

泄浊化痰方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究

王邦才¹ 王玲玲¹ 袁建芬² 朱奇雄³ 潘东梅¹ 王培劼¹ 王杰¹ 王益¹

(1 宁波市中医院内科, 宁波, 315010; 2 慈溪市中医院内科, 慈溪, 315300; 3 宁波市高新区梅墟医院中医科, 宁波, 315040)

摘要 目的: 观察泄浊化痰方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效, 探讨泄浊化痰方治疗的作用机制。方法: 将 200 例符合非酒精性脂肪性肝炎是西医诊断标准, 中医分型属于浊瘀内积型患者, 采用随机数字表法, 分为观察组和对照组。观察组用泄浊化痰方, 对照组用疏普罗宁片合壳脂胶囊, 疗程为 8 周。观察患者治疗前后的主要临床症状及体征, 血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)含量, 肝脏 B 型超声及上腹部 CT, 比较 2 组的疗效。结果: 2 组总疗效比较, 治疗组总有效率 94%, 对照组总有效率 75%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者经治疗后检测肝功能与血脂, 与治疗前比较均明显改善, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 泄浊化痰方治疗浊瘀内积型非酒精性脂肪性肝炎, 不但可以改善患者临床症状及体征, 而且能有效恢复肝功能和改善血脂, 对非酒精性脂肪性肝炎有较好疗效, 总有效率达 94%。

关键词 非酒精性脂肪性肝炎; 浊瘀内积型; 泄浊化痰方; 临床观察

Clinical Observation on Expelling Turbid and Removing Stagnation Formula in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis

Wang Bangcai¹, Wang Lingling¹, Yuan Jianfen², Zhu Qixiong³, Pan Dongmei¹, Wang Peijie¹, Wang Jie¹, Wang Yi¹

(1 Internal Medicine Department of Ningbo Traditional Chinese Medicine Hospital, Ningbo 315000, China; 2 Internal Medicine Department of Cixi Traditional Chinese Medicine Hospital, Cixi 315300, China; 3 Internal Medicine Department of MeiXu Hospital, Ningbo 315040, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy and therapeutic mechanism of expelling turbid and removing stagnation formula in treating nonalcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods:** Two hundred patients with NASH of turbid phlegm obstruction type were randomly divided into the treatment group (100) and control group (100). The treatment group was given expelling turbid and removing stagnation formula, while the control group was given N-(2-Mercaptopropionyl) glycine capsule. Both of the two groups were treated for 8 weeks. The changes of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT), cholesterol total (TC), triglyceride (TG) levels, brightness-mode ultrasound of liver and the CT of the epigastrium were observed and compared. **Results:** The total effective rate of the treatment group and control group were 94% and 75% respectively ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST, GGT, TC, TG decreased significantly after the treatment in both groups ($P < 0.05$) and the difference between the groups were significantly different ($P < 0.05$). **Conclusion:** Expelling turbid and removing stagnation formula can improve liver function and reduce blood lipids, which has great efficacy in treating phlegm obstruction type of NASH with a total effective rate of 94%.

Key Words Nonalcoholic steatohepatitis (NASH); Turbid phlegm obstruction type; Expelling turbid and removing stagnation formula; Clinical research

中图分类号: R242; R256.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.08.020

非酒精性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH), 是一种没有长期过量饮酒史, 以及其他明确的导致肝脏损伤的因素, 而有多种因素引起的以肝实质细胞脂肪变和脂肪储积为特征的临床病理综合征^[1]。物质的丰富和营养的过剩, 人们的生活方式发生了很大的改变, 伴随而来的非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率不断上升。非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)

进展的重要病理阶段, 启动了肝纤维化的进程^[2-3]。所以, 及时有效治疗 NASH 是阻断 NAFLD 进一步发展的关键环节。我们在临床上遵循辨病与辨证结合的原则。采用泄浊化痰方治疗 NASH, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例均来自 2013 年 6 月至 2015 年 12 月 3 家医院专科门诊治疗的患者, 其中宁波市

中医院 140 例,慈溪市中医院 30 例,宁波高新区梅墟医院 30 例。采用随机数字表法随机分为治疗组和对照组各 100 例。治疗组中男 84 例,女 26 例;年龄最小为 22 岁,最大为 63 岁,平均年龄 (40.24 ± 10.35) 岁;病程最短者 2.5 个月,最长者 12 年,平均病程 (32.46 ± 7.22) 个月。对照组中男 82 例,女 28 例;年龄最小为 21 岁,最大为 62 岁,平均年龄 (39.57 ± 10.86) 岁;病程最短者 3 个月,最长者 13 年,平均病程 (31.52 ± 6.85) 个月。经 t 检验及 Ridit 检验,2 组患者以上资料比较,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 根据中华医学会肝脏病学分会 2010 年发布的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[4]中 NASH 诊断标准制定:1) 否认饮酒史,或饮酒折合乙醇量 <140 g/周(女性 <70 g/周);2) 排除各类病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病;3) 除原发疾病临床表现外,可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性症状,体检可发现肝脾肿大;4) 血清转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平可有轻至中度增高(小于 5 倍正常值上限),血脂升高;5) 肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准。凡具备上述第 1)~4) 项之一和 5) 项者即可诊断。

1.2.2 中医辨证标准 中医辨证标准参照王伯祥等主编的《肝胆病中西医诊疗学》^[5],结合临床实际辨证为肝脾失和、浊瘀内结型。主症:1) 体倦乏力;2) 胁肋胀痛;3) 脘腹胀满。次症:1) 食少纳呆;2) 大便不爽;3) 形体肥胖;4) 胁下痞块;5) 苔白腻或黄腻;6) 脉弦或弦滑或濡。凡具备上述主症第 1)~3) 项和次症任意 2 项及舌、脉者即可诊断。

1.2.3 纳入标准 1) 符合上述西医诊断标准,中医辨证标准者;2) 具备患者知情同意书;3) 年龄在 18~65 周岁。

1.2.4 排除标准 不符合纳入标准;合并有其他肝脏疾病;妊娠期妇女;肝、肾功能不全者。

1.3 治疗方法 治疗组:给予自拟泄浊化瘀方,方由苍术 15 g、泽泻 20 g、制大黄 10 g、生山楂 30 g、郁金 20 g、丹参 30 g、茜草 20 g、生栀子 10 g 组成。水煎剂,1 剂/d,每次煎药取 500 mL,分早、晚 2 次饭后 1 h 口服。对照组:给予硫普罗宁片(河南省新谊药业股份有限公司,国药准字:H410202799)0.1 g,口服,1 粒/次,3 次/d;壳脂胶囊(内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司,国药准字:Z20050665)0.25 g,口服,

5 粒/次,3 次/d。基础治疗:2 组患者均在正常按时服药的基础上,嘱之调整饮食结构,控制体重,注意休息,适当运动。2 组疗程均为 8 周。

1.4 观察指标 症状和体征:对主症与次症,以及舌象、脉象,按照临床证候分级量化计分方法,2 组患者均于治疗前和治疗后,分别观察记录其分值。

血清生化指标:采用医院 BECKMAN 全自动生化仪检测,肝功能 ALT、AST、GGT 血清水平;血脂 TG、TC 血清含量,2 组均于治疗前、中、后各测定 1 次。

影像学检查:2 组肝脏 B 超及上腹部 CT 均于治疗前后各检查 1 次。

1.5 疗效判定标准 根据中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 2010 年发布的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[4]及《中药新药临床研究指导原则(2002 试行)》^[6]制定。分为 4 级,临床痊愈:临床症状消失或者基本消失,症状积分下降 $\geq 90\%$;肝功能 ALT、AST、GGT 恢复正常;血脂 TG、TC 恢复正常。显效:临床症状明显改善,症状积分下降 $\geq 70\%$;肝功能恢复正常或者 ALT 和/或者 GGT 下降 $\geq 40\%$;血脂正常,或者 TG 指标下降 $\geq 40\%$ 和/或者 TC 指标下降 $\geq 20\%$ 。有效:临床症状好转并且症状的积分下降 $\geq 30\%$;肝功能即使没有恢复正常,但 ALT 和,或 GGT 下降 $\geq 20\%$;血脂没有恢复正常,TG 指标下降 $\geq 20\%$ 但 $<40\%$,TC 指标下降 $\geq 10\%$ 但 $<20\%$ 。无效:症状没有明显改善,甚至加重,肝功能与血脂指标无改变或加重。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; t 检验;计数资料、组间均衡性、有效率等比较采用 χ^2 检验;等级资料采用 Ridit 分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后临床综合疗效比较 见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后临床综合疗效比较[n(%)]

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	100	56(56)	21(21)	17(17)	6(6)	94.00*
对照组	100	32(32)	14(14)	29(29)	25(25)	75.00

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者治疗前后肝功能检测结果比较 见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后血脂检测结果比较 见表 3。

表2 2组患者治疗前后肝功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)
治疗组	126.63 ± 21.15	85.72 ± 10.51	179.12 ± 42.27
治疗前	37.42 ± 6.76 *	36.24 ± 5.82 *	51.39 ± 7.11 *
(n=100)			
对照组	125.40 ± 20.78	83.94 ± 11.62	168.29 ± 38.14
治疗前	51.65 ± 7.13 *△	49.50 ± 6.13 *△	63.47 ± 8.26 *△
(n=100)			

注:同组治疗前后比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$ 。

表3 2组患者治疗前后血脂变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
治疗组	8.25 ± 1.27	4.86 ± 1.15
治疗前	5.31 ± 1.05 *	2.16 ± 1.42 *△
(n=100)		
对照组	7.84 ± 1.31	4.79 ± 1.07
治疗前	5.42 ± 1.22 *△	3.24 ± 1.27 *△
(n=100)		

注:同组治疗前后比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应 治疗过程中治疗组有6例开始服药第1周出现大便次数增多,继续服药恢复正常。对照组有4例出现轻微皮疹,5例有轻微腹胀未使用药物治疗自行好转。

3 讨论

NASH是非酒精性脂肪性肝病的一种病理阶段,是在非酒精性单纯性脂肪肝基础上的发展,亦是非酒精性脂肪性肝硬化的前期改变^[2]。与NASH有关的最常见的危险因素有:肥胖症、2型糖尿病、高脂血症。NASH患者10~15年内肝硬化发生率高达15%~25%,可出现肝功能衰竭甚至肝癌等并发症。在NAFLD漫长病程中,NASH为NAFL发生肝硬化的必经阶段^[3]。因此,有效阻止NASH进展是降低相关肝硬化和肝细胞癌发病率的有效途径之一。

NASH是经历了一个从轻至重,循序渐进的过程,该病在早期阶段的时候一般比较少或者无任何明显的自觉症状,患者多数是在检查身体的时候发现,其随着病情的发展,可出现周身乏力、纳差、脘腹胀满、右胁胀痛、口干口苦、大便黏溏不调等症状,多见于形体肥胖者,对照患者出现的临床症状与体征,归属于中医学“肝癖”“肝着”“肝积”“胁痛”“黄疸”等范畴。NASH多以嗜食肥甘厚味,伤食碍胃,或久卧久坐,素体肥胖,或情志失调为病因。病变部位在肝,与胆、脾、胃、肾等脏腑有关。对其发病机制,中医进行了卓有成效的探索,认为其基本病机为肝失疏泄,脾失健运,聚湿成痰、痰浊内生,病久入络,肝络瘀滞,最终形成湿、痰、瘀、热互结,痹阻肝脏脉络而成本病^[7-9]。

我们发现NASH病程冗长,患者多形体肥胖,常有体倦乏力、胁肋胀痛、脘腹胀满、口干口苦、食少纳呆、大便不爽黏滞、胁下痞块,苔白腻或黄腻,脉弦或弦滑,或濡等症状和体征。其中医基本病机为肝脾失调,浊瘀内积。气滞湿浊蕴结中焦,清浊相混,壅阻气机,肝为浊滞而失调达,脾为浊阻而失健运,气血浊瘀相互搏结,停于肝脏而成本病,其浊瘀为本病的关键,为病多实。故NASH其病位在肝,涉及脾、胃。针对其病机特点,治疗遵仲景“五脏元真通畅,人即安和”之旨,以“通”为主,采用疏肝健脾、泄浊化瘀法。浊祛瘀化,脾得健运,肝复条达,气血通畅,则肝疾自愈。泄浊化瘀方由^[8]:苍术、泽泻、制大黄、生山楂、郁金、丹参、茜草、生山栀八味药组成。苍术燥湿健脾;泽泻化湿泄浊;制大黄、生山楂、丹参清热利湿,导滞泄浊祛脂;丹参与山楂配伍有消食健胃,活血化瘀之功效;郁金、茜草活血化瘀,疏通肝络;生山栀清三焦之热;全方合用能起泄浊祛脂,活血消积,疏肝健脾之效。本次研究证实:泄浊化瘀方能明显改善NASH症状及体征,恢复肝功能及血脂,有较好的降脂降酶作用,临床疗效确切,值得进一步推广应用。

参考文献

[1] BruntEM. Nonaicoholicsteatohepatitis[J]. Seminars in liver Disease, 2014,24(1):13-20.

[2] ReidAE. Nonalcohoicsteatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2001, 16(3)121;710-723.

[3] AnguloP. Nonalcoholicfatty liverdisease[J]. N Engl J Med, 2002, 19(6)346;1221-1231.

[4] 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[S]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3):163-166.

[5] 王伯祥, 张赤志, 聂广. 肝胆病中西医诊疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000:267-276.

[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, 2002:85-86.

[7] 鄧扶灵, 徐洪涛, 李永华, 等. 中医对非酒精性脂肪性肝炎的研究现状[J]. 健康必读杂志, 2011, 7(7):331.

[8] 王浩, 周岳君. 中医药治疗非酒精性脂肪肝的概况[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(8):121-134.

[9] 胡义扬. 加强脂肪肝的中医药治疗研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27:293-294.

[10] 王邦才. 经典心悟与临证发微[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014:397-399.