

壳脂胶囊联合吡格列酮治疗非酒精性脂肪肝的临床研究

蒋玲君, 颜文盛

广州市花都区人民医院, 广东 广州 510800

摘要: **目的** 探讨壳脂胶囊联合吡格列酮治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效。**方法** 选取2015年5月—2016年5月在广州市花都区人民医院接受治疗的非酒精性脂肪肝病患者86例, 根据治疗方案的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组口服盐酸吡格列酮片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组的基础上口服壳脂胶囊, 5粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗2个月。评价两组患者临床效果, 同时比较两组治疗前后血脂、肝功能、血清炎症因子和氧化应激水平变化。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为81.40%, 显著低于治疗组的95.35%, 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)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)均比同组治疗前显著降低, 而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平均明显升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善程度优于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)均较同组治疗前明显降低($P < 0.05$); 且治疗组上述指标降低的更显著($P < 0.05$)。治疗后两组血清丙二醛(MDA)水平均降低, 超氧化物歧化酶(SOD)活性升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 壳脂胶囊联合吡格列酮治疗非酒精性脂肪肝病效果显著, 可明显改善患者肝功能, 降低血脂、炎症反应及氧化应激水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 壳脂胶囊; 盐酸吡格列酮片; 非酒精性脂肪肝; γ -谷氨酰转氨酶; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)02-0217-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.013

Clinical study on Kezhi Capsules combined with pioglitazone in treatment of non-alcoholic fatty liver

JIANG Ling-jun, YAN Wen-sheng

Huadu District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510800, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Kezhi Capsules combined with pioglitazone in treatment of non-alcoholic fatty liver. **Methods** Patients (86 cases) with non-alcoholic fatty liver in Huadu District People's Hospital of Guangzhou from May 2015 to May 2016 were divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Pioglitazone Hydrochloride Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Kezhi Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and blood lipid, liver function, serum inflammatory factors, and oxidative stress levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.40%, which was significantly lower than 95.35% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TG, TC, LDL-C, ALT, AST, and γ -GT in two groups was significantly decreased, but HDL-C level was increased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum hs-CRP, TNF- α , and IL-6 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group were decreased with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, MDA level in two groups after treatment was significantly decreased, but SOD was increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of these indicators in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kezhi Capsules combined with pioglitazone

收稿日期: 2016-09-22

作者简介: 蒋玲君(1973—), 硕士, 副主任医师, 研究方向主要是内分泌内科学。Tel: 13422384199 E-mail: jlj4199@163.com

has a significant effect in treatment of non-alcoholic fatty liver, can significantly improve the liver function and reduce blood lipid, inflammatory reaction and oxidative stress level, which has a certain clinical application value.

Key words: Kezhi Capsules; Pioglitazone Hydrochloride Tablets; non-alcoholic fatty liver; γ -GT; SOD

非酒精性脂肪肝病是临床常见的一种疾病,是在没有过量酒精摄入情况下,肝细胞在受到一系列损伤后发生脂质贮积和脂肪变性,若病变进一步发展则可由单纯脂肪肝进展为脂肪性肝炎、肝纤维化以及肝硬化^[1]。其发病机制尚未完全阐明,但近年来研究表明,该病与氧化应激和促炎因子之间有着密切关系,慢性炎症反应可导致长期胰岛素抵抗(IR)而引起一系列不良反应及组织损伤^[2]。目前尚无特效药治疗非酒精性脂肪肝病,因此,寻找积极有效的治疗措施是极为重要的。吡格列酮是用于治疗非酒精性脂肪肝病的主导药物,其可明显改善非酒精性脂肪肝病体内三酰甘油、糖耐量及氨基转移酶,可有效减轻肝脂肪的量,增加胰岛素敏感性,相关研究显示,该药可在改善肝脂肪变性、抵制脂质过氧化和调节炎症因子活性等多个进程具有重要作用^[3]。壳脂胶囊具有消化湿浊、活血散结、补益肝肾的功效^[4]。本研究对非酒精性脂肪肝病采用壳脂胶囊联合盐酸吡格列酮治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 5 月—2016 年 5 月在广州市花都区人民医院接受治疗的 86 例非酒精性脂肪肝病者为研究对象,所有患者均符合非酒精性脂肪肝病诊断标准^[5]。其中男 45 例,女 41 例;年龄 23~65 岁,平均年龄(42.38±6.29)岁。

排除标准:(1)药源性、病毒性、自身免疫性肝炎;(2)肝豆状核变性及血色病等遗传性疾病;(3)饮酒、酒精每周摄取超过 40 g 者;(4)合并感染性疾病者;(5)严重肝肾功能不全者;(6)妊娠及哺乳期妇女;(7)未经签署知情同意书者。

1.2 药物

盐酸吡格列酮片由杭州中美华东制药有限公司生产,规格 30 mg/片,产品批号 150406;壳脂胶囊由内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 150415。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组(43 例)和治疗组(43 例)。对照组男 23 例,女 20 例;年龄 24~63 岁,平均年龄(42.32±6.22)岁。治疗组男 22

例,女 21 例;年龄 23~65 岁,平均年龄(42.35±6.25)岁。两组患者一般临床资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予饮食和健康运动教育指导。对照组口服盐酸吡格列酮片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服壳脂胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。

1.4 临床疗效评价^[6]

显效:治疗后患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)等肝功能水平恢复正常,影像学检查示脂肪肝治愈;有效:治疗后患者 ALT、AST 和 γ -GT 等肝功能水平降低到治疗前的 2/3 以下,影像学检查示脂肪肝较前明显改善;无效:治疗后患者肝功能及肝脏影响学检查没有变化甚至加重。

总有效率=(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三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及肝功能(ALT、AST 和 γ -GT)水平;采用免疫速率散射比浊法检测两组患者治疗前后血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平,采用 ABC-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-6(IL-6)水平;采用硫代巴比妥酸法检测两组患者治疗前后丙二醛(MDA)水平,采用羟基法检测两组患者治疗前后超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.6 不良反应

对两组患者在治疗期间可能出现的恶心、低血糖、皮疹、腹泻等不良反应情况进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对研究数据进行统计学处理,连续变量分析使用 t 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 16 例,有效 19 例,无效 8 例,总有效率为 81.40%;治疗组显效 24 例,有效 17 例,无效 2 例,总有效率为 95.35%,两组总

有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组血脂及肝功能比较

治疗后, 两组 TG、TC、LDL-C、ALT、AST 和 γ -GT 均比同组治疗前显著降低, 而 HDL-C 水平均明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 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2。

2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 均较同组治疗前明显降低, 同组差异比较具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标降低的更显著, 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 efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	16	19	8	81.40
治疗	43	24	17	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血脂及肝功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

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)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	2.87 ± 0.44	6.13 ± 1.23	3.87 ± 0.77	1.17 ± 0.28
	治疗后	1.88 ± 0.42*	4.67 ± 0.86*	3.43 ± 0.47*	3.13 ± 0.52*
治疗	治疗前	2.88 ± 0.45	6.14 ± 1.25	3.88 ± 0.75	1.15 ± 0.26
	治疗后	1.36 ± 0.32* [▲]	4.05 ± 0.84* [▲]	3.03 ± 0.35* [▲]	3.88 ± 0.63* [▲]

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	γ -GT/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	76.32 ± 12.42	69.73 ± 16.28	78.52 ± 15.49
	治疗后	45.33 ± 11.52*	42.28 ± 12.41*	43.61 ± 11.82*
治疗	治疗前	76.35 ± 12.47	69.76 ± 16.35	78.48 ± 15.47
	治疗后	30.31 ± 11.46* [▲]	31.27 ± 12.33* [▲]	34.42 ± 11.73* [▲]

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 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	4.58 ± 1.57	21.82 ± 1.42	25.34 ± 2.15
	治疗后	3.46 ± 1.05*	18.28 ± 1.46*	13.12 ± 1.16*
治疗	治疗前	4.56 ± 1.54	21.85 ± 1.47	25.38 ± 2.14
	治疗后	2.47 ± 1.03* [▲]	13.73 ± 1.12* [▲]	7.81 ± 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 两组氧化应激水平比较

治疗后, 两组患者 MDA 水平均降低, SOD 活性升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

2.5 两组不良反应发生情况比较

两组患者在治疗过程中均未出现恶心、低血糖、皮疹等不良反应情况。

表4 两组氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 4 Comparison on oxidative stress level between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	MDA/(μ mol·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	7.53 ± 1.28	51.19 ± 6.47
	治疗后	5.45 ± 1.16*	93.57 ± 11.37*
治疗	治疗前	7.57 ± 1.24	51.17 ± 6.44
	治疗后	3.81 ± 1.13* [▲]	102.38 ± 12.25* [▲]

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

非酒精性脂肪肝病是临床常见的一种疾病,是在没有过量酒精摄入情况下,肝细胞在受到一系列损伤后发生脂质贮积和脂肪变性,若病变进一步发展则进展为脂肪性肝炎、肝纤维化以及肝硬化^[1]。

盐酸吡格列酮为噻唑烷二酮类药物,其作用在胰岛素受体的胰岛素结合位点的细胞内靶部位,减少 IR 性,是用于治疗非酒精性脂肪肝病的主导药物,其可明显改善非酒精性脂肪肝病患者体内三酰甘油、糖耐量及氨基转移酶,可有效减轻肝脂肪含量,增加胰岛素敏感性。相关研究显示,该药可在改善肝脂肪变性、抵制脂质过氧化和调节炎症因子活性等多个进程具有重要作用^[3]。壳脂胶囊含有甲壳、牛膝、茵陈、制何首乌、丹参等中药组份,具有消化湿浊、活血散结、补益肝肾的功效^[4]。本研究对非酒精性脂肪肝病采用壳脂胶囊联合盐酸吡格列酮治疗,取得了满意的疗效。

非酒精性脂肪肝病的发生与发展与氧化应激和促炎因子有着密切关系。研究发现,当肝内生成的活性氧超过体内抗氧化能力的时候,就可导致过氧化和氧化应激反应,生成丙二醛(MDA)等脂质过氧化产物,引起肝脏发生一系列炎症反应及坏死和纤维化等表现^[7]。SOD 是一种抗氧化酶,可对各种自由基损伤起到防止和抑制作用^[8]。MDA 是脂质过氧化物,其水平的高低可反映组织损伤程度^[8]。TNF- α 为非糖基化蛋白,可降低胰岛素受体酪氨酸激酶的活性,进而加重 IR^[9]。IL-6 是由巨噬细胞产生的一种致炎细胞因子,在非酒精性脂肪肝病中发挥重要作用,其通过诱导细胞因子信号转导抑制因子 3 的表达,进而促进肝脏局部损害及 IR^[10]。hs-CRP 是由肝脏产生的一种急性反应蛋白,是机体非特异性炎症反应的一个标志物,其水平与非酒精性脂肪肝病有着密切关系,是非酒精性脂肪肝病发生的独立危险因素,原因可能为非酒精性脂肪肝病脂肪细胞分泌过多 TNF- α 、IL-6,进而刺激肝细胞合成和分泌 hs-CRP,促进 IR^[10]。血清转氨酶与肝细胞受损程度有直接关系,是体现肝细胞受损和坏死的指标,其水平的升高在一定程度上反映了肝细胞的损伤程度和数量^[11]。

本研究中,治疗后,两组患者 TG、TC、LDL-C、

ALT、AST 和 γ -GT 均显著降低,HDL-C 明显升高,且治疗组上述指标改善的更明显($P < 0.05$)。两组血清 hs-CRP、TNF- α 与 IL-6 均较同组治疗前明显降低,且治疗组上述指标降低的更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组血清 MDA 水平均降低,SOD 活性均升高,且治疗组上述指标改善的更显著($P < 0.05$)。说明壳脂胶囊联合盐酸吡格列酮治疗非酒精性脂肪肝病疗效确切,可明显改善患者肝功能,并有效降低血清炎症反应及氧化应激水平。

综上所述,壳脂胶囊联合盐酸吡格列酮治疗非酒精性脂肪肝病效果显著,可明显改善患者肝功能,降低血脂、炎症反应及氧化应激水平,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] 董姝,刘平,孙明瑜.非酒精性脂肪肝发病机制—“二次打击”学说研究进展[J].临床肝胆病杂志,2012,28(7):551-555.
- [3] 沈捷.吡格列酮的作用机制及临床应用评价[J].实用糖尿病杂志,2005,1(2):53-55.
- [4] 孟胜喜.壳脂胶囊治疗非酒精性脂肪肝临床研究[J].中国中医药信息杂志,2009,16(3):56-57.
- [5] 中华医学会肝脏病学分会.脂肪肝和酒精性肝病学会.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2010,18(3):163-166.
- [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,2002:233-238.
- [7] 刘翼,李昌平.氧化应激、脂质过氧化及肝细胞凋亡在非酒精性脂肪肝病中的作用[J].西南军医,2008,10(4):3-6.
- [8] 李保良,罗仁,刘友章,等.健脾化痰法对非酒精性脂肪肝血清 SOD 和 MDA 的影响[J].辽宁中医杂志,2008,35(7):992-994.
- [9] 谢伶俐,周力,李丽滨,等.TNF- α 和 IL-6 在非酒精性脂肪性肝病血清中的水平及意义[J].世界华人消化杂志,2010,18(14):1492-1496.
- [10] 鲁雪华.非酒精性脂肪肝病血清降钙素原、CRP 水平及意义的研究[J].医学信息旬刊,2010,23(8):2591-2592.
- [11] 任珂明,夏莉红,徐磊,等.非酒精性脂肪肝大鼠 C-反应蛋白水平的变化及与肝功能的关系[J].浙江预防医学,2007,19(3):10-12.