

Clinical Research on the Turbidity Relief Formula in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Bangcai Wang^{1*}, Lingling Wang¹, Jianfen Yuan², Qixiong Zhu³, Dongmei Pan¹, Peijie Wang¹, Jie Wang¹, Yi Wang¹

¹Traditional Chinese Medicine Hospital of Ningbo, Ningbo Zhejiang

²Traditional Chinese Medicine Hospital of Cixi, Cixi Zhejiang

³Meixu Hospital of High-Tech Zone in Ningbo, Ningbo Zhejiang

Email: *wbcnb@163.com

Received: Feb. 2nd, 2016; accepted: Feb. 22nd, 2016; published: Feb. 25th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy and therapeutic mechanism of turbidity relief Formula on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods:** Two hundred patients who were diagnosed as NASH according to nonalcoholic fatty liver disease diagnosis guideline and turbid phlegm and blood stasis types were randomly divided into the turbidity relief Formula group (100) and control group (100). The turbidity relief Formula group was given turbidity relief Formula, while the control group was given N-(2-Mercaptopropionyl) glycine Capsule. Both of the two groups' courses of treatment were 8 weeks. The changes of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyltransferase (GGT), cholesterol total (TC), triglyceride (TG) levels, brightness-mode ultrasound of liver and the CT of the epigastrium were observed and compared. **Results:** The total effective rates of the turbidity relief Formula group and the control group were respectively 94% and 75% by Ridit method analyzed ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST, GGT, TC and TG were decreased significantly after the treatment in both groups ($P < 0.05$) and the comparative difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The turbidity relief formula in the treatment of the turbid phlegm and blood stasis type in NASH can ameliorate the clinical symptoms of, improve the liver function and reduce the blood lipids, and has a good effect on NASH. The total effective rate was 94%.

Keywords

Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH), Turbid Phlegm and Blood Stasis Type, The Turbidity Relief Formula, Clinical Research

*通讯作者。

文章引用: 王邦才, 王玲玲, 袁建芬, 朱奇雄, 潘东梅, 王培劼, 王杰, 王益. 泄浊化痰方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究[J]. 中医学, 2016, 5(1): 30-35. <http://dx.doi.org/10.12677/tcm.2016.51006>

泄浊化瘀方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究

王邦才^{1*}, 王玲玲¹, 袁建芬², 朱奇雄³, 潘东梅¹, 王培劼¹, 王杰¹, 王益¹

¹宁波市中医院, 浙江 宁波

²慈溪市中医院, 浙江 慈溪

³宁波市高新区梅墟医院, 浙江 宁波

Email: wbcnb@163.com

收稿日期: 2016年2月2日; 录用日期: 2016年2月22日; 发布日期: 2016年2月25日

摘要

目的: 观察泄浊化瘀方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效, 探讨泄浊化瘀疗法的作用机制。**方法:** 将200例符合非酒精性脂肪性肝炎诊断标准及中医辨证属浊瘀内积型患者, 按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组用泄浊化瘀方, 对照组用硫普罗宁片合壳脂胶囊, 疗程为8周。观察患者治疗前后的主要临床症状及体征, 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)含量, 肝脏B型超声及上腹部CT, 比较两组的疗效。结果: 两组总疗效比较, 治疗组总有效率94%, 对照组总有效率75%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者经治疗后ALT、AST、GGT、TC、TG均明显改善, 与治疗前比较有统计学意义($P < 0.05$); 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 泄浊化瘀方治疗浊瘀内积型非酒精性脂肪性肝炎, 不但可以改善患者临床症状及体征, 而且能有效恢复肝功能和改善血脂, 对非酒精性脂肪性肝炎有较好疗效, 总有效率达94%。

关键词

非酒精性脂肪性肝炎, 浊瘀内积型, 泄浊化瘀方, 临床研究

1. 引言

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 是一种无过量饮酒史及其他明确的损肝因素而有各种因素引起的以肝实质细胞脂肪变和脂肪储积为特征的临床病理综合征[1]。近年来随着生活水平的提高和生活方式的改变, 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发病率不断升高, 而且发病年龄日趋提前。尽管大部分单纯性脂肪肝预后良好, 但有部分患者仍可沿着单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化及脂肪性肝硬化的病理演变顺序发展[2]。而NASH是NAFLD进展的重要病理阶段, 启动了肝纤维化的进程[3]。因此, 早期有效治疗NASH以防止其发展显得至关重要。我们在临床上遵循辨病与辨证结合的原则。采用泄浊化瘀方治疗非酒精性脂肪性肝炎取得比较满意的疗效, 现总结报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

病例均来自2013年6月至2015年12月3家医院专科门诊治疗的患者, 其中宁波市中医院140例, 慈溪市中医院30例, 宁波高新区梅墟医院30例。采用随机数字表法, 随机分为治疗组和对照组各100

例。治疗组中男 84 例,女 26 例;年龄最小为 22 岁,最大为 63 岁,平均年龄(40.24 ± 10.35)岁;病程最短者 2.5 个月,最长者 12 年,平均病程(32.46 ± 7.22)月。对照组中男 82 例,女 28 例;年龄最小为 21 岁,最大为 62 岁,平均年龄(39.57 ± 10.86)岁;病程最短者 3 个月,最长者 13 年,平均病程(31.52 ± 6.85)月。经 t 检验及 Ridit 检验,两组患者在性别、年龄、病程、病情方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2. 诊断标准

西医诊断标准:参照执行中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组发布的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》(2010 修订版) [4] 中非酒精性脂肪性肝炎诊断标准制定:1) 无饮酒史或饮酒折合乙醇量小于 140 g/周(女性 < 70 g/周);2) 除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病;3) 除原发疾病临床表现外,可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性症状,体检可发现肝脾肿大;4) 血清转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平可有轻至中度增高(小于 5 倍正常值上限),血脂升高;5) 肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准。凡具备上述第 1)~4) 项和 5) 项者即可诊断。

中医辨证标准:本病中医辨证标准参照王伯祥等主编的《肝胆病中西医诊疗学》 [5], 结合临床实际辨证为肝脾失和, 浊瘀内结型, 制定以下标准。主症:1) 体倦乏力 2) 胁肋胀痛 3) 脘腹胀满。次症:1) 食少纳呆 2) 大便不爽 3) 形体肥胖 4) 肋下痞块 5) 苔白腻或黄腻 6) 脉弦或弦滑或濡。凡具备上述主症第 1)~3) 项和次症任意 2 项及舌、脉者即可诊断。

纳入标准:1) 符合上述西医诊断标准,中医辨证标准者;2) 临床试验获宁波市中医院伦理委员会批准,所有患者都签署知情同意书;3) 年龄在 18~65 周岁。

2.3. 治疗方法

治疗组:给予自拟泄浊化痰方,方由苍术 15 g、泽泻 20 g、制大黄 10 g、生山楂 30 g、郁金 20 g、丹参 30 g、茜草 20 g、生山楂 10 g 组成。水煎剂,1 剂/d,每次煎药取 500 ml,分早、晚 2 次饭后 1 小时口服。对照组:给予疏普罗宁片(河南省新谊药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H410202799) 0.1 g,口服,每次 1 粒,3 次/d;壳脂胶囊(内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司,批准文号:国药准字 Z20050665) 0.25 g,口服,每次 5 粒,3 次/d。基础治疗:两组患者均在正常按时服药的基础上,嘱之调整饮食结构,控制体重,注意休息,适当运动。两组疗程均为 8 周。

2.4. 观察指标

症状和体征:包括胁痛、乏力、腹胀、纳差、腹泻等症状,形体肥胖、肋下痞块、舌象、脉象等体征,按照临床证候分级量化计分方法,两组均于治疗前和治疗后,观察记录 2 次。

血清生化指标:采用 BECKMAN 全自动生化仪检测,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)血清水平;甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)血清含量,两组均于治疗前后各测定 1 次。

影像学检查:两组肝脏 B 超及上腹部 CT 均于治疗前后各检查 1 次。

2.5. 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则(2002 试行)》 [6] 及中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 2010 年发布的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》制定 [4]。临床痊愈:临床症状消失或者基本消失,证候的积分下降 $\geq 90\%$;肝功能指标恢复正常(包括 ALT、AST、GGT);血脂指标恢复正常(包括 TG 及

TC)。显效：临床症状明显改善，证候积分下降 $\geq 70\%$ ；肝功能指标恢复正常或者 ALT 和/或者 GGT 下降 $\geq 40\%$ ；血脂正常，或者 TG 指标下降 $\geq 40\%$ 和/或 TC 指标下降 $\geq 20\%$ 。有效：临床症状好转并且证候的积分下降 $\geq 30\%$ ；肝功能即使没有恢复正常，但 ALT 和，或 GGT 下降 $\geq 20\%$ ；血脂没有恢复正常，TG 指标下降 $\geq 20\%$ 但 $<40\%$ ，TC 指标下降 $\geq 10\%$ 但 $<20\%$ 。无效：症状没有明显改善，甚至加重，证候积分下降 $< 30\%$ 。

2.6. 统计学方法

全部数据均采用 SPSS17.0 统计分析，计量资料均以平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm S$)表示；组间比较采用 t 检验；临床疗效判断采用 χ^2 检验；等级资料采用 Ridit 分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者临床综合疗效比较

见表 1。

3.2. 两组患者治疗前后肝功能检测结果比较

见表 2。

3.3. 两组患者治疗前后血脂检测结果比较

见表 3。

Table 1. Comparison of clinical effects of two groups of patients [n (%)]
表 1. 两组患者临床综合疗效比较 [n (%)]

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	100	56 (56)	21 (21)	17 (17)	6 (6)	94.00 [△]
对照组	100	32 (32)	14 (14)	29 (29)	25 (25)	75.00

与对照组比较：[△] $P < 0.05$ 。

Table 2. Comparison of liver function changes before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm S$)
表 2. 两组患者治疗前后肝功能变化比较($\bar{x} \pm S$)

组别		ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)
治疗组 (n = 100)	治疗前	126.63 \pm 21.15	85.72 \pm 10.51	179.12 \pm 42.27
	治疗后	37.42 \pm 6.76 [*]	36.24 \pm 5.82 [*]	51.39 \pm 7.11 [*]
对照组 (n = 100)	治疗前	125.40 \pm 20.78	83.94 \pm 11.62	168.29 \pm 38.14
	治疗后	51.65 \pm 7.13 ^{*△}	49.50 \pm 6.13 ^{*△}	63.47 \pm 8.26 ^{*△}

注：同组治疗前后比较，^{*} $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，[△] $P < 0.05$ 。

Table 3. Comparison of blood fat changes before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm S$)
表 3. 两组患者治疗前后血脂变化比较($\bar{x} \pm S$)

组别		TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
治疗组 (n = 100)	治疗前	8.25 \pm 1.27	4.86 \pm 1.15
	治疗后	5.31 \pm 1.05 [*]	2.16 \pm 1.42 ^{*△}
对照组 (n = 100)	治疗前	7.84 \pm 1.31	4.79 \pm 1.07
	治疗后	5.42 \pm 1.22 ^{*△}	3.24 \pm 1.27 ^{*△}

同组治疗前后比较，^{*} $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，[△] $P < 0.05$ 。

3.4. 两组患者治疗前后 B 超声像图变化情况

所有患者治疗前均有肝区回声近场弥漫性增强,远场回声衰减,血管网欠清的 B 超声像图改变。疗程结束后治疗组 76 例(76%)恢复正常,对照组 43 例(43%)恢复正常,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.5. 不良反应

治疗过程中治疗组有 6 例开始服药第 1 周出现大便次数增多,继续服药恢复正常。对照组有 4 例出现轻微皮疹,5 例有轻微腹胀未使用药物治疗自行好转。

4. 讨论

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),是指肝病理学有肝细胞大泡性脂肪变性、气球样变性和小叶内炎症等与酒精性肝炎的病理学改变相似,但无过量饮酒史(摄入酒精 < 40 g/周)的疾病[1]。近代研究认为,NASH 是非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的一种病理阶段,是在非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)基础上的发展,亦是非酒精性脂肪性肝硬化的前期改变[2]。流行病学研究表明与 NASH 有关的最常见的危险因素有:肥胖症、2 型糖尿病、高脂血症。NASH 患者 10~15 年内肝硬化发生率高达 15%~25%,可出现肝功能衰竭甚至肝癌等并发症。在 NAFLD 漫长病程中,NASH 为 NAFL 发生肝硬化的必经阶段[3]。因此,有效阻止 NASH 进展是降低相关肝硬化和肝细胞癌发病率的有效途径之一。NASH 的发病机制尚未明确,目前普遍接受的是 Day 等的“二次打击”学说,即第一次“打击”是指肥胖、胰岛素抵抗等引起的肝脏脂质堆积和脂肪变性;第二次“打击”则为在一次打击基础上产生的氧化应激、脂质过氧化、线粒体损害等导致肝脏发生炎症、坏死及纤维化[7]。

非酒精性脂肪性肝炎是经历了一个从轻至重,循序渐进的过程,该病在早期阶段的时候一般比较少或者无任何明显的自觉症状,患者多数是在检查身体的时候发现,其随着病情的发展,可出现周身乏力、纳差、脘腹胀满、右胁胀痛、口干口苦、肝肿大、大便溏薄或干结、形体丰腴等症状,按照其临床证候特点可将其分属于中医学“胁痛”、“肝癖”、“黄疸”等范畴。最早在《难经·五十六难》有记载:“肝之积,名曰肥气”[8],故亦称为肥气病。非酒精性脂肪性肝炎多以嗜食肥甘厚味,伤食碍胃,或久卧久坐,素体肥胖,或情志失调为病因。病变部位在肝,与胆、脾、胃、肾等脏腑有关。对其发病机理,多数中医学者认为是肝失疏泄,脾失健运,痰浊内生,瘀血阻滞,肝郁化热而最终形成湿、痰、瘀、热互结,痹阻肝脏脉络形成非酒精性脂肪性肝炎[9]。

我们发现非酒精性脂肪性肝炎病程冗长,患者多形体肥胖,常有体倦乏力、胁肋胀痛、脘腹胀满、口干口苦、食少纳呆、大便不爽粘滞、肋下痞块,苔白腻或黄腻,脉弦或弦滑,或濡等症状和体征。其中医基本病机为肝脾失调,浊瘀内积。气滞湿浊蕴结中焦,清浊相混,壅阻气机,肝为浊滞而失调达,脾为浊阻而失健运,气血浊瘀相互搏结,停于肝脏而成本病,其浊瘀为本病的关键,为病多实。故非酒精性脂肪性肝炎其病位在肝,涉及脾、胃。针对其病机特点,治疗遵仲景“五脏元真通畅,人即安和”之旨,以“通”为主,采用疏肝健脾、泄浊化痰法。浊祛瘀化,脾得健运,肝复条达,气血通畅,则肝疾自愈。泄浊化痰方由[10]:苍术、泽泻、制大黄、生山楂、郁金、丹参、茜草、生山栀八味药组成。苍术燥湿健脾;泽泻化湿泄浊;制大黄、生山楂、丹参清热利湿,导滞泄浊祛脂;丹参与山楂配伍有消食健胃,活血化痰之功效;郁金、茜草活血化瘀,疏通肝络;生山栀清三焦之热;全方合用能起泄浊祛脂,活血消积,疏肝健脾之效。现代药理研究证明[11][12],泽泻能抑制外源性 TG 在肝内合成,抑制肝内脂肪堆积明显降低血清 TC、TG 和 LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇),促进血清 HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)水平升高,并能改善肝功能。大黄所含的大黄多糖,可使高脂饲料诱导的高脂血症小鼠血清和肝脏总胆

固醇、甘油三酯和过氧化脂质(LPO)明显下降, 大黄醇提取物有明显降低血清总胆固醇的作用, 大黄水提取物(大黄煎剂)也有降脂作用。丹参能降低肝脂质沉积, 从而降低了肝脂的含量, 具有降低 TC、TG、抗脂蛋白氧化作用。山楂及山楂黄酮能显著降低血清和肝脏丙二醛(MDA)的含量, 增强红细胞和肝脏超氧化物歧化酶(SOD)的活性, 抑制脂质过氧化物, 预防脂质代谢紊乱, 降低血脂, 减轻肝内脂质沉积。本次研究证实: 泄浊化瘀方能明显改善非酒精性脂肪性肝炎症状及体征, 恢复肝功能及血脂, 有较好的降脂降酶作用, 临床疗效确切, 值得进一步推广应用。

基金项目

宁波市社会发展项目(2013C50051)。

参考文献 (References)

- [1] Brunt, E.M. (2014) Nonalcoholic Steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, **24**, 13-20.
- [2] Reid, A.E. (2001) Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, **121**, 710-723.
<http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.27126>
- [3] Angulo, P. (2002) Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 1221-1231.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra011775>
- [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]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [5] 王伯祥, 张赤志, 聂广. 肝胆病中西医诊疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 267-276.
- [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: 85-86.
- [7] Adams, I.A., White, S.W., Marsh, J.A., et al. (2003) Association between Liver-Specific Gene Polymorphisms and Their Expression Levels with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **57**, 590-600.
- [8] 丹波元胤. 难经疏证[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 73.
- [9] 鄧扶灵, 徐洪涛, 李永华, 等. 中医对非酒精性脂肪性肝炎的研究现状[J]. 健康必读杂志, 2011, 7(7): 331.
- [10] 王邦才. 经典心悟与临证发微[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014.
- [11] 王浩, 周岳君. 中医药治疗非酒精性脂肪肝的概况[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(8): 121-134.
- [12] 胡义扬. 加强脂肪肝的中医药治疗研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(4): 293-294.