

化滞柔肝颗粒对湿热淤积型非酒精性脂肪肝的治疗效果

王席玲¹ 赵连山² 王晓芸²

(1 北京水利医院中医科,北京,100036; 2 北京水利医院内科,北京,100036)

摘要 目的:评估化滞柔肝颗粒对湿热淤积型非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的治疗效果。方法:选取 2016 年 2 月至 2018 年 1 月北京水利医院收治的湿热淤积型 NAFLD 患者 120 例,随机分为观察组和对照组,每组 60 例。2 组均在非药物治疗基础上观察组给予化滞柔肝颗粒口服,3 次/d,1 袋/次,对照组给予水飞蓟宾胶囊,3 次/d,8 g/次。连续治疗 3 个月,比较 2 组患者的临床症状、体征,体重指数 (BMI),丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 等。结果:2 组患者治疗后临床症状、体征,BMI,ALT、AST、TC、TG 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$),但观察组较对照组改善更明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗期间观察组无不良反应,对照组患者有 4 例出现恶心、胃肠道反应,3 例患者出现皮疹。结论:化滞柔肝颗粒可明显改善湿热淤积型非酒精性脂肪肝患者的临床症状、体征、BMI 及血脂、肝功能指标,无药物不良反应,为临床患者提供有效的治疗方案。

关键词 化滞柔肝颗粒;水飞蓟宾胶囊;湿热淤积;非酒精性脂肪肝;疗效

Curative Effect Evaluation of Huazhi Rougan Granule on Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Damp Heat Accumulation Syndrome

Wang Xiling¹, Zhao Lianshan², Wang Xiaoyun²

(1 Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Water Conservancy Hospital, Beijing 100036, China;

2 Department of Internal Medicine, Beijing Water Conservancy Hospital, Beijing 100036, China)

Abstract Objective: To evaluate the therapeutic effect of Huazhi Rougan Granule on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with damp heat accumulation. **Methods:** A total of 120 cases of NAFLD in our hospital were collected and randomly divided into treatment group and control group, with 60 cases in each group. On the basis of non-drug treatment, the two groups were given the oral administration of Huazhi Rougan granules, 3 times a day, one bag each time, and the control group was given Silibinin Capsules, 3 times a day, 8 g each time. The treatment last for 3 months. The clinical symptoms, signs, TCM syndrome, body mass index (BMI), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) were compared in the two groups. **Results:** After treatment, the clinical symptoms, signs, TCM syndrome, BMI, ALT, AST, TC, TG were all lower than before treatment ($P < 0.05$), but the improvement of the treatment group was more obvious than the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). During treatment, there was no adverse reaction in the treatment group, and nausea and gastrointestinal reactions occurred in 4 patients in the control group, and rashes occurred in 3 patients. **Conclusion:** Huazhi Rougan Granule can improve the clinical symptoms, signs, BMI, blood lipid and liver function indexes of the patients with non-alcoholic fatty liver of damp heat and stagnation syndrome, and provide effective treatment for the patients.

Key Words Huazhi Rougan Granule; Silibinin Capsules; Dampness heat stasis; Non-alcoholic fatty liver; Curative effect

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.027

非酒精性脂肪肝 (Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) 是一种与人们饮食结构密切相关的代谢性疾病,近年来随着生活水平的提高、活动量的减少,发病率呈逐年升高趋势,随之带来的代谢综合征及代谢失调相关性疾病严重影响着人们的生命质量。中医学多从证候、病因、病机等命名,将其归属于“肝胀、痞满、湿阻”等范畴。目前针对其辨证治

疗、证候规律研究等已做了规范化更新^[1]。本病发生多与肥甘厚腻饮食,或情志不舒,引起肝脾损伤,致脾胃运化失调,日久湿热中阻、肝失疏泄有关,最后形成脂肪肝,故治疗当以清热利湿、化浊解毒、祛瘀柔肝为主。临床根据其发病机制多采用中西医结合治疗,即可提高疗效又可减少西药的不良反应。化滞柔肝颗粒作为常用中成药在临床治疗湿热淤积

基金项目:上海市卫生局资助项目 (2012L038A)

作者简介:王席玲 (1980.07—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合消化系统疾病,E-mail:wangxiling_25wxl@126.com

通信作者:赵连山 (1974.11—),男,本科,副主任医师,研究方向:心血管疾病,E-mail:zhaols1006@sina.com

性非酒精性脂肪肝取得了很好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年2月至2018年1月北京水利医院收治的湿热淤积型NAFLD患者120例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组60例,2组分别脱落、失访3例。对照组男35例,女22例,年龄32~70岁,平均年龄 (49.4 ± 6.1) 岁,其中合并高血压29例,2型糖尿病23例,高脂血症51例。观察组男39例,女18例,年龄30~67岁,平均年龄 (48.5 ± 8.1) 岁,合并高血压39例,2型糖尿病42例,高脂血症50例。入选患者均被告知并自愿参加本临床实验,2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),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》^[2]。1)肝脏影像学检查:明确诊断为弥漫性脂肪肝;2)肝活体组织检查:符合脂肪性肝病的病理学改变;3)辅助检查: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),临床以丙氨酸转氨酶(ALT)增高为主;4)临床表现:乏力、食欲差、消化不良、肝区隐痛、肝脾大等非特异性症状及体征;5)代谢综合征相关症状:体重超标、肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、高血压等;6)除外其他可引起脂肪肝的疾病:如病毒性肝炎、药物性肝病、肝豆状核变性、妊娠性及自身免疫性疾病等;7)无嗜酒、饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周 < 140 g,女性每周 < 70 g。凡具备上述1)或2)2项中任何一项和3)~7)项即可诊断。

1.2.2 中医诊断标准 参照《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》^[3]标准:1)主证:右胁或两肋肋部胀满疼痛,周身困重乏力,脘腹胀满或疼痛不适,大便稀或黏腻不爽;2)次证:身目俱黄,呈鲜黄,小便色黄,口中黏滞,口干口苦,纳差;3)舌脉象:舌质红,舌苔黄腻,脉弦滑或濡数。凡具备上述主证2项和次证1或2项,结合舌脉象即可诊断。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医、中医诊断标准者;2)患者年龄30~70岁者。

1.4 排除标准 1)合并肺、肝、心等功能严重异常者;2)不耐受化滞柔肝颗粒治疗的患者;3)哺乳期或者妊娠期妇女;4)过敏体质者。5)饮酒史或乙醇量,男性每周 > 140 g,女性每周 > 70 g;6)妊娠及哺乳期妇女;7)伴有心、肾和造血系统等严重疾病及精神病患者;8)伴有其他严重肝病者;9)依从性差者;10)同时采取其他中药治疗者。

1.5 脱落与剔除标准 1)不能按治疗计划进行服药治疗者;2)治疗期间因发生其他重大疾病或出现严重并发症而终止治疗者;3)中途退出者等。

1.6 治疗方法 对照组给予口服水飞蓟宾胶囊(天津天士力制药有限公司,国药准字H20040299),3次/d,8 g/次;观察组给予口服化滞柔肝颗粒(山东新时代药业有限公司,国药准字Z20090077),3次/d,8 g/次。2组均给予基础治疗,包括:调整饮食结构和膳食平衡,适量运动,戒烟酒,调整作息时间,调节情绪变化等。所有患者均连续治疗3个月。

1.7 观察指标

1.7.1 观察2组患者治疗前后临床症状、体征,并测量2组患者治疗前后身高和体重,算出体重指数(BMI)。

1.7.2 采用全自动生化分析仪检测2组患者治疗前后肝功能和血脂水平,包括丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST),总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)(检测仪器型号:BECKMAN COULTER AU5800)。

1.8 疗效判定标准 痊愈:治疗后症状、体征基本消失,超声示肝脏形态及实质恢复正常,血脂、血清转氨酶均恢复正常水平;显效:治疗后症状、体征明显改善,超声示脂肪肝降为轻、中度,血脂TC下降 $\geq 20\%$,TG下降 $\geq 40\%$ 、血清转氨酶恢复正常;有效:治疗后症状、体征明显好转,超声示脂肪肝由重度降为中度或由中度恢复至轻度,血脂TC下降 $10\% \sim 20\%$,TG下降 $20\% \sim 40\%$ 、血清转氨酶水平好转;无效:治疗后症状、体征无明显改善,甚或加重,超声示脂肪肝、血脂、血清转氨酶水平均未见明显改善。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床总有效率比较 观察组患者总有效率为89.47%,对照组为66.67%,观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组患者治疗前后临床症状、体征及BMI比较 2组患者治疗后临床症状、阳性体征明显缓解,BMI明显下降($P < 0.05$);但观察组临床症状、阳性体征缓解程度较对照组更明显,BMI下降显著低于

表 1 2 组患者治疗总有效率比较

组别	治愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组(<i>n</i> = 57)	17	24	10	6	89.47 *
对照组(<i>n</i> = 57)	12	18	8	19	66.67

注:与对照组比较,**P* < 0.05

表 2 2 组临床症状、体征及 BMI 比较[例(%)]

组别	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	肝区疼痛[例(%)]	乏力[例(%)]	大便黏腻[例(%)]	纳差[例(%)]
观察组(<i>n</i> = 57)					
治疗前	28.65 ± 3.21	42(73.68)	46(80.70)	53(92.98)	47(82.46)
治疗后	23.87 ± 2.89 * [△]	2(3.51) * [△]	2(3.51) * [△]	2(3.51) * [△]	2(3.51) * [△]
对照组(<i>n</i> = 57)					
治疗前	28.97 ± 3.16	43(75.44)	45(78.95)	55(96.49)	46(80.70)
治疗后	26.64 ± 3.08 *	20(46.51) *	21(46.67) *	28(50.91) *	32(69.57) *

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05,与对照组治疗后比较,[△]*P* < 0.05

表 3 2 组患者治疗前后血 ALT,AST,TC 和 TG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
观察组(<i>n</i> = 57)				
治疗前	7.02 ± 1.98	3.89 ± 0.91	86.88 ± 14.99	71.01 ± 13.98
治疗后	3.88 ± 1.09 * [△]	1.6 ± 0.32 * [△]	34.97 ± 5.99 * [△]	30.61 ± 5.98 * [△]
对照组(<i>n</i> = 57)				
治疗前	7.21 ± 2.08	3.89 ± 0.92	87.11 ± 13.21	71.89 ± 15.01
治疗后	5.01 ± 1.42 *	2.44 ± 0.51 *	59.31 ± 12.21 *	51.01 ± 14.37 *

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,[△]*P* < 0.05

对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 2 组血肝功能和血脂比较 治疗后 2 组患者 ALT、AST、TC 和 TG 水平均较治疗前明显下降(*P* < 0.01);但观察组治疗后 ALT、AST、TC 和 TG 水平明显低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 2 组患者治疗过程不良反应比较 治疗周期内观察组患者药物口感不适 12 例,患者出现腹泻 1 例,无其他明显不良反应,对照组患者恶心、胃肠道反应 4 例,皮疹 3 例。

3 讨论

随着现代经济的快速发展,超声等影像学技术的发展,以及人们生活水平逐步提高,高脂、高糖饮食越来越多地替代了既往的高纤维饮食,运动量减少,临床 NAFLD 患者呈逐年递增趋势^[4]。本病可进一步发生发展引起脂肪性肝损害、肝纤维化、肝硬化、糖代谢紊乱及动脉粥样硬化等^[5]。NAFLD 是除乙醇和其他明确的损伤性因素所致的一种代谢性应激性肝损伤疾病,其病理表现为弥漫性肝细胞脂肪变性和脂肪储积,临床主要分为:非酒精性单纯性脂肪肝(Non-alcoholic Fatty Liver,NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic Steatohepatitis,NASH)和

非酒精性脂肪性肝硬化(Non-alcoholic Cirrhosis)3 种类型。其发病机制认为与胰岛素抵抗、脂质过氧化及脂多糖的发展有关^[6]。有研究证明脂代谢异常严重影响非酒精性脂肪肝的发生、发展,ALT、AST 升高可反映肝脏是否存在损伤及损伤的程度^[7]。

本病在中医学记载较多,但没有规范统一的病名和分型。史丹丹和宓余强^[8]认为病因有饮食不节、劳逸失常、情志失调,久病体虚 4 个方面,精微失布化为痰浊脂膏沉积于肝,痰浊与气血搏结于肝胆则形成脂肪肝。病机为肝脾肾亏虚为本,湿痰瘀互结为标。李斌^[9]分 4 型:湿热蕴结型,治则疏肝利胆、清热化湿;肝郁脾虚型,治则疏肝理气、健脾和胃;痰瘀互结型,治则活血化瘀、祛痰散结;肝肾亏虚型,治则滋阴清热、补肾柔肝。

目前针对 NAFLD 的治疗主要采用基础治疗(包括控制饮食、减轻体重、增加运动)、药物治疗(包括胰岛素增敏剂、抗氧化剂、肝细胞保护剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂等)、中医药治疗。近年来中医药在防治 NAFLD 方面做了大量研究工作,主要表现在疏肝理气、健脾化湿、燥湿降浊及消积导滞,即保肝、降脂、改善证候等。化滞柔肝颗粒由茵陈、决明子、柴胡、山楂、大黄、泽泻、白术、苍术、陈皮等

多种活性中药成分组成,具有清热利湿、化浊解毒、祛瘀柔肝而不伤血的作用,临床用于治疗湿热蕴结型脂肪肝^[10-12]。

本研究通过对我院 120 例湿热淤积型非酒精性脂肪肝患者进行研究,连续治疗 3 个月后 2 组患者肝区疼痛、乏力、大便黏腻、纳差等临床症状明显改善,血脂及血清转氨酶均明显好转,但观察组总有效率、临床症状、生化指标及 BMI 均较对照组改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果提示化滞柔肝颗粒可明显改善湿热淤积型非酒精性脂肪肝患者的临床症状,其作用机制可能与其降低患者体重指数、血脂水平、血清转氨酶有关。林雨东等^[13]对化滞柔肝颗粒治疗 NAFLD 的临床研究发现:与水飞蓟宾胶囊比较,化滞柔肝颗粒对 NAFLD 患者临床症状、血脂、肝功能及 BMI 的改善作用更好。

本研究还需更多样本及长时间观察进一步探索其机制。西医对本病的研究较多,但缺乏特效药物,且长期应用西药有明显的不良反应,而中医药治疗本病具有疗效稳定、不良反应小等优势,故临床应结合患者的特点采用中西医结合治疗为治疗 NAFLD 提供新途径。

参考文献

[1] 中华中医药学会脾胃分会. 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.

- [2] 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]. 中华肝病杂志,2006,14(3):161-162.
- [3] 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.
- [4] Masarone M, Federico A, Abenavoli L, et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history[J]. Rev Recent Clin Trials,2014,9(3):126-133.
- [5] Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Trends Endocrinol Metab,2008,19(10):371-379.
- [6] Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease;a massive problem[J]. Clin Med(Lond),2011,11(2):176-178.
- [7] 罗荣华,罗一钧,杨建林,等. 非酒精性脂肪肝患者血脂、血糖与肝功能检验的效果对比分析[J]. 当代医学,2017,23(31):63-65.
- [8] 史丹丹,宓余强. 非酒精性脂肪肝中医因病机研究[J]. 吉林中医药,2012,32(6):545-546.
- [9] 李斌. 中医辨证论治合月见草油胶丸治疗脂肪肝伴高脂血症体会[J]. 内蒙古中医药,2011,30(11):53-54.
- [10] 王健,张倩,郭卉. 祛瘀化痰法治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2016,35(1):164-165.
- [11] 戚团结,徐春军,李杰,等. 健脾疏肝活血化痰法治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效分析[J]. 北京中医药,2016,35(4):374-375.
- [12] 王静. 非酒精性脂肪肝中医治疗进展[J]. 医学理论与实践,2017,30(12):1747-1749.
- [13] 林雨冬,徐方贵,吴德柱,等. 化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(3):75-77.

(2018-05-18 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1668 页)

- [9] 国家食品药品监督管理局. 中医新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [10] 蒋岳达,吴彩芬,娄昭君,等. 连花清瘟胶囊联合利巴韦林气雾剂治疗急性上呼吸道感染的效果[J]. 中国医药导报,2014,11(23):64-66,70.
- [11] 辛海宾. 连花清瘟胶囊治疗流行性上呼吸道感染的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2013,21(4):70-71.
- [12] 丁月文,曾丽娟,李润峰,等. 连花清瘟颗粒抗呼吸道合胞病毒感染 BALB/c 小鼠的药效作用研究[J]. 广州中医药大学学报,2016,33(4):540-544.
- [13] Dyal J, Coleman CM, Hart BJ, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(8):4885-4893.
- [14] Adedeji AO, Sarafianos SG. Future treatment strategies for novel

Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. Future Med Chem,2013,5(18):2119-2122.

- [15] 胡克,姜燕,施美君,等. 连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染 102 例[J]. 医药导报,2008,27(11):1337-1340.
- [16] 赵明敬,赵晓琴,赵威. 连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染的临床效果评价[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(4):839-841.
- [17] Legg JP, Hussain IR, Warner JA, et al. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2003,168(6):633-639.
- [18] 冯净净,陈家君,王盛美,等. 白细胞介素 23 在呼吸道合胞病毒感染致 Th1、Th2 及 Th17 细胞分化中的作用及机制[J]. 微生物与感染,2017,12(5):279-286.
- [19] 蒋红,钟小芳,雷春莲. 呼吸道合胞病毒引起的下呼吸道感染中血清 IL-4、IL-12 水平的相关性[J]. 江苏大学学报:医学版,2002,12(2):135-136.

(2017-03-15 收稿 责任编辑:王明)