

二草清肝合剂联合多烯磷脂酰胆碱治疗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, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察二草清肝合剂联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 湿热蕴结证的临床疗效。方法: 选取 104 例 NAFLD 湿热蕴结证患者, 按随机数字表法分成对照组和治疗组, 每组 52 例。对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗, 治疗组在对照组基础上给予二草清肝合剂治疗。2 组均治疗 3 个月。比较 2 组临床疗效、生化指标、中医证候评分、氧化应激指标。结果: 治疗后, 治疗组总有效率 94.23%, 高于对照组 78.85%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 水平均较治疗前降低, 治疗组血清 AST、ALT、TC、TG 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组中医证候评分均较治疗前降低, 治疗组中医证候评分低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组血清正五聚体蛋白 3 (PTX3)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平均较治疗前升高, 治疗组血清 PTX3、SOD、GSH-Px 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 二草清肝合剂联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗 NAFLD 湿热蕴结证临床疗效较好, 能改善肝功能、血脂状况, 缓解临床症状, 减轻氧化应激反应。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 湿热蕴结证; 二草清肝合剂; 多烯磷脂酰胆碱胶囊; 正五聚体蛋白 3; 超氧化物歧化酶; 谷胱甘肽过氧化物酶

[中图分类号] R575.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 04-0058-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.04.013

Clinical Study on Ercao Qinggan Mixture Combined with Polyene Phosphatidylcholine for Nonalcoholic Fatty Liver Disease

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

Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Ercao Qinggan Mixture combined with Polyene Phosphatidylcholine Capsules for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with damp-heat accumulation syndrome. **Methods:** A total of 104 cases of NAFLD patients with damp-heat accumulation syndrome were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 52 cases in each group. The control group was treated with Polyene Phosphatidylcholine Capsules, and the treatment group was additionally treated with Ercao Qinggan Mixture based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 3 months. The clinical effects, biochemical indexes, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and oxidative stress indexes were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 94.23% in the treatment group, higher than that of 78.85% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) in serum in the two groups were decreased when compared with those before

[收稿日期] 2023-06-29

[修回日期] 2023-10-30

[作者简介] 苏林红 (1981-), 女, 硕士, 副主任医师, E-mail: 41501500@qq.com。

treatment, and the above four levels in the treatment group were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the TCM score in the treatment group was lower than that in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The levels of pentraxin 3 (PTX3), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in serum in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the above three levels in the treatment group were higher than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ercao Qinggan Mixture combined with Polyene Phosphatidylcholine Capsules for NAFLD with damp-heat accumulation syndrome can relieve clinical symptoms, improve liver function, and regulate blood lipid levels and oxidative stress reactions.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; Damp-heat accumulation syndrome; Ercao Qinggan Mixture; Polyene Phosphatidylcholine Capsules; Pentraxin 3; Superoxide dismutase; Glutathione

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是排除酒精、病毒等因素的以肝脏细胞脂肪性变为特征的肝脏疾病,在早期可无显著症状表现,若不进行控制可发展成肝硬化、肝癌^[1]。NAFLD的相关危险因素众多,涉及年龄、生活环境、先天遗传及疾病因素等^[2]。目前临床针对NAFLD并无特效治疗方案,主要给予控制体质量、改变饮食及生活习惯等,同时给予降脂、保肝类药物对症治疗,但总体疗效欠佳,且长期服药易增加肝脏负担,引起肝功能损伤^[3-4]。多烯磷脂酰胆碱胶囊是治疗NAFLD的有效药物,可促进受损的肝细胞恢复,改善肝功能。但单独应用多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗NAFLD起效慢,大剂量服用会出现胃肠道不适、过敏等不良反应^[5]。

NAFLD归属于中医学肝胀、积聚等范畴。中医学认为,本病病位在肝,痰、湿、浊、瘀、热为主要病理因素,病机以邪实为主,湿热蕴结是其重要病机。饮食不节,过食肥甘,湿浊内生,郁久化热,湿热蕴结脾胃,致肝脏病变,发为本病^[6]。治应以清热化湿、解毒化瘀为原则。二草清肝合剂为笔者依据《太平惠民和剂局方》中祛痰代表方二陈汤化裁而来,在二陈汤基础上加入清热利湿、健脾助运、活血解毒的药物如垂盆草、矮地茶、车前子、苍术、枳壳,可共同发挥健脾燥湿、清热化痰、渗湿通淋的功效。本研究采用二草清肝合剂联合多烯磷脂酰胆碱治疗NAFLD湿热蕴结证,取得良好的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考文献[7]制定。经CT和MRI证实弥漫性肝脏密度下降;超声检查显示肝脏前场回声增强、远场回声衰减,肝内管道结构显示不清楚。

1.2 辨证标准 参考文献[8]辨为湿热蕴结证。主症:右胁肋胀痛;次症:恶心,呕吐,黄疸,胸脘痞满,周身困重,纳呆;舌脉象:舌质红、苔黄腻,脉濡数或滑数。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;年龄20~75岁;参与研究前4周内无NAFLD治疗史;签署知情同意书。

1.4 排除标准 伴其他类型肝病;伴心理或认知功能异常;对本研究所用药物过敏;存在其他脏器严重功能不全;存在感染性疾病;有酗酒史。

1.5 剔除标准 临床资料不全,影响疗效判断者;依从性差者;中途退出研究者。

1.6 一般资料 选取2021年3月—2023年1月在温州市中医院治疗的104例NAFLD湿热蕴结证患者,按照随机数字表法分成对照组和治疗组各52例。对照组男31例,女21例;年龄40~75岁,平均 (51.33 ± 6.39) 岁;病程1~6年,平均 (3.44 ± 0.51) 年;平均体质量指数(BMI) 28.41 ± 4.04 ;脂肪肝严重程度:轻度30例,中度11例,重度11例。治疗组男33例,女19例;年龄39~73岁,平均 (50.94 ± 6.34) 岁;病程1~6.5年,平均 (3.61 ± 0.53) 年;平均BMI 28.29 ± 4.01 ;脂肪肝严重程度:轻度28例,中

度 14 例, 重度 10 例。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经温州市中医院医学伦理委员会审批。

2 治疗方法

2 组均参考文献[7]给予健康宣教、优化饮食及运动疗法干预等。

2.1 对照组 在上述治疗基础上给予多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲(北京)制药有限公司, 国药准字 H20059010, 规格: 228 mg/粒]口服治疗, 每次 2 粒, 每天 3 次。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予二草清肝合剂治疗。处方: 矮地茶、垂盆草、姜半夏、茯苓各 12 g, 车前子、苍术各 10 g, 陈皮、枳壳各 9 g。药物由温州市中医院中药房代煎, 每剂 400 mL, 每袋 200 mL, 早晚分服。

2 组均治疗 3 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候评分。参考文献[8], 将症状右胁肋胀痛、恶心、呕吐、胸脘痞满、周身困重、纳呆分别计为 0 分(无)、1 分(轻度)、2 分(中度)、4 分(重度), 总分 0~24 分, 得分越低表示症状越轻。③生化指标。治疗前后, 抽取患者晨起空腹血 3 mL, 采用酶联免疫吸附试验法检测血清谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平。④氧化应激指标。治疗前后, 采用酶联免疫吸附试验法检测血清正五聚体蛋白 3(PTX3)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对样

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 治疗 3 个月后, 参考文献[8]制定。疗效指数=(治疗前中医证候评分-治疗后中医证候评分)/治疗前中医证候评分 $\times 100\%$ 。痊愈: 症状完全消失或基本消失, 疗效指数 $\geq 95\%$; 显效: 症状明显改善, 疗效指数 70%~94%; 有效: 症状有所改善, 疗效指数 30%~69%; 无效: 症状无改善, 疗效指数 $< 30\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗后, 治疗组总有效率 94.23%, 高于对照组 78.85%, 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	痊愈	显效	有效	无效	总有效	例(%)
治疗组	52	21	17	11	3	49	94.23
对照组	52	14	15	12	11	41	78.85
χ^2 值							4.044
P 值							0.044

4.3 2 组治疗前后生化指标比较 见表 2。治疗前, 2 组血清 AST、ALT、TC、TG 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组血清 AST、ALT、TC、TG 水平均较治疗前降低, 治疗组血清 AST、ALT、TC、TG 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.4 2 组治疗前后中医证候评分比较 见表 3。治疗前, 2 组中医证候评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分均较治疗前降低, 治疗组中医证候评分低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	AST(U/L)		ALT(U/L)		TC(mmol/L)		TG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	52	51.64 $\pm$ 6.44	34.41 $\pm$ 5.72 ^①	86.29 $\pm$ 10.88	34.41 $\pm$ 5.72 ^①	6.69 $\pm$ 0.87	3.38 $\pm$ 0.56 ^①	2.75 $\pm$ 0.39	1.40 $\pm$ 0.36 ^①
对照组	52	51.39 $\pm$ 6.40	39.49 $\pm$ 5.31 ^①	86.46 $\pm$ 10.93	46.23 $\pm$ 6.95 ^①	6.73 $\pm$ 0.89	4.59 $\pm$ 0.68 ^①	2.79 $\pm$ 0.41	1.68 $\pm$ 0.39 ^①
t 值		0.199	4.694	0.079	9.469	0.232	9.905	0.510	3.804
P 值		0.422	< 0.001	0.468	< 0.001	0.409	< 0.001	0.306	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

表3 2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	52	17.15 ± 2.91	7.03 ± 0.91 ^①
对照组	52	17.33 ± 2.99	8.04 ± 1.11 ^①
<i>t</i> 值		0.311	5.074
<i>P</i> 值		0.378	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表4 2组治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PTX3(ng/mL)		SOD(IU/mL)		GSH-Px(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	52	1.06 ± 0.31	2.63 ± 0.41 ^①	81.93 ± 10.40	118.41 ± 13.46 ^①	112.94 ± 13.01	161.35 ± 18.94 ^①
对照组	52	1.13 ± 0.34	1.72 ± 0.30 ^①	82.14 ± 10.43	94.40 ± 11.71 ^①	113.73 ± 13.10	140.94 ± 16.91 ^①
<i>t</i> 值		1.097	12.917	0.103	9.705	0.309	5.797
<i>P</i> 值		0.138	<0.001	0.459	<0.001	0.379	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

5 讨论

NAFLD 是临床常见的慢性肝脏疾病, 是由于脂肪过度沉积于肝细胞内所引起, 本病发生、发展与胰岛素抵抗、系统炎症和氧化应激反应关系密切。一般认为, 针对 NAFLD 的治疗应当以控制病情进展、护肝、调脂和抗炎为主^[9]。多烯磷脂酰胆碱胶囊是治疗 NAFLD 的有效药物, 由天然多烯磷脂酰胆碱、维生素 B、维生素 E 等组成, 可促使受损肝细胞恢复, 改善肝功能^[5]。

中医学认为, NAFLD 的病位主要在肝, 与脾、肾等均有一定联系, 湿、气滞、痰、瘀等均为 NAFLD 的关键证素, 湿热蕴结证是其临床常见证型^[10]。本病发病原因多为外感湿热之邪, 侵袭肝胆; 或饮食不节、情志内伤、久病体虚、素体脾虚等, 致脾失健运, 水湿蓄积, 湿浊内生, 湿邪久郁化热, 湿热蕴结脾胃, 气机升降失调, 瘀血内生, 湿热、浊气、瘀血逆传肝经, 搏结于肝脏, 致肝胆疏泄不利, 气机阻滞, 不通则痛^[11-12]。临证以清热利湿、健脾化痰为主要治法。二草清肝合剂方中垂盆草归肝、胆、小肠经, 可清热解毒; 矮地茶归肝经, 可清利湿热、活血化瘀。两药共为君药。茯苓益气健脾、行气化湿, 以杜生痰之源; 姜半夏辛温而燥, 为化痰之要药; 车前子归肝、肾、小肠经, 清热利尿、渗湿通淋、祛痰; 苍术归脾、胃、肝经, 能燥湿健脾。四者共为臣药, 可健脾燥湿、清热化痰、渗湿通淋。陈皮既可调理气机以除胸脘痞

4.5 2组治疗前后氧化应激指标比较 见表4。治疗前, 2组血清 PTX3、SOD、GSH-Px 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组血清 PTX3、SOD、GSH-Px 水平均较治疗前升高, 治疗组血清 PTX3、SOD、GSH-Px 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

闷, 又能止呕以降胃气, 还能燥湿化痰; 枳壳归脾、胃经, 可理气宽中、行滞消胀。两者共为佐使药。诸药合用, 共奏清热利湿、健脾祛湿、活血解毒之功。药理学研究表明, 垂盆草的有效成分垂盆草总黄酮对肝损伤有一定的保护作用^[13]。矮地茶的主要成分酚酸、黄酮等对免疫性肝损伤有一定保护作用, 其机制可能与调节氧化应激反应有关^[14]。

肝功能异常与血脂明显升高是 NAFLD 患者的重要病理变化。目前普遍认为“二次打击”学说是 NAFLD 发生、发展的主要机制之一, 通过诱发氧化应激、脂质过氧化损害, 损伤肝脏, 导致肝细胞变性、坏死, 形成脂肪性肝炎^[15]。ALT、AST、TC、TG 是反映肝功能损害的敏感指标, 当肝功能受损时, ALT、AST、TC、TG 水平升高。治疗后, 治疗组总有效率 94.23%, 高于对照组 78.85% ($P < 0.05$); 治疗组血清 AST、ALT、TC、TG 水平均低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组中医证候评分低于对照组 ($P < 0.05$)。表明本研究所用疗法临床疗效较好, 可有效改善肝功能、血脂水平。此外, 调节氧化应激、清除活性氧是临床防治 NAFLD 的重要方式^[16]。SOD 是人体氧自由基自然清除酶, 能有效清除机体活性氧 GSH-Px 是过氧化物分解酶, 有助于过氧化氢分解, 避免肝细胞膜结构和功能遭到损害; PTX3 属分泌型脂肪因子, 能通过调节脂质代谢、抑制氧化应激等, 起到保护肝功能的作用^[17]。研究显示, NAFLD 患者血清中 PTX3、SOD、GSH-Px 水平显著低于健

康人群,并且与病情呈明显负相关^[18-19]。本研究治疗后,治疗组血清 PTX3、SOD、GSH-Px 水平均明显升高,且均高于对照组($P<0.05$)。表明二草清肝合剂联合多烯磷脂酰胆碱胶囊能有效提高 NAFLD 湿热蕴结证患者血清中 PTX3、SOD、GSH-Px 水平,对 NAFLD 湿热蕴结证的治疗作用可能是通过抗氧化应激损伤作用发挥的。

综上,二草清肝合剂联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗 NAFLD 湿热蕴结证疗效显著,能改善患者的肝功能、血脂状况,缓解临床症状,减轻氧化应激反应,值得临床借鉴。但由于本研究疗效观察时间尚短,仍需进一步的长时间随访研究加以验证。

[参考文献]

- [1] 舒祥兵,赵燕婷,杨志新. 降脂颗粒联合生活方式干预治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 35-40.
- [2] 赵新艳,赵鑫,赵瀚东,等. 非酒精性脂肪性肝病相关危险因素的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(6): 95-100, 131.
- [3] 陈星宇,张利莉. 非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(1): 10-14.
- [4] 王馨雪,宓芳霞,陈达华,等. 非酒精性脂肪性肝病的治疗现状和新药研究进展[J]. 浙江医学, 2022, 44(20): 2221-2226.
- [5] 余建平,张晓强,盛吉芳. 多烯磷脂酰胆碱联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病的效果及安全性[J]. 中国医药, 2021, 16(6): 873-876.
- [6] 李鑫,程琴,贾雪薇,等. 从土旺侮木角度探讨湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病病机演变规律[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 453-455.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957.
- [8] 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专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12): 2270-2274.
- [9] 陈凯,居峰. 多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗非酒精性脂肪性肝病患者肝脏超声脂肪变性评分变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(2): 219-222.
- [10] 李敏谦,林育,项磊,等. 基于临床文献的非酒精性脂肪性肝病证候分布规律研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 6-11.
- [11] 王争艳,李正军. 大黄利胆片对非酒精性脂肪性肝病湿热蕴结证患者血清 IL-1RA、IL-1 β 、IL-18 水平和肠道菌群的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 762-766.
- [12] 史会连,田文君,叶丽芳,等. 三黄泻心汤颗粒治疗湿热蕴结证非酒精性脂肪性肝病的临床疗效[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(12): 1077-1080.
- [13] 蒋志涛,王雪,韩怡,等. 垂盆草总黄酮对 APAP 诱导小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(2): 349-355.
- [14] 韩冰,程栋梁,林世源,等. 矮地茶对刀豆蛋白 A 致大鼠免疫性肝损伤的保护作用及机制探讨[J]. 中南药学, 2022, 20(5): 979-984.
- [15] 杨跃青,张燕,寇少杰,等. 非酒精性脂肪性肝病严重程度与氧化应激、SAA、CRP 和脑动脉硬化的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(6): 520-524.
- [16] 陆孝良,蒋元烨,曹勤. 氧化应激与核因子 E2 相关因子 2 在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 924-927.
- [17] 翁国武,刘真义. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱注射液治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效及机制[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(10): 1185-1188.
- [18] 李盼盼,符健. 血清 CK-18、PTX3、NLRP3 在非酒精性脂肪性肝病中的表达及其与肝纤维化的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(6): 676-681.
- [19] 谢文秀,张春燕,于晓红. 老年非酒精性脂肪肝患者 25(OH)D₃ 水平与胰岛素抵抗、氧化应激的相关性[J]. 武警医学, 2021, 32(6): 513-517.

(责任编辑:刘迪成,蒋维超)