

丹夏脂肝方治疗非酒精性脂肪性肝病 的病证结合临床研究

尹天雷 朱 沛 刘天舒 程晓燕 丁正香 朱克俭

(湖南省中医药研究院附属医院,长沙,410006)

摘要 目的:评价丹夏脂肝方治疗湿浊瘀结型非酒精性脂肪性肝病的病、证疗效特点及其相关性,探索病证结合疗效评价思路与方法。方法:采用随机、阳性药物平行对照、双盲观察临床试验设计,将纳入受试者按完全随机方式分为2组,分别接受丹夏脂肝方与强肝胶囊进行治疗,疗程3个月。主要观察指标为病证主要症状、肝脾CT比值及超声检查、肝功能、血脂。结果:丹夏脂肝方治疗湿浊瘀结型非酒精性脂肪性肝病总显效率、总有效率分别为40.82%、62.50%,中医证候的显效率与有效率为51.02%、91.84%,均优于对照药强肝胶囊($P < 0.05$);治疗后患者中医证候及主症积分、肝功能、血脂均有不同程度改善($P < 0.05$);治疗组病、证疗效以及中医证候积分的下降与非酒精性脂肪性肝病主要疗效评价指标的变化具有较好的相关性($P < 0.05$)。结论:1)丹夏脂肝方对湿浊瘀结型非酒精性脂肪性肝病有较好的改善症状、肝脾CT比值、肝功能及血脂作用。2)丹夏脂肝方治疗非酒精性脂肪性肝病的病证疗效以及中医证候积分与肝脾CT比值及肝功能改善具有良好相关性。

关键词 丹夏脂肝方;非酒精性脂肪性肝病;临床研究;病证相关性

Clinical Research of Danxia Zhifang Decoction in Treating Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Yin Tianlei, Zhu Pei, Liu Tianshu, Cheng Xiaoyan, Ding Zhengxiang, Zhu Kejian

(Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

Abstract **Objective:** To study the curative effect of Danxia Zhifang decoction in treating non-alcoholic fatty liver disease of dampness-turbid stagnation syndrome and explore the TCM evaluation idea and treatment. **Methods:** Using parallel control and random double blind research by dividing the patients of non-alcoholic fatty liver disease into two groups; one takes Danxia Zhifang decoction and the other Qianggan capsule for 3 months. Then observe the main symptoms, CT ratio of liver spleen, ultrasonic examination, liver function and blood fat indexes of the two groups. **Results:** The total efficiency rate, total effective rate are 40.82% and 62.50% respectively and the total efficiency, total relief rate of TCM syndrome are 51.02% and 91.84% respectively in the treatment group, which are of significant difference compared to those of the control group ($P < 0.05$). Indexes of syndrome integral, main symptoms integral, liver function and blood fat all have significant improvement after treatment ($P < 0.05$). Obvious correlations among indexes of curative effect of disease, relief effect of syndrome, induce of syndrome integral and main efficacy evaluation were observed in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Danxia Zhifang decoction has absolute curative effect in treating non-alcoholic fatty liver disease, and it can improve main symptoms, CT ratio of liver spleen, liver function and blood fat. In addition, there are correlations among Danxia Zhifang decoction's curative effect, TCM syndrome integral, CT ratio of liver spleen and liver function.

Key Words Danxia Zhifang decoction; Non-alcoholic fatty liver disease; Multi-center clinical study; Correlation between disease and syndrome

中图分类号: R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.005

非酒精性脂肪性肝病^[1-2]是指在无酒精摄入的情况下发生的肝脏脂肪(主要是三酰甘油)的异位堆积超过肝脏组织的5%,其病变主体在肝小叶,以肝细胞弥漫性脂肪变性为主要病理改变。本病是一种全身性代谢紊乱综合征,因生活方式和饮食结构改变,肥胖、血脂紊乱、2型糖尿病等逐渐增加,使非

酒精性脂肪性肝病已成为一类全球公共健康问题。我国发病率亦逐年上升,高达13.0%~35.5%,其中非酒精性脂肪性肝病占92.44%^[3]。笔者采用随机、阳性药物平行对照、双盲观察设计方案,对丹夏脂肝方治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效及疗效指标间的相关性进行了研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入观察 210 例,按照完全随机分组法分为治疗组和对照组各 105 例。观察过程中治疗组脱落 7 例,对照组脱落 1 例。治疗组完成 98 例中,男 69 例,女 29 例,平均年龄(43.38 ± 9.75)岁,平均体重(79.93 ± 10.94) kg,平均身高(167.88 ± 7.80) cm,平均收缩压(125.98 ± 10.96) mmHg,平均舒张压(80.57 ± 6.33) mmHg,病程(3.15 ± 3.74) 年;对照组完成 104 例中,男 80 例,女 24 例,平均年龄(44.49 ± 9.80)岁,平均体重(81.44 ± 9.51) kg,平均身高(168.50 ± 7.74) cm,平均收缩压(123.69 ± 15.27) mmHg,平均舒张压(80.97 ± 7.30) mmHg,病程(3.25 ± 2.60) 年。治疗前 2 组在年龄、性别、体重、身高、血压、病程等资料方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示 2 组病例基线分布均衡,组间可比性良好。

1.2 诊断与辨证标准

1.2.1 非酒精性脂肪性肝病诊断标准 参照中华医学会肝病学分会非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病学组 2010 年修订版的中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[4]:1) 无饮酒史或饮酒折合乙醇量 < 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非酒精性脂肪性肝病的特定疾病。3) 肝活检组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。

1.2.2 湿浊瘀结证辨证标准 参考《中药新药治疗寒湿困脾、湿热蕴脾的临床研究指导原则》^[5]、《中药新药治疗胁痛的临床研究指导原则·肝气郁结证、瘀血停着证》^[5]制订:1) 湿浊主症:a. 脘腹胀满或食后腹胀;b. 便溏或黏滞不畅;c. 食欲不振;d. 形体肥胖;e. 舌苔腻。2) 瘀结主症:a. 胁肋胀痛,或窜痛或胀满不适;b. 恶心嗝气;c. 肝脾肿大;d. 舌色紫红或有瘀点、瘀斑;e. 脉象濡或涩。以上湿浊、瘀结各见 2 症及以上,即可辨证。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 1) 符合非酒精性脂肪性肝病诊断标准和 B 超病情分级轻、中度标准,并符合“湿浊瘀结”证诊断标准;2) 年龄 18 岁以上,65 岁以下;3) 知情同意并自愿签署相关文件。

1.3.2 排除标准 1) 重度非酒精性脂肪性肝病,酒精、皮质激素、药物或毒物损伤、营养不良、糖尿病、慢性心衰及妊娠所致非酒精性脂肪性肝病;2) 合并病毒性肝炎、肝硬化、肝实体肿瘤,以及局灶性非酒

精性脂肪性肝病不能排除再生结节、血管瘤或转移瘤者;3) 合并心、肺、肾等重要脏器严重器质性疾病或造血系统严重原发性疾病,精神病患者;4) 妊娠或准备妊娠妇女,哺乳期妇女;5) 过敏体质及对多种药物过敏者。

1.4 治疗方法

1.4.1 治疗组 丹夏脂肝方(处方:丹参、法半夏、柴胡、茯苓、陈皮、香附、莱菔子、山楂,由本院制剂室制成胶囊。批号 20120301) 5 粒/次,2 次/d;模拟脂肝消胶囊,5 粒/次,2 次/d。均饭后半小时口服。

1.4.2 对照组 强肝胶囊(石家庄东方药业有限公司生产,处方:茵陈、板蓝根、当归、白芍、丹参、郁金、黄芪、党参、泽泻、黄精、地黄、山药、山楂、神曲、秦艽、甘草。批号:20120502), 5 粒/次,2 次/d;均饭后半小时口服。2 组均以 3 个月为 1 个疗程。

1.5 疗效评价

1.5.1 主要观察指标及检测 1) 相关症状与体征:按照症状与体征的重、中、轻、治疗前无或治疗后消失分别记 6、4、2、0 分。2) 肝功能:ALT、AST、TB、CB、TP、A、A/G、 γ -GT。3) 肝、脾脏 B 超、CT 检查。4) 血脂:TC、TG。

第 1) 项分别于服药前 1 d、服药后第 30、60 天和停药后 2 d 内各询问诊查记录 1 次;其余项分别于服药前 1 d、停药后 3 d 内各检测记录 1 次。

1.5.2 疗效评价标准 1) 非酒精性脂肪性肝病疗效评定标准:临床治愈:临床症状消失,肝肿大者肝脏回缩至正常,肝功能及血脂异常者恢复正常,B 超、CT 复查脂肪肝特征消失;显效:临床症状基本消失,肝肿大者肝脏回缩,右前斜径缩短 10 mm 以上,肝功能异常者恢复正常,血脂异常者明显下降(总胆固醇 $\geq 15\%$ 或三酰甘油 $\geq 30\%$),脂肪肝 B 超、CT 病情分级减少 1 级及以上;有效:临床症状明显改善,肝肿大者肝脏有所回缩,但右前斜径缩短不超过 10 mm,肝功能异常者复查基本正常,血脂异常者有所下降(总胆固醇 $\geq 10\%$ 或三酰甘油 $\geq 20\%$);无效:达不到有效标准者。

2) 证候疗效评定标准:临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。

1.6 统计学方法 采用 SAS 统计分析软件进行计算。 $P \leq 0.05$ 将被认为所检验的差别有统计意义。

1) 计量资料采用 t 检验,方差相齐者用 t 检验,方差

不齐者用校正 t 检验(t' 检验)。组内用药前后比较,采用配对 t 检验。2)计数及等级资料组间比较采用秩和检验(2 组比较采用 WILCOXON 法)。计数资料采用 χ^2 检验。3)相关性分析采用秩相关、简单相关分析。等级资料用 Spearman 秩相关系数,计量资料用 Pearson 简单相关系数。

2 结果与分析

2.1 病、证、症疗效评价

2.1.1 非酒精性脂肪性肝病综合疗效 治疗组的治疗非酒精性脂肪性肝病的显效率为 40.82%,有效率为 81.63%,而对照组分别为 25.00% 与 62.50%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.1.2 证候疗效评价 治疗后治疗组与对照组有中医证候均有一定疗效,治疗组显效率、有效率分别为 51.02%、91.84%,对照组显效率、有效率分别为 38.46%、77.88%,2 组间疗效比较差异有统计学意

义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 丹夏脂肝方治疗非酒精性脂肪性肝病综合疗效评价结果

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	显效%	有效%	P 值
治疗组	98	13	27	40	18	40.82	81.63	0.0028
对照组	104	11	15	39	39	25.00	62.50	

表 2 丹夏脂肝方治疗非酒精性脂肪性肝病湿浊瘀结证疗效评价结果

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	显效%	有效%	统计量	P 值
治疗组	98	16	34	40	8	51.02	91.84	-2.30	0.0217
对照组	104	14	26	41	23	38.46	77.88		

2.1.3 主要症状积分改善情况 用药后,治疗组与对照组的症状均得到一定程度上的改善,其中治疗组改善胁肋疼痛、脘腹胀满、肝脾肿大、形体肥胖等症作用优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 丹夏脂肝方临床试验病例治疗前与治疗后积分变化结果分析($\bar{x} \pm SD$)

项目	组别	例数	治疗前	治疗后	前后差值	统计量	P 值	统计量	P 值
胁肋疼痛	治疗组	98	1.04 $\pm$ 1.56	0.47 $\pm$ 0.94	1.47 $\pm$ 1.45	10.02	<0.0001	2.40	0.0175
	对照组	104	1.60 $\pm$ 1.32	0.58 $\pm$ 0.99	1.02 $\pm$ 1.21	8.56	<0.0001		
脘腹胀满	治疗组	98	2.90 $\pm$ 1.50	0.82 $\pm$ 1.07	2.08 $\pm$ 1.57	13.12	<0.0001	2.28	0.0234
	对照组	104	2.62 $\pm$ 1.74	1.04 $\pm$ 1.31	1.58 $\pm$ 1.57	10.25	<0.0001		
恶心嗝气	治疗组	98	1.08 $\pm$ 1.47	0.14 $\pm$ 0.52	0.94 $\pm$ 1.32	7.03	<0.0001	0.95	0.3453
	对照组	104	0.92 $\pm$ 1.30	0.15 $\pm$ 0.54	0.77 $\pm$ 1.22	6.41	<0.0001		
食欲不振	治疗组	98	0.95 $\pm$ 1.27	0.27 $\pm$ 0.74	0.68 $\pm$ 1.09	6.21	<0.0001	0.90	0.3691
	对照组	104	0.76 $\pm$ 1.20	0.21 $\pm$ 0.62	0.55 $\pm$ 1.05	5.32	<0.0001		
大便不爽	治疗组	98	1.57 $\pm$ 1.35	0.32 $\pm$ 0.73	1.26 $\pm$ 1.29	9.60	<0.0001	1.71	0.0891
	对照组	104	1.46 $\pm$ 1.48	0.52 $\pm$ 0.97	0.94 $\pm$ 1.31	7.36	<0.0001		
肝脾肿大	治疗组	98	1.33 $\pm$ 1.55	0.76 $\pm$ 1.02	0.57 $\pm$ 1.11	5.09	<0.0001	2.49	0.0138
	对照组	104	0.93 $\pm$ 1.27	0.69 $\pm$ 1.07	0.24 $\pm$ 0.76	3.26	0.0016		
形体肥胖	治疗组	98	2.85 $\pm$ 1.26	2.18 $\pm$ 1.49	0.66 $\pm$ 1.02	6.41	<0.0001	2.34	0.0203
	对照组	104	2.88 $\pm$ 1.33	2.54 $\pm$ 1.43	0.35 $\pm$ 0.90	3.92	0.0002		

2.2 治疗组主要疗效观察指标用药前后变化及其相关性分析

2.2.1 病、证疗效相关性分析 见表 4。

表 4 丹夏脂肝方组病证疗效相关性分析($n = 98$)

组别	临床控制	显效	有效	无效	显效%	有效%	相关系数	P 值
疾病疗效	13	27	40	18	40.82	81.63	0.5681	<0.0001
证候疗效	16	34	40	8	51.02	91.84		

2.2.2 治疗前后中医证候积分与肝脾 CT 比值变化及其相关性 见表 5。

1)中医证候积分:治疗组用药前后比较, $t = 15.93, P < 0.0001$;与对照组组间比较:疗前 $t = 2.08, P = 0.0383$;疗后 $t = -1.58, P = 0.1153$;差值

$t = 3.58, P = 0.0004$ 。2)肝脾 CT 比值:治疗组用药前后, $t = -3.42, P = 0.0015$;与对照组组间比较:疗前 $t = -0.63, P = 0.5331$;疗后 $t = -1.02, P = 0.3133$;差值 $t = 0.50, P = 0.6151$ 。

表 5 丹夏脂肝方组肝脾 CT 比值变化与中医证候积分治疗前后变化的相关性分析($n = 98$)

	治疗前	治疗后	差值	相关系数	P 值
中医证候积分	11.87 $\pm$ 4.95	5.32 $\pm$ 3.62	6.54 $\pm$ 4.57	0.2738	0.0218
肝脾 CT 比值	0.69 $\pm$ 0.24	0.80 $\pm$ 0.23	0.11 $\pm$ 0.19		

2.2.3 治疗前后肝功能指标与中医证候积分变化及其相关性 见表 6。

2.2.4 治疗前后血脂与中医证候积分的相关性 见表 7。

表 6 丹夏脂肝方组 ALT 与中医证候积分治疗前后变化及其相关性分析 (n=98)

指标	治疗前	治疗后	差值	相关系数	P 值
证候积分	11.87±4.95	5.32±3.62	6.54±4.57		
ALT	59.18±36.45	41.79±22.20	17.40±33.30	0.1758	0.1023
AST	42.06±20.32	32.84±12.76	9.22±19.09	0.0915	0.1953
A/G	1.59±0.32	1.63±0.42	-0.04±0.50	0.1878	0.0074
总胆红素	13.38±5.35	12.38±4.10	1.00±5.30	0.2107	0.0026
结合胆红素	5.50±3.20	4.80±2.33	0.70±2.78	0.1432	0.0419
谷氨酰转肽酶	58.47±36.63	49.96±30.87	8.50±29.40	0.1140	0.1264

注:治疗前后比较:1) ALT: $t=5.44, P<0.0001$;2) AST: $t=4.99, P<0.0001$;3) A/G: $t=-0.81, P=0.4185$;4) 总胆红素: $t=2.18, P=0.0320$;5) 结合胆红素: $t=3.83, P=0.0002$;6) 谷氨酰转肽酶: $t=2.73, P=0.0075$ 。

表 7 丹夏脂肝方临床研究 TC 与中医证候积分相关性分析 (n=98)

	治疗前	治疗后	差值	相关系数	P 值
证候积分	11.87±4.95	5.32±3.62	6.54±4.57		
胆固醇	5.61±1.34	5.36±1.09	0.24±0.97	0.0079	0.9103
三酰甘油	3.14±2.06	2.71±1.97	0.44±1.62	0.0124	0.8610

注:治疗前后比较:1) 血清胆固醇: $t=2.43, P=0.0168$;2) 血清三酰甘油: $t=3.20, P=0.0019$ 。

3 讨论

非酒精性脂肪性肝病属于中医的“积聚”“痰浊”“瘀血”“胁痛”等范畴。非酒精性脂肪性肝病之发病,多由过嗜肥甘之品,内酿湿邪痰浊,壅滞肝脾,肝脾气机失调,血行不畅所致非酒精性脂肪性肝病之发病,故其治宜利湿降浊,疏肝化瘀,祛除肝脾壅滞之湿,舒畅经络郁滞之气血,使清阳当升则升,浊阴当降则降,脏腑气机升降复常,则诸症乃愈,丹夏脂肝方处方即遵上法择药组方而成。

本临床研究表明,丹夏脂肝方治疗非酒精性脂肪性肝病有较好的临床疗效,总显效率、总有效率分别为 40.82%、62.50%,中医证候的显效率与有效率为 51.02%、91.84%,高于对照组的 38.46%、77.88% ($P<0.05$)。用药后中医证候积分显著降低 ($P<0.05$)。病证主要症状经治疗后积分均有明显下降 ($P<0.05$),对于胁肋胀痛、脘腹胀满、肝脾肿大、形体肥胖等症治疗组的改善作用与对照组比较更为明显 ($P<0.05$)。丹夏脂肝方亦有不同程度改善非酒精性脂肪性肝病患者肝功能及血脂作用

($P<0.05$),与影像学检查结果同步。

病证结合^[6]是中医学的重要原则之一,在中医证候规范化研究中占重要地位,探讨中医证候量化指标与西医疾病各项指标间的相关性,即西医疾病与中医证候本质上的一致性,不仅能为临床研究和实践中应用中医辨证论治基本原则和病证结合辨治临床模式的正确性提供必要的依据,而且可为寻找确定证的物质基础及辨证客观指标研究提供一定思路 and 基础。本研究疗效观察指标间相关性分析结果发现,丹夏脂肝方组病、证疗效,中医证候积分与非酒精性脂肪性肝病的主要影像学评价指标肝脾 CT 比值以及多数肝肝功能指标的改善具有显著相关性 ($P<0.05$),与血脂变化无相关性 ($P>0.05$)。提示该药主要作用可能与改善肝细胞弥漫性脂肪变性有关,而不是调整人体脂脂质代谢,从而为丹夏脂肝方的目标适应病证的确定提供了依据。同时,也说明病证结合应用该方的必要性和重要性。

参考文献

[1] Lee YH, Lee SG, Lee CJ, et al. Association between betatrophin/ANGPTL8 and non-alcoholic fatty liver disease: animal and human studies[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24013.

[2] Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, et al. Type 2 Diabetes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatitis C Virus Infection-Liver: The “Musketeer” in the Spotlight[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): E355.

[3] 中华医学会肝脏病学分会非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10(1): 1-3.

[4] 中华医学会肝病学会非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[S]. 中国医学前沿杂志, 2012, 4(7): 4-8.

[5] 郑筱萸.《中药新药临床研究指导原则·中药新药治疗寒湿困脾、湿热蕴脾的临床研究指导原则》(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社:2002:371-374.

[6] 徐璿, 许朝霞, 王又闻, 等. 基于病证结合的中医证候规范化研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 14-16.

(2016-05-25 收稿 责任编辑:洪志强)