

“九味清脂膏”治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝病68例临床研究

陆玮婷 刘丽娜 史会连 方南元 方晶 陈沁磊 乔飞

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:观察九味清脂膏对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的临床疗效。方法:将120例NAFLD患者采用随机数字表法按2:1的比例随机分为治疗组80例与对照组40例,最终治疗组完成68例,对照组完成38例。对照组38例予多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,治疗组68例予九味清脂膏治疗,疗程均为1个月。比较2组患者治疗前后肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)、载脂蛋白E(ApoE)]、肝脏磁共振质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)值的变化情况。结果:治疗后,治疗组患者血清ALT、AST、AKP、GGT水平,对照组患者血清ALT、AST、GGT水平均较本组治疗前明显下降($P<0.01$, $P<0.05$),治疗组患者ALT水平明显低于对照组治疗后($P<0.01$)。治疗后,治疗组患者TC、TG、LDL、ApoB、ApoE水平,对照组患者TC、TG、LDL、ApoA1、ApoB、ApoE水平均较本组治疗前明显下降($P<0.01$, $P<0.05$),治疗组患者TG水平明显低于对照组治疗后($P<0.05$)。治疗后2组患者肝脏MRI-PDFF值均较治疗前明显下降($P<0.01$),治疗组患者肝脏MRI-PDFF值明显低于对照组治疗后($P<0.05$)。结论:九味清脂膏可以明显改善NAFLD患者异常的肝功能,降低血脂水平并减少肝脏脂肪沉积,多方面促进患者康复,值得进一步研究和推广。

关键词 九味清脂膏;非酒精性脂肪性肝病;磁共振质子密度脂肪分数;肝功能;血脂

基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目(81903974);江苏省科学技术厅2022年江苏省第一批产学研合作项目(BY2022016);南京中医药大学附属医院科研项目(Y2018CX09)

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与遗传和环境等多因素相关的疾病,疾病谱包括非酒精性脂肪肝变、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化等^[1],近年来患病率迅速上升。NAFLD定义为超过5%的肝细胞存在脂肪变性,无过量饮酒(饮酒折合成乙醇量:男性 $<30\text{ g/d}$,女性 $<20\text{ g/d}$)。胰岛素抵抗、代谢综合征、2型糖尿病在NAFLD的发病机制中起着重要作用^[2-3]。NASH是肝硬化和肝细胞癌发生的重要阶段,对其进行及时有效的干预可阻止病情进展^[4]。目前针对NAFLD的常规治疗药物如细胞膜稳定剂、抗氧化剂等虽能在一定程度上减轻肝脏炎症,但多样的发病机制、漫长的演变过程以及不同人群临床特征的差异限制了这些药物的治疗效果^[5]。

中医辨证运用活血化瘀、疏肝理气、化浊降脂、清利湿热之法治疗NAFLD,在改善症状、保护肝功能等方面有积极意义,中药还可以作用于肠道微生物,以稳定肠道黏膜屏障功能,抑制肝脏炎症反应^[6-7]。“九味清脂膏”为南京中医药大学附属医院治疗NAFLD

的经验方(国家发明专利202011429777.1)。实验研究表明,九味清脂膏可以改善高脂饮食诱导的NASH小鼠的肝脏炎症(相关研究结果即将发表);临床实践发现,九味清脂膏能改善NAFLD患者的肝功能指标^[8]。本研究以肝脏炎症指标及血脂标志物水平结合肝脏磁共振质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI-PDFF)测定来评估九味清脂膏对NAFLD患者的治疗作用,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2018年1月至2020年12月于南京中医药大学附属医院感染科确诊为NAFLD的患者120例,采用随机数字表法按2:1的比例随机分为治疗组80例与对照组40例,其中治疗组12例、对照组2例患者因疫情脱落,最终纳入样本总量为106例。治疗组68例:男41例,女27例;平均年龄(36.04 ± 11.16)岁;平均体质指数(BMI)为(27.70 ± 4.24) kg/m^2 。对照组38例:男24例,女14例;平均年龄(35.42 ± 10.17)岁;平均BMI为

(27.87±3.56) kg/m²。2组患者性别、年龄、BMI等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经南京中医药大学附属医院伦理委员会审核批准(2018NL-150-02)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)》^[1]中非酒精性脂肪性肝病的诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准 参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》^[9]并结合临床经验拟定NAFLD肝郁脾虚证中医辨证标准。主症:右胁肋胀满或走窜作痛,每因烦恼郁怒诱发。次症:腹胀,便溏,腹痛欲泻,乏力,胸闷,善太息。舌脉:舌淡边有齿痕,苔薄白或腻,脉弦或弦细。具备主症1项、次症2项,结合舌脉,即可辨证。

1.3 纳入标准 符合NAFLD西医诊断标准以及肝郁脾虚证中医辨证标准;肝脏MRI-PDFF>5%;年龄16~80岁;自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 长期饮酒者,折合成乙醇量:男性≥30 g/d,女性≥20 g/d;乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性、丙型肝炎病毒(HCV)抗体阳性者;患有肝脏肿瘤、自身免疫性肝病等其他肝脏疾病者;妊娠期或哺乳期女性;正在服用其他保肝降酶药物者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予多烯磷脂酰胆碱胶囊(北京赛诺菲制药有限公司,批号:H20059010,规格:228 mg/粒)口服,2粒/次,3次/d。

2.2 治疗组 予九味清脂膏冲服,药物组成:醋五味子20 g,垂盆草30 g,炒白芍15 g,泽兰10 g,茯苓15 g,生薏苡仁30 g,蚕砂10 g,生山楂10 g,黄连9 g。中药饮片均购自南京中医药大学附属医院,由医院制剂室统一煎制浓缩至25 g/包,每包所含生药量为37.25 g,1包/次,2次/d。

2组疗程均为1个月。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 肝功能水平 治疗前后空腹状态下采集2组患者静脉血5 mL,采用Beckman AU5800生化分析仪,严格按照试剂盒要求,检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)水平。

3.1.2 血脂水平 治疗前后空腹状态下采集2组患者静脉血5 mL,采用Beckman AU5800生化分析仪,严格按照试剂盒要求,检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)、载脂蛋白E(ApoE)水平。

3.1.3 肝脏MRI-PDFF值测定 治疗前后使用GE Architect 3.0T核磁共振机器,由一位经过肝脏核磁成像标准化培训的技师对2组患者进行检测,采用DH IDEAL-IQ脂肪测定序列(相关参数:FOV=40, phase FOV=0.8, Slice=6 mm, TR=5.7 msec, TE=Minimum),选取肝脏影像的最大层面中3个不同的位点(肝左叶、右前叶、右后叶,避开大血管、胆管及明显的伪影处)进行MRI-PDFF值测定,取3点中最大值纳入统计。

3.2 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。对计量资料首先进行正态性检验,满足正态性则采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不满足正态性则采用中位数(四分位数间距)进行统计描述,采用非参数检验进行组间比较。计数资料以例或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后肝功能水平比较 治疗前2组患者ALT、AST、AKP、GGT水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗前后组内及治疗后组间比较结果见表1。

3.3.2 2组患者治疗前后血脂水平比较 治疗前2组患者TC、TG、LDL、ApoA1、ApoB、ApoE水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗前后组内及治疗后组间比较结果见表2。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后ALT、AST、AKP、GGT水平比较($\bar{x} \pm s$) 单位:U/L

组别	例数	时间	ALT	AST	AKP	GGT
治疗组	68	治疗前	108.22±84.22	52.91±36.33	78.38±21.58	76.68±63.17
		治疗后	44.75±39.53 ^{###}	35.67±18.64 ^{**}	74.63±20.33 ^{**}	52.08±59.50 ^{**}
对照组	38	治疗前	107.34±69.17	49.29±21.89	83.58±19.52	96.26±73.03
		治疗后	76.16±61.81 ^{**}	38.55±20.05 ^{**}	80.63±19.67	69.40±61.84 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,### $P<0.01$ 。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	ApoA1/(g/L)	ApoB/(g/L)	ApoE/(mg/dL)
治疗组 (n=68)	治疗前	5.04±0.91	2.39±2.07	3.50±0.95	1.31±0.22	1.02±0.26	5.40±2.13
	治疗后	4.70±0.91 ^{**}	1.57±0.77 ^{##}	3.27±0.91 ^{**}	1.27±0.39	0.95±0.23 ^{**}	4.29±1.48 ^{**}
对照组 (n=38)	治疗前	5.00±0.89	2.64±1.94	3.43±0.71	1.37±0.25	1.00±0.23	5.03±1.80
	治疗后	4.72±0.84 ^{**}	1.98±0.96 ^{**}	3.14±0.76 [*]	1.32±0.20 [*]	0.89±0.16 ^{**}	4.50±1.33 ^{**}

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,## $P<0.05$ 。

3.3.3 2组患者治疗前后肝脏MRI-PDFF值比较 治疗前2组患者肝脏MRI-PDFF值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者肝脏MRI-PDFF值均较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。详见表3。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后肝脏MRI-PDFF值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MRI-PDFF/%
治疗组	68	治疗前	22.95±9.27
		治疗后	13.92±7.61** [#]
对照组	38	治疗前	22.38±8.34
		治疗后	17.42±7.93**

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

4 讨论

NAFLD病理机制复杂且尚未被完全认识,目前比较被认可的是脂肪酸代谢通路。脂肪组织中甘油三酯脂解成游离脂肪酸,游离脂肪酸通过血液输送到肝脏,肝细胞中脂肪酸通过线粒体 β -氧化和再酯化两条途径形成甘油三酯。肝内的甘油三酯可以作为极低密度脂蛋白输出到血液中或储存在脂滴中。当脂肪酸供应过量,超出了肝脏的处理能力,会导致脂毒性物质的形成,出现内质网应激、氧化应激和炎症小体激活,从而导致肝细胞损伤、炎症、星状细胞活化和过量细胞外基质的积累,最终出现NAFLD不同阶段的临床表现。目前正在探索的NAFLD治疗方案具有广泛的目标:微生物组和肠道通透性的改变、氧化应激、胰岛素抵抗、细胞凋亡、脂毒性、炎症、胆汁酸代谢和纤维化等^[10]。尽管临床试验数量有限,但清楚的是,NAFLD相关组织学的改善可以通过药理学实现,但鉴于该病发病机制涉及的多种途径,联合或者个体化方案也在进一步研究中。本研究对照组选取的多烯磷脂酰胆碱胶囊是治疗NAFLD的指南推荐药物,能增加肝细胞跨膜转运系统活性,进而减少自由基的产生,促进肝细胞膜修复和肝组织再生^[11]。

中医学将NAFLD归于“肝癖”“胁痛”“痰浊”等范畴,认为其发生主要与肝胆、脾胃等脏腑功能失调密切相关,主要病机为肝失条达、气机郁滞和脾失健运、痰浊内生。随着病情进展,血瘀、湿热、痰浊等病理因素进一步郁结肝胆,相互搏结,终致气血瘀滞,停滞脉络,痰瘀互结,日久则脾肾亏损,虚实交杂,迁延难治。NAFLD总体病机可归纳为肝脾失调,治当以健脾疏肝为总则,故本研究选取肝郁脾虚证型为主要研究对象。课题组临证发现,脾虚日久则湿浊内生,湿郁化热,故肝郁脾虚证型多夹杂湿热病机,

治法上应兼顾清热利湿。“九味清脂膏”为南京中医药大学附属医院感染科临床经验方,以健脾疏肝为治疗原则,辅以清热利湿。方中茯苓、生薏苡仁甘淡,功主健脾祛湿,二药共为君药;垂盆草甘凉专清肝经湿热,黄连苦寒善清中焦湿热,蚕砂甘温可燥湿和胃,三药共为臣药,使湿热得去、脾运得健、肝气得疏;炒白芍苦酸以柔肝缓中,生山楂酸甘能健脾活血,醋五味子酸咸入肝而补肾、甘入中宫而益脾胃,三药共为佐药,可佐制药性,防苦寒直折;泽兰苦辛入肝脾经,能调养肝脾,引药达于病所,为使药。综合全方以健脾疏肝为主,专为NAFLD肝郁脾虚病机而设。

此外,现代药理研究表明,五味子甲素可有效减轻小鼠的肝损伤和炎症程度,其可能是通过调节NLRP3/NF- κ B和TGF- β /Smad3信号通路从而发挥抑制肝纤维化的作用^[12];茯苓能够通过TLR4/TRAFF6/NF- κ B信号通路来发挥抗氧化、抗凋亡作用^[13];垂盆草总黄酮能显著改善大鼠肝纤维化程度,其作用机制可能与干预肝纤维化Smads通路,从而抑制肝星型细胞(HSC)的活化有关^[14]。山楂酸可通过抗炎及抑制氧化应激来减轻高脂饮食诱导的NAFLD模型小鼠的肝组织病变程度^[15];叶先文等^[16]发现芍药苷可减轻NAFLD大鼠肝脏脂肪变性、气球样变,其机制可能是通过提高肝脏内AMPK磷酸化水平,降低脂肪酸合成酶(FAS)mRNA表达,改善胰岛素抵抗,减少肝脏脂质沉积。推测本方的有效成分可能通过上述药理机制发挥治疗NAFLD的作用。

ALT存在于肝细胞胞质中,AST存在于肝细胞线粒体中,AKP和GGT存在于肝细胞与胆管系统细胞中,生理状态下上述指标在血清中含量较低,当肝细胞或胆管细胞受到损伤时,ALT、AST、AKP、GGT从相应的细胞中释放,从而在血清中的含量增加。本研究结果提示,九味清脂膏能明显降低NAFLD患者血清ALT、AST、AKP、GGT水平,其中ALT作为反映肝细胞损害敏感性较高的指标,九味清脂膏对其改善作用要明显高于多烯磷脂酰胆碱,提示九味清脂膏在改善肝脏炎症状态方面可能优于多烯磷脂酰胆碱。

本研究结果表明,九味清脂膏能明显降低NAFLD患者TC、TG、LDL、ApoB、ApoE水平,对TG的改善明显优于多烯磷脂酰胆碱。ApoE常与动脉粥样硬化相关性心脑血管疾病密切相关^[17],本研究初步揭示了九味清脂膏对ApoE的调节作用,但由于基因的多态性,未来需结合基因分型做进一步分析。ApoB是LDL的主要组成成分,辅助运载胆固醇进入

外周,其活性的下调有助于维持肝细胞的氧化-抗氧化稳态。根据本研究结果,我们推测九味清脂膏可能通过多种机制调控及改善NAFLD患者的脂质代谢,但具体的途径和环节还需进一步研究。

MRI-PDFF值可用于NAFLD的量化诊断,敏感性较高,可以检测到5%的肝脏脂肪变性,且其结果与肝脏组织学脂肪变性程度有较好的一致性^[18-19]。笔者团队前期研究发现,MRI-PDFF与ALT、AST呈中度正相关,与肝脏炎症水平有更好的一致性^[20],因此本研究用无创的MRI-PDFF来定量评估肝脏的脂肪分数。研究结果提示,经九味清脂膏治疗后,NAFLD患者肝脏MRI-PDFF值得到了明显的改善,且其改善作用明显优于多烯磷脂酰胆碱。NAFLD治疗的最终目标为减少肝脏内的脂肪沉积,而九味清脂膏在减轻肝脏脂质沉积方面表现出了一定的优势。

综上,九味清脂膏能够改善NAFLD患者的肝功能水平,降低血脂水平,减少肝脏的脂肪沉积,多方面促进NAFLD患者的恢复,且在降低ALT、TG水平及减少肝脏MRI-PDFF值方面作用优于多烯磷脂酰胆碱,值得进一步研究和推广。不足的是,本研究纳入样本量尚少,对该药的作用机制也未深入探讨,下一步本研究团队将扩大临床样本量,并从基础和临床两方面深入探讨九味清脂膏改善NAFLD患者肝脏炎症、脂质代谢等多方面作用机制。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分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 更新版)[J].中华肝病杂志,2018,26(3):195.
- [2] WANG Y Y, LIN Z Q, WAN H, et al. Glucagon is associated with NAFLD inflammatory progression in type 2 diabetes, not with NAFLD fibrotic progression[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33 (1S Suppl 1): e818.
- [3] SHARPTON S R, SCHNABL B, KNIGHT R, et al. Current concepts, opportunities, and challenges of gut microbiome-based personalized medicine in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell Metab, 2021, 33 (1): 21.
- [4] ARAB J P, ARRESE M, TRAUNER M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 321.
- [5] KAKLEAS K, CHRISTODOULI F, KARAVANAKI K. Nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, and sweeteners: a literature review[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2020, 15 (2): 83.
- [6] 崔宇胜, 纪云西. 中西医治疗非酒精性脂肪性肝炎的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31 (1): 93.
- [7] 罗冬梅, 陶艳艳, 刘成海. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制和
- 治疗研究进展[J]. 肝脏, 2020, 25 (9): 1013.
- [8] 郭海燕, 杨皓然, 崔桂婷, 等. 健脾清热化湿法治疗非酒精性脂肪性肝病患者的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16 (8): 1525.
- [9] 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.
- [10] SHEKA A C, ADEYI O, THOMPSON J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review[J]. JAMA, 2020, 323 (12): 1175.
- [11] GAFAR F, ARIFIN H, JURNALIS Y D, et al. Antituberculosis drug-induced liver injury in children: incidence and risk factors during the two-month intensive phase of therapy[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38 (1): 50.
- [12] 王肖辉, 周霖, 杜秋争, 等. 五味子甲素对四氯化碳诱导小鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31 (22): 2725.
- [13] 田卉, 茯苓多糖通过TLR4/TRAFF6/NF- κ B信号传导通路发挥免疫调节作用机制的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [14] 林远灿, 骆海莺, 刘慧芳, 等. 垂盆草总黄酮调控Smads通路抑制肝星状细胞活化的抗肝纤维化机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (3): 631.
- [15] 何峰, 张雪莲, 温祥臣. 山楂酸对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型小鼠炎症反应及氧化应激的影响[J]. 中国药房, 2019, 30 (7): 901.
- [16] 叶先文, 夏澜婷, 任洪民, 等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51 (7): 1951.
- [17] 黄柳, 戴昕好, 田雪, 等. ApoE基因型与颈动脉粥样硬化及脑梗死的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19 (8): 1287.
- [18] GU J L, LIU S S, DU S X, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2019, 29 (7): 3564.
- [19] CHEN G, JIANG J P, WANG X Q, et al. Evaluation of hepatic steatosis before liver transplantation in ex vivo by volumetric quantitative PDFF-MRI[J]. Magn Reson Med, 2021, 85 (5): 2805.
- [20] 陆玮婷, 史会连, 陈沁磊, 等. 代谢相关脂肪性肝病患者MRI-PDFF分布特点[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2021, 15 (7): 503.

第一作者: 陆玮婷(1982—), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合防治非酒精性脂肪性肝病以及其他各种类型肝病。

通讯作者: 乔飞, 医学硕士, 主任医师。
qiaofeidata@aliyun.com

修回日期: 2022-04-15

编辑: 吴宁 张硕秋