

## · 临床论著 ·

胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热型)  
的临床研究季 光<sup>1</sup> 范建高<sup>2</sup> 陈建杰<sup>3</sup> 陆伦根<sup>4</sup> 邢练军<sup>1</sup> 郑培永<sup>1</sup>顾宏刚<sup>1</sup> 魏华凤<sup>5</sup> 尤圣富<sup>5</sup> 寿德刚<sup>6</sup> 朱培庭<sup>1</sup>

**摘要 目的** 评价胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热型)的临床疗效。**方法** 采用多中心、随机、阳性药物平行对照,盲法评价;胆宁片治疗组 102 例,优思弗(熊去氧胆酸片)对照组 33 例,分别于治疗前后评价体重指数、主症改善率、肝功能和血脂、影像学改善、综合疗效等。**结果** 胆宁片和优思弗均能有效改善非酒精性脂肪性肝病(湿热型)患者体重指数、肝区不适、乏力、食欲减退、肝功能、血脂、影像学等,其中对体重指数、主症改善胆宁片优于对照组。组织学的证据证实胆宁片对非酒精性脂肪性肝病有较好的治疗效果。**结论** 胆宁片是治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热型)的有效药物,其作用略优于优思弗。

**关键词** 非酒精性脂肪性肝病;湿热型;胆宁片;疗效评价

**Clinical Study on Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver of Damp-heat Syndrome Type by Danning Tablet** Ji Guang, FAN Jian-gao, CHEN Jian-jie, et al *Department of Hepatology, Longhua Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai (200032)*

**Abstract Objective** To evaluate the therapeutic effect of Danning Tablet (DNT) on patients with non-alcoholic fatty liver (NAFL) of damp-heat Syndrome type. **Methods** Multi-center randomized double-blinded positive medicine parallel controlled method was adopted. One hundred and two patients were treated with DNT and 33 patients treated with Ursodeoxycholic acid (UDCA) as control. Indexes including body mass index (BMI), principal symptom, liver function, blood lipids, iconographic parameters and comprehensive efficacy were measured before and after treatment in the two groups respectively. **Results** DNT and UDCA had the effect in improving BMI, distress in hepatic region, fatigue, anorexia, liver function, blood lipids and iconographic parameters, etc. DNT showed effects in improving BMI and distress in hepatic region better than those of UDCA. Histological examination also showed that DNT had good therapeutic effect. **Conclusion** DNT is an effective medicine for NAFL patients of damp-heat Syndrome type, and its efficacy is better than that of UDCA.

**Key words** non-alcoholic fatty liver; damp-heat Syndrome type; Danning Tablet; evaluation of efficacy

流行病学资料表明,脂肪肝的发病与年龄、性别、血脂、高血压、肥胖、糖尿病等密切相关,高脂蛋白饮食、临睡前加餐、睡眠过多是脂肪肝的主要危险因素<sup>(1)</sup>。可以预见,随着人们生活条件的改善,生活方式

的改变,老龄化人群的增加,脂肪肝及其相关疾病的患病率将显著上升。虽然脂肪肝是良性病变,但部分(特别是伴有炎症)脂肪肝可以发展为肝硬化。如何有效防治脂肪肝这种现代生活方式病已经成为肝病工作者面临的新课题之一。

基金项目:上海市科技攻关重点项目、上海市卫生局科技攻关引导项目(No. 024119067,034007)

作者单位:1. 上海中医药大学附属龙华医院肝病科(上海 200032);2. 上海交通大学附属市一医院消化内科;3. 上海中医药大学附属曙光医院肝病中心;4. 上海市消化疾病研究所;5. 上海中医药大学附属龙华医院临床疗效评价中心;6. 上海和黄药业有限公司

通讯作者:季 光, Tel: 021 - 64868999, E-mail: jiliver@vip. sina.com

## 资料与方法

1 疾病诊断标准 采用中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的非酒精性脂肪肝诊断标准(草案)<sup>(2)</sup>。

2 证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》肝胆湿热证诊断标准<sup>(3)</sup>。

3 纳入标准 (1)符合非酒精性脂肪肝诊断标准

和肝胆湿热证诊断标准;(2)年龄在 18~65 岁之间;(3)知情同意,志愿受试,获得知情同意书过程应符合 GCP 规定。

4 排除标准 (1)由慢性心衰、营养不良及其他原因导致的脂肪肝患者;(2)伴有病毒性肝炎或肝功能失代偿者;(3)本次发病后已使用其他治疗单纯性脂肪肝的中西药物者;(4)年龄在 18 岁以下或 65 岁以上者,或为妊娠期、哺乳期妇女;(5)具有严重的原发性疾病或怀疑有酒精、药物滥用病史者。

5 临床资料 2003 年 9 月—2004 年 10 月在上海中医药大学附属龙华医院、上海交通大学附属市一医院、上海中医药大学附属曙光医院和上海市消化疾病研究所就医的本病门诊与住院患者 144 例,以试验中心区组分层、中央随机法按照 3:1 的比例依次纳入观察对象。其中 5 例患者失访,2 例未能完成观察项目,2 例在试验初期因腹泻退出,最后纳入评价者 135 例,其中胆宁片组 102 例,优思弗组 33 例。胆宁片组 102 例,男 77 例,女 25 例;年龄 22~59 岁,平均(48.37±9.60)岁;病程 2 个月~6 年,平均(0.86±1.32)年;B 超诊断脂肪肝程度轻度 24 例,中度 65 例,重度 13 例;优思弗组 33 例,男 25 例,女 8 例;年龄 24~56 岁,平均(44.43±10.40)岁;病程 2 个月~7 年,平均(0.93±0.99)年;B 超诊断脂肪肝程度轻度 10 例,中度 16 例,重度 7 例。两组性别、年龄、病情程度、病程均差异无显著性,具有可比性。

6 给药方法 治疗组予胆宁片(由生大黄粉、虎杖、青皮、陈皮、郁金、山楂、白茅根等组成,每片含生药 4.45g,上海和黄药业有限公司生产)5 片,每天 3 次口服;对照组予优思弗(熊去氧胆酸片,德国福克大药厂生产)250mg,每天 3 次口服。疗程 24 周。

治疗期间要求低脂饮食。参照饮食为:每人每天肉类不超过 50 g,鼓励多吃鱼类;鸡蛋不超过 1 个;奶类食品不超过 250ml;限甜食;忌肥肉、酒等。

7 观测指标 每 2 周积分法记录症状、体征(主症积分);治疗前后测定肝/脾 CT 比值、B 超衰减程度和血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC),全自动生化分析仪检测。

8 统计学分析 采用 SAS 6.12 软件统计,计量资料采用方差分析,等级资料采用 Ridit 分析。

### 结 果

1 疗效评定标准 参考非酒精性脂肪肝诊断标准<sup>[2]</sup>,临床治愈:症状消失,肝/脾 CT 比值大于 1 或 B

超无脂肪肝声像;显效:症状明显改善,肝/脾 CT 比值或 B 超改善一个等级;有效:症状改善,肝/脾 CT 比值或 B 超上升或无变化;无效:症状无改善,肝/脾 CT 比值或 B 超无变化或下降。

2 两组综合疗效比较 胆宁片组 102 例临床治愈 10 例,显效 53 例,有效 28 例,无效 11 例,总有效率 89.22%;优思弗组 33 例临床治愈 3 例,显效 11 例,有效 14 例,无效 5 例,总有效率 84.85%。两组疗效比较差异无显著性。

3 两组主症积分及体重指数比较 见表 1。胆宁片和优思弗均能有效改善患者症状、体重指数,胆宁片组主症积分和体重指数改善优于优思弗组。乏力胆宁片组 86 例,治疗后改善 62 例(72.09%);优思弗组 25 例,治疗后改善 17 例(68.00%)。食欲不振胆宁片组 73 例,治疗后改善 56 例(76.71%);优思弗组 22 例,治疗后改善 15 例(68.18%)。两组比较差异无显著性(P>0.05)。

表 1 两组治疗前后主症积分及体重指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	主症积分	体重指数
胆宁片	102	治疗前	7.28±4.31	26.38±4.33
		治疗后	5.09±3.98	24.65±3.86
		差值	2.19±1.30*	1.73±0.84*
优思弗	33	治疗前	7.14±4.66	25.94±6.36
		治疗后	5.58±4.32	25.08±3.47
		差值	1.56±1.50	0.86±0.92

注:与优思弗组差值比较,\*P<0.05

4 两组治疗前后肝功能和血脂的比较 见表 2。两组对 ALT、AST、GGT、TG 均有明显的改善作用,治疗前后比较差异有显著性(P<0.05);两组之间比较差异均无显著性(P>0.05)。胆宁片组治疗前 ALT 异常 50 例,治疗后 28 例转为正常;治疗前 AST 异常 54 例,治疗后 38 例转为正常;治疗前 GGT 异常 79 例,治疗后 18 例转为正常;治疗前 TG 异常 89 例,治疗后 19 例转为正常;治疗前 TC 异常 20 例,治疗后 5 例转为正常。优思弗组治疗前 ALT 异常 22 例,治疗后 12 例转为正常;治疗前 AST 异常 19 例,治疗后 12 例转为正常;治疗前 GGT 异常 24 例,治疗后 6 例转为正常;治疗前 TG 异常 24 例,治疗后 4 例转为正常;治疗前 TC 异常 9 例,治疗后 2 例转为正常。

5 两组治疗后影像学改善情况比较 见表 3。胆宁片和优思弗均能有效改善 B 超和 CT 的影像学表现,两组比较差异无显著性(P>0.05)。

6 部分病例肝组织学检查结果 胆宁片组有 5 例接受 8 次肝组织学检查,除 1 例诊断重度脂肪肝与临床诊断的轻度脂肪肝不符外,其余 4 例均符合临床诊断;3 例患者在治疗前肝细胞脂肪变性分别累及肝

表 2 两组治疗前后肝功能和血脂的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ALT	AST	GGT	TG	TC
			(U/L)		(mmol/L)		
胆宁片	102	治疗前	71.19 ± 41.00	55.31 ± 23.86	86.41 ± 47.96	3.20 ± 1.76	5.32 ± 1.25
		治疗后	40.54 ± 21.29*	31.16 ± 11.92*	46.50 ± 27.68*	2.46 ± 1.4*	5.03 ± 0.83
优思弗	33	治疗前	74.13 ± 39.21	61.77 ± 26.09	81.23 ± 46.84	3.50 ± 2.29	5.39 ± 1.44
		治疗后	48.69 ± 25.20*	33.94 ± 16.43*	56.13 ± 38.30*	2.65 ± 1.20*	5.22 ± 1.32

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05

表 3 两组治疗后肝脏 B 超、CT 改善情况比较 (例)

组别	项目	例数	无改善	改善+	改善++	改善+++
胆宁片	B 超	102	11	68	19	4
	CT	52	2	30	18	2
优思弗	B 超	33	5	22	6	0
	CT	18	2	10	6	0

小叶的 3/4、2/3 和 2/3, 治疗后分别为 2/3、1/2 和 1/3, 均有一定程度好转。

7 不良反应 胆宁片组有 1 例出现皮疹, 3 例出现恶心, 多数患者大便次数增加, 但能耐受或药物减量后缓解。

讨 论

随着肥胖、高脂血症和糖尿病患者的增多, 由此导致非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 和非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic fatty hepatitis, NASH), NASH 已成为健康体检人群 ALT 异常的主要原因, 部分患者可进一步发展为肝纤维化和肝硬化<sup>[4]</sup>。因此必须重视非酒精性脂肪性肝病的早期诊断和治疗。尽管肝组织学检查是诊断脂肪肝的金标准, 但有创性和并发症限制了肝活检的临床应用, 目前 B 超或 CT 依然是诊断脂肪肝的重要方法, 并被学者广泛用于疗效评价的探索和研究。

去除病因和调整饮食、增加运动是治疗肥胖、糖尿病和高脂血症相关性 NASH 的主要方法, 一些去脂、保肝类药物可加速肝内脂肪的排泄, 改善肝功能, 但迄今为止尚未有针对脂肪肝的特效药物, 国外唯一用于临床并初步证实对 NAFLD 有效的药物是熊去氧胆酸 (优思弗)<sup>[4]</sup>, 但药源紧张、价格昂贵, 故急需寻找替代优思弗的药物。许多研究发现, 部分中药具有抗脂肪肝的效果, 且不良反应小, 易被患者接受, 但确切的疗效有待正规的临床试验加以证实<sup>[5]</sup>。

脂肪肝目前缺乏权威的辨证分型标准, 部分学者从脾虚痰湿论治有一定的疗效。研究者的临床实践表明, 多数就诊的脂肪肝患者往往伴有肝功能异常, 临床表现上以两胁胀痛、大便黏滞不爽、舌苔黄腻为主要表现, 宜从“湿热”论治。胆宁片是由大黄、虎杖、青皮、陈皮等组成的中成药, 具有疏肝利胆、清热泄浊通利的功

效, 是治疗慢性胆囊炎、胆石症的主要药物。动物实验证实胆宁片有抗肝脏脂肪变性和清除自由基的作用<sup>[6]</sup>。范建高等报告胆宁片对脂肪肝有一定的疗效, 提示胆宁片可替代优思弗用于慢性肝胆疾病的治疗<sup>[7]</sup>。本研究发现, 胆宁片可显著改善非酒精性脂肪性肝病患者肝区不适、乏力、食欲不振等症状, 降低体重指数, 有效改善肝功能和降低 TG、TC, 改善脂肪肝的影像学表现, 疗效与优思弗相当, 在改善主要症状和体重指数方面明显优于优思弗; 且不良反应轻微、发生率低, 患者基本能够耐受。胆宁片用于临床已有 15 年, 至今未见严重不良反应的报道<sup>[8]</sup>。尽管在本研究中无法排除饮食、运动等因素对疗效判断的影响, 但本研究的结果还是基本可以表明, 在生活方式干预的基础上, 加用胆宁片可明显改善非酒精性脂肪性肝病患者的临床症状和 ALT、AST、GGT、TG、TC 等血清生化指标和肝内脂肪的沉积程度, 并得到部分组织学证据的支持。上述研究结果提示胆宁片是治疗脂肪肝的安全、有效的中成药。

参 考 文 献

- 1 范建高. 中国脂肪肝的研究. 世界华人消化杂志 2001;9(1): 6-10.  
Fan JG. Steatohepatitis studies in China. World Chin J Digestol 2001;9(1):6-10.
- 2 中华医学会肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊断标准(草案). 中华肝病杂志 2001;9(6):325.  
Group of Fatty Liver and Alcoholic Liver Diseases, Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic standard of non-alcoholic fatty liver (Draft). Chin J Hepatol 2001;9(6):325.
- 3 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行). 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:88-89.  
Zheng XY, editor. Guiding principle of clinical research on new drugs of TCM. 1st ed. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Sciences and Technology Publishing House, 2002:88-89.
- 4 Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis pilot study. Hepatol 1996;23(6):1464-1467.
- 5 季光, 郑培永. 中药治疗脂肪肝的研究述评. 中医学刊 2004;22(1):87-88.  
Ji G, Zheng PY. Commentary on research of fatty liver treated

by TCM. Chin Arch TCM 2004;22(1):87-88.

6 范建高, 钟 岚, 王国良, 等. 熊去氧胆酸对节制饮食防治大鼠肥胖高脂血症性脂肪性肝炎的影响. 中华肝病杂志 2002;10(1):43-45.

Fan JG, Zhong L, Wang GL, et al. Influence of ursodeoxycholic acid on the therapeutic effects of low-calorie diet in obesity and hyperlipidemia rats with steatohepatitis. Chin J Hepatol 2002;10(1):43-45.

7 范建高, 刘厚钰. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝的多中心临床研究. 美国中华医药杂志 2000;6(4):32-34.

Fan JG, Liu HY. Multi-center clinical study on non-alcoholic fatty liver treated by Danning tablet. Am J Chin TCM 2000;6(4):32-34.

8 朱培庭. 胆宁片治疗气郁型慢性胆道感染胆石病的临床研究. 上海中医药杂志 1990;5:18-20.

Zhu PT. Clinical study on cholelithiasis of chronic infectious biliary tract of stagnation of qi type treated by Danning tablet. Shanghai J Tradit Chin Med 1990;5:18-20.

(收稿:2005-01-25 修回:2005-03-25)

## 加味葛根芩连汤治疗婴幼儿诺沃克样病毒腹泻 114 例

陈军林<sup>1</sup> 高建民<sup>2</sup> 王 滔<sup>1</sup> 陈骏扬<sup>3</sup> 林 瑜<sup>1</sup> 蔡忠钦<sup>1</sup>

我们自 1998 年起选用加味葛根芩连汤为主治疗婴幼儿诺沃克样病毒(NLV)腹泻,并与对照组比较观察,现报告于下。

**临床资料** 诊断标准按“中国腹泻病诊断治疗方案”[临床儿科杂志 1994;12(3):148-151],病程在 3 天内,就诊前 24h 内有 4 次以上稀便或水样便,粪便常规检查均无侵袭性改变;主要临床表现有腹泻、呕吐、腹痛、恶心等,可见到发热、偶有寒战等;粪便标本 NLV RT-PCR 检测阳性者,中医辨证分型均属湿热型;就诊前均未经过抗生素和微生态药物治疗。146 例患儿按就诊先后顺序编号,分为治疗组和对照组。治疗组 114 例,男 75 例,女 39 例;年龄 1 个月~3 岁,平均 1.5 岁;各季节发病都有。对照组 32 例,男 24 例,女 8 例;年龄均 <2 岁,平均 1.5 岁。

**治疗方法** 治疗组应用加味葛根芩连汤(由葛根 5~10g 黄芩 5~10g 黄连 2~3g 泽泻 10g 甘草 3g 茯苓 10~15g 神曲 10g 乌梅 10g 木香 2~6g 组成)为主的中西医结合治疗;对照组用病毒唑(华南制药厂出品)按 10~15mg/(kg·d),分 3 次口服;两组均 3 天 1 个疗程,用 1~2 个疗程。此外,两组均给予口服补液盐(ORS)口服,并指导饮食。测定两组治疗前后细胞和体液免疫的变化。采用免疫荧光标记法测定 CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub> 的水平,并计算 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值;应用免疫扩散法测定血清免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)水平。统计学方法:采用 SPSS 10.0 统计软件包,采用 *t* 检验。

### 结 果

1 疗效评定标准 根据国家中医药管理局 1994 年 6 月发布的“中医病症诊断疗效标准”评定。治愈:大便正常,其他症状消失,临床检验正常;好转:大便次数明显减少,其他症状改善;无效:症状未见改善。

两组病例治疗 3 天后按临床情况分别处理:治愈者结束治

疗;症状改善或持续者再给予 3 天药物;病情恶化或出现严重不良反应者退出本组,另选治疗方案。

2 临床疗效 治疗组 114 例,治愈 102 例(89.5%),好转 7 例(6.1%),无效 5 例(4.4%),总有效率 95.6%;对照组 32 例,治愈 21 例(65.6%),好转 3 例(9.4%),无效 8 例(25.0%),总有效率 75.0%;两组治愈率、总有效率比较,差异均有显著性(*P* < 0.05)。平均治愈时间治疗组(3.1 ± 1.3)天,对照组(5.2 ± 0.9)天。

3 两组治疗前后细胞免疫及体液免疫功能比较(表略) CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub> 及 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值治疗前两组略有降低,治疗后都有所升高,但差异无显著性(*P* > 0.05)。血清 IgA、IgM、IgG 两组治疗前均降低,治疗后均获有改善,但只有 IgA 治疗组治疗后[(0.98 ± 0.21)g/L]与治疗前[(0.65 ± 0.16)g/L]比较差异有显著性(*P* < 0.05)。

**讨 论** 小儿“稚阴稚阳”之体,有“脾常不足”的生理特点,在外因作用下极易发生脾胃功能失调,不能运化水谷精微,则水湿内生,“湿胜则濡泄”。我们选择湿热型腹泻患者为观察对象,应用加味葛根芩连汤为主的中西医结合治疗,方中葛根为主药,解热止泻、生津止渴;辅以黄连、佐以黄芩,解表清热燥湿;加泽泻、茯苓渗湿利水,健脾补中,助其清热利湿之效;乌梅涩肠止泻、生津止渴,还能增强免疫功能。泄泻虽以湿热为患,但多有脾运不健,宜佐以神曲消运,木香理气。

腹泻与免疫的关系十分密切。CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值是评价细胞免疫功能极为重要的指标,比值下降或倒置提示机体细胞免疫功能紊乱[江育仁,张奇文主编. 实用中医儿科学. 上海:上海科学技术出版社,1995:131-135, 315-320],实验观察中发现,急性腹泻患儿若 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 失调,可使 B 细胞受抑制,造成免疫球蛋白低下,易发展为慢性腹泻。IgA 减少可使黏膜的免疫保护作用减弱,因此病程长,症状重。不少中草药具有免疫调节作用,清热解药如黄芩有显著提高淋巴细胞转化率的作用,已被认为是免疫激发型中药。我们选了解表清热利湿的加味葛根芩连汤,治疗后的免疫学指标有所改善,提示清热解药利湿中药可能有提高人体免疫功能的作用,有待进一步研究。

(收稿:2004-09-15 修回:2004-11-15)

基金项目:福建省自然科学基金(No. C0110008)和福建省教育厅(No. JA010021)资助项目

作者单位:1. 福建省立医院儿科(福州 350001);2. 福建师范大学生物学院;3. 福建省儿科研究室

通讯作者:陈军林, Tel: 0591-87193172, E-mail: jmgaobio@sina.com