

参葛颗粒对脾虚痰浊证老年性非酒精性脂肪性肝炎患者的临床疗效

蔡 峥¹, 麦静恬^{1,2*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 上海市浦东新区中医医院, 上海 201299)

摘要: **目的** 考察参葛颗粒对脾虚痰浊证老年性非酒精性脂肪性肝炎患者的临床疗效。**方法** 96例患者随机分为对照组和治疗组, 每组48例, 对照组给予安慰剂颗粒, 治疗组给予参葛颗粒, 疗程24周。然后, 观察2组BMI、腰臀比、肝脏超声疗效、中医证候评分和疗效、透明质酸、层粘连蛋白变化。**结果** 与对照组比较, 治疗组治疗后BMI、腰臀比、中医证候评分显著降低 ($P < 0.05$), 肝脏超声、中医证候疗效显著提高 ($P < 0.05$), 透明质酸、层粘连蛋白水平显著下降 ($P < 0.01$)。**结论** 参葛颗粒对脾虚痰浊证老年性非酒精性脂肪性肝炎患者的临床疗效良好, 可有效改善肝脏纤维化病变。

关键词: 参葛颗粒; 老年性非酒精性脂肪性肝炎; 脾虚痰浊证

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)09-1935-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.09.008

Clinical effects of Shenge Granules on senile non-alcoholic steatohepatitis due to Spleen Deficiency and Phlegm Turbidity

CAI Zheng¹, MAI Jing-yin^{1,2*}

(1 Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Pudong New Area Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201299, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the clinical effects of Shenge Granules on senile non-alcoholic steatohepatitis due to Spleen Deficiency and Phlegm Turbidity. **METHODS** Ninety-six patients randomly assigned to control group and treatment group, 48 cases in each group, underwent a 24-week regimen of placebo granules and a 24-week intervention of Shenge Granules, respectively. And subsequently changes in BMI, waist-hip ratio, liver ultrasound efficacy, TCM symptom score and efficacy, hyaluronic acid and laminin in both groups were assessed. **RESULTS** The treatment group demonstrated significantly lower BMI, waist-hip ratio and TCM symptom score ($P < 0.05$), remarkable improvement in liver ultrasound performance and TCM symptom efficacy assessment, and obviously less hyaluronic acid and lower laminin levels ($P < 0.01$) after the treatment when compared with the control group. **CONCLUSION** Shenge Granules are clinically effective to senile non-alcoholic steatohepatitis due to Spleen Deficiency and Phlegm Turbidity in terms of improving liver fibrotic lesions

KEY WORDS: Shenge Granules; senile non-alcoholic steatohepatitis; Spleen Deficiency and Phlegm Turbidity Pattern

非酒精性脂肪肝为代谢综合症在肝脏的表现, 是全世界最常见的慢性肝病, 给人们健康带来了巨大威胁, 其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非

酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化, 后者可进展为肝衰竭或肝癌^[1-2]。随着我国人民生活水平提高、老龄化不断加剧, 体力活动下降, 脂肪消耗减少,

收稿日期: 2018-03-23

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研项目 (201540181)

作者简介: 蔡 峥 (1971—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗老年病。Tel: (021) 53821650, E-mail: caizheng201166@163.com

* 通信作者: 麦静恬 (1979—), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗老年病。Tel: (021) 58989669, E-mail: maijingyin@126.com

过量脂肪蓄积在肝细胞中，导致非酒精性脂肪性肝炎发病率逐年增加^[3]。由于年龄是该疾病的独立危险因素，也是患者肝纤维化水平的独立预测因子^[4]。故对其危害性要高度重视。本实验在前期研究的基础上，考察参葛颗粒对脾虚痰浊证老年性非酒精性脂肪性肝炎患者的临床疗效，为进一步开发应用该方提供依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源 选取2015年5月—2016年12月于上海中医药大学附属曙光医院门诊及住院患者共96例，年龄≥60岁，男女不限。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 所有患者均符合中华医学会脂肪肝和酒精性肝病学会2010版《非酒精性脂肪肝诊疗指南》^[5]制定标准。中医脾虚痰浊证候诊断标准参考《中医消化病诊疗指南》及《中医内科学》，主证为眩晕、头重、胸闷气短、心悸、乏力、肢麻沉重，次证为腹胀、纳呆、恶心欲吐、口粘，舌脉为舌淡胖、苔白腻，脉弦滑。

1.2.2 排除标准 ①病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝损伤、肝癌；②肝酶指标大于正常者上限2.5倍；③糖尿病、甲状腺功能异常；④严重消化道原发病，难以完成全程服药；⑤2周内服用过治疗本病的其他药物。

1.2.3 分组 采用SPSS 20.0软件产生96个随机码，按患者就诊时间顺序随机分为治疗组和对照组，每组48例。实验期间，因失访或未按研究方案用药，治疗组脱落9例，对照组脱落7例，最终完成80例。治疗组中男性23例，女性16例，平

均年龄(65.3 ± 3.2)岁；对照组中男性26例，女性15例，平均年龄(66.4 ± 5.0)岁，2组患者年龄、性别构成比均无显著性差异(P > 0.05)，具有可比性。研究经医院伦理委员会批准，入选者知情同意，并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 2组患者均接受运动和饮食调整方案，并积极控制原发病。在此基础上，治疗组给予参葛颗粒(组方丹参15g、葛根15g、片姜黄15g、白术15g、垂盆草30g、女贞子15g)，每日3次，每次1袋，餐后服用；对照组给予安慰剂颗粒(由1/10剂量的参葛颗粒、苦味剂和赋形剂组成)，每日3次，每次1袋，餐后服用，药物均委托江阴天江药业有限公司制成免煎颗粒，两者外包装、颗粒外观、剂量一致，疗程均为24周。

1.4 观察指标

1.4.1 BMI和腰臀比 治疗前后测量患者身高、体质量、腰围和臀围，计算BMI和腰臀比，公式分别为BMI = 体质量/身高²、腰臀比 = 腰围/臀围。

1.4.2 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则》试行的诊断标准及症状分级量化表制订^[6]，临床症状严重程度以0~3分计，0分为无症状；1分为轻度，稍加注意感到有症状；2分为中度，自觉有症状但不影响工作；3分为重度，明显影响工作和生活，具体见表1。然后，采用尼莫地平法进行评分，公式为(治疗前评分 - 治疗后评分)/治疗前评分 × 100%，显效，治疗后症状评分下降 ≥ 75%，有效，治疗后症状评分下降 ≥ 50%，但 < 75%；无效，治疗后症状评分 < 50%。

表1 中医证候评分

Tab.1 TCM symptom scores

症状	无(0分)	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
眩晕	无眩晕	轻微眩晕,可自行缓解	眩晕明显,但持续时间短	眩晕经常发生,且持续时间长
胸闷气短	无胸闷气短	轻微胸闷气短	胸闷气短明显,持续时间短	胸闷气短经常发生,持续时间长
头重	无头重	稍觉头沉	头重如裹	头重如盖帽觉紧
心悸	无心悸	偶有发生,不适感轻微	发生频率高,持续时间长	经常发生,不适感明显,甚至影响生活
乏力	无乏力	轻度乏力,可进行日常活动	全身乏力,勉强坚持日常活动	全身无力,难以进行日常生活
肢麻沉重	无肢麻沉重	肢体麻木轻微,时觉肢体沉重	肢体麻木时轻时重,走路肢体困重	肢体麻木较显著,休息自觉肢体困重
腹胀	无腹胀	偶尔有腹胀感	有时有腹胀感	腹胀感持续存在
纳呆	无纳呆	食量减少1/3以下	食量减少1/3以上,不足1/2	食量减少1/2以上
恶心欲吐	无恶心欲吐	偶有恶心,无呕吐	常感恶心,无呕吐	常感恶心,伴呕吐

1.4.3 肝脏超声显像 治疗前后，以肝脏B超结果判断临床疗效。判断标准为显效，肝脏影像学恢复正常；有效，肝脏影像学脂肪肝程度较治疗前下降1个等级或以上；无效，未达到有效标

准者。
1.4.4 透明质酸、层黏连蛋白 治疗前后，空腹抽血分离血清，低温保存统一检测。

1.5 安全性指标 生命体征(体温、脉率、呼

吸、血压);血、尿、粪常规;肝肾功能;心电图,治疗前、治疗24周后分别检查1次,在患者日记卡上随时记录所发生的不良事件。

1.6 统计学分析 通过SPSS 20.0软件进行处理,计量资料采用 t 检验、配对 t 检验,计数资料采用卡方检验、Fisher精确检验,等级资料采用Ridit

表2 2组BMI、腰臀比比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of BMIs and waist-hip ratios between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	BMI		腰臀比	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	39	25.52 ± 2.41	23.31 ± 1.94 ^{Δ*}	0.94 ± 0.10	0.80 ± 0.07 ^{Δ*}
对照组	41	25.44 ± 2.62	24.71 ± 2.16	0.91 ± 0.09	0.90 ± 0.09

注:与治疗前比较,^Δ $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 中医症候评分 治疗组治疗后腹胀、乏力、纳差、恶心、呕吐等症状均较治疗前明显改善,中医症候评分显著降低($P < 0.05$),与对照组比较亦然($P < 0.05$)。具体见表3。

表3 2组中医症候评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of TCM symptom scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	治疗前/分	治疗后/分
治疗组	39	16.73 ± 3.57	6.84 ± 2.78 ^{Δ*}
对照组	41	15.48 ± 2.19	9.37 ± 2.31 ^Δ

注:与治疗前比较,^Δ $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 中医症候疗效 治疗组治疗后显效21例,有效12例,无效6例;对照组治疗后显效19例,有效12例,无效10例,治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。具体见表4。

2.4 肝脏超声疗效 治疗组治疗后显效9例,有效24例,无效6例;对照组治疗后显效3例,有效19例,无效19例,治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。具体见表5。

表6 2组透明质酸、层粘连蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of levels of hyaluronic acid and laminin between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	透明质酸		层粘连蛋白	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	39	167.95 ± 61.43	104.16 ± 27.83 ^{ΔΔ*}	97.52 ± 41.86	62.30 ± 28.74 ^{ΔΔ*}
对照组	41	168.30 ± 58.79	159.87 ± 34.26	94.92 ± 48.85	87.41 ± 37.52

注:与治疗前比较,^{ΔΔ} $P < 0.01$;与对照组比较,* $P < 0.05$

2.6 不良反应 治疗后复查肝肾功能、心电图、血糖、血常规、尿常规等指标,2组均无临床意义上的明显异常。在治疗过程中,2组各有1名患者出现胃痛,但历时较短,程度较轻,均未影响继续治疗,不良反应发生率无显著性差异($P > 0.05$)。

3 讨论

由于人口老龄化和肥胖患病率增加,非酒精性

脂肪肝的全球流行率和影响也逐年上升^[7]。同时,该疾病作为代谢综合症的组分,可显著增加动脉粥样硬化、心脑血管疾病的死亡率,以及2型糖尿病的发病率,进一步发展可导致肝纤维化、肝硬化,直接影响老年人生活质量^[8-9],目前,现代医学对非酒精性脂肪肝的治疗尚无针对性特效药物,随着中医理论及临床研究的不断深入,发现

2 结果

2.1 BMI和腰臀比 与对照组比较,治疗组治疗后BMI和腰臀比均显著降低($P < 0.05$),与治疗前比较亦然($P < 0.05$)。具体见表2。

表4 2组中医症候疗效比较

Tab. 4 Comparison of TCM symptom efficacy between the two groups

组别	例数/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	39	21	12	6	84.62*
对照组	41	19	12	10	75.61

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。总有效率 = [(显效数 + 有效数)/总例数] × 100%

表5 2组肝脏超声疗效比较

Tab. 5 Comparison of liver ultrasound efficacy between the two groups

组别	例数/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	39	9	24	6	84.62*
对照组	41	3	19	19	53.66

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。总有效率 = [(显效数 + 有效数)/总例数] × 100%

2.5 透明质酸、层粘连蛋白 与治疗前比较,治疗组治疗后透明质酸、层粘连蛋白水平显著下降($P < 0.01$),而对照组两者水平无显著变化($P > 0.05$),同时治疗组两者水平显著低于对照组($P < 0.05$)。具体见表6。

脂肪性脂肪肝的全球流行率和影响也逐年上升^[7]。同时,该疾病作为代谢综合症的组分,可显著增加动脉粥样硬化、心脑血管疾病的死亡率,以及2型糖尿病的发病率,进一步发展可致肝纤维化、肝硬化,直接影响老年人生活质量^[8-9],目前,现代医学对非酒精性脂肪肝的治疗尚无针对性特效药物,随着中医理论及临床研究的不断深入,发现

中医药治疗该疾病具有一定优势^[10]。

非酒精性脂肪性肝炎根据其发病原因及临床表现,可归结为中医“肝癖”“肥气”“积聚”“胁痛”“痰浊”“血瘀”等范畴。中医认为,老年人久坐少动、运动不足,加之年老脾胃功能渐减、正气日虚,又喜食肥甘厚味,肥甘油膩入胃肠,中阳不运,脂质浸淫脉道,血脉不利,气血瘀滞,肝主藏血,尤易受之,痰脂气瘀互结,贮于肝脏,发为肝癖。《医学入门》云:“善食厚味者生痰”;清代著名医家王孟英在《湿热经纬》中记载:“过逸则脾滞,脾气困滞而少健运,则饮停湿聚矣”,久则肝脾肾三脏俱损,故老年脂肪肝大多具有本虚标实、虚实夹杂的证候特点。

参葛方是上海中医药大学附属曙光医院肝病科高月求教授治疗此疾病的经验方,方中丹参活血祛瘀,通经止痛,凉血消痈,能有效促进肝细胞再生和肝脂肪代谢,抑制肝脏纤维化,降低血脂^[11],并抑制缺血再灌注引起的大鼠血清谷丙转氨酶及脂质过氧化物的升高^[12];葛根清热生津,泻火排浊,能降低大鼠肝毒性及肝内胆胆汁淤积,改善肝功能,其提取物能明显改善脂质代谢^[13];片姜黄活血行气,能降低血浆和肝脏中TG、TC含有量,抑制脂肪肝发展,还有明显的降糖作用^[14];白术益气健脾,利水燥湿,其水提物能明显减轻高脂动物体质量、血清甘油三酯水平,抑制脂肪形成^[15];垂盆草利湿退黄,清热解毒,能修复、保护损伤肝细胞并促进其再生,还可降酶退黄^[16];女贞子补肾滋阴,养肝明目,具有护肝、抗氧化、抗炎、降糖、降脂、调节免疫、抗病毒等多种药理作用^[17],全方肝脾肾同治,标本兼顾,共奏健脾祛痰、化湿活血之功效。

课题组前期发现,参葛方能明显降低大鼠血清学指标,并能减轻肝脏脂肪沉积和肝脂肪变性^[18];不仅能明显改善非酒精性脂肪性肝炎患者临床症状,还可明显降低血清ALT、AST、GGT、TCh水平,改善影像学指标^[19]。本实验将参葛方剂型改为颗粒剂以便于患者服用,发现参葛颗粒可降低患者BMI、腰臀比,以及透明质酸、层粘连蛋白水平,改善腹胀、乏力、纳差、恶心等症状,有效缓解肝脏纤维化病变,疗效显著优于对照组,而且安全性良好,为中医药治疗该疾病提供了依据。

参考文献:

[1] He W X, Xu Y J, Zhang C L, et al. Hepatoprotective effect of *Calculus Bovis Sativus* on nonalcoholic fatty liver disease in mice

by inhibiting oxidative stress and apoptosis of hepatocytes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3449-3460.

[2] Cheng Y, Mai J Y, Hou T L, et al. MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(1): 57-63.

[3] 胡玲,李宇.中老年体检人群非酒精性脂肪肝患病率调查及与代谢相关因素的相关性[J].实用医学杂志,2017,33(4):632-635.

[4] 常彬霞,霍丹丹,孙颖,等.233例不同年龄组非酒精性脂肪性肝病临床特点[J].传染病信息,2013,26(5):292-295.

[5] 中华医学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪肝诊疗指南(2010年1月修订)[J].胃肠病学,2010,15(11):676-680.

[6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:85-89.

[7] Koehler E M, Schouten J N, Hansen B E, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6):1305-1311.

[8] 刘瑛,许森,朱世明.老年人脂肪肝及相关危险因素分析[J].中国现代医生,2016,54(32):30-32.

[9] Farrell G C, Larter C Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1): S99-S112.

[10] 成扬,龚亚华,张银华,等.健脾理气化湿方配伍颗粒治疗脾虚湿热型非酒精性脂肪性肝炎患者疗效及对FFA, HOMA-IR, APRI的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(17):200-204.

[11] 张乙川.对丹参化学成分及临床药理的研究进展[J].中国医药指南,2015,13(11):214-215.

[12] 刘长松,张贵君,张智圆.丹参主要化学成分及药理作用研究概况[C]//第三届中国中药商品学术年会暨首届中药葛根国际产业发展研讨会论文集.北京:中国商品学会,2012:193-195.

[13] 陈兴文.葛根的药理作用研究论述[J].内蒙古中医药,2014,33(27):93.

[14] 杨柳,岳显可,凌珏,等.片姜黄本草考辨及现代研究进展[J].亚太传统医药,2017,13(18):42-44.

[15] 凌宗全.白术化学成分及药理作用研究进展[J].内蒙古中医药,2013,32(15):105-106.

[16] 董亚男,陈逸云,张富永,等.垂盆草的现代实验和临床研究综述[J].云南中医学院学报,2014,37(1):93-96.

[17] 魏祥燕,王国娟,王桦影,等.女贞子药理作用研究进展[J].上海中医药杂志,2017,51(8):106-108.

[18] 麦静怡,高月求,蔡峥,等.参葛颗粒对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肠道黏膜屏障损伤和紧密连接蛋白Occludin表达的影响[J].中西医结合肝病杂志,2016,26(4):228-230,后插1.

[19] 陈亨平,姚君,陈招娣,等.参葛颗粒配合饮食及运动疗法干预非酒精性脂肪性肝炎的临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2009,19(5):273-275.