

清肝化痰活血方治疗非酒精性脂肪肝炎 78 例

裴强¹, 王晓素^{2*}, 王宪波³, 李英², 刘晓楠²

(1. 新乡医学院第一附属医院, 河南 卫辉 453100;

2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437;

3. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

[摘要] **目的:**探讨清肝化痰活血方对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者临床症状及肝脏影像学的影响。**方法:**150例NASH患者随机分为治疗组(78例)和对照组(72例)。治疗组口服清肝化痰活血方(100 mL, 2次/d, 口服), 对照组口服胆宁片(5片/次, 3次/d, 口服), 疗程均为3个月。观察两组治疗前后临床症状、肝脏B超积分和肝脾CT比值。**结果:**治疗组临床总有效率明显高于对照组(87.2% vs 73.6%), 且治疗组在改善肋肋胀痛、烦躁易怒、恶心呕吐和口干口苦症状方面明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组肝脏B超积分和肝脾CT比值比较, 差异均无统计学意义; 与该组治疗前比较, 治疗后两组肝脏B超积分下降, 肝脾CT比值升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组作用明显优于对照组($P < 0.05$)。两组均无明显不良反应发生。**结论:**清肝化痰活血方对NASH患者临床症状及肝脏影像学的改善具有确切治疗作用, 且疗效优于胆宁片。

[关键词] 清肝化痰活血方; 非酒精性脂肪性肝炎; 肝脾CT比值

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0303-04

[doi] 10.11653/syjf2013120303

Therapeutic Efficacy of Qinggan Huatan Huoxue Recipe in Treatment of 78 Cases with NASH

PEI Qiang¹, WANG Xiao-su^{2*}, WANG Xian-bo³, LI Ying², LIU Xiao-nan²

(1. First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China; 2. Yueyang Hospital of Integrative Chinese & Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 3. Beijing Ditan Hospital, Ccapital Medical University, Beijing 100015, China)

[Abstract] **Objective:** To study the therapeutic effects of Qinggan Huatan Huoxue recipe (QHHR) on clinical symptoms and liver imageology of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Method:** One hundred and fifty NASH patients were randomly assigned to the treatment group (78 cases) and the control group (72 cases). QHHR was given to patients in the treatment group while Danning tablet was given to patients in the control group. The course of treatment was three months. Before and after the treatment changes of clinical symptoms, integral of liver ultrasound B and CT ratio of liver-spleen were observed. **Result:** The total effective rate of the treated group was higher than that of the control group and better effects were obtained in the amendment of the clinical symptom of thypochondrium distending pain, restlessness or tantrum, nausea or emesis and dry mouth or bitter taste of mouth ($P < 0.05$). Compared with before treatment. The integral of liver ultrasound B were significantly reduced and the CT ratio of liver-spleen was significantly increased in two groups ($P < 0.05$). After treatment, the treated group was superior to the control group in the descended integral of liver ultrasound B and

[收稿日期] 20121123(007)

[基金项目] 上海市卫生局课题(2004L003A)

[第一作者] 裴强, 硕士研究生, 主治医师, 从事中医药防治慢性肝病研究, Tel:15903026061, E-mail:936016411@qq.com

[通讯作者] * 王晓素, 主任医师, 博士生导师, Tel:13761363339, E-mail:xswangxs0084@163.com

increased extent of the CT ratio of liver-spleen ($P < 0.05$). **Conclusion:** QHHR had definite effects on the improvement of clinical symptom and liver imageology of patients with NASH. Its therapeutic effects were better than Danning tablet.

[**Key words**] Qinggan Huatan Huoxue recipe; nonalcoholic steatohepatitis; CT ratio of liver-spleen

非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 是隐源性肝硬化的重要原因, 10 年内肝硬化发生率为 15% ~ 25%^[1]。现代医学多采用保肝、降脂、胰岛素增敏剂和抗氧化等药物, 疗效不确切, 有些尚有明显的毒副作用。中药具有多环节、多靶点、多层次调节机体糖脂代谢的作用, 且毒副作用小。但临床研究多集中在对非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的治疗, 对 NASH 治疗的报道少见, 且评价体系主观性强, 缺乏统一的标准^[2-3]。笔者根据多年临床经验, 自拟清肝化痰活血方, 通过与治疗 NAFLD 有效药物胆宁片^[3]的对照研究, 明确清肝化痰活血方能明显降低 NASH 患者体重、血脂, 改善肝功能及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[4], 同时对临床症状及肝脏影像学改善也取得了较好疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2005 年 1 月—2007 年 12 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院及北京地坛医院符合纳入标准的患者 150 例, 根据患者就诊的先后顺序, 随机分为两组 (由 SPSS 统计软件产生随机数字)。其中治疗组 78 例, 平均年龄 (43.44 ± 12.76) 岁, 平均病程 (17.83 ± 19.55) 个月; 对照组 72 例, 平均年龄 (44.56 ± 12.30) 岁, 平均病程 (20.05 ± 28.11) 个月。两组性别、年龄、病程、体重、合并症和临床症状构成比较, 差异均无统计学意义。所有患者不同性别各年龄段构成比见表 1。

表 1 150 例 NASH 患者在各年龄段的分布 例 (%)

年龄/岁	男	女	合计
18 ~ 29	17 (16.8)	4 (8.2)	21 (14.0)
30 ~ 39	32 (31.7)	6 (12.2)	38 (25.3)
40 ~ 49	23 (22.8)	7 (14.3)	30 (20.0)
50 ~ 59	18 (17.8)	24 (49.0)	42 (28.0)
60 ~ 65	11 (10.9)	8 (16.3)	19 (12.7)

1.2 诊断标准 NASH 西医诊断参照文献 [5] 标准; 中医辨证标准参照文献 [6] 肝经郁热、痰瘀内结证诊断标准。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准: ①年龄 18 ~ 65 岁; ②符合 NASH 西医诊断标准, 同时中医辨证属肝

经郁热、痰瘀内结者; ③签署知情同意书。排除标准: ①妊娠或哺乳期妇女; ②有严重肝病如病毒性肝炎、血吸虫性肝炎、酒精性肝病及各种遗传代谢性肝病者; ③有严重心、肾等并发症或合并其他原发性疾病者; ④肿瘤、精神病患者; ⑤3 个月内服用过同类药物者。

2 方法

2.1 治疗方法 患者在 ①肝功能异常者注意休息; ②适度锻炼; ③低脂、低糖饮食的基础上, 治疗组给予清肝化痰活血方 (由决明子、柴胡、陈皮、制半夏、郁金、赤芍、山楂、大黄、茵陈蒿组成), 水煎成 200 mL, 分早晚 2 次服用。对照组给予胆宁片 (由大黄、虎杖、青皮、陈皮等组成, 上海和黄药业有限公司, 批号 041003, 每片 0.36 g), 每次 5 片, 每天 3 次, 口服。治疗期间停用其他保肝降脂药物, 两组观察疗程均为 3 个月。

2.2 观察指标及评分标准 治疗前及治疗第 1, 2, 3 月分别记录患者临床症状和体征变化以及不良反应, 治疗前后检查肝脏 B 超, 其中 60 例行肝脏及脾脏 CT 检查。肝脏 B 超积分表 (表 2) 参照文献 [6] 并结合临床实际制定。

2.3 疗效判断标准 参照文献 [5]。①具体症状疗效判定: 治疗后症状较治疗前减轻 1 级或 1 级以上为改善, 无变化或治疗后加重者为无效。②总体疗效判定标准: 基本治愈为临床症状消失或中医证候积分下降 ≥ 90%; B 超检查恢复正常。显效: 临床主要症状明显改善, 中医证候积分下降 70% ~ 89%; B 超检查近场回声稍增强, 远场回声衰减不明显, 肝内血管结构可见。有效: 临床主要症状基本改善, 中医证候积分下降 30% ~ 69%; B 超检查前场回声稍增强, 远场回声衰减、管状结构模糊等情况有所改善。无效: 未达到以上疗效标准或症状加重者。

2.4 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后及组间比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗后临床疗效比较 (表 3) 治疗

表 2 脂肪肝 B 超分级量化积分

分级(评分)	正常(0分)	轻度脂肪肝(1分)	中度脂肪肝(2分)	重度脂肪肝(3分)
肝脏大小	正常	正常或稍增大	增大	明显增大
肝实质回声	肝区光点均匀	肝区光点细密均匀,回声稍增强	肝区光点细密均匀,回声增强	肝区光点细密均匀,回声明显增强
远场回声衰减程度	无衰减	衰减不明显	衰减占全肝 1/3 ~ 1/2	衰减占全肝 1/2 以上
肝肾实质回声反差	正常	反差稍增大	反差增大	反差明显增大
肝内管系	清晰	尚清晰	欠清晰	不清晰
右叶下缘角	<75°	<75°或>75°	>75°	>75°
左叶下缘角	<45°	<45°或>45°	>45°	>45°
彩色多普勒超声	肝静脉血流无异常	肝静脉血流无异常	肝静脉血流变细	肝静脉血流变细,管壁回声模糊或消失

表 3 两组患者治疗后临床疗效比较 例(%)

组别	例数	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	78	13(16.7) ¹⁾	41(52.6) ¹⁾	14(17.9)	10(12.8)	68(87.2) ¹⁾
对照	72	9(12.5)	27(37.5)	17(23.6)	19(26.4)	53(73.6)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

后治疗组临床总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);经秩和检验疗效分布不同($P < 0.05$),治疗组基本治愈、显效优于对照组,有效低于对照组。

3.2 两组患者治疗后临床症状疗效比较(表 4) 两组治疗后临床症状均较本组治疗前改善,且治疗组在改善胁肋胀痛、烦躁易怒、恶心呕吐和口干口苦方面明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 两组患者治疗后临床症状疗效比较

组别	例数	症状	出现 /例(%)	消失 /例	改善 /例	无效 /例	有效率 /%
治疗	78	胁肋胀痛	72(92.31)	37	27	8	88.89 ¹⁾
		烦躁易怒	47(60.26)	35	8	4	91.49 ¹⁾
		脘腹胀满	69(88.46)	39	18	12	82.61
		恶心呕吐	25(32.05)	18	5	2	92.00 ¹⁾
		纳差	65(83.33)	34	21	10	84.62
		乏力	69(88.46)	34	22	13	81.16
		口干口苦	66(84.62)	32	27	7	89.39 ¹⁾
对照	72	胁肋胀痛	66(91.67)	25	17	24	63.64
		烦躁易怒	44(61.11)	22	11	11	75.00
		脘腹胀满	65(90.28)	20	30	15	76.92
		恶心呕吐	28(38.89)	15	4	9	67.86
		纳差	65(90.28)	21	27	17	73.85
		乏力	66(91.67)	11	35	20	69.70
		口干口苦	64(88.89)	22	25	17	73.44

3.3 两组患者治疗前后肝脏 B 超积分和肝脾 CT

比值变化(表 5) 治疗前两组肝脏 B 超积分和肝脾 CT 比值比较,差异均无统计学意义;与本组治疗前比较,治疗后两组 B 超积分下降,肝脾 CT 比值升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组作用明显优于对照组($P < 0.05$)。

表 5 两组患者治疗前后肝脏 B 超积分及肝脾 CT 比值变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (B 超)	B 超积分	例数 (CT)	肝脾 CT 比值
治疗	治疗前	78	10.19 ± 2.89	30	0.65 ± 0.11
	治疗后		4.12 ± 2.60 ^{1,2)}		0.88 ± 0.09 ^{1,2)}
对照	治疗前	72	10.13 ± 3.24	30	0.68 ± 0.11
	治疗后		5.89 ± 2.88 ¹⁾		0.79 ± 0.15 ¹⁾

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

3.4 不良反应 治疗组有 3 例出现便溏;对照组有 2 例出现恶心,5 例出现便溏,但均能耐受。两组治疗前后均无血常规和肾功能异常改变。

4 讨论

纳入本研究的病例,男性(67.3%)明显高于女性(32.7%),男性患者多集中在 30 ~ 50 岁(54.5%),女性 50 岁以上所占比例达 65.3%,与多项 NAFLD 的流行病学调查结果^[7] 基本一致。可能由于男女脂肪分布差异,男性中心性肥胖多于女性,而女性卵巢生成的雌激素具有抑制内脏性脂肪堆积的功能,提示女性绝经期后性激素水平改变而出现脂肪代谢紊乱,NASH 的发生也随之增高。

NASH 归属于中医学“胁痛”、“肝痞”、“痰浊”等范畴。治疗 NAFLD 多从疏肝、健脾、化痰、补肾入手^[8-10],进展至 NASH 阶段,已由本虚标实发展为标实为主。病机为肝失疏泄,脾失健运,痰浊郁结,湿

热内蕴,瘀血阻滞而致热痰瘀互结,痹阻肝脏脉络而成,应以疏肝清热、燥湿化痰、活血化瘀为治则。方从法出,清肝化痰活血方中,柴胡疏肝解郁,清肝退热,决明子为凉肝之要药,二者合用为君;陈皮健脾和中、燥湿化痰,半夏燥湿化痰、消痞散结;郁金行气解郁、活血止痛,赤芍既能清血分郁热,又能活血祛瘀止痛,山楂散瘀行滞、消食化积,三药共入肝经行气化瘀消积止痛;大黄泄热逐瘀,茵陈清利湿热,共为佐药。现代药理研究表明该方药物多具有调脂、清除自由基和抗脂质过氧化等作用;有些还具有抗纤维化、保护肝细胞超微结构、抑制脂肪细胞瘦素表达、改善 IR 以及抗肝细胞凋亡的作用^[11-13];而决明子蒽醌苷与山楂总三萜酸配伍降脂作用明显强于单一组分^[14]。诸药合用,重在清肝、化痰、活血、调畅气血运行。

明确 NASH 病情的金标准为肝活检,但因其有创伤性不宜为患者接受和普及,CT 及超声成为临床上诊断 NASH 最为重要的手段。超声检查简单易行,但对操作者要求高,存在一定的主观性。肝脏 CT 值与肝细胞内脂肪含量呈负相关,即肝细胞内脂肪含量越高,肝 CT 值越低。但正常人肝 CT 值存在一定的个体差异,而肝脏与脾脏 CT 值的比值能较好的克服此缺陷,成为较为客观的量化指标,是 NASH 一直沿用的诊断标准之一。同时,缓解临床症状,减轻患者痛苦也是治疗本病的重要方面。本试验通过将临床症状、彩超量化结果及肝脾 CT 比值结合起来综合判定,尽可能客观地评价治疗效果。结果显示,清肝化痰活血方不仅能减轻肝脏炎症、脂肪变性程度,表现为肝脏超声及 CT 明显改善,同时能明显改善 NASH 患者的临床症状,具有确切的治疗 NASH 的作用,且疗效优于胆宁片,体现了中医药独特的优势,值得进一步推广并深入研究其作用机制。

[参考文献]

[1] Fan J G, Farrell G C. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50

(1): 204.

[2] 周晓玲,谢胜,肖文胜,等. 强肝消脂饮对非酒精性脂肪肝病血清瘦素水平及胰岛素抵抗指数的影响[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(11):2174.

[3] 季光,范建高,陈建杰,等. 胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热型)的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(6):485.

[4] 裴强,王晓素,王宪波. 清肝化痰活血方治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(1):25.

[5] Day C P, James O F. Steatohepatitis: a tale of two hits? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:88.

[7] Zhou Y J, Li Y Y, Nie Y Q, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of south China [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(47): 6419.

[8] 林海,蒋阳昆,张红星,等. 中西医结合治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):275.

[9] 熊瑛,李俊. 舒肝降浊方治疗非酒精性脂肪性肝(肝郁脾虚证)39 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(8):269.

[10] 姬爱冬,李立,余铁群,等. 益肾调肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠线粒体的调控作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(9):61.

[11] 韩向北,许多,郭亚雄. 郁金对 CCl₄ 急性肝损伤小鼠肝细胞 bcl-2 及 bax 表达的影响[J]. 中国实验诊断学,2010,14(11):1715.

[12] 郑宋明,郑晶晶. 金蟾疏肝散治疗脂肪肝 107 例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2003,12(23):929.

[13] 王慧莲,王琦,尹春梅. 大黄素和小檗碱改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗的机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2009,25(10):2044.

[14] 马路,江梦溪,刘剑刚,等. 决明子和山楂组分配伍对兔肝细胞膜高密度脂蛋白受体活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(1):24.

[责任编辑 邹晓翠]