

肝复康汤治疗非酒精性脂肪性肝炎合并糖耐量减低患者 41 例临床观察

张东军* 李宏良 蒋文秀

(南通大学附属丹阳医院感染科, 江苏省丹阳市新民西路 2 号, 212300)

* 通讯作者: iisdzydj@126.com, 13615263839

[摘要] **目的** 评价肝复康汤治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)合并糖耐量减低(IGT)的疗效。**方法** 将 82 例符合 NASH 合并 IGT 诊断标准的患者随机分为肝复康组 and 对照组各 41 例, 肝复康组用肝复康汤治疗, 对照组用益肝灵片、二甲双胍片治疗, 两组均治疗 3 个月。治疗前后分别检测患者体质指数(BMI)、腰围/臀围比(WHR)、C-反应蛋白(CRP)、空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、空腹胰岛素(FINS)、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 -谷氨酰转肽酶(GGT)]、血脂[包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]和肝脏超声积分, 并观察临床疗效。**结果** 治疗后肝复康组和对照组的总有效率分别为 80.5% 和 61.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后 BMI、CRP、FBG、2hPG、FINS、IRI、肝功能、血脂和超声积分均较治疗前不同程度的改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组治疗后比较除 BMI、FINS 无统计学差异外, 其余指标肝复康组明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 肝复康汤对 NASH 合并 IGT 患者疗效确切, 能减轻体重、降低 CRP、FBG、2hPG、FINS、IRI、血脂, 减轻脂肪肝、改善肝功能。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝炎; 糖耐量减低; 肝复康汤; 胰岛素抵抗

Clinical Observation on Ganfukang Decoction for Non-alcoholic Steatohepatitis Complicated with Impaired Glucose Tolerance: A Report of 41 Cases

ZHANG Dongjun, LI HongLiang, JIANG Wenxiu

(Danyang Hospital Affiliated to Nantong University, Danyang 212300)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect of Ganfukang Decoction (Decoction for the liver diseases) on the non-alcoholic steatohepatitis (NASH) complicated with impaired glucose tolerance (IGT). **Methods** Eighty-two patients of NASH complicated with IGT were randomized into two groups, 41 cases in each. The Ganfukang group was treated with Ganfukang Decoction and the control group with Yiganling Tablets (silibin) and metformin for 3 months in succession. Body weight index (BMI), waist-hip ratio (WHR), C-reactive protein (CRP), fasting plasma-glucose (FPG), postprandial 2h blood glucose (P2hBG), fasting insulin (FINS), liver function [including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and gamma-glutamyl transferase (GGT)], blood fat [including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] were detected and the B-type ultrasonographic image score of liver was observed before and after treatment respectively. **Results** After three-month treatment, the total effective rate of Ganfukang group and the control group was 80.5% and 61.0% respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). BMI, CRP, FPG, 2hPG, FINS, IRI, liver function, blood fat, and ultrasonography score of both groups were all improved to different degrees after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no statistical difference in the BMI and FINS of the two groups ($P > 0.05$), the between-group comparison of other indexes showed superiority of the Ganfukang group to the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Ganfukang Decoction is very effective for NASH complicated with IGT in reducing BMI, decreasing CRP, FPG, 2hPG, FINS, IRI, and blood fat, relieving the pathological condition of fatty liver, and improving the liver function.

Key Words non-alcoholic steatohepatitis (NASH); impaired glucose tolerance (IGT); Ganfukang Decoction (Decoction for the liver diseases); insulin resistance

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)合并糖耐量减低(IGT)发病与进展都比较隐匿, 往往不被患者觉察和重视, NASH 一旦发生脂肪性肝硬化, 其预后未

必优于酒精性或病毒性肝炎肝硬化^[1]; 而 IGT 则极易演变为糖尿病。我们用自拟中药肝复康汤治疗 NASH 合并 IGT 患者 41 例, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: NASH 采用中华脂肪肝病学会2007年制订的诊断标准^[2]: ①无饮酒史或饮酒折合酒精量每周 $<40\text{g}$; ②肝功能异常; ③肝脏肿大, 质韧边缘钝厚, 伴有肝区或痛或胀等消化系统症状; ④超声提示脂肪肝图像; ⑤血脂紊乱。IGT 采用2004年卫生部疾病控制司与中华医学会糖尿病学分会公布的诊断标准^[3]: 口服糖耐量实验(OGTT)中的2h血糖值(2hPG) $\geq 7.8\text{mmol/L}$ 且 $<11.1\text{mmol/L}$; 同时空腹静脉血浆葡萄糖(FBG) $<7.0\text{mmol/L}$ 。

中医诊断标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002版)^[4] NASH 的诊断标准, 本研究观察统计, 大多数患者无明显症状或症状轻微, 有症状者多表现为轻度肝区胀闷、时有隐痛不适、上腹部稍微胀满, 偶感倦怠乏力、口干口苦、大便不爽、尿黄。但有无症状或症状轻重不同, 其舌象几乎均表现为舌体胖大、齿痕, 舌苔黄腻、白腻, 脉弦细、沉细或弦滑数等。因此, 分析其基本病机证候为痰湿阻滞, 湿热蕴结, 肝郁血瘀之证。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①符合本病中、西医诊断标准; ②年龄29~73岁; ③入选前2周内未服用过或停用降酶、保肝、降血脂药物、降糖药物、糖皮质激素、避孕药和噻嗪类利尿剂等; ④自愿接受治疗并能配合进行随访及检查者。

排除标准: ①合并严重胃肠疾病、胃大部切除、结缔组织病、甲状腺疾病; ②有严重的心、肝、肾等并发症或合并有其他严重原发性疾病、精神病患者; ③妊娠或哺乳期妇女或准备受孕的育龄妇女; ④治疗期间不按时服药或中断治疗或加用可能影响血糖、血脂及肝功能药物的患者。

1.3 一般资料

82例均为2008年7月至2010年10月南通大学附属丹阳医院肝病专科门诊就诊的NASH合并IGT患者, 随机分为肝复康组和对照组, 各41例。肝复康组中男17例, 女24例; 年龄29~72岁, 平均 (37.5 ± 8.3) 岁; 病程8个月~5.1年, 平均 (2.2 ± 1.3) 年。对照组中男19例, 女22例; 年龄29~73岁, 平均 (38.3 ± 7.1) 岁; 病程7个月~5.4年, 平均 (2.2 ± 1.2) 年。两组患者的年龄、性别、病程等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

接受试验前均避开脑梗死、心肌梗死、外伤、手术等各种应激状态至少2周以上。停用能够影响血糖的各种药物至少1周以上。试验前3天保证规律饮食, 每天进食碳水化合物的量不少于150g, 试验前一天21:00点以后不再进食。

肝复康组: 给予肝复康汤治疗, 组成: 泽泻、山药、葛根各25g, 黄连8g, 丹参15g, 三七3g, 黄芪15g, 虎杖12g, 柴胡12g, 黄芩10g, 茵陈10g, 甘草6g等, 每日1剂, 用自动中药煎煮机制成煎剂200ml, 早晚各1次, 每次口服100ml。对照组: 口服益肝灵片(江苏中兴药业有限公司, 国药准字Z320200090, 每片38.5mg)及二甲双胍片(江苏鹏鹞药业有限公司, 国药准字Z20055785, 每片250mg)每次各2片, 每日3次。服药期间停用其他药物。

两组患者均连续服药3个月。

2.2 观察指标和方法

每月记录患者症状和体征的变化、并且测量体重、身高、腰围及臀围, 分别计算体质指数(BMI)和腰围/臀围比(WHR)。

治疗前后分别检测FBG、2hPG、胰岛素(FINS)、C-反应蛋白(CRP)、血脂[包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、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 -谷氨酰转肽酶(GGT)]。CRP采用速率散射比浊法, 仪器为美国德灵公司BN-100全自动特定蛋白分析仪及其配套试剂; 其余采用美国杜邦Rx1全自动生化分析仪检测。

治疗前后作肝脏超声检查, 观察肝脏形态、轮廓、肝实质回声、远场回声、出肝表面回声线、肝内管状结构、肝内强回声结节等7项指标, 并采用量化积分法^[5]进行统计评估。依据稳态模式评估法, 计算胰岛素抵抗指数($\text{HOMA-IR} = \text{FBG}(\text{mmol/L}) \times \text{FINS}(\text{mU/L}) / 22.5$)

2.3 疗效评价标准

参照文献^[4]制定。临床治愈: 临床症状消失或基本消失, 证候积分下降 $\geq 95\%$, 各项实验室检查恢复正常, 肝脏超声检查恢复正常。显效: 临床症状明显改善, 证候积分下降 $\geq 70\%$ 但 $<95\%$, 超声积分至少有3项指标每项比治疗前下降 ≥ 2 分, GGT、ALT下降 $\geq 50\%$ 但 $<95\%$ 及血脂下降 $\geq 20\%$ 但 $<$

40%。有效:临床症状有所好转,证候积分下降 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$,超声积分至少有3项指标每项比治疗前下降 ≥ 1 分,GGT、ALT下降 $\geq 30\%$ 但 $<50\%$ 及血脂下降 $\geq 10\%$ 但 $<20\%$ 。无效:未达到上述标准或加重者。

中医证候积分标准:按各临床症状的轻、中、重程度分别计1、2、3分(例如肝区胀痛或刺痛偶有计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SPSS11.0软件进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间分析用 t 检验,计数资料采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

对照组41例中临床治愈6例(14.6%),显效7例(17.1%),有效12例(29.3%),无效16例(39.0%),总有效率为61.0%。肝复康组41例中临床治愈10例(24.4%),显效14例(34.1%),有效9例(22.0%),无效8例(19.5%),总有效率为80.5%,肝复康组的疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后BMI、WHR和CRP比较

表1示,两组患者BMI、CRP均比治疗前下降,

表1 两组患者治疗前后BMI、WHR、CRP比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BMI(kg/m ²)	WHR	CRP(mg/L)
肝复康组	治疗前	41	25.72 $\pm$ 2.01	0.93 $\pm$ 0.15	5.56 $\pm$ 1.55
	治疗后	41	24.12 $\pm$ 1.87 $\Delta\Delta$	0.92 $\pm$ 0.11	3.49 $\pm$ 1.61 $\Delta\Delta$ *
对照组	治疗前	41	25.59 $\pm$ 1.96	0.93 $\pm$ 0.13	5.58 $\pm$ 1.52
	治疗后	41	24.81 $\pm$ 1.76 Δ	0.92 $\pm$ 0.12	4.96 $\pm$ 1.59 Δ

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

表2 两组患者治疗前后FBG、FINS、2hPG、IRI比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	2hPG(mmol/L)	HOMA-IR
肝复康组	治疗前	41	6.25 $\pm$ 0.58	22.97 $\pm$ 8.09	9.16 $\pm$ 0.59	5.83 $\pm$ 1.30
	治疗后	41	5.51 $\pm$ 0.32 $\Delta\Delta$ *	18.79 $\pm$ 4.74 $\Delta\Delta$	8.11 $\pm$ 0.76 $\Delta\Delta$ *	4.60 $\pm$ 1.19 $\Delta\Delta$ *
对照组	治疗前	41	6.27 $\pm$ 0.63	22.95 $\pm$ 9.15	9.12 $\pm$ 0.63	5.82 $\pm$ 1.28
	治疗后	41	5.87 $\pm$ 0.39 $\Delta\Delta$	20.61 $\pm$ 5.51 Δ	8.48 $\pm$ 0.82 Δ	5.13 $\pm$ 1.18 $\Delta\Delta$

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

表3 两组患者治疗前后肝功能指标比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT	AST	GGT
肝复康组	治疗前	41	116.88 $\pm$ 40.31	61.96 $\pm$ 19.36	84.95 $\pm$ 38.71
	治疗后	41	28.67 $\pm$ 17.56 $\Delta\Delta$ *	25.68 $\pm$ 17.56 Δ *	44.56 $\pm$ 22.30 $\Delta\Delta$ *
对照组	治疗前	41	115.56 $\pm$ 38.16	60.30 $\pm$ 21.04	82.28 $\pm$ 33.67
	治疗后	41	40.93 $\pm$ 19.43 Δ	33.53 $\pm$ 19.62 Δ	63.98 $\pm$ 32.77 Δ

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

差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组治疗后CRP比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。WHR两组患者虽都稍有下降,但与本组治疗前及两组治疗后比较均无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后FBG、FINS、2hPG及HOMA-IR比较

表2示,两组患者治疗后FBG、FINS、2hPG、IRI较治疗前下降明显,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者治疗后比较除FINS外,FBG、2hPG、IRI差异均有统计学意义($P<0.05$),肝复康组优于对照组。

3.4 两组患者治疗前后肝功能指标比较

表3示,两组患者肝功能各项指标与治疗前比较均显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗后AST、ALT、GGT比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。肝复康组优于对照组。

3.5 两组患者治疗前后血脂比较

表4示,两组患者治疗后TC、TG、LDL-C均显著下降,而HDL-C明显升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗后TC、TG、HDL-C、LDL-C比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),肝复康组优于对照组。

3.6 两组患者治疗前后肝脏超声积分比较

治疗结束后,超声积分对照组由治疗前的(11.31 $\pm$ 2.96)分下降为治疗后的(8.65 $\pm$ 2.17)分,肝复康组则由治疗前的(11.43 $\pm$ 3.01)分下降为治疗后的(7.47 $\pm$ 2.38)分,两组治疗后与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.01$),两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.7 不良反应

两组患者均未发生不良反应。

表4 两组患者治疗前后血脂比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C
肝复康组	治疗前	41	6.16±1.28	2.87±0.67	0.88±0.15	3.19±1.27
	治疗后	41	4.93±1.35 Δ^*	1.74±0.51 Δ^{**}	1.91±0.37 Δ^{**}	2.04±0.38 Δ^{**}
对照组	治疗前	41	6.15±1.31	2.84±0.83	0.88±0.86	3.18±1.30
	治疗后	41	5.48±1.18 Δ	2.08±0.71 Δ	1.51±0.46 Δ	2.57±0.41 Δ

注:与治疗前比较, $\Delta P<0.01$;肝复康组与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

4 讨论

流行病学资料显示,NASH合并IGT的发生率,大大高于非酒精性脂肪性肝病^[6],且与代谢综合征(MS)密切相随,都是以胰岛素抵抗(IR)为中心环节的MS不同的组分,伴IGT或糖尿病者,肝纤维化的发生率则增加7倍。

中医学根据其临床表现,可归属于“肝癖”、“胁痛”、“积聚”等范畴^[7],脂肪肝属于痰湿、气滞、血瘀、食浊等因素交互作用而成,与肝失疏泄、脾失健运等病机有关。IGT者多为长期过食肥甘,醇酒厚味,致脾胃运化失常,日久生湿、生痰,化热伤阴,痰、湿、热诸邪又使脾气更虚,从而发病。这两种病既有一些各自的特点,但又有不少相同病机,从它们主要的相同的病机切入,往往能收到事半功倍的疗效,针对NASH合并IGT各种不同且相互交杂结合的因素和病机配方,有望达到“治未病”和“既病防变”的最佳疗效,究其病理产物,不外痰、瘀、湿、瘀、热、浊、滞。其中痰、湿、瘀贯穿于本病的始终。陈理书等^[8]提出多向调节,综合施治为治疗要领。我们自拟肝复康汤以化痰祛湿、健脾益气、活血化瘀、疏肝解郁、降脂化浊为主,辅以清热解毒、利胆降酶等多种综合疗法进行异病同治。方中泽泻健脾利湿、化痰消脂、清热泻火、淡渗利水,使浊邪从小便排出,切中本病湿痰郁积的病机;山药补脾养胃、健脾养阴、补肝益肾,有“能滋阴又能利湿,能润燥也能收涩”之双重作用;葛根发表解肌、升阳透疹、解热生津,使得脾升胃降,各司其职与脾胃功能的改善密切相关,重用泽泻、山药、葛根以加强化痰祛湿、补脾养胃、健脾养阴、生津止渴、补肝益肾之功效。黄连主清胃火,兼及三焦火热之邪,苦降以导火热下行,寒能清热以坚阴,以消除致病之源,意在降火存阴,使之热清津生而渴止;丹参、三七活血化瘀以助理气之功,活血通络以疏肝经之瘀,散肝中之积,行滞以除痰;黄芪甘温补中,提升脾气,推动枢机,助脾散精;虎杖活血祛瘀、清热解毒、利湿消渴;柴胡为肝科要药,可疏肝理

气,行气活血,解郁止痛,升阳举气;黄芩、茵陈清热燥湿泻火,疏肝清胆,理气柔肝,利胆降酶;柴胡、黄芩、茵陈引诸药直达病所;甘草健脾益气,清热解毒,缓急止痛,调和诸药。诸药合用,使肝木条达,脾土健运,气机宣通,血脉畅行,痰瘀湿得除,脂消浊化,热清毒解则其病可除。

本研究结果表明,肝复康汤治疗NASH合并IGT,不但能缓解以致消除胰岛素抵抗、减少体质量、降低血糖、血脂和CRP,而且还能减轻脂肪肝及其炎症,改善肝功能,其总有效率为80.5%,明显优于对照组。这与现代医学的综合治疗原则^[2]:缓解胰岛素抵抗、降糖、减肥、调脂、抗凝、抗炎、抗氧化、保肝、利胆降酶等一致。

参考文献

[1]Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C[J]. Hepatology, 2006, 43(4):682—689.

[2]中华医学会肝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[J].实用肝病杂志,2007,10(1):1—3.

[3]卫生部疾病控制司,中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病防治指南[J].中国慢性病预防与控制,2004,12(6):283—285.

[4]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,2002:85—89.

[5]何东仪,胡义扬,刘平.健脾活血方治疗脂肪肝的临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2001,9(1):35—37.

[6]范建高.代谢综合征与脂肪肝[J].国外医学内分泌学分册,2002,22(9):273—275.

[7]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.

[8]陈理书,周琴花,陆瑾,等.多向调节治疗脂肪肝的临床观察[J].中华中医药杂志,2005,20(2):433—434.