

基于清脂护肝方疗效探索中药治疗非酒精性脂肪肝的进展与思考

李胜男, 王忠成

南京中医药大学南通中西医结合临床医学院, 南通市第三人民医院, 江苏 南通 226006

摘 要 : 目的 观察清脂护肝方治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效, 并进一步探讨中药治疗非酒精性脂肪肝的进展。方法: 选取符合纳入标准的非酒精性脂肪性肝病68例, 随机分为两组各34例。对照组采用口服双环醇加谷胱甘肽治疗, 治疗组在对照组基础上加用清脂护肝方治疗。收集两组患者身高、体重, 计算BMI值, 收集患者治疗前后肝功能(ALT、AST、TBIL)以及血脂(TG、TC、LDL-C、HDL-C)水平等, 对比两组的相关观察指标。结果: 治疗前及治疗后, 两组肝功能无明显差异, 但治疗组较对照组肝功能下降更明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 清脂护肝方联和西药治疗非酒精性脂肪性肝病疗效更好, 疗程更短。

关 键 词 : 非酒精性脂肪性肝病; 清脂护肝方; 中药; 疗效

Progress and Thinking of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease based on the Efficacy of Qingzhi Hupan Decoction

Li Shengnan, Wang Zhongcheng

Nantong Clinical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong Third People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226006

Abstract : purpose: Observe the clinical efficacy of non-alcoholic fatty liver disease in the treatment of Qingzhi Hupan decoction, and further explore the progress of traditional Chinese medicine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Methods: Sixty-eight patients with non-alcoholic fatty liver disease met the inclusion criteria and 34 patients in two groups. The control group was treated with oral dicyclol and glutathione, and The treatment group added Qingzhi Hupan decoction to the control group. Height and weight of patients in two groups were collected, BMI values were calculated, and liver function (ALT, AST, TBIL) and lipid (TG, TC, LDL-C, and HDL-C) were collected before and after the two groups. Results: Before and after treatment, there was no significant difference between the two groups, but the decrease in liver function was more significant than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: The combination of Qingzhi Hupan decoction and western medicine for non-alcoholic fatty liver disease has better effect and shorter course of treatment.

Keywords : non-alcoholic fatty liver disease; Qingzhi Hupan decoction; Chinese medicine; curative effect

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种非酒精、病毒因素引起的, 与代谢相关的肝脏疾病, 其中大于5%的肝实质细胞存在着脂肪过度堆积^[1-2]。脂肪变性、坏死以及炎性细胞的浸润和脂肪积贮为其临床病理特点。约40%的患者会逐渐演变成非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 进而发展出肝纤维化; 同时, 在确诊后10到20年之内, 约10%的NAFLD患者会发展成为肝硬化甚至出现肝癌^[2]。随着患病率的不断上升, NAFLD已经是全世界最常见的慢性疾病之一^[1], 影响着全球30%的人口。预计2030年, 患病人数超3.57亿^[3]。目前已成为严重的公共卫生问题, 也已经成为中国第一大慢性肝病。

中医上, 无NASH名称, 按照其症状将其归为“肝癖”“痰湿”“肝积”等范畴, 认为肥甘食用过度、情志不畅引起肝气瘀滞、痰湿内蕴、气血瘀阻, 导致气滞、血瘀、痰湿互结于肝为其病机, 因此应以健脾化湿化积、疏肝理气化痰为主要治则。我院采用清脂护肝方联和西药治疗NAFLD症状, 现报道如下。

基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目: (项目编号MS2022093)。

作者简介:

李胜男 (1994-) 女, 汉族, 江苏南通, 住院医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合肝病的临床研究;

王忠成 (1983-) 男, 汉族, 江苏连云港, 汉族, 副主任医师, 博士, 研究方向: 中西医结合肝病的临床与基础研究, E-mail: doctorwzc@ntu.edu.cn。

一、资料与方法

(一) 一般资料 选取2022年1月—2023年12月在南通市第三人民医院治疗的非酒精性脂肪性肝病病人68例,按照随机数字表法分为两组各34例。治疗组34例患者中,男15例、女19例,年龄18~73岁,年龄(43.65±17.74)岁,BMI(28.42±3.08);对照组34例患者中:男16例、女18例,年龄19~61岁,年龄(44.91±13.47)岁,BMI(28.68±5.34)。两组病人一般资料(年龄、性别、BMI),差异无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

(二) 诊断标准 (1) 西医患者符合《代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介》中的诊断标准^[4]; (2) 中医诊断参照《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见》^[6]的肝癖的诊断标准:肝区疼痛,胁胀,疲乏,腹胀不适,体胖,苔腻脉滑。

(三) 纳入与排除标准 纳入标准:同时符合西医诊断标准与中医诊断标准,年龄18~75岁,签署知情同意书,临床资料完整。排除标准: (1) 长期酗酒,或者合并其他肝病(如病毒性肝炎、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等)者; (2) 患有恶性肿瘤及严重的全身系统疾病者; (3) 妊娠期或哺乳期妇女; (4) 入组前服用影响肝功能药物; (5) 近半年内参加过其他相关临床研究者。

(四) 治疗方法 两组患者均给予饮食及运动指导。对照组采取常规西药治疗,双环醇片 50mg bid po,谷胱甘肽 1.8g qd iv。治疗组在对照组基础上,应用清脂护肝汤,组方:生北山楂、黄连、赤芍、黄芪、红花、党参、淫羊藿、川芎、枸杞子,水煎煮,1剂/d,早晚各服1次,治疗1个月。

(五) 评估指标 收集患者的身高/体重信息,计算BMI值;抽取患者晨起空腹静脉血5 mL。测定肝功能:丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL),以及血脂分析:甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平等,对比两组的相关观察指标。

(六) 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行数据分析定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;不符合正态分布则采用秩和检验;定性资料用例数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

表1 2组患者身高体重、BMI及血脂指标比较

指标	治疗组(n=34)	对照组(n=34)	t/χ^2	P
身高(cm)	167.43±8.38	166.12±7.47	0.91	0.50
体重(kg)	79.99±12.61	70.93±20.02	0.03	0.99
BMI值	28.42±3.08	28.68±5.34	-0.50	0.80
甘油三酯TG(mmol/L)	1.85±1.06	1.96±1.099	-0.57	0.69
总胆固醇TC(mmol/L)	4.76±0.97	4.70±1.02	0.33	0.82

指标	治疗组(n=34)	对照组(n=34)	t/χ^2	P
低密度脂蛋白胆固醇LDL-C(mmol/L)	3.06±0.67	3.02±0.83	0.33	0.83
高密度脂蛋白胆固醇HDL-C(mmol/L)	1.06±0.25	1.11±0.25	-1.08	0.45

两组病人一般资料(身高、体重、BMI)及血脂指标,差异无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

表2 2组患者肝功能临床资料比较

指标	治疗组(n=34)	对照组(n=34)	t/χ^2	P
治疗前ALT(U/L)	214.05±152.69	160.88±72.84	2.03	0.071
治疗前AST(U/L)	133.19±58.29	111.12±49.20	2.21	0.096
治疗前TBIL(umol/L)	22.90±17.05	17.54±10.71	1.83	0.125
治疗后ALT(U/L)	43.06±16.32	54.09±46.58	-3.94	0.197
治疗后AST(U/L)	34.82±11.46	41.71±19.20	-4.10	0.077
治疗后TBIL(umol/L)	14.84±10.27	14.31±4.88	0.30	0.785
ALT差值	166.11±150.99	106.80±85.28	2.29	0.494
AST差值	95.56±56.43	68.24±46.30	2.70	0.038
TBIL差值	7.83±9.46	3.23±9.00	2.83	0.043

两组肝功能比较 治疗前及治疗后,两组病人肝功能(ALT、AST、TBIL)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组肝功能均明显好转。治疗前后下降幅度,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

三、讨论

NAFLD是一种代谢综合征相关的肝脏疾病,被认为是营养过剩型脂类代谢异常^[1],与肥胖、胰岛素抵抗、II型糖尿病、高脂血症、高血压等多种代谢因素相关。随着认知的不断加强,在2020年,更名为代谢相关脂肪性肝病,而后2023年6月,欧洲肝病年会发布了“脂肪肝新命名法的多学会德尔菲共识声明”,采用涵盖脂肪变性的各种病因的术语“代谢功能障碍相关脂肪变性肝病(MASLD)”。NAFLD的发病机制相当复杂,已经由1998年Day CP提出“二次打击”^[6]学说,到认为涉及了胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、脂质代谢、内质网应激、脂肪毒性等众多平行因素相互作用参与影响的“多重打击”学说^[7]。因其复杂的机制及发病的漫长进程,治疗上尚无获得批准的治疗药物,缺乏特效药。临床上针对NAFLD研究的药物实验众多,作用靶点也各不相同,主要包含胰高血糖素样肽-1受体^[6]、法尼醇X受体、THR- β 、胰高血糖素受体等;有单药单靶点和多靶点实验,主要分为脂质代谢调节剂、胰岛素敏感性改善剂、抗

炎药物、抗纤维化药物几大类^[8]。

此外, 中医药治疗 NASH 具有卓越的临床疗效, 且目前已有大量研究表明, 包括酚类化合物如白藜芦醇、芝麻酚等, 黄酮类化合物如槲皮素、橙皮苷等, 萜类化合物如广藜香醇、桉木酸等均可显著改善 NASH 脂肪变性、炎症反应、细胞凋亡等病理改变^[9]。栀子提取物西红花苷及其代谢产物西红花酸具有降血脂降胆固醇作用, 干扰 NAFLD 细胞的增殖和凋亡^[10]。小檗碱在调节脂质代谢紊乱, 减轻抗胰岛素抵抗, 防治 NAFLD 方面效果显著^[11], 表明中药有效成分治疗 NAFLD 具有良好前景。此外在中药复方研究中, 明确中药复方对 TG、GLP-1 受体通路、炎症反应、脂代谢等生物学过程的干预作用^[12]。

中医认为 NASH 的发病原因为过食肥腻、情志不畅等, 饮食失调及情志失常等可致脾失健运、肝气瘀阻, 引起肝脾失调, 气机升降失调, 气滞湿阻, 痰湿气瘀滞于内, 进而发病。肝郁脾虚为 NASH 的常见证型, 临床认为, 盖因肥甘厚腻, 食用无度、情志失调等, 导致肝脾肾失调, 气机不畅, 水湿内停, 肾虚水湿运化无力, 湿浊内生。治疗以燥湿化痰、健脾理气为主。本研究采用清脂护肝方治疗 NASH, 方中以党参健脾益气, 黄连清胃热, 仙灵脾温肾以助脾运化痰, 共为君药。辅以黄芪、红花、赤芍以健脾益气、行气疏肝。枸杞子调补肝肾、生北山楂生健脾消食。

肝、脾、肾三脏并调, 以达除湿调脂之效。

邱教等通过对小檗碱进行动物实验, 发现其可抑制 LXR α /FAS 信号通路, 改善 NAFLD 大鼠脂质代谢和肝功能, 减轻肝脏组织病变程度, 减少脂肪沉积^[11]。党参多糖是党参中的有效成分, 对人肝癌 HePG2 细胞的生长和运动有抑制作用^[13], 从而抑制肝细胞凋亡。淫羊藿叶多糖^[14]能够抑制受损细胞内 AST、ALT 以及 TG 含量的提升, 可改善坏死与变性的肝组织。黄芪活性成分即黄芪多糖、皂苷、异黄酮等成分具有减轻胰岛素抵抗、调节糖脂代谢、抑制炎症反应等多效果, 对 NAFLD 有保护作用^[15]。

结论: 本研究结果显示清脂护肝方在治疗非酒精性脂肪性肝炎的症状及肝功能保护方面具有优势。但在血脂调控中的影响需延长观察时间, 本方在“多重打击”的通路中发挥着一定的作用, 对于具体的发病机制可进行下一步临床研究。

传统上认为 NAFLD 与超重或肥胖高度相关。但在正常体质量的个体中患病率仍不容小觑。肥胖型 NAFLD 多与高脂、高果糖、高胆固醇饮食有关^[6]。而瘦型 NAFLD 以胰岛素抵抗和内脏肥胖为核心。不同 BMI 类型的 NAFLD 病理生理学原理及治疗须待进一步研究, 不同 BMI 类型的 NAFLD 其中医发病机制有待进一步研究完善。

参考文献

- [1] 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 最新版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(05):393-402+420.
- [2] POWELL EE, WONG VWS, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [3] ESTES C, ANSTEE QM, ARIAS-LOSTE MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030 [J]. J Hepatol, 2018, 69 (4) : 896-904.
- [4] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(06):1224-1227.
- [5] 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 (2017) [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12):2270-2274.
- [6] 李秀, 李兴茂, 王婷, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂治疗代谢相关脂肪性肝病作用机制研究进展 [J]. 山东医药, 2023, 63(32):88-91.
- [7] Fang Y L, Chen H, Wang C L, et al. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From two hit theory to multiple hit model [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(27) : 2974 - 2983.
- [8] 李文珏, 吕佳奇, 刘珍, 等. 中药有效成分治疗脂肪肝的研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2014, 27(04):848-850. DOI:10.14035/j.cnki.hljyy.2014.04.194.
- [9] WAH KHEONG C, NIK MUSTAPHA NR, MAHADEVA S. A randomized trial of silymarin for the treatment of Nonalcoholic steatohepatitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(12): 1940-1949. e8.
- [10] 苏文钊. 栀子西红花苷和环烯醚萜苷药理活性及药代动力学研究 [D]. 遵义医学院, 2017.
- [11] 邱教, 谢兆兰, 李访贤, 等. 小檗碱对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂肪沉积的改善作用及相关机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(04):393-396. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.04.011.
- [12] 孙美霞. 复方中药治疗非酒精性脂肪肝作用机理的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(65):36.
- [13] 刘云鹤, 蔡金保, 王红丽. 党参多糖抑制 PI3K/AKT 通路对人肝癌 HepG2 细胞生长和运动能力的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(09):1108-1113.
- [14] 潘佳. 淫羊藿叶多糖的提取纯化及其预防酒精性肝损伤的作用研究 [D]. 吉林农业大学, 2020. DOI:10.27163/d.cnki.gjlmu.2020.000030.
- [15] 余琼. 黄芪异黄酮对高脂高糖诱导的小鼠肝损伤的保护作用及护肝饮料的制备 [D]. 南昌大学, 2023. DOI:10.27232/d.cnki.gncnu.2023.002993.