

化痰利湿活血方加减治疗非酒精性脂肪性肝炎患者 96 例临床观察

赵文霞¹ 刘全忠² 刘君颖² 冀爱英² 马素平^{2*}

(1. 南京中医药大学 2009 级博士研究生, 江苏省南京市仙林大道 138 号, 210046;

2. 河南中医学院第一附属医院消化科)

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(2007BAI20B095)

* 通讯作者: masuping@163.com, 13523526616

[摘要] 目的 观察化痰利湿活血方加减对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肝/脾 CT 值的影响。方法 共收集 4 个中心的 NASH 患者 194 例, 随机分为治疗组 96 例和对照组 98 例, 治疗组给予基本方化痰利湿活血方颗粒剂加兼证方颗粒剂, 每日 1 剂。对照组给予多烯磷脂酰胆碱(易善复)胶囊, 每次 456mg, 每日 3 次, 两组均连续治疗 3 个月。观察两组患者治疗前及治疗 90 天、180 天 ALT 水平、肝/脾 CT 值的变化。结果 两组治疗 90 天、180 天 ALT 水平均明显低于本组治疗前, 肝/脾 CT 值明显高于本组治疗前($P < 0.05$)。治疗第 90 天、180 天治疗组 ALT 水平明显低于对照组, 肝/脾 CT 值明显高于对照组($P < 0.05$)。结论 化痰利湿活血方加减可降低 NASH 患者 ALT 水平及提高肝/脾 CT 值, 从而达到治疗 NASH 的目的。

[关键词] 中医优化治疗方案; 非酒精性脂肪性肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 肝/脾 CT 值

Clinical Observation of Huatan Lishi Houxue Formula for 96 Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis

ZHAO Wenxia¹, LIU Quanzhong², LIU Junying², JI Aiyong², MA Suping²

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province 210046; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Huatan Lishi Houxue Formula (formula to transform phlegm, disinhibit dampness and quicken the blood) on alanine aminotransferase (ALT) and the ratio of the liver and the spleen CT values in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods** Totally 202 NASH patients from 4 centers were randomized into treatment group of 96 cases and the control group of 98 cases. The treatment group was given modified Huatan Lishi Houxue Formula, one dosage daily. The control group was given polyene phosphatidylcholine (Essentiale) capsule, 456mg each time, three times daily. The treatment course lasted for 3 months. The levels of ALT and the ratios of the liver and the spleen CT values were observed pretreatment and on the 90th and 180th day of the treatment. **Results** The levels of ALT were significantly decreased and the ratios of the liver and the spleen CT values were significantly increased in both groups after 90 and 180 days of treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huatan Lishi Houxue Formula is effective for NASH. It could significantly decrease the level of ALT and increase the ratio of the liver and the spleen CT values. **Keywords** optimized Chinese medication; non-alcoholic steatohepatitis; alanine aminotransferase; ratio of the liver and the spleen CT values

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤。已成为我国发达地区和富裕阶层慢性肝病的首要病因^[1]。普通成人 NAFLD 的患病率为 20%~33%, 其中 10%~30% 为非酒精性脂肪性肝炎(NASH), 后者 10 年内肝硬化发生率为 15%~25%, 而脂肪性肝硬化患者发生原发性肝癌、肝功能衰竭和移植肝复发的概率为 30%~40%^[2]。丙氨酸氨基转移酶(ALT)常被用于 NASH 的病情及疗效评估, 是一个能较好反映肝脏炎症或损伤的

血清学指标^[3], 肝/脾 CT 值是诊断 NASH 严重程度的重要定量指标, 能较准确地反映治疗前后数值的变化。因此, 本研究着重观察了中医优化治疗方案对 NASH 患者 ALT 和肝/脾 CT 值的影响, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

NASH 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 年制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[4]。中医痰湿瘀阻证诊

断标准参照《中医临床诊疗术语》^[5]、《中药新药临床研究指导原则》^[6]及《中医内科学》^[7]制定。

1.2 纳入标准

符合以上诊断及辨证标准;年龄 18~65 岁;无心、脑、肾等其他严重疾病者;在纳入观察 4 周前已停用或未服用过治疗 NASH 的其他药物;签署知情同意书者。

1.3 排除标准

合并自身免疫性肝炎、药物性肝损伤、慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、慢性重型肝炎患者;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质或已知对本品种处方药过敏者;最近 3 个月内参加其他药物临床试验者。

1.4 一般资料

194 例研究病例来自 2007 年 9 月至 2010 年 12 月河南中医学院第一附属医院、中山大学附属第五医院、陕西中医学院附属医院、湖北省中医院 4 个中心,数据管理由江苏省中医院临床研究中心负责。将 194 例患者按照中央随机(4 个中心均通过登陆南京中医药大学附属医院临床研究数据采集与管理信息系统申请入组序号)分为治疗组 96 例,对照组 98 例。治疗组中男 78 例,女 18 例;平均年龄(41.46±10.20)岁;平均病程(3.54±2.95)年;平均体重指数(27.04±3.00)。对照组中男 84 例,女 14 例;平均年龄(38.47±10.72)岁;平均病程(3.46±2.32)年;平均体重指数(26.57±2.97)。两组患者基线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

在本课题组制定的饮食、运动治疗方案基础上,治疗组给予基本方化痰利湿活血方(泽泻 15g、决明子 10g、丹参 15g、山楂 15g、柴胡 6g 等),并根据兼证加用脾虚湿盛方(党参 15g、薏苡仁 30g 等)、肝胆湿热方(茵陈 15g、荷叶 10g 等)、肝肾阴虚方(枸杞子 15g、怀牛膝 10g 等)等相应颗粒剂。每日 1 剂,分两次口服。所有颗粒剂均由江阴天江药业有限公司生产,药物一次购进后加工单药分包,批号:0902413-20。对照组给予多烯磷脂酰胆碱(易善复)胶囊[赛诺菲安万特(北京)制药有限公司生产,批号:D9102],每次 456mg,每日 3 次。两组患者均连续治疗 3 个月。

2.2 观察指标

治疗前及治疗后 90 天、180 天各检测 1 次 ALT (使用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪)治疗

前及治疗后第 90 天、180 天各检测 1 次肝/脾 CT 值(使用德国西门子 Somatom Esprit 螺旋 CT 扫描机);血、尿、便常规及肾功能、心电图等安全性检查项目治疗前及治疗后各查 1 次。

2.3 统计学方法

数据分析均采用 SAS 9.2 统计软件进行。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 ALT 水平及肝/脾 CT 值比较

表 1 示,两组患者治疗前 ALT 水平及肝/脾 CT 值比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗 90 天、180 天 ALT 水平均明显低于治疗前,肝/脾 CT 值明显高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 90 天、180 天治疗组 ALT 水平明显低于对照组,肝/脾 CT 值明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

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

组别	时间	例数	ALT(U/L)	肝/脾 CT 值
治疗组	治疗前	96	85.85±37.72	0.70±0.21
	治疗 90 天	96	45.04±25.47*△	0.87±0.19*△
	治疗 180 天	96	35.52±18.24*△	0.98±0.19*△
对照组	治疗前	98	85.33±36.39	0.66±0.25
	治疗 90 天	98	61.74±37.74*	0.77±0.20*
	治疗 180 天	98	53.91±41.39*	0.80±0.22*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同时间点比较,△ $P<0.05$

3.2 安全性观察

两组患者治疗前后血、尿、便常规,心电图、肾功能等安全性指标均在正常范围,无不良反应及不良事件发生。

4 讨论

NASH 是 NAFLD 发病的重要环节,也是造成肝硬化、原发性肝癌、肝功能衰竭的关键所在。ALT 水平与肝脏炎症程度成正相关,越早降低 NASH 患者的 ALT 水平,肝脏炎症改善的越快,NASH 进展为肝硬化的危险性就越小。然而单纯使用保肝降酶药物并不能有效控制 NASH 的 ALT 水平,很多患者在停药后就出现反弹,这可能与其复杂的发生机制有关^[8]。CT 具有操作简便、测量数值客观准确、可定量等优点,肝/脾 CT 值既是临床诊断脂肪性肝病的主要指标,也是用于评估 NASH 严重分级的重要标准^[9]。治疗 NASH 较为有效的

方法是改变不良饮食习惯、适当运动配合药物治疗,从而达到治疗 NASH 的目的^[10]。

NAFLD 属中医学“肝癖”、“积证”等范畴,以痰、湿、瘀痹阻肝络为主要病机,病位在肝,与中焦脾胃运化失职相关,中焦脾胃功能的强弱与先天禀赋和体质因素密切相关。调查发现,气虚质和痰湿质是 NAFLD 发病的主要体质类型^[11],相关动物实验表明化痰泻浊、疏肝健脾对降低肝匀浆游离脂肪酸、甘油三酯等脂质在肝脏中沉积方面效果显著^[12]。本研究方案是在前期研究基础上,通过本行业 23 名国内专家进行 10 次优化讨论,经国家中医药管理局“十一五”科技支撑计划办公室批准制订的。方案以化痰利湿活血药物作为治疗 NASH 的基本方,结合临床症状选择兼证方。结果显示,采用中医优化治疗方案能显著降低 NASH 患者的 ALT 水平,使 NASH 患者的肝/脾 CT 值的平均值由 0.7 升高至接近 1.0,使大多数患者的脂肪肝从重度转为轻度甚至正常,明显优于对照组。

本方案药物价格便宜,易于操作,已在两家市级中医院应用,均取得较好疗效。但由于受研究时间限制,本研究治疗周期和随访时间均较短,在以后的研究中,需要进一步延长治疗和随访观察时间,扩大样本量,以获得更高质量的循证医学研究证据。

参考文献

[1] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1):204-210.

(上接第 1015 页)

[12] Lambert J, Lipkovich I. A Macro For Getting More Out Of Your ROC Curve[C]. San Antonio: SAS Global Forum, 2008:1-11.

[13] Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry[J]. CMAJ, 2000, 162(9):1289-1294.

[14] Reginster JY, Ben Sedrine W, Viethel P, et al. Validation of OSIRIS, a prescreening tool for the identification of women with an increased risk of osteoporosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2004, 18(1):3-8.

[15] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4):385-397.

[16] Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX)[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4):429-435.

[17] 徐蓓. WHO 推荐骨折风险评估新方法 (FRAX)——临

[2] Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(8): 883-889.

[3] Suzuki A, Lymp J, Sauver JS, et al. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Liver Int, 2006, 26(10): 1209-1216.

[4] 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):161-163.

[5] 国家中医药管理局. 中医临床诊疗术语·证候部分[M]. 1997:29-33.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:134-151.

[7] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003:270-277.

[8] 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 469-474.

[9] Zeng MD, Fan JG, Lu LG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases[J]. J Dig Dis, 2008, 9(2):108-112.

[10] 范建高, 贾继东. 脂肪性肝病诊疗进展[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:33.

[11] 赵文霞, 段荣章, 刘君颖. 1163 例非酒精性脂肪性肝病患者的体质类型分布特点及其与体重指数、血脂及肝功能酶学的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1269-1271.

[12] 赵文霞, 张永艳, 李建国, 等. 化痰祛浊方、疏肝健脾方抗大鼠脂肪肝模型作用机制的比较研究[J]. 中国医药学报, 2004, 19(2):121-122.

(收稿日期:2011-10-20;修回日期:2011-12-26)

[编辑:崔京艳]

床决策的捷径[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2008, 1(1):3-8.

[18] Body JJ, Moreau M, Bergmann P, et al. Absolute risk fracture prediction by risk factors validation and survey of osteoporosis in a Brussels cohort followed during 10 years (FRISBEE study)[J]. Rev Med Brux, 2008, 29(4):289-293.

[19] Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women[J]. Osteoporos Int, 2009, 20(7):1131-1140.

[20] 姜小鹰, 杨金秋, 胡蓉芳. 原发性骨质疏松症高危人群筛选工具的建立及应用效果评价[J]. 国际护理学杂志, 2006, 25(5):353-357.

[21] 宋亦军, 徐蓓, 张淑兰, 等. 绝经后妇女骨质疏松风险简易筛选方法[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(6):571-575.

[22] 张菊英, 吴涛, 杨定焯, 等. 中国大陆地区妇女骨质疏松筛选工具探讨[J]. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21(1):86-89.

(收稿日期:2011-10-03;修回日期:2011-11-14)

[编辑:崔京艳]