

· 临床论著 ·

皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察

兰秀梅¹ 吴耀南² 陈少东³ 庄鸿莉⁴ 蔡 洋⁵ 罗 丹⁵ 郑晓婷⁵ 罗 晨⁵ 梁惠卿²

摘要 目的 通过评价皂术茵陈方调节非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的氧化应激状态,探讨其抗 NASH 的作用机制。**方法** 选取经肝活检证实为 NASH 患者的 90 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 45 例。治疗组予中药皂术茵陈方治疗,对照组予以维生素 E 治疗,两组均治疗 12 周。评价治疗前后两组患者的中医证候疗效、生化指标疗效、肝脏脂肪含量测定疗效;检测两组患者治疗前后血清空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及丙二醛(MDA)含量变化。**结果** 治疗 12 周后,治疗组的中医证候疗效、血生化指标疗效、肝脏脂肪含量测定疗效总有效率分别为 88.89%(40/45)、77.78%(35/45)、71.11%(32/45),对照组分别为 64.44%(29/45)、51.11%(23/45)、46.67%(21/45),差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后血清 FBG、FINS 及 HOMA-IR 均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且以治疗组下降明显($P < 0.05$);两组治疗后血清 SOD、GSH-Px 水平均较治疗前显著升高($P < 0.05$),MDA 水平较治疗前显著下降($P < 0.05$),且以治疗组改变明显($P < 0.05$)。**结论** 皂术茵陈方可通过调节 NASH 患者的胰岛素抵抗及氧化应激状态治疗 NASH。

关键词 非酒精性脂肪性肝炎;皂术茵陈方;胰岛素抵抗;氧化应激

Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis by Zaozhu Yinchen Recipe LAN Xiu-mei¹, WU Yao-nan², CHEN Shao-dong³, ZHUANG Hong-li⁴, CAI Yang⁵, LUO Dan⁵, ZHEN Xiao-ting⁵, LUO Chen⁵, and LIANG Hui-qing² 1 Community Health Service Center of Tea Pavilion Street in Taijiang District, Fuzhou (350001); 2 Center for Liver Diseases, Xiamen Traditional Chinese Medicine Hospital, Fujian (361009); 3 Department of TCM, Medical College, Xiamen University, Fujian (361001); 4 Department of TCM, Xiamen First Hospital, Fujian (361001); 5 Department of TCM, Fujian University of TCM, Fuzhou (351012)

ABSTRACT Objective To observe the mechanism of Zaozhu Yinchen Recipe (ZZYCR) for regulating non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in oxidative stress state. **Methods** Ninety NASH patients confirmed by liver biopsy were assigned to the treatment group and the control group by random digit table, 45 in each group. Patients in the treatment group took ZZYCR, while those in the control group took vitamin E. The therapeutic course for all was 12 weeks. The curative effect of TCM syndrome, biochemical indices, and liver fat contents were evaluated in both groups before and after treatment. Levels of serum fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), contents of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and malondialdehyde (MDA) were measured in both groups before and after treatment. **Results** After 12 weeks of treatment, the total effective rates of TCM syndromes, blood biochemical indices, and liver fat content in the treatment group were 88.89% (40/45), 77.78% (35/45), and 71.11% (32/45), respectively, showing statistical difference as compared with the control group [64.44% (29/45), 51.11% (23/45), 46.67% (21/45); $P < 0.05$]. The levels of serum FBG and FINS, and HOMA-IR in both groups were significantly lower after treatment than before treatment

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81503529, No. 81873242);全国第六批老中医药专家学术经验继承工作(2017 年)

作者单位:1. 福建省福州市台江区茶亭街道社区卫生服务中心(福州 350001);2. 福建省厦门市中医院肝病中心(福建 361009);3. 厦门大学医学院中医系(福建 361001);4. 厦门大学附属第一医院中医科(福建 361001);5. 福建中医药大学中医系(福州 351012)

通讯作者:梁惠卿, Tel: 13850005898, E-mail: 13850005898@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20190125. 099

($P < 0.05$), and more significantly seen in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment serum levels of SOD and GSH-Px were significantly higher in both groups ($P < 0.05$). The level of MDA was significantly lower in the two groups after treatment than before treatment ($P < 0.05$), and more significantly in the treatment group ($P < 0.05$). Conclusion ZZYCR treated NASH patients by regulating insulin resistance and oxidative stress.

KEYWORDS non-alcoholic steatohepatitis; Zaozhu Yinchen Recipe; insulin resistance; oxidative stress

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是指与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤疾病^[1],其可逐渐发展为肝硬化或肝癌,严重影响国民健康^[2]。NASH的发病机制复杂,至今尚未完全阐明,胰岛素抵抗诱导的肝细胞脂肪变性导致脂质过氧化、氧化应激等因素形成的“二次打击”学说被广为接受^[3],这为NASH的治疗提供了新的研究方向。名老中医吴耀南针对NASH的“痰、湿、热、瘀”病理因素研制的中药复方皂术茵陈方具有显著治疗NASH的临床疗效^[4],本研究通过检测治疗前后血清空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的变化探讨其抗NASH的作用机制。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照参考文献[5]的诊断标准。符合以下4项条件:(1)饮酒量折合乙醇 < 140 g/周(女性 < 70 g/周)或否认饮酒史;(2)腹部彩超提示脂肪肝改变;(3)血清ALT $> 1 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN);(4)肝组织病理学示NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)^[5] > 4 分。

1.2 中医辨证诊断标准 参照参考文献[5]确定为“湿热蕴结、痰瘀互结”的中医证型。主症:(1)右肋肋部胀痛或钝痛、刺痛;(2)周身困重;(3)脘腹胀满或疼痛;(4)胁下痞块。次症:(1)口苦口干;(2)纳呆厌油;(3)形体肥胖;(4)口中黏滞;(5)大便黏滞不畅;(6)小便色黄;(7)舌质暗红苔黄腻;(8)脉弦滑或濡数。具备主症中任2项及次症中的任4项者可确诊为该证型。

2 纳入标准 (1)符合上述诊断标准;(2)年龄18~65周岁,性别不限;(3)自愿参加本研究并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)血清ALT明显升高 > 5 ULN或血清总胆红素升高 > 2 ULN;(2)本次发病后已使用治疗脂肪肝的中、西药物;(3)伴有严重的心、肺、肝、肾、血液系统等疾病。

4 一般资料 90例均为2017年1月—2018年6月在福州市台江区茶亭街道社区卫生服务中心及厦门市中医院门诊就诊的NASH患者,符合纳入标准。采用随机数字表法将患者分为治疗组(45例)和对照组(45例)。治疗组中男性29例,女性16例;年龄18~62岁,平均 (32.36 ± 13.08) 岁,病程6~36个月,平均 (28.43 ± 6.72) 个月,症状体征积分 (21.62 ± 11.78) 分;对照组中男性31例,女性14例,年龄19~64岁,平均 (36.64 ± 14.66) 岁,病程4~34个月,平均 (27.89 ± 7.14) 个月,症状体征积分 (20.58 ± 11.66) 分;两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过福建省厦门市中医院临床伦理委员会批准(No. 2016-K03-05)。

5 治疗方法 治疗组采用皂术茵陈方(组成:茵陈蒿15 g 大黄5 g 栀子9 g 皂角刺15 g 炒白术15 g),每天1剂,采用煎药机(YJD20D-GL)常规煎取200 mL中药液,分2次口服。对照组采用维生素E软胶囊(来益,每粒100 mg,浙江医药股份有限公司,批号:150008),每次200 mg,每天3次。两组疗程均为12周。治疗期间同时进行运动锻炼及饮食控制且严格戒酒,禁用其他护肝降脂药物,治疗过程中若ALT明显升高 > 5 ULN或血清总胆红素升高 > 2 ULN则退出试验,加用其他护肝退黄药。

6 观察指标及检测方法

6.1 血清ALT、AST、TC、TG水平测定 治疗前后采用贝克曼库尔特全自动生化分析仪测定,试剂盒购自贝克曼库尔特实验系统有限公司,试剂批号:2108043,2208016,140242,140346。

6.2 治疗前后FBG、FINS的水平检测 采用HOMA(homeostasis model assessment)法检测并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),即以 $FBG \times FINS / 22.5$ 计算HOMA-IR^[6]。葡萄糖试剂盒购自北京北化康泰临床试剂有限公司,批号:201610246;胰

岛素试剂盒购自北京普尔伟业生物科技有限公司,批号:20160428。

6.3 肝脏脂肪衰减参数(controlled attenuation parameter,CAP)测定 采用法国 ECHOSENS 公司生产的 FibroScan 检测 CAP 值。CAP 值 239 ~ 258 dB/m 为轻度脂肪肝,259 ~ 291 dB/m 中度脂肪肝,>292 dB/m 为重度脂肪肝。

6.4 血清 SOD、MDA、GSH-Px 水平检测 应用比色法测定 SOD 水平,采用硫代巴比妥法测定 MDA 水平,采用免疫比色法测定 GSH-Px 水平。SOD、MDA 试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号:20150314、20150408;GSH-Px 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,批号:20170223。

7 疗效判断标准 参照参考文献[5]拟定。

7.1 中医证候疗效评价 临床痊愈:主要症状、体征缓解,疗效指数≥95%;显效:主要症状、体征显著改善,70%≤疗效指数<95%;有效:主要症状、体征有所改善,30%≤疗效指数<70%;无效:主要症状、体征无改善,甚或加重,疗效指数<30%。疗效指数(%)=[(治疗前症状及体征积分-治疗后症状及体征积分)/治疗前症状及体征积分]×100%。

注:症状积分的计算:所有症状分为3度,症状严重、正常生活明显影响者判为重度;症状中等、日常生活部分影响者判为中度;症状轻微、日常生活无影响者判为轻度;在主症分别计6、4、2分,在次症则分别计3、2、1分。体征积分的计算:舌质暗红(有计1分,无计0分);苔黄腻(有计1分,无计0分);脉弦滑或濡数(有计1分,无计0分);各个症状、体征积分相加计为总分。

7.2 血生化指标疗效评价标准 临床痊愈:肝脏酶学(ALT、AST)及血脂(TC、TG)均恢复正常;显效:血清ALT或(和)AST下降>50%,血清TC下降>20%,血清TG下降>40%;有效:血清ALT或(和)AST下降为30%~50%,血清TC下降10%~20%,血清TG下降20%~40%;无效:血清ALT或(和)AST下降<30%,TC下降<10%,TG下降<20%。

7.3 肝脏脂肪含量测定疗效评价标准 痊愈:肝脏CAP值恢复至<238 dB/m;显效:肝脏CAP值减少2个级别;有效:肝脏CAP值减少1个级别;无效:肝脏CAP值较治疗前无改善甚或加重。

8 统计学方法 应用SPSS 18.0 统计软件进行统计学处理。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布则描述其中位数和范围,组间比较符合正态分布采用t检验;不符合正态分布采用秩和检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

结 果

1 两组中医证候疗效比较(表1) 治疗组总有效率显著优于对照组($\chi^2 = 7.516, P < 0.05$)。

表1 两组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	45	19(42.22)	16(35.56)	5(11.11)	5(11.11)	40(88.89)*
对照	45	12(26.67)	10(22.22)	7(15.55)	16(35.56)	29(64.44)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2 两组血生化指标疗效比较(表2) 治疗组总有效率显著优于对照组($\chi^2 = 6.983, P < 0.05$)。

表2 两组血生化指标疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	45	15(33.33)	14(31.11)	6(13.33)	10(22.22)	35(77.78)*
对照	45	10(22.22)	9(20.00)	4(8.89)	22(48.89)	23(51.11)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 两组肝脏脂肪含量测定疗效比较(表3) 治疗组总有效率显著优于对照组($\chi^2 = 4.702, P < 0.05$)。

表3 两组肝脏脂肪含量测定疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗	45	14(31.11)	8(17.78)	10(22.22)	13(28.89)	32(71.11)*
对照	45	10(22.22)	6(13.33)	5(11.12)	24(53.33)	21(46.67)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

4 两组治疗前后血清FBG、FINS及HOMA-IR比较(表4) 两组治疗后血清FBG、FINS及HOMA-IR均较各组治疗前显著降低($P < 0.05$),且治疗组下降更明显($P < 0.05$)。

表4 两组治疗前后血清FBG、FINS及HOMA-IR比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FBG (mmol/L)	FINS (μIU/mL)	HOMA-IR
治疗	45	治疗前	5.89±2.45	21.65±4.85	5.53±1.68
		治疗后	3.86±1.18* [△]	18.35±2.67* [△]	3.36±1.04* [△]
对照	45	治疗前	5.72±2.28	22.33±5.16	5.64±1.73
		治疗后	4.35±1.54*	20.74±3.68*	4.16±1.58*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

5 两组治疗前后血清SOD、MDA、GSH-Px水平比较(表5) 两组治疗后血清SOD、GSH-Px水平较治疗前显著升高($P < 0.05$),MDA水平较治疗前显著下降($P < 0.05$),且治疗组改变明显($P < 0.05$)。

表 5 两组治疗前后血清 SOD、MDA、GSH-Px 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD (IU/mL)	MDA (nmol/mL)	GSH-Px (IU/mL)
治疗	45	治疗前	84.58 ± 17.44	8.45 ± 4.03	130.85 ± 27.43
		治疗后	124.43 ± 21.06 * [△]	5.23 ± 1.76 * [△]	195.73 ± 37.67 * [△]
对照	45	治疗前	81.92 ± 18.28	8.33 ± 3.96	134.22 ± 29.82
		治疗后	100.16 ± 20.14 *	6.46 ± 3.34 *	180.21 ± 29.28 *

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

6 不良反应 两组治疗后大、小便常规、血常规、肾功能、心电图均未见异常。治疗组有 4 例患者服中药后出现轻度腹泻,无腹胀、腹痛,无恶心、呕吐,嘱将每日中药分 4 次口服,患者腹泻渐缓解,全部病例均完成 12 周治疗,无脱落、失访。

讨 论

胰岛素抵抗在 NAFLD 的发病中占重要地位,其使得机体内大量的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)通过肝细胞内质网的氧化产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),ROS 能与生物膜上的多价不饱和脂肪酸作用,发生脂质过氧化反应,产生 MDA 等脂质过氧化终产物,造成肝细胞及亚微结构的损害,同时 MDA 可促使具有清除体内氧自由基、减少脂质过氧化反应的 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性降低,最终引起肝细胞膜破坏,肝细胞肿胀、变性坏死,纤维化形成,严重者发生肝硬化、肝癌^[7]。有研究表明,抗氧化剂维生素 E 大剂量口服 2 年可改善 NASH 成人肝脂肪病变及炎症坏死,使血清 ALT 恢复正常^[8]。然而大剂量维生素 E 长期使用可出现视物模糊、乳腺肿大、腹泻、生育功能障碍、生殖系统肿瘤等不良反应。

课题组在前期研究中发现中药复方皂术茵陈方可抑制血清 FFA 及肿瘤坏死因子 α 水平、显著改善 NASH 患者肝功能及血脂异常^[4,9]。该方以传统经方茵陈蒿汤清热利湿,配伍皂角刺活血化痰消脂、白术健脾利湿泄浊,共奏健脾化痰、清热活血之功,契合 NASH 脾虚、湿热、痰瘀的病机特点^[10]。本研究再次证实皂术茵陈方在改善患者中医证候、血清生化水平、肝脏脂肪含量方面具有显著的临床效应。通过检测 FINS、FBG、SOD、MDA、GSH-Px 水平进一步发现, NASH 患者存在胰岛素抵抗及脂质过氧化损伤终产物 MDA 含量增加、SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性降低的氧化应激状态失衡现象,皂术茵陈方可使 FINS、FBG 明

显下降,胰岛素抵抗改善明显,并且改善程度优于维生素 E,治疗后血清 SOD、GSH-Px 升高,MDA 下降,从而改善肝细胞脂肪病变及肿胀、变性坏死,逆转纤维化形成,发挥治疗 NASH 的临床效果。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Liver Int, 2017, 37 (Suppl 1): 85-89.
- [2] Cholaneril G, Patel R, Khurana S, et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management [J]. World J Hepatol, 2017, 9 (11): 533-543.
- [3] Berlanga A, Guiu-Jurado E, Porras JA, et al. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2014, 7: 221-239.
- [4] 陈少东, 杨嘉恩, 王宏国, 等. 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎 40 例临床研究[J]. 中医药通报, 2015, 14(1): 46-48.
- [5] 中国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的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.
- [6] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma, glucose and insulin concentrations in men[J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.
- [7] 邓银芝, 黄铁军, 张明哲, 等. 非酒精性脂肪肝病患者的血清 PTX3 水平与胰岛素抵抗以及氧化应激相关分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2): 101-105.
- [8] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (18): 1675-1685.
- [9] 唐金模, 梁惠卿, 王宏国, 等. 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效及对游离脂肪酸及肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36 (5): 544-548.
- [10] Chen SD, Li J, Zhou HH, et al. Study on effects of Zhizi (*Fructus gardeniae*) on non-alcoholic fatty liver disease in the rat[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(1): 82-86.

(收稿: 2018-11-13 在线: 2019-04-22)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶