

水飞蓟宾联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗非酒精性脂肪肝的临床研究

张逸强, 宋红杰, 王振东

驻马店市中心医院, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨水飞蓟宾联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效。**方法** 选取2015年9月—2016年6月在驻马店市中心医院进行治疗的86例非酒精性脂肪肝患者, 根据治疗方案不同分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组患者口服复方二氯醋酸二异丙胺片, 2片/次, 3次/d。治疗组在对照组的基础上口服水飞蓟宾胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗8周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后肝功能、血脂水平和血清学指标变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为72.09%和88.37%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)及丙氨酸转氨酶(ALT)和天氨酸转氨酶(AST)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比, 治疗后两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)及降钙素原(PCT)均明显降低, IL-10则明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 水飞蓟宾联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗非酒精性脂肪肝效果显著, 可明显改善患者肝功能及血脂水平, 并降低机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 水飞蓟宾胶囊; 复方二氯醋酸二异丙胺片; 非酒精性脂肪肝; 谷丙转氨酶; 谷草转氨酶; 降钙素原

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)12-1933-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.015

Clinical study on silibinin combined with compound diisopropylamine dichloroacetate in treatment of non-alcoholic fatty liver

ZHANG Yi-qiang, SONG Hong-jie, WANG Zhen-dong

Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of silibinin combined with compound diisopropylamine dichloroacetate in treatment of non-alcoholic fatty liver. **Methods** Patients (86 cases) with non-alcoholic fatty liver in Zhumadian Central Hospital from September 2015 to June 2016 were divided into the control (43 cases) and treatment (43 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Compound Diisopropylamine Dichloroacetate Tablets, 2 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Silibinin Capsules on the basis of control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and blood lipid, liver function and serological indexes before and after treatment in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment group were 72.09% and 88.37%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TG, TC, ALT, and AST levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the decrease degree of these indicators in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). And compared with those before treatment, TNF- α , IL-18, and PCT levels in two groups were significantly decreased, and IL-10 was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these observation indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Silibinin combined with compound diisopropylamine dichloroacetate has a significant therapeutic effect in treatment of non-alcoholic fatty liver, can significantly improve the liver function and blood lipid level, and reduce the inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Silibinin Capsules; Compound Diisopropylamine Dichloroacetate Tablets; non-alcoholic fatty liver; ALT; AST; PCT

收稿日期: 2016-09-25

作者简介: 张逸强 (1967—), 男, 副主任医师, 研究方向是消化内科疾病。Tel: 13513863828 E-mail: zyq_7325@163.com

非酒精性脂肪肝是消化内科常见的一种慢性肝病,随着病情的逐渐进展可发展为肝纤维化、肝硬化和肝癌^[1]。非酒精性脂肪肝发病机制比较复杂,相关研究显示肠道细菌过度生长,引起内毒素血症和肠黏膜屏障受损,在其发生和发展中起着关键作用^[2]。复方二氯醋酸二异丙胺片具有促进肝脂肪分解、减少肝内脂肪聚集、减少肝脏对甘油的吸收、抑制胆固醇的合成以及改善肝细胞能量代谢、促进受损肝细胞功能修复等作用。水飞蓟宾胶囊能够稳定肝细胞膜,保护肝细胞的酶系统,清除肝细胞内的活性氧自由基,从而提高肝脏的解毒能力等作用^[3-4]。因此,本研究对非酒精性脂肪肝患者采用水飞蓟宾联合复方二氯醋酸二异丙胺进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集 2015 年 9 月—2016 年 6 月在驻马店市中心医院进行治疗的 86 例非酒精性脂肪肝患者临床资料,所有患者均符合非酒精性脂肪肝诊断标准^[5],且丙氨酸转氨酶 (ALT) < 80 U/L。其中男 46 例,女 40 例;年龄 35~68 岁,平均年龄 (43.43±6.32) 岁;病程 1~10 年,平均病程 (4.39±0.61) 年。

排除标准:酒精性、药物源性、病毒性、自身免疫性肝炎;肝豆状核变性及血色病等遗传性疾病;伴有肝脏恶性肿瘤者;合并感染性疾病者;严重肝肾功能不全者;妊娠及哺乳期妇女;未经签署知情同意书者。

1.2 药物

复方二氯醋酸二异丙胺片由华润双鹤药业股份有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 150806。水飞蓟宾胶囊由天津天士力制药股份有限公司生产,规格 35 mg/粒,产品批号 150813。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案不同分为对照组 (43 例) 和治疗组 (43 例)。其中对照组男 24 例,女 19 例;年龄 36~66 岁,平均年龄 (43.35±6.26) 岁;病程 1~10 年,平均病程 (4.35±0.57) 年。治疗组男 22 例,女 21 例;年龄 35~68 岁,平均年龄 (43.37±6.28) 岁;病程 1~9 年,平均病程 (4.32±0.53) 年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服复方二氯醋酸二异丙胺片,2 片/次,3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服水飞蓟宾

胶囊,3 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 8 周。

1.4 疗效评价^[6]

痊愈:治疗后患者相关症状消失,肝功能及血脂水平恢复正常,CT 显示肝脏密度恢复正常,并高于脾脏。显效:治疗后患者相关症状较前明显改善,肝/脾 CT 比值减少 2 级,肝脏酶学指标下降 ≥ 50%。有效:治疗后患者相关症状较前有所改善,肝/脾 CT 比值减少 1 级,30% ≤ 肝脏酶学指标下降 < 5%。无效:治疗后患者相关症状较前没有改善,肝/脾 CT 比值没改善,肝脏酶学指标下降 < 30%。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

使用全自动生化分析仪监测两组患者治疗前后血脂三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TC) 及 ALT、天氨酸转氨酶 (AST) 水平;采用 ELISA 法检测两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-10 (IL-10)、IL-18 及降钙素原 (PCT) 水平。

1.6 不良反应

对两组患者在治疗期间可能出现的眩晕、口渴、胸闷、消化道症状等不良反应情况进行比较分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行统计分析,计量资料比较采用 *t* 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈 15 例,显效 10 例,有效 6 例,总有效率为 72.09%;治疗组痊愈 21 例,显效 12 例,有效 5 例,总有效率为 88.37%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肝功能和血脂水平比较

治疗后,两组患者 TG、TC、ALT、AST 水平均比同组治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

与治疗前相比,治疗后两组血清 TNF-α、IL-18 及 PCT 均明显降低,IL-10 则明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述指标改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	15	10	6	12	72.09
治疗	43	21	12	5	5	88.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表 2 两组血脂和肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)Table 2 Comparison on blood lipid and liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	2.91 ± 0.35	5.79 ± 1.45	77.44 ± 2.73	75.66 ± 4.31
	治疗后	1.95 ± 0.18*	4.17 ± 0.26*	53.62 ± 1.33*	46.87 ± 2.45*
治疗	治疗前	2.93 ± 0.37	5.76 ± 1.48	77.48 ± 2.76	75.63 ± 4.25
	治疗后	1.14 ± 0.12* [▲]	3.02 ± 0.24* [▲]	41.26 ± 1.24* [▲]	34.37 ± 2.34* [▲]

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 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	IL-18/(pg·mL ⁻¹)	PCT/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	28.72 ± 3.42	19.37 ± 3.43	65.34 ± 11.15	12.77 ± 2.32
	治疗后	19.36 ± 2.23*	26.27 ± 4.17*	52.32 ± 9.16*	8.72 ± 1.23*
治疗	治疗前	27.75 ± 3.47	19.32 ± 3.47	65.38 ± 11.14	12.74 ± 2.36
	治疗后	13.28 ± 2.14* [▲]	31.73 ± 4.35* [▲]	41.81 ± 9.05* [▲]	5.13 ± 1.05* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应情况。

3 讨论

非酒精性脂肪肝是一种肝组织学改变与酒精性肝病相类似, 但无过量饮酒史的临床病理综合征。其病理变化随病程的进展而表现为单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化, 发病机制比较复杂, 包括胰岛素抵抗、氧应激与脂质过氧化和脂质代谢紊乱等。

复方二氯醋酸二异丙胺片可促进胆碱合成, 胆碱再与肝脂肪相互作用, 生成卵磷脂, 促进肝脂肪分解, 并可将脂肪由肝内转运到肝外, 减少肝内脂肪聚集, 同时可降低机体甘油及游离脂肪酸的浓度, 减少肝脏对甘油的吸收, 同时还可抑制激素敏感性脂肪酶的活性, 抑制脂肪动员, 通过抑制 HMG-CoA 还原酶的活性, 抑制胆固醇的合成等, 此外, 还具

有改善肝细胞的能量代谢、促进受损肝细胞功能修复等作用。水飞蓟宾胶囊能够稳定肝细胞膜, 保护肝细胞的酶系统, 清除肝细胞内的活性氧自由基, 从而提高肝脏的解毒能力, 避免肝细胞在长期接触肝毒性药物及饮酒等情况下受到的损伤^[3-4]。

相关研究显示慢性炎症反应引发的促炎性因子与抗炎性因子比例失衡是非酒精性脂肪肝发病的主要机制^[7]。IL-10 为抗炎因子, 具有下调炎症反应, 拮抗炎性介质等作用^[8]。IL-18 作为一种炎性介质, 可通过内毒素诱导干细胞损害^[9]。TNF- α 作为一种促炎症因子, 可促进炎性细胞聚集和活化, 加重炎症反应, 进而加肝组织损害^[10]。而当肠黏膜屏障受到损伤时, 可刺激 PCT 大量释放入血, 导致内毒素及 PCT 水平增高, 加重病情^[11]。

本研究中, 治疗组总有效率为 88.37%, 明显高于对照组的 72.09% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 TG、TC、ALT、AST 均比同组治疗前显著降低,

且治疗组降低的更明显 ($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组血清 TNF- α 、IL-18 及 PCT 均较同组治疗前明显降低,而 IL-10 则明显增高,且治疗组上述指标改善的更显著 ($P<0.05$)。结果说明,水飞蓟宾联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗非酒精性脂肪肝效果确切。

综上所述,水飞蓟宾联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗非酒精性脂肪肝效果显著,可明显改善患者肝功能及血脂水平,并降低机体炎症反应,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 谢 萍,周新喜,张 琴. 非酒精性脂肪肝的发病机制和治疗 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 201-209.
- [2] 王晓伟,高鹏飞,姚国强,等. 非酒精性脂肪肝与肠道菌群及益生菌的相关性研究进展 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(12): 2153-2155.
- [3] 孙 东,胡仕琦,王宇明. 水飞蓟药理作用及其在肝病中的临床应用 [J]. 中国全科医学, 2007, 10(22): 1891-1893.
- [4] 蒋继周. 水飞蓟宾葡甲胺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, 2015, 30(2): 176-179.
- [5] 刘淑华. 非酒精脂肪性肝病的基础诊疗 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(9): 68-69.
- [6] 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]. 现代医药卫生, 2011, 27(5): 641.
- [7] 谢伶俐,周 力,李丽滨. 炎症与非酒精性脂肪性肝病 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(30): 3118-3122.
- [8] Miller A M, Wang H, Bertola A, *et al.* Inflammation associated interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 activation ameliorates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in interleukin-10-deficient mice [J]. *Hepatology*, 2011, 54 (3): 846-856.
- [9] 陈艳丽,张 宝,管石侠,等. IL-18、IL-1 β 水平与非酒精性脂肪性肝病的关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(2): 181-184.
- [10] Miura K, Seki E, Ohnishi H, *et al.* Role of toll-like receptors and their downstream molecules in the development of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2010, 2010: 362847.
- [11] 鲁雪华. 非酒精性脂肪肝病患者血清降钙素原、CRP 水平及意义的研究 [J]. 医学信息, 2010, 23(8): 2591-2592.