

## 舒肝颗粒联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝的临床研究

罗 瑶<sup>1</sup>, 李文俊<sup>1</sup>, 辛 隽<sup>1</sup>, 陈治莉<sup>2</sup>, 刘 娟<sup>3\*</sup>

1. 成都市公共卫生临床医疗中心 急诊科, 四川 成都 610000

2. 成都市公共卫生临床医疗中心 肝病一科, 四川 成都 610000

3. 川北医学院附属医院 消化内科, 四川 南充 637000

**摘要:** **目的** 探讨舒肝颗粒联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 1 月—2017 年 12 月于成都市公共卫生临床医疗中心确诊并接受治疗的 158 例非酒精性脂肪肝患者作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 79 例。对照组患者口服熊去氧胆酸胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服舒肝颗粒, 1 袋/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的肝功能指标、血脂指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 88.61%、96.20%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -GT) 水平均显著下降, 与治疗前相比, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而治疗后与对照组相比, 治疗组患者的 ALT、AST、 $\gamma$ -GT 水平均明显低于对照组, 组间差异显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 水平均明显下降, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平则明显上升, 组内差异显著 ( $P < 0.05$ ), 而与治疗后的对照组相比, 治疗组患者的 HDL-C、LDL-C、TC、TG 水平明显优于对照组, 组间差异显著 ( $P < 0.05$ )。**结论** 舒肝颗粒联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性脂肪肝具有较好的临床疗效, 可改善患者的肝功能和血脂水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 舒肝颗粒; 熊去氧胆酸胶囊; 非酒精性脂肪肝; 肝功能指标; 血脂指标

**中图分类号:** R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)09 - 2769 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.043

## Clinical study on Shugan Granules combined with ursodeoxycholic acid in treatment of non-alcoholic fatty liver

LUO Yao, LI Wen-jun, XIN Jun, CHEN Zhi-li, LIU Juan

1. Department of Emergency, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610000, China

2. Department of Liver Diseases, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610000, China

3. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Shugan Granules combined with Ursodeoxycholic Acid Capsules in treatment of non-alcoholic fatty liver. **Methods** Patients (158 cases) with non-alcoholic fatty liver in Chengdu Public Health Clinical Medical Center from January 2017 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 79 cases. Patients in the control group were *po* administered with Ursodeoxycholic Acid Capsules, 2 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shugan Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function indexes and blood lipid indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 88.61% and 96.20%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of ALT, AST, and  $\gamma$ -GT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the liver function indexes levels 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 LDL-C, TC, and TG in two groups were significantly decreased, but the levels of HDL-C, TC, and TG in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically

收稿日期: 2019-05-12

作者简介: 罗 瑶 (1981—) 女, 四川仁寿人, 主治医师, 本科, 研究方向为肝病。E-mail: jy963581@163.com

\*通信作者 刘 娟, 女, 主治医师。

significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the blood lipid indexes levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shugan Granules combined with Ursodeoxycholic Acid Capsules has clinical curative effect in nonalcoholic fatty liver, can improve liver function and blood lipid levels in patient, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Shugan granule; Ursodeoxycholic Acid Capsules; non-alcoholic fatty liver; liver function index; blood lipid index

非酒精性脂肪肝是一种以弥漫性肝细胞脂肪变性、甘油三酯蓄积为主要特征的常见慢性肝病,当肝内蓄积脂肪含量超过肝湿质量的5%或脂肪变性累及1/3以上的肝细胞时即形成脂肪肝,病情发展缓慢但与机体的肝胆系统、动脉粥样硬化、血液系统、肥胖、高血脂症均密切相关,会给机体带来极大的伤害<sup>[1]</sup>。熊去氧胆酸作为一种非细胞毒性胆汁酸,对保护线粒体、促进胆酸代谢、稳定肝细胞膜、减轻胆盐毒性、抑制细胞凋亡和调节免疫等具有显著作用,是治疗酒精性、脂肪性肝病的首选药物<sup>[2]</sup>。舒肝颗粒可以调益肝脾冲任,以治肝为中心,养肝、调肝、疏肝、健脾,兼清郁火,稳恒升降之枢,和畅气血阴阳,对肝功能、病理学形态恢复具有一定的疗效<sup>[3]</sup>。为了探讨舒肝颗粒联合熊去氧胆酸胶囊对非酒精性脂肪肝的临床疗效,本研究选取成都市公共卫生临床医疗中心确诊并接受治疗的158例非酒精性脂肪肝患者作为研究对象进行研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月—2017年12月158例于成都市公共卫生临床医疗中心确诊并接受治疗的158例非酒精性脂肪肝患者作为研究对象。其中男80例,女78例;年龄24~69岁,平均年龄(45.27±4.19)岁;病程2~8年,平均病程(5.59±1.05)年。

纳入标准:(1)患者符合非酒精性脂肪肝的诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)患者签订知情同意书,且对本研究使用药物无过敏现象;(3)无药物性肝损伤;(4)近3周内未接受保肝、降酶、降脂药物治疗。

排除标准:(1)心、脑、肝、肾等重大器官疾病者;(2)自身免疫性、酒精性、药物性、病毒性肝炎者;(3)妊娠、哺乳期妇女。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各79例。对照组男39例,女40例;年龄24~65岁,平均年龄(43.19±3.95)岁;病程2~7年,平均病程(4.76±1.13)年。治疗组男41例,女38例;年龄26~69岁,平均年龄(44.27±3.38)岁;病程3~8年,平均病程(4.55±1.04)年。对两组患者年龄、

性别、病程等资料比较无显著差异,具有可比性。

所有患者治疗期间均禁止食用含高胆固醇、三酰甘油的食物,同时运动、戒酒、控制血糖等基础干预。对照组患者口服熊去氧胆酸胶囊(德国洛桑制药有限公司生产,规格250 mg/粒,产品批号161113、170712),2粒/次,3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服舒肝颗粒(昆明中药厂有限公司生产,规格3 g/袋,产品批号651489、571339),1袋/次,2次/d。两组患者连续治疗3个月。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

治愈:实验室指标如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、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、 $\gamma$ -GT、TG、血糖等明显下降,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%~10%;有效:实验室指标如ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GT、TG、血糖等经治疗有所下降,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 肝功能指标** 所有患者治疗前后空腹抽取5 mL肘中静脉血,使用日立7180全自动生化分析仪检测肝功能,包括ALT、AST、 $\gamma$ -GT,所有步骤均按照仪器说明书进行操作。

**1.4.2 血脂水平** 使用日立LABOSPECT 008 AS全自动生化分析仪检测血脂指标,包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、TG水平,所有步骤均按照仪器说明书进行操作。

### 1.5 不良反应观察

对治疗过程中患者出现的不良反应,如稀便或腹泻,食欲不振,精神萎靡等进行记录监测。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,肝功能、

血脂指标用  $t$  检验方法分析；临床疗效、不良反应用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 40 例，显效 20 例，有效 10 例，总有效率为 88.61%；治疗组治愈 46 例，显效 22 例，有效 8 例，总有效率为 96.20%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组肝功能指标比较

治疗后，两组患者 ALT、AST、 $\gamma$ -GT 水平均显

著下降，与治疗前相比，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；而治疗后与对照组相比，治疗组患者的 ALT、AST、 $\gamma$ -GT 水平明显低于对照组，组间比较差异显著 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组血脂指标比较

治疗后，两组患者的 LDL-C、TC、TG 水平均明显下降，HDL-C 水平则明显上升，组内差异显著 ( $P < 0.05$ )，而与治疗后的对照组相比，治疗组患者的 HDL-C、LDL-C、TC、TG 水平明显优于对照组，组间差异显著 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies 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	79	40	20	10	9	88.61
治疗	79	46	22	8	3	96.20*

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 ( $\bar{x} \pm s, n = 79$ )

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 79$ )

组别	观察时间	ALT/(U L <sup>-1</sup> )	AST/(U L <sup>-1</sup> )	$\gamma$ -GT/(U L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	116.15 ± 32.15	72.46 ± 14.23	81.09 ± 14.31
	治疗后	70.51 ± 22.97*	52.19 ± 12.04*	57.38 ± 13.24*
治疗	治疗前	117.34 ± 33.42	75.53 ± 13.45	85.40 ± 12.19
	治疗后	35.08 ± 12.24* <sup>▲</sup>	33.20 ± 11.06* <sup>▲</sup>	35.49 ± 10.68* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血脂指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 79$ )

Table 3 Comparison on blood lipid indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 79$ )

组别	观察时间	TG/(mmol L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	3.15 ± 0.21	6.86 ± 1.32	4.19 ± 0.13	1.29 ± 0.23
	治疗后	1.71 ± 0.17*	4.79 ± 1.42*	3.38 ± 0.19*	3.28 ± 0.38*
治疗	治疗前	3.34 ± 0.32	7.03 ± 1.57	4.30 ± 0.12	1.25 ± 0.20
	治疗后	1.18 ± 0.24* <sup>▲</sup>	4.02 ± 1.16* <sup>▲</sup>	3.09 ± 0.15* <sup>▲</sup>	4.03 ± 0.18* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间，对照组出现腹泻 2 例，头晕 1 例，而治疗组出现食欲不振 1 例，精神萎靡 1 例，治疗结束后 1 周均自行恢复。两组患者不良反应的发生率无显著差异。

## 3 讨论

非酒精性脂肪肝是一种与遗传易感和胰岛素抵

抗密切相关的代谢应激性肝脏损伤，在患者无过量饮酒史的情况下病理学改变与酒精性肝病相似<sup>[6]</sup>。目前对于非酒精性脂肪肝的发病机制尚未清晰，学术界普遍接受的理论是“二次打击”假说，首次打击主要是指胰岛素抵抗、脂类代谢紊乱，胰岛素可以调节血糖，葡萄糖转化糖原储存，当机体葡萄糖过量时，促进脂类分解，加剧胰岛素抵抗；第二次

打击则是氧化应激反应失衡,非酒精性脂肪肝患者由于肝内游离脂肪酸增多,线粒体 $\beta$ 氧化反应不断增强,经过一系列的反应,使得活性氧族含量不断增加,活性氧族通过攻击线粒体呼吸链复合物破坏线粒体结构,加剧脂质代谢障碍,目前认为导致“二次打击”主要因素有糖类、T细胞、脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、肠道益生菌以及脂多糖<sup>[7-8]</sup>。

熊去氧胆酸属于一种非细胞毒性胆汁酸,首先可以促进液态胆固醇晶体复合物形成,抑制肝脏胆固醇的合成,溶解结石中胆固醇;其次增加肝脏过氧化氢酶的活性,减少肝脏脂肪,提高肝脏解毒、抗毒能力,促进肝糖原的蓄积;还可加速胆固醇从胆囊向肠道排泄、清除,并能降低肝脏和血中三酰甘油的水平<sup>[9-10]</sup>,还能促进内源性胆汁酸的分泌,减少重吸收;拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒作用,保护肝细胞膜,并通过降低疏水胆酸的刺激作用的间接抑制,并通过激活糖皮质激素受体直接抑制组织相容性复合体(MHC) I类和II类基因的表达,从而达到调节免疫的作用<sup>[11]</sup>。舒肝颗粒来自经方丹栀逍遥散,主要由当归、白芍、白术、醋香附、柴胡、茯苓、薄荷、栀子、牡丹皮、甘草组成,首重肝脾冲任旨在运转机枢,诸药多入肝脾两脏,以治肝为中心,养肝、调肝、疏肝、健脾,兼清郁火,使气机通畅,升降有节,木达土旺,气血和顺,脏腑功能藏泻有序,以达到疏肝理气,散郁调经之功效<sup>[3]</sup>,可提高超氧化物歧化酶含量,降低丙二醛的含量,平衡氧化应激反应,阻断自由基的链式放大反应,减轻炎症反应,使肝组织和肝功能恢复正常<sup>[12]</sup>。

非酒精性脂肪肝的产生是多因素长期共同作用的结果,单一的治疗方法疗效已不明显,联合治疗是目前临床的首要治疗方法。本研究选取158例非酒精性脂肪肝患者探究熊去氧胆酸胶囊联合舒肝颗粒对非酒精性脂肪肝的临床疗效,结果表明对照组总有效率仅为88.61%,而治疗组则高达96.20%,组间差异显著( $P<0.05$ ),治疗期间,两组患者均出现不同程度的不良反应,但在治疗结束后1周均自行恢复,两组患者不良反应的发生率无显著性差异,这就表明联合治疗的临床疗效更为显著,且用药安全。

研究表明,非酒精性脂肪肝患者血清ALT升高最为常见,常伴有AST升高。非酒精性脂肪肝患者的肝功能生化指标ALT、AST、 $\gamma$ -GT均异常,且随脂肪肝程度加重肝功能生化指标升高越明显,因此

可作为非酒精性脂肪肝筛查预后指标<sup>[13]</sup>。而肝脏作为代谢中心枢纽,其脂肪主要来自于食物,经过水解酶消化后,小肠的上皮上会将TG进行吸收,并进入血液循环之中,进入肝脏后最终将以甘油和脂肪酸的形式存在,脂肪酸在肝细胞内进行线粒体氧化反应,一部分分解,一部分被重新脂化后和载蛋白进行结合,产生低密度脂肪白颗粒,另一部分,因为都出现大量的TG,会导致患者的血脂运输超负荷,进而诱发脂肪肝<sup>[14]</sup>。在本研究中,经过治疗后,血脂指标中LDL-C、TC、TG均有所下降,HDL-C则明显上升,而肝功能指标AST、ALT、 $\gamma$ -GT均显著下降,与治疗前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而与治疗后的对照组相比,治疗组患者的肝功能、血脂指标改善程度明显更多,组间差异显著( $P<0.05$ ),这就表明由于两组药物的作用机制均可以调节氧化应激反应,调节机体免疫,因此联合治疗相比于单药治疗更可有效改善非酒精性脂肪肝患者的血脂和肝功能水平。

综上所述,舒肝颗粒联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性脂肪肝具有较好的临床疗效,可改善患者的肝功能和血脂水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 王梦瑶,黄志军.非酒精性脂肪肝治疗新药研究进展[J].中国临床药理学杂志,2018,34(20):2452-2455.
- [2] 赖悦丰.熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝的临床价值分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(7):977-978.
- [3] 姚济白,李建梅,杨希,等.舒肝颗粒异病同治机理探析[J].云南中医中药杂志,2017,38(4):27-29.
- [4] 罗雨欣,尹凤荣,张晓岚.2017年美国肝病研究学会非酒精性脂肪性肝病的诊断和管理指南解读[J].临床荟萃,2017,32(11):946-948.
- [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] 范建高.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].现代医药卫生,2011,27(5):641-644.
- [7] 张海博,王宇.非酒精性脂肪肝的现代研究进展[J].海南医学,2017,28(10):1651-1653.
- [8] Du D, Shi Y H, Le G W. Oxidative stress induced by high-glucose diet in liver of C57 BL/6 J mice and its underlying mechanism [J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(8): 3833-3839.
- [9] 张晓峰,王立福,白云峰,等.泽泻联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性单纯性脂肪肝疗效观察[J].中华中医

- 药学期刊, 2012, 30(2): 274-276.
- [10] 周云, 张敏丽, 杨百京, 等. 小柴胡汤联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性脂肪肝临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(22): 15-16.
- [11] 宋金荣. 熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(16): 144-145.
- [12] 朱本贵, 李昌平, 单连云, 等. 舒肝颗粒对大鼠酒精性脂肪肝的疗效及其机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(19): 2615-2617.
- [13] 管军, 蒋音. 非酒精性脂肪肝患者肝功能和肝纤维化指标变化 [J]. 肝脏, 2013, 18(5): 321-322.
- [14] 罗荣华, 罗一钧, 杨建林, 等. 非酒精性脂肪肝患者血脂、血糖与肝功能检验的效果对比分析 [J]. 当代医学, 2017, 23(31): 63-65.