肝胆舒康胶囊联合硫普罗宁治疗非酒精性脂肪肝病的临床研究

周 静¹, 黄海英², 李卫国³, 孙贺军¹, 王永辉¹

1. 驻马店市中心医院 药学部, 河南 驻马店 463000

2. 河南中医药大学 药学院, 河南 郑州 450000

3. 驻马店市中心医院 感染性疾病科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨肝胆舒康胶囊联合硫普罗宁治疗非酒精性脂肪肝病的临床疗效。**方法** 选取2019年4月—2020年4月在驻马店市中心医院治疗的非酒精性脂肪肝病116例,根据就诊顺序分为对照组(58例)和治疗组(58例)。对照组口服硫普罗宁片,0.2 g/次,3次/d;治疗组在对照组的基础上口服肝胆舒康胶囊,2 g/次,3次/d。两组患者均经8周治疗。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者中医症候积分及总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酸转移酶(GGT)、胆碱酯酶(CHE)、脂肪素(visfatin)、人瘦素(LEP)、内脂素(apelin)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和胰岛素样生长因子-21(FGF-21)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为81.03%,显著低于治疗组的96.55%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组中医症候积分均显著降低($P < 0.05$),且治疗组比对照组更低($P < 0.05$)。治疗后,两组TC、TG、LDL-C、ALT、AST、GGT、CHE、LEP、Apelin、FGF-21水平均显著降低,而HDL-C、Visfatin和TGF- β 1水平均显著升高($P < 0.05$),且治疗组这些指标水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 肝胆舒康胶囊联合硫普罗宁片治疗非酒精性脂肪肝病可有效改善患者临床症状,利于患者肝功及血脂水平改善,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肝胆舒康胶囊; 硫普罗宁片; 非酒精性脂肪肝病; 中医症候积分; 肝功能; 血脂; 胰岛素样生长因子-21

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1795-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.013

Clinical study on Gandan Shukang Capsules combined with tiopronin in treatment of nonalcoholic fatty liver disease

ZHOU Jing¹, HUANG Hai-ying², LI Wei-guo³, SUN He-jun¹, WANG Yong-hui¹

1. Department of Pharmacy, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

2. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Department of Infectious Diseases, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Gandan Shukang Capsules combined with tiopronin in treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** Patients (116 cases) with nonalcoholic fatty liver disease in Zhumadian Central Hospital from April 2019 to April 2020 were divided into control (58 cases) and treatment (58 cases) groups according with treatment order. Patients in the control group were *po* administered with Tiopronin Tablets, 0.2 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gandan Shukang Capsules on the basis of the control group, 2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the TCM symptom scores, the level of TC, TG, LDL-C, HDL-C, ALT, AST, GGT, CHE, visfatin, LEP, apelin, FGF-21 and TGF- β 1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.03%, which was significantly lower than 96.55% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the TCM symptom scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of TC, TG, LDL-C, ALT, AST, GGT, CHE, LEP, apelin and FGF-21 in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but the level of HDL-C, visfatin, and TGF- β 1 were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes levels in

收稿日期: 2020-06-23

基金项目: 河南中医学院博士科研基金资助项目(BSJJ2015-05)

作者简介: 周 静, 主要从事医院临床药学工作。E-mail: 2330366979@qq.com

the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gandan Shukang Capsules combined with tiopronin in treatment of nonalcoholic fatty liver disease can effectively improve the clinical symptoms, improve the liver function and blood lipid level, which has a certain clinical application value.

Key words: Gandan Shukang Capsules; Tiopronin Tablets; non-alcoholic fatty liver diseases; TCM symptom scores; liver function; blood lipid; FGF-21

非酒精性脂肪性肝病是指酒精作用之外引发的肝细胞脂肪沉积为主的一种代谢临床综合征^[1]。其发病同高血压、血脂紊乱和糖尿病等因素有关，且发病非常隐匿，早期很难发现，随着病情进展可出现上腹胀痛、乏力及食欲不振等症状，严重者可发展为肝纤维化，以至于肝硬化^[1]。硫普罗宁对肝组织及肝细胞均有保护作用^[2]。肝胆舒康胶囊具有清肝理脾、行气化瘀的功效^[3]。本研究对非酒精性脂肪肝病患者在给予硫普罗宁片的同时还给予肝胆舒康胶囊，获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年4月—2020年4月在驻马店市中心医院进行治疗的116例非酒精性脂肪肝病患者为研究对象，均符合非酒精性脂肪肝病诊断标准^[4]。纳入者中男60例，女56例；年龄28~65岁，平均年龄(34.75±1.63)岁；病程1~10年，平均病程(3.57±0.53)年。

排除标准：(1)对药物成分过敏者；(2)合并其他类型肝炎者；(3)伴有精神疾病者；(4)长期酗酒者；(5)正接受其他方案治疗者；(6)伴有肝癌者；(7)严重肝肾功能异常者；(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

硫普罗宁片由国药集团国瑞药业有限公司生产，规格0.1 g/片，产品批号190302；肝胆舒康胶囊由河南润弘制药股份有限公司生产，规格0.5 g/粒，产品批号190307。

1.3 分组及治疗方法

根据就诊顺序分为对照组(58例)和治疗组(58例)，其中对照组中男28例，女30例；年龄28~63岁，平均年龄(34.47±1.43)岁；病程1~8年，平均病程(3.32±0.28)年。治疗组中男32例，女26例；年龄28~65岁，平均年龄(34.92±1.85)岁；病程1~10年，平均病程(3.93±0.74)年。两组患者一般资料间比较差异没有统计学意义，具有可比性。

对照组患者口服硫普罗宁片，0.2 g/次，3次/d；治疗组患者在对照组的基础上口服肝胆舒康胶囊，2 g/次，3次/d。两组患者均经8周治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

治愈：治疗后临床症状、体征基本消失，各项指标显示正常，B超下肝实质及形态显示正常，且疗效指数≥90%；显效：临床症状、体征有所改善，各项指标基本接近正常值，B超下提示脂肪肝程度重度变轻度，中度变为正常，且疗效指数为70%~89%；有效：临床症状、体征稍有好转，B超下提示脂肪肝程度重度变中度，中度变为轻度，疗效指数为69%；无效：临床症状、体征无明显改善甚至加重，B超下提示脂肪肝程度无明显变化，且疗效指数低于30%。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 中医症候积分 对比两组倦怠乏力、胁肋胀痛、便溏便秘、纳呆等中医症候评分^[6]；计分制为0~3分，0分、1分、2分、3分，分别表示无、轻度、中度、重度。

1.5.2 血脂水平 治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL，室温下3 000 r/min离心5 min，取上层血清标本。采用全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酸转移酶(GGT)、胆碱酯酶(CHE)水平。

1.5.3 血清学指标 治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL，室温下3 000 r/min离心5 min，取上层血清标本。采用ELISA法测定内脏脂肪素(visfatin)、人瘦素(LEP)、内脂素(apelin)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、胰岛素样生长因子-21(FGF-21)，试剂盒均购于南京海克尔生物科技有限公司，所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

对可能发生的胃部不适、过敏等药物相关的不

不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0, 两组患者血脂、肝功能、中医症候积分、细胞因子水平比较采用 *t* 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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

治疗后, 对照组治愈 32 例, 显效 9 例, 有效 6 例, 无效 11 例, 临床总有效率为 81.03%。治疗组治愈 45 例, 显效 8 例, 有效 3 例, 无效 2 例, 临床总有效率为 96.55%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组中医症候积分比较

治疗后, 两组中医症候积分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组中医症候积分比对照组降低更明显, 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、LDL-C 水平均显著降低, 而 HDL-C 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血脂水平明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肝功能比较

治疗后, 两组患者 ALT、AST、GGT、CHE 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者肝功能明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者 LEP、apelin、FGF-21 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 而 visfatin、TGF- β 1 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 visfatin、LEP、apelin、FGF-21、TGF- β 1 水平明显优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

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	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	58	32	9	6	11	81.03
治疗	58	45	8	3	2	96.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组中医症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on TCM symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	倦怠乏力积分	胁肋胀痛积分	胁肋胀痛积分	纳呆积分
对照	58	治疗前	2.84 ± 0.44	2.89 ± 0.35	2.88 ± 0.34	2.85 ± 0.28
		治疗后	1.23 ± 0.12*	1.18 ± 0.13*	1.09 ± 0.14*	1.17 ± 0.16*
治疗	58	治疗前	2.86 ± 0.42	2.87 ± 0.36	2.85 ± 0.32	2.88 ± 0.26
		治疗后	0.12 ± 0.05*▲	0.13 ± 0.02*▲	0.14 ± 0.07*▲	0.11 ± 0.06*▲

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)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	6.83 ± 0.45	2.95 ± 0.26	4.95 ± 0.47	1.04 ± 0.12
		治疗后	4.35 ± 0.17*	2.04 ± 0.12*	3.27 ± 0.18*	1.53 ± 0.14*
治疗	58	治疗前	6.81 ± 0.42	2.93 ± 0.28	4.92 ± 0.45	1.02 ± 0.11
		治疗后	2.05 ± 0.13*▲	1.02 ± 0.07*▲	2.08 ± 0.12*▲	2.13 ± 0.17*▲

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4 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on liver function 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)	CHE/(U·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	74.87±9.45	63.79±8.52	72.32±7.35	347.63±11.38
		治疗后	32.65±4.73*	35.47±7.23*	38.64±4.92*	302.57±12.23*
治疗	58	治疗前	74.82±9.47	63.75±8.56	72.36±7.38	347.54±11.35
		治疗后	26.83±4.63*▲	27.42±7.15*▲	31.53±4.83*▲	287.36±12.12*▲

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 indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LEP/(μg·L ⁻¹)	Visfatin/(mg·L ⁻¹)	FGF-21/(μg·L ⁻¹)	Apelin/(mg·L ⁻¹)	TGF-β1/(mg·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	6.76±0.85	3.27±0.26	1.98±0.35	557.52±15.42	135.92±16.53
		治疗后	5.45±0.32*	4.85±0.42*	1.67±0.13*	476.83±13.34*	165.86±17.26*
治疗	58	治疗前	6.72±0.87	3.24±0.23	1.96±0.33	557.48±15.36	135.83±16.48
		治疗后	4.13±0.24*▲	6.72±0.47*▲	1.01±0.07*▲	404.62±13.28*▲	185.27±17.32*▲

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

随着我国经济实力的不断提升,人们的生活水平也逐渐提高,非酒精性脂肪肝的发病率也逐年增加,其发病率高达17%~33%^[7]。硫普罗宁片能够降低肝细胞线粒体中ATP酶活性,对线粒体的结构起到保护作用,从而改善肝功能,此外还有清除自由基的作用^[2]。非酒精性脂肪肝在中医上属于“积聚”“瘀血”等范畴,认为其与情志不遂、饮食不当等因素有关,治疗上多给予疏肝理气、化湿清热等为主^[8]。肝胆舒康胶囊是由茵陈、鳖甲(制)、郁金、大枣、白芍、柴胡及丹参制成的中成药,具有清肝理脾、行气化痰的功效^[3]。因此,本研究对非酒精性脂肪肝患者在给予硫普罗宁片的同时还给予口服肝胆舒康胶囊,获得了满意效果。

apelin是一个重要的脂肪因子,具有促血管生成、介导炎症反应及改善心肌收缩力等作用,有研究指出,在肝硬化小鼠的肝细胞中其含量明显高于健康的小鼠^[9]。visfatin具有抑制炎症因子介导的炎症反应作用,有着胰岛素样功能,可通过调整血糖,发挥降糖调脂的作用^[10]。LEP是一种多肽激素,其不仅对食欲有着抑制作用,还可促进能力消耗和抑制脂肪合成等来调节机体内血脂水平^[11]。TGF-β1在非酒精性脂肪肝的发生、发展过程中具体有着什么作用尚不明确,但有研究显示脂肪肝患者外周

血其含量显著增高,并同病情严重程度相关^[12]。FGF-21为肝脏脂质代谢的一个重要因子,其水平降低可逆转脂肪肝脂肪性变,进而改善血脂水平^[13]。本研究,经治疗,治疗组visfatin、LEP、apelin、TGF-β1、FGF-21水平均明显好于对照组,说明非酒精性脂肪肝患者采用肝胆舒康胶囊联合硫普罗宁片治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外,经治疗,对照组有效率为81.03%,显著低于治疗组的96.55%。经治疗,治疗组中医症候积分明显低于对照组。经治疗,治疗组TC、TG、LDL-C、HDL-C、ALT、AST、GGT、CHE水平均明显好于对照组,说明非酒精性脂肪肝患者采用肝胆舒康胶囊联合硫普罗宁片治疗效果显著。

综上所述,非酒精性脂肪肝患者采用肝胆舒康胶囊联合硫普罗宁片治疗可有效改善患者临床症状,有利于患者肝功及血脂水平改善,改善机体细胞因子水平,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 肖华勇.硫普罗宁治疗青少年非酒精性脂肪肝疗效评价[J].内蒙古中医药,2011,30(4):95-96.
- [3] 张艳,腊胜明,戈士文,等.肝胆舒康胶囊的药理作用[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(1):56-57.
- [4] 中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]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10(1): 1-3.
- [5] 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]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12): 2270-2274.
- [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: 85-89.
- [7] Shanab AA, Scully P, Crosbie O, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in non-alcoholic steatohepatitis: association with Toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(5): 1524-1534.
- [8] 乐琦琦, 刘 晏. 非酒精性脂肪肝的临床和药理研究进展 [J]. 中成药, 2014, 36(2): 371-376.
- [9] 蔡怀阳, 李运泽, 李 莉, 等. 血浆内脏脂肪素与非酒精性脂肪性肝病患者内脏脂肪厚度的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(11): 1564-1568.
- [10] 曲洪林, 白咸勇, 王 东, 等. Visfatin 在非酒精性脂肪性肝病发展过程中的表达及意义 [J]. 生命科学研究, 2012, 16(6): 511-515.
- [11] 杨朝菊, 霍丽静, 王树松. 高脂血症、糖尿病患者血清摄食抑制因子-1、脂联素和瘦素水平及其相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(6): 1374-1376.
- [12] 沈 毅, 罗春梅. 转化生长因子 $\beta 1$ 及其受体在非酒精性脂肪肝组织中表达的临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2009, 6(17): 1431-1432.
- [13] 田 媛, 谭莉莉, 王玉冰, 等. 非酒精性脂肪肝患者血浆成纤维细胞生长因子 21 水平与肥胖、脂代谢及胰岛素抵抗的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15): 3761-3763.