

综 述

脂肪肝诊断和治疗研究进展

赵 晓 威*

主题词 脂肪肝/诊断 脂肪肝/治疗

脂肪肝不是一种独立的疾病,是由于多种疾病和病因引起的肝脏脂肪变性。最常见病因有肥胖、酒精中毒,其次为营养失调、糖尿病、药物中毒、妊娠、遗传等。我国成人脂肪肝患病率约为 15%~20%。肝脏脂肪变性可影响肝功能,部分患者还可能进一步发展成为肝炎、肝纤维化和肝硬化。25%以上的脂肪肝患者无自觉症状,其临床表现亦缺乏特异性,容易漏诊或误诊,故及时正确诊断和治疗非常必要。

1 现代医学和中医对脂肪肝的认识

现代医学认为,脂肪肝可分酒精性、非酒精性或原发性、继发性。非酒精性脂肪性肝炎患者无饮酒史,肝脏病理学改变类似于酒精性肝病,但后者病理程度较重。原发性脂肪肝主要与肥胖有关,继发性脂肪肝与糖尿病、高脂血症、营养失调等有关。非酒精性脂肪性肝炎发病机制主要有游离脂肪酸增高、营养不良、细胞因子作用、自由基损害、缺氧和微循环障碍、遗传因素及其它因素等几方面^[1]。范建高等分析 265 例脂肪肝的病因,肥胖和(或)高脂血症、糖尿病引起的非酒精性脂肪肝占 78.1%,酒精性、病毒性肝炎相关性、药物性以及不明原因所致脂肪肝分别占 7.2%、6.4%、2.3%和 6.0%^[2]。由于病毒性肝炎相关性脂肪肝涉及抗病毒,本文未予论述。徐有青、陈卫星等发现,非酒精性脂肪肝常合并血脂、血糖、尿酸升高以及胰岛素抵抗现象^[3,4],临床上常伴有冠心病等肥胖相关的其他并发症的表现^[5]。随着胃肠外营养应用的增多,胃肠外营养已成为脂肪肝的原因之一^[6]。长期接触挥发性石化产品(苯、乙烯、氯乙烯、四氯化碳等)可引起非酒精性脂肪性肝炎^[6]。有研究表明,肥胖、高脂血症性脂肪性肝炎模型大鼠模型组血清和肝匀浆游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、丙二醛(malonyl-dialdehyde, MDA)含量显著增加,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性下降^[7,8]。肝组织免疫组化染色显示,细胞色素 P450 Ⅱ E1(cytochrome P450 Ⅱ E1, CYP2E1)表达增强,且溶菌酶阳性细胞-枯否细胞数显著增多^[9]。相关分析表明,随着游离脂肪酸(FFA)的增加,细胞色素 P450 Ⅱ E1 表达及脂质过氧化损伤相继增强,肝组织炎症和坏死呈加剧趋势。提示在脂肪肝的发病机制中游离脂肪酸含量起着重要作用。

脂肪肝可归属中医的“痰证”。其病因多为饮食不节、嗜肥甘厚味、或嗜酒成性、情志失调等^[10,11]。病变部位在肝,与胆、脾、胃、肾密切相关^[12]。本病病机主要责于痰瘀互结、气滞血瘀^[13]。多数患者形体肥胖,加上懈怠多卧,懒于运动,浊壅不

行,使气血运行不畅,致肝郁脾虚、痰浊壅塞、气血瘀滞易形成脂肪肝^[14]。

2 脂肪肝的诊断

2.1 血液生化检查:脂肪肝血脂升高以甘油三酯(TG)升高为主。由于肝脏合成 TG 增加和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL)合成相对不足,脂肪从肝脏输出障碍及肝内脂肪分解代谢降低,导致肝内游离脂肪酸增高。游离脂肪酸可损害细胞膜、线粒体和溶酶体膜等,引起细胞内微器损害,还能明显地增强细胞因子的毒性,导致肝实质细胞脂肪变性、坏死、炎细胞浸润和纤维化等改变^[15]。有人观察 37 例脂肪肝患者,与其他肝病组、正常组相比, TG 升高 15 例(40.5%),胆固醇升高 6 例(16.2%),低密度脂蛋白胆固醇(LDL)升高 8 例(21.6%)^[16]。脂肪肝血清转氨酶一般轻度升高,非酒精性脂肪肝丙氨酸氨基转氨酶(ALT)/天冬氨酸氨基转氨酶(AST)>1,酒精性肝炎病人 AST/ALT>2^[17]。对 127 例脂肪肝患者观察,发现肝功能异常者占 33.1%,多为轻、中度的转氨酶升高,以酒精性脂肪肝明显^[18]。

2.2 影像学检查:超声诊断敏感性可达 90%。有报道认为,在非纤维化的肝脏中,超声诊断脂肪肝的敏感性接近 100%;对于 B 超诊断为胆囊结石合并脂肪肝的患者行胆囊切除的同时取肝组织活检,89.9%有不同程度的脂肪变性^[19]。有人对 238 例脂肪肝进行超声检查,据二维声像图表现特点将脂肪肝声像图可分为轻、中、重度脂肪肝和局限性脂肪肝 4 种^[20]。CT 对脂肪肝的诊断具有优越性,其准确性优于 B 超。磁共振及肝动脉造影主要用于超声及 CT 检查诊断困难者,特别是局灶性脂肪肝难以与肝脏肿瘤鉴别时^[21]。

此外,肝活检组织细胞学检查是确诊脂肪肝的主要方法,但因有创伤性,患者难以接受^[22]。

2.3 脂肪肝的中医辨证:脂肪肝目前尚无统一的辨证标准。有人曾对脂肪肝进行辨证分型,结果发现脾虚湿痰和湿热内蕴者最多。脂肪肝轻度者脾虚湿痰者多见,重度者痰瘀互结者多见。252 例脂肪肝中,脾虚湿痰者 93 例(36.90%),湿热内蕴者 78 例(30.95%),肝郁气滞者 51 例(20.24%),痰瘀互结者 30 例(11.90%)。与非脂肪肝比较,各证型脂肪肝胆碱酯酶(CHE)、TG 明显升高($P<0.01$),碱性磷酸酶(ALP)正常($P<0.05$),湿热内蕴型总胆固醇(TC)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、空腹血糖(FBS)升高,肝郁气滞型 ALT、AST、GGT 升高,痰瘀互结型 ALT、AST、GGT、TC 升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。脂肪肝各证型间比较,ALT、AST、GGT、TG 有明显差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。说明部分生化指标变化与脂肪肝中医证型及脂肪肝程度有关,可作为脂肪肝中医辨证的辅助客观指标^[23]。

* 中国中医研究院西苑医院肝病科,北京市海淀区西苑(100091)

收稿日期:2001-06-12;修回日期:2002-04-18

3 脂肪肝的治疗

酒精性脂肪肝在禁酒、纠正营养不良后可使大部分脂肪肝在1~6周内消退,但也有需4个月或更长时间才消退者。非酒精性脂肪肝治疗有许多研究。

3.1 中药对脂肪肝的治疗

辨证治疗:辨证施治是中医最常用的治疗方法。姚国科等^[24]将46例脂肪肝患者辨证分为4型(肝气郁结型、气滞血瘀型、痰阻血瘀型、肝瘀湿郁型),分别用柴胡疏肝散加减、消脂通络饮及两自拟方加减治疗,结果4种证型有效率分别为75%、71.4%、100%和66.7%;中药组总有效率为83.3%,对照组为68.8% ($P < 0.01$),中药治疗优于单纯西药治疗。金群^[25]对76例脂肪肝中医辨证分为5型(肝气郁结型、痰湿困阻型、湿热内蕴型、瘀血阻络型、阴虚肝郁型),分别用柴胡疏肝散加减、平胃散加味、加味小柴胡汤、复元活血汤加减、滋水清肝饮加减等治疗,结果治愈率为22.4%,好转率为73.7%,总有效率为96.1%。李富等^[26]将32例脂肪肝辨证分为2型(肝郁气滞型、痰湿内阻型),分别用逍遥散加减、二陈汤合柴胡疏肝散加减治疗,总有效率93.75%,血脂均恢复正常。可见辨证治疗脂肪肝可取得一定疗效。

复方:有不少采用中药复方进行对照治疗研究的报道,并取得较好效果。侯留法等^[27]采用酒肝康汤(葛根、丹参、山楂、泽泻、决明子、柴胡、白芥子)治疗32例酒精性脂肪肝患者,随症加减。对照组21例,口服复方胆碱片、维生素C,1个月为1个疗程。结果治疗组总有效率为93.75%,对照组为71.43% ($P < 0.01$)。认为解酒毒、疏肝、活血及渗湿化浊等中药治疗酒精性脂肪肝可收到好的效果。韩伟锋等^[28]采用消胀调肝汤(三棱、莪术、穿山甲、丹参、生白术、生山药、生薏苡仁、焦山楂、泽泻、大腹皮、郁金、香附、乌药)对64例肥胖型脂肪肝患者治疗,对照组30例用西药肝得健治疗,结果治疗组总有效率96.88%,对照组为70.00%,差异有显著性 ($P < 0.05$)。姚平等^[13]对176例脂肪肝随机分成治疗组和对照组各88例,治疗组肝功能异常者,采用自拟分消肝脂灵(黄芪、枸杞子、何首乌、山楂、昆布各30g,海藻、泽泻、丹参、核桃仁、杜仲、茯苓、茵陈各20g,柴胡、败酱草、白术、皂角刺、水蛭各10g)治疗,每日1剂;对照组用非诺贝特、藻酸双酯钠(PSS)、维生素B₁治疗,1个疗程后(5天)评定B超下肝内脂肪浸润程度及血脂等。结果治疗组总有效率为96.6%,对照组为59.1% ($P < 0.01$)。薄利民等^[29]疏肝祛脂汤(赤芍、枳壳、山楂、郁金、丹参、茯苓、泽泻、何首乌、决明子、枸杞子、黄精、苍术、陈皮、莪术、月季花、柴胡)治疗脂肪肝60例,30日为1个疗程,一般连用3个疗程;对照组用维丙肝、肌苷片口服。结果治疗组总有效率100%,对照组66.7%。项凤英^[30]用消脂护肝汤(泽泻、山楂、丹参、绞股蓝、柴胡、枳实、鳖甲、何首乌、海藻、路路通、蒲黄)治疗组50例脂肪肝,每日1剂;对照组30例用益肝灵片、肌醇片。结果治疗组总有效率为98%,对照组总有效率为73% ($P < 0.01$)。

中成药:近来有不少报道中成药用于临床,亦有较好效果。王文彦^[31]采用以健脾化湿和疏肝行气并用的脂肝乐,治疗脂肪肝100例,每次口服20ml,每日3次,1个月为1个疗程。结果

临床治愈68例,有效29例,无效3例,总有效率97%。李玉林等^[32]采用通脉降脂胶囊治疗脂肪肝198例,对照组100例,1个月为1个疗程,共3个月。结果治疗组总有效率为95.5%,对照组为75% ($P < 0.05$)。姚树坤等^[33]用脂肝宁口服液治疗脂肪肝98例,对照组50例,两组均以6周为1个疗程。结果治疗组显效率66.3%,有效率24.5%,总有效率90.8%;对照组显效率22%,有效率46%,总有效率68%。两组疗效有明显差异 ($P < 0.05$)。实验证实该药可降低血脂。

中药药理研究:近年对中药抗脂肪肝机理有一些研究。肝脂平(柴胡、丹参、茵陈等)能使血清及肝脂降低,尤其是TG更为明显,其机理是通过疏肝行气、增强肝脏功能,调整脂肪代谢,达到清除肝内脂肪^[34]。有人用中药(黄精、山楂、丹参、泽泻、陈皮)组成的复方口服液治疗高脂血症性脂肪肝大鼠,发现可显著抑制脂肪肝肝细胞色素P450 11E1的表达,降低脂质过氧化反应终产物MDA的含量,同时降低肝内的TG含量,使肝细胞脂肪变性基本恢复正常^[35]。肝脂乐胶囊(泽泻、山楂、决明子等)对大鼠脂肪肝及高脂血症模型可明显降低TG,抑制肝脏脂肪沉积,同时可改善脂肪肝患者的血液流变性^[36]。以壳聚糖为主,配合传统中药何首乌、人参和牛膝的复方可明显降低四氯化碳肝损伤合并脂肪肝的大鼠肝组织中甘油三酯(TG)、TC含量,使肝细胞中脂滴减少。表明该方有保护肝脏、促进脂质过氧化与转运功能,对脂肪肝有明显的预防作用^[37]。

3.2 西医药物治疗:现代医学对脂肪肝虽然有一些治疗研究,但迄今临床上尚未找到满意的药物。如(1)胆碱和L-肉碱,仅适用于相关的营养不良性脂肪肝。(2)多价不饱和卵磷脂,可降低脂质过氧化,减少肝细胞脂变及其伴同的炎症和纤维化。(3)S-腺苷甲硫氨酸,对恶性营养不良、肝毒素及酒精性脂肪肝有效。(4)抗氧化剂如还原型GSH、牛磺酸、β胡萝卜素、维生素E、matodoxin、硒有机化合物(ebselen)、silymarin及氨基类固醇衍化物Lazaroid等,有可能减少氧应激损害及脂质过氧化诱致的肝纤维化,但有待证明其确切疗效。(5)熊去氧胆酸,有类似胆固醇树脂消胆胺的作用,可降低血脂,有报告称对脂肪肝患者具降低ALT、AKP、GGT水平以及使脂肪肝程度减轻之功效。(6)许多降血脂药可能迫使血脂更集中于肝脏进行代谢,反而促使脂质贮积并损害肝功能,故有异议。烟酸类、弹性酶及苯氧乙酸类的安妥明、苯扎贝特等降脂药具有潜在的肝毒性,对肝内脂肪沉积无改善甚或加重。最近研究发现,HMGCoA还原酶抑制剂辛伐他丁可抑制肝Ito细胞的增殖,且可显著改善持续饮酒的脂肪肝患者的肝功能及血脂代谢紊乱。普伐他丁可显著降低高脂饮食性高脂血症和脂肪肝家兔的血脂水平,肝内脂肪沉积亦有所改善。

4 结语

综上所述,对于脂肪肝的病因现代医学已有较深入的研究,在治疗上尚缺乏理想的药物。中医诊断国内目前尚无统一的标准,但在治疗上已取得一些进展。辨证治疗有一定疗效,酒精性脂肪肝以疏肝、活血、化痰法可取得较好疗效,治疗脂肪肝大致有疏肝健脾、化痰;补益肝肾、化痰祛瘀;疏肝活血、健脾除湿;疏肝理气、软坚活血;健脾化湿、疏肝行气等法。在中医药治

疗脂肪肝中尚缺乏客观指标,远期疗效观察较少。应重视本病的阶段性及不同成因,充分运用辨证施治手段,进一步提高疗效;对中药治疗机制的研究,应多方面、多角度进行多方案系统研究,以筛选出更新而有效的中药制剂,使中医药在治疗脂肪肝方面有所突破。

参考文献

- 1 范竹萍,曾明德.非酒精性脂肪性肝炎.国外医学消化系统疾病分册,1998,18(1):20-22.
- 2 范建高,曾明德,陈政绩,等.265 例脂肪肝患者病因及其特点分析.上海医学,1998,21:68-70.
- 3 徐有青,陈秀华,田自然,等.脂肪肝患者肝功能、血糖和血脂的初步分析.中华肝脏病杂志,1999,7(3):176.
- 4 陈卫星,虞朝辉,厉有名,等.非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗及糖代谢异常的关系.中华肝脏病杂志,2000,8:76-77.
- 5 徐正婕,范建高.全胃肠外营养的肝胆并发症.国外医学消化系统疾病分册,2000,20(2):92-94.
- 6 徐正婕,范建高.非酒精性脂肪性肝炎:一种产业工人的中毒性肝病.国外医学消化系统疾病分册,2000,20(2):125-126.
- 7 范建高,钟岚,田国良,等.肥胖、高脂血症致脂肪性肝炎发病机制的探讨.肝脏,1999,4(3):171.
- 8 Fan JG,Zhong L,Wang GL. Experimental studies on the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15 (Suppl):A320.
- 9 范建高,钟岚,吴伟清,等.非酒精性脂肪性肝炎肝细胞内细胞色素 P450 I E1 的表达.肝脏,1999,4(4):205-206.
- 10 许钰波.护肝降脂胶囊治疗脂肪肝 300 例.中医研究,1998,11(5):16.
- 11 马秀清.降脂舒肝汤治疗脂肪肝 120 例临床分析.河北中医,1997,19(1):9.
- 12 戴胎超,徐力,丁曙光,等.清肝降脂胶囊治疗脂肪肝 60 例.中西医结合肝病杂志,1998,8(4):235.
- 13 姚平.分清肝脂灵治疗肝功能异常性脂肪肝 88 例.中西医结合肝病杂志,1997,7(1):241-242.
- 14 王长江.荷叶祛脂汤治疗脂肪肝 36 例.中西医结合肝病杂志,2002,12(1):47.
- 15 范竹萍,曾明德.非酒精性脂肪性肝炎.国外医学消化系统疾病分册,1998,18(1):20-22.
- 16 倪燕君,刘厚钰,张顺财,等.肝脂酶、脂蛋白脂肪酶在脂肪肝发病中的作用.中华消化杂志,1999,19(5):324-326.
- 17 张春平.AST/ALT 比值可能有助于鉴别非酒精性脂肪肝和酒精性肝病.国外医学内科学分册,2000,27(10):458.
- 18 林根友.脂肪肝患者肝功能血脂变化的临床分析.中国中西医结合消化杂志,2002,10(1):47-48.
- 19 倪燕君.脂肪肝的发病机理和诊断治疗研究进展.国外医学消化分册,1997,17(3):158-162.
- 20 姚远.脂肪肝的超声诊断与分型的研究.临床肝胆病杂志,2000,16(3):188-189.
- 21 Dieterich DT,Wilcox CM. Diagnosis and treatment of esophageal diseases associated with HIV infection. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 1996,91(11):2265-2269.
- 22 Bown JW,Savides TJ,Mathews C,et al. Diagnostic yield of duodenal biopsy and aspirate in AIDS - associated diarrhea. Am J Gastroenterol, 1996,91(11):2289-2292.
- 23 邓银泉,范小芬.脂肪肝中医证型与血生化指标的关系.浙江中西医结合杂志,2001,11(3):138-140.
- 24 姚国科,乔爱萍.辨证治疗脂肪肝 46 例.中国医药学报,1997,10(6):31-32.
- 25 金群.中西医结合治脂肪肝 76 例.江苏中医,1997,18(8):10-11.
- 26 李富,高世文,李万萍,等.辨证治疗脂肪肝 32 例临床观察.吉林中医药,1995,(3):18.
- 27 侯留法,杜建军,孙玉信,等.酒肝康治疗酒精性脂肪肝 32 例.河南中医,1997,17(4):225-226.
- 28 韩伟锋,张影,李素领,等.消胀调肝汤治疗肥胖性脂肪肝 64 例.浙江中医杂志,2001,(1):14.
- 29 薄利民.疏肝祛脂汤治疗脂肪肝 60 例.中西医结合肝病杂志,1999,9(5):54.
- 30 项凤英.消脂护肝汤治疗脂肪肝 50 例疗效观察.上海中医药杂志,1996,41(4):41.
- 31 唐树林.脂肝乐治疗脂肪肝 100 例.辽宁中医杂志,1997,24(4):170.
- 32 李玉林,喇万英.通脉降脂胶囊治疗脂肪肝 198 例.中西医结合肝病杂志,1996,6(1):46-47.
- 33 姚树坤,李志辉,李星涛,等.中药脂肝宁治疗脂肪肝的疗效.世界华人消化杂志,1999,7(2):101-103.
- 34 石书才.肝脂平丸治疗脂肪肝 300 例临床观察及实验研究.综合临床医学,1997,13(4):331-332.
- 35 戴宁,曾明德,李继强,等.复方中药抑制非酒精性脂肪肝肝细胞色素 P450 I E1 表达的实验研究.中国中西医结合杂志,2000,20(6):453-455.
- 36 赵文霞,段荣章,苗明三,等.脂肝乐胶囊治疗痰湿瘀阻型脂肪肝的临床与实验研究.中国中西医结合杂志,1997,17(8):456-458.
- 37 蒋莉,戚晓红,吴翠贞,等.壳聚糖和中药复方对实验性大鼠脂肪肝的防治作用.中西医结合肝病杂志,2001,11(1):33-35.

(上接第 897 页)

质红,苔薄黄。胃及十二指肠气钡双重造影显示:(1)十二指肠升段见纵行外压性缺损,近端肠管扩张,呈“笔杆征”;(2)阻塞近端见强烈蠕动(来回往返的蠕动波)中度胃下垂;(3)胃蠕动减弱;(4)胆汁返流。X 线诊断:肠系膜上动脉压迫综合征。中医辨证:胃痛(肝胃不和型);西医诊断:肠系膜上动脉压迫综合征。治法:疏肝

理气,和胃降逆。方药:柴胡、青皮、厚朴、白豆蔻、砂仁、鸡内金、茯苓、白术各 10g,焦三仙各 15g,黄连、莱菔子各 6g,水煎服,每剂煎 3 次,日服 2 次,每次 100ml。嘱少食、多餐,不可过饱,饭后取前倾体位。6 剂后复诊,胀痛明显减轻,偶有恶心未呕吐,仍食欲不振,乏力。继前方减青皮,加黄芪、太子参各 10g,以补气健脾,又服 12 剂,诸症消失。