逍遥散联合水飞蓟素胶囊治疗肝郁脾虚证非酒精性脂肪性肝病临床研究

苏林红，林军，柳侠平，叶小丹，陈剑

温州市中医院感染肝病科，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**逍遥散联合水飞蓟素胶囊治疗肝郁脾虚证非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的疗效。**方法：**选取90例肝郁脾虚证NAFLD患者，按随机数字表法分为对照组及治疗组各45例。2组行非药物措施，对照组予以水飞蓟素胶囊口服，治疗组在对照组基础上加逍遥散治疗。2组均连续治疗12周。比较2组临床疗效，比较2组治疗前后肝功能指标[谷草转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)]值、血脂指标[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)]值、血清TLR4/NF-κB信号通路相关蛋白水平[血清TOLL样受体4(TLR4)、髓样分化因子88(MyD88)、核转录因子-κB(NF-κB)]、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的变化。**结果：**治疗12周后，治疗组临床疗效总有效率为91.11%，对照组为73.33%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗12周后，2组AST、ALT、GGT指标值均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述3项指标值均低于对照组($P<0.05$)。治疗12周后，2组TC、TG、LDL-C水平均较治疗前下降($P<0.05$)，HDL-C水平均较治疗前上升($P<0.05$)；治疗组TC、TG、LDL-C水平均低于对照组($P<0.05$)，HDL-C水平高于对照组($P<0.05$)。治疗12周后，2组血清TLR4、MyD88、NF-κB、IL-6、TNF-α水平均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述5项水平均低于对照组($P<0.05$)。**结论：**逍遥散联合水飞蓟素胶囊对肝郁脾虚证NAFLD的疗效确切，可有效改善肝功能及血脂状况，调节血清TLR4-NF-κB信号通路，抑制炎症反应。

［关键词］非酒精性脂肪性肝病；肝郁脾虚证；逍遥散；水飞蓟素胶囊；血清TOLL样受体4；髓样分化因子88

［中图分类号］R575.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2024）07-0042-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.07.009

Clinical Study on Xiaoyao San Prescription Combined with Silymarin Capsules for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Syndrome of Liver Depression and Spleen Deficiency

SU Linhong, LIN Jun, LIU Xiaping, YE Xiaodan, CHEN Jian

Department of Infectious Hepatology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: Objective: To observe the curative effect of the therapy of Xiaoyao San Prescription combined with Silymarin Capsules on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with syndrome of liver depression and spleen deficiency. **Methods:** A total of 90 NAFLD patients with syndrome of liver depression and spleen deficiency were selected and divided into the control group and the treatment group according to random number table method, with 45 cases in each group. The two groups were given non-drug measures. The control group was given Silymarin Capsules orally, and the treatment group was additionally given Xiaoyao San Prescription based on the treatment of the control group. Both groups were treated for

［收稿日期］2023-05-30
［修回日期］2024-01-28
［作者简介］苏林红(1981-)，女，副主任医师，E-mail：41501500@qq.com。

12 weeks. The clinical effects in the two groups were compared. The changes of liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ-glutamyl transpeptidase (GGT)], blood lipid indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C)] and relative protein levels of TLR4/NF-κB signaling pathway in serum [serum TOLL-like receptor 4 (TLR4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88), nuclear transcription factor κB (NF-κB)], interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α) were compared between the two groups before and after treatment. **Results**: After 12 weeks of treatment, the total effective rate was 91.11% in the treatment group and 73.33% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, the levels of AST, ALT and GGT in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above three levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, the levels of TC, TG and LDL-C in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of HDL-C were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of TC, TG and LDL-C in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of HDL-C were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, serum levels of TLR4, MyD88, NF-κB, IL-6 and TNF-α in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above five levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**: The therapy of Xiaoyao San Prescription combined with Silymarin Capsules has a definite therapeutic effect on NAFLD with syndrome of liver depression and spleen deficiency. It can effectively improve liver function and blood lipid status, regulate serum TLR4-NF-κB signaling pathway and inhibit inflammation.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; Syndrome of liver depression and spleen deficiency; Xiaoyao San Prescription; Silymarin Capsules; Serum TOLL-like receptor 4; Myeloid differentiation factor 88

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是以肝实质细胞脂肪变性和脂肪蓄积为主要特征的临床综合征，不给予及时有限的干预措施，可演变成肝纤维化、肝硬化等[1]。二次打击学说认为 NAFLD 是由于氧化应激和脂质过氧化导致的肝损伤和脂肪性肝炎。控制这种炎症可以帮助防止 NAFLD 恶化成更严重的肝病[2]。TOLL 样受体 4(TLR4)可激活肝细胞胞质区核转录因子-κB(NF-κB)，产生级联炎症反应，造成肝细胞的损害[3]。TLR4/NF-κB 信号通路参与 NAFLD 患者肝细胞损伤的过程。逍遥散功效为调和肝脾、疏肝解郁、养血健脾，是临床治疗 NAFLD 患者的常用汤药[4]。逍遥散可能通过上调非酒精性脂肪性肝炎肝郁脾虚证大鼠模型中 TLR4 基因甲基化水平，下调其 TLR4 mRNA 的表达，从而改善肝脏脂肪变性程度、炎症反应及肝郁脾虚症状[5]。本研究观察逍遥散联合水飞蓟素胶囊治疗肝郁脾虚证 NAFLD 的疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》[6]中 NAFLD 诊断标准，且经 CT 证实弥漫性肝脏密度下降，肝脏与脾脏 CT 值≤1。

1.2 辨证标准 符合《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南(基层医生版)》[7]中积聚肝郁脾虚证辨证标准。右胁肋胀满或走窜作痛，每因烦恼郁怒诱发，腹胀便溏，腹痛欲泻，倦怠乏力，抑郁烦闷，时欲太息，舌淡，边有齿痕、苔薄白或腻，脉弦或弦细。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄 20～65 岁；参与本研究前 4 周内无相关用药；丙氨酸转氨酶(ALT)异常升高≥4 周；依从性良好。

1.4 排除标准 存在严重认知障碍或智力低下；饮酒史或乙醇量女性＞70 g/周，男性＞140 g/周；伴病毒性肝炎、酒精性肝病、肝豆状核变性病等其他类型肝病；对本研究药物过敏或体质过敏；伴心脑血管、肾、肺等严重疾病；存在急慢性感染性疾病。

1.5 剔除标准 疗程中用其他治疗方法影响疗效评估；依从性较差，自行退出；疗程中出现严重不良反应；资料不齐全。

1.6 一般资料 选取2021年5月—2022年12月温州市中医院就诊的90例NAFLD肝郁脾虚证患者，按随机数字表法分为对照组及治疗组各45例。对照组男28例，女17例；年龄43～65岁，平均(56.14±6.09)岁；病程2.5～7年，平均(4.13±0.52)年；平均体质量指数(BMI)27.33±3.91；平均ALT(85.33±9.63)U/L。治疗组男26例，女19例；年龄41～64岁，平均(56.30±6.12)岁；病程2～7.5年，平均(4.30±0.55)年；平均BMI 27.51±3.96；平均ALT(85.61±9.67)U/L。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经温州市中医院医学伦理委员会批准(WZY2021-KT-088-01)。

2 治疗方法

2组进行非药物措施，包括健康宣教、优化饮食及适当有氧运动等。

2.1 对照组 给予水飞蓟素胶囊(德国马博士大药厂，批准文号H20090217，规格：140 mg)，每天280 mg，分2次于饭前服用。

2.2 治疗组 在对照组基础上加逍遥散治疗。处方：白术、茯苓各12 g，当归10 g，柴胡、白芍、炙甘草各9 g，生姜6 g，薄荷3 g。随症加减：肝区痛甚者加香附、川楝子、延胡索、旋覆花、郁金各9 g；乏力气短者酌加黄芪、党参、太子参各10 g；食少纳呆者加山楂10 g，鸡内金12 g；烦躁易怒者加牡丹皮、栀子各12 g。每天煎服1剂，每剂均煎2次，共煎取300 mL，混合后分为2袋，采用塑料真空包装保存备用，早、晚各服用1袋，由温州市中医院中药房煎药室制备。

2组均连续治疗12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②生化指标。均于晨起抽取2组空腹静脉血3 mL，常规方案离心后取血清，生化分析仪测量肝功能相关指标谷草转氨酶(AST)、ALT、谷氨酰转肽酶(GGT)，血脂相关指标总胆固醇(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)。③血清TLR4/NF-κB信号通路相关蛋白、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。血清提取同上，应用酶联免疫吸附法测定血清TLR4、髓样分化因子88(MyD88)、NF-κB、IL-6、TNF-α水平。TLR4试剂盒(EK-Bioscience，货号EK-H10214)；MyD88试剂盒(南京万木春，货号WM-YX11225)；NF-κB试剂盒(名劲生物，货号B2141)；IL-6试剂盒(Solarbio，货号SEKH-0013)；TNF-α试剂盒(上海烜雅，货号XY0210A)。

3.2 统计学方法 应用SPSS22.0统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 临床痊愈：肝脏形态及实质恢复正常；显效：CT检查示脂肪肝由重度恢复为轻度；好转：脂肪肝由重度恢复为中度或由中度恢复为轻度；未愈：脂肪肝程度无改善[8]。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗12周后，治疗组临床疗效总有效率为91.11%，对照组为73.33%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	临床痊愈	显效	好转	未愈	总有效
对照组	45	9(20.00)	14(31.11)	10(22.22)	12(26.67)	33(73.33)
治疗组	45	14(31.11)	18(40.00)	9(20.00)	4(8.89)	41(91.11)
χ^2值						5.053
P值						0.025

4.3 2组治疗前后肝功能指标值比较 见表2。治疗前，2组肝功能指标值比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后，2组AST、ALT、GGT指标值均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述3项指标值均低于对照组($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后血脂水平比较 见表3。治疗前，2组血脂水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后，2组TC、TG、LDL-C水平均较治疗前下降($P<0.05$)，HDL-C水平均较治疗前上升($P<$

0.05）；治疗组 TC、TG、LDL-C 水平均低于对照组（$P<0.05$），HDL-C 水平高于对照组（$P<0.05$）。

4.5　2 组治疗前后血清 TLR4-NF-κB 信号通路相关蛋白、IL-6、TNF-α 水平比较　见表 4。治疗前，2 组血清 TLR4-NF-κB 信号通路相关蛋白水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 12 周后，2 组血清 TLR4、MyD88、NF-κB、IL-6、TNF-α 水平均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组上述 5 项水平均低于对照组（$P<0.05$）。

表 2　2 组治疗前后肝功能指标值比较（$\bar{x}\pm s$）　U/L

组　别	例数	AST				ALT				GGT			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
对照组	45	50.46 ± 6.12	39.81 ± 5.04	9.011	< 0.001	85.33 ± 9.63	46.90 ± 5.71	21.409	< 0.001	78.61 ± 8.93	60.46 ± 7.12	10.661	< 0.001
治疗组	45	50.61 ± 6.14	34.96 ± 4.63	13.652	< 0.001	85.61 ± 9.67	34.85 ± 4.61	52.229	< 0.001	78.40 ± 8.90	52.38 ± 6.36	15.957	< 0.001
t 值		0.116	4.754			0.176	11.015			0.112	5.677		
P 值		0.454	< 0.001			0.430	< 0.001			0.456	< 0.001		

表 3　2 组治疗前后血脂水平比较（$\bar{x}\pm s$）　mmol/L

组　别	例数	TC				TG				LDL-C				HDL-C			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	45	6.93 ± 0.82	4.61 ± 0.58	15.459	< 0.001	2.81 ± 0.40	1.72 ± 0.29	14.800	< 0.001	3.04 ± 0.41	2.49 ± 0.36	6.762	< 0.001	1.22 ± 0.22	1.33 ± 0.25	2.304	0.009
治疗组	45	6.85 ± 0.80	3.46 ± 0.46	24.643	< 0.001	2.85 ± 0.40	1.44 ± 0.26	19.826	< 0.001	3.01 ± 0.41	2.19 ± 0.31	12.547	< 0.001	1.25 ± 0.23	1.46 ± 0.27	3.972	< 0.001
t 值		0.468	10.421			0.474	4.822			0.347	4.236			0.619	2.370		
P 值		0.320	< 0.001			0.318	< 0.001			0.367	< 0.001			0.269	0.008		

表 4　2 组治疗前后血清 TLR4/NF-κB 信号通路相关蛋白、IL-6、TNF-α 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	TLR4（ng/L）				MyD88（ng/mL）				NF-κB（pg/mL）			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
对照组	45	7.30 ± 0.95	4.44 ± 0.56	17.398	< 0.001	3.31 ± 0.44	2.36 ± 0.34	11.461	< 0.001	3.03 ± 0.41	2.16 ± 0.33	11.089	< 0.001
治疗组	45	7.19 ± 0.93	3.41 ± 0.46	24.439	< 0.001	3.26 ± 0.43	2.03 ± 0.31	15.565	< 0.001	2.95 ± 0.40	1.40 ± 0.26	21.795	< 0.001
t 值		0.555	9.534			0.545	4.811			0.937	12.135		
P 值		0.290	< 0.001			0.296	< 0.001			0.176	< 0.001		

组　别	例数	IL-6（pg/mL）				TNF-α（pg/mL）			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
对照组	45	144.41 ± 16.09	91.36 ± 10.94	18.290	< 0.001	11.04 ± 2.22	6.43 ± 0.75	13.197	< 0.001
治疗组	45	143.93 ± 16.04	79.43 ± 9.04	14.500	< 0.001	10.97 ± 2.09	4.93 ± 0.61	18.610	< 0.001
t 值		0.142	5.639			0.154	10.408		
P 值		0.444	< 0.001			0.439	< 0.001		

5　讨论

NAFLD 的发病机制复杂。早期研究认为胰岛素抵抗导致的肝脂肪变性即为第一次打击，氧化应激和脂质过氧化等作用下肝细胞最终发生损伤、炎症、纤维化等病理改变便形成了第二次打击[9]。如今被广泛认可的是基于二次打击学说提出的多重打击学说包括脂毒性、线粒体功能障碍、内质网应激、脂肪组织功能障碍、炎性细胞因子以及肠源性内毒素等多重打击因素[9]。由于 NAFLD 的发病机制复杂，目前临床对 NAFLD 尚未达成治疗共识，然而近来越来越多的研究逐渐提出了更多的发病机制及对应的治疗推荐，涉及生活方式干预、药物治疗、根除幽门螺杆菌、手术治疗、调节肠道微生态、基因治疗等方面[10]。

NAFLD 归属于中医胁痛、肝积等范畴，与肝癖病名对应，病位虽在肝，但与脾功能失调密切相关，为本虚标实之证，本虚以脾虚为主，标实主要与湿热、

痰浊、瘀血有关，而肝失疏泄则贯穿疾病的始终，肝郁脾虚为核心病机[11]。多由于嗜食肥甘厚味兼饮酒过度、或外受湿热毒邪、或情志失调、或久病体虚等，导致肝失疏泄、脾失健运、体内湿浊之气过多地蓄积于肝脏，湿浊内聚阻滞气机，湿浊痰浊内生、瘀阻血脉，最终形成湿、痰、瘀相互胶结，痹阻肝脏脉络而成本病[12]。根据中医治则，宜以疏肝健脾法为主。

逍遥散为肝郁血虚、脾失健运之证而设。方中既有柴胡疏肝解郁，又有当归、白芍养血柔肝，尤其当归之芳香可以行气，味甘可以缓急，更是肝郁血虚之要药，白术、茯苓健脾祛湿，使运化有权，气血有源；炙甘草益气补中，缓肝之急，虽为佐使之品，却有襄赞之功，生姜烧过，温胃和中之力益专，薄荷少许，助柴胡疏肝郁而生之热。全方既补肝体，又助肝用，气血兼顾，肝脾并治，为调和肝脾之名方。治疗12周后，治疗组总有效率（91.11%）高于对照组（73.33%）；治疗组AST、ALT、GGT水平均下降，治疗组下降更加显著（$P<0.05$）。治疗组TC、TG、LDL-C均下降及HDL-C上升，同时治疗组上述指标改善更明显（$P<0.05$）。黄庆菊等[13]研究显示，NAFLD患者肝功能与血脂指标密切相关，即使大部分NAFLD无明显症状，仍可根据肝功能和血脂指标进行预测及早期诊断，从而给予及时有效治疗措施，防治NAFLD最终发展为肝硬化。以上结果表明，逍遥散治疗NAFLD肝郁脾虚证患者的疗效确切，有利于肝功能、血脂水平的改善。

TLR4介导的固有免疫反应被证实与NAFLD的关系密切[14]。TLR4主要通过TLR4/NF-κB信号通路发挥作用，TLR4与MyD88结合形成复合物，激活NF-κB抑制物激酶，从而使NF-κB解离转入细胞核，激活靶基因转录，导致TNF-α、IL-6等炎性因子释放，产生级联炎症反应，引发肝细胞产生损伤、坏死等[15-16]。本研究显示，治疗12周后治疗组血清TLR4、MyD88、NF-κB、IL-6、TNF-α水平均降低，同时治疗组降低更加明显（$P<0.05$），表明联合逍遥散可能通过调节TLR4/NF-κB信号通路，抑制炎症反应。

综上，逍遥散联合水飞蓟素胶囊对肝郁脾虚证NAFLD的疗效确切，可有效改善肝功能及血脂状况，调节血清TLR4-NF-κB信号通路，抑制炎症反应。

［参考文献］

[1] 施军平，徐佳丽．非酒精性脂肪性肝病的非药物治疗[J]．中华消化杂志，2020，40(9)：587-590.
[2] 姜煜资，聂红明，汪蓉．非酒精性脂肪性肝病的发病机制[J]．临床肝胆病杂志，2019，35(11)：2588-2591.
[3] 伍振辉，孟娴，胡佳伟，等．TLR4-MyD88-NF-κB信号通路与肝炎-肝纤维化-肝癌轴相关性研究进展[J]．国际药学研究杂志，2017，44(5)：396-401.
[4] 李文．逍遥散联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝临床观察[J]．光明中医，2019，34(14)：2213-2215.
[5] 徐慧超，高艳，陈浩，等．逍遥散对非酒精性脂肪性肝炎大鼠Toll样受体4基因甲基化水平的调节作用[J]．北京中医药大学学报，2020，43(5)：402-407.
[6] 范建高．中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]．中国医学前沿杂志(电子版)，2012，4(7)：4-10.
[7] 中华中医药学会脾胃病分会．非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南(基层医生版)[J]．中西医结合肝病杂志，2019，29(5)：483-486.
[8] 张声生，李军祥．非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]．中医杂志，2017，58(19)：1706-1710.
[9] 肖伟松，乐滢玉，曾胜澜，等．非酒精性脂肪性肝病的发病机制研究进展[J]．临床肝胆病杂志，2020，36(8)：1874-1879.
[10] 索宇鸿，刘近春．非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J]．临床肝胆病杂志，2018，34(10)：2232-2236.
[11] 李德恒，吴会晓，严海艺，等．郭朋主任医师治疗非酒精性脂肪性肝病的经验[J]．中西医结合肝病杂志，2020，30(2)：159-160.
[12] 吕佳，高月求，朱晓骏．高月求从脾论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]．上海中医药杂志，2020，54(2)：35-36，73.
[13] 黄庆菊，侯亚甜，王景瑞，等．老年非酒精性脂肪性肝病患者肝功能与血脂水平的相关性研究[J]．中国现代药物应用，2022，16(20)：28-31.
[14] XU X，WANG W，LIN L，et al．Liraglutide in combination with human umbilical cord mesenchymal stem cell could improve liver lesions by modulating TLR4/NF-κB inflammatory pathway and oxidative stress in T2DM/NAFLD rats[J]．Tissue Cell，2020，66：101382.
[15] AWAD A S，ELARINY H A，SALLAM A S．Colchicine attenuates renal ischemia-reperfusion-induced liver damage：implication of TLR4/NF-κB，TGF-β，and BAX and Bcl-2 gene expression[J]．Can J Physiol Pharmacol，2022，100(1)：12-18.
[16] YUE Y，LIU X，LI Y，et al．The role of TLR4/MyD88/NF-κB pathway in periodontitis-induced liver inflammation of rats[J]．Oral Dis，2021，27(4)：1012-1021.

（责任编辑：吴凌，郭雨驰）