

脂肝乐胶囊治疗痰湿瘀阻型脂肪肝的临床与实验研究^{*}

赵文霞¹ 段荣章² 苗明三² 冀爱英¹ 蒋时红² 陈天朝¹ 张照兰¹

内容提要 **目的:**为探讨脂肝乐胶囊治疗痰湿瘀阻型脂肪肝疗效机理。**方法:**运用脂肝乐胶囊治疗痰湿瘀阻型脂肪肝患者 146 例(治疗组),并与用东宝肝泰片治疗的 47 例(对照组)作对照,实验研究观察两药对乙硫氨酸所致脂肪肝模型及大鼠高脂血症模型的影响。**结果:**治疗组在减轻或去除症状、改变 B 超回声,降脂,降酶,改善血液流变性等方面明显优于对照组($P < 0.05 \sim 0.01$)。动物实验显示:该药可降低血脂,抑制脂肪在肝脏沉积,3 个用药组在降低甘油三酯方面与模型组比较有显著性差异($P < 0.01$)。**结论:**脂肝乐胶囊具有明显降低甘油三酯,抑制脂肪在肝脏沉积,改善血液流变性的作用。

关键词 脂肝乐胶囊 脂肪肝 痰湿瘀阻 脂肪肝动物模型

Clinical and Experimental Study on Treatment of Fatty Liver of Phlegm-Dampness Stagnation Type by Zhiganle Capsule ZHAO Wen-xia, DUAN Rong-zhang, MIAO Ming-san, et al *The First Affiliated Hospital of Henan Medical College of TCM, Zhengzhou (450000)*

Objective: To explore the mechanism of Zhiganle capsule (ZGLC) in treating fatty liver of Phlegm-Dampness Stagnation type. **Methods:** One hundred and forty-six patients were treated with ZGLC, the effects were observed and compared with those treated with Dongbao Gantai (DBGT, 东宝肝泰) tablets as control. The effect of ZGLC on ethionine induced hyperlipemia model rats was also observed. **Results:** The effect of ZGLC was obviously better than those of DBGT in relieving or removing symptoms, normalizing the ultrasonic abnormal findings, lowering the serum levels of lipid and enzyme and improving hemorrheologic properties. Experimental study showed that ZGLC could reduce the blood lipids, inhibit the lipid deposition in liver. As compared with the model group, level of triglyceride in the ZGLC treatment group were much lowered ($P < 0.01$) and the effect was better than those in the control group. **Conclusions:** ZGLC has the effect of reducing blood triglyceride level, inhibiting lipid deposition in liver and improving hemorrheologic properties.

Key words Zhiganle capsule, fatty liver, Phlegm-Dampness Stagnation, animal model of fatty liver

为探索祛湿化痰、益气活血法在脂肪肝治疗中的作用,以进一步提高中医药治疗脂肪肝的水平,我们研制了脂肝乐胶囊,并于 1994 年 4 月~1996 年 5 月进行了临床疗效观察及实验研究,现报道如下。

临床观察

1 临床资料 193 例脂肪肝患者,门诊 82 例,住院 111 例。按文献⁽¹⁾标准诊断。中医辨证符合痰湿

证、血瘀证分型标准⁽²⁾。排除糖尿病及心、肝、肾功能异常者,按 3:1 不完全随机分组。治疗组 146 例,男 91 例,女 55 例;年龄 28~64 岁,平均(41 ± 4.7)岁;其中病情属轻度 58 例,中度 79 例,重度 9 例;病程 0.5~5.4 年,平均(3.2 ± 0.2)年。对照组 47 例,男 30 例,女 17 例;年龄 29~65 岁,平均(42 ± 1.6)岁;其中病情属轻度 18 例,中度 27 例,重度 2 例;病程 0.45~5.5 年,平均(3.1 ± 0.6)年。两组资料无显著差异,具有可比性。

2 治疗方法 两组治疗前 10 天内均停用降脂、保肝药物。治疗组服用脂肝乐胶囊(由泽泻 1.5 份 山楂 1.5 份 生黄芪 1 份 草决明 1.5 份 赤芍 1 份 郁金 0.8 份 人工牛黄 0.01 份 青黛 0.05 份 白矾

^{*} 河南省中医药管理局资助课题研究项目部分内容 (No.093035)

1. 河南中医学院第一附属医院(郑州 450000); 2. 河南中医学院

0.05 份 柴胡 0.5 份,按上述比例组成并制成胶囊。每粒 0.46g,相当于生药 3.75g,为本院制剂中心提供,批号 940311),每次 3 粒,每日 3 次。对照组服用东宝肝泰片(中国通化东宝药业股份有限公司生产,批号 940117,主要成分为蛋氨酸、重酒石酸胆碱及维生素类),每次 3 片,每日 3 次,两组均以 1 个月为 1 个疗程,2 个疗程后评定疗效。

3 观察指标 两组均于治疗前及治疗后 2 日测谷丙转氨酶(ALT,速率法,用台湾标佳试剂),用速效法测胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C),均采用酶法(浙江上游试验厂试剂,法国梅里埃全自动生化分析仪测试),B 超(东芝 SAL-50A 型线阵实时超声诊断仪)检测治疗前后肝脏大小、管道回声、光点疏密,探头均为 3.5MHz。同时检测全血粘度(锥板式,成都医疗仪器厂 NXE II 型血流变检测电脑分析仪)。统计学处理采用 t 检验。

4 结果

4.1 疗效标准 临床控制:症状消失,B 超肝脏回声及大小均正常,实验室检查正常,显效:症状消失,B 超肝脏回声及大小基本正常,ALT 下降 $>40\%$,血脂下降 $20\% \sim 40\%$;有效:症状减轻,B 超肝脏回声近场增强,远场衰减不明显,肝内管状结构可见;血脂下降

$10\% \sim 20\%$,ALT 下降 $20\% \sim 40\%$ 。无效:临床症状,改善不明显,B 超治疗前后无变化,血脂下降 $<10\%$,ALT 下降 $<20\%$ 。

4.2 疗效分析 治疗组临床控制 52 例(35.6%),显效 49 例(33.6%),有效 34 例(23.3%),无效 11 例(7.5%),总有效率 92.5%。对照组临床控制 12 例(25.5%),显效 14 例(29.8%),有效 11 例(23.4%),无效 10 例(21.3%),总有效率 78.7%。两组总有效率比较差异显著($P < 0.05$)。

4.3 两组患者治疗前后血脂及 ALT 水平比较见表 1。

治疗后两组 TC、TG 及 ALT 比治疗前均降低,HDL-C 均有升高,但治疗组降 TC、TG、ALT 作用明显优于对照组($P < 0.01$),升高 HDL-C 作用两组比较无显著性差异($P > 0.05$)。

4.4 脂肝乐胶囊对全血粘度的影响 见表 2。

治疗后治疗组全血比粘度、血浆比粘度、还原粘度较治疗前明显降低($P < 0.01$),且其降低作用明显优于对照组($P < 0.01$)。

4.5 副作用 治疗组 8 例患者服药 1~2 天,大便次数增多,后自行消失。

表 1 两组患者治疗前后血脂及 ALT 指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TC	TG	HDL-C	ALT
			(mmol/L)			(u/L)
治疗	146	治疗前	6.90 $\pm$ 0.81	2.36 $\pm$ 0.94	1.69 $\pm$ 0.15	72.20 $\pm$ 8.42
		治疗后	5.12 $\pm$ 0.62** Δ	0.98 $\pm$ 0.72** Δ	1.74 $\pm$ 0.25*	38.60 $\pm$ 5.13** Δ
对照	47	治疗前	6.93 $\pm$ 1.34	2.19 $\pm$ 1.28	1.70 $\pm$ 0.25	70.25 $\pm$ 8.63
		治疗后	5.96 $\pm$ 0.72*	1.45 $\pm$ 1.19**	1.71 $\pm$ 0.29	49.21 $\pm$ 6.42**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表 2 两组患者治疗前后血液粘度比较 (mPa/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		全血比粘度	血浆比粘度	还原比粘度
治疗	146	治疗前	5.28 $\pm$ 1.03	1.98 $\pm$ 0.16	8.95 $\pm$ 1.38
		治疗后	4.85 $\pm$ 0.71* Δ	1.82 $\pm$ 0.17* Δ	8.13 $\pm$ 1.43* Δ
对照	47	治疗前	5.30 $\pm$ 1.08	2.04 $\pm$ 0.40	8.92 $\pm$ 1.19
		治疗后	5.01 $\pm$ 1.04	2.27 $\pm$ 1.07*	8.89 $\pm$ 1.67

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

实验研究

1 实验材料

动物:雄性 SD 大鼠,体重 150~200g,由河南省医学实验动物中心提供。

药品:脂肝乐胶囊、东宝肝泰片来源同前,乙硫氨

酸(DL-Ethionine),Pack in Switzerland。

2 方法与结果

2.1 脂肝乐胶囊对大鼠肝脂肪变性模型的影响 取大鼠 50 只,随机均分为 5 组,其中 4 组造脂肪肝模型,分别先灌服大、小剂量的脂肝乐混悬液[用 0.2% 羧甲基纤维素(CMC)配成 0.2g/ml 和 0.1g/ml 浓度],

1ml/100g(相当于临床用量的 20 倍和 10 倍)灌胃;东宝肝泰混悬液(用 0.2% CMC 配成 0.09g/ml), 1ml/100g(为临床用量的 20 倍)和同体积的 0.2% CMC 灌胃,均每天给药 1 次,连续给药 3 天,第 4 天此 4 组每鼠灌服 300mg/kg 乙硫氨酸 1 次。于造模后每 12h 各组再次灌服相应药物 4 次,另一组不造模仅给生理盐水作为空白对照。4 个造模组于给乙硫氨酸 46h,再灌相应药物(共给药 7 次),按文献^[3]方法取肝脏制成匀浆测 TG;另取肝脏,固定后切片镜检。结果肝匀浆 TG(g/100g 肝湿重),空白对照组为 18.3 ± 1.8 ,模型组为 34.7 ± 2.8 ,脂肝乐大、小剂量组分别为 20.1 ± 2.8 、 21.6 ± 2.9 ,东宝肝泰组为 22.2 ± 3.7 ,给药组均

比模型明显降低($P < 0.01$)。

大鼠肝切片光镜(200 倍)镜检,见模型组脂滴特别大,积聚成团,细胞核被推至一边,脂滴形成囊泡,直径为 10~15mm,大于正常肝组织细胞 5~7.5 倍,且分布密度大,脂肝乐大、小剂量组和东宝肝泰组脂滴较小,一般在 2~5mm 左右,接近正常肝组织。

2.2 对大鼠高脂血症模型的影响 取 SD 大鼠 50 只,实验前测禁食 15h 的血清胆固醇水平,随机均分为 5 组,其中 4 组按文献法^[4,5]造高脂血症模型,各组灌药同上,空白对照组不造模,连续给药 20 天。于最后一次给药后禁食 15h,测血清 TC、TG、HDL-C,结果见表 3。

表 3 5 组高脂膳食大鼠血脂水平的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组 别	鼠数	给药前 TC	给药 20 天后		
			TC	TG	HDL-C
空 白	10	1.94 ± 0.17	$1.96 \pm 0.16^{**}$	$1.38 \pm 0.22^{**}$	$1.26 \pm 0.20^{**}$
模 型	10	1.94 ± 0.15	7.94 ± 1.71	2.50 ± 0.24	0.94 ± 0.17
东宝肝泰	10	1.94 ± 0.17	$5.96 \pm 1.40^{**}$	$2.30 \pm 0.15^{*}$	$1.23 \pm 0.16^{**}$
脂肝乐(大)	10	1.94 ± 0.14	$5.44 \pm 1.41^{**}$	$2.18 \pm 0.16^{**}$	$1.30 \pm 0.18^{**}$
脂肝乐(小)	10	1.96 ± 0.16	$5.77 \pm 1.30^{**}$	$2.30 \pm 0.16^{*}$	$1.23 \pm 0.16^{**}$

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

给药前各组间 TC 水平无显著性差异,给药 20 天后,模型组比空白对照组血清 TC、TG 明显升高,血清 HDL-C 明显降低。与模型组比较,脂肝乐大、小剂量组和东宝肝泰组血清 TC、TG 水平显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),血清 HDL-C 水平明显升高($P < 0.01$)。

讨 论

中医学认为脂肪肝是由痰湿内停、瘀血阻络、肝失条达、脂质沉积于肝脏而发病。以气虚、痰浊、水湿、血瘀为病理基础。我们结合临床实践选山楂、泽泻、生黄芪、草决明、赤芍等 10 味中药经合理的工艺、稳定的质量标准研制出脂肝乐胶囊。从实践中发现,气虚是痰湿内停、瘀血阻滞的根本原因。故配合生黄芪益气扶正。现代研究也证明:山楂、草决明均具有降脂作用,泽泻提取物对各种原因引起的动物脂肪肝均有良好效应,可改善肝脏脂肪代谢,抑制外源性胆固醇吸收,抑制肝内 TG 的合成^[6]。经临床及动物实验研究表明,复方制剂降脂作用明显,以 TG 下降为显著,有利于抑制脂肪肝的产生。

脂肪肝由于脂质沉积于肝脏,造成瘀血阻络,肝内管道走向不清,全血比粘度增加,部分脂肪肝患者用彩色多普勒超声仪检查发现,肝脏门脉平均血流速度明

显减慢,门脉血流量明显增多(有待深入研究),此可能为形成肝硬变的因素之一。该药具有活血化瘀,改善血液流变性的作用,可能是脂肝乐胶囊优于对照组的主要方面。

个别患者服药后大便溏泄,是因草决明具有润肠通便作用,继续服用便溏可自行停止。脂肝乐胶囊组方合理,针对病因、保肝、降脂,改善血液流变性,是临床治疗脂肪肝较为理想的中药制剂。

参 考 文 献

1. 叶维法主编. 临床肝胆病学. 第 1 版. 天津:天津科学技术出版社, 1985:927—933.
2. 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 1995:9—12, 117—123.
3. 杜笑逸, 王义明, 柴瑞华, 等. 月见草油对实验性高血脂及脂肪肝的影响. 中国药理学杂志 1991; 20(10):597—599.
4. 徐叔云主编. 药理实验方法学. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社, 1982:781—783.
5. 陈 奇主编. 中药药理研究方法学. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社, 1993:624—628.
6. 何熹延. 泽泻与高脂血症、动脉粥样硬化和脂肪肝. 中西医结合杂志 1981; 1(2):114—116.

(收稿:1996-12-04 修回:1997-05-25)