

# 健脾理气化湿方配方颗粒治疗脾虚湿热型非酒精性脂肪性 肝炎患者疗效及对 FFA, HOMA-IR, APRI 的影响

成扬<sup>1,2</sup>, 龚亚华<sup>1</sup>, 张银华<sup>1</sup>, 薛建华<sup>1</sup>, 平键<sup>2</sup>, 陈天阳<sup>2</sup>, 陈建杰<sup>1,2\*</sup>

(1. 上海浦东新区传染病医院, 上海 201299;

2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

**[摘要]** **目的:**观察健脾理气化湿配方颗粒治疗脾虚湿热型非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者的疗效,及对患者游离脂肪酸(FFA),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和天门冬氨酸氨基转移酶/血小板指数(APRI)的影响。**方法:**根据标准募集96例符合纳入标准的脾虚湿热型NASH患者,采用随机数字表将患者按1:1比例分配至对照组和治疗组,每组48例。在运动和饮食调整基础上,对照组予安慰剂颗粒剂,治疗组予健脾理气化湿方颗粒剂口服,疗程共24周。分别于治疗前后进行相关检查,评估疗效并观察FFA,HOMA-IR和APRI的变化。**结果:**治疗组临床总有效率为82.5%,对照组为52.5%,治疗组高于对照组( $P < 0.01$ )。两组患者治疗后FFA水平均较治疗前明显下降( $P < 0.05, P < 0.01$ ),治疗组下降更为显著( $P < 0.01$ );两组治疗后HOMA-IR均较治疗前显著下降( $P < 0.01$ ),治疗组下降更为显著( $P < 0.01$ )。与治疗前比较,对照组治疗后APRI略有下降,差异无统计学意义;治疗组APRI显著下降( $P < 0.01$ ),且显著低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**健脾理气化湿方对脾虚湿热型NASH患者具有较好疗效,能够显著降低FFA水平,改善胰岛素抵抗和肝纤维化。

**[关键词]** 健脾理气化湿配方颗粒;非酒精性脂肪性肝炎;脾虚湿热证;游离脂肪酸;胰岛素抵抗;肝纤维化

**[中图分类号]** R287;R257 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0200-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170200

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170612.0948.010.html>

**[网络出版时间]** 2017-06-12 9:48

## Clinical Efficacy of Jianpi Liqi Huashi Dispensing Granules in Nonalcoholic Steatohepatitis Patients with Syndrome of Spleen-deficiency and Damp-heat and Effect on FFA, HOMA-IR and APRI

CHENG Yang<sup>1,2</sup>, GONG Ya-hua<sup>1</sup>, ZHANG Yin-hua<sup>1</sup>, XUE Jian-hua<sup>1</sup>,

PING Jian<sup>2</sup>, CHEN Tian-yang<sup>2</sup>, CHEN Jian-jie<sup>1,2\*</sup>

(1. Shanghai Infectious Disease Hospital of Pudong District, Shanghai 201299, China; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the clinical efficacy of Jianpi Liqi Huashi dispensing granules in nonalcoholic steatohepatitis patients with syndrome of spleen-deficiency and damp-heat and investigate its effect on free acid (FFA), homeostasis model of assessment for insulin resistance (HOMA-IR) and aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI). **Method:** According to the standard, 96 nonalcoholic steatohepatitis patients with syndrome of spleen-deficiency and dampness-heat were enrolled and randomly assigned

**[收稿日期]** 20161226(001)

**[基金项目]** 上海市浦东新区科技发展基金项目(PKJ2014-Y37);上海市浦东新区卫生系统领先人才培养项目(PWRL2016-01);上海市中医药领军人才建设项目(ZY3-RCPY-1-1001);上海市名中医工作室项目(ZYSNXD-CC-MZY003)

**[第一作者]** 成扬,博士,主任医师,从事中西医结合防治慢性肝病的研究,Tel:021-68397796,E-mail:drchengyang@126.com

**[通讯作者]** \* 陈建杰,硕士,教授,从事中医药防治慢性肝病的研究,Tel:021-68397796,E-mail:prchenjianjie@126.com

to control group and treatment group according to 1:1 ratio by using random number table, 48 patients in each group. Based on the exercise and diet adjustment, patients in control group received placebo granules, and the patients in treatment group received Jianpi Liqi Huashi dispensing granules. Treatment course was 24 weeks for both groups. Relevant examinations were performed before and after treatment to evaluate the efficacy, and the changes of FFA, HOMA-IR and APRI were observed. **Result:** The total effective rate was 82.5% in treatment group, higher than 52.5% in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, FFA levels were significantly decreased in both groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and the decrease was more obvious in treatment group ( $P < 0.01$ ); HOMA-IR levels were significantly decreased than those before treatment in both groups ( $P < 0.01$ ), and the decrease in treatment group was more obvious ( $P < 0.01$ ). As compared with before treatment, APRI level was slightly decreased in control group after treatment, but the difference was not statistically significant, and APRI level was significantly decreased in treatment group, significantly lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Jianpi Liqi Huashi dispensing granules has good curative effect for nonalcoholic steatohepatitis patients with syndrome of Spleen-deficiency and damp-heat, can significantly reduce the level of FFA, and improve insulin resistance and liver fibrosis.

[**Key words**] Jianpi Liqi Huashi dispensing granules; nonalcoholic steatohepatitis; syndrome of spleen-deficiency and damp-heat; free fatty acid; insulin resistance; hepatic fibrosis

脂肪肝患病率在中国呈现快速增长趋势, WONG 等<sup>[1]</sup>报道上海发病率已经增加到 23.3%。越来越多的证据表明非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 是单纯性脂肪肝进展到肝硬化的限速步骤, 其危害性已经引起重视<sup>[2-4]</sup>。除了改变生活方式、清除导致疾病进展的代谢因素之外, 临床迫切需要能够减轻肝脏坏死炎症、延缓纤维化的药物, 但目前尚无治疗 NASH 的特效药物<sup>[2]</sup>。脂肪肝属中医“胁痛”、“积聚”、“肥气”、“痰浊”、“肝癖”、“血瘀”等范畴, 中医药防治该病显示出来独特优势, 国内学者采用祛湿活血<sup>[5]</sup>, 通腑化浊<sup>[6]</sup>或专方<sup>[7-8]</sup>等, 均取得了一定疗效。上海市名中医陈建杰教授综合传统中医理论, 结合自己长期的临床实践, 基于对病因病机的深刻认识, 采用疏肝理气、健脾化湿的方法, 不断探索和总结, 最终拟定了健脾理气化湿方治疗该病, 在患者中取得了较好疗效, 已经成为医院协定方。本课题组采用四氯化碳联合高脂低蛋白饮食诱导的大鼠脂肪肝模型, 采用该方干预, 显示该方可以有效减轻大鼠肝组织脂肪变性, 显著降低肝组织甘油三酯的含量, 改善肝组织病理改变, 显著改善肝脏生化功能<sup>[9-10]</sup>。在前期研究基础上, 本研究进一步募集脾虚湿热型 NASH 患者, 采用随机、双盲和安慰剂平行对照的方法, 验证该方疗效, 对游离脂肪酸 (FFA), 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和天门冬氨酸氨基转移酶/血小板指数 (APRI) 的影响, 探讨该方的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2014 年 10 月至 2016 年 6 月期间上海浦东新区传染病医院门诊和住院部 96 例患者, 采用随机数字表将患者按 1:1 比分成两组, 对照组和治疗组各 48 例。研究结束后, 对照组、治疗组因未按研究方案用药或数据不完整被剔除 5 例和 4 例, 因为失访脱落 3 例和 4 例, 二组的脱落剔除率均为 16.7%, 两组差异无统计学意义。最终纳入临床评价的患者共 80 例, 其中对照组男 25 例, 女 15 例, 年龄 ( $45.07 \pm 11.23$ ) 岁; 治疗组男 23 例, 女 17 例, 年龄 ( $41.65 \pm 9.38$ ) 岁。两组患者性别和年龄差异无显著性。本研究经上海浦东新区传染病医院伦理委员会审核并获得批准, 批件号 2014A; 在中国临床试验注册中心进行了注册, 注册号 ChiCTR-IOR-14005445。所有受试者均签署了知情同意书。

**1.2 NASH 诊断标准** 参考《非酒精性脂肪肝诊疗指南 (2010 年修订版)》<sup>[11]</sup> 制定的标准, ①无饮酒史或饮酒折合乙醇  $< 140$  g/周 (女性  $< 70$  g/周); 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、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病; ③肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准, 且无其他原因可供解释和 (或) 有代谢综合征相关组分的患者, 出现不明原因血清谷氨酸氨基转移酶 (ALT) 和 (或) 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST), 谷氨酰转氨酶 (GGT) 持续增高 ( $> 1.5$  倍正常值上限) 半年以上。

中医证候诊断标准, 脾虚湿热诊断标准参考

《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup>, 脘痞腹胀, 体倦乏力, 胁肋胀满, 体胖, 头晕目眩, 大便稀或不爽, 舌质红, 舌苔腻或黄腻, 脉象脉滑数。

**1.3 纳入标准** 经 B 超和肝功能检查确诊为 NASH 的患者; 年龄 18 ~ 65 岁; 试验前 2 周内未接受同类药品治疗者; 自愿参加本研究; 签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并药物性肝损伤、自身免疫性肝炎、病毒性肝炎等者; ②合并有心、脑、肾、肺、血液、糖尿病、甲状腺功能异常、胃肠道严重原发病者, 或精神病患者; ③哺乳、妊娠期或正准备妊娠的妇女; ④肝功数值大于正常者上限 2.5 倍者, 肌酐大于正常值上限者; ⑤使用药物减肥者; ⑥病情危重, 难以对新药的有效性 & 安全性作出确切评价者等; ⑦过敏体质及对本药或本药方组成成分过敏者; ⑧目前参加其他临床试验的患者; ⑨ 2 周内服用过与治疗本病疗效有关的其他药物或疗法者; ⑩患者不愿意合作者。

**1.5 剔除标准和脱落标准** 剔除标准, ①筛选病例时不严格, 将不符合纳入标准患者纳入试验者; ②受试者合并服用了本方案禁止使用的其他中西药物, 以致无法正确判定疗效和安全性。脱落标准, 经筛选合格进入随机化试验的受试者, 因故未完成本方案所规定的疗程及观察周期, 视作为脱落病例。

**1.6 治疗方法** 运动和饮食调整方案参考指南指导患者合理饮食、运动<sup>[11]</sup>。参考文献[9-10]委托深圳三九药业制备配方颗粒, 药物均为免煎颗粒, 药物和安慰剂两者外包装和剂量完全一致, 药物颗粒外观基本一致。安慰剂由 1/10 剂量的中药、苦味剂和赋形剂等组成。该方由苍术 1 g(相当于生药 6 g, 批号 1409001w), 麸炒白术 2 g(相当于生药 10 g, 批号 1410001w), 荷叶 1 g(相当于生药 10 g, 批号 1408001s), 决明子 1 g(相当于生药 10 g, 批号 1410001s), 菊花 1 g(相当于生药 10 g, 批号 1409003s), 蒲黄 1 g(相当于生药 6 g, 批号 1410001s), 五味子 1.5 g(相当于生药 6 g, 批号 1410001s) 组成。所有患者均予每日 3 次, 每次 1 袋, 餐后服用, 疗程共 24 周。

**1.7 观察指标和疗效判断** 所有患者治疗前后, 进行血常规, 肝功能, 血糖, 胰岛素, FFA 水平检测, 上述检测均由上海浦东新区传染病医院检验科根据操作常规进行检测, 血常规使用日本西斯美康公司 XN-1000 型血液检测仪检测, 尿常规使用德国科宝公司 Scan-500 型尿常规检测仪检测, 粪常规使用

日本 Olympus 公司 BX51 型大便常规分析仪检测, 生化指标使用日本东芝公司 TBA-120FR 型全自动生化仪检测。腹部 B 超检查在上海浦东新区传染病医院 B 超室采使用韩国爱飞纽公司 GEs8 型彩超进行检查。

治疗前后 HOMA-IR 根据检测的空腹胰岛素、血糖水平, 采用公式进行计算,  $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素 (FINS, mmol} \cdot \text{L}^{-1}) \times \text{空腹葡萄糖 (FPG, mmol} \cdot \text{L}^{-1}) / 22.5$ 。

治疗前后 APRI 根据检测的 AST 和血小板水平, 采用公式进行计算,  $APRI = \text{AST (U} \cdot \text{L}^{-1}) / \text{PLT (} \times 10^9 \text{个/L)} \times 100$ 。

**1.8 疗效判断** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[11]</sup> 制定。临床治愈, 治疗后 ALT 恢复正常, B 超检查恢复正常。显效, 治疗后 ALT 下降  $\geq 75\%$ , B 超检查分级下降 2 个等级。有效, 治疗后 ALT 下降  $\geq 50\%$  但  $< 75\%$ , B 超检查分级下降 1 个等级。无效, 达不到有效标准。

**1.9 不良反应** 根据上述患者血、尿、粪常规和心电图、肝肾功能, 判断并记录不良反应。

**1.10 统计学处理** 使用 SPSS 17.0 软件进行统计处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用卡方检验, 以  $P < 0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 研究结束后, 治疗组临床总有效率为 82.5%, 对照组为 52.5%, 治疗组疗效显著优于对照组 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 ( $n = 40$ )

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups ( $n = 40$ )

组别	治愈 / 例	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
对照	10	6	5	19	52.5
治疗	19	8	6	7	82.5 <sup>1)</sup>

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.2 两组患者治疗前后 FFA 水平和 HOMA-IR 比较** 治疗前两组患者 FFA 水平和 HOMA-IR 比较均无统计学差异。与治疗前比较, 两组患者治疗后 FFA 水平均明显下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 治疗组下降幅度更为显著 ( $P < 0.01$ )。两组 HOMA-IR 均比治疗前出现显著下降 ( $P < 0.01$ ), 治疗组下降更为显著 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 FFA 和 HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 2 Comparison of FFA and HOMA-IR before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	时间	FFA/mm $\cdot$ L $^{-1}$	FINS/mm $\cdot$ L $^{-1}$	FPG/mm $\cdot$ L $^{-1}$	HOMA-IR
对照	入组前	480.9 $\pm$ 71.4	45.2 $\pm$ 12.9	5.95 $\pm$ 1.73	11.95 $\pm$ 4.97
	治疗后	392.5 $\pm$ 50.4 <sup>1)</sup>	33.9 $\pm$ 10.0	5.73 $\pm$ 1.12	8.63 $\pm$ 3.85 <sup>2)</sup>
治疗	入组前	473.6 $\pm$ 77.3	47.1 $\pm$ 13.5	5.87 $\pm$ 1.84	12.29 $\pm$ 5.43
	治疗后	309.1 $\pm$ 33.8 <sup>2,3)</sup>	28.7 $\pm$ 9.3	5.32 $\pm$ 0.97	6.79 $\pm$ 3.27 <sup>2,3)</sup>

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

**2.3 两组患者治疗前后 AST, PLT, APRI 比较** 治疗前两组患者 APRI 比较差异无统计学意义。与治疗前比较,对照组 APRI 略有下降,但差异无统计学意义,治疗组出现显著下降 ( $P < 0.01$ );治疗组治疗后较对照组显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 各组患者治疗前后 APRI 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 3 Comparison of APRI before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	时间	AST/U $\cdot$ L $^{-1}$	PLT/ $\times 10^9$ 个/L	APRI
对照	入组前	81.5 $\pm$ 27.2	193.2 $\pm$ 31.9	1.05 $\pm$ 0.21
	治疗后	69.4 $\pm$ 39.0	182.5 $\pm$ 28.5	0.95 $\pm$ 0.15
治疗	入组前	79.1 $\pm$ 28.3	190.7 $\pm$ 38.4	1.04 $\pm$ 0.29
	治疗后	47.6 $\pm$ 18.4	202.8 $\pm$ 23.7	0.60 $\pm$ 0.19 <sup>1,2)</sup>

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

**2.4 不良反应** 在本次临床研究中,各组患者均未出现不良反应。

### 3 讨论

Angulo 等<sup>[13]</sup>对 320 例基于肝活检诊断的脂肪肝患者进行随访,发现在长达 104.8 个月的中位随访期内(范围 3 ~ 317 个月),14% 患者出现肝脏相关事件,13% 死亡或接受了肝移植术。可见对脂肪肝进行及时的干预十分必要,但是迄今为止现代医学尚无理想的治疗药物<sup>[2,11]</sup>。上海市名中医陈建杰教授从传统中医理论入手,确定该病病因、病机为饮食无度、肝失疏泄、脾失健运、湿滞中焦;拟定了健脾理气化湿方,该方中苍术燥湿健脾,兼能升阳散郁;麸炒白术健脾、补气生血,燥湿利水,与苍术相须为用加强燥湿健脾之力,共为君药。决明子能清肝胆郁热,清肝泻火通便,协君药疏肝健脾,理气化湿为臣药。荷叶清暑利湿,升发清阳,加强利湿之力;蒲黄味甘性平,生用性滑有活血祛瘀,凉血利尿的作用,共为佐药。菊花清肝热,疏肝风,引诸药上行,加强疏肝理气之功;五味子收敛固涩,益气生津,共为使药。该方诸药合用,共奏疏肝理气、健脾化湿之功,在既往动物实验的基础上<sup>[9-10]</sup>,本研究治疗组临

床总有效率明显高于对照组;同时治疗前后均没有观察到不良反应的发生,从临床上证实了该方治疗脾虚湿热 NASH 患者的有效性和安全性。

目前得到公认的解释脂肪肝发病机制假说是 1998 年 Day 提出的,Day 认为胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 引起肝脏中脂质堆积,形成第 1 次打击,引起肝细胞代谢异常导致脂肪酸和甘油三酯在细胞内堆积<sup>[3-4]</sup>。本次研究两组患者治疗后 HOMA-IR 均比治疗前显著下降,治疗组下降更为显著。说明该方能够有效改善 NASH 患者的 IR。由于 IR 导致过量的 FFA 从脂肪组织释放出来,从门静脉系统吸收进入肝脏,超出肝脏的处理能力。FFA 细胞毒性极大,导致肝细胞内亚细胞结构的损伤<sup>[14]</sup>。本次研究两组患者治疗后 FFA 水平均比治疗前明显下降,治疗组下降更为显著。本次研究显示中药治疗后 FFA 降低幅度优于对照组,显示该方能够较好的降低 FFA 的水平,从而减轻脂毒性、减少引起肝脏病理改变的有害因素。综合分析,上述结果也说明对 NASH 患者饮食和运动进行指导的重要性。

NASH 患者肝脏炎症如果没有得到及时干预,极易向脂肪性肝纤维化/(肝硬化)进展<sup>[3-4]</sup>。迄今为止,肝穿刺仍然被认为是肝纤维化诊断的金标准。但是由于该检查的有创性,导致患者不易接受,寻找较好的无创性诊断模型或方法一直是众多学者积极研究的目标,APRI 作为诸多肝纤维化无创诊断模型中的一种,具有指标极其简单的优势,仅含两项临床常用的指标,即 AST 和 PLT<sup>[15-16]</sup>。Sebastiani 对 9 个临床中心共 2 411 例代偿期的慢性肝病进行研究,发现 APRI 和 FibroTest 诊断价值明显高于其他生物标志物<sup>[17]</sup>。Angulo 等<sup>[13]</sup>对基于肝活检明确诊断患者进行多变量 Cox 比例风险回归分析,发现 APRI 能够较好地地区分 NASH 低、中和高风险组。Tapper 等<sup>[18]</sup>对 358 个由肝活检确诊的患者进行回顾性研究,发现 APRI > 1 诊断肝纤维化的敏感性和特异性分别是 90.0% 和 92.8%。在多因素 Logistic 回归分析中,发现 APRI > 1 是肝纤维化的最重要的预测因

子。这些研究都证实 ARPI 能够很好地用于脂肪肝患者肝脏纤维化的无创评估。

本次研究发现,两组患者入组前 APRI > 1,说明已经存在肝纤维化的病理改变。与治疗前比较,对对照组治疗后 APRI 略有下降,差异无统计学意义;治疗组则出现显著下降,与对照组比较存在显著差异。经过中药干预后患者 APRI 出现显著下降,说明该方能够较好改善 NASH 患者的肝脏纤维化程度。说明单纯的运动和饮食调整并不能够显著改善 NASH 患者肝纤维化情况,NASH 患者接受药物干预是十分必要的。

综上所述,本次研究进一步证实健脾理气化湿方在 NASH 患者中具有良好的临床疗效和安全性,能够有效降低 FFA 含量和改善胰岛素抵抗,改善患者的纤维化程度,值得深入研究。

[参考文献]

[ 1 ] WONG V W, CHU W C, WONG G L, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography [ J ]. Gut, 2012, 61 ( 3 ): 409-415.

[ 2 ] Brodosi L, Marchignoli F, Petroni M L, et al. NASH: a glance at the landscape of pharmacological treatment [ J ]. Ann Hepatol, 2016, 15 ( 5 ): 673-681.

[ 3 ] CHENG Y, MAI J, HOU T, et al. MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3 [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474 ( 1 ): 57-63.

[ 4 ] CHENG Y, HOU T, PING J, et al. Quantitative succinylome analysis in the liver of non-alcoholic fatty liver disease rat model [ J ]. Proteome Sci, 2016, doi: 10.1186/s12953-016-0092-y.

[ 5 ] 史晓伟,王一强,张玉香,等.清肝祛湿活血方治疗非酒精性脂肪肝的疗效评价 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 ( 15 ): 181-184.

[ 6 ] 康学东,党晓娟,王苑铭,等.化浊颗粒治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(痰湿困脾型) [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 ( 1 ): 171-175.

[ 7 ] 孙维华,赵新芳,甘霞.参荷脂肝汤对非酒精性脂肪肝糖、脂、尿酸代谢的影响 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21 ( 1 ): 186-190.

[ 8 ] 王进博,李正,赵远红.赶黄草复方治疗酒精性脂肪肝临床观察 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 ( 13 ): 156-160.

[ 9 ] 侯天禄,成扬,陈建杰.苍菊清肝降脂方对大鼠脂肪肝保护作用的研究 [ J ]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23 ( 7 ): 449-452.

[ 10 ] 龚亚华,张银华,成扬,等.苍菊清肝降脂方对脂肪肝大鼠肝组织脂肪沉积、氧化应激和脂质过氧化的影响 [ J ]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24 ( 8 ): 578-581.

[ 11 ] 范建高.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版) [ J ]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19 ( 6 ): 483-487.

[ 12 ] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则 [ M ]. 北京:中国医药科技出版社, 1995: 85.

[ 13 ] Angulo P, Bugianesi E, Björnsson E S, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease [ J ]. Gastroenterology, 2013, 145 ( 4 ): 782-789.

[ 14 ] Bechmann L P, Kocabayoglu P, Sowa J P, et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner ( SHP ) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis [ J ]. Hepatology, 2013, 57 ( 4 ): 1394-406.

[ 15 ] Arora A, Sharma P. Non-invasive diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [ J ]. J Clin Exp Hepatol, 2012, 2 ( 2 ): 145-155.

[ 16 ] Jayakumar S, Harrison S A, Loomba R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease [ J ]. Curr Hepatol Rep, 2016, 15 ( 2 ): 86-95.

[ 17 ] Sebastiani G, Castera L, Halfon P, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases [ J ]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34 ( 10 ): 1202-1216.

[ 18 ] Tapper E B, Krajewski K, LAI M, et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease [ J ]. Gastroenterol Rep: Oxf, 2014, 2 ( 4 ): 276-280.

[责任编辑 张丰丰]