

- 集. [出版地不详、出版者不详], 2014.
- [12] 赵振祥, 高瑞红, 姚红, 等. Hp 感染对胃黏膜 FOXP3 和 TGF- β 1 及 IL-10 表达的影响[J]. 中国热带医学, 2014, 14(11): 1317-1320.
- [13] 余天奉. 急性胃肠炎的临床治疗效果分析[J]. 中外医学研究, 2013, 11(21): 27-28.
- [14] 齐卫斌, 沈琼, 魏志素, 等. 早期应用西咪替丁有利于有益菌肠道定植[J]. 西南国防医药, 2012, 22(7): 706-708.
- [15] 盖丽娟. 急性胃炎中医证候分布规律的探讨及证型的临床研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- [16] 肖保增. 中西医结合治疗肝胃不和型急性胃炎的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病杂志电子版, 2015, 3(18): 36, 38.
- [17] 俞国平. 中西医结合治疗急性胃炎的临床疗效观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 955-956.
- [18] 张志强, 孟欣桐, 苗明三. 基于中药临床药理的药性理论研究[J]. 中医学报, 2017, 32(2): 237-241.
- [19] 张淑洁, 钟凌云. 厚朴不同炮制品对胃肠运动功能的影响[J]. 中药材, 2014, 37(10): 1762-1765.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)

膈下逐瘀汤合二陈汤加减治疗非酒精性脂肪性肝炎临床研究

郑娜^{1,2}, 戴孟²

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310000

2. 瑞安市中医院消化科, 浙江 瑞安 325200

[摘要] 目的: 观察膈下逐瘀汤合二陈汤加减治疗非酒精性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 的临床疗效。方法: 选取 120 例 NASH 患者, 按随机数字表法分为对照组和治疗组。对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊, 治疗组采用膈下逐瘀汤合二陈汤加减。比较 2 组患者的临床疗效、肝脏 B 超积分、血脂和转氨酶的变化以及体质指数 (BMI)。结果: 治疗组总有效率为 95.16%, 显著高于对照组 82.76%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组肝脏 B 超积分、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、谷丙转氨酶 (ALT)、BMI 值比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组肝脏 B 超积分、ALT、TG、TC、BMI 值均较治疗前下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗组的肝脏 B 超积分、ALT、TG、TC 低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 膈下逐瘀汤合二陈汤加减可有效调节 NASH 患者的血脂和肝脏代谢, 提高治疗效果。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH); 膈下逐瘀汤; 二陈汤; 多烯磷脂酰胆碱胶囊; 血脂; 转氨酶; 体质指数 (BMI)

[中图分类号] R575.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 11-0098-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.11.027

Clinical Study on Modified Gexia Zhuyu Tang Combined with Erchen Tang for Non-alcoholic Steatohepatitis

ZHENG Na, DAI Meng

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Gexia Zhuyu tang combined with Erchen tang for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods:** Selected 120 cases of patients with NASH and divided them into the control group and the treatment group according to random number table method. The control group received polyene phosphatidylcholine capsules orally for treatment, while the treatment group received modified Gexia Zhuyu tang combined with Erchen tang. Compared the clinical effect, B-ultrasonic scores of the liver, changes of blood lipid and transaminase, and body mass index (BMI) in the two groups. **Results:** The total effective rate was 95.16% in the treatment group, higher than that of 82.76% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). Before treatment, compared the B-ultrasonic scores of the liver

[收稿日期] 2018-06-01

[基金项目] 瑞安市科技计划项目 (201302040)

[作者简介] 郑娜 (1987-), 女, 主治医师, 研究方向: 中医治疗消化病或肝病。

and values of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), alanine transaminase (ALT) and BMI in the two groups, there was no significance in differences ($P > 0.05$). After treatment, the B-ultrasonic scores of the liver and values of ALT, TG, TC and BMI in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the B-ultrasonic score of the liver and values of ALT, TG and TC in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The therapy of modified Gexia Zhuyu tang combined with Erchen tang can effectively regulate the blood lipid and hepatic metabolism of patients with NASH as well as improve the therapeutic effect.

Keywords: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH); Gexia Zhuyu tang; Erchen tang; Polyene phosphatidylcholine capsules; Blood lipid; Transaminase; Body mass index (BMI)

非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的一个亚型,以肝脏脂肪浸润、炎性反应、肝细胞损害、坏死和纤维化为病理特征,占NAFLD的10%~20%^[1]。胰岛素抵抗和遗传因素与NASH的发生密切相关,随着肥胖和糖尿病的发病率逐渐上升,NASH已成为常见的慢性肝病之一。若不及时治疗,有进展为肝硬化、肝纤维化等疾病,甚至进展为肝癌的风险。对于NASH的治疗,西医以降脂、降糖、调整饮食结构、控制体质量、保肝等方法为主,效果尚可。中医学认为,NASH属于积证、胁痛、肝癖等范畴,痰湿、气滞、瘀血为基本病理因素,治疗上主张以疏肝活血、化痰利湿为原则^[2]。本研究在参考既往临床医生治疗NASH痰瘀互结的经验基础上,采用膈下逐瘀汤合二陈汤加减治疗NASH,观察其临床疗效及对肝功能、血脂等相关指标的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取瑞安市中医院2015年6月—2017年1月治疗的120例痰瘀互结型NASH患者,按照入院顺序随机分为对照组和治疗组。对照组58例,男46例,女12例;年龄32~61岁,平均(39.43±6.43)岁;体质量(77.18±11.23)kg;平均身高(168.43±10.55)cm。治疗组62例,男47例,女15例;年龄30~66岁,平均(38.13±6.03)岁;体质量(78.06±10.97)kg;平均身高(169.53±10.80)cm。2组患者在年龄、性别、体质量和身高方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参考《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2006年2月修订)》^[3]中的诊断标准。①无饮酒史,或饮酒折合乙醇含量每星期<140g(女性<70g);②排除病毒性肝炎、药物性肝炎等可以导致脂肪肝的其他疾病;③除原发疾病临床表现外,可有乏力、消化不良、肝脾肿大等征象;④存在代谢综合征或不明原因血清谷丙转氨酶(ALT)水平升高持续4周以上;⑤影像学检查显示符合弥漫性脂肪肝诊断;⑥肝脏组织学检查显示符合NASH诊断。具备上述①②③或①和④,结合⑤⑥即可诊断为NASH。

1.3 辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]

和《中医内科学》^[5]中积聚和胁痛进行辨证。主症:右肋刺痛或胀痛。次症:肥胖,纳差,乏力,脘腹胀闷。舌脉:舌质暗或有瘀点瘀斑、舌苔厚,脉沉涩。具备以上主症及2项以上次症,结合舌苔脉象可辨证为痰瘀互结证。

1.4 纳入标准 ①符合诊断标准和辨证标准;②年龄18~65岁,男女不限;③谷丙转氨酶(ALT)大于40U/L,总胆固醇(TC)大于6.2mmol/L,甘油三酯(TG)大于2.26mmol/L,血压<140/90mmHg;④参与本研究1月前停止使用其他治疗NASH的药物;⑤依从性较好,能积极配合研究人员患者;⑥本次研究经医学伦理委员会审核批准,患者签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①合并严重的心、脑、肺、肾等脏器疾病;②合并甲状腺亢进、血液系统等疾病;③进展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌的患者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤同时参与其他药物临床试验者;⑥过敏体质或对本研究所用药物过敏者。

2 治疗方法

2组均根据患者的病情制定饮食和运动计划,控制患者热量的摄入;在治疗期间定期检测患者体质量,并严格控制;合并高血糖和高血脂等根据患者病情采用降血糖、降血脂等药物治疗。

2.1 对照组 口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲(北京)制药有限公司],每天3次,每次456mg。

2.2 治疗组 采用膈下逐瘀汤合二陈汤治疗,基础方:当归、川芎、赤芍、柴胡、茯苓、生山楂各10g,桃仁、红花、法半夏、陈皮各12g,五灵脂、枳实各9g,炙甘草6g。肝区刺痛明显者酌加延胡索、绞股蓝等。由药剂室统一煎煮,分袋装,每袋150mL,1剂药煎煮成2袋,每天早晚各服1袋。

1个月为1个疗程,2组患者均治疗3个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①治疗前、治疗3个疗程后中医症状的改善情况,参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中的量化评分标准制定中医症状评分标准(详见表1)。②对比分析治疗前、治疗3个疗程的肝脏B超积分:采用实时超声诊断仪对患者的肝脏进行常规检查,对肝脏形态,肝实质回声,远场回声,出肝表面回声线,肝内管状结构,肝内强回声和肝脏轮廓

进行量化积分^①，评分越高表示症状越重。③检测患者治疗前、治疗3个疗程的TG、TC、ALT、及体质量指数(BMI)值。TG

采用自动生化分析仪测定(型号为迈瑞BS-380)，ALT采用试剂盒检测。

表1 中医症状评分分级量化表

症状	无	轻	中	重
主症				
右肋肋刺痛或胀痛	无	偶有发作，隐隐作痛	疼痛频繁，影响工作、生活	剧烈疼痛，反复发作，难以忍受
次症				
肥胖	无	BMI 23~24.9	BMI 25~29.9	BMI ≥30
纳差	无	食欲较差，食量减少低于平时的1/3	食量差，食量减少1/3以上	终日不欲进食，食量减少1/2
乏力	无	稍有乏力，可坚持轻体力工作	四肢乏力，勉强坚持日常活动	全身无力，终日不愿活动
脘腹胀闷	无	轻微胀满，时作时止，不影响工作及休息	胀满明显但可忍受，影响工作和休息	腹胀难忍，持续不止，需服药才能缓解

3.2 统计学方法 采用SPSS17.0统计学软件对数据进行处理和分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，同组治疗前后比较采用配对t检验，治疗组和对照组间比较采用独立样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^③、《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》^④拟定症状疗效标准。临床痊愈：症状消失或基本消失；显效：症状明显改善，减少2个级别，从重度恢复为轻度；有效：症状好转，减少1个级别，从重度恢复为中度，从中度恢复为轻度；无效：症状无明显改善，甚或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表2。治疗组总有效率为95.16%，显著高于对照组82.76%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	58	28(48.28)	20(34.48)	10(17.24)	48(82.76)
治疗组	62	43(69.35)	16(25.81)	3(4.84)	59(95.16)
χ^2 值					4.772
P值					0.029

4.3 2组治疗前后肝脏B超积分比较 见表3。治疗前，2组肝脏B超积分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组肝脏B超积分均较治疗前下降($P < 0.01$)；治疗组的肝脏B超积分低于对照组($P < 0.01$)。

表3 2组治疗前后肝脏B超积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	58	8.34 ± 0.51	7.82 ± 0.71	4.580 3	0.000 0
治疗组	62	8.45 ± 0.72	6.38 ± 0.50	18.390 7	0.000 0
t值		0.959 8	21.252 4		
P值		0.339 1	0.000 0		

4.4 2组治疗前后ALT、TG、TC及BMI值比较 见表4。治疗前，2组ALT、TG、TC、BMI值比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组ALT、TG、TC、BMI值均较治疗前降低($P < 0.05$)；治疗后，治疗组ALT、TG、TC低于对照组($P < 0.05$)，2组BMI比较无统计学差异($P > 0.05$)。

表4 2组治疗前后ALT、TG、TC及BMI值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	ALT(U/L)	TG(mmo/L)	TC(mmo/L)	BMI
对照组	58	治疗前	80.76 ± 21.56	3.17 ± 0.95	7.65 ± 0.85	27.30 ± 4.57
	58	治疗后	47.45 ± 16.50 ^①	2.57 ± 0.13 ^①	5.34 ± 0.70 ^①	25.21 ± 4.02 ^①
治疗组	62	治疗前	81.61 ± 22.16	3.09 ± 0.87	7.57 ± 0.78	27.51 ± 4.13
	62	治疗后	39.53 ± 15.79 ^{①②}	2.14 ± 0.43 ^{①②}	4.73 ± 0.43 ^{①②}	25.17 ± 4.35 ^①

与同组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

5 讨论

NAFLD是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致的，以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。NAFLD发病原因较多，发病机制尚未完全明确，“二次打击”可解释部分NAFLD的发病机制，被广泛认可^⑤。第一次打击主要是肥胖、2型糖尿病、高脂血症等伴随的胰岛素抵抗，引起肝细胞内脂质过量沉积。其中高脂血症、高脂饮食及肝细胞合成游离脂肪酸(FFA)和TG增多等可能是导致脂质沉积的重要环节。第二次打击是脂质过量沉积的肝细胞发生氧化应激和脂质过氧化，导致线粒体功能障碍、炎症介质产生，肝星状细胞的激活，从而产生肝细胞的炎症坏死和纤维化，逐渐进展为NASH^⑥。若不能及时诊断和治疗，可能会导致患者发生肝硬化、肝纤维化，进一步发展为肝癌，对患者的身体健康产生严重问题。

临床对NASH的治疗，可选用多烯磷脂酰胆碱、维生素E、还原型谷胱甘肽等减轻脂质过氧化。其中多烯磷脂酰胆碱是治疗各种肝病和保肝、抗肝纤维化的常用药物，进入肝细胞后与肝细胞膜、细胞器结合，并可提高各种磷脂依赖性酶活

性,减少自由基,最终达到保护肝细胞的作用^[8]。另外,还可改善肝脏的脂质代谢,减轻肝细胞脂肪变性和坏死^[9]。在使用上述药物的同时,为患者制定合理的饮食和运动方案,嘱患者戒烟戒酒,根据患者的血糖和血脂情况采用降糖或降血脂药物治疗,但停药后普遍存在较高的酶学指标反跳的情况,且作用较为单一,缺乏较好的综合疗效,长期服药治疗不能起到治愈的效果。

中医学无 NASH 病名,属于积证、胁痛、肝癖等范畴,常因饮食不节、劳逸失度、情志郁结、素体肥胖等,致脾失运化、肝失疏泄,水湿内停,痰浊内蕴,瘀血阻滞肝络,形成肝癖痰瘀互结证。临床治疗以化痰祛瘀为主,辅以疏肝解郁、消积之法,采用膈下逐瘀汤合二陈汤加减治疗。其中,当归、川芎、赤芍养血活血,桃仁、红花、五灵脂破血逐瘀,以消积块。养血活血药与逐瘀药同用,可使瘀血祛而不伤阴血,尤其川芎不仅养血活血,更能行血中之气,增强逐瘀之力;柴胡、枳实疏肝解郁,行气止痛。法半夏辛温性燥,功善燥湿化痰;配以陈皮既能燥湿化痰,又能理气行滞,体现治痰先治气,气顺则痰消之意。茯苓健脾渗湿,以助化痰。生山楂消食健胃,活血化瘀,《本草纲目》载山楂可“化饮食,消肉积、痰饮、滞血痛胀”。炙甘草调和诸药。

本次研究结果显示,治疗组的治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),治疗后肝脏 B 超积分数值显著低于对照组($P < 0.01$)。说明采用膈下逐瘀汤合二陈汤加减治疗 NASH,可改善患者的临床症状,加快疾病的治愈。治疗后治疗组 TG、TC 和 ALT 水平均显著低于对照组($P < 0.05$),说明膈下逐瘀汤合二陈汤加减可有效调节血脂和肝脏代谢,促进体内代谢恢复正常。治疗前后比较 BMI 值均有下降趋势,有统计学差异($P < 0.05$),但治疗后 2 组比较无明显差异($P > 0.05$),可能与纳入的病例数

过少或治疗时间过短有关。

[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诊疗指南(2006年2月修订)[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(4): 266-268.
- [2] 高康丽, 毛堂友, 韩海啸, 等. 非酒精性脂肪性肝病的中医治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(28): 3186-3188.
- [3] 郑筱萸. 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.
- [4] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
- [5] 曾民德. 脂肪肝发病机制及其“二次打击”假设[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(3): 167-168.
- [6] 李军祥, 陈治水, 危北海. 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.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 408.
- [8] 关丽明, 方亮, 胡军, 等. 多烯磷脂酰胆碱(易善复)联合辛伐他汀治疗酒精性肝病的临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(22): 69-71.
- [9] 董琴月, 郝艳春. 多烯磷脂酰胆碱联合消脂复肝汤治疗脂肪肝 90 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 17(3): 139, 143.

(责任编辑:冯天保,郑锋玲)