湿瘀结^[9-10]。其病位主要在肝,《古今医鉴》中记载:“胁痛或痰,积流注于血,与血相搏留为病”;《难经》中记载:“肝之积,名曰肥气”;《灵枢》中记载:“邪在肝,两胁中痛,塞中,恶血在内。”当地名医王俊喆四诊合参,并结合现代人群饮食习惯,认为 NAFLD 主要为肝经湿热瘀阻所致,现代人工作、生活压力大导致肝气郁结,久郁化热,又兼嗜食肥甘厚腻而少动致脾虚湿盛,中焦气机失调,湿与热结,郁于肝经,经络不通化为瘀血,肝藏血,发为 NAFLD,故治疗当清肝祛湿,活血通络,依法自拟清肝祛湿活血方。本方中夏枯草清肝凉血,垂盆草清利肝胆湿热,郁金疏肝活血,共为君药;密蒙花、青箱子助夏枯草清肝凉血,茵陈助垂盆草清肝胆湿热,丹参助郁金凉血活血,且养心安神,共为臣药;干姜温中散寒、燥湿化痰,防寒凉伤胃,为佐药。诸药合用,共奏清利肝胆湿热,活血化瘀散结,温中燥湿化痰之功。现代药理研究表明夏枯草含有三萜类、甾醇类等成分,有降血压、降血脂、降血糖、抗氧化、抗自由基等作用,另外夏枯草还有调节内分泌的功能^[11];垂盆草具有保肝、免疫调节等作用^[12];郁金具有抗氧化、抗炎、抗血小板聚集的作用^[13]。

肥胖程度与脂肪肝发病率呈正相关,肥胖者体内胰岛素敏感性降低,导致肝脏脂肪代谢紊乱,进一步引起血脂升高,肝细胞受损^[14]。本研究共纳入患者 112 名,其中肥胖者 ($BMI \geq 28 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)^[15] 79 名,约占总数的 70.54%。结果表明,清肝祛湿活血方能够改善患者临床症状,降低体重指数,改善肝功能和胰岛素抵抗,调节血脂代谢和腰围,治疗 NAFLD 疗效显著,提示中医药对于 ANFLD 的干预是通过降低患者体重、增强胰岛素敏感性、调节血脂代谢等多靶点、多渠道完成的。但其改善胰岛素抵抗、降低体重的作用机制尚待进一步研究。

[参考文献]

[1] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data[J]. J Hepatol, 2013, 58(30): 593-

608.

[2] El-Kader S M A, Ashmawy E M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management[J]. World J Hepatol, 2015, 7(6): 846-858.

[3] 徐亮, 宓余强. 非酒精性脂肪肝的药物治疗进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(20): 3666-3670.

[4] 李进, 李月翠, 胡伟跃, 等. 自拟降脂护肝方联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 中华中医药学, 2015, 33(5): 236-239.

[5] 杨珠莹, 谢齐贵, 夏亮, 等. 清热利湿活血法联合易善复治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 中华中医药学, 2015, 33(10): 2549-2552.

[6] 康学东, 余臣祖, 朱瑾, 等. 化浊颗粒治疗大鼠非酒精性脂肪肝的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 200-202.

[7] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2012, 4(7): 4-10.

[8] 官继超, 龚淑文, 吴秀娟. 黄芪联合替米沙坦对非糖尿病腹膜透析患者胰岛素抵抗的影响研究[J]. 中国全科医生, 2015, 18(37): 3717-3721.

[9] 张顺贞, 石安华, 姚政, 等. 非酒精性脂肪肝中医病因病机探讨[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(1): 17-19.

[10] 王玉衡, 张海鸥. 非酒精性脂肪肝的中医药治疗进展[J]. 中医药通报, 2014, 13(4): 64-66.

[11] 崔体圣, 苗明三. 夏枯草的化学、药理及临床应用探讨[J]. 中医研究, 2014, 29(13): 386-388.

[12] 李慧娟, 杜成林, 王晓静. 垂盆草的研究进展[J]. 药学研究, 2015, 34(11): 661-672.

[13] 王颖, 郭兰萍, 黄璐琦, 等. 姜黄、莪术、郁金的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(35): 3338-3341.

[14] 朱娜. 脂肪肝与体重指数、血脂、肝功相关性分析[J]. 中国卫生标准, 2013, 5(22): 65-66.

[15] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报, 2004, 26(1): 1-4.

[责任编辑 张丰丰]