doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.16.023

健脾利湿祛瘀方联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝临床研究*

谢 旭[1],谭泳梅[1],麦明杰[1],张铭业[1],李国焕[2△]

(1.广东省珠海市高新技术产业开发区人民医院,广东 珠海 519085; 2.广东省珠海市中西医结合医院,广东 珠海 519000)

摘要:目的 探讨健脾利湿祛瘀方联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效及对患者肝脏剪切波波速的影响。**方法** 选取广东省中医院珠海医院 2017 年 5 月至 2019 年 5 月收治的不同程度非酒精性脂肪肝患者 180 例,随机分为观察组和对照组,各 90 例,再分别按病情轻度、中度、重度分为 1,2,3 组,各 30 例。各组患者均予基础治疗,并予多烯磷脂酰胆碱胶囊口服,观察组患者均加用健脾利湿祛瘀方治疗。各组均连续治疗 3 个月。**结果** 各观察组总有效率均明显高于相应对照组($P<0.05$);治疗后,各观察组患者的总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,Ⅲ型前胶原肽(Ⅲ－PC)、Ⅳ型胶原(Ⅳ－C)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)水平及肝脏剪切波波速均明显低于相应对照组,且 1 组指标优于 2 组,2 组指标优于 3 组($P<0.05$);各观察组与相应对照组不良反应发生率相当($P>0.05$)。**结论** 健脾利湿祛瘀方联合多烯磷脂酰胆碱治疗不同程度非酒精性脂肪肝,能改善患者的肝功能、肝纤维化指标,降低肝脏剪切波波速。且病情越轻,效果越好。

关键词:非酒精性脂肪肝;健脾利湿祛瘀方;多烯磷脂酰胆碱胶囊;肝功能;肝脏剪切波波速

中图分类号:R2－031;R256.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)16－0073－04

Jianpi Lishi Quyu Decoction Combined with Polyene Phosphatidylcholine Capsules for Patients with Non－Alcoholic Fatty Liver Disease

XIE Xu[1], *TAN Yongmei*[1], *MAI Mingjie*[1], *ZHANG Mingye*[1], *LI Guohuan*[2]

(*1. Zhuhai High－Tech Zone People's Hospital, Zhuhai, Guangdong, China 519085; 2. Zhuhai Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Zhuhai, Guangdong, China 519000*)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Jianpi Lishi Quyu recipe combined with polyene phosphatidylcholine capsules for patients with nonalcoholic fatty liver disease and its effect on liver shear wave velocity. **Methods** A total of 180 cases of non－alcoholic fatty liver in the hospital from May 2017 to May 2019 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 90 cases in each group. The two groups were divided into mild(group 1), moderate(group 2) and severe(group 3) sub－groups according to the severity of the disease, 30 cases in each sub－group. All patients were treated with polyene phosphatidylcholine capsules, while the observation group was added with Jianpi Lishi Quyu Decoction. All groups received 3 months of continuous treatment. **Results** The total effective rate in each sub－group of the observation group was significantly higher than that in each corresponding sub－control group($P<0.05$). After treatment, the levels of total bilirubin(TBil), alanine aminotransferase(ALT), glutamic oxalate aminotransferase(AST), type Ⅲ procollagen peptide(Ⅲ－PC), type Ⅳ collagen(Ⅳ－C), laminin(LN), and hyaluronic acid(HA) in each sub－observation group were significantly lower than those in each corresponding sub－control group, and the indexes in group 1 were better than those of group 2, the indexes in group 2 were better than those of group 3($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between each sub－observation group and the corresponding sub－control group($P>0.05$). **Conclusion** Jianpi Lishi Quyu Decoction combined with polyene phosphatidylcholine capsules for patients with different degrees of non－alcoholic fatty liver can improve the liver function and liver fibrosis index, reduce the shear wave velocity of liver, and the less severe the disease, the better the efficacy.

Key words: non－alcoholic fatty liver; Jianpi Lishi Quyu recipe; polyene phosphatidylcholine capsules; liver function; liver shear wave velocity

非酒精性脂肪肝病会造成肝脏组织正常功能的损伤,患者在病情发展过程中会出现单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝等,并进展到肝硬化阶段[1]。其发生还会导致胰岛素抵抗、脂质类指标水平上升,诱发糖尿病、动脉粥样硬化、心脑血管疾病及并发恶性肿瘤[2]。该病近年的发病率逐渐升高,已成为仅次于病毒性肝炎的第二大类肝脏疾病,常规治疗方法有抗炎、保肝和饮食运动疗法等。多烯磷脂酰胆碱是肝病辅助药物,近些年逐渐用于非酒精性脂肪肝的治疗,但对肝脏功能的恢复和逆转效果欠佳[3－4]。非酒精性脂肪肝属中医“胁痛”“痰浊”“积聚”“痞满”等范畴,中医治疗主要采用健脾、利湿、活血、祛瘀等手段,健脾利湿祛瘀方则是在此中医理论指导下得到的经典方剂[5－6]。本研究中观察了健脾利湿祛瘀方联合多烯磷脂酰胆碱治疗不同程度非酒精性脂肪

*基金项目:广东省中医药局科研课题[20180330110147]。

第一作者:谢旭,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为中西医结合治疗肝病,(电子信箱)haofuyuliao@163.com。

△**通信作者:**李国焕,男,硕士研究生,副主任中医师,研究方向为中西医结合治疗肝病,(电子信箱)13825636139@163.com。

肝的效果及对肝脏剪切波波速的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

西医诊断标准[7]：①肝区近场回声弥漫性增强（强于肾脏和脾脏），远场回声逐渐衰减；②肝内管道结构显示不清；③肝脏轻至中度肿大，边缘角成圆钝状；④彩色多普勒超声血流显像提示肝内彩色血流信号减少或不易显示，但肝内血管走向正常；⑤肝右叶包膜及横膈回声显示不清或不完整。具备上述①项及②～④项中任意一项即可确诊为轻度脂肪肝；具备上述①项及②～④项中任意两项即可确诊为中度脂肪肝；具备上述①项，②～④项中的2项及⑤项即可确诊为重度脂肪肝。

中医诊断标准[8]：1）主症，右胁下痞块或右胁肋刺痛。2）次症，① 纳呆；② 胸脘痞闷；③ 面色晦暗。3）舌脉，舌淡暗、有瘀斑、苔腻，脉弦滑或涩。患者有主症1项及次症2项并参考舌脉即可确诊。

纳入标准：符合上述中医、西医诊断标准并确诊；年龄18～65岁；入组前未接受类似治疗药物干预；对本研究拟用药物无过敏反应；精神状态、认知功能正常，能配合治疗。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中伦理学要求，患者及其家属签署知情同意书。

排除标准：其他肝脏组织疾病，如活动性病毒肝炎；严重的心、肝、肾功能不全；妊娠期或哺乳期；基础资料、临床资料不完整。

脱落/剔除标准：中途自愿退出本研究；检测结果缺失或不完善，影响疗效判定；未严格按治疗方案服药；随访期间失访。

病例选择与分组：选取广东省中医院珠海医院2017年5月至2019年5月收治的不同程度非酒精性脂肪肝患者180例，随机分为观察组和对照组，各90例，再分别按病情轻度、中度、重度分为1，2，3组，各30例。各组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 各组患者一般资料比较（$n=30$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	病程（$\bar{X}\pm s$，月）	基础疾病（例）		
				高血压	高脂血症	糖尿病
观察1组	16/14	51.09±10.18	6.18±2.09	9	5	3
观察2组	15/15	51.97±10.32	6.62±2.02	8	4	4
观察3组	17/13	50.21±10.37	6.34±2.13	7	3	4
对照1组	18/12	52.86±10.59	6.47±2.01	6	7	3
对照2组	19/11	50.34±10.77	6.02±2.24	6	5	4
对照3组	14/16	52.25±10.47	6.35±2.11	7	6	6

1.2 方法

各组患者入院均予非酒精性脂肪肝基础治疗，包括抗炎、保肝、调血脂、降血糖，低盐低脂低糖饮食控制，运动干预，补充微量元素，维持水电解质平衡等；并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，规格为每粒228 mg）口服，起始剂量每次2粒，每日3次，4周后减量至每次1粒，每日3次。各观察组患者加用健脾利湿祛瘀方（组方：党参20 g，山药、茯苓、薏苡仁各15 g，川芎、白术、赤芍、厚朴、柴胡各10 g，陈皮、甘草各5 g），每日1剂，加水1 000 mL煎取300 mL，早晚各服1次。各组均连续治疗3个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标：1）肝功能指标，分别于治疗前后1 d采集患者空腹静脉血，加入肝素抗凝管，采用1－16K型低温高速离心机（美国Sigma公司）3 000 r/min，离心10 min，分离得血清，采用iMagic－S5型全自动生化分析仪（深圳市库贝尔生物科技股份有限公司）检测患者总胆红素（TBil）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）。2）肝纤维化指标，采用酶联免疫吸附法，使用MultiFlo FX型全自动多功能酶标仪（美国博腾仪器公司）检测Ⅲ型前胶原肽（Ⅲ－PC）、Ⅳ型胶原（Ⅳ－C）、层粘连蛋白（LN）、透明质酸（HA）水平。试剂盒均购于安徽深蓝医疗科技有限公司，操作步骤按仪器操作规程和试剂盒说明书要求进行。3）肝脏超声，治疗前后使用ACUSON SC2000型超声成像系统（德国Siemens公司），使用配有声触诊组织量化技术（VTQ）成像技术，检查时使用4C1凸阵探头，频率4.0 MHz，组织谐波成像，机械指数1.7，记录患者肝脏实质的剪切波波速，测定6次，取平均值。

疗效判定[7]：显效，症状、体征消失或显著缓解，肝功能指标、肝纤维化指标及影像学检查结果恢复正常；有效，临床症状显著缓解，肝功能、肝纤维化等主要指标水平较治疗前下降多于50%；无效，临床症状、肝功能、肝纤维化指标水平均无改善。总有效＝显效＋有效。

安全性：观察患者治疗期间恶心呕吐、皮疹、腹泻、食欲降低等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SAS 21.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X}\pm s$表示，行t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

目前，对于非酒精性脂肪肝的治疗，西医并无特效手段，主要是基础保肝和对症治疗，但肝脏功能的恢复和逆转效果欠佳。多烯磷脂酰胆碱是临床治疗肝脏疾病的辅助用药[9]。多烯磷脂酰胆碱在结构上与内源性的磷脂相似，是将脂质从肝细胞转运到外周储存所必需的物

表 2 各组患者肝纤维化指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 30$）

组别	Ⅲ－PC（ng/L）		Ⅳ－C（ng/L）		LN（μg/L）		HA（μg/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
观察 1 组	192.32±23.17	109.74±13.62*	78.98±9.27	47.28±6.03*	145.35±19.03	89.20±11.02*	92.31±10.65	40.30±5.74*
观察 2 组	245.31±29.25	147.70±16.92*#	89.91±9.85	56.68±6.89*#	189.72±25.24	102.27±15.45*#	112.34±12.79	56.92±6.96*#
观察 3 组	281.79±35.84	194.12±24.01*#&	98.65±9.93	63.37±7.13*#&	235.82±29.17	134.84±18.23*#&	138.56±15.30	69.32±7.96*#&
对照 1 组	190.09±22.34	124.09±15.11	76.92±9.43	54.19±6.23	144.11±18.23	98.31±13.42	91.07±10.44	49.12±5.94
对照 2 组	243.12±28.69	176.93±19.26#	88.10±9.20	61.75±6.97#	186.42±23.09	115.87±19.14#	110.25±12.88	63.78±7.12#
对照 3 组	285.10±31.68	217.85±28.89#&	97.34±9.54	70.92±7.24#&	230.23±27.98	157.09±23.17#&	136.34±14.76	77.12±8.85#&

注：与相应对照亚组比较，* $P < 0.05$；与同大组内第 1 亚组比较，# $P < 0.05$；与同大组内第 2 亚组比较，& $P < 0.05$。表 3 至表 5 同。

表 3 各组患者临床疗效比较[例（%），$n = 30$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察 1 组	18（60.00）	11（36.67）	1（3.33）	29（96.67）*
观察 2 组	17（56.67）	11（36.67）	2（6.67）	28（93.33）*
观察 3 组	16（53.33）	10（33.33）	4（13.33）	26（86.67）*
对照 1 组	14（46.67）	10（33.33）	6（20.00）	24（80.00）
对照 2 组	13（43.33）	9（30.00）	8（26.67）	22（73.33）
对照 3 组	12（40.00）	8（26.67）	10（33.33）	20（66.67）

表 4 各组患者肝功能指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 30$）

组别	TBil（μmol/L）		ALT（IU/L）		AST（IU/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察 1 组	42.12±5.82	19.70±4.42*	80.34±7.92	40.01±5.12*	85.12±8.03	39.25±5.02*
观察 2 组	49.14±6.21	24.87±4.92*#	88.72±8.63	46.53±5.61*#	93.72±8.24	45.74±5.85*#
观察 3 组	56.12±6.80	31.09±5.01*#&	97.18±9.34	53.92±6.42*#&	105.82±9.17	56.23±6.19*#&
对照 1 组	41.87±5.76	23.67±4.18	79.74±8.03	45.47±5.11	84.11±8.23	46.31±5.42
对照 2 组	48.54±6.03	29.85±5.27#	87.23±8.20	51.84±6.05#	92.42±8.09	55.12±6.09#
对照 3 组	55.24±6.74	37.80±5.63#&	96.68±9.25	60.45±6.29#&	105.02±9.02	63.09±7.14#&

表 5 各组患者肝脏剪切波波速比较（$\overline{X} \pm s$，m/s，$n = 30$）

组别	治疗前	治疗后	组别	治疗前	治疗后
观察 1 组	2.45±0.42	0.97±0.35*	对照 1 组	2.48±0.43	1.38±0.39
观察 2 组	2.67±0.47	1.34±0.40*#	对照 2 组	2.69±0.48	1.62±0.37#
观察 3 组	2.89±0.48	1.57±0.39*#&	对照 3 组	2.92±0.49	1.84±0.38#&

表 6 各组患者不良反应发生情况比较[例（%），$n = 30$]

组别	恶心呕吐	皮疹	腹泻	食欲降低	合计
观察 1 组	1（3.33）	2（6.67）	1（3.33）	1（3.33）	5（16.67）
观察 2 组	1（3.33）	2（6.67）	1（3.33）	1（3.33）	5（16.67）
观察 3 组	1（3.33）	2（6.67）	2（6.67）	2（6.67）	7（23.33）
对照 1 组	1（3.33）	1（3.33）	1（3.33）	0（0）	3（10.00）
对照 2 组	1（3.33）	1（3.33）	1（3.33）	1（3.33）	4（13.33）
对照 3 组	1（3.33）	1（3.33）	1（3.33）	2（6.67）	5（16.67）

质，磷脂由于脂蛋白合成受阻易导致脂肪肝。因此，多烯磷脂酰胆碱可补充进入肝细胞，并以完整的分子与肝细胞膜及细胞器膜相结合，恢复脂蛋白转运过程，改善肝功能和酶活力指标[10－11]。本研究中，各对照组总有效率介于 60%～80%，表明单用多烯磷脂酰胆碱即有一定效果。而要获得更好的效果，多药联合等综合治疗已成为主流治疗方式。

中医中并无非酒精性脂肪肝这一病名，根据其主要症状可将其归为“胁痛”“痰浊”“积聚”“痞满”“肥气”等范畴，患者由于先天禀赋不足、正气亏虚、外部摄入过多而导致脾胃虚弱、运化失常，精微物质输布异常，反化为水湿、痰饮，久为浊邪，继而积聚成瘀而生热，久之机体内痰、湿、浊、瘀、热蕴结于肝体，继而伤肝致病[12－14]。中医治疗该病以健脾和胃、疏肝理气、清热利湿、化瘀散结等为主要原则。健脾利湿祛瘀方中，党参、白术、山药健脾和胃、补中益气、清热燥湿、利湿消积，为君药；茯苓、薏苡仁、川芎利水渗湿、行气活血散瘀，为臣药；赤芍、厚朴、柴胡、陈皮清热凉血、散瘀止痛、下气除满、疏肝解郁、祛湿活血，共为佐药；甘草理气和中、调和诸药，为使药。全方配伍合理，共奏健脾和胃、清热利湿、化瘀散结、疏肝理气之功效[15－16]。本研究中，各观察组总有效率均明显优于对照组，体现了健脾利湿祛瘀方参与中西医结合治疗的优势。各观察组肝功能指标、肝纤维化指标改善程度均明显优于相应对照组，从血清生化指标的角度证实了健脾利湿祛瘀方对不同程度非酒精性脂肪肝患者的肝功能的逆转和恢复作用。各观察组患者的肝脏剪切波波速低于相应对照组，表明健脾利湿祛瘀方可进一步改善患者肝脏血液循环的阻滞状态，减轻肝纤维化，从而降低肝脏剪切波波速。且 1 组指标优于 2 组，2 组指标优于 3 组（$P < 0.05$）。各组不良反应发生率均较低且相当，提示促脾利湿祛瘀方不会明显增加不良反应。

综上所述，健脾利湿祛瘀方联合多烯磷脂酰胆碱治疗不同程度非酒精性脂肪肝，能改善患者的肝功能、肝纤维化指标，降低肝脏剪切波波速，且病情越轻，效果越好。

参考文献：

[1] 陈玉帅，王炳元，厉有名．非酒精性脂肪性肝病与酒精性肝病 2016 研究进展[J]．中华肝脏病杂志，2017，25（3）：181－186.
[2] MANNE V，HANDA P，KOWDLEY KV．Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis[J]．Clinics in Liver Disease，2018，22（1）：23－37.
[3] 侯春艳，杨永峰．非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J]．现代医学，