

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.01.19

疏肝健脾法联合行为干预治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究

谭朝晖, 刘荣火, 邹立华, 曹平, 胡红松

(龙岗区人民医院, 广东 深圳 518172)

摘要:[目的]观察疏肝健脾法联合行为干预治疗非酒精性脂肪性肝病患者的临床疗效。[方法]将92非酒精性脂肪性肝病患者随机分为观察组47例,对照组45例;观察组采用疏肝健脾方药联合行为干预治疗;对照组采用比格列酮联合行为干预治疗,共治疗3个月。观察2组患者治疗前后肝功能(ALT、AST)、血脂(TG、TC)等指标,计算体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),比较2组患者治疗前后中医证候积分、B超改善情况。[结果]2组患者治疗后BMI、WHR、ALT、TG、TC均较治疗前下降,组间比较差异无统计学意义;治疗后2组中医证候积分、B超较治疗前下降,观察组低于对照组($P < 0.05$);观察组HOMA-IR低于对照组($P < 0.05$);观察组总有效率为87.23%,对照组71.11%,差异有显著性意义($P < 0.05$)。[结论]疏肝健脾方药联合行为干预治疗非酒精性脂肪性肝病可明显改善患者肝功能、降低血脂水平,提高患者生活质量。

关键词:疏肝健脾;行为干预;非酒精性脂肪性肝病;临床疗效

中图分类号:R575 **文献标志码:**B **文章编号:**1671-038X(2016)01-0067-04

近年来随着饮食结构和生活规律的改变,非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率日益增高。欧美发达国家超过20%的正常人群及50%~100%的肥胖人群患有NAFLD^[1],在我国上海、广州和香港,其患病率也已达15%^[2],NAFLD已成为21世纪全球重要的公共健康问题之一。NAFLD西药治疗目前主要有胰岛素增敏剂、抗氧化剂及护肝降脂药,但由于作用机制单一,不良反应多,疗效不甚理想。多靶点、多环节综合协调作用是中医药治疗疾病的特点和优势,中医药治疗NAFLD日益受到重视。本研究采用疏肝健脾方药联合行为干预治疗NAFLD,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

92例NAFLD患者均来自2014年3月~2015年3月龙岗区人民医院中医科、中西医结合科门诊及住院患者,按照数字表法(1:1)随机分为观察组、对照组。观察组47例,男27例,女20例;年龄18~61岁,平均(40.25±4.78)岁;病程1~12年,平均(5.75±2.41)年。对照组45例,男23例,女22例;年龄19~66岁,平均(43.02±5.48)岁;病程1~10年,平均(5.43±2.85)年,2组患者在年龄、性别、病程、病情轻重等方面比较无统计学意义($P > 0.05$)。

收稿日期:2015-06-20

作者简介:谭朝晖,女,硕士研究生,副主任医师,主要从事中西医结合消化临床工作

通讯作者:谭朝晖,E-mail:huitz@163.com

1.2 诊断标准

NAFLD诊断标准参照非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[3](2010年修订版)。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:①符合上述NAFLD诊断标准;②年龄为18~66岁,病程1~12年;③无伴有其他系统严重疾病并自愿签署知情同意书。排除标准:①过量饮酒、病毒性肝炎、药物性肝炎、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等导致脂肪肝的相关疾病;②妊娠或哺乳期妇女;③精神障碍或吸毒等;④研究期间联用其他药物或治疗影响到实验观察;⑤过敏体质或不能耐受研究药物。

1.3 治疗方法

1.3.1 行为干预 参照“中国成人超重和肥胖症预防控制指南”^[4],2组均予行为干预措施。行为干预包括饮食疗法和运动疗法:①饮食疗法:合理饮食,每餐吃7成饱,予多纤维、多维生素、低糖、低脂、低热量饮食,限制高胆固醇食品;②运动疗法:中等强度有氧运动,如快走、慢跑、爬山等,每周3~5次(肥胖者建议每天运动),每次0.5~1h,每次运动量以心率达到 $(220 - \text{年龄}) \times (60\% \sim 75\%)$ 次/min为最佳。

1.3.2 药物干预 观察组采用疏肝健脾方药疏肝健脾泄浊方(由柴胡12g、枳壳10g、白术12g、茯苓15g、山楂15g、香附10g、泽泻12g、丹参15g、陈皮10g、甘草4g组成),湿久入里化热加茵陈,栀子,血瘀明显加莪术,牡蛎。每日一剂,分两次服。对照组吡格列酮15mg/次,1次/d,共服3个月。

1.4 疗效评定

观察治疗前后体重指数BMI、腰臀比WHR;中

医临床症状积分;血脂(TC、TG);肝功能(ALT、AST);胰岛素抵抗指数 HOMA-IR(FPG×FIIns/22.5);B超检查结果。

每月复诊,分别在治疗前、治疗后1月、2月、3月进行中医症状(胁肋疼痛、脘腹胀满、倦怠乏力、食欲不振)积分观察。其中无症状,症状轻微能自行缓解,症状明显影响日常工作生活,症状严重难以忍受分别计0、1、2、3分。

疗效标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]。治愈:临床症状消失,肝功能恢复正常,B超检查脂肪肝表现消失;显效:临床症状基本消失,肝功能下降50%以上,B超检查脂肪肝下降2个级别;有效:临床症状改善,肝功能下降30%~50%,B超检查脂肪肝下降1个级别;无效:治疗后上述各项无缓解或加重。

脂肪肝B超分期:B超分期参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[6]。

安全性指标:治疗后检测血、尿、便常规及肝、肾功能。

1.6 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件。采用全分析集(full analysis set FAS),疗效相关部分的缺失数据采用之前最后一次观察数据结转的方法进行补充。计量

资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用Ridit分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医症状积分

由表1可知,2组治疗前后中医症状积分差异均有统计学意义($P < 0.01$),自治疗1个月后2组间差异有统计学意义,观察组优于对照组($P < 0.05$)。

2.2 BMI、WHR、肝功能和血脂

由表2可知,2组治疗前后BMI、WHR、ALT、TC、TG差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后2组间ALT、AST比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 HOMA-IR

HOMA-IR是一种常用而简便评估IR指标,对非酒精性脂肪性肝炎及纤维化趋势更为敏感。由表3可知,治疗1个月后对照组HOMA-IR下降($P < 0.05$),观察组虽有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);随着治疗时间延长,治疗3个月后,2组治疗前后HOMA-IR均明显下降($P < 0.01$),且观察组HOMA-IR下降趋势更明显,优于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 中医症状积分治疗1个月、2个月、3个月后变化

组别	例数	治疗前	治疗1个月	治疗2个月	治疗3个月
观察组	47	8.65±3.25	6.39±2.96 ¹⁾²⁾	3.27±1.90 ¹⁾²⁾	1.54±1.45 ¹⁾²⁾
对照组	45	9.01±3.72	8.14±3.63 ¹⁾	6.28±3.24 ¹⁾	3.96±2.88 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表2 2组治疗前后BMI、WHR、肝功能、血脂比较

指标	组别	治疗前	治疗1个月	治疗2个月	治疗3个月
BMI	观察组	27.69±12.49	25.81±11.96	22.18±10.95 ²⁾	18.99±10.01 ²⁾
	对照组	28.98±11.46	25.87±12.08	22.96±11.42 ²⁾	19.17±10.36 ²⁾
WHR	观察组	0.87±0.06	0.86±0.07	0.84±0.05 ²⁾	0.83±0.03 ²⁾
	对照组	0.88±0.05	0.86±0.06	0.83±0.04 ²⁾	0.82±0.03 ²⁾
ALT	观察组	66.54±38.56	56.05±22.12	49.04±20.12 ¹⁾	42.13±19.89 ²⁾³⁾
	对照组	64.88±36.78	59.89±37.21	56.56±35.98 ²⁾	54.78±34.52 ²⁾
AST	观察组	43.17±27.76	40.23±29.31	38.40±25.13	30.25±20.85 ²⁾³⁾
	对照组	47.23±30.17	47.35±29.58	45.63±28.95	38.59±25.46
TC	观察组	5.30±1.29	4.78±1.20 ²⁾	3.04±1.20 ²⁾	1.89±1.05 ²⁾
	对照组	5.19±1.26	4.89±1.32	3.68±1.15 ²⁾	2.01±0.98 ²⁾
TG	观察组	2.06±1.15	1.69±0.99 ¹⁾	1.45±0.78 ²⁾	1.05±0.52 ²⁾
	对照组	2.17±1.30	1.70±1.15 ¹⁾	1.58±1.09 ²⁾	1.19±0.68 ²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

表3 2组治疗前后 HOMA-IR 比较

指标	组别	治疗前	治疗1个月	治疗2个月	治疗3个月
HOMA-IR	观察组	5.27±0.98	4.95±1.19	4.56±1.01 ²⁾	4.34±0.95 ^{2) 3)}
	对照组	5.06±1.15	4.63±1.04 ¹⁾	4.60±1.19 ¹⁾	4.68±0.99 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 B超结果和综合疗效

由表4可知,B超检查观察组有效率为89.36%,对照组75.56%,观察组优于对照组($P <$

0.05);综合临床症状、肝功能检查、B超检查综合疗效,观察组总有效率87.23%,对照组71.11%,观察组优于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组B超结果和综合疗效比较

指标	组别	治愈	显效	有效	无效	合计	总有效率/%	统计值	P值
B超	观察组	12	16	14	5	47	89.36	2.097	<0.05
	对照组	5	14	15	11	45	75.56		
综合疗效	观察组	11	15	15	6	47	87.23	2.093	<0.05
	对照组	5	12	15	13	45	71.11		

2.5 不良反应

2组均未出现明显血、尿、便常规,肝、肾功能异常,对照组有1例发生双下肢轻度水肿,对症处理后水肿消失,未影响继续治疗。

2.6 患者服药依从性

观察组及对照组服药12周依从性分别为92.38%和95.13%,依从性良好。

3 讨论

NAFLD是遗传-环境-代谢应激相关性疾病,其发病机制复杂,“二次打击”学说以“胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及氧化应激”为中心被广泛接受^[7]。IR是NAFLD的始动及中心环节,贯穿于“二次打击”的发病过程,在NAFLD发病中起着关键的作用^[8],且IR严重程度与病情进展呈正相关^[9]。IR促进外周脂肪分解,游离脂肪酸增加,三酰甘油在肝细胞内异常蓄积,并诱导其对损害因子敏感性增加^[10-11]。同时受损肝细胞表面胰岛素受体减少且受体缺陷,使其对胰岛素敏感性进一步下降,加重IR形成恶性循环^[12]。

NAFLD属于中医“痞满”、“胁痛”、“积聚”、“痰浊”、“肝着”等范畴。中医认为本病主要由于嗜食肥甘、或过度安逸、或情志不畅,使肝失疏泄,脾失健运,气滞痰阻,久而成瘀,痰瘀互结痹阻肝脉而成。多数医家认为肝失疏泄、脾失健运贯穿于NAFLD始终,疏肝健脾是治疗NAFLD的基本法则^[13]。杨钦河等运用疏肝、健脾、祛湿、活血等不同治法治疗NAFLD,发现疏肝、健脾方药治疗效果最佳,疏肝健脾方药能改善脂质代谢、减轻肝组织脂肪变性及炎

症反应^[14]。

行为干预是治疗NAFLD的一线方案,随着我国经济的发展,快节奏、高压力伴随而来暴饮暴食、缺乏运动、肥胖(特别是中心性肥胖),因此行为干预对NAFLD的防治尤为重要。研究证实行为干预能提高胰岛素靶组织如肌肉、脂肪、肝脏等的敏感性,纠正糖及脂质代谢紊乱,减少三酰甘油在肝内堆积^[15]。疏肝健脾泄浊方中柴胡、香附疏肝利胆,行气解郁;白术、茯苓、泽泻健脾化湿泄浊,使湿去痰无所生;陈皮、枳壳理气祛痰;山楂消积散瘀,丹参活血化瘀。诸药合用使肝舒脾健,水湿精微输布正常,痰祛瘀消。现代药理研究证实泽泻有降低胆固醇,抗脂肪肝的作用^[16];丹参清除自由基、抗脂质过氧化及抑制氧化应激^[17];山楂改善脂代谢,加快清除SOD^[18];柴胡能够纠正脂代谢的紊乱。

研究结果显示疏肝健脾泄浊方联合行为干预治疗后观察组BMI、WHR较前下降,说明了疏肝健脾方药及行为干预后NAFLD的危险因素得到了一定的控制。观察组肝功能、血脂下降,且在改善肝功能、中医症状积分、B超及综合疗效方面优于对照组,提示了疏肝健脾泄浊方改善脂代谢、护肝降酶、改善临床症状。观察组HOMA-IR下降且优于对照组,表明疏肝健脾泄浊方能改善胰岛β细胞功能,减轻IR,提高机体对胰岛素的敏感性,充分显示了疏肝健脾方药多靶点、多环节综合防病治病的特点,但研究结果同时也显示了观察组HOMA-IR下降较对照组慢,也说明中药起效较慢的局限性。

综上,疏肝健脾泄浊方联合行为干预对

NAFLD的防治作用主要通过纠正脂代谢紊乱,护肝降酶,改善IR,提高机体对胰岛素的敏感性,从而改善中医症状,达到治疗NAFLD的作用。NAFLD与遗传-环境-代谢应激相关,因此针对NAFLD高危人群,予疏肝健脾泄浊方联合行为干预超早期介入,体现了中医治未病的理论,为临床未病治疗NAFLD患者及高风险人群提供一定的实验理论依据。

参考文献

- [1] KOEK G H. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2011, 155:A3181.
- [2] FAN J G, FARRELL G C. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50:204-210.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3):163-166
- [4] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:23-23.
- [5] 郑筱萸主编. 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, 2002:160-161.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3):161-163.
- [7] COHEN J C, HORTON J D, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. [J]. Science, 2011, 24:1519-1523.
- [8] JORNAYVAZ F R, SAMUEL V T, SHULMAN G I. The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. [J]. Annu Rev Nutr. 2010, 21:273-290.
- [9] 楼琦,石巧娟,郭红刚,等.非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢及病理变化的动态观察[J].中国比较医学, 2012, 2(3):5-11.
- [10] DEIVANAYAGAM S, MOHAMMED B S, VITOLA B E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents[J]. Am J Clin Nutr. 2008, 88: 257-262.
- [11] TAKEI Y. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 479-480
- [12] GARIANI K, PHILIPPE J, JORNAYVAZ F R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside[J]. Diabetes Metab, 2013, 39: 16-26.
- [13] 何道同,王兵,陈珺明.疏肝健脾——脂肪肝中医治疗的基础[J].浙江中医药大学学报, 2013, 37(5):651-655.
- [14] 孟民杰,杨钦河,王强,等.不同治法方药对大鼠脂肪肝 Kupffer 细胞 ERK1/2 蛋白活性的影响[J].中国病理生理杂志, 2007, 23(8):1551-1555.
- [15] CORRADO R L, TORRES D M, HARRISON S A. Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Med Clin North Am, 2014, 98:55-72.
- [16] 张晓峰,王立福,白云峰,等.泽泻联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性单纯性脂肪肝疗效观察[J].中华中医药学刊, 2012, 30(2):274-276.
- [17] 郭建利,张陆清,韩雪,等.丹参不同组分防治大鼠非酒精性脂肪肝模型作用机制的研究[J].河北中医药学报, 2012, 27(1):8-9.
- [18] 罗先钦,黄崇刚,伍小波,等.山楂总黄酮对复合因素致大鼠脂肪肝模型脂质代谢与低密度脂蛋白受体表达的影响[J].中草药, 2011, 42:1367-1373.