

丹栀逍遥丸联合瑞舒伐他汀治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察

童旭东, 许东强, 李 峥*

襄阳市中心医院 消化内科, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 探讨丹栀逍遥丸联合瑞舒伐他汀钙片治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效。**方法** 选取2014年11月—2016年12月襄阳市中心医院收治的非酒精性脂肪性肝病患者125例为研究对象, 所有患者根据随机原则分为对照组(65例)和治疗组(60例)。对照组口服瑞舒伐他汀钙片, 起始剂量10 mg/次, 1次/d, 治疗4周后根据血脂水平调整剂量, 单日最大剂量不超过20 mg。治疗组在对照组的基础上口服丹栀逍遥丸, 6 g/次, 2次/d。28 d为1个疗程, 两组患者治疗3个疗程后评价疗效。观察两组的临床疗效, 比较两组的肝功能指标、血脂水平和肝脾电子计算机断层扫描(CT)比值。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为84.62%、93.33%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些肝功能指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平明显下降, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些血脂指标水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组肝脾CT比值明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组肝脾CT比值明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丹栀逍遥丸联合瑞舒伐他汀钙片能够协同治疗非酒精性脂肪性肝病, 改善肝功能指标和血脂水平, 减轻脂肪肝严重程度, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丹栀逍遥丸; 瑞舒伐他汀钙片; 非酒精性脂肪肝; 肝功能; 血脂; 肝脾CT比值

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)04-0861-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.031

Clinical observation of Danzhi Xiaoyao Pills combined with rosuvastatin in treatment of nonalcoholic fatty liver

TONG Xu-dong, XU Dong-qiang, LI Zheng

Department of Gastroenterology, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Danzhi Xiaoyao Pills combined with Rosuvastatin Calcium Tablets in treatment of nonalcoholic fatty liver. **Methods** Patients (125 cases) with nonalcoholic fatty liver in Xiangyang Central Hospital from November 2014 to December 2016 were randomly divided into the control group (65 cases) and the treatment group (60 cases). Patients in the control group were *po* administered with Rosuvastatin Calcium Tablets, 10 mg/time, once daily, after treatment for 4 weeks, the dose was adjusted according to the blood lipid level. The maximum dose was not more than 20 mg/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Danzhi Xiaoyao Pills on the basis of the control group, 6 g/time, twice daily. One course of treatment was 28 d, and patients in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function indexes, blood lipid levels, and CT ratio of liver and spleen in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.62% and 93.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and GGT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TC and TG in two groups were significantly decreased, but the levels of HDL-C in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than

收稿日期: 2017-09-30

作者简介: 童旭东(1977—), 男, 湖北襄阳人, 副主任医师, 研究方向为肝脏与胰腺病变。Tel: 15997208829 E-mail: hexiaoliang121@163.com

*通信作者 李 峥(1981—), 女, 湖北襄阳人, 主治医师, 研究方向为胃肠功能性疾病。

those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CT ratio of liver and spleen in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the CT ratio of liver and spleen in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Danzhi Xiaoyao Pills combined with Rosuvastatin Calcium Tablets has clinical curative effect in treatment of nonalcoholic fatty liver, can improve liver function and blood lipid, reduce the severity of fatty liver, which has a certain clinical application value.

Key words: Danzhi Xiaoyao Pills; Rosuvastatin Calcium Tablets; nonalcoholic fatty liver; liver function; blood lipid; CT ratio of liver and spleen

非酒精性脂肪性肝病是指除外酒精和其他明确损肝因素导致的一种肝脏临床病理综合征,其主要特征为肝细胞弥漫性大泡性脂肪变^[1]。随着肥胖、高血脂、糖尿病发病率的升高,非酒精性脂肪性肝病已经发展为临床常见的慢性肝病类型之一,对人们健康构成严重威胁^[2]。目前关于非酒精性脂肪性肝病的治疗尚无统一方案,中华医学会制定指南提倡在积极防治原发病和危险因素、调整饮食运动的基础上,存在血脂紊乱、高血脂合并症患者应考虑使用他汀类药物降脂治疗^[1]。瑞舒伐他汀作为胆固醇合成限速酶抑制剂,能够降低血脂水平、抑制胆固醇合成,对非酒精性脂肪性肝病具有辅助治疗作用^[3]。有研究显示丹栀逍遥散对非酒精性脂肪性肝病预后具有改善作用^[4]。因此本研究选取2014年11月—2016年12月襄阳市中心医院收治的125例非酒精性脂肪性肝病患者采用丹栀逍遥丸联合瑞舒伐他汀钙片治疗,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年11月—2016年12月襄阳市中心医院收治的非酒精性脂肪性肝病患者125例为研究对象。其中男73例,女52例;年龄34~67岁,平均年龄(41.63 ± 5.82)岁;病程1.5~9.0年,平均病程(4.12 ± 0.92)年;脂肪肝分级:轻度73例、中度45例、重度7例;合并症:肥胖症54例,高脂血症28例,2型糖尿病35例。本研究中患者及其家属对研究内容知情同意,且本研究相关内容已经获得医院伦理委员会审查批准。

纳入标准:符合中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的非酒精性脂肪性肝病相关诊断标准^[5];依据《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》中非酒精性脂肪性肝病中医诊断标准^[6],确诊为湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病;能够坚持治疗,配合随访,资料完整。

排除标准:酒精性脂肪肝;合并肝硬化、病毒

性肝炎等其他肝病者;合并心脑血管功能障碍者;中途退出、接受其他对病情有影响治疗、中途失访等不适宜参与者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者根据随机原则分为对照组(65例)和治疗组(60例)。对照组男38例,女27例;年龄34~66岁,平均(42.45 ± 6.02)岁;病程2.0~8.5年,平均(4.17 ± 0.89)年;脂肪肝分级:轻度38例、中度23例、重度4例;合并症:肥胖症28例,高脂血症15例,2型糖尿病22例。治疗组男35例,女25例;年龄34~67岁,平均(40.82 ± 5.63)岁;病程1.5~9.0年,平均(4.08 ± 0.94)年;脂肪肝分级:轻度35例、中度22例、重度3例;合并症:肥胖症26例,高脂血症13例,2型糖尿病21例。两组患者间一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均适当运动、控制体质量、调整饮食结构、限制脂肪摄入量。对照组口服瑞舒伐他汀钙片[阿斯利康药业(中国)有限公司分包装,规格10 mg/片,产品批号131551、150245],起始剂量10 mg/次,1次/d,治疗4周后根据血脂水平调整剂量,单日最大剂量不超过20 mg。治疗组在对照组的基础上口服丹栀逍遥丸(昆明中药厂有限公司生产,规格6 g/袋,产品批号270764、151127),6 g/次,2次/d。28 d为1个疗程,两组患者治疗3个疗程后评价疗效。

1.3 临床疗效评价标准

参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》^[7],以患者症状、体征为依据进行临床疗效评价。临床治愈:临床症状、体征消失或基本消失,疗效指数不低于95%;显效:临床主要症状和体征改善明显,70%≤疗效指数<95%;有效:临床主要症状和体征好转明显,30%≤疗效指数<70%;无效:症状、体征无改善或加重,疗效指数低于30%。

疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分

总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能指标 治疗前后清晨空腹抽取静脉血, 使用 P800 型全自动生化分析仪 (罗氏公司), 采用速率法测定肝功能指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平, 试剂均来自罗氏公司。

1.4.2 血脂指标 治疗前后空腹抽取静脉血, 使用 P800 型全自动生化分析仪 (罗氏公司), 采用免疫酶法测定血脂指标总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平, 试剂均来自于罗氏公司。

1.4.3 肝脾电子计算机断层扫描 (CT) 比值 治疗前后分别进行腹部飞利浦 64 排螺旋 CT 检验, 扫描窗位 C50 Hu、扫描窗宽 W190 Hu。分别测定肝脾的 CT 值, 计算肝/脾 CT 比值, 其中 $0.7 < \text{肝/脾 CT 比值} \leq 1.0$ 为轻度; $0.5 < \text{肝/脾 CT 比值} \leq 0.7$ 为中度; $\text{肝/脾 CT 比值} \leq 0.5$ 为重度。

1.5 不良反应观察

在治疗过程中及治疗后随访 1 个月, 观察并记录两组患者不良反应发生情况, 主要包括便秘、恶心等。

1.6 统计学分析

本研究数据分析采用 SPSS 21.0 软件, 计量数据形式是 $\bar{x} \pm s$, 组间分析采用独立 t 检验, 组内分

析采用配对 t 检验, 计数数据形式是例数百分数, 组间分析采用 χ^2 检验, 组间等级资料分析采用非参数检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床治愈 13 例, 显效 22 例, 有效 20 例, 总有效率为 84.62%; 治疗组临床治愈 19 例, 显效 26 例, 有效 11 例, 总有效率为 93.33%, 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 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组 ALT、AST、GGT 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些肝功能指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血脂水平比较

治疗后, 两组 TC、TG 水平明显下降, HDL-C 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些血脂指标水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肝脾 CT 比值比较

治疗后, 两组肝脾 CT 比值明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组肝脾 CT 比值明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	13	22	20	10	84.62
治疗	60	19	26	11	4	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)
对照	65	治疗前	77.85 ± 9.53	62.57 ± 10.16	92.07 ± 13.26
		治疗后	52.34 ± 5.29*	47.11 ± 7.12*	61.65 ± 9.15*
治疗	60	治疗前	78.92 ± 8.46	61.25 ± 11.23	90.12 ± 14.24
		治疗后	41.31 ± 3.25*▲	33.86 ± 6.05*▲	41.51 ± 8.17*▲

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 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	65	治疗前	7.39 ± 1.14	3.97 ± 0.56	1.28 ± 0.27
		治疗后	4.94 ± 0.85*	2.68 ± 0.41*	1.74 ± 0.22*
治疗	60	治疗前	7.51 ± 1.22	3.92 ± 0.54	1.31 ± 0.25
		治疗后	3.41 ± 0.74*▲	1.53 ± 0.32*▲	1.52 ± 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 两组肝脾 CT 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on CT ratio of liver and spleen between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	肝脾 CT 比值
对照	65	治疗前	0.41 ± 0.12
		治疗后	0.76 ± 0.21*
治疗	60	治疗前	0.39 ± 0.13
		治疗后	0.95 ± 0.28*▲

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 两组不良反应比较

对照组随访期间出现恶心 2 例, 便秘 3 例, 不良反应发生率为 7.7%; 治疗组出现恶心 2 例, 便秘 1 例, 不良反应发生率为 5.0%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。发生不良反应患者在经过对症治疗后, 病情均痊愈, 无患者因不良反应停止治疗。

3 讨论

非酒精性脂肪性肝病作为一种应激性肝脏损伤性疾病, 其病理改变特点与酒精性肝病具有相似性, 但患者并无过量饮酒史。非酒精性脂肪性肝病发病机制目前尚不清楚, 目前二次打击假说得到临床的广泛认可, 其核心观点为非酒精性脂肪性肝病发病机制与胰岛素抵抗关系密切, 高胰岛素血症、胰岛素抵抗等作为一次打击, 能促进外周脂肪分解, 导致肝脏出现脂肪沉积, 而氧化代谢产物作为二次打击不仅能够导致脂质过氧化, 而且能够诱导炎性细胞因子活化, 引发脂肪性肝炎或肝纤维化, 因此, 在非酒精性脂肪性肝病治疗中保肝、调脂极为重要。

瑞舒伐他汀作为新型他汀类药物, 与传统他汀类药物一样, 通过影响胆固醇合成限速酶活性控制胆固醇水平, 产生调节血脂作用, 此外, 其还能通

过影响胰岛素抵抗而产生调节血脂作用。瑞舒伐他汀降低血脂效果已经得到广泛证实, 研究显示其具有降血脂效果好、毒副作用小等优点^[8-9]。对于非酒精性脂肪性肝病患者而言, 瑞舒伐他汀不仅能够降血脂, 而且能够避免导致肝功能进一步损伤。但是单用治疗效果仍极为有限, 且现代医学目前尚无特效疗法, 因此, 从中医学对非酒精性脂肪性肝病进行辨证论治, 以中医整体观念为指导, 制定整体性、综合性的治疗方案极为重要。丹栀逍遥丸是以丹栀逍遥散为基础制成的中药制剂, 该处方是由逍遥散加栀子、牡丹皮而成, 是传统疏肝解郁常用方剂, 方中诸药共奏疏肝解郁、清热和血调经之效。研究发现丹栀逍遥丸对非酒精性脂肪性肝病具有一定治疗作用^[10], 但相关作用机制仍不明确。

由于非酒精性脂肪性肝病患者多存在血清转氨酶异常升高, 而且脂肪肝患者的脂肪变性程度与肝功能损害程度具有平行关系, 加之非酒精性脂肪性肝病病理特点为肝实质细胞脂肪变性、脂质堆积, 其发病与脂肪代谢水平具有密切关联, 因此, 本研究将肝功能指标、血脂水平作为观察指标, 以说明丹栀逍遥丸联合瑞舒伐他汀在保肝降酶、改善脂肪代谢方面的作用。本研究结果显示, 治疗组总有效率、肝功能改善效果、血脂调节效果均优于对照组, 说明与西药单独治疗比较, 丹栀逍遥丸与瑞舒伐他汀钙片联合使用能够多靶点、协同地治疗非酒精性脂肪性肝病, 两药合用能够减少脂肪沉积、调节血脂, 对患者预后改善气道具有协同增效效果。

综上所述, 丹栀逍遥丸联合瑞舒伐他汀钙片能够协同治疗非酒精性脂肪性肝病, 改善肝功能指标和血脂水平, 减轻脂肪肝严重程度, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 中华医学会肝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(2006年2月修订) [J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(4): 266-268.
- [2] 迟程, 徐有青. 近年来国内外酒精性肝病诊疗指南摘要 [J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(23): 21.
- [3] 彭丽瑞, 马利平. 胆宁片联合瑞舒伐他汀治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(16): 110.
- [4] 李红阁, 苏和平. 辛伐他汀联合丹栀逍遥散治疗非酒精性脂肪肝 81 例 [J]. 西部中医药, 2017, 30(6): 98-100.
- [5] 中华医学会肝病学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]. 中华内科杂志, 2010, 49(3): 1-3.
- [6] 李军祥, 陈治水, 危北海. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 155-158.
- [7] 张声生, 李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(19): 1706-1710.
- [8] 顾柏红. 瑞舒伐他汀钙片与阿托伐他汀钙片治疗冠心病患者的降脂效果 [J]. 中国处方药, 2017, 15(7): 102-103.
- [9] 杜彪, 谢星星, 张杰, 等. 瑞舒伐他汀治疗中国原发性高胆固醇血症患者疗效与安全性的系统评价 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2016, 42(5): 968-974.
- [10] 周全, 王丽. 丹栀逍遥丸治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪肝 48 例 [J]. 医药卫生: 引文版, 2015, 2(15): 197.