

三七脂肝丸治疗非酒精性脂肪肝肝功能异常 59 例

罗丹¹,江玉^{2*}

(1. 乐山职业技术学院,四川 乐山 614000; 2. 泸州医学院附属中医院,四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**探讨三七脂肝丸治疗肝功能异常非酒精性脂肪肝(NAFLD)的临床疗效及作用机制。**方法:**将 116 例患者随机按数字法分为对照组 57 例和观察组 59 例。两组均参照“非酒精性脂肪性肝病诊疗指南”进行非药物干预,对照组服用多烯磷脂酰胆碱胶囊,2 粒/次,3 次/d,口服,还原型谷胱甘肽片 200 mg/次,3 次/d,口服。观察组服用三七脂肝丸,5 g/次,3 次/d,口服。两组疗程均为 12 周。监测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);治疗前后肝脾 B 超检查;测定血清超氧化物歧化酶(SOD)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-18(IL-18)水平。**结果:**治疗后疗效观察组总有效率 93.22% 优于对照组的 77.19% ($P < 0.05$);治疗后两组 ALT、AST 较治疗前明显好转($P < 0.01$),两组 ALT、AST 复常率相当;观察组 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 复常率优于对照组;两组治疗后 B 超检查脂肪肝程度均有好转,观察组的好转程度优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组患者血清 SOD 均较治疗前升高,治疗后观察组高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组血清 TNF- α 和 IL-18 水平均治疗前下降,观察组低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**三七脂肝丸对肝功能异常 NAFLD 患者的肝功能有保护作用,能促使患者血脂好转,其作用机制可能与升高患者血清 SOD 水平,降低 TNF- α 和 IL-18 水平与有关。

[关键词] 非酒精性脂肪肝;肝损伤;三七脂肝丸;超氧化物歧化酶;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-18

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)05-0202-04

[doi] 10.11653/syfy2014050202

Sanqi Zhigan Pill Treat Non-alcoholic Fatty Liver Disease of Abnormal Liver Function Patients 59 Cases

LUO Dan¹, JIANG Yu^{2*}

(1. Leshan Vocational Technical College, Leshan 614000, China;

2. Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** The discuss clinical effects and mode of Sanqi Zhigan pill on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) of 59 cases abnormal liver function patients. **Method:** One hundred and sixteen cases of patients were randomly divided into control group (57 cases) and observation group (59 cases) by digital method. The both groups were meddled with non-drug referred to clinical practice guideline of non-alcoholic fatty liver disease. The patients in control group took polyene phosphatidyl choline capsule, 2 pieces/time, 3 times/day, orally. Reduced glutathione tablets, 200 mg/time, 3 times/day, orally. For patients in observation group, they took Sanqi Zhigan pill, 5 g/time, 3 times/day, orally. The treatment course was 12 weeks for both groups. Monitor alanine aminotransferase (ALT), glutamic oxalacetic transaminase (AST), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterin (LDL-C). Examine liver and spleen B ultrasound before and after treatment. Measure the level of serum superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-18 (IL-18). **Result:** After

[收稿日期] 20131118(218)

[基金项目] 四川省教育厅项目(川教函[2011]538 号 11ZB130)

[第一作者] 罗丹,讲师,从事内科教学工作,Tel:18981386187,E-mail:8323610@qq.com

[通讯作者] * 江玉,博士,副教授,从事中医基础教学、科研及临床工作,Tel:15508071333,E-mail:651950450@qq.com

the treatment, total effective rate of the observation group was 93.22%, superior to 77.19% of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, ALT, AST of both groups improved markedly ($P < 0.01$), after often rate of ALT, AST in the two groups were fairly. Often rate of TC, TG, LDL-C and HDL-C in observation group were better than control group. B ultrasonic examined the degree of fatty liver better in both group after the treatment. Improvement of the observation group level was superior to the control group ($P < 0.05$), patients in two groups got a higher serum SOD after the treatment. Observation group level was higher than the control group ($P < 0.05$), the level of serum TNF- α and IL-18 got declined. Observation group is lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Sanqi Zhigan pill can protect patients' liver function with abnormal liver NAFLD function. Besides improve blood lipid back to normal. Its mode of action may be related to elevate serum SOD level, lower TNF- α and IL-18.

[Key words] non-alcoholic fatty liver; liver injury; Sanqi Zhigan pill; superoxide dismutase; tumor necrosis factor- α ; interleukin-18

随着生活条件的改善和生活方式的改变,非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 近年来也已成为我国的肝病临床防治的一个重要问题。广东、上海、重庆的调查显示 NAFLD 患病率达 15% ~ 25%, 其中肥胖症患者、2 型糖尿病患者、高脂血症患者的患病率更高, 已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病, NAFLD 10 ~ 15 年内肝硬化发生率为 15% ~ 25%, 其代谢紊乱引起的心脑血管是脂肪肝患者的主要威胁^[1-2]。NAFLD 的首要目标为改善 IR、防治代谢综合征及其相关终末期脏器损伤, 从而改善患者的生活质量和延长存活时间^[2]。但目前西医迄今尚无较满意的治疗方法和理想的药物, 其疗效单一, 并且存在不同毒性和不良反应。

根据 NAFLD 临床表现, 现代中医学者将其纳“积证”、“痰证”、“胁痛”、“痰浊”、“肥气”等范畴, 近年来学者对本病的病因、病机、辨证分型、治疗方药进行了大量的深入研究, 大量药理研究及临床疗效观察证实, 中医药在防治 NAFLD 方面有良好疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景^[3]。三七脂肝丸用于脂肪肝、高脂血症的治疗。本研究观察了三七脂肝丸治疗 NAFLD 的临床疗效及对血清超氧化物歧化酶 (SOD) 水平、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-18 (IL-18) 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 116 例患者均来自 2011 年 6 月 - 2013 年 4 月泸州医学院附属中医院消化科和肝病体检中心, 随机按数字法分为观察组 59 例和对照组 57 例。对照组男 34 例, 女 23 例; 年龄 31 ~ 65 岁, 平均 (43.8 $\pm$ 5.5) 岁; 合并肥胖者 34 例, 合并 2 型糖尿病 21 例, 高脂血症 45 例。观察组男 37 例, 女 22 例; 年龄 30 ~ 63 岁, 平均 (43.2 $\pm$ 5.9)

岁; 合并肥胖者 36 例, 合并 2 型糖尿病 24 例, 高脂血症 46 例。两组病例一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[2]: ①除原发疾病临床表现外, 可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性症状及体征; ②可有体重超重和 (或) 内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、高血压等代谢综合征相关组分; ③血清转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平可有轻至中度增高 (< 5 倍正常值上限), 通常以 ALT 增高为主; ④肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准; ⑤肝活体组织检查组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。凡具备 ① ~ ③项和第 4 或第 5 项中任何一项即可诊断为 NAFLD。

1.3 纳入标准 ①符合非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 诊断标准; ②ALT 和 (或) AST 升高, ALT 超过正常上限值的 2 倍, 持续 4 周以上; ③年龄 25 ~ 65 岁; ④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周 < 140 g, 女性每周 < 70 g; ②合并病毒性肝炎、肝硬化、肝脏肿瘤者; ③酒精、糖皮质激素、药物、营养不良、妊娠等导致的脂肪肝; ④妊娠及哺乳期妇女; ⑤合并严重心血管、肺、肾、造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。

1.5 治疗方法 两组均参照“非酒精性脂肪性肝病诊疗指南”^[2] 进行非药物干预: 改变饮食结构, 建议低糖低脂平衡膳食, 减少糖、饱和脂肪酸、反式脂肪酸的摄入, 增加膳食纤维; 中等量有氧运动, 每周 > 4 次, 累计锻炼时间 ≥ 150 min。通过改善生活方式以控制体质量, 减小腰围。①对照组服用多烯磷脂酰胆碱胶囊 [由赛诺菲 (北京) 制药

有限公司提供,批号 2012D0617],2 粒/次,3 次/d;还原型谷胱甘肽片(重庆药友制药有限责任公司,批号 20123516),200 mg/次,3 次/d。②观察组服用三七脂肝丸(玉溪生物制药有限公司,批号 20120625),5 g/次,3 次/d。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标

1.6.1 监测血脂、肝功能 丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸草转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),每 4 周进行一次测定。

1.6.2 肝脾 B 超 治疗前后各检查 1 次。分级标准脂肪肝 B 超所见及分度^[4]轻度:表现为近场回声增强,远场回声衰减不明显,肝内管状结构仍可见;中度:前场回声增强,后场回声衰减,管状结构模糊;重度:近场回声显著增强,远场回声明显衰减,管状结构不清或无法辨认。

1.6.3 采用比色法测定血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-18(IL-18)水平,上海华科生物公司试剂盒,批号 2018/C019,操作方法及结果判定按试剂盒说明书进行。

1.7 疗效标准^[5] 治愈:临床症状、体征完全消失,B 超声像图明显好转,肝功能恢复正常,血脂正常,显效:临床症状、体征消失,B 超分度为轻度,肝功能、血脂轻度异常(超过正常值 1.25 倍);有效:临床症状、体征明显减轻,B 超分度为中度,肝功能、血脂轻度异常,但较治疗前下降;无效:临床症状、体征明显无改善或加重,B 超分度为重度,肝功能、血脂明显异常。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率 93.22%,对照组 77.19%,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数 /例	治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率/%
对照	57	9	20	15	13	77.19
观察	59	15	27	13	4	93.22 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后肝功变化情况比较 治疗后两

组 ALT,AST 较治疗前明显好转,治疗后组间比较差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两组治疗前后肝功变化情况比较 例

组别	时间	ALT		AST	
		异常	正常	异常	正常
对照	治疗前	52	5	54	3
	治疗后	19	38 ¹⁾	16	41 ¹⁾
观察	治疗前	51	8	53	6
	治疗后	20	39 ¹⁾	18	41 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后血脂变化情况比较 治疗后两组 TC,TG,LDL-C 和 HDL-C 均较治疗前好转,观察组血脂四项指标复常率优于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后血脂变化情况比较 例

组别	时间	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常
对照	治疗前	44	13	43	14	37	20	34	23
	治疗后	32	25 ¹⁾	30	27 ¹⁾	20	37 ¹⁾	21	36 ¹⁾
观察	治疗前	45	14	41	17	44	15	42	17
	治疗后	13	46 ^{1,2)}	12	47 ^{1,2)}	8	51 ²⁾	7	52 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后脂肪肝 B 超分度比较 治疗后两组脂肪肝 B 超分度经 Ridit 分析,均较治疗前明显减轻($P < 0.05$);治疗后组间比较,观察组的好转程度优于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后脂肪肝 B 超分度比较 例

组别	例数	时间	正常	轻	中	重
对照	57	治疗前	0	19	27	11
		治疗后	9	23	17	8
观察	59	治疗前	0	20	29	10
		治疗后	15	30	11	3

2.5 两组治疗前后血清 SOD,TNF-α,IL-18 水平比较 治疗后两组患者血清 SOD 均治疗前升高,治疗后观察组高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组血清 TNF-α 和 IL-18 水平均比治疗前下降,观察组低于对照组($P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

非酒精性脂肪性肝(NAFLD)的发病机制至今尚未完全阐明,目前被广为接受的是“二次打击”学说。该学说认为“初次打击”主要是胰岛素抵抗

表 5 两组治疗前后血清 SOD,TNF-α,IL-18 水平比较 (($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD	TNF-α	IL-18
			/U·mL ⁻¹	/μg·L ⁻¹	/ng·L ⁻¹
对照	57	治疗前	70.2 ± 6.37	2.32 ± 0.44	145.8 ± 49.37
		治疗后	78.5 ± 7.93 ¹⁾	1.65 ± 0.31 ¹⁾	117.3 ± 24.69 ¹⁾
观察	59	治疗前	69.4 ± 6.65	2.29 ± 0.46	151.4 ± 53.81
		治疗后	86.7 ± 8.24 ^{1,2)}	1.22 ± 0.25 ^{1,2)}	94.6 ± 20.53 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

(IR),它通过诱导肝细胞脂肪变性,使肝脏对各种损伤因素及炎症反应的易感性增高。氧化应激、炎症细胞因子释放及线粒体功能异常等因素形成“二次打击”,诱导脂肪变性的肝脏进一步发生炎症、坏死和纤维化^[6]。其治疗主要为改善胰岛素抵抗、调节血脂、抗氧化等,往往只能改善血清学指标,肝脏病理一般无明显变化,且药物安全性差^[7]。

中医学者认为 NAFLD 起因多为过食肥甘厚味,情志失调、劳逸失度、脏腑虚衰、素体肥胖或感受湿热疫毒而致肝失疏泄所致;肝失疏泄,脾失健运,痰湿郁结,瘀血阻滞而最终形成痰湿瘀滞,痹阻肝络而形成脂肪肝,痰、湿、瘀等为病机之关键^[8]。因此治疗上以健脾疏肝、化痰降浊之法。三七脂肝丸由三七、莪术,山楂,泽泻,菊花,荷叶,白芍,白术,菟丝子,赤芍,青皮等组成,方中以白术、泽泻、荷叶健脾利湿降浊,以白芍、菟丝子滋阴养肝;菊花清肝降火,青皮疏肝理气;三七、莪术、赤芍活血化瘀,散结;山楂既能消积化食,又能活血化瘀,因而三七脂肝丸具有健脾化浊,祛痰软坚之功,临床用于 NAFLD 的治疗疗效显著^[9]。本组资料显示,三七脂肝丸促使 NAFLD 患者肝功能明显好转,其疗效与常用护肝药多烯磷脂酰胆碱胶囊和还原型谷胱甘肽片疗效相当,说明了本品具有一定的保肝护肝作用;三七脂肝丸还能促进 NAFLD 患者血脂恢复正常,肝脾 B 超结果也显示,脂肪肝程度明显较对照组减轻,其临床总有效率达 93.22%。

氧化应激和脂质过氧化反应与 NAFLD 的发生发展密切相关,SOD 是体内重要的抗氧化物,可以通过歧化作用清除体内氧自由基,从而减少脂质过氧化反应维持生物膜的正常结构和功能,其水平高低反应了机体抗氧化能力的强弱^[10-11]。本组资料显示三七脂肝丸提高 NAFLD 患者血清 SOD 水平,从而发挥保肝、护肝作用。

TNF-α 是介导肝损伤的主要因子,通过不同方

式参与脂质过氧化和氧化应激,诱发肝脏炎症反应,TNF-α 还可以降低胰岛素受体酪氨酸激酶的活性,从而加重 IR,与 NAFLD 的发展密切相关^[12]。IL-18 与 NAFLD 发病有密切关系,其血清浓度与肝功能、肝组织学的变化及肝脏的损伤程度都存在着正相关性^[6]。本组资料显示,三七脂肝丸能降低 NAFLD 患者血清 TNF-α 和 IL-18,并能升高患者血清 SOD 水平,阻止病情的发展。这可能是其重要作用机制,值得进一步研究。

[参考文献]

[1] 朱方超,黄智铭.非酒精性脂肪肝危险因素流行病学论述[J].实用医学杂志,2010,26(18):3452.

[2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].胃肠病学,2010,15(11):676.

[3] 林海,蒋阳昆,张红星,覃文慧.中西医结合治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝炎[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):275.

[4] 沈国良,高雅文,王丽萍,等.脂肪肝辨证分型与 B 超分度间的关系研究[J].浙江中医杂志,2004,3:14.

[5] 黄鸿娜,毛德文,黄晶晶.祛瘀化浊汤治疗肝功能异常的非酒精性脂肪肝临床观察[J].新中医,2011,43(2):44.

[6] 常珊珊,徐济良.非酒精性脂肪肝发病相关因子的机制研究新进展[J].南通大学学报:医学版,2013,33(1):56.

[7] 余世敏,胡东辉,张京伟.清肝降脂汤治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效研究[J].重庆医学,2012,41(31):3255.

[8] 刘彬,张学智.中医辨证论治非酒精性脂肪肝近 10 年研究进展[J].中国中西医结合消化杂志,2013,21(4):218.

[9] 张建民.三七脂肝丸治疗非酒精性脂肪肝 30 例[J].基层医学论坛,2011,15(8):234.

[10] 李保良,罗仁.健脾化痰法对非酒精性脂肪肝血清 SOD 和 MDA 的影响[J].辽宁中医杂志,2008,35(7):992.

[11] 翁小刚,朱晓新,杨庆,等.非酒精性脂肪肝的实验研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(11):104.

[12] 郭晓鹤,李贞娟,张彩凤,等.肿瘤坏死因子-α 与非酒精性脂肪肝的关系[J].胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(7):655.

[责任编辑 蔡仲德]