DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181121.001
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.r.20181121.1701.004.html

降脂护肝方联合瑞舒伐他汀钙片治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝的临床观察

朱成慧,吕冠华,孙希良,曹 玺,王丽丹,贾金玲,都 嵬,张晓菲
(辽宁中医药大学附属第二医院,辽宁 沈阳 110000)

[摘要] **目的**:探讨中西医结合治疗对痰瘀互结型非酒精性脂肪肝患者相关指标及中医证候积分的影响。**方法**:选取我科收治的128例痰瘀互结型非酒精性脂肪肝患者作为研究对象,随机分为治疗组(64例)和对照组(64例)。对照组应用瑞舒伐他汀钙片治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用降脂护肝方,10 d为1个疗程,治疗共3个疗程。比较两组肝功、血脂、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、鸢尾素(Irisin)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、体重指数(BMI)、腰围(WC)、肝/脾CT比值及中医症候积分。**结果**:治疗组中医症候疗效疗效(82.82%)明显高于对照组(65.62%),其差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前各指标均无差异($P>0.05$);较治疗前比较,两组治疗后各指标水平均有显著改善($P<0.05$),且治疗组较对照组各指标改善更加明显,具有统计学差异($P<0.05$)。**结论**:中西医结合治疗能够改善患者的症状,能够取得良好的临床疗效,且具有一定抗氧化应激的作用,值得临床推广或进一步研究。

[关键词] 非酒精性脂肪肝;痰瘀互结;降脂护肝方;瑞舒伐他汀钙片;氧化应激
[中图分类号] R575.5 [文献标识码] B [文章编号] 1007-1237(2019)01-0012-04

Clinical observation of Jiangzhi Hugan Recipe combined with rosuvastatin calcium tablets in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

ZHU Cheng-hui, LV Guan-hua, SUN Xi-liang, CAO Xi, WANG Li-dan, JIA Jin-ling, DU Wei, ZHANG Xiao-fei
(*The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang* 110000, *Liaoning, China*)
[*Foundation Project*]: *This study was supported by Provincial-Level Hospital Reform Project for Construction of Key Clinical Department in Liaoning Province* (*Grant No. LNCCC-D57-2015*); *the Sixth Batch of Aged Chinese Medicine Experts' Academic Experience Inheritance Work Project in China* ([2017] *No.* 29).
[*Author*]: *ZHU Cheng-hui* (1983-), *Female*, *Attending Physician*, *M.M.*, *Tel*: 13591672895, *E-mail*: *lnzyzch@sohu.com*.
Received: 2018-09-06 *Revised*: 2018-10-24 *JHMC*, 2019;25(1):0012-0015

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To investigate the influence of integrated traditional Chinese and Western medicine on the related indexes and TCM syndrome scores of patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Methods**: A total of 128 patients with non-alcoholic fatty liver disease who were admitted to our department from January 2017 to May 18, 2017 were enrolled in the study. According to the hospital admission record number, they were randomly divided into treatment groups and control group, with 64 cases in each group. The control group was treated with rosuvastatin calcium tablets. The treatment group was treated with Jiangzhi Fanggan Recipe on the basis of the control group. The treatment was performed for 10 days for a total of 3 courses. Liver function, blood lipids, insulin resistance index (HOMA-IR), iris (Irisin), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), body mass index (BMI), waist circumference (WC), Liver/spleen CT ratio and TCM syndrome scores were compared between the two groups. **Results**: The curative effect of TCM symptom in the treatment group (82.82%) was significantly higher than that in the control group (65.62%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no difference between the two groups before treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, the levels of each index were significantly improved after treatment ($P<0.05$), and the improvement of the treatment group was more significant than that

[基金项目] 辽宁省省直医院改革重点临床科室诊疗能力建设项目(LNCCC-D57-2015);第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发[2017]29号)
[作者简介] 朱成慧(1983-),女,主治医师,硕士,电话:13591672895,E-mail:lnzyzch@sohu.com。
[收稿日期] 2018-09-06 [修回日期] 2018-10-24 网络出版时间:2018-11-27 12:00:02

of the control group ($P<0.05$). Conclusion: The combination of traditional Chinese and Western medicine can improve the symptoms of patients, achieve good clinical efficacy, and have certain anti-oxidative stress effects, which is worthy of clinical promotion or further research.

[KEY WORDS] Nonalcoholic fatty liver; Phlegm and blood stasis; Jiangzhi Hugan Recipe; Rosuvastatin calcium tablets; Oxidative stress

非酒精性脂肪肝(NAFLD)指排除过量饮酒史及其他明确肝损害因素,而出现的组织学上50%以上肝细胞脂肪变性或脂肪含量超过肝重量5%的肝脏疾病[1]。随着人们饮食结构和生活方式的改变,NAFLD发病率逐年上升且呈低龄化趋势,危害了人体的健康。在亚洲较富裕地区,成人发病率在15%以上[2]。目前现代医学以对症治疗为主,主要包括改善胰岛素抵抗、治疗代谢综合征及预防相关终末期器官的病变等为主,而改善氧化应激方面来抑制NAFLD炎症反应的方式,临床报道较少[3]。中医从整体辨证论治,在防治非酒精性脂肪肝方面发挥着卓越的优势。其病机多为痰湿、瘀血交阻互结,从而肝脏脉络阻遏[4]。故本研究对痰瘀互结型非酒精性脂肪肝患者进行中西医结合治疗,探讨降脂护肝方治疗本病的机制及疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入2017年1月~2018年5月期间,128例于我科住院的痰瘀互结型非酒精性脂肪肝患者作为研究对象,根据患者入院病历号采用随机数字法分为治疗组(64例)和对照组(64例)。两者均出现痰瘀互结型脂肪肝的基本症状:腹胀,胁肋不舒,神疲乏力,食欲不振,恶心等。对照组中男性30例,女性34例,年龄为25~75岁,平均(52.56±13.49)岁,影像学分度:轻度28例,中度19例,重度17例;治疗组中男性35例,女性29例,年龄为26~72岁,平均(55.77±15.61)岁,影像学分度[4]:轻度22例,中度21例,重度21例。二者在性别、年龄及影像学分度方面等一般资料比较,无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究所有纳入患者为自愿参与,并自愿者知情同意下完成,并经过伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

西医诊断标准[5]:参照2010年《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》,符合NAFLD的诊断:(1)无饮酒史或乙醇摄入量<140 g/周;(2)排除其他可引起脂肪肝的特定疾病;(3)肝脏活检组织学或肝脏影像学改变符合脂肪性肝病的诊断标准。

中医诊断标准[6]:参照2002年的《中药新药临床研究指导原则》,符合痰瘀互结型非酒精性脂肪肝的诊断(1)主症:腹胀痞满,胁肋不舒,形体肥胖;(2)次症:神疲乏力,头身困重,纳差,口中黏腻;(3)舌脉:舌紫黯或有瘀点,苔腻,脉滑或脉涩。

1.3 纳入标准及排除标准

纳入标准:(1)符合NAFLD的诊断标准;(2)中医辨证分型为痰瘀互结型;(3)具有正常思维逻辑能力并能简单沟通。

排除标准:(1)排除其他原因导致的脂肪肝;(2)妊娠及哺乳期患者;(3)失代偿期肝硬化、肝癌患者;(4)原发性脏器严重疾病、精神异常患者。

1.4 治疗方法

对照组应用瑞舒伐他汀钙片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20080240,规格:5 mg)5 mg每日1次口服以调脂治疗。治疗组在瑞舒伐他汀钙片的基础上加用降脂护肝方(夏枯草,虎杖,西洋参,薏苡仁,茯苓,泽泻,太子参,荷叶,柴胡,白芍等,以上药物均由我院中药局提供)。两组患者均低糖、低脂饮食,控制每日热量摄入,适量运动,严禁饮酒及服用其他药物。10 d为1个疗程,研究周期共3个疗程。

1.5 疗效评定

根据《胃肠疾病中医证候评分表》[7],将128例痰瘀互结型非酒精性脂肪肝患者的中医证候,按照轻度3分,中度5分,重度7分的标准计算中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》,采用尼莫地平法计算:疗效积分(%)=[(治疗前积分-治疗后积分)-治疗前积分]×100%。有效率(%)=(痊愈+显效+有效)/整体×100%。脂肪肝的疗效评价标准[5]:临床痊愈:中医症候基本消失,症候积分减少≥95%;显效:中医症候有明显改善,症候积分≥70%;有效:中医证候有所好转,症候积分减少≥30%;无效:中医症候均无明显改善,甚或加重,症候积分<30%。对肝功、血脂、HOMA-IR、Irisin、SOD、MDA、BMI、WC、肝/脾CT比值等影响指标进行测定。

1.6 统计学处理

采用统计学软件SPSS 22.0进行分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;计数资料采用χ^2检验,等级资料采用秩和检验,$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候疗效比较

疗程结束后,对照组痊愈6例,显效14例,有效23例,无效22例,总有效率为65.62%,治疗组治愈5例,显效24例,有效24例,无效11例,总有效率为82.82%。两组比较,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后BMI、肝/脾CT比值及腰围比较

疗程结束后,两组治疗前后比较,肝/脾CT比值、WC、BMI均有改善,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组比较,BMI和肝/脾CT比值具有统计学差异($P<0.05$),而WC无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

表 1　两组 BMI、肝/脾 CT 比值及腰围比较($n=64, \bar{x}\pm s$)

Table 1　Comparison of BMI, liver/spleen CT ratio and waist circumference between two groups($n=64, \bar{x}\pm s$)

组别	BMI		WC		肝脾 CT 比值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	25.50±3.66	22.95±2.74*#	89.06±7.28	72.88±8.61*#	0.54±0.19	0.67±0.12*#
对照组	25.87±3.82	24.10±2.77*	87.73±7.79	77.1±12.27*	0.51±0.19	0.60±0.11*
t	0.56	3.02	0.99	2.25	0.89	3.44
P	0.57	0.00	0.32	0.02	0.37	0.03

注：与治疗前比较，* $P<0.05$；治疗后与对照组比较，# $P<0.05$。

2.3　两组治疗前后胰岛素抵抗指数，肝功，血脂比较

两组在治疗前 ALT、AST、TC 及 TG，其差异无统计学意义($P>0.05$)；疗程结束后，两组的 HOMA-IR、ALT、AST、TC 及 TG 较前均有改善($P<0.05$)，且治疗组情况明显优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2　两组肝功，血脂指标比较($n=64, \bar{x}\pm s$)

Table 2　Comparison of liver function and blood lipids between two groups($n=64, \bar{x}\pm s$)

组别	TC		TG		AST		ALT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	5.48±2.34	3.45±1.28*#	3.08±1.30	1.69±0.71*#	65.23±17.34	36.77±12.50**	68.29±20.34	44.20±15.21*#
对照组	5.49±1.86	3.98±1.45*	3.12±0.98	2.12±1.03*	67.31±15.47	41.22±10.64*	70.41±22.81	50.49±14.33*
t	0.03	2.19	0.20	2.75	0.72	2.17	0.55	2.41
P	0.97	0.03	0.84	0.001	0.48	0.03	0.58	0.02

注：与治疗前比较，* $P<0.05$；治疗后与对照组比较，# $P<0.05$。

2.4　两组治疗前后胰岛素抵抗指数、血清 Irisin 水平及氧化应激指标比较

两组在治疗前 HOMA-IR、irisin、SOD、MDA，其差异无统计学意义($P>0.05$)；疗程结束后，两组的 HOMA-IR、ALT、AST、TC 及 TG 较前均有改善($P<0.05$)，且治疗组情况明显优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3　两组 HOMA-IR、Irisin、SOD、MDA 比较($n=64, \bar{x}\pm s$)

Table 3　Comparison of HOMA-IR, Irisin, SOD and MDA between two groups($n=64, \bar{x}\pm s$)

组别	HOMA-IR		Irisin		SOD		MDA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	3.02±1.26	2.01±1.20*#	48.33±7.28	24.55±3.66*#	35.22±6.29	70.20±10.53*#	6.08±2.44	3.56±1.23*#
对照组	2.97±1.38	2.41±0.95*	50.01±9.04	34.58±4.12*	36.02±6.30	58.44±9.23*	6.20±2.51	4.69±1.58*
t	0.21	2.09	1.16	14.56	0.72	6.78	0.27	4.51
P	0.83	0.03	0.25	0.00	0.47	0.00	0.78	0.00

注：与治疗前比较，* $P<0.05$；治疗后与对照组比较，# $P<0.05$。

3　讨论

脂肪肝之名，虽在中医古代文献中未有所提及，但根据其临床特征及表现，可以归属于中医学所说的“胁痛”“肝积”“痞满”等。《难经》云：“肝之积，名曰肥气，在左胁下，如覆杯，有头足”。《灵枢》云：“湿气不行，凝血蕴里而不散……而积皆成矣。”中医认为，肝积无外乎由于过食肥甘厚味、多逸少劳、体质因素及他病而来，从而脾失健运，水湿停于中焦，聚而生热，炼液为痰，进而壅滞血络和气机。有研究发现[8]，较正常人来说，脂肪肝患者的血液黏度及红细胞压积均有显著的提高，其中以痰瘀互结证的患者最明显，这提示了脂肪肝患者有痰湿、瘀血等病理产物的存在。

NAFLD 不仅是一种由于肝脏脂肪变性或脂肪含量过多的肝脏疾病，还与胰岛素抵抗、氧化应激损伤、心血管疾病等有着密切联系[9]。其病因包括高热量、低消耗的生活方式，代谢综合征，药物、理化因素及遗传因素等，NAFLD 的危险因素包括了肥胖、胰岛素抵抗、代谢异常、BMI 和 WC 的增加[5]。鸢尾素(Irisin)是一种能够增加机体能量消耗从而加快脂肪、糖类代谢的骨骼肌膜蛋白，具有改善胰岛素抵抗，从而逆转 NAFLD 的作用，且与 NAFLD 人群 BMI、AST 相关[10]。氧化应激在正常情况下，SOD 和 MDA 是机体内是动态平衡的，维持着体氧自由基的产生和清除。NAFLD 患者游离脂肪酸过多进入肝脏，使得 β 氧化超载而使 MDA 水平上升而失去动态平衡，从而进一步加重炎症反应，加快 NAFLD 的后续病情进展。相关研究表明[11]，瑞舒伐他汀钙片能抑制胆固醇的形成，增加低密度脂蛋白受体，改善机体代谢水平及胰岛素抵抗，目前在临床被广泛应用于治疗 NAFLD。

降脂护肝方由陈皮，清半夏，虎杖，西洋参，薏苡仁，茯苓，泽泻，太子参，荷叶，柴胡，白芍，枳壳，山楂等组成。本方以二陈汤为底方，兼以活血化瘀，健脾利湿，清热凉血之中药共同组成。其中薏苡仁、茯苓、泽泻能健脾利湿，能改善脂肪肝患者脾的运化功能，水液正常输布，使水液不会聚集而再生痰湿；丹参、赤芍、山楂活血化瘀；虎杖、大黄能清热凉血，化瘀散结；柴胡疏肝理气，行气而不瘀滞；痰瘀互结，往往存在气虚，且本方活血、化瘀、行气药物多燥，容易伤气，而本方加入太子参与西洋参能补气，且西洋参具有清热之功效。现代药理学也证明[12,13]，泽泻、丹参、茯苓等能够治疗脂肪肝带来的代谢综合征，如高脂血症，胰岛素抵抗等。

本研究结果显示，应用降脂护肝方联合瑞舒伐他汀钙片的治疗组不仅从中医证候疗效方面，总有效率高于单纯应用瑞舒伐他汀钙片的对照组，改善了 NAFLD 患者腹胀痞满，胁肋不舒，神疲乏力，纳差，口中黏腻等症状，而且 HOMA-IR、Irisin、SOD、MDA、ALT、AST、TC、TG、BMI、WC 及肝/脾 CT 比值等指标的改善程度，也较对照组具有明显优越性，且具有一定抗氧化应激作用。降脂护肝方联合瑞舒伐他汀钙片治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝，在临床疗效及中医症候等方面均具有其独特优势，值得临床推广或进一步研究。不足之处在于，本研究样本较少，在选择研究对象时，尚有偏倚；且中医药治疗的周期往往较长，需要更长治疗周期来证明降脂护肝方的疗效性。

参考文献

1 谢长飞，黄笑梅，杨涛.脂肪肝常见中医证型与生化指标的关系分析[J].湖南中医药大学学报，2018，38(3)：296-301.

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

3 张淑波，丁婷，陈文平.二甲双胍对非酒精性脂肪肝的影响[J].西北药学杂志，2015(2)：56.

4 张顺贞，季章龙，姚政，等.从痰瘀理论探讨非酒精性脂肪肝的治疗[J].云南中医中药杂志，2016，36(6)：21-23.

5 中华医学会肝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)：4-9.

6 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京：中国医药科技出版社.2002：85.

7 危北海，陈治水，张万岱.胃肠疾病中医证候评分表[J].世界华人消化杂志，2004，12(11)：2701-2703.

8 彭汉光，王萍，艾长征，等.加味四逆散治疗脂肪肝的实验研究[J].中国中医药信息杂志，2003，10(7)：32-33.

9 刘福平，张星光，陈彬.二甲双胍联合西格列汀或格列美脲对糖尿病血糖波动和氧化应激的影响[J].中国现代医学杂志，2015，25(33)：71.

10 刘娜，杜爱书，贾静，等.茵栀黄联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝病临床疗效及对患者血糖、血脂和氧化应激水平的影响[J].解放军杂志，2018，36(3)，339-342.

11 秦锴.瑞舒伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝合并颈动脉粥样硬化斑块疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报 2014，35(15)：2271-2272

12 刘锐，李劲平，伍娟娟，等.丹芪软胶囊对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝脏 SOCS-3mRNA 表达的影响[J].中华中医药学刊，2012，30(1)：191.

13 王康，郑通美.化痰祛瘀方加减治疗痰瘀互结型酒精性脂肪肝病疗效观察[J].辽宁中医杂志，2014，41(1)：118-119.

(上接第 11 页)

3 贾凤玉，孟建中.慢性肾脏病(透析) 患者的心血管疾病诊疗指南解读[J].中国血液净化，2011，10(10)：570-575.

4 刘润幸.使用 SPSS 作多变量观测值的 ROC 曲线分析[J].中国公共卫生，2003，19(9)：1151-1152.

5 赵璐杰，李超林.终末期肾脏病患者甲状腺功能的变化[J].中国血液净化，2012，11(8)：436-438.

6 薛超，卞玲.王长谦，等.甲状腺功能及 FT3 与冠状动脉病变关系的研究[J].心血管康复医学杂志，2014，10(5)：506-509.

7 胡战，方颖.维生素 D 与冠状动脉粥样硬化及其危险因素的相关性研究[J].贵州医科大学学报，2015，40(12)：1398-1401.

8 欧阳沙西，陈莹，黄安兰，等.甲状腺素片对腹膜透析患者甲状腺激素水平的变化影响及相关性研究[J].中国生化药物杂志，2015，8(3)：92-94，97.

9 徐丽娟，卢晓昭，邹晓荣，等.维持性血液透析患者甲状腺功能减退症与贫血的临床相关性分析[J].中国血液净化，2013，12(4)：207-209.

10 谢敏妍.血液透析患者长期生存率与透析充分性微炎症状态及营养状态的关系[J].河北医学，2012，18(7)：954-956.

11 袁志娟，程志强.非糖尿病维持性血液透析患者甲状腺水平情况及其与颈动脉硬化的相关性分析[J].中国医药导报，2016，13(4)：56-59.

12 熊小玲，杜鸣，邵迎新.冠心病合并甲状腺功能异常者患者血脂水平的临床分析[J].现代中西医结合杂志，2015，24(1)：83-85.

13 蔡宏，严玉澄，陆任华，等.维持性血液透析患者腹主动脉钙化发病情况及与心血管疾病的关系[J].上海交通大学学报(医学版)，2012，38(8)：1062-1067.