

当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性单纯性脂肪肝患者 113 例临床研究

李朝敏¹ 龚 枚¹ 李明权^{1*} 夏 庆² 陈远平³

(1. 成都中医药大学附属医院内分泌科, 四川省成都市金牛区十二桥路 39 号, 610072;

2. 四川大学华西医院; 3. 广西中医学院第一附属医院)

* 通讯作者: lmq863@126.com, (028)87783532

[摘要] 目的 评价当飞利肝宁胶囊治疗湿热内蕴型非酒精性单纯性脂肪肝的有效性和安全性。方法 选择非酒精性单纯性脂肪肝湿热内蕴证患者 230 例, 符合全分析集(full analysis set, FAS)患者 227 例, 其中当飞利肝宁胶囊组(试验组)113 例, 安慰剂组(对照组)114 例, 疗程均为 12 周, 以治疗后肝/脾 CT 比值变化、肝/脾 CT 比值复常率以及中医证候评价有效性, 以不良反应、实验室检查及心电图评价安全性。结果 两组治疗后肝/脾 CT 值较治疗前差异有统计学意义($P < 0.01$), 两组治疗后比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。试验组肝/脾 CT 比值复常率为 47.79% (54/113), 优于对照组的 22.81% (26/114), 组间比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。试验组总有效率为 76.11%, 对照组为 55.26%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组治疗后脘腹痞闷、口干口苦评分较治疗前降低($P < 0.01$); 并且试验组治疗后明显低于对照组($P < 0.01$)。试验组治疗后丙氨酸氨基转移酶(ALT)较治疗前降低($P < 0.01$), 对照组 ALT 较治疗前也有降低但差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后两组患者其他肝功能及血脂指标较治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 当飞利肝宁胶囊对非酒精性单纯性脂肪肝湿热内蕴证患者有较好的治疗作用, 临床应用安全。

[关键词] 当飞利肝宁胶囊; 非酒精性单纯性脂肪肝; 湿热内蕴证; 临床疗效

Clinical Study on Dangfei Liganning Capsule for Nonalcoholic Simple Fatty Liver Disease: a Report on 113 Cases

LI Chaomin¹, GONG Mei¹, LI Mingquan¹, XIA Qing², CHEN Yuanping³

(1. The Affiliated Hospital of Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610072; 2. Huaxi Hospital, Sichuan University; 3. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect and safety of Dangfei Liganning Capsule [Capsule of Dangyao (*Swertia sinensis*) and Shuifeiji (*Silybum marianum*) for the liver diseases] in the treatment of nonalcoholic simple fatty liver disease with the damp-heat retention syndrome in TCM. **Methods** A multicentric, randomized, double-blind, placebo parallel controlled trial was conducted in the treatment of nonalcoholic simple fatty liver disease. Totally 230 patients accorded with the standards of diagnosis of nonalcoholic simple fatty liver disease and damp-heat retention syndrome in TCM were included, of which, 227 were of full analysis set (FAS), and were randomized into Dangfei Liganning Capsule group (trial, 113 cases) and placebo group (control, 114 cases). The course of treatment was of 12 weeks. The effect was evaluated with the changes in the liver/spleen CT ratio, liver/spleen CT recovery ratio, and improvement of TCM symptoms, while the safety was assessed with the adverse events, laboratory examination, and changes in ECG. **Results** After treatment, the liver/spleen CT ratio of both groups was significantly different from that before treatment ($P < 0.01$), and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). In the trial group, the liver/spleen CT recovery rate was 47.79% (54/113 cases), while that of controlled group was 22.81% (26/114 cases). The difference between groups was statistically significant ($P < 0.01$). The total effective rate of the trial group and the control group was 76.11% and 55.26% respectively, the difference was significant ($P < 0.01$). The epigastric distention and fullness and dry mouth and bitter taste of both groups after treatment were significantly alleviated, being significantly different from those of before treatment ($P < 0.01$). The difference in the between-group comparison after treatment was statistically significant ($P < 0.01$), the trial group was superior to the control group. The ALT decrease of the trial group after treatment was statistically significant ($P < 0.01$), the ALT decrease of the control group was not statistically significant ($P > 0.05$), and the difference between groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Dangfei Liganning Capsule is effective and safe in the treatment of nonalcoholic simple fatty liver disease with the damp-heat retention syndrome in TCM.

Keywords Dangfei Liganning Capsule [Capsule of Dangyao (*Swertia sinensis*) and Shuifeiji (*Silybum marianum*) for the liver diseases]; nonalcoholic simple fatty liver disease; damp-heat retention syndrome

近年来,非酒精性脂肪肝增长迅速且呈低龄化发病趋势,积极干预和治疗具有重要的意义。当飞利肝宁胶囊是由当药的提取物与水飞蓟提取物组成,具有清利湿热、益肝退黄之功,用于湿热郁蒸而致的黄疸,如急性黄疸型肝炎、慢性肝炎而见湿热证候者。临床研究表明,对慢性乙型肝炎有明显改善作用^[1]。根据国家食品药品监督管理局 2007L02185 批文的要求,开展了当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性脂肪肝湿热内蕴证的临床研究,报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

非酒精性单纯性脂肪肝的诊断标准参照中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会 2006 年 2 月修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[2]制定。

中医辨证标准参照《中医内科学》^[3]中胁痛湿热内蕴型制定。主症:脘腹痞闷,口干口苦。次症:右胁胀痛或不适,身重困倦,恶心,大便秘结,小便黄。舌脉:舌质红,舌苔黄腻,脉滑数。以上主症必备,加上次症 2 项,结合舌脉,即可辨证为湿热内蕴证。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合西医非酒精性单纯性脂肪肝诊断标准;②符合湿热内蕴证辨证标准;③血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常或不超过正常上限的 2 倍;④年龄 18~65 岁;⑤患者知情同意。

排除标准:①合并非酒精性脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化、糖尿病;②正在使用肝素、甲状腺素治疗药和其他影响血脂代谢药物的患者;③妊娠或哺乳期妇女;④过敏体质或对本药过敏者;⑤合并心、脑、肾等重要脏器严重器质性疾病及造血系统严重原发性疾病,精神病患者。

1.3 一般资料

病例来自 2007 年 9 月至 2009 年 12 月成都中医药大学附属医院、四川大学华西医院和广西中医学院第一附属医院门诊。本试验共入选 230 例,其中剔除 3 例,剔除率 1.3%,脱落 16 例,脱落率 6.96%。符合全分析集(full analysis set, FAS) 227 例,当飞利肝宁胶囊组(试验组)113 例,安慰剂组(对照组)114 例。试验组中男 77 例,女 36 例;年龄 26~65 岁,平均(45.5±11.8)岁;病程 1~238 个月,平均(34.78±34.86)个月;肝/脾 CT 比值(0.80±0.20);中医症状评分(11.55±2.73)分。对照组中男 73 例,女 41 例,年龄 26~65 岁,平均(46.7±

10.8)岁;病程 0.4~124 个月,平均(32.10±28.60)个月;肝/脾 CT 比值(0.79±0.17);中医症状评分(12.06±2.88)分。两组患者治疗前一般资料比较,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

试验组:给予当飞利肝宁胶囊(四川美大康药业股份有限公司生产,批号 070906,每粒 0.25g)口服,每次 4 粒,每日 3 次,疗程 12 周。

对照组:给予当飞利肝宁胶囊模拟剂(组成:淀粉、糊精,四川美大康药业股份有限公司制备,批号 070907,每粒 0.25g)口服,每次 4 粒,每日 3 次,疗程 12 周。

合并用药规定:除试验用药外,观察期间禁止使用保肝降酶中药及其他治疗非酒精性单纯性脂肪肝的中药和西药。

2.2 观察指标和方法

疗效性指标:①肝/脾 CT 比值,治疗前、治疗结束后各检测 1 次,并计算治疗后肝/脾 CT 比值复常率;②中医湿热内蕴证症状评分,参照《中药新药临床研究指导原则》^[3],主症按轻重程度分别计 2、4、6 分,次症按轻重程度分别计 1、2、3 分;③肝功能:ALT、门冬氨酸氨基转移酶(AST)治疗前及治疗后各检测 1 次;④血脂: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)治疗前及治疗结束后各检测 1 次。

安全性指标:①血、尿、大便常规检查;②肾功能:尿素氮(BUN)、肌酐(Cr);③心电图检查;④肝功能(ALT、AST);⑤观察不良反应的临床症状、体征、实验室检查及严重程度。记录处理过程及方法,以客观评价其安全性。以上指标于治疗前及治疗后各检测 1 次。

2.3 中医证候疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定。①临床痊愈:治疗后中医症状积分较治疗前减少 $\geq 90\%$ 。②显效:治疗后中医症状积分较治疗前减少 $\geq 70\%$ 但 $<90\%$ 。③有效:治疗后中医症状积分较治疗前减少 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$ 。④无效:治疗后中医症状积分较治疗前减少 $<30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SAS 8.1 软件进行统计分析,计量指标以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布者用 t 检

验,不符合正态分布者用 Wilcoxon 秩和检验。分类计数指标的比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验;等级计数指标的组内治疗前后比较用符号秩和检验,等级计数指标的比较用 Wilcoxon 秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后肝/脾 CT 比值的比较

表 1 示,两组治疗后肝/脾 CT 值较治疗前差异有统计学意义($P<0.01$),两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后肝/脾 CT 比值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	肝/脾 CT 比值
试验组	治疗前	113	0.80±0.20
	治疗后	113	0.97±0.25* Δ
对照组	治疗前	114	0.79±0.17
	治疗后	114	0.84±0.25*

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

表 2 两组患者中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效
试验组	113	11(9.73)	23(20.35)	52(46.02)	27(23.89)
对照组	114	3(2.63)	15(13.16)	45(39.47)	51(44.74)

表 3 两组患者主要症状治疗前后计分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	脘腹痞闷	口干口苦
试验组	治疗前	113	3.04±1.10	3.43±1.37
	治疗后	113	1.59±1.16* Δ	1.64±1.44* Δ
对照组	治疗前	114	3.15±1.09	3.42±1.42
	治疗后	114	2.29±1.28*	2.14±1.34*

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

表 4 两组患者治疗前后 ALT、AST 水平比较(U/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ALT	AST
试验组	治疗前	40.2±25.8(109)	31.1±17.1(109)
	治疗后	33.2±21.9(109)*	26.2±9.8(109)
对照组	治疗前	37.9±21.4(113)	28.9±11.1(112)
	治疗后	32.4±22.8(113)	27.6±10.1(112)

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$

表 5 两组患者治疗前后 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
试验组	治疗前	113	5.02±0.82(107)	2.20±1.72(106)	2.94±0.76(103)	1.25±0.27(99)
	治疗后	113	4.89±0.79(107)	1.98±1.66(106)	2.87±0.72(103)	1.37±0.62(99)
对照组	治疗前	114	4.98±0.83(113)	2.34±1.82(112)	2.92±0.63(102)	1.35±0.61(107)
	治疗后	114	4.81±0.83(113)	1.87±1.63(112)	2.78±0.73(102)	1.36±0.42(107)

注:括号内为例数

3.2 两组患者治疗后肝/脾 CT 比值复常率比较

试验组肝/脾 CT 比值复常率为 47.79%(54/113),优于对照组的 22.81%(26/114),两组间比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。

3.3 两组患者中医证候疗效比较

表 2 示,试验组愈显率为 30.08%,总有效率为 76.11%。对照组愈显率为 15.79%,总有效率为 55.26%,两组间比较差异具有统计学意义($P<0.01$),试验组优于对照组。

3.4 两组患者治疗前后主要症状评分比较

表 3 示,两组治疗后脘腹痞闷、口干口苦均明显减轻,较治疗前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($P<0.01$),试验组优于对照组。

3.5 两组患者治疗前后肝功能、血脂指标比较

表 4、表 5 示,试验组治疗后 ALT 较治疗前降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),对照组 ALT 较治疗前也有降低但差异无统计学意义($P>0.05$),组间比较差异具有统计学意义($P<0.01$);治疗后两组 AST 均有降低但与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),组间比较差异也无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后 TC、TG、LDL-C 均有降低,HDL-C 升高,两组组内比较差异无统计学意义($P>0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.6 安全性分析

试验前后进行了血、尿、大便常规,肝肾功能及心电图检查,未发现与试验药物有关的异常改变。试验过程中试验组未发现不良反应。

4 讨论

非酒精性单纯性脂肪肝属于中医学“积聚”、“胁痛”、“黄疸”等范畴。多因饮食不节、过食肥甘厚味,湿热之邪蕴结中焦,或感受湿热疫毒,伤及脾胃,运化失职,湿久化热,湿热瘀结于肝而成,症见胸胁胀痛,口苦咽燥,呃逆腹胀,纳差,心烦不寐,小便短赤,

大便秘结或溏垢,舌红苔黄腻,脉滑数。治宜清热利湿,健脾助运。中医药治疗脂肪肝的理论得到了现代药理印证,同时中医辨证施治,针对性强,效果好,脂肪肝完全可以得到改善^[5]。

当飞利肝宁胶囊的主要成分为当药苷、当药苦苷、龙胆碱、齐墩果酸、水飞蓟素等,具有清热解毒、化湿利胆的作用。药理研究表明,其主要成分水飞蓟素为肝细胞膜保护剂,具有促进肝细胞修复,清除体内氧自由基,对抗脂质过氧化及抗肝纤维化的作用^[6]。水飞蓟素通过增强胰腺的抗氧化酶性、促进胰岛 B 细胞功能的恢复,从而增强胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗。水飞蓟素可能通过调节 PPAR- α 及其下游基因的表达水平,促进脂肪酸的氧化、酮体合成和降低血糖,调节脂质的摄取和贮存,从而改善肝脏脂肪沉积,降低肝脏游离脂肪酸水平,从而改善胰岛素抵抗。同时,水飞蓟素可抑制 PPAR γ 、脂联素及其受体 mRNA 水平的下降,同时抑制抵抗素 mRNA 表达水平的增加,从而增加葡萄糖利用,提高胰岛素的敏感性。齐墩果酸能促进肝细胞再生,并能提高谷胱甘肽含量而抑制肝细胞脂质过氧化反应,从而抗肝损伤。齐墩果酸可作为 PPAR γ 激动剂,刺激 PPAR γ 的表达,进而刺激糖和脂类代谢相关基因的进一步表达,扩大了胰岛素受体的反应,降低血糖浓度。同时,齐墩果酸也通过改善肝脏中 Bax 和 Bcl-2 蛋白的表达,恢复肝细胞的正常的糖、脂代谢功能,避免糖尿病并发症的发生。动物实验显示,当飞利肝宁胶囊可降低高脂血症脂肪肝大鼠

血清 ALT、TG 及 TC 水平,减轻肝细胞脂肪变性及肝脏炎症反应^[7]。

研究表明,当飞利肝宁胶囊具有明显升高非酒精性单纯性脂肪肝患者肝/脾 CT 比值,提高肝/脾 CT 比值复常率,能有效改善脂肪肝患者的主要临床症状,并提高中医证候疗效。其作用可能是通过减轻肝细胞游离脂肪酸、抑制炎症因子和保护肝细胞线粒体功能而改善胰岛素抵抗。当飞利肝宁胶囊用于预防和治疗非酒精性单纯性脂肪肝疗效显著,无明显不良反应,具有较好的临床应用价值。

参考文献

[1]梁重峰.当飞利肝宁胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 75 例[J].中医杂志,2011,52(16):1421-1422

[2]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[J].中华肝病杂志,2006,14(3):161.

[3]王永炎.中医内科学[M].上海:上海科学技术出版社,1997:215-221.

[4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国中医药出版社,2002:14-31,366.

[5]陈姝娴,应爱兰.辨证分型治疗脂肪肝探识[J].实用中医内科杂志,2006,20(4):384.

[6]鄧敏,姚嘉茵,鲁义,等.水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝病的实验研究[J].新医学,2010,41(10):647-652.

[7]黄欣,张哲永.当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病 32 例临床观察[J].中医杂志,2007,48(6):524-525.

(收稿日期:2011-06-22;修回日期:2011-09-30)

[编辑:叶晨]

读者·作者·编者

常用中药规范名称

按照科技期刊编辑相关规范,学术论文中出现的中药应使用《中华人民共和国药典》(以下简称《药典》)规定的规范名称。部分常用中药的常用名称与《药典》规范名称存在一定的差异,以下列举部分常用中药名称对照,供广大读者、作者参考。

部分常用中药常用名称与《药典》规范名称对照表

常用名称	《药典》名称	常用名称	《药典》名称	常用名称	《药典》名称	常用名称	《药典》名称
地鳖虫	土鳖虫(虻虫)	草决明	决明子	红枣	大枣	麦门冬	麦冬
山萸肉	山茱萸	白芥子	芥子	天门冬	天冬	仙灵脾	淫羊藿
杏仁	苦杏仁	丹皮	牡丹皮	麻仁	火麻仁	石葶	石韦
龟版(板)	龟甲	龟版(板)胶	龟甲胶	菖蒲	石菖蒲	双花	金银花
龙胆草	龙胆	萆拔	萆薢	龙眼	龙眼肉	七叶一枝药	重楼
白菝	白及	胆星	胆南星	扁豆	白扁豆	旋复花	旋覆花
瓜蒌仁	瓜蒌子	苏子	紫苏子	元明粉	玄明粉	薏米(仁)	薏苡仁
生地	地黄	苏梗	紫苏梗	肉蔻	肉豆蔻	旱莲草	墨旱莲
熟地	熟地黄	苏叶	紫苏叶				