

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.08.010

临床研究

清热化湿方治疗慢性乙型肝炎及非酒精性脂肪性肝病湿热证的多中心随机双盲安慰剂对照试验

赵超群^{1,2}, 蔡虹³, 陈高峰^{1,2}, 陈龙², 朱会明⁴, 王成宝⁵, 周亮⁶, 张如棉³, 陈建杰¹, 张华^{1,2}✉

1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海市浦东新区张衡路528号, 201203; 2. 上海中医药大学肝病研究所; 3. 北京中医药大学附属厦门医院; 4. 江苏省苏州市第五人民医院; 5. 山东省临沂市人民医院; 6. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院

[摘要] **目的** 观察清热化湿方对慢性乙型肝炎(CHB)及非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)两种不同疾病相同证候(湿热证)患者的治疗效果。**方法** 采用多中心、双盲、随机对照临床试验,共纳入144例湿热证患者中CHB、NAFLD患者各72例,再将患者随机分为治疗组及对照组,每组每种疾病患者各36例。治疗组予清热化湿方颗粒剂口服,对照组予清热化湿方安慰剂颗粒剂口服,两组均每日1剂,每日2次,疗程4周。治疗前后比较两组患者中医证候积分、肝功能[包括总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)、间接胆红素(IBiL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)]、血脂[包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)]、尿酸(UA)、空腹血糖(FPG)、体重指数(BMI)的变化,并判定中医证候疗效及安全性。再进一步分析同一疾病下两组患者上述指标变化情况及中医证候疗效。**结果** 最终纳入统计分析127例患者,其中治疗组64例(NAFLD患者34例,CHB患者30例),对照组63例(NAFLD患者33例,CHB患者30例)。所有患者中治疗组中医证候疗效总有效率为84.4%,高于对照组的39.7%;CHB患者中治疗组总有效率为83.3%,高于对照组的40.0%;NAFLD患者中治疗组总有效率为85.3%,高于对照组的39.4%,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。所有患者中治疗组可明显改善小便短赤、口苦、乏力、舌苔评分与中医证候总积分($P<0.05$),且能明显降低TBiL、IBiL、ALT、ALP及BMI水平($P<0.05$)。CHB患者治疗组在改善小便短赤、口苦、乏力、舌苔评分和中医证候总积分以及BMI方面明显优于对照组($P<0.05$)。NAFLD患者治疗组在改善小便短赤、口苦、大便不爽、舌苔评分及中医证候总积分方面明显优于对照组,并能显著降低ALP及BMI水平($P<0.05$)。各组治疗前后血常规及肾功能安全性指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 清热化湿方可有效改善CHB及NAFLD两种不同疾病湿热证的中医证候及肝功能,降低体重指数,为中医“异病同治”理论的临床应用提供依据。

[关键词] 慢性乙型肝炎;非酒精性脂肪性肝病;湿热证;清热化湿方;异病同治

湿热证是诸多疾病的常见证候,由内外二因相引为病,正如薛雪在《湿热病篇》中提出:“太阴内伤,湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病湿热”。湿热之邪重浊黏滞,不易速解,病邪久羁,蒸蕴缠绵,其引起的湿热证是一种难以自行缓解的慢性炎症状态,且临床症状多变,易累及多脏器、多系统^[1-3]。因此,开展湿热证的精准治疗对于多种疾病的防治具有重要意义。慢性乙型肝炎

(chronic hepatitis B, CHB)与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是临床常见的慢性肝病。2016年全球乙肝病毒携带者约2.92亿,中国的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率为6.1%^[4],每年约65万人死于CHB相关疾病^[5]。NAFLD是与代谢功能障碍相关的肝脏疾病,中国的患病率约29.2%,与肥胖、2型糖尿病、心脑血管等疾病的发病密切相关^[6-7]。研究显示,湿热证患者在CHB及NAFLD中的占比分别为33.23%^[8]与21.9%^[9]。本研究以“异病同治”为切入点,采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验,比

基金项目:国家自然科学基金(81673849);国家科技重大专项(2017ZX09304002)

✉通讯作者:lnutcmzh@126.com,(021)20256520

较 CHB 及 NAFLD 两种疾病的湿热证患者以清热化湿方进行干预后在病及证方面变化的异同, 为“湿热证”的“异病同治”及精准治疗提供临床依据。本研究已通过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审批(批准号: 2017-557-40-001), 并在中国临床试验注册中心(www.chictr.org.cn)注册, 注册编号: ChiCTR1800017884。

1 资料

1.1 诊断及辨证标准

CHB 西医诊断标准参照中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》^[10]。NAFLD 西医诊断标准参照 2010 年中华医学会肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学会制定的《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》^[11]。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]中有关湿热证的辨证标准, 主症: 小便短赤, 口苦黏腻, 舌苔黄腻; 次症: 大便秘结或稀溏, 口干、渴不多饮, 脘闷纳呆, 恶心呕吐, 困倦乏力, 脉滑数或濡数。见主症 1 项+次症 2 项, 或见舌苔黄腻加主症或次症中任何 1 项即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合 CHB 或 NAFLD 西医诊断标准, 并符合中医辨证标准者; 2) 年龄 18~65 岁, 性别不限; 3) CHB 组患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)及总胆红素(TBil)低于正常值上限 2 倍, 未服用抗病毒药者; NAFLD 组患者 ALT 低于正常值上限 2 倍; 4) 近 1 个月未曾服用过其他降脂保肝类药物, 或停用其他药物至少 1 个月; 5) 自愿参加本研究, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并甲、丙、丁和戊型肝炎等病毒重叠感染者; 2) 合并严重心血管、内分泌、造血、神经系统并发症及对实验药物过敏者; 3) 合并肝硬化或肝癌及其他恶性肿瘤、结缔组织疾病者; 4) 妊娠期或哺乳期妇女, 过敏体质者; 5) 合并精神类疾患不能配合治疗者。

1.4 脱落标准

1) 出现任何预期或不可耐受的不良反应事件者; 2) 入组 1 个月内出现肝功能失代偿者; 3) 依从性差, 不能按规定服药者; 4) 研究中发现妊娠者; 5) 研究中出现与治疗无关的疾病或因素而退出研究者; 6) 失访者。

1.5 一般资料

所有病例来自 2019 年 5 月至 2020 年 2 月就诊于 6 家医院的门诊患者, 共 144 例。其中上海中医药大学附属曙光医院 7 例(CHB 2 例, NAFLD 5 例)、北京中医药大学附属厦门医院 96 例(CHB 48 例, NAFLD 48 例)、山东省临沂市人民医院 13 例(CHB 2 例, NAFLD 11 例)、上海中医药大学附属普陀医院 3 例(CHB 3 例)、江苏省苏州市第五人民医院 22 例(CHB 14 例, NAFLD 8 例)、江苏省淮安市第四人民医院 3 例(CHB 3 例)。

因本研究无可参照计算样本量的研究文献, 且治疗组和对照组包括 CHB 及 NAFLD 两种疾病, 故按人体 I 期临床探索性试验最小样本 30 例^[13]估算, 加上 20% 脱落率, 则每组每种疾病 36 例, 共 144 例, 治疗组与对照组各 72 例。本研究由上海中医药大学附属曙光医院统计学人员负责统计编盲, 产生 144 个随机数字, 其中 1~72 号为 CHB 用药, 73~144 为 NAFLD 用药。按照随机码进行药物分装, 随后发送至各分中心, 各分中心按照编码顺序收录患者, 盲底保存于天江药业股份有限公司。若试验过程中遇严重不良反应等紧急情况, 向负责人和监察员汇报后可紧急揭盲, 并给予受试者及时、适当的临床诊治。试验结束后采取二次揭盲法对试验组别及处理因素进行揭盲。第一次揭盲为分组, 待统计分析结束后进行第二次揭盲, 第二次揭盲为两组处理因素。

治疗组患者 72 例中男性 49 例, 女性 23 例; 年龄 19~65 岁, 平均(38.50±9.88)岁; 病程 1~11 年, 平均(6.18±2.68)年。对照组患者 72 例中男性 50 例, 女性 22 例; 年龄 18~62 岁, 平均(40.07±10.76)岁; 病程 1~10 年, 平均(5.53±2.58)年。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

CHB 患者共 72 例, 治疗组 36 例中男性 23 例, 女性 13 例; 年龄 26~62 岁, 平均(36.56±8.57)岁; 病程 1~11 年, 平均(6.39±3.13)年; 对照组 36 例中男性 22 例, 女性 14 例; 年龄 20~60 岁, 平均(39.0±10.86)岁; 病程 1~10 年, 平均(5.77±2.71)年。NAFLD 患者共 72 例, 治疗组 36 例中男性 26 例, 女性 10 例; 年龄 19~65 岁, 平均(40.44±10.82)岁; 病程 2~9 年, 平均(5.97±2.16)年; 对照组 36 例中男性 28 例, 女性 8 例; 年龄 18~59 岁, 平均(40.56±10.69)岁; 病程 1~8 年, 平均(5.75±2.21)年。两组两种疾病之间

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 治疗方案

治疗组给予清热化湿方颗粒剂, 处方: 金银花 6 g, 虎杖 9 g, 黄连 6 g, 白花蛇舌草 15 g, 蒲公英 9 g, 丹参 12 g, 野菊花 9 g, 紫花地丁 9 g, 法半夏 9 g, 甘草 6 g, 瓜蒌 9 g, 麸炒枳实 6 g。对照组给予安慰颗粒剂, 外观与试验药物相同, 含赋形剂和 $<5\%$ 清热化湿方的药物成分。颗粒剂均由天江药业股份有限公司制作提供, 每剂药物制备成 4 袋颗粒剂。每日 2 次, 每次 2 袋, 以 100~200 ml 温水冲服。

对所有入组患者均进行健康宣教, 给予饮食、运动等指导, 无其他药物治疗。两组患者疗程均为 4 周。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 主要疗效指标 湿热证中医证候积分, 按临床症状/体征评分表 (PRO 表)^[14] 进行统计。其中, 主症包括小便短赤、口苦, 按无、轻度、一般、较重、严重难以忍受分别计 0、2、4、6、8 分, 舌苔分为薄白 (0 分), 薄微黄 (2 分), 黄微腻 (4 分), 黄腻 (6 分), 黄厚腻 (8 分); 次症包括口干、大便不爽、纳呆、恶心呕吐、乏力, 按无、轻度、一般、较重、严重难以忍受分别计 0、1、2、3、4 分。

2.2.2 次要疗效指标 治疗前后分别于清晨空腹抽取受试者血清, 检测肝功能指标包括 TBiL、直接胆红素 (DBiL)、间接胆红素 (IBiL)、ALT、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ 谷氨酰转肽酶 (γ -GT); 血脂指标包括总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG); 尿酸 (UA)、空腹血糖 (FPG); 记录体重并计算体重指数 (BMI)。

2.2.3 中医证候疗效判定 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[12] 有关标准, 根据中医证候积分评价证候疗效。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。1) 痊愈: 主要症状及体征消失或基本消失, 疗效指数 $\geq 95\%$; 2) 显效: 主要症状及体征明显改善, $70\% \leq$ 疗效指数 $< 95\%$; 3) 有效: 主要症状及体征好转, $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$; 4) 无效: 主要症状及体征无明显改善, 甚或加重, 疗效指数 $< 30\%$ 。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.2.4 安全性指标 试验期间监测患者一般生命体征, 治疗前后检测血常规、肾功能。

2.3 统计学方法

运用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布和方差齐性采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后组内比较选用配对样本 t 检验, 组间比较用两独立样本 t 检验; 不符合则采用中位数 (四分位间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组内及组间比较用秩和检验。计数资料采用例 (%) 表示, 组间比较选用 χ^2 检验。等级资料选用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

本研究纳入病例 144 例, 脱落 17 例。治疗组脱落 8 例 (CHB 36 例中脱落 6 例, NAFLD 36 例中脱落 2 例); 对照组脱落 9 例 (CHB 36 例中脱落 6 例, NAFLD 36 例中脱落 3 例)。最终纳入统计分析 127 例患者, 其中治疗组 64 例, 对照组 63 例, 全部数据录入 EDC 系统并经审核后锁定, 两次揭盲。

3.1 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 64 例中痊愈 1 例, 显效 9 例, 有效 44 例, 无效 10 例, 总有效率 84.4%。对照组 63 例中痊愈 0 例, 显效 2 例, 有效 23 例, 无效 38 例, 总有效率 39.7%。经秩和检验, $Z=-5.250$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示, 治疗前两组患者各项评分及中医证候总积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后小便短赤、口苦、口干、大便不爽、纳呆、乏力、舌苔评分及中医证候总积分较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 对照组治疗后在小便短赤、口苦、口干、大便不爽评分及中医证候总积分较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗前后差值组间比较, 治疗组小便短赤、口苦、乏力、舌苔评分及中医证候总积分改善显著优于对照组 ($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后实验室检查及 BMI 比较

表 2 示, 治疗前两组各实验室检查指标及 BMI 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后 TBiL、DBiL、IBiL、ALT、ALP、FPG、BMI 均较治疗前明显降低 ($P<0.05$); 对照组治疗后 TBiL、IBiL、UA、BMI 均较治疗前明显降低 ($P<0.05$)。治疗前后差值组间比较, 治疗组 TBiL、IBiL、ALT、ALP 及 BMI 改善显著优于对照组 ($P<0.05$)。

表1 两组慢性乙型肝炎/非酒精性脂肪性肝病湿热证患者治疗前后中医证候积分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})/\bar{x} \pm s$]

项目	治疗组 (64 例)			对照组 (63 例)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
小便短赤	4.0 (0.0, 4.0)	1.0 (0.0, 2.0) ^{a)}	2.0 (0.0, 4.0) ^{b)}	4.0 (0.0, 4.0)	2.0 (0.0, 4.0) ^{a)}	0.0 (0.0, 2.0)
口苦	3.0 (0.0, 6.0)	0.0 (0.0, 2.0) ^{a)}	2.0 (0.0, 4.0) ^{b)}	4.0 (0.0, 4.0)	2.0 (0.0, 4.0) ^{a)}	0.0 (0.0, 2.0)
恶心呕吐	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
口干	2.0 (1.0, 3.0)	1.0 (0.0, 1.0) ^{a)}	1.0 (0.0, 1.0)	2.0 (1.0, 3.0)	1.0 (0.0, 2.0) ^{a)}	1.0 (0.0, 1.0)
大便不爽	2.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 1.0) ^{a)}	1.0 (0.0, 2.0)	2.0 (0.0, 2.0)	1.0 (0.0, 1.0) ^{a)}	1.0 (0.0, 1.0)
纳呆	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0) ^{a)}	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
乏力	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0) ^{a)}	0.0 (0.0, 0.0) ^{b)}	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)
舌苔	4.0 (2.0, 6.0)	2.0 (2.0, 4.0) ^{a)}	1.0 (0.0, 2.0) ^{b)}	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 4.0)	0.0 (0.0, 0.0)
中医证候总积分	15.3±5.9	7.0 (5.0, 10.0) ^{a)}	7.0 (4.0, 11.0) ^{b)}	14.6±5.4	11.0±4.9 ^{a)}	3.0 (1.0, 8.0)

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组差值比较, $P<0.05$

表2 两组慢性乙型肝炎/非酒精性脂肪性肝病湿热证患者治疗前后实验室指标及 BMI 比较 [$M(P_{25}, P_{75})/\bar{x} \pm s$]

指标	治疗组 (64 例)			对照组 (63 例)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
DBiL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.1 (3.6, 6.7)	4.9 (3.4, 6.6) ^{a)}	0.6 (-0.5, 1.5)	4.9 (3.3, 6.7)	4.6 (3.8, 6.3)	0.3 (-0.8, 1.1)
IBiL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	11.6 (8.9, 16.0)	9.4 (6.6, 12.2) ^{a)}	3.2 (0.3, 7.5) ^{b)}	10.8 (7.3, 16.3)	9.3 (6.8, 12.1) ^{a)}	1.3 (-1.0, 3.8)
ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	50.0 (34.0, 62.0)	36.0 (22.0, 55.0) ^{a)}	6.0 (-5.0, 22.0) ^{b)}	38.5 (22.5, 68.0)	36.0 (22.8, 59.5)	2.0 (-6.5, 14)
AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	28.0 (21.0, 39.0)	25.0 (21.0, 32.0)	0.3 (-4.0, 5.0)	26.0 (21.0, 39.0)	24.0 (20.0, 34.5)	1.6 (-2.0, 6.4)
$\gamma\text{-GT}/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	29.0 (20.1, 49)	29.0 (20.2, 5.0)	1.0 (-2.0, 3.4)	25.5 (16.3, 48.7)	28.0 (15.5, 43.0)	0.8 (-4.8, 5.0)
TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.3 (1.0, 2.2)	1.3 (1.0, 1.9)	0.0 (-0.3, 0.4)	1.4 (1.0, 2.1)	1.3 (0.9, 2.0)	0.1 (-0.1, 0.4)
ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	70.9±15.3	69.1±14.7 ^{a)}	2.4 (-3.5, 6.5) ^{b)}	73.8±17.9	75.7±19.3	-2.0 (-7.0, 2.8)
TBiL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	19.4±8.0	14.7±5.3 ^{a)}	4.1 (0.5, 8.4) ^{b)}	17.0±7.0	15.0±4.9 ^{a)}	1.3 (-1.5, 3.9)
TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.1±0.9	5.1±1.0	0.0 (-0.3, 0.3)	5.0±1.1	4.9±1.1	0.0 (-0.2, 0.6)
UA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	373.6±88.7	360.9±91.9	22.0 (-18.0, 53.7)	386.2±104.4	362.6±93.4 ^{a)}	18.5 (-8.0, 5.5)
FPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.3±0.7	5.2±0.7 ^{a)}	0.1 (-2.4, 0.4)	5.3±0.7	5.2±0.6	0.1 (-0.1, 0.4)
BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	24.0±2.4	23.3±2.2 ^{a)}	0.8 (0.0, 1.1) ^{b)}	23.9±2.5	23.7±2.2 ^{a)}	0.1 (-0.0, 0.4)

注: TBiL, 总胆红素; DBiL, 直接胆红素; IBiL, 间接胆红素; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; $\gamma\text{-GT}$, γ 谷氨酰转肽酶; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; UA, 尿酸; FPG, 空腹血糖; BMI, 体重指数。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

3.4 两组 CHB 患者中医证候疗效比较

治疗组 30 例中痊愈 1 例, 显效 2 例, 有效 22 例, 无效 5 例, 总有效率 83.3%; 对照组 30 例中痊愈 0 例, 显效 1 例, 有效 11 例, 无效 18 例, 总有效率 40.0%。经秩和检验, $Z=-3.581$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.5 两组 CHB 患者治疗前后中医证候积分比较

表 3 示, 治疗前两组 CHB 患者各中医证候积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后小便短赤、口苦、口干、大便不爽、纳呆、乏力、舌苔及中医证候总积分均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组治疗后小便短赤、口干、大便不爽及中医证候总积分均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后两组差值比较, 治疗组在改善小便短赤、口

苦、乏力、舌苔和中医证候总积分方面显著优于对照组 ($P<0.05$)。

3.6 两组 CHB 患者治疗前后实验室检查及 BMI 比较

表 4 示, 治疗前两组各指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后 TBiL、IBiL、ALT、BMI 明显低于治疗前 ($P<0.05$); 对照组治疗前后各指标差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗前后各指标差值比较, 治疗组降低 BMI 明显优于对照组 ($P<0.05$)。

3.7 两组 NAFLD 患者中医证候疗效比较

治疗组 34 例中痊愈 0 例, 显效 7 例, 有效 22 例, 无效 5 例, 总有效率 85.3%; 对照组 33 例中痊愈 0 例, 显效 1 例, 有效 12 例, 无效 20 例, 总有效率 39.4%。经秩和检验, $Z=-4.006$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表3 两组慢性乙型肝炎湿热证患者治疗前后中医证候积分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})/\bar{x}\pm s$]

项目	治疗组 (30 例)			对照组 (30 例)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
小便短赤	4.0(3.0,4.0)	2.0(0.0,2.0) ^{a)}	2.0(0.0,2.0) ^{b)}	4.0(0.0,4.0)	2.0(0.0,4.0) ^{a)}	0.0(0.0,2.0)
口苦	3.0(0.0,6.0)	0.0(0.0,2.0) ^{a)}	2.0(0.0,4.0) ^{b)}	4.0(0.0,6.0)	2.0(0.0,4.0)	0.0(0.0,2.0)
恶心呕吐	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)
口干	2.0(2.0,3.0)	1.0(1.0,2.0) ^{a)}	1.0(0.0,1.0)	2.0(2.0,3.0)	1.0(1.0,2.0) ^{a)}	1.0(0.0,1.0)
大便不爽	2.0(0.0,3.0)	0.0(0.0,1.0) ^{a)}	1.0(0.0,2.0)	1.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,1.0) ^{a)}	0.5(0.0,1.0)
纳呆	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,1.0) ^{a)}	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,1.0)	0.0(0.0,0.0)
乏力	1.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,2.0) ^{a)}	0.0(0.0,1.0) ^{b)}	0.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,0.0)
舌苔	2.0(2.0,6.0)	2.0(2.0,2.0) ^{a)}	2.0(0.0,3.0) ^{b)}	4.0(2.0,6.0)	4.0(2.0,5.0)	0.0(0.0,0.0)
中医证候总积分	15.5±5.5	8.2±4.0 ^{a)}	7.0(4.0,11.3) ^{b)}	14.8±5.2	11.3±5.0 ^{a)}	3.0(0.0,6.3)

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

表4 两组慢性乙型肝炎患者治疗前后实验室指标及BMI比较 [$M(P_{25}, P_{75})/\bar{x}\pm s$]

指标	治疗组 (30 例)			对照组 (30 例)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
DBiL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.7(3.7,6.6)	5.1(4.0,6.9)	0.1(-0.7,1.6)	5.7(3.1,8.3)	4.5(3.3,7.3)	0.8(-0.9,1.4)
IBiL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	11.5(8.1,15.3)	8.7(6.1,11.1) ^{a)}	1.9(0.2,8.6)	8.9(6.9,14.0)	8.5(6.4,12.6)	1.8(0.0,3.2)
ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	50.5(29.5,67.3)	40.0(28.0,62.0) ^{a)}	2.0(-2.5,12.0)	36.7(20.8,52.3)	36.0(22.5,47.0)	0.0(-0.9,10.3)
AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	27.0(20.3,41.0)	27.0(23.0,32.0)	0.0(-5.0,3.0)	26.0(21.0,34.0)	24.0(20.0,32.5)	2.5(-2.3,6.6)
ALP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	68.5(55.3,80.3)	69.0(56.0,77.0)	4.0(-8.0,9.0)	66.5(55.3,90.0)	65.0(58.5,81.5)	-1.8(-3.8,7.8)
γ -GT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	25.5(13.5,35.8)	25.0(19.0,37.0)	0.0(-2.0,1.0)	16.0(12.0,27.3)	18.0(13.5,34.0)	0.0(-1.7,2.7)
TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	4.9(4.5,5.6)	5.0(4.5,5.8)	-0.1(-0.3,0.0)	4.8(4.2,5.9)	4.7(3.8,5.7)	0.0(-0.1,0.5)
TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.0(0.8,1.3)	1.1(0.9,1.4)	-0.1(-0.3,0.3)	1.0(0.8,1.3)	1.6(0.8,1.4)	-0.0(-0.2,0.3)
UA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	333.6±76.2	320.1±79.7	22.0(-10.0,44.0)	337.0±83.3	323.5±83.8	15.5(-11.5,37.3)
TBiL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	19.1±9.0	13.9±4.5 ^{a)}	2.9(0.4,9.7)	16.2±6.7	14.5±5.3	2.0(-1.4,3.7)
FPG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.1±0.5	5.1±0.5	0.1(-0.3,0.3)	5.1±0.4	5.1±0.5	0.1(-0.1,0.3)
BMI/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	22.1±2.0	21.7±1.9 ^{a)}	0.2(0.0,0.8) ^{b)}	22.4±2.5	22.3±2.2	0.0(-0.0,0.2)

注: TBiL, 总胆红素; DBiL, 直接胆红素; IBiL, 间接胆红素; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; γ -GT, γ 谷氨酰转肽酶; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; UA, 尿酸; FPG, 空腹血糖; BMI, 体重指数。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

3.8 两组NAFLD患者治疗前后中医证候积分比较

表5示, 治疗前两组NAFLD患者各症状/体征及中医证候总积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后小便短赤、口苦、口干、大便不爽、乏力、舌苔及中医证候总积分均较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组治疗后小便短赤、口苦、口干、大便不爽及中医证候总积分均较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后中医证候积分差值比较, 治疗组在改善小便短赤、口苦、大便不爽、舌苔及中医证候总积分方面均明显优于对照组 ($P<0.05$)。

3.9 两组NAFLD患者治疗前后实验室检查及BMI比较

表6示, 治疗前两组实验室检查各指标比较差

异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后TBiL、IBiL、ALT、ALP、BMI、 γ -GT均较治疗前明显降低 ($P<0.05$); 对照组治疗后TBiL、IBiL、UA、BMI均较治疗前明显降低, ALP明显升高 ($P<0.05$)。治疗前后差值组间比较, 治疗组改善ALP、BMI显著优于对照组 ($P<0.05$)。

3.10 安全性指标

两组治疗前后血常规及肾功能比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 未发生与药物相关的不良反应。

4 讨论

中医学认为, CHB多因疫毒炽盛, 盘踞中焦, 久滞肝胆。木气失疏, 横逆犯土, 土失健运, 后天失养, 日久及肾, 故病位多累及肝、脾、肾三脏。

表5 两组非酒精性脂肪性肝病患者治疗前后中医证候积分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})/\bar{x}\pm s$]

项目	治疗组 (34 例)			对照组 (33 例)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
小便短赤	4.0(0.0,5.0)	2.0(0.0,2.0) ^{a)}	2.0(0.0,4.0) ^{b)}	4.0(1.0,6.0)	2.0(0.0,4.0) ^{a)}	2.0(0.0,2.0)
口苦	3.0(0.0,5.0)	0.0(0.0,2.0) ^{a)}	2.0(0.0,4.0) ^{b)}	0.0(0.0,4.0)	0.0(0.0,4.0) ^{a)}	0.0(0.0,2.0)
恶心呕吐	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)
口干	2.0(1.0,3.0)	1.0(0.0,2.0) ^{a)}	1.0(0.0,1.0)	2.0(1.0,3.0)	1.0(0.0,1.0) ^{a)}	1.0(0.0,1.0)
大便不爽	2.0(0.0,2.0)	1.0(0.0,1.0) ^{a)}	1.0(0.0,2.0) ^{b)}	2.0(1.0,3.0)	1.0(0.0,2.0) ^{a)}	1.0(0.0,1.0)
纳呆	0.0(0.0,1.0)	0.0(0.0,1.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,1.0)	0.0(0.0,1.0)	0.0(0.0,0.0)
乏力	0.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,1.0) ^{a)}	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,1.0)	0.0(0.0,0.0)
舌苔	4.0(2.0,6.0)	2.0(2.0,4.0) ^{a)}	0.0(0.0,2.0) ^{b)}	4.0(4.0,5.0)	4.0(4.0,4.0)	0.0(0.0,1.0)
中医证候总积分	15.1±6.3	7.1±3.8 ^{a)}	7.5(4.0,11.3) ^{b)}	14.4±5.6	10.7±4.9 ^{a)}	3.0(1.5,6.0)

注: a) 与治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

表6 两组非酒精性脂肪性肝病患者治疗前后实验室检查及 BMI 比较 [$M(P_{25}, P_{75})/\bar{x}\pm s$]

指标	治疗组 (34 例)			对照组 (33 例)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
DBiL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.1(3.5,6.8)	4.3(3.1,6.6)	0.7(-0.4,1.3)	4.3(3.1,5.3)	4.7(3.8,6.5)	0.3(-0.8,0.9)
IBiL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	11.6(9.3,17.4)	9.7(6.6,13.1) ^{a)}	3.3(0.2,7.0)	11.3(7.5,17.5)	10.2(7.5,12.1) ^{a)}	1.1(-1.3,4.1)
ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	51.0(35.0,60.0)	34.5(23.0,54.3) ^{a)}	10.0(-4.5,23.8)	44.0(30.5,80.5)	41.0(22.9,72.3)	8.0(-5.0,15.0)
AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	28.0(21.0,37.0)	24.5(19.5,35.0)	0.2(-3.5,5.8)	26.0(20.8,44.0)	24.3(19.3,40.0)	1.0(-2.0,6.0)
ALP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	73.8(65.0,83.0)	70.0(60.3,81.0) ^{a)}	2.0(-1.0,5.9) ^{b)}	73.0(68.5,85.5)	78.5(67.3,90.3) ^{a)}	-4.0(-9.0,2.0)
γ -GT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	40.0(24.0,72.0)	32.5(21.0,62.0) ^{a)}	3.0(-1.8,14.3)	36.0(22.0,76.0)	36.0(20.9,62.0)	3.8(-7.0,6.0)
TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.2(4.7,6.2)	5.0(4.6,6.1)	0.2(-0.3,0.4)	5.1(4.3,5.7)	4.9(4.4,5.6)	0.1(-0.3,0.6)
TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	2.1(1.3,2.6)	1.7(1.3,2.5)	0.6(-0.2,0.6)	1.8(1.2,2.4)	1.5(1.0,2.2)	0.2(-0.2,0.5)
UA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	407.4±85.4	396.1±86.5	12.4(-15.5,56.3)	427.9±103.3	396.8±88.9 ^{a)}	21.0(-2.0,61.0)
TBiL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	19.7±7.1	15.4±5.9 ^{a)}	4.4(0.4,8.0)	17.8±7.3	15.5±4.5 ^{a)}	1.2(-1.8,5.6)
FPG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.5±0.8	5.3±0.8	0.1(-0.2,0.4)	5.4±0.8	5.3±0.7	0.1(-0.2,0.4)
BMI/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	25.7±1.2	24.7±1.3 ^{a)}	1.1(0.6,1.5) ^{b)}	25.2±1.6	24.9±1.4 ^{a)}	0.2(-0.2,0.7)

注: TBiL, 总胆红素; DBiL, 直接胆红素; IBiL, 间接胆红素; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; γ -GT, γ 谷氨酰转肽酶; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; UA, 尿酸; FPG, 空腹血糖; BMI, 体重指数。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

湿热久羁, 胶着难解, 因“久病必瘀、久病入络”, 故致瘀血内停, 湿、热、瘀、毒错杂, 终致虚实夹杂之证。湿热之邪贯穿始终, 是 CHB 发病的始动因素^[15]。NAFLD 多因饮食失宜, 过食肥甘厚味, 损伤脾胃, 或因劳逸失度, 情志不畅, 损伤肝体。肝体受损, 失于调达疏泄, 乘于脾土, 脾失健运, 痰浊内生, 水湿不化, 郁久化热, 湿热逾炽, 阻滞气血, 瘀血内停, 湿、热、痰、瘀搏结于肝而发为本病。故脾胃失调、湿热内盛蕴结于肝是 NAFLD 形成的病理关键^[16]。CHB 及 NAFLD 两者虽病不同, 但均以“湿热”为主要病机, 故根据中医辨“证”论治及治病求本原则, 均需从湿热论治, 故本研究均给予清热化湿方干预, 观察其对不同疾病(CHB、NAFLD) 湿热证的临床效果, 以验证中医“异病同治”理论。

清热化湿方以金银花、虎杖为君药, 清热解毒, 利湿退黄。现代研究报道, 金银花中的总黄酮可抑制四氯化碳(CCl_4) 诱导的肝纤维化模型大鼠肝星状细胞的增殖, 改善肝功能, 减轻肝细胞的损伤^[17], 其活性成分通过调节脂肪酸代谢酶, 激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK), 调节肝脏脂肪酸水平, 有效改善大鼠肝脏脂质代谢紊乱^[18]。虎杖具有明显的保肝利胆及抑制脂质代谢作用^[19-20]。“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”, 故以法半夏、甘草益气健脾和胃; 黄连、白花蛇舌草增强君药清热解毒利湿之功, 四者共为臣药。现代药理表明, 黄连可抗氧化应激^[21], 改善肝脏的脂质代谢^[22]; 白花蛇舌草能抗炎、抑制乙型肝炎病毒(HBV) 的活性^[23], 亦可通过增加肝组织抗氧化能力以显著降低 ALT、AST、ALP 和 γ -GT 指标, 升高肝脏组织超

氧化物歧化酶、过氧化氢酶等活性,对肝脏组织结构具有显著保护作用^[24]。甘草具有抗炎保肝降酶作用^[25]。佐以蒲公英、野菊花、紫花地丁清利湿热,瓜蒌、枳实通腑逐邪。蒲公英可增强脂肪生成、减少脂质积聚及控制肝脏炎症,改善肝功能^[26],野菊花、紫花地丁可保肝、抑制 HBV 的活性^[27-28],瓜蒌又可降脂^[29]。另据“久病入络”“化瘀以治痰”的理论,故又佐丹参活血通络,使以甘草调和诸药。全方紧扣“湿热”病机,既可通利小便、除湿热,又可通腑,前后分消,给邪以出路。本方用药轻清,标本兼顾,共奏清热利湿、顾护中州之效。

本研究结果发现,在中医证候总体改善方面,治疗组总有效率及 CHB、NAFLD 两种疾病各自治疗组总有效率均显著高于对照组,并可改善小便短赤、口苦、乏力、大便不爽等症状及舌苔,中医证候总积分亦明显降低,提示清热化湿方改善湿热证证候疗效肯定。湿热之邪困阻,熏蒸肝胆,胆汁上溢,则见口苦;湿邪困阻脾胃,运化失司,则见困重乏力;湿热之邪下注,气机阻滞则见小便短赤、大便不爽;舌苔黄腻乃湿热之征。清热化湿方专为清热化湿、通腑逐邪、活血通络为设,故在改善小便短赤、口苦、乏力、大便不爽及舌苔黄腻诸症方面效果显著。并且,在两种不同疾病湿热证之间比较,得到了基本一致的结果,充分证明了中医“异病同治”理论。

此外,与对照组相比,治疗组能显著降低 TBiL、IBiL、ALT、ALP、BMI 值。NAFLD 治疗组 ALP、BMI 明显降低。TBiL、IBiL、ALT 是反映肝细胞损伤及胆红素代谢异常的重要指标,ALP 是重要的胆系酶^[30]。BMI 是衡量肥胖的重要指标。中医学认为,“肥人多痰湿”,本方中半夏、甘草能够益气健脾祛湿,瓜蒌、枳实能够通便除湿,虎杖、蒲公英等能利湿,黄连可燥湿,诸药合用前后分消,健脾利湿,故可发挥保肝减重作用。因本研究主要观察 CHB 及 NAFLD 两种疾病湿热证患者的证候疗效、实验室指标及 BMI 的变化,且均为未用抗病毒药物治疗者,故未观察 CHB 患者的 HBV DNA 指标。

综上所述,本研究以不同疾病湿热证为研究对象,以清热化湿方药为干预手段,采用随机对照临床试验,证实清热化湿方可明显改善不同疾病湿热证患者临床症状,同时对 TBiL、IBiL、ALT、ALP、

BMI 等指标亦有明显改善,验证了中医“异病同治”理论。因本研究样本量偏少,无法进行聚类及相关的关联分析,存在一定的局限。后续拟在此研究的基础上,进一步扩大样本量,同时也开展清热化湿方干预其他疾病湿热证的临床对照试验,为湿热证的“异病同治”及精准治疗提供更多的数据支撑与临床用药指导。

参考文献

- [1]徐雯雯,任青玲,洪丹丹.从系统生物学与中医整体观角度分析湿热证候[J].中医药导报,2019,25(7):5-9.
- [2]徐婧,吕文亮.“三焦分治湿热”理论在内伤杂病中的应用[J].中国中医药信息杂志,2020,27(4):117-119.
- [3]孔海霞,杜宏波,张燕洁,等.中医湿热证病因病机内涵与治疗策略探讨[J/OL].(2021-03-22)[2021-07-09].世界中医药.https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20210319.1343.040.html.
- [4]RAZAVI-SHEARER D, GAMKRELIDZE I, NGUYEN MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. Lancet Gastroenterol, 2018,3(6):383-403.
- [5]SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 [J]. Lancet, 2015, 386 (10003): 1546-1555.
- [6]YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology, 2016,64(1):73-84.
- [7]ZHOU J, ZHOU F, WANG W, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China [J]. Hepatology, 2020,71(5):1851-1864.
- [8]凌琪华,陈建杰,徐文杰,等.慢性乙型肝炎患者中医证型特点及分布规律的初探[J].中医杂志,2011,52(S1):82-83.
- [9]李敏谦,林育,项磊,等.基于临床文献的非酒精性脂肪性肝病证候分布规律研究[J].世界中医药,2019,14(1):6-11.
- [10]中华医学会肝病学分,中华医学会感染病学分会,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [11]中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(7):4-10.
- [12]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, 2002:144-151.
- [13]李攻成, 张毅, 翁维良. 中药新药 I 期临床试验设计的几个问题[J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(2): 79-81.
- [14]胡鑫才, 张华, 周扬, 等. 乙肝后肝硬化患者报告结局评价量表条目的建立及筛选[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1526-1530.
- [15]杨广栋, 吕文良, 陈兰羽, 等. 中医对慢性乙型肝炎的认识与治疗[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(3): 602-604.
- [16]李鑫, 程琴, 贾雪薇, 等. 从土旺侮木角度探讨湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病病机演变规律[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 453-455.
- [17]徐晓燕, 苗芳, 王晓丹, 等. 金银花总黄酮对四氯化碳致大鼠肝纤维化的影响及机制[J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(1): 1-4.
- [18]ZHOU Y, RUAN Z, WEN Y, et al. Chlorogenic acid from honeysuckle improves hepatic lipid dysregulation and modulates hepatic fatty acid composition in rats with chronic endotoxin infusion [J]. J Clin Biochem Nutr, 2016, 58(2): 146-155.
- [19]吴德跃, 吴俊标, 周玖瑶, 等. 虎杖水提液利胆保肝作用研究[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(2): 167-169.
- [20]ZHAO XJ, CHEN L, ZHAO Y, et al. Polygonum cuspidatum extract attenuates fructose-induced liver lipid accumulation through inhibiting Keap1 and activating Nrf2 antioxidant pathway [J]. Phytomedicine, 2019, 63: 152986. doi: 10.1016/j.phymed.2019.152986.
- [21]FENG Y, WANG N, YE X, et al. Hepatoprotective effect and its possible mechanism of Coptidis rhizoma aqueous extract on carbon tetrachloride-induced chronic liver hepatotoxicity in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138(3): 683-690.
- [22]王妮华, 王琼熠, 范辉. 黄连碱改善脂肪肝SD大鼠模型的效应及机制研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 48-53.
- [23]何枝华, 彭朦媛, 王颖芳. 白花蛇舌草抗炎有效成分及其机制的研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(5): 661-663.
- [24]郑岳, 徐梅梅, 孙伟, 等. 白花蛇舌草粗黄酮对小鼠肝损伤保护作用的研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(24): 3340-3342.
- [25]李想, 李冀. 甘草提取物活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2019, 51(5): 81-86.
- [26]MAHBOUBI M. Hepatoprotection by dandelion (Taraxacum officinale) and mechanisms [J]. Asian Pac J Trop Bio, 2020, 10(1): 1-10.
- [27]王玉, 吴中明, 敖弟书. 紫花地丁抗乙型肝炎病毒的实验研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 70-74.
- [28]李国栋, 陈园园, 王盼, 等. 野菊花中萜类和黄酮类化合物保肝作用研究[J]. 中草药, 2013, 44(24): 3510-3514.
- [29]刘金娜, 温春秀, 刘铭, 等. 瓜蒌的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(5): 843-848.
- [30]ONAT A, CAN G, ORNEK E, et al. Serum gamma-glutamyltransferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease [J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20(4): 842-848.

The Effect of *Qingre Huashi Formula* (清热化湿方) on Chronic Hepatitis B or Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Damp-heat Syndrome: a Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial

ZHAO Chaoqun^{1,2}, CAI Hong³, CHEN Gaofeng^{1,2}, CHEN Long², ZHU Huiming⁴, WANG Chengbao⁵, ZHOU Liang⁶, ZHANG Rumian³, CHEN Jianjie¹, ZHANG Hua^{1,2}

1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203; 2. Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 3. Xiamen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine; 4. The Fifth People's Hospital of Suzhou City, Jiangsu; 5. Linyi People's Hospital, Shandong; 6. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the effect of *Qingre Huashi Formula* (清热化湿方) on patients with chronic hepatitis B (CHB) or nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) of the same syndrome (damp-heat syndrome).

Methods In a multi-center double-blind randomized controlled trial (RCT), patients with CHB or NAFLD of damp-heat syndrome were randomly divided into treatment group and control group, with 36 CHB and 36 NAFLD patients in each group. The treatment group was given *Qingre Huashi Formula*, and the control group was given placebo, one dose daily by two times, for 4 weeks. The changes of traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, liver function indicators including total bilirubin (TbIL), direct bilirubin (DBiL), indirect bilirubin (IBiL), alanine amino-

transferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), blood lipid indicators including total cholesterol (TC) and triglycerides (TG), uric acid (UA), fasting blood glucose (FPG), and body mass index (BMI) were assessed, and the effect on TCM symptoms and the safety were evaluated and compared between groups. **Results** A total of 127 patients were included in the final statistical analysis, with 34 NAFLD and 30 CHB in the treatment group and 33 NAFLD and 30 CHB in the control group. The effective rate of TCM syndrome score in the treatment group was 84.4%, significantly higher than 39.7% in the control group; and similar trend was found in CHB (83.3% versus 40.0%) and NAFLD subgroup (85.3% versus 39.4%) with significant differences ($P < 0.05$). The treatment group significantly improved the scores of short and dark urine, bitter taste, fatigue and tongue coating, and the total symptom score ($P < 0.05$), and significantly reduced the level of TBI, IBI, ALT, ALP, and BMI ($P < 0.05$). In the subgroup of CHB patients, the treatment group was significantly better than the control group in improving the symptoms of short dark urine, bitter taste, fatigue, tongue coating, and the total symptom score, and reducing BMI ($P < 0.05$). In the subgroup of NAFLD patients, the treatment group was significantly better than the control group in improving symptoms of short dark urine, bitter taste, incomplete defecation, tongue coating and the total symptom score, and reducing ALP and BMI ($P < 0.05$). There was no significant difference in blood routine test and renal function indicators after treatment in both group ($P > 0.05$). **Conclusion** *Qingre Huashi Formula* can effectively improve the TCM symptoms and liver function, and reduce BMI in both CHB and NAFLD patients of damp-heat syndrome, providing basis for the theory that “many different diseases can be treated in the same way”.

Keywords chronic hepatitis B; nonalcoholic fatty liver disease; damp-heat syndrome; *Qingre Huashi Formula* (清热化湿方); different diseases treated in the same way

(收稿日期: 2021-07-09; 修回日期: 2021-09-30)

[编辑: 叶晨]

广告

欢迎订阅 2022 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R)是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。荣获第五届中国出版政府奖期刊奖, 第二届、第三届、第四届中国出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 30.00 元, 全年 720 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: SM140)。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

