

- 2006, 14(3): 161- 163 .
- [5] 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 .
- [6] 敬晓琴. 非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(6): 509- 516 .
- [7] 曹小菊. 中医对脂肪肝的认识及治疗现状[J]. 中医杂志, 2000, 41(6): 373- 375 .
- [8] 袁洋, 卜平, 孔桂美, 等. 112 例非酒精性脂肪肝证候病机的研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17(1): 40- 42 .
- [9] 刘燕玲. 浅谈脂肪肝的中医药治疗[J]. 北京中医药大学学报, 1995, 18(5): 54- 55 .
- [10] 李玉萍, 顾兵, 刘建涛, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1770- 1772 .

(责任编辑: 冯天保)

## 壳脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病临床疗效及疲劳特征观察

付喜花<sup>1</sup>, 袁冬生<sup>2</sup>, 黄明寿<sup>1</sup>

1. 广州市番禺区中心医院, 广东 广州 511430; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

**[摘要]** 目的: 观察壳脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的临床疗效。方法: 将确诊为 NAFLD 120 例的患者, 采用随机数字表法分为 2 组, 治疗组患者口服壳脂胶囊, 每次 1.25 g, 每天 3 次。对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊, 每次 456 mg, 每天 3 次。疗程均为 3 月。观察治疗前后患者疲劳特征改善情况, 检测谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、谷氨酰转氨酶 (GGT); 血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。结果: 治疗组治疗后 ALT、AST、GGT、TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 较治疗前改善明显 ( $P < 0.01$ ), 治疗组 ALT、AST、GGT 优于对照组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。治疗后治疗组血脂各项指标与对照组比较, 差异有显著性或非常显著性意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。2 组治疗后, 总体疲劳、生理疲劳、精神疲劳、兴趣减少积分都表现为降低的趋势 ( $P < 0.01$ ), 治疗组与对照组各项疲劳特征积分比较, 差异均有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ )。结论: 壳脂胶囊能有效改善 NAFLD 患者的肝功能, 有效降低血脂, 并能明显改善患者的疲劳特征。

**[关键词]** 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD); 壳脂胶囊; 肝功能; 血脂; 疲劳特征

**[中图分类号]** R575.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 07-0069-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.07.033

## Therapeutic Effect of *Kezhi* Capsule for Nonalcoholic Fatty Liver Diseases and Its Influence on Multidimensional Fatigue Inventory Scores

FU Xihua, YUAN Dongsheng, HUANG Mingshou

**Abstract:** Objective: To observe the therapeutic effect of *Kezhi* capsule for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Methods: One hundred and twenty patients with NAFLD were randomized into two groups. The patients in the treatment group were treated with *Kezhi* capsule, 1.25 g each time and three times per day. The control group were treated with polyene phosphatidyl choline capsules, 456mg each time and three times per day. The treatment lasted 3 months. Before and after treatment, we observed the serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) as well as the scores of Multidimensional Fatigue

**[收稿日期]** 2014-01-06

**[基金项目]** 广东省中医药局科研课题项目 (编号: 20112140)

**[作者简介]** 付喜花 (1980-), 女, 主治医师, 主要从事肝病等方面的研究。

**[通讯作者]** 黄明寿, E-mail: nsndys@163.com。

Inventory (MFI-20). Results: Indexes of ALT, AST, GGT, TC, TG, LDL-C, and HDL-C in the treatment group were significantly improved after treatment ( $P < 0.01$  compared with those before treatment), and the improvement was superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The scores of all MFI-20 dimensions of total fatigue, physiological fatigue, mental fatigue, and reduced motivation in both groups were decreased after treatment ( $P < 0.01$  compared with those before treatment), and the difference between the two groups was significant ( $P < 0.01$ ) after treatment. Conclusion: *Kezhi* capsule is effective on significantly ameliorating liver function, blood lipids and Multidimensional Fatigue Inventory scores for NAFLD patients.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; *Kezhi* capsule; Liver function; Blood lipids; Multidimensional Fatigue Inventory

非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是以无过量饮酒史(酒精摄入量  $< 20$  g/d)以及肝细胞脂肪变性、气球样变、弥散性小叶轻度炎症和(或)肝中央静脉、肝窦周围胶原沉积等为临床病理特点的慢性肝脏疾病<sup>[1]</sup>。随着我国人们物质生活的不断改善, NAFLD 的发病率也逐年升高, 已成为仅次于病毒性肝炎的常见肝病, 其在 10 年内肝硬化发生率为 15% ~ 25%, 其中 30% ~ 40% 将会死于肝癌、肝衰竭和移植肝后复发<sup>[2]</sup>。另外还与代谢综合征、2 型糖尿病和心脑血管事件密切相关<sup>[3]</sup>, 而有效防治 NAFLD 则可以预防或减少上述情况发生<sup>[4]</sup>。壳脂胶囊是目前为数不多的经国家药监局批准用于治疗 NAFLD 的中药之一, 为了解壳脂胶囊对 NAFLD 的治疗效果, 笔者于 2012 年 6 月 ~ 2013 年 6 月采用壳脂胶囊治疗 NAFLD 患者 60 例, 收到较好的疗效, 现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 120 例观察对象均为广州市番禺区中心医院及广州中医药大学第一附属医院的 NAFLD 患者。采用随机数字表法将患者分为 2 组, 每组 60 例。治疗组男 40 例, 女 20 例; 年龄 20 ~ 60 岁, 平均(40.1 ± 11.7)岁; 病程 1 ~ 10 年, 平均(5.3 ± 0.3)年。对照组男 38 例, 女 22 例; 年龄 20 ~ 60 岁, 平均(41.7 ± 13.6)岁; 病程 1 ~ 10 年, 平均(5.7 ± 0.7)年。2 组年龄、性别、病程等经统计学处理, 差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.2 诊断标准 诊断参照 2002 年 10 月中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制订的非酒精性脂肪肝诊断标准<sup>[5]</sup>: ①无饮酒史或饮酒折合乙醇量每周少于 40 g; ②病毒性肝炎、全胃肠营养等可导致脂肪肝的特定疾病除外; ③除原发病临床表现外, 可出现乏力、腹胀、肝区隐痛等症状, 可伴有肝脾肿大; ④血清转氨酶升高, 并以谷丙转氨酶(ALT)增高为主, 常伴有谷氨酰转氨酶(GGT)、甘油三酯(TG)水平增高; ⑤肝脏 B 超符合弥漫性脂肪肝的影像学特点。

1.3 排除标准 免疫性、遗传性、药物性肝病及胆道梗阻, 怀疑肝细胞癌, ALT 大于正常参考值上限 10 倍以上或总胆红素(TBil)  $> 50$   $\mu\text{mol/L}$ ; 伴有其他严重疾病, 如恶性肿瘤、严重的心肺疾病、不稳定的糖尿病、酗酒; 服药前 30 天接受

过降脂或护肝治疗; 未避孕的生育期妇女, 怀孕或哺乳期妇女。

1.4 剔除标准 受试者依从性差, 未按治疗方案执行; 出现严重不良事件/不良反应; 发生并发症或特殊生理变化不宜继续接受试验治疗; 自行退出者。

## 2 治疗方法

2.1 治疗组 口服壳脂胶囊(内蒙古福瑞药厂, 国药准 Z20050665, 每粒 0.25 g), 每次 1.25 g, 每天 3 次。

2.2 对照组 口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲安万特(北京)制药有限公司, 国药准字 H20059010], 每次 456 mg, 每天 3 次。

2 组疗程均为 3 月。2 组患者治疗期间均采取戒酒, 控制高糖、高脂肪饮食, 多吃新鲜蔬菜、水果, 适当运动, 限制体重以辅助治疗。

## 3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床症状; ②ALT、谷草转氨酶(AST)、TBil、GGT; ③血清总胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C); ④肝脏 B 超表现; ⑤用药不良反应。肝功能及血脂检测由检验科采用美国雅培 AEROST 全自动生化分析仪完成, 肝脏 B 超全部由资深技师完成。

3.2 疲劳疗效评价方法 多维疲劳问卷(Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20)共 20 个条目<sup>[6-9]</sup>, 从总体疲劳、生理疲劳、活动减少、兴趣降低和精神疲劳 5 个维度, 评估被调查者的疲劳程度。前期研究表明 MFI-20 量表各维度的 Cronbach'  $\alpha$  系数均大于 0.80, 提示该量表具有较高的信度和效度<sup>[9]</sup>。

3.3 安全性及不良反应 分别于用药前后进行肝、肾功能及尿常规检查, 并及时记录各种不良反应。

3.4 统计学方法 用 SPSS14.0 统计软件进行统计学处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用  $t$  检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 4 治疗结果

4.1 2 组患者治疗前后肝功能检测结果比较 见表 1。2 组治疗后 ALT、AST、GGT 均较治疗前改善明显( $P < 0.01$ ), 治疗

组 ALT、AST、GGT 优于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 1 2组患者治疗前后肝功能检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIl(mmol/L)	GGT(U/L)
治疗组 (n=60)	治疗前	88.3±15.6	70.2±20.6	15.3±3.8	78.3±13.2
	治疗后	40.2±13.2 <sup>(1)(2)(3)</sup>	36.7±12.8 <sup>(1)(2)(3)</sup>	13.2±2.5	42.3±15.6 <sup>(1)(2)(3)</sup>
对照组 (n=60)	治疗前	86.2±13.6	72.8±19.5	14.3±4.0	76.8±12.7
	治疗后	58.3±10.6 <sup>(1)</sup>	41.4±10.5 <sup>(1)</sup>	12.6±3.4	60.3±16.1 <sup>(1)</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.01$ ; 与对照组同时点比较, ② $P < 0.05$ , ③ $P < 0.01$

4.2 2组患者治疗前后血脂检测结果比较 见表2。治疗组治疗后 TC、TG、HDL-C、LDL-C 与治疗前比较, 差异均有非常显著性意义( $P < 0.01$ ); 各项指标与对照组比较, 差异有显著性或非常显著性意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 2 2组患者治疗前后血脂检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ ) mmol/L

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
治疗组 (n=60)	治疗前	7.56±1.21	2.56±0.38	1.03±0.16	3.88±0.73
	治疗后	5.06±0.68 <sup>(1)(2)(3)</sup>	1.36±0.42 <sup>(1)(2)(3)</sup>	1.56±0.13 <sup>(1)(2)(3)</sup>	3.02±0.68 <sup>(1)(2)(3)</sup>
对照组 (n=60)	治疗前	6.87±0.88	2.10±0.55	1.17±0.18	3.90±0.63
	治疗后	6.23±0.63	1.89±0.32	1.26±0.17	3.73±0.67

与同组治疗前比较, ① $P < 0.01$ ; 与对照组同时点比较, ② $P < 0.05$ , ③ $P < 0.01$

4.3 2组患者治疗前后疲劳特征比较 见表3。2组治疗后, 总体疲劳、生理疲劳、精神疲劳、活动减少、兴趣减少积分都表现为降低的趋势, 与治疗前比较, 对照组除活动减少积分外, 2组均有非常显著性意义( $P < 0.01$ ), 治疗组与对照组各项积分比较, 差异均有显著性意义( $P < 0.01$ )。

表 3 2组患者治疗前后疲劳特征比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	时间	总体疲劳	生理疲劳	精神疲劳	活动减少	兴趣减少
治疗组 (n=60)	治疗前	62.8±10.5	56.8±9.2	45.7±8.6	43.3±7.6	43.2±7.8
	治疗后	45.3±6.8 <sup>(1)(2)</sup>	38.6±5.8 <sup>(1)(2)</sup>	28.6±4.6 <sup>(1)(2)</sup>	20.8±3.6 <sup>(1)(2)</sup>	23.8±4.1 <sup>(1)(2)</sup>
对照组 (n=60)	治疗前	60.8±11.3	58.2±9.3	47.2±7.6	42.7±7.2	45.8±8.0
	治疗后	53.3±8.6 <sup>(1)</sup>	50.6±7.3 <sup>(1)</sup>	39.3±5.6 <sup>(1)</sup>	40.5±7.6	41.8±7.7 <sup>(1)</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.01$ ; 与对照组同时点比较, ② $P < 0.01$

4.4 不良反应 治疗组中出现大便次数增多 18 例, 轻微腹痛 5 例, 未使用药物治疗均自行好转。

## 5 讨论

壳脂胶囊以甲壳为君药, 育阴潜阳、消积行瘀; 制何首乌滋补肝肾, 丹参活血化瘀为臣药; 茵陈清热利湿; 牛膝既助君药补益肝肾, 又引药下行为佐使药。全方配伍, 共奏补益肝肾、活血化瘀、清热利湿之功, 可用于肝肾亏虚、湿热瘀结之证。现代药理研究发现壳脂胶囊主要成分为壳聚糖, 部分脱乙

酰化的甲壳质(chitosan), 动物实验证实壳聚糖可明显降低高脂饲料喂养大鼠的血清 TG 和 TC 水平; 具有黏滞性, 可延缓胃排空, 减少脂肪的吸收<sup>[6]</sup>, 还具有保护肝功能的作用。近年来, 诸多动物实验证实壳聚糖具有降低高脂膳食喂养大鼠血清及肝脏中的脂肪含量, 而且还具有抗脂质过氧化作用, 并修复线粒体的膜流动性, 从而改善脂肪酸的氧化, 对减少肝脏脂肪变性、减轻肝脏遭受二次打击、减缓病情进展有积极作用<sup>[7]</sup>。

笔者观察到经壳脂胶囊治疗后, 患者的疲劳特征均有明显改善, 患者在自我评估整体健康状况好转, 疲劳乏力不透明缓解, 压抑或忧虑等精神心理异常得到改善, 日常生活活动限制减少, 工作职业能力、注意力以及集中力提高。提示中医药治疗的整体健康观值得学习。

本研究发现壳脂胶囊对 NAFLD 患者在改善肝功能、降低血脂方面疗效明显, 尤其在改善 NAFLD 患者疲劳特征方面疗效显著, 用药安全性较好。但本次观察时间尚短, 是否能够改善 NAFLD 患者的远期预后及减少糖尿病、心脑血管疾病发病率, 有待进一步深入观察研究。

## [参考文献]

- [1] 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标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 10(2): 71.
- [2] Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Seminars in Liver Disease, 2011, 31(2): 128-146.
- [3] Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China [J]. J Hepatol, 2005, 43(3): 508-514.
- [4] Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: human data [J]. Clin Liver Dis, 2007, 11(1): 75-104.
- [5] Gentile S, Delarozière JC, Favre F, et al. Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI20) [J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2003, 12(1): 58-64.
- [6] Cheng M, Xu H, Wang Y, et al. Glycyrhretinic acid-modified chitosan nanoparticles enhanced the effect of 5-fluorouracil in murine liver cancer model via regulatory T-cells [J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 25(7): 1287-1299.
- [7] 沈镭, 窦爱霞, 潘浩, 等. 壳聚糖治疗大鼠非酒精性脂肪性肝病的初步实验研究 [J]. 肝脏, 2009, 14(1): 20-22.

(责任编辑: 马力)