

加减二陈四物汤治疗非酒精性脂肪肝 124 例临床观察

蔡小旗 蔡媛媛 谢红丹

(海南省中医院消化肝胆内科,海口,570203)

摘要 目的:观察二陈四物汤加减治疗脂肪肝的临床疗效。方法:选取 2009 年 1 月至 2015 年 12 月我院门诊及住院非酒精性脂肪肝患者 124 例,随机分为治疗组和对照组,2 组患者均予维生素 E 10 mg/次,3 次/d,口服,联合东宝肝泰片基本治疗,治疗组同时加用二陈四物汤加减治疗,1 个月为 1 个疗程,治疗 3 个疗程以后,观察 2 组治疗前后的症状体征改善情况、超声影像以及总疗效,并检测肝功能和血脂变化情况。结果:治疗组与对照组的总有效率分别为(85.5%)和(66.1%),2 组间疗效差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后与治疗前相比,患者的治疗前症状体征、肝功能、血脂指标和超声影像均有显著改善,但治疗组效果显著优于对照组($P < 0.05$)。结论:二陈四物汤对非酒精性脂肪肝有较好的治疗作用,可从根本上改善患者体内的脂肪肝含量,有效的降低血脂、血压状况,明显提高患者的生活水平,降低非酒精性脂肪肝的患病率,值得被推广。

关键词 非酒精性脂肪肝;中医治疗;二陈四物汤;临床效果

Clinical Observation of 124 Cases of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treated with Modified Two Chen Four Ingredients Decoction

Cai Xiaoqi, Cai Yuanyuan, Xie Hongdan

(Digestive and Liver Department of Internal Medicine, Hainan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570203, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of Modified Two Chen Four Ingredients Decoction in the treatment of fatty liver. **Methods:** A total of 124 patients of Nonalcoholic Fatty Liver in our hospital during January 2009 to December 2009 were randomly divided into treatment group and control group. Two groups received basic treatment of vitamin E 10 mg tid Po and Dongbao Pill. Treatment group at the same time received Two Chen Four Ingredients Decoction. One month was regarded as a course. After 3 treatment courses, the signs and symptoms, ultrasound images, the total curative effect, liver function and blood lipid changes of two groups were observed before and after treatment. **Results:** After treatment, total effective rate of treatment group and control group were 85.5% and 66.1% respectively, differences between two groups was statistically significant ($P = 0.0035$); The signs and symptoms, ultrasound images, the total curative effect, liver function and blood lipid changes of two groups were improved after the treatment, but the treatment group had significantly better effect ($P < 0.05$). **Conclusion:** Two Chen Four Ingredients Decoction is effective in nonalcoholic fatty liver disease, which can fundamentally reduce the content of fat in liver, as well as blood fat, blood pressure condition, and improve quality of life, and reduce the rate of nonalcoholic fatty liver disease. Therefore, it is worthy of promotion.

Key Words Nonalcoholic fatty liver disease; Chinese medicine treatment; Two Chen Four Ingredients Decoction; Clinical effect

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.012

非酒精性脂肪性肝病,表明患有该病的患者患病前没有酗酒历史,且喝酒量较少的一种肝部病变,此病的临床症状为患者体内的脂肪增加、损害病变,引起体内肝部损伤,极易演变为肝癌的一种疾病^[1-2]。患有此病的前身患者多患有肥胖病、糖尿病等,此类人群若脂肪出现弥漫性病变,便会衍变为非酒精性脂肪肝疾病^[3],显然已成为威胁人们生命健康的重要疾病之一,目前西医药缺乏有效治疗药物^[4],传统医学中通常会对患者的饮食、运动方面进行合作治疗,但显示疗效不佳,患者症状体征变化不明显。

随着医疗事业的发展,在治疗非酒精性脂肪肝病中,许多医学教授推出中药结合西药治疗非酒精性脂肪肝,临床研究显示中医药在治疗 NAFLD 中有独特优势^[5]。我们从中医活血祛瘀化痰的角度,运用二陈四物汤加减治疗 NAFLD 取得较好的临床疗效。本文为进一步探究二陈四物汤治疗本文研究的疾病,特做出以下研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2015 年 12 月我院门诊及住院非酒精性脂肪肝患者 124 例,对在

我院住院的患者均进行了病情诊断,并确诊为非酒精性脂肪肝,且对研究的患者检查,并未发现患有病毒性肝炎、自身免疫性肝炎及哺乳期,随机等分分配研究的124例患者,治疗组患者为62例,对照组患者为62例。2组年龄22~70岁,平均年龄(45.7±10.4)岁。病程1~37年,平均病程(17.4±7.4)年。将124例患者按1:1随机分成2组,对照组62例,男39例,女23例;年龄24~69岁,平均年龄(46.4±9.0)岁;病程3~35年,平均病程(17.3±6.4)年。治疗组62例,男43例,女19例;年龄22~70岁,平均年龄(45.3±11.2)岁;病程1~39年,平均病程(16.7±8.2)年。治疗组及对照组差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 可根据中国权威有关肝脏病学分会脂肪肝及酒精性肝病研讨小组制定的《非酒精性脂肪性肝病诊断标准》^[6]判定:1)入院前无酗酒嗜好,乙醇含量1周检测<40g;2)判断患者无病毒性肝炎、营养等方面导致的此疾病;3)临床上表现为乏力、腹胀、肝区隐痛等症状,可伴肝脾肿大;4)肝功能检查基本正常;5)进行影像学检查,判定属实;6)肝脏组织学判定仅表现为脂肪肝的诊断表现。

1.2.2 中医症候诊断标准 根据国家中医药管理局《中医症候诊断标准》^[7]制定:脘闷不舒,倦怠乏力,时欲太息,恶心纳呆,腹胀矢气,胸胁刺痛,痛处固定不移,面色暗,舌紫暗、苔薄白,脉弦细涩。

1.3 排除标准 1)有饮酒史或饮酒折合乙醇量男性超过140g/周,女性超过70g/周;2)临床症状为非特异性者;3)GGT以及MCV升高者。

1.4 治疗方法 给2组基本治疗如下:1)低脂、低热量高纤维素饮食。非酒精性脂肪肝患者通常会表现为自治乏力、饮食消化不良、长期肝部隐隐作痛,治疗此病的长期预想,饮食方面的干预也是必不可少的。在日常饮食中应多使用低脂、瘦肉、蛋清或是新鲜的蔬菜及水果等,此类食物的摄入可帮助消退患者体内的脂肪含量;且患有此病的患者一定要大忌:不可饮酒,且态度坚决,家属及医生要协助戒酒,不可给患者一丝机会。2)控制体重,饮食规律,生活起居正常。除了在饮食方面需要注意的事项外,平时也应多督促患者进行户外适当运动,进行有氧运动,在天气适中的日子出去慢跑或骑自行车,锻炼自己身体的同时进行有氧运动,可减缓病情的加重。根据患者身体恢复的状况可适当的增添上下楼梯、羽毛球、排球、广播体操等其他运动项目,既增添了

患者治疗过程中的乐趣,又能强身健体,以上所有运动均可以达到减肥降脂功效。3)健康知识教育。非酒精性脂肪肝初期无明显症状,患者自身很难察觉,体重超重、脂肪升高是此病的主要临床表现,前期配合中西医结合时,我们对入院的患者给予健康知识教育,使患者了解一些该病的发生原因、病理等,一方面可消除患者的焦虑,另一方面可缓解医患关系,更加配合主治医师治疗。

对照组给予维生素E 10mg/次,3次/d,口服,联合东宝肝泰片3片/次,3次/d,口服(通化东宝药业股份有限公司,国药准字HZ2024764),服用200mg/次,3次/d。

治疗组在以上基础加用二陈四物汤(广陈皮9g、法半夏12g、乌梅9g、生地黄15g、赤芍、白芍各20g、当归尾15g、川芎9g、橘核12g、茯苓15g、泽泻12g、郁金15g、炙甘草6g)进行治疗。广陈皮食用味道偏苦,对于呕吐胃胀、食欲消退、咽喉不适等病症有所帮助,有一定的健脾、养胃之效;法半夏又称制半夏,对于缓解头痛、头晕有较高的疗效,乌梅用于肺虚久咳,可缓解患者身体虚热,有健身、健脾之效;生地黄生长于阳光明媚的地方,自有凝血止血之效,治热效果良好,不同剂量的生地黄可达到不同的疗效。赤芍、白芍气味偏苦,治疗腹痛腹胀有疗效,止痛、利小便,可疏通经脉;当归尾颜色偏黄棕色,是中药中较为珍贵的药材之一,可分为当归头、中、尾3个部分,故每个部位疗效不同,其中本文应用的当归尾具有活血祛瘀,缓解贫血之效;川芎生长在气候温和的南方,常用于活通血脉,祛风止痛,有血中气药之称,具有补血、治血虚头痛之效;橘核可用于疝气疼痛、具有理气止痛之效;茯苓可缓解筋骨疼痛,还具有抗肿瘤的疗效;泽泻为沼生植物,其溶脂性较高,可显著降低患者的胆固醇含量,具有降压降脂功效;郁金灰褐色居多,对于降温疗效较高,可达到行气解郁之效;炙甘草多生长于干旱地带,具有抗酸缓解胃肠道等功效,还可抗炎消敏,以补阴补血为主;以上中草药结合西医治疗,中药混合水煎,治疗组及对照组治疗均以1个月为1个疗程,治疗3个疗程评估疗效。

1.5 观察指标 治疗前后观察主要症状,体征,肝脏超声影像,并检测血清三酰甘油(TG),总胆固醇(TC),转氨酶(ALT、AST)。

1.6 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]及《脂肪肝》^[9]所定标准。显效:患者临床症状不良表现无明显,可见痊愈,肝功能有关指标恢

复常规指标,血清总胆固醇的含量下降 > 20%, 血脂指标下降 ≥ 30%, 行超声检查的肝脏情况重度患者转变为轻度。有效: 临床病症不良表现减轻, 肝功能有关指标恢复, 血脂下降达到以下任一项者: 血清总胆固醇的含量下降 ≥ 10%、血脂指标下降 ≥ 20%, 行超声检查的肝脏情况相对改善, 如重度转变为中度, 逐层改善。无效: 未达到以上标准者。

1.7 统计学方法 用 Excel 2003 进行数据统计和算数, 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用 *t* 检验, 结果以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用 χ^2 检验、秩和检验。

2 结果

2.1 2 组患者总疗效比较 治疗组 62 例患者中, 显效例数为 39 例, 占比例为 (62.90%), 有效例数为 14 例, 占比例为 (22.58%), 无效例数为 9 例, 占比例为 (14.52%) 总有效率为 (85.5%); 对照组患者中, 显效例数为 24 例, 占比例为 (38.71%), 有效例数为 17 例, 占比例为 (27.42%) 无效例数为 21 例, 占比例为 (33.87%) 总有效率为 (66.1%)。经秩和检验, 2 组疗效差异有统计学意义 ($P = 0.0035$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果的比较 [$n(\%)$]

组别	例数	显效	有效	无效	平均秩次
治疗组	62	39 (62.90%)	14 (22.58%)	9 (14.52%)	53.86
对照组	62	24 (38.71%)	17 (27.42%)	21 (33.87%)	71.14

注: $Z = -2.9187, P = 0.0035$ 。

2.2 治疗组及对照组的临床治疗前后身体状态的对比情况 本表可表现 2 个组别的临床症状、体征的例数明显减少, 其中治疗组别乏力治疗前人数为 43 例, 治疗后人数为 14 例出现乏力, 对照组治疗前乏力例数为 45 例, 治疗后例数为 26 例, 2 组表现的临床症状、体征等均有所下降, 表征临床症状得到缓解, 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时组间进行比较, 治疗组治疗前后症状体征改善情况明显优于对照组, 治疗组与对照组的改善率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。本表对比组间治疗前后症状体征改善情况可从乏力、纳差、腹胀、肝区隐痛等方面进行比较, 具体临床数值见表 2。

表 2 2 组治疗前后症状体征改善情况的比较 (n)

症状	治疗组		对照组		χ^2	P
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
乏力	43	14	45	26	5.64	0.0175
纳差	49	17	51	29	4.94	0.0255
腹胀	50	13	46	26	9.25	0.0024
肝区隐痛	45	11	50	27	8.62	0.0003

2.3 治疗组与对照组治疗前后 TC、TG、ALT、AST 等指标的对比情况 本表可表现 2 个组别的治疗前后肝功能和血脂各项指标差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。下表中 TC 表示血清总胆固醇、TG 表示血脂的一种、ALT 表示为肝功能的一种, 也称谷丙转氨酶、AST 表示肝功能的一种, 也称谷草转氨酶; 治疗组与对照组治疗前后的 TC、TG、ALT、AST 等指标均与所下降。进而组间治疗组与对照组相比, 前者指标变化的幅度较后者大, 可见治疗组的疗效与对照组的疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后肝功能和血脂指标变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组 ($n = 62$)		对照组 ($n = 62$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	7.04 ± 1.56	5.81 ± 1.16 ** $\Delta\Delta$	6.95 ± 1.88	6.23 ± 1.59 *
TG (mmol/L)	2.86 ± 0.63	1.96 ± 0.60 ** $\Delta\Delta$	2.53 ± 0.39	2.04 ± 0.43 **
ALT (U/L)	73.75 ± 11.30	25.83 ± 6.46 ** $\Delta\Delta$	75.14 ± 10.02	34.15 ± 7.91 **
AST (U/L)	69.87 ± 9.18	32.38 ± 5.70 ** $\Delta\Delta$	70.23 ± 8.40	37.74 ± 5.74 **

注: 与本组治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 组间治疗后比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.4 2 组患者治疗前后超声检查结果比较 治疗组与对照组治疗前后比较, 肝脏病变程度均有显著改善, 治疗组与对照组治疗后的完全康复人数分别为 21 例、9 例, 重度例数分别为 5 例、7 例, 可见治疗后患者的超声检查结果均有所改善, 治疗前后相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗组与对照组的相比, 治疗组治疗的疗效明显优于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后超声检查结果的比较 (n)

组别	治疗组 ($n = 62$)		对照组 ($n = 62$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常	0	21	0	9
轻度	11	10	13	16
中度	37	26	38	32
重度	14	5	11	7

3 讨论

非酒精性脂肪的发病机制目前在临床中没有较为明确的说明, 许多医学学者猜测或许与人们体重过于肥胖、日常饮食不规律、血糖血脂较高^[10], 还有些认为可能与遗传因素有关^[11]。随着人们生活品质的提高, 饮食的多样化, 因患有非酒精性脂肪肝的住院人数逐年增加, 且此病临床症状不明显, 很难被人们所察觉, 一旦错过最佳治疗时间, 可迅速转化为肝硬化^[12], 会连带肝部其他组织受到损害, 甚至出现癌变^[13], 对患者的生活及家庭都会带来不可言喻的伤害。

非酒精性脂肪肝属于中医“积聚”“癥瘕”“肥气”范畴^[14],以痰湿内阻,气滞血瘀为主要病机。多因饮食不节,肝气郁滞,痰湿瘀血胶结,瘀浊之气内停于肝所致。主要病理产物为痰湿、瘀血、气滞。实验研究表明^[15],活血与化痰基础方对大鼠非酒精性脂肪肝模型基本生化指标可见一定的疗效,可以在降低脂肪、保护肝脏组织、改善胰岛素抵抗等方面缓解非酒精性脂肪肝的病理状态。二陈汤不仅能够改善高脂血症状态,也能降低 CYP2 E1 活性,防治因此而导致的过氧化物损伤,从而多方面治疗非酒精性脂肪肝^[16]。另外,二陈汤加味对高脂血症有显著疗效,能改善糖尿病并发脂肪肝患者的血糖、血脂水平、胰岛素抵抗状况及肝功能指标^[17]。加味桃红四物汤可明显降低气滞血瘀型高脂血症患者血清总胆固醇、三酰甘油,提高高密度脂蛋白水平^[18]。《医方集解》有论“治痰通用二陈”,二陈汤亦被后世医家推崇为治疗痰湿证的基础方,温胆汤、涤痰汤等方均在二陈基础上发展而来。方中半夏为君,燥湿化痰,辛燥以蠲湿痰,散结以消痞满;痰湿内生,因气机不利,遂以陈皮为臣,理气健脾而气顺痰消,少许乌梅收敛肺气,同时酸味入肝,引药入经,气达病所。《太平惠民和剂局方》“四物汤,调益营卫,滋养气血……治结生瘕聚,少腹坚满”。方中熟地黄甘温,养血滋阴,补肾填精,为君药。当归辛甘温质润,补血、活血,既助地黄补血之力,又行经隧脉道之滞,为臣药。白芍养血柔肝止痛,川芎活血行气,调畅气血,共为佐药。四药共奏补血活血化瘀、营血调和之效。

本研究结果显示:治疗组的总有效率为(85.50%)明显高于对照组的总有效率为(66.1%),组间差异有统计学意义($P < 0.05$);其中经秩和检验,2组疗效差异有统计学意义($P = 0.0035$);治疗组及对照组2个组别表现的临床症状、体征等均有所下降,表征临床症状得到缓解,二者差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时组别间进行比较,治疗组治疗前后症状体征改善情况明显优于对照组,治疗组与对照组的改善率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组与对照组治疗前后的TC、TG、ALT、AST等指标均与所下降。进而组间治疗组与对照组相比,前者指标变化的幅度较后者大,可见治疗组的疗效与对照组的疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组与对照组治疗前后比较,肝脏病变程度均有显著改善,治疗组治疗的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究根据非酒精性脂肪肝痰瘀内结的根本病

机,在二陈四物汤基础上,加以茯苓、泽泻淡渗利湿,郁金清热解毒化湿,橘核佐陈皮理气祛湿、并合乌梅引药入肝。现代药理研究表明,泽泻、郁金具有明显的降血脂作用^[19]。本次临床试验结果显示,二陈四物汤加减可显著改善非酒精性脂肪肝患者血脂水平、临床症状体征,提高临床疗效。

参考文献

- [1] 乐琦琦,刘晏.非酒精性脂肪肝的临床和药理研究进展[J].中成药,2014,36(2):371-376.
- [2] 孙维华,赵新芳,甘霞.参荷脂肪肝汤对非酒精性脂肪肝糖、脂、尿酸代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(1):186-190.
- [3] 闫丽辉,王少真,付亚坤,等.非酒精性脂肪性肝病对糖尿病患者胰岛功能的影响[J].中华内科杂志,2015,54(3):197-200.
- [4] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2010, 52(1):79-104.
- [5] 张耀中,纪云西,王萌.非酒精性脂肪肝中医药研究进展[J].湖南中医杂志,2015,31(12):184-186.
- [6] 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].中华肝病杂志,2006,14(3):161-163.
- [7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:9-10.
- [8] 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,2002:148-148.
- [9] 范建高,曾民德.脂肪肝[M].上海:上海医科大学出版社,2000:101-101.
- [10] Xiao J, Guo R, Fung ML, et al. Therapeutic approaches to non-alcoholic fatty liver disease: past achievements and future challenges[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(2):125-35.
- [11] Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2013, 33(4):380-388.
- [12] Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(4):637-653.
- [13] 张晶,王炳元,施军平.细胞衰老在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J].临床肝胆病杂志,2016,32(3):442-445.
- [14] 李俊贤,黄孟君.非酒精性脂肪性肝病中医药研究进展[J].现代中西医结合杂志,2010,19(27):3541-3542.
- [15] 郑佳连,卢秉久,黄松,等.活血祛湿方对纯化高脂饲料诱导大鼠非酒精性脂肪性肝炎模型的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(7):144-149.
- [16] 李文生.二陈汤加味治疗非酒精性脂肪肝29例临床观察[J].湖南中医杂志,2014,30(1):44-45.
- [17] 张鹏.二陈汤加味治疗非酒精性脂肪肝137例临床研究[J].江苏中医药,2013,46(2):33.
- [18] 陈德宇,王中男.加味桃红四物汤治疗高脂血症气滞血瘀证60例临床观察[J].吉林中医药,2005,25(3):24-25.
- [19] 郁相云,钟建华,张旭.泽泻降血脂药理作用及物质基础研究[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(11):250-250.