

双轻颗粒加减联合行为干预治疗非酒精性脂肪肝临床研究

陈珺明 田淑霞 韩永龙 肖铁钢

(上海交通大学附属第六人民医院中医科,上海,201306)

摘要 目的:观察双轻颗粒加减联合行为干预治疗非酒精性脂肪性肝病(N AFLD)的临床疗效。方法:选取2014年6月至2015年12月上海交通大学附属第六人民医院中医科收治的NAFLD患者103例,随机区组设计分为观察组78例和对照组25例,其中观察组口服以双轻颗粒为基础方加减而成的3型5个基础方中药并联合行为干预。对照组口服血脂康并联合行为干预。2组疗程均为16周,观察2组患者临床症状、肝功能、血脂以及肝脏超声的变化。结果:观察组患者临床症状改善情况、肝功能及肝脏超声的改善均明显优于对照组($P < 0.05$)。综合疗效观察组总有效率为89.7%,对照组为84.0%,观察组优于对照组($P < 0.05$)。结论:以双轻颗粒为基础方的辨证论治中药可明显改善NAFLD患者临床征候群,并可改善肝功能,降低血脂水平,改善肝脏超声下脂肪肝水平。

关键词 双轻颗粒;非酒精性脂肪性肝病;中药疗法

Clinical Study of Modified Shuangqing Granule with Behavior Intervention in Treating Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Chen Junming, Tian Shuxia, Han Yonglong, XiaoTiegang

(Department of Traditional Chinese Medicine, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao

Tong University, Shanghai 201306, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Modified Shuangqing Granule with behavior intervention in treating non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** A total of 103 NAFLD patients were divided into treatment group with 78 cases and control group with 25 cases by randomized block design. The treatment group was treated with five prescription of traditional Chinese medicine based on Shuangqing Granule and behavioral intervention. The control group was given Xuezhikang combined with behavioral intervention. Two groups were treated for 16 weeks. The improvement in symptoms, liver function, blood lipid and liver ultrasound change of the two groups were observed. **Results:** The improvement of clinical symptoms, liver function and liver ultrasound of the patients in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the treatment group was 89.7%, and 84.0% in the control group. The treatment group were better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The traditional Chinese medicine prescription evolved from Shuangqing Granule based on syndrome differentiation can obviously improve the clinical syndrome and liver function, reduce blood lipid, improve fatty liver level under ultrasound of NAFLD patients.

Key Words Shuangqing Granule; Non-alcoholic fatty liver disease; TCM therapy

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.028

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是指除外酒精性肝炎、药物性肝炎及病毒性肝炎等明确可导致脂肪肝的特定疾病,在肝小叶为主区域脂肪堆积和弥漫性大泡性脂肪变性的临床病理综合征^[1-2]。近年来,随着人们生活水平日益提高,高脂饮食和运动量减少以及高血压、2型糖尿病、高血脂等疾病的增加,本病的患病率逐年升高^[3]。虽然大部分单纯性脂肪肝预后良好,但仍有部分患者的病情沿着单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝

纤维化和肝硬化的病理演变顺序进行性加重,甚至有一小部分NAFLD进展为肝细胞癌。因此,早期有效的对NAFLD进行干预显得至关重要。多项研究表明中药可以有效地阻断脂肪性肝病的进程^[4-5]。双轻颗粒由上海中医药大学脾胃病研究所研制,具有清热利湿化痰、活血祛瘀的功效。行为干预有明确的防治NAFLD的作用。本课题组以双轻颗粒组方为基础方,依临床症状积分将NAFLD患者分为3型,用5组药方进行药物干预,并联合行为干预。取

基金项目:上海市科委中医引导项目(15401933500);上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(2014—2016年)(ZY3-FWMS-1-1001-KYJS-03)

作者简介:陈珺明(1973.04—),男,博士,副主任医师,研究方向:中医药防治慢性肝病,E-mail:chjm2008@126.com

得了比较满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年6月至2015年12月在上海市第六人民医院中医科门诊诊断为NAFLD患者103例,年龄18~65岁。采用随机区组分为观察组78例和对照组25例,观察组中,男38例,女40例,病程0.5~8年。对照组中,男11例,女13例,病程0.6~7年。所有患者均签订知情同意书。2组患者的基线资料包括性别、年龄、病情严重程度等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》标准。西医诊断标准参考《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010)》^[6]。

1.3 纳入标准 年龄18~65岁,符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010)》标准。

1.4 排除标准 饮酒折合乙醇量每周 ≥ 140 g(女性每周 ≥ 70 g);既往有病毒性肝炎(主要是乙肝和丙肝)病史或自身免疫性肝病、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定肝病;除外药物、全胃肠外营养、炎性反应性肠病、甲状腺功能减退症、库欣综合征、 β 脂蛋白缺乏血症以及一些与胰岛素抵抗(IR)相关的综合征等导致的脂肪肝;严重的肝肾功能不全者或合并其他严重疾病者;妊娠期及哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 治疗观察期间出现急性脑卒中或心肌梗死等急性心脑血管意外事件;不能配合实验擅自加减药物或中途退出者。

1.6 治疗方法 观察组患者按症候积分分为虚、痰、瘀3个大组,其中虚证组又细分为气虚、阴虚、阳虚3组。按分组口服中药,基础方双轻颗粒药物为绞股蓝15 g、丹参10 g、虎杖10 g、茵陈15 g、荷叶10 g,气虚者加用四君子汤;阳虚者加用理中汤;阴虚者加用一贯煎。痰证组加用泽泻饮;瘀证组双轻颗粒加用肥气丸。每位患者双轻颗粒组成药物使用不少于4味。1剂/d,水煎药液200 mL,分2次于早10时,晚4时服用。对照组患者口服血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司生产,国药准字Z10950029),0.6 g/次,2次/d,服药时间同煎剂。2组患者在服药基础上配合饮食调整(增加膳食纤维含量;减少蔗糖饮料及含饱和脂肪、反式脂肪食品),坚持有氧运动(每周至少4次,30 min/次以上)。2组疗程均为12周。

1.7 观察指标 对2组患者治疗前后临床症状进行积分评价;检测治疗前后2组患者的肝功能(丙氨

酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST);血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白];肝脏超声检查。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》及《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》^[7]制定。分别于治疗前和连续治疗12周时观测各项指标。其中证候疗效判定标准采用尼莫地平法。疗效指数(%) = [(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$ 。1)临床痊愈:主要临床症状、体征基本消失,影像学检查无脂肪肝的证据,血脂、肝功能恢复正常,疗效指数 $\geq 90\%$;2)显效:主要临床症状、体征明显消失,影像学检查脂肪肝等级下降2级,血脂、肝功能恢复正常或各项指标比原值下降 $\geq 50\%$,疗效指数为70%~89%;3)有效:疗效指数为30%~69%,主要症状、体征改善,影像学检查脂肪肝等级下降1级,血脂、肝功能未恢复正常但各项指标比原值下降 $\geq 20\%$,但 $< 50\%$;4)无效:疗效指数 $< 30\%$,主要症状、体征无明显改善,甚或加重,影像学检查脂肪肝等级不变或加重,血脂、肝功能无改善或加重。超声结果参考文献中脂肪肝定量方法^[8],采用计分法记录超声下肝脏变化情况,无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。轻度和中度脂肪肝:肝区近场回声强于肾脏和脾脏,远场回声逐渐衰减。轻度脂肪肝肝内管道结构显示不清或者肝脏肿大,中度脂肪肝二者兼具。重度脂肪肝:中度脂肪肝表现加肝右叶包膜及横膈回声显示不清或不完整。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件,计量资料以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料用ridit分析,疗效参数的组间比较采用考虑基线的协方差分析方法,两两比较用 t 检验;所有的统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后NAFLD患者临床症状改善情况 观察组与对照组比较,在口苦、纳差、痞满等方面的改善均有明显优势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 治疗前后NAFLD患者肝功能、血脂改善情况 组内治疗前后比较,2组间同期比较和本组前后比较肝酶改善3组均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组比较肝酶和血脂各项差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 治疗前后NAFLD患者超声结果改善情况 2组患者治疗前后肝脏超声结果明显改善,差异均有

统计学意义 ($P < 0.01$); 2 组同期比较, 超声结果明显好转, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 治疗前后 NAFLD 患者临床症状改善情况 (例, %)

主要症状	组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)	P
口苦	观察组	25	7	13	4	1	96.0*	0.017
	对照组	7	1	2	2	2	71.4	
纳差	观察组	25	8	12	3	2	92.0*	0.048
	对照组	8	1	2	3	2	75.0	
痞满	观察组	55	40	8	5	2	96.3*	0.026
	对照组	16	7	4	3	2	87.5	
肝区隐痛	观察组	20	6	8	5	1	95.0	0.13
	对照组	8	1	2	4	1	87.5	

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后 NAFLD 患者肝功能、血脂变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	对照组 (n=25)	观察组 (n=78)
AST	治疗前	28.02 ± 11.42	27.95 ± 12.54
	治疗后	28.01 ± 10.03	20.85 ± 9.62* Δ
ALT	治疗前	41.45 ± 18.53	41.04 ± 11.91
	治疗后	38.32 ± 18.42	24.15 ± 11.63* Δ
Y-GT	治疗前	49.35 ± 20.63	53.69 ± 20.42
	治疗后	38.85 ± 14.22*	40.58 ± 11.36* Δ
TC	治疗前	4.83 ± 0.43	5.20 ± 0.41
TG	治疗后	4.19 ± 0.45*	3.62 ± 0.30* Δ
	治疗前	2.15 ± 0.45	2.14 ± 0.51
	治疗后	1.78 ± 0.56*	1.62 ± 0.43* Δ

注: 组内治疗前后比较, * $P < 0.05$; 2 组间同期比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后 NAFLD 患者脂肪肝超声结果比较 (例)

分组	例数	治疗前				治疗后			
		正常	轻度	中度	重度	正常	轻度	中度	重度
对照组	25	0	11	10	4	4* Δ	10	9* Δ	2* Δ
观察组	78	0	34	31	13	22* Δ	28	23* Δ	5* Δ

注: 与本组干预前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 NAFLD 患者综合疗效比较 总体疗效观察组较对照组明显提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 NAFLD 患者总体疗效比较 (例, %)

分组	例数	治愈	显效	有效	无效	有效率 (%)
对照组	25	4	9	8	4	84.0
观察组	78	24	33	15	6	89.7*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

在西方发达国家中, NAFLD 是慢性肝病和肝功能酶学异常最常见的原因, NAFLD 患病率在成人中已达到 20% ~ 33%^[9-10]。随着肥胖症和代谢综合征在全球的蔓延, 近 20 年亚洲国家 NAFLD 增长迅速

且呈低龄化发病趋势^[11-12], 比如我国的上海、广州和香港等发达地区成人 NAFLD 患病率在 15% 左右, 非酒精性脂肪性肝炎已成为肝硬化甚至肝癌的重要因素之一, 而且随着儿童肥胖症的逐年增多, NAFLD 的患病年龄有低龄化趋势^[13]。NAFLD 促进了 2 型糖尿病和动脉硬化性心脑血管疾病的发生和发展, 也使恶性肿瘤发病率明显增高。

因此 NAFLD 的诊治不是单纯临床科研的好奇, 它确实可以导致严重的肝脏和代谢并发症^[14], 目前治疗 NAFLD 的方法为行为治疗或药物纠正相关代谢紊乱等。研究显示, 某些化学药物治疗存在缺陷, 如有些药物在治疗 NAFLD 过程中增加了心血管事件的增加及肿瘤的发生, 有些药物治疗 NAFLD 过程中出现离心性肥胖、体重指数增加、治疗后肝脏病理变化未得到改善、停药后疗效反弹以及等限制了这些药物的推广^[15]。

中医学认为 NAFLD 是由于^[16] 饮食不节, 劳逸失度, 或久病体虚, 或情志失调, 致脾失健运, 导致湿浊内停; 禀赋不足或久病及肾, 气化失司, 痰浊内结, 以致气机不畅, 气不运血, 瘀血内停, 终致痰瘀互结。证属本虚标实, 脾肾亏虚为本, 痰浊血瘀为标。双轻颗粒由绞股蓝、丹参、虎杖、茵陈和荷叶 5 味中药组成^[17]。全方以绞股蓝益气健脾, 清热化痰为君药。虎杖和茵陈利湿退黄, 清热解毒共为臣药; 丹参活血化痰、凉血消痈为佐药; 荷叶健脾升阳、利湿散瘀为使药。全方具有清热利湿化痰、活血祛瘀的功效。对照组用药血脂康胶囊适用于脾虚痰瘀阻滞证。前期临床研究发现双轻颗粒可明显改善单纯性脂肪肝患者临床症状及脂肪肝程度^[18]。动物实验研究也表明双轻颗粒对实验性脂肪肝大鼠具有降脂, 保肝降酶作用, 其机制可能与通过改善瘦素抵抗、胰岛素抵抗及脂肪酸合成有关^[19-20]。

本研究显示该方不仅可改善患者的临床症状, 而且还有保肝降酶降脂的功效, 超声结果也显示出与临床症状良好的统一性。与对照组比较综合疗效优势明显, 且治疗过程中无不良反应发生。值得临床进一步研究和推广。

参考文献

[1] Alisi A, Cianfarani S, Manco M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment [J]. Ann Med, 2012, 44 (1): 29-40.

[2] LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48 (6): 467-

- 473.
- [3] El OA, Minehira K. Nonalcoholic Fatty liver disease; its mechanisms and complications[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013:969748.
- [4] 刘维明, 刘相花, 王玉娟, 等. 清脂颗粒干预酒精性脂肪肝形成的实验研究及对大鼠血清 TNF- α 、Leptin 水平的影响[J]. *世界中医药*, 2015, 10(8):1231-1234.
- [5] 罗云, 卢珊, 周平, 等. 木犀草素改善高脂诱导的 ApoE $^{-/-}$ 小鼠非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化作用研究[J]. *世界中医药*, 2015, 10(8):1144-1147, 1151.
- [6] 中华医学会肝病学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(2010年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3):163-166.
- [7] 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.
- [8] 银浩强, 彭欣, 肖沪生, 等. 超声诊断非乙醇性脂肪肝在中医证型量化中的应用[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2009, 7(6):401-403.
- [9] Ratziv V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2):372-384.
- [10] Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2011, 48(3):97-113.
- [11] Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015 [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(11):1450-1459.
- [12] Wong VW. Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: a story of growth [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(1):18-23.
- [13] Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments [J]. *Nutrition*, 2012, 28(7-8):722-726.
- [14] Souza MR, Diniz MF, Medeiros-Filho JE, et al. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Arq Gastroenterol*, 2012, 49(1):89-96.
- [15] Chuthan SA, Pagadala MR, Kirwan JP. Management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2013, 59(1):69-87.
- [16] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见[J]. *北京中医药*, 2011, 30(2):83-86.
- [17] Song HY, Zhang L, Pan JL, et al. Bioactivity of five components of Chinese herbal formula Jiangzhi granules against hepatocellular steatosis [J]. *J Integr Med*, 2013, 11(4):262-8.
- [18] 王森, 柳涛, 魏华凤, 等. 双轻颗粒联合行为干预治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2010, 44(4):11-13.
- [19] 张莉, 柳涛, 王森, 等. 降脂颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠下丘脑瘦素及瘦素受体的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2009, 19(2):88-91.
- [20] Wang M, Sun S, Wu T, et al. Inhibition of LXR α /SREBP-1c-Mediated Hepatic Steatosis by Jiang-Zhi Granule [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:584634.

(2016-03-31 收稿 责任编辑:王明)

(上接第1589页)

- [9] 唐丽琴, 吕飞, 刘圣, 等. 小檗碱对糖尿病肾病大鼠肾小球系膜细胞 TGF- β 1 与 IV 型胶原蛋白表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(24):3494-3497.
- [10] 何泽, 朴春丽, 陈曦, 等. 解毒通络保肾法治疗 35 例糖尿病肾病临床研究 [J]. *中国实用医药*, 2011, 6(6):165-167.
- [11] 曹玉梅, 曹秀娟, 黄瑞华, 等. 黄芪注射液联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病的临床效果 [J]. *中国医药*, 2016, 11(4):543-546.
- [12] 石格, 毛志敏, 万毅刚, 等. 糖尿病肾病足细胞损伤的病理机制及中药的干预作用 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(13):2416-2421.
- [13] 杨浩. 血清胱抑素 c 检测糖尿病肾病功能的临床意义 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(4):70-71.
- [14] 孙士鹤, 刘尚清. 糖尿病肾病发病机制研究概况 [J]. *中国医药*, 2012, 7(1):118-120.
- [15] 张昆. 三焦分消饮治疗 IV 期糖尿病肾病的临床疗效观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [16] 唐爱华, 周卫惠, 李双蕾, 等. 肾康宁方治疗早期糖尿病肾病 60 例临床研究 [J]. *河北中医*, 2013, 35(12):1783-1785.
- [17] Zhang X. Therapeutic effects of calcium dobesilate on diabetic nephropathy mediated through reduction of expression of PAI-1 [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1):295-299.
- [18] 杨帆, 蒋晓岚, 王佳, 等. 西格列汀对糖尿病肾病患者转化生长因子- β 1、血小板源性生长因子 BB 的影响 [J]. *成都医学院学报*, 2016, 11(2):160-163.
- [19] 聂杰明. 丹参注射液联合替米沙坦对 IV 期糖尿病肾病患者 IV 型胶原及纤维连接蛋白水平的影响 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2016, 26(8):24-25.
- [20] Hamza AH, Al-Bishri WM, Damiani LA, et al. Mesenchymal stem cells: a future experimental exploration for recession of diabetic nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1):67-76.
- [21] Kitsunai H, Makino Y, Sakagami H, et al. High glucose induces platelet-derived growth factor-C via carbohydrate response element-binding protein in glomerular mesangial cells [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(6):34-35.

(2016-11-21 收稿 责任编辑:杨觉雄)