

胆宁片联合托尼萘酸治疗非酒精性脂肪肝的临床研究

王玉静, 歧红阳

新乡市中心医院 消化内科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨胆宁片联合托尼萘酸片治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 7 月—2018 年 1 月新乡市中心医院收治的 102 例非酒精性脂肪肝患者为研究对象, 根据随机区组设计法将患者分为对照组 (51 例) 和治疗组 (51 例)。对照组患者于饭前 30 min 口服托尼萘酸片, 2 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服胆宁片, 5 片/次, 3 次/d。两组均连续治疗 3 个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的体质指数 (BMI)、肝功能、血脂、肝脏 CT 检查结果和血清指标。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 98.0%, 显著高于对照组的 82.4%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 BMI、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、三酰甘油 (TG) 和总胆固醇 (TC) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 BMI、ALT、AST、TG 和 TC 水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的脂肪肝轻重程度分布、肝/脾 CT 值均显著改善, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组脂肪肝轻重程度分布、肝/脾 CT 值显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组超氧化物歧化酶 (SOD) 显著升高, 丙二醛 (MDA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 SOD 显著高于对照组, MDA、TNF- α 均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 胆宁片联合托尼萘酸片治疗非酒精性脂肪肝的疗效显著, 可有效降低患者脂肪肝程度, 改善肝功能, 具有一定临床应用价值。

关键词: 胆宁片; 托尼萘酸片; 非酒精性脂肪肝; 体质指数; 肝功能; 三酰甘油; 总胆固醇

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)01-0088-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.020

Clinical study on Danning Tablets combined with tolynicate and naphthylacetic acid in treatment of non-alcoholic fatty liver

WANG Yu-jing, QI Hong-yang

Department of Gastroenterology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Danning Tablets combined with Tolynicate and Naphthylacetic Acid Tablets in treatment of non-alcoholic fatty liver. **Methods** Patients (102 cases) with non-alcoholic fatty liver in Xinxiang Central Hospital from July 2016 to January 2018 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Tolynicate and Naphthylacetic Acid Tablets 30 min before meals, 2 tablets/ time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Danning Tablets on the basis of the control group, 5 tablets/ time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the BMI, liver function, blood lipid, liver CT findings, and serum indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 98.0%, which was significantly lower than 82.4% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the BMI, ALT, AST, TG, and TC levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, BMI, ALT, AST, TG, and TC levels in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the distribution of the severity of fatty liver and the CT value of liver/spleen in the two groups were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the distribution of the severity of fatty liver and the CT value of liver/spleen in the treatment group were significantly better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SOD levels was significantly increased in two groups,

收稿日期: 2018-04-04

作者简介: 王玉静 (1985—), 女, 河南新乡人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为重肝肝病。E-mail: wangyujing187yj@qq.com

but MDA and TNF- α levels were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, SOD levels in the treatment group were higher than those in the control group, but MDA and TNF- α levels were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Danning Tablets combined with Tolynicinate and Naphthylacetic Acid Tablets has clinical curative effect in treatment of non-alcoholic fatty liver, can effectively reduce the degree of fatty liver, and improve liver function, which has a certain clinical application value.

Key words: Danning Tablets; Tolynicinate and Naphthylacetic Acid Tablets; non-alcoholic fatty liver; liver function; TG; TC

非酒精性脂肪肝是一种以肝实质脂肪性病变和脂肪蓄积的肝病综合征,患者无过量饮酒史。其病理特征是弥漫性肝细胞大泡性脂肪病变,早期仅为单纯性脂肪肝,后期逐渐发展为脂肪性肝炎、肝硬化。其发病主要与脂质代谢紊乱、“二次打击”学说、氧化应激、脂质过氧化等有关^[1]。胆宁片可显著改善酒精性肝病的肝功能指标和血脂水平,降低脂肪肝程度,疗效明显^[2]。托尼萘酸可有效改善酒精性肝病患者的临床症状,使肝功能和血脂水平明显好转,脂肪肝改善显著^[3]。为了探讨胆宁片联合托尼萘酸片治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效和对肝功能的影响,本研究选取新乡市中心医院门诊收治的 102 例非酒精性脂肪肝患者进行了研究。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月—2018 年 1 月新乡市中心医院门诊收治的 102 例非酒精性脂肪肝患者作为研究对象,其中男 55 例,女 47 例;年龄 26~66 岁,平均年龄(44.0 ± 3.3)岁;病程 1~10 年,平均病程(6.31 ± 0.49)年。本研究经过医院伦理委员会批准。

纳入标准:所有患者均符合非酒精性脂肪性肝病诊断标准^[4];近 1 个月内未接受过降脂、护肝治疗;患者均签订知情同意书。

排除标准:病毒性、药物性、酒精性、自身免疫性肝炎者;感染性疾病者;严重心肝肾等功能不全者;对研究药物过敏者;妊娠、哺乳期妇女;精神疾病患者。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组(51 例)和治疗组(51 例)。对照组男 28 例,女 23 例;年龄 26~66 岁,平均年龄(44.2 ± 3.5)岁;病程 2~9 年,平均病程(6.37 ± 0.52)年。治疗组男 27 例,女 24 例;年龄 27~65 岁,平均年龄(43.8 ± 3.2)岁;病程 1~10 年,平均病程(6.26 ± 0.46)年。两组患者一般资料经过统计学分析无显著意义,具有可比性。

两组患者均进行基础治疗,包括控制血糖、饮

食指导、适量运动、严禁烟酒等。对照组患者于饭前 30 min 口服托尼萘酸片(昆山龙灯瑞迪制药有限公司分装,规格 α , 4-二甲基苯甲醇烟酸酯 37.5 mg 和 α -萘乙酸 75 mg,产品批号 R159406、R163517),2 片/次,3 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服胆宁片(上海和黄药业有限公司生产,规格 0.36 g/片,产品批号 150413、160526),5 片/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 临床疗效判定标准^[5]

治愈:实验室指标如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、三酰甘油(TG)、血糖均恢复正常,B 超或 CT 肝脏图像正常,肝脏蓄积脂肪量 $<5\%$;显效:实验室指标如 ALT、AST、ALP、GGT、TG、血糖均明显下降,不超过其正常值的 2 倍,B 超或 CT 肝脏图像较原来恢复 2 个等级,肝脏蓄积脂肪量在 $5\% \sim 10\%$;有效:实验室指标如 ALT、AST、ALP、GGT、TG、血糖均经治疗有所下降,但未降至其正常值的 2 倍以下,B 超或 CT 肝脏图像较原来恢复 1 个等级,肝脏蓄积脂肪量 $>10\%$;无效:未达到以上治疗标准者。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 体质量指数 治疗前后,测量患者体质量和身高,计算体质量指数(BMI)。

$BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2$

1.4.2 肝功能、血脂水平 治疗前后清晨采集患者空腹静脉血 4 mL,3 000 r/min,离心 15 min,分离获得血清,置于一 80 $^{\circ}\text{C}$ 保存待检。采用赖氏比色法检测 ALT,采用单试剂法检测 AST,试剂盒均购自上海源叶生物科技有限公司。采用酶法测定 TG、总胆固醇(TC),试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,使用日立 7600-120 全自动生化分析仪。

1.4.3 脂肪肝轻重程度的改善情况和肝/脾 CT 比值^[6] CT 诊断依据为肝脏密度普遍低于脾脏或肝/脾 CT 比值 ≤ 1 。肝脏密度降低,CT 值稍低于脾脏,肝/脾 CT 比值 ≤ 1.0 者为轻度;肝/脾 CT 比值 ≤ 0.7 ,

肝内血管显示不清者为中度；肝脏密度显著降低甚至呈负值，肝/脾 CT 比值 ≤ 0.5 ，肝内血管清晰可见者为重度。

1.4.4 血清生化指标 治疗前后采集患者血清，采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶（SOD），采用硫代巴比妥酸比色分析法检测丙二醛（MDA），试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。采用化学发光免疫分析法检测肿瘤坏死因子- α （TNF- α ），试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.5 不良反应发生情况

在治疗过程中注意观察两组患者不良反应发生情况，如恶心呕吐、皮疹、肝功能异常等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析和处理，体质量指数、肝功能、血脂、血清生化指标为计量资料，用 t 检验方法分析；治疗效果、脂肪肝轻重程度改善情况、不良反应发生率为计数资料，用 χ^2 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 10 例，显效 14 例，有效 18 例，总有效率为 82.4%；治疗组治愈 16 例，显效 15 例，有效 19 例，总有效率为 98.0%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组 BMI、肝功能和血脂比较

治疗后，两组 BMI、ALT、AST、TG 和 TC 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗后治疗组 BMI、ALT、AST、TG 和 TC 水平均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者肝脏 CT 检查结果比较

治疗后，两组的脂肪肝轻重程度分布、肝/脾 CT 值均显著改善，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗后，治疗组脂肪肝轻重程度分布、肝/脾 CT 值显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	10	14	18	9	82.4
治疗	51	16	15	19	1	98.0*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组体质量指数、肝功能和血脂比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 51$ ）

Table 2 Comparison on BMI, liver function and blood lipid between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

组别	观察时间	BMI/(kg m^{-2})	ALT/(U L^{-1})	AST/(U L^{-1})	TG/(mmol L^{-1})	TC/(mmol L^{-1})
对照	治疗前	27.63 $\pm$ 1.93	105.12 $\pm$ 11.63	73.02 $\pm$ 9.76	3.31 $\pm$ 1.19	6.09 $\pm$ 1.28
	治疗后	26.51 $\pm$ 1.38*	42.53 $\pm$ 7.48*	44.09 $\pm$ 5.72*	2.97 $\pm$ 0.86*	5.06 $\pm$ 1.13*
治疗	治疗前	27.82 $\pm$ 2.14	104.25 $\pm$ 12.46	72.45 $\pm$ 10.35	3.27 $\pm$ 1.26	6.03 $\pm$ 1.34
	治疗后	25.31 $\pm$ 1.46* Δ	31.46 $\pm$ 7.39* Δ	32.61 $\pm$ 5.37* Δ	2.14 $\pm$ 0.95* Δ	4.46 $\pm$ 1.02* Δ

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组肝脏 CT 检查结果比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 51$ ）

Table 3 Comparison on liver CT findings between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

组别	观察时间	肝脏 CT 检查结果/例				肝/脾 CT 值
		无	轻	中	重	
对照	治疗前	0	30	17	4	0.73 $\pm$ 0.17
	治疗后	6*	33*	10*	2*	0.82 $\pm$ 0.26*
治疗	治疗前	0	30	16	5	0.71 $\pm$ 0.16
	治疗后	18* Δ	20* Δ	13* Δ	0* Δ	1.02 $\pm$ 0.24* Δ

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患者血清指标比较

治疗后, 两组 SOD 显著升高, MDA、TNF- α 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学

意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 SOD 显著高于对照组, MDA、TNF- α 显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)
Table 4 Comparison on serum indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

组别	观察时间	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(μ mol·mL ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	55.03 $\pm$ 6.47	6.05 $\pm$ 1.16	5.53 $\pm$ 1.16
	治疗后	75.26 $\pm$ 8.36*	5.06 $\pm$ 1.05*	4.92 $\pm$ 1.04*
治疗	治疗前	54.82 $\pm$ 6.93	6.12 $\pm$ 1.37	5.48 $\pm$ 1.25
	治疗后	83.27 $\pm$ 9.15* [▲]	4.36 $\pm$ 0.94* [▲]	3.27 $\pm$ 0.86* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应发生率比较

治疗期间, 对照组发生胃肠道反应 2 例, 皮疹 1 例; 治疗组发生胃肠道反应 1 例。两组患者治疗结束后 3 d 内不良反应均消失, 无统计学差异。

3 讨论

随着人们生活水平的提高, 非酒精性脂肪肝发病率不断升高。该病是肝细胞在各种非酒精性刺激下, 肝脏脂质贮积, 发生脂肪变性, 随着病情进展, 逐步由单纯脂肪肝进展为脂肪性肝炎、肝硬化^[7]。目前临床对于该病无理想的治疗药物, 治疗主要以改善机体脂质代谢、维持能量代谢和氧化反应的平衡, 以延缓病情的进展。

胆宁片是一种中药制剂, 组方包括大黄、虎杖、陈皮、青皮、山楂、郁金、白茅根等, 诸药联用可疏肝利胆、清热通下, 对慢性胆道感染、胆石症、脂肪肝等多种肝胆疾病均有较好效果^[8]。胆宁片可改善脂肪肝大兔的血脂水平, 且胆宁片组兔肝脏组织 CYP7A1 mRNA 表达明显高于模型组, CYP2E1 mRNA 表达明显低于模型组 ($P < 0.05$), 提示胆宁片对兔实验性脂肪肝有一定的治疗作用^[9]。托尼萘酸是一种复方制剂, 由 α -萘乙酸和甲基苯甲醇烟酸酯组成, 其中 α -萘乙酸可促进胆汁排泌, 减轻肝脏炎症; 甲基苯甲醇烟酸酯可促进肝细胞生长和分泌生理性胆汁, 有效缓解炎症引起的胆道痉挛疼痛, 消除炎性水肿^[10]。两者联合可协同促进胆汁分泌、消炎、护肝功效。托尼萘酸可有效降低 ALT、AST 和 LDH 等肝功能指标, 稳定肝细胞膜, 促进肝细胞再生, 对肝脏缺血再灌注损伤具有较好的保护作用^[11]。本研究结果表明, 治疗组的总有效率为 98.0%, 显著高于对照组的 82.4%, ($P < 0.05$)。治

疗组 BMI、ALT、AST、TG、TC 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。说明胆宁片联合托尼萘酸可有效改善非酒精性脂肪肝患者的体质量指数、肝功能、血脂, 对肝细胞功能产生保护作用, 两药的作用机制均是促进肝脏脂质代谢和胆汁的分泌, 减少肝脏毒素的蓄积, 保护肝细胞功能, 因此联合应用的药效更强。且治疗组脂肪肝轻重程度分布、肝/脾 CT 值显著优于对照组 ($P < 0.05$), 说明肝脏脂肪病程度得到有效缓解, 肝功能好转。

非酒精性脂肪肝的发生、发展与机体的氧化应激、脂质过氧化和炎性反应密切相关^[12]。氧化应激主要通过启动膜脂质过氧化改变生物膜功能、与生物大分子共价结合、破坏酶的活性等在细胞因子(如 TNF- α 、NF- κ B)的共同作用下引起不同程度的肝损伤, 氧化应激在脂肪肝、病毒性肝炎、肝纤维化等肝病中可产生不容忽视的作用^[13]。MDA 是脂质过氧化的终产物, 对肝脏有毒性作用, 可间接反映肝脏的损伤程度^[13]。本研究结果表明, 治疗后治疗组 SOD 显著高于对照组, MDA、TNF- α 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 说明治疗组患者的氧化应激程度和炎性活动度明显减弱, 肝脏的脂肪性在好转, 肝功能逐渐恢复。

综上所述, 胆宁片联合托尼萘酸片治疗非酒精性脂肪肝的疗效显著, 可有效降低患者脂肪肝程度, 改善肝功能, 具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李 敏, 周 健, 史丽萍. 非酒精性脂肪肝发病机制研究进展 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(10): 1399-1400.
- [2] 范建高, 刘厚钰. 胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病的多中心临床试验 [J]. 国际消化病杂志, 2004, 24(2): 123-125.

- [3] 张姝娜, 崔 丽, 刘洪艳, 等. 托尼萘酸片治疗酒精性肝病的临床疗效 [J]. 实用药物与临床, 2005, 8(3): 28-30.
- [4] 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(2010年修订版) [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(6): 483-487.
- [5] 朱文玲. 内科疾病诊断与疗效标准 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 107-108.
- [6] 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断标准 [J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(2): 71-71.
- [7] 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-759.
- [8] 高 鹰, 周 颖. 胆宁片联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 464-467.
- [9] 陈 鹏, 顾 勤, 周晓波, 等. 胆宁片防治非酒精性脂肪肝的实验研究 [J]. 吉林中医药, 2014, 34(4): 399-402.
- [10] 李 康, 刘旭明. 多烯磷脂酰胆碱联合托尼萘酸治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察 [J]. 肝脏, 2013, 18(12): 825-826.
- [11] 李小刚, 王志明, 万小平, 等. 托尼萘酸对人肝脏缺血再灌注损伤保护的临床观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(6): 79-81.
- [12] 蒋兴亮, 张 均, 刘素兰, 等. 非酒精性脂肪肝患者氧化应激和抗氧化酶状态 [J]. 四川医学, 2009, 30(12): 1958-1960.
- [13] 吴 娜, 蔡光明, 何 群. 氧化应激与肝脏损伤 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(29): 3310-3315.