

健脾疏肝降脂方治疗单纯性肥胖的临床疗效 及对瘦素脂联素的影响

盛昭园 胡粤杭 刘杰 应汝炯 沈洁

(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院,上海,200082)

摘要 目的:观察健脾疏肝降脂方对单纯性肥胖患者治疗前后患者临床疗效及相关实验室指标的影响。方法:采用双盲随机对照原则,分为治疗组34例、对照组34例。治疗组采用健脾疏肝降脂方口服治疗,对照组采用安慰剂治疗,疗程28d。观察治疗前后的临床疗效及对患者身体质量指数(BMI)、中医症候评分、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、瘦素(Leptin)、脂联素(Adiponectin)的影响情况。结果:2组患者临床总有效率差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后2组患者BMI指数、中医症候量表、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Leptin差异有统计学意义($P < 0.05$);2组Adiponectin差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:健脾疏肝降脂方治疗肝郁脾虚证所致单纯性肥胖具有较好疗效,主要体现在减低BMI指数、降低血TC、TG、LDL-C、Leptin;升高HDL-C方面。

关键词 健脾疏肝降脂方;单纯性肥胖;肝郁脾虚;瘦素;脂联素

Effect of JianPi ShuGan JiangZhi Formula on Simple Obesity and the Expression of Leptin and Adiponectin

Sheng Zhaoyuan, Hu Yuehang, Liu Jie, Ying Rujong, Shen Jie

(Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy, clinical characteristics and relevant laboratory variables of JianPi ShuGan JiangZhi Formula in the treatment of simple obesity. **Methods:** In our prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial, a total of 68 patients with simple obesity were randomly divided into JianPi ShuGan JiangZhi Formula group (the experimental group, given JianPi ShuGan JiangZhi Formula treatment) and placebo group (the control group). The treatment lasted for 28 days. The clinical response, body mass index(BMI), TCM syndrome score, serum level of total cholesterol (TC), glycerin three greases (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and the expression of leptin/adiponectin after treatment were observed in both groups. **Results:** After 28 days' treatment, the clinical efficacy and all the laboratory indexes (except of adiponectin) were superior in the experimental group to those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the level of adiponectin expression between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** JianPi ShuGan JiangZhi Formula is effective for simple obesity caused by liver stagnation and spleen deficiency. It can improve the BMI index, reduce serum level of TC, TG, LDL-C and Leptin expression, and increase serum level of HDL-C.

Key Words JianPi ShuGan JiangZhi Formula; Simple obesity; Liver stagnation and spleen deficiency; Leptin; Adiponectin

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.028

单纯性肥胖是指因机体内热量的摄入大于消耗,造成脂肪在体内积聚过多,导致体重超常的一种代谢性疾病。肥胖不仅给患者的日常生活带来不便,更是心血管疾病、糖尿病等独立性的危险因素^[1]。近年来,随着对脂肪细胞及其细胞产物的研究逐渐深入,人们对脂肪的认识也有所改变,脂肪细胞能够表达并释放多种代谢产物,这些产物可能和脂肪堆积、动脉粥样硬化以及胰岛素抵抗存在较大关系^[2,4]。有研究显示,瘦素受体的基因多态性与乳腺癌的发病率有关^[5]。我们在本研究旨在观察健脾疏肝降脂方对单纯性肥胖患者的临床疗效及对患者

身体质量指数(BMI)、中医症候评分、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、瘦素(Leptin)、脂联素(Adiponectin)的影响情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本课题所纳入的单纯性肥胖患者均来自上海中医药大学附属上海市中西医结合医院传统医学科。研究采用随机、双盲、安慰剂平行对照设计,按随机区组设计数字表随机分为治疗组35例、对照组35例,2组各完成观察34例。治疗组男10例,女24例,平均年龄(37.74 ± 12.39)岁;对照

组男 13 例,女 21 例,平均年龄(39.29 ± 10.11)岁。2 组患者年龄、性别比较,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 参照全国第 5 届肥胖病研究学术会议修订的《单纯性肥胖病的诊断及疗效评定标准》^[6]。

1.2.2 中医诊断及辨证分型标准 参照结合 2002 年《中药新药临床研究指导原则》和 1998 年《单纯性肥胖的诊断与疗效评定标准》,脾虚肝郁者表现如下。主症:肥胖,水肿,体倦乏力,肢体困重,食后或后午后腹胀,胃脘或胁肋胀痛,腹胀,食少纳呆,大便异常(溏、烂、先硬后溏、时溏时硬)。次症:神疲懒言,口淡不渴,腹痛绵绵,情绪抑郁或急躁易怒,善太息,肠鸣矢气,泻后痛减,舌质淡,舌体胖或有齿印,苔白或腻,脉细弱或弦。

具备主症 3 项;或主症 2 项加次症 2 项,即可诊断。

1.3 纳入标准 1)符合单纯性肥胖诊断标准: BMI ≥ 28.0 kg/m², 无明显神经、内分泌和代谢的病因。符合脾虚肝郁的中医诊断标准。2)年龄在 20 ~ 65 岁,性别不限。3)受试者自愿参加临床试验,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)不符合单纯性肥胖诊断标准者。2)继发性肥胖者或肌肉肥厚者。3)不符合中医证型诊断标准者。4)近 3 个月应用其他减肥治疗方法,或近 3 个月 BMI 下降超过 3 kg/m²者。5)哺乳妊娠、或正准备妊娠的妇女。

1.5 剔除标准 1)纳入后未能严格按照设计方案进行治疗者。2)试验过程中出现严重不良事件或严重不良反应,不适宜继续接受试验者。3)试验过程中自行要求退出试验或拒绝继续配合试验者。

1.6 治疗方法 治疗组采用健脾疏肝降脂方,由炒苍术、炒柴胡、制半夏、制香附、白茯苓、泽泻、决明子、荷叶组成。

对照组将安慰剂做成与观察药物性状相似的颗粒。2 组药物均由天江药业提供。

2 组均配合以低糖、低盐、低脂肪、高蛋白饮食为主,忌暴饮暴食。每天进行适当有氧锻炼,增加体

内脂肪消耗。建立健康规律的作息方式,保证充足睡眠。2 组患者均每日于早晚饭前口服药物 2 次,以 28 d 作为 1 个疗程。

1.7 观察指标 临床指标:于治疗前后分别测定患者的 BMI 指数、中医辨证量表并记录。疗效指标参照尼莫地平法,按减分率进行计算。实验室指标:于治疗前后分别测定 TG、TC、LDL-C、HDL-C、Leptin、Adiponectin。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,如符合正态分布、方差齐,则采用 t 检验,不符合正态分布,则采用秩和检验,治疗前后采用 Wilcoxon 检验,2 组之间比较采用 Mann-Whitney 检验。等级有序资料的比较采用 Mann-Whitney 检验。计数资料以频数(构成比)描述,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 组患者治疗后临床疗效比较 以疗程结束时体重下降数值占实际体重与标准体重之差的百分值为准^[6]。见表 1。

2.2 2 组患者临床指标比较 2 组患者治疗后的 BMI、中医症候量表, P < 0.05, 差异有统计学意义。见表 2。

2.3 实验室指标比较 见表 3、表 4。

2.4 安全性指标 在临床观察前后, 2 组患者进行尿尿常规、肝肾功能、心电图检测, 未发现不良反应。

表 1 2 组患者治疗后临床疗效比较(n, %)

Table with 6 columns: 组别, 例数, 临床痊愈, 显效, 有效, 无效, 总有效率/%. Rows for 观察组 and 对照组.

注:与对照组比较, *P < 0.05。

表 2 2 组患者治疗前后患者 BMI、中医症候量表的比较($\bar{x} \pm s$)

Table with 5 columns: 组别, 例数, BMI (治疗前, 治疗后), 中医症候评分 (治疗前, 治疗后). Rows for 观察组 and 对照组.

注:与对照组比较, P < 0.05。

表 3 2 组患者治疗前后患者空腹血脂的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Table with 10 columns: 组别, 例数, TG (治疗前, 治疗后), TC (治疗前, 治疗后), HDL-C (治疗前, 治疗后), LDLC (治疗前, 治疗后). Rows for 观察组 and 对照组.

注:与对照组比较, *P < 0.05; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表4 2组患者治疗前后患者 Leptin、Adiponectin 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Leptin (ng/mL)		Adiponectin (μ g/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	41.01 \pm 11.83	31.87 \pm 10.19*	19.52 \pm 13.79	20.95 \pm 10.61 Δ
对照组	34	36.98 \pm 12.96	37.52 \pm 12.74	14.95 \pm 9.33	15.97 \pm 10.08

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P > 0.05$ 。

3 讨论

肥胖是由特定的生化因子引起的一系列进食调控和能量代谢紊乱而导致的疾病,可能导致儿童生长发育迟缓,成年后更易罹患与血脂代谢有关的疾病如动脉粥样硬化、高血压、脑卒中等心脑血管疾病^[7]。有研究发现肥胖还与乳腺癌、胃癌、子宫内膜癌等癌症的发病有关^[8]。

脂肪组织分泌激素异常,导致脂肪蓄积,造成代谢紊乱的发生。这种状况与传统中医学的脂膏沉积不能被机体所用的“脾失健运、脾不升清”有很大相关性。脾胃为后天之本,主运化,主升清,脾气健运,才能将化生的气、血、津液,输布到全身脏腑组织。对于肥胖症的认识,中医经典中多记载,如《素问·至真要大论》云:“诸湿肿满皆属于脾”。《石室秘录》言:“肥人多痰,乃气虚也虚则气不能运化,故痰生之”。肥胖者“惟多痰多湿”。脾恶湿喜燥,饮食多高粱厚味,则损伤脾气,运化失司,肥甘之物转为痰浊积聚体内。肝主疏泄,喜条达七情所伤,多致肝气郁滞,影响脾之健运、气机之升降转输,痰浊内生,而导致肥胖。故《儒门事亲·九气感疾更相为治衍》中说:“怒气所至,……,为胸满胀痛,……,为肥气。”肥胖患者肝郁脾虚证较为多见,临床实践发现将健脾除湿或解郁疏肝法在治疗中同时体现,兼治标本可以取得较好疗效。

本研究观察健脾疏肝降脂方对肝郁脾虚型单纯性肥胖患者的疗效及相关指标的影响。该方在临床应用过程中疗效较好,在前期动物实验的基础上,针对肝郁脾虚型单纯性肥胖患者,采用双盲随机安慰剂对照的方法,以期获得客观评价。方用炒苍术性温,入肝脾胃经,具有健脾燥湿的功效,《本草崇原》明确指出:“凡欲运脾,则用苍术”;炒柴胡苦平,归肝胆经,和解少阳,疏肝和胃,《本草纲目》云:“柴胡引少阳清气上行”,两者共为君药。制半夏辛温,归脾胃肺经,功能燥湿化痰、降逆止呕,消痞散结,《药性论》云其:“能消痰涎,开胃健脾,止呕吐,去胸中痰满”;制香附辛微温,入肝三焦经,能理气解郁,共为臣药。白茯苓健脾利水、泽泻功可利水渗湿,共为畅达三焦水道的佐药。决明子、荷叶利湿健脾,清畅

通腑,为使药。有文献证实,健脾、运脾药物可以抑制胰岛素抵抗^[9]。补脾药物能促进脂肪脂联素分泌,降低 TNF- α 水平。疏肝健脾药物具有改善脂肪肝患者血清瘦素抵抗和升高脂联素的作用^[10]。

BMI 值 = 体重 (kg) / 身高 (m²),能近似地反应肥胖的程度,用来判断超重和肥胖较为常用的指标。肥胖往往与高血脂相关,高血脂是人体内脂蛋白的代谢异常造成的,血脂异常可能导致动脉粥样硬化、冠心病和缺血性脑卒中。经临床研究证实,肥胖是血脂异常的独立危险因素之一^[11-12]。近年来的研究发现,脂肪细胞具备较活跃的分泌作用,可以分泌脂联素、瘦素以及抵抗素等多种激素,可以参与到脂肪、血糖和能量的代谢中^[13]。脂肪细胞的内分泌功能也越来越受到关注,并有研究提出,脂肪组织分泌的脂源性的激素的代谢紊乱是导致肥胖病发生的主要原因^[14];肥胖者血清中 Leptin、TNF- α 、FFA 显著高于正常者,且与肥胖程度、体脂指数等相关^[15-16]。肥胖人群血脂异常的原因主要与内脏脂肪堆积及脂解作用有关,由脂解作用产生的大量的游离脂肪酸经门脉系统进入肝脏,使三酰甘油的合成增加、脂蛋白脂肪酶的活性改变,从而加速胆固醇的合成^[17]。本研究发现,观察组患者在治疗前后,血脂成分有了明显的变化,TG、TC 及 LDL-C 含量有了明显下降,而 HDL-C 则出现上升表现。

瘦素是 Zhang 等在 1994 年发现并命名的,瘦素的分泌量取决于下丘脑的长受体 (Ob-Rb) 和食物的摄入规律。瘦素能够调节外周组织的代谢、调整胰岛素的分泌、影响血管紧张素的作用、调节免疫系统。通过给瘦素基因缺失的肥胖大鼠使用重组瘦素来控制肥胖,发现这些大鼠进食减少,能量释放增加^[18]。体内游离瘦素水平被认为与 BMI 和脂肪含量呈正相关^[19]。多数肥胖患者存在高瘦素血症并伴有瘦素抵抗,研究表明瘦素受体基因的多态性可能与瘦素抵抗以及肥胖的产生有关。饮食诱导性肥胖 (DIO) 动物及人类肥胖加剧,但高脂饮食引起瘦素抵抗及肥胖的机制仍不清楚^[20]。瘦素可以透过血脑屏障直接作用于下丘脑内的瘦素受体,将外周能量贮存相关信号反馈至下丘脑^[21]。可能通过主要作用于下丘脑弓状核 (Arcuate Nucleus, ARC),参与建立多条调控代谢和体重的神经通路,增加能量消耗^[22]。本研究发现,在治疗前后,观察组 Leptin 水平呈明显降低,与对照组比较差异有统计学意义。证实降低血清瘦素水平是健脾疏肝降脂方治疗肥胖

症的作用之一。

脂联素是一种高表达的脂肪因子,通过与脂联素受体结合发挥增加胰岛素敏感性的作用,在产生肥胖相关的胰岛素抵抗时,脂联素及脂联素受体表达均降低,从而激活糖、脂代谢调控途径。胰岛素抵抗导致的心室重构可能与血清脂联素水平及心肌脂联素受体 1 表达水平下降有关,外源脂联素干预可以改善胰岛素抵抗导致的心室重构^[23]。血浆脂联素水平低者患冠心病的危险增加,并且随动脉粥样硬化的发展呈进行性下降,与冠状动脉病变程度具有一定的相关性,对易损斑块的形成、急性冠状动脉综合征的发生有密切关系,老年冠心病患者随冠状动脉病变程度加重,血清及心外膜脂肪脂联素水平下降^[24]。脂联素可能通过多种途径参与了糖尿病及肥胖的病理过程;可能协同其他因子在 2 型糖尿病及肥胖患者中发挥抗动脉粥样硬化作用^[25]。在本研究中发现,观察组患者治疗后 Adiponectin 的水平有所上升,但与对照组比较差异无统计学意义,可能与病例数量及观察周期较短有关,可能与病例数量及观察周期较短有关。

综上所述,健脾疏肝降脂方可改善肝郁脾虚所致单纯性肥胖患者的血脂代谢,主要体现在降低 BMI 指数、TC、TG、LDL-C、Leptin 水平,升高 HDL-C 方面。对于 Adiponectin 的水平的影响有待于扩大样本含量、延长观察时间来进一步研究证实。

参考文献

[1] Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22 (2): 401-410.

[2] Heymsfield SB1, Wadden TA1. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3): 254-266.

[3] N. S. Lobato, F. P. Filgueira, E. H. Akamine, et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(5): 392-400.

[4] Erna S. Arnardottir, Greg Maislin, Nick Jackson, et al. The Role of Obesity, Different Fat Compartments and Sleep Apnea Severity in Circulating Leptin Levels: The Icelandic Sleep Apnea Cohort Study [J]. *International Journal of Obesity*, 2013, 37(6): 835-842.

[5] Li-qiang Wang, Wei Shen, Lan Xu. The association between polymorphisms in the leptin receptor gene and risk of breast cancer: a systematic review and pooled analysis [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 136(1): 231-239.

[6] 危北海, 贾葆萁. 单纯性肥胖病的诊断及疗效评定标准 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(5): 317-319.

[7] Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A, Ufnal M, et al. Brain and cardiovascular diseases: Common neurogenic background of

cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2010, 1(5): 509-521.

[8] Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, et al. Obesity and breast cancer: Status of leptin and adiponectin in pathological processes [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(4): 641-653.

[9] 姜萍, 林海青, 李晓. 补脾与醒脾药物抗 DIO 大鼠肥胖疗效及对脂肪激素和炎症因子的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(6): 1830-1834.

[10] 吴建业, 周继旺, 高明. 疏肝健脾泄浊方对非酒精性脂肪肝患者血清脂联素和瘦素的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2015, 50(6): 399-410.

[11] 王冬菊. 心脑血管疾病流行概况及主要影响因素 [J]. *预防医学论坛*, 2016, 22(1): 71-75.

[12] 杨雪莹, 王亭, 王亚平. 天津市成年居民血脂异常流行特征及影响因素分析 [J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(3): 286-290.

[13] Umesh D. Wankhade, 1, 2 Michael Shen, 3 Novel Browning Agents, Mechanisms, and Therapeutic Potentials of Brown Adipose Tissue [J]. *BioMed Research International*, 2016, 1155(10): 1-15.

[14] N. S. Lobato, F. P. Filgueira, E. H. Akamine, et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(5): 392-400.

[15] Mi-Jeong Lee, Yuanyuan Wu, Susan K. Fried. Adipose Tissue Heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for Obesity Complications [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(1): 1-11.

[16] 樊琳琳, 于吉祥, 吴君丽. Leptin、TNF- α 、FFA 在肥胖症患者血清中的表达及临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(14): 2727-2729.

[17] WIETLISBACH V, MARGUES-VIDAL P, KUULASMAA K, et al. The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general of the WHO MONICA Project [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(5): 432-442.

[18] Wolf G, Chen S, Han DC, et al. Leptin and renal diseases [J]. *Am J Kidney*, 2002, 39(1): 1-11.

[19] Tong Q, Xu Y. Central Leptin Regulation of Obesity and Fertility [J]. *Curr Obes Rep*, 2012, 1(4): 236-244.

[20] Gamber KM, Huo L, Ha S, et al. Over-Expression of leptin receptors in hypothalamic POMC neurons increases susceptibility to diet-induced obesity [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30485.

[21] Machleidt F, Lehnert H. Central nervous system control of energy homeostasis [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011, 136(11): 541-545.

[22] Spencer SJ. Early life programming of obesity: the impact of the perinatal environment on the development of obesity and metabolic dysfunction in the offspring [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8(1): 55-68.

[23] 张青, 刘雅娟, 徐璐. 脂联素对胰岛素抵抗及心室重构的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(12): 1401-1403.

[24] 周朝元, 张杰, 付庆林. 心外膜脂肪脂联素水平与冠状动脉病变程度的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(3): 270-272.

[25] 张漫漫, 班博, 陈京. 初发 2 型糖尿病合并肥胖患者血清网膜素及脂联素水平的变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(5): 1153-1155.