

· 临床论著 ·

# 大黄利胆胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究

江宇泳<sup>1</sup> 林 静<sup>2</sup> 董培玲<sup>3</sup> 王宪波<sup>1</sup>

**摘要 目的** 观察大黄利胆胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效。**方法** 采用分层随机方法将 144 例非酒精性脂肪性肝炎患者分为试验组和对照组, 每组 72 例。试验组口服大黄利胆胶囊(0.3 g/粒), 每次 2 粒, 每日 3 次; 对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊(228 mg/粒), 每次 2 粒, 每日 3 次; 两组疗程均为 12 周。检测两组治疗前后肝功能(包括 ALT、AST、GGT 和 TBIL)、血脂(包括 TC、TG、HDL-C、LDL-C)、腹部超声及中医证候积分变化。**结果** 与本组治疗前比较, 治疗 6 周时两组 ALT、AST、TC、LDL-C 水平明显下降( $P < 0.01$ ), 对照组 TBIL 水平亦明显下降( $P < 0.05$ ); 治疗 12 周时两组 ALT、AST、GGT、TBIL、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。试验组和对照组腹部超声脂肪肝改善率分别为 61.1% 和 63.9% ( $P > 0.05$ )。试验组在改善中医证候评分方面优于对照组( $P = 0.034$ )。**结论** 大黄利胆胶囊具有降低 ALT、GGT 和血脂的作用, 能改善肝脏脂肪变, 改善中医证候。

**关键词** 大黄利胆胶囊; 非酒精性脂肪性肝炎; 生化指标; 中医证候

Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis by Dahuang Lidan Capsule JIANG Yu-yong<sup>1</sup>, LIN Jing<sup>2</sup>, DONG Pei-ling<sup>3</sup>, and WANG Xian-bo<sup>1</sup> 1 Center for Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing (100015); 2 Department of Gastroenterology, First Hospital of Tsinghua University, Beijing (100016); 3 Department of Gastroenterology, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing (100069)

**ABSTRACT Objective** To observe the clinical curative effect of Dahuang Lidan Capsule (DLC) for treating non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods** Totally 114 NASH patients were assigned to the trial group and the control group by stratified random method, 72 in each group. Patients in the trial group took DLC, 0.3 g/pill, 2 pills each time, three times per day. Patients in the control group took Polyene Phosphatidylcholine Capsule, 228 mg/pill, 2 pills each time, three times per day. The therapeutic course for all was 12 weeks. Liver functions (including ALT, AST, GGT, and TBIL), lipid profile (TC, TG, HDL-C, and LDL-C), abdomen ultrasound, and integrals of Chinese medicine (CM) syndrome were detected before and after treatment. **Results** Compared with before treatment in the same group, levels of ALT, AST, TC, and LDLC significantly decreased in the two groups after 6 weeks of treatment (all  $P < 0.01$ ); TBIL level also obviously decreased in the control group ( $P < 0.05$ ). Levels of ALT, AST, GGT, TBIL, TC, TG, HDL-C, and LDL-C decreased more significantly in the two groups after 12 weeks of treatment than before treatment ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Results of abdominal ultrasound showed the improvement rate of fatty liver were 61.1% and 63.9% in the trial group and the control group respectively ( $P > 0.05$ ). Better effect in improving CM syndrome was obtained in the trial group than in the control group ( $P = 0.034$ ). **Conclusion** DLC could significantly reduce levels of ALT, GGT, blood lipids, alleviate liver steatosis, and improve CM syndrome of NASH patients.

**KEYWORDS** Dahuang Lidan Capsule; non-alcoholic steatohepatitis; biochemical indicator; Chinese medical syndrome

基金项目:北京卫生系统高层次人才培养资助项目(No. 2013-3-022);北京市中西医结合传染病重点学科资助项目

作者单位:1. 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心(北京 100015);2. 北京清华大学第一附属医院消化内科(北京 100016);

3. 首都医科大学附属北京佑安医院消化科(北京 100069)

通讯作者:王宪波, Tel: 010-84322301, E-mail: wangxianbo638@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170315.037

非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 为非酒精性脂肪性肝病发生肝硬化的必经阶段, 30% ~ 40% 的 NASH 合并进展性肝纤维化, 15% ~ 25% NASH 患者可进展为肝硬化<sup>[1]</sup>。我国脂肪肝增长迅速呈低龄化发病趋势, 开展对 NASH 的研究对降低肝硬化发生率, 提高人们的生活质量和工作效率, 具有重要的意义。大黄利胆胶囊具有清热利湿退黄、凉血解毒, 兼有益气养阴之效, 本研究采用多中心随机对照观察了大黄利胆胶囊治疗 NASH 的有效性和安全性。

## 资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准符合 2012 年美国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南<sup>[2]</sup>, 中医辨证分型参考《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见》<sup>[3]</sup> 为湿热蕴结证: 即以胁肋胀闷或痛、脘腹痞满、口苦为主证, 以恶心欲吐、口黏腻、便溏不爽和食欲不振为次证, 舌质红, 舌苔黄腻, 脉弦。

2 纳入标准 (1) 符合西医诊断标准, 且 ALT 60 ~ 200 U/L、TBIL ≤ 34.2 μmol/L 及凝血酶原活动度 ≥ 60%; (2) 中医辨证符合湿热蕴结证; (3) 年龄 18 ~ 65 岁; (4) 试验前 2 周内未接受同类药品治疗者; (5) 自愿参加本试验, 依从性好; (6) 患者签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 合并其他重要器官严重疾患; (2) 0.5 年内计划妊娠的女性。

4 一般资料 144 例均为 2014 年 5 月—2015 年 12 月北京地坛医院 (36 例)、北京华信医院 (42 例)、北京佑安医院 (66 例) 门诊就诊的 NASH 患者, 采用分层随机、分段随机的方法。按参加单位的病例分配数及随机比例生成随机数字分配表, 将患者分为大黄利胆胶囊组 (简称试验组) 和易善复胶囊组 (对照组), 每组 72 例。两组患者治疗前性别、年龄、体重指数、中医证候评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	中医证候评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )
	男	女			
试验	48	24	43.0 ± 6.5	28.10 ± 0.03	11.7 ± 0.6
对照	56	16	43.4 ± 7.6	27.60 ± 0.05	11.1 ± 0.6

5 治疗方法 试验组口服大黄利胆胶囊 (0.3 g/粒, 青海君吒药业有限公司生产, 批号 20140761), 每次 2 粒, 每日 3 次。对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊

[228 mg/粒, 赛诺菲 (北京) 制药有限公司生产, 批号: 4BJD225], 每次 2 粒, 每日 3 次。两组疗程均为 12 周。所有受试者在基线时均制定了合理的能量摄入以及饮食控制、运动治疗方案。

## 6 观察指标与检测方法

6.1 肝功能检测 应用日立 7600020 全自动生化分析仪, 检测 ALT、AST、GGT 采用底物酶法, TBIL 采用钒酸氧化法。在治疗 6、12 周时检测, 治疗前后的差值等于治疗前的检测值减去治疗后的检测值。

6.2 血脂含量 TC 采用胆固醇氧化酶法, TG、HDL-C 和 LDL-C 采用终点法, 以上检测试剂均由利德曼公司提供。在治疗 6、12 周时检测。

6.3 腹部超声 采用飞利浦公司的 HDI-5000、G50 全数字化彩色多普勒诊断仪 (配置腹部变频探头 2.8 ~ 5.0 MHz, 具有彩色多普勒及脉冲多普勒功能, 并有谐波成像功能), 观察肝脏脂肪变的程度。腹部超声由治疗前的脂肪肝 (包括轻度、中度或重度脂肪肝) 至 12 周时未见脂肪肝表现为治愈, 12 周时脂肪肝程度较治疗前下降 1 度或以上为有效。有效率 (%) = (治愈例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

6.4 中医证候 参考《中药新药临床研究指导原则 (试行)》<sup>[4]</sup>, 将主症按无、轻度、中度和重度分别计为 0、2、4、6 分, 次症按无、轻度、中度和重度分别计为 0、1、2、3 分, 将所有症状的计分相加得到中医证候积分。

7 统计学方法 所有资料采用 STATA 13 软件分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用  $t$  检验进行两组连续变量的组间比较, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 两组患者治疗前后肝功能比较 (表 2) 治疗前两组患者的肝功能指标比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与本组治疗前比较, 治疗 6 周时两组 ALT、AST 水平明显下降 ( $P < 0.01$ ), 对照组 TBIL 水平明显下降 ( $P < 0.05$ ); 治疗 12 周时两组 ALT、AST、GGT 和 TBIL 水平下降 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。6、12 周时两组患者 ALT、AST、GGT 和 TBIL 及其与本组治疗前的差值比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2 两组患者治疗前后血脂含量比较 (表 3) 治疗前两组患者的血脂水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与本组治疗前比较, 6 周时两组 TC、LDL-C 水平明显下降 ( $P < 0.01$ ); 12 周时两组 TC、TG、

HDL-C 和 LDL-C 水平均下降( $P < 0.01, P < 0.05$ )。6、12 周时两组患者 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 及其与本组治疗前的差值比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

3 两组患者腹部超声改善率比较 试验组治愈 5 例,有效 39 例,有效率为 61.1%;对照组治愈 6 例,有效 40 例,有效率为 63.9%,两组有效率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.03, P = 0.957$ )。

4 两组患者中医证候评分比较(表 4) 与本组治疗前比较,两组治疗 6、12 周时中医证候评分总分及胁肋胀闷或痛、脘腹痞满、口黏腻中医证候的评分均下降( $P < 0.01$ );与对照组比较,试验组中医证候评分总分及口黏腻证候评分差值差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

5 安全性分析 试验组未出现不良事件,对照组中有 1 例患者出现凝血酶原时间轻度变长,出现反应之后并未停药,与所研究的药物无关。

### 讨 论

NASH 是由于肝细胞内过多的脂肪酸堆积,合成 TG 增加,导致肝细胞脂肪变性,诱导氧化应激、炎症反应等引起转氨酶升高。湿热蕴结为 NASH 的基本病机,治疗当清热利湿为主。大黄利胆胶囊由藏大黄、余甘子、手掌参等配伍组成。大黄的主要有效成分大黄素具有抗炎、抗氧化作用,大黄素治疗大鼠 NASH 能降低大鼠 ALT、AST、TC、TG、LDL 及降低肝 TC、TG 含量,具有改善大鼠 NASH 及其糖脂代谢紊乱的作用<sup>[5]</sup>;而降低血清瘦素水平,改善胰岛素抵抗,可能

表 2 两组患者治疗前后肝功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TBIL(mmol/L)
试验	72	治疗前	104.5 ± 4.6	75.4 ± 4.5	65.2 ± 5.3	13.4 ± 0.8
		6 周时	65.5 ± 4.0**	46.0 ± 3.3**	57.4 ± 6.8	13.9 ± 0.8
		12 周时	42.1 ± 2.1**	33.2 ± 1.3**	44.2 ± 3.8**	12.3 ± 0.5*
		12 周差值	62.5 ± 4.5	42.1 ± 4.4	20.8 ± 4.0	3.6 ± 1.6
对照	72	治疗前	102.2 ± 4.8	75.6 ± 4.6	59.6 ± 4.7	14.2 ± 0.8
		6 周时	66.9 ± 4.1**	51.9 ± 3.6**	51.9 ± 4.7	13.7 ± 0.8*
		12 周时	47.4 ± 3.3**	36.6 ± 1.8**	46.0 ± 4.4**	13.4 ± 0.7*
		12 周差值	54.8 ± 4.7	39.0 ± 4.5	13.6 ± 4.3	2.9 ± 1.3

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗前后血脂含量比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
试验	72	治疗前	5.19 ± 0.18	2.83 ± 0.18	1.34 ± 0.05	3.06 ± 0.13
		6 周时	4.88 ± 0.15**	2.70 ± 0.24	1.31 ± 0.05	2.76 ± 0.11**
		12 周时	4.52 ± 0.14**	2.16 ± 0.14*	1.28 ± 0.05*	2.60 ± 0.09**
		12 周差值	0.67 ± 0.13	1.39 ± 0.61	0.14 ± 0.07	0.45 ± 0.10
对照	72	治疗前	4.92 ± 0.14	2.88 ± 0.18	1.31 ± 0.05	2.81 ± 0.12
		6 周时	4.69 ± 0.13**	3.48 ± 0.65	1.33 ± 0.07	2.53 ± 0.11**
		12 周时	4.43 ± 0.13**	2.21 ± 0.16**	1.24 ± 0.04*	2.50 ± 0.11**
		12 周差值	0.50 ± 0.08	1.23 ± 0.58	0.22 ± 0.08	0.30 ± 0.07

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

表 4 两组患者中医证候评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	总分	胁胀或闷痛	脘腹痞满	口黏腻
试验	72	治疗前	11.7 ± 0.6	3.1 ± 0.1	2.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1
		6 周时	5.8 ± 3.3*	1.8 ± 0.1*	1.3 ± 0.1*	0.6 ± 0.1*
		12 周时	2.2 ± 2.0*	0.9 ± 0.1*	0.5 ± 0.1*	0.2 ± 0.1*
		6 周差值	5.9 ± 0.3 $\Delta$	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.9 ± 0.1 $\Delta\Delta$
对照	72	治疗前	11.1 ± 0.6	3.1 ± 0.2	2.6 ± 0.2	1.3 ± 0.1
		6 周时	6.2 ± 3.7*	2.0 ± 0.1*	1.4 ± 0.1*	0.7 ± 0.1*
		12 周时	2.3 ± 2.2*	1.2 ± 0.1*	0.4 ± 0.1*	0.2 ± 0.1*
		6 周差值	4.9 ± 0.3	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.6 ± 0.1

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

是其防治大鼠 NASH 的重要机制之一<sup>[6]</sup>。余甘子是一种常用藏药,“味甘、性凉,治培根病、赤巴病、血病”<sup>[7]</sup>。藏医的培根病以消化系统疾病和水液失调为主,表现为消化不良、脘腹胀满、恶心呕吐、泄泻、骨节松弛等<sup>[8]</sup>;赤巴病属于“火”失调的疾病,症状有头痛身热、口苦、痰黄、口渴欲饮、黄疸、舌苔黄腻等;血病则表现为血热血瘀导致的高血脂、高血压等<sup>[9]</sup>。药理研究表明其主要成分为酚酸类、鞣质及黄酮类化合物,具有抗氧化和清除自由基的作用<sup>[10]</sup>,能发挥保肝、保护细胞及减轻氧化损伤的作用<sup>[11]</sup>。余甘子能有效降低脂代谢紊乱模型大鼠和正常大鼠血中 TC、体重增加指数,提高血中 HDL-C/TC 比值,并呈明显量效关系<sup>[12]</sup>;余甘子可以从转录水平和翻译水平有效抑制 NASH 大鼠肝脏中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、COX-2 等炎症因子的表达,其下游组织学结果也表明肝组织内坏死细胞和血液中肝损伤指示酶水平明显降低,说明余甘子对肝脏炎症具有明显的抑制效果<sup>[13]</sup>。常用蒙藏药手掌参性平,味甘,有补肾益精、生津止渴、凉血活血、理气止痛的作用,多用于治疗遗精、早泄、阳痿,以及营养不足所致的消瘦无力,神志恍惚,皮肤粗糙等。研究表明,手掌参中的化合物具有较好的清除自由基活性,在超氧阴离子自由基清除试验中,部分表现出显著的体外抗氧化作用<sup>[14]</sup>。诸药配伍,清热利湿、凉血解毒,兼有益气养阴之效,可谓攻补兼施,故可用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(湿热内蕴证)。

多烯磷脂酰胆碱主要活性成分为多聚乙酰卵磷脂,能特异地与肝细胞膜结合,具有修复肝细胞膜,促进肝细胞再生作用,是治疗脂肪肝常用西药。因此本研究采用多烯磷脂酰胆碱作为阳性对照药观察大黄利胆胶囊治疗 NASH 的效果。

此研究表明,采用大黄利胆胶囊治疗 NASH,能显著降低血清 ALT、AST、GGT 水平,具有保肝作用;降低血清 TC、TG 及 LDL-C 含量,改善脂代谢,其疗效与对照药物多烯磷脂酰胆碱胶囊相当。两药均可减轻肝脏脂肪变性,稳定脂肪肝患者的肝功能。大黄利胆胶囊还能更快、更早地改善中医证候评分,尤其能够较早地缓解口黏腻的症状。口黏腻多为湿热蕴结的表现,大黄利胆胶囊的清热利湿作用对缓解症状有效。大黄利胆胶囊治疗 NASH,具有显著降低 ALT、AST、血脂等作用,并可以较快地缓解患者口黏腻等症状。药物有效安全,未发生不良事件。

#### 参 考 文 献

[1] Yan J, Xie W, Ou WN, et al. Epidemiological sur-

vey and risk factor analysis of fatty liver disease of adult residents, Beijing, China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(10): 1654 - 1659.

- [2] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [J]. Hepatology, 2012, 55(4): 2005 - 2023.
- [3] 中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 155 - 158.
- [4] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 371 - 373.
- [5] 张亚辉, 周伏喜, 卢放根. 大黄素对大鼠非酒精性脂肪肝及其糖脂代谢紊乱的防治作用[J]. 海南医学, 2013, 24(5): 636 - 638.
- [6] 张亚辉, 周伏喜, 卢放根. 大黄素对非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素抵抗及瘦素作用的影响[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(8): 1044 - 1047.
- [7] 青海省药品检验所. 中国藏药[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 51 - 53.
- [8] 才项仁增. 浅谈藏医三因学之培根及培根病[J]. 西部中医药, 2011, 24(7): 58 - 60.
- [9] 罗秉芬, 赵秀华, 容观澳, 等. 浅谈藏医三因学说及其养生方法[J]. 中国民族医药杂志, 2014, 20(12): 73 - 76.
- [10] Madhuri S, Govind P, Karuna SV. Antioxidant, immunomodulatory and anticancer activities of *Embelica officinalis*: An overview[J]. Int Res J Pharm, 2011, 2(8): 38 - 42.
- [11] Charoenteeraboon J, Ngamkitidechakul C, Soonthornchareonnon N, et al. Antioxidant activities of the standardized water extract from fruit of *Phyllanthus emblica* Linn [J]. Songklanakarin J Sci Technol, 2010, 32(6): 599 - 604.
- [12] 朱炜, 俞宏斌, 戴闯, 等. 余甘子对大鼠非酒精性脂肪肝疾病中肝损伤和炎症的抑制作用研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(2): 140 - 143.
- [13] 俞宏斌, 朱炜, 戴闯, 等. 余甘子对大鼠酒精性脂肪肝的炎症抑制作用研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(4): 9 - 11.
- [14] 格格日勒, 包勒朝鲁, 那生桑. 蒙药材手参研究概况[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(10): 22 - 23.

(收稿:2016-10-07 修回:2017-02-13)

责任编辑:白霞

英文责编:张晶晶