

茵陈蒿汤联合肠道益生菌治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效探讨

To explore the efficacy of Yinchenhao Decoction combining with intestinal probiotics in the treatment of non-alcoholic fatty liver

顾文¹

[关键词] 肝-肠轴;非酒精性脂肪性肝病;茵陈蒿汤;益生菌

Key words hepato-intestinal axis; non-alcoholic fatty liver disease; artemisia argyi decoction; probiotics

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.10.14

[中图分类号] R573.3 [文献标志码] B

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种以弥漫性肝细胞脂肪变性为主要特征的病理综合征,排除酒精性、病毒性及其他明确的肝损因素所致的代谢性疾病^[1-2]。我国NAFLD的发病率呈现逐年上升的趋势,总体患病率可达6%~40%^[3],已成为危害公众健康的重要疾病。NAFLD的发病机制至今尚未完全清楚,目前存在氧化应激、脂代谢异常、二次打击学说等多种学说^[4],但随着对肠道微生态系统与全身多系统疾病相关性研究的深入,肝-肠轴学说逐渐受到重视。

肝脏和肠道主要通过门静脉系统连接,肝脏的血供主要来源于门静脉,收集来自肠系膜上静脉和肠系膜下静脉的血液。在正常生理条件下,肠黏膜屏障作为机体的第一道防御线,能够抵御肠道的外源性物质侵犯机体。当肠道屏障损伤时,肠黏膜通透性增加,肠道内的细菌及其毒性产物如内毒素(LPS)等移位至肝脏,诱导肝细胞损伤和炎症形成^[5-6],从而导致NAFLD的发生。同时,肝源性炎症因子也会破坏肠道上皮细胞从而进一步加重肠黏膜损伤,加剧NAFLD的进展,形成肝-肠恶性循环。本文从肝-肠轴角度出发,观察中药方茵陈蒿汤联合益生菌治疗NAFLD的疗效,并探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2019年12月来院就诊的未接受过何药物治疗的120例患者,按照随机数字法将患者分为对照组、中药组(茵陈蒿汤)、联合组(茵陈蒿汤联合益生菌),每组40例。对照组男25例,女15例;年龄25~65岁,平均(39.34±6.65)岁。中药组,男30例,女10例;年龄27~59岁,平均(40.75±6.54)岁。联合组男26例,女14例,年龄25~64岁;平均(38.57±6.82)岁。各组一般资

料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 西医诊断标准:参照中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》^[7];中医诊断标准:参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[8],湿热蕴结证主症表现为:①右胁肋部胀痛;②周身困重;③脘腹胀满或疼痛;④大便黏腻不爽。次症:①身目发黄;②小便色黄;③口中黏滞;④口干口苦。舌脉象:舌质红,舌苔黄腻,脉弦滑或濡数,具备主症2项和次症1或2项。纳入符合西医诊断标准且中医辨证分型为湿热蕴结证者;同意配合治疗方案,并签署知情同意书者;年龄18~65岁者。

1.2.2 排除标准 ①病毒性、自身免疫性、药物性等其他原因导致的脂肪肝;②伴呼吸系统、循环系统、代谢性疾病、恶性肿瘤等严重慢性病者;③酗酒者或药瘾者;④妊娠期、哺乳期妇女或近期内有妊娠计划者以及应用雌激素避孕者;⑤过敏体质及对本研究所用药物组分过敏者;⑥不愿意合作者。

1.3 治疗方法

对照组口服多烯磷脂酰胆碱,3次/d,2粒/次;中药组口服茵陈蒿汤(茵陈30g,栀子10g,熟大黄10g),1剂/d,水煎服,每天分2次服用;联合组口服茵陈蒿汤,每日1剂+双歧杆菌三联活菌,3次/d,2粒/次,共治疗2个月。

1.4 观察指标

1.4.1 中医证候积分 参考《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[8],临床痊愈:主要症状、体征消失或基本消失,疗效指数 $\geq 95\%$;显效:主要症状、体征明显改善,70% \leq 疗效指数 $< 95\%$;有效:主要症状、体征明显好转,30% \leq 疗效指数 $< 70\%$;无效:主要症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数 $< 30\%$ 。疗效指数=

¹南京市秦淮区中医医院消化内科(南京,210006)
通信作者:顾文,E-mail:daschaos@126.com

(治疗前积分—治疗后积分)/治疗前积分×100%。主要症状评分:自觉无症状,记 0 分;症状轻微,不影响日常生活,记 1 分;症状中等,部分影响日常生活,记 2 分;症状重,影响日常生活,不能坚持正常工作,记 3 分。

1.4.2 生化指标 测定治疗前后各组肝功能指标包括总胆红素(TBil)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、血脂指标包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。测定治疗前后 3 组血清脂多糖结合蛋白(LBP)、总胆汁酸(TBA)及肿瘤坏死因子(TNF-α)水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者中医证候积分疗效比较

治疗 2 个月后,联合组总有效率明显高于对照组和中药组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组治疗前后中医证候积分疗效比较 例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	40	0	12	22	6	85.00
中药组	40	0	9	20	11	72.50
联合组	40	0	14	22	4	90.00 ¹⁾²⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与中药组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 3 组患者治疗前后肝功能指标水平比较

3 组患者治疗前 ALT、AST、TBil、ALP 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后各组 ALT、AST、TBil、ALP 水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$),且联合组治疗后各指标水平均明显低于对照组及中药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前各组 TG、TC、LDL-c 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后各组 TG、TC、LDL-c 水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$),且联合组治疗后各指标水平均明显低于对照组及中药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组患者治疗前后肝功能指标水平比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBil/(μmol·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
对照组	40	治疗前	86.31±12.44	75.24±11.28	64.18±6.02	180.28±16.37
		治疗后	48.68±11.57 ¹⁾	52.88±12.59 ¹⁾	41.21±8.62 ¹⁾	124.23±12.45 ¹⁾
中药组	40	治疗前	85.53±13.26	73.32±12.21	65.38±5.96	183.96±15.52
		治疗后	50.24±12.16 ¹⁾	56.36±10.33 ¹⁾	40.15±6.91 ¹⁾	126.78±11.42 ¹⁾
联合组	40	治疗前	85.82±12.34	74.87±12.65	66.87±6.64	183.48±16.39
		治疗后	38.07±10.33 ¹⁾²⁾³⁾	43.41±11.43 ¹⁾²⁾³⁾	32.57±7.04 ¹⁾²⁾³⁾	110.78±13.79 ¹⁾²⁾³⁾

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

表 3 3 组患者治疗前后血脂水平比较

mmol/L, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	TG	TC	LDL-c
对照组	40	治疗前	4.71±0.62	6.74±0.52	4.41±0.25
		治疗后	3.35±0.32 ¹⁾	4.88±0.49 ¹⁾	3.63±0.44 ¹⁾
中药组	40	治疗前	5.13±0.76	6.30±0.85	4.86±0.52
		治疗后	4.24±0.61 ¹⁾	5.77±0.66 ¹⁾	3.78±0.30 ¹⁾
联合组	40	治疗前	4.82±0.34	6.39±0.45	4.58±0.19
		治疗后	2.47±0.37 ¹⁾²⁾³⁾	4.21±0.33 ¹⁾²⁾³⁾	2.78±0.49 ¹⁾²⁾³⁾

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

2.4 3 组患者治疗前后 LBP、TBA、TNF-α 水平比较

治疗后,各组 LBP、TBA、TNF-α 较治疗前均

明显下降($P < 0.05$),且联合组治疗后各指标水平均明显低于对照组及中药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者治疗前后 LBP、TBA、TNF- α 水平比较

组别	例数	时间	LBP/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TBA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	40	治疗前	48.08 \pm 10.55	58.24 \pm 8.23	421.22 \pm 53.45
		治疗后	31.62 \pm 10.31 ¹⁾	41.18 \pm 9.79 ¹⁾	366.57 \pm 44.31 ¹⁾
中药组	40	治疗前	47.53 \pm 10.36	56.39 \pm 7.28	426.63 \pm 40.92
		治疗后	34.08 \pm 10.12 ¹⁾	44.57 \pm 9.46 ¹⁾	378.48 \pm 45.71 ¹⁾
联合组	40	治疗前	48.85 \pm 11.04	60.74 \pm 8.85	418.83 \pm 41.64
		治疗后	26.47 \pm 10.41 ¹⁾²⁾³⁾	33.71 \pm 8.83 ¹⁾²⁾³⁾	326.41 \pm 40.43 ¹⁾²⁾³⁾

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

3 讨论

肠道和肝脏从起源、解剖结构及生理功能上都密切相关,当肠道屏障受损时,肠腔内大量细菌进入肝脏,诱发免疫应答和炎症反应,导致 NAFLD 的发生。完整的肠道屏障包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障。肠道中的常驻菌群之间相互依存,相互协作形成一个稳定的微生态系统,即生物屏障,可以拮抗致病菌及有害物质对肠道黏膜的刺激,当生物屏障受损时,肠道中 LPS 增多^[9-10],破坏肠黏膜上皮细胞,突破肠道机械屏障,通过门静脉进入肝脏,与 LBP 结合形成 LPS-LBP 复合物,加速将 LPS 运送至细胞膜使其与 CD14 结合,形成 LPS-LBP-mCD14 复合物,刺激 Kupffer 细胞,产生大量的细胞因子和炎性递质,造成肝细胞的损伤^[11]。胆汁酸是肠道化学屏障重要的组成成分,能够与 FXR 受体结合,干扰 SREBP1-c 的表达,使得脂肪酸和甘油三酯的合成途径受阻^[12]。胆汁酸增多可以直接破坏细胞膜活化蛋白激酶 C,进而激活 p38MAPK 信号途径,活化 p53 和 NF- κ B,促进炎性因子的释放,从而促进 NAFLD 的发生^[13]。正常肠道中存在淋巴小管,淋巴细胞等肠淋巴相关组织,这是肠道的免疫屏障,当其功能被破坏时,肠道细菌易位,激活炎性因子 TNF- α , TNF- α 与肝细胞膜受体结合,活化 Caspase-8,进而活化 Caspase-3,导致肝细胞凋亡^[14-15]。另外, TNF- α 还可诱导激活肝脏 Kupffer 细胞,释放大量 IL-6、IL-8 等炎性因子,可直接引起肝细胞脂肪变性、炎症及肝细胞坏死^[16]。

茵陈蒿汤出自《金匱要略》,方中茵陈清热利湿退黄,具有保肝利胆、降低血脂的作用。现代药理学研究认为其具有保护肝细胞膜完整性、防止肝细胞坏死、促进肝细胞再生的功能。栀子通利三焦湿热,清热利小便,具有泻火除烦、清热利尿、凉血解毒之功效,能够降低血脂、抑制氧自由基活性、促进胆汁分泌及保护肝细胞膜^[17-18];大黄泻热逐瘀,通利大便,使瘀、热、湿、浊从大便而去,其有效成分通过激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路(AMPK),抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)的表达,从而改善肝脂肪变性指数、脂质积聚产物等^[19-21]。双

歧杆菌三联活菌作为一种复合微生物制剂,能够抑制肠道致病菌生长,促进肠黏膜屏障的修复,抑制炎症,清除内毒素,减少肝脏脂肪沉积。有研究发现益生菌可以通过增强 IL-22 的表达,拮抗 IL-22siRNA 导致的肝细胞脂肪变性,从而改善 NAFLD^[22-24]。

NAFLD 的发病机制比较复杂,目前临床上对 NAFLD 的治疗主要以调节生活方式、加强运动为主,病情较重者配合降脂药或保肝药对症治疗,尚无针对病因及发病机制进行遏制的治疗药物。本研究应用茵陈蒿汤联合益生菌共同干预 NAFLD,能够明显改善症状,降低患者血脂、肝酶水平,阻止肝细胞的破坏,并且显著降低 LBP、TBA、TNF- α 水平,修复肠道黏膜屏障功能,减轻炎症反应对肝脏的损害,遏止肝-肠恶性循环,达到治疗 NAFLD 的目的。

参考文献

- [1] 惠登城,孙明瑜. 基于肠-肝轴理论探讨非酒精性脂肪性肝病和肠道菌群的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2020,36(7):1627-1630.
- [2] Berardo C, Di Pasqua LG, Cagna M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis: Current Issues and Future Perspectives in Pre-clinical and Clinical Research[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24):9646.
- [3] 余燕均,李昌平. 小檗碱治疗非酒精性脂肪肝病相关通路的研究进展[J]. 现代临床医学, 2021,47(4):307-309.
- [4] 郭亮,汤其群. 非酒精性脂肪性肝病发病机制和治疗的研究进展[J]. 生命科学, 2018,11(30):1166-1172.
- [5] Kong WG, Li SS, Chen XX, et al. A study of the damage of the intestinal mucosa barrier structure and function of Ctenopharyngodon idella with Aeromonas hydrophila[J]. Fish Physiol Biochem, 2017, 43(5): 1223-1235.
- [6] 胡安印,王经琳,任昊楨,等. 肠道屏障功能受损与非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(13):2497-2502.
- [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] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 805-811.
- [9] 邵丽, 宋育, 施军平. 肠-肝免疫轴在非酒精性脂肪性肝炎发病中的作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(6): 505-509.
- [10] 奚黎婷, 张慧娴, 朱锦舟, 等. 非酒精性脂肪肝患者血清脂多糖结合蛋白表达水平及临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(21): 2289-2293.
- [11] Jones RM, Neish AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 105: 41-47.
- [12] 吴迪, 谢春娥, 李峰, 等. 基于肠-肝轴探讨茵陈苓桂剂对非酒精性脂肪性肝病大鼠肠黏膜屏障的作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(6): 571-577.
- [13] 王妍, 周颖婷, 陈荣新, 等. 血清总胆汁酸水平对肝细胞肝癌患者预后的影响[J]. 中国临床医学, 2019, 26(4): 594-597.
- [14] 邢英, 郑嵘昊, 李雅丽, 等. 白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 在非酒精性脂肪肝中的水平变化及与HOMA-IR关系分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(9): 932-934, 938.
- [15] 刘皎皎. 虎杖苷对非酒精性脂肪性肝病的影响及相关分子机制研究[J]. 中医中药与免疫, 2019, 10(35): 1188-1190.
- [16] 郭宏雅, 付远飞, 刘惠婷, 等. 血府逐瘀汤与加味二陈汤对小鼠非酒精性脂肪肝的作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 71-77.
- [17] 张海虹, 卫璐戈, 李会芳. 栀子苷对正常和黄疸模型大鼠的亚急性肝、肾毒性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 140-144.
- [18] 付亚坤, 闫丽辉, 李新, 等. 茵陈蒿汤防治大鼠非酒精性脂肪性肝病效果及其对肝组织NTCP表达的影响[J]. 山东医药, 2019, 59(2): 40-43.
- [19] 李东辉, 吴红伟, 张淑娟, 等. 茵陈蒿汤药理作用研究新进展[J]. 甘肃科技, 2021, 37(11): 151-154.
- [20] 冯健茹, 许光远. 茵陈蒿汤合四逆散治疗非酒精性脂肪肝伴高同型半胱氨酸血症临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 61-66.
- [21] 殷俪宁, 姜良勇, 张晓丽. 益生菌改善非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(7): 865-869.
- [22] 何泽慧, 温红珠, 龚雨萍, 等. 益生菌/益生元治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(1): 76-81.
- [23] 林玺. 健脾疏肝化浊方治疗糖尿病并非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 4(6): 134-137.
- [24] 刘晓贞. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 6(39): 2815-2817.

(收稿日期: 2021-06-18)

读者 · 作者 · 编者

《中国中西医结合消化杂志》声明

1 凡投我刊的有国家级或省市级等各种基金资助的文稿,应在文题的末字上角注以星号(*),并在该文章首页左下角以“*基金项目”作为标志,注明基金项目名称,并在圆括号内注明其项目编号(No:)。基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写,多项基金应依次列出,其间以分号(;)隔开。投稿时请务必上传基金项目审批复印件。

示例:*基金项目:国家自然科学基金(No:8187××××);广东省社会发展引导性项目(No:2016Y××××)

2 凡投我刊的实验研究类论文,需有基金项目资助,并在投稿时上传原始数据,以供审稿人审核。

《中国中西医结合消化杂志》编辑部