

临床研究 •

平肝煎剂治疗非酒精性脂肪肝患者54例临床观察

丁荣华 钱俊芳 姜菊星

(银川市第二人民医院肝病科,宁夏回族自治区银川市北京中路684号,750011)

[摘要] **目的** 评价中药平肝煎剂对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的疗效。**方法** 将符合纳入标准的105例NAFLD患者随机分为治疗组54例和对照组51例。治疗组予平肝煎剂,对照组给予复方益肝灵片、脂必妥片,两组均治疗3个月,观察治疗前后证候积分、体质指数(BMI)、腰围/臀围比(WHR)、肝脾CT比值、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肝功能、尿酸和血脂等方面的变化。**结果** 治疗后,治疗组证候积分明显下降,肝脾CT比值明显上升,HOMA-IR水平下降,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 中药平肝煎剂治疗NAFLD疗效确切,可能与提高靶组织的胰岛素敏感性、调节机体多代谢紊乱、改善肝脏脂肪沉积有关。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;胰岛素敏感性;肝脾CT比值;平肝煎剂

Clinical Study on the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Pingganjian Decoction: A Report of 54 Cases

DING Ronghua, QIAN Junfang, JIANG Juxing

(The Second People's Hospital of Yinchuan City, Ningxia Hui Autonomous Region 750011)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect of Pingganjian Decoction (Decoction for liver diseases) on the non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD). **Methods** Totally 105 NAFLD patients were randomized into a treatment group (54 cases) and a control group (51 cases). The former was treated with Pingganjian Decoction while the latter treated with Fufang Yiganling Tablets and Zhibituo Tablets for 3 months. Changes in the symptoms scores, body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), CT ratio of liver-spleen, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR), liver functions, uric acid and blood-fat before and after treatment were observed. **Results** After treatment, in the treatment group, the symptom score was significantly decreased, CT ratio of liver-spleen was significantly increased, and the level of HOMA-IR was decreased. Compared with those of the control group, the difference was significant ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** The effect of Pingganjian Decoction on NAFLD is definite. Possibly it relates to the improvement of insulin sensitivity of target organs, the regulation of the disordered metabolism, and the decrease of liver fat deposition.

Key Words Non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD); Insulin sensitivity; CT ratio of liver-spleen; Pingganjian Decoction (Decoction for liver diseases)

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是常见的弥漫性肝脏病变之一,可能是隐源性肝硬化的重要原因,既是代谢综合征(MS)的一个组分,也是健康体检人群肝酶学异常的原因,其患病率逐年增长。我们应用平肝煎剂治疗NAFLD多年,为进一步推广应用,拟进行初步的临床研究以判断其临床疗效和安全性。

1 临床资料

1.1 诊断标准及中医辨证标准

1.1.1 NAFLD诊断标准 依据2006年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组公布的NAFLD诊疗指南^[1],凡具备肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准,并符合下列条件者即可

诊断为NAFLD:①无饮酒史或饮酒折合乙醇量小于140g/w(女性<70g/w);②除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病;③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征象;④可有体重超重或内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、高血压等代谢综合征相关组分;⑤血清转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平可有轻至中度增高(小于5倍正常值上限),通常以丙氨酸氨基转移酶(ALT)增高为主。

1.1.2 中医辨证标准 参照《现代中医肝脏病学》^[2]中脂肪肝的辨证分型原则,中医辨证为脾虚痰阻证,主症为乏力纳呆,肝区不适;次症为肢体沉重,面色虚浮,腰酸腿软,舌质淡胖,苔腻或黄腻,脉细软或细弦。

1.2 纳入标准

①年龄18~60岁,性别不限;②存在代谢综合征或

不明原因性血清 ALT 水平升高持续4周以上;③入选前半个月未服用过或已停用减肥、降糖、降酶、降脂和具有类似作用的保健品;④B 超提示符合弥漫性脂肪肝诊断标准。

1.3 排除标准

①有饮酒史或饮酒量折合乙醇量男性 $>140\text{g/w}$ 、女性 $>70\text{g/w}$;②确诊为糖尿病并已使用胰岛素或其他降糖药者;③高血压者血压控制未达标;④影像学表现符合肝硬化诊断标准;⑤伴有结缔组织病、甲状腺疾病等自身免疫性疾病,严重肝、肾功能不全或患癌症等其他严重疾病者;⑥孕妇、哺乳期妇女。

1.4 一般资料

105例全部来源于银川市第二人民医院肝病科门诊或住院患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组54例,男31例,女23例,平均年龄 (45.8 ± 13.5) 岁;中心性肥胖32例,合并高血压者11例,冠心病8例,空腹血糖升高者24例,尿酸升高者19例,门冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALT 水平平均升高者43例。对照组51例,男29例,女22例;平均年龄 (47.2 ± 15.6) 岁;中心性肥胖19例,合并高血压者8例,冠心病5例,空腹血糖升高者21例,尿酸升高者16例,AST、ALT 水平平均升高者35例;两组患者体质量指数(BMI)、ALT 水平及一般情况(年龄、性别、职业、文化程度、病程、治疗时间)等差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:口服平肝煎剂(组成:生黄芪30g,生蒲黄10g,姜黄10g,黄连10g,黄芩10g,泽泻10g,茯苓30g,茵陈30g,生山楂10g,女贞子15g,菟丝子15g,白花蛇舌草30g,由我院制剂室采用北京东华原医疗设备有限责任公司生产的 YFY 13/2A 电煎密闭组合煎药机专人制备成煎剂并包装,每袋200ml,低温保存),每次200ml,每日2次,早晚饭前1h 温服。

对照组:口服复方益肝灵片(吉林紫鑫药业有限公司,批号050916)每次4片,每日3次;脂必妥片(成都地奥九泓制药厂,批号0511042)每次2片,每日3次。

两组疗程均为3个月,1个疗程后评价疗效,服药期间停用其他中西药物。两组患者在治疗前均接受健康教育:①低脂饮食,控制总热量的摄入;②适当运动,改变不良的生活方式;③禁烟酒。

2.2 观察指标及方法

疗效性指标:每月1次记录症状、体征的变化和中医证候积分,测量体重、身高、腰围及臀围,分别计算 BMI 和腰围/臀围比(WHR),治疗前后行肝脾 CT 扫

描,计算肝/脾 CT 比值。治疗前后分别检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS,放射免疫法),计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR 通过公式空腹血糖 $\times$ 空腹胰岛素/22.5计算^[3]。同时检测血清 ALT、AST、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)以及尿酸(UA)等指标,采用奥林巴斯2700全自动生化分析仪酶法测定,试剂盒均由北京北方生物技术有限公司提供。

安全性指标:治疗前后检查血、尿、大便常规,心电图;监测血压并观察治疗后有无不适感觉,结合上述指标观察不良反应情况。

2.3 疗效评定标准

2.3.1 NAFLD 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]拟定。显效:症状、体征基本消失,证候积分下降 $\geq 75\%$,肝脏 CT 示脂肪肝消失或下降两个级别(如重度转为轻度);肝功能、血脂恢复正常或改善率 $\geq 50\%$ 。有效:症状、体征明显改善,证候积分下降 $\geq 50\%$ 而 $<75\%$,肝脏 CT 示脂肪肝明显好转或下降1个级别(如重度转为中度,或中度转为轻度);肝功能、血脂指标改善率 $\geq 30\%$ 而 $<50\%$ 。无效:症状、体征无明显改善,肝脏 CT 示脂肪肝表现无明显变化;肝功能、血脂指标无明显改善。

2.3.2 中医证候积分标准 参照文献[4]标准,按各临床症状的轻、中、重程度分别计1、2、3分(如肝区胀痛偶有计1分,常有计2分,持续计3分)。计算公式(尼莫地平法): $(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 12.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组54例,显效17例(31.48%),有效28例(51.85%),无效9例(16.67%),总有效率83.33%;对照组51例,显效7例(13.73%),有效16例(31.37%),无效28例(54.90%),总有效率45.10%,治疗组临床疗效优于对照组。

3.2 治疗后两组患者证候积分、BMI、WHR 及肝脾 CT 比值变化

表1示,治疗组证候积分、BMI 较治疗前均明显下降($P<0.05$)。对照组治疗后证候积分、BMI、两组 WHR 较治疗前均有不同程度的下降,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,治疗组和对照组肝脾 CT 比值比

表1 两组 NAFLD 患者治疗前后证候积分、BMI、WHR、肝脾 CT 比值变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	证候积分(分)	BMI(kg/m ²)	WHR	肝脾 CT 比值
治疗组	治疗前	54	21.36±3.22	27.29±1.97	0.92±0.23	0.61±0.15
	治疗后	54	8.57±1.09*△	24.25±1.59*△	0.91±0.22	0.85±0.23*△
对照组	治疗前	51	21.49±4.03	26.78±1.93	0.92±0.21	0.62±0.22
	治疗后	51	16.77±3.41	25.96±1.84	0.92±0.20	0.66±0.24

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表2 两组 NAFLD 患者治疗前后 FPG、FINS、HOMA-IR 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
治疗组	治疗前	54	6.16±0.84	24.58±8.67	5.59±1.67
	治疗后	54	5.24±0.52**△△	20.71±4.95*△	4.31±1.04**△△
对照组	治疗前	51	6.13±0.79	24.46±8.54	5.77±1.73
	治疗后	51	5.95±0.67	23.12±6.93	5.41±1.53

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表3 两组 NAFLD 患者治疗前后肝功能、血脂及 UA 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	AST(U/L)	ALT(U/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	UA(mmol/L)
治疗组	治疗前	54	79.3±21.2	151.8±32.1	3.79±2.17	6.38±1.98	437.2±54.5
	治疗后	54	38.9±14.8**△	53.6±13.4**△	2.17±1.46**△	5.79±1.51	356.3±39.1**△
对照组	治疗前	51	78.1±19.9	152.5±31.8	3.86±2.11	6.31±2.07	439.1±53.2
	治疗后	51	51.4±13.2**	85.7±15.8**	3.24±1.97*	5.88±1.79	387.4±45.6**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

较,差异无统计学意义。治疗组治疗后肝脾 CT 比值明显上升($P<0.01$),54例患者中35例恢复正常,复常率为64.81%;对照组51例治疗前后肝脾 CT 比值比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后有11例肝脾 CT 比值恢复正常,复常率为21.57%,4例轻度患者肝脾 CT 比值上升但尚未达到正常标准。

3.3 两组患者治疗前后 FPG、FINS、HOMA-IR 变化
表2示,对照组 FPG、HOMA-IR、FINS 与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而治疗组 FPG、FINS、HOMA-IR 与治疗前及对照组治疗后比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后肝功能、血脂、UA 比较
表3示,治疗前,两组 AST、ALT、TG、TC、UA 差异无统计学意义。治疗后,两组 AST、ALT、TG、UA 均有不同程度下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组 TC 治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 不良反应及两组患者血压变化
服药过程中治疗组有3例患者出现轻度腹泻、胃肠不适和纳食减少等,根据患者情况辨证用药后缓解。治疗后,治疗组11例高血压患者血压情况均控制良好,对

照组2例血压控制较好。两组血、尿、大便常规,心电图均无异常发生。

4 讨论

MS 是以多种代谢性疾病合并出现,以胰岛素抵抗(IR)为共同病理生理基础的一组临床症候群。近年来大量研究表明,NAFLD 与 MS 密切伴随,其病理机制与 IR 和遗传易感性等因素有关,目前广泛接受“二次打击”假说,而 IR 贯穿于“二次打击”的始终,临床已经从改善 IR 入手治疗 NAFLD 并取得显著疗效^[5]。中医学认为 NAFLD 是本虚标实之证,本虚是以肝、脾、肾气虚为主,标实以痰浊、血瘀为主;同时认为 IR 也与痰瘀脾虚有密切关系,从痰瘀、脾虚论治能够从根本上治疗 IR^[6];车念聪^[7]提出痰瘀同治是 NAFLD 的基本治则。故我们立法补肝益肾、健脾利湿、清热化瘀,以生黄芪、黄连、泽泻、生蒲黄等为主组成平肝煎剂。黄芪甘温补中,提升脾气,推动枢机,助脾散精为君药;黄连苦寒,清热、泻火、燥湿为臣药;泽泻利水、渗湿、泄热,助黄连清热,热随湿去,邪去则清气上行,助黄芪提升脾气;生蒲黄味甘性微寒,血之上者可清,血之下者可利,血之滞者可行,专行血分,兼行气分,是为佐使。方中黄芪(益气升清)、黄连(清热燥湿)的有效成分黄芪多糖促进脂肪细胞葡萄糖摄取及细胞分化和 PPAR γ mR-

NA 表达,而小檗碱促进葡萄糖摄取但抑制脂肪细胞分化和 PPAR γ 及 C/EBP α mRNA 的表达^[8]。因此我们推测,平肝煎剂作用的基本环节之一可能是提高靶组织的胰岛素敏感性,调节和改善机体多代谢紊乱的情况,从而改善肝脏的脂肪代谢。

本研究结果表明,在行为干预基础之上,采用平肝煎剂治疗 NAFLD,肝脏密度提高,CT 肝/脾比值较治疗前升高,与对照组比较有统计学差异($P<0.01$),提示平肝煎剂具有改善肝脏脂肪沉积的疗效。平肝煎剂不仅改善了非酒精性脂肪肝患者的临床证候,并且能够有效调整机体的代谢紊乱状态,不但能降低血糖和血脂、改善 IR,而且还能减轻 NAFLD 及其炎症反应,改善肝功能,作用明显优于复方益肝灵和脂必妥片,在临床实践中未发现其明显的毒副作用及不良反应,表明平肝煎剂具有良好的安全性。本药组方合理,切合 NAFLD 复杂多样的中医病因病机、立法用药及辨证施治的原则,能从多环节、多途径、多靶点减轻以致消除 IR,降低血脂,保护肝细胞,值得在临床进一步推广应用。关于平肝煎剂治疗非酒精性脂肪肝的机制有待进一步研究。

参考文献

[1]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[J].中华肝脏病杂志,2006,14(3):161
[2]刘平.现代中医肝脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2002:277-282.
[3]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
[4]王兵,霍清萍,马建慧,等.舒肝活血化痰法治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察[J].上海中医药杂志,2005,39(7):24-25.
[5]高志强,陆付耳.游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎[J].世界华人消化杂志,2003,11(7):1043-1045.
[6]史志刚,渠会莹.从痰瘀脾虚论治胰岛素抵抗[J].疑难病杂志,2002,1(4):249-250.
[7]车念聪.非酒精性脂肪性肝病的中医证治研究[J].中西医结合肝病杂志,2008,18(5):257-259.
[8]王树海,王文健,汪雪峰,等.黄芪多糖和小檗碱对3T3-L1脂肪细胞糖代谢及细胞分化的影响[J].中国中西医结合杂志,2004,24(10):926-928.

(收稿日期:2009-07-20;修回日期:2009-10-12)

[编辑:叶晨]

临床解惑

怎样辨治非化脓性肋软骨炎

陶春祥

(江苏省盱眙县中医院,211700)

非化脓性肋软骨炎,通常仅侵犯第2~4肋软骨,以左侧较多发,两侧同时发病者极少。首发症状为局部疼痛,并日益加重,数天后可发现疼痛处肋软骨隆起,且触痛加剧,受累部位的皮肤表面外观正常。

本病从症状上看,似与中医“胸痹”、“胸痛”相近,西医无特殊疗法,疼痛严重时,可用0.25%普鲁卡因局部注射,或选用强的松龙混悬液局部浸润性封闭。中医药根据临床特征与患者兼证,可按以下4个证型进行辨证施治。

1 气郁结滞型:症见肋软骨局部隆起,有压痛或钝痛,伴纳差胸闷,肋肋胀痛,舌淡、苔薄白,脉弦。证属肝郁气滞,阻结络。治宜疏肝理气,和血通络。方选逍遥散合活血化瘀方(天津南开医院)加减,药用:柴胡、薄荷各6g,香附、香橼、郁金、当归、川芎、桃仁、红花、延胡索各10g,白芍、茯苓各12g,甘草4g。

2 血瘀停着型:症见肋肋刺痛,呈持续性剧痛,入夜更甚,肋软骨处隆起,舌质暗红,或有瘀点、瘀斑,脉沉涩。证属瘀血着滞,痹阻络。治宜活血祛瘀,通络散结。方选复元活血汤合活络效灵丹加减,药用:桃仁、红花、延胡索、炮穿山甲、天花粉、郁金各10g,当归、赤芍、丹参各10~15g,柴胡6g,炙乳香、炙没药各3~5g,丝瓜络15g,甘草5g。

3 热毒蕴结型:症见肋软骨局部肿胀,扪之隆起,热痛明显,甚则痛如火烧刀割,或伴有口苦舌干,咽喉肿痛,大便秘结,小便短赤,舌质红、苔黄或少苔,脉弦滑而大。证属火毒热结,蕴滞络。治宜清热解毒,凉血化瘀。方选银翘散合复元活血汤加减,药用:金银花15~30g,连翘、赤芍各12g,生大黄(后下)、牛蒡子、红花、桃仁、当归、炮穿山甲、延胡索、郁金各10g,川芎、甘草各6g。

4 阴虚内热型:病情迁延或素体亏虚,肋软骨处疼痛、隆起,伴有手足心热,咽干口苦,烦躁不寐,夜间患处疼痛加重,舌质红绛、苔少或无苔,脉沉细或细数。证属络久病,阴血亏虚,津不敷布,致生内热。治宜养阴清热,活血止痛。方选沙参麦冬饮合复元活血汤加减,药用:北沙参、麦冬、生地黄、白芍、当归、桃仁、红花、延胡索各10g,炮穿山甲6g,天花粉、赤芍各10~15g,银柴胡、甘草各5g。

以上各证型中,见有气虚者,酌加生黄芪;血虚者,加鸡血藤;胃纳不佳者,加厚朴、炒麦芽、神曲;肿痛明显者,酌加白芥子、牡蛎、白芷;兼有痰结者,加瓜蒌、制半夏、薤白;热毒炽盛者,酌加蒲公英、生石膏、野菊花。

[编辑:李巍]