

• 临床研究 •

健脾益肾、活血化痰法联合罗格列酮早期治疗非酒精性脂肪肝并胰岛素抵抗 29 例临床观察

姜海伟¹ 和单凤² 肖会泉³

(1. 湖北省中山医院亚健康管理中心, 武汉市中山大道 26 号, 430033;

2. 湖北省中山医院内科; 3. 广州中医药大学第一附属医院)

[摘要] **目的** 探讨健脾益肾、活血化痰法联合罗格列酮对非酒精性脂肪肝并胰岛素抵抗的早期治疗意义。**方法** 90 例患者随机分为空白组 29 例、西药组(口服罗格列酮) 32 例、治疗组(口服罗格列酮和健脾益肾、活血化痰方) 29 例, 1 个月为 1 个疗程, 共 2 个疗程。观察治疗前后肝功能、血脂、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IRI)、血清瘦素、脂联素的变化。**结果** 治疗组患者肝功能、血脂、FBG、FINS、IRI、瘦素、脂联素与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 < 0.01); 与西药组比较, 在改善 γ -谷氨酰转肽酶(GGT) 及 FINS 方面差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 < 0.01)。治疗组总有效率 79.31%。**结论** 健脾益肾、活血化痰法联合罗格列酮早期干预非酒精性脂肪肝并胰岛素抵抗有着较好的临床意义。

[关键词] 健脾益肾; 活血化痰; 罗格列酮; 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抵抗

Clinical Study on 29 Cases of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance Treated by Strengthening Spleen, Tonifying Kidney, Invigorating Blood Flow and Dissolving Phlegm plus Rosiglitazone

JIANG Hai-wei¹, HE Dan-feng², XIAO Hui-quan³

(1. Health Administration Center, Zhongshan Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033; 2. Internal Department, Zhongshan Hospital of Hubei Province; 3. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of herbal treatment to strengthen spleen, tonify kidney, invigorate blood flow and dissolve phlegm plus Rosiglitazone on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with insulin resistance (IR). **Methods** The 90 cases were randomized into 3 groups: blank group of 29 cases; western medicine group of 32 cases, treated with Rosiglitazone; treatment group of 29 cases treated with herbal medicine plus Rosiglitazone. The changes in liver function, blood lipid, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FIN), insulin resistance index (IRI), serum leptin and adiponectin were observed. **Results**

In the treatment group, changes of liver function, blood lipid, FBG, FIN, IRI, serum leptin and adiponectin compared after treatment was significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); compared with the western medicine group, the improvement in glutamyl transferase (GGT) and FINS was significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total effective rate of the treatment group was 79.31%.

Conclusion The herbal treatment with the principle to strengthen spleen, tonify kidney, invigorate blood flow and dissolve phlegm plus Rosiglitazone was effective for NAFLD with IR.

Key Words Strengthen spleen, tonify kidney, invigorate blood flow, dissolve phlegm; Rosiglitazone; Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); Insulin resistance (IR)

非酒精性脂肪肝(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种逐渐引起人们重视的慢性肝病。其中, 胰岛素抵抗(IR)是目前为止在NAFLD发病中最重要的环节^[1]。本研究根据NAFLD患者辨证多为脾肾不足、痰阻血瘀的特点, 用健脾益肾、活血化痰法拟方, 同时联合西药罗格列酮, 对湖北省中山医院及广州中医药大学第一附属医院 2007 年 1 月~2008 年 1 月 90 例 NAFLD 并 IR 的患者进行随机对照试验, 从而探讨其治疗意义。

1 临床资料

1.1 纳入及排除标准

(1) 非酒精性脂肪肝的诊断标准按照 2006 年中华医学会肝脏病学分会的非酒精性脂肪肝诊断标准^[1]中符合轻中度脂肪肝患者。(2) 血清转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平可有轻度增高(小于 2 倍正常值上限)。(3) 空腹胰岛素水平大于 17mU/L 时, 胰岛素抵抗指数(IRI) > 2.8 但空腹血糖 $< 7.0\text{mmol/L}$, 餐后 2 小时血糖 $< 11.1\text{mmol/L}$ 。(4) 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及体征。(5) 无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周 $< 140\text{g}$,

女性每周 $<70\text{g}$ 。(6) 可有体重超重和(或)内脏性肥胖(体重指数 >23)、血脂紊乱。(7) 年龄 $20\sim 60$ 岁,男女不限。排除已确诊为糖尿病、高血压者及有心脑血管疾病患者。

1.2 一般资料

共纳入患者 90 例,其中广州中医药大学第一附属医院 32 例,湖北省中山医院 58 例,将病例编号并随机分配卡片,用不透光信封密封,信封编号,信封编号与内含卡片相同,随机分为 3 组。空白组 29 例,男 19 例,女 10 例,平均年龄 (43.5 ± 10.7) 岁,其中合并血脂增高者 12 例,体重超重者 24 例,肝功能轻度增高者 17 例;西药组 32 例,其中男 17 例,女 15 例,平均年龄 (42.3 ± 11.2) 岁,其中合并血脂增高者 19 例,体重超重者 25 例,肝功能轻度增高者 18 例;治疗组 29 例,其中男 18 例,女 11 例,平均年龄 (43.1 ± 11.7) ,其中合并血脂增高者 19 例,体重超重者 23 例,肝功能轻度增高者 17 例。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

空白组:嘱患者低盐、低糖、低脂饮食,加强运动,不服用任何药物。西药组:在饮食和运动治疗基础上,加用罗格列酮片(葛兰素史克公司生产,商品名为文迪雅,生产批号分别为 H20020013, H20020147) 口服,每次 4mg ,每日 1 次。治疗组:在西药组的基础上加服健脾益肾、活血化瘀方,组成:杜仲 10g ,山楂 10g ,怀山药 12g ,丹参 15g ,葛根 10g ,决明子 15g ,枸杞子 10g ,枳壳 10g ,泽泻 10g ,何首乌 10g ,虎杖 15g ,白术 10g ,全瓜蒌 10g 。中药购自广州中医药大学第一附属医院中药房及湖北省中山医院药剂科,煎药后,真空密封,每袋 200ml 。每日 1 剂,水煎,早晚各 1 次口服。

2.2 观察指标及方法

临床观察 1 个月为 1 个疗程,最多 2 个疗程,分别在治疗前、疗程结束后对比观察血脂[包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、肝功能[包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)]、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IRI)[用 HOMA-Modle^[2]的 IRI 公式: $\text{IRI} = (\text{FPG} \times \text{Fins}) / 22.5$]、血清瘦素(ELISA 法,试剂盒购自美国 DRG international, Inc, 批号 231538), 脂联素(ELISA 法,试剂盒购自美国 Phoenix Pharmaceuticals, 批号 051029) 等指标。

2.3 疗效标准

参照文献[3]。临床痊愈:原有症状、体征基本消

失,肝功能正常,血脂正常, $\text{IRI} < 2.8$, 血压正常, B 超显示无脂肪肝。显效:原有症状、体征明显减轻,肝功能正常,血脂较前下降 50% 以上, $\text{IRI} < 3.2$, B 超显示脂肪肝较前好转者。有效:原有症状、体征减轻,肝功能、血脂较前下降 30% 以上, IRI 较前下降, B 超显示脂肪肝较前好转者。无效:原有症状、体征无减轻或加重,肝功能、血脂下降小于 30%, IRI 无明显下降,空腹及餐后 2 小时血糖出现异常, B 超显示脂肪肝无明显改善者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析,定量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同组治疗前后如符合正态分布及方差齐者采用配对 t 检验,如不符合采用配对秩和检验。组间比较如符合正态分布及方差齐者采用两独立样本 t 检验,如不符合采用两独立样本秩和检验。

3 结果

90 例患者无脱落及失访,全部纳入统计分析,其中 64 例患者完成 1 个疗程,26 例患者完成 2 个疗程。

3.1 3 组患者肝功能及血脂变化比较

表 1 示,3 组患者治疗后 ALT、AST、GGT 均较治疗前下降,其中治疗组下降最为明显,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);西药组只有 ALT、GGT 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而空白组指标虽有下降但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后 GGT 亦较空白组和西药组低($P < 0.05$)。在血脂方面,治疗组治疗后 TC、TG、LDL-C 下降亦有统计学意义($P < 0.05$),而西药组仅 LDL-C 治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示治疗组在改善肝功能和血脂方面有较好疗效。

3.2 3 组患者胰岛素抵抗及瘦素、脂联素变化比较

表 2 示,西药组和治疗组治疗后 FINS、IRI、瘦素均较治疗前下降,脂联素升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 3 组在 FBG 方面改善无统计学意义($P > 0.05$);并且治疗组治疗后与空白组治疗后比较,FBG、FINS、IRI、瘦素和脂联素方面均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗组在降低 FINS 方面亦优于西药组($P < 0.01$)。提示治疗组在改善胰岛素抵抗相关指标及瘦素、脂联素方面亦有明显疗效。

3.3 3 组患者总体疗效比较

空白组临床痊愈 0 例,显效 0 例,有效 11 例,总有效率 37.93%,显效率为 0;西药组临床痊愈 0 例,显效 3 例,有效 16 例,总有效率 59.38%,显效率为 9.38%。治疗组临床痊愈 2 例,显效 7 例,有效 14 例,

表1 3组患者治疗前后肝功能和血脂变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)
空白组	治疗前	29	44.63±20.81	34.53±17.43	46.67±23.13	5.84±1.41	2.09±1.40	3.10±0.53
	治疗后	29	42.43±18.69 Δ	31.27±15.29	44.13±18.30 Δ	5.80±1.24 Δ	2.04±1.30	3.10±0.45
西药组	治疗前	32	44.40±19.96	35.33±17.76	42.40±19.68	5.83±1.31	2.07±1.24	3.10±0.58
	治疗后	32	41.20±18.84 $*$	32.63±15.26	30.47±16.73 $*$ Δ	5.67±1.14	1.94±0.99	3.02±0.51 $*$
治疗组	治疗前	29	44.90±20.73	37.57±17.91	42.97±22.44	5.85±1.48	2.02±1.31	3.11±0.56
	治疗后	29	38.83±18.86 $**$	34.33±14.60 $*$	31.33±16.29 $**$	5.56±1.00 $*$	1.83±0.96 $*$	3.01±0.49 $*$

与本组治疗前比较, $*P<0.05$, $**P<0.01$; 与治疗组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表2 3组患者治疗前后胰岛素抵抗相关指标及瘦素、脂联素变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	IRI	瘦素(mg/L)	脂联素(mg/L)
空白组	治疗前	29	4.61±0.71	21.22±2.55	4.37±0.59	9.54±2.82	7.33±1.14
	治疗后	29	4.60±0.66	21.47±2.68	4.37±0.78	9.53±2.39	7.30±0.97
西药组	治疗前	32	4.60±0.64	21.47±1.92	4.37±0.67	9.57±2.70	7.41±1.26
	治疗后	32	4.64±0.71	20.03±2.48 $*$ $\Delta\Delta$	4.13±0.81 $*$	8.93±2.06 $*$	8.14±1.49 $*$
治疗组	治疗前	29	4.52±0.72	21.19±1.98	4.26±0.84	9.64±2.61	7.39±1.27
	治疗后	29	4.39±0.71	16.32±4.72 $**$	3.27±1.01 $**$	8.96±2.34 $*$	7.96±1.19 $*$

与本组治疗前比较, $*P<0.05$, $**P<0.01$; 与治疗组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

总有效率79.31%,显效率为31.03%。3组总有效率和显效率比较,治疗组均明显优于空白组和西药组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 讨论

非酒精性脂肪肝并胰岛素抵抗是亚健康人群中较常见的疾病之一,中医一般将非酒精性脂肪肝归属“积聚”、“痰浊”、“瘀血”、“胁痛”等病范畴。胰岛素抵抗中医多归属于“消渴”范畴,其发病及病机有一定的相同之处:多因过食肥甘厚味,痰湿体质,劳逸失度,饮食不节所致,痰湿、血瘀为二者相同的病理因素,其根源在于脾肾二脏不足。通过健脾益肾,活血化痰的治疗方法针对其病因病机特点,从本治疗。本研究结果显示,采用健脾益肾,活血化痰法联合西药罗格列酮的中西医结合疗法对于早期的脂肪肝合并胰岛素抵抗的患者有很好疗效,在改善肝功能、血脂方面均有明显的效果,并且联合疗法在改善GGT方面疗效优于西药组,从而推断中药在此过程中发挥了较为重要的作用。方中山楂、决明子的降脂效果已得到肯定,丹参^[4]具有改善微循环,增加肝血流量的作用,其煎剂有降脂的作用,尤其是降低甘油三酯。何首乌^[5]所含的多量卵磷脂,亦能阻止高胆固醇在肝中的沉积。实验表明^[6],罗格列酮能使肝脂肪变性明显好转,肝功能明显改善,脂联素水平显著上升,瘦素、IRI明显减低。根据本研究结果,虽然中西医结合疗法与单纯西药治疗在改善胰岛素抵抗方面并没有较大的差别,考虑主要是罗格列酮在起作用;但总疗效治疗组优于西药组,表明中药在改善胰岛素

抵抗及瘦素、脂联素方面的过程中有着一定协同作用。研究表明,黄芪通过调控脂细胞凋亡,影响脂肪细胞的分布,从而改善胰岛素抵抗^[7]。

本研究的病例选择主要是针对于非酒精性脂肪肝程度较轻、胰岛素抵抗指数升高但没有发生糖尿病的患者,强调早期干预,早期治疗,在疾病的萌芽阶段切断疾病的发展过程,符合中医“治未病”的思想,也是符合现代医学防重于治的观点。

参考文献

[1]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.实用肝脏病杂志,2007,10(1):1~3.
[2]赵琳,苏本利.胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病.医学与哲学(临床决策论坛版),2007,28(1):3~4.
[3]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002:88~89.
[4]胡义扬,刘平,刘成,等.丹参提取物对CCl₄和DMN诱导的大鼠肝纤维化的影响.上海中医药杂志,1999,(10):7~8.
[5]沈映君.中药药理学.上海:上海科学技术出版社,1997:174.
[6]韦小玲,王艳荣,洪天配.罗格列酮治疗非酒精性脂肪肝的实验研究.中国糖尿病杂志,2006,14(4):277~280.
[7]杨凌辉,邹大进,冯正康,等.黄芪改善高脂饲养大鼠胰岛素敏感性的机制研究.第二军医大学学报,2004,25(4):407~409.