

三七脂肝丸联合复方蛋氨酸胆碱治疗酒精性脂肪肝的临床研究

周纪妹¹, 李 臻^{2*}

1. 郑州大学第一附属医院 综合医学部, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院 介入科, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 探讨三七脂肝丸联合复方蛋氨酸胆碱片治疗酒精性脂肪肝的临床疗效。方法 选择2018年10月—2019年12月在郑州大学第一附属医院治疗170例酒精性脂肪肝患者, 根据住院序号分成对照组(85例)和治疗组(85例)。对照组口服复方蛋氨酸胆碱片, 3片/次, 3次/d; 治疗组在对照组基础上口服三七脂肝丸, 5g/次, 3次/d。两组均治疗2个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善时间, 肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、三酰甘油(TG)和胆固醇(TC), 肝纤维化指标透明质酸(HA)、III型前胶原N端肽(PCIII)、IV型胶原(IV-C)和层粘连蛋白(LN), 血清学指标过氧化酶体增殖体激活受体 γ (PPAR γ)、瘦素(Leptin)、脂联素(APN)、转化生长因子 β (TGF- β)和白细胞介素-18(IL-18)水平。结果 经治疗, 对照组和治疗组总有效率分别为84.71%、97.65% ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组肝区不适、黄疸、痞满、腹胀症状消失时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清AST、ALT、TC、TG、HA、LN、PCIII、IV-C水平均显著下降 ($P < 0.05$), 并以治疗组最显著 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清PPAR γ 、Leptin、APN、TGF- β 、IL-18水平均明显改善 ($P < 0.05$), 并以治疗组改善最明显 ($P < 0.05$)。结论 三七脂肝丸联合复方蛋氨酸胆碱片治疗酒精性脂肪肝可有效改善患者临床症状, 促进肝功能和肝纤维化指标改善, 具有一定的临床推广应用价值。
关键词: 三七脂肝丸; 复方蛋氨酸胆碱片; 酒精性脂肪肝; 丙氨酸氨基转移酶; 透明质酸; III型前胶原N端肽; 脂联素
中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)04-0727-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.018

Clinical study on Sanqi Zhigan Pills combined with compound methionine choline tablets in treatment of alcoholic fatty liver

ZHOU Ji-mei¹, LI Zhen²

1. Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Interventional, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Sanqi Zhigan Pills combined with compound methionine choline tablets in treatment of alcoholic fatty liver. **Methods** Patients (170 cases) with alcoholic fatty liver in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from October 2018 to December 2019 were divided into control (85 cases) and treatment (85 cases) groups based on hospitalization serial numbers. Patients in the control group were *po* administered with Compound Methionine and Choline Bitartrate Tablets, 3 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Sanqi Zhigan Pills on the basis of the control group, 5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the disappearance time of clinical symptoms, the liver function indexes of AST, ALT, TC, and TG, the liver fibrosis indexes of HA, LN, PCIII and CIV, the serological indexes of PPAR γ , Leptin, TGF- β , IL-18, and APN in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rates of control group and treatment group were 84.71% and 97.65% respectively ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of liver discomfort, jaundice, puffiness and abdominal distension in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of AST, ALT, TC, TG, HA, LN, PCIII, and IV-C were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum PPAR γ , Leptin, APN, TGF- β , and IL-18 were significantly improved in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sanqi Zhigan Pills combined with compound methionine choline tablets in

收稿日期: 2020-11-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (U1904143)

作者简介: 周纪妹, 工作于郑州大学第一附属医院。E-mail: qqjmt@126.com

*通信作者: 李 臻, 男, 副主任医师, 博士, 研究方向为介入医学。

treatment of alcoholic fatty liver can effectively improve the clinical symptoms, promote the improvement of liver function and liver fibrosis indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Sanqi Zhigan Pills; Compound Methionine and Choline Bitartrate Tablets; alcoholic fatty liver; ALT; HA; PCIII; APN

酒精性脂肪肝的发病原因是由长期大量饮酒所致肝脏损害,近年来,随着人们生活压力的不断增加以及饮食结构的改变,过度饮酒人数越来越多,酒精性脂肪肝的发病率也逐渐增高,若得不到合理治疗可导致肝炎、肝纤维化,严重者可导致肝硬化、肝癌,对患者身体健康有着严重影响^[1]。复方蛋氨酸胆碱片中含有的蛋氨酸是一种人体必需氨基酸,在机体合成胆碱过程中提高甲基, B 族维生素、重酒石酸胆碱等不仅能够补充 B 族维生素,还是提高甲基的前体物质,是合成胆碱的重要成分,而胆碱通过其促进磷脂的合成以参与合成脂蛋白,肝内脂肪则以合成脂蛋白的形式运输到肝外组织加以利用或储存^[2]。三七脂肝丸具有健脾化浊、祛痰软坚的功效^[3]。因此,本研究对酒精性脂肪肝患者采用三七脂肝丸联合复方蛋氨酸胆碱片进行治疗,获得了良好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2018 年 10 月—2019 年 12 月在郑州大学第一附属医院治疗 170 例酒精性脂肪肝患者为研究对象,均符合酒精性脂肪肝诊断标准^[4]。其中男 98 例,女 72 例;年龄 32~63 岁,平均年龄 (45.37±2.47) 岁;病程 2~13 年,平均病程 (5.74±0.63) 年。

排除标准: (1) 对药物成分过敏者; (2) 肝昏迷者; (3) 近期应用过其他药物治疗者; (4) 非酒精性脂肪肝病者; (5) 妊娠及哺乳期妇女; (6) 伴有精神疾病者; (7) 伴有代谢性肝病者; (8) 肝硬化失代偿期者; (9) 重症肝炎、急性肝炎者; (10) 未取得知情同意者。

1.2 药物

复方蛋氨酸胆碱片由通化东宝药业股份有限公司生产,规格每片含 0.1 g 蛋氨酸、6 mg 烟酰胺、0.1 g 重酒石酸胆碱、3 mg 泛酸钙、2 mg 维生素 B₆、2 mg 维生素 B₁、2 mg 维生素 B₂ 等,产品批号 180712;三七脂肝丸由云南玉药生物制药有限公司生产,规格 5 g/袋,产品批号 180906。

1.3 分组及治疗方法

根据住院序号分成对照组 (85 例) 和治疗组 (85 例)。其中对照组患者男 48 例,女 37 例;年龄 32~

61 岁,平均年龄 (45.16±2.25) 岁;病程 2~12 年,平均病程 (5.61±0.54) 年。治疗组患者男 50 例,女 35 例;年龄 32~63 岁,平均年龄 (45.52±2.56) 岁;病程 2~13 年,平均病程 (5.93±0.76) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组者均进行常规处置。对照组口服复方蛋氨酸胆碱片,3 片/次,3 次/d;治疗组在对照组基础上口服三七脂肝丸,5 g/次,3 次/d。两组均治疗 2 个月进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:患者症状及体征全部消失,肝功能恢复正常, B 超提示脂肪肝图像消失;有效:患者症状及体征改善,肝功能明显改善, B 超提示脂肪肝图像改善;无效:患者症状、体征、肝功能、 B 超结果均没有改善。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善时间 比较两组肝区不适、黄疸、痞满、腹胀等临床症状改善时间。

1.5.2 肝功指标 采用全自动生化分析仪 (AU5800 型,贝克曼库尔特) 测定丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TC) 水平,试剂盒购于上海派思柔生物科技有限公司,均严格按照说明书进行操作。

1.5.3 肝纤维化指标 采用放射免疫法检测透明质酸 (HA)、III 型前胶原 N 端肽 (PCIII)、IV 型胶原 (IV-C)、层粘连蛋白 (LN) 水平。

1.5.4 血清学指标 采用 ELISA 法 (DG5033A 酶标仪) 测定两组血清过氧化酶体增殖体激活受体 γ (PPAR γ)、瘦素 (Leptin)、脂联素 (APN)、转化生长因子 β (TGF- β)、白细胞介素-18 (IL-18) 水平,试剂盒均购于上海雨婷生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

对过敏、胃肠道不适等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0,两组临床症状改善时间、肝功能、肝纤维化指标、血清细胞因子水平比较采用 t 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 治疗组患者总有效率 97.65%, 显著高于对照组的 84.71% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

经治疗, 治疗组患者肝区不适、黄疸、痞满、腹胀症状消失时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肝功指标变化情况比较

经治疗, 两组患者血清 AST、ALT、TC、TG 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 并以治疗组降低最明

显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肝纤维化指标比较

经治疗, 两组患者血清 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 并以治疗组降低最明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标比较

经治疗, 两组血清 PPAR γ 、Leptin、TGF- β 、IL-18 水平明显降低 ($P < 0.05$), 而 APN 明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	85	65	7	13	84.71
治疗	85	74	9	2	97.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on disappearance time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肝区不适消失时间/d	黄疸消失时间/d	痞满消失时间/d	腹胀消失时间/d
对照	85	15.46 $\pm$ 0.34	16.52 $\pm$ 0.87	7.48 $\pm$ 0.35	8.47 $\pm$ 0.23
治疗	85	9.73 $\pm$ 0.25*	11.24 $\pm$ 0.72*	3.75 $\pm$ 0.27*	3.87 $\pm$ 0.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肝功指标变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on changes of liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	AST/(IU·L ⁻¹)	ALT/(IU·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)
对照	85	治疗前	120.53 $\pm$ 9.49	125.81 $\pm$ 11.32	8.89 $\pm$ 1.47	7.43 $\pm$ 1.22
		治疗后	53.74 $\pm$ 3.42*	56.36 $\pm$ 5.57*	6.52 $\pm$ 0.36*	5.48 $\pm$ 0.431*
治疗	85	治疗前	120.47 $\pm$ 9.45	125.78 $\pm$ 11.23	8.85 $\pm$ 1.45	7.48 $\pm$ 1.26
		治疗后	41.38 $\pm$ 3.37* [▲]	42.25 $\pm$ 5.45* [▲]	4.34 $\pm$ 0.23* [▲]	3.17 $\pm$ 0.31* [▲]

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

表 4 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HA/(μ g·L ⁻¹)	LN/(μ g·L ⁻¹)	PCIII/(μ g·L ⁻¹)	IV-C/(μ g·L ⁻¹)
对照	85	治疗前	239.54 $\pm$ 56.13	193.48 $\pm$ 23.29	213.92 $\pm$ 32.35	168.54 $\pm$ 17.34
		治疗后	146.68 $\pm$ 28.14*	141.87 $\pm$ 16.29*	127.68 $\pm$ 13.32*	115.98 $\pm$ 8.52*
治疗	85	治疗前	239.43 $\pm$ 54.11	193.42 $\pm$ 23.21	213.86 $\pm$ 32.24	168.43 $\pm$ 17.25
		治疗后	125.89 $\pm$ 27.15* [▲]	92.52 $\pm$ 15.36* [▲]	93.42 $\pm$ 13.47* [▲]	73.47 $\pm$ 8.34* [▲]

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

表5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PPAR γ /(pg·mL ⁻¹)	Leptin/(μ g·L ⁻¹)	APN/(ng·L ⁻¹)	TGF- β /(mg·L ⁻¹)	IL-18/(ng·mL ⁻¹)
对照	85	治疗前	457.54 $\pm$ 46.35	11.81 $\pm$ 2.73	7.95 $\pm$ 1.68	192.86 $\pm$ 27.73	167.83 $\pm$ 12.63
		治疗后	287.65 $\pm$ 26.23*	8.42 $\pm$ 1.76*	11.39 $\pm$ 2.02*	126.42 $\pm$ 12.83*	114.95 $\pm$ 9.26*
治疗	85	治疗前	457.43 $\pm$ 46.28	11.74 $\pm$ 2.65	7.92 $\pm$ 1.64	192.74 $\pm$ 27.63	167.76 $\pm$ 12.52
		治疗后	232.12 $\pm$ 25.14*▲	5.13 $\pm$ 1.56*▲	15.02 $\pm$ 2.14*▲	93.16 $\pm$ 12.72*▲	102.27 $\pm$ 9.14*▲

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

3 讨论

伴随长期大量饮酒者的不断增加,酒精性脂肪肝患者也不断增加,若不采取有效治疗可发展为酒精性肝硬化,目前对其治疗的关键在于戒酒。戒酒后多数患者病情可得到恢复,因酒精性脂肪肝早期症状、体征不明显,导致患者缺乏对疾病预后的认识,忽略有效治疗方法,导致病情逐渐加重,因此,在戒酒的同时还需要药物进行治疗^[1]。

复方蛋氨酸胆碱片中含有的蛋氨酸是一种人体必需氨基酸,在机体合成胆碱过程中提高甲基,B族维生素、重酒石酸胆碱等不仅能够补充B族维生素,还是提高甲基的前体物质,是合成胆碱的重要成分,而胆碱通过其促进磷脂的合成以参与合成脂蛋白,肝内脂肪则以合成脂蛋白的形式运输到肝外组织加以利用或储存^[2]。三七脂肝丸是由三七、泽泻、菟丝子、荷叶、青皮、白术、云山楂、赤芍、莪术、白芍及菊花等制成的中药制剂,具有健脾化浊、祛痰软坚的功效^[3]。因此,本研究对酒精性脂肪肝患者采用三七脂肝丸联合复方蛋氨酸胆碱片进行治疗,获得了良好疗效。

PPAR γ 是机体脂肪生成的一个重要转录因子,参与脂肪细胞分化成熟、糖代谢和炎症反应等生物活性,其含量可有效反映肝脏脂肪变性的程度^[6]。Leptin是一种由脂肪细胞分泌的蛋白产物,同肥胖有着密切关系^[7]。APN具有调脂、抗炎、胰岛素增敏和降糖的作用,并且是已知同肥胖呈负相关的脂肪分泌蛋白^[7]。TGF- β 可由巨噬细胞、淋巴细胞等多种细胞分泌,具有促进细胞外基质和胶原形成,并可抑制胶原酶的降解。动物实验表明,其表达增高先于胶原合成增加,提示其参与肝纤维化的始动激活^[8]。IL-18是由肝脏kupffer细胞和巨噬细胞产生的一种具有多种生物活性的细胞因子,是诱发内毒素的关键因子,其在肝炎性损伤中备受关注^[9]。

本研究,经治疗,治疗组血清PPAR γ 、Leptin、APN、TGF- β 、IL-18水平明显好于对照组,说明三七脂肝丸联合复方蛋氨酸胆碱片治疗酒精性脂肪肝可有效调控机体细胞因子表达水平。此外,经治疗,对照组和治疗组有效率分别为84.71%和97.65%。经治疗,治疗组在肝区不适、黄疸、痞满、腹胀等临床症状改善时间上均优于对照组。经治疗,治疗组血清AST、ALT、TC、TG、HA、LN、PCIII、CIV水平均明显低于对照组。说明三七脂肝丸联合复方蛋氨酸胆碱片治疗酒精性脂肪肝效果显著。

综上所述,三七脂肝丸联合复方蛋氨酸胆碱片治疗酒精性脂肪肝可有效改善患者临床症状,促进机体肝功能和肝纤维化指标改善,有良好应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 申绪芹,李亚萍,殷晓轩.酒精性肝病诊疗的新进展[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(3):278-282.
- [2] 傅克模,莫耘松,朱健铭,等.中医药结合复方蛋氨酸胆碱片治疗酒精性肝病临床观察[J].中华中医药学刊,2010,28(10):2154-2156.
- [3] 张玉波,孙燕,李佳桂,等.三七脂肝丸联合多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(9):2774-2777.
- [4] 厉有名,高维新.脂肪肝现代诊断[M].南京:江苏科技出版社,2003:17-18.
- [5] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:236-239.
- [6] 张德园,王长江,代芳,等.PPAR γ 配体罗格列酮和GW9662对3T3-L1脂肪细胞内脂脂肪素mRNA表达的影响[J].安徽医科大学学报,2008,43(5):504-507.
- [7] 杨文娟,黄志寅,唐承薇,等.脂联素、瘦素和肿瘤坏死因子- α 与酒精性脂肪肝严重程度相关性[J].内科理论与实践,2017,12(4):262-268.
- [8] 孔祥民,李大光,陈勃,等.酒精性肝病患者血清TGF- β 、IL-6和IL-8水平及临床意义[J].中国实验诊断学,2013,17(7):1233-1234.
- [9] 张春霞.酒精性脂肪肝患者瘦素和白细胞介素及脂联素测定的意义[J].检验医学与临床,2011,8(19):2329-2330.

[责任编辑 金玉洁]