

# 加味茵陈五苓散治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病的疗效及对肠道菌群的影响

徐立, 符晶, 方芳, 陈良臻, 庄桂凤\*

(海南医学院第一附属医院, 海口 570102)

**[摘要]** **目的:**观察加味茵陈五苓散治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 肝功能、血脂和对肠道菌群的影响, 探讨其作用机制。**方法:**将 113 例患者按 SAS 软件生成, 随机按数字表法分为对照组 57 例和观察组 56 例。两组患者均采用非药物干预。对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊, 2 粒/次, 3 次/d; 和枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。观察组在对照组治疗的基础上给予加味茵陈五苓散内服, 1 剂/d。两组患者均连续治疗 12 周。检测两组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 天冬氨酸氨基转移酶 (AST), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平; 进行治疗前后腹部 CT 和 B 超检查; 检测治疗前后肠道菌群; 进行治疗前后中医证候评分。**结果:**治疗后观察组患者的 ALT, AST 水平均低于对照组, 中医证候评分低于对照组, 肝/脾 CT 均高于对照组 ( $P < 0.01$ ); 观察组患者实验室指标疗效优于对照组 ( $Z = 1.955, P < 0.05$ ); 观察组患者腹部 CT 疗效优于对照组 ( $Z = 2.002, P < 0.05$ ); 观察组患者腹部 B 超疗效优于对照组 ( $Z = 1.961, P < 0.05$ ); 与健康对照组比较, 两组 NAFLD 患者的肠杆菌、葡萄球菌均明显增多, 拟杆菌、双歧杆菌和乳杆菌均明显减少 ( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组患者肠杆菌、葡萄球菌数量均少于对照组, 拟杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌均多于对照组 ( $P < 0.01$ )。**结论:**加味茵陈五苓散能保护 NAFLD 的肝功能, 调节脂代谢, 改善肠道菌群紊乱状态, 恢复肠道微生态平衡, 临床上治疗 NAFLD 有较好的疗效。

**[关键词]** 非酒精性脂肪肝; 湿热蕴结证; 茵陈五苓散; 肠道菌群

**[中图分类号]** R25; R256; R256.3; R256.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)12-0127-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.201901232

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190115.1323.001.html>

**[网络出版时间]** 2019-01-16 9:09

## Effect of Modified Yinchen Wuling San in Treating Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Moisture and Heat Implication and on Intestinal Microflora

XU Li, FU Jing, FANG Fang, CHEN Liang-zhen, ZHUANG Gui-feng\*

(The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of modified Yinchen Wuling San in treating liver function and blood lipid of non-alcoholic fatty liver disease (NALFD) with moisture and heat implication and the mechanism on intestinal microflora. **Method:** One hundred and thirteen patients were randomly divided into control group (57 cases) and observation group (56 cases) by random number table according to SAS. Both groups' patients got non drug intervention. Patients in control group got polyene phosphatidylcholine capsules, 2 grains/time, 3 times/days, and live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* Enteric-coated capsules, 2 grains/time, 3 times/days. In addition to therapy of control group, patients in observation was also given modified Yinchen Wuling San, 1 dose/day. The treatment in two groups continued for 12 weeks. Before and after treatment, levels of alanine

**[收稿日期]** 20181114(148)

**[基金项目]** 海南省卫生计生行业科研项目(14A210217)

**[第一作者]** 徐立, 副教授, 从事内科临床与管理工, E-mail: xuli0905@163.com

**[通信作者]** \* 庄桂凤, 主任医师, 从事肝脏疾病的临床与科研工作, E-mail: guifzhuang@163.com

aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and intestinal microflora were detected. And CT and B-mode ultrasonography of abdomen were detected. And traditional Chinese medicine (TCM) syndromes were scored. **Result:** After treatment, levels of ALT and AST in observation group were lower than those in control group ( $Z = 2.002, P < 0.05$ ), and score of TCM symptoms were lower than those in control group, whereas level of CT liver/spleen was higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). And effect of laboratory indicators was better than that in control group ( $Z = 1.955, P < 0.05$ ), CT was better than that in control group ( $Z = 2.002, P < 0.05$ ), and B-mode ultrasonography of abdomen was better than that in control group ( $Z = 1.961, P < 0.05$ ). Compared with healthy control group, enterobacteriaceae, staphylococcus of patients in two groups increased, while bacteroid, bacillus bifidus and bacillus lactis decreased ( $P < 0.01$ ). After treatment, enterobacteriaceae, staphylococcus in observation group were lower than those in control group, whereas bacteroid, bacillus bifidus and bacillus lactis were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Modified Yinchen Wuling San can protect liver function of NAFLD, regulate lipid metabolism, ameliorate intestinal microflora, and recover the ecological equilibrium of intestine, with a good clinical effect.

[ **Key words** ] non-alcoholic fatty liver; moisture and heat implication; Yinchen Wuling San; intestinal microflora

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的发病率显著增加, 普通成人患病率在 6.3% ~ 45%, 已成为日趋普遍的慢性肝病。NAFLD 包括了单纯性肝脂肪变 (SFL) 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 其中以 NASH 为主, 可能与胰岛素抵抗 (IR), 肥胖及代谢综合征 (MetS) 有关, 但确切的机制仍然不清, NASH 大大增加了肝纤维化、肝硬化、肝衰竭及肝细胞癌的风险, 其早期诊断与防治成为目前临床研究的热点之一<sup>[1-2]</sup>。其治疗的首要目标为减肥和改善 IR, 预防和治疗 MetS, 2 型糖尿病 (T2DM) 及其相关并发症, 现有指南推荐饮食调整、减肥、增加运动量, 降低体质量等作为基础治疗措施, 药物以调节脂代谢和提高胰岛素敏感性, 但如胰岛素增敏剂、抗氧化剂、各种降脂药物等长期应用的安全性尚未评估, 手术治疗的利与弊及患者的接受程度也需要进一步评估<sup>[1-3]</sup>。

本病可归为中医肝癖、胁痛、积聚等范畴, 病位在肝, 涉及脾、肾等脏腑, 痰、湿、浊、瘀、热为主要病理因素<sup>[4]</sup>。其病机以邪实为主, 初期多因饮食不节, 过食肥甘, 湿浊内生, 湿邪久郁化热, 湿热蕴结肝经, 日久肝气不疏, 瘀血内生, 湿热、瘀血互积于肝<sup>[5]</sup>。故临床应施以化湿清热, 兼以疏肝化瘀之法。茵陈五苓散由医圣张仲景所创, 载于《金匮要略》卷中, 是清热利湿的经典名方。具有利胆、护肝、降血脂、抗动脉粥样硬化等作用, 临床用于肝炎、高血脂症、代谢综合征、肝纤维化等多种疾病, 网络药理学方法显示具有多组分、多靶点的特点, 主要

涉及肿瘤、病毒、寄生虫等<sup>[6]</sup>。茵陈五苓散可减轻 NAFLD 的血清炎症因子, 改善 IR, 也可起到护肝降酶作用, 具有多层次和多靶点的作用特点<sup>[7]</sup>。近来的研究显示肠道菌群的变化与 NAFLD 的发展存在明显的相关性, 肠道菌群越紊乱, NAFLD 病变程度越严重, 因此是临床常用的微生态调节 NAFLD 制剂<sup>[8]</sup>。本研究进一步的观察了茵陈五苓散加味治疗 NAFLD 的疗效及对患者肠道菌群的影响, 其作用机制为临床的使用提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 共纳入 2016 年 6 月至 2018 年 3 月海南医学院第一附属医院消化内科 126 例患者作为研究对象。按 SAS 软件生成的随机数字表法分为对照组和观察组各 63 例。对照组男性 44 例, 女性 19 例; 年龄 26 ~ 65 岁, 平均 (41.63 ± 12.71) 岁; 病程 6 个月 ~ 8 年 (6 个月 ~ 2 年 23 例; ≥ 2 年, < 3 年 15 例; ≥ 3 年, < 4 年 12 例; ≥ 4 年, < 5 年 8 例; ≥ 5 年 5 例), 平均 (2.95 ± 2.27) 年; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) (113.72 ± 26.75) U·L<sup>-1</sup>; 肝/脾 CT (0.67 ± 0.16); 身体质量指数 (BMI) (25.79 ± 2.36) kg·m<sup>-2</sup>。观察组男性 46 例, 女性 17 例; 年龄 28 ~ 61 岁, 平均 (39.71 ± 10.65) 岁; 病程 6 个月 ~ 10 年 (6 个月 ~ 2 年 22 例; ≥ 2 年, < 3 年 16 例; ≥ 3 年, < 4 年 10 例; ≥ 4 年, < 5 年 8 例; ≥ 5 年 7 例), 平均 (2.82 ± 2.53) 年; ALT (119.27 ± 28.16); 肝/脾 CT (0.69 ± 0.18); BMI (26.13 ± 2.59) kg·m<sup>-2</sup>。试验期间对照组脱落 6 例, 实际完成观察 57 例; 观察组脱落 7 例, 实际完成观察 56 例。两组患者年龄、性别、

平均病程、病程分布情况,ALT,肝/脾 CT 及 BMI 等基线资料比较,差异无统计学意义,均具有可比性。另外选择本院体检中心的 20 例体检正常的自愿受试者作为健康对照组,其中男性 15 例,女性 5 例,年龄(37.65 ± 11.59)岁。

## 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》(2010)<sup>[9]</sup>标准制定。肝活检组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准,鉴于肝组织学诊断难以获得,采用了以下标准。①无饮酒史或饮酒折合乙醇量,男性 < 140 g/周(女性 < 70 g/周);②除病毒性肝炎、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肝脏影像学的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)④有代谢综合征相关组分的患者出现不明原因的血清 ALT 和(或)天冬氨酸氨基转移酶(AST),谷氨酰转肽酶(GGT)持续增高半年以上,减肥和改善 IR 后,异常酶谱和影像学脂肪肝改善甚至恢复正常者可明确 NAFLD 的诊断。

**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》<sup>[4]</sup>判定标准。主证见右胁肋胀痛。次证见恶心,呕吐,黄疸,胸脘痞满,周身困重,纳呆,大便黏腻不爽。舌脉见舌质红,苔黄腻;脉濡数或滑数。主证 1 项 + 次证 2 项,结合舌脉,即可诊断。

**1.3 纳入标准** ①符合上述 NAFLD 的诊断标准者;②符合湿热蕴结证辨证者;③年龄 18 ~ 65 岁,男女不限;④ALT 升高持续 4 周以上患者;⑤2 周内未接受同类药物治疗者;⑥本研究获得医院伦理委员会审查通过(批号 HYY201603017K),并取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①酒精性、药物性肝炎及感染等导致的脂肪肝;②ALT > 正常值 5 倍、肝功能重度损害或肝硬化患者;③近 4 周食用酸奶,或采用抗生素、胃肠道动力药物和微生态制剂治疗者;④哺乳期或妊娠期妇女;⑤合并心、脑、肝、肾、消化、血液、神经系统严重疾病者,精神病及肿瘤病患者;⑥过敏体质及对本研究药物已知成分过敏者;⑦同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 非药物干预方式见文献[9],禁止饮酒;控制膳食热量摄入,调整膳食结构,平衡膳食,限制含糖饮料等,增加全谷类食物和膳食纤维的摄入;避免久坐少动,合理运动,采取低强度、长时间有

氧运动,严格控制体质量。对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲(北京)制药有限公司,国药准字 H20059010],2 粒/次,3 次/d;和枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(北京韩美药品有限公司,国药准字 S20030087)2 粒/次,3 次/d。观察组在对照组治疗的基础上内服茵陈五苓散加味,组成为茵陈 20 g,茯苓 20 g,泽泻 15 g,猪苓 10 g,桂枝 10 g,白术 15 g,薏苡仁 30 g,决明子 20 g,北柴胡 15 g,白芍 15 g,焦山楂 15 g,荷叶 20 g,郁金 10 g,枳实 12 g。随证加减,胸脘痞满者加厚朴 10 g;恶心者加姜半夏 10 g;黄疸明显者加虎杖 10 g;脾虚见乏力、大便溏,去薏苡仁,加党参片 15 g;胁肋刺痛者加延胡索 10 g,去枳实,加香附 10 g。1 剂/d,每剂药物均由医院煎药室煎煮,混合药液至 300 mL,真空包装,分早、晚 2 次服用。两组患者均连续治疗 12 周

**1.6 观察指标** ①实验室指标检测,于治疗前后检测 ALT,AST,总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。②腹部 CT 检查,计算肝/脾 CT。于治疗前后各检测 1 次。③进行治疗前后腹部 B 超检查。④肠道菌群检查<sup>[10]</sup>,收集患者于治疗前后和健康对照组新鲜粪便 2 g,取 0.5 g 加入装有 4.5 mL 生理盐水的无菌试管中,采用灭菌稀释液进行连续 10 倍稀释至  $1 \times 10^{-8}$ ,震荡混匀,于不同的培养基上进行培养,主要观察肠杆菌、肠球菌和葡萄球菌 3 种需氧菌,及拟杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌 3 种厌氧菌。⑤中医证候评分,分级与评分标准参照文献[4]进行。各症状按 0 级没有症状(0 分);I 级症状轻微,但不影响日常生活(1 分);II 级症状中等,部分可影响日常生活(2 分);III 级症状严重,严重影响日常工作及生活(3 分),进行分级与评分,于治疗前后各评价 1 次。

**1.7 疗效标准** 参照文献[4,9]制定标准。①实验室指标疗效评价标准,临床痊愈见 ALT 及血脂各项指标恢复正常;显效见 ALT 指标下降 > 50%,血脂改善达到以下任何一项,TC 下降  $\geq 20\%$ ,TG 下降  $\geq 40\%$ ,HDL-C 上升  $\geq 0.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;有效见  $30\% < \text{ALT 下降} \leq 50\%$ ,血脂改善达到以下任何一项, $10\% \leq \text{TC 下降} < 20\%$ , $20\% \leq \text{TG 下降} < 40\%$ , $0.13 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{HDL-C 上升} < 0.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;无效见 ALT 下降  $\leq 30\%$ ,血脂无明显改善。②腹部 CT 疗效评价标准,痊愈见肝脏形态及实质恢复正常;显效见减少 2 个级别,CT 检查脂肪肝由重度恢复为轻度;有效见脂肪肝由重度恢复为中度或中度恢复为

轻度;无效见脂肪肝程度无改善。③腹部 B 超疗效评价标准,痊愈见肝脏回声正常,肝内血管状结构显示清晰;显效见肝脏 B 超示从重度脂肪肝恢复为轻度脂肪肝;有效见减少 2 个级别,脂肪肝程度由重度恢复为中度或中度恢复为轻度;无效见肝脏 B 超图像显示较前无变化或加重,未达到上述标准。

**1.8 统计学方法** 数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料采用秩和检验,以  $P < 0.05$  表示差异

表 1 两组患者治疗前后 ALT,AST,肝/脾 CT 和中医证候评分变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of ALT, AST, CT of liver/spleen and scores of traditional Chinese medicine symptom in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	肝/脾 CT	中医证候/分
对照	治疗前	57	113.72 ± 26.75	92.48 ± 17.35	0.67 ± 0.16	16.82 ± 2.95
	治疗后		56.47 ± 8.72 <sup>1)</sup>	49.64 ± 10.23 <sup>1)</sup>	0.85 ± 0.12 <sup>1)</sup>	7.43 ± 1.69 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	56	119.27 ± 28.16	95.18 ± 19.74	0.69 ± 0.18	17.16 ± 3.18
	治疗后		35.62 ± 4.59 <sup>1,2)</sup>	36.25 ± 5.41 <sup>1,2)</sup>	0.97 ± 0.15 <sup>1,2)</sup>	3.06 ± 0.84 <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> $P < 0.01$ 。

**2.2 两组患者实验室指标疗效比较** 采用等级资料的秩和检验,观察组患者实验室指标疗效优于对照组( $Z = 1.955, P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者实验室指标疗效比较

Table 2 Comparison of effect of laboratory indexes in two groups

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效
对照	57	17	20	14	6
观察	56	26	18	10	2

**2.3 两组患者腹部 CT 疗效比较** 经秩和检验,观察组患者腹部 CT 疗效优于对照组,比较差异有统计学意义( $Z = 2.002, P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者腹部 CT 疗效比较

Table 3 Comparison of CT of abdomen in two groups

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	57	14	22	12	9
观察	56	21	23	10	2

**2.4 两组患者腹部 B 超疗效比较** 经秩和检验,观察组患者腹部 B 超疗效优于对照组,比较差异有统计学意义( $Z = 1.961, P < 0.05$ ),见表 4。

**2.5 两组患者治疗前后肠道菌群比较** 与健康对照组比较,两组 NAFLD 患者治疗前的肠杆菌、

有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 ALT,AST,肝/脾 CT 和中医证候评分变化情况比较** 与治疗前相比较,治疗后,两组患者的 ALT,AST 水平均有下降,中医证候评分降低,肝/脾 CT 升高( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者的 ALT,AST 水平均低于对照组,中医证候评分低于对照组,肝/脾 CT 高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 4 两组患者腹部 B 超疗效比较

Table 4 Comparison of B-mode ultrasonography of abdomen in two groups

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	57	16	21	13	7
观察	56	24	20	11	1

葡萄球菌均显著增多,拟杆菌、双歧杆菌和乳杆菌均明显减少( $P < 0.01$ );治疗后,两组 NAFLD 患者肠杆菌、葡萄球菌明显减少,拟杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌均显著增加( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者肠杆菌、葡萄球菌数量均少于对照组,拟杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌均多于对照组( $P < 0.01$ ),见表 5。

## 3 讨论

NAFLD 是一种与 IR 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤,其最大的危害在于肝损伤后向肝纤维-间隔纤维化-肝硬化-肝细胞癌的缓慢病情进展。我国 NAFLD 的患病率与肥胖症, T2DM, MetS 流行趋势相平行,因此需加强这类患者代谢、心血管和肝病并发症的监测。而膳食结构、久坐少动的生活方式、高尿酸血症、肌肉减少症、年龄、性别、睡眠呼吸暂停综合征、多囊卵巢综合征、甲状腺功能减退等均是 NAFLD 独立危险因素,因此需要采取综合的措施进行个性化干预<sup>[2-3]</sup>。IR 作为始动因素,继而发生氧化应激,细胞因子释放和线粒功能不全,引发

表 5 两组患者治疗前后肠道菌群比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of intestinal microflora in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

lg CFU/g

组别	时间	例数	肠杆菌	葡萄球菌	拟杆菌	双歧杆菌	乳酸杆菌
健康	-	20	7.78 ± 1.26	6.57 ± 0.83	9.85 ± 1.27	9.78 ± 1.32	8.92 ± 1.15
对照	治疗前	57	9.17 ± 1.13 <sup>1)</sup>	8.38 ± 1.09 <sup>1)</sup>	6.31 ± 0.78 <sup>1)</sup>	6.83 ± 0.84 <sup>1)</sup>	6.52 ± 0.83 <sup>1)</sup>
	治疗后		8.85 ± 0.94	7.62 ± 0.88 <sup>2)</sup>	7.91 ± 1.06 <sup>2)</sup>	8.18 ± 0.95 <sup>2)</sup>	7.74 ± 0.98 <sup>2)</sup>
观察	治疗前	56	9.22 ± 1.18 <sup>1)</sup>	8.27 ± 0.96 <sup>1)</sup>	6.24 ± 0.75 <sup>1)</sup>	6.79 ± 0.81 <sup>1)</sup>	6.46 ± 0.79 <sup>1)</sup>
	治疗后		7.64 ± 0.82 <sup>2,3)</sup>	6.48 ± 0.79 <sup>2,3)</sup>	9.36 ± 1.14 <sup>2,3)</sup>	9.37 ± 1.25 <sup>2,3)</sup>	8.65 ± 1.09 <sup>2,3)</sup>

注:治疗前与健康对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与本组治疗前比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

炎症反应。学者进一步研究认为 NAFLD 的发生发展是适应性反应,PNPLA3 基因突变、肠道菌群-肠肝轴对话、内质网应激对话在适应失调中起关键作用<sup>[11]</sup>。

随着“肠-肝轴”的提出,肠道微生态在 NAFLD 发病机制的作用受到越来越多的重视<sup>[9]</sup>。肠道菌群可通过调节肠黏膜通透性、影响食物中能量的摄取,调节饮食胆碱代谢,调节胆汁酸代谢,影响炎症反应和免疫平衡,增加细菌产生的内源性乙醇等多种途径影响 NAFLD 的发生和发展,益生菌、益生元可通过多种机制延缓 NAFLD 的进程<sup>[12]</sup>。

NAFLD 是一种复杂的、系统性的代谢性疾病,决定了其治疗目标的多样性与综合性,因此单一靶点临床实验获得阳性结果的药物远不能满足多元的治疗目标。而中药复方多成分的物质基础决定了其多靶点的治疗效应,可能诸多药理作用尚未被完全阐释,但这些效应客观存在,成为我国 NAFLD 患者主要治疗方法之一<sup>[13]</sup>。临床和实验的研究总结显示中医药具有抑制炎症、抗氧化、保肝降酶、调节脂代谢、改善 IR,改善 NAFLD 患者血清生化指标,降低肝内脂肪的沉积程度等多重作用<sup>[14-15]</sup>。李志国等<sup>[16]</sup>对 NAFLD 证候文献的分析表明痰瘀互结、湿热内蕴、肝郁脾虚是 NAFLD 最主要的证型。《难经》有言“肝之积,名曰肥气”肥人多痰湿,肥湿浊气过度蓄积肝脏,乃致 NAFLD。《临证指南医案》有云:“而但湿从内生者,必其人膏粱酒醴过度”,饮食肥甘厚腻无度,可致湿热内生,是本病发生的重要病因病机<sup>[17]</sup>。

茵陈五苓散加味方中茵陈清利湿热,泽泻、猪苓、茯苓利水渗湿,白术健脾燥湿,桂枝辛温通阳化气行水,薏苡仁健脾利水渗湿,决明子清热润肠通便,净山楂消食健胃、行气散瘀、化浊降脂,枳实行气消积、化痰散痞,荷叶清暑化湿、升发清阳,柴胡、白芍疏肝解郁,郁金活血行气解郁。全方共奏化湿清热消滞,疏肝理气活血之功。近来的实验研究显示

茵陈五苓散可以通过下调 Chemerin 的表达、调节脂代谢来干预大鼠 NAFLD 的形成<sup>[18]</sup>。茵陈具有抗病原微生物、抗炎和镇痛、利胆退黄和肝脏保护等作用<sup>[19]</sup>。山楂黄酮通过抗氧化预防脂质代谢紊乱,山楂总黄酮可调节 NAFLD 大鼠肝脏的脂代谢,改善炎症反应<sup>[15]</sup>。泽泻能降低肝细胞内 TG, LDL-C 含量,显著改善肝脏脂质沉积<sup>[15]</sup>。决明子具有降血脂、抗糖尿病、降血压、抗氧化、保肝、泻下通便和抑菌等多重作用<sup>[20]</sup>。薏苡仁具有降糖、降脂、及改善高血糖、高血脂引起的代谢综合征的作用,能提高血清脂联素水平,改善低脂联素血症,调节下游脂质代谢连锁反应,改善大鼠 NAFLD 的游离脂肪酸代谢,起很好的治疗 NAFLD 效应<sup>[21]</sup>。

本组资料显示治疗后观察组 ALT, AST 水平均低于对照组,中医证候评分低于对照组,肝/脾 CT 比值高于对照组,观察组患者的实验室指标疗效、腹部 CT 疗效和腹部 B 超疗效均优于对照组,可见茵陈五苓散加味方治疗 NAFLD 湿热蕴结证患者具有保护肝功能,减轻临床症状,改善肝脏脂肪的作用,临床疗效优于单纯的西医治疗。

如前所述肠道菌群的紊乱在 NAFLD 发病机制中具有重要地位,易艳容等<sup>[10]</sup>研究显示 NAFLD 患者肠道双歧杆菌及乳杆菌数量明显下降,肠杆菌和肠葡萄球菌数量显著上升,NAFLD 患者存在有益菌下降、有害菌及中性菌增加的现象。这些改变可导致肠源性内毒素增多,导致体内炎症介质的大量释放,通过一系列改变,造成肝细胞损害,促进 NAFLD 向 NASH 发展<sup>[22]</sup>。而目前有研究显示中药(单体或组分、单味药、中药传统复方或成分复方等)能够通过扶持肠道内正常菌的生长,抑制非正常菌的活动,维持正常菌群平衡,改善代谢,同时减轻肝脏脂肪变性<sup>[23]</sup>。本研究也显示湿热蕴结型 NAFLD 患者存在有益菌下降、有害菌现象,而经过茵陈五苓散加味治疗后,患者肠杆菌、葡萄球菌数量均少于对照组,拟杆

菌、双歧杆菌和乳酸杆菌均多于对照组,提示了茵陈五苓散加味具有调节肠道菌群紊乱,恢复肠道微生态平衡的作用,从而有利于减轻肝脏脂肪变性程度。

综上,茵陈五苓散加味治疗湿热蕴结型 NAFLD 患者,能起到保护肝功能、调节脂代谢,改善肠道菌群紊乱状态,减轻肝脏脂肪变性程度,临床疗效优于单纯西医疗。

[参考文献]

[1] 朱鹏,徐宗,王宇明.世界胃肠病学会全球指南:非酒精性脂肪性肝病及非酒精性脂肪性肝炎[J].临床肝胆病杂志,2014,30(9):842-845.

[2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5):947-957.

[3] 常彬霞,邹正升,李保森,等.2015年日本胃肠病学会非酒精性脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝炎的循证医学临床治疗指南[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):1027-1030.

[4] 中华中医药学会脾胃病分会.非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(19):1706-1710.

[5] 陈成,慕永平,冯琴.非酒精性脂肪性肝炎的中医病机特点探讨[J].世界科学技术—中医药现代化,2016,18(9):1483-1487.

[6] 樊耀华,欧海亚,王汉裕,等.基于网络药理学的茵陈五苓散作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(11):193-200.

[7] 朱丹,孙婷婷,陈兰羽.《金匱要略》诸方治疗非酒精性脂肪性肝病进展[J].长春中医药大学学报,2016,32(2):423-425.

[8] 朱青,王晓歌,王奇,等.消脂汤对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肠道主要菌群的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(14):164-170.

[9] 中华医学会肝病学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].临床肝胆病杂志,2010,26(2):120-124.

[10] 易艳容,曾亚,何佳,等.非酒精性脂肪性肝病患者

肠道菌群变化及双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道菌群、肝功能、血脂及胰岛素抵抗的影响[J].中国肝病杂志:电子版,2016,8(3):87-92.

[11] 曾民德.非酒精性脂肪性肝病:回顾历史,展望未来[J].实用肝病杂志,2016,19(2):129-131.

[12] 孙露,鲁晓岚.非酒精性脂肪性肝病与肠道菌群失调新观点[J].实用肝病杂志,2014,17(3):333-336.

[13] 胡义扬.中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的优势与展望[J].世界中医药,2015,10(2):149-152.

[14] 牛逍遥,赵文霞.非酒精性脂肪性肝病中医研究进展[J].中医研究,2016,29(1):75-78.

[15] 吕佳,江云,张鑫,等.非酒精性脂肪性肝病中医研究进展[J].上海中医药杂志,2017,51(S1):238-241.

[16] 李志国,姜韩雪,焦云涛,等.非酒精性脂肪性肝病中医证型分布的文献分析[J].中华中医药杂志,2017,32(10):4713-4715.

[17] 李高文,吕秀文,杨明.甘爱萍治疗湿热型非酒精性脂肪性肝病的临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(10):608-610.

[18] 何栋,谭婷,王海兰,等.茵陈五苓散对非酒精性脂肪肝病大鼠 Chemerin 的干预作用[J].医学理论与实践,2018,31(14):2045-2047.

[19] 陶玉杰.绵茵陈与花茵陈的现代药理对比及临床应用[J].中国现代药物应用,2017,11(19):193-194.

[20] 杨冰,任娟,秦昆明,等.决明子药理作用及其机制研究进展[J].中药材,2018,41(5):1249-1253.

[21] 张建民,张娜娜,崔瑾,等.薏苡仁提取物改善大鼠非酒精性脂肪肝游离脂肪酸的代谢机制研究[J].中国药师,2017,20(1):25-29.

[22] 林立,梁惠卿,庄鸿莉,等.皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察及其对肠道菌群的影响[J].中国中西医结合杂志,2018,38(6):673-676.

[23] 田华捷,冯琴,胡义扬.调节肠道菌群在中医药治疗非酒精性脂肪性肝病中的作用和意义[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):1042-1045.

[责任编辑 何希荣]