

临床研究

DOI:10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 14. 008

蓝杖颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病脾虚痰瘀互结证患者的随机对照研究

沈楠, 郑培永, 房雨晨, 缪虹雨, 潘洁露, 王睿清, 张海燕, 邢练军, 喻晓☒

上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032

[摘要] **目的** 评价蓝杖颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 脾虚痰瘀互结证的临床疗效及安全性。**方法** 采用随机对照研究方法, 将 110 例 NAFLD 脾虚痰瘀互结证患者分为治疗组和对照组各 55 例, 两组患者在饮食及运动干预的基础上, 治疗组口服蓝杖颗粒, 对照组口服安慰剂, 均每日 1 剂, 疗程 12 周。治疗前后比较两组患者肝脏受控衰减参数 (CAP) 值、中医证候积分、血脂水平 [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)]、血糖相关指标 [空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)]; 比较两组治疗前及治疗 4 周、8 周、12 周时肝功能 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)], 治疗后评价脂肪肝分级疗效、中医证候疗效和安全性。**结果** 治疗组脂肪肝分级疗效总有效率为 54.55%, 高于对照组的 14.55% ($P < 0.01$)。治疗组中医证候疗效总有效率为 32.72%, 高于对照组的 14.55% ($P < 0.01$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 CAP 值、中医证候积分、TC 均降低, HDL-C 升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗组治疗 4、8 周时 AST 降低 ($P < 0.05$)。两组治疗后组间比较, 治疗组 CAP 值明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前后血糖相关指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组不良反应发生 1 例, 对照组为 2 例, 两组均无严重不良事件出现。**结论** 蓝杖颗粒治疗 NAFLD 脾虚痰瘀互结证, 可有效降低患者肝脏脂肪浸润程度及血脂水平, 改善临床症状, 且安全性较好。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 蓝杖颗粒; 脾虚; 痰瘀互结; 随机对照试验

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种多系统受累的代谢应激性肝损伤^[1]。随着肥胖和代谢综合征的流行, NAFLD 在我国已成为第一大慢性肝病^[2]。NAFLD 常伴有血脂、血糖异常等代谢紊乱, 可进展为肝纤维化和肝硬化等晚期肝病^[3]。NAFLD 缺乏有效的西医治疗手段, 主要依靠控制饮食和增强体育锻炼^[4]。目前, 中医药已成为 NAFLD 治疗的重要部分。课题组认为, 脾失健运、痰瘀互相搏结为 NAFLD 的基本病机, 并根据临床经验创制蓝杖颗

粒, 具有健脾益气、理气活血、清热利湿、消痰散瘀的功效。前期研究发现, 其可改善高脂饮食诱导的 NAFLD 模型小鼠肝组织中脂质积聚、炎症浸润等病理改变, 下调血清转氨酶, 减轻肝损伤^[5]。本研究旨在通过临床观察蓝杖颗粒治疗 NAFLD 脾虚痰瘀互结证的有效性和安全性, 为其临床应用提供依据。本研究通过上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会审批 (伦理审查编号: 2021LCSY089), 并在中国临床试验注册中心完成项目注册 (注册号: ChiCTR2200061642)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版)》^[6]: 1) 无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性 < 30 g/d, 女性 < 20 g/d; 2) 除外

基金项目: 上海市 2022 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项 (22Y11921500); 上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划 (2021-2023 年) 项目 [ZY (2021-2023)-0204-08]; 上海中医药大学后备卓越中医人才项目 (人事 [2020] 012 号); 浦东新区卫生健康委员会浦东名中医培养项目 (PWRzm2020-03)

☒ 通讯作者: richie_xiao@163.com

酒精性肝病、基因 3 型丙型肝炎病毒（HCV）感染、自身免疫性肝炎、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定肝病；3）除外药物、全胃肠外营养、炎症性肠病、乳糜泻、甲状腺功能减退症、库欣综合征等导致脂肪肝的特殊情况；4）肝活检组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。符合以上 4 项即可诊断为本病。

若无肝组织活检，符合以下 2 项即可直接诊断为本病。1）肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释；2）有代谢综合征相关表现的患者出现不明原因的血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）和（或）门冬氨酸基转移酶（AST）、谷氨酰转移酶（GGT）持续增高半年以上。

中医辨证标准参照《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见（2017 年）》^[7]、《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见》^[8]脾虚痰瘀互结证制定，主症：胁肋刺痛或钝痛，胁下痞块；次症：胸脘痞满，咯吐痰涎，纳呆厌油，四肢沉重，面色晦暗，乏力，大便溏泄。舌脉：舌质暗红、有瘀斑，舌体胖大、边有齿痕，苔腻，脉弦滑或涩。具备主症 2 项和次症 1 或 2 项，参考舌脉即可诊断。

1.2 纳入标准

1）符合 NAFLD 西医诊断标准及脾虚痰瘀互结证中医辨证标准；2）年龄 18~75 岁，性别不限；3）同意按照研究方案的要求参加所有的访视、检查、治疗，并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1）合并心、脑、肝、肾和造血系统严重原发

性疾病，恶性肿瘤及其他严重合并症，精神病患者；2）合并糖尿病或正在接受抗糖尿病药物治疗者；3）正在使用 NAFLD 治疗药物者；4）近 1 个月内服用或正在服用抗生素者；5）已知对研究产品的组成成分过敏，或过敏体质者；6）妊娠和哺乳期妇女，以及准备妊娠者；7）近 3 个月内参加过其他临床试验或正在参加其他临床试验者；8）法律上有残疾者；9）怀疑或确有药物滥用史者。

1.4 脱落标准

1）研究过程中发生某些合并症、并发症或特殊生理变化，不适宜继续参与研究者；2）患者因个人原因不愿意继续参加临床研究；3）不能遵医嘱执行治疗所需的生活方式者，未按要求服药或者不配合检查者。

1.5 一般资料

病例来源于 2021 年 7 月 1 日—12 月 31 日在上海中医药大学附属龙华医院门诊就诊的 NAFLD 脾虚痰瘀互结证患者 110 例。采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 55 例。表 1 示，两组患者一般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 样本量估算、随机及盲法

本研究为探索性研究，依据文献^[9]中至少选择 30 个或更多的样本量以获得足够的精确度，并结合研究经费及临床可承担能力，本研究最终确定样本量为 110 例，治疗组与对照组各 55 例。

采用中央随机法，随机分配序列由第三方机构生成后，放入按顺序编码、密封且不透光的信封

表 1 两组非酒精性脂肪性肝病脾虚痰瘀互结证患者一般资料比较

Table 1 Basic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease patients with spleen deficiency and binding of phlegm and stasis syndrome in two groups

项目	治疗组（55 例）	对照组（55 例）	t/χ^2 值	P 值
性别/例（%），男/女	30/25（54.55）	35/20（63.63）	0.520	0.471
年龄/岁， $\bar{x}\pm s$	46.50 $\pm$ 13.92	49.50 $\pm$ 13.16	-0.940	0.351
体重/kg， $\bar{x}\pm s$	76.67 $\pm$ 7.72	78.11 $\pm$ 11.02	0.621	0.523
身高/m， $\bar{x}\pm s$	1.67 $\pm$ 0.09	1.68 $\pm$ 0.08	-0.642	0.733
BMI/kg·m ⁻² ， $\bar{x}\pm s$	27.38 $\pm$ 2.37	27.63 $\pm$ 3.54	-0.364	0.717
病程/年， $\bar{x}\pm s$	3.19 $\pm$ 1.91	3.15 $\pm$ 2.06	-0.132	0.647
心率/次·分 ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	78.33 $\pm$ 3.44	78.75 $\pm$ 4.89	-0.418	0.677
收缩压/mmHg， $\bar{x}\pm s$	127.28 $\pm$ 4.93	124.78 $\pm$ 7.35	1.695	0.095
舒张压/mmHg， $\bar{x}\pm s$	76.83 $\pm$ 5.71	74.53 $\pm$ 5.57	1.734	0.087
腰围/cm， $\bar{x}\pm s$	88.13 $\pm$ 7.77	88.33 $\pm$ 8.33	-0.110	0.913
臀围/cm， $\bar{x}\pm s$	93.42 $\pm$ 6.28	94.64 $\pm$ 5.91	-0.850	0.398

注：BMI，体重指数。

中。当研究人员确定受试对象符合纳入标准,即按顺序拆开信封并根据信封里面的随机数字给予相应的研究药物。采用双盲的方法,研究者及受试者均设盲。由盲底保管者将研究药物外包装上标注编号。发生严重不良事件时,主要研究者认为必要时可破盲,并给予相应处理。

2.2 治疗方法

两组患者均予行为干预措施,参照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》^[10]。治疗期间受试者需要对每日饮食及运动进行记录,填写“患者日志卡”。治疗组在行为干预的基础上口服蓝杖颗粒,组成:绞股蓝 30 g,黄芪 30 g,当归 15 g,虎杖 20 g,浙贝母 9 g,由四川新绿色药业科技发展有限公司加工,批号:210702。对照组口服蓝杖颗粒安慰剂,含 10% 的蓝杖颗粒,由四川新绿色药业科技发展有限公司加工,其颜色、气味、质地与蓝杖颗粒相近,批号:210702。两组均每日 1 剂,每剂分 2 袋,每次 1 袋。两组疗程均 12 周。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要疗效指标 1) 受控衰减参数(CAP)值。采用肝脏瞬时弹性检测仪(Fibrotouch)检测,由海斯凯尔医学技术有限公司提供(型号:HME20000 5Rev01)。参照《瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015)》^[11]制定分级标准:1)轻度脂肪肝:240 db/m<CAP 值≤265 db/m;2)中度脂肪肝:265 db/m<CAP 值≤295 db/m;3)重度脂肪肝:CAP 值>295 db/m。治疗前后各评价 1 次。

2) 中医证候积分。参照《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[7]制定中医证候评分表,主症:右胁刺痛/钝痛,胁下痞块;次症:胸脘痞满,咯吐痰涎,纳呆厌油,四肢沉重,面色晦暗。各项按无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分,各项相加得到中医证候积分。积分越高,提示症状越明显。治疗前后各评价 1 次。

2.3.2 次要疗效指标 1) 肝功能,包括 ALT、AST、GGT,治疗前及治疗 4、8、12 周各检测 1 次;2) 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),治疗前后各检测 1 次;3) 血糖相关指标,包括空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS),治疗前后各检测 1 次。

2.3.3 安全性指标 1) 一般项目,包括心率、血压、体温;2) 血常规、尿常规、便常规;3) 肾功能;4) 心电图;5) 记录不良事件和不良反应。

2.4 疗效判定标准

2.4.1 脂肪肝分级疗效标准 参照《瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015)》^[11],1)治愈:脂肪肝分级由重度、中度、轻度转为正常;2)显效:脂肪肝分级由重度转为轻度;3)好转:脂肪肝分级由重度转为中度或由中度转为轻度;4)无效:脂肪肝分级不变或加重。先由 2 名主治医师进行检测,结果不一致时由 1 名高级职称医师进行审核,作为最终结果。

2.4.2 中医证候疗效标准 参照《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[7],证候积分减分率=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。1)基本痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减分率≥95%;2)显效:中医临床症状、体征明显改善,70%≤证候积分减分率<95%;3)有效:中医临床症状、体征均有好转,30%≤证候积分减分率<70%;4)无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减分率<30%。

2.5 数据管理与统计学方法

有效性及安全性分析基于意向性分析(ITT)原则。有效性分析缺失数据采用末次观察推进法(LOCF)填补,即把未能观察到全部治疗过程的病例资料,用最后一次观察数据转接到研究最终结果,安全性评价不对缺失数据进行估计。

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。计量资料符合正态分布采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用两个独立样本 *t* 检验;不符合正态分布采用中位数及四分位数表示 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)],组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验,组间比较采用两个独立样本 Man-Whitney *U* 非参数检验。计数资料以频数、百分数表示,采用卡方检验。等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。安全性分析采用描述性分析。均采用双侧检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义,参数的置信区间估计采用 95% 置信区间。

3 结果

本研究治疗组脱落 5 例(3 例自觉疗效不佳退出试验,1 例治疗期间发现甲状腺肿瘤退出试验,1 例不配合检查脱落),对照组脱落 6 例(5 例自觉疗效不佳退出试验,1 例失访)。依据意向性分析原则,最终将 110 例患者均纳入分析,其丢失的数据由最后一次随访的数据进行填补。

3.1 两组患者治疗前后CAP值比较

表2示, 两组患者治疗前CAP值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后CAP值均明显降低 ($P<0.01$)。治疗后组间比较, 治疗组CAP值水平明显低于对照组 ($P<0.05$)。

表2 两组非酒精性脂肪性肝病脾虚痰瘀互结证患者治疗前后CAP值比较

Table 2 Comparison of CAP before and after treatment in two groups of non-alcoholic fatty liver disease patients with spleen deficiency and binding of phlegm and stasis syndrome (db/m, $\bar{x}\pm s$)					
组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	55	286.80±19.40	272.99±26.22	4.001	0.001
对照组	55	295.17±26.73	287.17±21.90	3.453	0.002
<i>t</i> 值		-1.403	-2.288		
<i>P</i> 值		0.166	0.026		

3.2 两组患者治疗后脂肪肝分级疗效比较

治疗组治愈5例, 显效0例, 好转25例, 无效25例, 总有效率为54.55%; 对照组治愈0例, 显效0例, 好转8例, 无效47例, 总有效率为14.55%。两组患者治疗后脂肪肝分级疗效比较差异有统计学意义 ($F=11.875, P=0.001$), 治疗组优于对照组。

3.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表3示, 两组治疗前中医证候积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后中医证候积分明显下降 ($P<0.01$); 对照组治疗前后中医证候积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表3 两组非酒精性脂肪性肝病脾虚痰瘀互结证患者治疗前后中医证候积分比较

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores in two groups of non-alcoholic fatty liver disease patients with spleen deficiency and binding of phlegm and stasis syndrome (分, $\bar{x}\pm s$)					
组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	55	13.13±5.02	10.00±4.46	5.28	0.001
对照组	55	12.82±4.41	12.38±4.08	1.63	0.113
<i>t</i> 值		0.536	-0.899		
<i>P</i> 值		0.594	0.062		

3.4 两组患者治疗后中医证候疗效比较

治疗组基本治愈0例, 显效0例, 有效18例, 无效37例, 总有效率为32.72%; 对照组基本治愈0例, 显效0例, 有效8例, 无效47例, 总有效率

为14.55%。两组患者治疗后中医证候疗效比较差异有统计学意义 ($F=13.768, P<0.001$), 治疗组优于对照组。

3.5 两组患者治疗前后不同时间肝功能指标比较

表4示, 两组治疗前AST、ALT、GGT比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗4周、8周AST均明显降低 ($P<0.05$), 治疗12周AST差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗各时间点ALT、GGT水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组治疗各时间点AST、ALT、GGT比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗各时间点组间比较, AST、ALT、GGT水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表4 两组非酒精性脂肪性肝病脾虚痰瘀互结证患者治疗前后不同时间肝功能指标比较

Table 4 Comparison of liver function indicators between two groups of non-alcoholic fatty liver disease patients with spleen deficiency and binding of phlegm and stasis syndrome before and after treatment at different times (U/L, $\bar{x}\pm s$)					
	时间	例数	AST	ALT	GGT
治疗组	治疗前	55	30.08±19.40	27.36±14.53	34.51±21.24
	治疗4周	55	28.16±11.95 ^{a)}	28.84±13.67	39.88±23.95
	治疗8周	55	29.36±13.37 ^{a)}	28.32±12.71	41.96±23.26
	治疗12周	55	30.94±16.28	28.84±15.81	35.09±24.05
对照组	治疗前	55	37.28±21.97	32.31±22.31	47.83±35.09
	治疗4周	55	38.53±19.80	33.72±24.62	48.19±32.55
	治疗8周	55	40.74±21.90	36.16±26.09	51.10±35.98
	治疗12周	55	39.75±25.34	31.46±15.84	55.36±35.51

注: AST, 门冬氨酸氨基转移酶; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; GGT, 谷氨酰转氨酶。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

3.6 两组患者治疗前后血脂指标比较

表5示, 两组治疗前TG、TC、HDL-C、LDL-C水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后TC水平明显降低 ($P<0.05$), HDL-C水平明显升高 ($P<0.01$), TG、LDL-C差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组治疗后TG、TC、HDL-C、LDL-C与本组治疗前比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后组间比较, TG、TC、HDL-C、LDL-C差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.7 两组患者治疗前后血糖相关指标比较

表6示, 两组治疗前后组内及组间比较, FBG、FINS水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表5 两组非酒精性脂肪性肝病脾虚痰瘀互结证患者治疗前后血脂相关指标比较

Table 5 Comparison of blood lipid levels before and after treatment in non-alcoholic fatty liver disease patients with spleen deficiency and binding of phlegm and stasis syndrome (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TC		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	55	2.14±1.14	2.08±1.09	-0.515	0.610	5.24±0.79	4.90±0.75	2.657	0.013
对照组	55	2.21±1.69	1.97±0.89	0.513	0.612	4.96±1.29	4.83±1.23	1.649	0.111
<i>t</i> 值		-0.196	0.449			1.120	1.066		
<i>P</i> 值		0.845	0.655			0.267	0.291		

组别	例数	LDL-C		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	HDL-C		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	55	3.40±0.83	3.14±0.79	1.403	0.171	1.43±0.78	1.47±0.87	-4.273	<0.001
对照组	55	3.27±0.91	3.15±0.98	-1.304	0.192	1.50±1.20	1.66±1.40	-1.971	0.059
<i>t</i> 值		0.658	0.023			-0.096	-0.293		
<i>P</i> 值		0.513	0.981			0.924	0.771		

注: TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; HDLC, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇。

表6 两组非酒精性脂肪性肝病脾虚痰瘀互结证患者治疗前后血糖相关指标比较

Table 6 Comparison of blood glucose-related indicators before and after treatment in non-alcoholic fatty liver disease patients with spleen deficiency and binding of phlegm and stasis syndrome ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG/mm $\cdot$ L ⁻¹		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	FINS/pm $\cdot$ L ⁻¹		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	55	5.59±1.49	5.50±1.03	-0.958	0.338	63.72±46.44	53.76±39.24	1.648	0.110
对照组	55	6.03±2.25	6.04±2.38	-1.234	0.217	81.34±61.99	79.01±63.68	-0.122	0.903
<i>t</i> 值		-1.267	-1.152			-1.365	-1.231		
<i>P</i> 值		0.205	0.254			0.177	0.223		

注: FBG, 空腹血糖; FINS, 空腹胰岛素。

3.8 两组患者不良反应结果

治疗组出现不良反应1例(转氨酶轻度升高,自觉疗效不佳脱落),对照组2例(1例转氨酶轻度升高,复查后肝功能恢复正常继续接受治疗;1例出现腹胀,未进行药物干预症状自行缓解)。两组均无其他严重不良事件发生。

4 讨论

目前NAFLD是全球最常见的慢性肝脏疾病,疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎及其相关的肝纤维化、肝硬化,少数还有可能进展至肝细胞癌^[12]。有研究显示,成人NAFLD患病率达到15.35%,且随着年龄增长而增加,且伴有血脂、血糖异常等代谢紊乱^[13]。目前针对NAFLD的治疗措施主要依靠控制饮食和增强体育锻炼,部分药物如二甲双胍、维生素E、熊去氧胆酸、奥贝胆酸等可以改善NAFLD病情^[14],但目前还没有某一种西药能改善NAFLD肝脏脂肪变性和炎症^[15]。

目前中医药治疗NAFLD疗效有独特优势,而且副作用小。根据NAFLD主要症状可归属于中医

学“胁痛”“痞满”“积聚”“肝胀”“肝癖”等范畴。本病病位主要在肝,与脾关系密切。饮食不节、劳逸失度、情志失调、素体虚弱等皆可导致脾失健运^[16]。脾失健运则痰湿内生,痰阻气滞,气不行血,气滞血瘀,痰浊与气血瘀滞互结,胞脉壅塞,致肝失疏泄,进一步加重脾失运化,最终导致脂肪肝的形成^[17]。张仲景在《金匮要略》中指出:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”课题组认为,脾失健运、痰瘀互相搏结为NAFLD的基本病机,故在治疗时应以健脾益气、清热化痰活血为要。蓝杖颗粒中绞股蓝益气健脾,清热化痰;黄芪性微温,归肝、脾、肺、肾经,补脾益气,二者共为君药。当归补血活血,通经活络,内达脏腑而化痰滞;虎杖清利湿热,又能通畅血脉、散瘀滞、化痰解毒,引湿热痰浊从大小便分消,二者为臣药。浙贝母清热化痰,开郁散结,为佐药。

本研究结果显示,蓝杖颗粒治疗NAFLD脾虚痰瘀互结证中医证候疗效总有效率为32.72%,安慰剂为14.55%,虽然两组中医证候疗效总有效率均不高,可能与样本量少、干预时间较短有关,但

蓝杖颗粒的中医证候疗效显著高于安慰剂,说明蓝杖颗粒临床疗效的肯定性。中医证候积分结果亦显示,蓝杖颗粒可以明显改善患者的右肋刺痛、肋下痞块、胸脘痞满、咯吐痰涎、纳呆厌油、四肢沉重、面色晦暗等临床症状,提示蓝杖颗粒可明显改善患者临床症状,从而提高生活质量。另外,在临床实践中,大剂量当归与虎杖会引起腹泻的症状,故本方使用大剂量黄芪,重在升阳止泻,本研究中未见患者发生腹泻等不良反应,且生命体征平稳、无其他不良事件发生,提示蓝杖颗粒安全性较好。

CAP 值是无创评估肝脏脂肪变性的新方法,可以准确检测肝脂肪变性的程度,同时不受肝脏疾病病因的影响,与肝活检相比,因为其检测面积比肝活检组织大 100 倍,CAP 值更少受到抽样误差的干扰^[18]。根据 CAP 值判定的脂肪肝分级疗效结果显示,治疗组脂肪肝分级疗效总有效率为 54.55%,显著优于对照组的 14.55%,说明蓝杖颗粒能明显改善肝脏脂肪浸润程度。同时,蓝杖颗粒能显著改善患者血脂中 TC、HDL-C 水平。由于纳入研究的患者肝功能大多为轻度异常,蓝杖颗粒对患者肝功能的影响不明显,但在治疗 4 周、8 周时较对照组 AST 水平下降明显,说明蓝杖颗粒能改善患者肝功能情况。治疗 8 周时患者 AST 已基本恢复正常,因此治疗 12 周时无明显差异。

综上所述,蓝杖颗粒治疗 NAFLD 脾虚痰瘀互结证可有效降低患者肝脏脂肪衰减度,改善临床症状和血脂情况,临床疗效肯定且安全性较好。本研究还存在一定局限性:本研究纳入样本量少,可能导致部分疗效指标无统计学差异;另外观察期较短,相对于 NAFLD 的慢性病程而言,较难反映远期疗效。因此,需进一步开展多中心、长疗程、随机对照试验进一步证实,为其临床应用提供依据。

参考文献

- [1] POWELL EE, WONG VW, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [2] 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.
- [3] LOOMBA R, FRIEDMAN SL, SHULMAN GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell, 2021, 184(10): 2537-2564.
- [4] ARAÚJO AR, ROSSO N, BEDOGNI G. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: what we need in the future[J]. Liver Int, 2018, 38(S1): 47-51.
- [5] HUANG P, YANG L, LIU Y, et al. Lanzhang granules ameliorate nonalcoholic fatty liver disease by regulating the PPARalpha signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1124901. doi: 10.1155/2022/1124901.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 30-39.
- [7] 李军祥, 陈治水, 危北海. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 155-158.
- [8] 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专家共识意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12): 2270-2274.
- [9] LANCASTER GA, DODD S, WILLIAMSON P. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice[J]. J Eval Clin Pract, 2004, 10(2): 307-312.
- [10] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 2-3.
- [11] 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用共识专家委员会. 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015 年)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2): 12-18.
- [12] YOUNOSSI Z, ANSTEE QM, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1): 11-20.
- [13] 范建高, 朱军, 李新建, 等. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(2): 83-88.
- [14] FOERSTER F, GAIRING SJ, MÜLLER L, et al. NAFLD-driven HCC: safety and efficacy of current and emerging treatment options[J]. J Hepatol, 2022, 76(2): 446-457.
- [15] DAVID K, KOWDLEY KV, UNALP A, et al. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network[J]. Hepatology, 2009, 49(6): 1904-1912.
- [16] 朱丹, 孙婷婷, 陈兰羽, 等. 脂肪性肝病中医药认识[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(5): 70-73.
- [17] 王见义. 王灵台从痰论治脂肪肝经验撷萃[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 832-833.
- [18] SASSO M, BEAUGRAND M, LEDINGHEN VD, et al.

Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™
guided ultrasonic attenuation measurement for the evalua-
tion of hepatic steatosis: preliminary study and validation

in a cohort of patients with chronic liver disease from vari-
ous causes [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36 (11) :
1825-1835.

Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Spleen Deficiency and Binding of Phlegm and Stasis Syndrome by *Lanzhang Granules* (蓝杖颗粒): A Randomized Controlled Study

SHEN Nan, ZHENG Peiyong, FANG Yucheng, MIAO Hongyu, PAN Jielu, WANG Ruiqing, ZHANG Haiyan, XING Lianjun, YU Xiao¹

1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of *Lanzhang Granules* (蓝杖颗粒, LZG) in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with spleen deficiency and binding of phlegm and stasis syndrome (SDPSS). **Methods** A randomized controlled study was conducted, in which 110 NAFLD patients with SDPSS were assigned to the treatment group (55 cases) and the control group (55 cases). Behavioral intervention of diet and exercise was used as the basic treatment. Treatment group was given LZG, while the control group was given placebo orally, 1 dose a day for 12 weeks. The controlled attenuation parameters (CAP), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, blood lipid levels including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and blood glucose-related indicators including fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) were compared between the two groups before and after treatment. Liver function indicators including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and glutamyl transferase (GGT) were compared between the two groups before treatment and at 4, 8, 12 weeks after treatment. The graded clinical efficacy of fatty liver, TCM syndrome clinical efficacy and safety were evaluated after treatment. **Results** The total graded clinical efficacy of fatty liver in the treatment group (54.55%) was higher than that in the control group (14.55%, $P < 0.01$). The total TCM syndrome efficacy in the treatment group (32.72%) was higher than that in the control group (14.55%, $P < 0.01$). The CAP value, TCM syndrome score and TC decreased while HDL-C increased in the treatment group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The AST level in the treatment group decreased at 4 weeks and 8 weeks after treatment ($P < 0.05$). The CAP value in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in blood glucose-related indicators between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). Adverse reactions occurred in one case of the treatment group and 2 cases in the control group. There were no serious adverse reactions in both groups. **Conclusion** LZG in the treatment of NAFLD with SDPSS can effectively reduce the degree of liver fat infiltration and blood lipid levels, significantly relieve the clinical symptoms, and is of good safety.

Keywords non-alcoholic fatty liver disease; *Lanzhang Granules* (蓝杖颗粒); spleen deficiency; binding of phlegm and stasis syndrome; randomized controlled test

(收稿日期: 2023-04-02; 修回日期: 2023-05-03)

[编辑: 叶晨]